



(21)申請案號：113108935 (22)申請日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 12 日

(51)Int. Cl. : A61K31/435 (2006.01) A61K31/495 (2006.01)
A61K31/53 (2006.01) A61K31/55 (2006.01)
C07D313/06 (2006.01) A61P9/00 (2006.01)
A61P9/12 (2006.01) A61P7/12 (2006.01)

(30)優先權：2023/03/13 日本 2023-038845

(71)申請人：日商小野藥品工業股份有限公司 (日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：太田延一 OHTA, NOBUKAZU (JP)；小川誠治 OGAWA, SEIJI (JP)；戶倉弘嗣
TOKURA, HIROSHI (JP)

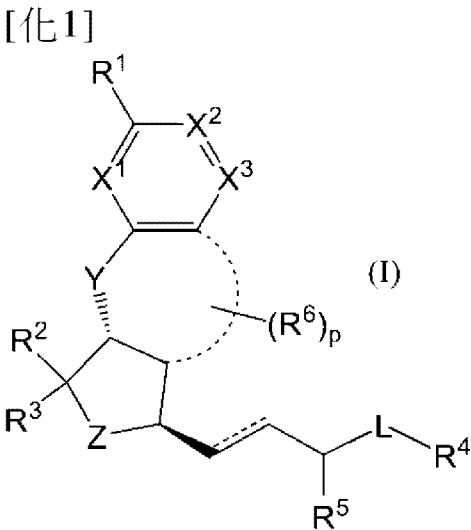
(74)代理人：陳長文；林宗宏；歐姿漣

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 249 頁

(54)名稱
三環性化合物

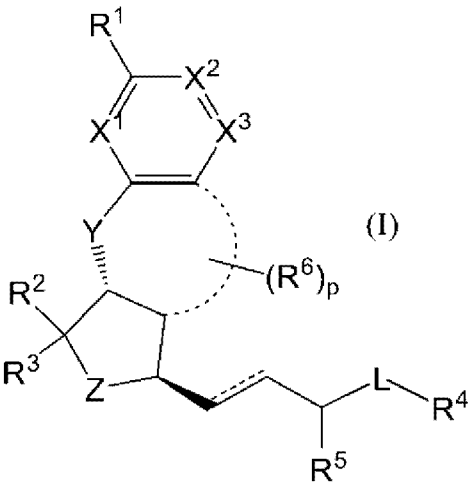
(57)摘要

本發明提供一種具有 EP3 激動活性之化合物。
本發明之通式(I)



(式中全部符號如說明書中之記載)表示之化合物或其鹽具有強效之 EP3 激動活性，因此可用作 EP3 激動劑。

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

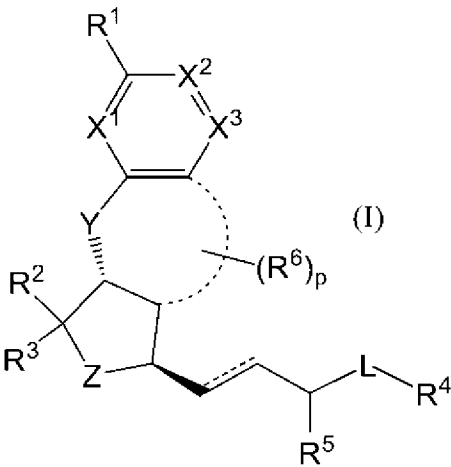
三環性化合物

【中文】

本發明提供一種具有EP3激動活性之化合物。

本發明之通式(I)

[化1]



(式中全部符號如說明書中之記載)表示之化合物或其鹽具有強效之EP3激動活性，因此可用作EP3激動劑。

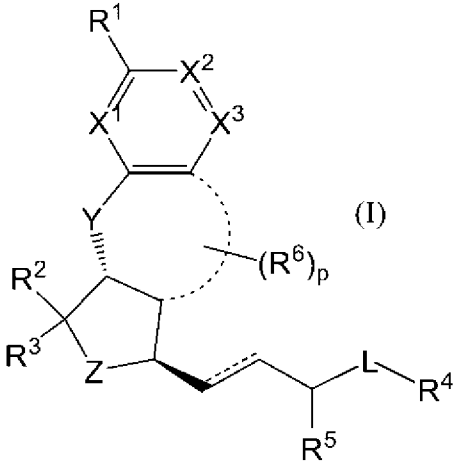
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

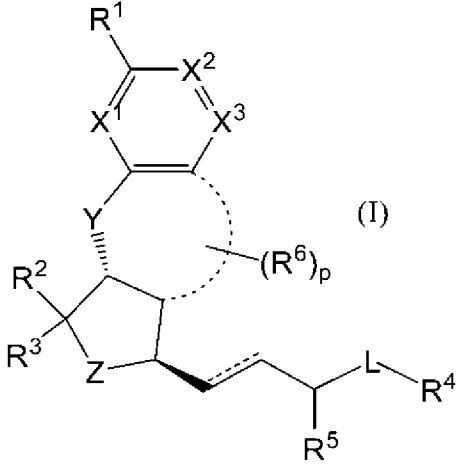
三環性化合物

【技術領域】

【0001】

本發明關於一種以下之通式(I)

[化1]



(式中全部符號表示與後述相同之含義)表示之化合物或其鹽(以下有時簡記為本發明化合物)。

【先前技術】

【0002】

已知前列腺素為花生四烯酸級聯反應中之代謝產物，其具有細胞保護、子宮收縮、誘發疼痛、促進胃腸道蠕動、覺醒作用、抑制胃酸分泌、降血壓或利尿等作用。又，已知PGE(前列腺素E)受體存在功能各不相同之亞型。現階段所知之亞型大體上有四種，分別稱為EP1、EP2、EP3及EP4(非專利文獻1)。

目前業界已知關於三環性化合物之非專利文獻2及非專利文獻3。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

【0003】

[非專利文獻1] 《生物化學雜誌(Journal of Biological Chemistry)》, 第282卷, 第16號, 第11613~11617頁

[非專利文獻2] 《植物化學(Phytochemistry)》, 第16卷, 第4號, 第494~495頁

[非專利文獻3] 《有機化學雜誌(Journal of Organic Chemistry)》, 第64卷, 第17號, 第6380~6386頁

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0004】

本發明之課題在於提供一種具有EP3激動活性之化合物。

[解決問題之技術手段]

【0005】

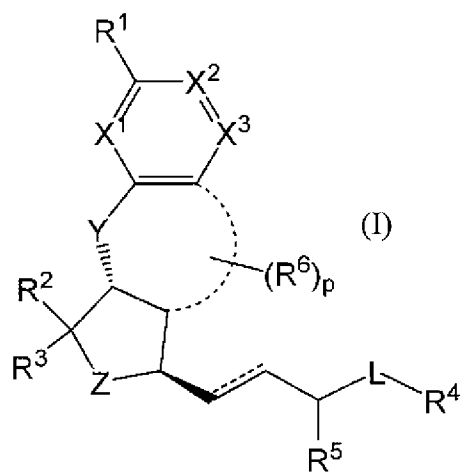
本發明者等人為了解決上述課題，經過銳意研究，結果發現以下所示之化合物具有強效之EP3激動活性。

【0006】

本發明例如為以下之形態。

[1]一種化合物或其鹽，該化合物係以通式(I)表示：

[化2]



[式中，

R¹表示COOH、COOR¹¹、CONHSO₂R¹²或四唑基，

R¹¹表示C1～6烷基，

R¹²表示C1～6烷基或苯基，該苯基可經1～5個(1)鹵素或(2)C1～4烷基取代，

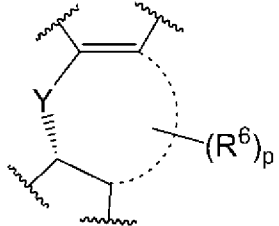
X¹、X²及X³分別獨立表示N、CH或CR²¹，

複數個R²¹分別獨立表示(1)鹵素、(2)C1～4烷基、(3)C1～4鹵烷基、

(4)-(CH₂)_t-(C3～4飽和碳環)、或(5)可經1～3個鹵素取代之乙烯基，

t表示0或1之整數，

[化3]



表示

[化4]

C3～6飽和碳環、或(2)可經1～8個鹵素取代之3～6員飽和雜環，

R⁴表示(1)可經1～5個R⁴¹取代之C3～7烷基、(2)可經1～5個R⁴²取代之C3～7烯基、(3)可經1～5個R⁴³取代之C3～7炔基、(4)可經1～5個R⁴⁴取代之C2～6烷氧基、(5)Cyc¹、或(6)-O-Cyc¹，

R⁴表示可經1～5個R⁴¹取代之C3～7烷基時，該C3～7烷基中之1個碳原子可被取代為氧原子，

R⁴¹、R⁴²、R⁴³及R⁴⁴分別獨立表示(1)鹵素、(2)C3～6碳環、或(3)3～6員雜環，該C3～6碳環及3～6員雜環可經1～10個(1)鹵素或(2)C1～2烷基取代，

Cyc¹表示(1)可經1～5個R⁵¹取代之C5～10碳環、或(2)可經1～5個R⁵²取代之5～10員雜環，

R⁵¹及R⁵²分別獨立表示(1)鹵素、(2)C1～4烷基、(3)C1～4鹵烷基、(4)C2～4烯基、(5)C2～4鹵烯基、(6)C2～4炔基、(7)C2～4鹵炔基、(8)C1～4烷氧基、(9)C1～4鹵烷氧基、(10)羥基、(11)C3～6飽和碳環、或(12)3～6員飽和雜環，

R^{L1}及R⁵¹可與所鍵結之碳原子一起形成(1)C3～6飽和碳環、或(2)3～6員飽和雜環，

R⁵表示氫原子或羥基，

複數個R⁶、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁵¹及R⁵²可相同亦可不同，

[化5]

=====

表示單鍵或雙鍵，其中，相鄰之

[化6]



不會同時為雙鍵，

[化7]



表示鍵結於紙面之對向側(即 α 配置)，

[化8]



表示鍵結於紙面之近前側(即 β 配置)，

式中，與不對稱原子鍵結之

[化9]



只要無特別說明，表示 α 配置、 β 配置、或其等之任意比率之混合物]。

[2]如[1]記載之化合物或其鹽，其中 X^1 、 X^2 及 X^3 分別獨立為CH或 CR^{21} 。

[3]如[1]或[2]記載之化合物或其鹽，其中Y為氧原子。

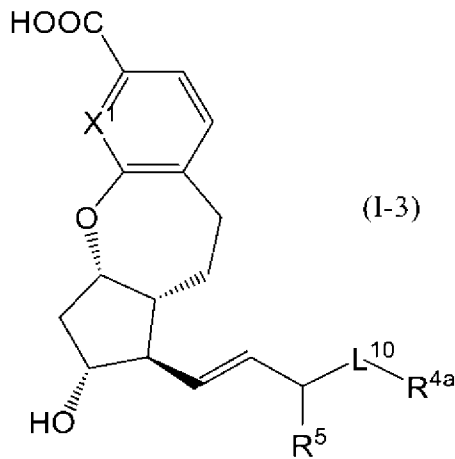
[4]如[1]至[3]中任一項記載之化合物或其鹽，其中 R^4 為可經1～3個 R^{41} 取代之C3～7烷基、可經1～3個 R^{42} 取代之C3～7烯基、或Cyc¹。

[5]如[1]至[4]中任一項記載之化合物或其鹽，其中Z為 CHR^{10} ， R^{10} 為經基。

[6]如[1]至[5]中任一項記載之化合物或其鹽，其中 R^1 為COOH。

[7]如[1]記載之化合物或其鹽，其中通式(I)係以通式(I-3)表示：

[化10]



[式中，L¹⁰表示-CHR^{L1}-或-CR^{L2}R^{L3}-，R^{4a}表示可經1～3個R⁴¹取代之C3～7烷基、可經1～3個R⁴²取代之C3～7烯基、或Cyc¹，其他符號表示與上述相同之含義]。

[8]如[1]記載之化合物或其鹽，其中通式(I)表示之化合物或其鹽為

(1)(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3R,4S)-4-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(2)(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E)-4-(2-氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(3)(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(4)(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2,5-二氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(5)(1R,2R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-4-(2,6-二氟苯基)-4,4-二氟-3-羥基-1-丁烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(6)(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(7)(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-乙基-3-羥基-7-甲基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(8)(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-5-甲基-1-[(1E,4S)-7,8,8-三氟-4-羥基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(9)(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-5-甲基-1-[(1E,4S)-8,8,8-三氟-4-羥基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(10)(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,4ξ)-4-羥基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(11)(1R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-4-甲基-4-苯基-1-戊烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(12)(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(13)(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(14)(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-6-甲氧基-4-亞甲基-1-己烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(15)(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ,4S)-4-乙基-3-羥基-1-辛烯-1-基]-

2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(16)(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-(3-苯基-3-氧雜環丁基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(17)(1R,2R,3aS,10aR)-2,5-二氟-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-4-甲基-4-苯基-1-戊烯-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(18)(1R,2R,3aS,10aR)-2,5-二氟-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-(3-苯基-3-氧雜環丁基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(19)(1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-[3-(2-氟苯基)-3-氧雜環丁基]-3-羟基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(20)(1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-[(2ξ)-2-苯基-2-氧雜環丁基]-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(21)(1R,3aR,10aR)-1-[(1E,3ξ,4S)-3-羟基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-5-甲基-1,3,3a,9,10,10a-六氫呔喃并[3,4-b][1]苯并呔庚英-6-羧酸、

(22)(1R,3aR,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-(1-苯氧基環丁基)-1-丙烯-1-基]-5-甲基-1,3,3a,9,10,10a-六氫呔喃并[3,4-b][1]苯并呔庚英-6-羧酸、

(23)(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-2-羟基-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-[1-(2-甲基苯基)環丙基]-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、或

(24)(1R,2R,3aS,10aR)-2-羟基-1-[(1E,3R)-3-羟基-3-(1-苯基環丙基)-

1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸、或其鹽。

[9]一種醫藥組合物，其含有如[1]至[8]中任一項記載之化合物或其鹽。

[10]一種EP3激動劑，其含有如[1]至[8]中任一項記載之化合物或其鹽。

[11]如[9]記載之醫藥組合物或如[10]記載之EP3激動劑，其用於心肌梗塞、排尿障礙、青光眼之疾病之預防及/或治療。

[12]一種腎疾病預防及/或治療劑，其含有如[1]至[8]中任一項記載之化合物或其鹽。

[13]如[12]記載之劑，其中腎疾病為慢性腎病。

[14]如[13]記載之劑，其中慢性腎病為糖尿病性腎病、腎硬化症、IgA腎病、GBM(anti-Glomerular Basement Membrane，抗腎小球基底膜)腎炎、ANCA(Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Antibodies，抗中性粒細胞胞質抗體)相關腎炎、腎小球系膜增生性腎炎(mesangial proliferative nephritis)、狼瘡性腎炎、微小病變型腎病症候群、局灶節段性腎小球硬化症、膜性腎病、Alport症候群、或多囊腎。

[15]如[12]記載之劑，其中腎疾病為急性腎損傷。

[16]如[15]記載之劑，其中急性腎損傷為臟器外科手術伴發急性腎損傷、敗血症伴發急性腎損傷、腎移植伴發急性腎損傷、橫紋肌溶解症伴發急性腎損傷、造影劑腎病、或藥劑性腎損傷。

[17]一種腎疾病預防及/或治療方法，其特徵在於：將如[1]至[8]中任一項記載之化合物或其鹽之有效量對哺乳動物(較佳為需要其之患者)進行

投予。

[18]如[1]至[8]中任一項記載之化合物或其鹽，其用於腎疾病預防及/或治療。

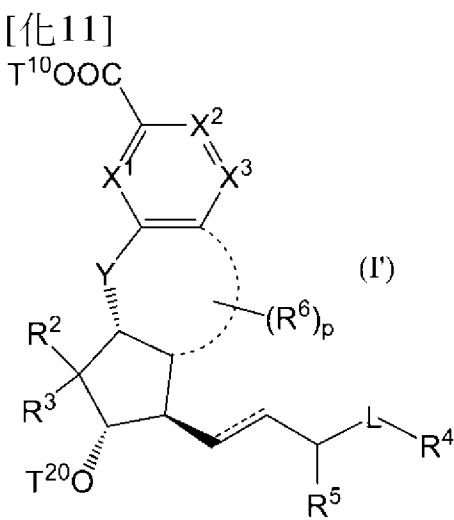
[19]一種如[1]至[8]中任一項記載之化合物或其鹽之用途，其用於製造腎疾病預防及/或治療劑。

[20]如[9]記載之醫藥組合物或如[10]記載之EP3激動劑，其用於腎疾病預防及/或治療。

[21]如[9]記載之醫藥組合物或如[10]記載之EP3激動劑，其用於製造腎疾病預防及/或治療劑。

[22]一種製造如[1]至[8]中任一項記載之化合物或其鹽之方法，該製造方法包括如下步驟：

對通式(I')



[式中，

T¹⁰為氫原子或R¹¹，T²⁰為氫原子或羥基之保護基，T¹⁰及T²⁰不會同時為氫原子，其他符號表示與通式(I)中之定義相同之含義]

表示之化合物進行水解反應及/或去保護反應。

[23]如[22]記載之製造方法，其用於製造通式(I)之化合物(R¹為

COOH、Z為 CHR^{10} 、 R^{10} 為羥基)或其鹽，該製造方法包括如下步驟：

(A)對通式(I')(T¹⁰為 R^{11} 、T²⁰為氫)表示之化合物進行水解反應。

[發明之效果]

【0007】

本發明化合物具有強效之EP3激動活性，因此可用於EP3受體引發之相關腎疾病及其他疾病之預防及/或治療。

【實施方式】

【0008】

以下，對本發明進行詳細說明。

本發明中，C1～6烷基包括直鏈狀或支鏈狀之C1～6烷基，例如可例舉：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、第三戊基、新戊基、己基、異己基、3-甲基戊基、及該等之異構物。

本發明中，鹵素包括氟、氯、溴及碘。

本發明中，C1～4烷基包括直鏈狀或支鏈狀之C1～4烷基，例如可例舉：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、及該等之異構物。

本發明中，所謂C1～2烷基，意指甲基或乙基。

本發明中，所謂C3～4飽和碳環，例如可例舉：環丙烷及環丁烷。

【0009】

本發明中，所謂C1～4鹵烷基，意指直鏈狀或支鏈狀之C1～4烷基之任意之氫原子被取代為1個以上之鹵素原子之基，例如可例舉：氟甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、

2-氯乙基、五氟乙基、1-氟丙基、2-氯丙基、3-氟丙基、3-氯丙基、4,4,4-三氟丁基、4-溴丁基、及該等之異構物。

【0010】

本發明中，所謂C2~4烯基，包括直鏈狀或支鏈狀之C2~4烯基，例如可例舉：乙烯基、丙烯基、丁烯基、及該等之異構物。

本發明中，所謂C2~4鹵烯基，意指直鏈狀或支鏈狀之C2~4烯基之任意之氫原子被取代為1個以上之鹵素原子之基，例如可例舉：1-氟乙烯基、2-氟乙烯基、2-氯乙烯基、三氟乙烯基、1-氟丙烯基、2-氯丙烯基、3-氟丙烯基、3-氯丙烯基、4,4,4-三氟丁烯基、4-溴丁烯基、及該等之異構物。

【0011】

本發明中，所謂C2~4炔基，包括直鏈狀或支鏈狀之C2~4炔基，例如可例舉：乙炔基、丙炔基、丁炔基、及該等之異構物。

本發明中，所謂C2~4鹵炔基，意指直鏈狀或支鏈狀之C2~4炔基之任意之氫原子被取代為1個以上之鹵素原子之基，例如可例舉：1-氟乙炔基、2-氟乙炔基、2-氯乙炔基、1-氟丙炔基、2-氯丙炔基、3-氟丙炔基、3-氯丙炔基、4,4,4-三氟丁炔基、4-溴丁炔基、及該等之異構物。

【0012】

本發明中，所謂C3~6飽和碳環，例如可例舉：環丙烷、環丁烷、環戊烷、及環己烷。

【0013】

本發明中，所謂3~6員飽和雜環，意指包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之雜原子之3~6員之飽和雜環，例如可例舉：氮丙啶、吡啶、

吡咯啉、咪唑啉、三唑啉(triazolidine)、四唑啉(tetrazolidine)、吡唑啉、哌啉、哌啉、全氫嘧啶、全氫嗒啉、環氧乙烷、氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫哌喃、環硫乙烷、硫雜環丁烷、四氫噻吩、四氫噻喃、四氫𠵼唑(𠵼唑啉)、四氫異𠵼唑(異𠵼唑啉)、四氫噻唑(噻唑啉)、四氫異噻唑(異噻唑啉)、四氫呋咕、四氫𠵼二唑(𠵼二唑啉(oxadiazolidine))、四氫𠵼啉、四氫𠵼二啉、四氫噻二唑(噻二唑烷)、四氫噻啉、四氫噻二啉、咪啉、硫代咪啉、氧硫𠵼、二氧雜環戊烷、二𠵼烷、二硫雜環戊烷、二噻烷。

【0014】

本發明中，所謂C3~7烷基，包括直鏈狀或支鏈狀之C3~7烷基，例如可例舉：丙基、丁基、戊基、己基、庚基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、1-甲基己基、1-乙基戊基、2-乙基戊基、1-丙基丁基、2-甲基-3-己基、1,2-二甲基戊基、1,3-二甲基戊基、1,4-二甲基戊基、1-乙基-1-甲基丁基、1-甲基-2-乙基丁基、1-乙基-2-甲基丁基、1-乙基-3-甲基丁基、1,1-二甲基戊基、1,1,3-三甲基丁基、1,1-二乙基丙基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、3-乙基戊基、及該等之異構物。

【0015】

本發明中，所謂C3~5烷基，包括直鏈狀或支鏈狀之C3~5烷基，例如可例舉：丙基、丁基、戊基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、

1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、及該等之異構物。

【0016】

本發明中，所謂C3~7烯基，包括直鏈狀或支鏈狀之C3~7烯基，例如可例舉：丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、異丙烯基、異丁烯基、1-甲基丁烯基、1-乙基丙烯基、1,1-二甲基丙烯基、1,2-二甲基丙烯基、2-甲基丁烯基、3-甲基丁烯基、1-甲基戊烯基、1-乙基丁烯基、2-乙基丁烯基、1-乙基-1-甲基丙烯基、1-乙基-2-甲基丙烯基、1,1-二甲基丁烯基、1,2-二甲基丁烯基、1,3-二甲基丁烯基、2-甲基戊烯基、3-甲基戊烯基、4-甲基戊烯基、2,3-二甲基丁烯基、1-甲基己烯基、1-乙基戊烯基、2-乙基戊烯基、1-丙基丁烯基、2-甲基-3-己烯基、1,2-二甲基戊烯基、1,3-二甲基戊烯基、1,4-二甲基戊烯基、1-乙基-1-甲基丁烯基、1-甲基-2-乙基丁烯基、1-乙基-2-甲基丁烯基、1-乙基-3-甲基丁烯基、1,1-二甲基戊烯基、1,1,3-三甲基丁烯基、1,1-二乙基丙烯基、2-甲基己烯基、3-甲基己烯基、4-甲基己烯基、5-甲基己烯基、3-乙基戊烯基、及該等之異構物。

【0017】

本發明中，所謂C3~5烯基，包括直鏈狀或支鏈狀之C3~5烯基，例如可例舉：丙烯基、丁烯基、戊烯基、異丙烯基、異丁烯基、1-甲基丁烯基、1-乙基丙烯基、1,1-二甲基丙烯基、1,2-二甲基丙烯基、2-甲基丁烯基、3-甲基丁烯基、及該等之異構物。

【0018】

本發明中，所謂C3~7炔基，包括直鏈狀或支鏈狀之C3~7炔基，例

如可例舉：丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、1-甲基丁炔基、1-乙基丙炔基、1,1-二甲基丙炔基、2-甲基丁炔基、3-甲基丁炔基、1-甲基戊炔基、1-乙基丁炔基、2-乙基丁炔基、1-乙基-1-甲基丙炔基、1,1-二甲基丁炔基、1,2-二甲基丁炔基、2-甲基戊炔基、3-甲基戊炔基、4-甲基戊炔基、1-甲基己炔基、1-乙基戊炔基、2-乙基戊炔基、1-丙基丁炔基、2-甲基-3-己炔基、1,2-二甲基戊炔基、1,3-二甲基戊炔基、1,4-二甲基戊炔基、1-乙基-1-甲基丁炔基、1-甲基-2-乙基丁炔基、1-乙基-2-甲基丁炔基、1,1-二甲基戊炔基、1,1-二乙基丙炔基、2-甲基己炔基、3-甲基己炔基、4-甲基己炔基、5-甲基己炔基、3-乙基戊炔基、及該等之異構物。

【0019】

本發明中，所謂C2～6烷氧基，包括直鏈狀或支鏈狀之C2～6烷氧基，例如可例舉：乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、正己氧基、異己氧基。

本發明中，所謂C1～4烷氧基，包括直鏈狀或支鏈狀之C1～4烷氧基，例如可例舉：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、及該等之異構物。

本發明中，所謂C1～4鹵烷氧基，意指直鏈狀或支鏈狀之C1～4烷氧基之任意之氫原子被取代為1個以上之鹵素原子之基，例如可例舉：三氟甲氧基、三氯甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、氟甲氧基、碘甲氧基、二氟甲氧基、二溴甲氧基、2-氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、3-溴丙氧基、3-氯丙氧基、2,3-二氯丙氧基、1-氟丁氧基、4-氟丁氧基、1-氯丁氧基。

【0020】

本發明中，所謂C3~6碳環，例如可例舉：環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環戊烯、環己烯、環戊二烯、環己二烯、苯。

【0021】

本發明中，所謂3~6員雜環，意指包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之雜原子之3~6員之雜環，例如可例舉：吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、噻吩、呋喃、哌喃、噁吩、噁喃、𫏓唑、異𫏓唑、噁唑、異噁唑、呋咕、𫏓二唑、𫏓吡、𫏓二吡、噁二唑、噁吡、噁二吡、氮丙啶、𫏓丁啶、吡咯啉、吡咯啶、咪唑啉、咪唑啶、三唑啉、三唑啶、四唑啉(tetrazoline)、四唑啶、吡唑啉、吡唑啶、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、二氫吡嗪、四氫吡嗪、全氫嘧啶、二氫噻吩、四氫噻吩、全氫噻吩、環氧乙烷、氧雜環丁烷、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫哌喃、四氫哌喃、環硫乙烷、硫雜環丁烷、二氫噁吩、四氫噁吩、二氫噁喃、四氫噁喃、二氫𫏓唑、四氫𫏓唑(𫏓唑啶)、二氫異𫏓唑、四氫異𫏓唑(異𫏓唑啶)、二氫噁唑、四氫噁唑(噁唑啶)、二氫異噁唑、四氫異噁唑(異噁唑啶)、二氫呋咕、四氫呋咕、二氫𫏓二唑、四氫𫏓二唑(𫏓二唑啶)、二氫𫏓吡、四氫𫏓吡、二氫𫏓二吡、四氫𫏓二吡、二氫噁二唑、四氫噁二唑(噁二唑烷)、二氫噁吡、四氫噁吡、二氫噁二吡、四氫噁二吡、味啉、硫代味啉、氧硫𫏓、二氧雜環戊烷、二𫏓烷、二硫雜環戊烷、二噁烷。

【0022】

本發明中，所謂C5~10碳環，例如可例舉：環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷、環壬烷、環癸烷、環戊烯、環己烯、環庚烯、環辛烯、環戊二烯、環己二烯、環庚二烯、環辛二烯、苯、并環戊二烯、全氫并環戊二

烯、萵、全氫萵、茛、全氫茛、茛滿、萘、二氫萘、四氫萘、全氫萘、螺[4.4]壬烷、螺[4.5]癸烷。

【0023】

[illegible]

二唑(噻二唑烷)、二氫噻吡、四氫噻吡、二氫噻二吡、四氫噻二吡、二氫噻氮吡、四氫噻氮吡、全氫噻氮吡、二氫噻二氮吡、四氫噻二氮吡、全氫噻二氮吡、咪啉、硫代咪啉、氧硫吡、吡啶啉、異吡啶啉、二氫苯并咪啉、全氫苯并咪啉、二氫異苯并咪啉、全氫異苯并咪啉、二氫苯并噻吩、全氫苯并噻吩、二氫異苯并噻吩、全氫異苯并噻吩、二氫吡啶、全氫吡啶、二氫喹啉、四氫喹啉、全氫喹啉、二氫異喹啉、四氫異喹啉、全氫異喹啉、二氫吡啶、四氫吡啶、全氫吡啶、二氫噻啶、四氫噻啶、全氫噻啶、二氫喹啶、四氫喹啶、全氫喹啶、二氫吡啶、四氫吡啶、全氫吡啶、苯并氧硫吡、二氫苯并噻吡、二氫苯并噻吡、吡啶並咪啉、二氫苯并噻啶、全氫苯并噻啶、二氫苯并噻啶、全氫苯并噻啶、二氫苯并咪啶、全氫苯并咪啶、二氧雜環戊烷、二噻烷、二氧茛萘、苯并二噻烷、吡啶、苯并二硫雜環戊烷、苯并二噻烷、氮雜螺[4.4]壬烷、氧雜螺[4.4]壬烷、二氧雜螺[4.4]壬烷、氮雜螺[4.5]癸烷、硫雜螺[4.5]癸烷、二硫雜螺[4.5]癸烷、二氧雜螺[4.5]癸烷、氧雜螺[4.5]癸烷。

【0024】

本發明中，所謂C5~6碳環，例如可例舉：環戊烷、環己烷、環戊烯、環己烯、環戊二烯、環己二烯、苯。

本發明中，所謂5~6員雜環，例如可例舉：異呔唑、異噻唑、咪唑、咪唑啉、呔二吡、呔二唑、呔吡、呔唑、氧硫吡、二呔烷、二氧雜環戊烷、二噻烷、二硫雜環戊烷、二氫異呔唑、二氫異噻唑、二氫呔二吡、二氫呔二唑、二氫呔吡、二氫呔唑、二氫噻二吡、二氫噻二唑、二氫噻吡、二氫噻唑、二氫噻喃、二氫噻吩、二氫吡吡、二氫吡喃、二氫

佳為環丁烷。

【0031】

本發明中，作為 R^4 ，較佳為(1)可經1~5個 R^{41} 取代之C3~7烷基、(2)可經1~5個 R^{42} 取代之C3~7烯基、或(3) Cyc^1 。作為 R^4 ，較佳為(1)可經1~3個 R^{41} 取代之C3~7烷基、(2)可經1~3個 R^{42} 取代之C3~7烯基、或(3) Cyc^1 。作為 R^4 ，更佳為(1)可經1~3個 R^{41} 取代之C3~5烷基、(2)可經1~3個 R^{42} 取代之C3~5烯基、或(3) Cyc^1 。

本發明中， R^{41} 及 R^{42} 分別獨立較佳為鹵素。

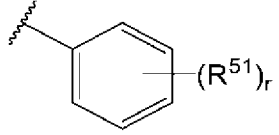
【0032】

本發明中，作為 Cyc^1 ，較佳為(1)可經1~5個 R^{51} 取代之C5~6碳環、或(2)可經1~5個 R^{52} 取代之5~6員雜環，更佳為(1)可經1~5個 R^{51} 取代之苯基、(2)可經1~3個 R^{52} 取代之噻吩、或(3)可經1~4個 R^{52} 取代之吡啶，進而較佳為可經1~5個 R^{51} 取代之苯基，尤佳為可經1~3個鹵素取代之苯基。

【0033】

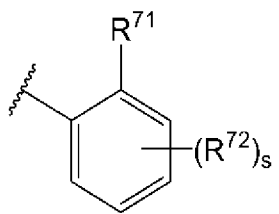
本發明中，作為 Cyc^1 ，亦較佳為

[化22]



(式中， r 表示0~5之整數，其他符號表示與上述相同之含義)，更佳為

[化23]



(式中，R⁷¹表示(1)鹵素、或(2)C1～4烷基，R⁷²表示(1)鹵素、或(2)C1～4烷基，s表示0或1之整數)。

【0034】

本發明中，作為R⁷¹，較佳為鹵素。

本發明中，作為R⁷²，較佳為鹵素。

本發明中，作為r，較佳為0～2之整數。

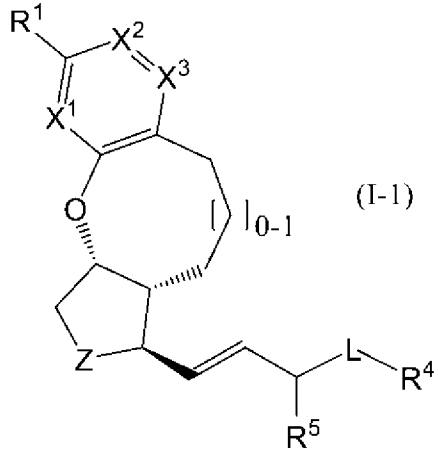
本發明中，作為R⁵¹，較佳為(1)鹵素、(2)C1～4烷基、或(3)C1～4鹵烷基，更佳為鹵素。

本發明中，作為R⁵²，較佳為(1)鹵素、(2)C1～4烷基、或(3)C1～4鹵烷基，更佳為鹵素。

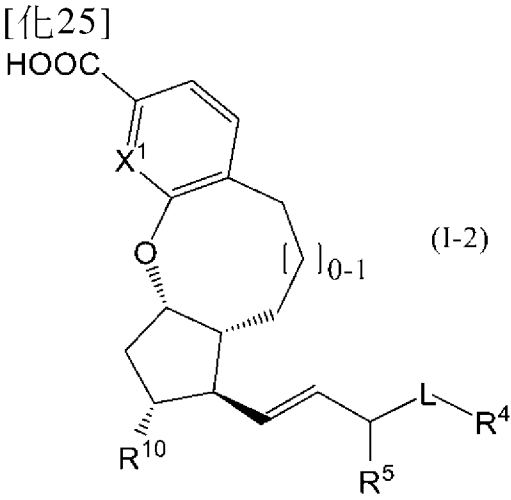
【0035】

本發明中，通式(I)表示之化合物之一形態為通式(I-1)

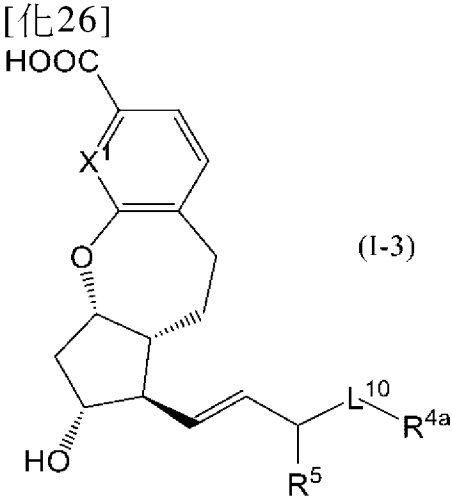
[化24]



(式中，全部符號表示與上述相同之含義)表示之化合物；通式(I-1)表示之化合物之一形態為通式(I-2)



(式中，全部符號表示與上述相同之含義)表示之化合物；通式(I-2)表示之化合物之一形態為通式(I-3)

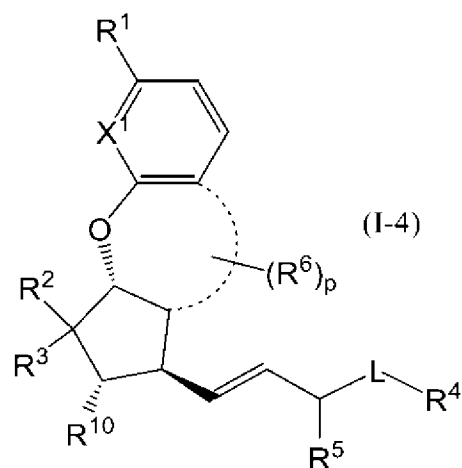


(式中， L^{10} 表示- CHR^{L1} -或- $CR^{L2}R^{L3}$ -, R^{4a} 表示可經1~3個 R^{41} 取代之C3~7烷基、可經1~3個 R^{42} 取代之C3~7烯基、或Cyc¹，其他符號表示與上述相同之含義)表示之化合物。

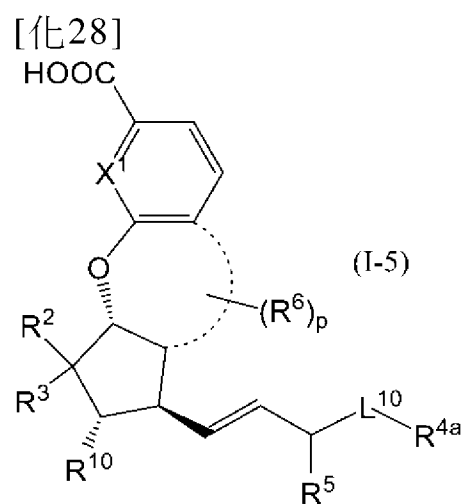
【0036】

又，通式(I)表示之化合物之另一形態為通式(I-4)

[化27]

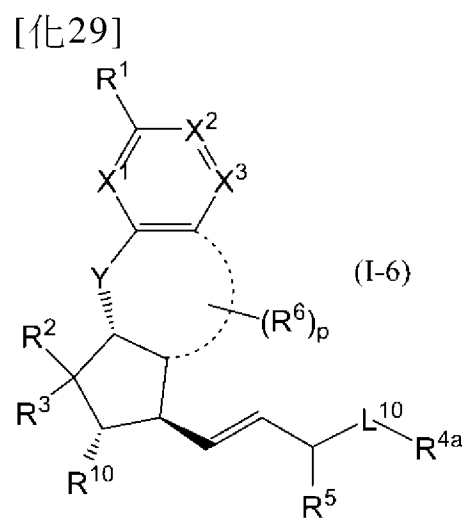


(式中，全部符號表示與上述相同之含義)表示之化合物，通式(I-4)表示之化合物之一形態為通式(I-5)

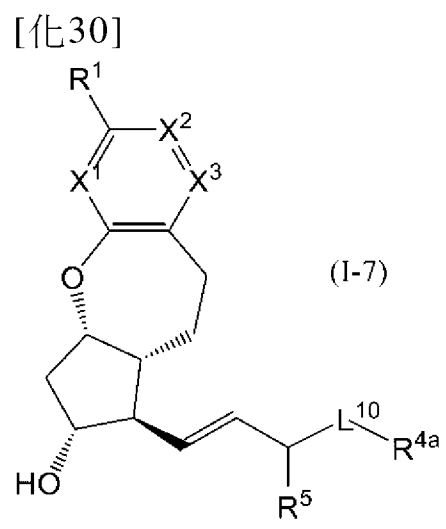


(式中，全部符號表示與上述相同之含義)表示之化合物。

又，通式(I)表示之化合物之另一形態為通式(I-6)



(式中，全部符號表示與上述相同之含義)表示之化合物，通式(I-6)表示之化合物之一形態為通式(I-7)



(式中，全部符號表示與上述相同之含義)表示之化合物。

【0037】

本發明中，通式(I)表示之化合物或其鹽之一形態為如下者：

- (1)(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3R,4S)-4-(2,4-二氟苯基)-3-羟基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羟基-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]环戊[f]呋庚英-6-羧酸、
- (2)(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E)-4-(2-氟苯基)-3-羟基-1-戊烯-1-基]-2-羟基-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]环戊[f]呋庚英-6-羧酸、
- (3)(1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)环丁基]-3-羟基-1-丙烯-1-基}-2-羟基-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]环戊[f]呋庚英-6-羧酸、
- (4)(1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2,5-二氟苯基)环丁基]-3-羟基-1-丙烯-1-基}-2-羟基-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]环戊[f]呋庚英-6-羧酸、
- (5)(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ)-4-(2,6-二氟苯基)-4,4-二氟-3-

經基-1-丁烯-1-基]-2-經基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(6)(1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)環丁基]-3-經基-1-丙烯-1-基}-2-經基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(7)(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-乙基-3-經基-7-甲基-1-辛烯-1-基]-2-經基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(8)(1R,2R,3aS,10aR)-2-經基-5-甲基-1-[(1E,4S)-7,8,8-三氟-4-經基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(9)(1R,2R,3aS,10aR)-2-經基-5-甲基-1-[(1E,4S)-8,8,8-三氟-4-經基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(10)(1R,2R,3aS,10aR)-2-經基-1-[(1E,4ξ)-4-經基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(11)(1R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-經基-4-甲基-4-苯基-1-戊烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(12)(1R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-經基-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(13)(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-經基-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(14)(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-經基-6-甲氧基-4-亞甲基-1-己

烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(15)(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ,4S)-4-乙基-3-羟基-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(16)(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-(3-苯基-3-氧雜環丁基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(17)(1R,2R,3aS,10aR)-2,5-二氟-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-4-甲基-4-苯基-1-戊烯-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(18)(1R,2R,3aS,10aR)-2,5-二氟-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-(3-苯基-3-氧雜環丁基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(19)(1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-[3-(2-氟苯基)-3-氧雜環丁基]-3-羟基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(20)(1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-[(2ξ)-2-苯基-2-氧雜環丁基]-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(21)(1R,3aR,10aR)-1-[(1E,3ξ,4S)-3-羟基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-5-甲基-1,3,3a,9,10,10a-六氫呔喃并[3,4-b][1]苯并呔庚英-6-羧酸、

(22)(1R,3aR,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-(1-苯氧基環丁基)-1-丙烯-1-基]-5-甲基-1,3,3a,9,10,10a-六氫呔喃并[3,4-b][1]苯并呔庚英-6-羧酸、

(23)(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-2-羟基-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-[1-(2-甲基苯基)環丙基]-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚

英-6-羧酸、或

(24)(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3R)-3-羥基-3-(1-苯基環丙基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、或其鹽。

【0038】

[異構物]

本發明中，

[化31]



表示鍵結於紙面之對向側(即 α 配置)，

[化32]



表示鍵結於紙面之近前側(即 β 配置)。

本發明中，與不對稱原子鍵結之

[化33]



只要無特別說明，表示 α 配置、 β 配置、或其等之任意比率之混合物。

本發明中，與不對稱原子鍵結之

[化34]



表示 α 配置或 β 配置之任一者。

又，化學名中之符號 ξ 表示與不對稱原子鍵結之取代基之立體組態為

α 配置或 β 配置之任一者(IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught 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】

例如，作為實施例7-3及實施例7-4之化學名的

(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3 ξ ,4 ξ)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸分別表示

(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3 ξ ,4R)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸、或

(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3 ξ ,4S)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸，或表示

(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3R,4R)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸、

(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3S,4R)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸、

(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3R,4S)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸、或

(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3S,4S)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸。

例如，於一形態中，實施例7-3表示(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3 ξ ,4R)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-

苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸時，實施例7-4表示(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3 ξ ,4S)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸。於另一形態中，實施例7-3表示(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3 ξ ,4S)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸時，實施例7-4表示(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3 ξ ,4R)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸。

【0040】

作為業者應明瞭，與不對稱原子鍵結之取代基之立體組態以 ξ 表示之其他本發明化合物亦可作相同解釋。

本發明中，異構物包含其全部。例如烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、伸烷基(alkylene)、伸烯基(alkenylene)、伸炔基、亞烷基(alkylidene)、亞烯基(alkenylidene)包括直鏈者及支鏈者。進而，雙鍵、環、縮合環中之異構物(E體、Z體、順式體、反式體)、由不對稱碳之存在等而產生之異構物(R體、S體、 α 配置、 β 配置、鏡像異構物、非鏡像異構物)、具有旋光性之光學活性物質(D體、L體、d體、l體)、由層析分離而產生之極性體(高極性體、低極性體)、平衡化合物、旋轉異構物、其等之任意比率之混合物、消旋混合物、互變異構物均包含於本發明中。

又，本發明中之光學活性化合物不僅可為100%純粹者，亦可包含未達50%之其他光學異構物。

本發明中，本發明化合物之相關說明均包括通式(I)等表示之化合物、其鹽、其溶劑合物(例如水合物)、其N-氧化物或其共結晶、或者通式(I)等表示之化合物之鹽之溶劑合物(例如水合物)或其共結晶。

【0041】

通式(I)等表示之化合物可利用公知方法轉化為對應之鹽。鹽較佳為水溶性者。又，鹽較佳為藥學上容許之鹽。作為此種鹽，可例舉：鹼金屬(鋰、鉀、鈉等)之鹽、鹼土金屬(鈣、鎂等)之鹽；其他金屬(銀、鋅等)之鹽；銨鹽(四甲基銨鹽)；藥學上容許之有機胺(四甲基銨、膽鹼、三乙胺、甲基胺、二甲胺、乙基胺、二乙胺、環戊基胺、苄胺、苄乙胺、第三丁基胺、乙二胺、哌啶、哌啶、單乙醇胺、二乙醇胺、三(羥基甲基)胺基甲烷、N-苄基-2-苄乙胺、二甲基胺基乙醇(deanol)、2-(二乙基胺基)乙醇、1-(2-羥基乙基)吡咯啶、離胺酸、精胺酸、N-甲基-D-還原葡萄糖胺等)之鹽；酸加成物鹽(無機酸鹽(鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽等)，有機酸鹽(乙酸鹽、三氟乙酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、萘二磺酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖酸鹽等)等)等。

【0042】

通式(I)等表示之化合物或其鹽可以非溶劑合物之形態存在，亦可以與水、乙醇等藥學上容許之溶劑形成溶劑合物之形態存在。作為溶劑合物，較佳為低毒性且水溶性，更佳為水合物。通式(I)等表示之化合物或其鹽可利用公知方法轉化為溶劑合物。

通式(I)等表示之化合物之所謂N-氧化物，表示通式(I)等表示之化合物之氮原子經氧化者。又，通式(I)等表示之化合物之N-氧化物可進而成為上述鹼(土)金屬鹽、銨鹽、有機胺鹽、酸加成物鹽。

【0043】

通式(I)等表示之化合物或其鹽可以與適宜之共結晶形成劑形成共結晶之形態存在。作為共結晶，較佳為與藥學上容許之共結晶形成劑形成之藥學上容許者。典型而言，將利用兩種以上之不同分子間相互作用而形成之結晶定義為共結晶。又，共結晶亦可為中性分子與鹽之複合體。共結晶可利用公知方法，例如藉由熔融結晶化、或藉由自溶劑之再結晶、或藉由將所有成分一起物理粉碎而製備。作為適宜之共結晶形成劑，可例舉：有機酸(蘋果酸、琥珀酸、己二酸、葡萄糖酸、酒石酸、苯甲酸、4-羥基苯甲酸、3-羥基苯甲酸、菸鹼酸、異菸鹼酸等)；有機胺(咪唑、二乙醇胺、三乙醇胺、三(羥基甲基)胺基甲烷、N-苄基-苯乙胺、二甲基胺基乙醇、2-(二乙基胺基)乙醇、1-(2-羥基乙基)吡咯啉、4-(2-羥基乙基)咪啉、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、甘胺酸、組胺酸、脯胺酸等)；其他有機化合物(咖啡因、糖精等)等。

【0044】

通式(I)等表示之化合物之前藥意指於生物體內藉由因酵素或胃酸等引發之反應而轉化為通式(I)等表示之化合物之化合物。作為通式(I)等表示之化合物之前藥，例如於通式(I)等表示之化合物包含胺基之情形時，可例舉：該胺基被醯化、烷化、磷酸化之化合物(例如通式(I)等表示之化合物之胺基被二十烷醯化、丙胺醯化、戊基胺基羰化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰化、四氫呋喃化、吡咯啉基甲基化、特戊醯氧基甲基化、乙醯氧基甲基化、第三丁基化之化合物等)；於通式(I)等表示之化合物包含羥基之情形時，可例舉：該羥基被醯化、烷化、磷酸化、硼酸化之化合物(例如通式(I)等表示之化合物之羥基被乙醯化、棕櫚醯化、丙醯化、特戊醯化、琥珀醯化、反丁烯二醯化、丙胺醯化、二甲基

胺基甲基羰化之化合物等)；於通式(I)等表示之化合物包含羧基之情形時，可例舉：該羧基被酯化、醯胺化之化合物(例如通式(I)等表示之化合物之羧基被乙酯化、苯酯化、羧基甲酯化、二甲基胺基甲酯化、特戊醯氧基甲酯化、乙氧基羰氧基乙酯化、酞酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯化、環己氧基羰基乙酯化、甲基醯胺化之化合物等)等。該等化合物可藉由本身公知之方法製造。又，通式(I)等表示之化合物之前藥可為溶劑合物。又，通式(I)等表示之化合物之前藥亦可為如廣川書店1990年刊《醫藥品之開發》第7卷《分子設計》第163-198頁所記載之於生理條件下轉化為通式(I)等表示之化合物者。進而，通式(I)等表示之化合物亦可利用同位素(例如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、¹²⁵I等)等進行標記。

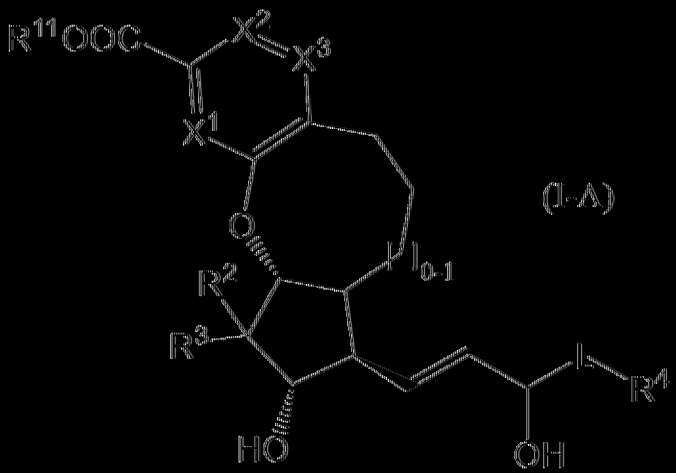
【0045】

[本發明化合物之製造方法]

本發明化合物可藉由將公知方法例如《綜合有機轉化：官能基製備指南(Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations)》第三版(Richard C. Larock, John Wiley&Sons Inc, 2018)中記載之方法、或實施例中揭示之方法等適當改良並組合使用而製造。

通式(I)表示之化合物中之通式(I-A)

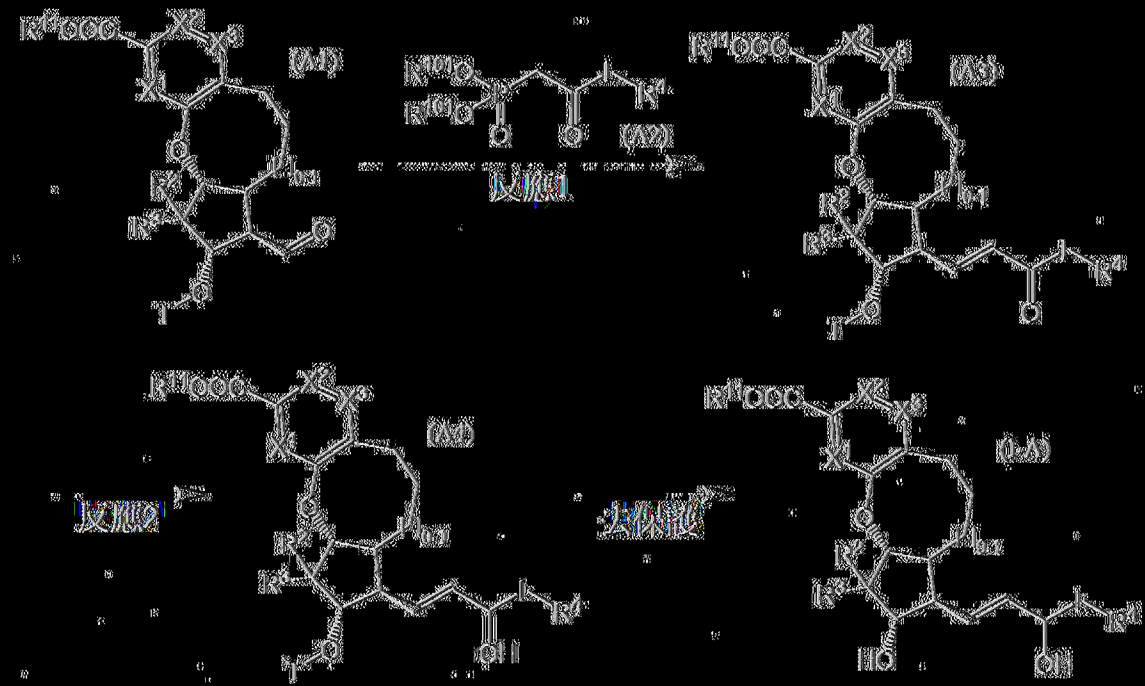
[化35]



(式中，全部符號表示與上述相同之含義)表示之化合物可藉由以下之反應步驟式1而製造。

[化36]

反應步驟式1



(式中，T表示經基之保護基，R¹⁰¹分別獨立表示C1～6烷基，其他符號表示與上述相同之含義)

[(0046)]

於反應步驟式1中，反應1是眾所周知的，例如藉由使通式(A1)表示之化合物與通式(A2)表示之化合物於有機溶劑(例如四氫呋喃(THF)、二氯

基甲醯胺(DMF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷、乙腈、乙醇、二氯甲烷等)中、或水中、或其混合液中，於鹼(例如氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、磷酸鉀、第三丁醇鉀、碳酸鉀、三級胺+氯化鋰等)之存在下，於-20～70°C之溫度下反應而進行。

於反應步驟式1中，反應2是眾所周知的，藉由使反應1中獲得之通式(A3)表示之化合物於有機溶劑(例如THF、DME、甲苯、二氯甲烷、二乙醚、二噁烷等)中，於氯化銻之存在下或非存在下，使用還原劑(例如硼氫化鈉、硼氫化鋅等)，於-20～50°C下反應而進行。又，於僅選擇性地製造一種立體異構物之情形時，使用不對稱還原劑(例如二異松莖基氯硼烷(diisopinocampheyl chloroborane)等)、或不對稱佐劑與還原劑之組合((R)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶與氫化硼-四氫呋喃錯合物或硼烷-二甲硫醚錯合物、(S)-(-)-聯萘酚與氫化鋁鋰等)，於-100～50°C之溫度下進行。

於反應步驟式1中，保護基之去保護反應是眾所周知的，可藉由以下之方法進行。例如可例舉：(1)利用鹼性水解之去保護反應、(2)酸性條件下之去保護反應、(3)利用氫解之去保護反應、(4)矽烷基之去保護反應、(5)使用金屬之去保護反應、(6)使用金屬錯合物之去保護反應等。

【0047】

具體說明該等方法：

(1)利用鹼性水解之去保護反應例如於有機溶劑(例如甲醇、四氫呋喃、二噁烷等)中，使用鹼金屬之氫氧化物(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等)、鹼土金屬之氫氧化物(例如氫氧化鋇、氫氧化鈣等)或碳酸鹽(例如碳酸鈉、碳酸鉀等)或其水溶液或該等之混合物，於0～40°C下進行。

(2)酸條件下之去保護反應例如於有機溶劑(例如二氯甲烷、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、甲醇、異丙醇、四氫呋喃、苯甲醚等)中，於有機酸(例如乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等)、或無機酸(例如鹽酸、硫酸等)或該等之混合物(例如氫溴酸/乙酸等)中，於2,2,2-三氟乙醇之存在下或非存在下，於0~100℃下進行。

(3)利用氫解之去保護反應例如於溶劑(例如醚系(例如四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙醚等)、醇系(例如甲醇、乙醇等)、苯系(例如苯、甲苯等)、酮系(例如丙酮、甲基乙基酮等)、腈系(例如乙腈等)、醯胺系(例如N,N-二甲基甲醯胺等)、水、乙酸乙酯、乙酸或該等兩個以上之混合溶劑等)中，於觸媒(例如鈀-碳、鈀黑、氫氧化鈀-碳、氧化鈀、雷氏鎳等)之存在下，於常壓或加壓下之氫氣氛圍下或甲酸銨存在下，於0~200℃下進行。

(4)矽烷基之去保護反應例如於能夠與水混合之有機溶劑(例如四氫呋喃、乙腈等)中，使用四丁基氟化銨，於0~40℃下進行。又，例如於有機酸(例如乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等)、或無機酸(例如鹽酸、硫酸等)或該等之混合物(例如氫溴酸/乙酸等)中，於-10~100℃下進行。

(5)使用金屬之去保護反應例如於酸性溶劑(例如乙酸、pH值4.2~7.2之緩衝液、或該等溶液與四氫呋喃等有機溶劑之混合液)中，於粉末鋅之存在下，視需要一面施加超音波一面於0~40℃下進行。

(6)使用金屬錯合物之去保護反應例如於有機溶劑(例如二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、乙酸乙酯、乙腈、二噁烷、乙醇等)、水或該等之混合溶劑中，於捕捉試劑(例如氫化三丁基錫、三乙基矽烷、達

米酮、咪啉、二乙胺、吡咯啉等)、有機酸(例如乙酸、甲酸、2-乙基己酸等)及/或有機酸鹽(例如2-乙基己酸鈉、2-乙基己酸鉀等)之存在下，於膦系試劑(例如三苯基膦等)之存在下或非存在下，使用金屬錯合物(例如四(三苯基膦)鈮(0)、二氯化雙(三苯基膦)鈮(II)、乙酸鈮(II)、氯化三(三苯基膦)銻(I)等)，於0~40℃下進行。

又，除上述以外，亦可藉由例如T.W.Greene, 《有機合成中之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)》，Wiley, New York, 2014所記載之方法進行去保護反應。

【0048】

作為羥基之保護基(包括反應步驟式1中記載之T)，例如可例舉：甲基、三苯甲基、甲氧基甲基(MOM)、1-乙氧基乙基(EE)、甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2-四氫吡喃基(THP)、三甲基矽烷基(TMS)、三乙基矽烷基(TES)、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、乙醯基(Ac)、特戊醯基、苯甲醯基、對苯基苯甲醯基、苄基(Bn)、對甲氧基苄基、烯丙氧基羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)等。

作為胺基之保護基，例如可例舉：苄氧基羰基、第三丁氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、1-甲基-1-(4-聯苯基)乙氧基羰基(Bpoc)、三氟乙醯基、9-芴基甲氧基羰基、苄基(Bn)、對甲氧基苄基、苄氧基甲基(BOM)、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEM)等。

作為羥基之保護基，較佳為2-四氫吡喃基(THP)、或第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)。

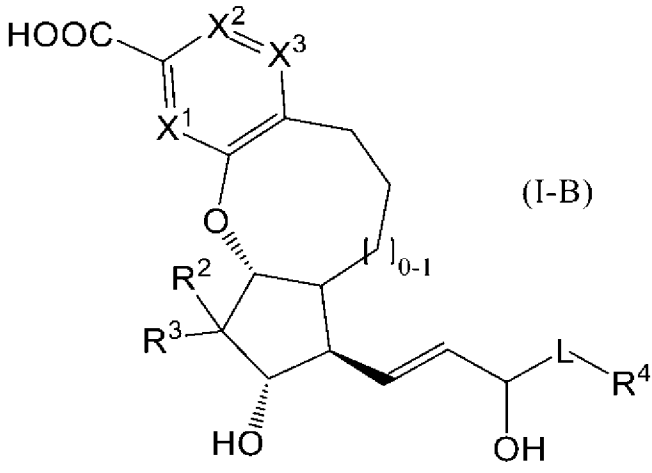
作為羥基之保護基，除上述以外，只要為能夠容易地且選擇性地脫

離之基，則無特別限定。例如可使用T.W.Greene, 《有機合成中之保護基》，Wiley, New York, 2014所記載者。

【0049】

通式(I)表示之化合物中之通式(I-B)

[化37]



(式中，全部符號表示與上述相同之含義)表示之化合物可藉由對通式(I-A)表示之化合物進行水解反應而製造。

該水解反應(羧基之去保護反應)是眾所周知的，例如可例舉上述鹼性水解等。

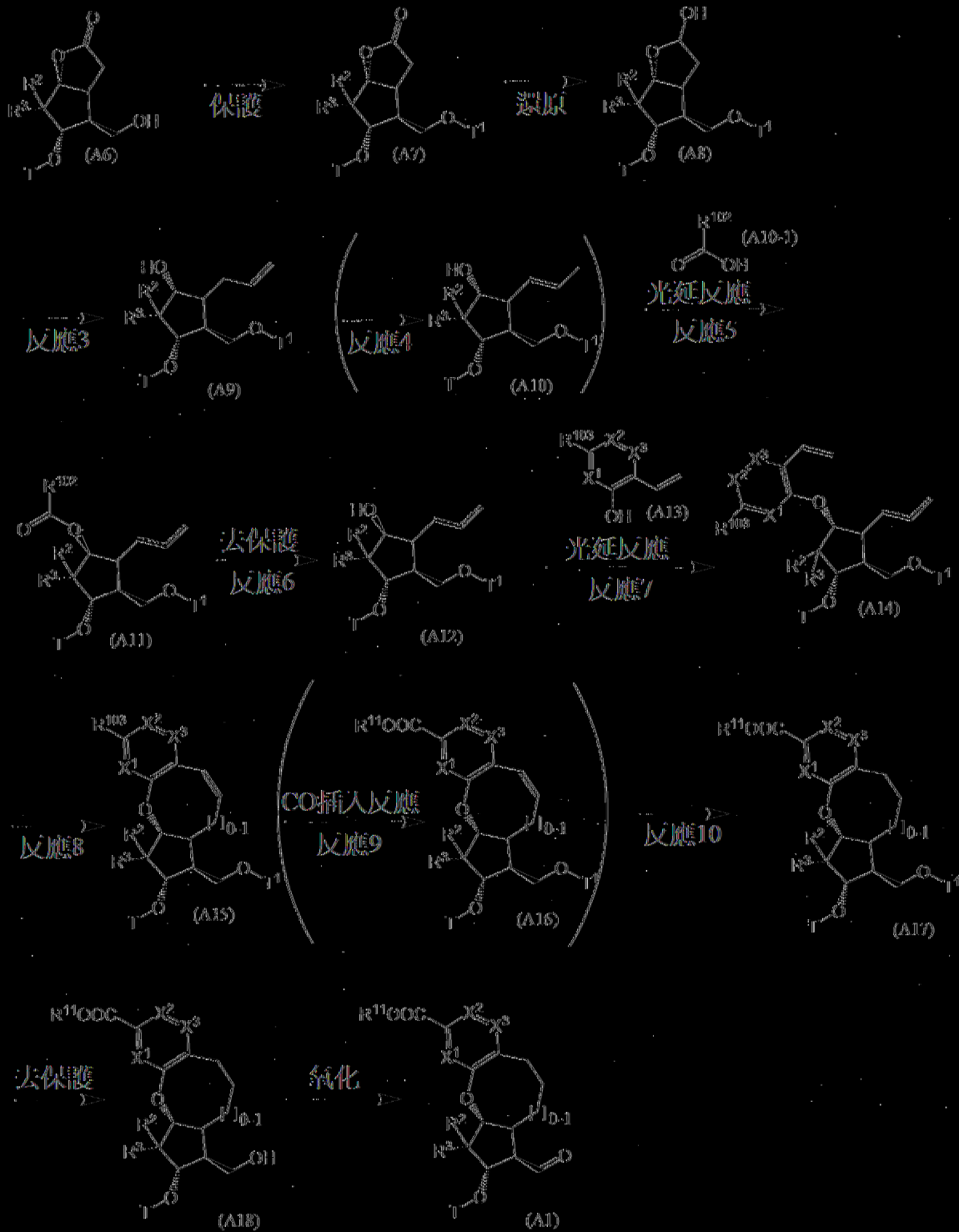
進而，視需要亦可於該反應後利用公知之方法進行轉化為目標鹽或其溶劑合物(例如水合物)之操作。

【0050】

反應步驟式1中之通式(A1)表示之化合物可藉由以下之反應步驟式2而製造。

[化38]

反應步驟式2.



(式中， T^1 表示羥基之保護基， R^{102} 表示氫原子、苯基、或經取代之苯基(例如4-氟苯基等)， R^{103} 表示鹵素原子或 $COOR^{11}$ ，其他符號表示與上述相同之含義。 T^1 所表示之羥基之保護基與上述保護基 T 之說明相同)

[(0051)]

反應步驟式2中，通式(A7)表示之化合物可藉由對通式(A6)表示之化合物進行保護反應而製造。例如於有機溶劑(例如DMF等)中，使用鹼(例如咪唑等)，使用矽烷化合物(例如氯化三甲基矽烷(TESCl)、氯化第三丁基二甲基矽烷(TBSCl)、氯化第三丁基二苯基矽烷(TBDPSCl)等)，於-100～50℃之溫度下進行。

反應步驟式2中，通式(A8)表示之化合物可藉由對通式(A7)表示之化合物進行還原反應而製造。例如於有機溶劑(例如甲苯、乙醇、四氫呋喃、己烷等)中，使用還原劑(例如氫化二異丁基鋁(DIBAL)、氫化鋁鋰等)，於-78～80℃下進行。

【0052】

反應步驟式2中，反應3是眾所周知的，例如於有機溶劑(例如無水甲苯、二甲氧基乙烷、四氫呋喃等)中，於鹼(例如六甲基二矽氮烷鋰(LHMDS)、二異丙基醯胺鋰(LDA)、丁基鋰、第三丁醇鉀、氫化鈉等)之存在下，使用維蒂希(Wittig)試劑(例如溴化甲基三苯基磷等)，於-78～50℃之溫度下進行。

反應步驟式2中，反應4是眾所周知的，例如於有機溶劑(例如無水甲苯、苯、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、甲醇等)中，使用鈣觸媒(例如羰基氯三(三苯基膦)鈣(II)、複分解觸媒等)或鈷觸媒(例如Jacobsen觸媒等)，於20～100℃之溫度下進行。

反應步驟式2中，反應5及反應7之光延反應是眾所周知的，例如藉由在有機溶劑(例如二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃、乙腈、苯、甲苯)中，於(1)偶氮化合物(例如偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二異丙酯、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)、1,1'-偶氮雙(N,N-二甲基甲醯胺))及膦

化合物(例如三苯基膦、三丁基膦、三甲基膦、聚合物負載之三苯基膦(PS-TPP))之存在下、或於(2)偶極體(ylide)化合物(氰基亞甲基三丁基磷烷、氰基亞甲基三甲基磷烷)之存在下，於0~100℃下反應而進行。

反應步驟式2中，反應6是眾所周知的，例如於有機溶劑(甲醇、四氫呋喃、二噁烷等)中，使用鹼金屬之氫氧化物(氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等)、鹼土金屬之氫氧化物(氫氧化鋇、氫氧化鈣等)或碳酸鹽(碳酸鈉、碳酸鉀等)或其水溶液或該等之混合物，於0~100℃之溫度下進行。

【0053】

反應步驟式2中，反應8是眾所周知的，例如於有機溶劑(例如甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷等)中，使用複分解觸媒(例如2,6-二異丙基苯基醯亞胺亞新苯基(neophylidene)雙(第三丁醇)鉬(VI)、2,6-二異丙基苯基醯亞胺亞新苯基雙(六氟第三丁醇)鉬(VI)等)，於20~80℃之溫度下進行。

反應步驟式2中，反應9是眾所周知的，例如於有機溶劑(例如甲苯、THF、DMF等)中，於親核劑(例如醇等)及鈀觸媒(例如雙(三(第三丁基膦))鈀($\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$)、四(三苯基膦)鈀($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、二氯化雙(三苯基膦)鈀($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)等)之存在下，於一氧化碳氣流下，於50~100℃之溫度下進行。

反應步驟式2中，反應10是眾所周知的，(1)藉由使用金屬觸媒(例如鈀碳、氧化鈀、銻-氧化鋁、雷氏鎳、威爾金森(Wilkinson)錯合物、鈦觸媒、銨觸媒等)，於有機溶劑(例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、二氯乙烷等)中，例如使用氫氣，於0℃~80℃下、大氣壓或高壓下反應而進行；或者

(2)藉由使用還原劑(例如硼氫化鈉等)，於有機溶劑中(例如甲醇、乙

醇等)，於作為添加劑之氯化銻等之存在下或非存在下，於-40～80℃下反應而進行。

【0054】

反應步驟式2中，通式(A18)表示之化合物可藉由對通式(A17)表示之化合物進行上述去保護反應而製造。

反應步驟式2中，通式(A1)表示之化合物可藉由對通式(A18)表示之化合物進行氧化反應而製造。作為氧化反應，例如可例舉：

- (1)採用DMSO氧化(例如斯文(Swern)氧化)之方法；
- (2)使用戴斯-馬丁(Dess-Martin)試劑之方法；
- (3)使用TEMPO(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物)試劑之方法等。

【0055】

作為一例，具體說明採用DMSO氧化之方法，例如藉由在有機溶劑(例如氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯等)中，於活化劑(例如草醯氯、乙酸酐、吡啶-三氧化硫錯合物等)、及氧化劑(例如二甲基亞砷(DMSO)等)之存在下，與醇化合物反應，進而與三級胺(例如三乙胺、N,N-二異丙基乙基胺、N-甲基咪啉、N-乙基哌啶、二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯等)於-78～40℃下反應而進行。

本說明書中之各反應中，對於具有手性中心之化合物，可利用常規方法(例如使用光學拆分柱之方法)進行光學拆分，分取所需之光學異構物。

反應步驟式2中，根據所欲得到之化合物或所使用之中間物，反應4及/或反應9可適當省略。

【0056】

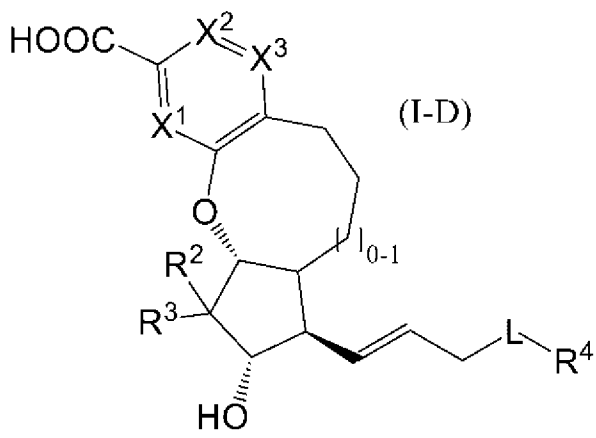
基甲醯胺(DMF)、二甲氧基乙烷(DME)、甲苯等)中，於鹼(例如雙(三甲基矽烷)胺基鉀、二異丙基醯胺鋰、丁基鋰等)之存在下，於-100~-20℃之溫度下反應而進行

反應步驟式3中，保護基之去保護反應是眾所周知的，可利用上述去保護反應之方法進行。

【0057】

通式(I)表示之化合物中之通式(I-D)

[化41]



(式中，全部符號表示與上述相同之含義)表示之化合物可藉由對通式(I-C)表示之化合物進行水解反應而製造。

該水解反應(羧基之去保護反應)是眾所周知的，例如可例舉上述鹼性水解等。

進而，視需要亦可於該反應後利用公知方法進行轉化為目標鹽之操作。

【0058】

本說明書中之各反應中，用作起始原料之化合物例如通式(A2)、通式(A6)、通式(A10-1)、通式(A13)、通式(A19)表示之化合物是眾所周知的，或可利用公知方法容易地製造。

本說明書中之各反應中，如業者所知，伴隨加熱之反應可採用水浴、油浴、砂浴或微波而進行。

本說明書中之各反應中，可適當使用擔載於高分子聚合物(例如聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、聚丙烯、聚乙二醇等)之固相載體試劑。

本說明書中之各反應中，反應產物可藉由常用純化方法，例如常壓下或減壓下之蒸餾、使用矽膠或矽酸鎂之高效液相層析、薄層層析、離子交換樹脂、清除樹脂或管柱層析或清洗、再結晶等方法進行純化。純化可對於每個反應進行，亦可於若干個反應結束後進行。

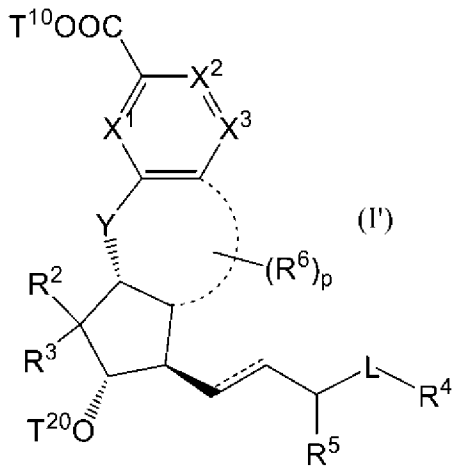
【0059】

作為本發明化合物之製造方法之具體形態，亦可例舉以下者。

一種製造通式(I)表示之化合物或其鹽之方法，該製造方法包括如下步驟：

對通式(I')

[化42]



[式中，

T¹⁰為氫原子或R¹¹，T²⁰為氫原子或羥基之保護基，T¹⁰及T²⁰不會同時為氫原子，其他符號表示與通式(I)中之定義相同之含義]

表示之化合物進行水解反應及/或去保護反應。

關於 T^{20} 所表示之羥基之保護基，與上述保護基 T 之說明相同。

T^{10} 為 R^{11} 之情形時之水解反應(羧基之去保護反應)是眾所周知的，例如可例舉鹼性水解等。

T^{20} 為羥基之保護基之情形時，該去保護反應可藉由公知方法進行。例如可例舉：(1)利用鹼性水解之去保護反應、(2)酸性條件下之去保護反應、(3)利用氫解之去保護反應、(4)矽烷基之去保護反應、(5)使用金屬之去保護反應、(6)使用金屬錯合物之去保護反應等。詳見上文。

進而，視需要亦可於該等反應後利用公知方法進行轉化為目標鹽之操作。

上述製造方法中，水解反應亦可為

(A)對通式(I')(T^{10} 為 R^{11} 、 T^{20} 為氫原子)表示之化合物進行水解反應之步驟，於該情形時，可製造通式(I)之化合物(R^1 為 $COOH$ 、 Z 為 CHR^{10} 、 R^{10} 為羥基)或其鹽。

【0060】

[毒性]

本發明化合物之毒性充分較低，可作為醫藥品安全地使用。

【0061】

[應用於醫藥品]

本發明化合物可用作具有EP3激動活性之EP3激動劑。

本發明化合物由於具有EP3激動活性，故而認為可用於腎疾病(例如慢性腎病或急性腎損傷)、心肌梗塞、排尿障礙、青光眼等疾病之治療及/或預防。

本發明化合物例如可用於腎疾病之治療及/或預防。腎疾病之一形態為慢性腎病及急性腎損傷。

於較佳之實施形態中，作為慢性腎病，例如：基於生活習慣病之慢性腎病、慢性腎小球腎炎、腎病症候群、遺傳性腎疾病。其中，作為基於生活習慣病之慢性腎病，可例舉：糖尿病性腎病、腎硬化症。作為慢性腎小球腎炎，可例舉：IgA腎病、GBM腎炎、ANCA相關腎炎、腎小球系膜增生性腎炎、狼瘡性腎炎。作為腎病症候群，可例舉：微小病變型腎病症候群、局灶節段性腎小球硬化症、膜性腎病。作為遺傳性腎疾病，可例舉：Alport症候群、多囊腎。作為多囊腎，例如可例舉：常染色體顯性多囊腎、常染色體隱性多囊腎。

【0062】

作為慢性腎病之另一實施形態，例如可例舉：腎衰竭及/或腎功能不全之慢性症狀、腎低灌流、高血壓性腎硬化症、免疫腎損傷、腎盂腎炎。

作為慢性腎病之另一實施形態，例如可例舉：腎臟部分切除後強制利尿介導之脫水、惡性高血壓伴發非管理血壓上升、尿路梗阻及腎小球參與伴發感染症及澱粉樣變性及全身性疾病例如風濕免疫全身性障礙等例如紅斑狼瘡中之慢性腎功能不全、以及腎動脈狹窄、腎動脈血栓症、腎靜脈血栓症、鎮痛藥腎病及腎小管酸中毒、X射線造影劑誘發性及藥劑誘發性之慢性間質性腎損傷、新陳代謝症候群及脂質異常症引起之慢性腎功能不全。

於較佳之實施形態中，慢性腎病包括由慢性腎病引發之病理學症狀或疾病。作為由慢性腎病引發之病理學症狀或疾病，例如可例舉：梗阻性尿路障礙、腎小管間質性障礙、腎小球性及腎小管性蛋白尿症、腎浮腫、

血尿、異常減少之肌酸酐及/或水排泄、異常上升之尿素、氮、鉀及/或肌酸酐之血中濃度、腎臟酵素例如麩醯胺酸合成酶之活性變化、尿莫耳滲透壓濃度或尿量之變化、微量白蛋白尿之增加、顯性白蛋白尿、腎小球及小動脈之病變、腎小管擴張、高磷血症。

於較佳之實施形態中，作為急性腎損傷，例如：缺血再灌注損傷伴發急性腎損傷、藥劑性(抗菌藥、抗癌劑等)腎損傷。其中，作為缺血再灌注損傷伴發急性腎損傷，可例舉：心臟外科手術或肝臟外科手術或肺外科手術等臟器外科手術伴發急性腎損傷、敗血症伴發急性腎損傷、腎移植伴發急性腎損傷、橫紋肌溶解症伴發急性腎損傷、造影劑腎病。

作為急性腎損傷之另一實施形態，例如可例舉：腎臟部分切除、強制利尿介導之脫水、惡性高血壓伴發非管理血壓上升、尿路梗阻及腎小球參與伴發感染症及澱粉樣變性及全身性疾病例如風濕免疫全身性疾病等例如紅斑狼瘡中之者、腎動脈血栓症、腎靜脈血栓症、鎮痛藥腎病及腎小管酸中毒、以及X射線造影劑誘發性及藥物誘發性之急性間質性腎損傷。

作為使用本發明化合物進行治療及/或預防之腎疾病，可較佳地例舉：糖尿病性腎病、IgA腎病、Alport症候群、常染色體顯性多囊腎。

【0063】

本發明化合物為了

- 1)補充及/或增強該化合物之預防及/或治療效果、
- 2)改善該化合物之動態・吸收、降低投予量、及/或
- 3)減輕該化合物之副作用，

亦可與其他藥劑組合，作為併用劑投予。

本發明化合物與其他藥物之併用劑可以於一個製劑中調配兩種成分

之調配劑之形態投予，又，亦可採用製成分開之製劑而投予之形態。於該製成分開之製劑而投予之情形時，包括同時投予及利用時間差之投予。又，利用時間差之投予可先投予本發明化合物，後投予其他藥物，亦可先投予其他藥物，後投予本發明化合物。各自之投予方法可相同亦可不同。

藉由上述併用劑而發揮治療及/或預防效果之疾病並無特別限定，只要為補充及/或增強本發明化合物之治療及/或預防效果之疾病即可。

又，作為與本發明化合物組合之併用劑，不僅包括迄今為止已發現者，亦包括今後所發現者。

【0064】

於本發明中，醫藥組合物含有本發明化合物及任意之藥學上容許之載體。用於上述疾病之預防及/或治療之目的時，含有本發明化合物之醫藥組合物通常係將作為有效成分之本發明化合物與各種添加劑或溶劑等藥學上容許之載體一起製成製劑後，全身或局部地以經口或非經口之形式投予。此處，所謂藥學上容許之載體，意指醫藥品製劑中常用之有效成分以外之物質。藥學上容許之載體較佳為於該製劑之投予量下不顯示藥理作用、無害、且無損有效成分之治療效果者。又，藥學上容許之載體亦可基於提高有效成分及製劑之有用性、易於製劑化、謀求品質穩定、或提昇使用性等目的而使用。具體而言，根據目的適當選擇如藥事日報社2000年刊《醫藥品添加物辭典》(日本醫藥品添加劑協會編集)等中記載之物質即可。

【0065】

基於上述目的使用本發明化合物或本發明化合物與其他藥劑之併用劑時，通常全身或局部地以經口或非經口之形式投予。投予量根據年齡、

體重、症狀、治療效果、投予方法、處理時間等而異，通常情況下，成人每人每次於1 ng至1000 mg之範圍內每天經口投予一次至數次、或者成人每人每次於0.1 ng至10 mg之範圍內每天非經口投予一次至數次、或每天靜脈內持續投予1小時至24小時。當然，如上所述，投予量根據各條件而變動，故亦有比上述投予量少之量即足夠之情況，又，亦有需要超出範圍投予之情況。

【0066】

作為經口劑，例如可例舉：內服用液劑(例如酏劑、糖漿劑、藥劑上容許之水劑、懸浮劑、乳劑)、內服用固形劑(例如錠劑(包括舌下錠、口腔內崩解錠)、丸劑、膠囊劑(包括硬膠囊、軟膠囊、明膠膠囊、微膠囊)、散劑、顆粒劑、口含劑)等。作為非經口劑，例如可例舉：液劑(例如注射劑(玻璃體內注射劑、皮下注射劑、靜脈內注射劑、肌肉內注射劑、腹腔內注射劑、點滴劑等)、滴眼劑(例如水性滴眼劑(水性滴眼液、水性懸浮滴眼液、黏性滴眼液、可溶滴眼液等)、非水性滴眼劑(非水性滴眼液、非水性懸浮滴眼液等))等)、外用劑(例如軟膏(眼膏等))、滴耳劑等。該等製劑可為速釋性製劑、緩釋性製劑等釋控劑。該等製劑可藉由公知方法，例如日本藥局方所記載之方法等製造。

作為經口劑之內服用液劑例如藉由使有效成分於常用之稀釋劑(例如純化水、乙醇或該等之混合液等)中溶解、懸浮或乳化而製造。進而，該液劑亦可含有濕潤劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、保存劑、緩衝劑等。

作為經口劑之內服用固形劑例如將有效成分與賦形劑(例如乳糖、甘露醇、葡萄糖、微結晶纖維素、澱粉等)、結合劑(例如羥丙基纖維素、聚

乙烯吡咯啉酮、矽酸鋁鎂等)、崩解劑(例如纖維素乙醇酸鈣等)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂等)、穩定劑、溶解助劑(麩胺酸、天冬胺酸等)等混合，按照常規方法進行製劑化。又，視需要可利用包衣劑(例如白糖、明膠、羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素鄰苯二甲酸酯等)被覆，又，亦可由2個以上之層被覆。

【0067】

作為非經口劑之外用劑係根據公知方法或常用處方而製造。例如軟膏劑係使有效成分研和於或熔融於基劑中而製造。軟膏基劑選自公知或常用者。例如可將選自如下者單獨或混合兩種以上使用：高級脂肪酸或高級脂肪酸酯(例如己二酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、己二酸酯、肉豆蔻酸酯、棕櫚酸酯、硬脂酸酯、油酸酯等)、蠟類(例如蜂蠟、鯨蠟、地蠟等)、界面活性劑(例如聚氧乙烯烷基醚磷酸酯等)、高級醇(例如鯨蠟醇、硬脂醇、鯨蠟硬脂醇等)、矽油(例如二甲基聚矽氧烷等)、烴類(例如親水凡士林、白色凡士林、純化羊毛脂、液態石蠟等)、二醇類(例如乙二醇、二乙二醇、丙二醇、聚乙二醇(polyethylene glycol)、聚乙二醇(macrogol)等)、植物油(例如蓖麻油、橄欖油、芝麻油、松節油等)、動物油(例如貂油、蛋黃油、角鯊烷、角鯊烯等)、水、吸收促進劑、防斑疹劑。進而亦可含有保濕劑、保存劑、穩定劑、抗氧化劑、香味劑等。

作為非經口劑之注射劑包括溶解或懸浮於溶液、懸浮液、乳濁液及用時溶劑中而使用之固形注射劑。注射劑例如係使有效成分於溶劑中溶解、懸浮或乳化而使用。作為溶劑，例如可使用注射用蒸餾水、生理鹽水、植物油、丙二醇、聚乙二醇、乙醇之類的醇類等及該等之組合。進而，該注射劑亦可含有穩定劑、溶解助劑(例如麩胺酸、天冬胺酸、聚山

梨醇酯80(註冊商標)等)、懸浮劑、乳化劑、鎮痛劑、緩衝劑、保存劑、抗氧化劑、等張劑、pH調節劑、賦形劑等。將該等於最終步驟中殺菌或採用無菌操作法製造。又，亦可製造無菌之固形劑，例如冷凍乾燥品，於其使用前溶解於無菌化或無菌之注射用蒸餾水或其他溶劑中而使用。

[實施例]

【0068】

以下，藉由實施例對本發明進行具體說明，但本發明並不限定於該等。

利用層析法分離之處及TLC(Thin layer chromatography，薄層層析法)所示之括號內之溶劑表示所使用之溶離溶劑或展開溶劑，比率表示體積比。

以下之實施例中之LC/MS分析時採用之條件如下所示。管柱：YMC Triart C18、2.0 mm×30 mm、1.9 μm；流量：1.0 mL/min；溫度：30℃；流動相A：0.1%TFA(三氟乙酸)水溶液；流動相B：0.1%TFA乙腈溶液；梯度(記載流動相A：流動相B之比率)：0～0.10分鐘(95：5)、0.10～1.20分鐘(95：5至5：95)、1.20～1.50分鐘(5：95)。

NMR之處所示之括號內表示測定所使用之溶劑。

本說明書中所使用之化合物名一般為使用依照IUPAC(International Union of Pure and Applied Chemistry，國際純化學暨應用化學聯合會)之規則進行命名之電腦程式、Advanced Chemistry Development公司之ACD/Name(註冊商標)、或依據IUPAC命名法命名者。

【0069】

參考例1：(1R,2R,3S,4R)-3-([二甲基(2-甲基-2-丙烷基(propanyl))矽烷

基]氧基}甲基)-2-(1-丙烯-1-基)-4-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)環戊基甲酸酯
於(1S,2R,3S,4R)-3-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-2-丙-1-烯-4-四氫哌喃-2-基氧基-2-環戊醇(CAS編號：1262874-63-4，7.2 g)之四氫呋喃(以下稱為THF)(5.8 mL)溶液中添加三苯基膦(10 g)與甲酸(1.5 mL)，冷卻至-30℃。於反應溶液中添加偶氮二羧酸二乙酯(18 mL)，於冰浴冷卻下攪拌3小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液、水、及飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=97：3→90：10)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(7.7 g)。

TLC：Rf 0.85(己烷：乙酸乙酯=2：1)。

【0070】

參考例2：(1R,2R,3S,4R)-3-([二甲基(2-甲基-2-丙烷基)矽烷基]氧基}甲基)-2-(1-丙烯-1-基)-4-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)環戊醇

於參考例1所製造之化合物(7.7 g)之乙醇(50 mL)溶液中添加碳酸鉀(2.67 g)，於室溫下攪拌1小時。對反應混合物添加乙酸乙酯，進行過濾後，用乙酸乙酯洗淨。減壓濃縮所獲得之濾液後，利用乙酸乙酯稀釋，添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=95：5→85：15)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(6.0 g)。

TLC：Rf 0.60(己烷：乙酸乙酯=2：1)。

【0071】

參考例3：3-溴-2-氟-6-乙烯基苯酚

於甲基三苯基溴化磷(2.45 g)之THF(12 mL)溶液中，於0℃下添加第三丁醇鉀(666 mg)，於室溫下攪拌1小時。冷卻至0℃，添加4-溴-3-氟-2-羥基-苯甲醛(CAS編號：1427373-29-2，1.0 g)之THF(15 mL)溶液，於0℃下攪拌1小時。對反應混合物添加1N鹽酸水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：0→85：15)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(1.1 g)。

TLC：Rf 0.44(己烷：乙酸乙酯=6：4)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.10, 7.03, 6.91, 5.82, 5.47, 5.38.

【0072】

參考例4：{[(1S,2R,3S,5R)-3-(3-溴-2-氟-6-乙基苯氧基)-2-(1-丙烯-1-基)-5-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)環戊基]甲氧基}(二甲基)(2-甲基-2-丙烷基)矽烷

於參考例2所製造之化合物(1.7 g)、及參考例3所製造之化合物(1.0 g)之THF(17 mL)溶液中添加三苯基磷(1.7 g)，於冰浴下冷卻。於反應溶液中添加偶氮二羧酸二乙酯(2.9 mL)，於室溫下攪拌3小時。將反應溶液減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：0→90：10)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(2.39 g)。

TLC：Rf 0.79(己烷：乙酸乙酯=9：1)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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】

參考例5：{[(1S,2R,3aS,10aR)-6-溴-5-氟-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-2,3,3a,10a-四氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-1-基]甲氧基}(二甲基)(2-甲基-2-丙烷基)矽烷

將參考例4所製造之化合物(2.39 g)之甲苯(83.7 mL)溶液於氮氣流下、100℃下攪拌30分鐘。降溫至80℃後，添加三環己基膦[1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)咪唑-2-亞基][3-苯基-1H-茛-1-亞基]二氯化鈦(II)(397 mg)，將反應溶液於80℃下攪拌100分鐘。將反應溶液減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：0→90：10)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(2.21 g)。

TLC：R_f 0.64(己烷：乙酸乙酯=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】

參考例6：(1S,2R,3aS,10aR)-1-([二甲基(2-甲基-2-丙烷基)矽烷基]氧基)甲基)-5-氟-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-2,3,3a,10a-四氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

於參考例5所製造之化合物(2.06 g)之乙醇(12.4 mL)/二甲基甲醯胺(以下稱為DMF)(6.18 mL)溶液中添加二異丙基胺(1.69 mL)。於氮氣流下，添加[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷加成物(319mg)，於一氧化碳氣流下、90℃下攪拌19小時。將反應溶液降溫至室溫，注入至經冷卻之飽和氯化銨水溶液中後，利用乙酸乙酯/正己烷混合

溶液進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=95：5→75：25)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(1.65 g)。

TLC：Rf 0.43(己烷：乙酸乙酯=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】

參考例7：(1S,2R,3aS,10aR)-1-([二甲基(2-甲基-2-丙烷基)矽烷基]氧基)甲基)-5-氟-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸乙酯

於參考例6所製造之化合物(1.65 g)之乙醇(25.1 mL)溶液中添加10% 鈹碳(165 mg)，於氫氣流下、於室溫下攪拌3小時。將反應溶液用乙酸乙酯稀釋後，進行過濾，減壓濃縮濾液。所獲得之粗產物不進行其後之純化而供於下一反應。

TLC：Rf 0.87(己烷：乙酸乙酯=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】

參考例8：(1S,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-(羥基甲基)-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸乙酯

於參考例7所製造之粗產物之THF(11.6 mL)溶液中，於室溫下添加四

丁基氟化銨之1M THF溶液(4.8 mL)，於室溫下徹夜攪拌。於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=40：60→0：100)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(1.20 g)。

TLC：Rf 0.36(己烷：乙酸乙酯=4：6)；

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例9：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-甲醯基-2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸乙酯

於參考例8所製造之化合物(500 mg)之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加二甲基亞砷(以下稱為DMSO)(1 mL)與三乙胺(854 μL)，將反應溶液冷卻至0℃。於反應溶液中添加三氧化硫-吡啶複合體(584 mg)，於室溫下攪拌2小時。於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鎂乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=3：1)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(446 mg)。

TLC：Rf 0.40(己烷：乙酸乙酯=2：1)；

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例10：(2S)-2-(2,4-二氟苯基)丙酸甲酯

於(2S)-2-(2,4-二氟苯基)丙酸(CAS編號：1630485-27-6，6.50 g)之甲醇(100 mL)溶液中，於0℃下滴加2M三甲基矽烷基重氮甲烷之正己烷溶液(82.3 mL)。將反應混合液於0℃下攪拌1小時，其後，於室溫下攪拌30分鐘。於反應混合液中添加乙酸後，減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：0→83：17)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(6.08 g)。

TLC：R_f 0.50(己烷：乙酸乙酯=5：1)；

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

【0079】

參考例11：[(3S)-3-(2,4-二氟苯基)-2-側氧基丁基]磷酸二甲酯

於甲基磷酸二甲酯(7.85 g)之THF(50 mL)溶液中，於-60℃下滴加正丁基鋰之1.55M正己烷溶液(38.9 mL)，於-78℃下攪拌1小時。於反應混合液中，於-78℃下滴加參考例10所製造之化合物(6.05 g)之THF(50 mL)溶液，攪拌2小時。於反應混合液中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=50：50→0：100)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(4.74 g)。

TLC：R_f 0.41(乙酸乙酯)；

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】

參考例12：(4S)-4-苄基-3-[(2R)-2-(2,4-二氟苯基)丙醯基]-1,3-噁唑啉-2-酮

於2-(2,4-二氟苯基)丙酸(CAS編號：1250572-63-4，1 g)之二氯甲烷(17.7 mL)溶液中添加(4S)-4-苄基噁唑啉-2-酮(CAS編號：180917-48-0，1.43 g)。進而，於0℃下添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽(1.54 g)、4-二甲基胺基吡啶(131 mg)、三乙胺(1.5 mL)，於室溫下徹夜攪拌。於反應混合液中添加1N鹽酸水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=90：10→65：35)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(1.13 g，高極性體)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

參考例13：(2R)-2-(2,4-二氟苯基)丙酸

於參考例12所製造之化合物(1.13 g)之THF(15 mL)溶液中，於0℃下添加30%過氧化氫水溶液(2.8 mL)、氫氧化鋰(157 mg)之水溶液(10 mL)，於室溫下攪拌3小時。於反應混合液中添加飽和硫代硫酸鈉水溶液後，添加1N鹽酸水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鎂乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=80：20→60：40)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(861 mg)。

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

【0082】

參考例14：[(3R)-3-(2,4-二氟苯基)-2-側氧基丁基]膦酸二甲酯

使用參考例13所製造之化合物(610 mg)代替(2S)-2-(2,4-二氟苯基)丙酸，付諸與參考例10→參考例11相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(614 mg)。

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

【0083】

參考例15：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,4S)-4-(2,4-二氟苯基)-3-側氧基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸乙酯

於參考例9所製造之化合物(80 mg)之THF(1 mL)溶液中添加參考例11所製造之化合物(115 mg)、氯化鋰(18 mg)、三乙胺(60 μL)，於室溫下徹夜攪拌。於反應混合液中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=10：1→75：25)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(117 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

參考例16：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,4S)-4-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸乙酯

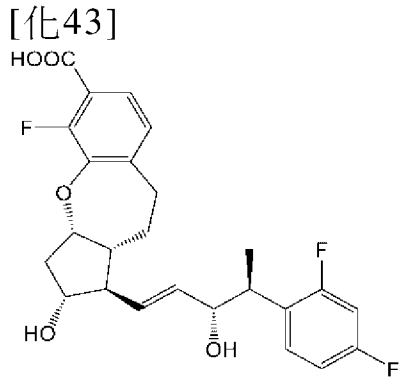
於參考例15所製造之化合物(117 mg)之甲醇(2 mL)溶液中，於0℃下添加對甲苯磺酸一水合物(8 mg)，於室溫下攪拌1小時。於反應混合液中添加三乙胺(14 μ L)，於室溫下攪拌5分鐘後，於0℃下添加氯化銻(151 mg)、硼氫化鈉(Sodium tetrahydridoborate)(19 mg)，於室溫下攪拌1小時。將反應混合液濃縮，添加1N鹽酸水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(ISCO公司製造之Gold High Performance Silica，己烷：乙酸乙酯=60：40→55：45)純化所獲得之殘渣，獲得包含兩種非鏡像異構物之混合物。

TLC：Rf 0.45、0.40(己烷：乙酸乙酯=2：3)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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】

實施例1：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3R,4S)-4-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



使參考例16所製造之非鏡像異構物混合物溶解於二甲氧基乙烷(0.5

mL)/甲醇(1 mL)，於室溫下添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，將反應混合物於室溫下攪拌15小時。將反應混合物減壓濃縮後，添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鎂乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。對於所獲得之殘渣，使用SFC柱(CHIRALPAK ID，CO₂：甲醇＝82：18)分離兩種非鏡像異構物，得到高極性體(17.5 mg)。再者，藉由單晶X射線確定立體組態。

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

參考例17：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,4R)-4-(2,4-二氟苯基)-3-側氧基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸乙酯

於參考例9所製造之化合物(80 mg)之THF(1 mL)溶液中添加參考例14所製造之化合物(115 mg)、氯化鋰(18 mg)、三乙胺(60 μL)，於室溫下徹夜攪拌。於反應混合液中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯＝10：1→75：25)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(103 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例18：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4R)-4-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

於參考例17所製造之化合物(103 mg)之甲醇(2 mL)溶液中，於0℃下添加對甲苯磺酸一水合物(7 mg)，於室溫下攪拌1小時。於反應混合液中添加三乙胺(13 μL)，於室溫下攪拌5分鐘後，於0℃下添加氯化銻(133 mg)、硼氫化鈉(17 mg)，於室溫下攪拌1小時。將反應混合液減壓濃縮，添加1N鹽酸水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(ISCO公司製造之Gold High Performance Silica，己烷：乙酸乙酯=60：40→55：45)純化所獲得之殘渣，藉此分離兩種非鏡像異構物，得到高極性體(20.6 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

實施例2：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4R)-4-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

於參考例18所製造之化合物(高極性體：20.6 mg)之DME(0.5 mL)/甲醇(1 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，於室溫下攪拌15小時。將反應混合物減壓濃縮後，添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。將有

機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鎂乾燥後，進行過濾。減壓濃縮濾液，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(14.6 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.88；

MS (ESI, Pos.)：445 (M+H-H₂O)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

參考例19(1)：(4S)-4-苄基-3-[(2S)-2-(2-氟苯基)丙醯基]-1,3-噁唑啉-2-酮

參考例19(2)：(4S)-4-苄基-3-[(2R)-2-(2-氟苯基)丙醯基]-1,3-噁唑啉-2-酮

於2-(2-氟苯基)丙酸(CAS編號：73041-90-4，2.5 g)之二氯甲烷(49 mL)溶液中添加(4S)-4-苄基噁唑啉-2-酮(3.95 g)。於0℃下添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽(4.27 g)、4-二甲基胺基吡啶(363 mg)、三乙胺(4.14 mL)，於室溫下徹夜攪拌。於反應混合液中添加1N鹽酸水溶液，利用二氯甲烷、乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鎂乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=90：10→65：35)純化所獲得之殘渣，藉此分別獲得具有以下物性值之標題化合物(低極性體：1.76 g、高極性體：2.93 g)。

低極性體：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.

高極性體：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】

參考例20：[(3S)-3-(2-氟苯基)-2-側氧基丁基]膦酸二甲酯

使用參考例19(1)所製造之化合物(低極性體：1.76 g)代替參考例12所製造之化合物，付諸與參考例13→參考例10→參考例11相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(941 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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】

參考例21：[(3R)-3-(2-氟苯基)-2-側氧基丁基]膦酸二甲酯

使用參考例19(2)所製造之化合物(高極性體：2.93 g)代替參考例12所製造之化合物，付諸與實施例13→實施例10→實施例11相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(970 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

參考例22：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,4S)-4-(2-氟苯基)-3-側氧基-1-戊烯-1-基]-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸乙酯

於參考例9所製造之化合物(80 mg)之THF(1 mL)溶液中添加參考例20所製造之化合物(108 mg)、氯化鋰(18 mg)、三乙胺(60 μL)，於室溫下徹夜攪拌。於反應混合液中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=10：1→75：25)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(105 mg)。

TLC : Rf 0.65(己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : 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】

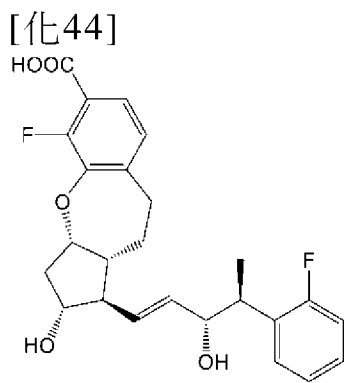
參考例23 : (1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3R,4S)-4-(2-氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

於參考例22所製造之化合物(105 mg)之甲醇(2 mL)溶液中，於0℃下添加對甲苯磺酸一水合物(7 mg)，於室溫下攪拌1小時。於反應混合液中添加三乙胺(13 μL)，於室溫下攪拌5分鐘後，於0℃下添加氯化銻(140 mg)、硼氫化鈉(18 mg)，於室溫下攪拌1小時。將反應混合液減壓濃縮，添加1N鹽酸水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(ISCO公司製造之Gold High Performance Silica，己烷 : 乙酸乙酯 = 60 : 40→55 : 45)純化所獲得之殘渣，藉此分離兩種非鏡像異構物，得到高極性體(18.6 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) : 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】

實施例3 : (1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E)-4-(2-氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



於參考例23所製造之化合物(高極性體：18.6 mg)之二甲氧基乙烷(0.5 mL)/甲醇(1 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，將反應混合物於室溫下徹夜攪拌。將反應混合物減壓濃縮後，添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鎂乾燥後，進行過濾。減壓濃縮濾液，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(13.1 mg)。再者，藉由單晶X射線確定立體組態。

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

參考例24：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,4R)-4-(2-氟苯基)-3-側氧基-1-戊烯-1-基]-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸乙酯

於參考例9所製造之化合物(80 mg)之THF(1 mL)溶液中添加參考例21所製造之化合物(108 mg)、氯化鋰(18 mg)、三乙胺(60 μL)，於室溫下徹夜攪拌。於反應混合液中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃

取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=10：1→75：25)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(114 mg)。

TLC：Rf 0.65(己烷：乙酸乙酯=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】

參考例25：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ,4R)-4-(2-氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

於參考例24所製造之化合物(117 mg)之甲醇(2 mL)溶液中，於0℃下添加對甲苯磺酸一水合物(8 mg)，於室溫下攪拌1小時。於反應混合液中添加三乙胺(14 μL)，於室溫下攪拌5分鐘後，於0℃下添加氯化銻(151 mg)、硼氫化鈉(19 mg)，於室溫下攪拌1小時。將反應混合液減壓濃縮，添加1N鹽酸水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(ISCO公司製造之Gold High Performance Silica，己烷：乙酸乙酯=60：40→55：45)純化所獲得之殘渣，藉此分離兩種非鏡像異構物，得到高極性體(19 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

實施例4：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ,4R)-4-(2-氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

於參考例25所製造之化合物(高極性體：19 mg)之二甲氧基乙烷(0.5 mL)/甲醇(1 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，將反應混合物於室溫下徹夜攪拌。將反應混合物減壓濃縮後，添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鎂乾燥後，進行過濾。減壓濃縮濾液，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(14.1 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.86；

MS (ESI, Pos.)：427 (M+H-H₂O)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

參考例26：{2-[1-(2-氟苯基)環丁基]-2-側氧基乙基}膦酸二甲酯

使用1-(2-氟苯基)環丁烷羧酸(CAS編號：151157-48-1，10.4 g)代替(2S)-2-(2,4-二氟苯基)丙酸，付諸與參考例10→參考例11相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(12.64 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例27：[2-側氧基-2-(1-苯基環丙基)乙基]膦酸二甲酯

使用1-苯基環丙烷羧酸(CAS編號：6120-95-2，3.0 g)代替(2S)-2-(2,4-二氟苯基)丙酸，付諸與參考例10→參考例11相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(2.6 g)。

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

【0100】

參考例28：(2,6-二氟苯基)(二氟)乙酸乙酯

於1,3-二氟-2-碘苯(CAS編號：13697-89-7，4.7 g)之DMSO(24 mL)溶液中添加溴二氟乙酸乙酯(CAS編號：667-27-6，2.5 mL)、活化銅(3.2 g)，於65℃下攪拌20小時。對反應混合物添加第三丁基甲基醚(以下稱為MTBE)，分離DMSO層後，添加飽和氯化銨水溶液，利用MTBE進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=97：3→93：7)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(3.31 g)。

TLC：Rf 0.36(己烷：乙酸乙酯=9：1)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.42-7.50, 6.95-7.02, 4.39, 1.35.

【0101】

參考例29：[3-(2,6-二氟苯基)-3,3-二氟-2-側氧基丙基]膦酸二甲酯

使用參考例28所製造之化合物(3.31 g)代替參考例10所製造之化合物，付諸與參考例11相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(4.02 g)。

TLC：Rf 0.55(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.41-7.52, 6.98, 3.78-3.86, 3.43-3.54.

【0102】

實施例5：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

使用參考例26所製造之化合物代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例5-1～5-21：

使用對應之膦酸酯代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得下述實施例化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。對應之膦酸酯為公知化合物、或由公知化合物經過與參考例10→參考例11相同之目的之操作而製備。

【0104】

實施例5-1：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯基環丙基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-

羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例5-2：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-2-羥基-1-{(1E,3ξ)-3-羥基-3-[1-(2-甲基苯基)環丙基]-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例5-3：(1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氯苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.99；

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

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例5-4：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ)-4-(4-氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.88；

MS (ESI, Pos.)：427 (M+H-H₂O)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例5-5：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(4-氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.87；

MS (ESI, Pos.)：427 (M+H-H₂O)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例5-6：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(4-氟-2-甲基苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例5-7：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(2-氯-4-氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例5-8：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(2-氯-4-氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.93；

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

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例5-9：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟-6-甲基苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.95；

MS (ESI, Pos.)：453 (M-OH)+.；

$^1\text{H-NMR}$ (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】

實施例5-10：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-{(1E,3 ξ)-3-[1-(5-氟-2-甲基苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.96；

MS (ESI, Pos.)：453 (M-OH)+.；

$^1\text{H-NMR}$ (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】

實施例5-11：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-{(1E,3 ξ)-3-[1-(3-氟-2-甲基苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.95；

$^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD) : 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】

實施例5-12：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟-2-甲基苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.94；

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

¹H-NMR (CD₃OD)：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】

實施例5-13：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(2,3-二氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.93；

MS (ESI, Pos.)：445 (M-OH)⁺；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：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】

實施例5-14：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(2,3-二氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例5-15 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(2,5-二氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例5-16 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(2,5-二氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例5-17：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(2,6-二氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例5-18：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(2,6-二氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例5-19：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-2-羥基-1-[(1E,3ξ,4ξ)-3-羥基-4-(2,4,6-三氟苯基)-1-戊烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.95；

MS (ESI, Pos.)：463 (M+H-H₂O)+.；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例5-20 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-((1E,3 ξ)-3-[1-(2,4-二氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基)-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 1.116 ;

MS (ESI, Pos.) : 471 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 453 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例5-21 : (1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-((1E,3 ξ)-3-[1-(4-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基)-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 1.102 ;

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

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

參考例30 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E)-4-(2,6-二氟苯基)-4,4-二氟-3-側氧基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-

1H-苯并[b環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

於參考例29所製造之化合物(309 mg)之THF(0.5 mL)溶液中添加氫化鈉(17.5 mg, 60%油懸浮), 於室溫下攪拌2小時。對反應混合物添加參考例9所製造之化合物(100 mg)之THF(0.5 mL)溶液、氯化鋅之2-甲基四氫呋喃(0.37 mL)溶液, 於50°C下徹夜攪拌。於反應混合液中添加飽和氯化銨水溶液, 利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨, 經硫酸鈉乾燥後, 進行過濾, 減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷: 乙酸乙酯 = 95: 5→80: 20)純化所獲得之殘渣, 藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(114 mg)。

TLC: R_f 0.43(己烷: 乙酸乙酯 = 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】

實施例6: (1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4-(2,6-二氟苯基)-4,4-二氟-3-羥基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b環戊[f]呔庚英-6-羧酸

使用參考例30所製造之化合物代替參考例17所製造之化合物, 付諸與參考例18→實施例2相同之目的之操作, 藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者, 相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。

HPLC滯留時間(分鐘): 0.83;

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

¹H-NMR (DMSO-d₆) :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】

實施例6-1～6-17：

使用對應之磷酸酯代替參考例29所製造之化合物，付諸與參考例30→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得下述實施例化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。對應之磷酸酯為公知化合物、或由公知化合物經過與參考例28→參考例29相同之目的之操作而製備。

【0128】

實施例6-1：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-羥基-4-苯基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.86；

MS (ESI, Pos.)：431 (M+H-H₂O)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例6-2：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-4-(4-氟苯基)-3-羥基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.87；

MS (ESI, Pos.) : 449 (M-OH)+. ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) :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】

實施例6-3 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-羥基-4-(4-甲基苯基)-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例6-4 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4-(4-氯苯基)-4,4-二氟-3-羥基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例6-5：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4-(2,4-二氟苯基)-4,4-二氟-3-羟基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羟基-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例6-6：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4-(2-氯苯基)-4,4-二氟-3-羟基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羟基-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例6-7：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-羟基-4-(2-甲基苯基)-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羟基-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例6-8：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-4-(4-氟-2-甲基苯基)-3-羥基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例6-9：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4-(2,5-二氟苯基)-4,4-二氟-3-羥基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例6-10：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-4-(2-氟-6-甲基苯基)-3-羥基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例6-11：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-4-(2-氟-3-甲基苯基)-3-羥基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.89；

MS (ESI, Pos.)：463 (M-OH)+.；

¹H-NMR (DMSO-d₆) :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】

實施例6-12：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4-(2-氯-6-氟苯基)-4,4-二氟-3-羥基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.88；

MS (ESI, Pos.)：483 (M-OH)+.；

¹H-NMR (DMSO-d₆) :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】

實施例6-13：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-4-(5-氟-2-甲基苯基)-3-羥基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.9；

MS (ESI, Pos.)：463 (M+H-H₂O)+.；

¹H-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】

實施例6-14：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-4-(2-氟-5-甲基苯基)-3-羥基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例6-15：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-4-(3-氟-2-甲基苯基)-3-羥基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例6-16 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4-(5-氯-2-氟苯基)-4,4-二氟-3-羥基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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, 2.85-2.96, 2.71-2.82, 2.54-2.63, 2.35-2.46, 1.66-1.78, 1.36-1.64.

【0144】

實施例6-17 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-4-(2-氟苯基)-3-羥基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

參考例31：5-溴-2-乙基苯酚

使用4-溴-2-羥基苯甲醛(CAS編號：22532-62-3)代替4-溴-3-氟-2-羥基-苯甲醛，付諸與參考例3相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.24, 7.05, 6.98-7.00, 6.80-6.92, 5.77, 5.71, 5.40, 5.09.

【0146】

參考例32：(1R,2R,3aS,10aR)-1-甲醯基-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

使用參考例31所製造之化合物代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例9相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：R_f 0.50(己烷：乙酸乙酯＝2：1)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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】

實施例7：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3R)-3-羥基-3-(1-苯基環丙基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

使用參考例32所製造之化合物代替參考例9所製造之化合物，使用參考例27所製造之化合物代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。再者，藉由單晶X射線確定立體組態。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.91；

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

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】

實施例7-1～7-50：

使用參考例32所製造之化合物代替參考例9所製造之化合物，使用對應之磷酸酯代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得下述實施例化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。對應之磷酸酯為公知化合物、或由公知化合物經過與參考例10→參考例11或參考例28→參考例29相同之目的之操作而製備。

【0149】

實施例7-1：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3S)-3-羥基-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

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, 2.24-2.38, 1.63-1.85, 1.16-1.49.

【0150】

實施例7-2：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.97；

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

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】

實施例7-3：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ,4ξ)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.99；

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

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, 1.29-1.53, 0.92-0.98.

【0152】

實施例7-4：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ,4ξ)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-5：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-羥基-4-苯基-1-丁

烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-6：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯基環丁基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-7：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ,4R)-3-羥基-4-苯基-1-戊烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-8：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ,4S)-3-羥基-4-苯基-1-戊烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-9：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-(1-丁基環丙基)-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-10：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3S)-3-羥基-4-(3-噻吩基)-1-丁烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-11：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔

庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-12：(1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(3-氟苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.94；

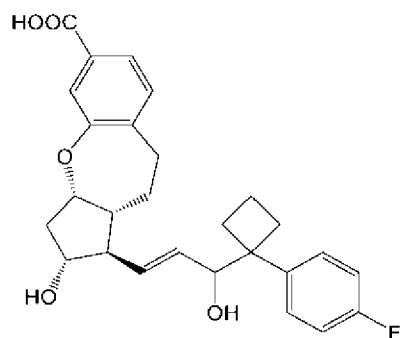
MS (ESI, Pos.)：421 (M+H-H₂O)；

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】

實施例7-13：(1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

[化45]



HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-14：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(3-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-15：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ,4R)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.96；

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

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例7-16 : (1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3 ξ ,4S)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 0.96 ;

MS (ESI, Pos.) : 371 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 353 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例7-17 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3 ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 1.1 ;

MS (ESI, Pos.) : 417 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$. ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 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】

實施例7-18 : (1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3 ξ)-3-羥基-3-[1-(3-噻吩基)環丙基]-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英

-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-19：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(4-氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-20：(1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氯苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例 7-21 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氯-6-氟苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例 7-22 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2,4-二氟苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例 7-23 : (1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-{(1E,3ξ)-3-羥基-3-[1-(3-噻吩基)環丁基]-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例7-24 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(3-氯苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例7-25 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氯苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例7-26 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟-6-甲基苯基)環丙

基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.94；

MS (ESI, Pos.)：435 (M-OH)+.；

¹H-NMR (DMSO-d₆) :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】

實施例7-27：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2,6-二氟苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.9；

MS (ESI, Pos.)：439 (M-OH)+.；

¹H-NMR (DMSO-d₆) :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】

實施例7-28：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-{1-[3-(三氟甲基)苯基]環丙基}-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.98；

MS (ESI, Pos.)：471 (M-OH)+.；

¹H-NMR (DMSO-d₆) :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】

實施例7-29：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-{1-[3-(三氟甲氧基)苯基]環丙基}-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

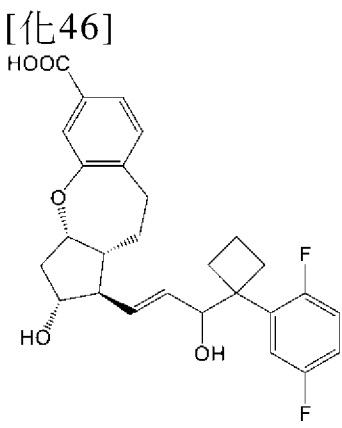
HPLC滯留時間(分鐘)：1；

MS (ESI, Pos.)：487 (M-OH)+.；

¹H-NMR (DMSO-d₆) :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】

實施例7-30：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2,5-二氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



HPLC滯留時間(分鐘)：1.12；

MS (ESI, Pos.)：435 (M+H-2H₂O)+.；

¹H-NMR (DMSO-d₆) :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, 3.58-3.71, 2.72-2.93, 2.52-2.56, 2.45, 2.18-2.32, 1.99, 1.68.

【0179】

實施例7-31：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-{(1E,3ξ)-3-羥基-3-[1-(2-甲基苯基)環丙基]-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-32：(1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2,5-二氟苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-33：(1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2,4-二氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔

庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例 7-34：(1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氯-6-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例 7-35：(1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2,6-二氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-36：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-{(1E,3ξ)-3-羥基-3-[1-(3-甲基苯基)環丙基]-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-37：(1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2,3-二氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-38：(1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟-3-甲基苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例 7-39 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(5-氯-2-氟苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例 7-40 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟-5-甲基苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例 7-41 : (1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-{(1E,3ξ)-3-羥基-3-[1-(3-甲基

苯基)環丁基]-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-42：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-[1-(3-甲氧基苯基)環丙基]-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-43：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(3-氯苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-44：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-[1-(2-甲基苯基)環丁基]-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-45：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-羥基-7-甲基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-46：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3S)-6-環丙基-3-羥基-1-己烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-47：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3S)-5-環丁基-3-羥基-1-戊烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-48：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3S)-6,7,7-三氟-3-羥基-1,6-庚二烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例7-49：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3R)-3-羥基-4-丙氧基-1-丁烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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, 1.80-1.95, 1.61, 0.90-0.98.

【0198】

實施例7-50：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4S)-4-乙基-3-羥基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1；

MS (ESI, Pos.)：385 (M-OH)+.；

¹H-NMR (DMSO-d₆) :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】

參考例33：3-溴-2-氯-6-乙烯基苯酚

使用4-溴-3-氯-2-羥基苯甲醛(CAS編號：1427438-98-9)代替4-溴-3-氯-2-羥基-苯甲醛，付諸與參考例3相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) :δ 7.23-7.28, 7.15-7.19, 6.89-6.97, 5.86, 5.80, 5.37.

【0200】

參考例34：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氯-1-甲醯基-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

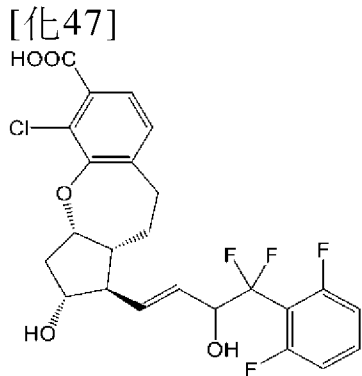
使用參考例33所製造之化合物代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例9相同之目的

之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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】

實施例8：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3 ξ)-4-(2,6-二氟苯基)-4,4-二氟-3-羥基-1-丁烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



使用參考例34所製造之化合物代替參考例9所製造之化合物，付諸與參考例30→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。再者，藉由結晶X射線確定立體組態。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.045；

MS (ESI, Pos.) : 523 (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】

實施例8-1～8-8：

使用參考例34所製造之化合物代替參考例9所製造之化合物，使用對

應之磷酸酯代替參考例29所製造之化合物，付諸與參考例30→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得下述實施例化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。對應之磷酸酯為公知化合物、或由公知化合物經過與參考例10→參考例11或參考例28→參考例29相同之目的之操作而製備。

【0203】

實施例8-1：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-羥基-4-苯基-1-丁烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.85；

MS (ESI, Pos.)：447, 449 (M-H₂O, M+2-H₂O)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例8-2：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氯-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯基環丙基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：0.88；

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

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例8-3：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.117；

MS (ESI, Pos.)：451 (M+H-2H₂O)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例8-4：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(2-氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例8-5：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(2-氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例8-6：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(4-氟苯基)-3-羥基-1-戊烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.081；

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

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例8-7：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2,4-二氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.125；

MS (ESI, Pos.)：469 (M+H-2H₂O)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例8-8：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔

庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.115；

MS (ESI, Pos.)：469 (M+H-H₂O)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

參考例35：3-羥基-2-甲基-4-乙烯基苯甲酸甲酯

於甲基三苯基溴化鎘(51.5 g)之THF(93.4 mL)溶液中，於0℃下添加第三丁醇鉀(14.0 g)，於0℃下攪拌1小時。添加4-甲醯基-3-羥基-2-甲基-苯甲酸甲酯(CAS編號：1427361-42-9，9.34 g)之THF(46.7 mL)溶液，於0℃下攪拌3小時。於反應混合液中，於0℃下添加飽和氯化銨水溶液、1N鹽酸水溶液，利用乙酸乙酯/正己烷混合溶劑進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=97：3→90：10→80：20→70：30)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(9.22 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) :δ 7.10-7.16, 7.00-7.07, 6.79-6.88, 5.69, 5.42, 5.17, 2.35.

【0212】

參考例36：3-{[(1S,2R,3S,4R)-3-({[二甲基(2-甲基-2-丙烷基)矽烷基]氧基}甲基)-2-(1-丙烯-1-基)-4-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)環戊基]氧基}-2-甲基-4-乙烯基苯甲酸甲酯

於參考例35所製造之化合物(7.0 g)、及參考例2所製造之化合物(13.5

g)之THF(70 mL)溶液中添加三苯基膦(12.4 g)，於冰浴下冷卻。於反應溶液中添加2.2M偶氮二羧酸二乙酯之甲苯溶液(22 mL)，於室溫下徹夜攪拌。將反應溶液減壓濃縮，對所獲得之殘渣添加MTBE：正己烷(2：1，150 mL)，攪拌1小時。濾除析出物後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=100：0→85：15)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(14.3 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

參考例37：(1S,2R,3aS,10aR)-1-([二甲基(2-甲基-2-丙烷基)矽烷基]氧基)甲基)-5-甲基-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-2,3,3a,10a-四氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸甲酯

將參考例36所製造之化合物(14.3 g)之甲苯(200 mL)溶液於氮氣流下、60℃下攪拌20分鐘進行除氣。停止加熱，添加三環己基膦[1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)咪唑-2-亞基][3-苯基-1H-茛-1-亞基]二氯化鈦(II)(1.21 g)，於氮氣流下、85℃下徹夜攪拌。將反應液減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=97：3→93：7)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(13.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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】

參考例38：(1S,2R,3aS,10aR)-1-([二甲基(2-甲基-2-丙烷基)矽烷基]氧基)甲基)-5-甲基-2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸甲酯

於參考例37所製造之化合物(13.2 g)之乙酸乙酯(132 mL)溶液中添加10%鈰碳(1.32 g)，於氫氣流下、於室溫下攪拌3小時。將反應溶液用乙酸乙酯稀釋後，進行過濾，減壓濃縮濾液。其後不進行純化，供於下一反應。

【0215】

參考例39：(1S,2R,3aS,10aR)-1-(羥基甲基)-5-甲基-2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸甲酯

於參考例38所製造之粗產物之THF(13.2 mL)溶液中，於室溫下添加四丁基氟化銨之1 mol/L THF溶液(52.4 mL)，於室溫下徹夜攪拌。藉由TLC確認反應結束後，將反應溶液注入至冰水中，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=50：50→0：100、乙酸乙酯：甲醇=85：15)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(9.08 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

參考例40：(1R,2R,3aS,10aR)-1-甲醯基-5-甲基-2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧

基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸甲酯

於參考例39所製造之化合物(2.0 g)之二氯甲烷(20 mL)溶液中添加DMSO(10 mL)、三乙胺(3.57 mL)，冷卻至0℃。對反應混合物添加三氧化硫-吡啶複合體(2.45 g)，於室溫下攪拌2小時。對反應混合物添加飽和氯化銨水溶液、1N鹽酸水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=90：10→70：30→55：45)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(2.0 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

實施例9：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯基環丙基)-1-丙烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

使用參考例40所製造之化合物代替參考例9所製造之化合物，使用參考例27所製造之化合物代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例9-1～9-23：

使用參考例40所製造之化合物代替參考例9所製造之化合物，使用對應之磷酸酯代替參考例29所製造之化合物，付諸與參考例30→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得下述實施例化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。對應之磷酸酯為公知化合物、或由公知化合物經過與參考例10→參考例11或參考例28→參考例29相同之目的之操作而製備。

【0219】

實施例9-1：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-羥基-4-苯基-1-丁烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例9-2：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例9-3：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-羥基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例9-4：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2,4-二氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.139；

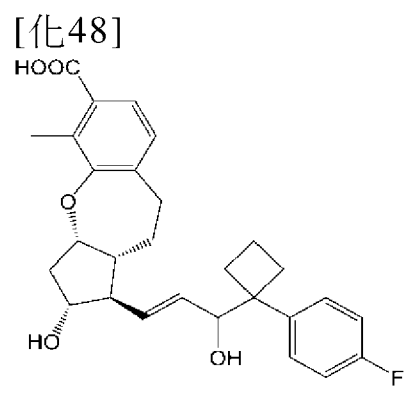
MS (ESI, Pos.)：507 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例9-5：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)環丁基]-3-羥

基-1-丙烯-1-基}-2-羟基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]环戊[f]
呔庚英-6-羧酸



HPLC滞留时间(分钟)：1.166；

MS (ESI, Pos.)：489 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

实施例9-6：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2,6-二氟苯基)环丁基]-3-羟基-1-丙烯-1-基]-2-羟基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]环戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滞留时间(分钟)：1.134；

MS (ESI, Pos.)：507 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

实施例9-7：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羟基-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-(1-苯基环丁基)-3-羟基-1-丙烯-1-基]-2-羟基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]环戊[f]呔庚英-6-羧酸

基)-1-丙烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.117；

MS (ESI, Pos.)：471 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例9-8：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-4-甲基-4-(3-噻吩基)-1-戊烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.083；

MS (ESI, Pos.)：465 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例9-9：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-[1-(3-噻吩基)環丁基]-1-丙烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.099；

MS (ESI, Pos.)：477 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例9-10：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-[1-(3-噻吩基)環丙基]-1-丙烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.064；

MS (ESI, Pos.)：463 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例9-11：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4S)-4-乙基-3-羥基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.151；

MS (ESI, Pos.)：439 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例9-12：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-(1-丁基環丁基)-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚

英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例9-13：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-4,4-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例9-14：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4R)-4-乙基-3-羥基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例9-15：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-(1-丁基環丙基)-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例9-16：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-[1-(3-甲基丁基)環丙基]-1-丙烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例9-17：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.135；

MS (ESI, Pos.)：479 (M+Na)+.；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例9-18：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3 ξ)-3-羥基-4-甲基-4-苯氧基-1-戊烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.085；

MS (ESI, Pos.)：475 (M+Na)+.；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例9-19：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3 ξ)-3-羥基-3-(1-苯氧基環丁基)-1-丙烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.104；

MS (ESI, Pos.)：487 (M+Na)+.；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例9-20：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-氟-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例9-21：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-氟-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例9-22：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-{(1E,3ξ)-3-羥基-3-[1-(5-甲基-3-噻吩基)環丁基]-1-丙烯-1-基}-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例9-23 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-5-乙氧基-3-羥基-4,4-二甲基-1-戊烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

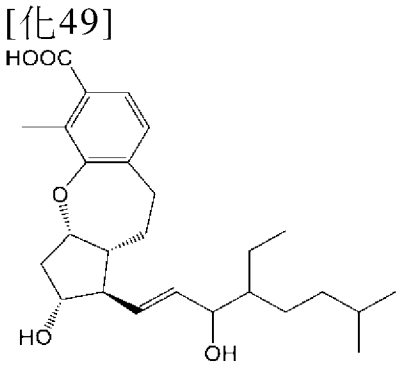
HPLC滯留時間(分鐘) : 1.094 ;

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

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例10 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-乙基-3-羥基-7-甲基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



使用參考例40所製造之化合物代替參考例9所製造之化合物，使用對

應之磷酸酯代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。進而，使用SFC柱(CHIRALPAK IG，CO₂：2-丙醇=72：28)分離經過實施例2之操作所獲得之非鏡像異構物，得到高極性體。再者，對應之磷酸酯係藉由使用2-乙基-5-甲基己酸甲酯(CAS編號：1896760-61-4)代替參考例10所製造之化合物，付諸與參考例11相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.196；

MS (ESI, Pos.)：453 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

參考例41：6,7,7-三氟-3-羥基-3-甲基-6-庚烯酸乙酯

於雙(三甲基矽烷)胺基鋰(1 mol/L甲苯溶液，670 mL)之THF(270 mL)溶液中，於-78℃下滴加乙酸乙酯(65.5 mL)，於-78℃下攪拌15分鐘。對反應混合物添加5,6,6-三氟-5-己烯-2-酮(CAS編號：155630-33-4，670 mmol)之THF(40 mL)溶液，於-78℃下攪拌30分鐘。對反應混合物添加飽和氯化銨水溶液、水，利用MTBE進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鎂乾燥後，進行過濾。減壓濃縮濾液，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(130 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) :δ 4.14-4.25, 3.68, 2.32-2.57, 1.65-1.85, 1.26-

1.34, -0.06-0.20.

【0244】

參考例42：6,7,7-三氟-3-羥基-3-甲基-6-庚烯酸

於參考例41所製造之化合物(130 g)之乙醇(270 mL)溶液中添加5N氫氧化鈉水溶液(162 mL)，於室溫下攪拌1小時。於反應液中添加MTBE，利用5N鹽酸水溶液將分離出之水層調整成酸性，利用MTBE進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鎂乾燥後，進行過濾。減壓濃縮濾液，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(106 g)。

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

【0245】

參考例43：(3S)-6,7,7-三氟-3-羥基-6-辛烯酸(1R,2S)-2-羥基-1,2-二苯基乙銨(ethanaminium)鹽

於參考例42所製造之化合物(106 g)之2-丁醇(1.06 L)溶液中，於80℃下添加(1S,2R)-二苯基乙醇胺(106 g)，於室溫下攪拌4小時。過濾析出物，用正庚烷洗淨。進而實施2次清洗操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(56.94 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

參考例44：(3S)-6,7,7-三氟-3-甲基-6-庚烯-1,3-二醇

對參考例43所製造之化合物(56.4 g)添加鹽酸水溶液及乙酸乙酯進行萃取，藉此獲得羧酸體(24.0 g)。使羧酸體溶解於THF(340 mL)，於-10℃下添加三乙胺(15.8 mL)及氯甲酸異丁酯(14.7 mL)，攪拌30分鐘。過濾析

出物，於所獲得之濾液中，於-10℃下添加硼氫化鈉(6.4 g)、水(10 mL)，於0℃下攪拌1小時。於反應混合液中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用1N鹽酸水溶液、水、飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鎂乾燥後，進行過濾。減壓濃縮濾液，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(17.5 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) :δ 3.86-4.08, 2.65-2.82, 2.30-2.52, 1.64-1.86, 1.27.

【0247】

參考例45：(3S)-6,7,7-三氟-3-甲基-1-[(1-苯基-1H-四唑-5-基)硫代]-6-庚烯-3-醇

於參考例44所製造之化合物(17.5 g)之甲苯(71 mL)溶液中添加5N氫氧化鈉水溶液(71 mL)、四丁基溴化銨(2.9 g)。進而，於0℃下添加對甲苯磺醯氯(18.6 g)，於0℃下攪拌1小時。對混合物添加1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(20.5 g)，於60℃下攪拌5小時。將反應液注入至冰水中，利用甲苯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鎂乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析法(正己烷：乙酸乙酯=7：1→4：1)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(24.8 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例46：(3S)-6,7,7-三氟-3-甲基-1-[(1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基]-6-庚烯-3-醇

對錫酸鈉二水合物(114 mg)、苯膦酸(55 mg)、甲基三正辛基氯化銨

(140 mg)之混合物添加過氧化氫(30%)水溶液，於室溫下攪拌15分鐘。對混合物添加參考例45所製造之化合物(24.8 g)之甲苯(70 mL)溶液，於50℃下攪拌2小時。將反應液注入至水中，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鎂乾燥後，進行過濾。減壓濃縮濾液，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(26.7 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

參考例47：1-苯基-5-((3S)-6,7,7-三氟-3-甲基-3-[(三甲基矽烷基)氧基]-6-庚烯-1-基}磺醯基)-1H-四唑

於參考例46所製造之化合物(5 g)之DMF(30 mL)溶液中，於室溫下添加咪唑(2.6 g)、三甲基氯矽烷(2.4 mL)，進行攪拌。利用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。將所獲得之粗產物用正己烷洗淨，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(5.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

參考例48：(1R,2R,3aS,10aR)-5-甲基-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-1-((1E,4S)-7,8,8-三氟-4-甲基-4-[(三甲基矽烷基)氧基]-1,7-辛二烯-1-基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸甲酯

於參考例47所製造之化合物(4.29 g)之二甲氧基乙烷(19.2 mL)溶液中，於-78℃下滴加雙(三甲基矽烷)胺基鉀之1 mol/L THF(9.27 mL)溶液，

攪拌20分鐘。於-78℃下歷時40分鐘對反應混合物滴加參考例40所製造之化合物(2.4 g)之二甲氧基乙烷(16.8 mL)溶液，其後攪拌2小時。對反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水溶液與水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析法(正己烷：乙酸乙酯 = 90：10→80：20→70：30)純化所獲得之殘渣，藉此獲得包含標題化合物之粗產物(2.11 g)。此處，不進行純化而供於下一反應。

【0251】

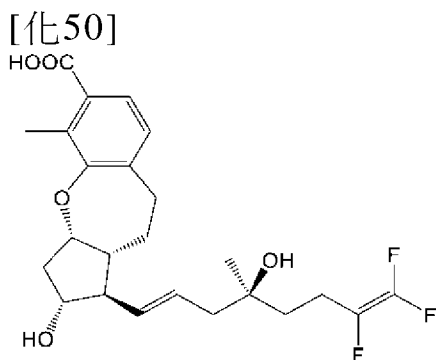
參考例49：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-5-甲基-1-[(1E,4S)-7,8,8-三氟-4-羥基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸甲酯

於參考例48所製造之粗產物(2.11 g)之甲醇(21 mL)溶液中，於室溫下添加對甲苯磺酸一水合物(128 mg)，於室溫下攪拌2小時。於反應液中添加三乙胺(0.47 mL)，減壓濃縮。藉由矽膠層析法(正己烷：乙酸乙酯 = 70：30→30：70→0：100)純化所獲得之殘渣，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(1.49 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

實施例11：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-5-甲基-1-[(1E,4S)-7,8,8-三氟-4-羥基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



於參考例49所製造之化合物(1.49 g)之THF(5 mL)/甲醇(10 mL)溶液中，於室溫下添加2N氫氧化鈉水溶液(6.36 mL)，於40℃下徹夜攪拌。將反應液減壓濃縮，於冰浴冷卻下添加2N鹽酸水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。利用乙酸乙酯(14.5 mL)/正己烷(5.8 mL)使所獲得之殘渣結晶化，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(1.16 g)。

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

參考例50：7,7,7-三氟-3-羥基-3-甲基庚酸乙酯

對鎂(1.53 g)添加二乙醚(52 mL)，於室溫下添加二溴乙烷(0.45 mL)使其活化。進而，滴加溴三氟丁烷(10 g)，於50℃下攪拌，藉此製備有機金屬試劑。於另一容器中，將N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(5.56 mL)之二乙醚(45 mL)溶液冷卻至-15℃。於該溶液中滴加所製備之有機金屬試劑，攪拌

90分鐘。於反應液中添加飽和氯化銨水溶液，利用二乙醚進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鎂乾燥後，進行過濾，藉此獲得作為二乙醚溶液之酮體(6,6,6-三氟己烷-2-酮)。

於雙(三甲基矽烷)胺基鋰(1 mol/L THF溶液，62.8 mL)之THF(52 mL)溶液中，於-78℃下滴加乙酸乙酯(6.14 mL)，於-78℃下攪拌25分鐘。歷時20分鐘於其中滴加酮體之二乙醚溶液，於-78℃下攪拌50分鐘。對反應混合物添加飽和氯化銨水溶液、水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鎂乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析法(正己烷：乙酸乙酯=90：10→65：35)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(16.7 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

參考例51：7,7,7-三氟-3-羥基-3-甲基庚酸

於參考例50所製造之化合物(16.7 g)之乙醇(130 mL)溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(52 mL)，於室溫下攪拌1小時。於反應液中添加2N鹽酸水溶液調整成酸性，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鎂乾燥後，進行過濾。減壓濃縮濾液，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(8.49 g)。

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

【0255】

參考例52：(3S)-7,7,7-三氟-3-羥基-3-甲基庚酸(1R)-1-苯基乙醇銨鹽

於參考例51所製造之化合物(8.49 g)之乙酸乙酯(50 mL)溶液中添加

(R)-1-苯基乙基胺(5 mL)，進行濃縮而獲得粗結晶。於70°C下對所獲得之粗結晶添加乙基甲基酮(65 mL)、正庚烷(130 mL)，降溫至室溫。過濾析出物，用正庚烷洗淨。進而實施2次清洗操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(2.64 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

參考例53：(3S)-7,7,7-三氟-3-甲基-1,3-庚二醇

對參考例52所製造之化合物(2.64 g)添加鹽酸水溶液及乙酸乙酯，進行萃取，減壓濃縮。使所獲得之羧酸溶解於THF(40 mL)。將溶液冷卻至0°C，添加氫化鋁鋰(0.3 g)，於60°C下攪拌。將溶液冷卻至0°C，添加水進行攪拌。過濾去除析出物後，減壓濃縮濾液，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(1.74 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.82-4.01, 2.41-2.61, 2.01-2.35, 1.76-1.89, 1.50-1.74.

【0257】

參考例54：(3S)-7,7,7-三氟-3-甲基-1-[(1-苯基-1H-四唑-5-基)硫代]-3-庚醇

於參考例53所製造之化合物(1.74 g)之甲苯(20 mL)溶液中添加5N氫氧化鈉水溶液(6.5 mL)、四丁基溴化銨(254 mg)。於0°C下對混合物添加對甲苯磺醯氯(1.65 g)，於0°C下攪拌1小時45分鐘。進而添加1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(1.69 g)，於60°C下徹夜攪拌。利用MTBE對反應液進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鎂乾燥後，進行過濾，減壓濃

縮濾液。藉由矽膠層析法(正己烷：乙酸乙酯 = 80：20→60：40→55：45)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(2.65 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

參考例55：(3S)-7,7,7-三氟-3-甲基-1-[(1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基]-3-庚醇

於參考例54所製造之化合物(2.65 g)之二氯甲烷(35 mL)溶液中，於0℃下添加間氯過苯甲酸(4.5 g)，徹夜攪拌。將反應液注入至飽和碳酸氫鈉水溶液中，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析法(正己烷：乙酸乙酯 = 80：20→75：25)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(2.76 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (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.

【0259】

參考例56：1-苯基-5-({(3S)-7,7,7-三氟-3-甲基-3-[(三甲基矽烷基)氧基]庚基}磺醯基)-1H-四唑

將參考例55所製造之化合物(2.76 g)之DMF(25 mL)溶液冷卻至0℃，添加咪唑(1.44 g)、三甲基氯矽烷(1.34 mL)，於室溫下攪拌3.5小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯/正己烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鎂乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析法(正己烷：乙酸乙酯 = 95：5→85：15)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有

以下物性值之標題化合物(2.88 g)。

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】

參考例57：(1R,2R,3aS,10aR)-5-甲基-2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-1-[(1E,4S)-8,8,8-三氟-4-甲基-4-[(三甲基矽烷基)氧基]-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸甲酯

於參考例56所製造之化合物(3.95 g)之二甲氧基乙烷(17.6 mL)溶液中，於-78℃下滴加雙(三甲基矽烷)胺基鉀之1M THF(8.49 mL)溶液，攪拌20分鐘。於-78℃下歷時40分鐘對反應混合物滴加參考例40所製造之化合物(2.2 g)之二甲氧基乙烷(15.4 mL)溶液，攪拌30分鐘。對反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水溶液與水，利用乙酸乙酯/正己烷進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，添加無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析法(正己烷：乙酸乙酯=97：3→90：10→80：20)純化所獲得之殘渣，藉此獲得包含標題化合物之粗產物(3.53 g)。至此不進行純化而供於下一反應。

【0261】

參考例58：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-5-甲基-1-[(1E,4S)-8,8,8-三氟-4-羥基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸甲酯

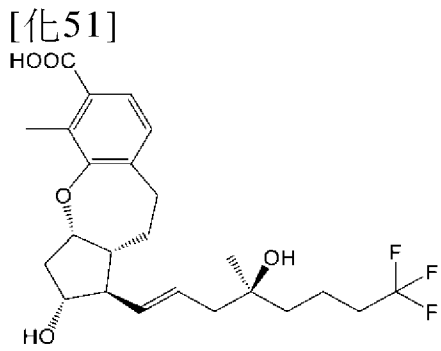
於參考例57所製造之粗產物(3.53 g)之甲醇(35.3 mL)溶液中，於室溫下添加對甲苯磺酸一水合物(149 mg)，攪拌3小時。於反應液中添加三乙胺(0.55 mL)，減壓濃縮。藉由矽膠層析法(正己烷：乙酸乙酯=50：50→

30 : 70→0 : 100)純化所獲得之殘渣，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(1.80 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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】

實施例12 : (1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-5-甲基-1-[(1E,4S)-8,8,8-三氟-4-羥基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸



於參考例58所製造之化合物(1.80 g)之THF(6 mL)-甲醇(12 mL)溶液中，於室溫下添加2N氫氧化鈉水溶液(6 mL)，於40℃下徹夜攪拌。將反應液減壓濃縮，於冰浴冷卻下添加2N鹽酸水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。將所獲得之粗產物(1.8 g)用乙酸乙酯/正己烷洗淨，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(1.51 g)。

HPLC滯留時間(分鐘) : 1.088 ;

MS (ESI, Pos.) : 479 ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$, 421 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^{+}$;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例12-1~12-4：

使用對應之四唑基磺醯基化合物代替參考例56所製造之化合物，付諸與參考例57→參考例58→實施例12相同之目的之操作，藉此獲得下述實施例化合物。對應之四唑基磺醯基化合物為公知化合物、或由公知化合物經過與參考例50→參考例51→參考例52→參考例53→參考例54→參考例55→參考例56相同之目的之操作而製備。

【0264】

實施例12-1：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,4S)-4-羥基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例12-2：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,4S)-4-羥基-4-甲基-1-壬烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例12-3：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,4S)-5-環戊基-4-羥基-4-甲基-1-戊烯-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例12-4：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,4S)-4-羥基-4,7-二甲基-1,7-辛二烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

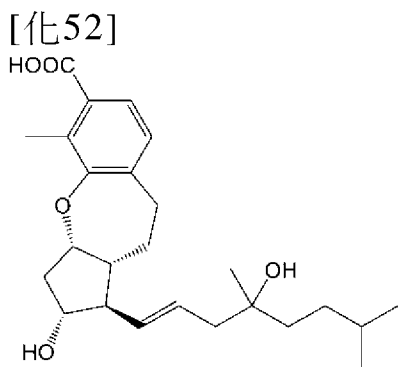
HPLC滯留時間(分鐘)：1.113；

MS (ESI, Pos.)：437 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例13：(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,4ξ)-4-羥基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



使用對應之外消旋化合物代替參考例56所製造之化合物，付諸與參考例 57 → 參考例 58 → 實施例 12 相同之目的之操作，利用 SFC 柱 (CHIRALPAK IG，CO₂：甲醇＝69：31)分離兩種非鏡像異構物，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(低極性體)。再者，對應之外消旋化合物係由公知化合物經過與參考例50→參考例51→參考例52→參考例53→參考例54→參考例55→參考例56相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.123；

MS (ESI, Pos.)：439 (M+Na)+, 381 (M+H-2H₂O)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例13-1：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,4ξ)-6-環丁基-4-羥基-4-甲基-1-己烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

使用對應之外消旋化合物代替參考例56所製造之化合物，付諸與參考例 57 → 參考例 58 → 實施例 12 相同之目的之操作，利用 SFC 柱 (CHIRALPAK IG，CO₂：2-丙醇＝70：30)分離兩種非鏡像異構物，藉此

獲得顯示以下之物性值之標題化合物(低極性體)。再者，對應之外消旋化合物係由公知化合物經過與參考例50→參考例51→參考例52→參考例53→參考例54→參考例55→參考例56相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

參考例59：5-溴-4-氟-2-乙烯基苯酚

使用4-溴-5-氟-2-羥基苯甲醛(CAS編號：1427405-76-2)代替4-溴-3-氟-2-羥基-苯甲醛，付諸與參考例3相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) :δ 7.15, 7.00, 6.79-6.88, 5.71-5.77, 5.41, 5.20-5.28.

【0271】

參考例60：(1R,2R,3aS,10aR)-7-氟-1-甲醯基-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

使用參考例59所製造之化合物代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例9相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

實施例14：(1R,2R,3aS,10aR)-7-氟-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

使用參考例60所製造之化合物代替參考例9所製造之化合物，使用參考例26所製造之化合物代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.97；

MS (ESI, Pos.)：453 (M-OH)+.；

¹H-NMR (DMSO-d₆) :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】

參考例61：5-溴-3-氟-2-乙基苯酚

使用4-溴-2-氟-6-羥基苯甲醛(CAS編號：1427438-90-1)代替4-溴-3-氟-2-羥基-苯甲醛，付諸與參考例3相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) :δ 6.79-6.90, 6.69, 5.79-5.97, 5.60-5.67.

【0274】

參考例62：(1R,2R,3aS,10aR)-8-氟-1-甲醯基-2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

使用參考例61所製造之化合物代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例9相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

實施例15：(1R,2R,3aS,10aR)-8-氟-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯基環丙基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

使用參考例62所製造之化合物代替參考例9所製造之化合物，使用參考例27所製造之化合物代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。

HPLC滯留時間(分鐘)：；

MS (ESI, Pos.) : 403 (M+H-2H₂O)+, 421 (M+H-H₂O)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

參考例63：6-羥基-5-乙烯基-2-吡啶羧酸乙酯

於5-溴-6-羥基-2-吡啶羧酸乙酯(CAS編號：1214346-74-3，482mg)之DMSO(2.4 mL)溶液中添加甲苯(7.2 mL)、三丁基乙烯基錫(931 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈾(II)二氯甲烷加成物(160 mg)，於100℃下攪拌3小時。將反應混合液濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=60：40→100：0)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(170 mg)。

TLC：R_f 0.52(己烷：乙酸乙酯=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】

參考例64：(6aR,7R,8R,9aS)-7-甲醯基-8-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-6,6a,7,8,9,9a-六氫-5H-環戊[6,7]呋庚英[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯

使用參考例63所製造之化合物代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例9相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。

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】

參考例65：(6aR,7R,8R,9aS)-7-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-8-羥基-6,6a,7,8,9,9a-六氫-5H-環戊[6,7]呋庚英[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯

使用參考例64所製造之化合物(45 mg)代替參考例9所製造之化合物，使用參考例26所製造之化合物(49 mg)代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17相同之目的之操作，藉此獲得烯酮體(21 mg)。將該烯酮體(21 mg)之THF(0.2 mL)溶液冷卻至-15℃。於其中添加(S)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶(0.037 mL，1 mol/L甲苯溶液)、N,N-二乙基苯胺硼烷(0.013 mL)，於-15℃下徹夜攪拌。藉由TLC確認反應結束，藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=50：50→100：0)純化反應液，藉此獲得還原體。將該還原體之甲醇(0.2 mL)溶液冷卻至0℃，添加對甲苯磺酸一水合物(1.8 mg)，於室溫下攪拌2小時。於反應溶液中添加三乙胺(0.022 mL)後，將反應混合液減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=50：50→100：0)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(7 mg)。

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例16：(6aR,7R,8R,9aS)-7-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-8-羥基-6,6a,7,8,9,9a-六氫-5H-環戊[6,7]噁庚英[2,3-b]吡啶-2-羧酸

使用參考例65所製造之化合物代替參考例18所製造之化合物，付諸與實施例2相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.996；

MS (ESI, Pos.)：454 (M+H)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

參考例 66：(2R,3R,3aR,11aS)-3-甲醯基-2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯(oxocin)-9-羧酸乙酯
使用(1R,2R,3S,4R)-2-烯丙基-3-([二甲基(2-甲基-2-丙烷基)矽烷基]氧基)甲基)-4-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)環戊醇(CAS編號：1262874-94-1)代替參考例2所製造之化合物，使用參考例31所製造之化合物代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例9相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

實施例 17：(2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3S)-3-羥基-1-辛烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

使用參考例66所製造之化合物代替參考例9所製造之化合物，使用二甲基-2-側氧基庚基磷酸酯(CAS編號：36969-89-8)代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。

TLC : Rf 0.37(CH₂Cl₂/甲醇 , 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】

實施例17-1~17-31 :

使用參考例66所製造之化合物代替參考例9所製造之化合物，使用對應之磷酸酯代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得下述實施例化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。對應之磷酸酯為公知化合物、或由公知化合物經過與參考例10→參考例11相同之目的之操作而製備。

【0283】

實施例17-1 : (2R,3R,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3S)-3-羥基-7-甲基-1-辛烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

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】

實施例17-2 : (2R,3R,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3S)-3-羥基-1-壬烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

MS (ESI, Neg.) : 401 (M-H)-. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例17-3 : (2R,3R,11aS)-3-[(1E,3S)-6-環丙基-3-羥基-1-己烯-1-基]-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

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】

實施例17-4 : (2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3 ξ ,4 ξ)-3-羥基-7-甲基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例17-5 : (2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3 ξ ,4R)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

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】

實施例17-6 : (2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3S)-3-羥基-5-(2-甲基環丙基)-1-戊烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

MS (ESI, Pos.) : 365 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^{+}$. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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】

實施例17-7 : (2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3 ξ)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-6-炔(yn)-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

MS (ESI, Pos.) : 381 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^{+}$., 363 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^{+}$. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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, 1.75-1.89, 1.56-1.74, 1.49, 1.38, 1.25, 0.97, 0.76-0.91.

【0290】

實施例17-8 : (2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3 ξ ,4S)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

MS (ESI, Pos.) : 385 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^{+}$, 367 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^{+}$. ;

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】

實施例 17-9 : (2R,3R,3aR,11aS)-3-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-羥基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

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】

實施例 17-10 : (2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3ξ)-3-羥基-4-亞甲基-1-辛烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

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】

實施例 17-11 : (2R,3R,3aR,11aS)-3-[(1E,3ξ,4ξ)-4-氟-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 0.95 ;

MS (ESI, Pos.) : 383 (M+H-2H₂O)+. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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, 1.30-1.44, 1.26-1.28, 0.81-1.06.

【0294】

實施例17-12 : (2R,3R,3aR,11aS)-3-[(1E,3 ξ ,4 ξ)-4-氟-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 0.95 ;

MS (ESI, Pos.) : 383 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$)+. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例17-13 : (2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3 ξ)-3-羥基-4-乙基-1-辛烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

MS (ESI, Pos.) : 379 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$)+. ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例17-14 : (2R,3R,3aR,11aS)-3-[(1E,3 ξ)-4-氟-3-羥基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

MS(FAB, Neg.) : 405 ($\text{M}-\text{H}$)-. ;

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】

實施例17-15：(2R,3R,3aR,11aS)-3-[(1E,3ξ,4S)-4-乙基-3-羥基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例17-16：(2R,3R,3aR,11aS)-3-[(1E,3ξ,4R)-4-乙基-3-羥基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

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】

實施例17-17：(2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3ξ,4ξ)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例17-18 : (2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3ξ,4ξ)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

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, 1.28-1.51. 1.18-1.28, 0.81.

【0301】

實施例17-19 : (2R,3R,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3S)-3-羥基-7-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

MS (ESI, Neg.) : 399 (M-H)⁻. ;

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例17-20 : (2R,3R,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3S,6Z)-3-羥基-1,6-辛二烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

MS (ESI, Neg.) : 385 (M-H)⁻. ;

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例17-21：(2R,3R,3aR,11aS)-3-[(1E,3ξ)-3-(1-丁基環丙基)-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

MS (ESI, Pos.) : 379 (M+H-2H₂O)+. ;

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例17-22：(2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯基環丙基)-1-丙烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

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】

實施例17-23：(2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯基環丁基)-1-丙烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1；

MS (ESI, Pos.) : 431 (M+H)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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】

實施例 17-24 : (2R,3R,3aR,11aS)-3-{(1E,3 ξ)-3-[1-(2,5-二氟苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

HPLC 滯留時間(分鐘) : 0.91 ;

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 7.56-7.61, 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】

實施例 17-25 : (2R,3R,3aR,11aS)-3-{(1E,3 ξ)-3-[1-(2,4-二氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

HPLC 滯留時間(分鐘) : 1 ;

MS (ESI, Pos.) : 467 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^{+}$., 449 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^{+}$;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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, 1.78-1.95, 1.42-1.69, 1.27-1.38.

【0308】

實施例 17-26 : (2R,3R,3aR,11aS)-3-{(1E,3 ξ)-3-[1-(2,5-二氟苯基)環丁

基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]
氧雜環辛三烯-9-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例 17-27：(2R,3R,3aR,11aS)-3-[(1E,3ξ)-3-[1-(2,6-二氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]
氧雜環辛三烯-9-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例 17-28：(2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-[1-(3-甲基苯基)環丙基]-1-丙烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例17-29：(2R,3R,3aR,11aS)-3-{(1E,3ξ)-3-[1-(3-氯苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例17-30：(2R,3R,3aR,11aS)-3-{(1E,3ξ)-3-[1-(3-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例17-31：(2R,3R,3aR,11aS)-3-{(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-羥基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環

辛三烯-9-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例18：(2R,3R,3aR,11aS)-10-氟-2-羥基-3-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯氧基環丁基)-1-丙烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

使用對應之醛體代替參考例9所製造之化合物，使用對應之膦酸酯代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。對應之醛體係藉由使用參考例3所製造之化合物代替參考例31所製造之化合物，付諸與參考例66相同之目的之操作而製備。對應之膦酸酯係藉由使用1-苯氧基環丁烷羧酸(CAS編號：2287791-08-4)代替(2S)-2-(2,4-二氟苯基)丙酸，付諸與參考例10→參考例11相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例19：(2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯氧基環丁基)-1-丙烯-1-基]-10-甲基-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

使用對應之醛體代替參考例9所製造之化合物，使用對應之膦酸酯代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。對應之醛體係藉由使用參考例35所製造之化合物代替參考例31所製造之化合物，付諸與參考例66相同之目的之操作而製備。對應之膦酸酯係藉由使用1-苯氧基環丁烷羧酸代替(2S)-2-(2,4-二氟苯基)丙酸，付諸與參考例10→參考例11相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.134；

MS (ESI, Pos.)：501 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例20：(2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,4S)-7,8,8-三氟-4-羥基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

使用參考例66所製造之化合物代替參考例40所製造之化合物，付諸

與參考例48→參考例49→實施例11相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.94；

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

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例21：(2R,3R,3aR,11aS)-10-氟-2-羥基-3-[(1E,4S)-7,8,8-三氟-4-羥基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

使用對應之醛體代替參考例66所製造之化合物，付諸與參考例48→參考例49→實施例11相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之醛體係藉由使用參考例3所製造之化合物代替參考例31所製造之化合物，付諸與參考例66相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.079；

MS (ESI, Pos.)：495 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例22：(2R,3R,3aR,5Z,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3S)-3-羥基-1-辛烯-1-基]-1,2,3,3a,4,11a-六氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

使用(1R,2R,3S,4R)-2-烯丙基-3-([二甲基(2-甲基-2-丙烷基)矽烷基]氧基}甲基)-4-(四氫-2H-呋喃-2-基氧基)環戊醇(CAS編號：1262874-94-1)代替參考例2所製造之化合物，使用參考例31所製造之化合物代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例8→參考例9相同之目的之操作，藉此獲得醛體。使用該醛體代替參考例9所製造之化合物，使用二甲基-2-側氧基庚基膦酸酯(CAS編號：36969-89-8)代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17→參考例18→實施例2相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。再者，相當於參考例18所製造之化合物之中間物係使用藉由非鏡像異構物之分離操作所分離之高極性體。

MS (ESI, Pos.) : 351 (M+H-2H₂O)+ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : 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】

參考例67：(2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3ξ,4ξ)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸甲酯

於實施例17-17所製造之化合物(125 mg)之甲醇(1 mL)溶液中，於室溫下一面攪拌一面滴加2M三甲基矽烷基重氮甲烷之正己烷溶液(0.5 mL)直至反應溶液變成黃色。於反應混合液中添加乙酸後，減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=1：1)純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(126 mg)。

【0320】

參考例68：(2R,3R,3aR,11aS)-2-{[二甲基(2-甲基-2-丙烷基)矽烷基]氧基}-3-[(1E,3ξ,4ξ)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸甲酯

於參考例67所製造之化合物之二氯甲烷(2 mL)溶液中，於室溫下添加三乙胺(0.22 mL)、N,N-二甲基-4-胺基吡啶(13 mg)，於冰浴下冷卻。進而，添加第三丁基二苯基氯矽烷(0.21 mL)，於室溫下攪拌2天。添加乙酸乙酯稀釋反應混合物，添加飽和氯化銨，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=10：1)純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(204 mg)。

【0321】

參考例69：(2R,3R,3aR,11aS)-3-[(1E,3ξ,4ξ)-3-{[二甲基(2-甲基-2-丙烷基)矽烷基]氧基}-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2-{[(2-甲基-2-丙烷基)(二苯基)矽烷基]氧基}-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸甲酯

於參考例68所製造之化合物之二氯甲烷(1.5 mL)溶液中，於室溫下添加2,6-二甲基吡啶(0.1 mL)，於冰浴下冷卻。添加三氟甲磺酸第三丁基二甲基矽烷基酯(0.1 mL)，於室溫下攪拌2小時。添加乙酸乙酯稀釋反應混合物，添加飽和氯化銨，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=10：1)純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(174 mg)。

【0322】

參考例70：(2R,3R,3aR,11aS)-3-[(1E,3ξ,4ξ)-3-{[二甲基(2-甲基-2-丙烷基)矽烷基]氧基}-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2-{[(2-甲基-2-丙烷基)(二苯基)矽烷基]氧基}-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

於參考例69所製造之化合物之二甲氧基乙烷(1.5 mL)-甲醇(1.5 mL)溶液中，於室溫下添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，於35℃下攪拌15小時。將反應混合物減壓濃縮後，添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鎂乾燥後，進行過濾。減壓濃縮濾液，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(154 mg)。

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】

實施例23：(2R,3R,3aR,11aS)-2-羥基-3-[(1E,3ξ,4ξ)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-N-(甲基磺醯基)-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-甲醯胺

於參考例70所製造之化合物(40 mg)之DMF(1 mL)溶液中，於室溫下添加甲烷磺醯胺(9.4 mg)、N,N-二甲基-4-胺基吡啶(12mg)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(19 mg)，於室溫下攪拌1小時。於反應溶液中，於室溫下添加THF(1 mL)、1M氟化四正丁基銨之THF溶液(0.25 mL)，將反應混合物於45℃下攪拌15小時。對反應混合物添加飽和氯化銨，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：甲醇

= 5 : 1)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(2.5 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.99；

MS (ESI, Pos.) : 516 (M+H-H₂O)+.；

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例 71：(2R,3R,3aR,11aS)-3-[(1E,3ξ,4ξ)-3-{[二甲基(2-甲基-2-丙烷基)矽烷基]氧基}-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2-{[(2-甲基-2-丙烷基)(二苯基)矽烷基]氧基}-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-甲醯胺

於參考例70所製造之化合物(114 mg)之DMF(1.1 mL)溶液中，於室溫下添加氯化銨(15 mg)、7-氮雜-1-羥基苯并三唑(38 mg)、二異丙基乙基胺(0.1 mL)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(54 mg)，於室溫下攪拌15小時。添加乙酸乙酯稀釋反應混合物，添加飽和氯化銨溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯 = 1 : 1)純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(105 mg)。

【0325】

參考例 72：(2R,3R,3aR,11aS)-3-[(1E,3ξ,4ξ)-3-{[二甲基(2-甲基-2-丙烷基)矽烷基]氧基}-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2-{[(2-甲基-2-丙烷基)(二苯基)矽烷基]氧基}-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-

甲腈

使參考例71所製造之化合物溶解於THF(2 mL)溶液，於室溫下添加吡啶(0.03 mL)。將該反應溶液於冰浴冷卻下冷卻，添加三氟乙酸酐(0.03 mL)，於室溫下攪拌1小時。添加乙酸乙酯稀釋反應混合物，添加飽和氯化銨溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鈉乾燥後，進行過濾。減壓濃縮濾液，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(99.7 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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】

實施例24：(2R,3R,3aR,11aS)-3-[(1E,3 ξ ,4 ξ)-3-羥基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-9-(1H-四唑-5-基)-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-2-醇

於參考例72所製造之化合物(99.7 mg)之甲苯(2 mL)溶液中，於室溫下添加二丁基氧化錫(38 mg)、疊氮三甲基矽烷(58 mg)，於95℃下攪拌15小時。添加乙酸乙酯稀釋反應混合物，藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=3：1)純化溶液，藉此獲得四唑化合物(98 mg)。於所獲得之四唑化合物之THF(1 mL)溶液中添加1M氟化四正丁基銨之THF(0.17 mL)，於35℃下攪拌15小時。對反應混合物添加1N鹽酸，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經硫酸鎂乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：甲醇=3：1)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(35.2 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例24-1：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3S)-3-羥基-1-辛烯-1-基]-6-(1H-四唑-5-基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-2-醇

使用實施例17所製造之化合物代替實施例17-17所製造之化合物，付諸與參考例67→參考例68→參考例69→參考例70→參考例71→參考例72→實施例24相同之目的之操作，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：R_f 0.26(CH₂Cl₂/甲醇，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】

參考例73：(1S,2R,3aS,10aR)-5-氟-2-羥基-1-([(2-甲基-2-丙烷基)(二苯基)矽烷基]氧基}甲基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

於參考例8所製造之化合物(8.3 g)之二氯甲烷溶液(50 mL)中，於室溫下添加三乙胺(9.1 mL)、第三丁基二苯基氯矽烷(8.9 mL)、二甲基胺基吡啶(0.31 g)，於35℃下攪拌3小時。將反應液注入至1N鹽酸水溶液/乙酸乙酯中，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸

鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。使所獲得之粗產物溶解於甲醇(50 mL)，於室溫下添加對甲苯磺酸一水合物(378 mg)，於室溫下攪拌1小時。於反應液中添加三乙胺(3.0 mL)，減壓濃縮溶劑。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=90：10→30：70)純化所獲得之殘渣，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(10.7 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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】

參考例 74：(1S,2R,3aS,10aR)-5-氟-2-{[(4-甲基苯基)磺醯基]氧基}-1-({[(2-甲基-2-丙烷基)(二苯基)矽烷基]氧基}甲基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸乙酯

於參考例73所製造之化合物(15.6 g)之乙腈溶液(78 mL)中，於室溫下添加三乙胺(12.8 mL)、三甲胺鹽酸鹽(344 mg)、對甲苯磺醯氯(6.34 g)，於室溫下攪拌3小時。將反應液注入至1N鹽酸水溶液/乙酸乙酯中，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=90：10→70：30)純化所獲得之殘渣，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(20.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

參考例75：(1S,3aS,10aR)-5-氟-1-([(2-甲基-2-丙烷基)(二苯基)矽烷基]氧基)甲基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

於參考例74所製造之化合物(20.2 g)之二甲氧基乙烷(150 mL)-DMF(10 mL)溶液中，於室溫下添加水(15 mL)、碘化鈉(16.6 g)、鋅(14.4 g)，於80℃下徹夜攪拌。進而添加碘化鈉(4 g)、鋅(3.5 g)，於80℃下攪拌5小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=95：5→5：1)純化所獲得之殘渣，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(13.1 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例76：(1S,3aS,10aR)-5-氟-1-甲醯基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

使用參考例75所製造之化合物代替參考例7所製造之化合物，付諸與參考例8→參考例9相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

實施例25：(1R,3aS,10aR)-5-氟-1-((1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

使用參考例76所製造之化合物(70 mg)代替參考例9所製造之化合物，使用參考例26所製造之化合物(136 mg)代替參考例14所製造之化合物，付諸與參考例17相同之目的之操作，藉此獲得烯酮體(97 mg)。將該烯酮體(97 mg)之THF(1 mL)溶液冷卻至-15℃。於其中添加(S)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶(1 mol/L甲苯溶液，0.204 mL)、N,N-二乙基苯胺硼烷(0.073 mL)，於-15℃下攪拌8小時。於反應液中添加甲醇與水，利用乙酸乙酯進行萃取。使有機層經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(ISCO公司製造之Gold High Performance Silica，正己烷：乙酸乙酯)純化所獲得之殘渣，藉此獲得還原體。使該還原體溶解於甲醇(1 mL)、二甲氧基乙烷(0.5 mL)中，添加2N氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，徹夜攪拌。藉由TLC確認反應結束後，將反應液濃縮，使用鹽酸水溶液調整成酸性後，利用乙酸乙酯進行萃取。使有機層經無水硫酸鎂乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。利用SFC柱(CHIRALPAK IG，CO₂：甲醇=65：35)純化所獲得之殘渣，藉此獲得具有以下物性值之標題化合物(19 mg)。

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例25-1～25-15：

使用對應之膦酸酯代替參考例26所製造之化合物，付諸與實施例25

相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，關於實施例25-6，使用(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶代替實施例25中使用之(S)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶實施還原反應。對應之膦酸酯為公知化合物、或由公知化合物經過與參考例10→參考例11或參考例28→參考例29相同之目的之操作而製備。

【0334】

實施例25-1：(1R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]噁庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例25-2：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-羥基-4-苯基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]噁庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例25-3：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-4-(4-氟苯基)-3-羟基-1-丁烯-1-基]-5-氟-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例25-4：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-(2,4-二氟苯基)-3-羟基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例25-5：(1R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-(1-苯基環丙基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例25-6：(1R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ,4S)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

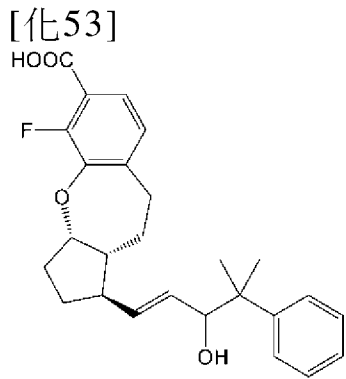
HPLC滯留時間(分鐘)：1.273；

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】

實施例25-7：(1R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-4-甲基-4-苯基-1-戊烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例25-8：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-(1-丁基環丙基)-3-羥基-1-丙烯-1-基]-5-氟-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例25-9：(1R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(3-苯基-3-氧雜環丁基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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, 2.73-2.82, 2.60-2.70, 2.13-2.22, 1.93-2.09, 1.68-1.82, 1.38-1.49.

【0343】

實施例25-10：(1R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-4-甲基-4-(3-噻吩基)-1-戊烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例25-11：(1R,3aS,10aR)-5-氟-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例25-12：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-(1-苄基環丁基)-3-羥基-1-丙烯-1-基]-5-氟-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例25-13：(1R,3aS,10aR)-5-氟-1-{(1E,3ξ)-3-[3-(2-氟苯基)-3-氧雜環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.095；

MS (ESI, Pos.)：479 (M+Na)+.；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例25-14：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3 ξ)-5-乙氧基-3-羥基-4,4-二甲基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.173；

MS (ESI, Pos.)：429 (M+Na)+.；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例25-15：(1R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3 ξ)-3-[3-(4-氟苯基)-3-氧雜環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例26-1～26-23

使用對應之醛體代替參考例76所製造之化合物，使用對應之膦酸酯代替參考例26所製造之化合物，付諸與實施例25相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，關於實施例26-1、26-3、26-6，使用(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶代替相當於實施例25之反應中使用之(S)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶實施還原。對應之醛體係藉由使用對應之酚體代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例73→參考例74→參考例75→參考例76相同之目的之操作而製備。對應之膦酸酯為公知化合物、或由公知化合物經過與參考例10→參考例11或參考例28→參考例29相同之目的之操作而製備。

【0350】

實施例 26-1：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3S)-3- 羥基 -1- 辛 烯 -1- 基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]噁庚英-6-羧酸

MS (FAB, Neg.) : 357 (M-H)-. ;

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

實施例26-2：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯基環丁基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]噁庚英-6-羧酸

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】

實施例26-3：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-4-苯氧基-1-丁烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

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】

實施例26-4：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯基環丙基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

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】

實施例26-5：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

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, 2.01-2.11, 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】

實施例26-6：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-3-羟基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]环戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滞留时间(分钟)：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】

實施例26-7：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)环丁基]-3-羟基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]环戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滞留时间(分钟)：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】

實施例26-8：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)环丙基]-3-羟基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]环戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滞留时间(分钟)：1.07；

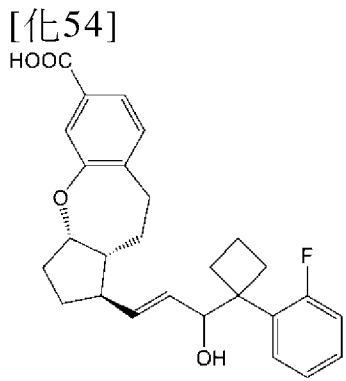
MS (ESI, Pos.)：405 (M+H-H₂O)+；

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】

實施例26-9：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例26-10：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E)-3-[1-(2,6-二氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

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】

實施例26-11：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2,4-二氟苯基)環丁基]-3-

經基-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

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】

實施例26-12 : (1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2,4-二氟苯基)環丙基]-3-經基-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

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】

實施例26-13 : (1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-經基-4-苯基-1-丁烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例26-14 : (1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-經基-1-辛烯-1-基]-

2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例26-15：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-4-亞甲基-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例26-16：(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

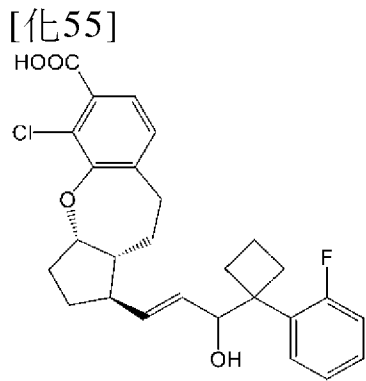
HPLC滯留時間(分鐘)：1.2；

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】

實施例26-17：(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例26-18：(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-4-亞甲基-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

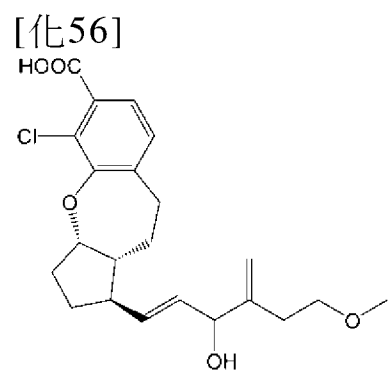
HPLC滯留時間(分鐘)：1.255；

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】

實施例26-19：(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-6-甲氧基-4-亞甲基-1-己烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



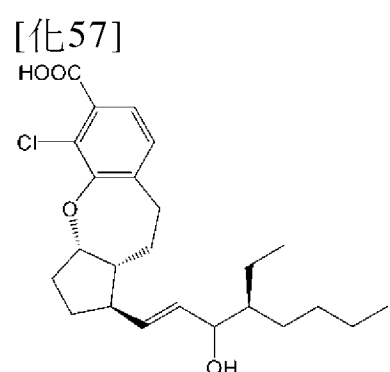
HPLC滯留時間(分鐘)：1.069；

MS (ESI, Pos.)：389 (M-OH)+；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例26-20：(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ,4S)-4-乙基-3-羥基-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



HPLC滯留時間(分鐘)：1.301；

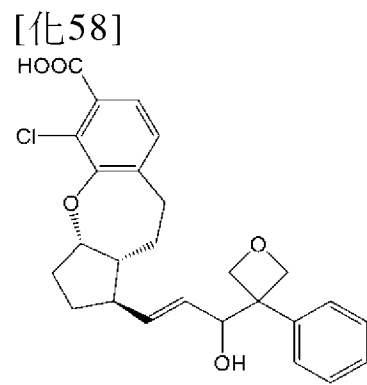
MS (ESI, Pos.)：443 (M+Na)+, 403 (M+H-H₂O)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例26-21：(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(3-苯基-3-氧雜環丁基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例26-22：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例26-23：(1R,3aS,10aR)-8-氟-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

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】

實施例27：(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-羥基-4-苯基-1-丁烯-1-基]-N-(甲基磺醯基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-甲醯胺

使用實施例26-13所製造之化合物代替實施例17-17所製造之化合物，付諸與參考例67→參考例68→參考例69→參考例70→實施例23相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

參考例77：(1S,2S,3aS,10aR)-5-氟-2-羥基-1-({[(2-甲基-2-丙烷基)(二苯基)矽烷基]氧基}甲基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

於參考例73所製造之化合物(4.87 g)之THF(39 mL)溶液中，於室溫下添加三苯基磷(4.54 g)。將混合物冷卻至0℃，添加甲酸(0.98 mL)、偶氮二甲酸二乙酯(2.2 mol/L甲苯溶液，7.9 mL)，於室溫下攪拌3小時。將反應液減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=100：0→80：20)純化所獲得之殘渣，獲得甲酸酯體(4.53 g)。

於甲酸酯體(4.53 g)之乙醇(31.7 mL)溶液中，於室溫下添加碳酸鉀(2.12 g)，於室溫下攪拌1小時。將反應混合物用MTBE稀釋後，進行過濾。將濾液注入至飽和氯化銨水溶液/1N鹽酸水溶液中，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=88：12→75：25)純化所獲得之殘渣，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(4.08 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例78：(1S,2R,3aS,10aR)-2,5-二氟-1-({[(2-甲基-2-丙烷基)(二苯基)矽烷基]氧基}甲基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

將參考例77所製造之化合物(6.0 g)之MTBE(27 mL)溶液冷卻至-78℃，滴加三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(9.8 mL)，於-78℃下攪拌。藉由TLC

確認原料消失後，升溫至-20℃，將反應液注入至飽和碳酸氫鈉水溶液中，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=93：7→86：14)純化所獲得之殘渣，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(2.59 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例79：(1S,2R,3aS,10aR)-2,5-二氟-1-(羥基甲基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

使用參考例78所製造之化合物代替參考例7所製造之化合物，付諸與參考例8相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例80：(1S,2R,3aS,10aR)-2,5-二氟-1-甲醯基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

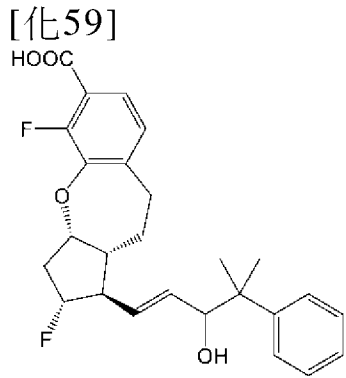
於參考例79所製造之化合物(600 mg)之二氯甲烷(6 mL)溶液中，於0℃下添加1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜環戊烯-3-(1H)-酮(戴斯-馬丁(Dess-Martin)試劑，1.17 g)，於室溫下攪拌。藉由TLC確認反應結束後，對反應混合物進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法

(正己烷：乙酸乙酯=75：25→60：40)純化所獲得之殘渣，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(550 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

實施例28：(1R,2R,3aS,10aR)-2,5-二氟-1-[(1E,3 ξ)-3-羥基-4-甲基-4-苯基-1-戊烯-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



使用參考例80所製造之化合物(300 mg)代替參考例76所製造之化合物，使用二甲基-3-甲基-2-側氧基-3-苯基丁基磷酸酯(CAS編號：87929-30-4，375 mg)代替參考例26所製造之化合物，付諸與參考例24相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.157；

MS (ESI, Pos.)：405 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{HF}$) $^{+}$ ；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例28-1～28-3：

使用參考例80所製造之化合物代替參考例76所製造之化合物，使用對應之膦酸酯代替參考例26所製造之化合物，付諸與實施例25相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之膦酸酯為公知化合物、或由公知化合物經過與參考例10→參考例11相同之目的之操作而製備。

【0380】

實施例28-1：(1R,2R,3aS,10aR)-2,5-二氟-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.01；

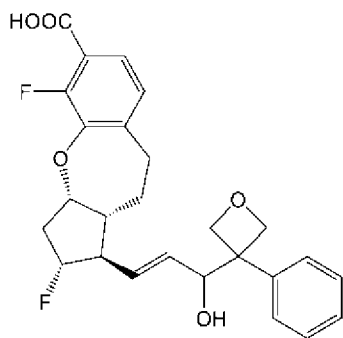
MS (ESI, Pos.)：441 (M-OH)+；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：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】

實施例28-2：(1R,2R,3aS,10aR)-2,5-二氟-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(3-苯基-3-氧雜環丁基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

[化60]



HPLC滯留時間(分鐘)：1.035；

MS (ESI, Pos.)：439 (M+H-H₂O)+, 419 (M+H-H₂O-HF)+.；

¹H-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】

實施例28-3：(1R,2R,3aS,10aR)-2,5-二氟-1-{(1E,3ξ)-3-羥基-3-[(2ξ)-2-苯基-2-氧雜環丁基]-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例29-1～29-4：

使用對應之醛體代替參考例76所製造之化合物，使用對應之磷酸酯代替參考例26所製造之化合物，付諸與實施例25相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之醛體係藉由使用參

考例39所製造之化合物代替參考例8所製造之化合物，付諸與參考例73→參考例77→參考例78→參考例79→參考例80相同之目的之操作而製備。對應之磷酸酯為公知化合物、或由公知化合物經過與參考例10→參考例11相同之目的之操作而製備。

【0384】

實施例29-1：(1R,2R,3aS,10aR)-2-氟-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯基環丁基)-1-丙烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]喹庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例29-2：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-(1-丁基環丁基)-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-氟-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]喹庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例 29-3 : (1R,2R,3aS,10aR)-2- 氟 -1-[(1E,3ξ)-3-[1-(4- 氟 苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC 滯留時間(分鐘) : 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】

實施例 29-4 : (1R,2R,3aS,10aR)-2- 氟 -1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-[1-(3-噻吩基)環丁基]-1-丙烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC 滯留時間(分鐘) : 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】

實施例 30 : (1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-羥基-4-苯基-1-丁烯-1-基]-2- 氟 -N-(甲基磺醯基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-甲醯胺

使用對應之醛體代替參考例 9 所製造之化合物，使用對應之膦酸酯代替參考例 26 所製造之化合物，付諸與實施例 25 → 參考例 67 → 參考例 68 →

參考例69→參考例70→實施例23相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之醛體係藉由使用參考例31所製造之化合物代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例73→參考例77→參考例78→參考例79→參考例80相同之目的之操作而製備。對應之膦酸酯係藉由使用碘苯代替1,3-二氟-2-碘苯，付諸與參考例28→參考例29相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例31：(2R,3R,3aR,11aS)-2-氟-3-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯基環丁基)-1-丙烯-1-基]-1,2,3,3a,4,5,6,11a-八氫苯并[b]環戊[g]氧雜環辛三烯-9-羧酸

使用對應之醛體代替參考例9所製造之化合物，使用對應之膦酸酯代替參考例26所製造之化合物，付諸與實施例25→參考例67→參考例68→參考例69→參考例70→實施例23相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之醛體係藉由使用(1R,2R,3S,4R)-2-烯丙基-3-([二甲基(2-甲基-2-丙烷基)矽烷基]氧基)甲基)-4-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)環戊醇代替參考例2所製造之化合物，使用參考例31所製造之化合物代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例73→參考例77→參考例78→參考例79→參考例80相同之目的之操作而製備。對應之膦酸酯係藉由使用1-苯基環丁

烷羧酸(CAS編號：37828-19-6)代替(2S)-2-(2,4-二氟苯基)丙酸，付諸與參考例10→參考例11相同之目的之操作而製備。

MS (ESI, Pos.) : 433 (M+H-H₂O)+, 413 (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】

參考例81：(1S,2S,3aS,10aR)-5-氟-2-{{[(4-甲基苯基)磺醯基]氧基}-1-({[(2-甲基-2-丙烷基)(二苯基)矽烷基]氧基}甲基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

使參考例77所製造之化合物(4.28 g)溶解於乙腈(34.2 mL)，冷卻至0℃，添加三乙胺(3.71 mL)、三甲胺鹽酸鹽(145 mg)、對甲苯磺醯氯(2.32 g)，於室溫下徹夜攪拌，進而於50℃下攪拌1小時。將反應液注入至冰水中，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=100：0→75：25)純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(與原料之混合物)。至此不進行純化而供於下一反應。

【0391】

參考例82：(1S,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-({[(2-甲基-2-丙烷基)(二苯基)矽烷基]氧基}甲基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

使參考例81所製造之混合物溶解於甲苯(32.7 mL)，添加四丁基氯化銨(3.17 g)，於60℃下徹夜攪拌。藉由TLC確認反應結束後，將反應液注

入至水中，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0 → 83 : 17 → 70 : 30)純化所獲得之殘渣，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(2.68 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) : 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】

參考例83：(1S,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-(羥基甲基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

使用參考例82所製造之化合物(2.68 g)代替參考例7所製造之化合物，付諸與參考例8相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(1.10 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) : 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】

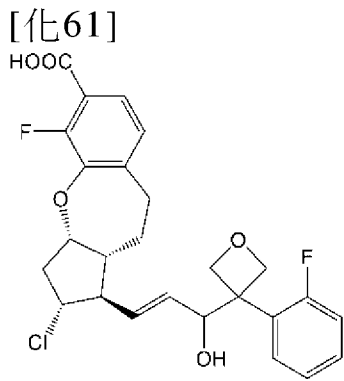
參考例84：(1S,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-甲醯基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸乙酯

使用參考例83所製造之化合物(1.10 g)代替參考例79所製造之化合物，付諸與參考例80相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(0.80 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) : 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】

實施例32：(1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-{(1E,3ξ)-3-[3-(2-氟苯基)-3-氧雜環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



使用參考例84所製造之化合物(170 mg)代替參考例76所製造之化合物，使用對應之磷酸酯(226 mg)代替參考例26所製造之化合物，付諸與參考例24相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之磷酸酯係藉由使用3-苯基-3-氧雜環丁烷羧酸(CAS編號：114012-42-9)代替(2S)-2-(2,4-二氟苯基)丙酸，付諸與參考例10→參考例11相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例32-1～32-8：

使用參考例84所製造之化合物(170 mg)代替參考例76所製造之化合物

物，使用對應之磷酸酯(226 mg)代替參考例26所製造之化合物，付諸與參考例24相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之磷酸酯為公知化合物、或由公知化合物經過與參考例10→參考例11相同之目的之操作而製備。

【0396】

實施例32-1：(1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(3-苯基-3-氧雜環丁基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例32-2：(1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-6-甲氧基-4-亞甲基-1-己烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例32-3：(1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-4-甲基-4-(3-噻吩基)-1-戊烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例32-4：(1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例32-5：(1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-{(1E,3ξ)-3-[3-(4-氟苯基)-3-氧雜環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

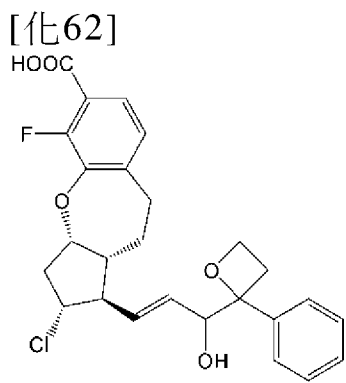
HPLC滯留時間(分鐘)：1.078；

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】

實施例32-6 : (1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-{(1E,3ξ)-3-羥基-3-[(2ξ)-2-苯基-2-氧雜環丁基]-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸



HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例32-7 : (1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-1-[(1E,3ξ)-3-(2,3-二氫-1-苯并呔喃-3-基)-3-羥基-1-丙烯-1-基]-5-氟-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例32-8 : (1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-{(1E,3ξ)-3-[(2ξ)-2-(4-氟苯基)-2-氧雜環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘) : 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】

實施例33 : (1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丙基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

使用對應之醛體代替參考例9所製造之化合物，使用參考例27所製造之化合物代替參考例26所製造之化合物，付諸與實施例25相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之醛體係藉由使用參考例31所製造之化合物代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例73→參考例77→

參考例81→參考例82→參考例83→參考例84相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.05；

MS (ESI, Pos.)：439 (M-OH)+；

¹H-NMR (DMSO-d₆) :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】

實施例34：(1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-羥基-4-苯基-1-丁烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

使用對應之醛體代替參考例9所製造之化合物，使用對應之膦酸酯代替參考例26所製造之化合物，付諸與實施例25相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之醛體係藉由使用參考例31所製造之化合物代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例73→參考例77→參考例81→參考例82→參考例83→參考例84相同之目的之操作而製備。對應之膦酸酯係藉由使用碘苯代替1,3-二氟-2-碘苯，付諸與參考例28→參考例29相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：0.97；

MS (ESI, Pos.)：431 (M-OH)+.；

¹H-NMR (DMSO-d₆) :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】

實施例35：(1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-[(1E,4S)-7,8,8-三氟-4-羥基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

使用參考例84所製造之化合物代替參考例40所製造之化合物，付諸與參考例48→參考例49→實施例11相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

參考例85：(1S,2R,3aS,10aR)-2-羥基-5-甲基-1-({[(2-甲基-2-丙烷基)(二苯基)矽烷基]氧基}甲基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸甲酯

使用參考例39所製造之化合物代替參考例8所製造之化合物，付諸與參考例73相同之目的之操作，藉此獲得標題化合物。

【0408】

參考例86：(1S,2R,3aS,10aR)-2-甲氧基-5-甲基-1-({[(2-甲基-2-丙烷基)(二苯基)矽烷基]氧基}甲基)-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸甲酯

對參考例85所製造之化合物(2.01 g)添加1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啶酮(15 mL)、THF(4 mL)，使其溶解，冷卻至-50℃。於該溶液

中歷時10分鐘添加第三丁醇鈉(1.06 g)之THF(1 mL)溶液後，添加碘甲烷(0.345 mL)，於-10℃下攪拌2小時。對反應混合物添加經過冰浴冷卻之1N鹽酸水溶液，利用正己烷：乙酸乙酯(3：1)進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=10：1)純化所獲得之殘渣，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(1.50 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例 87：(1R,2R,3aS,10aR)-1-甲醯基-2-甲氧基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸甲酯

使用參考例86所製造之化合物代替參考例7所製造之化合物，付諸與參考例8→參考例9相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

實施例36：(1R,2R,3aS,10aR)-1-{(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基}-2-甲氧基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

使用參考例87所製造之化合物代替參考例76所製造之化合物，使用

對應之膦酸酯代替參考例26所製造之化合物，付諸與實施例25相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之膦酸酯係藉由使用1-(4-氟苯基)環丁烷羧酸甲酯(CAS編號：1090553-79-9)代替參考例10所製造之化合物，付諸與參考例11相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.206；

MS (ESI, Pos.)：503 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例37：(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯氧基環丁基)-1-丙烯-1-基]-2-甲氧基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

使用參考例87所製造之化合物代替參考例76所製造之化合物，使用對應之膦酸酯代替參考例26所製造之化合物，付諸與實施例25相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之膦酸酯係藉由使用1-苯氧基環丁烷羧酸代替(2S)-2-(2,4-二氟苯基)丙酸，付諸與參考例10→參考例11相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.183；

MS (ESI, Pos.)：501 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例38：(1R,2R,3aS,10aR)-2-甲氧基-5-甲基-1-[(1E,4S)-7,8,8-三氟-4-羟基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

使用參考例87所製造之化合物代替參考例40所製造之化合物，付諸與參考例48→參考例49→實施例11相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.163；

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】

實施例39：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-4,4-二氟-3-羟基-1-辛烯-1-基]-2-甲氧基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸

使用對應之醛體代替參考例76所製造之化合物，使用對應之磷酸酯代替參考例26所製造之化合物，付諸與實施例25相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之醛體係藉由使用參考例33所製造之化合物代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例73→參考例86→參考例87相同之目的之操作而製備。對應之磷酸酯係藉由使用2,2-二氟己酸甲酯(CAS編號：50889-47-9)代替參考例10所製造之化合物，付諸與參考例11

相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.137；

MS (ESI, Pos.)：481 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

實施例40：(1R,2R,3aS,10aR)-5-氯-2-甲氧基-1-[(1E,4S)-7,8,8-三氟-4-羥基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸

使用對應之醛體代替參考例40所製造之化合物，付諸與參考例48→參考例49→實施例11相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之醛體係藉由使用參考例33所製造之化合物代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例8→參考例73→參考例86→參考例87相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.142；

MS (ESI, Pos.)：511 (M+Na)+.；

¹H-NMR (CD₃OD) :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】

參考例88：[(2S,3R,4R)-2-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]-4-[[(2-甲基-2-丙烷基)(二苯基)矽烷基]氧基]四氫-3-呋喃基]乙醛

使用2-[(2S,3R,4R)-2-((R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊烷-4-基)-四氫呋喃-3-基]乙醇(CAS編號：385841-97-4)代替參考例8所製造之化合物，付諸與參考例9相同之目的之操作，獲得顯示以下之物性值之標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例89：({(3R,4R,5S)-4-烯丙基-5-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]四氫-3-呋喃基}氧基)(2-甲基-2-丙烷基)二苯基矽烷

使用參考例88所製造之化合物代替4-溴-3-氟-2-羥基-苯甲醛，付諸與參考例3相同之目的之操作，獲得顯示以下之物性值之標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例90：({(3R,4R,5S)-5-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]-4-(1-丙烯-1-基)四氫-3-呋喃基}氧基)(2-甲基-2-丙烷基)二苯基矽烷

於參考例89所製造之化合物(4.59 g)之甲苯(30 mL)溶液中，於室溫下添加羰基氯氫三(三苯基膦)鈦(II)(CAS編號：16971-33-8，0.45 g)，於60℃下攪拌4小時。將反應液減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=90：10)純化所獲得之殘渣，藉此獲得標題化合物(4.45 g)。

【0418】

參考例91：(3S,4S,5S)-5-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]-4-(1-丙烯-1-基)四氫-3-呋喃甲醇

使用參考例90所製造之化合物(4.45 g)代替參考例7所製造之化合物，付諸與參考例8→參考例1→參考例2相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(1.51 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例92：(1S,3aR,10aS)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]-5-甲基-1,3,3a,9,10,10a-六氫呋喃并[3,4-b][1]苯并呔庚英-6-羧酸甲酯

使用參考例91所製造之化合物代替參考例2所製造之化合物，付諸與參考例36→參考例37→參考例38相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) :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】

參考例93：(1S,3aR,10aS)-1-甲醯基-5-甲基-1,3,3a,9,10,10a-六氫呋喃并[3,4-b][1]苯并呔庚英-6-羧酸甲酯

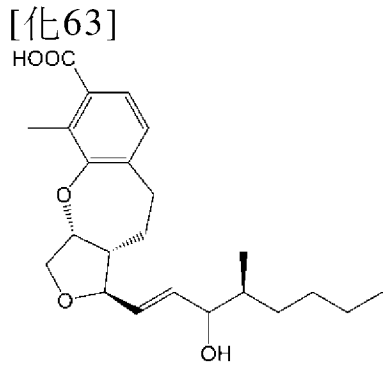
使參考例92所製造之化合物(3.0 g)溶解於乙酸乙酯(45 mL)、THF(15 mL)中，於0℃下分批投入過碘酸(2.64 mL)，於室溫下攪拌2小時。過濾去除析出物，將濾液注入至經過冰浴冷卻之乙酸乙酯-飽和硫代硫酸鈉水

溶液中，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層用飽和鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯 = 90 : 10 → 50 : 50 → 1 : 10)純化所獲得之殘渣，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物(1.71 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (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】

實施例41：(1R,3aR,10aR)-1-[(1E,3 ξ ,4S)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-5-甲基-1,3,3a,9,10,10a-六氫呋喃并[3,4-b][1]苯并呋庚英-6-羧酸



使用參考例93所製造之化合物(550 mg)代替參考例76所製造之化合物，使用二甲基-(2-側氧基-3S-甲基庚基)-磷酸酯(CAS編號：39850-01-6，582 mg)代替參考例26所製造之化合物，使用(R)-2-甲基-CBS-呋啶硼啶代替(S)-2-甲基-CBS-呋啶硼啶，付諸與實施例25相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.15；

MS (ESI, Pos.) : 411 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 371 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}^+$) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

實施例41-1~41-3：

使用參考例93所製造之化合物代替參考例76所製造之化合物，使用對應之膦酸酯代替參考例26所製造之化合物，付諸與實施例25相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之膦酸酯為公知化合物、或由公知化合物經過與參考例10→參考例11相同之目的之操作而製備。

【0423】

實施例41-1：(1R,3aR,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-(1-丁基環丁基)-3-羥基-1-丙烯-1-基]-5-甲基-1,3,3a,9,10,10a-六氫呋喃并[3,4-b][1]苯并喹庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：1.25；

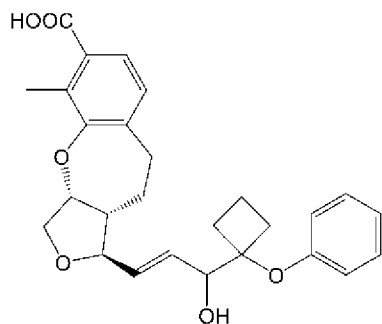
MS (ESI, Pos.)：437 (M+Na)+.；

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】

實施例41-2：(1R,3aR,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯氧基環丁基)-1-丙烯-1-基]-5-甲基-1,3,3a,9,10,10a-六氫呋喃并[3,4-b][1]苯并喹庚英-6-羧酸

[化64]



HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例41-3：(1R,3aR,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-3-羥基-7-甲基-4-(三氟甲基)-1-辛烯-1-基]-5-甲基-1,3,3a,9,10,10a-六氫呋喃并[3,4-b][1]苯并呔庚英-6-羧酸

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例42：(1R,3aR,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-6-環丁基-3-羥基-4-亞甲基-1-己烯-1-基]-1,3,3a,9,10,10a-六氫呋喃并[3,4-b][1]苯并呔庚英-6-羧酸

使用對應之醛體代替參考例76所製造之化合物，使用對應之膦酸酯代替參考例26所製造之化合物，付諸與實施例25相同之目的之操作，藉

此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。再者，對應之醛體係藉由使用參考例91所製造之化合物代替參考例2所製造之化合物，使用參考例33所製造之化合物代替參考例3所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例93相同之目的之操作而製備。對應之膦酸酯係藉由使用 α -亞甲基環丁烷丁酸乙酯(CAS編號：915203-87-1)代替參考例10所製造之化合物，付諸與參考例11相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：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】

實施例43：(1R,3aR,10aR)-5-氟-1-[(1E,4S)-7,8,8-三氟-4-羥基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-1,3,3a,9,10,10a-六氫呋喃并[3,4-b][1]苯并呋庚英-6-羧酸

使用對應之醛體代替參考例40所製造之化合物，付諸與參考例48→參考例49→實施例11相同之目的之操作，藉此獲得顯示以下之物性值之標題化合物。

再者，對應之醛體係藉由使用參考例91所製造之化合物代替參考例2所製造之化合物，付諸與參考例4→參考例5→參考例6→參考例7→參考例93相同之目的之操作而製備。

HPLC滯留時間(分鐘)：1.121；

MS (ESI, Pos.)：467 (M+Na)+.；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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】

藥理實施例1：對各種人前列腺素受體之激動劑活性之測定

使用分別強制表現各種人前列腺素受體之CHO細胞(EP1-CHO、EP2-CHO、EP3-Chem1、EP4-CHO及IP-CHO)，對於EP1及EP3，以細胞內鈣濃度作為指標，對於EP2、EP4及IP，以細胞內環腺苷酸(Cyclic adenosine monophosphate，以下簡記為cAMP)產生量作為指標，研究試驗化合物對各種前列腺素受體之激動劑活性。

【0429】

<化合物處理>

使試驗化合物及對照物質(PGE_2 及伊洛前列素)溶解於二甲基亞砷(DMSO)中，製備10 mmol/L溶液。所製備之10 mmol/L溶液於使用時解凍，使用DMSO進行連續稀釋，經測定用緩衝溶液1(含有1 w/v%人血清白蛋白(Sigma公司)、2 $\mu\text{mol/L}$ 吲哚美辛(Sigma公司)、2.5 mmol/L 丙磺舒及10 mmol/L HEPES-NaOH(pH 值 7.4)之Hanks溶液(Hank's 平衡鹽溶液)(Thermofischer scientific公司))或測定用緩衝溶液2(含有0.1 w/v%人血清白蛋白、2 $\mu\text{mol/L}$ 雙氯芬酸(Sigma公司)及1 mmol/L 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤(Sigma公司)之D-PBS(Nacalai Tesque公司))稀釋後供於實驗。

【0430】

<激動劑活性測定>

(1)EP1及EP3活性測定(細胞內鈣濃度測定)

細胞內鈣濃度係使用Calcium 6 Assay Kit(Molecular Devices公司)進行測定。對於EP1-CHO及EP3-Chem1，於測定前一天將冷凍細胞解凍，懸浮於包含9.8 vol%滅活(56℃，30分鐘)FBS(Thermofischer scientific公司)及青黴素-鏈黴素(Nacalai Tesque公司)之Ham's F-12培養基(Thermofischer scientific公司)中，以每孔 1.0×10^5 個細胞數之方式接種於96孔UV板，於5%CO₂存在下、37℃下靜置培養。於測定當天去除培養基，添加經測定用緩衝液1溶解而成之鈣指示溶液120 μL，於室溫、遮光下培養約1小時。培養1小時後，將96孔UV板置於螢光分光光度計(FDSS-7000，Hamamatsu Photonic公司)上，測定細胞內鈣濃度。添加30 μL之包含各種濃度之激動劑之測定用緩衝溶液1進行反應。細胞內鈣濃度測定係藉由對細胞照射480 nm之激發光，測定540 nm之螢光強度而進行。

【0431】

(2)EP2、EP4及IP激動劑活性測定(cAMP濃度之測定)

對於EP2-CHO、EP4-CHO及IP-CHO，於測定當天將冷凍細胞解凍，懸浮於包含2 μmol/L雙氯芬酸之D-PBS中，於室溫下進行500 g、3分鐘之離心分離後，去除上清液。懸浮於測定用緩衝溶液2中，以每孔 2.0×10^5 個(EP2-CHO)、 5.0×10^4 個(EP4-CHO)及 1.0×10^5 個(IP-CHO)之細胞數之方式分別以10 μL分注於384孔板。添加20 μL之包含各種濃度之激動劑之測定用緩衝溶液2，於室溫下反應1小時。cAMP濃度之測定係使用cAMP HTRF HiRange套組(CIS bio International公司)進行。按照套組說明書之兩步法(Two step protocol)，分別添加5 μL經裂解緩衝液(Lysis Buffer)稀釋之cAMP-D2及Cryptase，於室溫下培養1小時。培養1小時後，使用Synergy Neo(Bio teck公司)測定以340 nm激發時之620 nm及660

nm下之時間分辨螢光，求出其比值(TRF ratio)，藉此基於校準曲線計算cAMP濃度。

【0432】

<結果>

採用以上方法測定本發明化合物對各種前列腺素受體之激動劑活性。對EP3受體之激動劑活性(EC₅₀值)之測定結果示於表1，對EP1、EP2、EP4及IP受體之激動劑活性(EC₅₀值)之測定結果示於表2。可確認，表中記載之本發明化合物具有針對EP3受體之強效之激動劑活性，且相較於針對EP1、EP2及IP受體之激動劑活性，具有EP3選擇性激動劑活性。

【0433】

[表1]

試驗物質	EC50(μmol/L)	試驗物質	EC50(μmol/L)
實施例1	0.01	實施例26-9	0.05
實施例3	0.02	實施例26-17	0.02
實施例7-13	0.02	實施例26-19	0.03
實施例7-30	0.04	實施例26-20	0.05
實施例8	0.03	實施例26-21	0.02
實施例9-5	0.03	實施例28	0.03
實施例10	0.003	實施例28-2	0.01
實施例11	0.01	實施例32	0.004
實施例12	0.01	實施例32-6	0.02
實施例13	0.01	實施例41	0.01
實施例25-7	0.05	實施例41-2	0.01

【0434】

[表2]

試驗物質	EC50(μmol/L)				試驗物質	EC50(μmol/L)			
	EP1	EP2	EP4	IP		EP1	EP2	EP4	IP
實施例1	3.5	6.3	0.04	6.9	實施例26-9	> 10	> 10	0.8	> 10
實施例3	7.3	6.2	0.02	3.1	實施例26-17	> 10	> 10	0.6	> 10
實施例7-13	6.3	1.4	0.9	> 10	實施例26-19	> 10	> 10	0.1	> 10
實施例7-30	> 10	> 10	1.5	> 10	實施例26-20	> 10	> 10	8.1	> 10
實施例8	2.7	7.2	0.02	7.4	實施例26-21	> 10	> 10	6.6	> 10
實施例9-5	> 10	> 10	8.6	> 10	實施例28	> 10	> 10	1.1	> 10
實施例10	> 10	> 10	> 10	> 10	實施例28-2	> 10	> 10	0.4	> 10
實施例11	> 10	> 10	> 10	> 10	實施例32	> 10	> 10	7.8	> 10
實施例12	3.5	> 10	> 10	> 10	實施例32-6	> 10	> 10	2.5	> 10
實施例13	> 10	> 10	> 10	> 10	實施例41	> 10	> 10	> 10	> 10
實施例25-7	> 10	> 10	5.7	> 10	實施例41-2	> 10	> 10	> 10	> 10

【0435】

藥理實施例2：本發明化合物於糖尿病模型大鼠中之尿中白蛋白排泄量抑制作用之評估

【0436】

<飼養條件>

購入6週齡雄性SDT Fatty大鼠(CLEA Japan股份有限公司)，預備飼養1週以上。8週齡～16週齡時供於實驗。於自由攝餌、自由攝水之條件下飼養動物，給予固體飼料CRF-1(Oriental Yeast Industry股份有限公司)。

【0437】

<分組方法>

於投予試驗物質之2天前將動物收容於代謝籠中，24小時採尿。於投予試驗物質之前一天測定尿白蛋白及尿肌酸酐，基於各組之尿白蛋白/尿肌酸酐比(ACR)及體重之平均值，藉由分層隨機法進行分組。

【0438】

<試驗物質之投予>

以5 mL/kg經口投予實施例9-5、10、11、12、25-7及32之化合物(試驗物質)以及作為介質之注射用水(大塚製藥股份有限公司)一次。將投予劑量記載於表3。

【0439】

[表3]

試驗物質	劑量(mg/kg)
實施例9-5	0.1-0.3
實施例10	0.01-0.1
實施例11	0.01-0.03
實施例12	0.01-0.03
實施例25-7	0.003-0.01
實施例32	0.03-0.1

【0440】

<ACR之測定>

測定尿白蛋白/尿肌酸酐比(ACR)以評估各動物之尿中白蛋白排泄量。投予試驗物質後，將動物收容於代謝籠中，24小時採尿。使用自動分析裝置7180(Hitachi High-Tech股份有限公司)測定尿白蛋白及尿肌酸酐之各濃度，用尿白蛋白濃度除以尿肌酸酐濃度而算出ACR。

【0441】

<結果>

將測定結果示於表4。可確認，表中記載之本發明化合物於糖尿病模型大鼠中具有抑制尿中白蛋白排泄量之作用。

【0442】

[表4]

試驗物質	劑量	n	ACR(μg/mg)	
			均值(mean)	標準誤(S.E.)
實施例9-5	對照	7	7604.9	978.4
	0.1 mg/kg	7	4691.4	415.8
	0.3 mg/kg	7	4466.2	649
實施例10	對照	6	1699.9	311.4
	0.01 mg/kg	6	909.3	203.7
	0.1 mg/kg	6	751.6	175.3
實施例11	對照	6	1822.9	811.5
	0.01 mg/kg	6	1010.5	183.4
	0.03 mg/kg	6	575.3	114.9
實施例12	對照	6	7874.4	1459.6
	0.01 mg/kg	6	4602.3	517.1
	0.03 mg/kg	6	3887.3	533.3
實施例25-7	對照	6	3419.8	504
	0.003 mg/kg	6	3217.6	382.8
	0.01 mg/kg	6	2331.6	314.3
實施例32	對照	6	5709.6	359.2
	0.03 mg/kg	6	3391	391.2
	0.1 mg/kg	6	3086.1	324.2

【0443】

藥理實施例3：本發明化合物於大鼠5/6腎切除模型中之對腎損傷之體內藥效評估

採用雄性大鼠，評估本發明化合物對5/6腎切除後之腎損傷之體內藥效。將本5/6腎切除模型用作慢性腎病模型，反映作為慢性腎病患者病情之腎小球過度過濾(《美國生理學雜誌-腎臟生理學(Am J Physiol Renal Physiol)》，2022年第322卷, 6號, 第639-654頁)。

【0444】

<飼養條件>

自CLEA Japan股份有限公司購入5週齡之雄性Jcl：Wistar(Wistar)大

鼠，供於實驗。於自由攝餌、自由攝水之條件下飼養動物。

【0445】

<5/6腎切除>

採用經過馴化飼養後外觀上未見異常之7週齡大鼠。測定體重後，以成為60 mg/kg之方式以1 mL/kg之劑量於腹腔內投予司可巴比妥鈉(IONAL SODIUM，日醫工股份有限公司)進行麻醉。基於鎮痛目的，術前以4 mL/kg之劑量皮下投予丁基原啡因(0.01 mg/mL溶液，大塚製藥股份有限公司)。去除大鼠左側腹部之毛髮後，用消毒用乙醇及Isodine消毒，切開左側腹部使左腎露出。使用夾鉗止住腎動靜脈之血流，切除約2/3左腎。於切除面敷上止血紗布(SURGICEL)，確認止血後，鬆開夾鉗，將腎臟復位至腹部，縫合切開部。次日，以0.04 mg/kg之劑量皮下投予鎮痛藥之丁基原啡因。距左腎切除經過1週後，測定體重後，於異氟醚(Mylan製藥股份有限公司)吸入麻醉下，以0.04 mg/kg之劑量皮下投予丁基原啡因。去除大鼠右側腹部之毛髮後，用消毒用乙醇及Isodine消毒，切開右側腹部使右腎露出。用縫合線將腎動靜脈結紮以止血，切除整個右腎，縫合切開部。次日，以0.04 mg/kg之劑量皮下投予鎮痛藥之丁基原啡因。

【0446】

<分組方法>

距右腎切除術經過6週後，基於體重、血清尿素氮(BUN)、血清肌酸酐(S-CRE)、血清總膽固醇(T-CHO)、中性脂肪(TG)、尿中總蛋白(U-TP)、尿中白蛋白(U-ALB)、肌酸酐清除率(CCr)及血壓，以使各組間之上述參數之平均值基本相等之方式進行分組。

【0447】

<試驗物質之投予>

將試驗物質及作為介質之注射用水(大塚製藥股份有限公司)以5 mL/kg每天經口投予1次，歷時8週。將投予劑量記載於表5。

【0448】

<生化參數之測定>

藉由經大鼠之尾靜脈穿刺注射針進行採血。將血液回收於血清分離用管(BD Microtainer)中，離心分離，獲得血清。關於採尿，於可自由攝取固體飼料及水之條件下，於大鼠用代謝籠(CLEA Japan股份有限公司)中約24小時採尿。

對取得之尿樣本進行離心分離，將其上清液供於測定。使用日立7180自動分析裝置(Hitachi High-Tech Fielding股份有限公司)測定BUN、S-CRE、T-CHO、TG、U-ALB、U-TP及尿中肌酸酐(U-CRE)濃度。

【0449】

<腎病理組織評估>

將採集之腎臟固定於10 vol%中性緩衝福馬林液中。按照常規方法，由石蠟包埋塊製作切片，製作蘇木紫-伊紅(H&E)染色、過碘酸-雪夫(PAS)染色、過碘酸環六亞甲基四胺銀(PAM)染色及馬森三色(MT)染色標本。於光學顯微鏡下觀察所獲得之標本，計算切片上之全部腎小球中之觀察到腎小球系膜增生跡象之腎小球之比率。

【0450】

<結果>

採用以上之方法，評估本發明化合物於大鼠5/6腎切除模型中對腎損

傷之體內藥效。將自投予開始經過8週後之每24小時之尿中白蛋白排泄量之測定結果示於表6，將切片上之全部腎小球中之腎小球系膜增生之比率示於表7。表中記載之本發明化合物抑制病情引起之尿中白蛋白排泄量之上升，降低觀察到腎小球系膜增生之腎小球之比率。據此可確認，本發明化合物具有腎損傷(例如慢性腎病)之預防及/或治療效果。

【0451】

[表5]

試驗物質	劑量(mg/kg)
實施例10	0.1
實施例11	0.01-0.03
實施例12	0.01-0.03

【0452】

[表6]

試驗物質	劑量	例數	尿中白蛋白排泄量(mg/24 h)	
			均值	S.E.
	對照	8	75.90	7.98
實施例10	0.1 mg/kg	9	35.47	6.52
實施例11	0.01 mg/kg	9	46.01	5.47
	0.03 mg/kg	9	37.94	3.74
實施例12	0.01 mg/kg	9	66.09	8.81
	0.03 mg/kg	9	44.16	6.24

【0453】

[表7]

試驗物質	劑量	例數	腎小球系膜增生(全部腎小球中之%)	
			均值	S.E.
	對照	8	38.69	1.99
實施例10	0.1 mg/kg	9	27.33	2.67
實施例11	0.01 mg/kg	9	27.65	2.14
	0.03 mg/kg	9	27.07	1.07
實施例12	0.01 mg/kg	9	27.67	2.56
	0.03 mg/kg	9	26.35	1.94

【0454】

藥理實施例4：本發明化合物於糖尿病性腎病模型大鼠中之體內藥效評估

將作為II型糖尿病模型之雄性SDT.Cg-Leprfa/JttJcl(SDT-fatty/Jcl，CLEA Japan股份有限公司)大鼠之單側腎臟摘除，繼而投予鹽水，藉此製成糖尿病性腎病模型。於本模型中評估本發明化合物對糖尿病性腎病之體內藥效。相較於通常之II型糖尿病模型，本模型中可觀察到與糖尿病性腎病患者更類似之跡象(Clin Exp Pharmacol Physiol, 2022年, 第49卷, 第4號, 第492-500頁)，故認為可用作評估本發明化合物對糖尿病性腎病之適用可能性之模型。

【0455】

<飼養條件>

自CLEA Japan購入4週齡之雄性SDT.Cg-Leprfa/JttJcl(SDT-fatty大鼠)，供於實驗。於自由攝餌、自由攝水之條件下飼養動物，自到達時起給予飼料Purina5008(Japan SLC股份有限公司)。自到達起直至單腎切除後1週為止給予水，單腎切除1週後給予0.2 w/v% NaCl溶液。

【0456】

<單腎切除處置>

馴化飼養後，測定體重，於異氟醚(Mylan製藥股份有限公司)吸入麻醉下，以0.01 mg/kg之劑量皮下投予丁基原啡因。去除大鼠右側腹部之毛髮後，用消毒用乙醇及Isodine消毒，切開右側腹部使右腎露出。用縫合線將腎動靜脈結紮以止血，切除整個右腎，縫合切開部。次日，以0.01 mg/kg之劑量皮下投予鎮痛藥之丁基原啡因。

【0457】

<分組方法>

距單腎切除經過3週後進行分組。基於體重、血清尿素氮(BUN)、血

清肌酸酐(S-CRE)、血清總膽固醇(T-CHO)、血糖值(GLU)、中性脂肪(TG)、尿中總蛋白(U-TP)、尿中白蛋白(U-ALB)、肌酸酐清除率(CCr)，以使各組間之上述參數之平均值基本相等之方式進行分組。

【0458】

<試驗物質之投予>

實施例25-7、10、11、12之化合物均與作為腎素血管緊張素系抑制藥之洛沙坦(30 mg/kg)及作為葡萄糖共轉運體抑制藥之卡納格列淨(10 mg/kg)併用，每天經口投予1次、歷時8週。實施例25-7、10、11、12之化合物及洛沙坦分別溶解於注射用水(大塚製藥工廠股份有限公司)中，卡納格列淨懸浮於0.5%甲基纖維素溶液(FUJIFILM Wako Pure Chemical股份有限公司)中，製備投予液。對照-1組中，以5 mL/kg每天經口投予作為洛沙坦或實施例25-7、10、11、12之化合物之介質的注射用水一次，以2.5 mL/kg每天經口投予作為卡納格列淨之介質的0.5%甲基纖維素溶液一次，歷時8週。對照-2組中，以2.5 mL/kg之投予劑量每天經口投予溶解於注射用水中之洛沙坦(30 mg/kg)一次，以2.5 mL/kg之投予劑量每天經口投予懸浮於0.5%甲基纖維素溶液中之卡納格列淨(10 mg/kg)一次，以2.5 mL/kg之投予劑量每天經口投予作為實施例25-7、10、11、12之化合物之介質的注射用水一次，歷時8週。將投予劑量記載於表8。

【0459】

<生化參數之測定>

藉由經大鼠之尾靜脈穿刺注射針進行採血。將血液回收於血清分離用管(BD Microtainer)中，離心分離，獲得血清。關於採尿，於可自由攝取固體飼料及水之條件下，於大鼠用代謝籠中24小時採尿。對取得之尿樣

本進行離心分離，將其上清液供於測定。使用日立7180自動分析裝置 (Hitachi High-Technologies) 測定 BUN、S-CRE、T-CHO、TG、U-ALB、U-TP、GLU及U-CRE濃度。

【0460】

<結果>

採用以上之方法，評估本發明化合物於糖尿病性腎病模型中之作用。將自投予開始經過8週後之血清肌酸酐(sCre)濃度之測定結果示於表9及10。相較於對照-2組，於投予本發明化合物之組中觀察到血清肌酸酐(sCre)之上升抑制效果。據此可確認，本發明化合物具有腎損傷(例如糖尿病性腎病)之預防及/或治療效果。

【0461】

[表8]

試驗物質	劑量(mg/kg)
實施例25-7	0.1
實施例10	0.1
實施例11	0.01-0.03
實施例12	0.01-0.03
洛沙坦	30
卡納格列淨	10

【0462】

[表9]

併用藥	試驗物質	劑量	例數	血清肌酸酐(mg/dL)	
				均值	S.E.
洛沙坦 卡納格列淨		對照-1	9	0.62	0.05
		對照-2	9	0.56	0.02
	實施例25-7	0.1 mg/kg	9	0.45	0.01

【0463】

[表10]

併用藥	試驗物質	劑量	例數	血清肌酸酐(mg/dL)	
				均值	S.E.
洛沙坦 卡納格列淨		對照-1	9	0.58	0.03
		對照-2	9	0.59	0.05
	實施例10	0.1 mg/kg	9	0.50	0.03
	實施例11	0.01 mg/kg	9	0.46	0.01
		0.03 mg/kg	9	0.47	0.02
	實施例12	0.01 mg/kg	9	0.51	0.02
		0.03 mg/kg	9	0.45	0.02

【0464】

藥理實施例5：本發明化合物於Alport症候群模型小鼠中之體內藥效評估

使用作為Alport症候群之致病基因的COL4A5剔除小鼠，評估本發明化合物對Alport症候群之體內藥效。本小鼠可觀察到與Alport症候群患者類似之跡象(Biochem Biophys Rep, 第12卷, 第17號, 第81-86頁)，故認為可用作評估本發明化合物對Alport症候群之適用可能性之模型。

【0465】

<動物之獲取>

使雄性野生型小鼠與雌性COL4A5異質基因剔除小鼠自然交配，得到產仔。確認產仔之基因型，得到雄性COL4A5同質基因剔除小鼠。

【0466】

<飼養條件>

將所得之動物於自由攝餌、自由攝水之條件下飼養，給予飼料CE-2(CLEA Japan)。

【0467】

<分組方法>

以使各組間6週齡時之體重、尿中白蛋白/尿中肌酸酐比值基本均衡之

方式，使用統計分析系統EXSUS10.0實施分組。

<試驗物質之投予>

將試驗物質及作為介質之注射用水(大塚製藥股份有限公司)以10 mL/kg每天經口投予1次、歷時17週。

對照-3組中，將注射用水以10 mL/kg每天經口投予1次、歷時17週。

對照-4組中，將注射用水與作為腎素血管緊張素系抑制藥之厄貝沙坦之投予液分別以5 mL/kg等量混合，每天經口投予1次、歷時17週。

併用實施例12之化合物與作為腎素血管緊張素系抑制藥之厄貝沙坦時，將各投予液以5 mL/kg等量混合，每天經口投予1次、歷時17週。將投予劑量記載於表11。

【0468】

<生化參數之測定>

用剃刀於小鼠之尾靜脈切開小口，使用血細胞比容(hematocrit)毛細管進行採血。對血液進行離心分離而得到血漿。關於採尿，於可自由攝取固體飼料及水之條件下，於小鼠用代謝籠中進行約16小時之採尿。對取得之尿樣本進行離心分離，將其上清液供於測定。使用日立7180自動分析裝置(Hitachi High-Technologies 股份有限公司)測定尿中白蛋白(U-ALB)、尿中肌酸酐(U-CRE)濃度，使用LabAssay Creatinine(FUJIFILM Wako Shibayagi股份有限公司)測定血漿中肌酸酐濃度。

【0469】

<結果>

採用以上之方法，評估本發明化合物於Alport症候群模型小鼠中之體內藥效。將自投予開始經過16週後之血漿中肌酸酐濃度之測定結果示於表

12及13，將尿中白蛋白/尿中肌酸酐比之測定結果示於表14及15。表中記載之本發明化合物無論於單劑投予或與厄貝沙坦併用投予之情形時，均抑制Alport症候群模型小鼠中之血清中肌酸酐、尿中白蛋白/尿中肌酸酐比之上升。據此可確認，本發明化合物具有腎損傷(例如Alport症候群)之預防及/或治療效果。

【0470】

[表11]

試驗物質	劑量(mg/kg)
實施例25-7	0.1-0.3
實施例12	1-3
厄貝沙坦	50

【0471】

[表12]

試驗物質	劑量	例數	血漿中肌酸酐(mg/dL)	
			均值	S.D.
實施例25-7	對照-3	9	0.922	0.242
	0.1 mg/kg	9	0.758	0.055
	0.3 mg/kg	9	0.628	0.055

【0472】

[表13]

併用藥	試驗物質	劑量	例數	血漿中肌酸酐(mg/dL)	
				均值	S.E.
厄貝沙坦		對照-3	9	0.885	0.054
		對照-4	8	0.771	0.034
	實施例12	1 mg/kg	9	0.709	0.082
		3 mg/kg	9	0.722	0.014

【0473】

[表14]

試驗物質	劑量	例數	尿中白蛋白/尿中肌酸酐比(mg/g)	
			均值	S.D.
實施例25-7	對照-3	9	51455.96	11815.49
	0.1 mg/kg	9	31781.76	6292.97
	0.3 mg/kg	9	19605.92	7198.52

【0474】

[表15]

併用藥	試驗物質	劑量	例數	尿中白蛋白/尿中肌酸酐比(mg/g)	
				均值	S.E.
厄貝沙坦		對照-3	9	49769.31	5992.95
		對照-4	8	31414.47	3969.01
	實施例12	1 mg/kg	9	11637.91	2042.33
		3 mg/kg	9	21945.67	3921.74

【0475】

藥理實施例6：本發明化合物於大鼠腎缺血再灌注(ischemia reperfusion；IR)模型中之體內藥效評估

使用雄性大鼠，評估本發明化合物對腎IR損傷之作用。本腎缺血再灌注模型係已用於在以心臟外科手術伴發急性腎損傷作為對象之化合物(QPI-1002等)中顯示其有效性之模型(《美國腎臟學會期刊(J Am Soc Nephrol)》，2009年，第20卷，第8號，第1754-1764頁)。

【0476】

<飼養條件>

自Charles River Laboratories Japan股份有限公司購入3或4週齡之雄性Crl：CD(SD)大鼠，供於實驗。於自由攝餌、自由攝水之條件下飼養動物，於到達時給予飼料FR-2(Funabashi Farm股份有限公司)，於單腎切除之一週前給予固體飼料CE-2(CLEA Japan股份有限公司)。

【0477】

<單腎切除處置>

馴化飼養後，於腎IR處置之約7天前摘除右腎。具體而言，使大鼠吸入異氟醚(Mylan製藥股份有限公司)實施麻醉，以0.01 mg/kg投予作為鎮痛藥之丁基原啡因(大塚製藥股份有限公司)。切開右背部，摘除右腎後，

縫合切開部。

【0478】

<缺血再灌注處置>

距單腎切除經過約7天後進行腎IR處置。具體而言，對大鼠以50 mg/kg之劑量於腹腔內投予戊巴比妥鈉(東京化成工業股份有限公司)實施麻醉，以0.01 mg/kg投予作為鎮痛藥之丁基原啡因。切開左腹部，用夾鉗(夏目製作所股份有限公司)夾住腎動靜脈，使缺血35分鐘。於缺血過程中將大鼠靜置於設定為38℃之保溫板上，經過35分鐘後鬆開夾鉗，進行再灌注。目視確認腎臟供血恢復後，縫合切開部。再者，sham組為假手術組，未實施缺血及再灌注處置。

【0479】

<分組方法>

於腎IR處置之前一天，以使各組之體重平均值無偏差之方式對動物進行分組，並分配編號。

【0480】

<試驗物質之投予>

實施例7之化合物(試驗物質)及作為介質之生理鹽水(大塚製藥股份有限公司)係於腎IR處置之5分鐘前，使用注射針以5 mL/kg皮下投予。對於同試驗之sham組，投予生理鹽水。將投予劑量記載於表16。

實施例1、3、5-2、7-13、7-30、8之各化合物及作為介質之生理鹽水係使用滲透壓泵(DURECT股份有限公司，1003D)，自腎IR處置前一天起，以1 μ L/h皮下投予3天。具體而言，於腎IR處置之前一天，使大鼠吸入異氟醚實施麻醉，以0.01 mg/kg投予作為鎮痛藥之丁基原啡因。切開大

鼠之背部，植入填充有試驗物質(實施例1、3、5-2、7-13、7-30、8之化合物)之滲透壓泵。利用Dermabond Advanced(Johnson & Johnson股份有限公司)接著切開部。對於同試驗之sham組，實施包含介質之泵之植入。將投予劑量記載於表16。

【0481】

[表16]

試驗物質	投予路徑	投予劑量	單位
實施例1	皮下滲透壓泵持續投予	0.3、1.0	μg/kg/min
實施例3	皮下滲透壓泵持續投予	0.1、0.3	μg/kg/min
實施例5-2	皮下滲透壓泵持續投予	1.0、3.0	μg/kg/min
實施例7	皮下投予	0.1、1.0	mg/kg
實施例7-13	皮下滲透壓泵持續投予	0.3、3.0	μg/kg/min
實施例7-30	皮下滲透壓泵持續投予	0.3、3.0	μg/kg/min
實施例8	皮下滲透壓泵持續投予	0.3、1.0	μg/kg/min

【0482】

<生化參數之測定>

腎IR處置後，於Day1、Day2及Day3自尾靜脈採血，取得血清。又，腎IR處置後，於Day3藉由在異氟醚麻醉下自腹部大動脈放血使大鼠安樂死。關於實施例5-2之化合物之評估，進行至Day2為止之試驗，操作相同。

使用7180自動分析裝置(Hitachi High-Tech股份有限公司)測定血清肌酸酐(sCre)、血中尿素氮(BUN)之各濃度。

【0483】

<結果>

採用以上之方法，評估本發明化合物於大鼠腎缺血再灌注(IR)模型中之作用。將血清肌酸酐(sCre)濃度之測定結果示於表17-1及表17-2，將血中尿素氮(BUN)濃度之測定結果示於表18-1及表18-2。表中記載之本發明

化合物抑制病情引起之血清肌酸酐(sCre)、血中尿素氮(BUN)之上升。據此可確認，本發明化合物具有腎損傷(例如急性腎損傷)之預防及/或治療效果。

【0484】

[表17-1]

實施例1		day1		day2		day3	
	n	均值	S.E.	均值	S.E.	均值	S.E.
Sham	4	0.28	0.01	0.27	0.01	0.25	0.00
IR對照	9	1.95	0.34**	1.66	0.41**	1.24	0.32*
IR 0.3 µg/kg/min	9	1.30	0.27	0.84	0.17	0.56	0.09
IR 1.0 µg/kg/min	6~9	1.06	0.22	0.70	0.11	0.54	0.08
實施例3		day1		day2		day3	
	n	均值	S.E.	均值	S.E.	均值	S.E.
Sham	9	0.24	0.01	0.21	0.01	0.24	0.01
IR對照	9	1.53	0.26**	1.03	0.25*	0.83	0.21*
IR 0.1 µg/kg/min	9	0.75	0.10§	0.55	0.07	0.52	0.06
IR 0.3 µg/kg/min	9	0.51	0.04§	0.40	0.02§§	0.39	0.02§§
實施例5-2		day1		day2			
	n	均值	S.E.	均值	S.E.		
Sham	4	0.21	0.02	0.23	0.02		
IR對照	8	1.07	0.15**	0.72	0.09**		
IR 1.0 µg/kg/min	9	0.91	0.11	0.62	0.07		
IR 3.0 µg/kg/min	8	0.79	0.16	0.50	0.05		

Aspin-Welch檢驗中與Sham組比較：*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001

Steel檢驗中與IR對照組比較：§p<0.05、§§p<0.01

【0485】

[表17-2]

實施例7		day1		day2		day3	
	n	均值	S.E.	均值	S.E.	均值	S.E.
Sham	4	0.31	0.03	0.30	0.02	0.26	0.01
IR對照	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§§
實施例7-13		day1		day2		day3	
	n	均值	S.E.	均值	S.E.	均值	S.E.
Sham	4	0.25	0.00	0.25	0.00	0.26	0.01
IR對照	9	1.43	0.31**	1.08	0.27*	0.82	0.18*
IR 0.3 µg/kg/min	9	1.01	0.16	0.60	0.08	0.51	0.05
IR 3.0 µg/kg/min	8~9	0.87	0.18	0.60	0.12	0.52	0.07
實施例7-30		day1		day2		day3	
	n	均值	S.E.	均值	S.E.	均值	S.E.
Sham	9	0.26	0.03	0.26	0.00	0.27	0.01
IR對照	9	2.22	0.19***	1.56	0.22***	1.08	0.14***
IR 0.3 µg/kg/min	9	1.78	0.29	1.42	0.26	1.00	0.17
IR 3.0 µg/kg/min	9	1.45	0.29	1.10	0.25	0.83	0.18
實施例8		day1		day2		day3	
	n	均值	S.E.	均值	S.E.	均值	S.E.
Sham	4	0.24	0.01	0.25	0.01	0.27	0.01
IR對照	8~9	1.21	0.29**	1.00	0.39	0.49	0.08*
IR 0.3 µg/kg/min	9	0.61	0.07	0.41	0.04	0.38	0.02
IR 1.0 µg/kg/min	8	0.49	0.05	0.35	0.03	0.35	0.02

Aspin-Welch檢驗中與Sham組比較：*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001

Steel檢驗中與IR對照組比較：§p<0.05、§§p<0.01

【0486】

[表18-1]

實施例1	n	day1		day2		day3	
		均值	S.E.	均值	S.E.	均值	S.E.
Sham	4	23.2	0.5	23.2	0.7	24.8	1.0
IR對照	9	119.2	16.5***	128.1	27.6**	111.3	26.2*
IR 0.3 µg/kg/min	9	88.5	11.3	78.5	13.4	63.6	9.8
IR 1.0 µg/kg/min	6~9	78.0	8.9	72.0	9.4	60.8	9.3
實施例3	n	day1		day2		day3	
		均值	S.E.	均值	S.E.	均值	S.E.
Sham	9	21.5	1.1	21.5	0.5	24.1	0.8
IR對照	9	97.8	9.7***	94.4	14.9**	79.1	16.1**
IR 0.1 µg/kg/min	9	63.7	6.9§	59.7	8.6	55.5	8.3
IR 0.3 µg/kg/min	9	45.9	3.2§§	44.7	2.9§§	41.2	3.2§
實施例5-2	n	day1		day2			
		均值	S.E.	均值	S.E.		
Sham	4	21.6	2.1	25.2	1.9		
IR對照	8	76.1	6.9***	68.3	6.2***		
IR 1.0 µg/kg/min	9	75.5	5.9	65.3	6.9		
IR 3.0 µg/kg/min	8	63.4	7.1	54.9	6.4		

Aspin-Welch檢驗中與Sham組比較：*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001

Dunnet t檢驗中與IR對照組比較：#p<0.05

Steel檢驗中與IR對照組比較：§p<0.05、§§p<0.01

【0487】

[表18-2]

實施例7	n	day1		day2		day3	
		均值	S.E.	均值	S.E.	均值	S.E.
Sham	4	23.2	1.9	21.3	0.8	19.5	0.9
IR對照	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§

實施例7-13	n	day1		day2		day3	
		均值	S.E.	均值	S.E.	均值	S.E.
Sham	4	19.0	1.0	20.2	0.7	26.1	1.3
IR對照	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

實施例7-30	n	day1		day2		day3	
		均值	S.E.	均值	S.E.	均值	S.E.
Sham	9	19.0	2.2	18.8	1.2	17.8	1.3
IR對照	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

實施例8	n	day1		day2		day3	
		均值	S.E.	均值	S.E.	均值	S.E.
Sham	4	21.6	0.3	22.0	0.4	23.5	1.0
IR對照	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檢驗中與Sham組比較：*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001
Dunnett檢驗中與IR對照組比較：#p<0.05
Steel檢驗中與IR對照組比較：§p<0.05、§§p<0.01

【0488】

[製劑例]

製劑例1

藉由常規方法將以下之各成分混合後進行打錠，獲得一錠中含有10 mg活性成分之錠劑1萬錠。

• (1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3R)-3-羥基-3-(1-苯基環丙基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸
…100 g

- 羧甲基纖維素鈣 …20 g
- 硬脂酸鎂 …10 g
- 微晶纖維素 …870 g

【0489】

製劑例2

藉由常規方法將以下之各成分混合後，利用除塵過濾器過濾，每安瓿填充5 ml，於高壓釜中加熱滅菌，獲得一安瓿中含有20 mg活性成分之安瓿1萬瓶。

- (1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3R)-3-羥基-3-(1-苯基環丙基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呋庚英-6-羧酸 …200 g
- 甘露醇 …20 g
- 蒸餾水 …50 L

[產業上之可利用性]

【0490】

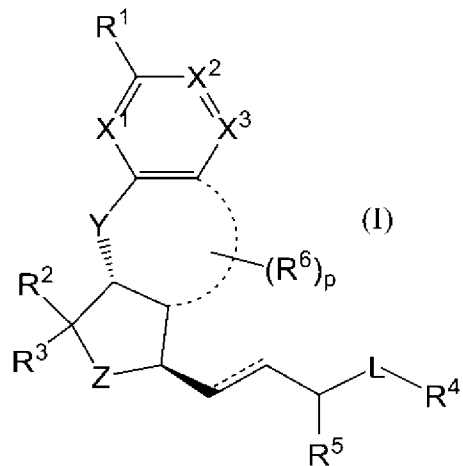
本發明化合物具有強效之EP3激動活性，因此可用作腎疾病預防及/或治療劑。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其鹽，該化合物係以通式(I)表示：

[化1]



[式中，

R¹表示COOH、COOR¹¹、CONHSO₂R¹²或四唑基，

R¹¹表示C1~6烷基，

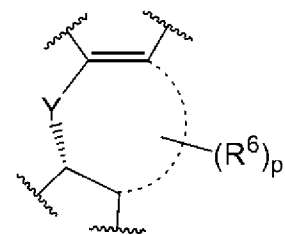
R¹²表示C1~6烷基或苯基，該苯基可經1~5個(1)鹵素或(2)C1~4烷基取代，

$\mathbf{X}^1$ 、 $\mathbf{X}^2$ 及 $\mathbf{X}^3$ 分別獨立表示N、CH或 CR^{21} ，

複數個R²¹分別獨立表示(1)鹵素、(2)C1~4烷基、(3)C1~4鹵烷基、
(4)-(CH₂)_t-(C3~4飽和碳環)、或(5)可經1~3個鹵素取代之乙烯基，

t表示0或1之整數，

[化2]



表示

R^{L2} 及 R^{L3} 可與所鍵結之碳原子一起形成(1)可經1~10個鹵素取代之C3~6飽和碳環、或(2)可經1~8個鹵素取代之3~6員飽和雜環，

R^4 表示(1)可經1~5個 R^{41} 取代之C3~7烷基、(2)可經1~5個 R^{42} 取代之C3~7烯基、(3)可經1~5個 R^{43} 取代之C3~7炔基、(4)可經1~5個 R^{44} 取代之C2~6烷氧基、或(5) Cyc^1 ，

R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 及 R^{44} 分別獨立表示(1)鹵素、(2)C3~6碳環、或(3)3~6員雜環，該C3~6碳環及3~6員雜環可經1~10個(1)鹵素或(2)C1~2烷基取代，

Cyc^1 表示(1)可經1~5個 R^{51} 取代之C5~10碳環、或(2)可經1~5個 R^{52} 取代之5~10員雜環，

R^{51} 及 R^{52} 分別獨立表示(1)鹵素、(2)C1~4烷基、(3)C1~4鹵烷基、(4)C2~4烯基、(5)C2~4鹵烯基、(6)C2~4炔基、(7)C2~4鹵炔基、(8)C1~4烷氧基、(9)C1~4鹵烷氧基、(10)羥基、(11)C3~6飽和碳環、或(12)3~6員飽和雜環，

R^{L1} 及 R^{51} 可與所鍵結之碳原子一起形成(1)C3~6飽和碳環、或(2)3~6員飽和雜環，

R^5 表示氫原子或羥基，

複數個 R^6 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{51} 及 R^{52} 可相同亦可不同，

[化4]



表示單鍵或雙鍵，其中，相鄰之

[化5]



不會同時為雙鍵，

[化6]



表示鍵結於紙面之對向側(即 α 配置)，

[化7]



表示鍵結於紙面之近前側(即 β 配置)，

式中，與不對稱原子鍵結之

[化8]



只要無特別說明，表示 α 配置、 β 配置、或其等之任意比率之混合物]。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其鹽，其中 X^1 、 X^2 及 X^3 分別獨立為CH或 CR^{21} 。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其鹽，其中Y為氧原子。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物或其鹽，其中 R^4 為可經1~3個 R^{41} 取代之C3~7烷基、可經1~3個 R^{42} 取代之C3~7烯基、或Cyc¹。

【請求項5】

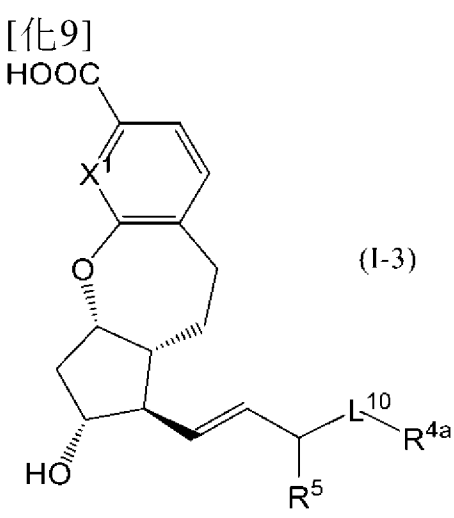
如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中Z為CHR¹⁰，R¹⁰為羥基。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物或其鹽，其中R¹為COOH。

【請求項7】

如請求項1之化合物或其鹽，其中通式(I)係以通式(I-3)表示：



[式中，L¹⁰表示-CHR^{L1}-或-CR^{L2}R^{L3}-，R^{4a}表示可經1～3個R⁴¹取代之C3～7烷基、可經1～3個R⁴²取代之C3～7烯基、或Cyc¹，其他符號表示與請求項1相同之含義]。

【請求項8】

如請求項1之化合物或其鹽，其中通式(I)表示之化合物或其鹽為

(1)(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3R,4S)-4-(2,4-二氟苯基)-3-羟基-1-戊烯-1-基]-5-氟-2-羟基-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]环戊[f]呋庚英-6-羧酸、

(2)(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E)-4-(2-氟苯基)-3-羟基-1-戊烯-1-基]-2-羟基-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]环戊[f]呋庚英-6-羧酸、

(3)(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)环丁基]-3-羟基-1-丙烯-1-基]-2-羟基-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1H-苯并[b]环戊[f]呋庚英-6-羧酸、

(4)(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2,5-二氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(5)(1R,2R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-4-(2,6-二氟苯基)-4,4-二氟-3-羥基-1-丁烯-1-基]-2-羥基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(6)(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(4-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(7)(1R,2R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ,4ξ)-4-乙基-3-羥基-7-甲基-1-辛烯-1-基]-2-羥基-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(8)(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-5-甲基-1-[(1E,4S)-7,8,8-三氟-4-羥基-4-甲基-1,7-辛二烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(9)(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-5-甲基-1-[(1E,4S)-8,8,8-三氟-4-羥基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(10)(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,4ξ)-4-羥基-4,7-二甲基-1-辛烯-1-基]-5-甲基-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(11)(1R,3aS,10aR)-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-4-甲基-4-苯基-1-戊烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(12)(1R,3aS,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羥基-1-丙

烯-1-基}-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(13)(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-3-羟基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(14)(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-6-甲氧基-4-亞甲基-1-己烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(15)(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ,4S)-4-乙基-3-羟基-1-辛烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(16)(1R,3aS,10aR)-5-氯-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-(3-苯基-3-氧雜環丁基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(17)(1R,2R,3aS,10aR)-2,5-二氟-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-4-甲基-4-苯基-1-戊烯-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(18)(1R,2R,3aS,10aR)-2,5-二氟-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-(3-苯基-3-氧雜環丁基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(19)(1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-[3-(2-氟苯基)-3-氧雜環丁基]-3-羟基-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(20)(1R,2R,3aS,10aR)-2-氯-5-氟-1-[(1E,3ξ)-3-羟基-3-[(2ξ)-2-苯基-2-氧雜環丁基]-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、

(21)(1R,3aR,10aR)-1-[(1E,3ξ,4S)-3-羟基-4-甲基-1-辛烯-1-基]-5-甲基-1,3,3a,9,10,10a-六氫呔喃并[3,4-b][1]苯并呔庚英-6-羧酸、

(22)(1R,3aR,10aR)-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-(1-苯氧基環丁基)-1-丙烯-1-基]-5-甲基-1,3,3a,9,10,10a-六氫呋喃并[3,4-b][1]苯并呔庚英-6-羧酸、

(23)(1R,2R,3aS,10aR)-5-氟-2-羥基-1-[(1E,3ξ)-3-羥基-3-[1-(2-甲基苯基)環丙基]-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、或

(24)(1R,2R,3aS,10aR)-2-羥基-1-[(1E,3R)-3-羥基-3-(1-苯基環丙基)-1-丙烯-1-基]-2,3,3a,9,10,10a-六氫-1H-苯并[b]環戊[f]呔庚英-6-羧酸、或其鹽。

【請求項9】

一種醫藥組合物，其含有如請求項1至8中任一項之化合物或其鹽。

【請求項10】

一種EP3激動劑，其含有如請求項1至8中任一項之化合物或其鹽。