

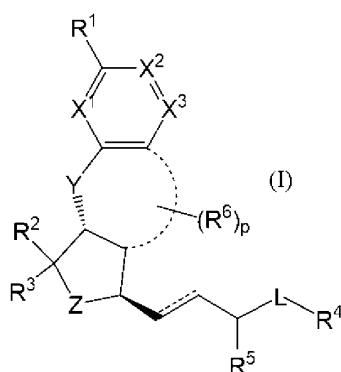
明 細 書

発明の名称：三環性化合物

技術分野

[0001] 本開示は、以下の一般式（I）

[化1]



（式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。）で示される化合物又はその塩（以下、本発明化合物と略記することがある。）に関する。

背景技術

[0002] プロスタグランジンは、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、その作用は、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用又は利尿作用等を有していることが知られている。また、PGE（プロスタグランジンE）受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かっている。現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、EP1、EP2、EP3及びEP4と呼ばれている（非特許文献1）。

ところで、三環性化合物に関する非特許文献2及び非特許文献3が知られている。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（Journal

of Biological Chemistry)、第282巻、第16号、11613-11617頁

非特許文献2: フィトケミストリー (Phytochemistry)、第16巻、第4号、494-495頁

非特許文献3: ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、第64巻、第17号、6380-6386頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明の課題は、EP3作動活性を有する化合物を提供することにある。

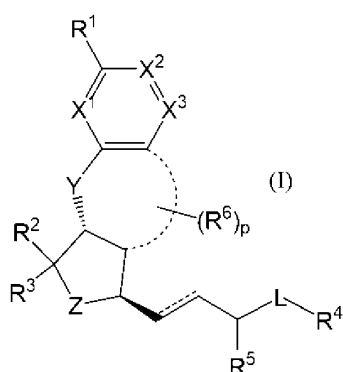
課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、前記課題を解決するため鋭意検討した結果、以下に示す化合物が、強力なEP3作動活性を有することを見出した。

[0006] 本発明は、例えば以下の態様である。

[1] 一般式(1)

[化2]



[式中、

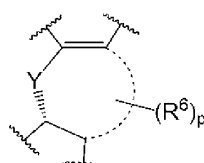
R^1 は、 COOH 、 COOR^{11} 、 $\text{CONHSO}_2\text{R}^{12}$ 又はテトラゾリルを表し、

R^{11} は、C1～6アルキルを表し、

R^{12} は、C1～6アルキル又はフェニルを表し、該フェニルは1～5個の、(1)ハロゲン又は(2)C1～4アルキルで置換されていてもよく、

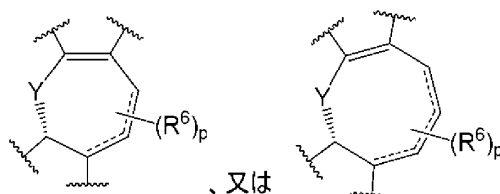
X^1 、 X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、N、CH又は CR^{21} を表し、
 複数の R^{21} は、それぞれ独立して、(1)ハロゲン、(2)C1～4アルキル、
 (3)C1～4ハロアルキル、(4) $-(CH_2)_t-$ (C3～4飽和炭素環)、又は(5)1～3個のハロゲンで置換されていてもよいビニルを表し、
 t は0又は1の整数を表し、

[化3]



は、

[化4]



、又は

を表し、

R^6 は、(1)ハロゲン、(2)C1～4アルキル、(3)C1～4ハロアルキル、又は(4) $-(CH_2)_q-$ (C3～4飽和炭素環)を表し、
 q は0又は1の整数を表し、
 p は0～3の整数を表し、

複数の R^6 は、それぞれが結合する炭素原子と一緒に、1～6個のハロゲンで置換されていてもよいC3～4飽和炭素環を形成してもよく、

Yは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)ハロゲン、(3)C1～4アルキル、又は(4)C1～4ハロアルキルを表し、

R^2 及び R^3 は結合する炭素原子と一緒に、1～6個のハロゲンで置換されていてもよいC3～4飽和炭素環を形成してもよく、

Zは、 CHR^{10} 、又は酸素原子を表し、

R^{10} は、水素原子、ハロゲン、水酸基、又はメトキシ基を表し、

L は、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{L1}-$ 、 $-CR^{L2}R^{L3}-$ 、又は $-C(=CH_2)-$ を表し、

R^{L1} は、(1) ハロゲン、(2) $C1\sim4$ アルキル、(3) $C1\sim4$ ハロアルキル、(4) $C2\sim4$ アルケニル、(5) $C2\sim4$ ハロアルケニル、(6) $C2\sim4$ アルキニル、又は(7) $C2\sim4$ ハロアルキニルを表し、

R^{L2} 及び R^{L3} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) $C1\sim4$ アルキル、(3) $C1\sim4$ ハロアルキル、(4) $C2\sim4$ アルケニル、(5) $C2\sim4$ ハロアルケニル、(6) $C2\sim4$ アルキニル、(7) $C2\sim4$ ハロアルキニル、又は(8) 水酸基を表し、又は

R^{L2} 及び R^{L3} は、結合する炭素原子と一緒に、(1) $1\sim10$ 個のハロゲンで置換されていてもよい $C3\sim6$ 飽和炭素環、又は(2) $1\sim8$ 個のハロゲンで置換されていてもよい $3\sim6$ 員飽和ヘテロ環を形成してもよく、

R^4 は、(1) $1\sim5$ 個の R^{41} で置換されていてもよい $C3\sim7$ アルキル、(2) $1\sim5$ 個の R^{42} で置換されていてもよい $C3\sim7$ アルケニル、(3) $1\sim5$ 個の R^{43} で置換されていてもよい $C3\sim7$ アルキニル、(4) $1\sim5$ 個の R^{44} で置換されていてもよい $C2\sim6$ アルコキシ、(5) Cyc^1 又は(6) $-O-Cyc^1$ を表し、

R^4 が $1\sim5$ 個の R^{41} で置換されていてもよい $C3\sim7$ アルキルを表すとき、該 $C3\sim7$ アルキル中の1 個の炭素原子は酸素原子で置き換わっていてもよく、

R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、及び R^{44} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) $C3\sim6$ 炭素環、又は(3) $3\sim6$ 員ヘテロ環を表し、該 $C3\sim6$ 炭素環及び $3\sim6$ 員ヘテロ環は、 $1\sim10$ 個の(1) ハロゲン、又は(2) $C1\sim2$ アルキルで置換されていてもよく、

Cyc^1 は、(1) $1\sim5$ 個の R^{51} で置換されていてもよい $C5\sim10$ 炭素環、又は(2) $1\sim5$ 個の R^{52} で置換されていてもよい $5\sim10$ 員ヘテロ環を表し、

R^{51} 及び R^{52} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C 1～4 アルキル、(3) C 1～4 ハロアルキル、(4) C 2～4 アルケニル、(5) C 2～4 ハロアルケニル、(6) C 2～4 アルキニル、(7) C 2～4 ハロアルキニル、(8) C 1～4 アルコキシ、(9) C 1～4 ハロアルコキシ、(10) 水酸基、(11) C 3～6 飽和炭素環、又は(12) 3～6 員飽和ヘテロ環を表し、

R^{L1} 及び R^{51} は、結合する炭素原子と一緒に、(1) C 3～6 飽和炭素環、又は(2) 3～6 員飽和ヘテロ環を形成してもよく、

R^5 は、水素原子、又は水酸基を表し、

複数の R^6 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{51} 、及び R^{52} は同じでも異なってもよく、

[化5]



は、一重結合又は二重結合を表し、ただし隣り合う

[化6]



は同時に二重結合をとらず、

[化7]



は紙面の向こう側（すなわち α 配置）に結合していることを表し、

[化8]



は紙面の手前側（すなわち β 配置）に結合していることを表し、

式中、不斉原子に結合する、

[化9]



は、特に指示しない限り、 α 配置、 β 配置、又はそれらの任意の比率の混合物であることを表す。]

で示される化合物又はその塩。

[2] X^1 、 X^2 及び X^3 が、それぞれ独立して、 CH 又は CR^{21} である、[1]に記載の化合物又はその塩。

[3] Y が酸素原子である、[1]又は[2]に記載の化合物又はその塩。

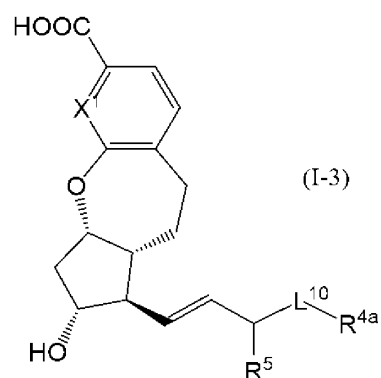
[4] R^4 が、1～3個の R^{41} で置換されていてもよい $C_3\sim 7$ アルキル、1～3個の R^{42} で置換されていてもよい $C_3\sim 7$ アルケニル、又は Cyc^1 である、[1]～[3]のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

[5] Z が CHR^{10} であり、 R^{10} が水酸基である、[1]～[4]のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

[6] R^1 が $COOH$ である、[1]～[5]のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

[7] 一般式(1)が一般式(1-3)

[化10]



[式中、 L^{10} は $-CHR^{L1}-$ 又は $-CR^{L2}R^{L3}-$ を表し、 R^{4a} は、1～3個の R^{41} で置換されていてもよい $C_3\sim 7$ アルキル、1～3個の R^{42} で置換されていてもよい $C_3\sim 7$ アルケニル、又は Cyc^1 を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。]で示される、[1]に記載の化合物又はその塩。

[8] 一般式(1)で示される化合物又はその塩が、

(1) (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3R, 4S) -

4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル]-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(2) (1R, 2R, 3aS, 10aR)-5-フルオロ-1-[(1E)-4-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル]-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(3) (1R, 2R, 3aS, 10aR)-1-{(1E, 3ξ)-3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル}-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(4) (1R, 2R, 3aS, 10aR)-1-{(1E, 3ξ)-3-[1-(2, 5-ジフルオロフェニル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル}-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(5) (1R, 2R, 3aS, 10aR)-5-クロロ-1-[(1E, 3ξ)-4-(2, 6-ジフルオロフェニル)-4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(6) (1R, 2R, 3aS, 10aR)-1-{(1E, 3ξ)-3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル}-2-ヒドロキシ-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(7) (1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 1 - [(1 E, 3 ξ, 4 ξ) - 4 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 - オクテン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(8) (1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 - [(1 E, 4 S) - 7, 8, 8 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1, 7 - オクタジエン - 1 - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(9) (1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 - [(1 E, 4 S) - 8, 8, 8 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 - オクテン - 1 - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(10) (1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - [(1 E, 4 ξ) - 4 - ヒドロキシ - 4, 7 - ジメチル - 1 - オクテン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(11) (1 R, 3 a S, 1 O a R) - 5 - フルオロ - 1 - [(1 E, 3 ξ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 4 - フェニル - 1 - ペンテン - 1 - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(12) (1 R, 3 a S, 1 O a R) - 1 - { (1 E, 3 ξ) - 3 - [1 - (2 - フルオロフェニル) シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - プロペン - 1 - イル } - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(13) (1 R, 3 a S, 1 O a R) - 5 - クロロ - 1 - { (1 E, 3 ξ) - 3 - [1 - (2 - フルオロフェニル) シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ -

1-プロペン-1-イル} -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、
(14) (1R, 3aS, 10aR) -5-クロロ-1-[(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-メチレン-1-ヘキセン-1-イル] -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(15) (1R, 3aS, 10aR) -5-クロロ-1-[(1E, 3ξ, 4S)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル] -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(16) (1R, 3aS, 10aR) -5-クロロ-1-[(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-3-(3-フェニル-3-オキセタニル)-1-プロペン-1-イル] -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(17) (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2, 5-ジフルオロ-1-[(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニル-1-ペンテン-1-イル] -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(18) (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2, 5-ジフルオロ-1-[(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-3-(3-フェニル-3-オキセタニル)-1-プロペン-1-イル] -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(19) (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-クロロ-5-フルオロ-1-{(1E, 3ξ)-3-[3-(2-フルオロフェニル)-3-オキセタニル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(20) (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-クロロ-5-フルオロ-1- { (1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3- [(2ξ) - 2-フェニル-2-オキセタニル] - 1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(21) (1R, 3aR, 10aR) - 1- [(1E, 3ξ, 4S) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-1-イル] - 5-メチル-1, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-b] [1] ベンゾオキセピン-6-カルボン酸、

(22) (1R, 3aR, 10aR) - 1- [(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3- (1-フェノキシシクロブチル) - 1-プロペン-1-イル] - 5-メチル-1, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-b] [1] ベンゾオキセピン-6-カルボン酸、

(23) (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-1- { (1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3- [1- (2-メチルフェニル) シクロプロピル] - 1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、もしくは

(24) (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1- [(1E, 3R) - 3-ヒドロキシ-3- (1-フェニルシクロプロピル) - 1-プロペン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

又はその塩である、[1]に記載の化合物又はその塩。

[9] [1] ~ [8] のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を含有する医薬組成物。

[10] [1] ~ [8] のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を含有するEP3作動剤。

[11] 心筋梗塞、排尿障害、緑内障の疾患の予防及び／又は治療において

使用するための、〔 9 〕に記載の医薬組成物又は〔 1 0 〕に記載のE P 3 作動剤。

〔 1 2 〕〔 1 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を含有する、腎疾患の予防及び／又は治療剤。

〔 1 3 〕腎疾患が慢性腎臓病である〔 1 2 〕に記載の剤。

〔 1 4 〕慢性腎臓病が、糖尿病性腎臓病、腎硬化症、I g A腎症、G B M腎炎、A N C A関連腎炎、メサングウム増殖性腎炎、ループス腎炎、微小変型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、アルポート症候群、又は多発性嚢胞腎である、〔 1 3 〕に記載の剤。

〔 1 5 〕腎疾患が急性腎障害である、〔 1 2 〕に記載の剤。

〔 1 6 〕急性腎障害が、臓器外科手術に伴う急性腎障害、敗血症に伴う急性腎障害、腎移植に伴う急性腎障害、横紋筋融解症に伴う急性腎障害、造影剤腎症、又は薬剤性腎障害である、〔 1 5 〕に記載の剤。

〔 1 7 〕〔 1 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物又はその塩の有効量を哺乳動物（好ましくは、それを必要とする患者）に投与することを特徴とする、腎疾患の予防及び／又は治療方法。

〔 1 8 〕腎疾患の予防及び／又は治療において使用するための、〔 1 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

〔 1 9 〕腎疾患の予防及び／又は治療剤を製造するための、〔 1 〕～〔 8 〕のいずれか一項に記載の化合物、又はその塩の使用。

〔 2 0 〕腎疾患の予防及び／又は治療において使用するための、〔 9 〕に記載の医薬組成物又は〔 1 0 〕に記載のE P 3 作動剤。

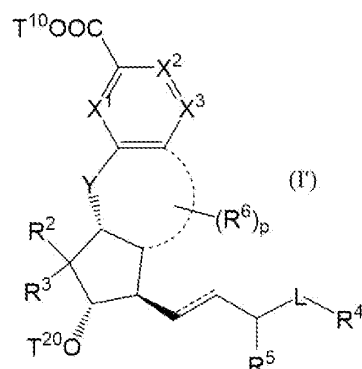
〔 2 1 〕腎疾患の予防及び／又は治療剤を製造するための、〔 9 〕に記載の医薬組成物又は〔 1 0 〕に記載のE P 3 作動剤。

〔 2 2 〕〔 1 〕～〔 8 〕のいずれかに記載の化合物又はその塩を製造する方法であって、

下記工程：

一般式（I'）

[化11]



[式中、

T^{10} は水素原子または R^{11} であり、 T^{20} は水素原子または水酸基の保護基であり、 T^{10} 及び T^{20} は同時に水素原子ではなく、その他の記号は一般式(Ⅰ)における定義と同じ意味を表す。]

で示される化合物を加水分解反応及び／又は脱保護反応に付す工程、を含む、上記製造方法。

[2 3] 下記工程：

(A) 一般式(Ⅰ') ($T^{10}=R^{11}$ 、 T^{20} =水素)で示される化合物を加水分解反応に付す工程、

を含む、一般式(Ⅰ)の化合物($R^1=COOH$ 、 $Z=CHR^{10}$ 、 R^{10} =水酸基)又はその塩を製造するための[2 2]記載の製造方法。

発明の効果

[0007] 本発明化合物は、強力なEP3作動活性を有するため、EP3受容体に関して発症する腎疾患その他の疾患の予防及び／又は治療に有用である。

発明を実施するための形態

[0008] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明において、C1～6アルキルには、直鎖状又は分岐鎖状のC1～6アルキルが含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペン

チル、及びそれらの異性体が挙げられる。

本発明において、ハロゲンには、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素が含まれる。

本発明において、C 1～4 アルキルには、直鎖状又は分岐鎖状のC 1～4 アルキルが含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、及びそれらの異性体が挙げられる。

本発明において、C 1～2 アルキルとは、メチル又はエチルを意味する。

本発明において、C 3～4 飽和炭素環とは、例えば、シクロプロパン及びシクロブタンが挙げられる。

[0009] 本発明において、C 1～4 ハロアルキルとは、直鎖状又は分岐鎖状のC 1～4 アルキル基の任意の水素原子が1個以上のハロゲン原子によって置換された基をいい、例えば、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、ペンタフルオロエチル、1-フルオロプロピル、2-クロロプロピル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、4-ブロモブチル、及びそれらの異性体が挙げられる。

[0010] 本発明において、C 2～4 アルケニルとは、直鎖状又は分岐鎖状のC 2～4 アルケニルが含まれ、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、及びそれらの異性体が挙げられる。

本発明において、C 2～4 ハロアルケニルとは、直鎖状又は分岐鎖状のC 2～4 アルケニル基の任意の水素原子が1個以上のハロゲン原子によって置換された基をいい、例えば、1-フルオロエテニル、2-フルオロエテニル、2-クロロエテニル、トリフルオロエテニル、1-フルオロプロペニル、2-クロロプロペニル、3-フルオロプロペニル、3-クロロプロペニル、4, 4, 4-トリフルオロブテニル、4-ブロモブテニル、及びそれらの異性体が挙げられる。

[0011] 本発明において、C 2～4 アルキニルとは、直鎖状又は分岐鎖状のC 2～4 アルキニル基が含まれ、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、及びそれらの異性体が挙げられる。

本発明において、C 2～4 ハロアルキニルとは、直鎖状又は分岐鎖状のC 2～4 アルキニル基の任意の水素原子が1個以上のハロゲン原子によって置換された基をいい、例えば、1-フルオロエチニル、2-フルオロエチニル、2-クロロエチニル、1-フルオロプロピニル、2-クロロプロピニル、3-フルオロプロピニル、3-クロロプロピニル、4, 4, 4-トリフルオロブチニル、4-ブロモブチニル、及びそれらの異性体が挙げられる。

[0012] 本発明において、C 3～6 飽和炭素環とは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、及びシクロヘキサンが挙げられる。

[0013] 本発明において、3～6員飽和ヘテロ環とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む3～6員の飽和ヘテロ環をいい、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、チイラン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアンが挙げられる。

[0014] 本発明において、C 3～7 アルキルとは、直鎖状又は分岐鎖状のC 3～7 アルキルが含まれ、例えば、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1

ーメチルブチル、1ーエチルプロピル、1, 1ージメチルプロピル、1, 2ージメチルプロピル、2ーメチルブチル、3ーメチルブチル、2, 2ージメチルプロピル、1ーメチルペンチル、1ーエチルブチル、2ーエチルブチル、1ーエチルー1ーメチルプロピル、1ーエチルー2ーメチルプロピル、1, 1ージメチルブチル、1, 2ージメチルブチル、1, 3ージメチルブチル、2ーメチルペンチル、3ーメチルペンチル、4ーメチルペンチル、2, 3ージメチルブチル、1ーメチルヘキシル、1ーエチルペンチル、2ーエチルペンチル、1ープロピルブチル、2ーメチルー3ーヘキシル、1, 2ージメチルペンチル、1, 3ージメチルペンチル、1, 4ージメチルペンチル、1ーエチルー1ーメチルブチル、1ーメチルー2ーエチルブチル、1ーエチルー2ーメチルブチル、1ーエチルー3ーメチルブチル、1, 1ージメチルペンチル、1, 1, 3ートリメチルブチル、1, 1ージエチルプロピル、2ーメチルヘキシル、3ーメチルヘキシル、4ーメチルヘキシル、5ーメチルヘキシル、3ーエチルペンチル、及びそれらの異性体が挙げられる。

[0015] 本発明において、C 3～5 アルキルとは、直鎖状又は分岐鎖状のC 3～5 アルキルが含まれ、例えば、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1ーメチルブチル、1ーエチルプロピル、1, 1ージメチルプロピル、1, 2ージメチルプロピル、2ーメチルブチル、3ーメチルブチル、2, 2ージメチルプロピル、及びそれらの異性体が挙げられる。

[0016] 本発明において、C 3～7 アルケニルとは、直鎖状又は分岐鎖状のC 3～7 アルケニルが含まれ、例えば、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、イソプロペニル、イソブテニル、1ーメチルブテニル、1ーエチルプロペニル、1, 1ージメチルプロペニル、1, 2ージメチルプロペニル、2ーメチルブテニル、3ーメチルブテニル、1ーメチルペンテニル、1ーエチルブテニル、2ーエチルブテニル、1ーエチルー1ーメチルプロペニル、1ーエチルー2ーメチルプロペニル、1, 1ージメチルブテニル、1, 2ージメチルブテニル、1, 3ージメチルブテニル、2ーメチルペ

ンテニル、3-メチルペンテニル、4-メチルペンテニル、2, 3-ジメチルブテニル、1-メチルヘキセニル、1-エチルペンテニル、2-エチルペンテニル、1-プロピルブテニル、2-メチル-3-ヘキセニル、1, 2-ジメチルペンテニル、1, 3-ジメチルペンテニル、1, 4-ジメチルペンテニル、1-エチル-1-メチルブテニル、1-メチル-2-エチルブテニル、1-エチル-2-メチルブテニル、1-エチル-3-メチルブテニル、1, 1-ジメチルペンテニル、1, 1, 3-トリメチルブテニル、1, 1-ジエチルプロペニル、2-メチルヘキセニル、3-メチルヘキセニル、4-メチルヘキセニル、5-メチルヘキセニル、3-エチルペンテニル、及びそれらの異性体が挙げられる。

[0017] 本発明において、C 3～5 アルケニルとは、直鎖状又は分岐鎖状のC 3～5 アルケニルが含まれ、例えば、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、イソプロペニル、イソブテニル、1-メチルブテニル、1-エチルプロペニル、1, 1-ジメチルプロペニル、1, 2-ジメチルプロペニル、2-メチルブテニル、3-メチルブテニル、及びそれらの異性体が挙げられる。

[0018] 本発明において、C 3～7 アルキニルとは、直鎖状又は分岐鎖状のC 3～7 アルキニルが含まれ、例えば、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、1-メチルブチニル、1-エチルプロピニル、1, 1-ジメチルプロピニル、2-メチルブチニル、3-メチルブチニル、1-メチルペンチニル、1-エチルブチニル、2-エチルブチニル、1-エチル-1-メチルプロピニル、1, 1-ジメチルブチニル、1, 2-ジメチルブチニル、2-メチルペンチニル、3-メチルペンチニル、4-メチルペンチニル、1-メチルヘキシニル、1-エチルペンチニル、2-エチルペンチニル、1-プロピルブチニル、2-メチル-3-ヘキシニル、1, 2-ジメチルペンチニル、1, 3-ジメチルペンチニル、1, 4-ジメチルペンチニル、1-エチル-1-メチルブチニル、1-メチル-2-エチルブチニル、1-エチル-2-メチルブチニル、1, 1-ジメチルペンチニル、1, 1-ジエチルプロピニル、2-メチルヘキシニル、3-メチルヘキシニル、4-メチ

ルヘキシニル、5-メチルヘキシニル、3-エチルペンチニル、及びそれらの異性体が挙げられる。

[0019] 本発明において、C 2～6 アルコキシとは、直鎖状又は分岐鎖状のC 2～6 アルコキシ基が含まれ、例えば、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシが挙げられる。

本発明において、C 1～4 アルコキシとは、直鎖状又は分岐鎖状のC 1～4 アルコキシ基が含まれ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ、及びそれらの異性体が挙げられる。

本発明において、C 1～4 ハロアルコキシとは、直鎖状又は分岐鎖状のC 1～4 アルコキシ基の任意の水素原子が1個以上のハロゲン原子によって置換された基をいい、例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、フルオロメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジブロモメトキシ、2-クロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、3-ブロモプロポキシ、3-クロロプロポキシ、2, 3-ジクロロプロポキシ、1-フルオロブトキシ、4-フルオロブトキシ、1-クロロブトキシが挙げられる。

[0020] 本発明において、C 3～6 炭素環とは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼンが挙げられる。

[0021] 本発明において、3～6 員ヘテロ環とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む3～6 員のヘテロ環をいい、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェン、チオピラン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、チアジアゾ

ール、チアジン、チアジアジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアンが挙げられる。

[0022] 本発明において、C 5 ~ 1 0 炭素環とは、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、

スピロ〔4. 4〕ノナン、スピロ〔4. 5〕デカンが挙げられる。

[0023] 本発明において、5～10員ヘテロ環とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む5～10員のヘテロ環をいい、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキ

サゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、

ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ〔4. 4〕ノナン、オキサザスピロ〔4. 4〕ノナン、ジオキサスピロ〔4. 4〕ノナン、アザスピロ〔4. 5〕デカン、チアスピロ〔4. 5〕デカン、ジチアスピロ〔4. 5〕デカン、ジオキサスピロ〔4. 5〕デカン、オキサザスピロ〔4. 5〕デカンが挙げられる。

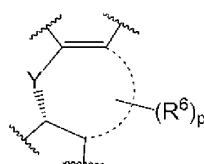
[0024] 本発明において、C 5～6炭素環とは、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼンが挙げられる。

本発明において、5～6員ヘテロ環は、例えば、イソオキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、イミダゾリジン、イミダゾリン、オキサジアジン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサゾール、オキサチアン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチオラン、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアゾール、ジヒドロチオピラン、ジヒドロチオフエン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピラン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリダジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロフラザン、ジヒドロフラン、チアジアジン、チアジアゾール、チアジン、チアゾール、チオピラン、チオフエン、チオモルホリン、テトラゾール、テトラゾリジン、テトラゾリン、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリダジン

、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロフラン、
 トリアゾール、トリアゾリジン、トリアゾリン、パーヒドロピリダジン、パ
 ーヒドロピリミジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピ
 ラゾリジン、ピラゾリン、ピラン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピ
 ロール、ピロリジン、ピロリン、フラザン、フラン、モルホリンが挙げられ
 る。

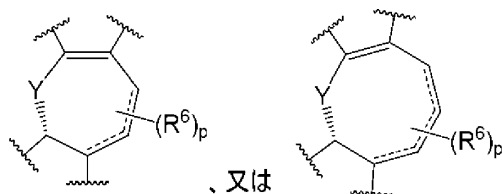
[0025] 本発明において、各一般式における以下の部分構造

[化12]



は、

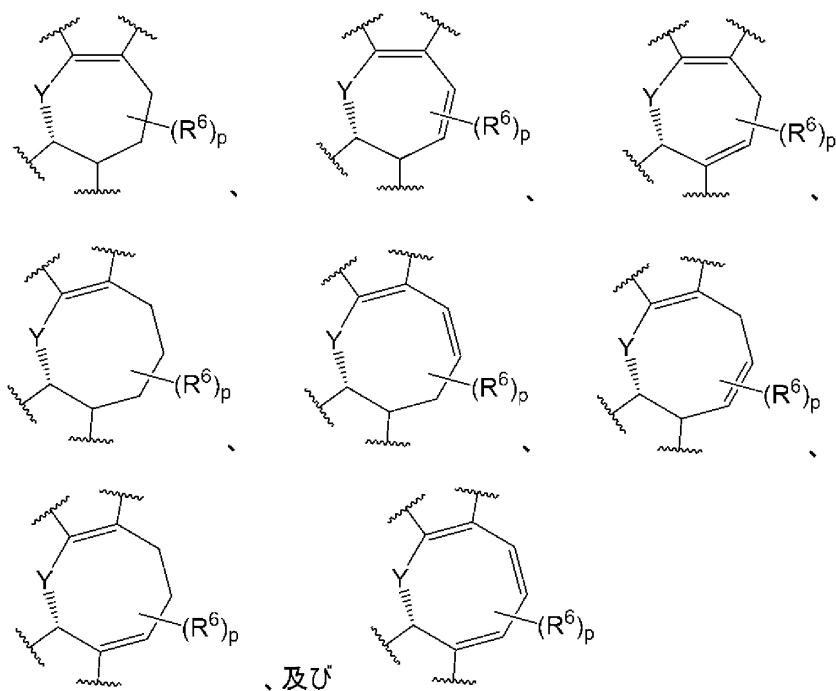
[化13]



を表し、

該部分構造には、例えば、

[化14]



が含まれる。

[0026] 本発明において、 R^1 としては、 COOH が好ましい。本発明において、 R^{11} としては、 $\text{C}1\sim2$ アルキルが好ましい。

本発明において、 R^{12} としては、 $\text{C}1\sim6$ アルキルが好ましく、 $\text{C}1\sim2$ アルキルがより好ましく、メチルがさらに好ましい。

本発明において、 X^1 としては、 CH 又は CR^{21} が好ましく、 CR^{21} がより好ましい。

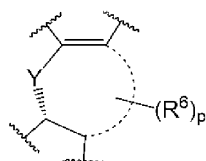
本発明において、 X^2 としては、 CH 又は CR^{21} が好ましく、 CH がより好ましい。

本発明において、 X^3 としては、 CH 又は CR^{21} が好ましく、 CH がより好ましい。

本発明において、 R^{21} としては、(1) ハロゲン、(2) $\text{C}1\sim4$ アルキル、又は(3) ビニルが好ましく、ハロゲン、又はメチルがより好ましい。

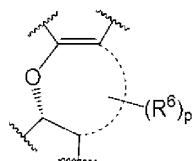
[0027] 本発明において、一般式(1)中の以下の部分構造

[化15]



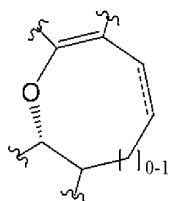
としては、

[化16]



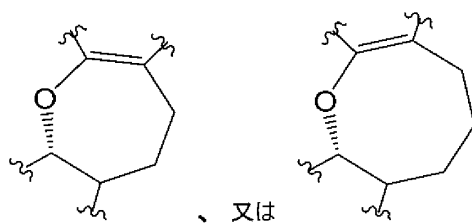
が好ましく、

[化17]



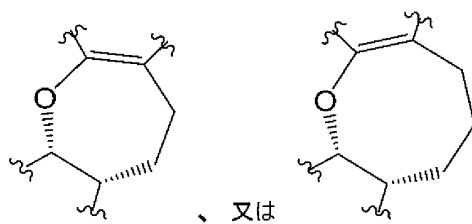
がより好ましく、

[化18]



がさらに好ましく、

[化19]



が特に好ましい。

[0028] 本発明において、 R^6 としてはC 1～4 アルキルが好ましく、メチルがより好ましい。

本発明において、 p としては0が好ましい。

本発明において、 Y としては酸素原子が好ましい。

本発明において、 R^2 としては水素原子が好ましい。

本発明において、 R^3 としては水素原子が好ましい。

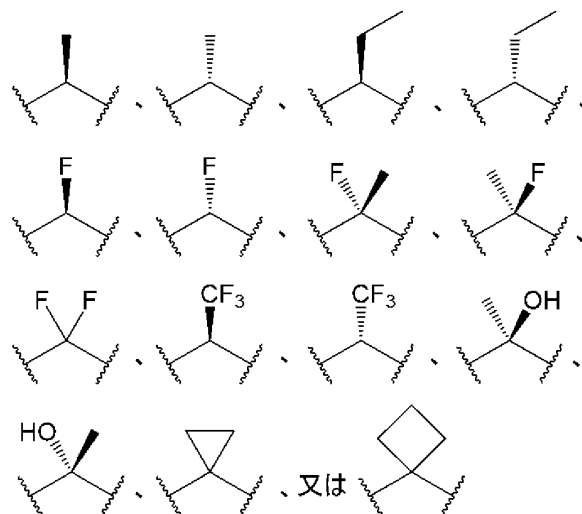
本発明において、 Z としては $CH R^{10}$ が好ましい。

本発明において、 R^{10} としては水酸基が好ましい。

本発明において、 L としては $-CH R^{L1}-$ 又は $-C R^{L2} R^{L3}-$ が好ましく、 $-C R^{L2} R^{L3}-$ がより好ましい。

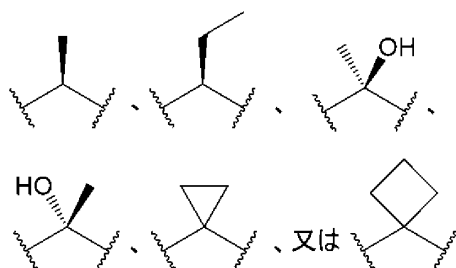
[0029] 本発明において、 L としては、

[化20]



も好ましく、

[化21]



がより好ましい。

[0030] 本発明において、 R^{L1} としては、(1) ハロゲン、(2) C 1～4 アルキル、又は(3) C 1～4 ハロアルキルが好ましく、C 1～4 アルキルがより好ましく、メチル、又はエチルがさらに好ましい。

本発明において、 R^{L2} としては、(1) ハロゲン、(2) C 1～4 アルキル、(3) C 1～4 ハロアルキル、又は(4) 水酸基が好ましく、C 1～4 アルキル、又は水酸基がより好ましい。

本発明において、 R^{L3} としては、(1) ハロゲン、(2) C 1～4 アルキル、(3) C 1～4 ハロアルキル、又は(4) 水酸基が好ましく、ハロゲン、又は水酸基がより好ましい。

また、本発明において、 R^{L2} 及び R^{L3} が結合する炭素原子と一緒になって環を形成する場合、当該環としては、C 3～6 飽和炭素環が好ましく、C 3～4 飽和炭素環がより好ましく、シクロブタンがさらに好ましい。

[0031] 本発明において、 R^4 としては、(1) 1～5 個の R^{41} で置換されていてもよいC 3～7 アルキル、(2) 1～5 個の R^{42} で置換されていてもよいC 3～7 アルケニル、又は(3) Cyc¹が好ましい。 R^4 としては、(1) 1～3 個の R^{41} で置換されていてもよいC 3～7 アルキル、(2) 1～3 個の R^{42} で置換されていてもよいC 3～7 アルケニル、又は(3) Cyc¹が好ましい。 R^4 としては、(1) 1～3 個の R^{41} で置換されていてもよいC 3～5 アルキル、(2) 1～3 個の R^{42} で置換されていてもよいC 3～5 アルケニル、又は(3) Cyc¹がより好ましい。

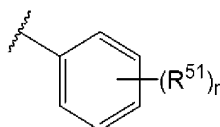
本発明において、 R^{41} および R^{42} は、それぞれ独立して、ハロゲンが好まし

い。

[0032] 本発明において、 Cyc^1 としては(1) 1～5個の R^{51} で置換されていてもよいC 5～6炭素環、又は(2) 1～5個の R^{52} で置換されていてもよい5～6員ヘテロ環が好ましく、(1) 1～5個の R^{51} で置換されていてもよいフェニル、(2) 1～3個の R^{52} で置換されていてもよいチオフエン、又は(3) 1～4個の R^{52} で置換されていてもよいピリジンがより好ましく、1～5個の R^{51} で置換されていてもよいフェニルがさらに好ましく、1～3個のハロゲンで置換されていてもよいフェニルが特に好ましい。

[0033] 本発明において、 Cyc^1 としては、

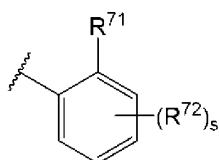
[化22]



(式中、 r は0～5の整数を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。

)も好ましく、

[化23]



(式中、 R^{71} は(1) ハロゲン又は(2) C 1～4 アルキルを表し、 R^{72} は(1) ハロゲン又は(2) C 1～4 アルキルを表し、 s は0又は1の整数を表す。)

がより好ましい。

[0034] 本発明において、 R^{71} としてはハロゲンが好ましい。

本発明において、 R^{72} としてはハロゲンが好ましい。

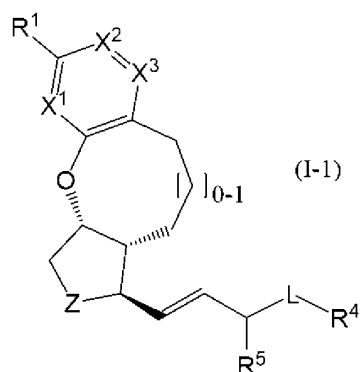
本発明において、 r としては0～2の整数が好ましい。

本発明において、 R^{51} としては、(1) ハロゲン、(2) C 1～4 アルキル、又は(3) C 1～4 ハロアルキルが好ましく、ハロゲンがより好ましい。

本発明において、 R^{52} としては、(1) ハロゲン、(2) C 1～4 アルキル、又は(3) C 1～4 ハロアルキルが好ましく、ハロゲンがより好ましい。

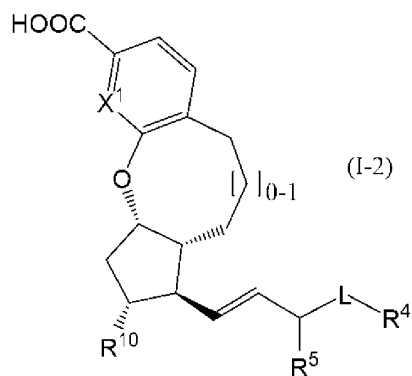
[0035] 本発明において、一般式(1)で示される化合物のある態様としては、一般式(1-1)

[化24]



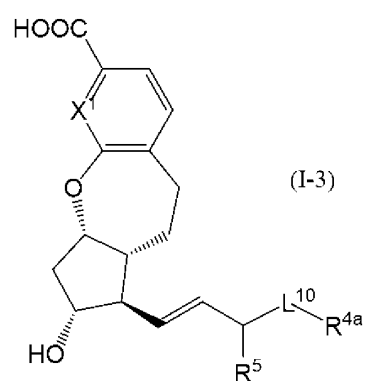
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物であり、一般式(1-1)で示される化合物のある態様としては、一般式(1-2)

[化25]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物であり、一般式(1-2)で示される化合物のある態様としては、一般式(1-3)

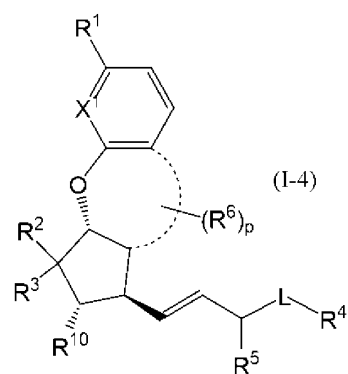
[化26]



(式中、 L^{10} は $-CHR^{L1}-$ 又は $-CR^{L2}R^{L3}-$ を表し、 R^{4a} は、1～3個の R^{41} で置換されていてもよいC3～7アルキル、1～3個の R^{42} で置換されていてもよいC3～7アルケニル、又はCyc1を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物である。

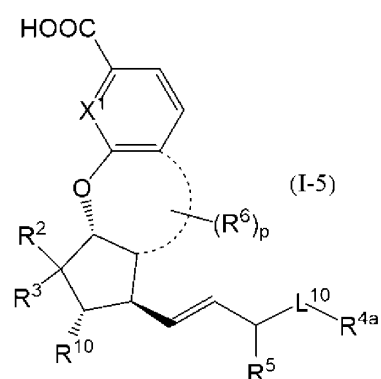
[0036] また、一般式(1)で示される化合物の別の態様としては、一般式(1-4)

[化27]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物であり、一般式(1-4)で示される化合物のある態様としては、一般式(1-5)

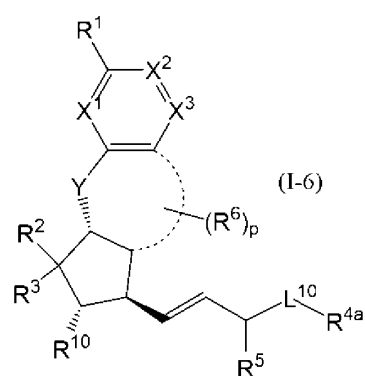
[化28]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物である。

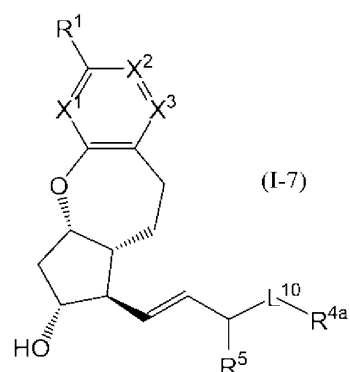
また、一般式(1)で示される化合物の別の態様としては、一般式(1-6)

[化29]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物であり、一般式(1-6)で示される化合物のある態様としては、一般式(1-7)

[化30]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物である。

[0037] 本発明において、一般式(1)で示される化合物又はその塩のある態様としては、

(1) (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3R, 4S) - 4 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(2) (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1 - [(1E) - 4 - (2-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(3) (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (4-フルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル } - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(4) (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル } - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10

a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(5) (1R, 2R, 3aS, 10aR) -5-クロロ-1-[(1E, 3ξ)-4-(2, 6-ジフルオロフェニル)-4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(6) (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1-{(1E, 3ξ)-3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル}-2-ヒドロキシ-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(7) (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1-[(1E, 3ξ, 4ξ)-4-エチル-3-ヒドロキシ-7-メチル-1-オクテン-1-イル]-2-ヒドロキシ-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(8) (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-ヒドロキシ-5-メチル-1-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(9) (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-ヒドロキシ-5-メチル-1-[(1E, 4S)-8, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(10) (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-ヒドロキシ-1-[(1E, 4ξ)-4-ヒドロキシ-4, 7-ジメチル-1-オクテン-1-イル

] - 5 - メチル - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(11) (1 R, 3 a S, 10 a R) - 5 - フルオロ - 1 - [(1 E, 3 ξ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 4 - フェニル - 1 - ペンテン - 1 - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(12) (1 R, 3 a S, 10 a R) - 1 - {(1 E, 3 ξ) - 3 - [1 - (2 - フルオロフェニル) シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - プロペン - 1 - イル} - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(13) (1 R, 3 a S, 10 a R) - 5 - クロロ - 1 - {(1 E, 3 ξ) - 3 - [1 - (2 - フルオロフェニル) シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - プロペン - 1 - イル} - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(14) (1 R, 3 a S, 10 a R) - 5 - クロロ - 1 - [(1 E, 3 ξ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 4 - メチレン - 1 - ヘキセン - 1 - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(15) (1 R, 3 a S, 10 a R) - 5 - クロロ - 1 - [(1 E, 3 ξ, 4 S) - 4 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクテン - 1 - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(16) (1 R, 3 a S, 10 a R) - 5 - クロロ - 1 - [(1 E, 3 ξ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (3 - フェニル - 3 - オキセタニル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(17) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 2, 5 - ジフルオロ - 1 - [(1 E, 3 ξ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 4 - フェニル - 1 - ペンテ

ン-イル] - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(18) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 2, 5-ジフルオロ-1 - [(1 E, 3 ξ) - 3-ヒドロキシ-3- (3-フェニル-3-オキセタニル) - 1-プロペン-1-イル] - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(19) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 2-クロロ-5-フルオロ-1 - { (1 E, 3 ξ) - 3- [3- (2-フルオロフェニル) - 3-オキセタニル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(20) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 2-クロロ-5-フルオロ-1 - { (1 E, 3 ξ) - 3-ヒドロキシ-3- [(2 ξ) - 2-フェニル-2-オキセタニル] - 1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(21) (1 R, 3 a R, 10 a R) - 1 - [(1 E, 3 ξ, 4 S) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-1-イル] - 5-メチル-1, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-b] [1] ベンゾオキセピン-6-カルボン酸、

(22) (1 R, 3 a R, 10 a R) - 1 - [(1 E, 3 ξ) - 3-ヒドロキシ-3- (1-フェノキシシクロブチル) - 1-プロペン-1-イル] - 5-メチル-1, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-b] [1] ベンゾオキセピン-6-カルボン酸、

(23) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-1 - { (1 E, 3 ξ) - 3-ヒドロキシ-3- [1- (2-メチルフェニル) シクロプロピル] - 1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3 a, 9,

10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、もしくは

(24) (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-ヒドロキシ-1-[(1E, 3R) -3-ヒドロキシ-3-(1-フェニルシクロプロピル)-1-プロペン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、又はその塩である。

[0038] [異性体]

本発明において、

[化31]



は紙面の向こう側（すなわち α 配置）に結合していることを表し、

[化32]



は紙面の手前側（すなわち β 配置）に結合していることを表す。

本発明において、不斉原子に結合する、

[化33]



は、特に指示しない限り、 α 配置、 β 配置、又はそれらの任意の比率の混合物であることを表す。

本発明において、不斉原子に結合する、

[化34]



は、 α 配置又は β 配置のいずれかであることを表す。

また、化学名における α の記載は、不斉原子に結合する置換基の立体配置が、 α 配置又は β 配置のいずれかであることを示す (IUPAC, Compendium of

Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. Mc Naught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.)。

[0039] 例えば、実施例 7-3 及び実施例 7-4 の化学名である

(1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2-ヒドロキシ-1-[(1 E, 3 ξ, 4 ξ) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) - 1-オクテン-1-イル] - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸は、それぞれ

(1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2-ヒドロキシ-1-[(1 E, 3 ξ, 4 R) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) - 1-オクテン-1-イル] - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、もしくは

(1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2-ヒドロキシ-1-[(1 E, 3 ξ, 4 S) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) - 1-オクテン-1-イル] - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸を表すか、

(1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2-ヒドロキシ-1-[(1 E, 3 R, 4 R) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) - 1-オクテン-1-イル] - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2-ヒドロキシ-1-[(1 E, 3 S, 4 R) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) - 1-オクテン-1-イル] - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2-ヒドロキシ-1-[(1 E, 3 R, 4 S) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) - 1-オクテン-1-イル] - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a-ヘキサヒドロ-1 H-ベン

ゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、もしくは
(1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 2-ヒドロキシ-1- [(1 E, 3 S,
4 S) - 3-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメチル) - 1-オクテン-
1-イル] - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベン
ゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸を表す。

例えば、ある態様において、実施例 7-3 が (1 R, 2 R, 3 a S, 10
a R) - 2-ヒドロキシ-1- [(1 E, 3 ξ, 4 R) - 3-ヒドロキシ-
4- (トリフルオロメチル) - 1-オクテン-1-イル] - 2, 3, 3 a,
9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f]
オキセピン-6-カルボン酸を表すときは、実施例 7-4 は (1 R, 2 R,
3 a S, 10 a R) - 2-ヒドロキシ-1- [(1 E, 3 ξ, 4 S) - 3-
ヒドロキシ-4- (トリフルオロメチル) - 1-オクテン-1-イル] - 2
, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロ
ペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸を表す。別の態様において、実施
例 7-3 が (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 2-ヒドロキシ-1- [(
1 E, 3 ξ, 4 S) - 3-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメチル) - 1-
オクテン-1-イル] - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-
1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸を表す
ときは、実施例 7-4 は (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 2-ヒドロキ
シ-1- [(1 E, 3 ξ, 4 R) - 3-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメ
チル) - 1-オクテン-1-イル] - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘ
キサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カル
ボン酸を表す。

[0040] 当業者であれば明らかなように、不斉原子に結合する置換基の立体配置が
ξ で表される他の本発明化合物も同様に解釈できる。

本発明において、異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、ア
ルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキレン、アルケニ
レン、アルキニレン、アルキリデン、アルケニリデンには直鎖のもの及び分

岐鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物、互変異性体は、すべて本発明に含まれる。

また、本発明における光学活性な化合物は、100%純粋なものだけでなく、50%未満のその他の光学異性体が含まれていてもよい。

本発明において、本発明化合物に関する言及はすべて、一般式（I）等で示される化合物、その塩、その溶媒和物（例えば、水和物）、そのN-オキシド体、もしくはその共結晶、又は一般式（I）等で示される化合物の塩の溶媒和物（例えば、水和物）、もしくはその共結晶を包含する。

[0041] 一般式（I）等で示される化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、水溶性のものが好ましい。また、塩は薬学的に許容される塩が好ましい。そのような塩としては、アルカリ金属（リチウム、カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、その他金属（銀、亜鉛等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩）、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、コリン、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、tert-ブチルアミン、エチレンジアミン、ピペリジン、ピペラジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、N-ベンジル-2-フェネチルアミン、デアノール、2-（ジエチルアミノ）エタノール、1-（2-ヒドロキシエチル）ピロリジン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンス

ルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ナパジシル酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等)等が挙げられる。

[0042] 一般式(1)等で示される化合物又はその塩は、溶媒和していない形態で存在してもよいし、水、エタノールなどの薬学的に許容できる溶媒と溶媒和した形態で存在してもよい。溶媒和物として低毒性かつ水溶性であることが好ましく、より好ましくは水和物である。一般式(1)等で示される化合物又はその塩は、公知の方法で溶媒和物に変換することができる。

一般式(1)等で示される化合物のN-オキシド体とは、一般式(1)等で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。また、一般式(1)等で示される化合物のN-オキシド体は、さらに上記のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となってもよい。

[0043] 一般式(1)等で示される化合物又はその塩は、適切な共結晶形成剤と共結晶を形成した形態で存在してもよい。共結晶としては、薬学的に許容される共結晶形成剤と形成される、薬学的に許容されるものが好ましい。共結晶は、典型的に、2種類以上の異なる分子間相互作用で形成される結晶として定義される。また、共結晶は中性分子と塩の複合体であってもよい。共結晶は、公知の方法、例えば、融解結晶化によるか、溶媒からの再結晶によるか、又は成分と一緒に物理的に粉碎することにより、調製することができる。適当な共結晶形成剤としては、有機酸(リンゴ酸、コハク酸、アジピン酸、グルコン酸、酒石酸、安息香酸、4-ヒドロキシ安息香酸、3-ヒドロキシ安息香酸、ニコチン酸、イソニコチン酸等)、有機アミン(イミダゾール、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N-ベンジルーフェネチルアミン、デアノール、2-(ジエチルアミノ)エタノール、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、N-メチル-D-グルカミン、グリシン、ヒスチジン、プロリン等)、その他有機化合物(カフェイン、サッカリン等)等が挙げられる。

[0044] 一般式(1)等で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(1)等で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式(1)等で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式(1)等で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、一般式(1)等で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等)；一般式(1)等で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、一般式(1)等で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)；一般式(1)等で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、一般式(1)等で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式(1)等で示される化合物のプロドラッグは溶媒和物であってもよい。また、一般式(1)等で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163-198頁に記載されているような生理的条件下で、一般式(1)等で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式(1)等で示される化合物は同位元素(例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C)

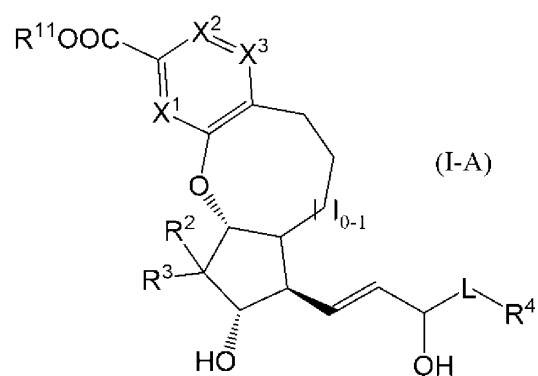
C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、¹²⁵I等)等で標識されていてもよい。

[0045] [本発明化合物の製造方法]

本発明化合物は、公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 3rd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 2018)に記載された方法、又は実施例に示す方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることで製造することができる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (I-A)

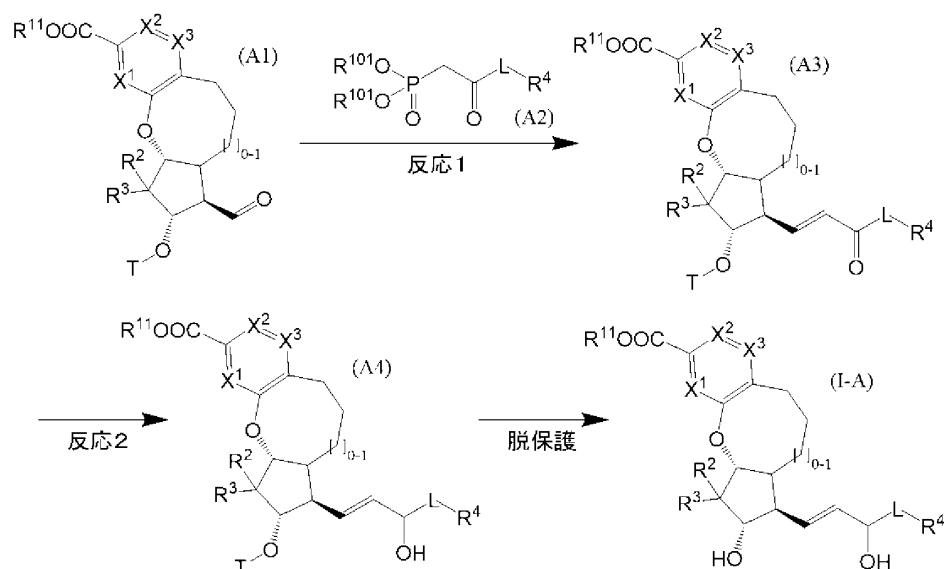
[化35]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は以下の反応工程式1によって製造することができる。

[化36]

反応工程式1



(式中、 T は水酸基の保護基を表し、 R^{101} は、それぞれ独立してC 1～6 アルキルを表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

[0046] 反応工程式1中、反応1は公知であり、例えば、一般式(A1)で示される化合物と、一般式(A2)で示される化合物を、有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメトキシエタン(DME)、ジオキサン、アセトニトリル、エタノール、ジクロロメタン等)中、又は水中、もしくはその混合液中で、塩基(例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、三級アミン+塩化リチウム等)の存在下、 $-20\sim 70^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることによって行われる。

反応工程式1中、反応2は公知であり、反応1で得られた一般式(A3)で示される化合物を、有機溶媒(例えば、THF、DME、トルエン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ジオキサン等)中、塩化セリウムの存在下又は非存在下、還元剤(例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛等)を用いて、 $-20\sim 50^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行われる。また、

一方の立体異性体のみを選択的に製造する場合には、不斉還元剤（例えば、クロロジイソピノカンフェニルボラン等）、又は不斉補助剤と還元剤の組み合わせ（（R）-2-メチル-CBS-オキサザボロリジンと水素化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体又はボランジメチルスルフィド錯体、（S）-（-）-ビナフトールと水素化アルミニウムリチウム等）を用いて、-100～50℃の温度で行われる。

反応工程式1中、保護基の脱保護反応は公知であり、以下の方法で行うことができる。例えば、（1）アルカリ加水分解による脱保護反応、（2）酸性条件下における脱保護反応、（3）加水素分解による脱保護反応、（4）シリル基の脱保護反応、（5）金属を用いる脱保護反応、（6）金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

[0047] これらの方法を具体的に説明すると、

（1）アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）又は炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃で行われる。

（2）酸条件下での脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、メタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、アニソール等）中、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、又は無機酸（例えば、塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（例えば、臭化水素/酢酸等）中、2, 2, 2-トリフルオロエタノールの存在下又は非存在下、0～100℃で行われる。

（3）加水素分解による脱保護反応は、例えば溶媒（例えば、エーテル系（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えば、メタノール、エタノール等）、ベン

ゼン系（例えば、ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えば、アセトニトリル等）、アミド系（例えば、N，N－ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸又はそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（例えば、パラジウム－炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム－炭素、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧又は加圧下の水素雰囲気下又はギ酸アンモニウム存在下、0～200℃で行われる。

（4）シリル基の脱保護反応は、例えば水と混和しうる有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0～40℃で行われる。また、例えば、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p－トシル酸等）、又は無機酸（例えば、塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（例えば、臭化水素／酢酸等）中、－10～100℃で行われる。

（5）金属を用いる脱保護反応は、例えば酸性溶媒（例えば、酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液又はそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃で行われる。

（6）金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、N，N－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水又はそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、2－エチルヘキサン酸等）及び／又は有機酸塩（例えば、2－エチルヘキサン酸ナトリウム、2－エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（例えば、トリフェニルホスフィン等）の存在下又は非存在下、金属錯体（例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）

等)を用いて、0～40℃で行われる。

また、上記以外にも、例えばT. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 2014に記載された方法によって、脱保護反応を行うことができる。

[0048] 水酸基の保護基(反応工程式1に記載のTを含む)としては、例えばメチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TESS)基、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、p-フェニルベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alioc)基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。

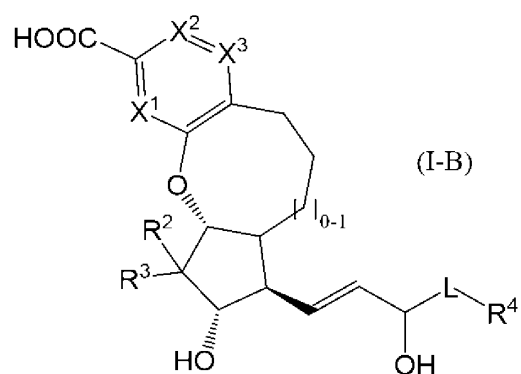
アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alioc)基、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。

水酸基の保護基としては、2-テトラヒドロピラニル(THP)基又はtert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基が好ましい。

水酸基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 2014に記載されたものが用いられる。

[0049] 一般式(1)で示される化合物のうち、一般式(1-B)

[化37]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、一般式 (I-A) で示される化合物を加水分解反応に付することにより製造することができる。

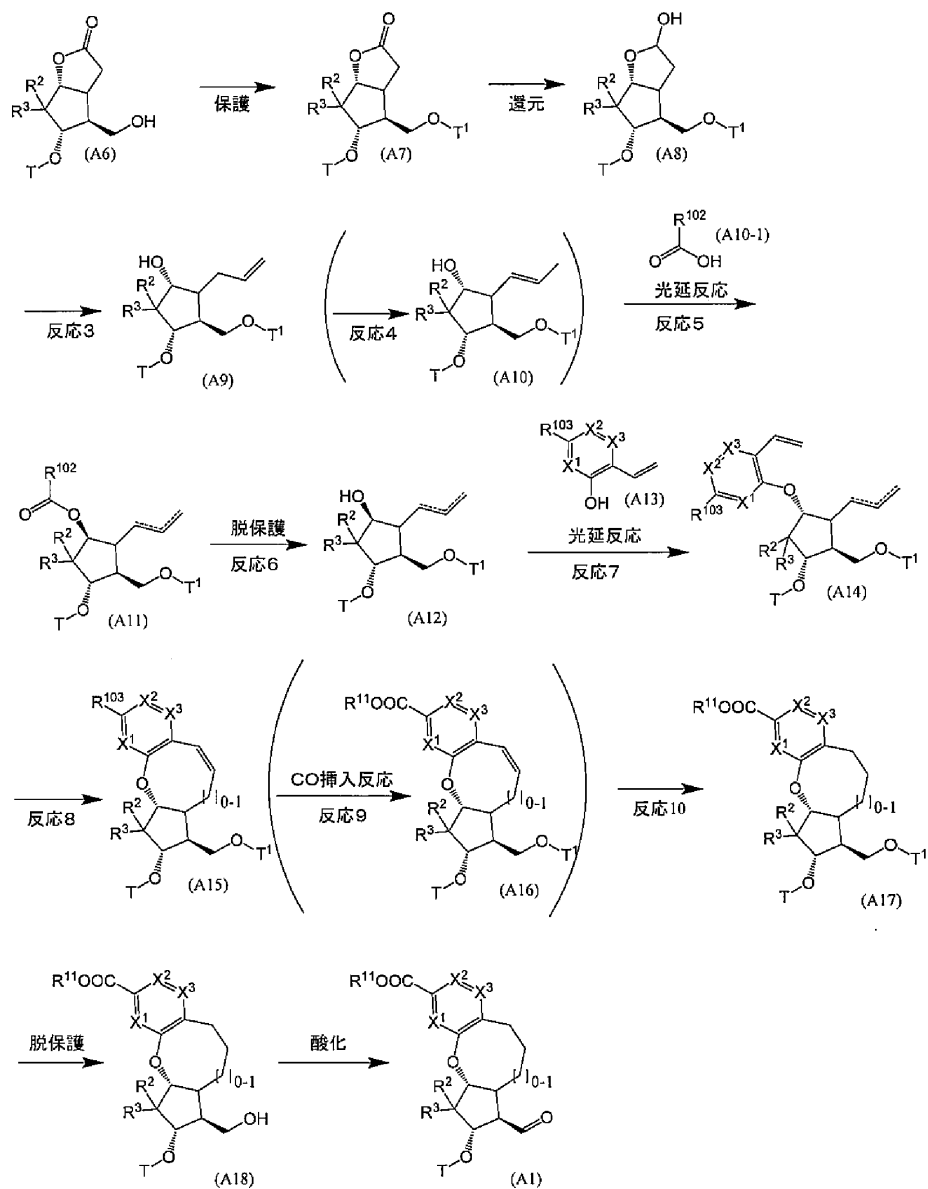
この加水分解反応 (カルボキシル基の脱保護反応) は公知であり、例えば、上記したアルカリ加水分解などが挙げられる。

さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩又はその溶媒和物 (例えば、水和物) に変換する操作を行ってもよい。

[0050] 反応工程式 1 中の一般式 (A 1) で示される化合物は、以下の反応工程式 2 によって製造することができる。

[化38]

反応工程式2



(式中、 T^1 は水酸基の保護基を表し、 R^{102} は水素原子、フェニル又は置換フェニル（例えば、4-フルオロフェニルなど）を表し、 R^{103} はハロゲン原子又は $COOR^{11}$ を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。 T^1 が表す水酸基の保護基は先述の保護基 T の説明と同じである。)

[0051] 反応工程式 2 中、一般式 (A 7) で示される化合物は、一般式 (A 6) で示される化合物を、保護反応に付すことによって製造することができる。例えば、有機溶媒（例えば、DMF 等）中、塩基（例えば、イミダゾール等）を用いて、シラン化合物（例えば、塩化トリメチルシラン（TESCl）、塩化tert-ブチルジメチルシラン（TBSCl）、塩化tert-ブチルジフェニルシラン（TBDPSCl）等）を用いて、 $-100\sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で行われる。

反応工程式 2 中、一般式 (A 8) で示される化合物は、一般式 (A 7) で示される化合物を還元反応に付すことによって製造することができる。例えば、有機溶媒（例えば、トルエン、エタノール、テトラヒドロフラン、ヘキサン等）中、還元剤（例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL）、水素化アルミニウムリチウム等）を用いて、 $-78\sim 80^{\circ}\text{C}$ で行われる。

[0052] 反応工程式 2 中、反応 3 は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、無水トルエン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等）中、塩基（例えば、リチウムヘキサメチルジシラザン（LHMDS）、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）、ブチルリチウム、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム等）の存在下、ウィティッヒ（Wittig）試薬（例えば、臭化メチルトリフェニルホスホニウム等）を用いて、 $-78\sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で行われる。

反応工程式 2 中、反応 4 は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、無水トルエン、ベンゼン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、メタノール等）中、ルテニウム触媒（例えば、カルボニルクロロヒドリドトリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム（II）、メタセシス触媒等）やコバルト触媒（例えば、ジェイコブセン触媒等）を用いて、 $20\sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で行われる。

反応工程式 2 中、反応 5 及び反応 7 の光延反応は公知であり、例えば有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、

アセトニトリル、ベンゼン、トルエン) 中、(1) アゾ化合物(例えば、アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン(ADDP)、1, 1' - アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド)) 及びホスフィン化合物(例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン) の存在下、又は、(2) イリド化合物(シアノメチレントリブチルホスホラン、シアノメチレントリメチルホスホラン) の存在下、0~100℃で反応させることにより行われる。

反応工程式2中、反応6は公知であり、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど) 中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなど)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウムなど) 又は炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0~100℃の温度で行われる。

[0053] 反応工程式2中、反応8は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、トルエン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等) 中、メタセシス触媒(例えば、2, 6-ジイソプロピルフェニルイミドネオフィリデンモルビデニウム(VI)ビス(tert-ブトキシド)、2, 6-ジイソプロピルフェニルイミドネオフィリデンモルビデニウム(VI)ビス(ヘキサフルオロtert-ブトキシド) 等) を用いて、20~80℃の温度で行われる。

反応工程式2中、反応9は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、トルエン、THF、DMF等) 中、求核剤(例えば、アルコール等) 及びパラジウム触媒(例えば、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム($\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム($\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム($\text{PdCl}_2(\text{PPH}_3)_2$) 等) の存在下、一酸化炭素気流下にて50~100℃の温度で行われる。

反応工程式2中、反応10は公知であり、(1) 金属触媒(例えば、パラ

ジウム炭素、酸化白金、ロジウム-アルミナ、ラネーニッケル、ウィルキンソン錯体、ルテニウム触媒、イリジウム触媒等）を用いて、有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ジクロロメタン、ジクロロエタン等）中、例えば水素ガスを用いて、 $0^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ において大気圧あるいは高圧下で反応させることによって、あるいは、

（２）還元剤（例えば、水素化ホウ素ナトリウム等）を用いて、有機溶媒中（例えば、メタノール、エタノール等）、添加剤として塩化セリウム等の存在下あるいは非存在下で、 $-40\sim 80^{\circ}\text{C}$ で反応させることによって行われる。

[0054] 反応工程式 2 中、一般式 (A 1 8) で示される化合物は、一般式 (A 1 7) で示される化合物を前記の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

反応工程式 2 中、一般式 (A 1) で示される化合物は、一般式 (A 1 8) で示される化合物を酸化反応に付すことによって製造することができる。酸化反応としては例えば、

- （１）DMSO 酸化（例えばスワン酸化 (Swern oxidation)）を用いる方法、
 - （２）デス-マーチン試薬 (Dess-Martin Reagent) を用いる方法、
 - （３）TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl) 試薬を用いる方法
- 等が挙げられる。

[0055] 一例として DMSO 酸化を用いる方法を具体的に説明すると、例えば、有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル等）中、活性化剤（例えば、オキザリルクロライド、無水酢酸、ビリジーン-三酸化硫黄錯体等）、及び酸化剤（例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等）の存在下、アルコール化合物を反応させ、さらに三級アミン（例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルピペリジン、ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン

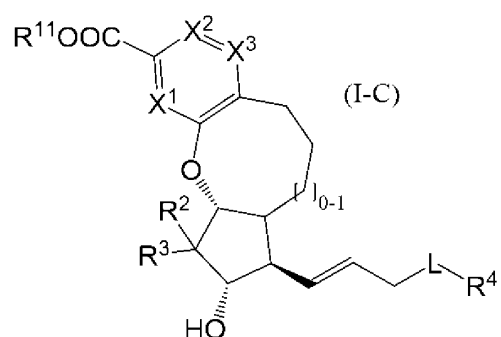
等)と $-78 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行われる。

本明細書中の各反応において、キラル中心を有する化合物は、常法（例えば、光学分割カラムを用いた方法）により光学分割を行い、所望の光学異性体を分取した化合物としてもよい。

反応工程式2中、反応4及び／又は反応9は取得したい化合物や用いる中間体によって、適宜省略することができる。

[0056] 一般式(1)で示される化合物のうち、一般式(1-C)

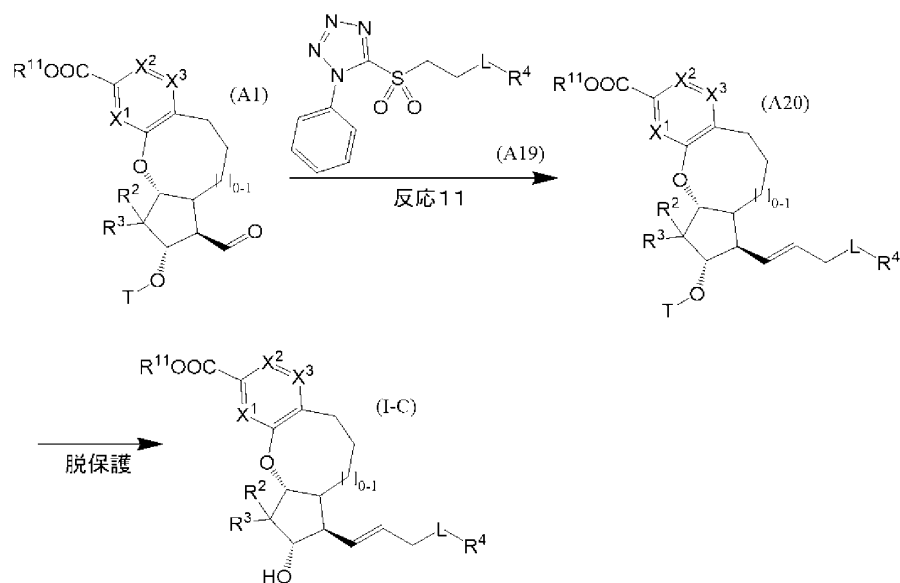
[化39]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は以下の反応工程式3によって製造することができる。

[化40]

反応工程式3



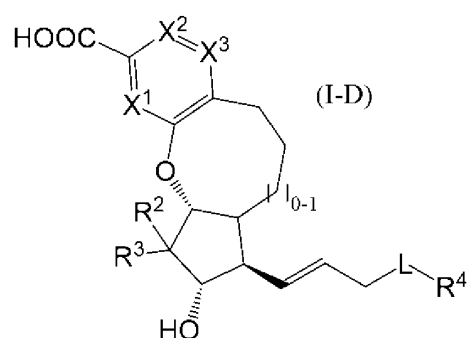
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

反応工程式 3 中、反応 11 は公知であり、例えば、一般式 (A 1) で示される化合物と、一般式 (A 19) で示される化合物を、有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメトキシエタン (DME)、トルエン等) 中、塩基 (例えば、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム等) の存在下、 $-100 \sim -20^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることによって行われる。

反応工程式 3 中、保護基の脱保護反応は公知であり、前記の脱保護反応の方法で行うことができる。

[0057] 一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (I-D)

[化41]



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物は、一般式 (I-C) で示される化合物を加水分解反応に付すことにより製造することができる。

この加水分解反応 (カルボキシル基の脱保護反応) は公知であり、例えば、上記したアルカリ加水分解などが挙げられる。

さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0058] 本明細書中の各反応において、出発原料として用いる化合物、例えば、一般式 (A 2)、一般式 (A 6)、一般式 (A 10-1)、一般式 (A 13)、一般式 (A 19) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかに、水浴、油浴、砂浴又はマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下又は減圧下における蒸留、シリカゲル又はケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィー又は洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は反応ごとに行ってもよい、いくつかの反応終了後に行ってもよい。

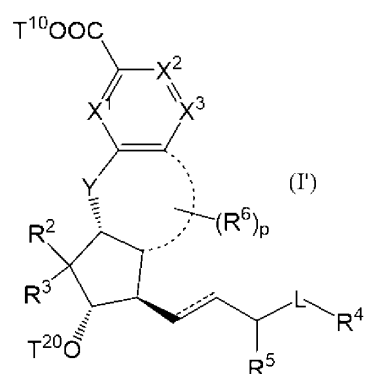
[0059] 本発明化合物の製造方法の具体的態様としては以下も挙げられる。

一般式（I）で示される化合物又はその塩を製造する方法であって、

下記工程：

一般式（I'）

[化42]



[式中、

T^{10} は水素原子または R^{11} であり、 T^{20} は水素原子または水酸基の保護基であり、 T^{10} 及び T^{20} は同時に水素原子ではなく、その他の記号は一般式（I）における定義と同じ意味を表す。]

で示される化合物を加水分解反応及び／又は脱保護反応に付す工程、を含む、上記製造方法。

T^{20} が表す水酸基の保護基については、先述の保護基 T の説明と同じである。

T^{10} が R^{11} である場合の加水分解反応（カルボキシル基の脱保護反応）は公知であり、例えば、アルカリ加水分解などが挙げられる。

T^{20} が水酸基の保護基である場合、その脱保護反応は、公知の方法で行うことができる。例えば、（１）アルカリ加水分解による脱保護反応、（２）酸性条件下における脱保護反応、（３）加水素分解による脱保護反応、（４）シリル基の脱保護反応、（５）金属を用いる脱保護反応、（６）金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。詳細については先述した。

さらに必要であれば、これらの反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

上記製造方法において、加水分解反応は、

（Ａ）一般式（ I' ）（ $T^{10}=R^{11}$ 、 T^{20} =水素原子）で示される化合物を加水分解反応に付す工程であってもよく、その場合には一般式（ I ）の化合物（ $R^1=COOH$ 、 $Z=CHR^{10}$ 、 R^{10} =水酸基）又はその塩を製造することができる。

[0060] [毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として安全に使用することができる。

[0061] [医薬品への適用]

本発明化合物は、EP3作動活性を有するEP3作動剤として使用することができる。

本発明化合物は、EP3作動活性を有するため、腎疾患（例えば、慢性腎臓病、又は急性腎障害）、心筋梗塞、排尿障害、緑内障等の疾患の治療及び／又は予防に有用であると考えられる。

本発明化合物は、例えば、腎疾患の治療及び／又は予防に有用である。腎

疾患のある態様としては、慢性腎臓病及び急性腎障害である。

好ましい実施態様において、慢性腎臓病としては、例えば、生活習慣病に基づく慢性腎臓病、慢性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、遺伝性腎疾患である。このうち生活習慣病に基づく慢性腎臓病としては、糖尿病性腎臓病、腎硬化症が挙げられる。慢性糸球体腎炎としては、IgA腎症、GBM腎炎、ANCA関連腎炎、メサングウム増殖性腎炎、ループス腎炎が挙げられる。ネフローゼ症候群としては、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症が挙げられる。遺伝性腎疾患としては、アルポート症候群、多発性嚢胞腎が挙げられる。多発性嚢胞腎としては、例えば、常染色体優性多発性嚢胞腎、常染色体劣性多発性嚢胞腎が挙げられる。

[0062] 慢性腎臓病の別の実施態様としては、例えば、腎不全および／または腎機能不全の慢性徴候、腎低灌流、高血圧性腎硬化症、免疫学的腎障害、腎盂腎炎が挙げられる。

慢性腎臓病の別の実施態様としては、例えば、腎臓の部分切除後の、強制利尿を介した脱水、悪性高血圧を伴う非管理血圧上昇、尿路閉塞ならびに糸球体の関与を伴う感染症およびアミロイドーシスおよび全身性疾患、例えばリウマチ免疫学的全身性障害など、例えばエリテマトーデスにおける慢性腎機能不全、ならびに腎動脈狭窄、腎動脈血栓症、腎静脈血栓症、鎮痛薬腎症および腎尿細管アシドーシス、X線造影剤誘発性および薬剤誘発性の慢性間質性腎障害、メタボリックシンドロームおよび脂質異常症のための慢性腎機能不全が挙げられる。

好ましい実施態様において、慢性腎臓病には、慢性腎臓病に起因して生じる病理学的症状や疾患が含まれる。慢性腎臓病に起因して生じる病理学的症状や疾患としては、例えば、閉塞性尿路障害、尿細管間質性障害、糸球体性および尿細管性タンパク尿症、腎浮腫、血尿、クレアチニンおよび／もしくは水排泄の異常低減、尿素、窒素、カリウムおよび／もしくはクレアチニンの血中濃度の異常上昇、腎臓酵素、例えばグルタミルシンテターゼの活性変化、尿モル浸透圧濃度もしくは尿量の変化、微量アルブミン尿の上昇、顕性

アルブミン尿、糸球体および細動脈の病変、尿細管拡張、高リン血症が挙げられる。

好ましい実施態様において、急性腎障害としては、例えば、虚血再灌流障害を伴う急性腎障害、薬剤性（抗菌薬、抗がん剤など）腎障害である。このうち、虚血再灌流障害を伴う急性腎障害としては、心臓外科手術や肝臓外科手術や肺外科手術等の臓器外科手術に伴う急性腎障害、敗血症に伴う急性腎障害、腎移植に伴う急性腎障害、横紋筋融解症に伴う急性腎障害、造影剤腎症が挙げられる。

急性腎障害の別の実施態様としては、例えば、腎臓の部分切除、強制利尿を介した脱水、悪性高血圧を伴う非管理血圧上昇、尿路閉塞ならびに糸球体の関与を伴う感染症およびアミロイドーシスおよび全身性疾患、例えばリウマチ免疫学的全身性疾患など、例えばエリテマトーデスにおけるもの、腎動脈血栓症、腎静脈血栓症、鎮痛薬腎症および腎尿細管アシドーシス、ならびにX線造影剤誘発性および薬物誘発性の急性間質性腎障害が挙げられる。

本発明化合物を用いて治療及び／又は予防される腎疾患としては、好ましくは、糖尿病性腎臓病、IgA腎症、アルポート症候群、常染色体優性多発性嚢胞腎が挙げられる。

[0063] 本発明化合物は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

本発明化合物と他の薬物の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与及び時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬物を後に投与してもよいし、他の薬物を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

。

上記併用剤により、治療及び／又は予防効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の治療及び／又は予防効果を補完及び／又は増強する疾患であればよい。

また、本発明化合物と組み合わせる併用剤としては、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0064] 本発明において医薬組成物は、本発明化合物及び任意の薬学的に許容可能な担体を含む。上記の疾患の予防および／または治療の目的に用いるには、本発明化合物を含有する医薬組成物は、通常、有効成分である本発明化合物を、各種の添加剤または溶媒などの薬学的に許容される担体とともに製剤化したうえで、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。ここで、薬学的に許容される担体とは、一般的に医薬品の製剤に用いられる、有効成分以外の物質を意味する。薬学的に許容される担体は、その製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害で、有効成分の治療効果を妨げないものが好ましい。また、薬学的に許容される担体は、有効成分および製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、または使用性を向上させるなどの目的で用いることもできる。具体的には、薬事日報社2000年刊「医薬品添加物事典」（日本医薬品添加剤協会編集）などに記載されているような物質を、適宜目的に応じて選択すればよい。

[0065] 本発明化合物又は本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的又は局所的に、経口又は非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ng から1000 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか又は成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から10 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか又は一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

[0066] 経口剤としては、例えば、内服用液剤（例えば、エリキシル剤、シロップ剤、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤）、内服用固形剤（例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、丸剤、カプセル剤（ハードカプセル、ソフトカプセル、ゼラチンカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、トローチ剤）等が挙げられる。非経口剤としては、例えば、液剤（例えば、注射剤（硝子体内注射剤、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤等）、点眼剤（例えば、水性点眼剤（水性点眼液、水性懸濁点眼液、粘性点眼液、可溶化点眼液等）、非水性点眼剤（非水性点眼液、非水性懸濁点眼液等））等）、外用剤（例えば、軟膏（眼軟膏等））、点耳剤等が挙げられる。これらの製剤は、速放性製剤、徐放性製剤などの放出制御剤であってもよい。これらの製剤は公知の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

経口剤としての内服用液剤は、例えば、有効成分を一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノール又はそれらの混液等）に溶解、懸濁又は乳化されることにより製造される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

経口剤としての内服用固形剤は、例えば、有効成分を賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合し、常法に従って製剤化される。また、必要によりコーティング剤（例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。

[0067] 非経口剤としての外用剤は公知の方法又は通常使用されている処方により

製造される。例えば、軟膏剤は有効成分を基剤に研和又は溶融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸又は高級脂肪酸エステル（例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレスイン等）、界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（例えば、ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独又は2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

非経口剤としての注射剤には溶液、懸濁液、乳濁液及び用時溶剤に溶解又は懸濁して用いる固形の注射剤を包含される。注射剤は、例えば有効成分を溶剤に溶解、懸濁又は乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等及びそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤、抗酸化剤、等張化剤、pH調節剤、賦形剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化又は無菌の注射用蒸留水又は他の溶剤に溶解して使用することもで

きる。

実施例

[0068] 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所及びTLCに示されている括弧内の溶媒は、使用した溶出溶媒又は展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。

以下の実施例におけるLC/MS分析で用いられた条件を以下に示す。カラム：YMC Triart C18、2.0mm×30mm、1.9μm；流量：1.0mL/min；温度：30℃；移動相A：0.1%TFA（トリフルオロ酢酸）水溶液；移動相B：0.1%TFAアセトニトリル溶液；グラジエント（移動相A：移動相Bの比率を記載）：0～0.10分（95：5）、0.10～1.20分（95：5から5：95）、1.20分～1.50分（5：95）。

NMRの箇所に示されている括弧内は測定に使用した溶媒を示す。

本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、Advanced Chemistry Development社のACD/Name（登録商標）を用いるか、又は、IUPAC命名法に準じて命名したものである。

[0069] 参考例1：(1R, 2R, 3S, 4R) - 3 - ({ [ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル]オキシ}メチル) - 2 - (1-プロペン-1-イル) - 4 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)シクロペンチルホルマート

(1S, 2R, 3S, 4R) - 3 - [[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル] - 2 - プロプ-1-エニル - 4 - テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-2-シクロペンタノール (CAS番号：1262874-63-4、7.2g) のテトラヒドロフラン（以下、THF）（5.8mL）溶液に、トリフェニルホスフィン（10g）とギ酸（1.5mL）を加え、-30℃に冷却した。反応溶液にジエチルアゾジカルボキシラート（1

8 mL) を加え、氷冷下で3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝97：3→90：10）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（7.7 g）を得た。

TLC：R_f 0.85（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）。

[0070] 参考例2：（1R, 2R, 3S, 4R）-3-（{[ジメチル（2-メチル-2-プロパニル）シリル]オキシ}メチル）-2-（1-プロペン-1-イル）-4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）シクロペンタノール

参考例1で製造した化合物（7.7 g）のエタノール（50 mL）溶液に、炭酸カリウム（2.67 g）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、ろ過した後、酢酸エチルで洗浄した。得られたろ液を減圧濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5→85：15）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（6.0 g）を得た。

TLC：R_f 0.60（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）。

[0071] 参考例3：3-ブロモ-2-フルオロ-6-ビニルフェノール

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（2.45 g）のTHF（12 mL）溶液に、0℃でカリウムt-ブトキシド（666 mg）を加え、室温で1時間攪拌した。0℃に冷却し、4-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシーベンズアルデヒド（CAS番号：1427373-29-2、1.0 g）のTHF（15 mL）溶液を加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物に1N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10

0 : 0 → 85 : 15) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (1. 1 g) を得た。

TLC : R_f 0. 44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.10, 7.03, 6.91, 5.82, 5.47, 5.38。

[0072] 参考例4 : { [(1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 3 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロ - 6 - ビニルフェノキシ) - 2 - (1 - プロペン - 1 - イル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) シクロペンチル] メトキシ } (ジメチル) (2 - メチル - 2 - プロパニル) シラン

参考例2で製造した化合物 (1. 7 g)、及び参考例3で製造した化合物 (1. 0 g) のTHF (17 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (1. 7 g) を加え、氷冷下に冷却した。反応溶液にジエチルアゾジカルボキシラート (2. 9 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 → 90 : 10) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (2. 39 g) を得た。

TLC : R_f 0. 79 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.12-7.24, 5.62-5.74, 5.46-5.61, 5.27, 4.68-4.78, 4.56, 4.27-4.36, 4.16, 3.83-3.93, 3.69-3.79, 3.54-3.68, 3.38-3.51, 2.57-2.63, 2.45-2.52, 2.09-2.33, 1.91-2.04, 1.76-1.89, 1.41-1.74, 1.23-1.33, 0.84-0.94, 0.01-0.07。

[0073] 参考例5 : { [(1 S, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 6 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 2, 3, 3 a, 10 a - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 1 - イル] メトキシ } (ジメチル) (2 - メチル - 2 - プロパニル) シラン

参考例4で製造した化合物 (2. 39 g) のトルエン (83. 7 mL) 溶液を、窒素気流下、100℃で30分攪拌した。80℃に降温した後、トリシクロヘキシルホスフィン [1, 3 - ビス (2, 4, 6 - トリメチルフェニ

ル) イミダゾール-2-イリデン] [3-フェニル-1H-インデン-1-イリデン] ルテニウム (II) ジクロリド (397 mg) を加え、反応溶液を 80℃ で 100 分間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 100 : 0 → 90 : 10) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (2.21 g) を得た。

TLC : R_f 0.64 (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.14, 6.81, 6.30, 6.02, 4.70, 4.21-4.28, 3.96-4.08, 3.81-3.91, 3.48-3.57, 2.72, 2.51-2.66, 2.31-2.47, 2.15-2.28, 1.80-1.90, 1.46-1.78, 1.22-1.35, 0.86-0.93, 0.03-0.11。

[0074] 参考例 6 : エチル (1S, 2R, 3aS, 10aR) -1- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ } メチル) -5-フルオロ-2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -2, 3, 3a, 10a-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例 5 で製造した化合物 (2.06 g) のエタノール (12.4 mL) / ジメチルホルムアミド (以下、DMF) (6.18 mL) 溶液に、ジイソプロピルアミン (1.69 mL) を加えた。窒素気流下、[1, 1-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (319 mg) を加え、一酸化炭素気流下、90℃ で 19 時間攪拌した。反応溶液を室温まで降温し、冷却した飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ後、酢酸エチル / n-ヘキサン混合溶液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 95 : 5 → 75 : 25) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (1.65 g) を得た。

TLC : R_f 0.43 (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.53, 6.95, 6.36, 6.12, 4.68-4.72, 4.35-4

.41, 4.19-4.28, 3.96-4.08, 3.82-3.91, 3.47-3.57, 2.76, 2.66, 2.56, 2.32-2.48, 2.15-2.32, 1.47-1.90, 1.39, 1.22-1.33, 0.86-0.93, 0.05-0.11

。

[0075] 参考例7：エチル (1S, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ } メチル) - 5-フルオロ-2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例6で製造した化合物 (1.65g) のエタノール (25.1mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (165mg) を加え、水素気流下、室温で3時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物はその後の精製を行わず、次の反応に付した。

TLC: R_f 0.87 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 6) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.45, 6.86, 4.70, 4.32-4.41, 4.15-4.22, 3.85-4.00, 3.67-3.81, 3.47-3.56, 3.01-3.12, 2.78, 2.53, 2.25-2.43, 1.97-2.23, 1.81-1.93, 1.47-1.81, 1.38, 1.23-1.29, 0.87-0.93, 0.04-0.09。

[0076] 参考例8：エチル (1S, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1- (ヒドロキシメチル) - 2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例7で製造した粗生成物のTHF (11.6mL) 溶液に、室温でテトラブチルアンモニウムフルオリドの1M THF溶液 (4.8mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 40 : 60 → 0 : 100) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (1.20g) を得た。

TLC: R_f 0.36 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 6) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.45, 6.85, 4.77-4.80, 4.60-4.64, 4.37, 4.07-4.17, 3.83-4.00, 3.62-3.73, 3.46-3.61, 3.01-3.12, 2.92, 2.81, 2.48-2.62, 2.24-2.42, 2.10-2.24, 1.98-2.10, 1.70-1.95, 1.49-1.70, 1.38。

[0077] 参考例 9 : エチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1-ホルミル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例 8 で製造した化合物 (500 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、ジメチルスルホキシド (以下、DMSO) (1 mL) とトリエチルアミン (854 μL) を加え、反応溶液を 0°C に冷却した。反応溶液に三酸化硫黄-ピリジン複合体 (584 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (446 mg) を得た。

TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.84, 7.48, 6.87, 4.67, 4.32-4.48, 3.78-3.94, 3.43-3.55, 3.06-3.33, 2.72-2.82, 2.51-2.64, 2.28-2.40, 2.16-2.22, 2.00-2.08, 1.68-1.94, 1.47-1.66, 1.38。

[0078] 参考例 10 : メチル (2S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) プロパノアート

(2S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) プロパン酸 (CAS 番号 : 1630485-27-6、6.50 g) のメタノール (100 mL) 溶液に、0°C で 2 M トリメチルシリルジアゾメタンの n-ヘキサン溶液 (82.3 mL) を滴下した。反応混合液を 0°C で 1 時間攪拌し、その後、室温で 30 分攪拌した。反応混合液に酢酸を添加後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100

: 0 → 83 : 17) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (6.08 g) を得た。

TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.24-7.29, 6.78-6.86, 3.98, 3.69, 1.49。

[0079] 参考例 11 : ジメチル [(3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソブチル] ホスホナート

メチルホスホン酸ジメチル (7.85 g) の THF (50 mL) 溶液に、-60℃で n - ブチルリチウムの 1.55 M n - ヘキサン溶液 (38.9 mL) を滴下し、-78℃で 1 時間攪拌した。反応混合液に、参考例 10 で製造した化合物 (6.05 g) の THF (50 mL) 溶液を -78℃で滴下し、2 時間攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 → 0 : 100) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (4.74 g) を得た。

TLC : R_f 0.41 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.13-7.17, 6.83-6.89, 4.25, 3.74-3.80, 3.10-3.19, 2.90-2.99, 1.41。

[0080] 参考例 12 : (4S) - 4 - ベンジル - 3 - [(2R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) プロパノイル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) プロパン酸 (CAS 番号 : 1250572-63-4, 1 g) のジクロロメタン (17.7 mL) 溶液に、(4S) - 4 - ベンジルオキサゾリジン - 2 - オン (CAS 番号 : 180917-48-0, 1.43 g) を加えた。さらに、0℃で 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.54 g)、4 - ジメチルアミノピリジン (131 mg)、トリエチルアミン (1.5 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合液に 1 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、

ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10→65：35）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（1.13g、高極性体）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.22-7.35, 7.16, 6.79-6.93, 5.20, 4.73, 4.21, 4.12, 3.32, 2.63, 1.51。

[0081] 参考例13：(2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパン酸

参考例12で製造した化合物（1.13g）のTHF（15mL）溶液に、0℃で30%過酸化水素水溶液（2.8mL）、水酸化リチウム（157mg）の水溶液（10mL）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、1N塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20→60：40）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（861mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.23-7.34, 6.76-6.92, 4.02, 1.51。

[0082] 参考例14：ジメチル [(3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキソブチル] ホスホナート

(2S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパン酸の代わりに参考例13で製造した化合物（610mg）を用いて、参考例10→参考例11と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物（614mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.40, 2.94, 3.15, 3.72-3.83, 4.25, 6.80-6.93, 7.11-7.21。

[0083] 参考例15：エチル (1R, 2R, 3aS, 10aR)-1-[(1E, 4S)-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-1-ペンテン-1-イル]-5-フルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2,3,3a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ベン

ゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例 9 で製造した化合物 (80 mg) の THF (1 mL) 溶液に、参考例 11 で製造した化合物 (115 mg)、塩化リチウム (18 mg)、トリエチルアミン (60 μ L) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 $\rightarrow$ 75 : 25) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (117 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.46, 7.14, 6.76-6.88, 6.18-6.31, 4.65, 4.20-4.43, 4.04-4.10, 3.80-3.95, 3.48-3.58, 3.37-3.47, 3.28-3.35, 2.82-3.05, 2.53-2.74, 2.16, 1.99-2.06, 1.86-1.94, 1.63-1.83, 1.35-1.53。

[0084] 参考例 16 : エチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1-[(1E, 4S) -4-(2, 4-ジフルオロフェニル) -3-ヒドロキシー-1-ペンテン-1-イル] -5-フルオロ-2-ヒドロキシー-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

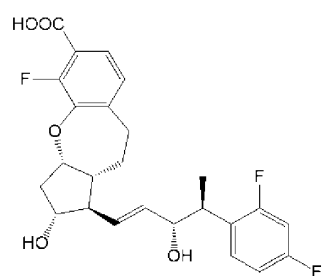
参考例 15 で製造した化合物 (117 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に、0℃でp-トルエンスルホン酸1水和物 (8 mg) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合液にトリエチルアミン (14 μ L) を加え、室温で5分間撹拌した後、塩化セリウム (151 mg)、テトラヒドロホウ素ナトリウム (19 mg) を0℃で加え、室温で1時間撹拌した。反応混合液を濃縮し、1N 塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ISCO社製 Gold High Performance Silica、ヘキサン : 酢酸エチル = 60 : 40 $\rightarrow$ 55 : 45) で精製し、二種のジアステレオマーを含む混合物を得た。

TLC : R_f 0.45、0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.45-7.51, 7.18-7.31, 6.76-6.89, 5.58-5.69, 5.39-5.56, 4.25-4.40, 3.91, 3.74-3.80, 3.15-3.24, 3.03, 2.63-2.75, 2.42-2.61, 2.00-2.12, 1.71-2.00, 1.61, 1.33-1.40。

[0085] 実施例 1 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3R, 4S) - 4 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

[化43]



参考例 16 で製造したジアステレオマー混合物を、ジメトキシエタン (0.5 mL) / メタノール (1 mL) に溶解させ、室温で 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さを SFC カラム (CHIRALPAK ID、CO₂ : メタノール = 82 : 18) を用いて二種のジアステレオマーを分離し、高極性体 (17.5 mg) を取得した。なお、立体配置は単結晶 X 線により特定した。

HPLC 保持時間 (分) : 0.93 ;

MS (ESI, Pos.) : 445 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.45, 7.34-7.41, 6.84-6.97, 5.63, 5.49, 4.35, 4.23, 3.87, 3.19, 3.05, 2.80, 2.54-2.67, 1.73-1.96, 1.26。

[0086] 参考例 17 : エチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 4R) - 4 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-オキソ-1-ペンテン-1-イル] - 5-フルオロ-2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例 9 で製造した化合物 (80 mg) の THF (1 mL) 溶液に、参考例 14 で製造した化合物 (115 mg)、塩化リチウム (18 mg)、トリエチルアミン (60 μ L) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 $\rightarrow$ 75 : 25) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (103 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.46, 7.15, 6.73-6.89, 6.18-6.31, 4.64-4.66, 4.23-4.41, 4.05-4.11, 3.81-3.94, 3.57, 3.40-3.47, 3.33, 2.90-3.02, 2.81-2.90, 2.54-2.71, 2.13-2.21, 2.05, 1.62-1.98, 1.22-1.61。

[0087] 参考例 18 : エチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3 ξ , 4R) - 4 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例 17 で製造した化合物 (103 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に、0℃で p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (7 mg) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応混合液にトリエチルアミン (13 μ L) を加え、室温で 5 分間撹拌した後、塩化セリウム (133 mg)、テトラヒドロホウ素ナトリウム (17 mg) を 0℃で加え、室温で 1 時間撹拌した。反応混合液を減圧濃縮し、1 N 塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得

られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ISCO社製Gold High Performance Silica、ヘキサン：酢酸エチル＝60：40→55：45）で精製することにより、二種のジアステレオマーに分離し、高極性体（20.6 mg）を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 7.16–7.23, 6.74–6.88, 5.58, 5.37, 4.37, 4.21–4.30, 3.82–3.92, 3.16, 2.95, 2.39–2.63, 1.95–2.13, 1.80, 1.42–1.76, 1.33–1.41。

[0088] 実施例2 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) – 1 – [(1E, 3 ξ , 4R) – 4 – (2, 4–ジフルオロフェニル) – 3–ヒドロキシ–1–ペンテン–1–イル] – 5–フルオロ–2–ヒドロキシ–2, 3, 3a, 9, 10, 10a–ヘキサヒドロ–1H–ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン–6–カルボン酸

参考例18で製造した化合物（高極性体：20.6 mg）のDME（0.5 mL）／メタノール（1 mL）溶液に、2N 水酸化ナトリウム水溶液（0.5 mL）を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物（14.6 mg）を得た。

HPLC保持時間（分）：0.88；

MS (ESI, Pos.) : 445 ($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$) $^{+}$ ；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.39–7.46, 7.29–7.38, 6.88–6.96, 5.51, 5.29, 4.24–4.29, 4.12–4.19, 3.75–3.83, 3.10, 2.89, 2.54–2.65, 2.44, 1.88, 1.64, 1.23–1.46。

[0089] 参考例19 (1) : (4S) – 4 – ベンジル – 3 – [(2S) – 2 – (2–フルオロフェニル) プロパノイル] – 1, 3–オキサゾリジン–2–オン
参考例19 (2) : (4S) – 4 – ベンジル – 3 – [(2R) – 2 – (2–フルオロフェニル) プロパノイル] – 1, 3–オキサゾリジン–2–オン
2 – (2–フルオロフェニル) プロパン酸 (CAS番号：73041–9

0-4、2.5 g) のジクロロメタン (49 mL) 溶液に、(4S)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン (3.95 g) を加えた。0℃で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (4.27 g)、4-ジメチルアミノピリジン (363 mg)、トリエチルアミン (4.14 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合液に1N 塩酸水溶液を加え、ジクロロメタン、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=90：10→65：35) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (低極性体：1.76 g、高極性体：2.93 g) をそれぞれ得た。

低極性体：¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.20-7.37, 7.12, 7.04, 5.26, 4.63-4.70, 4.12-4.18, 3.35, 2.81, 1.57。

高極性体：¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.23-7.34, 7.05-7.18, 5.25, 4.74, 4.09-4.22, 3.34, 2.63, 1.53。

[0090] 参考例20：ジメチル [(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-2-オキソブチル] ホスホナート

参考例12で製造した化合物の代わりに参考例19(1)で製造した化合物 (低極性体：1.76 g) を用いて、参考例13→参考例10→参考例11と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物 (941 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.24-7.30, 7.06-7.21, 4.28, 3.77, 3.11-3.22, 2.87-2.97, 1.39-1.44。

[0091] 参考例21：ジメチル [(3R)-3-(2-フルオロフェニル)-2-オキソブチル] ホスホナート

参考例12で製造した化合物の代わりに参考例19(2)で製造した化合物 (高極性体：2.93 g) を用いて、実施例13→実施例10→実施例11と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物 (970 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.24-7.31, 7.06-7.21, 4.24-4.32, 3.77, 3.12-3.22, 2.87-2.98, 1.41。

[0092] 参考例 22 : エチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1-[(1E, 4S) - 4-(2-フルオロフェニル) - 3-オキソ-1-ペンテン-1-イル] - 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例 9 で製造した化合物 (80 mg) の THF (1 mL) 溶液に、参考例 20 で製造した化合物 (108 mg)、塩化リチウム (18 mg)、トリエチルアミン (60 μL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 $\rightarrow$ 75 : 25) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (105 mg) を得た。

TLC : Rf 0.65 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.45, 7.02-7.29, 6.75-6.86, 6.18-6.32, 4.65, 4.24-4.41, 4.04-4.10, 3.91, 3.79-3.86, 3.48-3.56, 3.37-3.44, 3.27-3.32, 2.79-3.03, 2.50-2.74, 2.15, 1.98-2.11, 1.88, 1.72-1.84, 1.22-1.72。

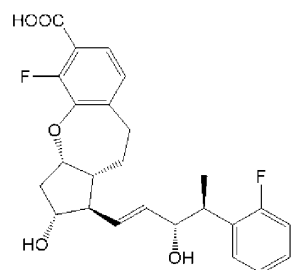
[0093] 参考例 23 : エチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1-[(1E, 3R, 4S) - 4-(2-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例 22 で製造した化合物 (105 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に、0℃で p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (7 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液にトリエチルアミン (13 μL) を加え、室温で 5

分間攪拌した後、塩化セリウム（140 mg）、テトラヒドロホウ素ナトリウム（18 mg）を0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、1 N 塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ISCO社製Gold High Performance Silica、ヘキサン：酢酸エチル＝60：40→55：45）で精製することにより、二種のジアステレオマーを分離し、高極性体（18.6 mg）を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 7.00–7.35, 6.87, 5.68, 5.50, 4.29–4.40, 3.85–3.93, 3.25, 3.06, 2.62–2.75, 2.49, 1.99–2.11, 1.72–1.98, 1.56–1.61, 1.38, 1.31。

[0094] 実施例3：(1R, 2R, 3aS, 10aR)–5–フルオロ–1–[(1E)–4–(2–フルオロフェニル)–3–ヒドロキシ–1–ペンテン–1–イル]–2–ヒドロキシ–2, 3, 3a, 9, 10, 10a–ヘキサヒドロ–1H–ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン–6–カルボン酸
[化44]



参考例23で製造した化合物（高極性体：18.6 mg）のジメトキシエタン（0.5 mL）／メタノール（1 mL）溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液（0.5 mL）を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物（13.1 mg）を得た。なお、立体配置は単結晶X線により特定した。

HPLC保持時間(分) : 0.91 ;

MS (ESI, Pos.) : 427 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.44, 7.35, 7.16-7.23, 7.11, 7.01, 7.01, 6.93, 5.63, 5.46, 4.33, 4.26, 3.85, 3.19-3.27, 3.04, 2.78, 2.53-2.65, 1.81-1.94, 1.69-1.79, 1.26。

[0095] 参考例24 : エチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) -5-フルオロ-1-[(1E, 4R) -4-(2-フルオロフェニル) -3-オキソ-1-ペンテン-1-イル] -2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例9で製造した化合物(80mg)のTHF(1mL)溶液に、参考例21で製造した化合物(108mg)、塩化リチウム(18mg)、トリエチルアミン(60μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1→75:25)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(114mg)を得た。

TLC : R_f 0.65 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.45, 7.04-7.28, 6.71-6.85, 6.17-6.32, 4.63-4.66, 4.28-4.40, 4.04-4.10, 3.80-3.92, 3.49-3.59, 3.38-3.46, 3.27, 2.79-3.00, 2.52-2.70, 2.15, 1.99-2.05, 1.33-1.92。

[0096] 参考例25 : エチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) -5-フルオロ-1-[(1E, 3ξ, 4R) -4-(2-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] -2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例24で製造した化合物(117mg)のメタノール(2mL)溶液

に、0℃でp-トルエンスルホン酸1水和物(8mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液にトリエチルアミン(14μL)を加え、室温で5分間攪拌した後、塩化セリウム(151mg)、テトラヒドロホウ素ナトリウム(19mg)を0℃に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、1N塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ISCO社製Gold High Performance Silica、ヘキサン：酢酸エチル=60：40→55：45)で精製することにより、二種のジアステレオマーに分離し、高極性体(19mg)を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.47, 7.16–7.25, 7.06–7.13, 6.98–7.04, 6.85, 5.59, 5.37, 4.33–4.40, 4.37, 4.23–4.31, 3.81–3.89, 3.20, 2.93, 2.50–2.60, 2.43, 1.97–2.06, 1.75, 1.62–1.70, 1.34–1.54。

[0097] 実施例4 : (1R, 2R, 3aS, 10aR)–5–フルオロ–1–[(1E, 3ξ, 4R)–4–(2–フルオロフェニル)–3–ヒドロキシ–1–ペンテン–1–イル]–2–ヒドロキシ–2, 3, 3a, 9, 10, 10a–ヘキサヒドロ–1H–ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン–6–カルボン酸

参考例25で製造した化合物(高極性体：19mg)のジメトキシエタン(0.5mL)／メタノール(1mL)溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物(14.1mg)を得た。

HPLC保持時間(分) : 0.86 ;

MS (ESI, Pos.) : 427 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.35–7.41, 7.26, 7.16–7.23, 7.07–7.13, 6.99–7.05, 6.87, 5.48, 5.23, 4.13–4.23, 3.71–3.78, 3.47, 3.24, 3.08, 2.

77-2.86, 2.47-2.58, 2.35-2.43, 1.83, 1.55, 1.38, 1.10-1.34。

[0098] 参考例 26 : ジメチル {2- [1- (2-フルオロフェニル) シクロブチル] -2-オキソエチル} ホスホナート

(2S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパン酸の代わりに 1-(2-フルオロフェニル)シクロブタンカルボン酸 (CAS 番号: 151157-48-1, 10.4 g) を用いて、参考例 10→参考例 11 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物 (12.64 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.25-7.34, 7.17-7.22, 7.01-7.08, 3.69-3.77, 2.99, 2.93, 2.79-2.82, 2.86, 2.41-2.50, 2.03, 1.83-1.94。

[0099] 参考例 27 : ジメチル [2-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル)エチル] ホスホナート

(2S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパン酸の代わりに 1-フェニルシクロプロパンカルボン酸 (CAS 番号: 6120-95-2, 3.0 g) を用いて、参考例 10→参考例 11 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物 (2.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.30-7.42, 3.71-3.75, 3.05, 3.00, 1.71, 1.26-1.30。

[0100] 参考例 28 : エチル (2,6-ジフルオロフェニル) (ジフルオロ) アセタート

1,3-ジフルオロ-2-ヨードベンゼン (CAS 番号: 13697-89-7, 4.7 g) の DMSO (24 mL) 溶液に、ブロモジフルオロ酢酸エチル (CAS 番号: 667-27-6, 2.5 mL)、活性化銅 (3.2 g) を加え、65℃で20時間攪拌した。反応混合物に *tert*-ブチルメチルエーテル (以下、MTBE) を加えて DMSO 層を分離した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて MTBE で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=97:

3→93:7)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(3.31g)を得た。

TLC: Rf 0.36 (ヘキサン:酢酸エチル=9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.42-7.50, 6.95-7.02, 4.39, 1.35。

[0101] 参考例29: ジメチル [3-(2,6-ジフルオロフェニル)-3,3-ジフルオロ-2-オキソプロピル] ホスホナート

参考例10で製造した化合物の代わりに参考例28で製造した化合物(3.31g)を用いて、参考例11と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物(4.02g)を得た。

TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.41-7.52, 6.98, 3.78-3.86, 3.43-3.54。

[0102] 実施例5: (1R, 2R, 3aS, 10aR)-5-フルオロ-1-{(1E, 3ξ)-3-[1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル}-2-ヒドロキシ-2,3,3a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

参考例14で製造した化合物の代わりに参考例26で製造した化合物を用いて、参考例17→参考例18→実施例2と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。なお、参考例18で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。

HPLC保持時間(分): 0.93;

MS (ESI, Pos.): 453 (M-OH)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 12.95-13.20, 7.33-7.43, 7.16-7.24, 7.09, 5.25-5.43, 4.94, 4.72, 4.27, 4.13-4.20, 3.62-3.72, 2.70-2.98, 2.54-2.62, 2.34-2.44, 2.20-2.31, 1.99, 1.41-1.81。

[0103] 実施例5-1~5-21:

参考例14で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、

参考例 17 → 参考例 18 → 実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記の実施例化合物を得た。なお、参考例 18 で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。対応するホスホナートは公知化合物であるか、又は公知化合物から参考例 10 → 参考例 11 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

- [0104] 実施例 5-1 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-1-[(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-3-(1-フェニルシクロプロピル)-1-プロペン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 0.88 ;
MS (ESI, Pos.) : 421 (M+H-H₂O) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.37-7.47, 7.28, 7.18-7.22, 6.96, 5.56, 5.40, 4.32, 3.81-3.92, 3.05, 2.77, 2.51-2.65, 1.78-1.95, 1.61-1.77, 0.89-1.02, 0.71-0.83。
- [0105] 実施例 5-2 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-1-{(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-3-[1-(2-メチルフェニル)シクロプロピル]-1-プロペン-1-イル}-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 0.94 ;
MS (ESI, Pos.) : 435 (M+H-H₂O) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.43, 7.25-7.30, 7.07-7.15, 6.95, 5.60, 5.32, 4.30, 4.11-4.15, 3.78-3.86, 3.03, 2.69-2.82, 2.50-2.64, 2.48, 1.91, 1.69-1.82, 1.63, 1.05-1.15, 0.73-0.80, 0.65。
- [0106] 実施例 5-3 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1-{(1E, 3ξ)-3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル}-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a,

9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f]
オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.99 ;

MS (ESI, Pos.) : 469, 471 ($M+H-H_2O$, $M+H+2-H_2O$) +. ;

1H -NMR (CD_3OD) : δ 7.37-7.44, 7.15-7.32, 6.90-6.95, 5.24-5.92, 4.56, 4.29, 3.83, 2.85-3.10, 2.48-2.74, 1.99-2.13, 1.91, 1.79, 1.24-1.39。

[0107] 実施例5-4 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -5-フルオロ-1-[(1E, 3 ξ)-4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル]-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.88 ;

MS (ESI, Pos.) : 427 ($M+H-H_2O$) +. ;

1H -NMR (CD_3OD) : δ 7.42, 7.28, 6.99-7.05, 6.94, 5.64, 5.46-5.52, 4.37, 4.17, 3.85-3.91, 3.05, 2.76-2.91, 2.56-2.68, 1.85-1.97, 1.79, 1.27。

[0108] 実施例5-5 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -5-フルオロ-1-[(1E, 3 ξ , 4 ξ)-4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル]-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.87 ;

MS (ESI, Pos.) : 427 ($M+H-H_2O$) +. ;

1H -NMR (CD_3OD) : δ 7.26-7.49, 7.20-7.25, 7.02, 6.81-6.94, 5.45, 5.26, 4.25, 4.06-4.12, 3.79, 2.73-2.93, 2.59, 2.43, 1.81-1.92, 1.56-1.70, 1.37。

[0109] 実施例5-6: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1-[(1E, 3ξ, 4ξ) - 4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分): 0.94;

MS (ESI, Pos.): 423 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.41-7.48, 7.24-7.33, 6.86-6.97, 5.69, 5.42-5.59, 4.38, 4.20, 3.85-3.92, 2.97-3.20, 2.82, 2.49-2.73, 2.38, 1.85-2.04, 1.69-1.85, 1.29-1.37, 1.22。

[0110] 実施例5-7: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1-[(1E, 3ξ, 4ξ) - 4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分): 0.96;

MS (ESI, Pos.): 461, 463 (M-H₂O, M+2-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.39-7.50, 7.20, 7.07, 6.94, 5.65, 5.49, 4.29-4.38, 3.80-3.92, 3.35-3.52, 3.00-3.10, 2.75-2.88, 2.54-2.69, 1.81-1.97, 1.70-1.81, 1.29-1.35, 1.26。

[0111] 実施例5-8: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1-[(1E, 3ξ, 4ξ) - 4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分): 0.93;

MS (ESI, Pos.): 461, 463 (M-H₂O, M+2-H₂O)

+. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.37-7.44, 7.24, 7.06, 6.91, 5.57, 5.27, 4.25, 4.15, 3.79, 3.35-3.45, 2.89, 2.53-2.64, 2.46, 1.88, 1.63, 1.37, 1.24-1.33。

[0112] 実施例5-9 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1- { (1E, 3 ξ) - 3- [1- (2-フルオロ-6-メチルフェニル) シクロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.95 ;

MS (ESI, Pos.) : 453 (M-OH) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.88-13.30, 7.33-7.41, 7.12, 6.95, 5.45-5.58, 5.20-5.33, 5.06-5.18, 4.80, 4.71, 4.21-4.37, 4.09, 3.78-3.95, 3.42, 2.84-2.96, 2.69-2.83, 2.57-2.65, 2.33-2.46, 2.16-2.30, 1.33-1.77, 0.93-1.31, 0.39-0.70。

[0113] 実施例5-10 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1- { (1E, 3 ξ) - 3- [1- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) シクロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.96 ;

MS (ESI, Pos.) : 453 (M-OH) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.97-13.22, 7.35-7.42, 7.13, 6.90-7.01, 5.41, 5.13-5.26, 4.81, 4.74, 4.30, 3.94-4.02, 3.64, 2.86-2.98, 2.70-2.83, 2.52-2.60, 2.44, 2.35-2.39, 1.48-1.74, 1.00-1.09, 0.95, 0.64, 0.53。

[0114] 実施例5-11 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1- { (1E, 3 ξ) - 3- [1- (3-フルオロ-2-メチルフェニル) シク

ロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.95 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.42, 7.04-7.21, 6.88-7.02, 5.59, 5.34, 4.31, 3.99-4.22, 3.77-3.95, 2.90-3.10, 2.76, 2.46-2.68, 2.39, 1.91, 1.69-1.84, 1.64, 1.04-1.17, 0.72-0.86, 0.66。

[0115] 実施例5-12 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1-{(1E, 3 ξ) - 3-[1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル) シクロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.94 ;

MS (ESI, Pos.) : 453 ($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$)⁺, 435 ($\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}$)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.38-7.50, 7.03-7.27, 6.88-7.03, 5.50-5.74, 5.42, 4.33, 3.94-4.23, 3.83, 3.05, 2.71-2.90, 2.48-2.70, 2.29-2.45, 1.80-1.97, 1.58-1.80, 1.10, 0.63-0.81。

[0116] 実施例5-13 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1-[(1E, 3 ξ , 4 ξ) - 4-(2, 3-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.93 ;

MS (ESI, Pos.) : 445 ($\text{M} - \text{OH}$)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.91-13.24, 7.37, 7.10-7.26, 6.98, 5.38-5.54, 4.85, 4.77-4.83, 4.35, 4.06-4.12, 3.71, 3.04-3.14, 2.93, 2.82, 2.53-2.63, 2.34-2.46, 1.59-1.84, 1.13-1.28。

[0117] 実施例5-14: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ, 4ξ) - 4 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分): 0.9;

MS (ESI, Pos.) : 445 (M-OH) +. ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.81-13.30, 7.36, 7.14, 6.95, 5.34, 5.16, 5.00, 4.74, 4.25, 4.01, 3.61, 3.04, 2.72-2.83, 2.53-2.65, 2.43, 2.15-2.31, 1.44-1.72, 1.13-1.35。

[0118] 実施例5-15: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ, 4ξ) - 4 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分): 0.92;

MS (ESI, Pos.) : 445 (M-OH) +. ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 13.07, 7.37, 7.18, 7.15, 7.02-7.08, 6.98, 5.35-5.51, 4.86, 4.79, 4.35, 4.09, 3.70, 3.06, 2.89-3.00, 2.74-2.86, 2.52-2.56, 2.33-2.45, 1.59-1.82, 1.12-1.25。

[0119] 実施例5-16: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ, 4ξ) - 4 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分): 0.89;

MS (ESI, Pos.) : 445 (M-OH) +. ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 13.06, 7.36, 7.17, 7.02-7.09, 6.96, 5

.37, 5.15-5.23, 4.97, 4.74, 4.26, 3.98-4.07, 3.62, 2.98, 2.77, 2.61, 2.52-2.56, 2.38-2.46, 2.13-2.31, 1.62-1.72, 1.54, 1.14-1.34。

[0120] 実施例5-17: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ, 4ξ) - 4 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸
HPLC保持時間 (分) : 0.9 ;
MS (ESI, Pos.) : 445 (M+H-H₂O) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.45, 7.23-7.31, 6.90-6.97, 5.47, 5.30, 4.36, 4.20-4.25, 3.73-3.81, 3.25, 2.80, 2.47-2.60, 2.38, 1.86, 1.50-1.59, 1.46, 0.97-1.23。

[0121] 実施例5-18: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ, 4ξ) - 4 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸
HPLC保持時間 (分) : 0.94 ;
MS (ESI, Pos.) : 445 (M+H-H₂O) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.47, 7.20-7.28, 6.89-6.98, 5.71-5.77, 5.60-5.67, 4.34-4.43, 3.94, 3.24-3.31, 3.07-3.16, 2.87, 2.63-2.72, 1.93-2.03, 1.82-1.91, 1.30。

[0122] 実施例5-19: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-1 - [(1E, 3ξ, 4ξ) - 3-ヒドロキシ-4 - (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) - 1-ペンテン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸
HPLC保持時間 (分) : 0.95 ;

MS (ESI, Pos.) : 463 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.47, 6.97, 6.81, 5.60-5.80, 4.40, 4.32, 4.12, 3.93, 3.07-3.31, 2.87, 2.51-2.78, 1.78-2.05, 1.20-1.37。

[0123] 実施例5-20 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 1. 116 ;

MS (ESI, Pos.) : 471 (M+H-H₂O) +, 453 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.42-7.46, 7.10-7.16, 6.94, 6.86, 6.78-6.85, 5.48-5.55, 5.39-5.48, 4.28-4.34, 3.80-3.86, 2.98-3.05, 2.70-2.79, 2.44-2.64, 2.32-2.43, 2.05-2.13, 1.73-1.93, 1.66。

[0124] 実施例5-21 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (4-フルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 1. 102 ;

MS (ESI, Pos.) : 435 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.43-7.47, 7.12-7.18, 6.94-7.02, 5.39-5.46, 5.31-5.38, 4.29-4.33, 4.24, 3.80-3.86, 2.99-3.07, 2.74-2.82, 2.47-2.64, 2.24-2.42, 2.00-2.08, 1.76-1.92, 1.66-1.75。

[0125] 参考例30 : エチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E) - 4 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 4, 4-ジフルオロ-3-オキソ-1-ブテン-1-イル] - 5-フルオロ-2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-

1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例 29 で製造した化合物 (309 mg) の THF (0.5 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (17.5 mg、60% オイル懸濁) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に参考例 9 で製造した化合物 (100 mg) の THF (0.5 mL) 溶液、塩化亜鉛の 2-メチルテトラヒドロフラン (0.37 mL) 溶液を加え、50℃ で終夜攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 → 80 : 20) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (114 mg) を得た。

TLC : R_f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.42-7.50, 7.22, 7.17, 6.98, 6.74-6.88, 4.69-4.72, 4.57, 4.37, 4.01-4.20, 3.85-3.92, 3.71, 3.39-3.51, 3.01-3.19, 2.60-2.82, 2.24, 1.91-2.12, 1.77-1.87, 1.56-1.77, 1.45-1.53, 1.38。

[0126] 実施例 6 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3ξ) -4-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル] -5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2,3,3a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

参考例 17 で製造した化合物の代わりに参考例 30 で製造した化合物を用いて、参考例 18 → 実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、参考例 18 で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。

HPLC 保持時間 (分) : 0.83 ;

MS (ESI, Pos.) : 467 (M-OH) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.95-13.20, 7.54-7.66, 7.35-7.41, 7.20, 6.99, 6.01, 5.56-5.61, 4.86, 4.36-4.50, 4.31, 3.71, 2.84-2.98, 2.69-2.80, 2.53-2.63, 2.35-2.47, 1.73, 1.39-1.62。

[0127] 実施例 6-1 ~ 6-17 :

参考例 29 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、参考例 30 → 参考例 18 → 実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記の実施例化合物を得た。なお、参考例 18 で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。対応するホスホナートは公知化合物であるか、又は公知化合物から参考例 28 → 参考例 29 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

[0128] 実施例 6-1 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3 ξ) - 4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 0.86 ;
MS (ESI, Pos.) : 431 ($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$) +. ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.40-7.55, 6.79-7.03, 5.57-5.65, 4.41-4.56, 4.19-4.40, 3.84-3.91, 3.01, 2.74, 2.55-2.66, 1.89-1.96, 1.81, 1.63。

[0129] 実施例 6-2 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3 ξ) - 4, 4-ジフルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 0.87 ;
MS (ESI, Pos.) : 449 ($\text{M} - \text{OH}$) +. ;
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.88-13.32, 7.50-7.57, 7.28-7.40, 6.

98, 5.84, 5.54, 5.45, 4.85, 4.37-4.51, 4.32, 3.70, 2.71-3.02, 2.54-2.63, 2.35-2.47, 1.74。

[0130] 実施例6-3：(1R, 2R, 3aS, 10aR)-1-[(1E, 3ξ)-4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-(4-メチルフェニル)-1-ブテン-1-イル]-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分)：0.9；

MS(ESI, Pos.)：445 (M-OH) +.；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 12.85-13.34, 7.35, 7.26, 6.99, 5.76, 5.50-5.58, 5.43, 4.83, 4.36-4.46, 4.32, 3.66-3.76, 2.84-2.97, 2.70-2.81, 2.53-2.63, 2.35-2.45, 2.34, 1.44-1.80。

[0131] 実施例6-4：(1R, 2R, 3aS, 10aR)-1-[(1E, 3ξ)-4-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分)：0.92；

MS(ESI, Pos.)：465 (M-OH) +.；

¹H-NMR(DMSO-d₆)：δ 13.07, 7.46-7.57, 7.37, 6.99, 5.87, 5.51-5.60, 5.43, 4.85, 4.44, 4.33, 3.70, 2.90, 2.79, 2.53-2.64, 2.45, 1.65-1.81, 1.46-1.65。

[0132] 実施例6-5：(1R, 2R, 3aS, 10aR)-1-[(1E, 3ξ)-4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分)：0.86；

MS (ESI, Pos.) : 467 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.57-7.64, 7.42, 7.07-7.14, 6.93, 5.63-5.74, 4.61, 4.31-4.35, 3.85-3.92, 2.96-3.04, 2.73, 2.56-2.67, 1.78-1.96, 1.69, 1.57。

[0133] 実施例6-6 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3ξ) -4- (2-クロロフェニル) -4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル] -5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.86 ;

MS (ESI, Pos.) : 465 (M-OH) +. ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 13.06, 7.44-7.62, 7.37, 6.98, 5.85, 5.46-5.62, 4.86, 4.77, 4.30, 3.66-3.75, 2.82-2.92, 2.68-2.74, 2.52-2.62, 2.45-2.46, 2.34-2.42, 1.63-1.75, 1.32-1.53。

[0134] 実施例6-7 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3ξ) -4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4- (2-メチルフェニル) -1-ブテン-1-イル] -5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.87 ;

MS (ESI, Pos.) : 445 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.42-7.49, 7.31-7.38, 7.27, 6.95, 5.68, 5.53-5.61, 4.53-4.62, 4.28-4.35, 3.87, 3.00, 2.67-2.78, 2.54-2.66, 2.48-2.53, 1.92, 1.73-1.85, 1.51-1.71。

[0135] 実施例6-8 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3ξ) -4, 4-ジフルオロ-4- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) -3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル] -5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロ

ペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.9 ;

MS (ESI, Pos.) : 463 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.36, 6.83-6.93, 5.46-5.60, 4.43, 4.20-4.25, 3.76, 3.23-3.27, 2.91, 2.60-2.73, 2.43-2.55, 2.40, 1.43-1.85。

[0136] 実施例 6-9 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3ξ) -4-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシー-1-ブテン-1-イル] -5-フルオロ-2-ヒドロキシー-2,3,3a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.84 ;

MS (ESI, Pos.) : 467 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.35, 7.11-7.22, 6.83, 5.49-5.64, 4.76, 4.52, 4.19-4.25, 3.77, 2.90, 2.45-2.67, 1.81, 1.65-1.75, 1.51-1.62, 1.40-1.51。

[0137] 実施例 6-10 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3ξ) -4,4-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-3-ヒドロキシー-1-ブテン-1-イル] -5-フルオロ-2-ヒドロキシー-2,3,3a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.87 ;

MS (ESI, Pos.) : 463 (M-OH) +. ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 13.06, 7.35-7.42, 7.08-7.15, 6.99, 5.87, 5.50-5.65, 4.85, 4.45, 4.30, 3.71, 2.88, 2.68-2.80, 2.52-2.56, 2.36-2.47, 1.72, 1.49。

[0138] 実施例 6-11 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3ξ) -4,4-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-ヒドロキシー-1-ブテン-1-イル] -5-フルオロ-2-ヒドロキシー

2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.89 ;

MS (ESI, Pos.) : 463 (M-OH) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 12.88-13.22, 7.28-7.46, 7.16-7.22, 6.98, 5.85, 5.51-5.56, 4.85, 4.43-4.59, 4.31, 3.71, 2.82-2.92, 2.69-2.78, 2.52-2.60, 2.45, 2.26, 1.69, 1.37-1.60, 1.23。

[0139] 実施例6-12 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3 ξ) -4-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル] -5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2,3,3a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.88 ;

MS (ESI, Pos.) : 483 (M-OH) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 12.90-13.25, 7.55, 7.33-7.45, 6.99, 5.97, 5.52-5.66, 4.86, 4.49-4.65, 4.30, 3.71, 2.84-2.96, 2.67-2.77, 2.54-2.65, 2.35-2.46, 1.66-1.76, 1.36-1.57, 1.23。

[0140] 実施例6-13 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3 ξ) -4,4-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル] -5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2,3,3a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.9 ;

MS (ESI, Pos.) : 463 (M+H-H₂O) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) : δ 7.12-7.28, 7.04-7.11, 6.93-7.02, 6.72-6.81, 5.46-5.60, 4.40-4.53, 4.14-4.25, 3.67-3.84, 3.24-3.30, 2.81-2.96, 2.66, 2.50, 2.36, 1.74-1.86, 1.34-1.74。

[0141] 実施例6-14 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3 ξ

)-4, 4-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分): 0.9;

MS(ESI, Pos.): 463 (M+H-H₂O)+;

¹H-NMR(CD₃OD): δ 7.45, 7.30-7.38, 7.08, 6.94, 5.55-5.71, 4.59-4.68, 4.29-4.34, 3.87, 2.97, 2.53-2.75, 2.38, 1.92, 1.72-1.81, 1.56-1.67, 1.37-1.51。

[0142] 実施例6-15: (1R, 2R, 3aS, 10aR)-1-[(1E, 3ξ)-4, 4-ジフルオロ-4-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分): 0.91;

MS(ESI, Pos.): 463 (M+H-H₂O)+;

¹H-NMR(CD₃OD): δ 7.42-7.49, 7.26-7.35, 7.12-7.22, 6.95, 5.65, 4.52-4.61, 4.30-4.36, 3.88, 3.02, 2.75, 2.55-2.67, 2.41, 1.78-1.96, 1.55-1.75。

[0143] 実施例6-16: (1R, 2R, 3aS, 10aR)-1-[(1E, 3ξ)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分): 0.92;

MS(ESI, Pos.): 483 (M-OH)+;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 12.90-13.24, 7.63-7.69, 7.48-7.53, 7.39, 6.95-7.00, 5.98, 5.55, 4.86, 4.42-4.58, 4.28-4.38, 3.67, 2.85-2.9

6, 2.71-2.82, 2.54-2.63, 2.35-2.46, 1.66-1.78, 1.36-1.64。

- [0144] 実施例 6-17: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ) - 4, 4-ジフルオロ-4- (2-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸
HPLC 保持時間 (分): 0.86;
MS (ESI, Pos.): 449 (M+H-H₂O)⁺;
¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.51-7.60, 7.41, 7.30, 7.17-7.25, 6.92, 5.57-5.73, 4.66, 4.30, 3.84-3.91, 2.93-3.01, 2.54-2.73, 1.92, 1.77, 1.60, 1.29-1.52。

- [0145] 参考例 31: 5-ブロモ-2-ビニルフェノール

4-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒドの代わりに 4-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (CAS 番号: 22532-62-3) を用いて、参考例 3 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.24, 7.05, 6.98-7.00, 6.80-6.92, 5.77, 5.71, 5.40, 5.09。

- [0146] 参考例 32: エチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1-ホルミル-2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 31 で製造した化合物を用いて、参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 9 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.50 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 9.82-9.86, 7.60-7.65, 7.13, 4.64-4.69, 4.32-4.49, 3.79-3.95, 3.44-3.55, 3.23-3.30, 3.14-3.21, 3.02-3.11, 2.77-

2.88, 2.52-2.66, 2.18-2.41, 1.98-2.15, 1.70-1.97, 1.59-1.70, 1.48-1.57, 1.39。

[0147] 実施例 7 : (1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - [(1 E, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 3 2 で製造した化合物を用い、参考例 1 4 で製造した化合物の代わりに参考例 2 7 で製造した化合物を用いて、参考例 1 7 → 参考例 1 8 → 実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。なお、立体配置は単結晶 X 線により特定した。

HPLC 保持時間 (分) : 0.91 ;

MS (ESI, Pos.) : 403 (M+H-H₂O) +, 385 (M+H-2 H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.58, 7.48, 7.34-7.40, 7.22-7.29, 7.15-7.21, 5.53, 5.38, 4.30-4.35, 3.88, 3.77-3.85, 3.00, 2.80, 2.59, 2.42-2.51, 1.65-1.87, 0.87-1.00, 0.68-0.82。

[0148] 実施例 7 - 1 ~ 7 - 50 :

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 3 2 で製造した化合物を用い、参考例 1 4 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、参考例 1 7 → 参考例 1 8 → 実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記の実施例化合物を得た。なお、参考例 1 8 で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。対応するホスホナートは公知化合物であるか、又は公知化合物から参考例 1 0 → 参考例 1 1 もしくは参考例 2 8 → 参考例 2 9 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

[0149] 実施例 7 - 1 : (1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - [(1 E, 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクテン - 1 - イル] - 2, 3,

3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ
[f] オキセピン-6-カルボン酸

MS (ESI, Pos.) : 357 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.80, 7.47, 7.33, 7.18, 5.31-5.53, 4
.77, 4.55, 4.35, 3.81-3.94, 3.63-3.76, 2.76-2.98, 2.40-2.58, 2.24-2.3
8, 1.63-1.85, 1.16-1.49。

[0150] 実施例 7-2 : (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) -2-ヒドロキシ-1-
[(1 E, 3 ξ) -3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1-オ
クテン-1-イル] -2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1
H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.97 ;

MS (ESI, Pos.) : 425 (M+H-H₂O) +, 407 (M+H
-2 H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.47, 7.39, 7.06, 5.51-5.63, 4.40-4.45, 4
.28, 3.66-3.82, 2.84-2.96, 2.68-2.83, 2.40-2.62, 2.00-2.27, 1.70-1.93
, 1.12-1.61, 0.84。

[0151] 実施例 7-3 : (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) -2-ヒドロキシ-1-
[(1 E, 3 ξ, 4 ξ) -3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-
1-オクテン-1-イル] -2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒド
ロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.99 ;

MS (ESI, Pos.) : 425 (M+H-H₂O) +, 407 (M+H
-2 H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.60, 7.51, 7.19, 5.60-5.75, 4.38-4.46, 3
.91, 3.05, 2.86, 2.56-2.70, 2.21-2.32, 1.82-1.97, 1.59-1.74, 1.29-1.5
3, 0.92-0.98。

[0152] 実施例 7-4 : (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) -2-ヒドロキシ-1-
[(1 E, 3 ξ, 4 ξ) -3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-

1-オクテン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分): 0.99;

MS (ESI, Pos.): 425 (M+H-H₂O)+, 407 (M+H-2H₂O)+;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.59, 7.51, 7.19, 5.60-5.75, 4.38-4.43, 3.90, 3.04, 2.87, 2.55-2.70, 2.29-2.38, 1.82-1.97, 1.68-1.77, 1.53-1.62, 1.28-1.49, 0.90-0.98。

[0153] 実施例7-5: (1R, 2R, 3aS, 10aR)-1-[(1E, 3ξ)-4,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテン-1-イル]-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分): 0.86;

MS (ESI, Pos.): 413 (M+H-H₂O)+;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.60, 7.43-7.55, 7.19, 5.57-5.62, 4.94, 4.42-4.57, 4.34, 3.82-3.89, 2.89-3.05, 2.71-2.87, 2.62, 1.85。

[0154] 実施例7-6: (1R, 2R, 3aS, 10aR)-2-ヒドロキシ-1-[(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-3-(1-フェニルシクロブチル)-1-プロペン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分): 0.97;

MS (ESI, Pos.): 417 (M+H-H₂O)+;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.62-7.68, 7.27-7.35, 7.12-7.25, 5.57, 5.39, 4.32-4.38, 3.73-3.82, 2.99-3.08, 2.79, 2.26-2.61, 2.02-2.11, 1.74-2.00。

[0155] 実施例7-7: (1R, 2R, 3aS, 10aR)-2-ヒドロキシ-1-[(1E, 3ξ, 4R)-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ペンテン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベン

ゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.92 ;

MS (ESI, Pos.) : 373 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.46, 7.35, 7.15-7.20, 7.02-7.11, 5.33, 5.13, 4.12-4.16, 3.98-4.03, 3.62-3.68, 2.62-2.75, 2.41-2.54, 2.20-2.28, 1.69, 1.42-1.51, 1.23-1.32。

[0156] 実施例 7-8 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-ヒドロキシ-1-[(1E, 3ξ, 4S) -3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ペンテン-1-イル] -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.92 ;

MS (ESI, Pos.) : 373 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.47, 7.38, 7.12-7.20, 7.01-7.11, 5.52, 5.35, 4.25, 4.08, 3.74, 2.86-2.95, 2.68-2.78, 2.37-2.56, 1.62-1.80, 1.07-1.24。

[0157] 実施例 7-9 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1-[(1E, 3ξ) -3-(1-ブチルシクロプロピル)-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル] -2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.99 ;

MS (ESI, Pos.) : 383 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.59, 7.51, 7.19, 5.50-5.67, 4.41, 3.86-3.94, 3.03, 2.89, 2.52-2.69, 1.83-1.98, 1.52, 1.24-1.43, 0.89-0.96, 0.50-0.58, 0.26-0.34。

[0158] 実施例 7-10 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-ヒドロキシ-1-[(1E, 3S) -3-ヒドロキシ-4-(3-チエニル)-1-ブテン-1-イル] -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 0.84 ;

MS (ESI, Pos.) : 383 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.59, 7.49, 7.32, 7.18, 7.10, 7.02, 5.63, 5.42, 4.30-4.36, 3.80-3.87, 2.92-3.02, 2.74-2.87, 2.62, 2.49, 1.86, 1.74, 1.58-1.67。

[0159] 実施例7-11 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ, 4ξ) - 3 - [1 - (2-フルオロフェニル) シクロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 0.94 ;

MS (ESI, Pos.) : 421 (M+H-H₂O) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.78, 7.48, 7.18-7.34, 7.03-7.11, 5.40, 5.19, 4.80, 4.68, 4.22-4.31, 3.96, 3.56-3.66, 2.80-2.92, 2.67-2.79, 2.49, 2.19-2.28, 1.41-1.69, 0.88-1.03, 0.61-0.70, 0.50-0.58。

[0160] 実施例7-12 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (3-フルオロフェニル) シクロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 0.94 ;

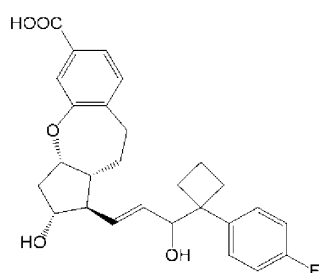
MS (ESI, Pos.) : 421 (M+H-H₂O) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.78, 7.48, 7.32, 7.24-7.31, 7.16-7.21, 7.11-7.15, 7.06-7.11, 6.98, 5.23-5.40, 4.87, 4.69, 4.26-4.32, 3.84, 3.59-3.68, 3.16, 2.81-2.92, 2.70-2.81, 2.41-2.49, 2.21-2.31, 1.51-1.72, 0.80-0.99, 0.58-0.80。

[0161] 実施例7-13 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (4-フルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ

－１－プロペン－１－イル}－２－ヒドロキシ－２，３，３ａ，９，１０，
 １０ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］シクロペンタ［ｆ］オキセピン
 －６－カルボン酸

[化45]



HPLC保持時間（分）：0.97；

MS（ESI，Pos.）：435（M+H-H₂O）⁺，417（M+H-2H₂O）⁺；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 12.78，7.49，7.33，7.21，7.03-7.10，5.33，5.14，4.83，4.68，4.27-4.33，4.09，3.60-3.69，3.16，2.75-2.93，2.49，2.20-2.33，2.09-2.19，1.87-2.00，1.57-1.77。

[0162] 実施例7－14：（1R，2R，3aS，10aR）－１－{（1E，3ξ）－３－[１－（３－フルオロフェニル）シクロブチル]－３－ヒドロキシ－１－プロペン－１－イル}－２－ヒドロキシ－２，３，３ａ，９，１０，
 １０ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］シクロペンタ［ｆ］オキセピン
 －６－カルボン酸

HPLC保持時間（分）：0.97；

MS（ESI，Pos.）：435（M+H-H₂O）⁺；

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ 12.79，7.48，7.26-7.34，7.20，6.95，6.88-6.92，6.80-6.86，5.34，5.15，4.90，4.68，4.27-4.32，4.06-4.12，3.61-3.69，3.16，2.74-2.92，2.49，2.11-2.35，1.89-2.00，1.58-1.77。

[0163] 実施例7－15：（1R，2R，3aS，10aR）－２－ヒドロキシ－１－[（1E，3ξ，4R）－３－ヒドロキシ－４－メチル－１－オクテン－１－イル]－２，３，３ａ，９，１０，１０ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ベン

ゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.96 ;

MS (ESI, Pos.) : 371 (M+H-H₂O) +, 353 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.57, 7.48, 7.16, 5.62, 5.49, 4.38, 3.83-3.92, 3.03, 2.84, 2.49-2.68, 1.79-1.96, 1.45-1.61, 1.21-1.41, 1.02-1.16, 0.86-0.96。

[0164] 実施例 7-16 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1-[(1E, 3ξ, 4S) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.96 ;

MS (ESI, Pos.) : 371 (M+H-H₂O) +, 353 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.57, 7.49, 7.17, 5.62, 5.46-5.54, 4.38, 3.84-3.91, 3.03, 2.85, 2.47-2.71, 1.76-2.00, 1.46-1.66, 1.21-1.46, 1.05-1.17, 0.86-0.96。

[0165] 実施例 7-17 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1-[(1E, 3ξ) - 3-[1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 1.1 ;

MS (ESI, Pos.) : 417 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.80, 7.49, 7.33, 7.17-7.23, 7.01-7.12, 5.76, 5.28-5.39, 4.92, 4.68, 4.27-4.32, 4.16, 3.60-3.68, 2.83-2.92, 2.71-2.80, 2.52-2.55, 2.39-2.48, 1.91-2.08, 1.50-1.78。

[0166] 実施例 7-18 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1-

－ { (1 E, 3 ξ) － 3 － ヒドロキシ － 3 － [1 － (3 － チエニル) シクロプロピル] － 1 － プロペン － 1 － イル } － 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a
－ ヘキサヒドロ － 1 H － ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン － 6 －
カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 0.88 ;

MS (ESI, Pos.) : 391 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.59, 7.50, 7.29, 7.16-7.20, 7.12, 5.57-5.63, 5.46-5.51, 4.36, 3.94, 3.85, 2.96-3.04, 2.83, 2.62, 2.49, 1.77-1.89, 1.73, 0.76-1.00.

[0167] 実施例 7-19 : (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) － 1 － [(1 E, 3 ξ, 4 ξ) － 4 － (4-フルオロフェニル) － 3 － ヒドロキシ － 1 － ペンテン － 1 － イル] － 2 － ヒドロキシ － 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a － ヘキサヒドロ － 1 H － ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン － 6 － カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 0.89 ;

MS (ESI, Pos.) : 409 (M+H-H₂O) +., 391 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.80, 7.48, 7.32, 7.16-7.24, 7.04-7.10, 5.26-5.33, 5.14-5.21, 4.80, 4.70, 4.24-4.29, 3.94-4.00, 3.57-3.65, 2.64-2.82, 2.41-2.49, 2.18, 1.51-1.67, 1.34-1.44, 1.23.

[0168] 実施例 7-20 : (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) － 1 － { (1 E, 3 ξ) － 3 － [1 － (2-クロロフェニル) シクロプロピル] － 3 － ヒドロキシ － 1 － プロペン － 1 － イル } － 2 － ヒドロキシ － 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a － ヘキサヒドロ － 1 H － ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン － 6 － カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 0.913 ;

MS (ESI, Pos.) : 437 (M+H-H₂O) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.58, 7.48, 7.31-7.42, 7.15-7.25, 5.58, 5

.31, 4.38, 4.30, 3.75-3.82, 2.97, 2.76, 2.58, 2.41-2.51, 1.61-1.86, 1.51-1.61, 1.29, 1.07-1.21, 0.67-0.83。

[0169] 実施例 7-21: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) シクロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分): 0.915;

MS (ESI, Pos.): 455 (M+H-H₂O);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.58, 7.48, 7.16-7.27, 6.99-7.05, 5.65-5.75, 5.38, 5.25, 4.24-4.35, 3.70-3.84, 2.91-3.04, 2.67-2.84, 2.42-2.63, 1.76-1.88, 1.56-1.76, 1.43-1.52, 1.15-1.33, 0.81-0.92, 0.77, 0.62-0.73。

[0170] 実施例 7-22: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) シクロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分): 0.885;

MS (ESI, Pos.): 439 (M+H-H₂O);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.58, 7.48, 7.38, 7.18, 6.82-6.91, 5.56, 5.38, 4.33, 3.96, 3.80, 2.94-3.04, 2.75-2.85, 2.59, 2.42-2.53, 1.61-1.89, 1.27-1.35, 0.95-1.07, 0.95-0.97, 0.65-0.81。

[0171] 実施例 7-23: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1 - { (1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3 - [1 - (3-チエニル) シクロブチル] - 1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 0.99 ;

MS (ESI, Pos.) : 405 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.60, 7.49, 7.32, 7.19, 7.09, 7.02, 5.36-5.47, 4.32-4.36, 4.23, 3.83, 2.99, 2.81, 2.39-2.65, 2.17-2.32, 1.61-1.99。

[0172] 実施例7-24 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- { (1E, 3ξ) -3- [1- (3-クロロフェニル) シクロプロピル] -3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} -2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 0.97 ;

MS (ESI, Pos.) : 437 (M-OH) +. ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.63-13.00, 7.50, 7.19-7.35, 5.32, 4.92, 4.72, 4.31, 3.79-3.84, 3.66, 3.38-3.43, 3.24-3.31, 2.52-2.58, 2.52-2.61, 2.44-2.47, 1.66, 0.90, 0.68。

[0173] 実施例7-25 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- { (1E, 3ξ) -3- [1- (2-クロロフェニル) シクロブチル] -3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} -2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1.02 ;

MS (ESI, Pos.) : 451 (M-OH) +. ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.62-13.01, 7.48, 7.11-7.34, 5.17-5.60, 4.80-5.00, 4.71, 4.24-4.38, 3.55-3.72, 2.69-2.95, 2.57-2.63, 2.52-2.55, 2.39-2.46, 1.88-1.97, 1.67。

[0174] 実施例7-26 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- { (1E, 3ξ) -3- [1- (2-フルオロ-6-メチルフェニル) シクロプロピル] -3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} -2-ヒドロキシ-2, 3, 3

a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.94 ;

MS (ESI, Pos.) : 435 (M-OH) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 12.48-13.10, 7.49, 7.33, 7.21, 7.08-7.16, 6.86-6.98, 5.49, 5.05-5.33, 4.78, 4.68, 4.25, 4.05-4.12, 3.86-3.92, 2.69-2.92, 2.53-2.63, 2.39-2.46, 2.16-2.31, 1.66, 1.08, 0.38-0.70.

[0175] 実施例 7-27 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- { (1E, 3 ξ) -3- [1- (2, 6-ジフルオロフェニル) シクロプロピル] -3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} -2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.9 ;

MS (ESI, Pos.) : 439 (M-OH) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 12.68-13.15, 7.50, 7.27-7.39, 7.21, 6.96-7.04, 5.45-5.53, 5.20, 4.89, 4.69, 4.27, 3.93-3.99, 3.51-3.76, 2.69-2.93, 2.52-2.55, 2.44, 2.26, 1.62, 1.48, 1.00-1.11, 0.67, 0.49-0.58.

[0176] 実施例 7-28 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-ヒドロキシ-1- [(1E, 3 ξ) -3-ヒドロキシ-3- {1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] シクロプロピル} -1-プロペン-1-イル] -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.98 ;

MS (ESI, Pos.) : 471 (M-OH) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 12.71-12.98, 7.61, 7.50, 7.33, 7.16-7.23, 5.32, 4.97, 4.71, 4.28-4.36, 3.77-3.85, 3.60-3.68, 2.71-2.90, 2.

57-2.62, 2.52-2.56, 2.34-2.46, 1.49-1.74, 0.62-1.01。

[0177] 実施例 7-29 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1-
- [(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3- {1- [3- (トリフルオロメ
トキシ) フェニル] シクロプロピル} - 1-プロペン-1-イル] - 2, 3
, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペン
タ [f] オキセピン-6-カルボン酸

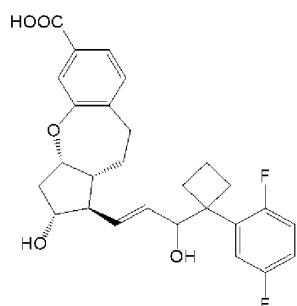
HPLC 保持時間 (分) : 1 ;

MS (ESI, Pos.) : 487 (M-OH) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 12.68-12.97, 7.49, 7.32-7.41, 7.26, 7
.19, 5.31-5.35, 4.94, 4.71, 4.27-4.34, 3.82, 3.58-3.71, 2.71-2.96, 2.
55, 2.36-2.46, 2.19-2.31, 1.50-1.75, 0.62-0.99。

[0178] 実施例 7-30 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1- { (1E, 3ξ
) - 3- [1- (2, 5-ジフルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒド
ロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9,
10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキ
セピン-6-カルボン酸

[化46]



HPLC 保持時間 (分) : 1.12 ;

MS (ESI, Pos.) : 435 (M+H-2H₂O) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 12.70-12.92, 7.48, 7.33, 7.19, 7.00-7
.15, 6.79-6.89, 5.32-5.37, 5.01, 4.70, 4.27-4.33, 4.12-4.20, 3.58-3.7
1, 2.72-2.93, 2.52-2.56, 2.45, 2.18-2.32, 1.99, 1.68。

- [0179] 実施例 7-31 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1-
- { (1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3- [1- (2-メチルフェニル)
シクロプロピル] - 1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10,
10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン
- 6-カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 0.96 ;
MS (ESI, Pos.) : 417 (M+H-H₂O) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.59, 7.49, 7.27, 7.07-7.20, 5.59, 5.32,
4.32, 4.12, 3.76-3.84, 3.35-3.43, 2.96-3.04, 2.80, 2.56-2.65, 2.48, 2
.00, 1.69-1.88, 1.64, 1.32-1.36, 1.04-1.14, 0.74-0.79, 0.65。
- [0180] 実施例 7-32 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1- { (1E, 3ξ
)- 3- [1- (2, 5-ジフルオロフェニル) シクロプロピル] - 3-ヒ
ドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9
, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オ
キセピン-6-カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 0.93 ;
MS (ESI, Pos.) : 439 (M+H-H₂O) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.59, 7.50, 6.97-7.19, 5.58, 5.39, 4.33,
4.05, 3.79-3.86, 3.36-3.43, 3.01, 2.75-2.87, 2.47-2.65, 1.73-1.89, 1.
60-1.72, 1.24-1.38, 1.03-1.10, 0.72-0.86。
- [0181] 実施例 7-33 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1- { (1E, 3ξ
)- 3- [1- (2, 4-ジフルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒド
ロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9,
10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキ
セピン-6-カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 0.99 ;
MS (ESI, Pos.) : 453 (M+H-H₂O) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.57, 7.49, 7.13-7.17, 6.84, 6.90, 5.37-5

.61, 4.34, 4.33, 3.83, 2.94-3.06, 2.70-2.84, 2.60, 2.49, 2.41, 2.05-2.19, 1.55-1.91。

[0182] 実施例 7-34 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.03 ;

MS (ESI, Pos.) : 469, 471 (M-H₂O, M+2-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.47, 7.38, 7.03-7.11, 6.84-6.91, 5.76-5.89, 5.67, 5.33-5.46, 5.20, 4.29-4.40, 4.15-4.25, 3.62-3.78, 2.78-2.94, 2.42-2.69, 2.31-2.39, 1.85-2.06, 1.55-1.79, 1.48, 1.27-1.43, 1.21-1.27。

[0183] 実施例 7-35 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (2, 6-ジフルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 0.99 ;

MS (ESI, Pos.) : 453 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.60, 7.50, 7.17-7.26, 6.87, 5.68, 5.48, 4.31-4.40, 3.83, 3.00, 2.79, 2.48-2.67, 2.10-2.22, 1.74-1.91, 1.62-1.72。

[0184] 実施例 7-36 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1 - { (1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3 - [1 - (3-メチルフェニル) シクロプロピル] - 1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン

－6－カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 0.95 ;

MS (ESI, Pos.) : 417 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.48, 7.38, 7.01-7.12, 6.90, 5.42, 5.27, 4.23, 3.68-3.79, 2.90, 2.70, 2.49, 2.36, 2.21, 1.53-1.77, 0.74-0.89, 0.56-0.70。

[0185] 実施例7-37 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (2, 3-ジフルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 0.98 ;

MS (ESI, Pos.) : 453 (M+H-H₂O) +. , 435 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.47, 7.38, 7.05, 6.92-7.01, 6.77-6.88, 5.32-5.49, 4.12-4.40, 3.72, 2.87, 2.59-2.77, 2.49, 2.19-2.43, 1.94-2.17, 1.60-1.83, 1.54。

[0186] 実施例7-38 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (2-フルオロ-3-メチルフェニル) シクロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 0.96 ;

MS (ESI, Pos.) : 435 (M+H-H₂O) +. 417 (M-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.58, 7.48, 7.13-7.21, 7.04-7.12, 6.93-6.99, 5.57, 5.35, 4.31, 4.04, 3.75-3.84, 3.33-3.37, 2.98, 2.78, 2.53-2.62, 2.41-2.51, 2.17-2.29, 1.71-1.90, 1.56-1.71, 1.27-1.35, 0.96-1.06,

0.59-0.82。

[0187] 実施例 7-39 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (5-クロロ-2-フルオロフェニル) シクロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 0.96 ;

MS (ESI, Pos.) : 455, 457 (M+H-H₂O) +. 437, 439 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.58, 7.46-7.50, 7.33-7.40, 7.14-7.26, 6.99-7.07, 5.55, 5.36, 4.32, 4.03, 3.75-3.85, 3.00, 2.81, 2.40-2.66, 1.70-1.91, 1.55-1.70, 1.27-1.45, 0.98-1.11, 0.65-0.85。

[0188] 実施例 7-40 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (2-フルオロ-5-メチルフェニル) シクロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 0.95 ;

MS (ESI, Pos.) : 435 (M+H-H₂O) +. 417 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.58, 7.48, 7.13-7.20, 6.99-7.05, 6.84-6.91, 5.56, 5.34, 4.32, 4.03, 3.76-3.83, 2.97, 2.79, 2.58, 2.40-2.51, 1.70-1.90, 1.55-1.67, 1.27-1.37, 0.96-1.06, 0.61-0.83。

[0189] 実施例 7-41 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1 - { (1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3 - [1 - (3-メチルフェニル) シクロブチル] - 1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1 ;

MS (ESI, Pos.) : 413 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.57, 7.47, 7.12-7.19, 6.91-6.99, 5.30-5.45, 4.32, 4.22, 3.81, 2.94-3.03, 2.75-2.85, 2.22-2.62, 1.96-2.08, 1.65-1.87。

[0190] 実施例7-42 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1- { (1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3- [1- (3-メトキシフェニル) シクロプロピル] - 1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 0.89 ;

MS (ESI, Pos.) : 415 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.58, 7.48, 7.13-7.21, 6.95, 6.76, 5.53, 5.38, 4.28-4.35, 3.87-3.92, 3.74-3.85, 2.98, 2.79, 2.54-2.64, 2.41-2.51, 1.62-1.89, 0.86-1.00, 0.64-0.86。

[0191] 実施例7-43 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1- { (1E, 3ξ) - 3- [1- (3-クロロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1.02 ;

MS (ESI, Pos.) : 451 (M-OH) +. ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.81, 7.49, 7.34, 7.27-7.32, 7.18-7.24, 7.07, 7.03, 5.36, 5.14, 4.94, 4.70, 4.31, 4.12, 3.67, 2.86, 2.54-2.63, 2.40-2.46, 2.10-2.31, 1.91-2.03, 1.58-1.79。

[0192] 実施例7-44 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1- { (1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3- [1- (2-メチルフェニル) シクロブチル] - 1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 1

10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分): 0.99;

MS(ESI, Pos.): 413 (M+H-2H₂O)+;

¹H-NMR(CD₃OD): δ 7.58, 7.48, 7.17, 6.95-7.11, 5.47-5.61, 5.26-5.47, 4.26-4.43, 3.76-3.85, 2.97, 2.70-2.86, 2.39-2.64, 2.26-2.34, 2.00, 1.58-1.86。

[0193] 実施例7-45: (1R, 2R, 3aS, 10aR)-1-[(1E, 3ξ)-4,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-7-メチル-1-オクテン-1-イル]-2-ヒドロキシ-2,3,3a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分): 0.93;

MS(ESI, Pos.): 407 (M+H-H₂O)+;

¹H-NMR(CD₃OD): δ 7.57, 7.49, 7.13-7.18, 5.66-5.78, 4.80-4.83, 4.36-4.41, 4.16-4.24, 3.87-3.95, 3.26, 2.99-3.06, 2.79-2.89, 2.55-2.69, 1.79-2.02, 1.52-1.64, 1.35-1.47, 0.91-0.95, 0.93。

[0194] 実施例7-46: (1R, 2R, 3aS, 10aR)-1-[(1E, 3S)-6-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-1-ヘキセン-1-イル]-2-ヒドロキシ-2,3,3a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分): 0.89;

MS(ESI, Pos.): 369 (M+H-H₂O)+, 351 (M+H-2H₂O)+;

¹H-NMR(CD₃OD): δ 7.55, 7.47, 7.14, 5.55-5.71, 5.32-5.55, 4.28-4.43, 3.96-4.10, 3.86, 3.01, 2.84, 2.62, 2.44-2.56, 1.78-2.00, 1.38-1.64, 1.14-1.31, 0.60-0.74, 0.30-0.51, -0.06-0.08。

[0195] 実施例7-47: (1R, 2R, 3aS, 10aR)-1-[(1E, 3S)-5-シクロブチル-3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル]-2-

ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベン
ゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.91 ;

MS (ESI, Pos.) : 369 (M+H-H₂O) +, 351 (M+H
-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.56, 7.48, 7.15, 5.56-5.63, 5.45-5.53, 4
.37, 4.00, 3.86, 3.02, 2.84, 2.47-2.67, 2.29, 2.01-2.10, 1.76-1.98, 1
.56-1.66, 1.33-1.52。

[0196] 実施例7-48 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-ヒドロキシ-1
- [(1E, 3S) -6, 7, 7-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-1, 6
-ヘプタジエン-1-イル] -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒ
ドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.86 ;

MS (ESI, Pos.) : 395 (M+H-H₂O) +, 377 (M+H
-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.55, 7.48, 7.13, 5.53-5.68, 4.38, 4.10,
3.87, 2.99, 2.80-2.89, 2.59-2.68, 2.54, 2.37-2.49, 1.73-1.95。

[0197] 実施例7-49 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-ヒドロキシ-1
- [(1E, 3R) -3-ヒドロキシ-4-プロポキシ-1-ブテン-1-
イル] -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b]
シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.77 ;

MS (ESI, Pos.) : 399 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.57, 7.48, 7.15, 5.59-5.69, 4.36-4.40, 4
.23-4.28, 3.85-3.91, 3.39-3.51, 2.98-3.05, 2.80-2.88, 2.63, 2.53, 1.8
0-1.95, 1.61, 0.90-0.98。

[0198] 実施例7-50 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3S
, 4S) -4-エチル-3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル] -2-

ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 1 ;

MS (ESI, Pos.) : 385 (M-OH) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 12.58-13.08, 7.48, 7.34, 7.18, 5.38-5.52, 4.75, 4.46, 4.34, 3.92, 3.71, 2.76-3.00, 2.54-2.62, 2.35-2.47, 1.66-1.82, 1.06-1.54, 0.80-0.90。

[0199] 参考例33 : 3-ブロモ-2-クロロ-6-ビニルフェノール

4-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに4-ブロモ-3-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (CAS番号 : 1427438-98-9) を用いて、参考例3と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.23-7.28, 7.15-7.19, 6.89-6.97, 5.86, 5.80, 5.37。

[0200] 参考例34 : エチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) -5-クロロ-1-ホルミル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

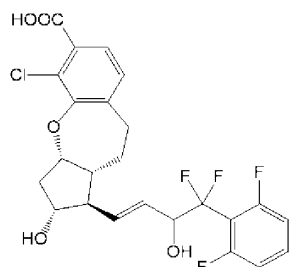
参考例3で製造した化合物の代わりに参考例33で製造した化合物を用いて、参考例4→参考例5→参考例6→参考例7→参考例8→参考例9と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 9.85, 7.41, 7.02, 4.69, 4.47, 4.38, 4.22-4.27, 3.79-3.86, 3.42-3.54, 3.32-3.42, 3.09-3.24, 2.63-2.72, 2.51-2.60, 2.22-2.37, 1.97-2.05, 1.70-1.88, 1.55-1.67, 1.39, 1.22-1.33。

[0201] 実施例8 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -5-クロロ-1-[(1E, 3 ξ)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f]

オキセピン-6-カルボン酸

[化47]



参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 3 4 で製造した化合物を用いて、参考例 3 0 → 参考例 1 8 → 実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。なお、立体配置は結晶 X 線により特定した。

HPLC 保持時間 (分) : 1. 0 4 5 ;

MS (ESI, Pos.) : 5 2 3 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.50-7.58, 7.37, 7.05-7.14, 5.79, 5.65, 4.52-4.61, 4.20, 3.92, 3.07, 2.57-2.77, 1.98-2.04, 1.80, 1.50-1.70。

[0202] 実施例 8-1 ~ 8-8 :

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 3 4 で製造した化合物を用いて、参考例 2 9 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、参考例 3 0 → 参考例 1 8 → 実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記の実施例化合物を得た。なお、参考例 1 8 で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。対応するホスホナートは公知化合物であるか、又は公知化合物から参考例 1 0 → 参考例 1 1 もしくは参考例 2 8 → 参考例 2 9 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

[0203] 実施例 8-1 : (1 R, 2 R, 3 a S, 1 0 a R) - 5 - クロロ - 1 - [(1 E, 3 ξ) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 3, 3 a, 9, 1 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カ

ルボン酸

HPLC保持時間(分) : 0.85 ;

MS (ESI, Pos.) : 447, 449 ($M-H_2O$, $M+2-H_2O$)
+.

^1H-NMR (CD_3OD) : δ 7.51-7.56, 7.48, 7.39, 7.13, 5.58-5.65, 4.46-4.54, 4.21, 3.90, 3.06, 2.57-2.73, 1.96-2.06, 1.65-1.85, 1.53-1.63.

[0204] 実施例8-2 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-クロロ-2-ヒドロキシー-1-[(1E, 3 ξ)-3-ヒドロキシー-3-(1-フェニルシクロプロピル)-1-プロペン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 0.88 ;

MS (ESI, Pos.) : 437, 439 ($M-H_2O$, $M+2-H_2O$)
+.

^1H-NMR (CD_3OD) : δ 7.37-7.42, 7.24-7.32, 7.18-7.22, 7.12, 5.56, 5.36-5.44, 4.21, 3.83-3.92, 3.04-3.16, 2.56-2.71, 1.96-2.04, 1.80, 1.64, 0.89-1.03, 0.78-0.84, 0.71-0.76.

[0205] 実施例8-3 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-クロロ-1-{(1E, 3 ξ)-3-[1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル]-3-ヒドロキシー-1-プロペン-1-イル}-2-ヒドロキシー-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1.117 ;

MS (ESI, Pos.) : 451 ($M+H-2H_2O$) +.

^1H-NMR (CD_3OD) : δ 7.30, 7.08-7.24, 7.00, 5.54, 5.39-5.46, 4.36, 4.18, 3.83-3.90, 3.02, 2.31-2.68, 2.10, 1.96-2.05, 1.75, 1.58.

[0206] 実施例8-4 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-クロロ-1-[(1E, 3 ξ)-3-ヒドロキシー-3-(1-フェニルシクロプロピル)-1-プロペン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

1 E, 3 ξ , 4 ξ) - 4 - (2-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0. 89 ;

MS (ESI, Pos.) : 443, 445 (M-H₂O, M+2-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.36, 7.30, 7.18-7.26, 7.02-7.15, 5.52, 5.26, 4.19, 4.08-4.15, 3.81, 3.05-3.16, 2.81-2.93, 2.41-2.59, 1.94, 1.57, 1.41, 1.15-1.26。

[0207] 実施例8-5 : (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 5-クロロ-1-[(1 E, 3 ξ , 4 ξ) - 4 - (2-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0. 92 ;

MS (ESI, Pos.) : 443, 445 (M-H₂O, M+2-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.33-7.44, 7.19-7.26, 7.09-7.18, 6.99-7.08, 5.63-5.72, 5.45-5.56, 4.19-4.33, 3.91, 3.22-3.31, 2.98-3.19, 2.52-2.76, 1.97-2.07, 1.78-1.92, 1.56-1.78, 1.24-1.37。

[0208] 実施例8-6 : (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 5-クロロ-1-[(1 E, 3 ξ , 4 ξ) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 1. 081 ;

MS (ESI, Pos.) : 425, 427 (M-2 H₂O, M+2-2 H₂

O) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.37, 7.29, 7.12, 6.99-7.06, 5.65, 5.49, 4.22-4.27, 4.14-4.21, 3.91, 3.07-3.13, 2.87, 2.58-2.76, 1.96-2.09, 1.81-1.93, 1.73, 1.24-1.30。

[0209] 実施例 8-7 : (1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 5 - クロロ - 1 - { (1 E, 3 ξ) - 3 - [1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - プロペン - 1 - イル } - 2 - ヒドロキシ - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1. 125 ;

MS (ESI, Pos.) : 469 ($\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}$) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.39, 7.09-7.17, 6.86-6.92, 6.79-6.86, 5.49-5.56, 5.40-5.47, 4.32, 4.19, 3.83-3.90, 3.02-3.09, 2.51-2.68, 2.33-2.50, 2.05-2.13, 1.94-2.01, 1.71-1.89, 1.56-1.65。

[0210] 実施例 8-8 : (1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 5 - クロロ - 1 - { (1 E, 3 ξ) - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - プロペン - 1 - イル } - 2 - ヒドロキシ - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1. 115 ;

MS (ESI, Pos.) : 469 ($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.40, 7.11-7.18, 7.00, 5.40-5.47, 5.32-5.39, 4.24, 4.17-4.21, 3.82-3.90, 3.00-3.11, 2.50-2.72, 2.24-2.43, 2.01, 1.94-2.00, 1.73-1.89, 1.60-1.71。

[0211] 参考例 35 : 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - ビニル安息香酸メチル

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (51.5 g) の THF (93.4 mL) 溶液に、0℃でカリウム *tert*-ブトキシド (14.0 g) を加え、0℃で1時間攪拌した。4 - ホルミル - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル

ー安息香酸メチル（CAS番号：1427361-42-9、9.34g）のTHF（46.7mL）溶液を加え、0℃で3時間撹拌した。反応混合液に0℃で飽和塩化アンモニウム水溶液、1N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチル／n-ヘキサン混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝97：3→90：10→80：20→70：30）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（9.22g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.10-7.16, 7.00-7.07, 6.79-6.88, 5.69, 5.42, 5.17, 2.35。

[0212] 参考例36：3- { [(1S, 2R, 3S, 4R) -3- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) -2- (1-プロペン-1-イル) -4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) シクロペンチル] オキシ} -2-メチル-4-ビニル安息香酸メチル

参考例35で製造した化合物（7.0g）、及び参考例2で製造した化合物（13.5g）のTHF（70mL）溶液に、トリフェニルホスフィン（12.4g）を加え、氷冷下に冷却した。反応溶液に2.2M ジエチルアゾジカルボキシラートのトルエン溶液（22mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残さにMTBE：n-ヘキサン（2：1、150mL）を加えて1時間撹拌した。析出物をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝100：0→85：15）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（14.3g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.58, 7.36-7.41, 7.12-7.23, 5.69-5.86, 5.54-5.64, 5.27-5.34, 4.67-4.70, 4.59, 4.26-4.41, 3.79-3.93, 3.57-3.75, 3.39-3.52, 2.99-3.09, 2.57-2.66, 2.47-2.54, 2.24-2.41, 1.46-1.94, 0.84-0.94, 0.02-0.05。

[0213] 参考例37：メチル (1S, 2R, 3aS, 10aR) -1- ({ [ジメ

チル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) -5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2, 3, 3a, 10a-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例36で製造した化合物 (14.3g) のトルエン (200 mL) 溶液を、窒素気流下、60℃で20分攪拌して脱気した。加熱を停止し、トリシクロヘキシルホスフィン [1, 3-ビス (2, 4, 6-トリメチルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] [3-フェニル-1H-インデン-1-イリデン] ルテニウム (II) ジクロリド (1.21g) を加え、窒素気流下、85℃で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=97：3→93：7) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (13.2g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.52, 7.04, 6.33-6.38, 6.02-6.10, 4.67-4.76, 4.22-4.29, 4.06-4.15, 3.84-4.02, 3.47-3.57, 2.68-2.74, 2.40-2.64, 2.21-2.34, 2.12-2.21, 1.69-1.90, 1.47-1.67, 0.85-0.92, 0.04-0.10.

[0214] 参考例38：メチル (1S, 2R, 3aS, 10aR) -1-({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) -5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例37で製造した化合物 (13.2g) の酢酸エチル (132 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (1.32g) を加え、水素気流下、室温で3時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。その後の精製は行わず、次の反応に付した。

[0215] 参考例39：メチル (1S, 2R, 3aS, 10aR) -1-(ヒドロキシメチル) -5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [

b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例38で製造した粗生成物のTHF (13.2 mL) 溶液に、室温でテトラブチルアンモニウムフルオリドの1 mol/L THF溶液 (52.4 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了をTLCで確認後、反応溶液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 → 0 : 100、酢酸エチル : メタノール = 85 : 15) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (9.08 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.46, 6.94, 4.76-4.80, 4.61-4.67, 4.09-4.20, 3.85-4.01, 3.61-3.72, 3.48-3.59, 3.04-3.14, 2.95-3.00, 2.63-2.73, 2.38-2.55, 2.11-2.21, 1.96-2.06, 1.72-1.89, 1.49-1.67。

[0216] 参考例40 : メチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1-ホルミル-5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2,3,3a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例39で製造した化合物 (2.0 g) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、DMSO (10 mL)、トリエチルアミン (3.57 mL) を加え、0℃に冷却した。反応混合物に三酸化硫黄-ピリジン複合体 (2.45 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、1N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 → 70 : 30 → 55 : 45) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (2.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.82-9.86, 7.49, 6.96, 4.64-4.69, 4.44-4.53, 4.14-4.18, 3.80-3.94, 3.43-3.55, 3.34-3.40, 3.25-3.31, 3.09-3.19, 2.51-2.68, 2.46, 2.25-2.35, 2.12-2.18, 1.96-2.04, 1.69-1.88, 1.49-1.

67。

[0217] 実施例 9 : (1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - [(1 E, 3 ξ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 40 で製造した化合物を用い、参考例 14 で製造した化合物の代わりに参考例 27 で製造した化合物を用いて、参考例 17 → 参考例 18 → 実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。なお、参考例 18 で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。

HPLC 保持時間 (分) : 0.9 ;

MS (ESI, Pos.) : 417 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.35, 7.28, 7.06-7.19, 6.90, 5.44, 5.28, 3.96-4.01, 3.72-3.80, 2.95, 2.43-2.58, 2.29-2.33, 1.80, 1.60-1.75, 1.46-1.56, 0.77-0.91, 0.59-0.72。

[0218] 実施例 9 - 1 ~ 9 - 23 :

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 40 で製造した化合物を用い、参考例 29 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、参考例 30 → 参考例 18 → 実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記の実施例化合物を得た。なお、参考例 18 で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。対応するホスホナートは公知化合物であるか、又は公知化合物から参考例 10 → 参考例 11 もしくは参考例 28 → 参考例 29 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

[0219] 実施例 9 - 1 : (1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 1 - [(1 E, 3 ξ) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテン - 1 -

イル] - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a -
ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カ
ルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 0.86 ;

MS (ESI, Pos.) : 427 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.53-7.55, 7.45-7.50, 7.38-7.44, 6.99, 5.
58-5.62, 4.46-4.53, 4.08-4.15, 3.90, 3.02, 2.66-2.74, 2.54-2.63, 2.42
, 1.93, 1.66-1.79, 1.50-1.60.

[0220] 実施例 9 - 2 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ)
- 3 - [1 - (2 - フルオロフェニル) シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ -
1 - プロペン - 1 - イル} - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2, 3, 3 a,
9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f]
オキセピン - 6 - カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 0.97 ;

MS (ESI, Pos.) : 449 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.41, 7.10-7.24, 6.97-7.03, 5.52-5.59, 5.
39-5.47, 4.36, 4.07-4.11, 3.84-3.90, 2.99-3.07, 2.48-2.67, 2.38-2.47,
2.07-2.16, 1.82-1.95, 1.68-1.78, 1.56.

[0221] 実施例 9 - 3 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ)
- 4, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクテン - 1 - イル] - 2 -
ヒドロキシ - 5 - メチル - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ
- 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 0.9 ;

MS (ESI, Pos.) : 407 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.38, 6.98, 5.69-5.81, 4.15-4.26, 3.95-4.
01, 3.08, 2.78, 2.60-2.68, 2.43, 1.85-2.02, 1.73, 1.34-1.56, 1.31.

[0222] 実施例 9 - 4 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ)
- 3 - [1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) シクロブチル] - 3 - ヒドロ

キシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

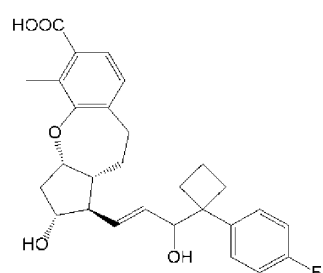
HPLC保持時間 (分) : 1. 139 ;

MS (ESI, Pos.) : 507 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.46, 7.10-7.17, 7.00, 6.86-6.92, 6.79-6.86, 5.49-5.55, 5.40-5.48, 4.32, 4.07-4.11, 3.83-3.89, 2.99-3.07, 2.51-2.68, 2.33-2.49, 2.03-2.15, 1.71-1.94, 1.58。

[0223] 実施例9-5 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3 ξ) - 3 - [1 - (4-フルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

[化48]



HPLC保持時間 (分) : 1. 166 ;

MS (ESI, Pos.) : 489 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.47, 7.15, 6.97-7.04, 5.40-5.48, 5.31-5.38, 4.25, 4.05-4.13, 3.82-3.90, 3.00-3.09, 2.47-2.67, 2.25-2.43, 1.97-2.13, 1.74-1.93, 1.58-1.69。

[0224] 実施例9-6 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3 ξ) - 3 - [1 - (2, 6-ジフルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ

[f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1. 134 ;

MS (ESI, Pos.) : 507 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.46, 7.16-7.24, 7.00, 6.82-6.88, 5.63-5.71, 5.43-5.50, 4.37, 4.05-4.09, 3.83-3.89, 3.00-3.08, 2.47-2.71, 2.42, 2.08-2.20, 1.71-1.94, 1.52-1.61。

[0225] 実施例9-7 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1-[(1E, 3 ξ) - 3-ヒドロキシ-3-(1-フェニルシクロブチル) - 1-プロペン-1-イル] - 5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペント[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1. 117 ;

MS (ESI, Pos.) : 471 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.44-7.47, 7.25-7.30, 7.13-7.18, 6.99-7.02, 5.32-5.45, 4.25, 4.05-4.10, 3.82-3.89, 3.03, 2.51-2.66, 2.30-2.44, 2.01-2.09, 1.72-1.93, 1.60。

[0226] 実施例9-8 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1-[(1E, 3 ξ) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-4-(3-チエニル) - 1-ペンテン-1-イル] - 5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペント[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1. 083 ;

MS (ESI, Pos.) : 465 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.45, 7.29-7.32, 7.12-7.16, 7.07-7.10, 6.98, 5.45-5.52, 5.30-5.38, 4.05-4.12, 3.80-3.87, 2.94-3.03, 2.51-2.62, 2.41, 1.86-1.92, 1.63-1.73, 1.48-1.59, 1.26-1.35。

[0227] 実施例9-9 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1-{ (1E, 3 ξ) - 3-ヒドロキシ-3-[1-(3-チエニル)シクロブ

チル] - 1 - プロペン - 1 - イル} - 5 - メチル - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.099 ;

MS (ESI, Pos.) : 477 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.46, 7.29-7.32, 7.06-7.08, 6.98-7.02, 5.34-5.45, 4.20-4.23, 4.06-4.10, 3.83-3.89, 2.97-3.05, 2.46-2.64, 2.35-2.44, 2.15-2.30, 1.83-1.99, 1.69-1.78, 1.53-1.62。

[0228] 実施例 9 - 10 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2 - ヒドロキシ - 1 - { (1E, 3 ξ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - チエニル) シクロプロピル] - 1 - プロペン - 1 - イル} - 5 - メチル - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.064 ;

MS (ESI, Pos.) : 463 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.44-7.47, 7.25-7.29, 7.15-7.17, 7.09-7.12, 6.97-7.00, 5.56-5.63, 5.41-5.49, 4.09, 3.83-3.93, 2.98-3.06, 2.52-2.70, 2.41, 1.87-1.95, 1.72-1.84, 1.60, 0.93-0.98, 0.84-0.92, 0.73-0.83。

[0229] 実施例 9 - 11 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3 ξ , 4S) - 4 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクテン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.151 ;

MS (ESI, Pos.) : 439 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.44, 6.98, 5.62-5.68, 5.46-5.53, 4.12-4.16, 4.03-4.08, 3.89-3.95, 3.04-3.13, 2.57-2.76, 2.42, 1.81-1.97, 1.66-1.77, 1.52-1.63, 1.40-1.50, 1.20-1.39, 0.88-0.97。

- [0230] 実施例 9-12 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ) - 3 - (1-ブチルシクロブチル) - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸
HPLC保持時間 (分) : 1. 185 ;
MS (ESI, Pos.) : 451 (M+Na) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.43-7.47, 6.96-7.00, 5.66-5.73, 5.50-5.57, 4.12-4.16, 3.90-3.98, 3.05-3.12, 2.57-2.78, 2.43, 2.05-2.15, 1.78-1.98, 1.58-1.75, 1.37-1.49, 1.28-1.37, 0.90-0.97, -0.03--0.01。
- [0231] 実施例 9-13 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1 - [(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテン-1-イル] - 5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸
HPLC保持時間 (分) : 1. 168 ;
MS (ESI, Pos.) : 439 (M+Na) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.45, 6.98, 5.68-5.75, 5.46-5.52, 4.15, 3.89-3.95, 3.78, 3.05-3.13, 2.58-2.75, 2.43, 1.83-1.99, 1.72, 1.21-1.38, 0.85-0.95。
- [0232] 実施例 9-14 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ, 4R) - 4-エチル-3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸
HPLC保持時間 (分) : 1. 169 ;
MS (ESI, Pos.) : 381 (M+H-2H₂O) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.44, 6.98, 5.62, 5.51, 4.13-4.16, 4.00-4.04, 3.88-3.96, 3.04-3.13, 2.67-2.76, 2.57-2.66, 2.42, 1.81-1.98, 1.67-1.77, 1.14-1.55, 0.92。

[0233] 実施例 9-15 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ) - 3 - (1-ブチルシクロプロピル) - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1. 118 ;

MS (ESI, Pos.) : 437 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.46, 6.98, 5.60-5.68, 5.47-5.55, 4.12-4.17, 3.87-3.95, 3.04-3.14, 2.56-2.76, 2.43, 1.82-1.98, 1.67-1.77, 1.45-1.64, 1.25-1.42, 0.87-0.94, 0.48-0.57, 0.23-0.33。

[0234] 実施例 9-16 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1 - { (1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3 - [1 - (3-メチルブチル) シクロプロピル] - 1-プロペン-1-イル} - 5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1. 155 ;

MS (ESI, Pos.) : 451 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.45, 6.98, 5.59-5.66, 5.48-5.55, 4.14, 3.88-3.96, 3.05-3.13, 2.56-2.77, 2.43, 1.81-1.99, 1.74, 1.22-1.50, 0.84-0.93, 0.49-0.57, 0.23-0.32。

[0235] 実施例 9-17 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1 - [(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-4 - (トリフルオロメチル) - 1-オクテン-1-イル] - 5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1. 135 ;

MS (ESI, Pos.) : 479 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.43, 6.97, 5.68-5.75, 5.57-5.65, 4.41-4.

45, 4.13, 3.90-3.97, 3.03-3.12, 2.75, 2.57-2.65, 2.42, 2.18-2.31, 1.83-1.98, 1.57-1.75, 1.45, 1.28-1.41, 0.94。

[0236] 実施例 9-18: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1-[(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェノキシ-1-ペンテン-1-イル] - 5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.085 ;

MS (ESI, Pos.) : 475 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.46, 7.24-7.30, 7.02-7.10, 6.98, 5.83-5.90, 5.61-5.69, 4.07-4.17, 3.92-3.99, 3.06-3.14, 2.71-2.81, 2.58-2.69, 2.43, 1.85-2.00, 1.67-1.78, 1.21-1.30。

[0237] 実施例 9-19: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1-[(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3-(1-フェノキシシクロブチル) - 1-プロペン-1-イル] - 5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.104 ;

MS (ESI, Pos.) : 487 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.45, 7.21-7.27, 6.99, 6.95, 6.88, 5.84-5.90, 5.59-5.66, 4.49, 4.14, 3.90-3.96, 3.13, 2.77, 2.57-2.67, 2.30-2.45, 1.81-1.99, 1.64-1.78。

[0238] 実施例 9-20: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1-[(1E, 3ξ, 4ξ) - 4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.07 ;

MS (ESI, Pos.) : 443 (M+Na) +, 383 (M+H-H₂O-HF) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.41, 6.97, 5.69-5.76, 5.59-5.66, 4.15, 4.01-4.07, 3.90-3.97, 3.04-3.12, 2.69-2.79, 2.57-2.67, 2.41, 1.68-1.97, 1.46-1.64, 1.26-1.44, 0.94。

[0239] 実施例9-21 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3ξ, 4ξ) -4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-1-イル] -2-ヒドロキシ-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 1.067 ;

MS (ESI, Pos.) : 443 (M+Na) +, 383 (M+H-H₂O-HF) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.41, 6.97, 5.61-5.71, 4.13-4.17, 4.05-4.11, 3.90-3.97, 3.04-3.12, 2.58-2.77, 2.41, 1.84-1.97, 1.57-1.76, 1.25-1.45, 0.91-0.97。

[0240] 実施例9-22 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-ヒドロキシ-1- { (1E, 3ξ) -3-ヒドロキシ-3- [1- (5-メチル-3-チエニル) シクロブチル] -1-プロペン-1-イル} -5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 1.128 ;

MS (ESI, Pos.) : 491 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.46, 6.99, 6.76-6.80, 6.66, 5.35-5.45, 4.04-4.22, 3.82-3.90, 2.96-3.07, 2.52-2.67, 2.42, 2.08-2.28, 1.82-1.95, 1.74, 1.52-1.66。

[0241] 実施例9-23 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3ξ) -5-エトキシ-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-ペンテン-1

－イル]－2－ヒドロキシ－5－メチル－2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a
－ヘキサヒドロ－1 H－ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン－6－
カルボン酸

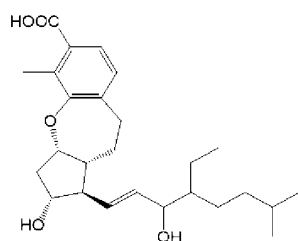
HPLC保持時間 (分) : 1.094 ;

MS (ESI, Pos.) : 441 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.46, 6.99, 5.69-5.76, 5.47-5.55, 4.13-4.18, 3.89-3.99, 3.42-3.53, 3.32-3.36, 3.28-3.34, 3.23, 3.05-3.14, 2.57-2.76, 2.43, 1.82-1.99, 1.69-1.79, 1.18, 0.87-0.95。

[0242] 実施例 10 : (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R)－1－[(1 E, 3 ξ , 4 ξ)－4－エチル－3－ヒドロキシ－7－メチル－1－オクテン－1－イル]
－2－ヒドロキシ－5－メチル－2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a－ヘキサヒドロ－1 H－ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン－6－カルボン酸

[化49]



参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 40 で製造した化合物を用い、参考例 14 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、参考例 17→参考例 18→実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。なお、参考例 18 で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。さらに、実施例 2 の操作で得られたジアステレオマーを SFC カラム (CHIRALPAK IG、 CO_2 : 2-プロパノール=72:28) を用いて分離し、高極性体を取得した。なお、対応するホスホナートは参考例 10 で製造した化合物の代わりにメチル 2-エチル-5-メチルヘキサ

ノアート（CAS番号：1896760-61-4）を用いて、参考例11と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC保持時間（分）：1.196；

MS（ESI，Pos.）：453（M+Na）+；

$^1\text{H-NMR}$ （ CD_3OD ）： δ 7.44, 6.98, 5.62-5.68, 5.46-5.53, 4.12-4.16, 4.03-4.08, 3.89-3.95, 3.04-3.12, 2.57-2.76, 2.42, 1.81-1.97, 1.67-1.76, 1.40-1.61, 1.18-1.37, 0.88-0.94。

[0243] 参考例41：6, 7, 7-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチル-6-ヘプテン酸エチル

リチウムヘキサメチルジシラジド（1mol/Lトルエン溶液、670mL）のTHF（270mL）溶液に、 -78°C で酢酸エチル（65.5mL）を滴下し、 -78°C で15分撹拌した。反応混合物に5, 6, 6-トリフルオロ-5-ヘキセン-2-オン（CAS番号：155630-33-4、670mmol）のTHF（40mL）溶液を加え、 -78°C で30分撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、水を加え、MTBEで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物（130g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 4.14-4.25, 3.68, 2.32-2.57, 1.65-1.85, 1.26-1.34, -0.06 - 0.20 。

[0244] 参考例42：6, 7, 7-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチル-6-ヘプテン酸

参考例41で製造した化合物（130g）のエタノール（270mL）溶液に、5N水酸化ナトリウム水溶液（162mL）を加え、室温で1時間撹拌した。反応液にMTBEを加え、分離した水層を5N塩酸水溶液で酸性にし、MTBEで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物（106g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.33, 3.24, 2.34-2.64, 1.70-1.93, 1.32。

[0245] 参考例 4 3 : (1 R, 2 S) - 2 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジフェニルエタナミニウム (3 S) - 6, 7, 7 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 6 - オクテン酸塩

参考例 4 2 で製造した化合物 (106 g) の 2 - ブタノール (1.06 L) 溶液に、(1 S, 2 R) - ジフェニルエタノールアミン (106 g) を 80 °C で加え、室温で 4 時間攪拌した。析出物をろ過し、*n*-ヘプタンで洗浄した。洗浄操作をさらに 2 回実施することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (56.94 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.18-7.31, 7.05-7.17, 5.04, 4.28, 3.49-3.85, 2.20-2.39, 1.42-1.72, 1.11-1.22, 0.93, 0.00-0.01。

[0246] 参考例 4 4 : (3 S) - 6, 7, 7 - トリフルオロ - 3 - メチル - 6 - ヘプテン - 1, 3 - ジオール

参考例 4 3 で製造した化合物 (56.4 g) に、塩酸水溶液、及び酢酸エチルを加えて抽出することにより、カルボン酸体 (24.0 g) を得た。カルボン酸体を THF (340 mL) に溶解させ、-10 °C でトリエチルアミン (15.8 mL)、及びクロロギ酸イソブチル (14.7 mL) を加えて 30 分攪拌した。析出物をろ過して得たろ液に、-10 °C で水素化ホウ素ナトリウム (6.4 g)、水 (10 mL) を加え、0 °C で 1 時間攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (17.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.86-4.08, 2.65-2.82, 2.30-2.52, 1.64-1.86, 1.27。

[0247] 参考例 4 5 : (3 S) - 6, 7, 7 - トリフルオロ - 3 - メチル - 1 - [(1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) チオ] - 6 - ヘプテン - 3 - オール

参考例44で製造した化合物(17.5g)のトルエン(71mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(71mL)、テトラブチルアンモニウムブロミド(2.9g)を加えた。さらに、0℃でp-トルエンスルホンクロリド(18.6g)を加え、0℃で1時間攪拌した。混合物に1-フェニル-1H-テトラゾール-5-チオール(20.5g)を加え、60℃で5時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、トルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=7：1→4：1)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(24.8g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.47-7.60, 3.37-3.56, 2.36-2.51, 2.29, 2.02-2.10, 1.72-1.81, 1.29。

[0248] 参考例46：(3S)-6,7,7-トリフルオロ-3-メチル-1-[(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)スルホンイル]-6-ヘプテン-3-オール

タングステン酸ナトリウム2水和物(114mg)、ベンゼンホスホン酸(55mg)、メチルトリーn-オクチルアンモニウムクロリド(140mg)の混合物に過酸化水素(30%)水溶液を加え、室温で15分間攪拌した。混合物に参考例45で製造した化合物(24.8g)のトルエン(70mL)溶液を加え、50℃で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、以下の物性値を示す標題化合物(26.7g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.55-7.73, 3.81-3.99, 2.32-2.51, 2.04-2.23, 1.71-1.85, 1.30。

[0249] 参考例47：1-フェニル-5-({(3S)-6,7,7-トリフルオロ-3-メチル-3-[(トリメチルシリル)オキシ]-6-ヘプテン-1-イル}スルホンイル)-1H-テトラゾール

参考例46で製造した化合物(5g)のDMF(30mL)溶液に、室温でイミダゾール(2.6g)、トリメチルクロロシラン(2.4mL)を加えて攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をn-ヘキサンで洗浄することにより、以下の物性値を有する標題化合物(5.1g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.57-7.73, 3.73-3.88, 2.24-2.44, 1.96-2.19, 1.66-1.82, 1.35, 0.14-0.17。

[0250] 参考例48：メチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) -5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-{(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-メチル-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-1, 7-オクタジエン-1-イル}-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボキシラート

参考例47で製造した化合物(4.29g)のジメトキシエタン(19.2mL)溶液に、 -78°C でカリウムヘキサメチルジシラジドの1mol/L THF(9.27mL)溶液を滴下し、20分間攪拌した。反応混合物に、参考例40で製造した化合物(2.4g)のジメトキシエタン(16.8mL)溶液を -78°C で40分間かけて滴下し、その後2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=90：10 $\rightarrow$ 80：20 $\rightarrow$ 70：30)で精製することにより、標題化合物を含む粗生成物(2.11g)を得た。ここでは精製せず、次の反応に付した。

[0251] 参考例49：メチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-ヒドロキシ-5-メチル-1-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]-2, 3, 3a

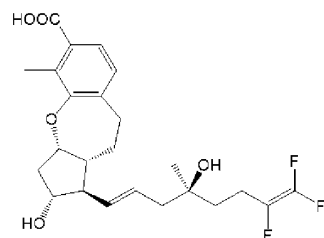
， 9， 10， 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f]
] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例 48 で製造した粗生成物 (2.11 g) のメタノール (21 mL) 溶液に、室温で p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (128 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン (0.47 mL) を加えて減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 70：30 → 30：70 → 0：100) で精製することにより、以下の物性値を示す標題化合物 (1.49 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.50, 6.97, 5.63-5.71, 5.39-5.46, 4.16, 3.97-4.04, 3.87, 3.07-3.15, 2.74-2.81, 2.56-2.63, 2.36-2.47, 2.27, 2.17-2.22, 2.07-2.13, 1.68-1.95, 1.44, 1.23。

[0252] 実施例 11 : (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) -2-ヒドロキシ-5-メチル-1-[(1 E, 4 S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]-2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

[化50]



参考例 49 で製造した化合物 (1.49 g) の THF (5 mL) / メタノール (10 mL) 溶液に、室温で 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.36 mL) を加え、40 °C で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、氷冷下で 2 N 塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さを酢酸エチル (14.5 mL) / n-ヘキサン (5.8 mL) で結晶化するこ

とにより、以下の物性値を示す標題化合物（1.16 g）を得た。

HPLC保持時間（分）：1.083；

MS（ESI, Pos.）：477（M+Na）⁺, 437（M+H-H₂O）⁺, 419（M+H-2H₂O）⁺.；

¹H-NMR（CD₃OD）：δ 7.44, 6.98, 5.64-5.72, 5.36-5.43, 4.13, 3.87-3.93, 3.04-3.12, 2.56-2.74, 2.35-2.49, 2.27, 1.90-1.97, 1.80-1.87, 1.66-1.77, 1.20。

[0253] 参考例50：7, 7, 7-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルヘプタン酸エチル

マグネシウム（1.53 g）にジエチルエーテル（52 mL）を加え、室温でジブロモエタン（0.45 mL）を加えて活性化させた。さらにブロモトリフルオロブタン（10 g）を滴下し、50℃で攪拌することにより有機金属試薬を調製した。別容器において、N-メトキシ-N-メチルアセトアミド（5.56 mL）のジエチルエーテル（45 mL）溶液を-15℃に冷却した。この溶液に、調製した有機金属試薬を滴下し、90分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、ろ過することにより、ケトン体（6, 6, 6-トリフルオロヘキサン-2-オン）をジエチルエーテル溶液として得た。

リチウムヘキサメチルジシラジド（1 mol/L THF溶液、62.8 mL）のTHF（52 mL）溶液に、-78℃で酢酸エチル（6.14 mL）を滴下し、-78℃で25分攪拌した。そこへケトン体のジエチルエーテル溶液を20分間かけて滴下し、-78℃で50分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=90：10→65：35）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（16.7 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.16-4.23, 3.61, 2.42-2.54, 2.02-2.17, 1.53-1.74, 1.29, 1.25。

[0254] 参考例 5 1 : 7, 7, 7-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルヘプタン酸

参考例 5 0 で製造した化合物 (16.7 g) のエタノール (130 mL) 溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (52 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 2 N 塩酸水溶液を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (8.49 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.48-2.64, 2.02-2.21, 1.56-1.76, 1.31。

[0255] 参考例 5 2 : (1 R) -1-フェニルエタノールアミニウム (3 S) -7, 7, 7-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルヘプタン酸塩

参考例 5 1 で製造した化合物 (8.49 g) の酢酸エチル (50 mL) 溶液に、(R) -1-フェニルエチルアミン (5 mL) を加えて濃縮し、粗結晶を得た。得られた粗結晶に、70°C でエチルメチルケトン (65 mL)、*n*-ヘプタン (130 mL) を加えて室温まで降温した。析出物をろ過し、*n*-ヘプタンで洗浄した。洗浄操作をさらに 2 回実施することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (2.64 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.26-7.39, 6.64-7.09, 4.12-4.23, 1.84-2.12, 1.27-1.62, 1.00-1.10。

[0256] 参考例 5 3 : (3 S) -7, 7, 7-トリフルオロ-3-メチル-1, 3-ヘプタンジオール

参考例 5 2 で製造した化合物 (2.64 g) に塩酸水溶液、及び酢酸エチルを加えて抽出し、減圧濃縮した。得られたカルボン酸を THF (40 mL) に溶解させた。溶液を 0°C に冷却し、リチウムアルミニウムヒドリド (0.3 g) を加え、60°C で攪拌した。溶液を 0°C に冷却し、水を加えて攪拌した。析出物をろ過で除去後、ろ液を減圧濃縮することにより、以下の物性

値を有する標題化合物（1.74 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.82-4.01, 2.41-2.61, 2.01-2.35, 1.76-1.89, 1.50-1.74。

[0257] 参考例54 : (3S)-7,7,7-トリフルオロ-3-メチル-1-[(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)チオ]-3-ヘプタノール

参考例53で製造した化合物（1.74 g）のトルエン（20 mL）溶液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液（6.5 mL）、テトラブチルアンモニウムブロミド（254 mg）を加えた。混合物に、0℃でp-トルエンスルホニルクロリド（1.65 g）を加え、0℃で1時間45分撹拌した。さらに1-フェニル-1H-テトラゾール-5-チオール（1.69 g）を加え、60℃で終夜撹拌した。反応液をMTBEで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝80：20→60：40→55：45）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（2.65 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.54-7.73, 3.85-3.94, 2.02-2.21, 1.53-1.73, 1.42-1.54, 1.28。

[0258] 参考例55 : (3S)-7,7,7-トリフルオロ-3-メチル-1-[(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)スルホニル]-3-ヘプタノール

参考例54で製造した化合物（2.65 g）のジクロロメタン（35 mL）溶液に、0℃でメタクロロ過安息香酸（4.5 g）を加え、終夜撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝80：20→75：25）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（2.76 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.54-7.73, 3.85-3.94, 2.02-2.21, 1.53-1.7

3, 1.42-1.54, 1.28。

[0259] 参考例 5 6 : 1-フェニル-5-({ (3S)-7,7,7-トリフルオロ-3-メチル-3-[(トリメチルシリル)オキシ]ヘプチル} スルホニル)-1H-テトラゾール

参考例 5 5 で製造した化合物 (2.76 g) の DMF (25 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、イミダゾール (1.44 g)、トリメチルクロロシラン (1.34 mL) を加えて室温で 3.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル/ n-ヘキサンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=95:5→85:15) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (2.88 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.66-7.72, 7.56-7.64, 3.74-3.87, 3.49, 1.95-2.17, 1.50-1.69, 1.32, 0.13-0.15。

[0260] 参考例 5 7 : メチル (1R, 2R, 3aS, 10aR)-5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-{(1E, 4S)-8,8,8-トリフルオロ-4-メチル-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-1-オクテン-1-イル}-2,3,3a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボキシラート

参考例 5 6 で製造した化合物 (3.95 g) のジメトキシエタン (17.6 mL) 溶液に、-78℃ でカリウムヘキサメチルジシラジドの 1M THF (8.49 mL) 溶液を滴下し、20 分間攪拌した。反応混合物に、参考例 4 0 で製造した化合物 (2.2 g) のジメトキシエタン (15.4 mL) 溶液を -78℃ で 40 分間かけて滴下し、30 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加え、酢酸エチル/ n-ヘキサンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフ

イー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝97：3→90：10→80：20）で精製することにより、標題化合物を含む粗生成物（3.53 g）を得た。これ以上の精製はせず、次の反応に付した。

[0261] 参考例58：メチル（1*R*, 2*R*, 3*aS*, 10*aR*）-2-ヒドロキシ-5-メチル-1-[(1*E*, 4*S*)-8, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-1-イル]-2, 3, 3*a*, 9, 10, 10*a*-ヘキサヒドロ-1*H*-ベンゾ[*b*]シクロペンタ[*f*]オキセピン-6-カルボキシラート

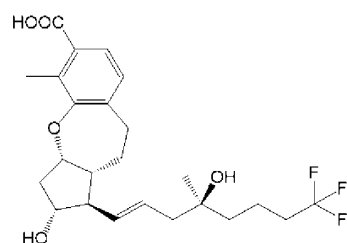
参考例57で製造した粗生成物（3.53 g）のメタノール（35.3 mL）溶液に、室温で

ートルエンスルホン酸1水和物（149 mg）を加え、3時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン（0.55 mL）を加えて減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝50：50→30：70→0：100）で精製することにより、以下の物性値を示す標題化合物（1.80 g）を得た。

¹H-NMR（CDCl₃）：δ 7.50, 6.97, 5.62-5.71, 5.38-5.45, 4.16, 3.96-4.03, 3.87, 3.07-3.15, 2.73-2.80, 2.56-2.63, 2.39-2.47, 2.21-2.28, 2.03-2.17, 1.80-1.95, 1.58-1.78, 1.50-1.59, 1.47, 1.21。

[0262] 実施例12：（1*R*, 2*R*, 3*aS*, 10*aR*）-2-ヒドロキシ-5-メチル-1-[(1*E*, 4*S*)-8, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-1-イル]-2, 3, 3*a*, 9, 10, 10*a*-ヘキサヒドロ-1*H*-ベンゾ[*b*]シクロペンタ[*f*]オキセピン-6-カルボン酸

[化51]



参考例 58 で製造した化合物 (1.80 g) の THF (6 mL) - メタノール (12 mL) 溶液に、室温で 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL) を加え、40°C で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、氷冷下で 2 N 塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物 (1.8 g) を酢酸エチル / n-ヘキサンで洗浄することにより、以下の物性値を示す標題化合物 (1.51 g) を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 1.088 ;

MS (ESI, Pos.) : 479 (M+Na) +, 421 (M+H-2 H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.44, 6.98, 5.63-5.72, 5.33-5.41, 4.13, 3.86-3.94, 3.04-3.14, 2.54-2.74, 2.42, 2.25, 2.07-2.21, 1.86-1.98, 1.82, 1.61-1.75, 1.49-1.60, 1.18.

[0263] 実施例 12-1 ~ 12-4 :

参考例 56 で製造した化合物の代わりに対応するテトラゾリルスルホニル化合物を用いて、参考例 57 → 参考例 58 → 実施例 12 と同様の目的の操作に付すことにより、下記の実施例化合物を得た。対応するテトラゾリルスルホニル化合物は公知化合物であるか、又は公知化合物から参考例 50 → 参考例 51 → 参考例 52 → 参考例 53 → 参考例 54 → 参考例 55 → 参考例 56 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

[0264] 実施例 12-1 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1-[(1E, 4S) - 4-ヒドロキシ-4-メチル-1,7-オクタジエン-1-イル] - 5-メチル-2,3,3a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.048 ;

MS (ESI, Pos.) : 423 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.46, 6.98, 5.80-5.90, 5.64-5.73, 5.32-5.42, 4.99-5.06, 4.90-4.96, 4.10-4.15, 3.86-3.94, 3.04-3.12, 2.55-2.74,

2.43, 2.25, 2.08-2.20, 1.89-2.01, 1.79-1.87, 1.66-1.76, 1.51-1.61, 1.18。

[0265] 実施例 12-2 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1-
- [(1E, 4S) - 4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ノネン-1-イル]
]-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.14 ;

MS (ESI, Pos.) : 439 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.46, 6.98, 5.64-5.73, 5.31-5.39, 4.10-4.16, 3.86-3.94, 3.04-3.13, 2.54-2.74, 2.43, 2.23, 1.89-1.99, 1.78-1.86, 1.67-1.76, 1.26-1.50, 1.16, 0.92。

[0266] 実施例 12-3 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1- [(1E, 4S)
]-5-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ペンテン-イル]
]-2-ヒドロキシ-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.171 ;

MS (ESI, Pos.) : 451 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.44, 6.98, 5.65-5.73, 5.30-5.39, 4.13, 3.87-3.93, 3.04-3.13, 2.56-2.75, 2.42, 2.26, 1.78-2.00, 1.49-1.76, 1.29, 1.13-1.21。

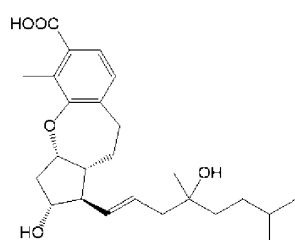
[0267] 実施例 12-4 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1-
- [(1E, 4S) - 4-ヒドロキシ-4, 7-ジメチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]
]-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.113 ;

MS (ESI, Pos.) : 437 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.45, 6.97, 5.65-5.73, 5.34-5.41, 4.69, 4.13, 3.87-3.93, 3.04-3.14, 2.56-2.73, 2.42, 2.21-2.30, 2.06-2.12, 1.90-1.98, 1.79-1.87, 1.74, 1.58-1.65, 1.19。

[0268] 実施例 13 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-ヒドロキシ-1-[(1E, 4 ξ)-4-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-1-オクテン-1-イル]-5-メチル-2,3,3a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸
[化52]



参考例 56 で製造した化合物の代わりに対応するラセミ化合物を用いて、参考例 57 → 参考例 58 → 実施例 12 と同様の目的の操作に付し、SFC カラム (CHIRALPAK IG、 CO_2 : メタノール = 69 : 31) で二種のジアステレオマーを分離することにより、以下の物性値を示す標題化合物 (低極性体) を得た。なお、対応するラセミ化合物は公知化合物から参考例 50 → 参考例 51 → 参考例 52 → 参考例 53 → 参考例 54 → 参考例 55 → 参考例 56 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC 保持時間 (分) : 1.123 ;

MS (ESI, Pos.) : 439 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺, 381 ($\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}$)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.43, 6.97, 5.72, 5.31-5.39, 4.10-4.15, 3.86-3.94, 3.04-3.12, 2.56-2.74, 2.42, 2.17-2.28, 1.90-1.99, 1.78-1.87, 1.67-1.76, 1.46-1.55, 1.23-1.30, 1.15, 0.90-0.94。

[0269] 実施例 13-1 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1-[(1E, 4 ξ)-6-シクロブチル-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ヘキセン-1-

イル] - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a -
ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カ
ルボン酸

参考例 56 で製造した化合物の代わりに対応するラセミ化合物を用いて、
参考例 57 → 参考例 58 → 実施例 12 と同様の目的の操作に付し、SFC カ
ラム (CHIRALPAK IG、CO₂: 2 - プロパノール = 70 : 30)
で二種のジアステレオマーを分離することにより、以下の物性値を示す標題
化合物 (低極性体) を得た。なお、対応するラセミ化合物は公知化合物から
参考例 50 → 参考例 51 → 参考例 52 → 参考例 53 → 参考例 54 → 参考例 5
5 → 参考例 56 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC 保持時間 (分) : 1. 149 ;

MS (ESI, Pos.) : 451 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.45, 6.98, 5.64-5.72, 5.32-5.39, 4.13, 3
.87-3.93, 3.05-3.14, 2.56-2.73, 2.42, 2.17-2.28, 2.01-2.10, 1.78-1.98
, 1.73, 1.57-1.68, 1.29-1.49, 1.15。

[0270] 参考例 59 : 5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ビニルフェノール

4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒドの代わりに
に 4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (CAS 番
号 : 1427405-76-2) を用いて、参考例 3 と同様の目的の操作に
付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.15, 7.00, 6.79-6.88, 5.71-5.77, 5.41, 5
.20-5.28。

[0271] 参考例 60 : エチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 7 - フルオロ -
1 - ホルミル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 2
, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロ
ペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボキシラート

参考例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 59 で製造した化合物を用い
て、参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 9 と同様

の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.81-9.85, 7.48-7.51, 6.84, 4.63-4.67, 4.28-4.48, 3.87-3.93, 3.78-3.85, 3.43-3.54, 3.22-3.29, 3.13-3.19, 2.99-3.08, 2.69-2.78, 2.50-2.63, 2.26-2.37, 2.17-2.23, 1.98-2.11, 1.68-1.93, 1.50-1.67, 1.38。

[0272] 実施例 14 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 7-フルオロ-1- { (1E, 3 ξ) - 3- [1- (2-フルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 60 で製造した化合物を用い、参考例 14 で製造した化合物の代わりに参考例 26 で製造した化合物を用いて、参考例 17 → 参考例 18 → 実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。なお、参考例 18 で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。

HPLC 保持時間 (分) : 0.97 ;

MS (ESI, Pos.) : 453 (M-OH) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 13.04-13.20, 7.17-7.28, 7.01-7.14, 5.32, 4.93, 4.69, 4.22-4.27, 4.16, 3.59-3.72, 2.80-2.93, 2.68-2.77, 2.21-2.32, 1.46-1.81。

[0273] 参考例 61 : 5-ブロモ-3-フルオロ-2-ビニルフェノール

4-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに 4-ブロモ-2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド (CAS 番号 : 1427438-90-1) を用いて、参考例 3 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.79-6.90, 6.69, 5.79-5.97, 5.60-5.67。

[0274] 参考例 62 : エチル (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 8-フルオロ-

1-ホルミル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例3で製造した化合物の代わりに参考例61で製造した化合物を用いて、参考例4→参考例5→参考例6→参考例7→参考例8→参考例9と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.83, 7.35-7.45, 4.65, 4.41-4.54, 4.29-4.42, 4.12, 3.77-3.98, 3.39-3.66, 3.01-3.19, 2.71-2.82, 2.61, 2.28-2.47, 2.16-2.28, 1.93-2.13, 1.67-1.89, 1.48-1.66, 1.38。

[0275] 実施例15 : (1R, 2R, 3aS, 10aR)-8-フルオロ-2-ヒドロキシ-1-[(1E, 3 ξ)-3-ヒドロキシ-3-(1-フェニルシクロプロピル)-1-プロペン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

参考例9で製造した化合物の代わりに参考例62で製造した化合物を用いて、参考例14で製造した化合物の代わりに参考例27で製造した化合物を用いて、参考例17→参考例18→実施例2と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。なお、参考例18で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。

HPLC保持時間 (分) : ;

MS (ESI, Pos.) : 403 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$)⁺, 421 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.36-7.42, 7.31-7.36, 7.25-7.30, 7.16-7.22, 5.54, 5.40, 4.46, 3.92, 3.79, 3.04, 2.68-2.81, 2.63, 2.27-2.50, 1.70-1.95, 0.87-1.11, 0.70-0.87。

[0276] 参考例63 : エチル 6-ヒドロキシ-5-ビニル-2-ピリジンカルボキシラート

エチル 5-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-ピリジンカルボキシラート (CAS 番号: 1214346-74-3, 482 mg) の DMSO (2.4 mL) 溶液に、トルエン (7.2 mL)、トリブチルビニルスズ (931 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (160 mg) を加え、100 °C で 3 時間撹拌した。反応混合液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 60:40 → 100:0) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (170 mg) を得た。

TLC: R_f 0.52 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:7) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11.50-12.12, 7.73, 7.02, 6.77, 6.24, 5.42, 4.30, 1.27-1.34。

[0277] 参考例 64: エチル (6aR, 7R, 8R, 9aS) -7-ホルミル-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-6, 6a, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5H-シクロペンタ [6, 7] オキセピン [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキシラート

参考例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 63 で製造した化合物を用いて、参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 9 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 9.86, 7.77, 7.56, 4.62-4.70, 4.37-4.49, 3.76-3.83, 3.44-3.50, 3.15-3.24, 2.94, 2.59, 2.31-2.40, 1.93-2.07, 1.77-1.86, 1.66-1.77, 1.55-1.65, 1.48-1.53, 1.41。

[0278] 参考例 65: エチル (6aR, 7R, 8R, 9aS) -7-{(1E, 3ξ)-3-[1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル}-8-ヒドロキシ-6, 6a, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5H-シクロペンタ [6, 7] オキセピン [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキシラート

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 64 で製造した化合物 (45

mg) を用い、参考例 14 で製造した化合物の代わりに参考例 26 で製造した化合物 (49 mg) を用いて、参考例 17 と同様の目的の操作に付すことにより、エノン体 (21 mg) を得た。そのエノン体 (21 mg) の THF (0.2 mL) 溶液を -15°C に冷却した。そこへ (S)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン (0.037 mL、1 mol/L トルエン溶液)、N,N-ジエチルアニリンボラン (0.013 mL) を加え、 -15°C で終夜攪拌した。TLC で反応終了を確認し、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 50 $\rightarrow$ 100 : 0) で精製することにより、還元体を得た。その還元体のメタノール (0.2 mL) 溶液を 0°C に冷却し、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (1.8 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液にトリエチルアミン (0.022 mL) を加えた後、反応混合液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 50 $\rightarrow$ 100 : 0) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.62-7.67, 6.96-7.11, 6.83-6.90, 5.47-5.58, 5.25-5.46, 4.50, 4.24-4.32, 3.71, 3.42-3.61, 3.23-3.31, 2.83, 2.45-2.59, 2.23-2.45, 1.99, 1.80-1.94, 1.53-1.79, 1.29。

[0279] 実施例 16 : (6aR, 7R, 8R, 9aS)-7-{(1E, 3 ξ)-3-[1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル}-8-ヒドロキシ-6, 6a, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-5H-シクロペンタ[6, 7]オキセピン[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸

参考例 18 で製造した化合物の代わりに参考例 65 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 0.996 ;

MS (ESI, Pos.) : 454 (M+H) $^{+}$;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.61-7.73, 7.10, 6.92-7.01, 5.39-5.67, 4.52-4.63, 4.39-4.43, 3.74-3.85, 3.36, 3.26, 2.89, 2.31-2.70, 2.03-2.14, 1.59-1.99, 0.90。

[0280] 参考例 66 : エチル (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 3-ホルミル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボキシラート

参考例 2 で製造した化合物の代わりに (1R, 2R, 3S, 4R) - 2-アリル-3-({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ } メチル) - 4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) シクロペンタノール (CAS 番号 : 1262874-94-1) を用い、参考例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 31 で製造した化合物を用いて、参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 9 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.74, 9.70, 7.66-7.72, 7.16, 4.64-4.68, 4.31-4.43, 3.77-3.97, 3.43-3.56, 3.21, 2.94-3.08, 2.59-2.90, 2.30, 1.47-2.24, 1.40-1.47。

[0281] 実施例 17 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-[(1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 66 で製造した化合物を用い、参考例 14 で製造した化合物の代わりにジメチル-2-オキソヘプチルホスホネート (CAS 番号 : 36969-89-8) を用いて、参考例 17 → 参考例 18 → 実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。なお、参考例 18 で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。

TLC : Rf 0.37 (CH_2Cl_2 / メタノール, 9 / 1) ;

MS (ESI, Pos.) : 777 (2M+H) +. ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.67-7.72, 7.17, 5.61-5.70, 5.49, 4.56-4.64, 4.05-4.16, 3.83-3.93, 2.85-3.03, 2.55-2.68, 2.45, 1.91-2.14, 1.42-1.87, 1.20-1.52, 0.83-0.95, -0.15-0.01。

[0282] 実施例 17-1 ~ 17-31 :

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 66 で製造した化合物を用い、参考例 14 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、参考例 17 → 参考例 18 → 実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記の実施例化合物を得た。なお、参考例 18 で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。対応するホスホナートは公知化合物であるか、又は公知化合物から参考例 10 → 参考例 11 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

[0283] 実施例 17-1 : (2R, 3R, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-[(1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-7-メチル-1-オクテン-1-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペ
ンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

MS (ESI, Neg.) : 401 (M-H) -. ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.66-7.73, 7.16, 5.62, 5.50, 4.59, 4.10, 3.87, 2.93, 2.59, 2.37-2.51, 1.91-2.16, 1.68-1.89, 1.40-1.68, 1.33, 1.04-1.27, 0.86。

[0284] 実施例 17-2 : (2R, 3R, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-[(1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-1-ノネン-1-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペ
ンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

MS (ESI, Neg.) : 401 (M-H) -. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.57, 7.59, 7.16, 5.40-5.60, 4.38-4.71, 3.99, 3.78, 2.95, 2.51-2.82, 2.33, 1.82-2.10, 1.58-1.81, 1.51, 1.29, 0.75-0.95。

- [0285] 実施例 17-3 : (2R, 3R, 11aS) - 3 - [(1E, 3S) - 6 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシ - 1 - ヘキセン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a - オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン - 9 - カルボン酸
MS (ESI, Neg.) : 399 (M-H) - ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.59, 7.57, 7.16, 5.39-5.63, 4.51-4.67, 4.00, 3.78, 2.94, 2.66, 2.19-2.47, 1.82-2.12, 1.69-1.79, 1.38-1.66, 0.97-1.33, 0.58-0.73, 0.22-0.50, -0.11-0.15。
- [0286] 実施例 17-4 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(1E, 3 ξ , 4 ξ) - 3 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 - オクテン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a - オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン - 9 - カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 1.01 ;
MS (ESI, Pos.) : 453 (M+H-H₂O) +, 435 (M+H-2H₂O) +. ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.59-7.62, 7.17, 5.58-5.70, 4.58-4.63, 4.42, 3.82, 2.95, 2.69, 2.36-2.43, 2.22, 1.91-2.04, 1.47-1.86, 1.25-1.42, 0.88-0.95。
- [0287] 実施例 17-5 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(1E, 3 ξ , 4R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 - オクテン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a - オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン - 9 - カルボン酸
MS (ESI, Pos.) : 385 (M+H-H₂O) +, 367 (M+H-2H₂O) +. ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.61-7.78, 7.16, 5.57-5.76, 5.32-5.56, 4.59, 3.78-4.03, 2.77-3.13, 2.52-2.75, 2.47, 1.88-2.26, 1.58-1.87, 1.34-1.56, 1.17-1.33, 1.08, 0.76-0.99。

- [0288] 実施例 17-6 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-
- [(1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-5-(2-メチルシクロプロピル)-
- 1-ペンテン-1-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オ
クタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸
MS (ESI, Pos.) : 365 (M+H-2H₂O) +. ;
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.64-7.74, 6.98-7.26, 5.58-5.77, 5.49, 4.
59, 4.16, 3.74-3.94, 2.78-3.07, 2.60, 2.26-2.50, 1.90-2.25, 1.52-1.88
, 1.15-1.51, 1.01, 0.63, -0.17-0.00, -0.34。
- [0289] 実施例 17-7 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-
- [(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-6-イ
ン-1-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベ
ンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸
MS (ESI, Pos.) : 381 (M+H-H₂O) +. , 363 (M+
H-2H₂O) +. ;
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.66-7.75, 7.16, 5.46-5.72, 4.59, 4.17, 3
.95-4.08, 3.88, 2.77-3.10, 2.60, 2.47, 2.17-2.34, 1.90-2.15, 1.75-1.8
9, 1.56-1.74, 1.49, 1.38, 1.25, 0.97, 0.76-0.91。
- [0290] 実施例 17-8 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-
- [(1E, 3ξ, 4S) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-
1-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ
[b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸
MS (ESI, Pos.) : 385 (M+H-H₂O) +, 367 (M+H
-2H₂O) +. ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.67-13.00, 7.44-7.50, 7.19, 5.36, 4
.73, 4.55, 4.49, 3.71, 3.52-3.67, 2.87-3.01, 2.73-2.85, 2.14, 1.90, 1
.61-1.77, 1.49, 1.40, 1.14-1.31, 0.89-1.07, 0.74-0.86。
- [0291] 実施例 17-9 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 3- [(1E, 3ξ
) - 4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル] - 2

ーヒドロキシ-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベン
ゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

MS (ESI, Pos.) : 407 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.61-12.98, 7.41-7.54, 7.19, 5.62, 5
.37-5.54, 4.80, 4.50-4.64, 4.01-4.18, 3.55-3.74, 2.88-3.06, 2.68-2.88
, 2.04-2.29, 1.61-1.94, 1.41-1.62, 1.33, 0.82-0.88。

[0292] 実施例 17-10 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2-ヒドロキシ-
3-[(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-4-メチレン-1-オクテン-1
-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b]
シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

MS (ESI, Pos.) : 383 (M+H-H₂O) +, . 365 (M+
H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.73-12.95, 7.39-7.59, 7.20, 5.27-5.
54, 5.00, 4.90, 4.66-4.82, 4.58, 4.35, 3.58-3.71, 2.94, 2.81, 2.51, 2
.07-2.33, 1.83-2.05, 1.64-1.83, 1.57, 1.45, 1.17-1.42, 0.85。

[0293] 実施例 17-11 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 3-[(1E, 3
ξ, 4ξ) - 4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-
1-イル] - 2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オ
クタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.95 ;

MS (ESI, Pos.) : 383 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.55-7.65, 7.17, 5.55-5.73, 4.60, 4.02, 3
.83, 2.83-3.08, 2.56-2.83, 2.42, 1.86-2.07, 1.79, 1.43-1.63, 1.30-1.4
4, 1.26-1.28, 0.81-1.06。

[0294] 実施例 17-12 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 3-[(1E, 3
ξ, 4ξ) - 4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-
1-イル] - 2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オ
クタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 0.95 ;

MS (ESI, Pos.) : 383 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.58-7.68, 7.17, 5.57-5.72, 4.51-4.66, 3.96-4.15, 3.83, 2.84-3.06, 2.55-2.84, 2.32-2.49, 1.87-2.10, 1.81, 1.53-1.75, 1.24-1.49, 0.85-1.02。

[0295] 実施例17-13 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-[(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-4-ビニル-1-オクテン-1-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ[b]シクロペンタ[g]オキソシン-9-カルボン酸

MS (ESI, Pos.) : 379 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.57-7.62, 7.17, 5.52-5.69, 5.40-5.51, 4.96-5.11, 4.56-4.61, 3.93, 3.79, 2.90-2.99, 2.62-2.72, 2.30-2.42, 1.86-2.14, 1.42-1.83, 1.40, 1.13-1.37, 0.83-0.94。

[0296] 実施例17-14 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 3-[(1E, 3ξ) - 4-フルオロ-3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ[b]シクロペンタ[g]オキソシン-9-カルボン酸

MS (FAB, Neg.) : 405 (M-H) -. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.60-7.68, 7.19, 5.57-5.77, 4.51-4.71, 4.33-4.50, 4.20-4.33, 3.96-4.18, 3.83, 2.97, 2.70, 2.33-2.54, 1.89-2.07, 1.78-1.87, 1.46-1.72, 1.31-1.44, 0.93。

[0297] 実施例17-15 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 3-[(1E, 3ξ, 4S) - 4-エチル-3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ[b]シクロペンタ[g]オキソシン-9-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1.17 ;

MS (ESI, Pos.) : 381 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.56-7.60, 7.16, 5.54-5.62, 5.42-5.49, 4.

55-4.61, 4.02, 3.79, 2.94, 2.62-2.71, 2.31-2.40, 1.86-2.02, 1.73-1.82, 1.12-1.72, 0.84-0.93。

[0298] 実施例 17-16 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 3 - [(1E, 3ξ, 4R) - 4 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクテン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a - オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン - 9 - カルボン酸
MS (ESI, Pos.) : 399 (M+H-H₂O) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.57-7.60, 7.16, 5.54-5.62, 5.41-5.50, 4.55-4.61, 3.94-3.99, 3.79, 2.94, 2.62-2.71, 2.31-2.39, 1.86-2.05, 1.09-1.81, 0.83-0.93。

[0299] 実施例 17-17 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(1E, 3ξ, 4ξ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 - オクテン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a - オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン - 9 - カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 1.01 ;
MS (ESI, Pos.) : 439 (M+H-H₂O) +, 421 (M+H-2H₂O) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.60-7.63, 7.19, 5.58-5.71, 4.59-4.64, 4.42, 3.83, 3.35-3.43, 3.28, 2.97, 2.65-2.74, 2.40, 2.17-2.31, 1.91-2.05, 1.77-1.87, 1.29-1.76, 0.93。

[0300] 実施例 17-18 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(1E, 3ξ, 4ξ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 - オクテン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a - オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン - 9 - カルボン酸
MS (ESI, Pos.) : 439 (M+H-H₂O) , 421 (M+H-2H₂O) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.47-7.52, 7.07, 5.45-5.58, 4.46-4.53, 4.24, 3.70, 2.85, 2.58, 2.10-2.32, 1.79-1.92, 1.65-1.75, 1.51-1.66, 1.2

8-1.51, 1.18-1.28, 0.81。

[0301] 実施例 17-19: (2R, 3R, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-[(1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-7-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

MS (ESI, Neg.) : 399 (M-H) - ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.54-7.61, 7.15, 5.41-5.62, 4.51-4.73, 4.02, 3.78, 2.94, 2.54-2.78, 2.33, 1.82-2.14, 1.63-1.78, 1.38-1.63, 1.28。

[0302] 実施例 17-20: (2R, 3R, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-[(1E, 3S, 6Z) - 3-ヒドロキシ-1, 6-オクタジエン-1-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

MS (ESI, Neg.) : 385 (M-H) - ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.56-7.60, 7.16, 5.31-5.62, 4.49-4.68, 4.01, 3.78, 2.94, 2.57-2.75, 2.24-2.41, 2.08, 1.96, 1.42-1.79, 1.28。

[0303] 実施例 17-21: (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 3-[(1E, 3 ξ) - 3-(1-ブチルシクロプロピル) - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

MS (ESI, Pos.) : 379 (M+H-2H₂O) + ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.56-7.70, 7.15, 5.46-5.65, 4.60, 3.86-4.12, 3.81, 2.95, 2.62-2.77, 2.29-2.46, 1.89-2.16, 1.64-1.88, 1.48, 1.16-1.42, 0.83-1.09, 0.42-0.70, 0.17-0.39。

[0304] 実施例 17-22: (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-[(1E, 3 ξ) - 3-ヒドロキシ-3-(1-フェニルシクロプロピル) - 1-プロペン-1-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン

酸

MS (ESI, Pos.) : 399 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.56-7.62, 7.30-7.37, 7.12-7.24, 5.43-5.51, 5.30-5.38, 4.51-4.56, 3.88, 3.69-3.79, 2.88-2.96, 2.57-2.66, 2.21-2.31, 1.85-1.98, 1.27-1.70, 0.83-0.97, 0.65-0.79。

[0305] 実施例 17-23 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-[(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3-(1-フェニルシクロブチル) - 1-プロペン-1-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ[b]シクロペンタ[g]オキソシン-9-カルボン酸
HPLC保持時間(分) : 1 ;

MS (ESI, Pos.) : 431 (M+H) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.63-7.67, 7.29, 7.24-7.30, 7.07-7.19, 5.51, 5.25-5.32, 4.48-4.55, 4.30, 3.62, 2.82-2.95, 2.43-2.55, 2.19-2.43, 1.77-2.06, 1.35-1.77。

[0306] 実施例 17-24 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 3-{(1E, 3ξ) - 3-[1-(2, 5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ[b]シクロペンタ[g]オキソシン-9-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 0.91 ;

MS (ESI, Pos.) : 453 (M+H-H₂O) +., 435 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.56-7.61, 7.03-7.17, 6.89-6.99, 5.59, 5.41, 4.50-4.57, 3.89, 3.72, 2.91, 2.57-2.66, 2.22-2.31, 1.85-1.96, 1.55-1.71, 1.49, 1.38, 0.90-1.04, 0.74-0.79。

[0307] 実施例 17-25 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 3-{(1E, 3ξ) - 3-[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 3a

, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキ
ソシン-9-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 1 ;

MS (ESI, Pos.) : 467 (M+H-H₂O) +. , 449 (M+
H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.55-7.61, 7.16, 7.10, 6.75-6.86, 5.35-5.
49, 4.52-4.58, 4.28, 3.71, 2.84-2.99, 2.43-2.65, 2.19-2.40, 2.00, 1.7
8-1.95, 1.42-1.69, 1.27-1.38。

[0308] 実施例 17-26 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) -3- { (1E, 3
ξ) -3- [1- (2, 5-ジフルオロフェニル) シクロブチル] -3-ヒ
ドロキシ-1-プロペン-1-イル} -2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 3a
, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキ
ソシン-9-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.99 ;

MS (ESI, Pos.) : 467 (M+H-H₂O) +. , 449 (M+
H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.56-7.62, 7.16, 6.91-6.97, 6.80-6.90, 5.
43-5.51, 5.33-5.40, 4.50-4.56, 4.29, 3.71, 2.90, 2.44-2.66, 2.19-2.40
, 1.98-2.09, 1.79-1.95, 1.43-1.67, 1.28-1.36。

[0309] 実施例 17-27 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) -3- { (1E, 3
ξ) -3- [1- (2, 6-ジフルオロフェニル) シクロブチル] -3-ヒ
ドロキシ-1-プロペン-1-イル} -2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 3a
, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキ
ソシン-9-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.79 ;

MS (ESI, Pos.) : 467 (M+H-H₂O) +, 449 (M+H
-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.56-7.62, 7.10-7.19, 6.78, 5.59, 5.40, 4

.49-4.55, 4.32, 3.71, 2.85-2.96, 2.44-2.64, 2.04-2.29, 1.77-2.01, 1.52-1.69, 1.42-1.52, 1.31-1.42。

[0310] 実施例 17-28 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-{(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3-[1-(3-メチルフェニル)シクロプロピル] - 1-プロペン-1-イル} - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.77 ;

MS (ESI, Pos.) : 431 (M+H-H₂O) +, 413 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.56-7.61, 7.07-7.18, 6.97, 5.47, 5.34, 4.51-4.56, 3.86, 3.72, 3.33-3.37, 3.23-3.29, 2.92, 2.57-2.66, 2.17-2.36, 1.81-2.04, 1.47-1.72, 1.33-1.42, 0.82-0.97, 0.71-0.78, 0.63-0.69。

[0311] 実施例 17-29 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 3-{(1E, 3ξ) - 3-[1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 0.77 ;

MS (ESI, Pos.) : 452 (M+H-H₂O) +, 434 (M+H-2H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.56-7.62, 7.35, 7.14-7.28, 5.34-5.49, 4.51-4.56, 3.86, 3.73, 2.86-2.96, 2.62, 2.23-2.31, 1.85-2.02, 1.49-1.71, 1.32-1.44, 0.85-1.00, 0.68-0.81。

[0312] 実施例 17-30 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 3-{(1E, 3ξ) - 3-[1-(3-フルオロフェニル)シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン

－9－カルボン酸

HPLC保持時間（分）：0.78；

MS（ESI，Pos.）：449（M+H-H₂O）⁺，431（M+H-2H₂O）⁺；

¹H-NMR（CD₃OD）：δ 7.60，7.57，7.20-7.28，7.16，6.93，6.82-6.88，5.35-5.43，5.25-5.32，4.50-4.55，4.20，3.72，2.91，2.47-2.66，2.18-2.43，1.77-2.07，1.46-1.72，1.27-1.40。

[0313] 実施例17-31：（2R，3R，3aR，11aS）-3-｛（1E，3ξ）-3-[1-（4-フルオロフェニル）シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル｝-2-ヒドロキシ-1，2，3，3a，4，5，6，11a-オクタヒドロベンゾ[b]シクロペンタ[g]オキソシン-9-カルボン酸

HPLC保持時間（分）：0.98；

MS（ESI，Pos.）：450（M+H-H₂O）⁺；

¹H-NMR（CD₃OD）：δ 7.62，7.59，7.11-7.21，6.98，5.28-5.45，4.54-4.61，4.22，3.74，2.89-3.00，2.60-2.68，2.49-2.57，2.22-2.42，1.79-2.08，1.50-1.74，1.34-1.45。

[0314] 実施例18：（2R，3R，3aR，11aS）-10-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-｛（1E，3ξ）-3-ヒドロキシ-3-（1-フェノキシシクロブチル）-1-プロペン-1-イル｝-1，2，3，3a，4，5，6，11a-オクタヒドロベンゾ[b]シクロペンタ[g]オキソシン-9-カルボン酸

参考例9で製造した化合物の代わりに対応するアルデヒド体を用い、参考例14で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、参考例17→参考例18→実施例2と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、参考例18で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。対応するアルデヒド体は参考例31で製造した化合物の代わりに参考例3

で製造した化合物を用いて、参考例 66 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。対応するホスホナートは (2 S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) プロパン酸の代わりに 1 - フェノキシシクロブタンカルボン酸 (CAS 番号: 2287791-08-4) を用いて、参考例 10 → 参考例 11 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC 保持時間 (分) : 1. 107 ;

MS (ESI, Pos.) : 505 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.51-7.56, 7.22, 6.90-6.98, 6.83-6.88, 5.79-5.86, 5.55-5.62, 4.41-4.48, 3.76-3.84, 2.97-3.07, 2.76-2.86, 2.60-2.70, 2.23-2.51, 2.05-2.17, 1.92-2.03, 1.60-1.82, 1.45-1.57。

[0315] 実施例 19 : (2 R, 3 R, 3 a R, 1 1 a S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(1 E, 3 ξ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (1 - フェノキシシクロブチル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 10 - メチル - 1, 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 1 1 a - オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン - 9 - カルボン酸

参考例 9 で製造した化合物の代わりに対応するアルデヒド体を用い、参考例 14 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用い、参考例 17 → 参考例 18 → 実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、参考例 18 で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。対応するアルデヒド体は参考例 31 で製造した化合物の代わりに参考例 35 で製造した化合物を用いて、参考例 66 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。対応するホスホナートは (2 S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) プロパン酸の代わりに 1 - フェノキシシクロブタンカルボン酸を用いて、参考例 10 → 参考例 11 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC 保持時間 (分) : 1. 134 ;

MS (ESI, Pos.) : 501 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.53, 7.22, 7.00, 6.93, 6.83-6.88, 5.80-5.86, 5.56-5.63, 4.45, 4.22-4.27, 3.78-3.85, 3.01-3.09, 2.61-2.75, 2.48-2.58, 2.46, 2.24-2.42, 2.03-2.10, 1.93-2.02, 1.60-1.77, 1.53, 1.43。

[0316] 実施例 20 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-[(1E, 4S) - 7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

参考例 40 で製造した化合物の代わりに参考例 66 で製造した化合物を用いて、参考例 48 → 参考例 49 → 実施例 11 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 0.94 ;

MS (ESI, Pos.) : 437 ($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$)⁺, 419 ($\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}$)⁺ ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.58-7.64, 7.19, 5.60-5.69, 5.35-5.43, 4.58-4.64, 3.76-3.83, 2.97, 2.62-2.73, 2.32-2.47, 2.20-2.31, 1.88-2.06, 1.65-1.82, 1.47-1.62, 1.20。

[0317] 実施例 21 : (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 10-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-[(1E, 4S) - 7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

参考例 66 で製造した化合物の代わりに対応するアルデヒド体を用いて、参考例 48 → 参考例 49 → 実施例 11 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、対応するアルデヒド体は参考例 31 で製造した化合物の代わりに参考例 3 で製造した化合物を用いて、参考例 66 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC保持時間(分) : 1.079 ;

MS (ESI, Pos.) : 495 (M+Na) + ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.50-7.55, 6.96, 5.61-5.69, 5.33-5.42, 4.41-4.46, 3.73-3.82, 2.96-3.06, 2.74-2.86, 2.60-2.69, 2.33-2.47, 2.17-2.30, 2.02-2.14, 1.88-2.02, 1.60-1.82, 1.44-1.57, 1.25-1.40, 1.17.

[0318] 実施例22 : (2R, 3R, 3aR, 5Z, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-[(1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 11a-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロペンタ[g]オキソシン-9-カルボン酸

参考例2で製造した化合物の代わりに(1R, 2R, 3S, 4R) - 2-アリル-3-({[ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル]オキシ}メチル) - 4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)シクロペンタノール(CAS番号: 1262874-94-1)を用い、参考例3で製造した化合物の代わりに参考例31で製造した化合物を用いて、参考例4→参考例5→参考例6→参考例8→参考例9と同様の目的の操作に付すことにより、アルデヒド体を得た。参考例9で製造した化合物の代わりにそのアルデヒド体を用い、参考例14で製造した化合物の代わりにジメチル-2-オキソヘプチルホスホネート(CAS番号: 36969-89-8)を用いて参考例17→参考例18→実施例2と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。なお、参考例18で製造した化合物に相当する中間体は、ジアステレオマーの分離操作で分離した、高極性体を用いた。

MS (ESI, Pos.) : 351 (M+H-2H₂O) + ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.71, 7.65, 7.16, 6.46, 5.85, 5.47-5.75, 4.68, 4.12, 4.02, 2.27-2.64, 1.91-2.15, 1.45-1.68, 1.18-1.42, 0.75-1.07.

[0319] 参考例67 : メチル (2R, 3R, 3aR, 11aS) - 2-ヒドロキシ-3-[(1E, 3 ξ , 4 ξ) - 3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチ

ル) - 1 - オクテン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 1 1 a - オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン - 9 - カルボキシラート

実施例 1 7 - 1 7 で製造した化合物 (1 2 5 m g) のメタノール (1 m L) 溶液に、室温で攪拌しながら 2 M トリメチルシリルジアゾメタンの n - ヘキサン溶液 (0. 5 m L) を反応溶液が黄色になるまで滴下した。反応混合液に酢酸を添加後、減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することで標題化合物 (1 2 6 m g) を得た。

[0320] 参考例 6 8 : メチル (2 R, 3 R, 3 a R, 1 1 a S) - 2 - { [ジメチル (2 - メチル - 2 - プロパニル) シリル] オキシ} - 3 - [(1 E, 3 ξ, 4 ξ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 - オクテン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 1 1 a - オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン - 9 - カルボキシラート

参考例 6 7 で製造した化合物のジクロロメタン (2 m L) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0. 2 2 m L)、N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジン (1 3 m g) を加え、氷冷下に冷却した。さらに、t e r t - ブチルジフェニルクロロシラン (0. 2 1 m L) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 : 1) で精製することにより、標題化合物 (2 0 4 m g) を得た。

[0321] 参考例 6 9 : メチル (2 R, 3 R, 3 a R, 1 1 a S) - 3 - [(1 E, 3 ξ, 4 ξ) - 3 - { [ジメチル (2 - メチル - 2 - プロパニル) シリル] オキシ} - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 - オクテン - 1 - イル] - 2 - { [(2 - メチル - 2 - プロパニル) (ジフェニル) シリル] オキシ} - 1, 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 1 1 a - オクタヒドロベンゾ [b] シクロペ

ンタ [g] オキソシン-9-カルボキシラート

参考例 68 で製造した化合物のジクロロメタン (1.5 mL) 溶液に室温で 2,6-ジメチルピリジン (0.1 mL) を加え、氷冷下に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジメチルシリル (0.1 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウムを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 10:1) で精製することにより、標題化合物 (174 mg) を得た。

[0322] 参考例 70: (2R, 3R, 3aR, 11aS) -3-[(1E, 3ξ, 4ξ) -3-{[ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル]オキシ} -4-(トリフルオロメチル)-1-オクテン-1-イル] -2-{[(2-メチル-2-プロパニル)(ジフェニル)シリル]オキシ} -1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキソシン-9-カルボン酸

参考例 69 で製造した化合物のジメトキシエタン (1.5 mL) -メタノール (1.5 mL) 溶液に、室温で 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、35℃で 15 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (154 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.63-7.71, 7.35-7.46, 7.14, 5.32-5.40, 4.34-4.40, 3.83-3.97, 2.92, 2.78-2.86, 2.52, 2.17-2.26, 1.95-2.08, 1.80-1.94, 1.38-1.68, 1.26, 1.13-1.21, 1.07, 0.77-0.85, -0.04--0.01。

[0323] 実施例 23: (2R, 3R, 3aR, 11aS) -2-ヒドロキシ-3-[(1E, 3ξ, 4ξ) -3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1-オクテン-1-イル] -N-(メチルスルフォニル) -1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ [b] シクロペンタ [g] オキ

ソシン-9-カルボキサミド

参考例70で製造した化合物(40mg)のDMF(1mL)溶液に室温でメタンスルホンアミド(9.4mg)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン(12mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(19mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に室温でTHF(1mL)、1M フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムのTHF溶液(0.25mL)を加え、反応混合物を45℃で15時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=5:1)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(2.5mg)を得た。

HPLC保持時間(分): 0.99;

MS(ESI, Pos.): 516 (M+H-H₂O)+;

¹H-NMR(CDCI₃): δ 7.61-7.67, 7.08, 5.60-5.70, 4.55, 4.40-4.43, 3.81, 3.12, 2.80-3.03, 2.65, 2.34-2.48, 2.15-2.30, 1.90-2.07, 1.27-1.81, 0.93。

[0324] 参考例71: (2R, 3R, 3aR, 11aS)-3-[(1E, 3ξ, 4ξ)-3-{[ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル]オキシ}-4-(トリフルオロメチル)-1-オクテン-1-イル]-2-{[(2-メチル-2-プロパニル)(ジフェニル)シリル]オキシ}-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ[b]シクロペンタ[g]オキシソシン-9-カルボキサミド

参考例70で製造した化合物(114mg)のDMF(1.1mL)溶液に室温で塩化アンモニウム(15mg)、7-アザ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(38mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.1mL)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(54mg)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加

えて希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製することにより、標題化合物（105 mg）を得た。

[0325] 参考例 72：(2R, 3R, 3aR, 11aS) - 3 - [(1E, 3ξ, 4ξ) - 3 - { [ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル] オキシ} - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 - オクテン-1-イル] - 2 - { [(2-メチル-2-プロパニル)(ジフェニル)シリル] オキシ} - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ[b]シクロペンタ[g]オキソシン-9-カルボニトリル

参考例 71 で製造した化合物を THF (2 mL) 溶液に溶解させ、室温でピリジン (0.03 mL) を加えた。その反応溶液を氷冷下に冷却し、無水トリフルオロ酢酸 (0.03 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (99.7 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.64-7.72, 7.34-7.47, 7.18-7.25, 7.10-7.15, 5.36-5.41, 4.33-4.44, 3.89, 2.87, 2.48-2.54, 2.14-2.33, 1.77, 1.44-1.60, 1.13-1.35, 1.07, 0.80-0.89, -0.04-0.03。

[0326] 実施例 24：(2R, 3R, 3aR, 11aS) - 3 - [(1E, 3ξ, 4ξ) - 3 - ヒドロキシ-4 - (トリフルオロメチル) - 1 - オクテン-1-イル] - 9 - (1H-テトラゾル-5-イル) - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ[b]シクロペンタ[g]オキソシン-2-オール

参考例 72 で製造した化合物 (99.7 mg) のトルエン (2 mL) 溶液に、室温でジブチルスズオキシド (38 mg)、アジドトリメチルシラン (

58 mg) を加え、95℃で15時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈し、溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製することにより、テトラゾール化合物 (98 mg) を得た。得られたテトラゾール化合物のTHF (1 mL) 溶液に、1 M フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムのTHF (0.17 mL) を加え、35℃で15時間攪拌した。反応混合物に1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 3 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (35.2 mg) を得た。

HPLC保持時間 (分) : 0.99 ;

MS (ESI, Pos.) : 463 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.64, 7.60, 7.31, 5.56-5.75, 4.74, 4.43, 3.84, 3.02-3.13, 2.87-3.00, 2.68-2.76, 2.39, 2.16-2.31, 1.79-2.03, 1.52-1.75, 1.30-1.50, 0.93。

[0327] 実施例 24-1 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3S) -3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル] -6- (1H-テトラゾール-5-イル) -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-2-オール

実施例 17-17 で製造した化合物の代わりに実施例 17 で製造した化合物を用いて、参考例 67 → 参考例 68 → 参考例 69 → 参考例 70 → 参考例 71 → 参考例 72 → 実施例 24 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.26 (CH₂Cl₂/メタノール, 5/1)

MS (APCI, Pos.) : 381 (M-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.51-7.61, 7.21, 5.45-5.66, 4.39-4.47, 4.04, 3.87, 2.96-3.08, 2.79-2.92, 2.48-2.76, 1.80-1.97, 1.31-1.64, 0.88-0.98。

[0328] 参考例 7 3 : エチル (1 S, 2 R, 3 a S, 1 0 a R) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシー - 1 - ({ [(2 - メチル - 2 - プロパニル) (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 2, 3, 3 a, 9, 1 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボキシラート

参考例 8 で製造した化合物 (8. 3 g) のジクロロメタン溶液 (5 0 m L) に、室温でトリエチルアミン (9. 1 m L)、tert - ブチルジフェニルクロロシラン (8. 9 m L)、ジメチルアミノピリジン (0. 3 1 g) を加え、3 5 °C で 3 時間撹拌した。反応液を 1 N 塩酸水溶液 / 酢酸エチル中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をメタノール (5 0 m L) に溶解し、室温で p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (3 7 8 m g) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液にトリエチルアミン (3. 0 m L) を添加し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 9 0 : 1 0 → 3 0 : 7 0) で精製することにより、以下の物性値を示す標題化合物 (1 0. 7 g) を得た。

¹H - NMR (C D C l₃) : δ 7.63-7.70, 7.37-7.52, 6.85, 4.34-4.41, 4.19-4.26, 3.88-3.93, 3.65-3.71, 2.97-3.05, 2.63-2.71, 2.55, 2.20-2.33, 2.12-2.20, 2.00-2.07, 1.84-1.92, 1.71-1.79, 1.38, 1.06.

[0329] 参考例 7 4 : エチル (1 S, 2 R, 3 a S, 1 0 a R) - 5 - フルオロ - 2 - { [(4 - メチルフェニル) スルホニル] オキシ } - 1 - ({ [(2 - メチル - 2 - プロパニル) (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 2, 3, 3 a, 9, 1 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボキシラート

参考例 7 3 で製造した化合物 (1 5. 6 g) のアセトニトリル溶液 (7 8 m L) に、室温でトリエチルアミン (1 2. 8 m L)、トリメチルアミン塩酸塩 (3 4 4 m g)、p - トルエンスルホンクロリド (6. 3 4 g) を加

え、室温で3時間攪拌した。反応液を1 N 塩酸水溶液／酢酸エチル中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝90：10→70：30）で精製することにより、以下の物性値を示す標題化合物（20.2 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.81, 7.56-7.66, 7.35-7.49, 7.29, 6.82, 5.05-5.11, 4.33-4.40, 4.25, 3.80-3.87, 3.55-3.61, 2.86-2.94, 2.53-2.61, 2.40-2.48, 2.25-2.34, 2.16-2.23, 2.03-2.13, 1.66-1.76, 1.48-1.53, 1.38, 1.03。

[0330] 参考例75：エチル (1S, 3aS, 10aR) -5-フルオロ-1-({[(2-メチル-2-プロパニル) (ジフェニル) シリル] オキシ} メチル) -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペント [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例74で製造した化合物（20.2 g）のジメトキシエタン（150 mL）-DMF（10 mL）溶液に、室温で水（15 mL）、ヨウ化ナトリウム（16.6 g）、亜鉛（14.4 g）を加え、80℃で終夜攪拌した。さらにヨウ化ナトリウム（4 g）、亜鉛（3.5 g）を加え、80℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝95：5→5：1）で精製することにより、以下の物性値を示す標題化合物（13.1 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.64-7.69, 7.36-7.46, 6.84, 4.34-4.41, 3.63-3.74, 2.94-3.02, 2.68-2.76, 2.23-2.33, 1.89-2.12, 1.79-1.87, 1.56-1.62, 1.48-1.54, 1.38, 1.06。

[0331] 参考例76：エチル (1S, 3aS, 10aR) -5-フルオロ-1-ホルミル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [

b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 75 で製造した化合物を用いて、参考例 8 → 参考例 9 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.73, 7.45-7.51, 6.88, 4.43, 4.34-4.41, 2.98-3.12, 2.74-2.85, 2.42-2.50, 2.26-2.38, 2.13-2.23, 1.92-2.07, 1.38

。

[0332] 実施例 25 : (1R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1- { (1E, 3 ξ) - 3- [1- (2-フルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 76 で製造した化合物 (70 mg) を用い、参考例 14 で製造した化合物の代わりに参考例 26 で製造した化合物 (136 mg) を用いて、参考例 17 と同様の目的の操作に付すことにより、エノン体 (97 mg) を得た。そのエノン体 (97 mg) の THF (1 mL) 溶液を -15°C に冷却した。そこへ (S) - 2-メチル-CBS-オキサザボロリジン (1 mol/L トルエン溶液、0.204 mL)、N, N-ジエチルアニリンボラン (0.073 mL) を加え、 -15°C で 8 時間攪拌した。反応液にメタノールと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ISCO 社製 Gold High Performance Silica、n-ヘキサン : 酢酸エチル) で精製することにより、還元体を得た。その還元体をメタノール (1 mL)、ジメトキシエタン (0.5 mL) に溶解させ、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、終夜攪拌した。TLC で反応終了を確認後、反応液を濃縮し、塩酸水溶液で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得

られた残さをSFCカラム(CHIRALPAK IG、CO₂:メタノール=65:35)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(19mg)を得た。

HPLC保持時間(分): 1.09;

MS(ESI, Pos.): 437 (M+H-H₂O)+;

¹H-NMR(CD₃OD): δ 7.28-7.33, 6.97-7.12, 6.81-6.90, 5.26-5.39, 4.77, 4.20-4.26, 2.86-2.93, 2.35-2.64, 2.30, 1.80-2.07, 1.68-1.79, 1.51-1.68, 1.24-1.35。

[0333] 実施例25-1~25-15:

参考例26で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用い、実施例25と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、実施例25-6に関しては、実施例25で使用する(S)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジンの代わりに、(R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジンを用いて還元反応を実施した。対応するホスホナートは公知化合物であるか、又は公知化合物から参考例10→参考例11もしくは参考例28→参考例29と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

[0334] 実施例25-1: (1R, 3aS, 10aR)-5-フルオロ-1-{(1E, 3ξ)-3-[1-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル}-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分): 1.05;

MS(ESI, Pos.): 423 (M+H-H₂O)+;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 12.96-13.32, 7.28-7.47, 7.11-7.20, 7.07, 5.44-5.53, 5.22-5.31, 4.92, 4.41, 3.96-4.01, 3.49-3.49, 2.93-3.04, 2.59-2.63, 2.10-2.21, 1.92-2.04, 1.80-1.92, 1.54-1.71, 1.27-1.41, 0.96-1.08, 0.73, 0.62。

- [0335] 実施例 25-2 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテン - 1 - イル] - 5 - フルオロ - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 0.97 ;
MS (ESI, Pos.) : 433 (M+H) +. ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 13.12, 7.49-7.57, 7.42-7.48, 7.07, 5.87, 5.46-5.66, 4.40-4.54, 2.89-3.09, 2.74-2.87, 2.58-2.73, 2.13-2.23, 1.97-2.07, 1.70-1.93, 1.66, 1.33-1.45。
- [0336] 実施例 25-3 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ブテン - 1 - イル] - 5 - フルオロ - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 1.01 ;
MS (ESI, Pos.) : 451 (M+H) +. , 433 (M+H-H₂O) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.40-7.46, 7.29-7.34, 7.08, 6.83, 5.46-5.54, 5.35-5.43, 4.77, 4.25-4.38, 2.87-2.95, 2.53-2.70, 2.02-2.12, 1.82-2.00, 1.55-1.74, 1.23-1.38。
- [0337] 実施例 25-4 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ、4ξ) - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ペンテン - 1 - イル] - 5 - フルオロ - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 1.218 ;
MS (ESI, Pos.) : 429 (M-OH) +. ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 13.07, 7.33-7.42, 7.07-7.14, 7.00, 5.42-5.49, 5.33-5.41, 4.84, 4.41, 4.02-4.12, 3.17, 2.90-3.09, 2.73-2.83

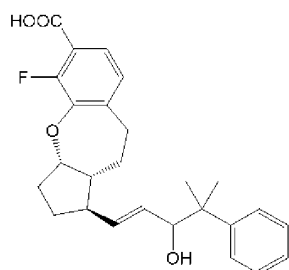
, 2.52-2.61, 2.07-2.18, 1.90-2.02, 1.77-1.89, 1.72, 1.28-1.40, 1.16。

[0338] 実施例 25-5 : (1R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1-[(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3-(1-フェニルシクロプロピル) - 1-プロペン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 1. 17 ;
MS (ESI, Pos.) : 405 (M+H-H₂O) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.41-7.46, 7.32-7.38, 7.22-7.28, 7.14-7.20, 6.95, 5.42-5.48, 5.32-5.40, 4.35, 3.83, 2.98-3.07, 2.69-2.80, 2.58-2.68, 2.09-2.19, 1.90-2.06, 1.68-1.87, 1.34-1.45, 0.93-0.99, 0.84-0.91, 0.75-0.81, 0.68-0.74。

[0339] 実施例 25-6 : (1R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1-[(1E, 3ξ, 4S) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 1. 273 ;
MS (ESI, Pos.) : 373 (M-OH) +. ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.30-7.37, 6.97, 5.35-5.50, 4.56, 4.41, 3.73, 2.93-3.02, 2.74-2.82, 2.59, 2.10-2.19, 1.95-2.03, 1.70-1.89, 1.37-1.47, 1.15-1.35, 0.94-1.06, 0.87, 0.79。

[0340] 実施例 25-7 : (1R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1-[(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニル-1-ペンテン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

[化53]



HPLC保持時間(分) : 1. 212 ;

MS (ESI, Pos.) : 447 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.41-7.46, 7.36-7.41, 7.28, 7.12-7.19, 6.92, 5.25-5.39, 4.28-4.35, 4.15, 2.87-2.98, 2.62-2.72, 2.48-2.59, 2.08-2.17, 1.88-2.04, 1.48-1.68, 1.33。

[0341] 実施例25-8 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ) - 3 - (1-ブチルシクロプロピル) - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル] - 5-フルオロ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1. 27 ;

MS (ESI, Pos.) : 385 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.41-7.47, 6.94, 5.47-5.59, 4.41, 3.82-3.88, 3.00-3.11, 2.65-2.85, 2.16-2.25, 2.05-2.14, 1.80-2.03, 1.43-1.62, 1.24-1.40, 0.85-0.96, 0.41-0.56, 0.20-0.34。

[0342] 実施例25-9 : (1R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1 - [(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3 - (3-フェニル-3-オキセタニル) - 1-プロペン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1. 089 ;

MS (ESI, Pos.) : 421 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.44-7.50, 7.36, 7.24-7.29, 7.08, 6.97, 5.49-5.57, 5.31-5.41, 4.97-5.03, 4.92, 4.50, 4.38, 2.98-3.07, 2.73-2.8

2, 2.60-2.70, 2.13-2.22, 1.93-2.09, 1.68-1.82, 1.38-1.49。

[0343] 実施例 25-10: (1R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1-[(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-4-メチル-4-(3-チエニル)-1-ペンテン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分): 1.18;

MS (ESI, Pos.): 453 (M+Na)+, 413 (M+H-H₂O)+;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.39-7.45, 7.28-7.32, 7.11-7.14, 7.06-7.08, 6.92, 5.29-5.41, 4.31-4.36, 4.07, 2.92-3.01, 2.63-2.77, 2.52-2.63, 2.09-2.19, 1.89-2.06, 1.58-1.74, 1.26-1.45。

[0344] 実施例 25-11: (1R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1-{(1E, 3ξ)-3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル}-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分): 1.23;

MS (ESI, Pos.): 477 (M+Na)+;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.43-7.48, 7.14, 6.94-7.02, 5.38-5.47, 5.21-5.30, 4.36, 4.22, 2.97-3.07, 2.71-2.82, 2.56-2.68, 2.47-2.56, 2.24-2.40, 1.91-2.19, 1.71-1.88, 1.35-1.46。

[0345] 実施例 25-12: (1R, 3aS, 10aR) - 1-[(1E, 3ξ)-3-(1-ベンジルシクロブチル)-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル]-5-フルオロ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分): 1.276;

MS (ESI, Pos.): 473 (M+Na)+;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.33-7.38, 7.08-7.20, 6.85, 5.58-5.65, 5.

40-5.47, 4.78, 4.32, 3.86, 2.94-3.02, 2.79, 2.61-2.75, 2.57, 1.72-2.17, 1.53-1.66, 1.34-1.46。

[0346] 実施例 25-13 : (1R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1- { (1E, 3ξ) - 3- [3- (2-フルオロフェニル) - 3-オキセタニル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.095 ;

MS (ESI, Pos.) : 479 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.42, 7.26-7.33, 7.14-7.21, 7.02-7.10, 6.93, 5.44-5.54, 4.89-5.01, 4.49, 4.32-4.37, 2.94-3.04, 2.58-2.78, 1.91-2.18, 1.61-1.78, 1.35-1.47。

[0347] 実施例 25-14 : (1R, 3aS, 10aR) - 1- [(1E, 3ξ) - 5-エトキシ-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-ペンテン-1-イル] - 5-フルオロ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.173 ;

MS (ESI, Pos.) : 429 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.41-7.48, 6.94, 5.59-5.66, 5.47-5.55, 4.39-4.45, 3.94, 3.41-3.52, 3.19-3.23, 3.02-3.11, 2.65-2.86, 2.06-2.25, 1.81-2.03, 1.43-1.55, 1.18, 0.89。

[0348] 実施例 25-15 : (1R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1- { (1E, 3ξ) - 3- [3- (4-フルオロフェニル) - 3-オキセタニル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.071 ;

MS (ESI, Pos.) : 479 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.42-7.48, 7.07, 6.95, 5.49-5.56, 5.30-5.38, 4.90-4.98, 4.49, 4.37, 2.96-3.05, 2.71-2.83, 2.63, 2.11-2.21, 1.92-2.08, 1.68-1.81, 1.35-1.47。

[0349] 実施例 26-1 ~ 26-23

参考例 76 で製造した化合物の代わりに対応するアルデヒド体を用い、参考例 26 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、実施例 25 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、実施例 26-1、26-3、26-6 に関しては、実施例 25 に相当する反応で使用する (S)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジンの代わりに、(R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジンを用いて還元を実施した。対応するアルデヒド体は参考例 3 で製造した化合物の代わりに対応するフェノール体を用いて、参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 73 → 参考例 74 → 参考例 75 → 参考例 76 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。対応するホスホナートは公知化合物であるか、又は公知化合物から参考例 10 → 参考例 11 もしくは参考例 28 → 参考例 29 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

[0350] 実施例 26-1 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

MS (FAB, Neg.) : 357 (M-H) - ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.60-7.67, 7.15, 5.48-5.58, 4.42-4.46, 4.06-4.12, 2.97-3.06, 2.77-2.85, 2.60-2.70, 2.04-2.21, 1.22-2.01, 0.78-0.96。

[0351] 実施例 26-2 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3-(1-フェニルシクロブチル)-1-プロペン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

MS (ESI, Pos.) : 401 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.45-7.51, 7.36, 7.14-7.20, 7.02-7.10, 5.24-5.36, 5.12-5.22, 4.78, 4.25-4.29, 4.13, 2.85-2.93, 2.65-2.76, 2.38-2.51, 2.16-2.33, 1.86-2.10, 1.58-1.83, 1.15-1.36。

[0352] 実施例 26-3 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

MS (ESI, Pos.) : 377 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.57-7.61, 7.49, 7.26-7.31, 7.18, 6.92-6.98, 5.66-5.78, 4.43-4.48, 3.91-4.00, 3.27-3.31, 2.98-3.06, 2.78-2.88, 2.65-2.76, 2.07-2.29, 1.81-2.00, 1.47-1.58。

[0353] 実施例 26-4 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3-(1-フェニルシクロプロピル)-1-プロペン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

MS (ESI, Pos.) : 387 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.57-7.63, 7.48, 7.38, 7.25-7.30, 7.17-7.23, 5.36-5.49, 4.37-4.42, 3.85, 2.97-3.05, 2.77-2.85, 2.55-2.65, 2.13-2.23, 1.98-2.07, 1.69-1.95, 1.30-1.46, 0.95-1.00, 0.87-0.93, 0.77-0.83, 0.70-0.76。

[0354] 実施例 26-5 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

MS (ESI, Pos.) : 405 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.45-7.50, 7.36, 7.26, 7.08, 6.85-6.91, 5.25-5.36, 4.78, 4.27-4.31, 3.68, 2.86-2.94, 2.66-2.75, 2.43-2.53, 2.0

1-2.11, 1.86-1.95, 1.59-1.83, 1.22-1.33, 0.82-0.89, 0.74-0.81, 0.59-0.69。

[0355] 実施例 26-6 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ, 4ξ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 - オクテン - 1 - イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.13 ;

MS (ESI, Pos.) : 409 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.57-7.62, 7.50, 7.19, 5.59-5.69, 4.41-4.48, 2.99-3.08, 2.77-2.91, 2.71, 2.17-2.30, 2.06-2.15, 1.81-2.00, 1.27-1.72, 0.89-0.99。

[0356] 実施例 26-7 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - プロペン - 1 - イル } - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.262 ;

MS (ESI, Pos.) : 419 (M+H-H₂O) + ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.56-7.59, 7.46, 7.11-7.20, 6.96-7.02, 5.39-5.47, 5.22-5.29, 4.36-4.40, 4.22, 2.95-3.03, 2.73-2.86, 2.48-2.61, 2.24-2.40, 1.96-2.20, 1.70-1.93, 1.33-1.44。

[0357] 実施例 26-8 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (2 - フルオロフェニル) シクロプロピル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - プロペン - 1 - イル } - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.07 ;

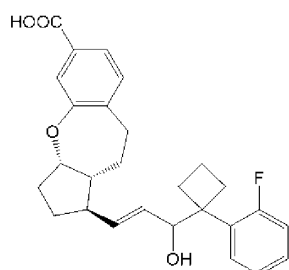
MS (ESI, Pos.) : 405 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.58-7.61, 7.48, 7.35-7.40, 7.22-7.26, 7.20, 7.08-7.12, 7.02, 5.48-5.56, 5.32-5.41, 4.36-4.40, 3.99, 2.95-3.05

, 2.81, 2.59, 2.15, 1.97-2.06, 1.86-1.96, 1.65-1.80, 1.30-1.43, 0.99-1.07, 0.76-0.83, 0.72。

[0358] 実施例 26-9 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (2-フルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

[化54]



HPLC保持時間 (分) : 1.14 ;

MS (ESI, Pos.) : 419 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.58-7.61, 7.48, 7.09-7.23, 6.95-7.02, 5.38-5.50, 4.37, 4.34, 2.94-3.03, 2.80, 2.35-2.64, 1.97-2.22, 1.65-1.94, 1.35-1.48。

[0359] 実施例 26-10 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E) - 3 - [1 - (2, 6-ジフルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

MS (ESI, Pos.) : 437 (M+H) +. ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.64-7.67, 7.62, 7.11-7.19, 6.81, 5.50-5.60, 4.50-4.54, 4.35-4.42, 2.97-3.06, 2.72-2.83, 2.51-2.71, 2.33-2.45, 1.99-2.17, 1.69-1.97, 1.30-1.41, -0.05--0.01。

[0360] 実施例 26-11 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサ

ヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

MS (ESI, Pos.) : 437 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.64-7.67, 7.62, 7.16, 6.98-7.05, 6.80-6.85, 6.70-6.76, 5.43-5.54, 4.40, 2.94-3.05, 2.73-2.83, 2.59-2.70, 2.46-2.56, 2.28-2.46, 2.00-2.18, 1.68-1.97, 1.31-1.42。

[0361] 実施例 26-12 : (1R, 3aS, 10aR) -1- { (1E, 3ξ) -3- [1- (2, 4-ジフルオロフェニル) シクロプロピル] -3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

MS (ESI, Pos.) : 423 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.64-7.67, 7.62, 7.23-7.31, 7.16, 6.73-6.83, 5.46-5.53, 5.37-5.44, 4.38-4.42, 3.82, 2.95-3.05, 2.75-2.83, 2.62, 2.09-2.18, 1.99-2.07, 1.64-1.97, 1.29-1.39, 0.90-1.03, 0.77-0.87。

[0362] 実施例 26-13 : (1R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3ξ) -4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテン-1-イル] -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 1.06 ;

MS (ESI, Pos.) : 397 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.40-7.58, 7.11-7.19, 5.42-5.61, 4.32-4.47, 2.84-3.00, 2.70-2.80, 2.59, 2.10-2.19, 1.82-2.08, 1.53-1.77, 1.26-1.47。

[0363] 実施例 26-14 : (1R, 3aS, 10aR) -1- [(1E, 3ξ) -4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル] -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1.04 ;

MS (ESI, Pos.) : 377 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.47, 7.37, 7.06, 5.60-5.68, 5.47-5.54, 4.76, 4.33, 4.02-4.11, 2.88-2.97, 2.68-2.77, 2.54-2.66, 2.06-2.16, 1.95-2.05, 1.68-1.90, 1.23-1.45, 0.85。

[0364] 実施例26-15 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-4-メチレン-1-オクテン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1.06 ;

MS (ESI, Pos.) : 353 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.56-7.61, 7.49, 7.18, 5.50-5.64, 5.11, 4.85-4.89, 4.50, 4.43-4.47, 2.99-3.08, 2.78-2.89, 2.63-2.73, 2.18-2.27, 2.05-2.15, 1.82-1.99, 1.31-1.55, 0.96。

[0365] 実施例26-16 : (1R, 3aS, 10aR) - 5-クロロ-1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (2-フルオロフェニル) シクロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1.2 ;

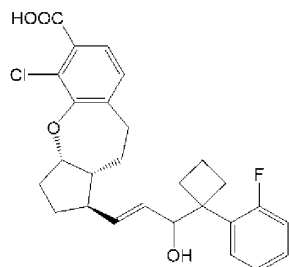
MS (ESI, Pos.) : 439 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.31-7.42, 7.19-7.26, 7.05-7.13, 6.96-7.03, 5.46-5.55, 5.29-5.38, 4.21, 3.97, 2.97-3.10, 2.58-2.79, 1.97-2.17, 1.56-1.81, 1.32-1.47, 0.94-1.09, 0.65-0.83。

[0366] 実施例26-17 : (1R, 3aS, 10aR) - 5-クロロ-1 - { (1E, 3ξ) - 3 - [1 - (2-フルオロフェニル) シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カ

ルボン酸

[化55]



HPLC保持時間(分) : 1.25 ;

MS (ESI, Pos.) : 453 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.36, 7.07-7.21, 6.97, 5.35-5.49, 4.32, 4.21, 2.99-3.07, 2.67-2.77, 2.36-2.64, 1.97-2.16, 1.80-1.88, 1.57-1.78, 1.36-1.47。

[0367] 実施例26-18 : (1R, 3aS, 10aR) - 5-クロロ-1-[(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-4-メチレン-1-オクテン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

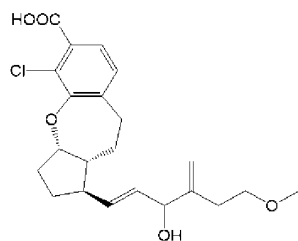
HPLC保持時間(分) : 1.255 ;

MS (ESI, Pos.) : 387 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.30, 7.01, 5.40-5.52, 5.00, 4.72-4.85, 4.39, 4.19, 2.96-3.04, 2.66-2.77, 2.53-2.62, 1.89-2.12, 1.64-1.86, 1.20-1.48, 0.81-0.87。

[0368] 実施例26-19 : (1R, 3aS, 10aR) - 5-クロロ-1-[(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-メチレン-1-ヘキセン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

[化56]



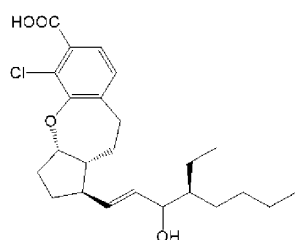
HPLC保持時間(分) : 1.069 ;

MS (ESI, Pos.) : 389 (M-OH) + ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.36, 7.09, 5.57-5.64, 5.49-5.56, 5.15, 4.92, 4.52, 4.29, 3.54, 3.06-3.14, 2.75-2.87, 2.63-2.72, 2.25-2.41, 2.02-2.22, 1.74-1.97, 1.47-1.58。

[0369] 実施例26-20 : (1R, 3aS, 10aR) - 5-クロロ-1-[(1E, 3ξ, 4S) - 4-エチル-3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

[化57]



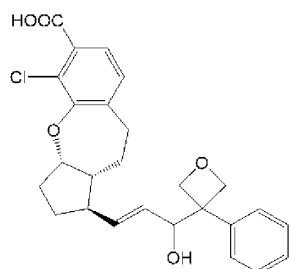
HPLC保持時間(分) : 1.301 ;

MS (ESI, Pos.) : 443 (M+Na) +, 403 (M+H-H₂O) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.30, 7.01, 5.36-5.50, 4.78, 4.19, 3.92-3.97, 2.97-3.06, 2.67-2.78, 2.54-2.63, 1.91-2.12, 1.80-1.89, 1.64-1.75, 1.06-1.51, 0.77-0.88。

[0370] 実施例26-21 : (1R, 3aS, 10aR) - 5-クロロ-1-[(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3-(3-フェニル-3-オキセタニル) -

1-プロペン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸
[化58]



HPLC保持時間(分): 1.085;

MS(ESI, Pos.): 477 (M+Na)+;

¹H-NMR(CD₃OD): δ 7.32-7.40, 7.22-7.27, 7.04-7.13, 5.47-5.54, 5.30-5.36, 4.89-5.01, 4.81-4.84, 4.48, 4.23, 3.02, 2.59-2.77, 1.98-2.16, 1.61-1.78, 1.37-1.49。

[0371] 実施例26-22: (1R, 3aS, 10aR)-1-{(1E, 3ξ)-3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル}-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分): 1.278;

MS(ESI, Pos.): 473 (M+Na)+;

¹H-NMR(CD₃OD): δ 7.38, 7.05, 6.87-6.94, 5.30-5.38, 5.12-5.20, 4.78, 4.14, 4.01-4.06, 2.90-2.98, 2.59-2.69, 2.36-2.53, 2.16-2.33, 1.83-2.08, 1.68-1.80, 1.53-1.64, 1.28-1.39。

[0372] 実施例26-23: (1R, 3aS, 10aR)-8-フルオロ-1-{(1E, 3ξ)-3-[1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル}-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

MS (ESI, Pos.) : 437 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.31-7.35, 7.31, 7.18-7.24, 7.08-7.17, 6.99, 5.38-5.50, 4.51, 4.34, 2.94-3.03, 2.67-2.81, 2.36-2.60, 2.15-2.26, 1.95-2.13, 1.80-1.92, 1.70-1.78, 1.30-1.43。

[0373] 実施例 27 : (1R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテン - 1 - イル] - N - (メチルスルホニル) - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボキサミド

実施例 17 - 17 で製造した化合物の代わりに実施例 26 - 13 で製造した化合物を用いて、参考例 67 → 参考例 68 → 参考例 69 → 参考例 70 → 実施例 23 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 0.99 ;

MS (ESI, Pos.) : 492 (M+H) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.40-7.53, 7.17-7.25, 5.54-5.61, 5.43-5.50, 4.38-4.52, 2.91-3.01, 2.73-2.84, 2.57-2.65, 2.11-2.22, 1.97-2.07, 1.84-1.95, 1.60-1.79, 1.28-1.47。

[0374] 参考例 77 : エチル (1S, 2S, 3aS, 10aR) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - ({ [(2 - メチル - 2 - プロパニル) (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボキシレート

参考例 73 で製造した化合物 (4.87 g) の THF (39 mL) 溶液に、室温でトリフェニルホスフィン (4.54 g) を加えた。混合物を 0℃ に冷却し、ギ酸 (0.98 mL)、ジエチルアゾジカルボキシレート (2.2 mol/L トルエン溶液、7.9 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝100：0→80：20）で精製し、ギ酸エステル体（4.53 g）を得た。

ギ酸エステル体（4.53 g）のエタノール（31.7 mL）溶液に、室温で炭酸カリウム（2.12 g）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をMTBEで希釈後、ろ過した。ろ液を飽和塩化アンモニウム水溶液／1 N 塩酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝88：12→75：25）で精製することにより、以下の物性値を示す標題化合物（4.08 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.64-7.71, 7.39-7.50, 7.31-7.36, 6.81, 4.67-4.72, 4.53-4.58, 4.33-4.39, 4.02-4.08, 3.81-3.87, 2.99, 2.82-2.90, 2.70-2.78, 2.27-2.42, 2.12-2.22, 1.56, 1.37, 1.08。

[0375] 参考例78：エチル（1*S*, 2*R*, 3*aS*, 10*aR*）-2, 5-ジフルオロ-1-（{〔（2-メチル-2-プロパニル）（ジフェニル）シリル〕オキシ}メチル）-2, 3, 3*a*, 9, 10, 10*a*-ヘキサヒドロ-1*H*-ベンゾ[*b*]シクロペンタ[*f*]オキセピン-6-カルボキシラート

参考例77で製造した化合物（6.0 g）のMTBE（27 mL）溶液を-78℃に冷却し、ビス（2-メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド（9.8 mL）を滴下し、-78℃で攪拌した。TLCで原料消失を確認した後、-20℃まで昇温し、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝93：7→86：14）で精製することにより、以下の物性値を示す標題化合物（2.59 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.61-7.68, 7.37-7.50, 6.86, 5.25-5.31, 5.11-5.17, 4.32-4.40, 3.95-3.99, 3.67-3.73, 2.98-3.06, 2.58-2.67, 2.44,

2.21-2.37, 2.12-2.19, 1.85, 1.67-1.76, 1.38, 1.06。

[0376] 参考例 79 : エチル (1 S, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2, 5 - ジフルオロ - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボキシラート

参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 78 で製造した化合物を用いて、参考例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.47-7.51, 6.88, 5.14-5.20, 5.00-5.06, 4.34-4.40, 3.94-4.01, 3.72-3.78, 3.07-3.16, 2.72-2.79, 2.48-2.66, 2.26-2.48, 2.01-2.12, 1.94, 1.44, 1.35-1.41。

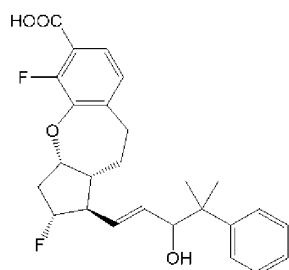
[0377] 参考例 80 : エチル (1 S, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2, 5 - ジフルオロ - 1 - ホルミル - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボキシラート

参考例 79 で製造した化合物 (600 mg) のジクロロメタン (6 mL) 溶液に、0℃で1, 1, 1 - トリアセトキシー - 1, 1 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンゾヨードキソール - 3 - (1 H) - オン (デスマーチン試薬、1.17 g) を加え、室温で攪拌した。TLCで反応終了を確認後、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 75 : 25 $\rightarrow$ 60 : 40) で精製することにより、以下の物性値を示す標題化合物 (550 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.98, 7.46-7.54, 6.90, 5.44-5.51, 5.31-5.37, 4.34-4.41, 3.49-3.55, 3.41-3.49, 3.09-3.20, 2.72-2.83, 2.42-2.57, 2.27-2.27, 2.23-2.39, 2.07-2.17, 1.92-2.03, 1.38。

[0378] 実施例 28 : (1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2, 5 - ジフルオロ - 1 - [(1 E, 3 ξ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 4 - フェニル - 1 - ペンテン - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

[化59]



参考例 76 で製造した化合物の代わりに参考例 80 で製造した化合物 (300 mg) を用い、参考例 26 で製造した化合物の代わりにジメチル-3-メチル-2-オキソ-3-フェニルブチルホスホナート (CAS 番号: 87929-30-4、375 mg) を用いて、参考例 24 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 1.157 ;

MS (ESI, Pos.) : 405 (M+H-H₂O-HF) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.44-7.49, 7.36-7.42, 7.29, 7.13-7.18, 6.95, 5.44-5.51, 5.31-5.38, 4.78-4.83, 4.64-4.71, 4.19-4.24, 2.92-3.00, 2.75-2.89, 2.44-2.66, 2.05-2.17, 1.68-1.76, 1.48-1.62, 1.35。

[0379] 実施例 28-1 ~ 28-3 :

参考例 76 で製造した化合物の代わりに参考例 80 で製造した化合物を用い、参考例 26 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用い、実施例 25 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、対応するホスホナートは公知化合物であるか、又は公知化合物から参考例 10 → 参考例 11 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

[0380] 実施例 28-1 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2, 5-ジフルオロ-1- { (1E, 3ξ) - 3- [1- (2-フルオロフェニル) シクロプロピル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

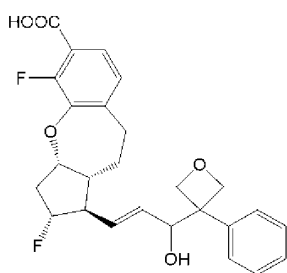
HPLC保持時間(分) : 1.01 ;

MS (ESI, Pos.) : 441 (M-OH) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 13.10, 7.42, 7.22-7.35, 7.04-7.14, 5.52-5.59, 5.25-5.34, 4.97, 4.73, 4.27, 3.95-4.00, 2.94, 2.69-2.88, 1.92-2.06, 1.71-1.81, 1.53, 0.91-1.04, 0.66-0.73, 0.53-0.61。

[0381] 実施例28-2 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2, 5-ジフルオロ-1-[(1E, 3 ξ)-3-ヒドロキシ-3-(3-フェニル-3-オキセタニル)-1-プロペン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペント[f]オキセピン-6-カルボン酸

[化60]



HPLC保持時間(分) : 1.035 ;

MS (ESI, Pos.) : 439 (M+H-H₂O) +, 419 (M+H-H₂O-HF) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) : δ 7.36-7.41, 7.25, 7.13-7.18, 6.97, 6.88, 5.34-5.51, 4.75-4.92, 4.59-4.65, 4.42, 4.16, 2.89-2.98, 2.73-2.88, 2.57-2.65, 2.38-2.50, 1.97-2.11, 1.69-1.79, 1.53-1.68。

[0382] 実施例28-3 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2, 5-ジフルオロ-1-{(1E, 3 ξ)-3-ヒドロキシ-3-[(2 ξ)-2-フェニル-2-オキセタニル]-1-プロペン-1-イル}-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペント[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1.053 ;

MS (ESI, Pos.) : 479 (M+Na) +, 439 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.24-7.49, 6.91-6.98, 5.40-5.57, 4.58-4.83, 4.43-4.52, 4.13-4.28, 3.24-3.28, 3.12-3.20, 2.96-3.09, 2.81-2.95, 2.63-2.81, 2.43-2.61, 2.06-2.21, 1.75-1.87, 1.57-1.75。

[0383] 実施例 29-1 ~ 29-4 :

参考例 76 で製造した化合物の代わりに対応するアルデヒド体を用い、参考例 26 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用い、実施例 25 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、対応するアルデヒド体は参考例 8 で製造した化合物の代わりに参考例 39 で製造した化合物を用いて、参考例 73 → 参考例 77 → 参考例 78 → 参考例 79 → 参考例 80 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。対応するホスホナートは公知化合物であるか、又は公知化合物から参考例 10 → 参考例 11 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

[0384] 実施例 29-1 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-フルオロ-1-[(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3-(1-フェニルシクロブチル) - 1-プロペン-1-イル] - 5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.224 ;

MS (ESI, Pos.) : 473 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.38-7.42, 7.15-7.21, 7.03-7.09, 6.89-6.96, 5.28-5.41, 4.81-4.90, 4.78, 4.60-4.60, 4.56-4.68, 4.17-4.22, 3.94, 2.81-3.00, 2.20-2.49, 1.91-2.11, 1.63-1.79, 1.52。

[0385] 実施例 29-2 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1-[(1E, 3ξ) - 3-(1-ブチルシクロブチル) - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル] - 2-フルオロ-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カ

ルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1. 281 ;

MS (ESI, Pos.) : 453 (M+Na) +, 393 (M+H-H₂O-HF) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.39, 6.92, 5.61-5.68, 5.48-5.56, 4.71-4.91, 4.00, 3.88, 2.94-3.08, 2.40-2.53, 2.35, 1.95-2.16, 1.48-1.88, 1.16-1.37, 0.79-0.89.

[0386] 実施例29-3 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-フルオロ-1-{(1E, 3ξ) - 3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロブチル] - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} - 5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1. 217 ;

MS (ESI, Pos.) : 491 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.47-7.51, 7.15, 6.97-7.05, 5.38-5.51, 4.70-4.92, 4.28, 4.05, 2.92-3.10, 2.44-2.60, 2.28-2.43, 2.01-2.21, 1.74-1.89, 1.64.

[0387] 実施例29-4 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-フルオロ-1-{(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3-[1-(3-チエニル)シクロブチル] - 1-プロペン-1-イル} - 5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1. 193 ;

MS (ESI, Pos.) : 479 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.48, 7.29-7.33, 7.05-7.07, 6.98-7.03, 5.38-5.50, 4.71-4.92, 4.24, 4.03, 2.90-3.07, 2.37-2.56, 2.08-2.30, 1.84-1.99, 1.69-1.83, 1.60.

[0388] 実施例30 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1-[(1E, 3ξ) -

4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテン-1-イル]-2-フルオロ-N-(メチルスルホニル)-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボキサミド

参考例9で製造した化合物の代わりに対応するアルデヒド体を用い、参考例26で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用い、実施例25→参考例67→参考例68→参考例69→参考例70→実施例23と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、対応するアルデヒド体は参考例3で製造した化合物の代わりに参考例31で製造した化合物を用いて、参考例4→参考例5→参考例6→参考例7→参考例8→参考例73→参考例77→参考例78→参考例79→参考例80と同様の目的の操作に付すことにより調製した。対応するホスホナートは1, 3-ジフルオロ-2-ヨードベンゼンの代わりにヨードベンゼンを用いて参考例28→参考例29と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC保持時間(分): 0.96;

MS(ESI, Pos.): 510 (M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 12.02, 7.55, 7.45-7.52, 7.25-7.31, 5.88-5.98, 5.53-5.70, 4.73-4.98, 4.40-4.55, 4.26-4.33, 2.57-3.03, 1.74-2.08, 1.59, 1.24。

[0389] 実施例31: (2R, 3R, 3aR, 11aS)-2-フルオロ-3-[(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-3-(1-フェニルシクロブチル)-1-プロペン-1-イル]-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 11a-オクタヒドロベンゾ[b]シクロペンタ[g]オキソシン-9-カルボン酸

参考例9で製造した化合物の代わりに対応するアルデヒド体を用い、参考例26で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、実施例25→参考例67→参考例68→参考例69→参考例70→実施例23と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、対応するアルデヒド体は参考例2で製造した化合物の代わりに(1R

, 2 R, 3 S, 4 R) - 2 - アリル - 3 - ({ [ジメチル (2 - メチル - 2 - プロパニル) シリル] オキシ} メチル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) シクロペンタノールを用い、参考例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 3 1 で製造した化合物を用いて、参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 7 3 → 参考例 7 7 → 参考例 7 8 → 参考例 7 9 → 参考例 8 0 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。対応するホスホナートは (2 S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) プロパン酸の代わりに 1 - フェニルシクロブタンカルボン酸 (CAS 番号: 3 7 8 2 8 - 1 9 - 6) を用いて、参考例 1 0 → 参考例 1 1 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

MS (ESI, Pos.) : 4 3 3 (M + H - H₂O) +, 4 1 3 (M + H - H₂O - HF) +. ;

¹H - NMR (CD₃OD) : δ 7.65-7.69, 7.62, 7.18-7.29, 7.10-7.15, 5.31-5.43, 4.59-4.80, 4.49-4.54, 4.23, 2.94-3.02, 2.82-2.91, 2.48-2.70, 2.24-2.44, 2.10-2.23, 1.96-2.08, 1.77-1.88, 1.52-1.74, 1.24-1.48.

[0390] 参考例 8 1 : エチル (1 S, 2 S, 3 a S, 1 0 a R) - 5 - フルオロ - 2 - { [(4 - メチルフェニル) スルホニル] オキシ} - 1 - ({ [(2 - メチル - 2 - プロパニル) (ジフェニル) シリル] オキシ} メチル) - 2, 3, 3 a, 9, 1 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボキシラート

参考例 7 7 で製造した化合物 (4. 2 8 g) をアセトニトリル (3 4. 2 mL) に溶解させ、0 °C に冷却し、トリエチルアミン (3. 7 1 mL)、トリメチルアミン塩酸塩 (1 4 5 mg)、p - トルエンスルホンクロリド (2. 3 2 g) を加え、室温で終夜攪拌し、さらに 5 0 °C で 1 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 → 7 5 : 2 5) で精製することにより、標題化合物 (原料との混

合物)を得た。これ以上の精製は行わず、次の反応に付した。

[0391] 参考例 82 : エチル (1 S, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 - ({ [(2 - メチル - 2 - プロパニル) (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボキシラート

参考例 81 で製造した混合物をトルエン (32.7 mL) に溶解させ、テトラブチルアンモニウムクロリド (3.17 g) を加え、60℃で終夜撹拌した。TLCで反応終了を確認後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 → 83 : 17 → 70 : 30) で精製することにより、以下の物性値を示す標題化合物 (2.68 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.63-7.69, 7.37-7.48, 6.84, 4.34-4.43, 4.21-4.30, 3.98-4.04, 3.71-3.77, 2.92-3.00, 2.70-2.88, 2.25-2.42, 2.13-2.24, 1.85-1.94, 1.67-1.75, 1.38, 1.07。

[0392] 参考例 83 : エチル (1 S, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボキシラート

参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 82 で製造した化合物 (2.68 g) を用いて、参考例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物 (1.10 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.44-7.49, 6.86, 4.34-4.44, 4.06-4.14, 3.96-4.02, 3.79-3.85, 3.01-3.10, 2.79-2.89, 2.32-2.41, 1.93-2.17, 1.43, 1.38。

[0393] 参考例 84 : エチル (1 S, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 2 - クロロ - 5

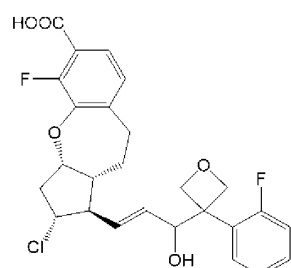
ーフルオロ-1-ホルミル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボキシラート

参考例79で製造した化合物の代わりに参考例83で製造した化合物 (1.10 g) を用いて、参考例80と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物 (0.80 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.90, 7.48-7.53, 6.88, 4.34-4.45, 3.35-3.41, 3.08-3.15, 2.79-2.90, 2.34-2.49, 2.09-2.18, 1.93-2.02, 1.39。

[0394] 実施例32 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-クロロ-5-フルオロ-1- { (1E, 3 ξ) -3- [3- (2-フルオロフェニル) -3-オキセタニル] -3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

[化61]



参考例76で製造した化合物の代わりに参考例84で製造した化合物 (170 mg) を用い、参考例26で製造した化合物の代わりに対応するホスホナート (226 mg) を用いて、参考例24と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、対応するホスホナートは (2S) -2- (2, 4-ジフルオロフェニル) プロパン酸の代わりに3-フェニル-3-オキセタンカルボン酸 (CAS番号 : 114012-42-9) を用いて、参考例10→参考例11と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC保持時間 (分) : 1.089 ;

MS (ESI, Pos.) : 513 (M+Na) +, 473 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.44-7.48, 7.27-7.33, 7.15-7.20, 7.05-7.11, 6.94, 5.58-5.65, 5.48-5.55, 4.80-4.82, 4.80-5.01, 4.53, 4.34-4.38, 3.84-3.92, 2.84-3.03, 2.68-2.81, 2.15-2.22, 1.84-1.93, 1.63-1.81。

[0395] 実施例 32-1 ~ 32-8 :

参考例 76 で製造した化合物の代わりに参考例 84 で製造した化合物 (170 mg) を用い、参考例 26 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナート (226 mg) を用いて、参考例 24 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、対応するホスホナートは公知化合物であるか、又は公知化合物から参考例 10 → 参考例 11 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

[0396] 実施例 32-1 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-クロロ-5-フルオロ-1-[(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-3-(3-フェニル-3-オキセタニル) - 1-プロペン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.06 ;

MS (ESI, Pos.) : 495 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.42-7.47, 7.31-7.37, 7.23-7.28, 7.09, 6.94, 5.44-5.54, 4.92-5.01, 4.49-4.52, 4.34-4.38, 3.84-3.92, 2.85-3.03, 2.67-2.82, 2.14-2.22, 1.84-1.93, 1.64-1.82。

[0397] 実施例 32-2 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-クロロ-5-フルオロ-1-[(1E, 3ξ) - 3-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-メチレン-1-ヘキセン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1.102 ;

MS (ESI, Pos.) : 407 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.43-7.49, 6.94, 5.66-5.73, 5.54-5.62, 5.17, 4.94, 4.58, 4.41-4.45, 3.91-3.99, 3.55, 3.01-3.09, 2.77-2.98, 2.28-2.42, 2.17-2.26, 1.83-2.04.

[0398] 実施例 32-3 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-クロロ-5-フルオロ-1-[(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-4-メチル-4-(3-チエニル)-1-ペンテン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペント[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1.181 ;

MS (ESI, Pos.) : 487 (M+Na) +, 447 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.42-7.48, 7.29-7.33, 7.13-7.15, 7.07-7.10, 6.93, 5.50-5.57, 5.28-5.36, 4.33-4.38, 4.15, 3.82-3.90, 2.84-3.01, 2.62-2.79, 2.13-2.21, 1.59-1.85, 1.33.

[0399] 実施例 32-4 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-クロロ-5-フルオロ-1-{(1E, 3ξ)-3-[1-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル}-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペント[f]オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間(分) : 1.163 ;

MS (ESI, Pos.) : 457 (M+H-H₂O) +, 421 (M+H-H₂O-HCl) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.43-7.49, 7.34-7.40, 7.20-7.26, 7.06-7.10, 6.97-7.03, 6.93-6.97, 5.63-5.71, 5.29-5.36, 4.32-4.37, 4.05, 3.81-3.89, 2.95-3.06, 2.83-2.92, 2.68-2.81, 2.13-2.22, 1.73-1.88, 1.59-1.71, 1.00-1.07, 0.67-0.83.

[0400] 実施例 32-5 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-クロロ-5-フ

ルオロ-1-{(1E, 3ξ)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-オキセタニル]-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル}-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

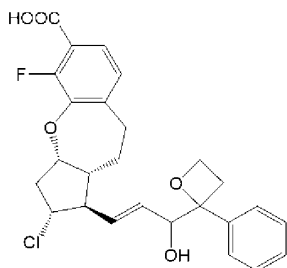
HPLC保持時間(分): 1.078;

MS(ESI, Pos.): 513 (M+Na)+;

¹H-NMR(CD₃OD): δ 7.43-7.49, 7.04-7.13, 6.95, 5.46-5.56, 4.90-4.99, 4.51-4.55, 4.36-4.40, 3.84-3.92, 2.86-3.04, 2.69-2.84, 2.15-2.22, 1.68-1.94。

[0401] 実施例32-6: (1R, 2R, 3aS, 10aR)-2-クロロ-5-フルオロ-1-{(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-3-[(2ξ)-2-フェニル-2-オキセタニル]-1-プロペン-1-イル}-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

[化62]



HPLC保持時間(分): 1.097;

MS(ESI, Pos.): 455 (M+H-H₂O)+;

¹H-NMR(CD₃OD): δ 7.41-7.51, 7.31-7.38, 7.23-7.29, 6.94, 5.42-5.51, 4.58-4.64, 4.42-4.49, 4.33-4.38, 4.22-4.25, 3.84-3.91, 3.12-3.20, 2.85-3.01, 2.65-2.79, 2.14-2.21, 1.62-1.90。

[0402] 実施例32-7: (1R, 2R, 3aS, 10aR)-2-クロロ-1-[(1E, 3ξ)-3-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル]-5-フルオロ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-hexahydro-1H-benzo[b]cyclopenta[f]oxepin-6-carboxylic acid

a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 1. 102 ;

MS (ESI, Pos.) : 481 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.43-7.50, 7.28-7.39, 7.11, 6.96, 6.93, 6.78-6.85, 6.69-6.74, 5.62-5.71, 5.50-5.58, 5.33-5.41, 4.46-4.61, 4.30-4.41, 4.20, 3.82-3.97, 3.66-3.72, 3.55, 2.62-3.03, 2.13-2.26, 1.88-1.99, 1.70-1.86, 1.56。

[0403] 実施例32-8 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-クロロ-5-フルオロ-1- { (1E, 3ξ) -3- [(2ξ) -2- (4-フルオロフェニル) -2-オキセタニル] -3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

HPLC保持時間 (分) : 1. 114 ;

MS (ESI, Pos.) : 473 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.40-7.45, 7.32-7.37, 7.05-7.11, 6.93, 5.43-5.53, 4.57-4.63, 4.43-4.49, 4.34-4.38, 4.24-4.26, 3.84-3.91, 3.11-3.20, 2.86-3.02, 2.66-2.80, 2.15-2.22, 1.63-1.92。

[0404] 実施例33 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-クロロ-1- { (1E, 3ξ) -3- [1- (2-フルオロフェニル) シクロプロピル] -3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} -2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

参考例9で製造した化合物の代わりに対応するアルデヒド体を用い、参考例26で製造した化合物の代わりに参考例27で製造した化合物を用いて、実施例25と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、対応するアルデヒド体は参考例3で製造した化合物の代わりに参考例31で製造した化合物を用いて、参考例4→参考例5→参考

例6→参考例7→参考例8→参考例73→参考例77→参考例81→参考例82→参考例83→参考例84と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC保持時間(分): 1.05;

MS(ESI, Pos.): 439 (M-OH) +;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 12.85, 7.50-7.54, 7.38, 7.29-7.35, 7.21-7.29, 7.05-7.12, 5.53-5.60, 5.19-5.27, 4.97, 4.36, 3.90-4.01, 2.72-2.93, 1.97-2.04, 1.73-1.81, 1.47-1.62, 0.93-1.03, 0.64-0.71, 0.54-0.60。

[0405] 実施例34: (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-クロロ-1-[(1E, 3 ξ)-4,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテン-1-イル]-2,3,3a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸

参考例9で製造した化合物の代わりに対応するアルデヒド体を用い、参考例26で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、実施例25と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、対応するアルデヒド体は参考例3で製造した化合物の代わりに参考例31で製造した化合物を用いて、参考例4→参考例5→参考例6→参考例7→参考例8→参考例73→参考例77→参考例81→参考例82→参考例83→参考例84と同様の目的の操作に付すことにより調製した。対応するホスホナートは1,3-ジフルオロ-2-ヨードベンゼンの代わりにヨードベンゼンを用いて参考例28→参考例29と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC保持時間(分): 0.97;

MS(ESI, Pos.): 431 (M-OH) +.;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.50-7.59, 7.44, 7.29, 5.99, 5.58-5.69, 4.50-4.60, 4.42-4.48, 4.04-4.13, 2.90-3.02, 2.69-2.88, 2.59-2.64, 2.04-2.12, 1.87-1.96, 1.58-1.74。

[0406] 実施例 35 : (1 R, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 - [(1 E, 4 S) - 7, 8, 8 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1, 7 - オクタジエン - 1 - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

参考例 40 で製造した化合物の代わりに参考例 84 で製造した化合物を用いて、参考例 48 → 参考例 49 → 実施例 11 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 1. 194 ;

MS (ESI, Pos.) : 459 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.40-7.46, 6.92, 5.69-5.79, 5.30-5.39, 4.42, 3.88, 3.85-3.94, 3.01-3.09, 2.71-2.98, 2.34-2.50, 2.28, 2.16-2.24, 1.79-2.01, 1.71, 1.21。

[0407] 参考例 85 : メチル (1 S, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 - ({ [(2 - メチル - 2 - プロパニル) (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボキシラート

参考例 8 で製造した化合物の代わりに参考例 39 で製造した化合物を用いて、参考例 73 と同様の目的の操作に付すことにより標題化合物を得た。

[0408] 参考例 86 : メチル (1 S, 2 R, 3 a S, 1 O a R) - 2 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - ({ [(2 - メチル - 2 - プロパニル) (ジフェニル) シリル] オキシ } メチル) - 2, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボキシラート

参考例 85 で製造した化合物 (2.01 g) に、1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン (15 mL)、THF (4 mL) を加えて溶解させ、-50℃に冷却した。この溶液にナトリウ

ム t e r t -ブトキシド (1.06 g) の T H F (1 mL) 溶液を 10 分かけて加えた後、ヨードメタン (0.345 mL) を加えて -10℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷冷した 1 N 塩酸水溶液を加え、n -ヘキサン：酢酸エチル (3 : 1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) で精製することにより、以下の物性値を示す標題化合物 (1.50 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.64-7.73, 7.47, 7.33-7.45, 6.94, 4.06-4.18, 3.85-3.94, 3.74-3.80, 3.36, 3.03, 2.42-2.55, 2.33, 2.19-2.27, 2.12, 1.82-1.93, 1.62-1.72, 1.04-1.08。

[0409] 参考例 87 : メチル (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) -1 -ホルミル-2 -メトキシ-5 -メチル-2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a -ヘキサヒドロ-1 H -ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6 -カルボキシレート

参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 86 で製造した化合物を用いて、参考例 8 → 参考例 9 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.94, 7.51, 6.97, 4.09-4.18, 3.87, 3.40, 3.28-3.36, 3.13-3.22, 2.56-2.65, 2.47, 2.31-2.43, 2.20-2.27, 1.94-2.06, 1.78-1.88。

[0410] 実施例 36 : (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) -1 - { (1 E, 3 ξ) -3 - [1 - (4 -フルオロフェニル) シクロブチル] -3 -ヒドロキシ-1 -プロペン-1 -イル} -2 -メトキシ-5 -メチル-2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a -ヘキサヒドロ-1 H -ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6 -カルボン酸

参考例 76 で製造した化合物の代わりに参考例 87 で製造した化合物を用い、参考例 26 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて

、実施例 25 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、対応するホスホナートは参考例 10 で製造した化合物の代わりにメチル 1- (4-フルオロフェニル) シクロブタンカルボキシレート (CAS 番号: 1090553-79-9) を用いて、参考例 11 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC 保持時間 (分) : 1.206 ;

MS (ESI, Pos.) : 503 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.45-7.49, 7.13-7.18, 6.97-7.04, 5.48-5.55, 5.32-5.39, 4.26, 4.04-4.07, 3.60-3.67, 3.01-3.08, 2.73-2.82, 2.43-2.59, 2.42, 2.26-2.40, 1.93-2.10, 1.75-1.88, 1.62。

[0411] 実施例 37 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3 ξ) - 3-ヒドロキシ-3- (1-フェノキシシクロブチル) - 1-プロペン-1-イル] - 2-メトキシ-5-メチル-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

参考例 76 で製造した化合物の代わりに参考例 87 で製造した化合物を用い、参考例 26 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、実施例 25 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、対応するホスホナートは (2S) - 2- (2, 4-ジフルオロフェニル) プロパン酸の代わりに 1-フェノキシシクロブタンカルボン酸を用いて、参考例 10 → 参考例 11 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC 保持時間 (分) : 1.183 ;

MS (ESI, Pos.) : 501 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.47, 7.24, 7.00, 6.95, 6.86-6.90, 5.83-5.90, 5.66-5.73, 4.50, 4.07-4.12, 3.69-3.75, 3.38, 3.07-3.15, 2.89-2.96, 2.47-2.61, 2.29-2.45, 1.82-2.03, 1.64-1.79。

[0412] 実施例 38 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2-メトキシ-5-メチ

ルー 1 - [(1 E , 4 S) - 7 , 8 , 8 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 , 7 - オクタジエン - 1 - イル] - 2 , 3 , 3 a , 9 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

参考例 4 0 で製造した化合物の代わりに参考例 8 7 で製造した化合物を用いて、参考例 4 8 → 参考例 4 9 → 実施例 1 1 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 1 . 1 6 3 ;

MS (ESI, Pos.) : 491 (M+Na) + . ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.47, 6.99, 5.63-5.72, 5.42-5.49, 4.07-4.12, 3.64-3.71, 3.38, 3.06-3.14, 2.81-2.90, 2.36-2.60, 2.22-2.32, 1.81-2.01, 1.64-1.76, 1.20。

[0413] 実施例 3 9 : (1 R , 2 R , 3 a S , 1 0 a R) - 5 - クロロ - 1 - [(1 E , 3 ξ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクテン - 1 - イル] - 2 - メトキシ - 2 , 3 , 3 a , 9 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

参考例 7 6 で製造した化合物の代わりに対応するアルデヒド体を用い、参考例 2 6 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、実施例 2 5 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、対応するアルデヒド体は参考例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 3 3 で製造した化合物を用いて、参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 7 3 → 参考例 8 6 → 参考例 8 7 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。対応するホスホナートは参考例 1 0 で製造した化合物の代わりにメチル 2 , 2 - ジフルオロヘキサノアート (CAS 番号 : 5 0 8 8 9 - 4 7 - 9) を用いて、参考例 1 1 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC 保持時間 (分) : 1 . 1 3 7 ;

MS (ESI, Pos.) : 481 (M+Na) + . ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.38, 7.10, 5.77-5.84, 5.68-5.75, 4.17-4.24, 3.71-3.76, 3.37-3.39, 3.09-3.16, 2.87-2.94, 2.50-2.68, 2.00-2.10, 1.65-1.99, 1.31-1.54, 0.94。

[0414] 実施例 40 : (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-クロロ-2-メトキシ-1-[(1E, 4S) - 7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル] - 2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

参考例 40 で製造した化合物の代わりに対応するアルデヒド体を用いて、参考例 48 → 参考例 49 → 実施例 11 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、対応するアルデヒド体は参考例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 33 で製造した化合物を用いて、参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 73 → 参考例 86 → 参考例 87 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC 保持時間 (分) : 1. 142 ;

MS (ESI, Pos.) : 511 (M+Na) +. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.41, 7.11, 5.64-5.73, 5.42-5.49, 4.17-4.22, 3.64-3.72, 3.38, 3.08-3.17, 2.80-2.89, 2.72-2.78, 2.60-2.69, 2.35-2.57, 2.22-2.32, 2.02-2.08, 1.63-1.97, 1.20。

[0415] 参考例 88 : [(2S, 3R, 4R) - 2 - [(4S) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] - 4 - { [(2-メチル-2-プロパニル) (ジフェニル) シリル] オキシ} テトラヒドロ-3-フラニル] アセトアルデヒド

参考例 8 で製造した化合物の代わりに 2 - [(2S, 3R, 4R) - 2 - ((R) - 2, 2-ジメチル- [1, 3] ジオキサラン-4-イル) - テトラヒドロフラン-3-イル] エタノール (CAS 番号 : 385841-97-4) を用いて、参考例 9 と同様の目的の操作を行い、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.67, 7.58-7.64, 7.36-7.46, 4.53-4.56, 4.05-4.11, 3.89-3.95, 3.72-3.78, 3.55-3.63, 2.92-3.00, 2.82, 2.42-2.49, 1.40, 1.31, 1.03-1.08。

[0416] 参考例 89 : ({ (3R, 4R, 5S) - 4 - アリル - 5 - [(4S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル] テトラヒドロ - 3 - フラニル } オキシ) (2 - メチル - 2 - プロパニル) ジフェニルシラン

4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシーベンズアルデヒドの代わりに参考例 88 で製造した化合物を用いて、参考例 3 と同様の目的の操作を行い、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.63-7.67, 7.35-7.46, 5.74-5.84, 4.99-5.11, 4.37-4.41, 3.96-4.02, 3.79-3.88, 3.50-3.62, 2.56-2.64, 2.28-2.36, 1.92-1.99, 1.52, 1.38, 1.32, 1.07。

[0417] 参考例 90 : ({ (3R, 4R, 5S) - 5 - [(4S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 4 - (1 - プロペン - 1 - イル) テトラヒドロ - 3 - フラニル } オキシ) (2 - メチル - 2 - プロパニル) ジフェニルシラン

参考例 89 で製造した化合物 (4.59 g) のトルエン (30 mL) 溶液に、室温でカルボクロロヒドリドトリス (トリフェニルホスフィン) ルテニウム (II) (CAS 番号 : 16971-33-8、0.45 g) を加え、60℃で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10) で精製することにより、標題化合物 (4.45 g) を得た。

[0418] 参考例 91 : (3S, 4S, 5S) - 5 - [(4S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 4 - (1 - プロペン - 1 - イル) テトラヒドロ - 3 - フラノール

参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 90 で製造した化合物 (4.45 g) を用いて、参考例 8 → 参考例 1 → 参考例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物 (1.51 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.51-5.64, 5.33-5.41, 5.23-5.31, 4.39-4.45, 3.94-4.10, 3.76-3.92, 3.61-3.70, 3.30-3.38, 3.06-3.12, 2.70-2.75, 2.05, 1.68-1.68, 1.65-1.74, 1.53, 1.50, 1.34-1.41。

[0419] 参考例 9 2 : メチル (1 S, 3 a R, 1 O a S) - 1 - [(4 S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 5 - メチル - 1, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロフロ [3, 4 - b] [1] ベンゾオキセピン - 6 - カルボキシラート

参考例 2 で製造した化合物の代わりに参考例 9 1 で製造した化合物を用いて、参考例 3 6 → 参考例 3 7 → 参考例 3 8 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 6.96, 4.43-4.49, 4.04-4.16, 3.95-4.02, 3.85-3.88, 3.04-3.13, 2.76-2.88, 2.41-2.45, 2.21-2.37, 1.94-2.06, 1.44, 1.37。

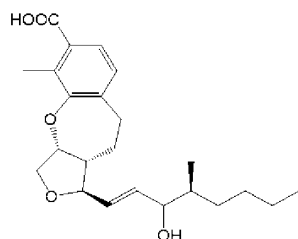
[0420] 参考例 9 3 : メチル (1 S, 3 a R, 1 O a S) - 1 - ホルミル - 5 - メチル - 1, 3, 3 a, 9, 1 O, 1 O a - ヘキサヒドロフロ [3, 4 - b] [1] ベンゾオキセピン - 6 - カルボキシラート

参考例 9 2 で製造した化合物 (3.0 g) を酢酸エチル (45 mL)、THF (15 mL) に溶解させ、0℃で過ヨウ素酸 (2.64 mL) を分割投入し、室温で2時間攪拌した。析出物をろ過によって除去し、ろ液を氷冷した酢酸エチル - 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 → 50 : 50 → 1 : 10) で精製することにより、以下の物性値を示す標題化合物 (1.71 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.77, 7.54, 7.01, 4.32-4.45, 4.22-4.26, 3.88, 3.13-3.24, 2.65-2.74, 2.41-2.47, 2.07-2.18, 2.07-2.09, 1.87-1.97。

[0421] 実施例 41 : (1R, 3aR, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ, 4S) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-1-イル] - 5-メチル-1, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロフロ[3, 4-b][1]ベンゾオキセピン-6-カルボン酸

[化63]



参考例 76 で製造した化合物の代わりに参考例 93 で製造した化合物 (50 mg) を用い、参考例 26 で製造した化合物の代わりにジメチル- (2-オキソ-3S-メチルヘプチル) -ホスホナート (CAS 番号: 39850-01-6, 582 mg) を用い、(S) - 2-メチル-CBS-オキサザボロリジンの代わりに (R) - 2-メチル-CBS-オキサザボロリジンを用いて、実施例 25 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 1.15 ;

MS (ESI, Pos.) : 411 (M+Na) +, 371 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.47, 7.02, 5.77-5.84, 5.59-5.66, 4.47-4.52, 4.42, 4.20-4.25, 4.08-4.12, 3.93, 3.08-3.16, 2.67-2.76, 2.42, 2.07-2.14, 1.91-1.99, 1.77-1.86, 1.49-1.63, 1.22-1.43, 1.06-1.16, 0.86-0.95。

[0422] 実施例 41-1 ~ 41-3 :

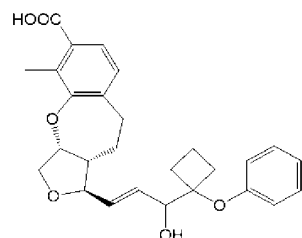
参考例 76 で製造した化合物の代わりに参考例 93 で製造した化合物を用い、参考例 26 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、実施例 25 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標

題化合物を得た。なお、対応するホスホナートは公知化合物であるか、又は公知化合物から参考例 10→参考例 11 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

[0423] 実施例 41-1 : (1R, 3aR, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ) - 3 - (1-ブチルシクロブチル) - 3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル] - 5-メチル-1, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-b] [1] ベンゾオキセピン-6-カルボン酸
HPLC 保持時間 (分) : 1.25 ;
MS (ESI, Pos.) : 437 (M+Na) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.50, 7.03, 5.82-5.90, 5.64-5.72, 4.48-4.54, 4.42, 4.21-4.25, 4.07-4.12, 4.00, 3.08-3.16, 2.67-2.75, 2.43, 2.03-2.15, 1.91-1.99, 1.76-1.89, 1.55-1.74, 1.26-1.44, 0.91-0.98。

[0424] 実施例 41-2 : (1R, 3aR, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ) - 3 - ヒドロキシ-3 - (1-フェノキシシクロブチル) - 1-プロペン-1-イル] - 5-メチル-1, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-b] [1] ベンゾオキセピン-6-カルボン酸

[化64]



HPLC 保持時間 (分) : 1.138 ;
MS (ESI, Pos.) : 473 (M+Na) +. ;
¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.50, 7.24, 7.03, 6.93-6.98, 6.85-6.91, 5.98-6.05, 5.71-5.79, 4.50-4.56, 4.41, 4.20-4.25, 4.07-4.13, 3.08-3.17, 2.66-2.76, 2.24-2.46, 2.05-2.13, 1.92-2.02, 1.61-1.86。

[0425] 実施例 41-3 : (1R, 3aR, 10aR) - 1 - [(1E, 3ξ、4ξ

) - 3 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 - オクテン - 1 - イル] - 5 - メチル - 1, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロフロ [3, 4 - b] [1] ベンゾオキセピン - 6 - カルボン酸

HPLC 保持時間 (分) : 1. 201 ;

MS (ESI, Pos.) : 439 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.46, 7.02, 5.84-5.91, 5.73-5.79, 4.46-4.55, 4.42, 4.20-4.25, 4.10, 3.08-3.15, 2.66-2.74, 2.42, 2.18-2.29, 2.07-2.15, 1.90-1.99, 1.76-1.88, 1.49-1.71, 1.27-1.41, 0.91.

[0426] 実施例 42 : (1R, 3aR, 10aR) - 5 - クロロ - 1 - [(1E, 3ξ) - 6 - シクロブチル - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチレン - 1 - ヘキセン - 1 - イル] - 1, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロフロ [3, 4 - b] [1] ベンゾオキセピン - 6 - カルボン酸

参考例 76 で製造した化合物の代わりに対応するアルデヒド体を用い、参考例 26 で製造した化合物の代わりに対応するホスホナートを用いて、実施例 25 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を示す標題化合物を得た。なお、対応するアルデヒド体は参考例 2 で製造した化合物の代わりに参考例 91 で製造した化合物を用い、参考例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 33 で製造した化合物を用いて、参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 93 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。対応するホスホナートは参考例 10 で製造した化合物の代わりにエチル α - メチレンシクロブタンブタノアート (CAS 番号 : 915203-87-1) を用いて、参考例 11 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC 保持時間 (分) : 1. 184 ;

MS (ESI, Pos.) : 415 (M+H-H₂O) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.43, 7.14, 5.76-5.83, 5.65-5.73, 5.09, 4.84-4.91, 4.46-4.56, 4.21-4.26, 4.11-4.16, 3.10-3.19, 2.74-2.82, 2.24-2.36, 2.13-2.17, 2.02-2.10, 1.79-2.00, 1.53-1.67.

[0427] 実施例 43 : (1R, 3aR, 10aR) - 5 - フルオロ - 1 - [(1E,

4 S) - 7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-
 -オクタジエン-1-イル] - 1, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒ
 ドロフロ [3, 4-b] [1] ベンゾオキセピン-6-カルボン酸

参考例 40 で製造した化合物の代わりに対応するアルデヒド体を用いて、
 参考例 48 → 参考例 49 → 実施例 11 と同様の目的の操作に付すことにより、
 以下の物性値を示す標題化合物を得た。

なお、対応するアルデヒド体は参考例 2 で製造した化合物の代わりに参考例
 91 で製造した化合物を用いて、参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7
 → 参考例 93 と同様の目的の操作に付すことにより調製した。

HPLC 保持時間 (分) : 1. 121 ;

MS (ESI, Pos.) : 467 (M+Na) +. ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.47-7.53, 6.98, 5.83-5.92, 5.49-5.57, 4.
 64, 4.35-4.40, 4.22-4.28, 4.03-4.08, 3.23-3.29, 3.07-3.17, 2.86-2.96,
 2.33-2.56, 2.23-2.31, 2.06-2.20, 1.78-2.01, 1.66-1.75, 1.19。

[0428] 薬理実施例 1 : 各種ヒトプロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性の測
 定

各種ヒトプロスタノイド受容体をそれぞれ強制発現させた CHO 細胞 (E
 P1-CHO、EP2-CHO、EP3-Chem1、EP4-CHO 及び
 IP-CHO) を用いて、EP1 及び EP3 については細胞内カルシウム濃
 度、EP2、EP4 及び IP については細胞内サイクリック AMP (以下、
 cAMP と略記する。) 産生量を指標に、各種プロスタノイド受容体に対す
 る被験化合物のアゴニスト活性を検討した。

[0429] <化合物処理>

被験化合物及び対照物質 (PGE₂ 及び イロprost) は、ジメチルスルホ
 キシド (DMSO) にて溶解し、10 mmol/L 溶液を調製した。調製し
 た 10 mmol/L 溶液は、使用時に解凍し、DMSO を用いて段階希釈を
 行い、測定用緩衝溶液 1 (1 w/v % ヒト血清アルブミン (Sigma 社
)、2 μmol/L インドメタシン (Sigma 社)、2.5 mmol/L

L プロベネシド及び10mmol/L HEPES-NaOH (pH7.4) を含有したハンクス液 (Hank's balanced salt solution) (ThermoFischer scientific 社)) もしくは測定用緩衝溶液2 (0.1w/v% ヒト血清アルブミン、2μmol/L ジクロフェナク (Sigma社) 及び1mmol/L 3-イソブチルー1-メチルキサンチン (Sigma社) を含有したD-PBS (ナカライテスク社)) にて希釈して実験に供した。

[0430] <アゴニスト活性測定>

(1) EP1及びEP3活性測定 (細胞内カルシウム濃度測定)

細胞内カルシウム濃度は、Calcium 6 Assay Kit (モレキュラーデバイス社) を用いて測定した。EP1-CHO及びEP3-Chem1は、測定の前日に、凍結細胞を解凍し、非働化 (56℃、30分) した9.8vol% FBS (ThermoFischer scientific 社) 及びペニシリノーストレプトマイシン (ナカライテスク社) を含むHam's F-12培地 (ThermoFischer scientific 社) を用いて懸濁し、96穴UVプレートに1ウェルあたり 1×10^5 個の細胞数となるよう播種し、5%CO₂存在下、37℃で静置培養した。測定日に、培地を除き、測定用緩衝液1で溶解したCalcium指示溶液を120μL加え、約1時間室温・遮光下にてインキュベーションした。1時間のインキュベーション後に、96穴UVプレートを蛍光分光光度計 (FDSS-7000、浜松ホトニクス社) にセットし、細胞内カルシウム濃度の測定をした。種々の濃度のアゴニストを含む測定用緩衝溶液1を30μL添加し、反応させた。細胞内カルシウム濃度測定は、細胞に480nmの励起光を照射し、540nmの蛍光強度を測定することで行った。

[0431] (2) EP2、EP4及びIPアゴニスト活性測定 (cAMP濃度の測定)

EP2-CHO、EP4-CHO及びIP-CHOは、測定日に、凍結細胞を解凍し、2μmol/L ジクロフェナクを含有したD-PBSにて懸濁し、500g、3分間室温で遠心分離した後、上清を除去した。測定用緩

衝溶液2にて懸濁し、384穴プレートに1ウェル当たり 2.0×10^5 個 (EP2-CHO)、 5.0×10^4 個 (EP4-CHO) 及び 1.0×10^5 個 (IP-CHO) の細胞数となるように10 μ Lずつ分注した。種々の濃度のアゴニストを含む測定用緩衝溶液2を20 μ L添加し、室温で1時間反応させた。cAMP濃度の測定は、cAMP HTRF HiRangeキット (CIS bio International社) を用いて行った。キット説明書のTwo step protocolに従い、Lysis Bufferにて希釈したcAMP-D2及びクリプターゼ (Cryptase) を5 μ Lずつ添加し、1時間室温にてインキュベーションした。1時間のインキュベーション後に、Synergy Neo (Bio teck社) を用いて340nmにて励起した時の620nm及び660nmにおける時間分解蛍光を測定し、その比 (TRF ratio) を求めることで、検量線よりcAMP濃度を算出した。

[0432] <結果>

以上の方法を用いて本発明化合物の各種プロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性を測定した。EP3受容体に対するアゴニスト活性 (EC_{50} 値) の測定結果を表1に、EP1、EP2、EP4及びIP受容体に対するアゴニスト活性 (EC_{50} 値) の測定結果を表2に示す。表中に記載した本発明化合物は、EP3受容体に対する強力なアゴニスト活性を有し、またEP1、EP2及びIP受容体に対するアゴニスト活性と比較して、EP3選択的なアゴニスト活性を有することを確認した。

[0433]

[表1]

被験物質	EC50(μ mol/L)	被験物質	EC50(μ mol/L)
実施例 1	0.01	実施例 2 6 - 9	0.05
実施例 3	0.02	実施例 2 6 - 1 7	0.02
実施例 7 - 1 3	0.02	実施例 2 6 - 1 9	0.03
実施例 7 - 3 0	0.04	実施例 2 6 - 2 0	0.05
実施例 8	0.03	実施例 2 6 - 2 1	0.02
実施例 9 - 5	0.03	実施例 2 8	0.03
実施例 1 0	0.003	実施例 2 8 - 2	0.01
実施例 1 1	0.01	実施例 3 2	0.004
実施例 1 2	0.01	実施例 3 2 - 6	0.02
実施例 1 3	0.01	実施例 4 1	0.01
実施例 2 5 - 7	0.05	実施例 4 1 - 2	0.01

[0434] [表2]

被験物質	EC50(μ mol/L)				被験物質	EC50(μ mol/L)			
	EP1	EP2	EP4	IP		EP1	EP2	EP4	IP
実施例 1	3.5	6.3	0.04	6.9	実施例 2 6 - 9	>10	>10	0.8	>10
実施例 3	7.3	6.2	0.02	3.1	実施例 2 6 - 1 7	>10	>10	0.6	>10
実施例 7 - 1 3	6.3	1.4	0.9	>10	実施例 2 6 - 1 9	>10	>10	0.1	>10
実施例 7 - 3 0	>10	>10	1.5	>10	実施例 2 6 - 2 0	>10	>10	8.1	>10
実施例 8	2.7	7.2	0.02	7.4	実施例 2 6 - 2 1	>10	>10	6.6	>10
実施例 9 - 5	>10	>10	8.6	>10	実施例 2 8	>10	>10	1.1	>10
実施例 1 0	>10	>10	>10	>10	実施例 2 8 - 2	>10	>10	0.4	>10
実施例 1 1	>10	>10	>10	>10	実施例 3 2	>10	>10	7.8	>10
実施例 1 2	3.5	>10	>10	>10	実施例 3 2 - 6	>10	>10	2.5	>10
実施例 1 3	>10	>10	>10	>10	実施例 4 1	>10	>10	>10	>10
実施例 2 5 - 7	>10	>10	5.7	>10	実施例 4 1 - 2	>10	>10	>10	>10

[0435] 薬理実施例 2：糖尿病モデルラットにおける本発明化合物の尿中のアルブミン排泄量抑制作用の評価

[0436] <飼育条件>

雄性 S D T F a t t y ラット、6 週齢（日本クレア株式会社）を購入し、1 週間以上予備飼育した。8 週齢～1 6 週齢時に実験に供した。動物は、自由摂餌、自由摂水下で飼育し、飼料は固形飼料 C R F - 1（オリエンタル酵母工業株式会社）を与えた。

[0437] ＜群分け方法＞

動物を被験物質投与2日前に代謝ケージに収容し、24時間採尿を行った。被験物質投与前日に、尿アルブミン及び尿クレアチニンを測定し、各群の尿アルブミン/尿クレアチニン比（ACR）及び体重の平均値に基づいて層別無作為化法により群分けを行った。

[0438] ＜被験物質の投与＞

実施例9-5、10、11、12、25-7、及び32の化合物（被験物質）並びに媒体である注射用水（大塚製薬株式会社）は、5 mL/kgで単回経口投与した。投与用量については表3に記載した。

[0439] [表3]

被験物質	用量(mg/kg)
実施例9-5	0.1-0.3
実施例10	0.01-0.1
実施例11	0.01-0.03
実施例12	0.01-0.03
実施例25-7	0.003-0.01
実施例32	0.03-0.1

[0440] ＜ACRの測定＞

各動物の尿中のアルブミン排泄量の評価のため、尿アルブミン/尿クレアチニン比（ACR）を測定した。被験物質投与後、動物を代謝ケージに収容し、24時間採尿を行った。尿アルブミン及び尿クレアチニンの各濃度は自動分析装置7180（株式会社日立ハイテク）を用いて測定し、尿アルブミン濃度から尿クレアチニン濃度を除して、ACRを算出した。

[0441] ＜結果＞

測定結果を表4に示す。表中に記載した本発明化合物は、糖尿病モデルラットにおいて尿中のアルブミン排泄量を抑制する作用を有することが確認できた。

[0442]

[表4]

被験物質	用量	n	ACR (μg/mg)	
			mean	S. E.
実施例9-5	Control	7	7604.9	978.4
	0.1mg/kg	7	4691.4	415.8
	0.3mg/kg	7	4466.2	649
実施例10	Control	6	1699.9	311.4
	0.01mg/kg	6	909.3	203.7
	0.1mg/kg	6	751.6	175.3
実施例11	Control	6	1822.9	811.5
	0.01mg/kg	6	1010.5	183.4
	0.03mg/kg	6	575.3	114.9
実施例12	Control	6	7874.4	1459.6
	0.01mg/kg	6	4602.3	517.1
	0.03mg/kg	6	3887.3	533.3
実施例25-7	Control	6	3419.8	504
	0.003mg/kg	6	3217.6	382.8
	0.01mg/kg	6	2331.6	314.3
実施例32	Control	6	5709.6	359.2
	0.03mg/kg	6	3391	391.2
	0.1mg/kg	6	3086.1	324.2

[0443] 薬理実施例3：ラット5／6腎摘モデルにおける本発明化合物の腎障害に対するインビボ薬効評価

雄性ラットを用いて、5／6腎摘後の腎障害に対する本発明化合物のインビボ薬効を評価した。本5／6腎摘モデルは、慢性腎臓病患者の病態である糸球体過剰ろ過を反映したモデルであり慢性腎臓病モデルとして使用されている（Am J Physiol Renal Physiol、2022年 第322巻、6号、639－654頁）。

[0444] <飼育条件>

5週齢の雄性Jcl:Wistar（Wistar）ラットを日本クレア株式会社より購入し、実験に供した。動物は、自由摂餌、自由摂水下で飼育した。

[0445] <5 / 6 腎摘出>

馴化飼育後、外見上、異常の認められない7週齢のラットを用いた。体重測定後、セコバルビタールナトリウム（アイオナール・ナトリウム、日医工株式会社）を60mg/kgとなるように1mL/kgの容量で腹腔内投与して麻酔した。術前に鎮痛目的でブプレノルフィン（0.01mg/mL溶液、大塚製薬株式会社）を4mL/kgの容量で皮下投与した。ラットの左側腹部を除毛後、消毒用エタノール及びイソジンで消毒、左側腹部を切開して左腎を露出させた。クレンメを用いて腎動静脈の血流を止め、左腎約2/3を切除した。切除面に止血ガーゼ（SURGICEL）を当てて止血を確認後、クレンメを外して腎臓を腹部に戻し、切開部を縫合した。翌日、鎮痛薬のブプレノルフィンを0.04mg/kgの用量で皮下投与した。左腎摘出から1週間後、体重測定後、イソフルラン（マイラン製薬株式会社）吸入麻酔下、ブプレノルフィンを0.04mg/kgの用量で皮下投与した。ラットの右側腹部を除毛後、消毒用エタノール及びイソジンで消毒、右側腹部を切開して右腎を露出させた。縫合糸で腎動静脈を結紮して血流を止め、右腎を全摘出し、切開部を縫合した。翌日、鎮痛薬のブプレノルフィンを0.04mg/kgの用量で皮下投与した。

[0446] <群分け方法>

右腎摘出術から6週間経過した後、体重、血清尿素窒素（BUN）、血清クレアチニン（SCRE）、血清総コレステロール（TCCHO）、中性脂肪（TG）、尿中タンパク（UTP）、尿中アルブミン（UALB）、クレアチニン・クリアランス（CCr）及び血圧を基に上記のパラメーターの平均が各群間でほぼ同程度となるように群分けを行った。

[0447] <被験物質の投与>

被験物質並びに媒体である注射用水（大塚製薬株式会社）は5mL/kgで1日1回、8週間経口投与した。投与用量については表5に記載した。

[0448] <生化学パラメーターの測定>

採血は、ラットの尾静脈に注射針を穿刺することにより行った。血液を血

清分離用チューブ (BD Microtainer) に回収し、遠心分離して血清を得た。採尿は、固型飼料と水を自由に摂取できる条件下で、ラット用代謝ケージ (日本クレア株式会社) にて約 24 時間採尿した。

得られた尿サンプルを遠心分離し、その上清を測定に供した。自動分析装置日立 7180 (株式会社日立ハイテクフィールドディング) により BUN、S-CRE、T-CHO、TG、U-ALB、U-T P および尿中クレアチニン (U-CRE) 濃度を測定した。

[0449] <腎病理組織評価>

採取した腎臓を 10 vol % 中性緩衝ホルマリン液で固定した。常法に従いパラフィン包埋ブロックから切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色、Periodic acid-Schiff (PAS) 染色、Periodic acid-methenamine-silver (PAM) 染色及び Masson's trichrome (MT) 染色標本を作製した。得られた標本を光学顕微鏡下で観察し、切片上の全糸球体のうちメサンギウム増殖所見が認められた糸球体の割合を算出した。

[0450] <結果>

以上の方法を用いて本発明化合物のラット 5/6 腎摘モデルにおける腎障害に対するインビボ薬効を評価した。投与開始から 8 週間後の 24 時間当たりの尿中アルブミン排泄量の測定結果を表 6 に、切片上の全糸球体におけるメサンギウム増殖の割合を表 7 に示す。表中に記載した本発明化合物は、病態惹起による尿中のアルブミン排泄量の上昇を抑制し、メサンギウム増殖が認められる糸球体の割合を低下させた。以上より、本発明化合物は、腎障害 (例えば、慢性腎臓病) の予防及び/又は治療効果を有することが確認できた。

[0451]

[表5]

被験物質	用量 (mg/kg)
実施例10	0.1
実施例11	0.01-0.03
実施例12	0.01-0.03

[0452] [表6]

被験物質	用量	例数	尿中アルブミン排泄量 (mg/24h)	
			mean	S.E.
	Control	8	75.90	7.98
実施例10	0.1 mg/kg	9	35.47	6.52
実施例11	0.01 mg/kg	9	46.01	5.47
	0.03 mg/kg	9	37.94	3.74
実施例12	0.01 mg/kg	9	66.09	8.81
	0.03 mg/kg	9	44.16	6.24

[0453] [表7]

被験物質	用量	例数	メサングウム増殖 (% of 全糸球体)	
			mean	S.E.
	Control	8	38.69	1.99
実施例10	0.1 mg/kg	9	27.33	2.67
実施例11	0.01 mg/kg	9	27.65	2.14
	0.03 mg/kg	9	27.07	1.07
実施例12	0.01 mg/kg	9	27.67	2.56
	0.03 mg/kg	9	26.35	1.94

[0454] 薬理実施例4：糖尿病性腎臓病モデルラットにおける本発明化合物のインビボ薬効評価

2型糖尿病モデルである雄性SDT、Cg-Lep^{rf}a/J^{ttJ}cl (SDT-fatty/Jcl、日本クレア株式会社) ラットの片側腎臓を摘出し、続いて食塩水を与えることで糖尿病性腎臓病モデルを作成した。本モデルにおいて糖尿病性腎臓病に対する本発明化合物のインビボ薬効を評価した。本モデルは通常の2型糖尿病モデルよりも糖尿病性腎臓病患者により類似した所見が認められることから (Clin Exp Pharmacol

l Physiol、2022年、第49巻、第4号、492-500頁)
、本発明化合物の糖尿病性腎臓病への適応可能性を評価するために有用なモデルと考えられる。

[0455] <飼育条件>

4週齢の雄性SDT、Cg-Leprfa/JttJcl (SDT-fat tyラット)を日本クレアより購入し、実験に供した。動物は、自由摂餌、自由摂水下で飼育し、飼料は入荷時よりPurina5008 (日本エスエルシー株式会社)を与えた。入荷から片腎摘より1週間までは水を与え、片腎摘より1週以降は0.2w/v%NaCl溶液を与えた。

[0456] <片腎摘出处置>

馴化飼育後、体重を測定し、イソフルラン (マイラン製薬株式会社) 吸入麻酔下、ブプレノルフィン 0.01 mg/kg の用量で皮下投与した。ラットの右側腹部を除毛後、消毒用エタノール及びイソジンで消毒、右側腹部を切開して右腎を露出させた。縫合糸で腎動静脈を結紮して血流を止め、右腎を全摘出し、切開部を縫合した。翌日、鎮痛薬のブプレノルフィン 0.01 mg/kg の用量で皮下投与した。

[0457] <群分け方法>

片腎摘より3週間後に群分けを行った。体重、血清尿素窒素 (BUN)、血清クレアチニン (SCRE)、血清総コレステロール (TCHO)、血糖値 (GLU) 中性脂肪 (TG)、尿中タンパク (UTP)、尿中アルブミン (UALB)、クレアチニン・クリアランス (CCr) を基に上記のパラメーターの平均が各群間でほぼ同程度となるように群分けを行った。

[0458] <被験物質の投与>

実施例25-7、10、11、12の化合物はいずれもレニンアンギオテンシン系阻害薬であるロサルタン 30 mg/kg 及びグルコース共輸送体阻害薬であるカナグリフロジン 10 mg/kg と併用にて1日1回、8週間経口投与した。実施例25-7、10、11、12の化合物、およびロサルタンはそれぞれ注射用水 (株式会社大塚製薬工場) に溶解し、カナグ

リフロジンは0.5%メチルセルロース溶液（富士フィルム和光純薬株式会社）に懸濁し投与液を調製した。Control-1群には、ロサルタンまたは実施例25-7、10、11、12の化合物の媒体である、注射用水を5 mL/kgにて、カナグリフロジンの媒体である0.5%メチルセルロース溶液を2.5 mL/kgにて1日1回、8週間経口投与した。Control-2群には注射用水に溶解したロサルタン（30 mg/kg）を2.5 mL/kgの投与容量で、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁したカナグリフロジン（10 mg/kg）を2.5 mL/kgの投与容量で、実施例25-7、10、11、12の化合物の媒体である注射用水を2.5 mL/kgの投与容量で1日1回、8週間経口投与した。投与用量については表8に記載した。

[0459] <生化学パラメーターの測定>

採血はラットの尾静脈に注射針を穿刺することにより行った。血液を血清分離用チューブ（BD Microtainer）に回収し、遠心分離して血清を得た。採尿は固型飼料と水を自由に摂取できる条件下で、ラット用代謝ケージにて24時間採尿した。得られた尿サンプルを遠心分離し、その上清を測定に供した。自動分析装置日立7180（日立ハイテクノロジーズ）によりBUN、SCRE、TCHO、TG、UALB、UTP、GLUおよびUCRE濃度を測定した。

[0460] <結果>

以上の方法を用いて本発明化合物の糖尿病性腎臓病モデルにおける作用を評価した。投与開始から8週間後の血清クレアチニン（sCre）濃度の測定結果を表9および10に示す。本発明化合物を投与した群では、Control-2群と比較して血清クレアチニン（sCre）の上昇抑制効果が認められた。以上より、本発明化合物は、腎障害（例えば、糖尿病性腎臓病）の予防及び／又は治療効果を有することが確認できた。

[0461]

[表8]

被験物質	用量 (mg/kg)
実施例25-7	0.1
実施例10	0.1
実施例11	0.01-0.03
実施例12	0.01-0.03
ロサルタン	30
カナグリフロジン	10

[0462] [表9]

併用薬	被験物質	用量	例数	血清クレアチニン (mg/dL)	
				mean	S.E.
ロサルタン カナグリフロジン		Control-1	9	0.62	0.05
		Control-2	9	0.56	0.02
		実施例25-7 0.1 mg/kg	9	0.45	0.01

[0463] [表10]

併用薬	被験物質	用量	例数	血清クレアチニン (mg/dL)	
				mean	S.E.
ロサルタン カナグリフロジン		Control-1	9	0.58	0.03
		Control-2	9	0.59	0.05
		実施例10 0.1 mg/kg	9	0.50	0.03
		実施例11 0.01 mg/kg 0.03 mg/kg	9	0.46	0.01
			9	0.47	0.02
		実施例12 0.01 mg/kg 0.03 mg/kg	9	0.51	0.02
			9	0.45	0.02

[0464] 薬理実施例 5：アルポート症候群モデルマウスにおける本発明化合物のインビボ薬効評価

アルポート症候群の原因遺伝子であるCOL4A5ノックアウトマウスを用いて本発明化合物のアルポート症候群に対するインビボ薬効を評価した。本マウスはアルポート症候群患者と類似した所見が認められることから（Biochem Biophys Rep、第12巻、第17号、81－86頁）、本発明化合物のアルポート症候群への適応可能性を評価するために有

用なモデルと考えられる。

[0465] <動物の入手>

雄性野生型マウスと雌性COL4A5ヘテロノックアウトマウスを自然交配させ、産仔を取得した。産仔の遺伝子型を確認し、雄性COL4A5ホモノックアウトマウスを取得した。

[0466] <飼育条件>

得られた動物は自由摂餌、自由摂水下で飼育し、飼料はCE-2（日本クレア）を与えた。

[0467] <群分け方法>

6週齢時点の体重、尿中アルブミン／尿中クレアチニン値が各群でほぼ均一になるように統計解析システムEXSUS10.0を用いて群分けを実施した。

<被験物質の投与>

被験物質並びに媒体である注射用水（大塚製薬株式会社）は10mL/kgで1日1回、17週間経口投与した。

Control-3群は注射用水を10mL/kgで1日1回、17週間経口投与した。Control-4群は注射用水とレニンアンギオテンシン系阻害薬であるイルベサルタンの投与液をそれぞれ5mL/kgで等量混合し、1日1回、17週間経口投与した。

実施例12の化合物とレニンアンギオテンシン系阻害薬であるイルベサルタンの併用時にはそれぞれの投与液を5mL/kgで等量混合し、1日1回、17週間経口投与した。投与用量については表11に記載した。

[0468] <生化学的パラメーターの測定>

採血は、マウスの尾静脈を剃刀で小さく切り、ヘマトクリット毛細管を使用して行った。血液を遠心分離して血漿を得た。採尿は、固型飼料と水を自由に摂取できる条件下で、マウス用代謝ケージにて約16時間採尿した。得られた尿サンプルを遠心分離し、その上清を測定に供した。自動分析装置日立7180（株式会社日立ハイテクノロジーズ）により尿中アルブミン（U

ー A L B) 、尿中クレアチニン (U - C R E) 濃度を、LabAssay Creatinine (富士フイルムワコーシバヤギ株式会社) を用いて血漿中クレアチニン濃度を測定した。

[0469] <結果>

以上の方法を用いて本発明化合物のアルポート症候群モデルマウスにおけるインビボ薬効を評価した。投与開始から16週間後の血漿中クレアチニン濃度の測定結果を表12および13に、尿中アルブミン／尿中クレアチニン比の測定結果を表14および15に示す。表中に記載した本発明化合物は、単剤投与およびイルベサルタンとの併用投与のいずれの場合においても、アルポート症候群モデルマウスにおける血清中クレアチニン、尿中アルブミン／尿中クレアチニン比の上昇を抑制した。以上より、本発明化合物は、腎障害 (例えば、アルポート症候群) の予防及び／又は治療効果を有することが確認できた。

[0470] [表11]

被験物質	用量 (mg/kg)
実施例25-7	0.1-0.3
実施例12	1-3
イルベサルタン	50

[0471] [表12]

被験物質	用量	例数	血漿中クレアチニン (mg/dL)	
			mean	S.D.
	Control-3	9	0.922	0.242
実施例25-7	0.1 mg/kg	9	0.758	0.055
	0.3 mg/kg	9	0.628	0.055

[0472]

[表13]

併用薬	被験物質	用量	例数	血漿中クレアチニン (mg/dL)	
				mean	S.E.
		Control-3	9	0.885	0.054
		Control-4	8	0.771	0.034
イルベサルタン		1 mg/kg	9	0.709	0.082
	実施例12	3 mg/kg	9	0.722	0.014

[0473] [表14]

被験物質	用量	例数	尿中アルブミン/尿中クレアチニン比 (mg/g)	
			mean	S.D.
	Control-3	9	51455.96	11815.49
実施例25-7	0.1 mg/kg	9	31781.76	6292.97
	0.3 mg/kg	9	19605.92	7198.52

[0474] [表15]

併用薬	被験物質	用量	例数	尿中アルブミン/尿中クレアチニン比 (mg/g)	
				mean	S.E.
		Control-3	9	49769.31	5992.95
		Control-4	8	31414.47	3969.01
イルベサルタン		1 mg/kg	9	11637.91	2042.33
	実施例12	3 mg/kg	9	21945.67	3921.74

[0475] 薬理実施例6：ラット腎虚血再灌流 (ischemia reperfusion; IR) モデルにおける本発明化合物のインビボ薬効評価

雄性ラットを用いて腎IR障害に対する本発明化合物の作用を評価した。本腎虚血再灌流モデルは、心臓外科手術に伴う急性腎障害を対象とした化合物 (QPI-1002等) において、その有効性を示すために用いられているモデルである (J Am Soc Nephrol、2009年、第20巻、第8号、1754-1764頁)。

[0476] <飼育条件>

3又は4週齢の雄性Crl:CD (SD) ラットを日本チャールスリバー

株式会社より購入し、実験に供した。動物は、自由摂餌、自由摂水下で飼育し、飼料は入荷時にはF R - 2（株式会社フナバシファーム）を、片腎摘の一週間前より固型飼料C E - 2（日本クレア株式会社）を与えた。

[0477] <片腎摘出处置>

馴化飼育の後、腎 I R 処置の約 7 日前に右腎臓を摘出した。具体的には、ラットにイソフルラン（マイラン製薬株式会社）を吸引させ麻酔を施し、鎮痛薬としてブプレノルフィン（大塚製薬株式会社）を 0.01 mg/kg で投与した。右背部を切開し、右腎臓を摘出した後、切開部を縫合した。

[0478] <虚血再灌流処置>

片腎摘出から約 7 日経過後に腎 I R 処置を行った。具体的には、ラットにペントバルビタールナトリウム（東京化成工業株式会社）を 50 mg/kg の用量で腹腔内投与して麻酔を施し、鎮痛薬としてブプレノルフィンを 0.01 mg/kg で投与した。左腹部を切開し、腎動静脈をクレンメ（株式会社夏目製作所）で挟み、35 分間虚血した。虚血中、ラットは 38°C に設定した保温板上に静置し、35 分経過後にクレンメを外して再灌流した。腎臓への血流が戻ったことを目視で確認後、切開部を縫合した。なお、s h a m 群は偽手術群として、虚血及び再灌流処置は実施しなかった。

[0479] <群分け方法>

動物は、腎 I R 処置の前日に、各群の体重の平均値の差が偏らないように振り分け、動物番号を割り当てた。

[0480] <被験物質の投与>

実施例 7 の化合物（被験物質）及び媒体である生理食塩水（大塚製薬株式会社）は、腎 I R 処置の 5 分前に注射針を用いて 5 mL/kg で皮下投与した。同試験の s h a m 群に対しては生理食塩水を投与した。投与用量については表 16 に記載した。

実施例 1、3、5 - 2、7 - 13、7 - 30、8 の各化合物及び媒体である生理食塩水は、浸透圧ポンプ（D U R E C T 株式会社、1003D）を用いて腎 I R 処置前日から 3 日間、 $1 \mu\text{L/h}$ で皮下投与した。具体的には、

腎 I R 処置の前日にラットにイソフルランを吸引させ麻酔を施し、鎮痛薬としてブプレノルフィンを 0.01 mg/kg で投与した。ラットの背部を切開し、被験物質（実施例 1、3、5-2、7-13、7-30、8 の化合物）を充填した浸透圧ポンプを挿入した。切開部はダーマボンドアドバンスド（ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社）で接着した。同試験の sham 群に対しても媒体を含むポンプの埋め込みを実施した。投与用量については表 16 に記載した。

[0481] [表16]

被験物質	投与経路	投与用量	単位
実施例1	皮下浸透圧ポンプ持続	0.3, 1.0	$\mu\text{g/kg/min}$
実施例3	皮下浸透圧ポンプ持続	0.1, 0.3	$\mu\text{g/kg/min}$
実施例5-2	皮下浸透圧ポンプ持続	1.0, 3.0	$\mu\text{g/kg/min}$
実施例7	皮下	0.1, 1.0	mg/kg
実施例7-13	皮下浸透圧ポンプ持続	0.3, 3.0	$\mu\text{g/kg/min}$
実施例7-30	皮下浸透圧ポンプ持続	0.3, 3.0	$\mu\text{g/kg/min}$
実施例8	皮下浸透圧ポンプ持続	0.3, 1.0	$\mu\text{g/kg/min}$

[0482] <生化学的パラメーターの測定>

腎 I R 処置後、Day 1、Day 2 及び Day 3 に尾静脈から採血を行い、血清を取得した。また、腎 I R 処置後、Day 3 に、イソフルラン麻酔下で腹部大動脈から放血することでラットを安楽死させた。実施例 5-2 の化合物の評価については Day 2 までの試験とし同様の操作を行った。

血清クレアチニン (sCre)、血中尿素窒素 (BUN) の各濃度は自動分析装置 7180 (株式会社日立ハイテク) を用いて測定した。

[0483] <結果>

以上の方法を用いて本発明化合物のラット腎虚血再灌流 (IR) モデルにおける作用を評価した。血清クレアチニン (sCre) 濃度の測定結果を表 17-1 及び表 17-2 に、血中尿素窒素 (BUN) 濃度の測定結果を表 18-1 及び表 18-2 に示す。表中に記載した本発明化合物は、病態惹起による血清クレアチニン (sCre)、血中尿素窒素 (BUN) の上昇を抑制

した。以上より、本発明化合物は、腎障害（例えば、急性腎障害）の予防及び／又は治療効果を有することが確認できた。

[0484] [表17-1]

実施例 1	n	day1		day2		day3	
		mean	S.E.	mean	S.E.	mean	S.E.
Sham	4	0.28	0.01	0.27	0.01	0.25	0.00
IR control	9	1.95	0.34 **	1.66	0.41 **	1.24	0.32 *
IR 0.3 μ g/kg/min	9	1.30	0.27	0.84	0.17	0.56	0.09
IR 1.0 μ g/kg/min	6~9	1.06	0.22	0.70	0.11	0.54	0.08

実施例 3	n	day1		day2		day3	
		mean	S.E.	mean	S.E.	mean	S.E.
Sham	9	0.24	0.01	0.21	0.01	0.24	0.01
IR control	9	1.53	0.26 **	1.03	0.25 *	0.83	0.21 *
IR 0.1 μ g/kg/min	9	0.75	0.10 \$	0.55	0.07	0.52	0.06
IR 0.3 μ g/kg/min	9	0.51	0.04 \$	0.40	0.02 \$ \$	0.39	0.02 \$ \$

実施例 5 - 2	n	day1		day2	
		mean	S.E.	mean	S.E.
Sham	4	0.21	0.02	0.23	0.02
IR control	8	1.07	0.15 **	0.72	0.09 **
IR 1.0 μ g/kg/min	9	0.91	0.11	0.62	0.07
IR 3.0 μ g/kg/min	8	0.79	0.16	0.50	0.05

Aspin-Welch testでSham群と比較: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001
Steel testでIR control群と比較: \$ p<0.05,\$\$ p<0.01

[0485]

[表17-2]

実施例 7	n	day1		day2		day3	
		mean	S.E.	mean	S.E.	mean	S.E.
Sham	4	0.31	0.03	0.30	0.02	0.26	0.01
IR control	9	1.75	0.23 ***	1.32	0.25 **	1.07	0.24 **
IR 0.1 mg/kg	9	1.08	0.20	0.72	0.14 §	0.52	0.11 § §
IR 1.0 mg/kg	8	0.99	0.18	0.62	0.09 §	0.44	0.05 § §

実施例 7 - 1 3	n	day1		day2		day3	
		mean	S.E.	mean	S.E.	mean	S.E.
Sham	4	0.25	0.00	0.25	0.00	0.26	0.01
IR control	9	1.43	0.31 **	1.08	0.27 *	0.82	0.18 *
IR 0.3 μ g/kg/min	9	1.01	0.16	0.60	0.08	0.51	0.05
IR 3.0 μ g/kg/min	8~9	0.87	0.18	0.60	0.12	0.52	0.07

実施例 7 - 3 0	n	day1		day2		day3	
		mean	S.E.	mean	S.E.	mean	S.E.
Sham	9	0.26	0.03	0.26	0.00	0.27	0.01
IR control	9	2.22	0.19 ***	1.56	0.22 ***	1.08	0.14 ***
IR 0.3 μ g/kg/min	9	1.78	0.29	1.42	0.26	1.00	0.17
IR 3.0 μ g/kg/min	9	1.45	0.29	1.10	0.25	0.83	0.18

実施例 8	n	day1		day2		day3	
		mean	S.E.	mean	S.E.	mean	S.E.
Sham	4	0.24	0.01	0.25	0.01	0.27	0.01
IR control	8~9	1.21	0.29 **	1.00	0.39	0.49	0.08 *
IR 0.3 μ g/kg/min	9	0.61	0.07	0.41	0.04	0.38	0.02
IR 1.0 μ g/kg/min	8	0.49	0.05	0.35	0.03	0.35	0.02

Aspin-Welch testでSham群と比較: * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

Snell testでIR control群と比較: § $p<0.05$, §§ $p<0.01$

[0486]

[表18-1]

実施例 1	n	day1		day2		day3	
		mean	S.E.	mean	S.E.	mean	S.E.
Sham	4	23.2	0.5	23.2	0.7	24.8	1.0
IR control	9	119.2	16.5 ***	128.1	27.6 **	111.3	26.2 *
IR 0.3 μ g/kg/min	9	88.5	11.3	78.5	13.4	63.6	9.8
IR 1.0 μ g/kg/min	6~9	78.0	8.9	72.0	9.4	60.8	9.3

実施例 3	n	day1		day2		day3	
		mean	S.E.	mean	S.E.	mean	S.E.
Sham	9	21.5	1.1	21.5	0.5	24.1	0.8
IR control	9	97.8	9.7 ***	94.4	14.9 **	79.1	16.1 **
IR 0.1 μ g/kg/min	9	63.7	6.9 §	59.7	8.6	56.5	8.3
IR 0.3 μ g/kg/min	9	45.9	3.2 § §	44.7	2.9 § §	41.2	3.2 §

実施例 5 - 2	n	day1		day2	
		mean	S.E.	mean	S.E.
Sham	4	21.6	2.1	25.2	1.9
IR control	8	76.1	6.9 ***	68.3	6.2 ***
IR 1.0 μ g/kg/min	9	75.5	5.9	65.3	6.9
IR 3.0 μ g/kg/min	8	63.4	7.1	54.9	6.4

Aspin-Welch testでSham群と比較: * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

Dunnett testでIR control群と比較: # $p<0.05$

Steel testでIR control群と比較: § $p<0.05$, § § $p<0.01$

[0487]

[表18-2]

実施例 7	n	day1		day2		day3	
		mean	S.E.	mean	S.E.	mean	S.E.
Sham	4	23.2	1.9	21.3	0.8	19.5	0.9
IR control	9	104.3	10.5 ***	100.5	16.1 **	89.0	18.4 **
IR 0.1 mg/kg	9	74.6	9.9	58.7	11.1	46.3	10.3 §
IR 1.0 mg/kg	8	73.6	8.8	53.1	9.3 #	39.7	6.1 §

実施例 7 - 1 3	n	day1		day2		day3	
		mean	S.E.	mean	S.E.	mean	S.E.
Sham	4	19.0	1.0	20.2	0.7	26.1	1.3
IR control	9	90.0	15.2 **	89.1	20.8 *	79.9	19.1 *
IR 0.3 μg/kg/min	9	81.9	9.0	62.1	9.2	56.4	6.7
IR 3.0 μg/kg/min	8~9	78.1	11.3	59.9	11.9	55.8	10.2

実施例 7 - 3 0	n	day1		day2		day3	
		mean	S.E.	mean	S.E.	mean	S.E.
Sham	9	19.0	2.2	18.8	1.2	17.8	1.3
IR control	9	106.3	7.4 ***	99.3	10.7 ***	81.9	9.1 ***
IR 0.3 μg/kg/min	9	96.6	11.2	94.3	15.3	79.8	14.7
IR 3.0 μg/kg/min	9	89.5	11.6	81.8	15.8	70.7	14.4

実施例 8	n	day1		day2		day3	
		mean	S.E.	mean	S.E.	mean	S.E.
Sham	4	21.6	0.3	22.0	0.4	23.5	1.0
IR control	8~9	85.6	14.4 **	86.6	27.6 *	48.3	8.2 *
IR 0.3 μg/kg/min	9	49.2	5.0	40.1	3.9	39.0	3.9
IR 1.0 μg/kg/min	8	41.9	3.4 §	37.9	3.2	37.6	3.8

Aspin-Welch testでSham群と比較: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Dunnett testでIR control群と比較: #p<0.05

Steel testでIR control群と比較: § p<0.05, §§ p<0.01

[0488] [製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得る。

・ (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 2 - ヒドロキシ - 1 - [(1E, 3

R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

... 100 g

- | | | |
|---------------------|-----|-------|
| ・カルボキシメチルセルロースカルシウム | ... | 20 g |
| ・ステアリン酸マグネシウム | ... | 10 g |
| ・微結晶セルロース | ... | 870 g |

[0489] 製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得る。

・ (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - [(1 E, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (1 - フェニルシクロプロピル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸

... 200 g

- | | | |
|---------|-----|------|
| ・マンニトール | ... | 20 g |
| ・蒸留水 | ... | 50 L |

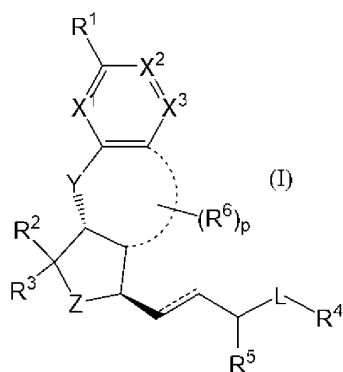
産業上の利用可能性

[0490] 本発明化合物は、強力な EP3 作動活性を有するため、腎疾患の予防及び／又は治療剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



[式中、

R^1 は、 COOH 、 COOR^{11} 、 $\text{CONHSO}_2\text{R}^{12}$ 又はテトラゾリルを表し、

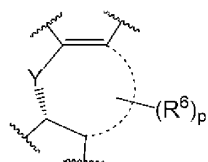
R^{11} は、 $\text{C}1\sim6$ アルキルを表し、

R^{12} は、 $\text{C}1\sim6$ アルキル又はフェニルを表し、該フェニルは1～5個の、(1)ハロゲン又は(2) $\text{C}1\sim4$ アルキルで置換されていてもよく、

X^1 、 X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、 N 、 CH 又は CR^{21} を表し、複数の R^{21} は、それぞれ独立して、(1)ハロゲン、(2) $\text{C}1\sim4$ アルキル、(3) $\text{C}1\sim4$ ハロアルキル、(4) $-(\text{CH}_2)_t-$ ($\text{C}3\sim4$ 飽和炭素環)、又は(5)1～3個のハロゲンで置換されていてもよいビニルを表し、

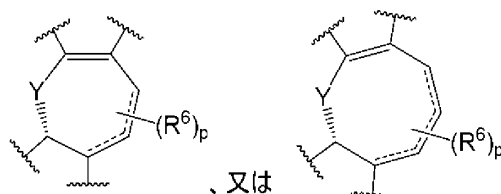
t は0又は1の整数を表し、

[化2]



は、

[化3]



を表し、

R^6 は、(1) ハロゲン、(2) C 1～4 アルキル、(3) C 1～4 ハロアルキル、又は(4) $-(CH_2)_q-$ (C 3～4 飽和炭素環) を表し、

q は0又は1の整数を表し、

p は0～3の整数を表し、

複数の R^6 は、それぞれが結合する炭素原子と一緒に、1～6個のハロゲンで置換されていてもよいC 3～4 飽和炭素環を形成してもよく、

Y は、酸素原子又は硫黄原子を表し、

R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) ハロゲン、(3) C 1～4 アルキル、又は(4) C 1～4 ハロアルキルを表し、

R^2 及び R^3 は結合する炭素原子と一緒に、1～6個のハロゲンで置換されていてもよいC 3～4 飽和炭素環を形成してもよく、

Z は、 CHR^{10} 、又は酸素原子を表し、

R^{10} は、水素原子、ハロゲン、水酸基、又はメトキシ基を表し、

L は、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{L1}-$ 、 $-CR^{L2}R^{L3}-$ 、又は $-C(=CH_2)-$ を表し、

R^{L1} は、(1) ハロゲン、(2) C 1～4 アルキル、(3) C 1～4 ハロアルキル、(4) C 2～4 アルケニル、(5) C 2～4 ハロアルケニル、(6) C 2～4 アルキニル、又は(7) C 2～4 ハロアルキ

ニルを表し、

R^{L2} 及び R^{L3} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C 1～4 アルキル、(3) C 1～4 ハロアルキル、(4) C 2～4 アルケニル、(5) C 2～4 ハロアルケニル、(6) C 2～4 アルキニル、(7) C 2～4 ハロアルキニル、又は(8) 水酸基を表し、又は R^{L2} 及び R^{L3} は、結合する炭素原子と一緒に、(1) 1～10個のハロゲンで置換されていてもよいC 3～6 飽和炭素環、又は(2) 1～8個のハロゲンで置換されていてもよい3～6 員飽和ヘテロ環を形成してもよく、

R^{41} は、(1) 1～5個の R^{41} で置換されていてもよいC 3～7 アルキル、(2) 1～5個の R^{42} で置換されていてもよいC 3～7 アルケニル、(3) 1～5個の R^{43} で置換されていてもよいC 3～7 アルキニル、(4) 1～5個の R^{44} で置換されていてもよいC 2～6 アルコキシ、又は(5) Cyc¹を表し、

R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、及び R^{44} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C 3～6 炭素環、又は(3) 3～6 員ヘテロ環を表し、該C 3～6 炭素環及び3～6 員ヘテロ環は、1～10個の(1) ハロゲン又は(2) C 1～2 アルキルで置換されていてもよく、

Cyc¹は、(1) 1～5個の R^{51} で置換されていてもよいC 5～10 炭素環、又は(2) 1～5個の R^{52} で置換されていてもよい5～10 員ヘテロ環を表し、

R^{51} 及び R^{52} は、それぞれ独立して、(1) ハロゲン、(2) C 1～4 アルキル、(3) C 1～4 ハロアルキル、(4) C 2～4 アルケニル、(5) C 2～4 ハロアルケニル、(6) C 2～4 アルキニル、(7) C 2～4 ハロアルキニル、(8) C 1～4 アルコキシ、(9) C 1～4 ハロアルコキシ、(10) 水酸基、(11) C 3～6 飽和炭素環、又は(12) 3～6 員飽和ヘテロ環を表し、

R^{L1} 及び R^{51} は、結合する炭素原子と一緒に、(1) C 3～6

飽和炭素環、又は(2) 3～6員飽和ヘテロ環を形成してもよく、
 R^5 は、水素原子、又は水酸基を表し、
 複数の R^6 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{51} 、及び R^{52} は同じでも異なっ
 てもよく、

[化4]



は、一重結合又は二重結合を表し、ただし隣り合う

[化5]



は同時に二重結合をとらず、

[化6]



は紙面の向こう側（すなわち α 配置）に結合していることを表し、

[化7]



は紙面の手前側（すなわち β 配置）に結合していることを表し、
 式中、不斉原子に結合する、

[化8]



は、特に指示しない限り、 α 配置、 β 配置、又はそれらの任意の比率
 の混合物であることを表す。]

で示される化合物又はその塩。

[請求項2] X^1 、 X^2 及び X^3 が、それぞれ独立して、 CH 又は CR^{21} である、請
 求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項3] Y が酸素原子である、請求項1又は2に記載の化合物又はその塩。

[請求項4] R^4 が、1～3個の R^{41} で置換されていてもよい $C_3\sim 7$ アルキル、
 1～3個の R^{42} で置換されていてもよい $C_3\sim 7$ アルケニル、又は C

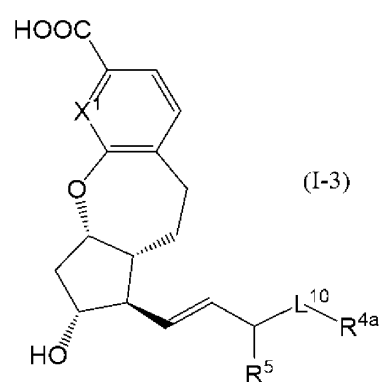
$y\text{c}^1$ である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

[請求項5] Zが CHR^{10} であり、 R^{10} が水酸基である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

[請求項6] R^1 が COOH である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

[請求項7] 一般式(1)が一般式(1-3)

[化9]



[式中、 L^{10} は $-\text{CHR}^{\text{L}1}-$ 又は $-\text{CR}^{\text{L}2}\text{R}^{\text{L}3}-$ を表し、 R^{4a} は、1～3個の R^{41} で置換されていてもよい $\text{C}3\sim7$ アルキル、1～3個の R^{42} で置換されていてもよい $\text{C}3\sim7$ アルケニル、又は $\text{Cy}^{\text{c}1}$ を表し、その他の記号は請求項1と同じ意味を表す。]で示される、請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項8] 一般式(1)で示される化合物又はその塩が、

(1) (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 1 - [(1E, 3R, 4S) - 4 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペンテン-1-イル] - 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[f]オキセピン-6-カルボン酸、

(2) (1R, 2R, 3aS, 10aR) - 5-フルオロ-1 - [(1E) - 4 - (2-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ペン

テン-1-イル]-2-ヒドロキシ-2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(3) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) -1- { (1 E, 3 ξ) -3- [1- (4-フルオロフェニル) シクロブチル] -3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} -2-ヒドロキシ-2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(4) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) -1- { (1 E, 3 ξ) -3- [1- (2, 5-ジフルオロフェニル) シクロブチル] -3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} -2-ヒドロキシ-2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(5) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) -5-クロロ-1- [(1 E, 3 ξ) -4- (2, 6-ジフルオロフェニル) -4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル] -2-ヒドロキシ-2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(6) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) -1- { (1 E, 3 ξ) -3- [1- (4-フルオロフェニル) シクロブチル] -3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル} -2-ヒドロキシ-5-メチル-2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(7) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) -1- [(1 E, 3 ξ, 4 ξ) -4-エチル-3-ヒドロキシ-7-メチル-1-オクテン-1-イル] -2-ヒドロキシ-5-メチル-2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-1 H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(8) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 - [(1 E, 4 S) - 7, 8, 8 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1, 7 - オクタジエン - 1 - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(9) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 - [(1 E, 4 S) - 8, 8, 8 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 - オクテン - 1 - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(10) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - [(1 E, 4 ξ) - 4 - ヒドロキシ - 4, 7 - ジメチル - 1 - オクテン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(11) (1 R, 3 a S, 10 a R) - 5 - フルオロ - 1 - [(1 E, 3 ξ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 4 - フェニル - 1 - ペンテン - 1 - イル] - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(12) (1 R, 3 a S, 10 a R) - 1 - { (1 E, 3 ξ) - 3 - [1 - (2 - フルオロフェニル) シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - プロペン - 1 - イル } - 2, 3, 3 a, 9, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン - 6 - カルボン酸、

(13) (1 R, 3 a S, 10 a R) - 5 - クロロ - 1 - { (1 E, 3 ξ) - 3 - [1 - (2 - フルオロフェニル) シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - プロペン - 1 - イル } - 2, 3, 3 a, 9, 10,

10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(14) (1R, 3aS, 10aR) -5-クロロ-1-[(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-メチレン-1-ヘキセン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸

、

(15) (1R, 3aS, 10aR) -5-クロロ-1-[(1E, 3ξ, 4S)-4-エチル-3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(16) (1R, 3aS, 10aR) -5-クロロ-1-[(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-3-(3-フェニル-3-オキセタニル)-1-プロペン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(17) (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2, 5-ジフルオロ-1-[(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-4-メチル-4-フェニル-1-ペンテン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(18) (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2, 5-ジフルオロ-1-[(1E, 3ξ)-3-ヒドロキシ-3-(3-フェニル-3-オキセタニル)-1-プロペン-1-イル]-2, 3, 3a, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピン-6-カルボン酸、

(19) (1R, 2R, 3aS, 10aR) -2-クロロ-5-フルオロ-1-{(1E, 3ξ)-3-[3-(2-フルオロフェニル)]

ー3ーオキセタニル]ー3ーヒドロキシー1ープロペンー1ーイル}
ー2, 3, 3 a, 9, 10, 10 aーヘキサヒドロー1 Hーベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピンー6ーカルボン酸、

(20) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R)ー2ークロロー5ーフル
オロー1ー{(1 E, 3 ξ)ー3ーヒドロキシー3ー[(2 ξ)ー2
ーフェニルー2ーオキセタニル]ー1ープロペンー1ーイル}ー2,
3, 3 a, 9, 10, 10 aーヘキサヒドロー1 Hーベンゾ [b] シ
クロペンタ [f] オキセピンー6ーカルボン酸、

(21) (1 R, 3 a R, 10 a R)ー1ー[(1 E, 3 ξ, 4 S)
ー3ーヒドロキシー4ーメチルー1ーオクテンー1ーイル]ー5ーメ
チルー1, 3, 3 a, 9, 10, 10 aーヘキサヒドロフロ [3, 4
ーb] [1] ベンゾオキセピンー6ーカルボン酸、

(22) (1 R, 3 a R, 10 a R)ー1ー[(1 E, 3 ξ)ー3ー
ヒドロキシー3ー(1ーフェノキシシクロブチル)ー1ープロペンー
1ーイル]ー5ーメチルー1, 3, 3 a, 9, 10, 10 aーヘキサ
ヒドロフロ [3, 4ーb] [1] ベンゾオキセピンー6ーカルボン酸
、

(23) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R)ー5ーフルオロー2ーヒ
ドロキシー1ー{(1 E, 3 ξ)ー3ーヒドロキシー3ー[1ー(2
ーメチルフェニル)シクロプロピル]ー1ープロペンー1ーイル}ー
2, 3, 3 a, 9, 10, 10 aーヘキサヒドロー1 Hーベンゾ [b
] シクロペンタ [f] オキセピンー6ーカルボン酸、もしくは

(24) (1 R, 2 R, 3 a S, 10 a R)ー2ーヒドロキシー1ー
[(1 E, 3 R)ー3ーヒドロキシー3ー(1ーフェニルシクロプロ
ピル)ー1ープロペンー1ーイル]ー2, 3, 3 a, 9, 10, 10
aーヘキサヒドロー1 Hーベンゾ [b] シクロペンタ [f] オキセピ
ンー6ーカルボン酸、

又はその塩である、請求項1に記載の化合物又はその塩。

- [請求項9] 請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を含有する
医薬組成物。
- [請求項10] 請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を含有する
E P 3 作動剤。