

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2018年1月4日(04.01.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/003945 A1

(51) 国際特許分類:  
C07D 313/06 (2006.01) C07D 307/935 (2006.01)  
C07C 69/65 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)  
C07C 69/76 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/024031

(22) 国際出願日: 2017年6月29日(29.06.2017)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2016-129877 2016年6月30日(30.06.2016) JP

(71) 出願人: 小野薬品工業株式会社  
(ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP];  
〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二  
丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 森口 英紀 (MORIGUCHI, Hideki);  
〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1  
番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).  
田中 裕介 (TANAKA, Yusuke); 〒6188585 大阪  
府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野  
薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 伊野 達徳  
(INO, Tatsunori); 〒6188585 大阪府三島郡島本  
町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式  
会社内 Osaka (JP). 神戸 透 (KAMBE, Tohru);

〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1  
番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).  
西山 泰平 (NISHIYAMA, Taihei); 〒6188585 大  
阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野  
薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 辻山 真一郎  
(TSUJIYAMA, Shinichiro); 〒2540016 神奈川県  
平塚市東八幡五丁目2-3 富士フィルムファ  
インケミカルズ株式会社内 Kanagawa (JP). 上  
田 洋平 (UEDA, Yohei); 〒2540016 神奈川県平  
塚市東八幡五丁目2-3 富士フィルムファイン  
ケミカルズ株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 青木 篤, 外 (AOKI, Atsushi et al.);  
〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目5  
番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許  
法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保  
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,  
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,  
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,  
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,  
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING BICYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 二環式化合物の製造方法

(57) Abstract: [Problem] Provided are a method for producing 2-propanil 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorophenoxy)-3-hydroxy-1-butene-1-yl]-7-hydroxyoctahydro-2H-cyclopenta[b]oxepine-3-yl]butanoate, which can solve various problems described in patent document 1, and a novel intermediate suitable for the production method. [Solution] According to the present invention, 2-propanil 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorophenoxy)-3-hydroxy-1-butene-1-yl]-7-hydroxyoctahydro-2H-cyclopenta[b]oxepine-3-yl]butanoate can be stably supplied with a high total reaction yield by using a different starting material, and improving metathesis reaction, asymmetric reduction reaction, etc.

(57) 要約: 要約 課題 特許文献1記載の種々の課題を解決し得る2-プロパニル4-[(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-7-ヒドロキシオクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル]ブタノートの製造方法、および当該製造方法に適した新規中間体を提供すること。解決手段 本発明によれば、出発物質を変更し、メタセシス反応、不斉還元反応等に改良を加えることにより、総反応収率が高く、安定的に2-プロパニル4-[(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-7-ヒドロキシオクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル]ブタノートを供給できる。

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

## 明 細 書

発明の名称：二環式化合物の製造方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、医薬品の製造中間体または医薬品原薬として有用な、後記する一般式（K）で示される二環式化合物の製造方法に関する。とりわけ、2-プロパニル 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [ (1 E, 3 R) - 4 - (2, 5-ジフルオロフェノキシ) - 3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル] - 7-ヒドロキシオクタヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ブタノアート（以下、本化合物と略記することがある。）を、工業的生産スケールであっても反応収率良く提供できる製造方法に関する。

### 背景技術

[0002] 本発明で製造し得る二環式化合物は、F P 作動活性を有し、眼疾患等の予防および／または治療剤として有用な医薬品として知られている（特許文献1 参照）。なかでも、2-プロパニル 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [ (1 E, 3 R) - 4 - (2, 5-ジフルオロフェノキシ) - 3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル] - 7-ヒドロキシオクタヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ブタノアートは、セパタプロスト（Sepetaprost；国際一般名）として公知であり、緑内障治療薬としての開発が進められている。

[0003] 本化合物を医薬品原薬として提供するにあたり、種々の製造方法が検討されてきた。例えば、特許文献1 に記載の実施例1 6（2 5）に記載の本化合物の製造方法（以下、公知製法と略記することがある。）が知られている。しかしながら、公知製法には、以下の3つの課題がある。すなわち、（1）総工程数が1 6工程と多いこと、（2）メタセシス反応による収率が低いこと、（3）不斉還元反応において所望のジアステレオマーの収率が低いこと等の課題があることが分かった。公知製法には、このような課題があること

から、本化合物を工業的生産スケールで製造するにあたり、総反応収率が低く、合成コストが高価となることが考えられた。そこで、公知製法の課題を解決した、総反応収率が高く、かつ安定的に供給可能な工業的生産スケールに適した本化合物の製造方法が望まれていた。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2011/013651号パンフレット

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の課題は、公知製法の種々の課題を解決し、かつ工業的生産スケールに適した一般式（K）で示される化合物、とりわけ本化合物の製造方法、および当該製造方法に適した新規中間体を提供することにある。

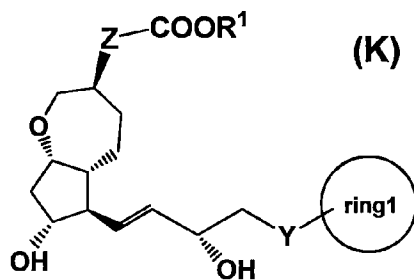
### 課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、前記課題を解決するため鋭意検討した結果、出発物質を変更し、メタセシス反応、不斉還元反応等に改良を加えることにより、驚くべきことにこれらの課題を解決した一般式（K）で示される化合物の製造方法を見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、

[1] 一般式（K）

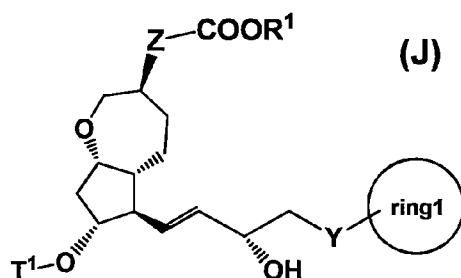
[0007] [化1]



[0008] （式中、Yは-CH<sub>2</sub>-、-O-または-S-を表し、ring1は（1）ハ

ロゲン原子、(2)  $\text{CF}_3$ 、(3)  $\text{OCF}_3$ 、(4) C 1～4 アルコキシ基、(5) C 1～4 アルキル基、(6) 水酸基、および(7) ニトリル基からなる群から選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい、C 3～10 の炭素環または 3～10 員のヘテロ環を表し、 $\text{R}^1$  は水酸基または C 1～4 アルコキシ基で置換されていてもよい C 1～6 アルキル基を表し、Z は (1)  $-(\text{CH}_2)_m-$ 、(2)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または (3)  $-(\text{CH}_2)_p-\text{A}-\text{CH}_2-$  を表し、A は酸素原子、または硫黄原子を表し、m は 1～6 の整数を表し、n は 1～4 の整数を表し、p は 1～4 の整数を表す。) で示される化合物を製造する方法であって、工程 (x) : 一般式 (J)

[0009] [化2]

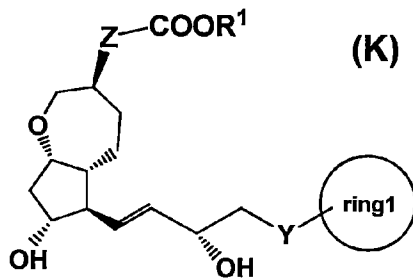


[0010] (式中、 $\text{T}^1$  は (1) p-フェニルベンゾイル基、(2) メチル基、(3) トリチル基、(4) メトキシメチル基、(5) 1-エトキシエチル基、(6) メトキシエトキシメチル基、(7) ベンジルオキシメチル基、(8) トリメチルシリル基、(9) トリエチルシリル基、(10) t-ブチルジメチルシリル基、(11) t-ブチルジフェニルシリル基、(12) トリイソプロピルシリル基、(13) ベンジル基、(14) p-メトキシベンジル基、(15) アセチル基、(16) ピバロイル基、(17) ベンゾイル基、(18) アリルオキシカルボニル基、(19) 2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、(20) t-ブトキシカルボニル基、(21) アリル基、または (22) トシル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物、またはその塩を用いて、脱保護反応に付すことにより、一般式

(K) で示される化合物を製造する工程；  
を含む製造方法、

[ 2 ] 前記 [ 1 ] 記載の一般式 (K)

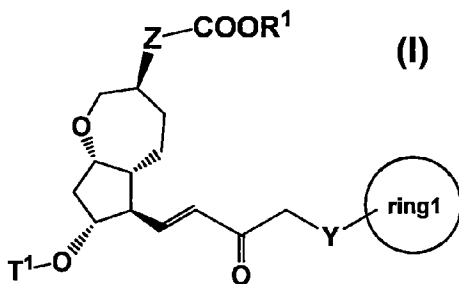
[0011] [化3]



[0012] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物を製造する方法であって、下記工程 ( i x ) ~ ( x ) :

工程 ( i x ) : 一般式 ( I )

[0013] [化4]



[0014] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物、またはその塩を用いて、不斉還元反応に付すことにより、前記 [ 1 ] 記載の一般式 (J) で示される化合物、またはその塩を製造する工程；

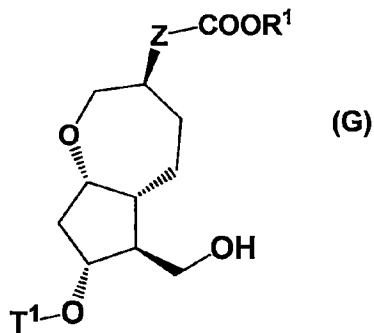
工程 ( x ) : 前記 [ 1 ] 記載の一般式 (J) で示される化合物、またはその塩を用いて、脱保護反応に付すことにより、一般式 (K) で示される化合物を製造する工程；

を含む製造方法、

[3] 前記[2]記載の一般式(1)で示される化合物、またはその塩を製造する方法であって、下記工程(vii)～(viii)：

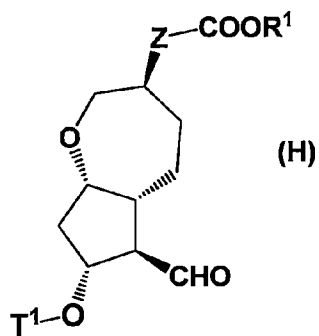
工程(vii)：一般式(G)

[0015] [化5]



[0016] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物、またはその塩を用いて、酸化反応に付すことにより、一般式(H)

[0017] [化6]

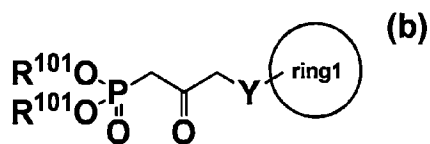


[0018] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を製造する工程；

工程(viii)：工程(vii)で得られた一般式(H)で示される化合物と、一般式(b)

[0019]

[化7]



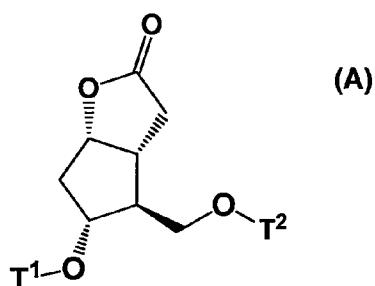
[0020] (式中、 $R^{101}$ はC 1～6アルキル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を用いて、有機溶媒中、または水中、もしくはその混合液中で、塩基の存在下、添加剤の存在または非存在下、反応に付すことにより、前記[2]記載の一般式(1)で示される化合物、またはその塩を製造する工程；

を含む製造方法、

[4] 前記[3]記載の一般式(G)で示される化合物、またはその塩を製造する方法であって、下記工程(i)～(vi)：

工程(i)：一般式(A)

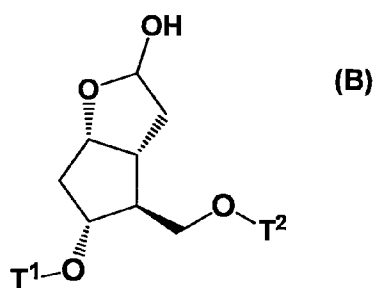
[0021] [化8]



[0022] (式中、 $T^2$ は(1) p-フェニルベンゾイル基、(2) メチル基、(3) トリチル基、(4) メトキシメチル基、(5) 1-エトキシエチル基、(6) メトキシエトキシメチル基、(7) ベンジルオキシメチル基、(8) トリメチルシリル基、(9) トリエチルシリル基、(10) テトラヒドロピラニル基、(11) t-ブチルジフェニルシリル基、(12) トリイソプロピルシリル基、(13) ベンジル基、(14) p-メトキシベンジル基、(15)

アセチル基、(16) ピバロイル基、(17) ベンゾイル基、(18) アリルオキシカルボニル基、(19) 2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、(20) t-ブトキシカルボニル基、(21) アリル基、または(22) トシル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物を還元反応に付すことによって、一般式 (B)

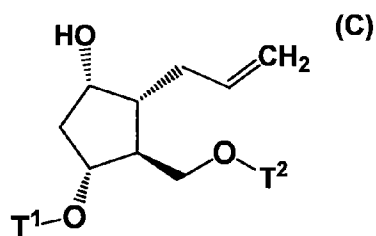
[0023] [化9]



[0024] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物、またはその塩を製造する工程；

工程 (i i) : 工程 (i) で得られた一般式 (B) で示される化合物、またはその塩を用いて、有機溶媒中、塩基の存在下、Wittig 試薬を用いて反応に付し、一般式 (C)

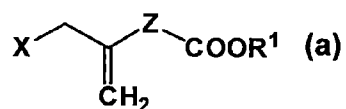
[0025] [化10]



[0026] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物、またはその塩を製造する工程；

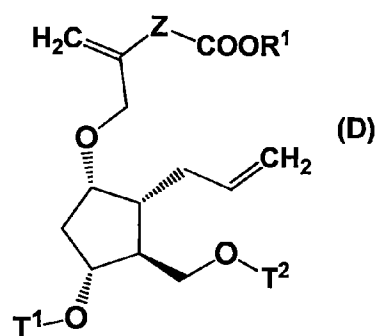
工程 (i i i) : 工程 (i i) で得られた一般式 (C) で示される化合物、またはその塩と、一般式 (a)

[0027] [化11]



[0028] (式中、Xはハロゲン原子、トシルオキシ (TsO) 基、またはメシルオキシ (MsO) 基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物を用いて、アルキル化反応に付し、一般式 (D)

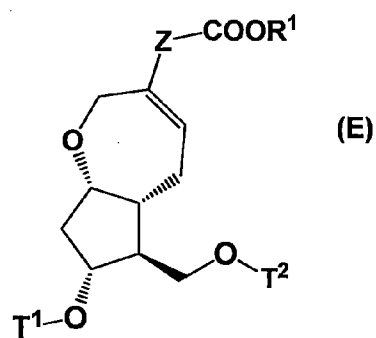
[0029] [化12]



[0030] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物を製造する工程；

工程 (iv) : 工程 (iii) で得られた一般式 (D) で示される化合物を用いて、メタセシス反応に付すことにより、一般式 (E)

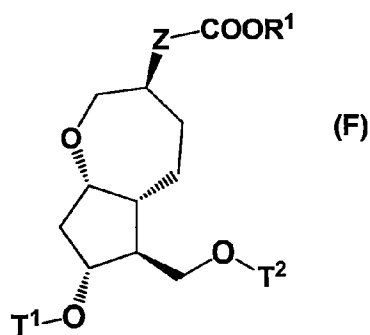
[0031] [化13]



[0032] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を製造する工程；

工程(v)：工程(i v)で得られた一般式(E)で示される化合物を用いて、不斉還元反応に付すことにより、一般式(F)

[0033] [化14]



[0034] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を製造する工程；

工程(v i)：工程(v)で得られた一般式(F)で示される化合物を用いて、脱保護反応に付すことにより、前記[3]記載の一般式(G)で示される化合物、またはその塩を製造する工程；

を含む製造方法、

[5] 前記[1]記載の一般式(K)で示される化合物を製造する方法であって、前記[4]記載の工程(i)～(v i)にしたがって、一般式(A)で示される化合物から、一般式(G)で示される化合物、またはその塩を製造し、前記[3]記載の工程(v i i)～(v i i i)にしたがって、一般式(G)で示される化合物、またはその塩から、一般式(I)で示される化合物、またはその塩を製造し、前記[2]記載の工程(i x)～(x)にしたがって、一般式(K)で示される化合物を製造することを含む製造方法、

[6] T¹がp-フェニルベンゾイル基である前記[1]～[5]のいずれか1つに記載の製造方法、

[7] T<sup>2</sup>がベンジル基である前記[4]～[6]のいずれか1つに記載の製造方法、

[8] 一般式(K)で示される化合物が、2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-7-ヒドロキシオクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル}ブタノアートである前記[1]、[2]、[5]、[6]および[7]のいずれか1つに記載の製造方法、

[9] (3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-ヒドロキシヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-5-イル 4-ビフェニルカルボキシラート、

[10] (1R, 2S, 3R, 4S)-3-アリル-2-[(ベンジルオキシ)メチル]-4-ヒドロキシシクロペンチル 4-ビフェニルカルボキシラート、

[11] 2-プロパニル 5-(ブロモメチル)-5-ヘキセノアート、

[12] (1R, 2S, 3R, 4S)-3-アリル-2-[(ベンジルオキシ)メチル]-4-{[2-メチレン-6-オキソ-6-(2-プロパニルオキシ)ヘキシル]オキシ}シクロペンチル 4-ビフェニルカルボキシラート、

[13] (5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]-3-[4-オキソ-4-(2-プロパニルオキシ)ブチル]-5, 5a, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-7-イル 4-ビフェニルカルボキシラート、

[14] (3S, 5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]-3-[4-オキソ-4-(2-プロパニルオキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-7-イル 4-ビフェニルカルボキシラート、

[15] (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E)-4-

(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-オキソ-1-ブテン-1-イル]  
-3-[4-オキソ-4-(2-プロパニルオキシ)ブチル]オクタヒドロ  
-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-7-イル 4-ビフェニルカルボ  
キシラート、および

[16] (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)  
-4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシ-1-ブテン-  
1-イル]-3-[4-オキソ-4-(2-プロパニルオキシ)ブチル]オ  
クタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-7-イル 4-ビフェ  
ニルカルボキシラート等に関する。

### 発明の効果

[0035] 本発明によれば、出発物質を変更し、メタセシス反応、不斉還元反応等に改良を加えることにより、総工程数を短縮させ、総反応収率が高く、安定的に本化合物を供給できることから、本発明は医薬品原薬である本化合物の工業生産性の観点から極めて有用な製造方法となる。

### 発明を実施するための形態

[0036] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0037] 本発明において、C1～6アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の直鎖状または分岐鎖状のC1～6アルキル基を意味する。

[0038] 本発明において、C1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の直鎖状または分岐鎖状のC1～4アルキル基を意味する。

[0039] 本発明において、C1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ等の直鎖状または分岐鎖状のC1～4アルコキシ基を意味する。

[0040] 本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

[0041] 本発明において、C 3～10の炭素環とは、C 3～10の単環または二環式炭素環、その一部または全部が飽和されていてもよい炭素環を意味し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、パーヒドロインダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン等が挙げられる。

[0042] 本発明において、C 3～7の炭素環とは、C 3～7の単環式炭素環、その一部または全部が飽和されていてもよい炭素環を意味し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン等が挙げられる。

[0043] 本発明において、3～10員のヘテロ環とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式複素環を意味し、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ペリリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒド

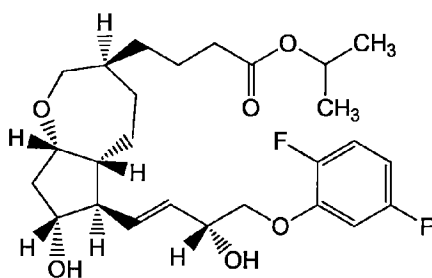
ロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロ  
ピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロア  
ゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン  
、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタ  
ン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロ  
ピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセ  
ピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン  
、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テト  
ラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒ  
ドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラ  
ヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テ  
トラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラ  
ヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒ  
ドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール  
（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、  
ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼ  
ピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキ  
サジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピ  
ン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリ  
ジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン  
、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピ  
ン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジ  
アゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキ  
サチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、インドール  
、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベン  
ゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、  
キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、  
ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ピロロピリジン、

ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾールが挙げられる。

[0044] 本発明において、Aにおける硫黄原子は、 $-S-$ のほかに、酸化されている硫黄原子、すなわち $-SO-$ または $-SO_2-$ を包含する。

[0045] 本発明において、本化合物とは、下記式

[0046] [化15]

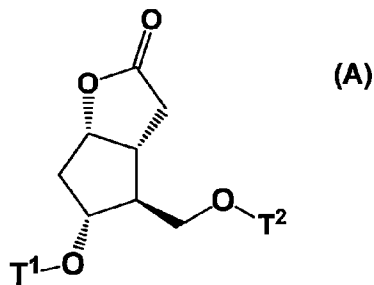


[0047] で示される化合物、2-プロパニル 4- { (3S, 5aR, 6R, 7R,

8 a S) - 6 - [ ( 1 E , 3 R ) - 4 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ )  
- 3 - ヒドロキシ - 1 - ブテン - 1 - イル ] - 7 - ヒドロキシオクタヒドロ  
- 2 H - シクロペンタ [ b ] オキセピン - 3 - イル } ブタノアートを意味す  
る。

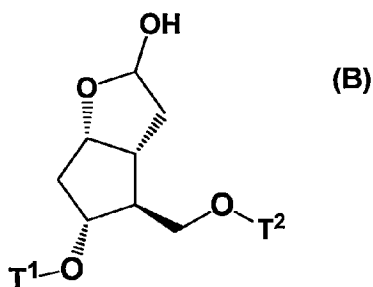
本発明において、工程 ( i ) とは、一般式 ( A )

[0048] [化16]



[0049] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物を還元  
反応に付すことによって、一般式 ( B )

[0050] [化17]



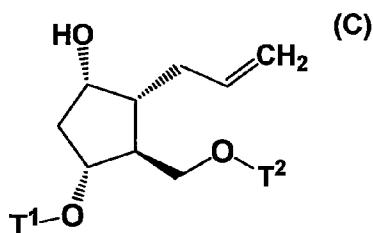
[0051] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物、また  
はその塩を製造する工程を意味する。

[0052] 工程 ( i ) における還元反応は、例えば、有機溶媒 (例えば、トルエン、  
エタノール、テトラヒドロフラン、ヘキサン、塩化メチレン等) 中、還元剤  
(例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム ( D I B A L ) 、水素化アルミ  
ニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム等) を用いて、 $-78 \sim 80^{\circ}\text{C}$  で

行われる。ここで、有機溶媒として好ましくは、テトラヒドロフランが挙げられ、還元剤として好ましくはD I B A Lが挙げられる。

[0053] 本発明において、工程（i i）とは、工程（i）で得られた一般式（B）で示される化合物、またはその塩を用いて、有機溶媒中、塩基の存在下、W i t t i g 試薬を用いて反応に付し、一般式（C）

[0054] [化18]



[0055] （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物、またはその塩を製造する工程を意味する。

[0056] 工程（i i）における有機溶媒としては、例えば、無水トルエン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等が挙げられ、テトラヒドロフランが好ましい。

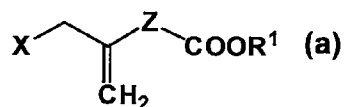
工程（i i）における塩基としては、例えば、リチウムヘキサメチルジシラザン（L H M D S）、リチウムジイソプロピルアミド（L D A）、ブチルリチウム、t e r t－ブトキシカリウム、水素化ナトリウム等が挙げられ、t e r t－ブトキシカリウムが好ましい。

工程（i i）におけるW i t t i g 試薬としては、例えば、臭化メチルトリフェニルホスホニウム等が挙げられる。

本発明において、工程（i i i）とは、工程（i i）で得られた一般式（C）で示される化合物、またはその塩と、一般式（a）

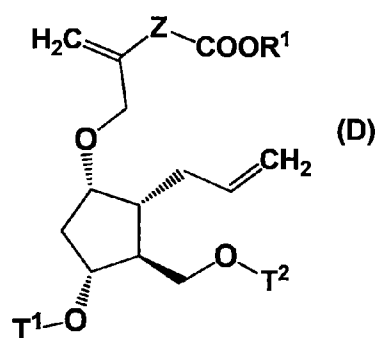
[0057]

[化19]



[0058] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を用いて、アルキル化反応に付し、一般式(D)

[0059] [化20]



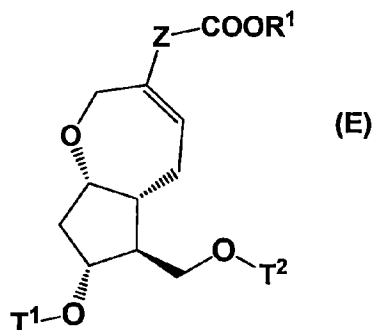
[0060] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を製造する工程を意味する。

[0061] 工程(iii)におけるアルキル化反応は公知であり、例えば、一般式(C)で示される化合物、またはその塩と、一般式(a)で示される化合物を用いて、有機溶媒(例えば、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU)、N-メチルピロリドン(NMP)、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ジメチルホルムアミド等)中、塩基(例えば、tert-ブトキシナトリウム、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、ナトリウムヘキサメチルジシラザン等)を用いて、-78~80℃で行われる。ここで、有機溶媒として好ましくは、DMPUが挙げられ、塩基として好ましくはtert-ブトキシナトリウムが挙げられる。

[0062] 本発明において、工程(iv)とは、工程(iii)で得られた一般式(

D) で示される化合物を用いて、メタセシス反応に付すことにより、一般式 (E)

[0063] [化21]



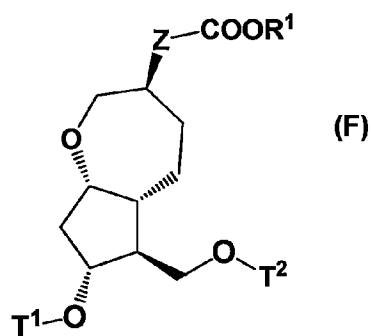
[0064] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物を製造する工程を意味する。

[0065] 工程 (i v) におけるメタセシス反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (例えば、トルエン、塩化メチレン、ジクロロエタン等) 中、メタセシス触媒 (例えば、2, 6-ジイソプロピルフェニルイミドネオフィリデンモルビデニウム (VI) ビス (tert-ブトキシド)、2, 6-ジイソプロピルフェニルイミドネオフィリデンモルビデニウム (VI) ビス (ヘキサフルオロtert-ブトキシド)、ユミコアM2 (商品名) 等) を用いて、20~110℃の温度で行なわれる。ここで、有機溶媒として好ましくは、トルエンが挙げられ、メタセシス触媒として好ましくは、ユミコアM2が挙げられる。

[0066] 本発明において、工程 (v) とは、工程 (i v) で得られた一般式 (E) で示される化合物を用いて、不斉還元反応に付すことにより、一般式 (F)

[0067]

[化22]



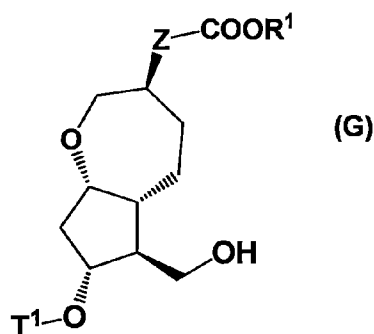
[0068] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を製造する工程を意味する。

[0069] 工程(v)における不斉還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、メタノール等)中、イリジウム触媒(例えば、ビス(シクロオクタジエン)イリジウム(I)(テトラキス-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ボラート)等)および配位子(例えば、(S,S)-(4,5-ジヒドロ-4-イソプロピル-2-オキサゾリル)-2-[ジ(1-ナフチル)ホスフィノ]フェロセン等)を用いて、20~80℃の温度で行なわれる。ここで、有機溶媒として好ましくは、塩化メチレンが挙げられ、イリジウム触媒と配位子の組み合わせとして好ましくは、テトラキス-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ボラート)および(S,S)-(4,5-ジヒドロ-4-イソプロピル-2-オキサゾリル)-2-[ジ(1-ナフチル)ホスフィノ]フェロセンの組み合わせが挙げられる。

[0070] 本発明において、工程(vi)とは、工程(v)で得られた一般式(F)で示される化合物を用いて、脱保護反応に付すことにより、一般式(G)

[0071]

[化23]



[0072] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物、またはその塩を製造する工程を意味する。

[0073] 工程(v i)における水酸基の脱保護反応は公知であり、例えば、

- (1) 塩基性条件下における脱保護反応、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

[0074] これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 塩基性条件下における脱保護反応は、例えば、有機溶媒(メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)、アルカリ金属のアルコキシド(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムイソプロポキシド等)、または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0~80℃の温度で行なわれる。

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(酢酸

、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等)、または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素/酢酸等)中、0~100℃の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(例えば、エーテル系(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(例えば、ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(例えば、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(例えば、アセトニトリル等)、アミド系(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

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

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

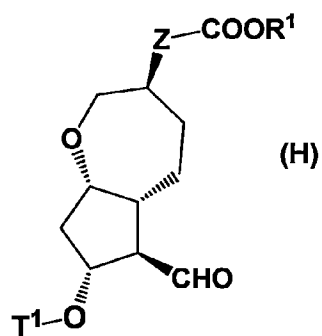
ニルホスフィンパラジウム (0)、二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、酢酸パラジウム (II)、塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 等) を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

[0075] 工程 (v i) において、T<sup>2</sup>がベンジル基のとき、溶媒として酢酸イソプロピル、触媒としてパラジウム-炭素を用い、加圧下の水素雰囲気下における脱保護反応が好ましい。

また、上記以外にも、例えばT. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

[0076] 本発明において、工程 (v i i) とは、工程 (v i) で得られた一般式 (G) で示される化合物、またはその塩を用いて、酸化反応に付すことにより、一般式 (H)

[0077] [化24]



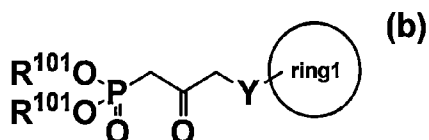
[0078] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物を製造する工程を意味する。

[0079] 工程 (v i i) における酸化反応は公知であり、例えば、溶媒 (例えば、有機溶媒 (例えば、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等)、水またはそれらの2以上の混合溶媒等) 中、活性化剤 (例えば、ジイミド化合物 (例えば、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等) および酸 (例えば、ジクロロ酢酸、トリ

フルオロ酢酸、酢酸等)の組み合わせ、または三酸化硫黄ピリジン錯体、塩化オキサリル等)および酸化剤(例えば、ジメチルスルホキシド等)の組み合わせ、または活性化剤(例えば、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシラジカル、2-ヒドロキシ-2-アザアダマンタン等)および酸化剤(例えば、次亜塩素酸ナトリウム水溶液、トリクロロイソシアヌル酸等)の組み合わせ等の存在下、アルコール化合物と-78~80℃で反応させることにより行なわれる。ここで、工程(vii)における酸化反応としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩とジクロロ酢酸の組み合わせに、酸化剤としてジメチルスルホキシドを組み合わせ使用することが好ましい。

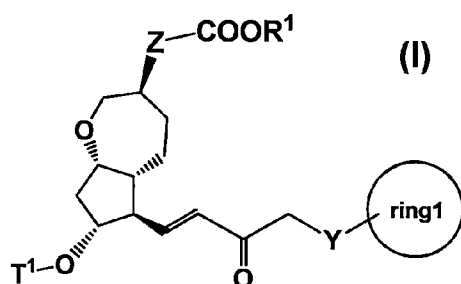
[0080] 本発明において、工程(viii)とは、工程(vii)で得られた一般式(H)で示される化合物と、一般式(b)

[0081] [化25]



[0082] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を用いて、有機溶媒中、または水中、もしくはその混合液中で、塩基の存在下、添加剤の存在または非存在下、反応に付すことにより、一般式(I)

[0083] [化26]



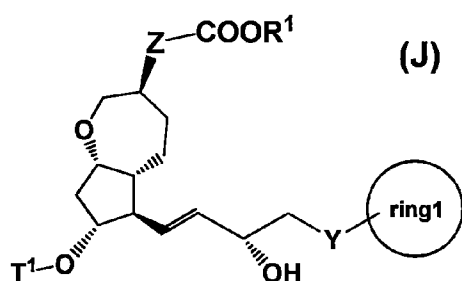
[0084] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物、またはその塩を製造する工程を意味する。

[0085] 工程(v i i i)における有機溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン(T H F)、ジメチルホルムアミド(D M F)、ジメトキシエタン(D M E)、ジオキサン、アセトニトリル、エタノール、塩化メチレン、イソプロパノール等が挙げられる。工程(v i i i)において、有機溶媒と水の混合液が好ましく、テトラヒドロフラン、イソプロパノールおよび水の混合液がより好ましい。

[0086] 工程(v i i i)における塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、t e r t -ブトキシカリウム、炭酸カリウム、三級アミン(例えば、トリエチルアミン等)等が挙げられ、トリエチルアミンおよびその添加剤として塩化リチウムの組み合わせが好ましい。

[0087] 本発明において、工程(i x)とは、工程(v i i i)で得られた一般式(I)で示される化合物、またはその塩を用いて、不斉還元反応に付すことにより、一般式(J)

[0088] [化27]



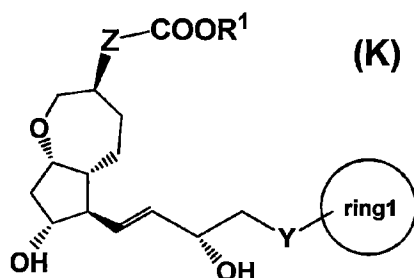
[0089] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物、またはその塩を製造する工程を意味する。

[0090] 工程(i x)における不斉還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、T H F、D M E、トルエン、塩化メチレン、ジエチルエーテル、ジオキサン等)中、不斉還元剤(例えば、クロロビス(2, 6, 6-トリメチル

ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ボラン等)、または不斉補助剤と還元剤の組み合わせ ((R) - 2-メチル-CBS-オキサザボロリジンと水素化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体またはボランジメチルスルフィド錯体、(S) - (-) -ビナフトールと水素化アルミニウムリチウム等) を用いて、-100~50℃の温度で行なわれる。ここで、有機溶媒としては、トルエンが好ましく、不斉還元剤として、クロロビス(2, 6, 6-トリメチルビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ボランが好ましい。

[0091] 本発明において、工程(x)とは、工程(ix)で得られた一般式(J)で示される化合物、またはその塩を用いて、脱保護反応に付すことにより、一般式(K)

[0092] [化28]



[0093] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を製造する工程を意味する。

[0094] 工程(x)における水酸基の脱保護反応は公知であり、工程(vi)に記載と同様に脱保護反応を行うことができる。

[0095] 工程(x)において、T<sup>1</sup>がp-フェニルベンゾイル基のとき、アルカリ金属のアルコキシドとしてリチウムイソプロポキシド、有機溶媒としてTHF、イソプロパノールを用いた塩基性条件下における脱保護反応が好ましい。

[0096] 本発明の製造方法とは、上記した工程(i)~(x)のうち、一つまたは連続する二つ以上の工程を実施することにより、本化合物またはその任意の製造中間体化合物を製造するあらゆる方法を包含するが、特に以下の製造方法を含むものとする。

(1) 上記の一般式 (A) で示される化合物を用いて、上記の工程 (i) → 工程 (i i) → 工程 (i i i) → 工程 (i v) → 工程 (v) → 工程 (v i) を順に実施することにより、一般式 (G) で示される化合物、またはその塩を製造する方法。

(2) 上記の一般式 (G) で示される化合物、またはその塩を用いて、上記の工程 (v i i) → 工程 (v i i i) を順に実施することにより、一般式 (I) で示される化合物、またはその塩を製造する方法。

(3) 上記の一般式 (I) で示される化合物、またはその塩を用いて、上記の工程 (i x) → 工程 (x) を順に実施することにより、本化合物を含む一般式 (K) で示される化合物を製造する方法。

(4) 上記の一般式 (A) で示される化合物を用いて、上記の工程 (i) ~ (x) を順に実施することにより、本化合物を含む一般式 (K) で示される化合物を製造する方法。

[0097] ここで、一般式 (B)、(C)、(G)、(I) および (J) で示される任意の製造中間体化合物は、必要に応じて、常法にしたがって塩に変換してもよい。

[0098] 本発明において、出発原料として用いる一般式 (A) で示される化合物、一般式 (a) または一般式 (b) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

[0099] 本発明において、 $T^1$ としては、*p*-フェニルベンゾイル基が好ましい。

本発明において、 $T^2$ としては、ベンジル基が好ましい。

本発明において、 $T^1$ と $T^2$ は異なる保護基であることが好ましい。

本発明において、*ring 1*としては、C 3 ~ 7 の炭素環が好ましく、ベンゼン、またはシクロヘキサン環がより好ましい。ここで、*ring 1*の置換基としては、C 1 ~ 4 アルキル基、C 1 ~ 4 アルコキシ基、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ またはハロゲン原子が好ましく、C 1 ~ 4 アルキル基、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ またはハロゲン原子がより好ましい。

本発明において、各工程で製造できる中間体はいずれも好ましく、一般式

(B) で示される化合物、一般式 (C) で示される化合物、一般式 (a) で示される化合物、一般式 (D) で示される化合物、一般式 (E) で示される化合物、一般式 (F) で示される化合物、一般式 (I) で示される化合物、一般式 (J) で示される化合物がより好ましい。一般式 (B) で示される化合物としては、(3 a R, 4 S, 5 R, 6 a S) - 4 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 2 - ヒドロキシヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] フラン - 5 - イル 4 - ビフェニルカルボキシラートが好ましい。一般式 (C) で示される化合物としては、(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 3 - アリル - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 4 - ヒドロキシシクロペンチル 4 - ビフェニルカルボキシラートが好ましい。一般式 (a) で示される化合物としては、2 - プロパニル 5 - (ブロモメチル) - 5 - ヘキセノアートが好ましい。一般式 (D) で示される化合物としては、(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 3 - アリル - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 4 - {[2 - メチレン - 6 - オキソ - 6 - (2 - プロパニルオキシ) ヘキシル] オキシ} シクロペンチル 4 - ビフェニルカルボキシラートが好ましい。一般式 (E) で示される化合物としては、(5 a R, 6 S, 7 R, 8 a S) - 6 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 3 - [4 - オキソ - 4 - (2 - プロパニルオキシ) ブチル] - 5, 5 a, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 7 - イル 4 - ビフェニルカルボキシラートが好ましい。一般式 (F) で示される化合物としては、(3 S, 5 a R, 6 S, 7 R, 8 a S) - 6 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 3 - [4 - オキソ - 4 - (2 - プロパニルオキシ) ブチル] オクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 7 - イル 4 - ビフェニルカルボキシラートが好ましい。一般式 (I) で示される化合物としては、(3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E) - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - オキソ - 1 - プテン - 1 - イル] - 3 - [4 - オキソ - 4 - (2 - プロパニルオキシ) ブチル] オクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 7 - イル 4 - ビフェニルカルボキシラートが好ましい。一般式 (J) で示される

化合物としては、(3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [ (1 E, 3 R) - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ブテン - 1 - イル] - 3 - [4 - オキソ - 4 - (2 - プロパニルオキシ) ブチル] オクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 7 - イル 4 - ビフェニルカルボキシラートが好ましい。また、一般式 (K) で示される化合物としては、2 - プロパニル 4 - { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [ (1 E, 3 R) - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ブテン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシオクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 3 - イル } ブタノアートが好ましい。

[0100] 本発明の製造方法は、上記した本化合物に限定されることなく、例えば、特許文献 1 に記載の実施例にも適用することができる。例えば、特許文献 1 に記載の実施例 16 (1) ~ 16 (4)、実施例 16 (9) ~ 16 (42)、実施例 18 (1) ~ 18 (4)、実施例 28、実施例 28 (1) ~ 28 (17)、実施例 31、実施例 40、実施例 46、実施例 48 (1) ~ 48 (2)、および実施例 97 は、本発明の一般式 (K) で示される化合物に含まれることから、当業者にとって明らかなように、当該化合物群についても本発明の製造方法を適用することができる。

[0101] 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号：

[0102] [化29]



[0103] は紙面の向こう側（すなわち  $\alpha$  - 配置）に結合していることを表し、記号：

[0104] [化30]



[0105] は紙面の手前側（すなわち  $\beta$  - 配置）に結合していることを表し、

記号

[0106] [化31]



[0107] は  $\alpha$  配置、 $\beta$  配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを表す。

[0108] 本発明において、塩としては、薬学的に許容される塩が好ましい。薬学的に許容される塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等が挙げられる。

## 実施例

[0109] 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0110] クロマトグラフィーによる分離の箇所および TLC に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。

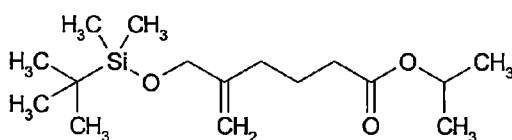
NMR データは特に記載しない限り、 $^1\text{H}$ -NMR のデータである。

NMR の箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

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

[0111] 実施例 1 : 2-プロパニル 5-( { [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) -5-ヘキセノアート

[0112] [化32]



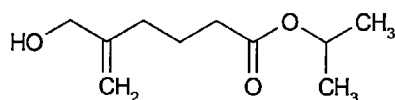
[0113] 亜鉛粉末（131 g）をジメチルアセトアミド（934 g）に懸濁し、ヨウ素（28.3 g）を加え、室温で攪拌した。70℃に加熱し、4-ブromo酪酸イソプロピル（234 g）（ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（The Journal of Organic Chemistry）、第70巻、1227-1236ページ、2005年参照）を加えてジメチルアセトアミド（51 g）で洗いこんだ。2時間攪拌後、室温まで冷却し、〔（2-ブromo-2-プロペン-1-イル）オキシ〕（ジメチル）（2-メチル-2-プロパニル）シラン（168 g）（オーガニック・レターズ（Organic Letters）、第18巻、1904-1907ページ、2016年参照）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（4.7 g）を加えてジメチルアセトアミド（51 g）で洗いこんだ。50℃で12時間攪拌後、塩化アンモニウム（115 g）と水（504 g）の混合物に上記の反応液を加えた。不溶物をセライトろ過し、残さを酢酸イソプロピル（252 g）で洗浄した。ろ液をメチルト-tert-ブチルエーテル（以下、MTBEと略記）（65 g）で抽出し、有機層に酢酸イソプロピル（126 g）を加えて水（128 g）で2回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（218 g）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.06-5.04、5.04-4.96、4.83、4.06、2.28、2.07-2.02、1.82-1.72、1.23、0.91、0.07。

[0114] 実施例 2 : 2-プロパニル 5-(ヒドロキシメチル)-5-ヘキセノアート

[0115] [化33]



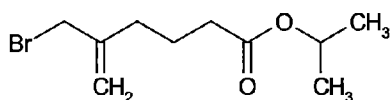
[0116] 実施例 1 で製造した化合物 (217 g) をイソプロパノール (282 g) に溶解し、2 M 塩酸 (36 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水 (130 g)、炭酸水素ナトリウム (7 g)、MTBE (65 g)、ヘプタン (65 g) を加えて分液した。有機層を水 (130 g)、18% 食塩水 (120 g) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液の溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (71.8 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.06-5.04、5.04-4.94、4.90-4.88、4.09、2.30、2.11、1.80、1.53、1.23。

[0117] 実施例 3 : 2-プロパニル 5-(ブロモメチル)-5-ヘキセノアート

[0118] [化34]



[0119] 実施例 2 で製造した化合物 (20 g)、トリエチルアミン (13 g) をトルエン (160 g) に溶解し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (12.

9 g) を滴下した。30 分間攪拌後、水 (50 g) を加えて分液し、有機層を水 (50 g)、18% 食塩水 (25 g) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過して 2-プロパニル 5- { [ (メチルスルホニル) オキシ] メチル} -5-ヘキセノアートを含むろ液を得た。そのろ液に臭化リチウム (11.2 g) を加え、室温で 15 時間攪拌した。水 (50 g) を加えて分液し、有機層を水 (30 g)、18% 食塩水 (25 g) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液の溶媒を留去し、残さを減圧蒸留によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (18.7 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.19、5.05-4.97、3.96、2.33-2.23、1.86-1.75、1.24。

[0120] 実施例 A : 2, 2-ビス (ヒドロキシメチル) シクロペンタン-1-オン

シクロペンタノン (50 g) (CAS 登録番号 : 120-92-3) を反応容器に入れ、内温を 5℃ 以下に冷却し、炭酸カリウム (12.2 g) を加えた。続いて同温度でホルマリン (28% 溶液) (119.7 g) を 1 時間以上かけて滴下し、2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (250 mL) で 3 回抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (21.9 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.27-4.19、2.71-2.59、1.92-1.83、1.83-1.71。

[0121] 実施例 B : (2-オキソシクロペンタン-1, 1-ジイル) ビス (メチレン) ジメタンスルホナート

酢酸エチル (110 mL) と実施例 A で製造した化合物 (21.9 g) を反応容器に入れ、内温を 10℃ 以下に冷却し、トリエチルアミン (33.4 g) を添加した。続いて同温度で塩化メタンスルホニル (37.8 g) を 1 時間かけて滴下し、30 分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム (2.2 g) の水 (66 mL) 溶液を入れ、酢酸エチル (110 mL) で抽出した。得られた有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、

以下の物性値を有する標題化合物（39.1 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.24, 4.21, 3.93, 3.39, 2.20, 2.09-1.99。

[0122] 実施例C: 2, 2-ビス（ブロモメチル）シクロペンタン-1-オン

メチルエチルケトン（196 mL）と実施例Bで製造した化合物（39.1 g）を反応容器に入れ、続いて臭化リチウム（45.8 g）を加え、内温80～90℃に昇温し5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水（156 mL）で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（29.3 g）を得た。

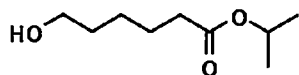
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.51, 3.47, 2.38, 2.27, 2.04。

[0123] 実施例3-1: 2-プロパニル 5-（ブロモメチル）-5-ヘキセノアート

イソプロピルアルコール（146 mL）と実施例Cで製造した化合物（29.2 g）を反応容器に入れ、内温を10℃以下に冷却した。続いて *tert*-ブトキシカリウム（30.3 g）のイソプロピルアルコール（292 mL）溶液を1時間かけて滴下した。同温度で30分攪拌し、酢酸（13.0 g）を滴下し、トルエン（204 mL）で希釈した。反応液を水（146 mL）、炭酸水素ナトリウム（18.1 g）の水（146 mL）溶液で洗浄し、続いて水（146 mL）で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残さを減圧蒸留し、標題化合物（25.0 g）を得た。

[0124] 実施例D: 2-プロパニル 6-ヒドロキシヘキサノアート

[0125] [化35]



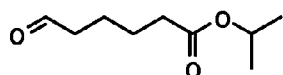
[0126] イソプロピルアルコール（150 mL）を反応容器に入れ、内温を10℃以下に冷却し、硫酸（0.26 g）を加えた。続いて同温度でε-カプロラクトン（30 g）（CAS登録番号：502-44-3）のイソプロピルア

ルコール（１５０ｍＬ）溶液を１時間３０分かけて滴下した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）を加え、減圧下濃縮した。得られた残さを減圧蒸留し、以下の物性値を有する標題化合物（２６．３ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  5.01、3.63、2.29、1.70–1.52、1.45–1.35、1.23。

[0127] 実施例E : ２－プロパニル ６－オキソヘキサノアート

[0128] [化36]



[0129] ジクロロメタン（２５ｍＬ）、水（２５ｍＬ）と実施例Dで製造した化合物（５．０ｇ）を反応容器に入れ内温５℃以下に冷却した。続いて臭素カリウム（４５．３ｍｇ）、炭酸水素ナトリウム（１．２ｇ）と２，２，６，６－テトラメチルピペリジン １－オキシル（３４５．１ｍｇ）を加えた。同温で次亜塩素酸ナトリウム水溶液（有効塩素４．８％）（１５３．６ｇ）を３０分かけて滴下した。反応液の有機層を分取し、水層をジクロロメタン（５０ｍＬ）で２回抽出した。得られた有機層を合わせ水（５０ｍＬ）で洗浄し減圧下濃縮した。得られた残さを減圧蒸留し、以下の物性値を有する標題化合物（２．５ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9.78、5.01、2.54–2.40、2.34–2.24、2.30、1.67、1.23。

[0130] 実施例2－1 : ２－プロパニル ５－（ヒドロキシメチル）－５－ヘキセノアート

イソプロピルアルコール（２ｍＬ）、実施例Eで製造した化合物（１．０ｇ）、ホルマリン（３７％溶液）（０．４７ｇ）とジエチルアミン塩酸塩（６３ｍｇ）を反応容器に入れ、内温を５０℃まで昇温し１時間攪拌した。同温でジエチルアミン塩酸塩（５７３ｍｇ）を加え４時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し水（１０ｍＬ）を入れ、MTBE（１０ｍＬ）で２回抽出し

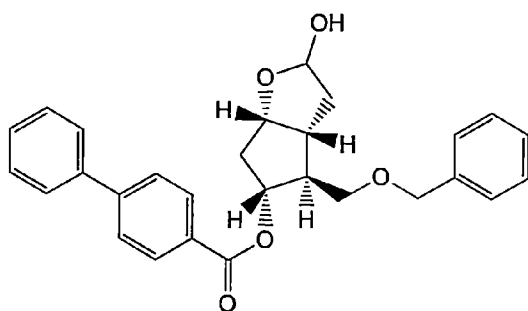
た。得られた有機層を水（10 mL）で洗浄し、減圧下濃縮して2-プロパニル 5-ホルミル-5-ヘキセノアートを含む残さを得た。その残さにTHF（1 mL）を加え、内温5℃以下に冷却した。同温で水素化ホウ素ナトリウム（219.4 mg）を加え、メタノール（1 mL）を滴下した。同温で30分撹拌した後、水（5 mL）を加え、酢酸エチル（5 mL）で3回抽出した。有機層を合わせ減圧下濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、標題化合物（368.1 mg）を得た。

[0131] 実施例3-2：2-プロパニル 5-（ブロモメチル）-5-ヘキセノアート

実施例2で製造した化合物の代わりに実施例2-1で製造した化合物を用いて、実施例3と同様の目的の操作に付すことにより、標題化合物を得た。

[0132] 実施例4：（3aR, 4S, 5R, 6aS）-4-〔（ベンジルオキシ）メチル〕-2-ヒドロキシヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ〔b〕フラン-5-イル 4-ビフェニルカルボキシラート

[0133] [化37]



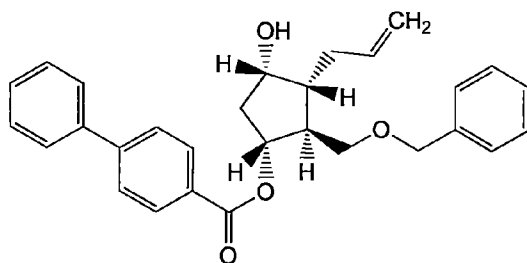
[0134] （3aR, 4S, 5R, 6aS）-4-〔（ベンジルオキシ）メチル〕-2-ヒドロキシヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ〔b〕フラン-5-イル 4-フェニルベンゾアート（70.0 g）（CAS登録番号：31752-98-4）（Shanghai Julong Pharmaceutical R&D Co. Ltd.）のTHF（350 mL）溶液を-65℃に冷却し、1M水素化イソブチルアルミニウム-ト

ルエン溶液（１９０ｍＬ）を－５５℃以下に加え、ＴＨＦ（３５ｍＬ）で洗い込んだ。－６５℃で１時間攪拌した。別の反応容器で酒石酸カリウムナトリウム四水和物（１７８ｇ）を水（２８０ｍＬ）に溶解させ、酢酸エチル（３５０ｍＬ）を加えた。上記反応混合物を４０℃以下に加え、ＴＨＦ（３５ｍＬ）で洗い込んだ。３０℃で１時間攪拌後、分液した。有機層を２０％食塩水（１４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液の溶媒を留去し、残さを酢酸エチル（２１０ｍＬ）とヘプタン（２１０ｍＬ）の混液に懸濁させ、室温で３０分間攪拌した。得られた結晶をろ取し、酢酸エチル（７０ｍＬ）とヘプタン（７０ｍＬ）の混液で洗浄した。５０℃で減圧乾燥することで、下記物性値を有する標題化合物（６３．７ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.05, 7.65–7.60, 7.49–7.45, 7.41–7.38, 7.32–7.24, 5.72, 5.33, 4.80, 4.52, 3.52, 2.78, 2.55, 2.48, 2.35, 2.24, 2.16–2.06。

[0135] 実施例 5 : (1 R, 2 S, 3 R, 4 S) – 3 – アリル – 2 – [ (ベンジルオキシ) メチル ] – 4 – ヒドロキシシクロペンチル 4 – ビフェニルカルボキシレート

[0136] [化38]



[0137] *tert*-ブトキシカリウム（１６．３ｇ）のＴＨＦ（５５０ｍＬ）溶液に臭化メチルトリフェニルホスホニウム（６３．９ｇ）を加えてＴＨＦ（６１ｍＬ）で洗い込んだ。実施例４で製造した化合物（６１．４ｇ）のＴＨＦ（３７０ｍＬ）溶液を－１５℃以下に加えて１時間攪拌した。別の反応容器

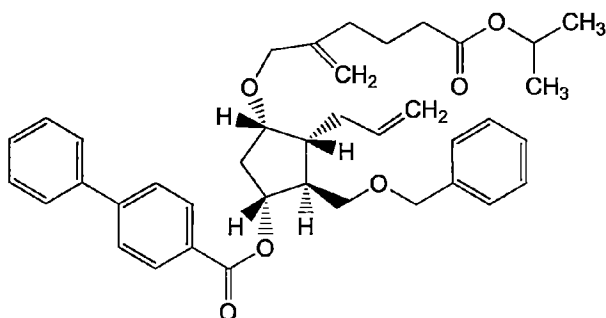
に0.5 M塩酸（250 mL）と酢酸エチル（210 mL）を入れ、上記反応混合物を30℃以下で加えて酢酸エチル（31 mL）で洗い込んだ。分液し、有機層を5%重曹水（250 mL）と20%食塩水（120 mL）で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液の溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝8：1）によって精製した。得られた固体にメタノール（490 mL）を加えて40℃で15分間攪拌した。ろ過し、40℃のメタノール（430 mL）でかけ洗いした。ろ液を室温に冷却後、水（61 mL）を加えた。種晶を加えて結晶を析出させ、水（550 mL）を加えて室温で1時間熟成した。得られた結晶をろ取し、メタノール（180 mL）と水（120 mL）の混液で洗浄した。60℃で減圧乾燥することで、下記物性値を有する標題化合物（57.1 g）を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.50（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 8.09, 7.68-7.60, 7.48-7.44, 7.42-7.37, 7.35-7.24, 5.89, 5.41, 5.13, 5.03, 4.58, 4.50, 4.29, 3.75, 3.56, 2.42-2.26, 2.02-1.93, 1.69。

[0138] 実施例6：（1R, 2S, 3R, 4S）-3-アリル-2-〔（ベンジルオキシ）メチル〕-4-〔〔2-メチレン-6-オキソ-6-（2-プロパニルオキシ）ヘキシル〕オキシ〕シクロペンチル 4-ビフェニルカルボキシラート

[0139] [化39]



[0140] 実施例5で製造した化合物（70.0g）の1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン（以下、DMPUと略記）（280mL）溶液に、実施例3（ここで実施例3-1または実施例3-2で製造した化合物を用いてもよい）で製造した化合物（78.8g）を加えてDMPU（70mL）で洗い込んだ。-25℃に冷却し、tert-ブトキシナトリウム（38.0g）のDMPU（280mL）溶液を加えて1時間攪拌した。別の反応容器に1M塩酸（350mL）とMTBE（560mL）を入れ、上記反応混合物を30℃以下で加えてMTBE（70mL）で洗い込んだ。分液し、水層をMTBE（350mL）で再抽出した。有機層をあわせてMTBE（70mL）で洗い込み、5%重曹水（140mL）と20%食塩水（140mL）で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液の溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝20：1）によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（91.4g）を得た。

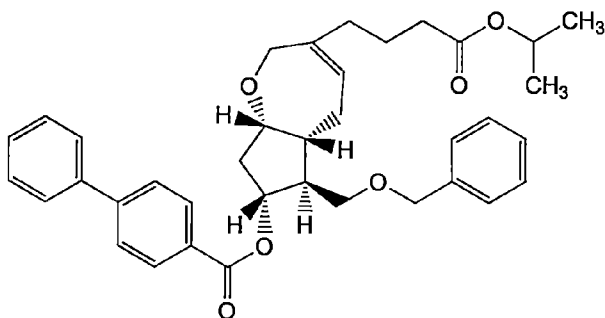
TLC：R<sub>f</sub> 0.47（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）；

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 8.09, 7.65-7.61, 7.48-7.37, 7.31-7.25, 5.84, 5.40, 5.10-4.87, 4.58, 4.49, 3.96, 3.88, 3.78-3.70, 3.56, 2.46, 2.35, 2.26-1.97, 1.76, 1.19。

[0141] 実施例7：(5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-[(ベンジルオキシ)メチル]-3-[4-オキソ-4-(2-プロパニルオキシ)ブチル]-5,5a,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-7-イル 4-ビフェニルカルボキシラート

[0142]

[化40]



[0143] 実施例6で製造した化合物（66.0 g）のトルエン（450 mL）溶液にユミコアM2（商品名）（513 mg）（CAS登録番号：536724-67-1）を加えてトルエン（13 mL）で洗い込んだ。80℃で加熱して1時間攪拌後、溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝20：1→10：1）によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（53.6 g）を得た。

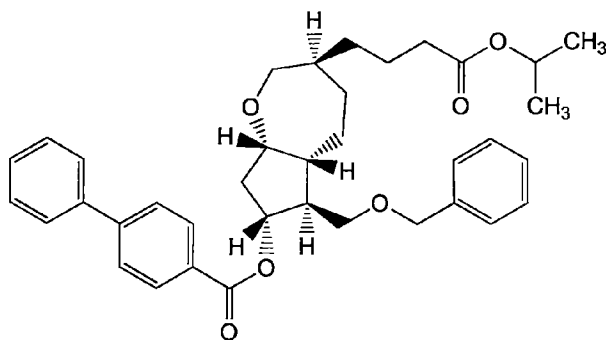
TLC：R<sub>f</sub> 0.57（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>）：δ 8.08, 7.65–7.61, 7.49–7.37, 7.28–7.20, 5.50, 5.19, 5.01, 4.50, 4.38, 4.15–4.02, 3.52, 2.75–2.63, 2.37, 2.26, 2.20, 2.04, 1.92–1.83, 1.74–1.66, 1.23。

[0144] 実施例8：（3S, 5aR, 6S, 7R, 8aS）-6-〔（ベンジルオキシ）メチル〕-3-〔4-オキソ-4-（2-プロパニルオキシ）ブチル〕オクタヒドロ-2H-シクロペンタ〔b〕オキセピン-7-イル 4-ビフェニルカルボキシラート

[0145]

[化41]



[0146] ビス(シクロオクタジエン)イリジウム(Ⅰ)(テトラキス-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ボラート)(3.37 g)(CAS登録番号: 666826-16-0)と(S, S)-(4, 5-ジヒドロ-4-イソプロピル-2-オキサゾリル)-2-[ジ(1-ナフチル)ホスフィノ]フェロセン(1.77 g)(CAS登録番号: 950201-43-1)を塩化メチレン(410 mL)に溶解させ、室温で30分間攪拌した。実施例7で製造した化合物(51.4 g)の塩化メチレン(51 mL)溶液を室温に加え、塩化メチレン(51 mL)で洗い込んだ。5気圧の水素加圧下、室温で3時間攪拌後、溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン: 酢酸エチル=9:1)によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(50.1 g)を得た。

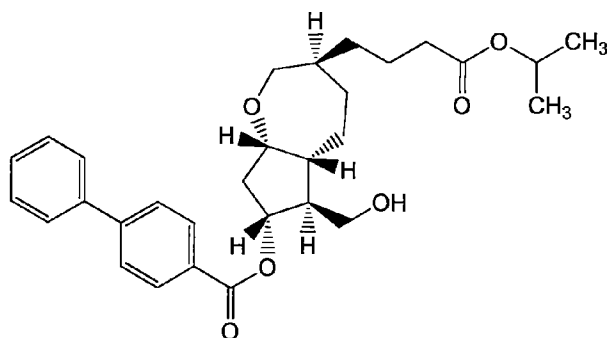
TLC: R<sub>f</sub> 0.57 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.07, 7.65-7.61, 7.49-7.38, 7.24-7.21, 5.17, 5.00, 4.49, 4.10-3.99, 3.53, 2.97, 2.69, 2.25, 2.16, 2.04, 1.98-1.76, 1.73-1.59, 1.23, 1.19-1.03。

[0147] 実施例9: (3S, 5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-(ヒドロキシメチル)-3-[4-オキソ-4-(2-プロパニルオキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-7-イル 4-ビフェニルカルボキシラート

[0148]

[化42]



[0149] 実施例8で製造した化合物（14.7 g）の酢酸イソプロピル（74 mL）溶液に20%水酸化パラジウム－炭素（含水率50%、1.47 g）を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をろ過し、酢酸イソプロピル（15 mL）で洗浄した。ろ液の溶媒を留去し、得られた残さに酢酸イソプロピル（22 mL）を加え、35℃に加熱して溶解させた。ヘプタン（74 mL）を加えて結晶を析出させ、室温に冷却して30分間熟成した。得られた結晶をろ取し、0℃のヘプタン（29 mL）で洗浄した。ろ液の溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝3：1）によって精製し、上記結晶とあわせた。得られた化合物にMTBE（47.6 g）を加えて35℃で溶解させた。ヘプタン（95.2 mL）と種晶を加え、結晶を析出させた。0℃に冷却して30分間熟成した。得られた結晶をろ取し、0℃のヘプタン（23.8 mL）で洗浄した。40℃で減圧乾燥することで、下記物性値を有する標題化合物（9.72 g）を得た。

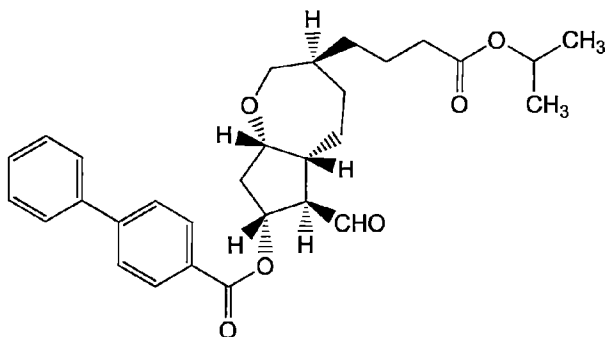
TLC：R<sub>f</sub> 0.29（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 8.09, 7.67–7.60, 7.46, 7.39, 5.14, 4.99, 4.07–4.01, 3.68, 3.57, 2.97, 2.60, 2.55, 2.24, 2.08–1.81, 1.73–1.51, 1.22, 1.19–1.01。

[0150] 実施例10：（3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS）－6－ホルミル－3－  
[4－オキソ－4－（2－プロパニルオキシ）ブチル] オクタヒドロ－2H

ーシクロペンタ [b] オキセピンー 7-イル 4-ビフェニルカルボキシラ  
ート

[0151] [化43]



[0152] 実施例 9 で製造した化合物 (49.5 g) に 1-(3-ジメチルアミノプロ  
ピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (57.6 g)、酢酸イソプロピル  
(240 mL) およびジメチルスルホキシド (250 mL) を加えて 10℃  
に冷却した。ジクロロ酢酸 (12.9 g) を 10℃以下で加え、10℃で 2  
時間攪拌した。別の反応容器に 1 M 塩酸 (250 mL) を入れ、上記の反応  
混合物を 30℃以下で加えた。分液し、有機層を 5% 重曹水 (250 mL)  
と 20% 食塩水 (250 mL) で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム  
で乾燥後、ろ過した。ろ液の溶媒を留去し、残さにイソプロパノール (25  
0 mL) を加えて加熱し、50℃で溶解させた。0℃に冷却して結晶を析出  
させ、水 (250 mL) を加えた。室温で 30 分間熟成し、得られた結晶を  
ろ取した。イソプロパノール (75 mL) と水 (75 mL) の混液で洗浄し  
、室温で減圧乾燥することで、下記物性値を有する標題化合物 (46.3 g  
) を得た。

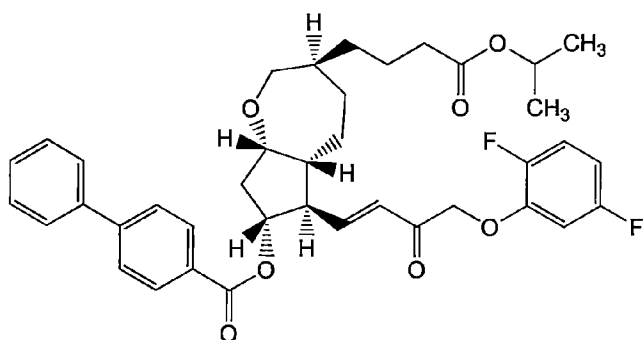
TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (ヘキサン : アセトン = 3 : 2) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.75, 8.08, 7.67-7.61, 7.47, 7.39, 5.35, 5.00, 4.1  
3-4.04, 2.99, 2.81, 2.71, 2.38, 2.25, 2.02, 1.97-1.89, 1.81, 1.74-1.5  
3, 1.23, 1.19-1.04。

[0153] 実施例 1.1 : (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E) - 4

－（２，５－ジフルオロフェノキシ）－３－オキソ－１－ブテン－１－イル  
 ]－３－[４－オキソ－４－（２－プロパニルオキシ）ブチル] オクタヒド  
 ロ－２Ｈ－シクロペンタ[ｂ] オキセピン－７－イル ４－ビフェニルカル  
 ボキシラート

[0154] [化44]



[0155] THF（４００ｍＬ）、イソプロパノール（８０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を混合して溶液Ａとした。[３－（２，５－ジフルオロフェノキシ）－２－オキソプロピル] ホスホン酸ジメチル（４１．４ｇ）（ＣＡＳ登録番号：１４０２９２４－０７－５）に溶液Ａ（３００ｍＬ）を加え、５℃以下で塩化リチウム（５．９７ｇ）とトリエチルアミン（１４．２ｇ）を加えた。実施例１０で製造した化合物（４６．３ｇ）の溶液Ａ溶液（１００ｍＬ）を１０℃以下で加え、溶液Ａ（５０ｍＬ）で洗い込んだ。室温で２時間攪拌した。別の反応容器に酢酸イソプロピル（２００ｍＬ）と１Ｍ塩酸（１００ｍＬ）を入れ、上記の反応混合物を３０℃以下で加えて酢酸イソプロピル（５０ｍＬ）で洗い込んだ。分液し、有機層を５％重曹水（１００ｍＬ）と２０％食塩水（１００ｍＬ）で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液の溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸イソプロピル＝８５：１５→７５：２５）によって精製した。得られた化合物にイソプロパノール（８５５ｍＬ）を加えて加熱し、６０℃で溶解させた。３０℃以下に冷却して結晶を析出させ、２時間熟成した。得られた結晶をろ取し、イソプロパノール（１７０ｍＬ）

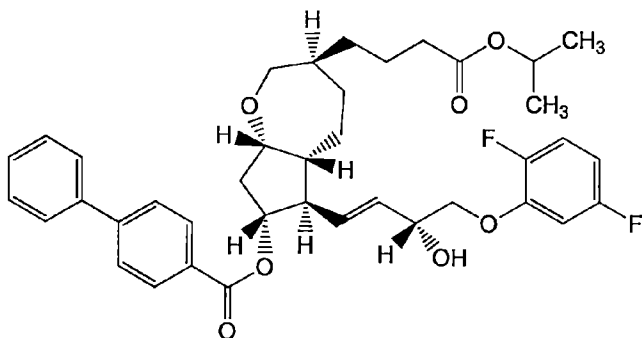
で洗浄した。室温で減圧乾燥することで、下記物性値を有する標題化合物（43.0g）を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.55（ヘキサン：アセトン＝3：2）；

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.04, 7.62, 7.47, 7.40, 7.01–6.92, 6.59–6.55, 6.44, 5.09, 5.01, 4.74, 4.11–4.06, 2.97, 2.84, 2.71, 2.25, 2.00–1.47, 1.23, 1.20–1.01。

[0156] 実施例 12: (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) – 6 – [(1E, 3R) – 4 – (2, 5 – ジフルオロフェノキシ) – 3 – ヒドロキシ – 1 – ブテン – 1 – イル] – 3 – [4 – オキソ – 4 – (2 – プロパニルオキシ) ブチル] オクタヒドロ – 2H – シクロペンタ [b] オキセピン – 7 – イル 4 – ビフェニルカルボキシラート

[0157] [化45]



[0158] クロロビス (2, 6, 6 – トリメチルピシクロ [3. 1. 1] ヘプタン – 3 – イル) ボラン (57.6%ヘプタン溶液、89.5g) (CAS登録番号: 85116-37-6) にトルエン (269mL) を加えて –50℃に冷却し、実施例 11 で製造した化合物 (42.0g) のトルエン (126mL) 溶液を –50℃で加えてトルエン (42mL) で洗い込んだ。–50℃で5.5時間攪拌し、イソプロパノール (42mL)、2, 6 – ジ – t e r t – ブチル – p – クレゾール (1.40g) のトルエン (8.4mL) 溶液を順次加えた。0℃に昇温した後、リン酸 (22.0g) の水 (168mL) 溶液を20℃以下で加えた。トルエン (84mL) を加えて分液し、有機

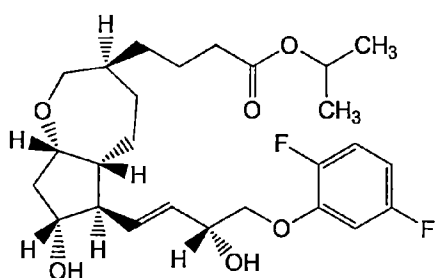
層を5%重曹水(210 mL)と20%食塩水(210 mL)で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液の溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸イソプロピル=6:1→2:1)によって精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物(40.0 g)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.07, 7.65–7.60, 7.49–7.45, 7.39, 6.97, 6.64–6.53, 5.78, 5.63, 5.08–4.97, 4.51, 4.10–4.03, 3.90, 3.83, 2.97, 2.77, 2.54, 2.37, 2.25, 2.02, 1.96–1.45, 1.23, 1.09–1.01。

[0159] 実施例 13: 2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシー-1-ブテン-1-イル]-7-ヒドロキシオクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル} ブタノアート

[0160] [化46]



[0161] リチウムイソプロポキシド(7.97 g)のイソプロパノール(240 mL)懸濁液に室温で実施例12で製造した化合物(40.0 g)のTHF(120 mL)溶液を加え、THF(12 mL)で洗い込んだ。45℃で3.5時間攪拌後、室温に冷却した。30℃以下で1M塩酸(216 mL)と酢酸イソプロピル(360 mL)を加えて分液し、有機層を5%重曹水(120 mL)と20%食塩水(120 mL)で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液の溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸イソプロピル=40:60

→34:66→0:100)によって精製した。得られた化合物を酢酸イソプロピル(46.3 mL)に溶解させ、ろ過した。酢酸イソプロピル(4.9 mL)で2回洗浄した。ろ液を60℃に加熱し、ヘプタン(236 mL)を加えた。40℃に冷却し、種晶を加えて結晶を析出させた。さらにヘプタン(59 mL)を加えて室温に冷却し、1時間熟成した。得られた結晶をろ取し、酢酸イソプロピル(19.7 mL)とヘプタン(98.5 mL)の混液で洗浄した。45℃で減圧乾燥することで、下記物性値を有する標題化合物(16.2 g)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.54 (酢酸エチル) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.92-1.18, 1.21, 1.34-1.82, 1.82-1.96, 2.03-2.18, 2.23, 2.28, 2.41-2.54, 2.78, 2.84-2.98, 3.62-3.80, 3.86-4.11, 4.47-4.61, 4.89-5.07, 5.54-5.76, 6.54-6.66, 6.66-6.76, 6.93-7.05.

[0162] 上記した実施例によれば、本化合物の総収率は例えば、出発物質(3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-オキソヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-5-イル-4-フェニルベンゾアートが70gのとき、約18%であった。これに対し、公知製法によれば、本化合物の総収率は例えば、出発物質(3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-(ヒドロキシメチル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-オンが20gのとき、約0.058%であった。また、本発明の実施例8における所望のジアステレオマー(具体的には、実施例8に記載の化合物において、3位の不斉炭素原子(いわゆるプロスタグランジン骨格におけるα鎖が結合する炭素原子)がS配置の化合物)の収率が約90%であったのに対し、公知製法の対応する実施例9→実施例10においては所望のジアステレオマーの収率が約60%であった。したがって、本発明の製造方法は、公知製法に比べて総収率も高く、安定的に本化合物を供給できることが明らかとなった。

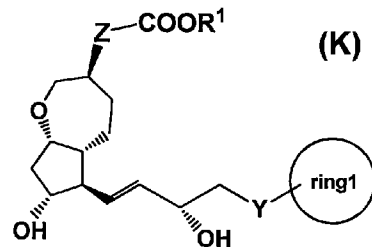
**産業上の利用可能性**

[0163] 本発明によれば、総反応収率が高く、安定的に本化合物を供給できることから、本発明は工業生産的スケールにおいても使用できる、本化合物の有用な製造方法となり得る。

## 請求の範囲

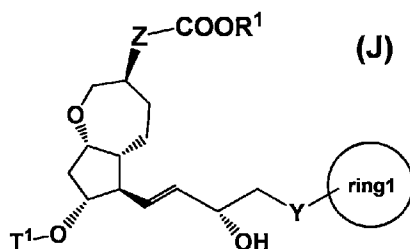
[請求項1] 一般式 (K)

[化1]



(式中、Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を表し、ring1は  
 (1) ハロゲン原子、(2)  $\text{CF}_3$ 、(3)  $\text{OCF}_3$ 、(4) C1～  
 4 アルコキシ基、(5) C1～4 アルキル基、(6) 水酸基、および  
 (7) ニトリル基からなる群から選択される1～5個の置換基で置換  
 されていてもよい、C3～10の炭素環または3～10員のヘテロ環  
 を表し、R<sup>1</sup>は水酸基またはC1～4 アルコキシ基で置換されてい  
 てもよいC1～6 アルキル基を表し、Zは(1)  $-(\text{CH}_2)_m-$ 、(2)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または(3)  $-(\text{CH}_2)_p-\text{A}-\text{CH}_2-$ を表し、Aは酸素原子、または硫黄原子を表し、mは1～  
 6の整数を表し、nは1～4の整数を表し、pは1～4の整数を表す。  
 )で示される化合物を製造する方法であって、工程(x)：一般式  
 (J)

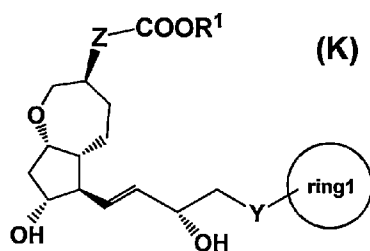
[化2]



(式中、 $T^1$ は(1) *p*-フェニルベンゾイル基、(2) メチル基、(3) トリチル基、(4) メトキシメチル基、(5) 1-エトキシエチル基、(6) メトキシエトキシメチル基、(7) ベンジルオキシメチル基、(8) トリメチルシリル基、(9) トリエチルシリル基、(10) *t*-ブチルジメチルシリル基、(11) *t*-ブチルジフェニルシリル基、(12) トリイソプロピルシリル基、(13) ベンジル基、(14) *p*-メトキシベンジル基、(15) アセチル基、(16) ピバロイル基、(17) ベンゾイル基、(18) アリルオキシカルボニル基、(19) 2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、(20) *t*-ブトキシカルボニル基、(21) アリル基、または(22) トシル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物、またはその塩を用いて、脱保護反応に付すことにより、一般式(K)で示される化合物を製造する工程；を含む製造方法。

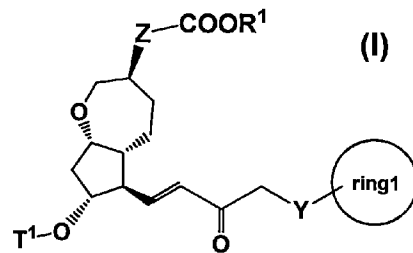
[請求項2] 請求項1記載の一般式(K)

[化3]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を製造する方法であって、下記工程(i x)～(x)：  
工程(i x)：一般式(I)

[化4]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物、またはその塩を用いて、不斉還元反応に付すことにより、請求項1記載の一般式(J)で示される化合物、またはその塩を製造する工程；

工程(x)：請求項1記載の一般式(J)で示される化合物、またはその塩を用いて、脱保護反応に付すことにより、一般式(K)で示される化合物を製造する工程；

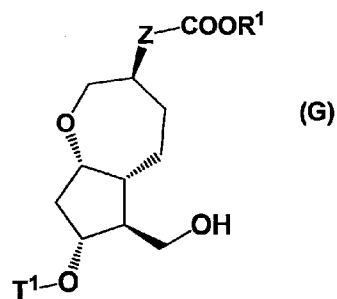
を含む製造方法。

[請求項3]

請求項2記載の一般式(I)で示される化合物、またはその塩を製造する方法であって、下記工程(vii)～(viii)：

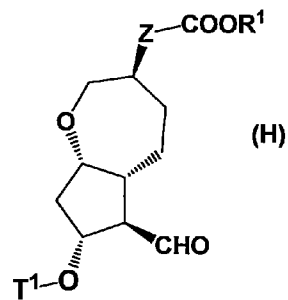
工程(vii)：一般式(G)

[化5]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物、またはその塩を用いて、酸化反応に付すことにより、一般式(H)

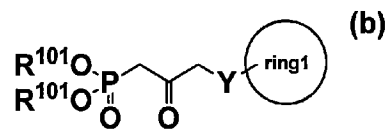
[化6]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を製造する工程；

工程(viii)：工程(vii)で得られた一般式(H)で示される化合物と、一般式(b)

[化7]



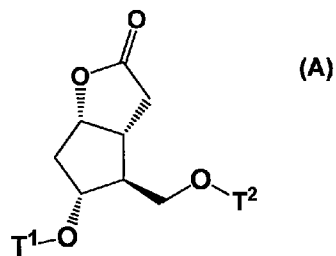
(式中、R¹⁰¹はC1～6アルキル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を用いて、有機溶媒中、または水中、もしくはその混合液中で、塩基の存在下、添加剤の存在または非存在下、反応に付すことにより、請求項2記載の一般式(I)で示される化合物、またはその塩を製造する工程；  
を含む製造方法。

[請求項4]

請求項3記載の一般式(G)で示される化合物、またはその塩を製造する方法であって、下記工程(i)～(vi)：

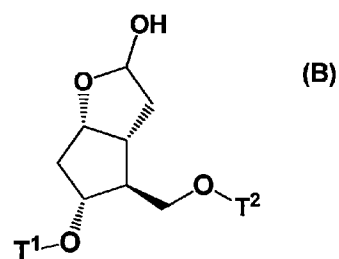
工程(i)：一般式(A)

[化8]



(式中、 $T^2$ は(1) p-フェニルベンゾイル基、(2) メチル基、(3) トリチル基、(4) メトキシメチル基、(5) 1-エトキシエチル基、(6) メトキシエトキシメチル基、(7) ベンジルオキシメチル基、(8) トリメチルシリル基、(9) トリエチルシリル基、(10) テトラヒドロピラニル基、(11) t-ブチルジフェニルシリル基、(12) トリイソプロピルシリル基、(13) ベンジル基、(14) p-メトキシベンジル基、(15) アセチル基、(16) ピバロイル基、(17) ベンゾイル基、(18) アリルオキシカルボニル基、(19) 2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、(20) t-ブトキシカルボニル基、(21) アリル基、または(22) トシル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を還元反応に付すことによって、一般式(B)

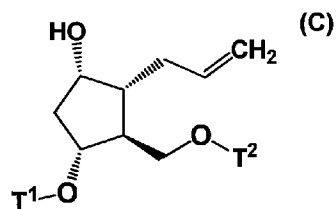
[化9]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物、またはその塩を製造する工程；

工程 ( i i ) : 工程 ( i ) で得られた一般式 ( B ) で示される化合物、またはその塩を用いて、有機溶媒中、塩基の存在下、W i t t i g 試薬を用いて反応に付し、一般式 ( C )

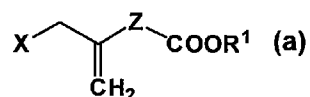
[化10]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物、またはその塩を製造する工程；

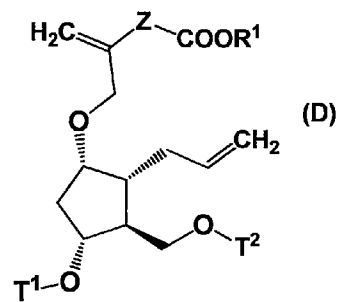
工程 ( i i i ) : 工程 ( i i ) で得られた一般式 ( C ) で示される化合物、またはその塩と、一般式 ( a )

[化11]



(式中、Xはハロゲン原子、トシルオキシ ( T s O ) 基、またはメシルオキシ ( M s O ) 基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物を用いて、アルキル化反応に付し、一般式 ( D )

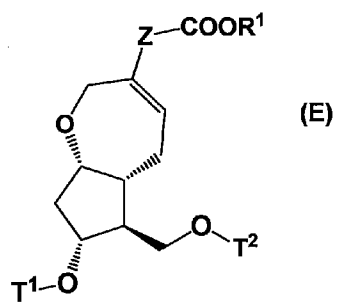
[化12]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を製造する工程；

工程 (i v) : 工程 (i i i) で得られた一般式 (D) で示される化合物を用いて、メタセシス反応に付すことにより、一般式 (E)

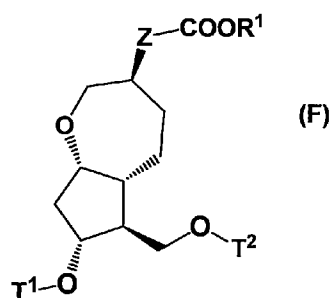
[化13]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を製造する工程；

工程 (v) : 工程 (i v) で得られた一般式 (E) で示される化合物を用いて、不斉還元反応に付すことにより、一般式 (F)

[化14]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を製造する工程；

工程(v i)：工程(v)で得られた一般式(F)で示される化合物を用いて、脱保護反応に付すことにより、請求項3記載の一般式(G)で示される化合物、またはその塩を製造する工程；を含む製造方法。

[請求項5] 請求項1記載の一般式(K)で示される化合物を製造する方法であって、請求項4記載の工程(i)～(v i)にしたがって、一般式(A)で示される化合物から、一般式(G)で示される化合物、またはその塩を製造し、請求項3記載の工程(v i i)～(v i i i)にしたがって、一般式(G)で示される化合物、またはその塩から、一般式(l)で示される化合物、またはその塩を製造し、請求項2記載の工程(i x)～(x)にしたがって、一般式(K)で示される化合物を製造することを含む製造方法。

[請求項6] T¹がp-フェニルベンゾイル基である請求項1～5のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項7] T²がベンジル基である請求項4～6のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項8] 一般式(K)で示される化合物が、2-プロパニル 4-{(3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S)-6-[ (1 E, 3 R)-4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-

イル] - 7 - ヒドロキシオクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 3 - イル} ブタノアートである請求項 1、2、5、6、および 7 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

[請求項9] (3 a R, 4 S, 5 R, 6 a S) - 4 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 2 - ヒドロキシヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] フラン - 5 - イル 4 - ビフェニルカルボキシラート。

[請求項10] (1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 3 - アリル - 2 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 4 - ヒドロキシシクロペンチル 4 - ビフェニルカルボキシラート。

[請求項11] 2 - プロパニル 5 - (ブromoメチル) - 5 - ヘキセノアート。

[請求項12] (1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 3 - アリル - 2 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 4 - {[2 - メチレン - 6 - オキソ - 6 - (2 - プロパニルオキシ)ヘキシル]オキシ}シクロペンチル 4 - ビフェニルカルボキシラート。

[請求項13] (5 a R, 6 S, 7 R, 8 a S) - 6 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 3 - [4 - オキソ - 4 - (2 - プロパニルオキシ)ブチル] - 5, 5 a, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 7 - イル 4 - ビフェニルカルボキシラート。

[請求項14] (3 S, 5 a R, 6 S, 7 R, 8 a S) - 6 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 3 - [4 - オキソ - 4 - (2 - プロパニルオキシ)ブチル]オクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 7 - イル 4 - ビフェニルカルボキシラート。

[請求項15] (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E) - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - オキソ - 1 - ブテン - 1 - イル] - 3 - [4 - オキソ - 4 - (2 - プロパニルオキシ)ブチル]オクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 7 - イル 4 - ビフェニルカルボキシラート。

[請求項16] (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) -

4- (2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-3-[4-オキソ-4-(2-プロパニルオキシ)ブチル] オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-7-イル 4-ビフェニルカルボキシラート。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/024031

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D313/06(2006.01)i, C07C69/65(2006.01)i, C07C69/76(2006.01)i,  
C07D307/935(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D313/06, C07C69/65, C07C69/76, C07D307/935, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

|                           |           |                            |           |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho       | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2017 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2017 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2017 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                               | Relevant to claim No.                     |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| X<br><br>A | WO 2012/102357 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>02 August 2012 (02.08.2012),<br>claim 1; paragraphs [0057] to [0087]; examples<br>& US 2013/0324577 A1<br>claim 1; paragraphs [0219] to [0249]; examples<br>& EP 2669279 A1 | 1-3, 6, 8-10,<br>13-16<br>4, 5, 7, 11, 12 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 September 2017 (21.09.17)

Date of mailing of the international search report  
03 October 2017 (03.10.17)

Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office  
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/024031

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                              | Relevant to claim No.                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| X<br>A    | WO 2011/013651 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>03 February 2011 (03.02.2011),<br>claims 1 to 6; paragraphs [0035] to [0063];<br>examples<br>& US 2012/0122964 A1<br>claims 1 to 6; paragraphs [0063] to [0093];<br>examples<br>& EP 2460801 A1 & CN 102498105 A<br>& KR 10-2012-0038986 A | 1-3, 6, 8-10,<br>13-16<br>4, 5, 7, 11, 12 |
| A         | JP 2013-532174 A (Zhejiang Ausun Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>15 August 2013 (15.08.2013),<br>claims 16, 52, 56<br>& US 2013/0217879 A1<br>claims 16, 52, 56<br>& WO 2012/006964 A1 & EP 2594569 A1<br>& CN 102336754 A & KR 10-2013-0089250 A                                                 | 9                                         |
| A         | Russian Journal of Organic Chemistry, 2011,<br>Vol.47, No.11, P.1653-1674, Scheme3                                                                                                                                                                                                              | 11                                        |
| P,A       | ACS Medicinal Chemistry Letters, 2017, Vol.8,<br>No.1, P.107-112, Scheme1, 2                                                                                                                                                                                                                    | 1-16                                      |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D313/06(2006.01)i, C07C69/65(2006.01)i, C07C69/76(2006.01)i, C07D307/935(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D313/06, C07C69/65, C07C69/76, C07D307/935, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

|             |            |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報   | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2017年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2017年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2017年 |

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                    | 関連する<br>請求項の番号                         |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| X<br>A          | W0 2012/102357 A1 (小野薬品工業株式会社) 2012.08.02, 請求項1、段落 [0057] - [0087]、実施例 & US 2013/0324577 A1, 請求項1、段落 [0219] - [0249]、実施例 & EP 2669279 A1                                             | 1-3, 6, 8-10, 13-16<br>4, 5, 7, 11, 12 |
| X<br>A          | W0 2011/013651 A1 (小野薬品工業株式会社) 2011.02.03, 請求項1-6、段落 [0035] - [0063]、実施例 & US 2012/0122964 A1, 請求項1-6、段落 [0063] - [0093]、実施例 & EP 2460801 A1 & CN 102498105 A & KR 10-2012-0038986 A | 1-3, 6, 8-10, 13-16<br>4, 5, 7, 11, 12 |

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.09.2017

国際調査報告の発送日

03.10.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

斉藤 貴子

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

4509

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                                               |                |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                             | 関連する<br>請求項の番号 |
| A                     | JP 2013-532174 A (チェーチャン オーサン ファーマシューティカル カンパニー, リミティド) 2013.08.15, 請求項16、52、56 & US 2013/0217879 A1, 請求項16、52、56 & WO 2012/006964 A1 & EP 2594569 A1 & CN 102336754 A & KR 10-2013-0089250 A | 9              |
| A                     | Russian Journal of Organic Chemistry, 2011, Vol.47, No.11, P.1653-1674, Scheme3                                                                                                               | 11             |
| P, A                  | ACS Medicinal Chemistry Letters, 2017, Vol.8, No.1, P.107-112, Scheme1, 2                                                                                                                     | 1-16           |