



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201540711 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：104106205

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07D417/04 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

(30)優先權：2014/02/27 日本

2014-036617

(71)申請人：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：小川誠治 OGAWA, SEIJI (JP)；渡邊俊英 WATANABE, TOSHIHIDE (JP)；杉本  
勇 SUGIMOTO, ISAMU (JP)；谷耕輔 TANI, KOUSUKE (JP)；守行和美  
MORIYUKI, KAZUMI (JP)；後藤義一 GOTO, YOSHIKAZU (JP)；山根晋作  
YAMANE, SHINSAKU (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 197 頁

(54)名稱

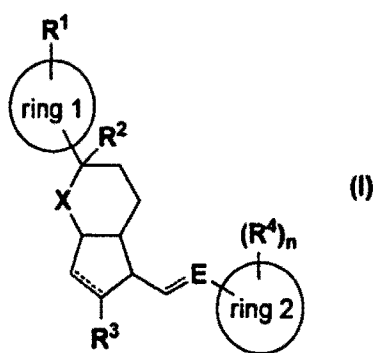
具有選擇性 EP2 促效劑活性的化合物

COMPOUNDS HAVING SELECTIVE EP2 AGONIST ACTIVITY

(57)摘要

本發明係提供安全性優越之選擇性 EP2 促效劑。

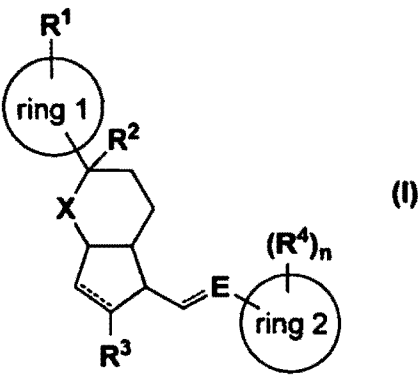
通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物



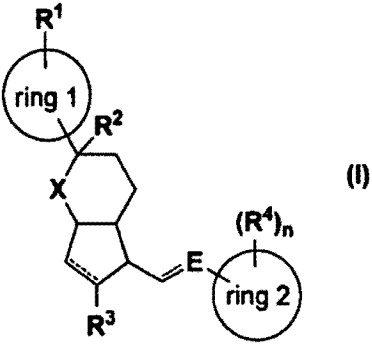
(式中，所有符號如說明書中所述)，由於具有選擇性 EP2 促效劑活性，且安全性亦高，作為醫藥品，尤其是 EP2 受體相關之疾病，例如免疫疾病、過敏性疾病、神經細胞壞死、月經困難症、早產、流產、禿頭症、眼疾病、勃起不全、關節炎、肺傷害、肺纖維化、肺氣腫、支氣管炎、慢性閉塞性呼吸器疾病、骨疾病、軟骨損傷等之治療劑有用。

The present invention provides a selective EP2 agonist with an excellent safety.

The compounds represented by formula (1), salts, N-oxides, solvates, or prodrugs thereof



(wherein, all symbols are same as those defined in the specification) have selective EP2 agonist activity, high safety, and are useful as medicaments, especially as treating agents for EP2 receptor-related diseases, such as treating agents of immune disease, allergy diseases, nerve cells necrosis, dysmenorrheal, omotocia, miscarriage, alopecia, eye diseases, impotence, arthritis, lung injury, pulmonary fibrosis, emphysema, bronchitis, chronic obstructive pulmonary diseases, bone diseases, cartilage injury and the like.



## 發明摘要

※ 申請案號：104/06205

※ 申請日：104.2.26

 ※IPC 分類：C07D417/04 (2006.01)  
 C07D417/14 (2006.01)  
 A61K31/427 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

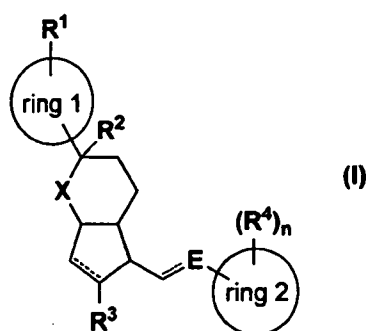
具有選擇性 EP2 促效劑活性的化合物

COMPOUNDS HAVING SELECTIVE EP2 AGONIST  
ACTIVITY

【中文】

本發明係提供安全性優越之選擇性 EP2 促效劑。

通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物



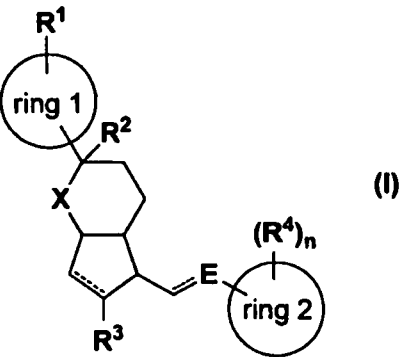
(式中，所有符號如說明書中所述)，

由於具有選擇性 EP2 促效劑活性，且安全性亦高，作為醫藥品，尤其是 EP2 受體相關之疾病，例如免疫疾病、過敏性疾病、神經細胞壞死、月經困難症、早產、流產、禿頭症、眼疾病、勃起不全、關節炎、肺傷害、肺纖維化、肺氣腫、支氣管炎、慢性閉塞性呼吸器疾病、骨疾病、軟骨損傷等之治療劑有用。

【英文】

The present invention provides a selective EP2 agonist with an excellent safety.

The compounds represented by formula (1), salts, N-oxides, solvates, or prodrugs thereof



(wherein, all symbols are same as those defined in the specification)

have selective EP2 agonist activity, high safety, and are useful as medicaments, especially as treating agents for EP2 receptor-related diseases, such as treating agents of immune disease, allergy diseases, nerve cells necrosis, dysmenorrheal, omotocia, miscarriage, alopecia, eye diseases, impotence, arthritis, lung injury, pulmonary fibrosis, emphysema, bronchitis, chronic obstructive pulmonary diseases, bone diseases, cartilage injury and the like.

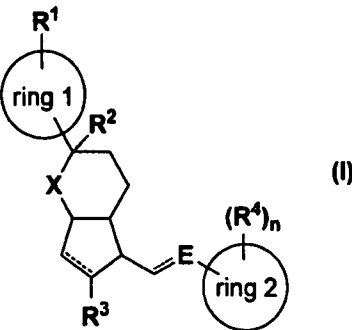
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

**【發明名稱】(中文/英文)**

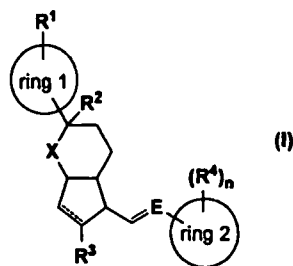
具有選擇性 EP2 促效劑活性的化合物

COMPOUNDS HAVING SELECTIVE EP2 AGONIST  
ACTIVITY

**【技術領域】**

**【0001】** 本發明係有關通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物(以下，亦簡稱為本發明化合物)。

**【0002】**



**【0003】** (式中，所有符號與後述者同意義)。

**【先前技術】**

**【0004】** 已知前列腺素 E<sub>2</sub>(以下，簡稱為 PGE<sub>2</sub>)為花生四烯酸級聯(arachidonic acid cascade)中之代謝產物，具有細胞保護作用、子宮收縮作用、致痛作用、促進消化道蠕動運動作用、刺激作用、抑制胃酸分泌作用、血壓降下作用、利尿作用等。

**【0005】** PGE<sub>2</sub> 受體有 4 種各個擔任不同任務之亞型

存在，分別稱為 EP1、EP2、EP3、EP4。PGE<sub>2</sub> 由於其生理活性跨越多方面，若將各本體作為醫藥品使用，則有除了目的之作用以外亦有表現不期待之其他作用之問題。此處，持續研究個別亞型具有之生理機能或表現部位，嘗試可獲得只對該亞型有效之化合物，亦即所謂之亞型選擇性促效劑來克服該問題。

例如，EP2 受體認為參與抑制 TNF- $\alpha$  產生、增強 IL-10 產生，認為選擇性 EP2 促效劑作為例如免疫疾病、過敏性疾病、神經細胞壞死、月經困難症、早產、流產、禿頭症、眼疾病、勃起不全、關節炎、肺傷害、肺纖維化、肺氣腫、支氣管炎、慢性閉塞性呼吸器疾病、肝損傷、急性肝炎、肝硬化、休克、腎炎、腎不全、循環器系疾病、全身性炎症反應症候群、敗血症、噬血症候群、巨噬細胞活化症候群、史迪爾氏症(Still's disease)、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、克隆氏症(Crohn's disease)、透析時之高細胞因子症(hypercytokinemia)、多臟器不全、骨疾病、軟骨損傷等之預防及/或治療有用。

【0006】 另一方面，作為與本發明化合物構造類似之化合物，於例如國際公開第 2011/013651 號說明書(專利文獻 1)或國際公開第 2012/102355 號說明書(專利文獻 2)各自揭示選擇性 FP 促效劑，於例如日本特開昭 61-218588 號(專利文獻 3)或日本特開昭 55-89261 號(專利文獻 4)各自揭示前列腺環素(prostacyclin)衍生物。

【0007】 惟，於該等先前技術文獻，關於選擇性 EP2

促效劑則未記載也未暗示。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0008】

[專利文獻 1]國際公開第 2011/013651 號說明書

[專利文獻 2]國際公開第 2012/102355 號說明書

[專利文獻 3]日本特開昭 61-218588 號公報

[專利文獻 4]日本特開昭 55-89261 號公報

## ● 【發明內容】

[發明解決課題]

【0009】 本發明之課題為提供安全性優越之選擇性 EP2 促效劑。

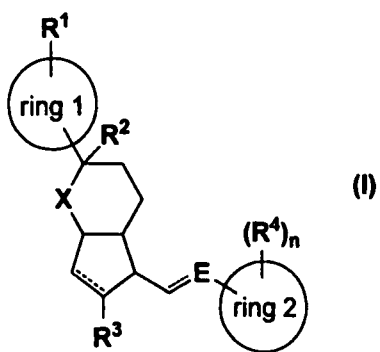
[解決課題之方法]

● 【0010】 本發明人等經過深入研討之結果發現，後述通式(I)表示之化合物可解決上述之課題，再進行研究，因而完成本發明。

【0011】 亦即，本發明係有關

1.通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物：

【0012】



【0013】 (式中，ring1 表示 5 或 6 員單環芳環，  
R<sup>1</sup> 表示 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-COOR<sup>11</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OH、  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>.OR<sup>12</sup>、-CH<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> 或 -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>，  
p 表示 0 或 1 至 4 之整數，  
q 表示 0 或 1 至 4 之整數，  
r 表示 1 至 4 之整數，  
s 表示 1 至 4 之整數，  
R<sup>11</sup> 表示 C1 至 4 烷基，  
R<sup>12</sup> 表示 C1 至 4 烷基或 C1 至 4 醯基，  
R<sup>13</sup> 表示氫原子或 C1 至 4 烷基，  
R<sup>14</sup> 表示氫原子、C1 至 4 烷基、C1 至 4 醯基或 R<sup>15</sup>O(C=O)-C1  
至 4 烷基，  
或 R<sup>13</sup> 及 R<sup>14</sup> 與所結合之氮原子一同形成飽和之 5 至 8 員環  
狀胺，  
R<sup>15</sup> 表示氫原子或 C1 至 4 烷基，  
X 表示 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-或 -NH-，  
R<sup>2</sup> 表示氫原子或 C1 至 4 烷基，  
R<sup>3</sup> 表示氫原子或 -OR<sup>31</sup>，

$R^{31}$  表示氫原子、C1 至 4 烷基或 C1 至 4 醯基，

E 表示 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、=CH- 或 -NH-，

ring2 表示 3 至 15 員環狀基，

$R^4$  表示 (1)C1 至 8 烷基、(2)C2 至 8 烯基、(3)C2 至 8 炔基、  
(4)C3 至 8 環烷基、(5)C1 至 8 烷氧基、(6)C3 至 8 環烷基氧  
基、(7)C1 至 8 醯基、(8)C1 至 8 醯氧基、(9)C1 至 8 烷硫基、  
(10)C3 至 8 環烷硫基、(11)C1 至 8 烷基亞磺醯基、(12)C3  
至 8 環烷基亞磺醯基、(13)C1 至 8 烷基磺醯基、(14)C3 至  
8 環烷基磺醯基、(15)C1 至 8 烷氧基羰基、(16)5 或 6 員環  
狀基、(17)(5 或 6 員環狀基)-C1 至 4 烷基、(18)(5 或 6 員環  
狀基)-C1 至 4 烷氧基、(19)(5 或 6 員環狀基)-C1 至 4 醯基、  
(20)鹵素原子、(21)羥基、(22)硝基、(23)氰基、(24)-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、  
(25)-CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> 或 (26)-SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>，

$R^{16}$  或  $R^{17}$  各自獨立地表示氫原子、C1 至 8 烷基、C1 至 8  
醯基或 C1 至 8 烷基磺醯基，

$R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  或  $R^{21}$  各自獨立地表示氫原子或 C1 至 8 烷基，  
n 表示 0 或 1 至 5 之整數，n 為 2 以上時，複數之  $R^4$  可相  
同亦可不同，

此處， $R^4$  中 (1) 至 (19) 之基可經 1 至 3 個  $R^5$  取代，

$R^5$  表示 C1 至 4 烷基、C1 至 4 烷氧基、C1 至 4 醯基、C3  
至 8 環烷基、OH、-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> 或鹵素原子， $R^5$  以複數個進行  
取代時，各個  $R^5$  可相同亦可不同，

$R^{22}$  或  $R^{23}$  各自獨立地表示氫原子或 C1 至 4 烷基，

【0014】

-----

【0015】

表示單鍵或雙鍵，

【0016】

/

【0017】

表示  $\alpha$  -組態、 $\beta$  -組態或該等之任意比例之混合物)。

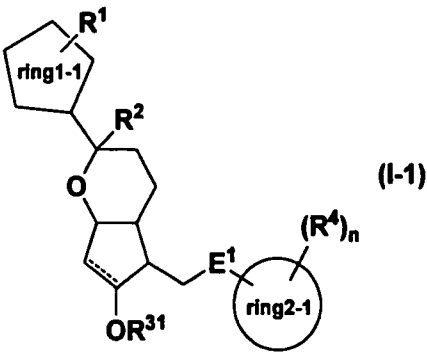
2.如上述 1 所述之化合物，其中，該 E 為 -O-、-S-或 -NH-，

3.如上述 1 所述之化合物，其中，該 ring1 為 5 員之單環芳族雜環，

4.如上述 1 所述之化合物，其中，該 X 為 -O-或 -S-，

5.通式(I-1)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物，

【0018】



【0019】 (式中，ring1-1 表示 5 員之單環芳族雜環，E<sup>1</sup> 表示 -O-、-S-或 -NH-，ring2-1 表示苯環或於苯環與 E<sup>1</sup> 結合之 8 至 15 員苯稠環，其他之符號與申請專利範圍第 1

項所述者為同意義)，

6.如上述 5 所述之化合物，其中，該 ring1-1 為噁唑、噻唑、呋喃或噻吩，

7.一種醫藥組成物，係含有通式(I)或通式(I-1)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物，

8.一種 EP2 受體關連之疾病之治療及/或預防劑，係含有通式(I)或通式(I-1)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物，

9.一種通式(I)或通式(I-1)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物之用途，係用於製造 EP2 受體關連之疾病之治療及/或預防劑，

10.一種通式(I)或通式(I-1)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物，係用於製造 EP2 受體關連之疾病之治療及/或預防劑，

11.一種通式(I)或通式(I-1)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物，係使用於 EP2 受體關連之疾病之治療及/或預防，

12.一種通式(I)或通式(I-1)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物，係用於治療及/或預防 EP2 受體關連疾病，

13.一種 EP2 受體關連之疾病之治療及/或預防方法，其特徵為於哺乳動物投與有效量之通式(I)或通式(I-1)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅

藥物。

[發明之效果]

【0020】 本發明化合物由於具有選擇性 EP2 促效劑活性，作為 EP2 受體關連之疾病，例如免疫疾病(例如肌萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症、薛格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、慢性風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡等自體免疫疾病、臟器移植後之排斥反應等)、過敏性疾病(例如支氣管氣喘、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、食物過敏等)、神經細胞壞死、月經困難症、早產、流產、禿頭症、眼疾病(例如青光眼、高眼壓症、黃斑部水腫、黃斑部病變、視網膜及視神經張力上昇、近視、遠視、亂視、乾眼、視網膜剝離、白內障、眼壓上昇等)、勃起不全、關節炎、肺傷害、肺纖維化、肺氣腫、支氣管炎、慢性閉塞性呼吸器疾病、肝損傷、急性肝炎、肝硬化、休克、腎炎(例如急性腎炎、慢性腎炎等)、腎不全、循環器系疾病(例如高血壓、心肌缺血、慢性動脈閉塞症、振動病等)、全身性炎症反應症候群、敗血症、噬血症候群、巨噬細胞活化症候群、史迪爾氏症、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、克隆氏症、透析時之高細胞因子症、多臟器不全、骨疾病(例如骨折、再骨折、難治性骨折、骨癒合不全、假關節、骨軟化症、骨佩吉特氏病、僵直性脊椎炎、癌骨轉移、變形性關節症及該等之類似疾病中之骨破壞等)或軟骨損傷等之治療劑有用。

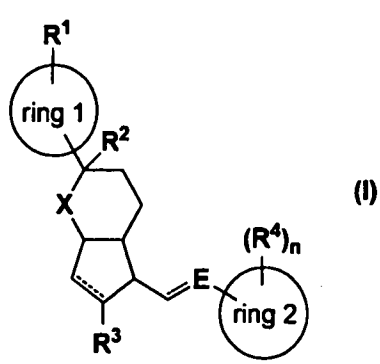
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0021】 本發明係有關以下通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物：

【0022】



【0023】 (式中，ring1 表示 5 或 6 員單環芳環，  
R<sup>1</sup> 表示 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-COOR<sup>11</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OH、  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OR<sup>12</sup>、-CH<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> 或 -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>，  
p 表示 0 或 1 至 4 之整數，  
q 表示 0 或 1 至 4 之整數，  
r 表示 1 至 4 之整數，  
s 表示 1 至 4 之整數，  
R<sup>11</sup> 表示 C1 至 4 烷基，  
R<sup>12</sup> 表示 C1 至 4 烷基或 C1 至 4 醯基，  
R<sup>13</sup> 表示氫原子或 C1 至 4 烷基，  
R<sup>14</sup> 表示氫原子、C1 至 4 烷基、C1 至 4 醯基或 R<sup>15</sup>O(C=O)-C1  
至 4 烷基，  
或 R<sup>13</sup> 及 R<sup>14</sup> 與結合之氮原子一同形成飽和之 5 至 8 員環狀

胺，

$R^{15}$  表示氫原子或 C1 至 4 烷基，

X 表示 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>- 或 -NH-，

$R^2$  表示氫原子或 C1 至 4 烷基，

$R^3$  表示氫原子或 -OR<sup>31</sup>，

$R^{31}$  表示氫原子、C1 至 4 烷基或 C1 至 4 醯基，

E 表示 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、=CH- 或 -NH-，

Ring2 表示 3 至 15 員環狀基，

$R^4$  表示 (1)C1 至 8 烷基、(2)C2 至 8 烯基、(3)C2 至 8 炔基、(4)C3 至 8 環烷基、(5)C1 至 8 烷氧基、(6)C3 至 8 環烷基氧基、(7)C1 至 8 醯基、(8)C1 至 8 醯氧基、(9)C1 至 8 烷硫基、(10)C3 至 8 環烷硫基、(11)C1 至 8 烷基亞磺醯基、(12)C3 至 8 環烷基亞磺醯基、(13)C1 至 8 烷基磺醯基、(14)C3 至 8 環烷基磺醯基、(15)C1 至 8 烷氧基羰基、(16)5 或 6 員環狀基、(17)(5 或 6 員環狀基)-C1 至 4 烷基、(18)(5 或 6 員環狀基)-C1 至 4 烷氧基、(19)(5 或 6 員環狀基)-C1 至 4 醯基、(20)鹵素原子、(21)羥基、(22)硝基、(23)氰基、(24)-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、(25)-CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> 或 (26)-SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>，

$R^{16}$  或  $R^{17}$  各自獨立地表示氫原子、C1 至 8 烷基、C1 至 8 醯基或 C1 至 8 烷基磺醯基，

$R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  或  $R^{21}$  各自獨立地表示氫原子或 C1 至 8 烷基，

n 表示 0 或 1 至 5 之整數，n 為 2 以上時，複數之  $R^4$  可相同亦可不同，

此處， $R^4$  中之 (1)至 (19)之基可經 1 至 3 個  $R^5$  取代，

R<sup>5</sup> 表示 C1 至 4 烷基、C1 至 4 烷氧基、C1 至 4 醯基、C3 至 8 環烷基、OH、-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> 或鹵素原子，R<sup>5</sup> 為複數個取代時，各個 R<sup>5</sup> 可相同亦可不同，

R<sup>22</sup> 或 R<sup>23</sup> 各自獨立地表示氫原子或 C1 至 4 烷基，

【0024】

=====

【0025】

表示單鍵或雙鍵，

【0026】

/

【0027】

表示  $\alpha$  -組態、 $\beta$  -組態或該等之任意比例之混合物)，含有本發明化合物之醫藥組成物及含有本發明化合物之與 EP2 受體關連之疾病之預防及/或治療劑。

【0028】 本說明書中，5 或 6 員單環芳環表示苯環及 5 或 6 員之單環芳族雜環。5 員之單環芳族雜環可列舉例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、呋喃、噻吩、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、呋咱、噁二唑、噻二唑環等。6 員之單環芳族雜環可列舉例如吡啶、吡嗪、嘧啶、噻嗪等。

【0029】 本說明書中，C1 至 4 烷基為甲基、乙基、丙基、丁基及該等之異構體。

本說明書中，C1 至 4 烷氧基為甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及該等之異構體。

本說明書中，C1 至 4 醯基為甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基及該等之異構體。

【0030】 本說明書中，飽和之 5 至 8 員環狀胺可列舉例如吡咯啉、咪唑啉、三唑啉、四唑啉、吡唑啉、哌啉、六氫吡嗪、全氫嘧啶、全氫噻嗪、全氫氮呋、全氫二氮呋、四氫噁唑(噁唑啉)、四氫異噁唑(異噁唑啉)、四氫噻唑(噻唑啉)、四氫異噻唑(異噻唑啉)、四氫呋喃、四氫噁二唑(噁二唑啉)、四氫噁嗪、四氫噁二嗪、全氫噁氮呋、全氫噁二氮呋、四氫噻二唑(噻二唑啉)、四氫噻嗪、四氫噻二嗪、全氫噻氮呋、全氫噻二氮呋、嗎啉及硫代嗎啉等。

【0031】 本說明書中，C1 至 8 烷基為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基及該等之異構體。

本說明書中，C2 至 8 烯基係指例如具有 1 至 2 個雙鍵之 C2 至 8 烯基，具體而言為乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基、庚烯基、庚二烯基、辛烯基、辛二烯基及該等之異構體等。

本說明書中，C2 至 8 炔基係指例如具有 1 至 2 個參鍵之 C2 至 8 炔基，具體而言為乙炔基、丙炔基、丁炔基、丁二炔基、戊炔基、戊二炔基、己炔基、己二炔基、庚炔基、庚二炔基、辛炔基、辛二炔基及該等之異構體等。

本說明書中，C3 至 8 環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

本說明書中，C1 至 8 烷氧基為甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊基氧基、己基氧基、庚基氧基、辛基氧基

及該等之異構體。

本說明書中，C3 至 8 環烷基氧基為環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、環己基氧基、環庚基氧基及環辛基氧基。

本說明書中，C1 至 8 鹽基為甲鹽基、乙鹽基、丙鹽基、丁鹽基、戊鹽基、己鹽基、庚鹽基、辛鹽基及該等之異構體。

本說明書中，C1 至 8 鹽氧基為甲鹽氧基、乙鹽氧基、丙鹽氧基、丁鹽氧基、戊鹽氧基、己鹽氧基、庚鹽氧基、辛鹽氧基及該等之異構體。

本說明書中，C1 至 8 烷硫基為甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、戊硫基、己硫基、庚硫基、辛硫基及該等之異構體。

本說明書中，C3 至 8 環烷硫基為環丙硫基、環丁硫基、環戊硫基、環己硫基、環庚硫基及環辛硫基。

本說明書中，C1 至 8 烷基亞磺鹽基為甲亞磺鹽基、乙亞磺鹽基、丙亞磺鹽基、丁亞磺鹽基、戊亞磺鹽基、己亞磺鹽基、庚亞磺鹽基、辛亞磺鹽基及該等之異構體。

本說明書中，C3 至 8 環烷基亞磺鹽基為環丙亞磺鹽基、環丁亞磺鹽基、環戊亞磺鹽基、環己亞磺鹽基、環庚亞磺鹽基及環辛亞磺鹽基。

本說明書中，C1 至 8 烷基磺鹽基為甲磺鹽基、乙磺鹽基、丙磺鹽基、丁磺鹽基、戊磺鹽基、己磺鹽基、庚磺鹽基、辛磺鹽基及該等之異構體。

本說明書中，C3 至 8 環烷基磺醯基、環丙磺醯基、環丁磺醯基、環戊磺醯基、環己磺醯基、環庚磺醯基及環辛磺醯基。

本說明書中，C1 至 8 烷氧基羰基為甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊基氧基羰基、己基氧基羰基、庚基氧基羰基、辛基氧基羰基及該等之異構體。

【0032】 本說明書中，5 或 6 員環狀基表示 5 或 6 員碳環及 5 或 6 員雜環。

【0033】 5 或 6 員碳環可列舉例如環戊烷、環己烷、環戊烯、環己烯、環戊二烯、環己二烯、苯等。

【0034】 5 或 6 員雜環可列舉例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、噻嗪、呋喃、吡喃、噻吩、噻喃、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、呋咱、噁二唑、噁嗪、噁二嗪、噻二唑、噻嗪、噻二嗪、吡咯啉、吡咯啶、咪唑啉、咪唑啶、三唑啉、三唑啶、四唑啉、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、六氫吡嗪、二氫嘧啶、四氫嘧啶、全氫嘧啶、二氫噻嗪、四氫噻嗪、全氫噻嗪、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫吡喃、四氫吡喃、二氫噻吩、四氫噻吩、二氫噻喃、四氫噻喃、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)、二氫噻唑、四氫噻唑(噻唑啶)、二氫異噻唑、四氫異噻唑(異噻唑啶)、二氫呋咱、四氫呋咱、二氫噁二唑、四氫噁二唑(噁二唑啶)、二氫噁嗪、四氫噁嗪、二氫噁二嗪、四氫噁二嗪、二氫噻二唑、四氫噻二唑(噻

二唑啉)、二氫噻嗪、四氫噻嗪、二氫噻二嗪、四氫噻二嗪、嗎啉、硫代嗎啉、氧硫雜環己烷、二氧雜環戊烷、二噁烷、二硫雜環戊烷、二硫雜環己烷等。

【0035】 本說明書中，3至15員環狀基表示3至15員碳環及3至15員雜環。

【0036】 3至15員碳環可列舉例如環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷、環壬烷、環癸烷、環十一碳烷、環十二碳烷、環十三碳烷、環十四碳烷、環十五碳烷、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、戊搭烯、全氫戊搭烯、萘、全氫萘、茛、全氫茛、茛滿、蔡、二氫蔡、四氫蔡、全氫蔡、庚搭烯、全氫庚搭烯、聯苯撐、as-苯并二茛、s-苯并二茛、茛烯、茛、茛、菲那烯、菲、蔥、螺[4.4]壬烷、螺[4.5]癸烷、螺[5.5]十一碳烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚-2-烯、雙環[3.1.1]庚烷、雙環[3.1.1]庚-2-烯、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[2.2.2]辛-2-烯、雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯、2,3-二氫-1H-茛、1,2,3,4-四氫蔡、6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯、5,6,7,8,9,10-六氫苯并[8]輪烯、2',3'-二氫螺環丙烷-1,1'-茛、3',4'-二氫-2'H-螺環丙烷-1,1'-蔡、金剛烷、原金剛烷及立方烷(cubane)環等。

【0037】 3至15員雜環可列舉例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啉、吡嗪、嘧啉、噻嗪、氮呋、二氮呋、呋喃、吡喃、噁呋、噻吩、噻喃、噻呋、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、呋咱、噁二唑、噁嗪、噁二嗪、噁氮

呔、噁二氮呔、噻二唑、噻嗪、噻二嗪、噻氮呔、噻二氮  
 呔、吡啶、異吡啶、吡啶嗪、苯并呔喃、異苯并呔喃、苯  
 并噻吩、異苯并噻吩、二硫雜萘、吡啶、喹啉、異喹啉、  
 喹嗪、噁吩、酞嗪、蝶啶、萘啶、喹啉、喹啉、噻吩、  
 苯并噻吩、苯并噻吩、苯并咪唑、色烯、苯并噻吩、苯并  
 噻氮呔、苯并噻二氮呔、苯并噻吩、苯并噻氮呔、苯并噻  
 二氮呔、苯并氮呔、苯并二氮呔、苯并呔喃、苯并噻二唑、  
 苯并三唑、呔啶、 $\beta$ -呔啶、吡啶、吩嗪、二苯并呔喃、咕  
 啉、二苯并噻吩、吩嗪、吩噻嗪、吩噻嗪、噻噻、菲啶、  
 菲繞啉、呔啶(perimidine)、氮雜環丙烷、氮雜環丁烷、吡  
 咯啉、吡咯啶、咪唑啉、咪唑啶、三唑啉、三唑啶、四唑  
 啉、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、六氫吡嗪、二氫嘧啶、四氫嘧  
 啶、全氫嘧啶、二氫噻嗪、四氫噻嗪、全氫噻嗪、二氫氮  
 呔、四氫氮呔、全氫氮呔、二氫二氮呔、四氫二氮呔、全  
 氫二氮呔、環氧乙烷、氧雜環丁烷、二氫呔喃、四氫呔喃、  
 二氫吡喃、四氫吡喃、二氫噻吩、四氫噻吩、二氫噻喃、  
 四氫噻喃、二氫噻吩、四氫噻吩、全氫噻吩、二氫噻吩、  
 四氫噻吩(噻吩啶)、二氫異噻吩、四氫異噻吩(異噻吩啶)、  
 二氫噻吩、四氫噻吩(噻吩啶)、二氫異噻吩、四氫異噻吩(異  
 噻吩啶)、二氫呔喃、四氫呔喃、二氫噻二唑、四氫噻二唑  
 (噻二唑啶)、二氫噻嗪、四氫噻嗪、二氫噻二嗪、四氫噻  
 二嗪、二氫噻氮呔、四氫噻氮呔、全氫噻氮呔、二氫噻二

氮呋、四氫噁二氮呋、全氫噁二氮呋、二氫噻二唑、四氫  
 噻二唑(噻二唑啉)、二氫噻嗪、四氫噻嗪、二氫噻二嗪、  
 四氫噻二嗪、二氫噻氮呋、四氫噻氮呋、全氫噻氮呋、二  
 氫噻二氮呋、四氫噻二氮呋、全氫噻二氮呋、嗎啉、硫代  
 嗎啉、氧硫雜環己烷、吡啶滿、異吡啶滿、二氫苯并呋喃、  
 全氫苯并呋喃、二氫異苯并呋喃、全氫異苯并呋喃、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、二氫酞嗪、  
 四氫酞嗪、全氫酞嗪、二氫萘啉、四氫萘啉、全氫萘啉、  
 二氫喹喔啉、四氫喹喔啉、全氫喹喔啉、二氫喹唑啉、四  
 氫喹唑啉、全氫喹唑啉、二氫噲啉、四氫噲啉、全氫噲啉、  
 苯并氧硫雜環己烷、二氫苯并噁嗪、二氫苯并噻嗪、吡嗪  
 並嗎啉、二氫苯并噁唑、全氫苯并噁唑、二氫苯并噻唑、  
 全氫苯并噻唑、二氫苯并咪唑、全氫苯并咪唑、二氫苯并  
 氮呋、四氫苯并氮呋、二氫苯并二氮呋、四氫苯并二氮呋、  
 苯并二氧雜環庚烷、二氫苯并噁氮呋、四氫苯并噁氮呋、  
 二氫呋唑、四氫呋唑、全氫呋唑、二氫吡啶、四氫吡啶、  
 全氫吡啶、二氫二苯并呋喃、二氫二苯并噻吩、四氫二苯  
 并呋喃、四氫二苯并噻吩、全氫二苯并呋喃、全氫二苯并  
 噻吩、二氧雜環戊烷、二噁烷、二硫雜環戊烷、二硫雜環  
 己烷、二噁茛滿、苯并二噁烷、色滿、苯并二硫雜環戊烷、  
 苯并二硫雜環己烷、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、  
氮雜螺[5.5]十一碳烷、氧雜螺[5.5]十一碳烷、二氧雜螺[5.5]  
十一碳烷、氮雜雙環[2.2.1]庚烷、氧雜雙環[2.2.1]庚烷、氮  
雜雙環[3.1.1]庚烷、氮雜雙環[3.2.1]辛烷、氧雜雙環[3.2.1]  
辛烷、氮雜雙環[2.2.2]辛烷及二氮雜雙環[2.2.2]辛烷環等。

【0038】 本說明書中，鹵素原子為氟原子、溴原子、  
氯原子及碘原子等。

【0039】 本說明書中，

【0040】

-----

【0041】

表示單鍵或雙鍵，

【0042】

.....

【0043】

表示結合於面向紙面側(亦即  $\alpha$  -組態)，

【0044】

▲

【0045】

表示結合於靠近紙面側(亦即  $\beta$  -組態)，

【0046】

／

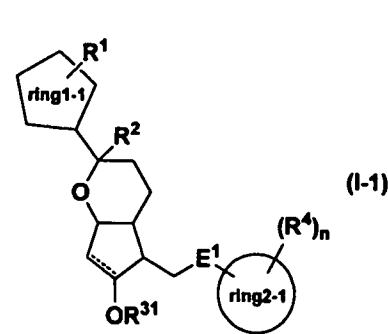
【0047】

表示  $\alpha$  -組態、 $\beta$  -組態或該等之任意比例之混合物。

【0048】 通式(I)表示之化合物中，較佳之態樣可列舉例如

通式(I-1)表示之化合物

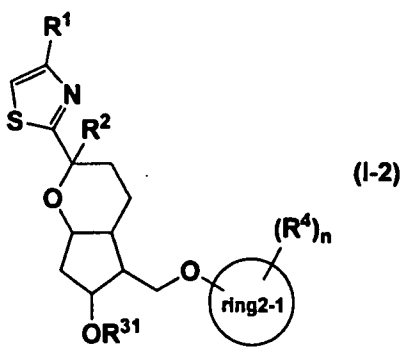
【0049】



【0050】 (式中，ring1-1 表示 5 員之單環芳族雜環，E' 表示 -O-、-S-或 -NH-，ring2-1 表示苯環或於苯環與 E' 結合之 8 至 15 員苯稠環，其他之符號與上述者同意義) 或

通式(I-2)表示之化合物：

【0051】



- 【0052】 (式中，所有符號與上述者同意義)  
等。
- 【0053】 通式(I)中，ring1 較好為 5 員之單環芳族雜環。更好為噁唑、噻唑、呋喃或噻吩。
- 【0054】 通式(I-1)中，ring1-1 較好為噁唑、噻唑、呋喃或噻吩。
- 【0055】 於通式(I)、通式(I-1)或通式(I-2)中之任何一式，p 較好為 0。
- 於通式(I)、通式(I-1)或通式(I-2)中之任何一式，q 較好為 0。
- 於通式(I)、通式(I-1)或通式(I-2)中之任何一式，r 較好為 1。
- 於通式(I)、通式(I-1)或通式(I-2)中之任何一式，s 較好為 1。
- 【0056】 於通式(I)、通式(I-1)或通式(I-2)之任何一式中、R<sup>1</sup> 較好為 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-COOR<sup>11</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OH 或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OR<sup>12</sup>，更好為 -COOH、-COOR<sup>11</sup>、-CH<sub>2</sub>OH 或 -CH<sub>2</sub>OR<sup>12</sup>。R<sup>11</sup> 較好為異丙基。

於通式(I)、通式(I-1)或通式(I-2)之任何一式中， $R^2$  較好為氫原子或甲基。

【0057】 通式(I)中， $R^3$  較好為  $-OR^{31}$ 。

【0058】 通式(I)中，E 較好為  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-NH-$ 。更好為  $-O-$  或  $-S-$ 。

【0059】 通式(I-1)中， $E^1$  較好為  $-O-$ 。

【0060】 通式(I)中，ring2 較好為苯環或 8 至 15 員苯稠環。8 至 15 員苯稠環可列舉例如茚、茚滿、萘、二氫萘、四氫萘、聯苯撐、茈烯、茈、芴、菲那烯、菲、蒽、雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯、2,3-二氫-1H-茚、1,2,3,4-四氫萘、6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯、5,6,7,8,9,10-六氫苯并[8]輪烯、2',3'-二氫螺環丙烷-1,1'-茚、3',4'-二氫-2'H-螺環丙烷-1,1'-萘、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、二硫雜萘、吲唑、喹啉、異喹啉、酞嗪、喹喔啉、喹唑啉、噁啉、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、色烯、苯并噁呋、苯并噁氮呋、苯并噁二氮呋、苯并噻呋、苯并噻氮呋、苯并噻二氮呋、苯并氮呋、苯并二氮呋、苯并三唑、卞唑、 $\beta$ -卞啉、吡啶、吩嗪、二苯并呋喃、咕啞、二苯并噻吩、吩噻嗪、吩噁嗪、吩噁嗪、噻蒽、菲啶、菲繞啉、呋啶、吲哚滿、異吲哚滿、二氫苯并呋喃、二氫異苯并呋喃、二氫苯并噻吩、二氫異苯并噻吩、二氫吲唑、二氫喹啉、四氫喹啉、二氫異喹啉、四氫異喹啉、二氫酞嗪、四氫酞嗪、二氫喹喔啉、四氫喹喔啉、二氫喹唑啉、四氫喹唑啉、二氫噁啉、四氫噁啉、苯并氧硫雜環己烷、二氫苯并噁嗪、

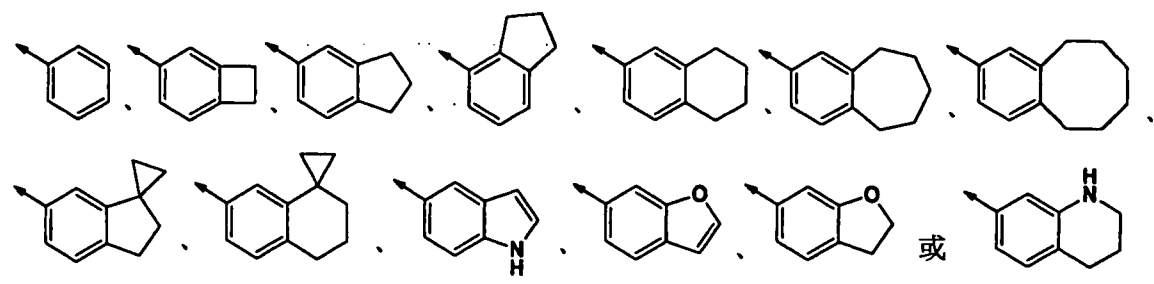
二氫苯并噻嗪、二氫苯并噁唑、二氫苯并噻唑、二氫苯并咪唑、二氫苯并氮呋、四氫苯并氮呋、二氫苯并二氮呋、四氫苯并二氮呋、苯并二氧雜環庚烷、二氫苯并噁氮呋、四氫苯并噁氮呋、二氫吡唑、四氫吡唑、二氫吡啶、四氫吡啶、二氫二苯并呋喃、二氫二苯并噻吩、四氫二苯并呋喃、四氫二苯并噻吩、二噁茛滿、苯并二噁烷、色滿、苯并二硫雜環戊烷及苯并二硫雜環己烷環等。

【0061】 ring2 更好為苯環或以下之 8 至 15 員苯稠環、茛、茛滿、蔡、二氫蔡、四氫蔡、雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯、2,3-二氫-1H-茛、1,2,3,4-四氫蔡、6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯、5,6,7,8,9,10-六氫苯并[8]輪烯、2',3'-二氫螺環丙烷-1,1'-茛、3',4'-二氫-2'H-螺環丙烷-1,1'-蔡、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、喹啉、異喹啉、酞嗪、喹啉、喹唑啉、噻啉、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、色烯、吲哚滿、異吲哚滿、二氫苯并呋喃、二氫異苯并呋喃、二氫苯并噻吩、二氫異苯并噻吩、二氫吲唑、二氫喹啉、四氫喹啉、二氫異喹啉、四氫異喹啉、二氫酞嗪、四氫酞嗪、二氫喹啉、四氫喹啉、二氫喹唑啉、四氫喹唑啉、二氫噻啉、四氫噻啉、二氫苯并噁嗪、二氫苯并噻嗪、二氫苯并噁唑、二氫苯并噻唑、二氫苯并咪唑及色滿環。

【0062】 又，ring2 為 8 至 15 員苯稠環時，苯環部分較好與通式(I)中之 E 結合。

【0063】 ring2 更好可列舉

【0064】

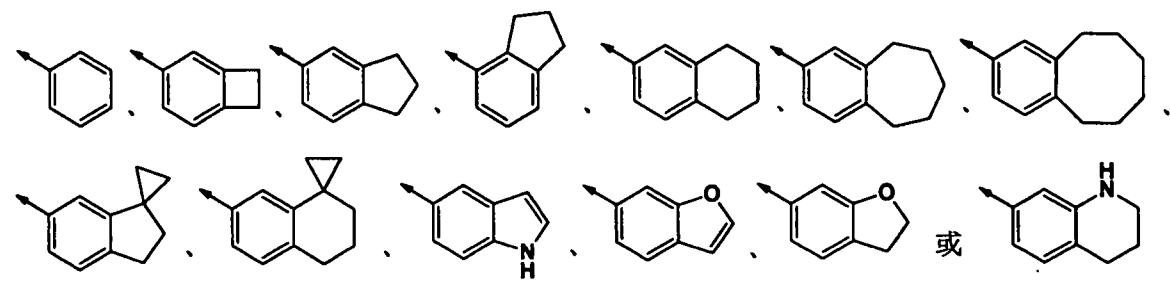


【0065】 (式中，箭頭表示與 E 結合之部位)。

【0066】 於通式 (I-1) 或通式 (I-2) 中之任何一式，  
ring2-1 較好可列舉苯環或上述之 8 至 15 員苯稠環。

【0067】 通式 (I-1) 中，ring2-1 更好可列舉

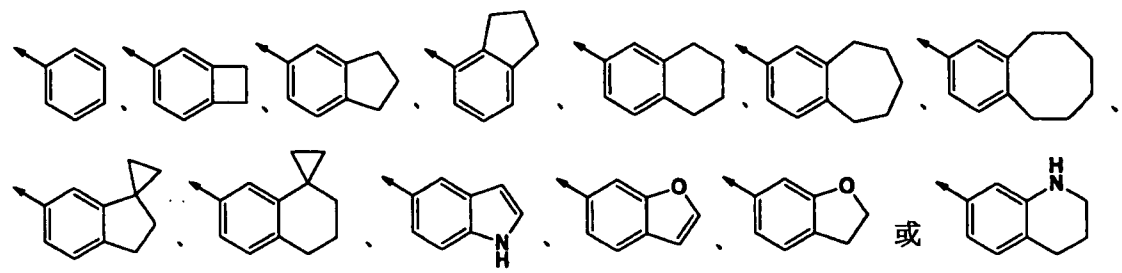
【0068】



【0069】 (式中，箭頭表示與 E 結合之部位)。

【0070】 通式 (I-2) 中，ring2-1 更好可列舉

【0071】



【0072】 (式中，箭頭表示與 -O- 結合之部位)。

【0073】 於通式(I)、通式(I-1)或通式(I-2)中，ring2或ring2-1可為無取代，亦可為經n個，亦即1至5個 $R^4$ 取代。 $R^4$ 為複數個取代時，亦即n在2以上時，可於構成ring2或ring2-1之同一原子取代，亦可於個別原子取代。 $R^4$ 為複數個取代時，各個 $R^4$ 可相同，亦可不同。

【0074】 於通式(I)、通式(I-1)或通式(I-2)之任何一式中，上述(1)至(26)之所有取代基為 $R^4$ 較佳者，更好可列舉(1)C1至8烷基、(2)C2至8烯基、(3)C2至8炔基、(4)C3至8環烷基、(5)C1至8烷氧基、(6)C3至8環烷基氧基、(7)C1至8醯基、(9)C1至8烷硫基、(20)鹵素原子、(21)羥基、(22)硝基、(23)氰基或(24)-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>。

【0075】 於通式(I)、通式(I-1)或通式(I-2)之任何一式中，n較好為0或1至3之整數。

【0076】 於通式(I)、通式(I-1)或通式(I-2)中， $R^4$ 可經1至3個 $R^5$ 取代。

【0077】 又， $R^5$ 為複數個取代時，各個之 $R^5$ 可相同，亦可不同。

通式(I)表示之化合物較好為將上述較佳之ring1、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、E，ring2、 $R^4$ 及n一部分或全部組合之化合物。

【0078】 通式(I-1)表示之化合物較好為將上述較佳之ring1-1、 $R^1$ 、 $R^2$ 、E<sup>1</sup>，ring2-1、 $R^4$ 及n一部分或全部組合之化合物。

【0079】 通式(I-2)表示之化合物較好為將上述之較佳 $R^1$ ，ring2-1、 $R^4$ 及n一部分或全部組合之化合物。

又，較好為實施例中記載之所有化合物。

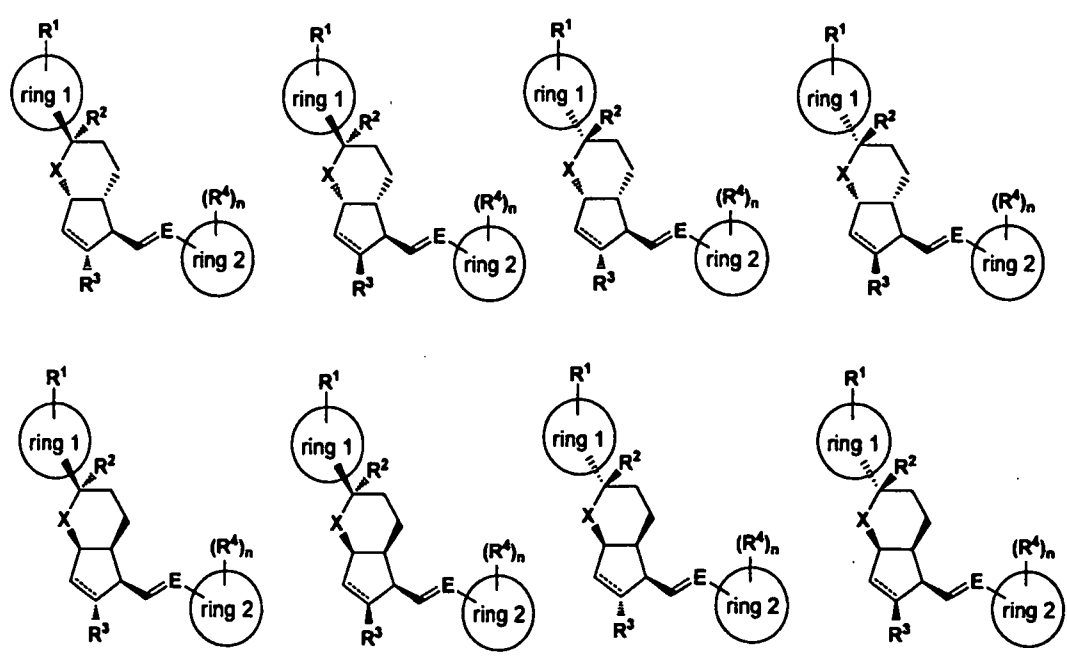
【0080】

[異構體]

於本發明，若無特別說明，包含所有之異構體。例如，於烷基、烷氧基及伸烷基等，包含直鏈者及支鏈者。另，於雙鍵、環、稠環中之異構體(E、Z、順式、反式體)、因不對稱碳存在等之異構體(R、S 體、 $\alpha$ 、 $\beta$  體、對映體、非對映體)、具有旋光性之光學活性體(D、L、d、l 體)、經層析分離之極性體(高極性體、低極性體)、平衡化合物、回轉異構體、該等任意比例之混合物、消旋混合物均包含於本發明中。又，於本發明中，亦包含所有互變異構所致之異構體。

【0081】 例如，通式(I)因不對稱碳存在所致之異構體，並不限於此，可列示

【0082】



【0083】 (式中，所有符號與上述者同意義)等。

【0084】

[鹽、N-氧化物、溶劑化物]

於本發明揭示之通式(I)表示之化合物之鹽包含所有藥理學上容許者。藥理學上容許之鹽較好為毒性低、水溶性者。適當之鹽可列舉例如鹼金屬(例如鉀、鈉、鋰等)之鹽、鹼土金屬(例如鈣、鎂等)之鹽、銨鹽(例如四甲基銨鹽、四丁基銨鹽等)、有機胺(例如烷基胺[例如：甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺等]、雜環式胺[例：吡啶、甲基吡啶、哌啶等]、烷醇胺[例如：單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等]、環戊胺、環己胺、二環己胺、苯甲胺、二苯甲胺、苯乙胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、三(羥基甲基)甲胺、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、鹼性天然胺基酸[例如：精胺酸、賴胺酸、鳥胺酸、組胺酸等]等)之鹽、酸附加鹽(例如無機酸鹽[例如：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[例如：乙酸鹽、三氟乙酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、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、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖酸鹽等]、酸性天然胺基酸之鹽[例如：天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽等]等)等。

【0085】 另，鹽亦包含四級銨鹽。四級銨鹽為通式(I)表示之化合物之氮原子經  $R^0$  基四級化者。此處， $R^0$  基表示例如可經苯基取代之 C1-8 烷基等。

【0086】 通式(I)表示之化合物之 N-氧化物為通式(I)

表示之化合物之氮原子經氧化者。又，相關之 N-氧化物亦可形成例如上述鹼金屬之鹽、鹼土金屬之鹽、銨鹽、有機胺之鹽、酸附加物鹽等鹽。

【0087】 通式(I)表示之化合物、其鹽或其 N-氧化物可為例如與水或醇系溶劑(例如乙醇等)等形成溶劑化物者。溶劑化物較好為低毒性且為水溶性者。

【0088】 通式(I)表示之化合物可經由公知之方法轉換成上述之鹽或 N-氧化物、溶劑化物。

【0089】

[前驅藥物]

通式(I)表示之化合物之前驅藥為於生體內藉由酵素或胃酸等之反應，轉換為通式(I)表示之化合物之化合物。通式(I)表示之化合物之前驅藥可列舉例如通式(I)表示之化合物具有羧基時，為該羧基經酯化、鹽胺化之化合物(例如通式(I)表示之化合物之羧基經甲基酯化、乙基酯化、異丙基酯化、苯基酯化、羧基甲基酯化、二甲胺基甲基酯化、三甲基乙醯氧基甲基酯化、酞酮基酯化、1-{{(乙氧基羰基)氧基}乙基酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基酯化、1-{{[(環己基氧基)羰基]氧基}乙基酯化、甲基鹽胺基化之化合物等)等；通式(I)表示之化合物具有羥基時，為該羥基經鹽基化、烷基化、磷酸化、硼酸化之化合物(例如通式(I)表示之化合物之羥基經乙醯化、棕櫚醯化、丙醯化、三甲基乙醯化、琥珀醯化、富馬醯化、丙胺醯化、二甲胺基甲基羰基化之化合物等)等；通式(I)表示之化合物具有胺

基時，為該胺基經醯基化、烷基化、磷酸化之化合物(例如通式(I)表示之化合物之胺基經二十烷醯基化、丙胺醯基化、戊胺基羧基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二噁茂烷-4-基)甲氧基羧基化、四氫呋喃基化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯氧基甲基化、乙醯氧基甲基化、第三丁基化之化合物等)等。又，通式(I)表示之化合物之前驅藥物可如廣川書店「醫藥品之開發」第7卷「分子設計」163-198頁(1990年刊)中記載的，於生理條件即可轉換為通式(I)表示之化合物者。該等通式(I)表示之化合物之前驅藥物可根據本體公知之方法製造。又，通式(I)表示之化合物之前驅藥物與通式(I)表示之化合物相同，可形成例如上述鹼金屬之鹽、鹼土金屬之鹽、銨鹽、有機胺之鹽、酸付加物鹽等鹽，亦可與例如水或醇系溶劑(例如乙醇等)等形成溶劑化物。

#### 【0090】

##### [標識化合物]

本發明化合物亦包含構成該等之各原子一部分或全部經其同位元素取代之標識化合物。該等標識化合物可根據本體公知之方法製造。為了標識使用之同位元素並無特別限制，較好可使用例如  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{16}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{125}\text{I}$  等。

#### 【0091】

##### [本發明化合物之製造方法]

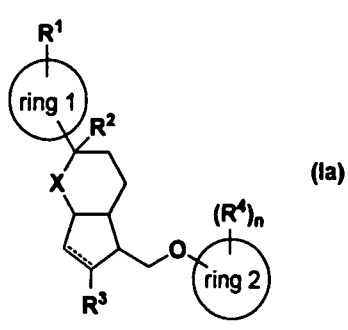
本發明化合物可以公知之方法，例如將 Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations,

第 2 版(Richard C.Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)記載的方法或實施例中表示之方法等適當改良、組合使用製造。

【0092】 又，通式(I)表示之化合物可由以下之方法製造。

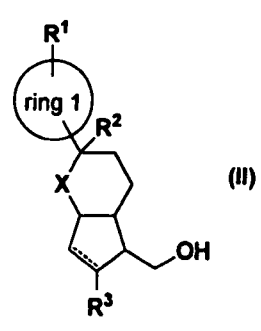
【0093】 通式(I)表示之化合物中，E 爲-O-之化合物，亦即通式(Ia)表示之化合物：

【0094】



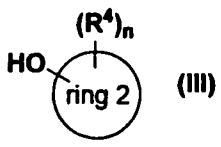
【0095】 (式中，所有符號與上述者同意義)，  
可經由將通式(II)表示之化合物：

【0096】



【0097】 (式中，所有符號與上述者同意義)，  
與通式(III)表示之化合物：

【0098】



【0099】 (式中，所有符號與上述者同意義)，  
進行光延反應製造。

【0100】 光延反應為公知，例如將醇在有機溶劑(二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃、乙腈、苯、甲苯等)中，在偶氮化合物(偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯、1,1' -(偶氮二羰基)二哌啶、1,1' -偶氮雙(N,N-二甲基甲醯胺)等)及磷化合物(三苯基磷、三丁基磷、三甲基磷、聚合物負載三苯基磷等)存在下與苯酚(phenol)衍生物於 0 至 60℃ 進行反應。

【0101】 對於 E 為-S-之化合物，使用通式(III)表示之化合物之羥基為-SH 之化合物，經由與上述相同之反應製造。又，E 為-SO-或 E 為-SO<sub>2</sub>-之化合物可將 E 為-S-之化合物進行硫原子之氧化反應製造。

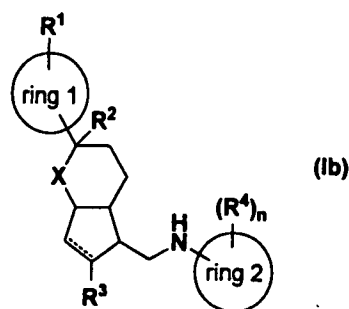
【0102】 將 E 為-S-之化合物作成 E 為-SO-之化合物之氧化反應為公知，例如在有機溶劑(二氯甲烷、氯仿、苯、己烷、甲醇、第三丁醇、丙酮、乙腈、四氫呋喃、乙酸、N,N-二甲基甲醯胺等)中、在水中或該等之混合溶劑中，在 1 至 1.2 當量之氧化劑(過氧化氫、過碘酸鈉、亞硝酸醯酯、過硼酸鈉、次氯酸鈉、過氧酸(3-氯過苯甲酸、過乙酸等)、歐其松(Oxone)(商品名，以下簡稱為歐其松；過單硫酸鉀)、過錳酸鉀、鉻酸、二甲基二氧雜環戊烷等)存在下，於-40

至 0°C 之溫度進行反應。

【0103】 又，將 E 爲 -S- 之化合物作成 E 爲 -SO<sub>2</sub>- 之化合物之氧化反應爲公知，例如在適當有機溶劑(二氯甲烷、氯仿、苯、己烷、甲醇、第三丁醇、丙酮、乙腈、四氫呋喃、乙酸、N,N-二甲基甲醯胺等)中、在水中或該等之混合溶劑中，在過剩之氧化劑(過氧化氫、過碘酸鈉、亞硝酸鹽、過硼酸鈉、次氯酸鈉、過氧酸(3-氯過苯甲酸、過乙酸等)、歐其松(商品名)、過錳酸鉀、鉻酸、二甲基二氧雜環戊烷等)存在下，於 20 至 60°C 之溫度進行反應。

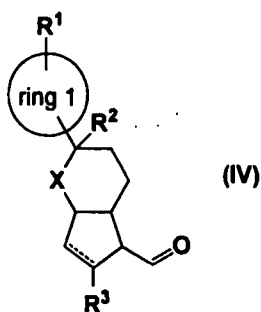
【0104】 通式(I)表示之化合物中，E 爲 -NH- 之化合物，亦即，通式(Ib)表示之化合物：

【0105】



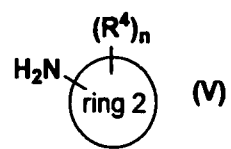
【0106】 (式中，所有符號與上述者同意義)，  
可經由將通式(IV)表示之化合物：

【0107】



【0108】 (式中，所有符號與上述者同意義)，  
與通式(V)表示之化合物：

【0109】

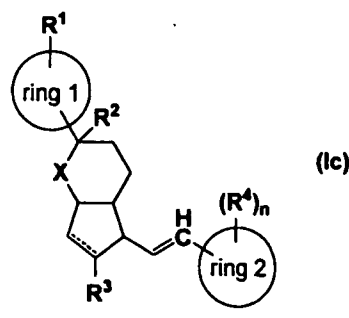


【0110】 (式中，所有符號與上述者同意義)，  
進行還原性胺基化反應而製造。

【0111】 還原性胺基化反應為公知，例如，在有機溶劑(二氯乙烷、二氯甲烷等)中，在三級胺(三乙胺、二異丙基乙胺等)存在下，使用酸(乙酸、四氯化鈦等)，於 0 至 40℃ 進行反應，另，在還原劑(三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉等)存在下，於 0 至 40℃ 之溫度進行。

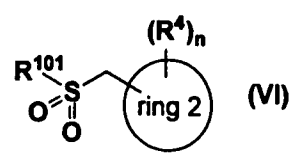
【0112】 通式(I)表示之化合物中，E 為=CH-之化合物，亦即，通式(Ic)表示之化合物：

【0113】



【0114】 (式中，所有符號與上述者同意義)，  
可經由將通式(IV)表示之化合物及通式(VI)表示之化合物：

【0115】



【0116】 (式中、R<sup>101</sup>表示苯基、苯基四唑、苯并噁唑等，其他之符號與上述者同意義)，  
進行以下之反應而製造。

【0117】 該反應為公知，例如在有機溶劑(例如無水四氫呋喃、二甲氧基乙烷、甲苯、二甲基甲醯胺等)中，在鹼(例如六甲基二矽基胺基鉀(KHMDS)、二異丙基胺基鋰(LDA)、丁基鋰等)存在下，於-100至-20℃之溫度進行。

【0118】 E為-CH<sub>2</sub>-之化合物可經由將E為=CH-之化合物進行公知之還原反應而製造。

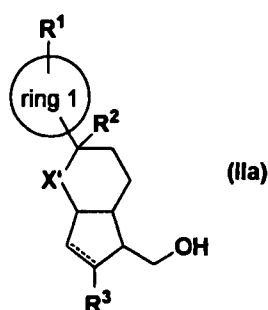
【0119】 還原反應為公知，例如在氫氣大氣下，在有機溶劑(例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氫呋喃、乙酸、

1,2-二甲氧基乙烷或將該等有機溶劑適當混合之溶劑等)或該等之有機溶劑與水之混合溶劑中，在鈀觸媒(例如鈀碳、氫氧化鈀等)存在下，於室溫至約 80℃ 之溫度進行。

【0120】 於上述之各反應中，作為起始原料使用之化合物為公知，或可藉由公知之方法容易的製造。

【0121】 例如，通式(II)表示之化合物中，以下表示之通式(IIa)表示之化合物：

【0122】

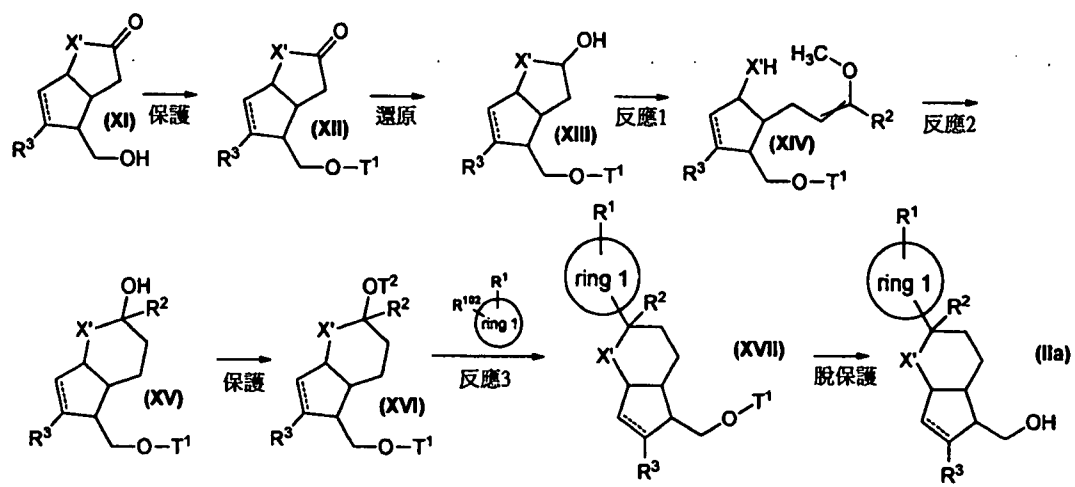


【0123】 (式中。X' 表示 -O- 或 -NH-，其他之符號與上述者同意義)，

可以下述之反應步驟式 1 為基準，必要時藉由進行保護/脫保護反應而製造。

【0124】

<反應步驟式 1>



【0125】 (式中、T<sup>1</sup>及 T<sup>2</sup>各自表示不同之羥基保護基(例如乙醯基、苯醯基、2-四氫吡喃(THP)基、第三丁基二甲基矽基(TBDMS 或 TBS)、第三丁基二苯基矽基(TBDPS)基等), R<sup>102</sup>表示 -ZnI、-ZnBr、-ZnCl、-MgI、-MgBr、-MgCl 或 -Li, 其他之符號與上述者同意義)。

【0126】 反應步驟式 1 中, 還原反應為公知, 例如在有機溶劑(例如甲苯、己烷、二氯甲烷、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、二乙醚、二噁烷等)中使用二異丁基氫化鋁, 於-78 至 0℃之溫度進行。

【0127】 反應步驟式 1 中, 反應 1 為公知, 例如在有機溶劑(例如無水甲苯、二甲氧基乙烷、四氫呋喃等)中, 在鹼(例如六甲基二矽氮烷(LHMDS)、二異丙基胺基鋰(LDA)、丁基鋰、第三丁醇鉀、氫化鈉等)存在下使用威悌(Wittig)試藥(例如(甲氧基甲基)三苯基氫化磷等), 於-78 至 50℃之溫度進行。

【0128】 反應步驟式 1 中, 反應 2 為公知, 例如在有

機溶劑(例如二噁烷、無水甲苯、二甲氧基乙烷、四氫呋喃等)與水之混合溶劑中使用酸(例如鹽酸、乙酸、對甲苯磺酸等)，於 0 至 100°C 之溫度進行。

反應步驟式 1 中，反應 3 為公知，例如在有機溶劑(例如二噁烷、無水甲苯、二氯甲烷、四氫呋喃等)中，在路易士酸(例如氯化鋁、氯化錫、三氟化硼-二乙醚錯合物等)存在下使用有機金屬試藥(例如 5-乙氧基羰基-2-呋喃基溴化鋅等)，於 -78 至 50°C 之溫度進行。

【0129】 反應步驟式 1 中，脫保護反應為公知，可以如下所述進行。

【0130】 羥基之保護基可列舉例如甲基、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)、2-四氫呋喃基(THP)、三甲基矽基(TMS)、三乙基矽基(TES)、第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽基(TBDPS)、乙醯基(Ac)、三甲基乙醯基、苯醯基、苯甲基(Bn)、對-甲氧基苯甲基、烯丙基氧基羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)等。

保護基除了上述者以外，只要可容易且可選擇性脫離之基即可，並無特別限制，可使用例如 P.G.M. Wuts, T. W. Greene, Green's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Fourth Edition, New York, 2007 中記載者。

【0131】 保護基之脫保護反應為公知，可列舉例如

(1)經鹼水解，

(2)在酸性條件下之脫保護反應，

- (3)經水解之脫保護反應，
- (4)矽基之脫保護反應，
- (5)使用金屬之脫保護反應，
- (6)使用金屬錯合物之脫保護反應等。

【0132】 將該等方法做具體說明，為

(1)經鹼水解之脫保護反應為例如在有機溶劑(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)、碳酸鹽(碳酸鈉、碳酸鉀等)或其水溶液或該等之混合物，於 0 至 40℃ 之溫度進行。

(2)在酸性條件下之脫保護反應為例如在有機溶劑(二氯甲烷、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、茴香醚等)中，在有機酸(乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等)或無機酸(鹽酸、硫酸等)或該等的混合物(溴化氫/乙酸等)中，於 0 至 100℃ 之溫度進行。

(3)經水解之脫保護反應為例如在溶劑(醚系(四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙醚等)、醇系(甲醇、乙醇等)、苯系(苯、甲苯等)、酮系(丙酮、甲基乙基甲酮等)、腈系(乙腈等)、醯胺系(二甲基甲醯胺等)、水、乙酸乙酯、乙酸或該等 2 種以上之混合溶劑等)中，在觸媒(鈀-碳、鈀黑、氫氧化鈉、氧化鉑、雷尼鎳等)存在下，在常壓或加壓下之氫氣大氣下或甲酸銨存在下，於 0 至 200℃ 之溫度進行。

(4)矽基之脫保護反應為例如在可與水混合之有機溶劑(四氫呋喃、乙腈等)中，使用氟化四丁基銨，於 0 至 40

℃之溫度進行。

(5)使用金屬之脫保護反應為例如在酸性溶劑(乙酸、pH4.2至7.2之緩衝液或該等之溶液與四氫呋喃等有機溶劑之混合液)中，在鋅粉存在下，必要時邊加上超音波，於0至40℃之溫度進行。

(6)使用金屬錯合物之脫保護反應為例如在有機溶劑(二氯甲烷、二甲基甲醯胺、四氫呋喃、乙酸乙酯、乙腈、二噁烷、乙醇等)、在水或該等之混合溶劑中，在捕捉試藥(trap reagent)(氫化三丁錫、三乙基矽烷、雙甲酮、嗎啉、二乙胺、吡咯啉等)、有機酸(乙酸、甲酸、2-乙基己酸等)及/或有機酸鹽(2-乙基己酸鈉、2-乙基己酸鉀等)存在下，在膦系試藥(例如三苯基膦等)存在下或不存在下，使用金屬錯合物(例如四三苯基膦鈀(0)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)、乙酸鈀(II)、三(三苯基膦)氯化銻(I)等)，於0至40℃之溫度進行。

【0133】 又，除了上述的方法以外亦可根據例如P.G.M.Wuts, T. W. Greene, Green's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Fourth Edition, New York, 2007記載之方法進行脫保護反應。

【0134】 為業者可容易理解，藉由活用該等脫保護反應，可容易製造為目的之本發明化合物。

【0135】 通式(IV)表示之化合物中，X為-O-或-NH-之化合物可經由將通式(IIa)表示之化合物進行以下之氧化反應而製造。

【0136】 經基之氧化反應為公知，可列舉例如

- (1)使用斯文氧化(Swern Oxidation)之方法，
- (2)使用戴斯－馬丁試藥(Dess-Martin Reagent)之方法，
- (3)使用 TEMPO 試藥之方法

等。

【0137】 將該等方法作具體說明為

(1)使用斯文氧化之方法為例如在有機溶劑(氯仿、二氯甲烷等)中，將草醯氯與二甲亞砷於-78℃進行反應，將醇化合物在獲得之溶液中進行反應，另，與三級胺(三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基嗎啉、N-乙基哌啶、二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯等)於-78至20℃進行反應。

(2)使用戴斯-馬丁試藥之方法為例如在有機溶劑(氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氫呋喃、乙腈、第三丁醇等)中，在戴斯-馬丁試藥(1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜戊環-3-(1H)-酮)存在下，在鹼(吡啶等)存在下或不存在下，於0至40℃進行反應。

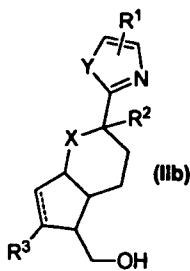
(3)使用 TEMPO 試藥之方法為例如在有機溶劑(氯仿、二氯甲烷、四氫呋喃、甲苯、乙腈、乙酸乙酯、水等)中或該等之混合溶劑中，使用 TEMPO 試藥(2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基，自由基)及再氧化劑(過氧化氫水、次氯酸鈉、3-氯過苯甲酸、二乙酸碘苯、過單硫酸鉀(歐其松；商品名)等)，在四級銨鹽(四丁基氯化銨、四丁基溴化銨等)存在下或不存在下，在無機鹽(溴化鈉、溴化鉀等)存在下或不存在下，在無機鹼(碳酸氫鈉、乙酸鈉等)存在下或不存在下，

於 20 至 60℃ 進行反應。

【0138】 通式(II)表示之化合物中，X 為-S-之化合物可適當參照國際公開第 2012/102355 號說明書及美國專利第 4,367,237 號中記載之方法等製造。又，X 為-SO-或 X 為-SO<sub>2</sub>-之化合物可由將 X 為-S-之化合物進行上述之硫原子氧化反應而製造。

【0139】 又，通式(II)表示之化合物中，ring1 為噁唑或噻唑之化合物，亦即通式(IIb)表示之化合物：

【0140】

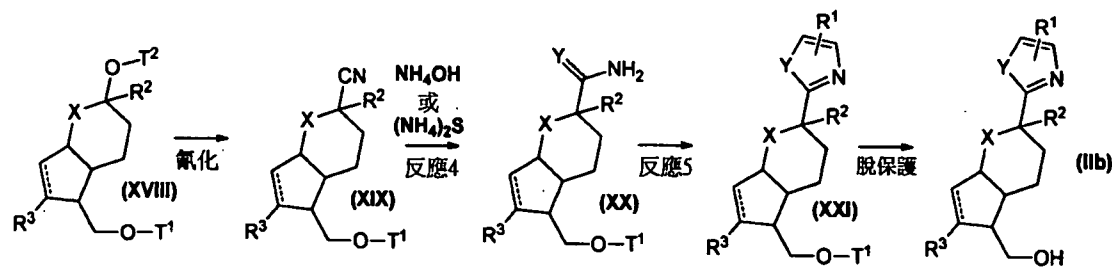


【0141】 (式中，Y 表示-O-或-S-，其他之符號與上述者同意義)，

亦可經由以下之反應步驟式 2 製造。

【0142】

<反應步驟式 2>



【0143】 (式中，所有符號與上述者同意義)。

【0144】 反應步驟式 2 中，氰化反應為公知，例如在有機溶劑(例如二氯甲烷、乙腈等)中，在路易士酸(例如氯化鈦、三甲基碘矽烷、三氟化硼-二乙醚錯合物等)存在下，使用氰化試藥(例如三甲基氰矽烷、氰化鈉等)，於-78 至 25 °C 之溫度進行。

【0145】 反應步驟式 2 中，反應 4 為公知，Y=S 為例如在有機溶劑(例如甲醇、二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺等)中，在鹼(例如吡啶、氫化鈣、甲醇鈉、三乙胺等)存在下或使用硫化試藥(例如硫化氫、硫化銨、硫化鈉等)，於 0 至 150°C 之溫度進行。Y=O 為例如在有機溶劑(例如甲醇、二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺等)或該等有機溶劑與水混合溶劑中，使用鹼(例如羥基胺、氫氧化鈉、碳酸鉀等)存在下或使用酸(硫酸、鹽酸等)，於 0 至 100°C 之溫度進行。

【0146】 反應步驟式 2 中，反應 5 為公知，使用  $\alpha$ -鹵酮化合物，例如在有機溶劑(例如二甲氧基乙烷、乙醇、N,N-二甲基甲醯胺等)中，在鹼(例如碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、吡啶等)存在下使用溴丙酮酸乙酯、脫水試藥(例如三氟乙酸酐、三氟磺酸酐等)，於-78 至 50°C 之溫度進行。

【0147】 反應步驟式 2 中通式(XIX)表示之化合物中，R<sup>2</sup>為 C1 至 4 烷基之化合物亦可經由將通式(XIX)表示之化合物中，R<sup>2</sup>為氫原子之化合物進行以下之反應而製造。

【0148】 該反應為公知，例如在有機溶劑(例如二乙醚、四氫呋喃等)中，在烷基化劑(例如甲基碘、乙基碘等)

存在下使用鹼(例如二異丙基胺基鋰、六甲基二矽基胺基鉀等)，於-78至50℃之溫度進行。

【0149】 作為其他出發原料使用之化合物及作為試藥使用之化合物其本體為公知或將公知之方法例如 Comprehensive Organic Transformations : A guide to Functionalgroup Preparations, 2nd Edition (Richard C.Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999 中)中記載之方法等組合使用，可容易製造。

【0150】 於本說明書中之各反應，各基在需保護時可經保護，並適當的將以保護基保護之化合物進行公知之脫保護反應。

【0151】 於本說明書中之各反應，伴隨加熱之反應如業者明瞭的，可使用水浴、油浴、砂浴或微波進行。

【0152】 於本說明書中之各反應，可使用適當之擔載於高分子聚合物(例如聚苯乙烯、丙烯醯胺、聚丙烯、聚乙二醇等)之固相擔載試藥。

【0153】 於本說明書中之各反應，反應生成物可經通常之精製方法，例如在常壓下或減壓下蒸餾、使用矽膠或矽酸鎂之高速液體層析、薄層層析、離子交換樹脂、除渣樹脂或管柱層析或洗淨、再結晶等方法進行精製。精製可在每個反應進行，亦可在幾個反應完成後進行。

【0154】

[毒性]

本發明化合物之毒性非常低，作為醫藥使用很安全。

毒性之評估可使用例如以下之方法等進行。

### (1)病理組織學的檢查

在雄性猴子(長尾獼猴)，將調製為各濃度之被驗化合物各個單眼點眼  $30\mu\text{L}$ 。反覆點眼 4 週後在硫戊巴比妥鈉(Sodium Pentothal)(拉博納(Ravonal)(註冊商標)、田邊三菱製藥(股)公司製造)麻醉下將後大靜脈及腹大動脈切斷，放血致死，摘出眼球。摘出之眼球以固定液(磷酸緩衝 1% 甲醛/2.5% 戊二醛液)固定後製作蘇木素-伊紅(Hematoxylin eosin)染色標本，進行病理組織學的檢查。

### (2)眼科的檢查

在雄性猴子(長尾獼猴)，將含有調製為各濃度被驗化合物之溶液  $30\mu\text{L}$  於各個單眼，點眼 1 次至 4 週反覆點眼後進行下述之眼科檢查。對於在麻醉下進行之操作，麻醉使用鹽酸氯胺酮(Ketamine HCl[動物用氯胺酮注 5%「福吉塔」(藤田製藥(股)公司製造)之 0.1 至 0.4mL/Kg 肌肉注射]及鹽酸塞拉嗪(xylazine HCl)[協拉塔(Selactar)(註冊商標)2% (拜耳(Bayer)公司製造)之 0.05 至 0.1mL/Kg 肌肉注射]。在散瞳下進行之操作為使用散瞳劑(點眼劑：邁妥林(Midodrine)(註冊商標)P、參天製藥(股)公司製造)。

#### (2-1)使用激光房水閃光細胞儀之檢查

於兩眼將散瞳劑點眼後，在麻醉下使用激光房水閃光細胞儀(FC-2000、興和(股)公司製造)，測定房水閃光值(包含細胞數)。又，以激光房水閃光細胞儀之裂隙燈模型觀察眼角膜、水晶體及中間透光體。檢查中及檢查完成後為了

防止因氯胺酮引起之眼角膜乾燥，充分點眼生理食鹽液。

## (2-2)眼角膜厚測定

將麻醉下之動物固定，點眼眼科用表面麻醉劑(配樂視(Benoxil) (註冊商標)0.4%、參天製藥(股)公司製造)後使用超音波畫像診斷/眼軸長/眼角膜厚測定裝置(US-4000 超音波(EchoScan)、尼德克(Nidek)(股)公司製造，以下眼角膜厚測定裝置)，測定眼角膜厚。測定中適時點眼生理食鹽水使眼角膜不乾燥。

### 【0155】

[於醫藥品之適用]

本發明化合物由於具有優越之選擇性 EP2 促效劑活性，作為與 EP2 受體相關之疾病，例如免疫疾病(肌萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症、薛格連氏症候群、慢性風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡等之自體免疫疾病、臟器移植後之排斥反應等)、過敏性疾病(例如支氣管氣喘、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、食物過敏等)、神經細胞壞死、月經困難症、早產、流產、禿頭症、眼疾病(青光眼、高眼壓症、黃斑部水腫、黃斑部病變、視網膜及視神經張力上昇、近視、遠視、亂視、乾眼、視網膜剝離、白內障、眼壓上昇等)、勃起不全、關節炎、肺傷害、肺纖維化、肺氣腫、支氣管炎、慢性閉塞性呼吸器疾病、肝損傷、急性肝炎、肝硬化、休克、腎炎(急性腎炎、慢性腎炎等)、腎不全、循環器系疾病(高血壓、心肌缺血、慢性動脈閉塞症、振動病等)、全身性炎症反應症候群、敗血

症、噬血症候群、巨噬細胞活化症候群、史迪爾氏症、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、克隆氏症、透析時之高細胞因子症、多臟器不全、骨疾病(骨折、再骨折、難治性骨折、骨癒合不全、假關節、骨軟化症、骨佩吉特氏病(Bone Paget's disease)、僵直性脊椎炎、癌骨轉移、變形性關節症及該等類似疾病中之骨破壞等)、軟骨損傷等之治療劑有效。

【0156】 本發明化合物爲了 1)補齊及/或增強該化合物的治療效果、2)改善該化合物的動態/吸收、減低投與量及/或 3)爲了減輕該化合物的副作用，可與其他之外科治療及/或藥物組合，作成併用藥投與。

【0157】 本發明化合物與其他藥劑之併用藥可以在 1 個製劑中將兩成分配合之配合製劑形態投與，亦可各個作成製劑投與的形態。各個作成製劑投與時包含同時投與及以時間差投與。以時間差投與可先投與本發明化合物，再投與其他藥物，亦可先投與其他藥劑再投與本發明化合物。併用藥物之投與方法並無特別限制，可爲經口投與，亦可爲非經口投與。

【0158】 該其他藥物可爲低分子化合物，亦可爲高分子之蛋白、多肽、多核苷酸(DNA、RNA、基因)、反義、誘餌、抗體或疫苗等。其他藥物之投與量可以臨床上使用之用量爲基準，適當選擇。又，本發明化合物與其他藥物之配合比可依投與對象之年齡及體重、投與方法、投與時間等適宜選擇。例如對於本發明化合物 1 重量份，其他藥

物使用 0.01 至 100 重量份即可。可將任意 2 種以上其他藥物以適當之比例組合投與。與本發明化合物組合之其他藥物以下述之作用機轉為基礎，不僅是至今發現者，亦包含以後發現者。

【0159】 例如本發明化合物作為軟骨損傷之治療藥使用時，可與例如骨形成蛋白質(BMP)、類固醇藥、非類固醇系抗炎症藥、玻尿酸製劑、前列腺素類、成長因子類、維生素 D 衍生物、維生素 A 衍生物、金屬蛋白酶抑制藥、磷酸二酯酶 4(PDE4)抑制藥、彈性蛋白酶抑制藥、葡萄糖胺聚糖製劑、NF $\kappa$ B 誘餌寡核苷酸、鴉片系鎮痛藥、非鴉片系鎮痛藥及軟骨素硫酸等組合使用。

【0160】 例如將本發明化合物作為青光眼治療藥使用時，可與例如交感神經動作藥( $\alpha_2$ 促效劑：例如鹽酸亞泊可尼丁(apraclonidine HCl)等、 $\beta_2$ 促效劑：例如鹽酸地匹福林(dipivefrin HC)等)、副交感神經動作藥(例如鹽酸毛果鹼(pilocarpine HCl)、碳醯膽鹼(carbachol HCl)、癸二胺苯酯(demecarium)、依可碘酯(echothiophate)或溴地斯的明(distigmine bromide)等)、交感神經抑制藥( $\alpha_1$ 遮斷劑：例如鹽酸布那唑嗪(bunazosine HCl)等、 $\beta$ -遮斷劑：例如縮蘋果酸第莫洛(timolol maleate)、鹽酸苯呋洛爾(befunolol HCl)、鹽酸卡替洛爾(carteolol HCl)或鹽酸貝他索洛爾(betaxolol HCl)等、 $\alpha_1\beta$ 遮斷劑：例如鹽酸左布諾洛爾(levomoprolol HCl)、尼普地洛(nipradilol)等)、前列腺素(prostaglandin)系藥物(例如烏諾前列酮異丙酯(isopropylunoprostone)、拉坦

前列腺素(latanoprost)、比馬前列腺素(bimatoprost)、曲伏前列腺素(travoprost)、塔伏前列腺素(tafluprost)、EP2 促效劑、EP4 促效劑或 DP 促效劑等)、碳酸脫水酵素抑制藥(例如乙醯唑磺胺(acetazolamide)、待克菲那胺(diclofenamide)、甲醯唑胺(methazolamide)、鹽酸杜塞胺(dorzolamide)或布林佐胺(brinzolamide)等)、高張滲透壓藥(例如甘油、甘油及果糖之配合製劑、異山梨醇(isosorbide)或 D-甘露糖醇等)、ROCK(Rho-激酶)抑制藥(例如 Y-27632、利帕斯迪(Repasudil)或 AR-13324 等)、NMDA 拮抗藥等組合使用。

【0161】 組合時，本發明化合物與其他藥劑之重量比並無特別限制。亦可將任意之同種或不同種之 2 種以上其他藥劑組合投與。

【0162】 與本發明化合物組合使用之該等其他藥劑之投與量可將該藥劑或類似藥在臨床上使用之用量作為基準，適當增減。又，本發明化合物與其他藥劑之配合比可考慮投與對象之年齡或體重、投與方法、投與時間、對象疾病、症狀等適當調節。大致上，對於 1 重量份之本發明化合物，只要將其他藥劑以 0.01 至 100 重量份組合即可。其他藥劑亦可使用複數種。又，其他藥劑除了以上列舉者之外，亦可為具有與該等相同作用機序之藥物。該等藥物不僅是至今發現者，亦包含以後發現者。。

【0163】 本發明化合物之投與量因年齡、體重、症狀、治療效果、投與方法、處理時間等而異，通常成人每人、每次在 1mg 至 300mg 之範圍，1 日 1 次至數次經口投

與或成人每人、每次在 0.1mg 至 150mg 之範圍，1 日 1 次至數次非經口投與或在 1 日 1 小時至 24 小時之範圍以靜脈內持續投與。又，於非經口投與之中，尤其為點眼劑時較好將 0.000001 至 5% (w/V)，更好 0.00001 至 0.05% (w/V) 之濃度以 1 次量 1 至數滴，1 日 1 至數次(例如 1 至 8 次)點眼即可。又，為眼軟膏時，較好將 0.000001 至 5% (w/w)，更好 0.00001 至 0.05% (w/w) 之濃度以 1 日 1 至數次(例如 1 至 4 次)塗抹即可。

【0164】 如上所述，由於投與量依種種條件而改變，有比上述投與量少之量即足夠的情況，亦有需要投與超過範圍的量的情況。

【0165】 於將本發明化合物作為單劑或將本發明化合物與其他藥劑組合作為併用藥，以預防及/或治療上述疾病為目的使用，將為有效成分之該物質與通常各種添加劑或溶劑等藥學上容許之載體一同製劑化，以全身性或局部、經口或非經口之形態投與。此處，藥學上容許之載體係指通常醫藥品之製劑中使用之有效成分以外之物質。藥學上容許之載體較好為在該製劑之投與量不顯示藥理作用且無害，不防礙有效成分之治療效果者。又，使用藥學上容許之載體之目的係提高有效成分及製劑之有用性，容易製劑化、以使品質之安定化或提昇使用性等。具體而言，如藥事日報社 2000 年刊「醫藥品添加物事典」(日本醫藥品添加劑協會編集)等中記載之物質，適當對應目的選擇即可。

【0166】 投與時使用之劑型可列舉例如經口投與用製劑(例如：錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、經口液劑、糖漿劑、經口軟膠劑等)、口腔用製劑(例如：口腔用錠劑、口腔用噴霧劑、口腔用半固體劑、含嗽劑等)、注射用製劑(例如：注射劑等)、透析用製劑(例如：透析用劑等)、吸入用製劑(例如：吸入劑等)、眼科用製劑(例如：點眼劑、眼軟膏劑等)、耳科用製劑(例如：點耳劑等)、鼻科用製劑(例如：點鼻劑等)、直腸用製劑(例如：栓劑、直腸用半固體劑、灌腸劑等)、陰道用製劑(例如：陰道錠、陰道用栓劑等)及皮膚用製劑(例如：外用固體劑、外用液劑、噴霧劑、軟膏劑、乳膏劑、凝膠劑、貼付劑等)等。

# 【0167】

## [經口投與用製劑]

經口投與用製劑包含例如錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、經口液劑、糖漿劑、經口軟膠劑等。又，經口投與用製劑有不特別調節有效成分從製劑之釋出性之速崩性製劑、藉由固有之製劑設計及製法，調節釋出性使符合目的之例如腸溶性製劑或徐放性製劑等之釋出調節製劑。腸溶性製劑係以防止有效成分在胃內分解或減低有效成分對胃之刺激作用為目的，有效成分不在胃內釋出，主要在小腸內釋出設計之製劑，通常，可藉由使用酸不溶性之腸溶性基劑並施行包膜而製造。徐放性製劑係指以減少投與次數或減低副作用等為目的，調節從製劑釋出有效成分之速度、釋出時間、釋出部位之製劑，通常可藉由使用適當之

徐放化劑製造。經口投與用製劑之中，於膠囊劑、顆粒劑、錠劑等，以使容易服用或防止有效成分分解等為目的，可以糖類或糖醇類、高分子化合物等適當塗覆劑施行劑皮。

### (1)錠劑

錠劑為可經口投與，具有一定形狀之固體製劑，除了有裸錠、膜衣錠、糖衣錠、多層錠、有核錠等一般稱為錠劑者之外，亦包含口腔內速崩錠、咀嚼錠、發泡錠、分散錠、溶解錠等。製造裸錠時，通常使用下述(a)、(b)或(c)之方法：

(a)在有效成分中加入賦形劑、結合劑、崩解劑等添加劑，混合，作成均質，使用水或含有結合劑之溶液，以適當之方法作成粒狀後加入潤滑劑等混合，壓縮成形；

(b)在有效成分中加入賦形劑、結合劑、崩解劑等添加劑，混合，作成均質，直接壓縮成形或在預先以添加劑製造之顆粒中加入有效成分及潤滑劑等，混合，作成均質後壓縮成形；

(c)在有效成分中加入賦形劑、結合劑等添加劑，混合，作成均質，將以溶劑濕潤之練合物流入一定之型，成形後以適當之方法乾燥。膜衣錠通常可藉由在裸錠中以高分子化合物等適當之塗覆劑施行薄的劑皮製造。糖衣錠通常可藉由在裸錠上以含有糖類或糖醇之塗覆劑施行劑皮製造。多層錠可藉由適當方法將組成不同之粉粒體堆積為層狀，壓縮成形製造。有核錠可藉由將內核錠以組成不同之外層包覆製造。又，錠劑可使用公知之適當方法作成腸溶

錠或徐放錠。口腔內速崩錠、咀嚼錠、發泡錠、分散錠及溶解錠藉由適當選擇添加劑，於錠劑賦予獨特之機能，以上述錠劑之製造方法為基準製造。又，口腔內速崩錠係指在口腔內可迅速溶解或崩解服用之錠劑；咀嚼錠係指咀嚼服用之錠劑；發泡錠係指在水中邊急速發泡邊溶解或分散之錠劑；分散錠係指在水中分散、服用之錠劑；溶解錠係指溶解於水服用之錠劑。發泡錠可藉由在添加劑中使用適當之酸性物質、碳酸鹽、碳酸氫鹽等製造。

## (2)膠囊劑

膠囊劑為填充於膠囊或以膠囊基劑包覆成形之製劑，包含硬膠囊劑、軟膠囊劑等。硬膠囊劑可藉由在有效成分中加入賦形劑等添加劑，混合，作成均質或以適當方法作成粒狀或成形物，以原狀或稍成形，填充於膠囊中而製造。軟膠囊劑可藉由將在有效成分中加入添加劑者，以加入丙三醇、D-山梨醇等，增加塑性之明膠等之適當膠囊基劑包成為一定之形狀而製造。膠囊劑可使用公知之適當方法，作成腸溶性膠囊劑或徐放性膠囊劑，又，可於膠囊基劑中加入著色劑或保存劑等。

## (3)顆粒劑

顆粒劑為造粒成粒狀之製劑，通常除了稱為顆粒劑之外亦包含發泡性顆粒劑等。製造顆粒劑時，通常使用下述(a)、(b)或(c)之方法：

(a)在粉狀之有效成分中加入賦形劑、結合劑、崩解劑或其他之添加劑，混合，作成均質後藉由適當方法，作成

粒狀；

(b)在預先製成粒狀之有效成分中加入賦形劑等添加劑，混合，作成均質；

(c)在預先製成粒狀之有效成分中加入賦形劑等添加劑，混合，藉由適當方法作成粒狀。顆粒劑必要時可旋以劑皮，又，使用公知之適當方法可作成腸溶性顆粒劑或徐放性顆粒劑。發泡顆粒劑可藉由在添加劑中使用適當之酸性物質、碳酸鹽、碳酸氫鹽等製造。又，發泡顆粒劑為在水中邊急速發泡邊溶解或分散之顆粒劑。顆粒劑藉由調節粒子之大小，可作成細粒劑。

#### (4)散劑

散劑為粉狀之製劑，通常可藉由在有效成分中加入賦形劑或其他之添加劑，混合，作成均質製造。

#### (5)經口液劑

經口液劑為液狀或具有流動性之黏稠凝膠狀之製劑，通常除了稱為經口液劑者之外，亦包含酏劑、懸濁劑、乳劑、檸檬水劑(lemonade)等。經口液劑通常可藉由在有效成分中加入添加劑及精製水，混合，溶解、乳化或懸濁成為均質，必要時過濾而製造。酏劑為含有甜味及芳香之乙醇之澄明液狀之經口液劑，通常可藉由在固體之有效成分或其浸出液中加入乙醇、精製水、著香劑及白糖、其他之糖類或甜味劑，溶解、過濾或藉由其他方法作成澄明液體而製造。懸濁劑為將有效成分微細均質懸濁之經口液劑，通常可藉由在固體之有效成分中加入懸濁化劑或其他添加劑

及精製水或油，以適當方法懸濁，將全體作成均質而製造。乳劑為將有效成分微細均質並乳化之經口液劑，通常，在液狀之有效成分中加入乳化劑及精製水，以適當方法乳化，將全體作成均質而製造。又，檸檬水劑為具有甜味及酸味之澄明液狀之經口液劑。

#### (6)糖漿劑

糖漿劑為含有糖類或甜味劑，具有黏稠性之液狀或固體製劑，包含糖漿用劑等。糖漿劑通常藉由將有效成分加入白糖、其他糖類、甜味劑之溶液或單糖漿中，溶解、混合、懸濁或乳化，必要時將混液煮沸後於熱時過濾而製造。糖漿用劑為經加水即成為糖漿劑之顆粒狀或粉狀之製劑，亦稱為乾糖漿劑。糖漿用劑通常將糖類或甜味劑作為添加劑使用，以上述顆粒劑或散劑之製造方法為基準製造。

#### (7)經口軟膠劑

經口軟膠劑為無流動性之成形凝膠狀製劑，通常可藉由在有效成分中加入添加劑及高分子凝膠基劑，混合，以適當方法凝膠化，成形為一定之形狀而製造。

【0168】

[口腔用製劑]

#### (1)口腔用錠劑

口腔用錠劑為適用於口腔內之一定形狀之固體製劑，包含口含劑、舌下錠、頰含錠、附著錠、咀嚼劑等。口腔用錠劑通常可以上述錠劑之製造方法為基準製造。又，口含劑為在口腔內慢慢溶解或崩解，適用於口腔、咽頭等局

部地方之口腔用錠劑；舌下錠為有效成分在舌下迅速溶解，從口腔黏膜吸收之口腔用錠劑；頰含錠為將有效成分在臼齒及頰之間慢慢溶解，從口腔黏膜吸收之口腔用錠劑；附著錠為附著於口腔黏膜使用之口腔用錠劑；咀嚼劑為藉由咀嚼，釋出有效成分之口腔用錠劑。

## (2)口腔用噴霧劑

口腔用噴霧劑為將有效成分作成霧狀、粉狀、泡沫狀或糊狀等噴霧之製劑，通常可藉由將有效成分及添加劑溶解或懸濁於溶劑等，必要時過濾後與液化氣體或壓縮氣體一起，填充於容器中或使用有效成分及添加劑，調製溶液或懸濁液，填充於容器後安裝噴霧用泵而製造。

## (3)口腔用半固體劑

口腔用半固體劑為適用於口腔黏膜之製劑，包含乳膏劑、凝膠劑、軟膏劑等。口腔用半固體劑通常可藉由將有效成分與添加劑一起以精製水及凡士林等油性成分乳化或將高分子凝膠或油脂作為基劑，與有效成分及添加劑一起混合，作成均質而製造。乳膏劑為在水中油型或油中水型中乳化之半固體製劑，於油中水型中乳化之親油性製劑亦稱為油性乳膏劑。乳膏劑通常將凡士林、高級醇等以原狀或加入乳化劑等添加劑，作為油相，另外，將精製水以原狀或加入乳化劑等添加劑，作為水相，於任何一種相中加入有效成分，各自加溫，合併油相及水相，攪拌並乳化至全體成為均質為止而製造。凝膠劑為凝膠狀之製劑，包含水性凝膠劑、油性凝膠劑等。水性凝膠劑可藉由在有效成

分中加入高分子化合物、其他添加劑及精製水使溶解或懸濁，加溫及冷卻或加入凝膠化劑使交聯而製造。油性凝膠劑可藉由在有效成分中加入乙二醇類、高級醇等液狀之油性基劑及其他添加劑，混合而製造。軟膏劑為將有效成分溶解或分散於基劑中之半固體製劑，包含油脂性軟膏劑、水溶性軟膏劑等。油脂性軟膏劑通常可藉由將油脂類、蠟類、石蠟等烴類等之油脂性基劑，加溫、融解，加入有效成分，混合使溶解或分散，攪拌混合至全體成為均質而製造。水溶性軟膏劑通常可藉由將聚乙二醇等水溶性基劑加溫、融解，加入有效成分，攪拌混合至全體成為均質而製造。

#### (4)含嗽劑

含嗽劑為適用於口腔、咽頭等局部地方之液狀製劑，亦包含於用時溶解使用之固體製劑等。含嗽劑通常可藉由在有效成分中加入溶劑及添加劑，混合，溶解成為均質，必要時過濾而製造。為用時溶解使用之固體製劑時，通常可以上述錠劑或顆粒劑等之製造方法為基準製造。

### 【0169】

#### [注射用製劑]

##### (1)注射劑

注射劑直接投與於皮下、肌肉內或血管等體內組織或器官，為溶液、懸濁液、乳濁液、用時溶解或用時懸濁使用之固體無菌製劑，除了通常稱為注射劑者之外亦包含凍結乾燥注射劑、粉末注射劑、已填充藥劑之注射器、藥筒

(cartridge)劑、輸液劑、嵌入注射劑及持續性注射劑等。製造注射劑時，通常使用下述(a)或(b)之方法：

(a)將有效成分以原狀或將在有效成分中加入添加劑者，溶解、懸濁或乳化於注射用水、其他水性溶劑或非水性溶劑等，作成均質，填充於注射劑用容器中，密封、滅菌；

(b)將有效成分以原狀或將在有效成分中加入添加劑者，溶解、懸濁或乳化於注射用水、其他水性溶劑或非水性溶劑等，作成均質，無菌過濾或在無菌下調製，作成均質，填充於注射劑用容器中，密封。凍結乾燥注射劑通常可藉由將有效成分以原狀或將有效成分及賦形劑等添加劑溶解於注射用水中，無菌過濾，填充於注射劑用容器中後凍結乾燥或以專用容器凍結乾燥後直接填充於容器中而製造。粉末注射劑通常可藉由將經無菌過濾處理後進行晶析獲得之粉末或在該粉末中加入經滅菌處理之添加劑，填充於注射劑用容器中而製造。已填充藥劑之注射器通常可藉由將有效成分以原狀或使用有效成分及添加劑，調製溶液、懸濁液或乳濁液，填充於注射筒而製造。藥筒(cartridge)劑為將填充藥液之藥筒放入專用之注射器中使用之注射劑、已填充藥液之藥筒通常可藉由將有效成分以原狀或使用有效成分及添加劑，調製溶液、懸濁液或乳濁液，填充於藥筒中而製造。輸液劑為靜脈內投與，通常為 100mL 以上之注射劑。嵌入注射劑為以長時間釋出有效成分為目的，使用埋入皮下、肌肉內等用之器具或適用於手術之固

體或凝膠狀注射劑。嵌入注射劑通常可藉由使用生物分解性高分子化合物，作成小球、微球或凝膠狀而製造。持續性注射劑為以長時間釋出有效成分為目的，適用於肌肉內等之注射劑。通常可藉由將有效成分溶解或懸濁於植物油等或作成使用生物分解性高分子化合物之微球之懸濁液而製造。

### 【0170】

[透析用製劑]

#### (1)透析用劑

透析用劑為用於腹膜透析或血液透析之液狀製劑或使用時溶解之固體製劑，包含腹膜透析用劑、血液透析用劑。腹膜透析用劑為用於腹膜透析之無菌透析用劑，通常係將在有效成分中加入添加劑，溶解於溶劑中，並作成一定容量者，或在有效成分中加入添加劑者填充於容器中，加以密封，必要時實施滅菌處理即可製造。為使用時溶解之固體製劑時，通常可以上述錠劑或顆粒劑等之製造方法為基準製造。血液透析用劑為用於血液透析之透析用劑，通常係將在有效成分中加入添加劑，溶解於溶劑，並作成一定容量者，或在有效成分中加入添加劑者填充於容器中即可製造。為使用時溶解之固體製劑時，通常可以上述錠劑或顆粒劑等之製造方法為基準製造。

### 【0171】

[吸入用製劑]

#### (1)吸入劑

吸入劑為將有效成分作成烟霧劑吸入，適用於支氣管或肺之製劑，包含粉末吸入劑、吸入液劑、吸入烟霧劑等。粉末吸入劑為作為調製使吸入量為一定之固體粒子之烟霧劑吸入之製劑，通常可藉由將有效成分作成微細粒子，必要時與乳糖等添加劑混合，作成均質而製造。吸入液劑為適用噴霧器等之液狀吸入劑，通常可藉由在有效成分中加入溶劑及適當等張化劑、pH調節劑等，混合，溶解或懸濁而成均質，必要時過濾而製造。吸入烟霧劑為與填充於容器之噴射劑一起噴霧一定量有效成分之定量噴霧式吸入劑。吸入烟霧劑通常可藉由在有效成分中加入溶劑及適當分散劑、安定化劑等，作成溶液或懸濁液，與液狀之噴射劑一起填充於耐壓性之容器中，並安裝定量閥而製造。

### 【0172】

#### [眼科用製劑]

##### (1)點眼劑

點眼劑為適用於結膜囊等眼組織之液狀製劑或使用時溶解、使用時懸濁使用之固體無菌製劑。點眼劑通常可將在有效成分中加入添加劑，溶解或懸濁於溶劑等，作成一定容量者，或在有效成分中加入添加劑者填充於容器中而製造。

##### (2)眼軟膏劑

眼軟膏劑為適用於結膜囊等眼組織之半固體無菌製劑，通常可藉由將凡士林等基劑與有效成分之溶液或微細粉末混合，作成均質，填充於容器中而製造。

【0173】

[耳科用製劑]

(1)點耳劑

點耳劑爲投與於外耳或中耳之液狀、半固體、使用時溶解，或使用時懸濁使用之固體製劑。點耳劑通常可將在有效成分中加入添加劑，溶解或懸濁於溶劑等，作成一定容量者或在有效成分中加入添加劑者填充於容器中而製造。

【0174】

[鼻科用製劑]

(1)點鼻劑

點鼻劑爲投與於鼻腔或鼻黏膜之製劑，包含點鼻粉末劑、點鼻液劑等。點鼻粉末劑爲投與於鼻腔之微粉狀點鼻劑，通常可藉由將有效成分適度地作成微細粒子，必要時與添加劑混合，作成均質而製造。點鼻液劑爲投與於鼻腔之液狀劑、使用時溶解或使用時懸濁使用之固體點鼻劑，通常可藉由在有效成分中加入溶劑及添加劑等，溶解或懸濁，必要時過濾而製造。點鼻液劑之添加劑可使用等張化劑、pH調節劑等。

【0175】

[直腸用製劑]

(1)栓劑

栓劑爲適用於直腸內，經由體溫熔融或在水中慢慢溶解或分散，將有效成分釋出之一定形狀之半固體製劑。栓

劑通常可藉由將在有效成分中加入分散劑、乳化劑等添加劑，混合，作成均一者加熱，在經液化之基劑中溶解或均一分散，於容器中填充一定量，固化/成形而製造。栓劑之基劑通常可使用油脂性基劑或親水性基劑。

## (2)直腸用半固體劑

直腸用半固體劑為適用於肛門周圍或肛門內之製劑。包含直腸用乳膏劑、直腸用凝膠劑、直腸用軟膏劑等。直腸用半固體劑通常可藉由將有效成分與添加劑一起以精製水及凡士林等油性成分乳化或將高分子凝膠或油脂作為基劑，與有效成分及添加劑一起混合，作成均質而製造。直腸用乳膏劑通常係將凡士林、高級醇等以原狀或加入乳化劑等添加劑，作為油相，另外，將精製水以原狀或加入乳化劑等添加劑，作為水相，於任何一種相中加入有效成分，各自加溫，合併油相及水相，攪拌至全體成為均質為止，進行乳化而製造。直腸用凝膠劑為凝膠狀之製劑，包含水性凝膠劑、油性凝膠劑等。水性凝膠劑可藉由在有效成分中加入高分子化合物、其他添加劑及精製水使溶解或懸濁，加溫及冷卻或加入凝膠化劑使交聯而製造。油性凝膠劑可藉由在有效成分中加入二醇類、高級醇等液狀之油性基劑及其他添加劑，混合而製造。直腸用軟膏劑為將有效成分溶解或分散於基劑中之半固體製劑，包含油脂性軟膏劑、水溶性軟膏劑等。油脂性軟膏劑通常可藉由將油脂類、蠟類、石蠟等烴類等之油脂性基劑加溫、融解，加入有效成分，混合，溶解或分散，攪拌混合至全體成為均質而製

造。水溶性軟膏劑通常可藉由將聚乙二醇等水溶性基劑加溫、融解，加入有效成分，攪拌混合至全體成為均質而製造。

### (3)灌腸劑

灌腸劑為適用於通過肛門之液狀或黏稠凝膠狀製劑，通常可使用精製水或適當水性溶劑將有效成分溶解或懸濁於溶劑等，作成一定容量，並填充於容器中而製造。灌腸劑之添加劑可使用分散劑、安定化劑、pH調節劑等。

## 【0176】

### [陰道用製劑]

#### (1)陰道錠

陰道錠為適用於陰道，藉由在水中慢慢溶解或分散，釋出有效成分之一定形狀之固體製劑，通常可以上述錠劑之製造方法為基準製造。

#### (2)陰道用栓劑

陰道用栓劑為適用於陰道，藉由體溫溶融或在水中慢慢溶解或分散，釋出有效成分之一定形狀之半固體製劑，通常可以上述直腸用栓劑等之製造方法為基準製造。

## 【0177】

### [皮膚用製劑]

#### (1)外用固體劑

外用固體劑為塗布或散布於包含頭皮之皮膚或指甲之固體製劑，包含外用散劑等。外用散劑為粉狀之外用固體劑，通常可藉由在有效成分中加入賦形劑等添加劑，混合，

作成均質後作成粉狀而製造。

## (2)外用液劑

外用液劑為塗布於包含頭皮之皮膚或指甲之液狀製劑，包含擦劑、乳液劑等。外用液劑通常可藉由在有效成分中加入溶劑、添加劑等，溶解、乳化或懸濁，必要時過濾而製造。擦劑為擦在皮膚上使用之液狀或泥狀之外用液劑。乳液劑為將有效成分溶解、乳化或微細分散於水性液之外用液劑，通常可藉由使用有效成分、添加劑及精製水，作成溶液、懸濁液或乳濁液，將全體作成均質而製造。

## (3)噴霧劑

噴霧劑為將有效成分作成霧狀、粉狀、泡沫狀或糊狀等，噴霧於皮膚之製劑，包含外用烟霧劑、泵噴霧劑等。噴霧劑通常可藉由調製有效成分之溶液或懸濁液，必要時過濾後填充於容器中而製造。外用烟霧劑為將有效成分與填充於容器中之液化氣體或壓縮氣體一同噴霧之噴霧劑。外用烟霧劑通常可藉由調製有效成分之溶液或懸濁液，與液狀之噴射劑一同填充於耐壓性容器中，安裝連續噴射閥而製造。外用烟霧劑必要時可加入分散劑、安定化劑等添加劑。泵噴霧劑為藉由泵將容器內之有效成分噴霧之噴霧劑。泵噴霧劑通常可藉由將有效成分及添加劑溶解或懸濁，並在填充後之容器中安裝泵而製造。

## (4)軟膏劑

軟膏劑為塗抹於皮膚，係將有效成分溶解或分散於基劑之半固體製劑。包含油脂性軟膏劑、水溶性軟膏劑等。

油脂性軟膏劑通常可藉由將油脂類、蠟類、石蠟等烴類等之油脂性基劑加溫融解，加入有效成分，混合使溶解或分散，攪拌混合至全體成為均質而製造。水溶性軟膏劑通常可藉由將聚乙二醇等水溶性基劑加溫，融解，加入有效成分，攪拌混合至全體成為均質而製造。

#### (5)乳膏劑

乳膏劑為塗抹於皮膚，係在水中油型或油中水型中乳化之半固體製劑，於油中水型中乳化之親油性製劑亦稱為油性乳膏劑。乳膏劑通常可藉由將凡士林、高級醇等以原狀或加入乳化劑等添加劑，作為油相，另外，將精製水以原狀或加入乳化劑等添加劑，作為水相，於任何一種相中加入有效成分，各自加溫，合併油相及水相，攪拌至全體成為均質為止，進行乳化而製造。

#### (6)凝膠劑

凝膠劑為塗抹於皮膚之凝膠狀製劑，包含水性凝膠劑、油性凝膠劑等。水性凝膠劑可藉由在有效成分中加入高分子化合物、其他添加劑及精製水使溶解或懸濁，加溫及冷卻或加入凝膠化劑使交聯而製造。油性凝膠劑可藉由在有效成分中加入二醇類、高級醇等液狀之油性基劑及其他添加劑，混合製造。

#### (7)貼付劑

貼付劑為貼在皮膚上之製劑，包含膠帶劑、糊劑等。貼付劑通常可藉由將高分子化合物或該等之混合物作為基劑，將有效成分與基劑混合，作成均質，在支持體或襯墊(剝

離體)上展延，成形而製造。又，亦可使用釋出調節膜作成經皮吸收型製劑。貼付劑必要時可使用黏著劑或吸收促進劑等添加劑。膠帶劑為使用幾乎不含水之基劑之貼付劑，包含熟石膏劑、硬膏劑等。膠帶劑通常可藉由將樹脂、塑料、橡膠等非水溶性之天然或合成高分子化合物作為基劑，將有效成分以原狀或在有效成分中加入添加劑，將全體作成均質，展延在布上或展延在塑料製薄膜等或封入並成形而製造。又，亦可藉由將有效成分及由基劑或其他添加劑組成之混合物封入釋出體中，該釋出體可在釋出調節膜、支持體及襯墊(剝離體)之釋出體中，成形而製造。糊劑為使用含水基劑之貼付劑，通常可藉由將有效成分與精製水、丙三醇等液狀物質混合，全體作成均質或將水溶性高分子、吸水性高分子等天然或合成高分子化合物與精製水攪拌混合，加入有效成分，將全體作成均質，展延在布等，成形而製造。

#### [實施例]

【0178】 以下，藉由實施例對本發明加以詳述，惟，本發明不只限於該等實施例。

【0179】 經由層析分離之處及於 TLC 中括弧內的溶劑表示使用之溶出溶劑或展開溶劑，比率表示體積比。

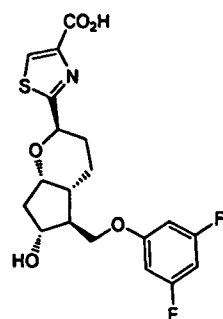
NMR 值若無特別記載，為 300MHz 之  $^1\text{H}$ -NMR 之值。

於 NMR 地方表示之括弧內係表示測定時使用之溶劑。

【0180】 本說明書中使用之化合物名稱通常使用以 IUPAC 之規則為基準命名之電腦程式、ACD/Name Batch(商

標登記)或是以 IUPAC 命名法為基準命名者。例如

【0181】



【0182】 命名為 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸。

【0183】

[製造實施例]

參考例 1: (3aR,4S,5R,6aS)-4-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-5-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)六氫-2H-環戊[b]呋喃-2-酮(參考化合物 1)

在氮氣氣流下，在(3aR,4S,5R,6aS)-4-(羥基甲基)-5-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)六氫-2H-環戊[b]呋喃-2-酮(458g)中加入 N,N-二甲基甲醯胺(2.1L)及咪唑(183g)後於冰冷下滴下第三丁基二苯基氯矽烷(541g)。於室溫攪拌 1 小時後在反應液中加入乙醇(57 mL)，攪拌 30 分鐘。在反應液中加入甲基第三丁醚及 0.5N 鹽酸。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物。獲得之化合物不經精製，用於下一個反應。

TLC : Rf 0.45 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)。

【0184】

參考例 2 : (3aR,4S,5R,6aS)-4-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-5-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)六氫-2H-環戊[b]呋喃-2-醇(參考化合物 2)

在氮氣氣流下，在(3aR,4S,5R,6aS)-4-(羥基甲基)-5-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)六氫-2H-環戊[b]呋喃-2-酮(458g)中加入 N,N-二甲基甲醯胺(2.1L)及咪唑(183g)後於冰冷下滴下第三丁基二苯基氯矽烷(541g)。於室溫攪拌 1 小時後在反應液中加入乙醇(57 mL)，攪拌 30 分鐘。在反應液中加入甲基第三丁醚及 0.5N 鹽酸。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物。獲得之化合物不經精製，用於下一個反應。

TLC : Rf 0.25 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)。

【0185】

參考例 3 : (1S,2R,3S,4R)-3-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-(3-甲氧基烯丙基)-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)環戊醇(參考化合物 3)

在氮氣氣流下，在 85% 第三丁醇鉀(298g)中加入四氫呋喃(2.3L)後於冰冷下加入(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(775g)。於冰冷下攪拌 30 分鐘後滴下參考化合物 2(488g)之四氫呋喃(600 mL)溶液。於冰冷下攪拌 30 分鐘後在反應液中滴下水(100 mL)。在反應液中加入水及飽和食鹽水，

以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，在殘渣(1100g)中加入二異丙醚(400 mL)、己烷(400 mL)，過濾，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：0→10：1→5：1→2：1)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(418g)。

TLC：Rf 0.45 (己烷：乙酸乙酯=2：1)。

### 【0186】

參考例 4：(4aR,5S,6R,7aS)-5-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)八氫環戊[b]吡喃-2,6-二醇(參考化合物 4)

在氮氣氣流下，在參考化合物 3(418g)中加入四氫呋喃(600 mL)、水(600 mL)、乙酸(1.2L)，於內溫 55℃ 攪拌 3 小時。將反應液冷卻至室溫後加入甲苯(1.5L)及飽和食鹽水(400 mL)。有機層以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯= 1：0→4：1→2：1→1：3)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(229g)。

TLC：Rf 0.20 (己烷：乙酸乙酯=1：1)。

### 【0187】

參考例 5：二乙酸(4aR,5S,6R,7aS)-5-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)八氫環戊[b]吡喃-2,6-二基酯(參考化合物 5)

在氮氣氣流下，在參考化合物 4(229g)中加入吡啶(900 mL)，於冰冷下，以 10 分鐘滴下乙酸酐(182g)。於室溫攪拌整晚，將反應液注入甲苯(500 mL)、水(1.2L)、冰(600g)之溶液中，使反應停止。反應液以甲苯萃取後有機層以水、

1N 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物。獲得之化合物不經精製，用於下一個反應。

TLC：Rf 0.25 (己烷：乙酸乙酯=4：1)。

### 【0188】

參考例 6：乙酸(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-氰基八氫環戊[b]吡喃-6-基酯(參考化合物 6)

在氮氣氣流下，在參考化合物 5(268g)中加入無水乙腈(1.4L)、96%-三甲基氰矽烷(91.9g)後，於冰冷下滴下 1M 四氯化錫/二氯甲烷(494 mL)。於冰冷下攪拌 40 分鐘後將反應液注入碳酸氫鈉(468g)、冰(600g)、水(600 mL)之溶液中使反應停止。於該混合液中加入水及乙酸乙酯，萃取，水層以乙酸乙酯/己烷(1：1)萃取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物。獲得之化合物不經精製，用於下一個反應。

TLC：Rf 0.35 (己烷：乙酸乙酯=4：1)。

### 【0189】

參考例 7：乙酸(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-胺基甲醯基八氫環戊[b]吡喃-6-基酯(參考化合物 7)

在參考化合物 6(238g)中加入吡啶(1.2L)，於冰冷下滴

下 20% 硫化銨溶液(490g)，於 10℃ 以下攪拌 24 小時。在反應液中加入冰(300g)及水(2.0L)，以甲苯萃取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，以甲苯(500 mL)共沸 3 次，獲得濃縮殘渣。殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯= 9：1→ 5：1→ 4：1→ 3：1→ 2：1)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(95.4g)。TLC：Rf 0.30 (己烷：乙酸乙酯=2：1)。

【0190】

參考例 8：2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-乙醯氧基-5-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)八氫環戊[b]吡喃-2-基)噻唑-4-羧酸乙基酯(參考化合物 8)

在氮氣氣流下，將參考化合物 7(145g)之二甲氧基乙烷(1.1L)溶液以乾冰/甲醇冷卻，加入碳酸氫鉀(202g)。在反應液中滴下 90% 溴丙酮酸乙酯(164g)後攪拌 4 小時。於此加入吡啶(160g)後滴下三氟乙酸酐(212g)，攪拌 30 分鐘後加入水(600 mL)。昇溫至室溫，以乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾，將濾液減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯= 1：0→ 10：1→ 6：1→ 4：1→ 3：1)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(156g)。

TLC：Rf 0.45 (己烷：乙酸乙酯=2：1)。

【0191】

參考例 9：2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-乙醯氧基-5-(羥基甲基)八氫環戊[b]吡喃-2-基)噻唑-4-羧酸乙基酯(參考化合物 9)

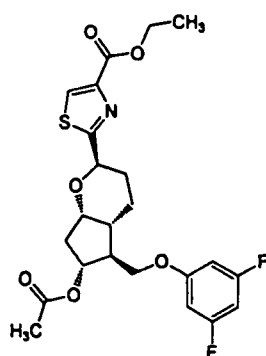
在氮氣氣流下，在參考化合物 8(156g)中加入四氫呋喃(370 mL)、乙酸(38.5g)，滴下 1M 四正丁基氟化銨/四氫呋喃(642 mL)。於內溫 44℃攪拌 2 小時後冷卻至室溫，在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液(600 mL)。在該混合液中加入水後以乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：1→1：2)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(80.1g)。

TLC：R<sub>f</sub> 0.20 (己烷：乙酸乙酯=2：3)。

#### 【0192】

實施例 A：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-(乙醯氧基)-5-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙基酯(化合物 A)

#### 【0193】



【0194】 在參考化合物 9(30 mg)中加入四氫呋喃(0.80 mL)、N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲醯胺(28 mg)、3,5-二氟苯酚(14 mg)，滴下三丁基磷(40 μL)。於室溫攪拌一晚。將反應液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸

乙酯 = 1 : 1 → 1 : 2) 精製，獲得具有以下物性值之標題化合物 (31 mg)。

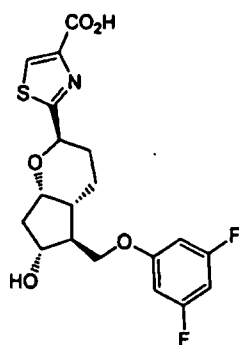
TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 2) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.40, 1.68-1.79, 1.92-2.07, 2.10, 2.15-2.28, 2.36-2.48, 2.50, 4.05, 4.30, 5.18, 6.39-6.44, 8.18。

【0195】

實施例 1 : 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1)

【0196】



【0197】 在化合物 A(31 mg)中加入乙醇(1.0 mL)、2 M 氫氧化鈉水溶液(140 μL)，於室溫攪拌 2 小時。在反應液中加入 AG50W-X8 樹脂(商品名)(200 mg)，於室溫攪拌 30 分鐘。以玻璃過濾器過濾後將濾液減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(31 mg)。

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (二氯甲烷 : 甲醇 : 乙酸 = 90 : 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.58-1.94, 2.01-2.24, 3.85, 4.01, 4.05-4.18, 5.07, 6.65-6.80, 8.25。

【0198】

## 實施例 1(1)至 1(28)

使用對應之取代苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 1 相同之操作，獲得以下之化合物。

實施例 1(1)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[[3-(三氟甲氧基)苯氧基]甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-1)

TLC：Rf 0.42 (二氯甲烷：甲醇：乙酸=9：1：0.1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.77, 1.87, 2.00-2.11, 2.12-2.22, 2.27, 2.47, 3.96, 4.06, 4.21, 5.22, 6.74, 6.81, 7.27, 8.30。

實施例 1(2)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-2)

TLC：Rf 0.41 (二氯甲烷：甲醇：乙酸=9：1：0.1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.75, 1.88, 1.98-2.20, 2.27, 2.46, 3.95, 4.04, 4.15, 4.22, 5.22, 6.57-6.68, 7.20, 8.30。

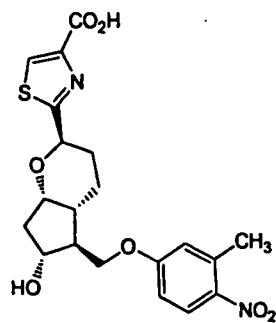
實施例 1(3)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-3)

TLC：Rf 0.38 (氯仿：甲醇：乙酸=90：10：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.66-1.79, 1.81-1.91, 1.97-2.20, 2.25-2.34, 2.41-2.50, 3.91, 4.01, 4.14-4.27, 5.22, 6.58, 6.71, 7.05, 8.32。

實施例 1(4)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[(3-甲基-4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-4)

【 0199】



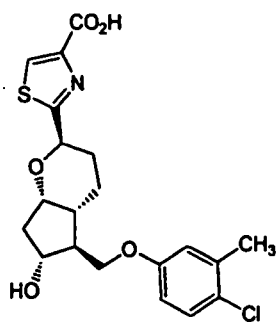
【 0200】

TLC : Rf 0.44 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.65-1.81, 1.83-1.94, 1.97-2.21, 2.25-2.35, 2.44-2.56, 2.63, 4.04, 4.09-4.27, 5.23, 6.78, 6.79, 8.07, 8.32 .

實施例 1(5) : 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-6-羟基八氢环戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸  
(化合物 1-5)

【 0201】



【 0202】

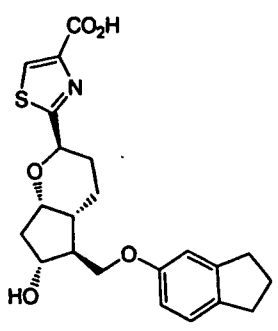
TLC : Rf 0.41 (二氯甲烷 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.60-1.94, 2.02-2.23, 2.28, 3.85, 3.94,

4.06, 4.12, 4.89, 5.08, 6.79, 6.95, 7.27, 8.35。

實施例 1(6)：2-{(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基}-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-6)

【0203】

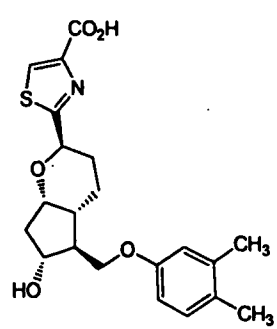


【0204】

TLC：Rf 0.42 (二氯甲烷：甲醇：乙酸=90：10：1)；  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)：δ 1.60-1.94, 1.95-2.23, 2.69-2.84, 3.80-3.96, 4.03, 4.11, 5.06, 6.66, 6.80, 7.07, 8.31。

實施例 1(7)：2-{(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3,4-二甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基}-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-7)

【0205】



【0206】

TLC : Rf 0.47 (二氯甲烷 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.60-1.94, 2.01-2.23, 2.12, 2.16, 3.80-3.95, 4.02, 4.12, 4.89, 5.07, 6.64, 6.73, 7.00, 8.33 。

實施例 1(8) : 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[(4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-8)

TLC : Rf 0.37 (二氯甲烷 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.59-1.95, 2.02-2.25, 3.88, 4.09-4.20, 4.23, 5.05, 7.15, 8.08, 8.19 。

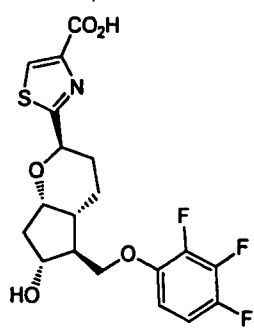
實施例 1(9) : 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-9)

TLC : Rf 0.37 (二氯甲烷 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.59-1.94, 2.02-2.25, 3.86, 3.95, 4.07, 4.11, 4.90, 5.08, 6.95, 7.30, 8.40 。

實施例 1(10) : 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[(2,3,4-三氟苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸

(化合物 1-10)

【 0207】



【 0208】

TLC : Rf 0.43 (二氯甲烷 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.59-1.96, 2.02-2.25, 3.86, 4.06, 4.10, 4.19, 5.06, 6.99-7.10, 7.19-7.32, 8.20 °

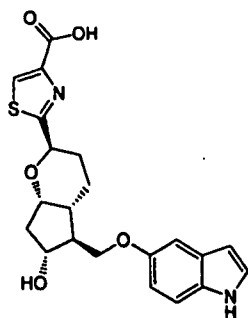
實施例 1(11) : 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氰基-3-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-11)

TLC : Rf 0.04 (己烷 : 乙酸乙酯=2 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.28, 1.74, 1.87, 2.01, 2.06-2.19, 2.29, 2.47, 2.50, 4.00, 4.07, 4.20, 4.23, 5.22, 6.75, 6.79, 7.50, 8.32 °

實施例 1(12) : 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[(1H-吡啶-5-基氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-12)

【 0209】



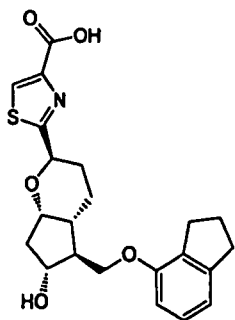
【0210】

TLC：Rf 0.26 (氯仿：甲醇：乙酸=9：1：0.1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.76, 1.92, 1.98-2.12, 2.16-2.37, 2.48, 3.99, 4.13, 4.24, 5.21, 6.46, 6.83, 7.10, 7.18, 7.30, 8.06, 8.30。

實施例 1(13)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茛-4-基氧基)甲基]-6-羟基八氢环戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-13)

【0211】



【0212】

TLC：Rf 0.50 (氯仿：甲醇：乙酸=9：1：0.1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.77, 1.90, 1.98-2.10, 2.12-2.21, 2.28, 2.47, 2.82, 2.91, 3.99, 4.09, 4.23, 5.21, 6.64, 6.85, 7.10, 8.30。

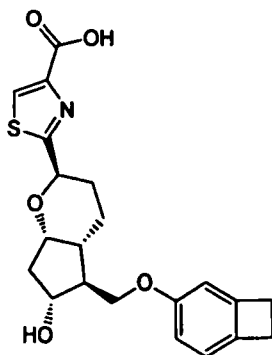
實施例 1(14)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-乙基-3-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-14)

TLC：R<sub>f</sub> 0.70 (二氯甲烷：甲醇=4：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.16, 1.74, 1.86, 1.99, 2.12, 2.12-2.21, 2.27, 2.27-2.32, 2.44, 2.56, 3.92, 4.05, 4.16-4.22, 5.20, 6.67, 6.69, 7.04, 8.29。

實施例 1(15)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-15)

【0213】

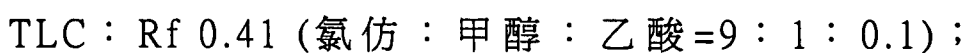


【0214】

TLC：R<sub>f</sub> 0.45 (氯仿：甲醇：乙酸=9：1：0.1)；

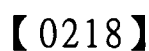
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.73, 1.88, 1.98, 2.22, 2.28, 2.44, 3.10, 3.91, 4.04, 4.23, 5.21, 6.65, 6.72, 6.93, 8.32。

實施例 1(16)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(1-苯并呋喃-6-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-16)



實施例 1(17)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3-乙基-4-甲  
基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-  
羧酸(化合物 1-17)

【 0217 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.20, 1.79, 1.89, 1.95-2.08, 2.12-2.32,

2.23, 2.44, 2.58, 3.92, 4.07, 4.17, 4.24, 5.21, 6.62, 6.71, 7.02, 8.30。

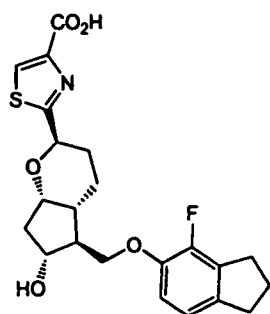
實施例 1(18)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-{[(4-氯-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]甲基}-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-18)

TLC：R<sub>f</sub> 0.59 (二氯甲烷：甲醇=4：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.76, 1.93, 2.01-2.16, 2.24-2.33, 2.50, 2.92, 3.95, 4.20, 4.25, 5.21, 6.70, 7.02, 8.30。

實施例 1(19)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-{[(4-氟-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]甲基}-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-19)

【0219】



【0220】

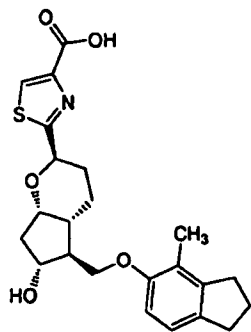
TLC：R<sub>f</sub> 0.19 (二氯甲烷：甲醇：水=90：10：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)：δ 1.60-1.95, 1.99-2.22, 2.78-2.90, 3.86, 3.96, 4.08-4.18, 4.28, 4.90, 5.08, 6.88-6.98, 8.42。

實施例 1(20)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-{[(4-甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]甲基}八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-20)

基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-20)

【0221】



【0222】

TLC : Rf 0.44 (二氯甲烷 : 甲醇=4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.76, 1.95, 1.96-2.22, 2.11, 2.29, 2.47, 2.84, 3.94, 4.06, 4.23, 5.22, 6.64, 6.98, 8.31。

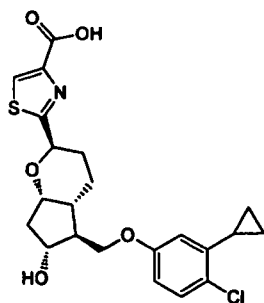
實施例 1(21) : 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-{(6-甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基}甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-21)

TLC : Rf 0.44 (二氯甲烷 : 甲醇=4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.77, 1.95, 1.96-2.22, 2.15, 2.29, 2.47, 2.83, 3.95, 4.07, 4.22, 5.22, 6.72, 6.98, 8.30。

實施例 1(22) : 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯-3-環丙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-22)

【0223】



【0224】

TLC : Rf 0.42 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸=9 : 1 : 0.1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  0.66, 1.01, 1.73, 1.85, 1.98, 2.15, 2.28, 2.43, 3.89, 4.01, 4.18, 4.22, 5.21, 6.44, 6.62, 7.22, 8.31。

實施例 1(23) : 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-乙基-3-氟苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-23)

TLC : Rf 0.45 (二氯甲烷 : 甲醇=10 : 1)羧酸矽膠板 ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.19, 1.74, 1.87, 1.99, 2.02-2.20, 2.27, 2.45, 3.92, 4.04, 4.19, 4.22, 5.21, 6.57, 6.60, 7.07, 8.30。

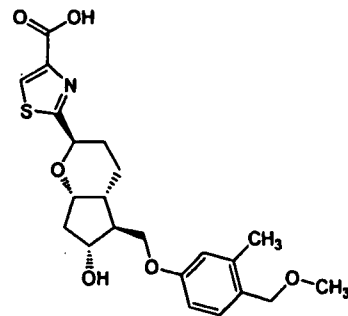
實施例 1(24) : 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3-環丙基-4-乙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-24)

TLC : Rf 0.28 (二氯甲烷 : 甲醇=10 : 1)羧酸矽膠板 ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  0.64, 0.93, 1.23, 1.49-2.36, 2.39-2.48, 2.75, 3.90, 4.03, 4.20, 5.20, 6.49, 6.65, 7.05, 8.29。

實施例 1(25) : 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[[4-(甲氧基甲基)-3-甲基苯氧基]甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-25)

【 0225】



【 0226】

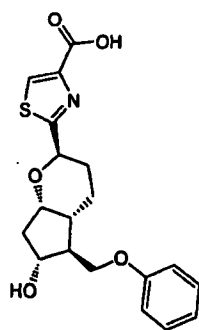
TLC : Rf 0.48 (二氯甲烷 : 甲醇=10 : 1)羧酸矽膠板 ;  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.60-2.29, 2.32, 2.39-2.50, 3.36, 3.94, 4.06, 4.14-4.25, 4.38, 5.20, 6.68, 6.72, 7.18, 8.29 。

實施例 1(26) : 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-乙基-3-丙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-26)

TLC : Rf 0.48 (二氯甲烷 : 甲醇=10 : 1)羧酸矽膠板 ;  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.99, 1.18, 1.50-2.38, 2.39-2.49, 2.50-2.61, 3.92, 4.05, 4.14-4.24, 5.20, 6.62-6.70, 7.05, 8.29 。

實施例 1(27) : 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-(苯氧基甲基)八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 1-27)

【 0227】



【 0228】

TLC：Rf 0.29 (二氯甲烷：甲醇：水=70：10：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.75, 1.92, 2.00, 2.17, 2.27, 2.44, 3.96, 4.09, 4.23, 5.22, 6.88, 6.96, 7.29, 8.32。

實施例 1(28)：2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3,5-二氯苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (化合物 1-28)

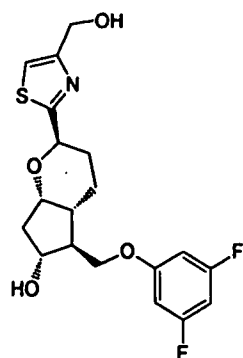
TLC：Rf 0.29 (二氯甲烷：甲醇：水=70：10：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.72, 1.85, 2.00, 2.03-2.14, 2.27, 2.45, 3.95, 4.03, 4.17, 4.23, 5.22, 6.80, 6.96, 8.30。

【 0229】

實施例 2：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇 (化合物 2)

【 0230】



【0231】 在化合物 A(20mg)中加入四氫呋喃(1.0mL)、硼氫化鋰(12mg)，於 50℃ 攪拌 17 小時。在反應液中加入 1 M 鹽酸水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯= 1：1→0：100)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(8.2 mg)。

TLC：Rf 0.46 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.69, 1.82, 2.00, 2.09, 2.20, 2.24, 2.46, 2.70, 3.93, 4.04, 4.17, 4.27, 4.77, 5.21, 6.37-6.45, 7.22。

#### 【0232】

實施例 2(1)至 2(21)

使用對應之取代苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 2 相同之操作，獲得以下之化合物。

實施例 2(1)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-(苯氧基甲基)八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-1)

TLC：Rf 0.23 (己烷：乙酸乙酯=1：4)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.69-1.77, 1.83-1.89, 1.96-2.16, 2.19-2.29,

2.47, 3.95, 4.08, 4.17, 4.27, 4.77, 5.19, 6.87, 6.94, 7.20, 7.28。

實施例 2(2)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3,5-二氯苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-2)

TLC：Rf 0.21 (己烷：乙酸乙酯=1：4)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.67-1.72, 1.73-1.85, 1.97-2.14, 2.22-2.28, 2.46, 3.93, 4.03, 4.14, 4.26, 4.77, 5.19, 6.79, 6.95, 7.21。

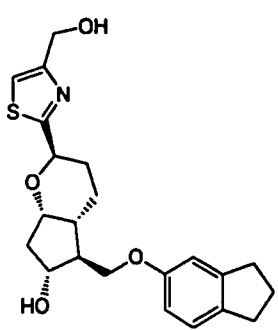
實施例 2(3)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3-甲基-4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-3)

TLC：Rf 0.19 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)：δ 1.62-1.87, 2.05-2.26, 2.54, 3.87, 4.14, 4.21, 4.53, 5.03, 5.28, 6.97, 7.03, 8.04。

實施例 2(4)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-4)

【0233】



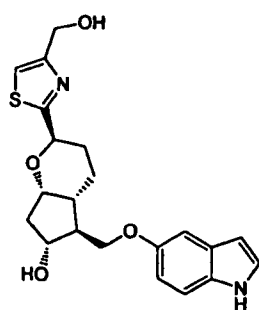
【0234】

TLC : Rf 0.18 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 8) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.64-1.78, 1.80-1.88, 1.94-2.18, 2.19-2.35, 2.79-2.90, 3.91, 4.04, 4.16, 4.25, 4.76, 5.18, 6.66, 6.77, 7.09, 7.20 .

實施例 2(5) : (2R,4aR,5S,6R,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(1H-吲哚-5-基氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-5)

【0235】



【0236】

TLC : Rf 0.21 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.73, 1.88, 2.00, 2.06-2.26, 2.49, 2.79, 3.98, 4.12, 4.22, 4.28, 4.77, 5.19, 6.46, 6.83, 7.10, 7.19, 7.27, 8.05 .

實施例 2(6) : (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-乙基-3-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-6)

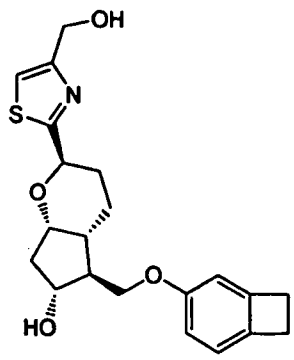
TLC : Rf 0.21 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.17, 1.71, 1.83, 1.97, 2.06-2.15, 2.23, 2.27, 2.45, 2.55, 2.74, 3.90, 4.04, 4.15, 4.26, 4.76, 5.19, 6.67,

6.68, 7.03, 7.19。

實施例 2(7)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-7)

【0237】



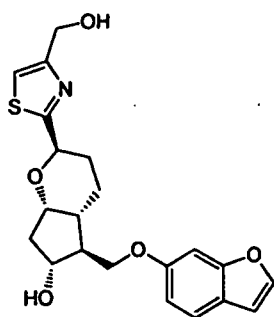
【0238】

TLC：R<sub>f</sub> 0.48 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.71, 1.84, 1.98, 2.11-2.16, 2.25, 2.45, 3.10, 3.90, 4.03, 4.17, 4.26, 5.19, 6.65, 6.71, 6.93, 7.21。

實施例 2(8)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(1-苯并呋喃-6-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-8)

【0239】



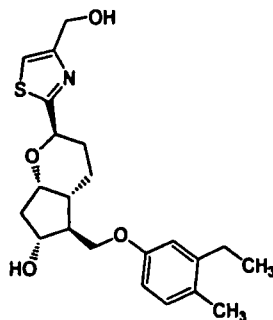
【 0240】

TLC：Rf 0.46 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.74, 1.86, 1.99, 2.06-2.17, 2.25, 2.49, 3.99, 4.10, 4.20, 4.28, 4.77, 5.20, 6.68, 6.85, 7.02, 7.20, 7.43, 7.52。

實施例 2(9)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3-乙基-4-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-9)

【 0241】



【 0242】

TLC：Rf 0.19 (己烷：乙酸乙酯=1：3)；

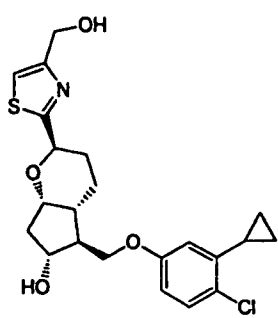
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.20, 1.71, 1.84, 1.98, 2.04-2.28, 2.22,

2.45, 2.58, 3.91, 4.04, 4.17, 4.26, 4.77, 5.19, 6.62, 6.70, 7.02, 7.20。

實施例 2(10)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯-3-環丙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-10)

TLC：Rf 0.41 (乙酸乙酯)；

【0243】



【0244】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.66, 1.01, 1.70, 1.81, 1.98, 2.05-2.19, 2.23, 2.44, 2.70, 3.88, 4.00, 4.15, 4.25, 4.76, 5.19, 6.43, 6.62, 7.20, 7.22。

實施例 2(11)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3-環丙基-4-乙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-11)

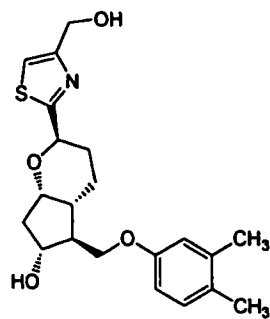
TLC：Rf 0.71 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.64, 0.93, 1.22, 1.62-2.30, 2.38-2.47, 2.76, 3.88, 4.03, 4.16, 4.25, 4.76, 5.18, 6.49, 6.65, 7.04, 7.20。

實施例 2(12)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3,4-二甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃

-6-醇(化合物 2-12)

【 0245】



【 0246】

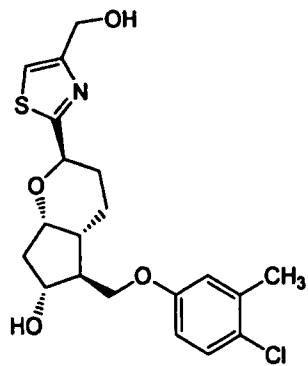
TLC：Rf 0.24(己烷：乙酸乙酯=2：8)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.64-1.78, 1.79-1.88, 1.93-2.34, 1.99, 2.22, 2.39-2.50, 2.73, 3.91, 4.04, 4.13-4.22, 4.26, 4.77, 5.19, 6.63, 6.70, 7.02, 7.21。

實施例 2(13)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羟基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃

-6-醇(化合物 2-13)

【 0247】



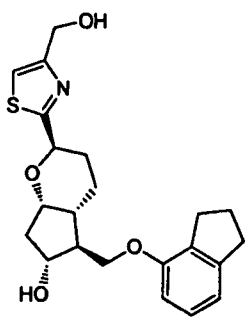
【 0248】

TLC : Rf 0.21 (己烷 : 乙酸乙酯=2 : 8) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.64-1.78, 1.79-1.87, 1.93-2.10, 2.13, 2.39-2.50, 2.72, 3.91, 4.02, 4.10-4.21, 4.26, 4.77, 5.19, 6.66, 6.76, 7.21, 7.21 .

實施例 2(14) : (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茛-4-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-14)

【0249】



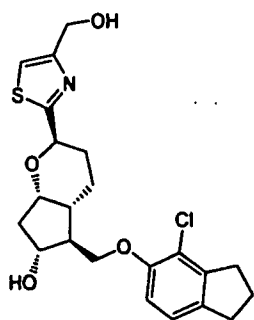
【0250】

TLC : Rf 0.48 (乙酸乙酯) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.74, 1.87, 1.99, 2.02-2.16, 2.26, 2.82, 2.91, 3.99, 4.09, 4.18, 4.27, 5.20, 6.64, 6.84, 7.10, 7.20 .

實施例 2(15) : (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[[4-氯-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基]甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-15)

【0251】



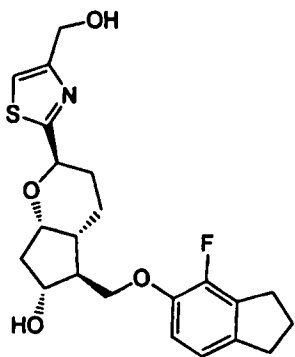
【 0252 】

TLC : Rf 0.40 (乙酸乙酯) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.76, 1.94, 1.98, 2.00-2.14, 2.19-2.28, 2.50, 2.92, 3.95, 4.10-4.22, 4.28, 4.76, 5.19, 6.70, 7.01, 7.20 .

實施例 2(16) : (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-{[(4-氟-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]甲基}-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-16)

【 0253 】



【 0254 】

TLC : Rf 0.35 (乙酸乙酯) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.64-1.79, 1.82-1.93, 1.94-2.35, 2.42-2.54, 2.78-2.95, 3.98, 4.08-4.29, 4.77, 5.18, 6.76, 6.87, 7.21 .

實施例 2(17): (2R,4aR,5S,6R,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[[4-(4-甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-17)

TLC: Rf 0.23 (己烷: 乙酸乙酯=1: 3);

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.75, 1.93, 1.97-2.17, 2.10, 2.26, 2.49, 2.84, 3.93, 4.06, 4.21, 4.28, 4.77, 5.20, 6.64, 6.98, 7.20。

實施例 2(18): (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-乙基-3-氟苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-18)

TLC: Rf 0.23 (乙酸乙酯: 己烷=2: 1);

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19, 1.74, 1.83, 1.99, 2.04-2.14, 2.24, 2.45, 2.57, 2.72, 3.91, 4.02, 4.15, 4.26, 4.77, 5.19, 6.57, 6.60, 7.06, 7.20。

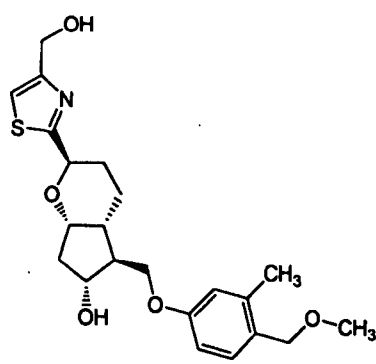
實施例 2(19): (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-19)

TLC: Rf 0.15 (乙酸乙酯: 己烷=2: 1);

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.71, 1.82, 1.98, 2.04-2.17, 2.25, 2.46, 2.70, 3.90, 4.00, 4.13, 4.26, 4.76, 5.19, 6.57, 6.70, 7.05, 7.21。

實施例 2(20): (2R,4aR,5S,6R,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[[4-(甲氧基甲基)-3-甲基苯氧基]甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-20)

【0255】



【0256】

TLC：Rf 0.55 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.62-1.78, 1.79-1.87, 1.95-2.27, 2.31, 2.40-2.50, 2.74, 3.35, 3.93, 4.05, 4.16, 4.26, 4.38, 4.76, 5.19, 6.68, 6.71, 7.18, 7.20。

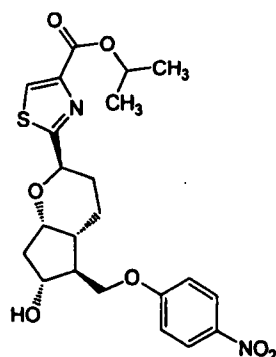
實施例 2(21)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-乙基-3-丙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 2-21)

TLC：Rf 0.67 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.99, 1.18, 1.50-1.79, 1.80-1.89, 1.94-2.29, 2.39-2.49, 2.50-2.62, 2.74, 3.91, 4.04, 4.17, 4.27, 4.77, 5.19, 6.62-6.70, 7.05, 7.20。

【0257】 實施例 3：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[(4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 3)

【0258】



【0259】 在使用 4-硝基苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 1 相同之操作獲得之 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[(4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(20 mg)中加入 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)、碳酸鉀(70 mg)、2-碘丙烷(30  $\mu$  L)，於室溫攪拌一晚。在將反應液過濾後以 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)洗淨獲得之濾液中加入 1M 鹽酸水溶液(40  $\mu$  L)，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=9：1→1：4)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(11 mg)。

TLC：R<sub>f</sub> 0.58 (己烷：乙酸乙酯=1：3)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)： $\delta$  1.38, 1.71, 1.86, 2.00-2.17, 2.21-2.40, 2.50, 2.59, 4.06, 4.15, 4.16, 4.26, 5.22, 5.27, 6.95, 8.14, 8.19。

# 【0260】

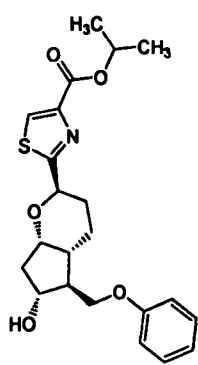
實施例 3(1)至 3(12)

使用對應之取代苯酚替代 4-硝基苯酚，進行與實施例 3 相同之操作，獲得以下之化合物。

實施例 3(1)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-(苯氧基甲基)八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化

化合物 3-1)

【 0261】



【 0262】

TLC : Rf 0.58 (己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.38, 1.68-1.76, 1.88, 1.96-2.20, 2.28, 2.46, 2.64, 3.94, 4.07, 4.14, 4.26, 5.22, 5.27, 6.88, 6.94, 7.28, 8.14 .

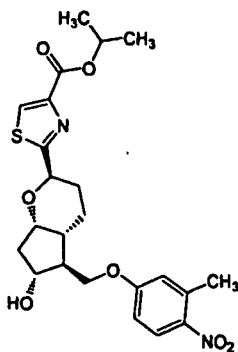
實施例 3(2) : 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3,5-二氯苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 3-2)

TLC : Rf 0.65 (己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.38, 1.65-1.74, 1.85, 1.97-2.16, 2.21-2.37, 2.45, 2.59, 3.94, 4.05, 4.16, 4.25, 5.21, 5.27, 6.79, 6.96, 8.15 .

實施例 3(3) : 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[(3-甲基-4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 3-3)

【 0263】



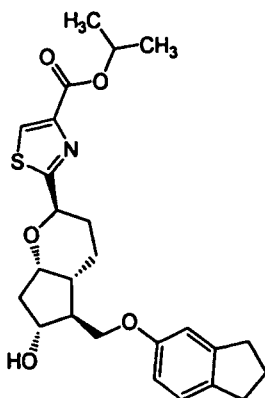
【 0264 】

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (己烷 : 乙酸乙酯=1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38, 1.73, 1.85, 2.00, 2.08-2.16, 2.27-2.34, 2.47, 2.59, 2.63, 4.03, 4.12, 4.17, 4.25, 5.22, 5.27, 6.77, 6.78, 8.08, 8.14 .

實施例 3(4) : 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 3-4)

【 0265 】



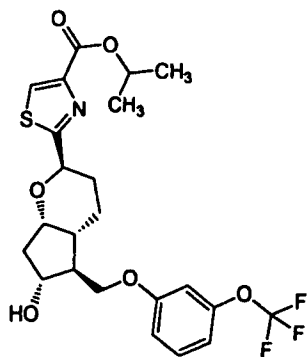
【 0266 】

TLC : R<sub>f</sub> 0.78 (己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.37, 1.72, 1.85, 2.00, 2.02-2.17, 2.27, 2.43, 2.63, 2.87, 3.89, 4.04, 4.15, 4.24, 5.20, 5.26, 6.66, 6.77, 7.09, 8.13。

實施例 3(5): 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-{{3-(三氟甲氧基)苯氧基}甲基}八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 3-5)

【0267】



【0268】

TLC :  $R_f$  0.74 (二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.38, 1.70, 1.87, 2.00, 2.09-2.18, 2.31, 2.46, 2.61, 3.95, 4.07, 4.18, 4.26, 5.21, 5.27, 6.74, 6.81, 7.18-7.29, 8.14。

實施例 3(6): 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3-氟苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 3-6)

TLC :  $R_f$  0.71 (己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.38, 1.71, 1.85, 2.01, 2.09-2.18, 2.30, 2.43, 2.61, 3.93, 4.05, 4.17, 4.26, 5.21, 5.27, 6.57-6.68, 7.19,

8.14。

實施例 3(7)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[(2,3,4-三氟苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 3-7)

TLC：R<sub>f</sub> 0.56 (己烷：乙酸乙酯=1：4)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.38, 1.70, 1.89, 2.00, 2.08-2.20, 2.30, 2.45, 2.62, 4.00, 4.12, 4.20, 4.26, 5.21, 5.24, 6.65, 6.86, 8.14。

實施例 3(8)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氰基-3-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 3-8)

TLC：R<sub>f</sub> 0.36 (己烷：乙酸乙酯=1：2)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.38, 1.71, 1.85, 2.00, 2.05, 2.08-2.17, 2.27-2.33, 2.47, 2.51, 2.59, 3.99, 4.09, 4.16, 4.26, 5.22, 5.25, 6.76, 6.80, 7.52, 8.15。

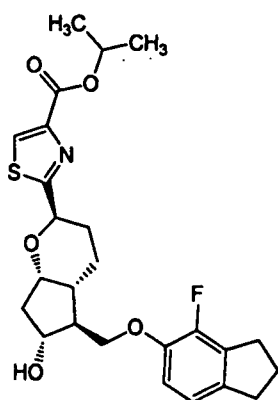
實施例 3(9)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茚-4-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 3-9)

TLC：R<sub>f</sub> 0.65 (己烷：乙酸乙酯=1：2)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.38, 1.74, 1.89, 1.96-2.20, 2.31, 2.45, 2.70, 2.82, 2.91, 3.98, 4.09, 4.17, 4.26, 5.21, 5.26, 6.64, 6.84, 7.10, 8.14。

實施例 3(10)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氟-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 3-10)

【0269】



【0270】

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (己烷 : 乙酸乙酯=3 : 7) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.38, 1.65-1.77, 1.83-2.31, 2.40-2.50, 2.87, 2.93, 3.97, 4.14, 4.18-4.28, 5.20, 5.27, 6.75, 6.87, 8.14。

實施例 3(11) : 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-{[(6-甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]甲基}八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 3-11)

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (己烷 : 乙酸乙酯=1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.38, 1.72, 1.92, 1.99-2.20, 2.15, 2.31, 2.46, 2.70, 2.83, 3.93, 4.06, 4.20, 4.26, 5.21, 5.26, 6.72, 6.98, 8.14。

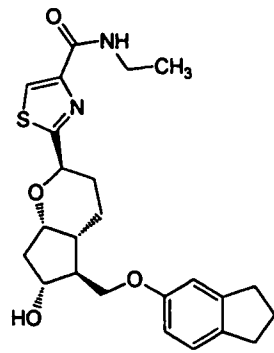
實施例 3(12) : 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 3-12)

TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.38, 1.70, 1.85, 1.98, 2.06-2.17, 2.29, 2.44, 2.60, 3.92, 4.04, 4.17, 4.24, 5.20, 5.26, 6.80, 7.22, 8.14。

【0271】 實施例 4：2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-((2,3-二氫-1H-茚-5-基氧基)甲基)-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-N-乙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 4)

【0272】



【0273】 在使用 2,3-二氫-1H-茚-5-醇替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 1 相同之操作獲得之 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-((2,3-二氫-1H-茚-5-基氧基)甲基)-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-N-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸(50 mg)中加入二氯甲烷(1.0 mL)、2 M 乙胺/四氫呋喃溶液(120  $\mu$  L)、1-羥基苯并三唑(32 mg)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(46 mg)，於 60℃ 攪拌 2.5 小時。將反應液以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯= 1：1→0：100)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(45 mg)。

TLC：Rf 0.56 (乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.26, 1.76, 1.86, 1.95-2.23, 2.25-2.31, 2.46, 2.68, 2.85, 3.49, 3.93, 4.05, 4.21, 4.22, 5.18, 6.67, 6.78, 7.10, 7.28, 8.12。

【0274】

# 實施例 4(1)至 4(3)

使用 2,3-二氫-1H-茛-5-醇或對應之取代苯酚、使用對應之胺替代乙胺，進行與實施例 4 相同之操作，獲得以下之化合物。

實施例 4(1)：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茛-5-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-N-異丙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 4-1)

TLC：R<sub>f</sub> 0.67 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.27, 1.73, 1.86, 1.95-2.19, 2.25, 2.45, 2.68, 2.85, 3.93, 4.05, 4.18, 4.21-4.30, 5.17, 6.67, 6.78, 7.07, 7.10, 8.10。

實施例 4(2)：(2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[(3-甲基-4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-基)(4-嗎啉基)甲酮(化合物 4-2)

TLC：R<sub>f</sub> 0.20 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.74, 1.81, 1.99, 2.04-2.16, 2.23-2.27, 2.51, 2.63, 2.64, 3.65-3.84, 3.90-3.99, 4.04, 4.12, 4.16-4.21, 5.21, 6.77, 6.78, 7.99, 8.07。

實施例 4(3)：(2S)-2-[[2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-乙基-3-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基]-3-甲基丁酸乙基酯(化合物 4-3)

TLC：R<sub>f</sub> 0.74 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.00, 1.19, 1.30, 1.77, 1.86, 1.97, 2.04-

2.18, 2.27, 2.45, 2.50, 2.56, 2.66, 3.91, 4.05, 4.13-4.67, 4.69, 5.20, 6.68, 6.70, 7.05, 7.75, 8.13。

實施例 4(4)：(2S)-2-{[(2-{(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-乙基-3-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基}-1,3-噻唑-4-基)羰基]胺基}-3-甲基丁酸(化合物 4-4)

使用化合物 4(3)替代化合物 A，進行與實施例 1 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：R<sub>f</sub> 0.61 (二氯甲烷：甲醇=4：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.04, 1.17, 1.75, 1.86, 1.97, 2.04-2.16, 2.27, 2.36-2.49, 2.55, 3.93, 4.06, 4.18, 4.20, 4.66, 5.19, 6.67, 6.69, 7.04, 7.73, 8.16。

【0275】 參考例 11：2-{(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[(3-甲基-4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基}-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(參考化合物 11)

使用 3-甲基-4-硝基苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 1→實施例 3 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：R<sub>f</sub> 0.30 (己烷：乙酸乙酯=1：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.38, 1.73, 1.85, 2.00, 2.08-2.16, 2.27-2.34, 2.47, 2.59, 2.63, 4.03, 4.12, 4.17, 4.25, 5.22, 5.27, 6.77, 6.78, 8.08, 8.14。

【0276】 參考例 12：2-{(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-[(第三丁基(二甲基)矽基)氧基]-5-[(3-甲基-4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基}-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(參考化

合物 12)

在氬氣氣流下，在參考化合物 11(170 mg)中加入二氯甲烷(3.5 mL)、2,6-二甲基吡啶(62  $\mu$  L)，於 0°C 攪拌 5 分鐘。加入第三丁基二甲基矽基三氟甲磺酸酯(90  $\mu$  L)，於 0°C 攪拌 2.5 小時。在反應液中加入水，以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯= 9：1 $\rightarrow$ 3：1)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(128 mg)。

TLC：R<sub>f</sub> 0.71 (己烷：乙酸乙酯=2：1)。

【0277】 參考例 13：(2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-((第三丁基(二甲基)矽基)氧基)-5-[(3-甲基-4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-基)甲醇(參考化合物 13)

使用參考化合物 12 替代化合物 A，進行與實施例 2 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：R<sub>f</sub> 0.71 (己烷：乙酸乙酯=1：2)。

【0278】 參考例 14：2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-((第三丁基(二甲基)矽基)氧基)-5-[(3-甲基-4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基)-4-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑(參考化合物 14)

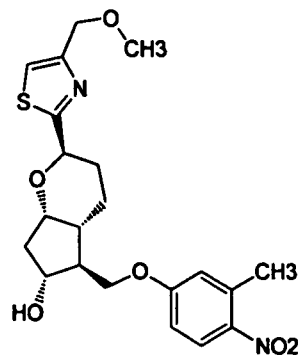
在氬氣氣流下，在參考化合物 13(39 mg)中加入四氫呋喃(1.0 mL)、60%氫化鈉(3.8 mg)，於室溫攪拌 5 分鐘。加入碘甲烷(22  $\mu$  L)，於室溫攪拌 5 小時。在反應液中加入水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸

鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯= 9：1→ 2：1)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(32 mg)。

TLC：R<sub>f</sub> 0.50 (己烷：乙酸乙酯=2：1)。

【0279】 實施例 5：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-2-[4-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3-甲基-4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 5)

【0280】



【0281】 在氬氣氣流下，在參考化合物 14(32 mg)中加入四氫呋喃(1.0 mL)、1M 四正丁基氟化銨/四氫呋喃溶液(116 μL)，於室溫攪拌 2.5 小時。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯= 1：1→ 0：100)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(25 mg)。

TLC：R<sub>f</sub> 0.29 (己烷：乙酸乙酯=1：2)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.71, 1.84, 2.02-2.14, 2.27, 2.49, 2.62, 2.71, 3.48, 4.02, 4.12, 4.14, 4.27, 4.56, 5.20, 6.77, 6.78, 7.26,

8.07。

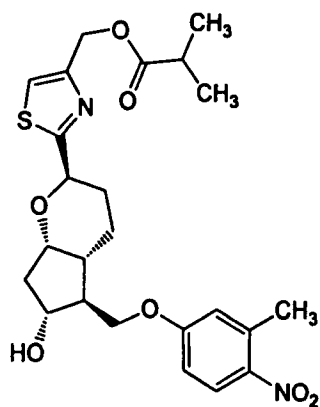
【0282】 參考例 15：(2-{(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-{(第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-[(3-甲基-4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基}-1,3-噻唑-4-基)甲基-2-甲基丙酸酯(參考化合物 15)

在氬氣氣流下，在參考化合物 13(39 mg)中加入二氯甲烷(1.0 mL)、吡啶(17  $\mu$  L)、氯化異丁烯(8.4  $\mu$  L)，於室溫攪拌 3 小時。在反應液中加入 1 M 鹽酸水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=9：1 $\rightarrow$ 2：1)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(43 mg)。

TLC：R<sub>f</sub> 0.75 (己烷：乙酸乙酯=2：1)。

【0283】 實施例 6：2-甲基丙酸(2-{(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[(3-甲基-4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基}-1,3-噻唑-4-基)甲基酯(化合物 6)

【0284】



【0285】 使用參考化合物 15 替代參考化合物 14，進

行與實施例 5 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.59 (己烷：乙酸乙酯=1：2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.20, 1.72, 1.84, 1.98-2.16, 2.26, 2.50, 2.62, 4.03, 4.12, 4.18, 4.26, 5.16-5.26, 6.77, 6.78, 7.26, 8.07。

# 【0286】

實施例 6(1)、6(2)

使用對應之取代苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 1→實施例 3→參考例 12→實施例 2→參考例 15→實施例 6 相同之操作，獲得以下之化合物。

實施例 6(1)：2-甲基丙酸(2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茛-5-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-基)甲基酯(化合物 6-1)

TLC：Rf 0.26 (己烷：乙酸乙酯=2：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.20, 1.70, 1.84, 2.00-2.16, 2.22, 2.45, 2.63, 2.85, 3.91, 4.06, 4.17, 4.26, 5.17-5.27, 6.67, 6.78, 7.10, 7.27。

實施例 6(2)：乙酸(2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯-3-環丙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-基)甲基酯(化合物 6-2)

TLC：Rf 0.34 (己烷：乙酸乙酯=4：6)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  0.66, 1.00, 1.60-1.87, 1.94-2.20, 2.12, 2.20-2.30, 2.39-2.48, 3.87, 4.00, 4.16, 4.26, 5.16-5.23, 6.44, 6.62, 7.22, 7.30。

【0287】 參考例 16：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS) -5-([第三丁基(二苯基)矽基]氧基}甲基)-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噁唑-4-羧酸異丙基酯(參考化合物 16)

使用參考化合物 8 替代化合物 A，進行與實施例 1→實施例 3 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。  
TLC：Rf 0.20 (己烷：乙酸乙酯=3：1)。

【0288】 參考例 17：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS) -5-([第三丁基(二苯基)矽基]氧基}甲基)-6-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噁唑-4-羧酸異丙基酯(參考化合物 17)

在氮氣氣流下，在參考化合物 16(54.8g)中加入二氯甲烷(220 mL)、對甲苯磺酸吡啶鎘(2.3g)。於室溫加入 3,4-二氫-2H-吡喃(15.9g)，於水浴下攪拌一晚。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物。獲得之化合物不經精製，用於下一個反應。

TLC：Rf 0.50 (己烷：乙酸乙酯=3：1)。

參考例 18：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-(羥基甲基)-6-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噁唑-4-羧酸異丙基酯

【0289】

參考化合物 18

使用參考化合物 17 替代參考化合物 14，進行與實施

例 5 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.40 (己烷：乙酸乙酯=1：2)。

參考例 19：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-甲醯基-6-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(參考化合物 19)

在氬氣氣流下，在參考化合物 18(300 mg)中加入二氯甲烷(3.0 mL)、二甲亞砷(1.5 mL)，於 0℃ 攪拌 5 分鐘。加入三乙胺(589  $\mu$  L)、三氧化硫吡啶錯合物(336 mg)，於室溫攪拌 4.5 小時。在反應液中加入 1 M 鹽酸水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物。獲得之化合物不經精製，用於下一個反應。

TLC：Rf 0.81 (己烷：乙酸乙酯=1：2)。

【0290】 參考例 20：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茛-5-基胺基)甲基]-6-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(參考化合物 20)

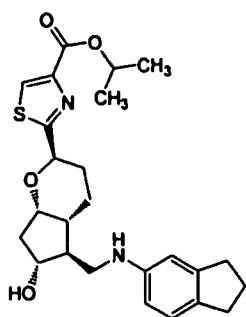
在氬氣氣流下，在參考化合物 19(298 mg)中加入二氯甲烷(3.0 mL)、5-胺基茛滿(94 mg)、乙酸(80  $\mu$  L)，於 0℃ 攪拌 5 分鐘。加入三乙醯氧基硼氫化鈉(179 mg)，於室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和食鹽水，以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=9：1→2：1)精製，

獲得具有以下物性值之標題化合物(357 mg)。

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (己烷 : 乙酸乙酯=2 : 1)。

【0291】 實施例 7 : 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS) -5-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基胺基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 7)

【0292】



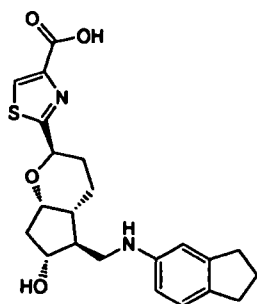
【0293】 在氬氣氣流下，在參考化合物 20(150 mg) 中加入對甲苯磺酸一水合物(5.2mg)、甲醇(2.0 mL)，於室溫攪拌 1 小時。接著，加入對甲苯磺酸一水合物(5.2mg)，於室溫攪拌 4.5 小時。在反應液中加入水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(己烷 : 乙酸乙酯=9 : 1→2 : 1)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(123 mg)。

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (己烷 : 乙酸乙酯=2 : 1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.39, 1.61-1.72, 1.91, 2.04, 2.11-2.20, 2.27, 2.60, 2.82, 3.01, 3.24, 4.05, 4.19, 5.19, 5.27, 6.45, 6.55, 7.04, 8.14。

【0294】 實施例 8：2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-((2,3-二氫-1H-茚-5-基胺基)甲基)-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 8)

【0295】



【0296】 使用化合物 7 替代化合物 A，進行與實施例 1 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.48 (氯仿：甲醇：乙酸=9：1：0.1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.62-1.71, 1.92, 1.95-2.08, 2.14-2.27, 2.81, 3.02, 3.25, 4.07, 4.15, 5.18, 6.46, 6.57, 7.03, 8.29。

【0297】 實施例 B：2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-乙醯氧基-5-((3,4-二環丙基苯氧基)甲基)八氫環戊[b]吡喃-2-基)噻唑-4-羧酸乙基酯(化合物 B)

使用 3,4-二環丙基苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.63 (己烷：乙酸乙酯=1：1)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.60, 0.68, 0.87-0.99, 1.40, 1.69-1.76, 1.90-2.05, 2.08, 2.08-2.28, 2.39-2.49, 4.00, 4.33, 4.43, 5.09, 5.17, 6.47, 6.60, 6.91, 8.16。

【0298】 實施例 C：2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-((3,4-

二環丙基苯氧基)甲基)-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)噻唑-4-羧酸甲基酯(化合物 C)

在氬氣氣流下，在化合物 B(110 mg)中加入甲醇(2.0 mL)、碳酸鉀(87 mg)，於室溫攪拌 1 小時。反應液以矽藻土過濾後將濾液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=4：1→0：100)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(17 mg)。

TLC：Rf 0.30 (己烷：乙酸乙酯=1：1)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  0.62, 0.68, 0.87-1.00, 1.41, 1.62-1.75, 1.81-1.90, 1.95-2.29, 2.33-2.45, 2.67, 3.86-3.91, 4.01-4.04, 4.16, 4.25, 4.43, 5.21, 6.48, 6.61, 6.90, 8.18。

【0299】 實施例 D：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-((3,4-二環丙基苯氧基)甲基)-6-(甲醯氧基)八氫環戊[b]吡喃-2-基)噻唑-4-羧酸甲基酯(化合物 D)

在氬氣氣流下，在化合物 C(17 mg)中加入四氫呋喃(0.20 mL)、甲酸(5.0 mg)、三苯基膦(19 mg)，攪拌。滴下 2.2 M 偶氮羧酸二乙酯/四氫呋喃(33  $\mu$  L)後於室溫攪拌整晚。在反應液中加入甲酸(5.0 mg)、三苯基膦(19 mg)，滴下 2.2 M 偶氮羧酸二乙酯/四氫呋喃(33  $\mu$  L)後於 50°C 攪拌整晚。反應液以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=9：1→1：1)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(15 mg)。

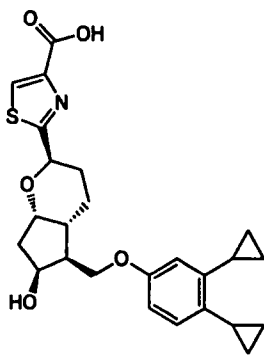
TLC：Rf 0.74 (己烷：乙酸乙酯=1：1)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  0.62, 0.68, 0.87-0.98, 1.40, 1.60-1.66, 2.02-2.33, 2.61-2.67, 3.92-4.04, 4.31, 4.41, 5.11, 5.60, 6.46,

6.60, 6.90, 7.96, 8.16。

【0300】 實施例 9：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-二環丙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9)

【0301】



【0302】 在氬氣氣流下，在化合物 D(6.0 mg)中加入甲醇(0.40 mL)、二甲氧基乙烷(0.40 mL)、2 M 氫氧化鈉水溶液(0.16 mL)，於室溫攪拌 1 小時。在反應液中加入 AG50W-X8 樹脂(商品名)(100 mg)，於室溫振盪 30 分鐘。以玻璃過濾器等過濾後將濾液減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(4.7 mg)。

TLC：R<sub>f</sub> 0.33 (二氯甲烷：甲醇：乙酸=10：1：0.1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.62, 0.67, 0.91, 0.97, 1.95-2.30, 2.42-2.51, 4.10, 4.30, 4.63, 5.09, 6.51, 6.65, 6.92, 8.27。

【0303】

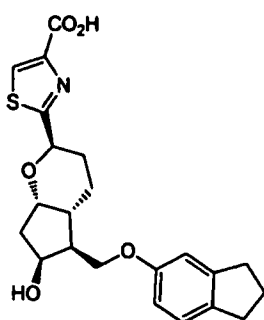
實施例 9(1)至(45)

使用對應之取代苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 C→實施例 D→實施例 9 相同之操作，獲得

以下之化合物。

實施例 9(1)：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-1)

【0304】



【0305】

TLC：R<sub>f</sub> 0.14 (二氯甲烷：甲醇：水=90：10：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)：δ 1.42-1.60, 1.90-2.25, 2.69-2.84, 3.86, 4.10, 4.19, 4.28, 4.60, 5.07, 6.66, 6.78, 7.07, 8.42。

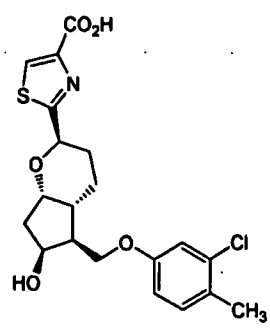
實施例 9(2)：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-2)

TLC：R<sub>f</sub> 0.39 (氯仿：甲醇：乙酸=9：1：0.1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.60, 1.97-2.08, 2.16, 2.23, 2.34, 2.48, 4.10, 4.31, 4.63, 5.10, 6.70, 6.80, 7.22, 8.28。

實施例 9(3)：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-氯-4-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-3)

【 0306】



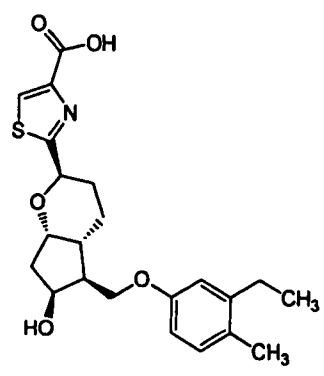
【 0307】

TLC：Rf 0.60 (二氯甲烷：甲醇：水=80：20：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)：δ 1.43-1.59, 1.91-2.01, 2.05-2.29, 2.23, 3.91, 4.10-4.23, 4.28, 4.62, 5.07, 6.82, 6.97, 7.22, 8.43。

實施例 9(4)：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-乙基-4-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-4)

【 0308】



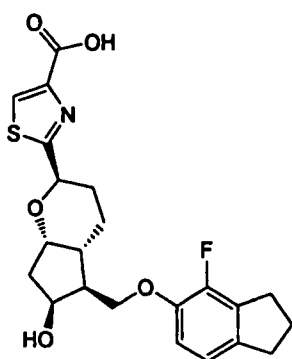
【 0309】

TLC：Rf 0.50 (氯仿：甲醇：乙酸=9：1：0.1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.20, 1.58, 1.97-2.21, 2.23, 2.49, 2.59, 4.13, 4.32, 4.65, 5.10, 6.67, 6.74, 7.04, 8.28。

實施例 9(5)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-{[(4-氟-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]甲基}-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-5)

【0310】



【0311】

TLC：R<sub>f</sub> 0.51 (氯仿：甲醇：乙酸=9：1：0.1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.57, 1.97-2.05, 2.06-2.24, 2.87, 2.94, 4.18, 4.32, 4.68, 5.10, 6.82, 6.89, 8.28。

實施例 9(6)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-乙基-3-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-6)

TLC：R<sub>f</sub> 0.43 (氯仿：甲醇：乙酸=9：1：0.1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.17, 1.58, 1.96-2.17, 2.22, 2.28, 2.49, 2.56, 4.12, 4.31, 4.63, 5.09, 6.69, 6.71, 7.05, 8.27。

實施例 9(7)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氯-3-環丙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-7)

TLC：R<sub>f</sub> 0.46 (二氯甲烷：甲醇=10：1)羧酸矽膠板；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta \quad 0.69, 1.04, 1.27, 1.56-1.62, 1.95-2.29, 2.49, 4.03-4.17, 4.31, 4.64, 5.10, 6.48, 6.68, 7.25, 8.27$ 。

實施例 9(8)：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-氯-4-乙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-8)

TLC：Rf 0.37 (二氯甲烷：甲醇=10：1)羧酸矽膠板；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta \quad 1.20, 1.57, 1.98-2.10, 2.23, 2.49, 2.68, 4.11, 4.31, 4.63, 5.10, 6.77, 6.93, 7.15, 8.27$ 。

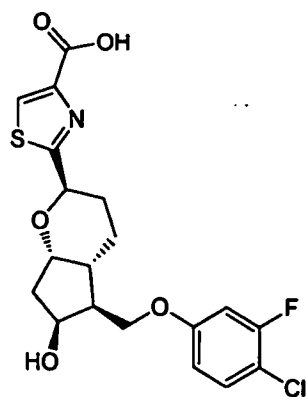
實施例 9(9)：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丙基-4-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-9)

TLC：Rf 0.41 (二氯甲烷：甲醇=10：1)羧酸矽膠板；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta \quad 0.64, 0.93, 1.45-1.75, 1.89, 1.98-2.23, 2.35, 2.47, 4.12, 4.32, 4.64, 5.10, 6.55, 6.66, 7.05, 8.28$ 。

實施例 9(10)：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氯-3-氟苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-10)

【0312】



【0313】

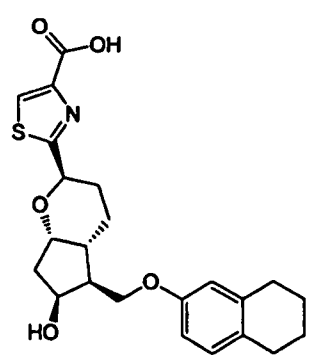
TLC：Rf 0.48 (二氯甲烷：甲醇=10：1)羧酸矽膠板；  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.62, 1.97-2.05, 2.18, 2.21, 2.22, 2.49, 2.34, 4.05, 4.16, 4.30, 4.63, 5.10, 6.66, 6.74, 7.29, 8.28。

實施例 9(11)：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氟-3-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (化合物 9-11)

TLC：Rf 0.56 (二氯甲烷：甲醇=10：1)羧酸矽膠板；  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.59, 1.96-2.04, 2.20, 2.25, 2.48, 4.05-4.15, 4.32, 4.65, 5.10, 6.70, 6.74, 6.91, 8.28。

實施例 9(12)：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-5-[(5,6,7,8-四氫-2-萘基氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸 (化合物 9-12)

【0314】



【0315】

TLC : Rf 0.62 (二氯甲烷 : 甲醇=10 : 1)羧酸矽膠板 ;  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.59, 1.77, 1.96-2.18, 2.23, 2.50, 2.71, 4.11, 4.31, 4.64, 5.09, 6.64, 6.69, 6.97, 8.27 。

實施例 9(13) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丙基-4-氟苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-13)

TLC : Rf 0.41 (二氯甲烷 : 甲醇=10 : 1)羧酸矽膠板 ;  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.72, 0.99, 1.56, 1.97-2.07, 2.17, 2.23, 2.46, 4.07, 4.13, 4.30, 4.64, 5.10, 6.41, 6.64, 6.91, 8.27 。

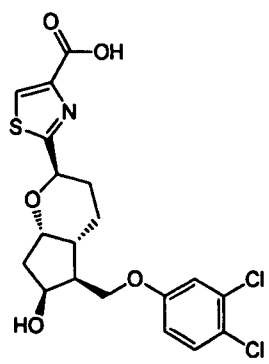
實施例 9(14) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-氯-4-氟苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-14)

TLC : Rf 0.33 (二氯甲烷 : 甲醇=10 : 1)羧酸矽膠板 ;  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.59, 1.97-2.08, 2.11-2.24, 2.49, 4.05, 4.13, 4.31, 4.63, 5.10, 6.78, 6.96, 7.05, 8.28 。

實施例 9(15) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸

(化合物 9-15)

【0316】



【0317】

TLC : Rf 0.35 (二氯甲烷 : 甲醇=10 : 1)羧酸矽膠板 ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.59, 1.98-2.11, 2.16, 2.22-2.35, 2.48, 4.06, 4.16, 4.30, 4.63, 5.10, 6.78, 7.03, 7.33, 8.28。

實施例 9(16) : 2-{(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基}-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-16)

TLC : Rf 0.41 (二氯甲烷 : 甲醇=10 : 1)羧酸矽膠板 ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.56, 1.96-2.12, 2.13-2.20, 2.23, 2.50, 3.11, 4.11, 4.30, 4.64, 5.10, 6.69, 6.75, 6.94, 8.27。

實施例 9(17) : 2-{(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-乙基-3-氟苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基}-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-17)

TLC : Rf 0.43 (二氯甲烷 : 甲醇=10 : 1)羧酸矽膠板 ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.19, 1.58, 1.97-2.11, 2.14-2.32, 2.49, 2.60, 4.10, 4.31, 4.64, 5.10, 6.61, 6.64, 7.08, 8.28。

實施例 9(18)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[[7-氟-2,3-二氫-1H-茚-5-基]氧基]甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-18)

TLC：Rf 0.44 (二氯甲烷：甲醇=10：1)羧酸矽膠板；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.61, 1.97-2.30, 2.51, 2.89, 4.12, 4.30, 4.64, 5.11, 6.43, 6.61, 8.28。

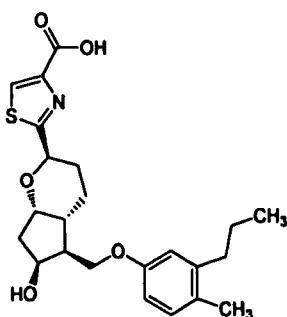
實施例 9(19)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-5-[(3-甲氧基-4-甲基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-19)

TLC：Rf 0.40 (二氯甲烷：甲醇=10：1)羧酸矽膠板；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.58-1.66, 1.98-2.34, 2.44-2.57, 3.80, 4.14, 4.34, 4.64, 5.11, 6.40-6.46, 7.03, 8.29。

實施例 9(20)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-5-[(4-甲基-3-丙基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-20)

# 【0318】



# 【0319】

TLC：Rf 0.42 (二氯甲烷：甲醇=10：1)羧酸矽膠板；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.99, 1.50-1.70, 1.96-2.34, 2.41-2.59, 4.13, 4.32, 4.66, 5.10, 6.64-6.75, 7.04, 8.28。

實施例 9(21): 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-5-{[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]甲基}八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-21)

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (二氯甲烷 : 甲醇=10 : 1)羧酸矽膠板 ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.50-1.70, 1.94-2.33, 2.38, 2.40, 2.42-2.56, 4.12, 4.32, 4.65, 5.10, 6.73-6.81, 7.19, 8.27。

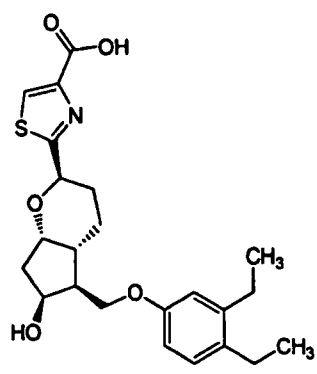
實施例 9(22) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-22)

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (二氯甲烷 : 甲醇=10 : 1)羧酸矽膠板 ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.50-1.70, 1.94-2.33, 2.41-2.54, 3.13, 4.11, 4.30, 4.58, 4.63, 5.10, 6.40-6.45, 7.04, 8.26。

實施例 9(23) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-二乙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-23)

【 0320 】



【0321】

TLC : Rf 0.37 (二氯甲烷 : 甲醇 = 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.19, 1.22, 1.60, 1.97-2.29, 2.49, 2.60, 2.62, 4.13, 4.32, 4.65, 5.10, 6.71, 6.75, 7.08, 8.27。

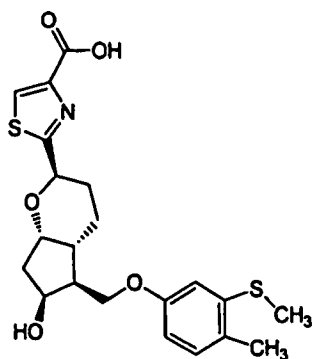
實施例 9(24): 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氟-3-異丙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-24)

TLC : Rf 0.28 (二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1) 羧酸矽膠板 ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.22, 1.49-2.40, 3.17, 3.94, 4.03, 4.25, 4.47, 4.93, 6.62, 6.72, 6.87, 7.93。

實施例 9(25): 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-5-[[4-甲基-3-(甲硫基)苯氧基]甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-25)

【0322】



【0323】

TLC : Rf 0.28 (二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1) 羧酸矽膠板 ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.50-1.65, 1.95-2.34, 2.44, 2.45-2.56, 4.14, 4.32, 4.66, 5.11, 6.64, 6.74, 7.03, 8.28。

實施例 9(26)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-5-{[3-(甲氧基甲基)-4-甲基苯氧基]甲基}八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-26)

TLC：Rf 0.50 (二氯甲烷：甲醇=10：1)羧酸矽膠板；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.48-1.61, 1.93-2.30, 2.40-2.58, 3.48, 4.14, 4.32, 4.41, 4.64, 5.09, 6.76, 6.95, 7.06, 8.27。

實施例 9(27)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-5-{[4-(甲氧基甲基)-3-甲基苯氧基]甲基}八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-27)

TLC：Rf 0.50 (二氯甲烷：甲醇=10：1)羧酸矽膠板；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.48-1.61, 1.93-2.35, 2.41-2.56, 3.36, 4.13, 4.31, 4.39, 4.64, 5.10, 6.68-6.78, 7.20, 8.27。

實施例 9(28)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-5-({4-甲基-3-[(1E)-1-丙烯-1-基]苯氧基}甲基)八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-28)

TLC：Rf 0.48 (二氯甲烷：甲醇=10：1)羧酸矽膠板；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.49-1.62, 1.90, 1.95-2.31, 2.42-2.57, 4.14, 4.31, 4.65, 5.10, 6.10, 6.54, 6.70, 6.96, 7.02, 8.27。

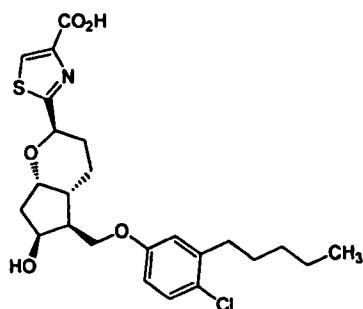
實施例 9(29)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-5-{[3-甲氧基-4-(甲氧基甲基)苯氧基]甲基}八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-29)

TLC：Rf 0.45 (二氯甲烷：甲醇=10：1)羧酸矽膠板；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.48-1.61, 1.93-2.33, 2.41-2.56, 3.38, 3.82, 4.15, 4.32, 4.42, 4.66, 5.10, 6.46, 6.50, 7.21, 8.27。

實施例 9(30): 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氯-3-戊基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸 (化合物 9-30)

【0324】



【0325】

TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (氯仿: 甲醇: 乙酸=90: 10: 1);

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 0.85-0.98, 1.30-1.46, 1.50-1.69, 1.98-2.37, 2.42-2.58, 2.67, 4.04-4.19, 4.29-4.38, 4.64, 5.10, 6.69, 6.78, 7.22, 8.28。

實施例 9(31): 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-5-{[4-甲基-3-(1-丙炔-1-基)苯氧基]甲基}八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-31)

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (二氯甲烷: 甲醇=4: 1);

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.55-1.62, 2.04-2.11, 2.09, 2.14, 2.28, 2.34, 2.48, 4.12, 4.31, 4.63, 5.09, 6.75, 6.94, 7.05, 8.27。

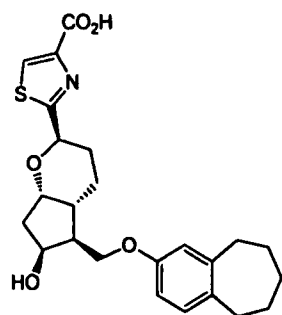
實施例 9(32): 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-({3-[(二甲胺基)甲基]-4-甲基苯氧基}甲基)-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-32)

TLC: R<sub>f</sub> 0.53 (乙酸乙酯)二醇矽膠板;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ :  $\delta$  1.54, 1.91, 2.15, 2.20, 2.26, 2.42, 2.71, 3.16, 3.86, 4.11, 4.19, 4.28, 4.62, 5.06, 6.70, 6.81, 7.03, 8.36。

實施例 9(33): 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-5-[(6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-33)

【0326】



【0327】

TLC:  $R_f$  0.48 (氯仿: 甲醇: 乙酸=90: 10: 1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.50-1.69, 1.78-1.87, 1.95-2.31, 2.48, 2.70-2.79, 4.12, 4.31, 4.65, 5.10, 6.63, 6.69, 6.99, 8.28。

實施例 9(34): 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[[4-乙基-3-(乙硫基)苯氧基]甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-34)

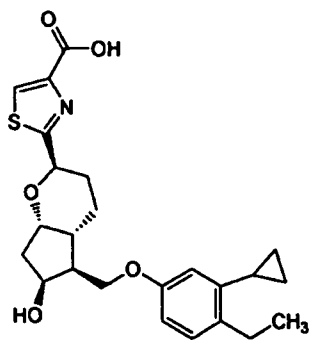
TLC:  $R_f$  0.23 (氯仿: 甲醇: 乙酸=90: 10: 1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.20, 1.34, 1.50-1.63, 1.96-2.35, 2.43-2.55, 2.69, 2.92, 4.10-4.16, 4.32, 4.65, 5.10, 6.69, 6.84, 7.08, 8.28。

實施例 9(35): 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丙基-4-乙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑

-4-羧酸(化合物 9-35)

【0328】



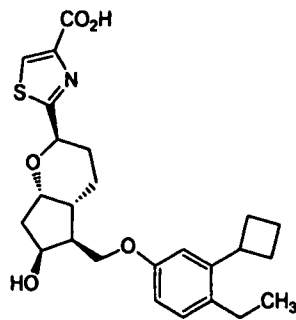
【0329】

TLC : Rf 0.55 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.65, 0.93, 1.23, 1.49-1.62, 1.89-2.34, 2.41-2.52, 4.11, 4.32, 4.65, 5.11, 6.53, 6.70, 7.07, 8.30 .

實施例 9(36) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丁基-4-乙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-36)

【0330】



【0331】

TLC : Rf 0.26 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.17, 1.51-1.67, 1.79-1.90, 1.95-2.38, 2.44-2.61, 3.67, 4.16, 4.33, 4.67, 5.11, 6.72, 6.87, 7.06, 8.30。

實施例 9(37) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(2',3'-二氫螺[環丙烷-1,1'-茛]-6'-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-37)

TLC : Rf 0.22 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  0.83-0.98, 1.51-1.63, 1.95-2.34, 2.41-2.54, 2.97, 4.11, 4.32, 4.64, 5.10, 6.23, 6.68, 7.09, 8.30。

實施例 9(38) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3',4'-二氫-2'H-螺[環丙烷-1,1'-萘]-7'-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-38)

TLC : Rf 0.35 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  0.77-0.85, 0.92-0.99, 1.40-1.58, 1.60-1.67, 1.82-2.30, 2.37-2.51, 2.81, 4.07, 4.30, 4.61, 5.07, 6.21, 6.64, 6.97, 8.24。

實施例 9(39) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[[3-(環丙基甲基)-4-乙基苯氧基]甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-39)

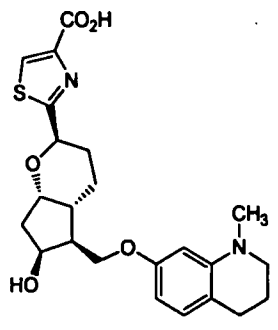
TLC : Rf 0.35 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  0.18-0.24, 0.53-0.60, 0.98, 1.18, 1.48-1.61, 1.95-2.32, 2.42-2.63, 4.14, 4.32, 4.64, 5.10, 6.74, 6.94, 7.09, 8.27。

實施例 9(40) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-5-[[1-甲基-1,2,3,4-四氫-7-喹啉基)氧基]甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-

基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-40)

【0332】



【0333】

TLC : Rf 0.33 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.44-1.60, 1.79-2.00, 2.04-2.25, 2.60, 2.80, 3.15, 3.85, 4.10, 4.20, 4.27, 5.07, 6.08-6.16, 6.75, 8.43。

實施例 9(41) : 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-((5,6,7,8,9,10-六氫苯并[8]輪烯-2-基氧基)甲基)-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-41)

TLC : Rf 0.53 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.30-1.42, 1.50-1.74, 1.99-2.34, 2.43-2.56, 2.66-2.77, 4.14, 4.32, 4.66, 5.11, 6.67-6.73, 7.02, 8.30。

實施例 9(42) : 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-((3-環戊基-4-乙基苯氧基)甲基)-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-42)

TLC : Rf 0.53 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.19, 1.50-1.90, 1.99-2.34, 2.43-2.56, 2.64, 3.19, 4.14, 4.32, 4.66, 5.11, 6.70, 6.83, 7.07, 8.30。

實施例 9(43)：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-環丁基-3-環丙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-43)

TLC：Rf 0.57 (氯仿：甲醇：乙酸=90：10：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.58-0.67, 0.85-0.95, 1.50-1.64, 1.79-2.55, 3.85, 4.11, 4.32, 4.64, 5.10, 6.53, 6.74, 7.16, 8.29。

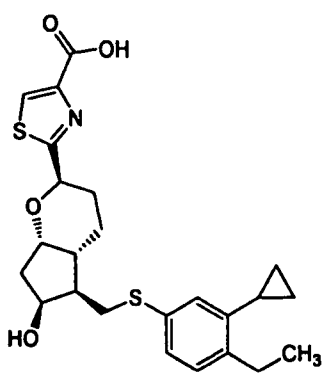
實施例 9(44)：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丁基-4-環丙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-44)

TLC：Rf 0.57 (氯仿：甲醇：乙酸=90：10：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.52-0.61, 0.80-0.91, 1.50-1.66, 1.75-2.60, 3.92, 4.15, 4.33, 4.66, 5.11, 6.66, 6.84, 6.91, 8.29。

實施例 9(45)：2-((2R,4aR,5R,6S,7aS)-5-([(3-環丙基-4-乙基苯基)硫基]甲基)-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 9-45)

【0334】



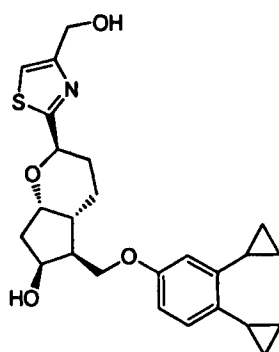
【0335】

TLC：Rf 0.48 (二氯甲烷：甲醇=4：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  0.67, 0.96, 1.25, 1.51, 1.86-1.99, 2.01-2.28, 2.80, 2.95, 3.11, 4.27, 4.52, 5.05, 7.00, 7.11, 7.17, 8.28。

【0336】 實施例 10：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-二環丙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10)

【0337】



【0338】 在氫氣氣流下，在化合物 D(9.0 mg)中加入四氫呋喃(0.36 mL)、硼氫化鋰(2.0 mg)，滴下甲醇(3.6  $\mu$  L)，於 50 $^{\circ}\text{C}$  攪拌 2 小時。在反應液中加入 1 M 鹽酸水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=4：6 $\rightarrow$ 0：100 $\rightarrow$ 乙酸乙酯：甲醇=95：5)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(5.4 mg)。

TLC：R<sub>f</sub> 0.15 (己烷：乙酸乙酯=2：8)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  0.59-0.70, 0.86-1.00, 1.49-1.62, 1.93-2.26, 2.44-2.57, 4.09, 4.34, 4.63, 4.75, 5.08, 6.51, 6.65, 6.91, 7.18。

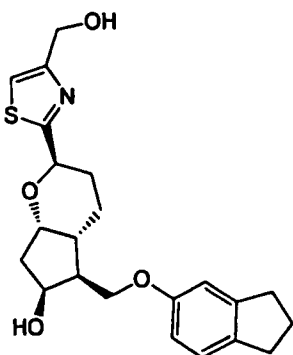
【0339】

實施例 10(1)至(42)

使用對應之取代苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 C→實施例 D→實施例 10 相同之操作，獲得以下之化合物。

實施例 10(1)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-1)

【0340】



【0341】

TLC：R<sub>f</sub> 0.10 (己烷：乙酸乙酯=1：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.50-1.68, 1.93-2.27, 2.43-2.58, 2.79-2.92, 3.91, 4.12, 4.33, 4.65, 4.76, 5.08, 6.71, 6.81, 7.11, 7.18。

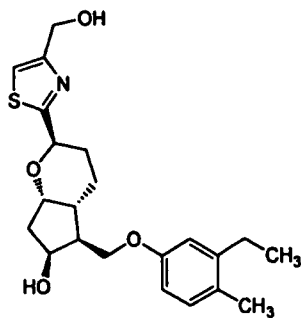
實施例 10(2)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-2)

TLC：R<sub>f</sub> 0.62 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.57, 1.87, 1.91-2.09, 2.20, 2.32, 2.51, 4.08, 4.13, 4.34, 4.64, 4.76, 5.09, 6.70, 6.81, 7.19, 7.22。

實施例 10(3)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-乙基-4-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-3)

【0342】



【0343】

TLC：Rf 0.45 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.20, 1.57, 1.93-2.10, 2.12-2.21, 2.23, 2.52, 2.59, 4.12, 4.33, 4.65, 4.76, 5.08, 6.67, 6.74, 7.04, 7.18。

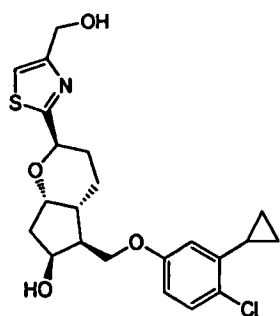
實施例 10(4)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-乙基-3-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-4)

TLC：Rf 0.36 (己烷：乙酸乙酯=1：2)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.18, 1.58, 1.96, 1.97-2.13, 2.19, 2.28, 2.50, 2.56, 4.12, 4.34, 4.64, 4.75, 5.08, 6.70, 6.73, 7.05, 7.18。

實施例 10(5)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氯-3-環丙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-5)

【0344】



【0345】

TLC：R<sub>f</sub> 0.64 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.69, 1.01, 1.53, 1.87, 1.92-2.23, 2.50, 4.07, 4.15, 4.32, 4.63, 4.78, 5.09, 6.49, 6.67, 7.18, 7.24。

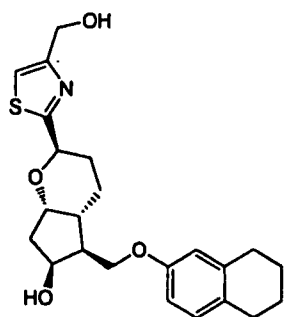
實施例 10(6)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丙基-4-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-6)

TLC：R<sub>f</sub> 0.51(乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.62, 0.92, 1.57, 1.71, 1.82, 1.92-2.13, 2.15-2.29, 2.34, 2.43, 2.71, 3.90, 4.02, 4.17, 4.26, 4.78, 5.20, 6.46, 6.62, 7.01, 7.21。

實施例 10(7)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(5,6,7,8-四氫-2-萘基氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-7)

【0346】



【0347】

TLC：R<sub>f</sub> 0.60 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.56, 1.77, 1.92-2.07, 2.15-2.22, 2.50, 2.71, 4.11, 4.34, 4.64, 4.76, 5.08, 6.64, 6.68, 6.97, 7.18。

實施例 10(8)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-氯-4-氟苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-8)

TLC：R<sub>f</sub> 0.46 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.59, 1.93-2.03, 2.07-2.24, 2.52, 4.04, 4.13, 4.33, 4.63, 4.76, 5.09, 6.77, 6.95, 7.05, 7.18。

實施例 10(9)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(3-甲氧基-4-甲基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-9)

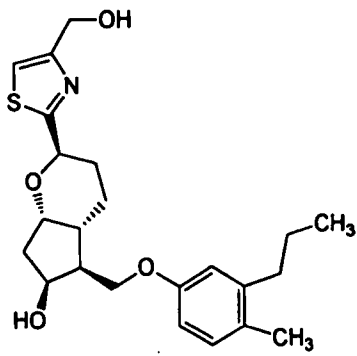
TLC：R<sub>f</sub> 0.32 (乙酸乙酯：己烷=2：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.55-1.63, 1.93-2.25, 2.46-2.58, 3.80, 4.14, 4.34, 4.66, 4.76, 5.09, 6.40-6.45, 7.02, 7.19。

實施例 10(10)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(4-甲基-3-丙基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]

吡喃-6-醇(化合物 10-10)

【 0348】



● 【 0349】

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.99, 1.50-1.70, 1.94-2.24, 2.46-2.58, 4.12, 4.35, 4.66, 4.77, 5.09, 6.68, 6.73, 7.03, 7.19。

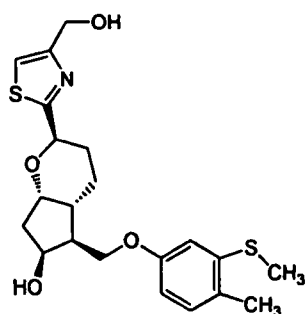
實施例 10(11) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[[3-甲基-4-(甲硫基)苯氧基]甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-11)

● TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.50-1.63, 1.94-2.25, 2.38, 2.40, 2.42-2.58, 4.13, 4.35, 4.65, 4.76, 5.09, 6.73-6.81, 7.16-7.22。

實施例 10(12) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[[4-甲基-3-(甲硫基)苯氧基]甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-12)

【 0350】



【0351】

TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (乙酸乙酯) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.48-1.61, 1.93-2.23, 2.26, 2.46, 2.47-2.58, 4.12, 4.34, 4.65, 4.76, 5.09, 6.62, 6.72, 7.03, 7.18。

實施例 10(13) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-{{4-(甲氧基甲基)-3-甲基苯氧基}甲基}八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-13)

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (乙酸乙酯) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.48-1.61, 1.91-2.39, 2.43-2.58, 3.36, 4.13, 4.34, 4.39, 4.64, 4.75, 5.08, 6.73, 6.75, 7.16-7.23。

實施例 10(14) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-({4-甲基-3-[(1E)-1-丙烯-1-基]苯氧基}甲基)八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-14)

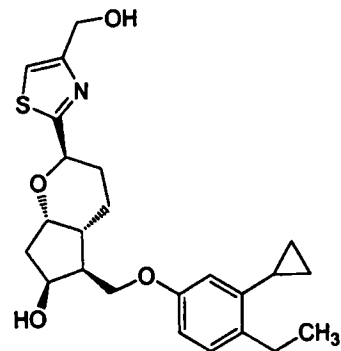
TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (乙酸乙酯) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.49-1.62, 1.84-2.31, 2.44-2.58, 4.11, 4.34, 4.65, 4.76, 5.08, 6.09, 6.53, 6.70, 6.96, 7.02, 7.18。

實施例 10(15) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丙基-4-乙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊

[b]吡喃-6-醇(化合物 10-15)

【 0352】



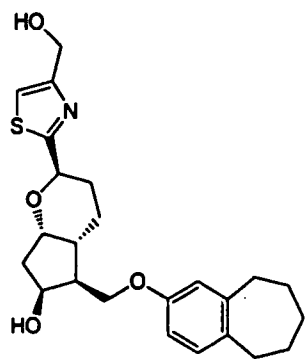
【 0353】

TLC : Rf 0.56 (乙酸乙酯) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.65, 0.94, 1.24, 1.51-1.62, 1.89-2.01, 2.06-2.10, 2.10-2.23, 2.50, 2.77, 4.11, 4.35, 4.65, 4.77, 5.09, 6.53, 6.71, 7.08, 7.19 .

實施例 10(16) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-16)

【 0354】



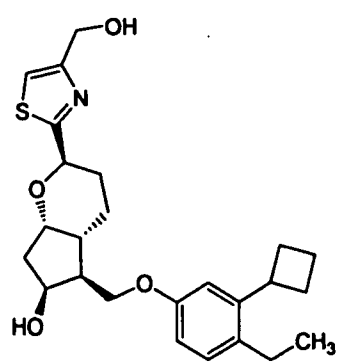
【 0355】

TLC : Rf 0.41 (己烷 : 乙酸乙酯=2 : 8) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.50-1.69, 1.78-1.87, 1.94-2.28, 2.32, 2.46-2.57, 2.70-2.79, 4.12, 4.34, 4.65, 4.76, 5.09, 6.64, 6.71, 7.01, 7.19 .

實施例 10(17) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丁基-4-乙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-17)

【0356】



【0357】

TLC : Rf 0.35 (己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.17, 1.55, 1.86, 1.94-2.25, 2.32, 2.55, 3.67, 4.16, 4.36, 4.66, 4.77, 5.10, 6.72, 6.88, 7.06, 7.19 .

實施例 10(18) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(2',3'-二氫螺[環丙烷-1,1'-茚]-6'-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-18)

TLC : Rf 0.31 (己烷 : 乙酸乙酯=1 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.90, 1.50-1.61, 1.92-2.09, 2.10-2.23, 2.50, 2.97, 4.10, 4.34, 4.77, 5.09, 6.23, 6.68, 7.09, 7.19 .

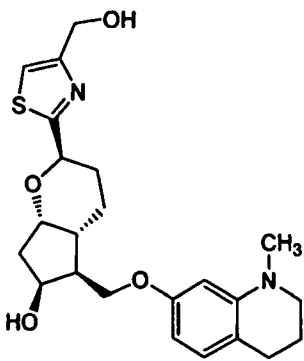
實施例 10(19)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-{[3-(環丙基甲基)-4-乙基苯氧基]甲基}-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-19)

TLC：Rf 0.38 (己烷：乙酸乙酯=1：4)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.21, 0.57, 0.99, 1.19, 1.49-1.62, 1.94-2.24, 2.54, 2.59, 4.15, 4.35, 4.67, 4.77, 5.09, 6.75, 6.94, 7.09, 7.19。

實施例 10(20)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-{[(1-甲基-1,2,3,4-四氫-7-喹啉基)氧基]甲基}八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-20)

【0358】



【0359】

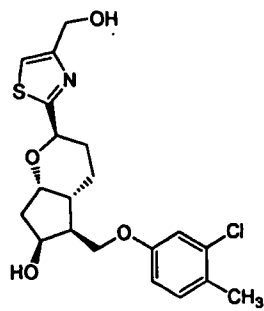
TLC：Rf 0.48 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.50-1.62, 1.91-2.03, 2.05-2.24, 2.49, 2.70, 2.87, 3.21, 4.12, 4.35, 4.67, 4.76, 5.09, 6.16, 6.19, 6.85, 7.19。

實施例 10(21)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-氯-4-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇

喃-6-醇(化合物 10-21)

【0360】



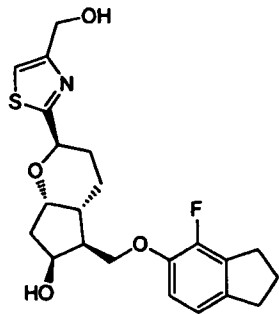
【0361】

TLC：Rf 0.19 (己烷：乙酸乙酯=3：7)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.50-1.72, 1.93-2.27, 2.30, 2.43-2.58, 4.05-4.18, 4.34, 4.64, 4.76, 5.09, 6.74, 6.95, 7.11, 7.19。

實施例 10(22)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[[4-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-22)

【0362】



【0363】

TLC：Rf 0.32 (己烷：乙酸乙酯=1：2)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.50-1.63, 1.93-2.05, 2.11, 2.17-2.24,

2.54, 2.87, 2.93, 4.17, 4.34, 4.68, 4.75, 5.08, 6.81, 6.85, 7.18。

實施例 10(23)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-氯-4-乙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-23)

TLC：Rf 0.62 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.20, 1.56, 1.93-2.23, 2.51, 2.68, 4.05-4.16, 4.33, 4.64, 4.76, 5.09, 6.77, 6.93, 7.12, 7.18。

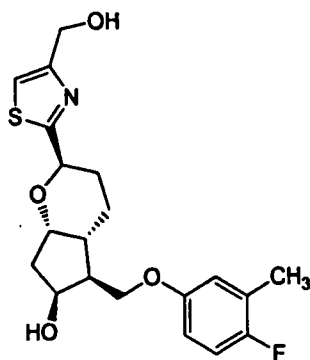
實施例 10(24)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氯-3-氟苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-24)

TLC：Rf 0.53 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.69, 1.94-2.03, 2.05-2.23, 2.52, 4.05, 4.15, 4.34, 4.63, 4.76, 5.09, 5.29, 6.74, 7.18, 7.27。

實施例 10(25)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氟-3-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-25)

【0364】



【0365】

TLC : Rf 0.50 (乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.56, 1.98-2.08, 2.11-2.23, 2.25, 2.50, 4.07, 4.12, 4.34, 4.64, 4.76, 5.09, 6.67, 6.73, 6.90, 7.18。

實施例 10(26) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丙基-4-氟苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-26)

TLC : Rf 0.54 (乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  0.70, 0.99, 1.55, 1.93, 1.97-2.10, 2.15-2.23, 2.49, 4.05, 4.10, 4.33, 4.63, 4.76, 5.08, 6.41, 6.64, 6.90, 7.18。

實施例 10(27) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-27)

TLC : Rf 0.50 (乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.59, 1.94-2.05, 2.09-2.24, 2.52, 4.07, 4.16, 4.35, 4.63, 4.76, 5.09, 6.79, 7.04, 7.19, 7.33。

實施例 10(28) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-28)

TLC : Rf 0.50 (乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.55, 1.96, 2.01-2.10, 2.19, 2.51, 3.11, 4.11, 4.33, 4.65, 4.76, 5.09, 6.69, 6.75, 6.95, 7.18。

實施例 10(29) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-乙基-3-氟苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡

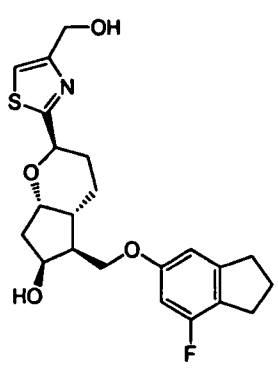
喃-6-醇(化合物 10-29)

TLC : Rf 0.33 (乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.19, 1.58, 1.89, 1.91-2.17, 2.23, 2.50, 2.61, 4.10, 4.34, 4.65, 4.74, 5.09, 6.61, 6.67, 7.09, 7.19 .

實施例 10(30) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-{[(7-氟-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]甲基}-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-30)

【0366】



【0367】

TLC : Rf 0.73 (乙酸乙酯) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.57, 1.89-2.02, 2.10, 2.12-2.25, 2.50, 2.91, 4.11, 4.33, 4.62, 4.75, 5.09, 6.43, 6.62, 7.19 .

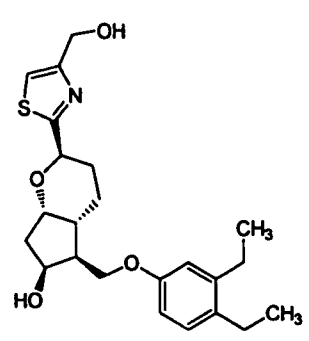
實施例 10(31) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-31)

TLC : Rf 0.26 (乙酸乙酯 : 己烷=2 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.50-1.66, 1.92-2.24, 2.43-2.57, 3.14, 4.10, 4.34, 4.58, 4.63, 4.77, 5.08, 6.38-6.44, 7.05, 7.18 .

實施例 10(32)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-二乙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-32)

【0368】



【0369】

TLC：Rf 0.57 (己烷：乙酸乙酯=1：2)；  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.19, 1.22, 1.51-1.63, 1.93-2.05, 2.09, 2.16-2.23, 2.51, 2.59, 2.61, 4.14, 4.34, 4.65, 4.75, 5.08, 6.71, 6.75, 7.07, 7.18。

實施例 10(33)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氟-3-異丙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-33)

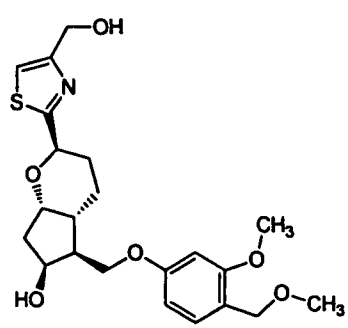
TLC：Rf 0.73 (乙酸乙酯)；  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.24, 1.49-1.62, 1.94-2.26, 2.43-2.58, 3.20, 4.10, 4.34, 4.66, 4.76, 5.09, 6.67, 6.77, 6.91, 7.18。

實施例 10(34)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[[3-(甲氧基甲基)-4-甲基苯氧基]甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-34)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.48-1.61, 1.91-2.29, 2.41-2.58, 3.42, 4.14, 4.34, 4.41, 4.64, 4.75, 5.08, 6.76, 6.94, 7.06, 7.18。

實施例 10(35) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[[3-甲氧基-4-(甲氧基甲基)苯氧基]甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-35)

【0370】



【0371】

TLC : Rf 0.59 (乙酸乙酯) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.48-1.61, 1.91-2.27, 2.43-2.60, 3.38, 3.82, 4.14, 4.35, 4.42, 4.65, 4.75, 5.09, 6.46, 6.50, 7.19, 7.23。

實施例 10(36) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氯-3-戊基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-36)

TLC : Rf 0.22 (己烷 : 乙酸乙酯=1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.86-0.98, 1.30-1.43, 1.50-1.69, 1.89-2.28, 2.42-2.58, 2.66, 4.03-4.19, 4.31-4.39, 4.64, 4.76, 5.08, 6.69, 6.78, 7.19, 7.23。

實施例 10(37) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-

1,3-噻唑-2-基]-5-{[4-甲基-3-(1-丙炔-1-基)苯氧基]甲基}八  
氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-37)

TLC : Rf 0.48 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.52-1.62, 1.92-2.07, 2.09, 2.14-2.21,  
2.34, 2.50, 4.11, 4.33, 4.63, 4.75, 5.08, 6.75, 6.94, 7.05, 7.18。

實施例 10(38) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-({3-[(二甲胺基)  
甲基]-4-甲基苯氧基}甲基)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]  
八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-38)

TLC : Rf 0.12 (乙酸乙酯 : 甲醇 = 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.57, 1.92-2.10, 2.16-2.34, 2.25, 2.27,  
2.51, 2.34, 4.13, 4.33, 4.63, 4.75, 5.08, 6.74, 6.90, 7.05, 7.18。

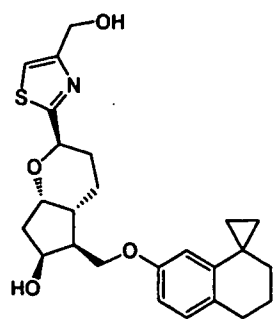
實施例 10(39) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-{[4-乙基-3-(乙硫  
基)苯氧基]甲基}-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊  
[b]吡喃-6-醇(化合物 10-39)

TLC : Rf 0.52 (乙酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.20, 1.34, 1.50-1.63, 1.94-2.28, 2.43-2.57,  
2.68, 2.92, 3.48, 4.12, 4.34, 4.65, 4.76, 5.09, 6.70, 6.85, 7.08,  
7.18。

實施例 10(40) : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3',4'-二氫  
-2'-H-螺[環丙烷-1,1'-萘]-7'-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基  
甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-40)

【0372】



【0373】

TLC：Rf 0.34 (己烷：乙酸乙酯=1：4)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.80, 0.94, 1.48-1.60, 1.66, 1.85, 1.98-2.10, 2.15-2.22, 2.50, 2.81, 4.09, 4.33, 4.64, 4.76, 5.09, 6.22, 6.64, 6.98, 7.19。

實施例 10(41)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(5,6,7,8,9,10-六氫苯并[8]輪烯-2-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-41)

TLC：Rf 0.52 (己烷：乙酸乙酯=2：8)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.30-1.42, 1.50-1.73, 1.94-2.29, 2.43-2.57, 2.64-2.76, 4.13, 4.35, 4.66, 4.76, 5.09, 6.67-6.73, 7.01, 7.19。

實施例 10(42)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環戊基-4-乙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 10-42)

TLC：Rf 0.51 (己烷：乙酸乙酯=2：8)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.18, 1.50-1.90, 1.92-2.30, 2.43-2.59, 2.64, 3.18, 4.13, 4.35, 4.66, 4.76, 5.09, 6.70, 6.83, 7.07, 7.19。

【0374】

## 實施例 11(1)至(6)

使用 3,5-二氟苯酚或對應之取代苯酚，進行與實施例 A→實施例 C→實施例 D→實施例 9→實施例 3 相同之操作，獲得以下之化合物。

實施例 11(1)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-5-{[4-甲基-3-(甲硫基)苯氧基]甲基}八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 11-1)

TLC：R<sub>f</sub> 0.41 (己烷：乙酸乙酯, 1：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.38, 1.51-1.59, 1.96-2.08, 2.15-2.23, 2.26, 2.46, 2.49, 4.10-4.15, 4.35, 4.64, 5.10, 5.26, 6.61, 6.72, 7.03, 8.12。

實施例 11(2)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 11-2)

TLC：R<sub>f</sub> 0.57 (己烷：乙酸乙酯=1：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.38, 1.50-1.70, 1.96-2.33, 2.41-2.55, 2.79-2.92, 4.12, 4.35, 4.64, 5.10, 5.26, 6.70, 6.81, 7.11, 8.11。

實施例 11(3)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丙基-4-乙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 11-3)

TLC：R<sub>f</sub> 0.51 (己烷：乙酸乙酯=1：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.65, 0.94, 1.23, 1.37, 1.52, 1.89-1.98, 1.99-2.07, 2.14-2.44, 2.46, 2.76, 4.10, 4.35, 4.64, 5.10, 5.26, 6.52, 6.69, 7.06, 8.11。

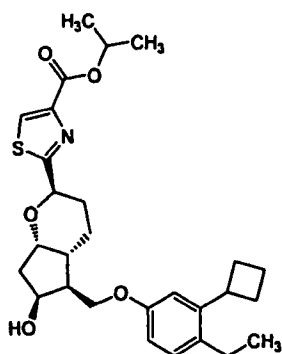
實施例 11(4)：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-5-[(6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 11-4)

TLC：R<sub>f</sub> 0.35 (己烷：乙酸乙酯=2：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.38, 1.50-1.64, 1.81, 1.96-2.08, 2.18, 2.25, 2.48, 2.74, 4.13, 4.35, 4.64, 5.11, 5.27, 6.64, 6.71, 7.00, 8.13。

實施例 11(5)：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丁基-4-乙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯(化合物 11-5)

【0375】



【0376】

TLC：R<sub>f</sub> 0.58 (己烷：乙酸乙酯=6：4)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.17, 1.38, 1.50-1.62, 1.79-1.90, 1.95-2.39, 2.43-2.61, 3.67, 4.15, 4.37, 4.66, 5.11, 5.27, 6.72, 6.87, 7.06, 8.13。

實施例 11(6)：2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-二環丙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧

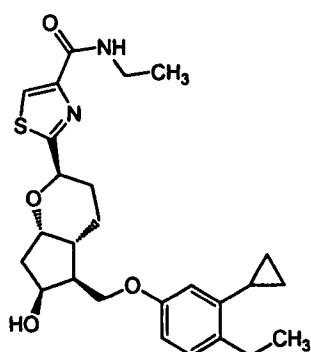
酸異丙基酯(化合物 11-6)

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (己烷 : 乙酸乙酯 = 6 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.59-0.71, 0.88-1.01, 1.38, 1.49-1.62, 1.95-2.32, 2.41-2.51, 4.10, 4.35, 4.63, 5.10, 5.27, 6.52, 6.66, 6.91, 8.13。

【0377】 實施例 12 : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丙基-4-乙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-N-乙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 12)

【0378】



【0379】 在氬氣氣流下，在化合物 9(35)(50 mg)中加入 N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)、2M 乙胺/四氫呋喃溶液(112 μL)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(43 mg)、1-羥基苯并三唑(30 mg)、三乙胺(94 μL)，於室溫攪拌 20 小時。接著，於 50℃ 攪拌 3 小時，另於 80℃ 攪拌 3 小時。在反應液中加入 1 M 鹽酸水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1 → 0 : 100)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(29.6

mg)。

TLC：Rf 0.67(乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  0.95, 1.24, 1.26, 1.57-1.61, 1.91-2.10, 2.18, 2.20, 2.50, 2.76, 4.11, 4.31, 4.65, 5.07, 6.53, 6.70, 7.08, 7.26, 8.10。

參考例 24：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-({[第三丁基(二苯基)矽基]氧基}甲基)-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸甲基酯(參考化合物 24)

使用參考化合物 8 替代化合物 B，進行與實施例 C→實施例 D→實施例 C 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.39 (己烷：乙酸乙酯=2：1)。

參考例 25：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-({[第三丁基(二苯基)矽基]氧基}甲基)-6-甲氧基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸甲基酯(參考化合物 25)

在氫氣氣流下，在參考化合物 24(400 mg)中加入乙腈(2.0 mL)、氧化銀(336 mg)、碘甲烷(90  $\mu$  L)，於室溫攪拌一晚。使用矽藻土(商品名)將反應液過濾後將濾液減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=95：5→0：100)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(89.5 mg)。

TLC：Rf 0.53 (己烷：乙酸乙酯=2：1)。

### 【0380】

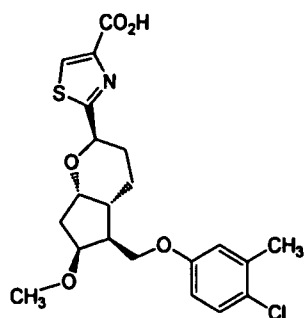
實施例 13(1)至(6)

使用參考化合物 25 替代參考化合物 14，進行與實施

例 5 相同之操作，使用獲得之化合物替代參考化合物 9，使用對應之取代苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A → 實施例 9 相同之操作，獲得以下之化合物。

實施例 13(1): 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-6-甲氧基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 13-1)

【0381】



【0382】

TLC: R<sub>f</sub> 0.61 (氯仿: 甲醇: 乙酸=9: 1: 0.1);

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.59, 1.93-2.08, 2.17, 2.30, 2.34, 2.47, 3.25, 3.90, 3.99, 4.17, 4.27, 5.09, 6.69, 6.79, 7.21, 8.27。

實施例 13(2): 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-乙基-3-甲基苯氧基)甲基]-6-甲氧基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 13-2)

TLC: R<sub>f</sub> 0.67 (二氯甲烷: 甲醇=4: 1);

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.18, 1.64, 1.90-2.06, 2.17, 2.28, 2.47, 2.56, 3.26, 3.91, 4.00, 4.17, 4.27, 5.08, 6.70, 6.72, 7.04, 8.25。

實施例 13(3): 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-乙基-4-甲基

苯氧基)甲基]-6-甲氧基八氫環戊[b]吡喃-2-基}-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 13-3)

TLC : Rf 0.67 (二氯甲烷 : 甲醇=4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.21, 1.62, 1.88-2.06, 2.16, 2.23, 2.29, 2.48, 2.59, 3.27, 3.91, 4.00, 4.18, 4.27, 5.08, 6.66, 6.74, 7.03, 8.25。

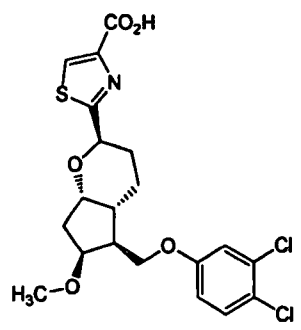
實施例 13(4) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-甲氧基-5-[(4-甲基-3-丙基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 13-4)

TLC : Rf 0.63 (二氯甲烷 : 甲醇=4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.99, 1.63, 1.90-2.04, 2.13-2.23, 2.23, 2.54, 3.26, 3.91, 4.00, 4.17, 4.26, 5.08, 6.66, 6.71, 7.02, 8.25。

實施例 13(5) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]-6-甲氧基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 13-5)

【0383】



【0384】

TLC : Rf 0.53 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.57-1.64, 1.90-2.39, 2.41-2.54, 3.25, 3.91, 3.99, 4.17, 4.27, 5.09, 6.77, 7.01, 7.31, 8.26。

實施例 13(6) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-甲氧基-5-{[4-甲基-3-(甲硫基)苯氧基]甲基}八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 13-6)

TLC : Rf 0.52 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸=90 : 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.57-1.64, 1.90-2.10, 2.12-2.23, 2.26, 2.26-2.59, 2.41-2.53, 2.46, 3.26, 3.93, 4.01, 4.19, 4.28, 5.09, 6.62, 6.72, 7.02, 8.27。

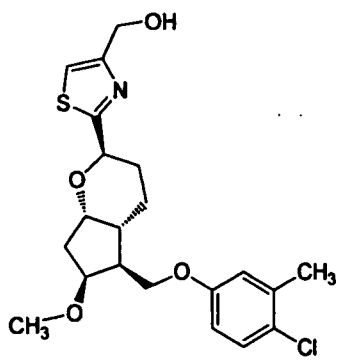
# 【0385】

實施例 14(1)至(6)

使用參考化合物 25 替代參考化合物 14，進行與實施例 5 相同之操作，使用獲得之化合物替代參考化合物 9，使用對應之取代苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A → 實施例 10 相同之操作，獲得以下之化合物。

實施例 14(1) : (2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-6-甲氧基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-基)甲醇(化合物 14-1)

# 【0386】



【 0387 】

TLC : Rf 0.52 (乙酸乙酯) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.61, 1.91-2.10, 2.15, 2.26, 2.34, 2.49, 3.25, 3.89, 4.00, 4.16, 4.29, 4.76, 5.07, 6.68, 6.78, 7.16, 7.20。

實施例 14(2) : (2-{(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-乙基-3-甲基苯氧基)甲基]-6-甲氧基八氫環戊[b]吡喃-2-基}-1,3-噻唑-4-基)甲醇(化合物 14-2)

TLC : Rf 0.52 (己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.18, 1.64, 1.90-2.06, 2.10-2.24, 2.28, 2.49, 2.56, 3.26, 3.90, 4.00, 4.17, 4.29, 4.75, 5.07, 6.70, 6.72, 7.04, 7.16。

實施例 14(3) : (2-{(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-乙基-4-甲基苯氧基)甲基]-6-甲氧基八氫環戊[b]吡喃-2-基}-1,3-噻唑-4-基)甲醇(化合物 14-3)

TLC : Rf 0.52 (己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.21, 1.64, 1.91-2.06, 2.10-2.19, 2.23, 2.49, 2.59, 3.26, 3.91, 4.01, 4.18, 4.30, 4.75, 5.07, 6.66, 6.74, 7.02, 7.16。

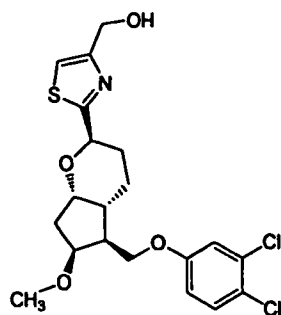
實施例 14(4)：(2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-甲氧基-5-[(4-甲基-3-丙基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-基)甲醇(化合物 14-4)

TLC：Rf 0.38 (己烷：乙酸乙酯=1：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  0.99, 1.64, 1.92-2.06, 2.10-2.22, 2.26, 2.46, 2.54, 3.26, 3.91, 4.01, 4.17, 4.28, 4.75, 5.06, 6.66, 6.71, 7.01, 7.16。

實施例 14(5)：(2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]-6-甲氧基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-基)甲醇(化合物 14-5)

【0388】



【0389】

TLC：Rf 0.29 (己烷：乙酸乙酯=1：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.56-1.65, 1.90-2.30, 2.43-2.56, 3.24, 3.90, 3.99, 4.17, 4.29, 4.75, 5.07, 6.76, 7.01, 7.17, 7.30。

實施例 14(6)：{2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-甲氧基-5-{[4-甲基-3-(甲硫基)苯氧基]甲基}八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-基}甲醇(化合物 14-6)

TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.57-1.64, 1.90-2.21, 2.26, 2.44-2.55, 3.26, 3.92, 4.01, 4.19, 4.30, 4.75, 5.07, 6.62, 6.73, 7.02, 7.16.

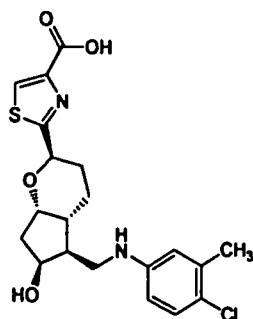
【0390】

實施例 15(1)至(2)

使用參考化合物 9 替代參考化合物 11，進行與參考例 12→實施例 C→實施例 D→實施例 C→參考例 17→實施例 5→參考例 19 相同之操作。使用獲得之化合物替代參考化合物 19，使用 4-氯-3-甲基苯胺或 4-乙基-3-甲基苯胺替代 5-胺基茚滿，進行與參考例 20→實施例 7→實施例 9 相同之操作，獲得以下之化合物。

實施例 15(1) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-{[(4-氯-3-甲基苯基)胺基]甲基}-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 15-1)

【0391】



【0392】

TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1) 羧酸矽膠板 ;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.50-2.42, 3.21, 3.34, 4.27, 4.59, 5.07,

6.67, 6.75, 7.18, 8.27。

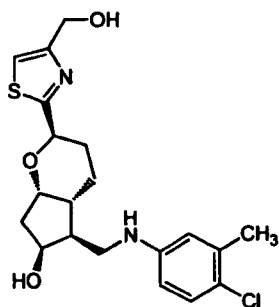
實施例 15(2)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-{[(4-乙基-3-甲基苯基)胺基]甲基}-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 15-2)

TLC：Rf 0.32 (氯仿：甲醇：乙酸=90：10：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)：δ 1.06, 1.40-1.55, 1.73-1.99, 2.00-2.20, 2.14, 2.41, 2.99, 3.11, 4.13-4.24, 4.51, 5.04, 6.31-6.40, 6.82, 8.42。

● 【0393】 實施例 16：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-{[(4-氯-3-甲基苯基)胺基]甲基}-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 16)

【0394】



● 【0395】 使用參考化合物 9 替代參考化合物 11，進行與參考例 12→實施例 C→實施例 D→實施例 C→參考例 17→實施例 5→參考例 19 相同之操作。使用獲得之化合物替代參考化合物 19，使用 4-氯-3-甲基苯胺替代 5-胺基茛菪滿，進行與參考例 20→實施例 7→實施例 10 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.57 (乙酸乙酯)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.89-2.01, 2.04-2.20, 3.19, 3.27, 4.32, 4.55, 4.75, 5.07, 6.45, 6.57, 7.12, 7.18。

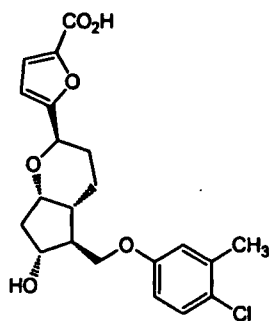
【0396】 參考例 26: 5-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-(乙醯氧基)-5-([第三丁基(二苯基)矽基]氧基)甲基)八氫環戊[b]吡喃-2-基]呋喃-2-羧酸乙基酯(參考化合物 26)

在氬氣氣流下,在參考化合物 5(510 mg)中加入乙腈(10 mL),於  $0^\circ\text{C}$  攪拌 5 分鐘。加入 5-乙氧基羰基-2-呋喃基溴化鋅/0.5 M 四氫呋喃溶液(4.0 mL),於  $0^\circ\text{C}$  攪拌 5 分鐘後加入氯化鋁(266 mg),於  $0^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時,另於室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入水、1 M 鹽酸水溶液,以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鎂乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮,殘渣以矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯=9:1 $\rightarrow$ 2:1)精製,獲得具有以下物性值之標題化合物(300 mg)。

TLC:  $R_f$  0.36 (己烷:乙酸乙酯=4:1)。

【0397】 實施例 17: 5-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-2-呋喃羧酸(化合物 17)

【0398】



【0399】 使用參考化合物 26 替代參考化合物 8，進行與參考例 9 相同之操作，使用獲得之化合物替代參考化合物 9，使用 4-氯-3-甲基苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 9 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：R<sub>f</sub> 0.17 (二氯甲烷：甲醇：水=80：20：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)：δ 1.55-1.82, 1.91-2.21, 2.28, 3.79-4.01, 4.08, 4.80-4.91, 6.57, 6.78, 6.94, 7.14, 7.26。

● 【0400】 實施例 17(1)：2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噁唑-4-羧酸(化合物 17-1)

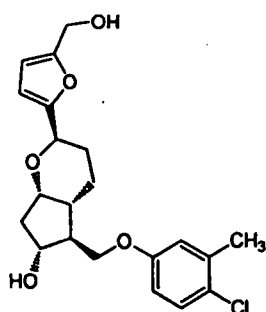
使用相當之噁唑衍生物替代 5-乙氧基羰基-2-呋喃基溴化鋅，進行與參考例 26→實施例 17 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：R<sub>f</sub> 0.12 (二氯甲烷：甲醇=4：1)；

● <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.75, 1.87, 1.95, 2.05-2.20, 2.33, 2.46, 3.92, 4.02, 4.09, 4.16, 5.12, 6.65, 6.76, 7.20, 8.34。

【0401】 實施例 18：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-2-[5-(羥基甲基)-2-呋喃基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 18)

【0402】



【0403】 使用參考化合物 26 替代參考化合物 8，進行與參考例 9 相同之操作，使用獲得之化合物替代參考化合物 9，使用 4-氯-3-甲基苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 2 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.27 (己烷：乙酸乙酯=20：80)；

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)：δ 1.65-1.89, 1.90-2.19, 2.33, 2.39-2.48, 2.85, 3.91, 4.00, 4.04-4.16, 4.61, 4.99, 6.23-6.27, 6.65, 6.76, 7.20。

【0404】 實施例 18(1)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噁唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 18-1)

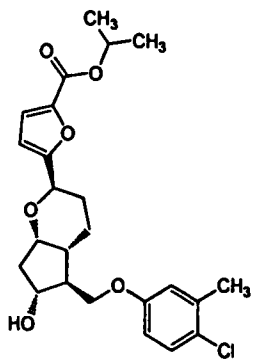
使用相當之噁唑衍生物替代 5-乙氧基羰基-2-呋喃基溴化鋅，進行與參考例 26→實施例 18 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.58 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.75, 1.83, 1.97, 2.05, 2.11-2.21, 2.34, 2.46, 2.70, 3.92, 4.03, 4.14, 4.62, 5.06, 6.65, 6.76, 7.20, 7.61。

【0405】 實施例 19：5-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-((4-氯-3-甲基苯氧基)甲基)-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-2-糠酸異丙基酯(化合物 19)

【0406】



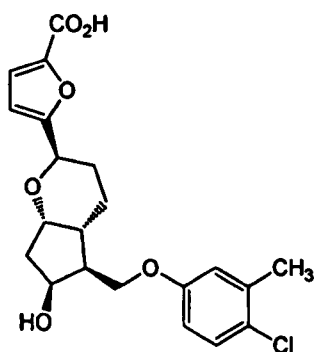
【0407】 使用參考化合物 26 替代參考化合物 8，進行與參考例 9 相同之操作，使用獲得之化合物替代參考化合物 9，使用 4-氯-3-甲基苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 9→實施例 3 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.38 (己烷：乙酸乙酯=1：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.34, 1.72, 1.84, 1.93, 2.00-2.23, 2.33, 2.79, 3.91, 4.00, 4.12, 5.05, 5.21, 6.41, 6.65, 6.76, 7.11, 7.20。

【0408】 實施例 20：5-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-((4-氯-3-甲基苯氧基)甲基)-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-2-呋喃羧酸(化合物 20)

【0409】



【0410】 使用參考化合物 26 替代化合物 B，進行與實施例 C→實施例 D→實施例 C→參考例 17→實施例 5 相同之操作，使用獲得之化合物替代參考化合物 9，使用 4-氯-3-甲基苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 7→實施例 9 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：R<sub>f</sub> 0.15 (己烷：乙酸乙酯=1：2)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.53-1.65, 1.86-2.21, 2.34, 2.45-2.58, 4.03-4.18, 4.22, 4.62, 4.97, 6.44, 6.69, 6.80, 7.21, 7.27。

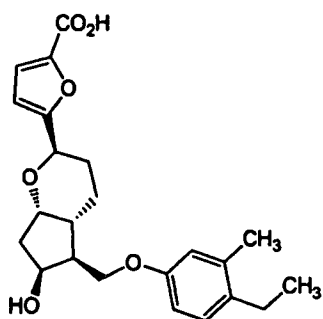
#### 【0411】

實施例 20(1)至(3)

使用 5-乙氧基羰基-2-呋喃基溴化鋅或對應之呋喃或噁唑衍生物，進行與參考例 26 相同之操作。使用獲得之化合物，進行與實施例 C→實施例 D→實施例 C→參考例 17→實施例 5 相同之操作。使用獲得之化合物替代參考化合物 9，使用對應之取代苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 7→實施例 9 相同之操作，獲得以下之化合物。

【0412】 實施例 20(1)：5-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-乙基-3-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-2-呋喃羧酸(化合物 20-1)

【0413】



【0414】

TLC：R<sub>f</sub> 0.15 (己烷：乙酸乙酯=1：2)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.20, 1.53-1.65, 1.86-2.21, 2.23, 2.45-2.63, 4.13, 4.22, 4.63, 4.97, 6.44, 6.67, 6.76, 7.04, 7.28。

實施例 20(2)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-乙基-4-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噁唑-4-羧酸(化合物 20-2)

TLC：R<sub>f</sub> 0.19 (己烷：乙酸乙酯=1：3)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.20, 1.59-1.68, 1.87-1.98, 2.03-2.24, 2.49-2.63, 4.10-4.18, 4.64, 5.01, 6.67, 6.74, 7.03, 8.33。

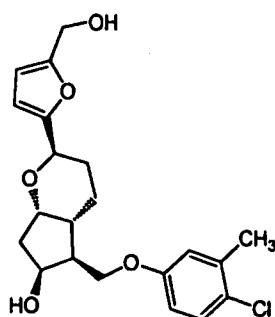
實施例 20(3)：4-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-2-呋喃羧酸(化合物 20-3)

TLC：R<sub>f</sub> 0.49 (氯仿：甲醇：乙酸=90：10：1)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.46-1.77, 1.86-2.21, 2.34, 2.45-2.61, 4.03-4.18, 4.64, 4.89, 6.69, 6.79, 7.21, 7.28, 7.53。

【0415】 實施例 21 : (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-2-[5-(羥基甲基)-2-呋喃基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 21)

【0416】



【0417】 使用參考化合物 26 替代化合物 B，進行與實施例 C→實施例 D→實施例 C→參考例 17→實施例 5 相同之操作，使用獲得之化合物替代參考化合物 9，使用 4-氯-3-甲基苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 7→實施例 2 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC :  $R_f$  0.20 (己烷 : 乙酸乙酯=1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.53-1.65, 1.84-2.20, 2.34, 2.45-2.58, 4.03-4.20, 4.22, 4.57-4.68, 4.89, 6.19-6.26, 6.70, 6.80, 7.22。

【0418】

實施例 21(1)至(3)

使用 5-乙氧基羰基-2-呋喃基溴化鋅或其對應之呋喃

或噁唑衍生物，進行與參考例 26 相同之操作。使用獲得之化合物，進行與實施例 C→實施例 D→實施例 C→參考例 17→實施例 5 相同之操作，使用對應之取代苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 7→實施例 2 相同之操作，獲得以下之化合物。

實施例 21(1)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-乙基-3-甲基苯氧基)甲基]-2-[5-(羥基甲基)-2-呋喃基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 21-1)

TLC：R<sub>f</sub> 0.22 (己烷：乙酸乙酯=1：2)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.18, 1.53-1.65, 1.79-2.19, 2.28, 2.45-2.63, 4.13, 4.53-4.68, 4.89, 6.22-6.28, 6.67-6.75, 7.05。

實施例 21(2)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-乙基-4-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噁唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 21-2)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.21, 1.57-1.67, 1.86-1.97, 2.00-2.21, 2.23, 2.50-2.63, 4.13, 4.19, 4.60-4.70, 4.97, 6.67, 6.74, 7.04, 7.61。

實施例 21(3)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-2-[5-(羥基甲基)-3-呋喃基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 21-3)

TLC：R<sub>f</sub> 0.13 (己烷：乙酸乙酯=1：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.63-1.78, 1.81-2.19, 2.34, 2.47-2.61, 4.01-4.19, 4.57-4.68, 4.83, 6.31, 6.69, 6.79, 7.21, 7.29。

【0419】 參考例 27：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-([第三丁

基(二苯基)矽基]氧基}甲基)-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-甲腈(參考化合物 27)

使用參考化合物 6 替代化合物 B，進行與實施例 C 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.28 (己烷：乙酸乙酯=7：3)。

【0420】 參考例 28：苯甲酸(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-([第三丁基(二苯基)矽基]氧基}甲基)-2-氰基八氫環戊[b]吡喃-6-基酯(參考化合物 28)

在氫氣氣流下，在參考化合物 27(1.47g)中加入吡啶(10 mL)、苯醯氯(0.47 mL)，於室溫攪拌 1 小時。在反應液中加入 1 M 鹽酸水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=100：0→85：15)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(1.68g)。

TLC：Rf 0.64 (己烷：乙酸乙酯=7：3)。

【0421】 參考例 29：苯甲酸(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-([第三丁基(二苯基)矽基]氧基}甲基)-2-氰基-2-甲基八氫環戊[b]吡喃-6-基酯(參考化合物 29)

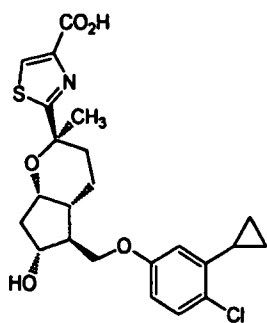
在氫氣氣流下，在參考化合物 28(892 mg)中加入四氫呋喃(6.64 mL)、N,N'-二甲基丙烯脲(1.66 mL)、碘甲烷(1.03 mL)，於-40℃攪拌 10 分鐘。慢慢滴下 2 M 二異丙基胺基鋰/四氫呋喃(1.98 mL)，於-40℃攪拌 1 小時。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和碳

酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後過濾。將濾液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 100：0→85：15)精製，獲得具有以下物性值之標題化合物(293 mg)。

TLC：R<sub>f</sub> 0.29 (己烷：乙酸乙酯=9：1)。

【0422】 實施例 22：2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯-3-環丙基苯氧基)甲基]-6-羥基-2-甲基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 22)

【0423】



【0424】 使用參考化合物 29 替代參考化合物 6，進行與參考例 7→參考例 8→實施例 5 相同之操作，使用獲得之化合物替代參考化合物 9，使用 4-氯-3-環丙基苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 C→實施例 9 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：R<sub>f</sub> 0.55 (氯仿：甲醇：乙酸=90：10：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.66, 1.00, 1.56, 1.67-1.81, 1.90-2.20, 2.40-2.49, 2.50-2.59, 3.87, 3.99, 4.08-4.19, 4.22, 6.43, 6.61, 7.21, 8.29。

【0425】

實施例 22(1)至(3)

使用對應之取代苯酚替代 4-氯-3-環丙基苯酚，進行與實施例 22 相同之操作，獲得以下之化合物。

201

實施例 22(1)：2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-((4-乙基-3-甲基苯氧基)甲基)-6-羥基-2-甲基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 22-1)

TLC：R<sub>f</sub> 0.55 (氯仿：甲醇：乙酸=90：10：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.17, 1.56, 1.69-1.83, 1.90-2.15, 2.26, 2.40-2.60, 3.90, 4.03, 4.12, 4.17, 6.62-6.69, 7.03, 8.29。

實施例 22(2)：2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-2-甲基-5-((4-甲基-3-(甲硫基)苯氧基)甲基)八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 22-2)

TLC：R<sub>f</sub> 0.46 (二氯甲烷：甲醇：乙酸=10：1：0.1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.56, 1.69-1.83, 1.90-2.15, 2.24, 2.40-2.60, 3.91, 4.04, 4.12, 4.19, 6.56, 6.68, 7.02, 8.30。

實施例 22(3)：2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-((3-環丙基-4-乙基苯氧基)甲基)-6-羥基-2-甲基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 22-3)

TLC：R<sub>f</sub> 0.53 (氯仿：甲醇：乙酸=90：10：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.60-0.68, 0.88-0.97, 1.22, 1.56, 1.68-1.82, 1.85-2.15, 2.40-2.60, 2.75, 3.89, 4.02, 4.12, 4.17, 6.48, 6.65, 7.05, 8.30。

## 【0426】

## 實施例 23(1)至(2)

使用參考化合物 29 替代參考化合物 6，進行與參考例 7→參考例 8→實施例 5 相同之操作，使用獲得之化合物替代參考化合物 9，使用 4-甲基-3-硫甲基苯酚或 3-環丙基-4-乙基苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 C→實施例 10 相同之操作，獲得以下之化合物。

實施例 23(1)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基-5-{[4-甲基-3-(甲硫基)苯氧基]甲基}八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 23-1)

TLC：R<sub>f</sub> 0.15 (己烷：乙酸乙酯=2：8)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.54, 1.68-1.78, 1.90-2.05, 2.19, 2.24, 2.44, 2.44-2.50, 2.94, 3.89, 4.02, 4.11-4.22, 4.75, 6.56, 6.68, 7.01, 7.18。

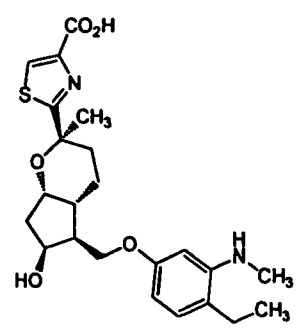
實施例 23(2)：(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3-環丙基-4-乙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 23-2)

TLC：R<sub>f</sub> 0.40 (己烷：乙酸乙酯=3：7)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.60-0.67, 0.88-0.96, 1.22, 1.53, 1.65-1.78, 1.85-2.10, 2.23-2.32, 2.40-2.49, 2.75, 2.95, 3.87, 4.00, 4.10-4.21, 4.75, 6.48, 6.65, 7.05, 7.18。

【0427】 實施例 24：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-{[4-乙基-3-(甲胺基)苯氧基]甲基}-6-羥基-2-甲基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 24)

【0428】



【0429】 使用參考化合物 29 替代參考化合物 6，進行與參考例 7→參考例 8→實施例 5 相同之操作，使用獲得之化合物替代參考化合物 9，使用 4-乙基-3-甲胺基苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 C→實施例 D→實施例 9 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.59 (氯仿：甲醇：乙酸=90：10：1)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.21, 1.50, 1.56-1.69, 1.81-2.04, 2.22, 2.33-2.58, 2.87, 4.09-4.18, 4.68, 6.20, 6.27, 6.96, 8.26。

【0430】

實施例 24(1)至(4)

使用碘甲烷或碘乙烷，進行與參考例 29 相同之操作。使用獲得之化合物替代參考化合物 29，使用 4-乙基-3-甲胺基苯酚或對應之取代苯酚，進行與實施例 24 相同之操作，獲得以下之化合物。

實施例 24(1)：2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-乙基-5-{[4-乙基-3-(甲胺基)苯氧基]甲基}-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-

基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 24-1)

TLC : Rf 0.32 (二氯甲烷 : 甲醇 = 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  0.76, 1.21, 1.28, 1.59, 1.78, 1.85-1.97, 2.24, 2.34, 2.38, 2.53, 2.87, 4.10-4.13, 4.68, 6.19, 6.26, 6.95, 8.27。

實施例 24(2) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羥基-2-甲基-5-[[4-甲基-3-(甲硫基)苯氧基]甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 24-2)

TLC : Rf 0.41 (二氯甲烷 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.51, 1.62, 1.93-1.99, 2.20, 2.26, 2.39-2.46, 2.46, 2.52, 4.08-4.18, 4.68, 6.62, 6.72, 7.04, 8.27。

實施例 24(3) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-二環丙基苯氧基)甲基]-6-羥基-2-甲基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 24-3)

TLC : Rf 0.53 (二氯甲烷 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  0.62, 0.66, 0.91, 0.97, 1.50, 1.51-1.67, 1.82-2.02, 2.03-2.12, 2.14-2.28, 2.35-2.57, 3.49, 4.08, 4.13, 4.66, 6.50, 6.65, 6.91, 8.26。

實施例 24(4) : 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丙基-4-乙基苯氧基)甲基]-6-羥基-2-甲基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸(化合物 24-4)

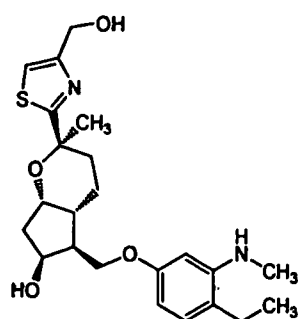
TLC : Rf 0.29 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 90 : 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  0.62-0.69, 0.90-0.98, 1.24, 1.50, 1.57-1.68, 1.88-2.06, 2.22, 2.37-2.57, 2.77, 4.06-4.17, 4.67, 6.53, 6.71,

7.08, 8.29。

【0431】 實施例 25：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-{{[4-乙基-3-(甲胺基)苯氧基]甲基}-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 25)}

【0432】



【0433】 使用參考化合物 29 替代參考化合物 6，進行與參考例 7→參考例 8→實施例 5 相同之操作，使用獲得之化合物替代參考化合物 9，使用 4-乙基-3-甲胺基苯酚替代 3,5-二氟苯酚，進行與實施例 A→實施例 C→實施例 D→實施例 10 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：R<sub>f</sub> 0.58 (己烷：乙酸乙酯=1：9)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.21, 1.48, 1.56-1.69, 1.83-1.99, 2.05-2.28, 2.30-2.47, 2.48-2.61, 2.87, 4.13, 4.19, 4.69, 4.75, 6.20, 6.27, 6.96, 7.16。

【0434】

實施例 25(1)至(4)

使用碘甲烷或碘乙烷，進行與參考例 29 相同之操作。

使用獲得之化合物替代參考化合物 29，使用 4-乙基-3-甲胺基苯酚或對應之取代苯酚，進行與實施例 25 相同之操作，獲得具有以下物性值之標題化合物。

實施例 25(1)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-乙基-5-{{[4-乙基-3-(甲胺基)苯氧基]甲基}-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 25-1)}

TLC：Rf 0.42 (乙酸乙酯)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 0.78, 1.21, 1.28, 1.58-1.64, 1.76, 1.85-1.93, 2.11, 2.20, 2.26-2.33, 2.41, 2.52, 2.87, 4.11, 4.20, 4.68, 4.75, 6.19, 6.26, 6.95, 7.16。

實施例 25(2)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基-5-{{[4-甲基-3-(甲硫基)苯氧基]甲基}八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 25-2)}

TLC：Rf 0.17 (己烷：乙酸乙酯=2：8)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.48, 1.62, 1.87-1.98, 2.21, 2.26, 2.31-2.40, 2.46, 2.53, 4.08-4.13, 4.19, 4.68, 4.74, 6.62, 6.72, 7.03, 7.15。

實施例 25(3)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丙基-4-乙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 25-3)

TLC：Rf 0.45 (己烷：乙酸乙酯=1：4)；

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 0.65, 0.94, 1.23, 1.55, 1.61, 1.86-1.97, 2.01, 2.15, 2.20, 2.35, 2.52, 2.77, 4.09, 4.19, 4.67, 4.75, 6.53, 6.71, 7.08, 7.17。

實施例 25(4)：(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丙基-4-丙基

苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基八氫環戊[b]吡喃-6-醇(化合物 25-4)

TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (己烷: 乙酸乙酯=3: 7);

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 0.60-0.67, 0.90-1.02, 1.47, 1.50-1.70, , 1.80-2.02, 2.18-2.30, 2.52, 2.70, 4.03-4.15, 4.19, 4.67, 4.75, 6.51, 6.69, 7.05, 7.17。

# 【0435】

[藥理實驗例]

● 體外(in vitro)試驗

(1)測定對於各種類前列腺素受體之促效劑活性

對各種類前列腺素受體分別使用強制表現之 CHEM1 細胞或 CHO 細胞，以細胞內環磷酸腺苷酸(以下，簡稱為 cAMP)產生量或細胞內鈣濃度作為指標，測定被驗化合物對於各種類前列腺素受體之促效劑活性。

# 【0436】

● < 化合物處理 >

將被驗化合物及對照物質(PGE<sub>2</sub> 及 PGF<sub>2α</sub>)溶解於二甲亞砜(DMSO)，調製 10 mmol/L 溶液。調製之 10 mmol/L 溶液於使用時解凍，使用 DMSO 進行階段稀釋，以測定用緩衝溶液或測定用緩衝溶液 2 稀釋，供給實驗。

# 【0437】

● < 細胞培養 >

各種類前列腺素受體強制表現細胞係使用含有經鈍化(56℃、30 分)之 9.8 vol% 非透析-FBS(Life Technologies 公

司製造)及 1 vol% 非必需胺基酸(Non Essential Amino Acids)(Life Technologies 公司製造)、10 mmol/L HEPES 緩衝液(Life Technologies 公司製造)、0.5 vol% 健大新(GENETICIN)(Life Technologies 公司製造)及 1% 盤尼西林(Penicillin)-鏈黴素(Streptomycin)(Life Technologies 公司製造)之 DMEM(Sigma 公司製造)(EP-CHEM1 培養用)或含有經鈍化(56°C、30 分)之 9.8 vol% 透析 FBS(dialysed-FBS)(Life Technologies 公司製造)及盤尼西林-鏈黴素-麩胺酸(penicillin-streptomycin-glutamine)(Life Technologies 公司製造)之  $\alpha$ -MEM 培養基(Sigma 公司製造)(EP2-CHO 培養用), 在 5% CO<sub>2</sub> 存在下, 於 37°C 靜置培養。繼代培養係以下述之方法進行。

除去培養基, 以不含 Ca<sup>2+</sup>及 Mg<sup>2+</sup>之磷酸緩衝生理食鹽水洗淨 1 次。加入適量之胰蛋白酶(trypsin)-EDTA(Life Technologies 公司製造), 於室溫保溫, 將細胞剝離後加入胰蛋白酶-EDTA 之 10 倍容量培養基停止酵素反應。將細胞回收於離心管, 於室溫以 120g、3 分鐘離心分離後除去上清液。將細胞懸濁於適量之培養基中, 接種於培養燒瓶中。

#### 【0438】

##### (1-1)EP2 促效劑活性測定(cAMP 濃度之測定)

EP2-CHO 係於測定日除去培養基, 以含有 2 mmol/L EDTA、未含 Ca<sup>2+</sup>及 Mg<sup>2+</sup>之磷酸緩衝生理食鹽水洗淨 1 次。加入適量之含有 2 mmol/L EDTA、未含 Ca<sup>2+</sup>及 mg<sup>2+</sup>之磷酸緩衝生理食鹽水, 於 5% CO<sub>2</sub> 存在下, 於 37°C 保溫, 將細

胞剝離後將細胞回收於離心管，於室溫以 550g、3 分鐘離心分離後除去上清液。懸濁於含有適量測定用緩衝溶液 1(1.0w/v% 牛血清白蛋白(Sigma 公司製造)及  $2\mu\text{mol/L}$  待克菲那(Diclofenac)(Sigma 公司製造)之 MEM 培養基(Invitrogen 公司製造))，於室溫以 200g、3 分鐘室溫離心分離，除去上清液。懸濁於含有測定用緩衝溶液 2(1.0w/v% 牛血清白蛋白(Sigma 公司製造)、 $2\mu\text{mol/L}$  待克菲那(Sigma 公司製造)及  $1\text{mmol/L}$  3-異丁基-1-甲基黃嘌呤之 MEM 培養基(Invitrogen 公司製造))，在 96 洞半量盤中，在每個洞每次少量分注  $25\mu\text{L}$ ，使每個洞之細胞數為  $1.25\times 10^6$  個。添加  $25\mu\text{L}$  含有各種濃度促效劑之測定用緩衝溶液 2，於室溫進行反應 30 分鐘。cAMP 濃度之測定使用 cAMP HTRF HiRange 組合(CIS Bio International 公司製造)進行。依照組合說明書之兩步驟流程，添加以溶解緩衝液(Lysis Buffer)稀釋之 cAMP-D2 及 Cryptase 各  $25\mu\text{L}$ ，於室溫保溫 1 小時。於 1 小時之保溫後使用微量盤分光光譜儀(SpectraMax M5e(Molecular Device))，測定於 340nm 激發時於 620nm 及 660nm 之經時間分解螢光，尋求其比(TRF ratio)，由校正曲線算出 cAMP 濃度。

### 【0439】

(1-2)測定 EP 促效劑活性(測定細胞內鈣濃度)

EP-Chem1 係以與繼代培養相同之方法將細胞剝離及懸濁，於測定之 2 日前於 96 洞 UV 盤中接種，使每 1 洞之細胞數為  $0.5\times 10^4$  個，在 5%  $\text{CO}_2$  存在下於  $37^\circ\text{C}$  靜置培養。

於測定日從 96 洞 UV 盤之各洞除去培養基後將各洞以未含  $\text{Ca}^{2+}$  及  $\text{Mg}^{2+}$  之磷酸緩衝生理食鹽水洗淨 1 次。於各洞加入含有 FLIPR Calcium 5 Assay Kit(Molecular Devices 公司製造)之測定用緩衝溶液(0.1w/v% 牛血清白蛋白、 $2.8\mu\text{mol/L}$  待克菲那、 $1.25\text{mmol/L}$  丙磺舒(probenecid)及  $20\text{mmol/L}$  HEPES (Invitrogen 公司製造)之漢克平衡鹽液(Hank' s Balanced salt solution)(Invitrogen 公司製造)) $120\mu\text{L}$ ，在遮光下於室溫保溫約 60 分鐘後供給實驗。

將 96 洞 UV 盤安裝於螢光分光光度計(FDSS-7000EX、浜松光子學(Hamamatsu Photonics)公司製造)，進行細胞內鈣濃度之測定。添加含有各種濃度促效劑之測定用緩衝溶液  $30\mu\text{L}$ ，進行反應。細胞內鈣濃度測定為對細胞照射 485nm 之激發光，測定 525nm 之螢光強度。

【0440】

< 結果 >

使用從以上方法獲得之測定值作為本發明化合物對於人類 EP2 及人類 FP 受體之促效劑活性指標，算出  $\text{EC}_{50}$  值。

結果表示於以下之表。

【 0441】 [表 1]

| Ex.                   | 1(4) | 1(5) | 1(6) | 1(7) | 1(12) | 1(13) | 1(15) | 1(16) |
|-----------------------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| EP2 促效劑活性<br>EC50(nM) | 0.50 | 0.90 | 7.5  | 3.3  | 19    | 1.1   | 14    | 5.5   |

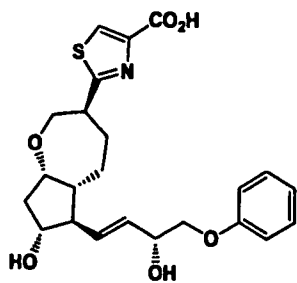
| Ex.                   | 1(17) | 1(19) | 1(22) | 1(27) | 9   | 9(1) | 9(3) | 9(4) |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-----|------|------|------|
| EP2 促效劑活性<br>EC50(nM) | 0.82  | 2.4   | 2.3   | 12    | 2.8 | 0.86 | 0.16 | 0.13 |

| Ex.                   | 9(5) | 9(12) | 9(23) | 9(25) | 9(33) | 9(35) | 9(36) |
|-----------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| EP2 促效劑活性<br>EC50(nM) | 0.91 | 6.4   | 1.6   | 0.074 | 1.6   | 2.4   | 3.5   |

● 【 0442】 如上述，本發明化合物顯示強的 EP2 促效劑活性。又，任何一種化合物之 FP 促效劑活性 (EC<sub>50</sub> 值) 都在 10 μ M 以上。

另一方，對於與本發明化合物構造類似之化合物，亦即國際公開第 2011/013651 號說明書中記載之以下之化合物

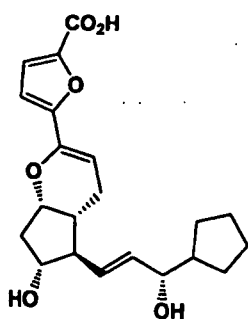
【 0443】



【 0444】

、日本特開昭 61-218588 號中記載之以下之化合物：

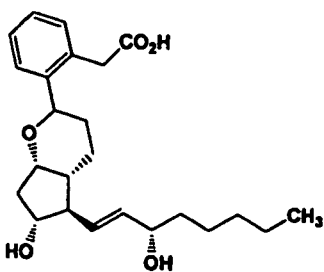
【 0445】



【0446】

及日本特開昭 55-89261 號中記載之以下之化合物：

● 【0447】



● 【0448】 進行測定 EP2 促效劑活性，任何一種化合物之 EC<sub>50</sub> 值都在 10 μ M 以上，與本專利申請之化合物比較，EP2 促效劑活性為非常弱者。

【0449】

體內(in vivo)試驗

於體內(in vivo)試驗，業者可容易理解，惟，對於任何一種被驗化合物，由於為活性本體之羧酸之眼角膜透過性差，所以藉由轉換為乙酯體、異丙酯體等酯體或醇體之化合物點眼投與，評估活性本體之藥理作用。

【0450】

(2)眼壓下降作用

在清醒的雄性猴子(長尾獼猴)的左眼或右眼點眼投與含有調製成各濃度之被驗化合物之溶液 30 μ L。經時的從投與開始到 24 小時後為止測定投與後之眼壓。測定眼壓時將長尾獼猴固定在猴子椅後點眼投與眼科用表面麻醉劑(配樂視(Benoxil)點眼液 0.4%，參天製藥(股)公司製造)，麻醉。裝上開瞼器(本田屋(股)公司製造)後使用空壓壓平式眼壓計(模型 30classic，萊卡特公司製造)，測定兩眼的眼壓(各群 7 至 8 例)。投與前之眼壓值與投與被驗物質後之眼壓值之差使用以下之公式算出眼壓下降率，使用測定中最大眼壓下降率，評估眼壓下降作用。

【0451】

$$\text{眼壓下降率(\%)} = \frac{\text{被驗物質投與前之眼壓值} - \text{被驗物質投與後之眼壓值}}{\text{被驗物質投與前之眼壓值}} \times 100$$

【0452】

< 結果 >

結果表示於以下之表。又，投與濃度以在上述方法測定之 EP2 促效劑活性為指標決定之。

【0453】 [表 2]

|              |      |      |      |      |      |       |       |       |
|--------------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|
| Ex.          | 2(4) | 2(5) | 2(7) | 2(8) | 2(9) | 2(10) | 2(12) | 2(13) |
| 投與濃度 (μg/mL) | 100  | 30   | 30   | 30   | 10   | 10    | 10    | 3     |
| 眼壓下降率(%)     | 40   | 48   | 38   | 55   | 52   | 31    | 43    | 31    |

|              |       |       |      |      |      |    |       |       |
|--------------|-------|-------|------|------|------|----|-------|-------|
| Ex.          | 2(14) | 2(16) | 3(1) | 3(3) | 3(4) | 10 | 10(1) | 10(3) |
| 投與濃度 (μg/mL) | 30    | 30    | 100  | 3    | 30   | 10 | 3     | 1     |
| 眼壓下降率(%)     | 45    | 51    | 28   | 33   | 35   | 40 | 29    | 49    |

|              |       |        |        |        |        |        |        |        |
|--------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Ex.          | 10(7) | 10(12) | 10(15) | 10(16) | 10(17) | 10(21) | 10(22) | 10(32) |
| 投與濃度 (μg/mL) | 10    | 0.3    | 3      | 10     | 100    | 1      | 3      | 3      |
| 眼壓下降率(%)     | 41    | 33     | 37     | 45     | 57     | 44     | 43     | 41     |

【0454】 如上所述，本發明化合物顯示強的眼壓下降作用。所以，本發明化合物對於作為與 EP2 受體關連疾病之一之眼疾病顯示有效。

【0455】

[製劑例]

本發明中使用之代表性製劑例於以下表示。

1.注射劑

將化合物 1(200g)、甘露醇(20g)及蒸餾水(50 L)以常法混合後將溶液以常法滅菌，於每支安瓿填充 5mL，藉由常法凍結乾燥，獲得 1 安瓿中含有 20mg 活性成分之安瓿 1 萬支。

2.錠劑

將化合物 2(50g)、羧甲基纖維素鈣(20g)、硬脂酸鎂(10g)及微結晶纖維素(920g)藉由常法混合後打錠，獲得一錠中含有 5mg 活性成分之錠劑 1 萬錠。

3.點眼劑

在滅菌精製水中加入丙三醇(2.5g)及聚山梨酸酯 80 (500mg)後加入化合物 3(1mg)，溶解，以滅菌精製水作成全量 100mL，以薄膜過濾器滅菌過濾後填充於規定之容器中，獲得點眼液。

[產業上之利用可能性]

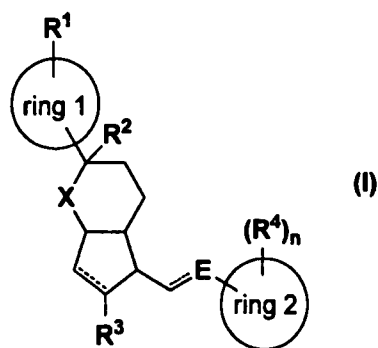
【0456】 本發明化合物具有選擇性 EP2 促效劑活性，又，由於具有高安全性，作為 EP2 受體相關之疾病，例如免疫疾病、過敏性疾病、神經細胞壞死、月經困難症、早產、流產、禿頭症、眼疾病、勃起不全、關節炎、肺傷害、肺纖維化、肺氣腫、支氣管炎、慢性閉塞性呼吸器疾病、肝損傷、急性肝炎、肝硬化、休克、腎炎、腎不全、循環器系疾病、全身性炎症反應症候群、敗血症、噬血症候群、巨噬細胞活化症候群、史迪爾氏症、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、克隆氏症、透析時之高細胞因子症、多臟器不全、骨疾病、軟骨損傷等之治療劑有用。

【符號說明】

無

## 申請專利範圍

1. 一種通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物：



式中，ring1 表示 5 或 6 員單環芳環，

$R^1$  表示  $-(CH_2)_p-COOH$ 、 $-(CH_2)_q-COOR^{11}$ 、 $-(CH_2)_r-OH$ 、 $-(CH_2)_s-OR^{12}$ 、 $-CH_2NR^{13}R^{14}$  或  $-CONR^{13}R^{14}$ ，

$p$  表示 0 或 1 至 4 之整數，

$q$  表示 0 或 1 至 4 之整數，

$r$  表示 1 至 4 之整數，

$s$  表示 1 至 4 之整數，

$R^{11}$  表示 C1 至 4 烷基，

$R^{12}$  表示 C1 至 4 烷基或 C1 至 4 醯基，

$R^{13}$  表示氫原子或 C1 至 4 烷基，

$R^{14}$  表示氫原子、C1 至 4 烷基、C1 至 4 醯基或  $R^{15}O(C=O)$  -C1 至 4 烷基，

或  $R^{13}$  及  $R^{14}$  與所結合之氮原子一同形成飽和之 5 至 8 員環狀胺，

$R^{15}$  表示氫原子或 C1 至 4 烷基，

X 表示 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-或-NH-，

R<sup>2</sup> 表示氫原子或 C1 至 4 烷基，

R<sup>3</sup> 表示氫原子或-OR<sup>31</sup>，

R<sup>31</sup> 表示氫原子、C1 至 4 烷基或 C1 至 4 醯基，

E 表示 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、=CH-或-NH-，

ring2 表示 3 至 15 員環狀基，

R<sup>4</sup> 表示(1)C1 至 8 烷基、(2)C2 至 8 烯基、(3)C2 至 8 炔基、(4)C3 至 8 環烷基、(5)C1 至 8 烷氧基、(6)C3 至 8 環烷基氧基、(7)C1 至 8 醯基、(8)C1 至 8 醯氧基、(9)C1 至 8 烷硫基、(10)C3 至 8 環烷基硫基、(11)C1 至 8 烷基亞磺醯基、(12)C3 至 8 環烷基亞磺醯基、(13)C1 至 8 烷基磺醯基、(14)C3 至 8 環烷基磺醯基、(15)C1 至 8 烷氧基羰基、(16)5 或 6 員環狀基、(17)(5 或 6 員環狀基)-C1 至 4 烷基、(18)(5 或 6 員環狀基)-C1 至 4 烷氧基、(19)(5 或 6 員環狀基)-C1 至 4 醯基、(20)鹵素原子、(21)羥基、(22)硝基、(23)氰基、(24)-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、(25)-CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> 或 (26)-SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>，

R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>或 R<sup>21</sup> 各自獨立地表示氫原子、C1 至 8 烷基、C1 至 8 醯基或 C1 至 8 烷基磺醯基，

n 表示 0 或 1 至 5 之整數，n 為 2 以上時，複數之 R<sup>4</sup> 可相同亦可不同，

此處，R<sup>4</sup> 中(1)至(19)之基可經 1 至 3 個 R<sup>5</sup> 取代，

R<sup>5</sup> 表示 C1 至 4 烷基、C1 至 4 烷氧基、C1 至 4 醯基、C3 至 8 環烷基、OH、-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> 或鹵素原子，R<sup>5</sup> 以複數

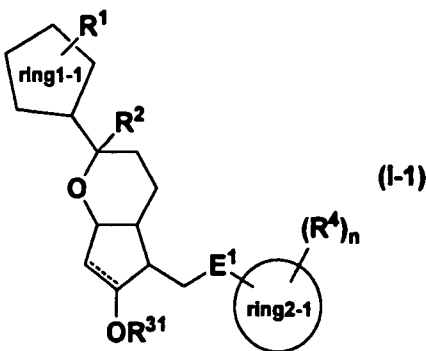
個進行取代時，各個  $R^5$  可相同亦可不同，  
 $R^{22}$  或  $R^{23}$  各自獨立地表示氫原子或 C1 至 4 烷基，

-----

表示單鍵或雙鍵、  
/

表示  $\alpha$ -組態、 $\beta$ -組態或該等之任意比例之混合物。

- 2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物，其中，該 E 為 -O-、-S-或 -NH-。
- 3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物，其中，該 ring1 為 5 員之單環芳族雜環。
- 4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物，其中，該 X 為 -O-或 -S-。
- 5. 一種化合物，其係通式(I-1)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物，



式中，ring1-1 表示 5 員之單環芳族雜環，E<sup>1</sup> 表示 -O-、-S-或-NH-，ring2-1 表示苯環或於苯環與 E<sup>1</sup> 結合之 8 至 15 員苯稠環，其他之符號與如申請專利範圍第 1 項所述者為同意義。

6. 如申請專利範圍第 5 項所述之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物，其中，該 ring1-1 為噁唑、噻唑、呋喃或噻吩者。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物，其中，該化合物為

- (1) 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[(3-甲基-4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，
- (2) 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，
- (3) 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，
- (4) 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3,4-二甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，
- (5) 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[(1H-吡啶-5-基氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，
- (6) 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茚-4-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，
- (7) 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻

唑-4-羧酸，

(8) 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(1-苯并呋喃-6-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸，

(9) 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3-乙基-4-甲基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸，

(10) 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氟-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸，

(11) 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯-3-環丙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸，

(12) 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-(苯氧基甲基)八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸，

(13) (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，

(14) (2R,4aR,5S,6R,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(1H-吡啶-5-基氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，

(15) (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，

(16) (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(1-苯并呋喃-6-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，

(17) (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3-乙基-4-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，

- (18) (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯-3-環丙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，
- (19) (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3,4-二甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，
- (20) (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-氯-3-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，
- (21) (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茛-4-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，
- (22) (2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-{[(4-氟-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基]甲基}-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，
- (23) 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-(苯氧基甲基)八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯，
- (24) 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-羥基-5-[(3-甲基-4-硝基苯氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯，
- (25) 2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茛-5-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸異丙基酯，
- (26) 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-二環丙基苯氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧酸，
- (27) 2-[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茛-5-基氧基)甲基]-6-羥基八氫環戊[b]吡喃-2-基]-1,3-噻唑-4-羧

酸，

(28) 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-氯-4-甲基苯氧基)甲基]-6-羟基八氢环戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，

(29) 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-乙基-4-甲基苯氧基)甲基]-6-羟基八氢环戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，

(30) 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[[4-氟-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]甲基]-6-羟基八氢环戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，

(31) 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羟基-5-[(5,6,7,8-四氢-2-萘基氧基)甲基]八氢环戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，

(32) 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-二乙基苯氧基)甲基]-6-羟基八氢环戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，

(33) 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羟基-5-[[4-甲基-3-(甲硫基)苯氧基]甲基]八氢环戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，

(34) 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-羟基-5-[(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基氧基)甲基]八氢环戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，

(35) 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-环丙基-4-乙基苯氧基)甲基]-6-羟基八氢环戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，

(36) 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-环丁基-4-乙基苯氧基)甲基]-6-羟基八氢环戊[b]吡喃-2-基)-1,3-噻唑-4-羧酸，

(37) (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-二环丙基苯氧基)甲基]

-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，  
(38) (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(2,3-二氫-1H-茛-5-基氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，

(39) (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-乙基-4-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，

(40) (2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(5,6,7,8-四氫-2-萘基氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，

(41) (2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-{[4-甲基-3-(甲硫基)苯氧基]甲基}八氫環戊[b]吡喃-6-醇，

(42) (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丙基-4-乙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，

(43) (2R,4aR,5S,6S,7aS)-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基氧基)甲基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，

(44) (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-環丁基-4-乙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，

(45) (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-氯-4-甲基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇，

(46) (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-{[(4-氟-2,3-二氫-1H-茛-5-基)

氧基]甲基}-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇或

(47) (2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-二乙基苯氧基)甲基]-2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]八氫環戊[b]吡喃-6-醇。

8. 一種醫藥組成物，係含有通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物。
9. 一種 EP2 受體關連之疾病之治療及／或預防劑，係含有通式(I)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物。
10. 一種通式(I)或通式(I-1)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物之用途，係用於製造 EP2 受體關連之疾病之治療及／或預防劑。
11. 一種通式(I)或通式(I-1)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物，係使用於 EP2 受體關連之疾病之治療及／或預防。
12. 一種 EP2 受體關連之疾病之治療及／或預防方法，其特徵為：對哺乳動物投與有效量之通式(I)或通式(I-1)表示之化合物、其鹽、其 N-氧化物、該等之溶劑化物或該等之前驅藥物。