

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-52011

(P2015-52011A)

(43) 公開日 平成27年3月19日 (2015. 3. 19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 313/06 (2006.01)	C O 7 D 313/06	C S P
A 6 1 K 31/335 (2006.01)	A 6 1 K 31/335	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 27/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/12	
審査請求 有 請求項の数 13 O L (全 102 頁) 最終頁に続く		

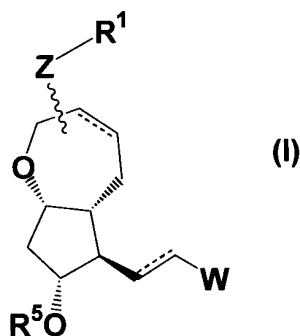
(21) 出願番号	特願2014-233001 (P2014-233001)	(71) 出願人	000185983
(22) 出願日	平成26年11月17日 (2014. 11. 17)		小野薬品工業株式会社
(62) 分割の表示	特願2011-524785 (P2011-524785) の分割		大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
原出願日	平成22年7月27日 (2010. 7. 27)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	特願2009-175246 (P2009-175246)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成21年7月28日 (2009. 7. 28)	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100150810 弁理士 武居 良太郎
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 二環式化合物およびその医薬用途

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 緑内障の治療において、強力かつ持続的な眼圧下降作用を有し、更に眼に対する副作用の懸念のない化合物の提供。

【解決手段】 式 (I) で表される化合物、その塩、溶媒和物、又はプロドラッグ。前記化合物は強力で持続的な眼圧下降作用を有し、眼刺激性（充血、角膜混濁等）、房水タンパク質上昇等の副作用がなく、安全性が高い予防及び／又は治療剤である。



10

(R¹ は C O O R² 等； R⁵ はハロゲン、水酸基等； Z は 2 価の基； W は水酸基等。)

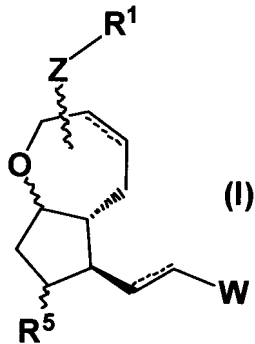
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



10

(式中、 R^1 は(1) COOH 、(2) COOR^2 、(3) CH_2OH 、または(4) CONR^3R^4 を表し、 R^2 は水酸基、 ONO_2 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、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素原子、または ONO_2 で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、 R^5 はハロゲン原子、水酸基、またはC1～4アルコキシ基を表し、Zは(1) $-(\text{CH}_2)_m-$ 、(2) $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-$ 、(3) $-(\text{CH}_2)_p-\text{A}-\text{CH}_2-$ 、または(4) ring 1を表し、Aは酸素原子、または硫黄原子を表し、Wは(1) 水酸基、(2) オキソ基、(3) ハロゲン原子、(4) C1～4アルキル基、(5) C1～4アルコキシ基、(6) ring 2、(7) $-\text{O}-\text{ring 2}$ 、および(8) $-\text{S}-\text{ring 2}$ 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C1～6アルキル基を表し、ring 1およびring 2はそれぞれ独立して、(1) ハロゲン原子、(2) CF_3 、(3) 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、mは1～6の整数を表し、nは1～4の整数を表し、pは1～4の整数を表し、

20

30

【化 2】



は、一重結合または二重結合を表し、

【化 3】

は、 α 配置を表し、

40

【化 4】



は、β 配置を表し、

【化 5】

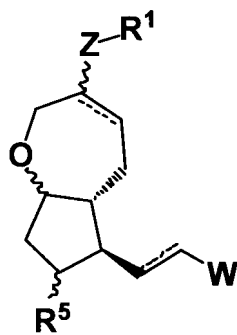


は、α 配置、β 配置またはそれらの任意の混合物を表す。) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項 2】

一般式 (I-1)

【化 6】



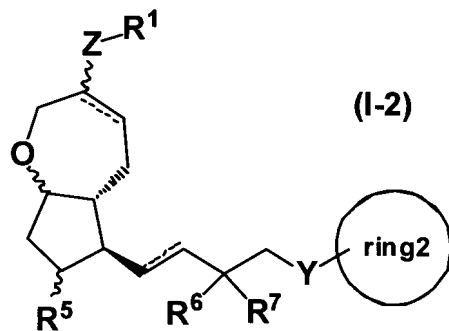
(I-1)

(式中、すべての記号は請求項 1 記載と同じ意味を表す。) で示される請求項 1 記載の化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項 3】

一般式 (I-2)

【化 7】



(I-2)

(式中、R⁶ および R⁷ はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C 1 ~ 4 アルキル基または C 1 ~ 4 アルコキシ基を表し、R⁶ および R⁷ は一緒になってオキシ

10

20

30

40

50

基を形成してもよく、Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を表し、その他の記号は請求項1記載と同じ意味を表す。)で示される請求項2記載の化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項4】

ring 2がC3～7の炭素環である請求項3記載の化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項5】

Zが(1) $-(\text{CH}_2)_m-$ 、または(2) $-(\text{CH}_2)_p-\text{A}-\text{CH}_2-$ (すべての記号は請求項1記載と同じ意味を表す。)である請求項3記載の化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

10

【請求項6】

一般式(I-2)で示される化合物が、

(1) 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル}ブタン酸、

(2) エチル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]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、

(3) 2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]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、

20

(4) 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(3-クロロフェノキシ)-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}ブタン酸、

(5) 2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(3-クロロフェノキシ)-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、および

(6) 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}ブタン酸

30

から選択される化合物である請求項3記載の化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項7】

請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項8】

FPアゴニストである請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】

眼疾患の予防および／または治療剤である請求項7記載の医薬組成物。

40

【請求項10】

眼疾患が、緑内障、高眼圧症、黄斑浮腫、黄斑変性、網膜および視神経張力上昇、近視、遠視、乱視、ドライアイ、網膜剥離、白内障、外傷または炎症による眼圧上昇、薬剤による眼圧上昇、または術後の眼圧上昇である請求項9記載の医薬組成物。

【請求項11】

請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、眼疾患の予防および治療方法。

【請求項12】

眼疾患の予防および／または治療のための請求項1記載の一般式(I)で示される化合

50

物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項 13】

眼疾患の予防および／または治療剤を製造するための請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

【発明の詳細な説明】

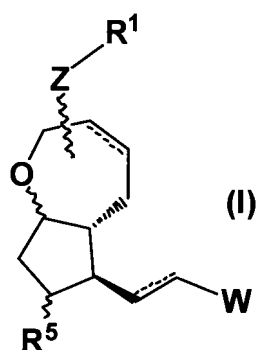
【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式 (I)

【化 1】

10



20

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ (以下、本発明化合物と略記することがある。) に関する。

【背景技術】

【0002】

緑内障とは、一時的または永久的な視野欠損、視力低下を起こす視機能障害を特徴とする眼疾患である。眼房水の循環障害により眼房水が蓄積し、持続的に眼圧が上昇するため、視神経が圧迫されることに起因する。緑内障の治療は、眼圧を下げるのが有効であり、眼圧を下げるために、例えば薬物治療 (点眼薬、内服薬、点滴治療)、レーザー治療、手術治療が施される。

30

【0003】

これまで、生理活性物質であるプロスタグランジン (PG) 類のうち、眼圧を低下させるものとして、PGF 類や PGI 類が知られている。これらの誘導体を用いて緑内障や高眼圧症の治療薬としての開発が進められてきており、実際に市販されている薬物 (例えば、ラタノプロスト等) もある。しかしながら、既存の緑内障治療薬では単独での眼圧下降作用や薬効の持続性が不十分なこともあり、緑内障治療の現場においては、より強い眼圧下降作用を求めて、頻回または高濃度の投与あるいは作用機序の異なる薬物の併用療法が行われているため、副作用の発現が懸念されている。そのため、より強力かつ持続的な眼圧下降作用を有し、かつ安全性の高い薬物が求められている。

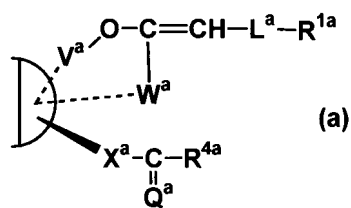
40

【0004】

ところで、本発明化合物の先行技術として、以下の PG 誘導体が挙げられる。

二環式の母骨格を有する PG 誘導体としては、例えば、一般式 (a)

【化 2】



10

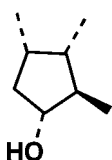
(式中、
【化 3】



は、

【化 4】

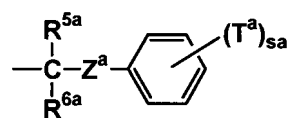
20



等であり、 L^a は、 $-(CH_2)_{d^a}-C(R^{2^a})_2-$ (ここで d^a は 0 ないし 5 であり、 R^{2^a} は水素、メチルまたはフルオロであって同じまたは別のものである。) 等であり、 Q^a は酸素原子等であり、 R^{1^a} は $COOR^{3^a}$ (ここで R^{3^a} は水素、1～12 個の炭素原子のアルキル等である。) 等であり、 R^{4^a} は、

30

【化 5】



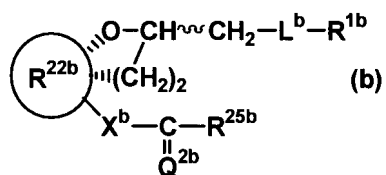
(ここで R^{5^a} と R^{6^a} は水素、1～4 個の炭素原子のアルキルまたはフルオロであって同じまたは別であり、 Z^a は酸素原子等であり、 T^a は 1～4 個の炭素原子のアルキル、フルオロ、クロロ等であり、 s^a は 0～3 である。) 等であり、 V^a は原子価結合または $-CH_2$ であり、 W^a は $-(CH_2)_h$ であって、 h は 1 または 2 であり、 X^a は $trans-CH=CH-$ 等である (基の定義は一部抜粋した。)) の化合物が知られている (特許文献 1 参照)。

40

【0005】

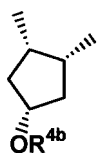
また、一般式 (b)

【化 6】



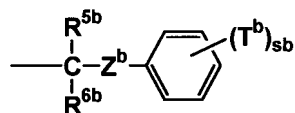
(式中、 L^b は $-(CH_2)_{db}-$ (式中、 db は 1 から 5 を表す。) 等を、 Q^{2b} は O 等を、 R^{1b} は $-COOR^{19b}$ (式中、 R^{19b} は C 1 ~ 12 アルキル基または水素原子等を表す。) 等を、環 R^{22b} は

【化 7】



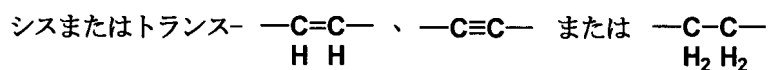
(式中、 R^{4b} は水素原子等を表す。) 等を、 R^{25b} は

【化 8】



(式中、 R^{5b} および R^{6b} は水素原子等を、 Z^b は $-O-$ 等を、 T^b は C 1 ~ 4 アルキル基、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、または $-OR^{7b}-$ (式中、 R^{7b} は C 1 ~ 4 アルキルを表す。) を、 sb は 0、1、2 または 3 を、 X^b は

【化 9】



を表す (基の定義は一部抜粋した。))。で示される化合物 (特許文献 2 参照) が知られている。

【0006】

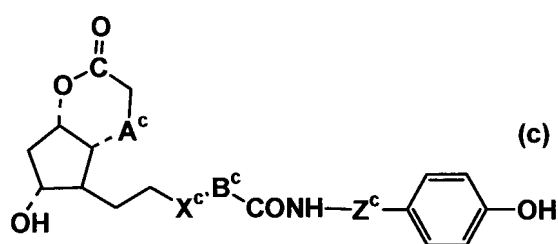
さらに、一般式 (c)

20

30

40

【化 10】



10

(式中、 A^c はC 1～2のアルキレン基を表し、 B^c はC 2～6のアルキレン基を表し、 X^c はC (O) 等を表し、 Z^c はC 1～4のアルキレン基等を表す(基の定義は一部抜粋した。))で示される化合物の製造方法が知られている(特許文献3参照)。

【0007】

ところで、PG受容体のうち、IP受容体へのアゴニスト活性は、充血や房水タンパク質上昇を起こすことが報告されており、眼に対する刺激を誘発するおそれが懸念されている(非特許文献1および2参照)。そのため、PGI₂誘導体である特許文献2に記載されている化合物は、IP受容体のアゴニスト活性を有することから、眼の刺激性等を誘発するおそれがある。

20

【0008】

さらに、PGEサブタイプ受容体のうち、EP₁受容体のアゴニスト活性は、眼の痒みを引き起こすことも知られている(非特許文献3参照)。

本発明化合物は、IP受容体およびEP₁受容体に対するアゴニスト活性が低く、かつFP受容体に対する選択的なアゴニスト活性を有する化合物であるが、いずれの先行技術にもそのような特徴(選択性)に関する記載も示唆もない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】特開昭52-95644号公報

30

【特許文献2】米国特許第4,490,548号

【特許文献3】特開昭50-37780号公報

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】インベスティゲイティブ・オフサロマロジー・アンド・ビジュアル・サイエンス(Investigative Ophthalmology & Visual Science), 第28巻, 470～476ページ, 1987年

【非特許文献2】インベスティゲイティブ・オフサロマロジー・アンド・ビジュアル・サイエンス(Investigative Ophthalmology & Visual Science), 第23巻, 383～392ページ, 1982年

40

【非特許文献3】ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics), 第279巻, 第1号, 137～142ページ, 1996年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

強力かつ持続的な眼圧下降作用を有し、さらに眼に対する副作用の懸念のない化合物が望まれている。

【課題を解決するための手段】

【0012】

50

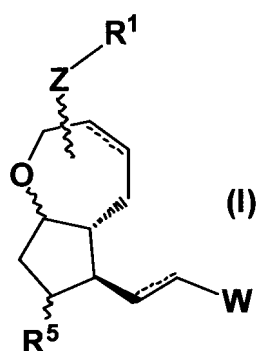
本発明者らは、前記課題を解決するため、P G受容体サブタイプの選択性を向上させた化合物、すなわち、I P受容体およびE P 1受容体に対するアゴニスト活性が低く、かつF P受容体に対する選択的なアゴニスト活性を有する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、本発明を完成した。

【0013】

すなわち、本発明は、

1. 一般式 (I)

【化11】



10

20

(式中、 R^1 は(1) COOH 、(2) COOR^2 、(3) CH_2OH 、または(4) ONR^3R^4 を表し、 R^2 は水酸基、 ONO_2 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、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素原子、または ONO_2 で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、 R^5 はハロゲン原子、水酸基、またはC1～4アルコキシ基を表し、Zは(1) $-(\text{CH}_2)_m-$ 、(2) $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-$ 、(3) $-(\text{CH}_2)_p-\text{A}-\text{CH}_2-$ 、または(4) ring 1を表し、Aは酸素原子、または硫黄原子を表し、Wは(1) 水酸基、(2) オキシ基、(3) ハロゲン原子、(4) C1～4アルキル基、(5) C1～4アルコキシ基、(6) ring 2、(7) $-\text{O}-\text{ring 2}$ 、および(8) $-\text{S}-\text{ring 2}$ 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C1～6アルキル基を表し、ring 1およびring 2はそれぞれ独立して、(1) ハロゲン原子、(2) CF_3 、(3) 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、mは1～6の整数を表し、nは1～4の整数を表し、pは1～4の整数を表し、

30

【化12】

40

は、一重結合または二重結合を表し、

【化13】

.....

は、 α 配置を表し、

【化 1 4】



は、β 配置を表し、

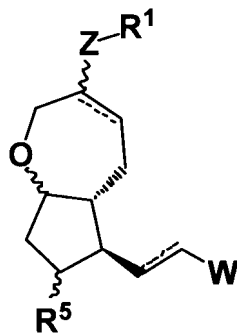
【化 1 5】



は、α 配置、β 配置またはそれらの任意の混合物を表す。) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

2. 一般式 (I-1)

【化 1 6】

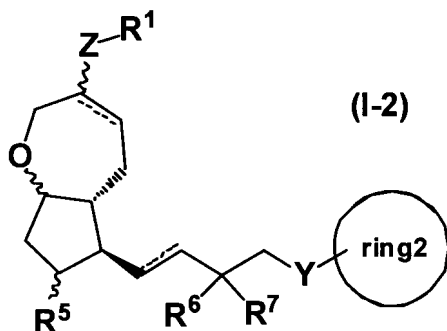


(I-1)

(式中、すべての記号は前記 1 記載と同じ意味を表す。) で示される前記 1 記載の化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

3. 一般式 (I-2)

【化 1 7】



(I-2)

(式中、R⁶ および R⁷ はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C 1 ~ 4 アルキル基または C 1 ~ 4 アルコキシ基を表し、R⁶ および R⁷ は一緒になってオキシ基を形成してもよく、Y は -CH₂-、-O- または -S- を表し、その他の記号は前記 1 記載と同じ意味を表す。) で示される前記 2 記載の化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

4. ring 2がC 3～7の炭素環である前記3記載の化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

5. Zが(1)－(CH₂)_m－、または(2)－(CH₂)_p－A－CH₂－、(すべての記号は前記1記載と同じ意味を表す。)である前記3記載の化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

6. 一般式(I-2)で示される化合物が、

(1) 4－{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)－7－ヒドロキシ－6－[(1E, 3R)－3－ヒドロキシ－4－フェノキシ－1－ブテン－1－イル]オクタヒドロ－2H－シクロペンタ[b]オキセピン－3－イル}ブタン酸、

(2) エチル 4－{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)－7－ヒドロキシ－6－[(1E, 3R)－3－ヒドロキシ－4－フェノキシ－1－ブテン－1－イル]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、

(3) 2－プロパニル 4－{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)－7－ヒドロキシ－6－[(1E, 3R)－3－ヒドロキシ－4－フェノキシ－1－ブテン－1－イル]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、

(4) 4－{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)－6－[(1E, 3R)－4－(3－クロロフェノキシ)－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}ブタン酸、

(5) 2－プロパニル 4－{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)－6－[(1E, 3R)－4－(3－クロロフェノキシ)－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、

(6) 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}ブタン酸、および

(7) 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}ブタノアートから選択される化合物である前記3記載の化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

7. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

8. FPアゴニストである前記7記載の医薬組成物、

9. 眼疾患の予防および／または治療剤である前記7記載の医薬組成物、

10. 眼疾患が、緑内障、高眼圧症、黄斑浮腫、黄斑変性、網膜および視神経張力上昇、近視、遠視、乱視、ドライアイ、網膜剥離、白内障、外傷または炎症による眼圧上昇、薬剤による眼圧上昇、または術後の眼圧上昇である前記9記載の医薬組成物、

11. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、眼疾患の予防および治療方法、

12. 眼疾患の予防および／または治療のための前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、および

13. 眼疾患の予防および／または治療剤を製造するための前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等に関する。

【発明の効果】

【0014】

本発明化合物は、強力かつ持続的な眼圧下降作用を有し、眼刺激性(充血、角膜混濁等)、房水タンパク質上昇等の眼に対する副作用のない緑内障治療剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

【0015】

10

20

30

40

50

【図 1】本発明化合物および比較化合物の点眼後のドレーズ (Draize) 評点に基づく眼刺激性の推移を表すグラフである。

【図 2】本発明化合物および比較化合物の点眼後の房水中のタンパク質濃度推移を表すグラフである。

【図 3】本発明化合物の結晶 (実施例 A) の粉末 X 線回折スペクトルチャートを表す。

【図 4】本発明化合物の結晶 (実施例 A) の示差走査熱量測定 (DSC) チャートを表す。

【図 5】本発明化合物の結晶 (実施例 B) の粉末 X 線回折スペクトルチャートを表す。

【図 6】本発明化合物の結晶 (実施例 B) の示差走査熱量測定 (DSC) チャートを表す。

【図 7】本発明化合物の結晶 (実施例 C) の粉末 X 線回折スペクトルチャートを表す。

【図 8】本発明化合物の結晶 (実施例 D) の粉末 X 線回折スペクトルチャートを表す。

【図 9】本発明化合物の結晶 (実施例 D) の示差走査熱量測定 (DSC) チャートを表す。

【図 10】本発明化合物の結晶 (実施例 E) の粉末 X 線回折スペクトルチャートを表す。

【図 11】本発明化合物の結晶 (実施例 E) の示差走査熱量測定 (DSC) チャートを表す。

【図 12】本発明化合物の結晶 (実施例 F) の粉末 X 線回折スペクトルチャートを表す。

【図 13】本発明化合物の結晶 (実施例 F) の示差走査熱量測定 (DSC) チャートを表す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明において、C1～6 アルキル基とは、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。

【0017】

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。

【0018】

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。

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。

【0019】

本発明において、C3～10 の炭素環とは、C3～10 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、ベンタレン、パーヒドロベンタレン、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。

【0020】

本発明において、C3～7 の炭素環とは、C3～7 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。

10

20

30

40

50

【0021】

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、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、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、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、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、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、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エン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、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。

10

20

30

40

50

【0022】

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。

本発明において、 R^2 としては、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルが好ましい。

本発明において、 R^5 としては、水酸基、ハロゲン原子が好ましい。

【0023】

本発明において、Zとしては、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_n-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_p-A-CH_2-$ 、またはring 1が好ましく、 $-(CH_2)_m-$ 、または $-(CH_2)_p-A-CH_2-$ がより好ましい。ここで、Aとしては、酸素原子が好ましい。

10

【0024】

本発明において、Wで示される「C1～6アルキル基」としては、エチル基、またはプロピル基が好ましい。ここで、当該「C1～6アルキル基」の置換基としては、水酸基、オキソ基、ハロゲン原子、C1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、 $-O-ring$ 2またはring 2が好ましい。

【0025】

本発明において、ring 1としては、ベンゼンまたはチアゾール環が好ましい。

本発明において、ring 2としては、C3～7員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 2の置換基としては、C1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、 CF_3 、 OCF_3 またはハロゲン原子が好ましく、C1～4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。

20

【0026】

本発明において、mとしては、2～4の整数が好ましい。

本発明において、nとしては、1が好ましい。

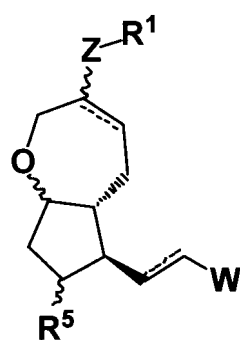
本発明において、 α 鎖とは、各一般式中、7員環に結合する側鎖を意味し、 ω 鎖とは5員環に結合する側鎖を意味する。

【0027】

本発明において、一般式(I)で示される化合物のうち、一般式(I-1)

【化18】

30

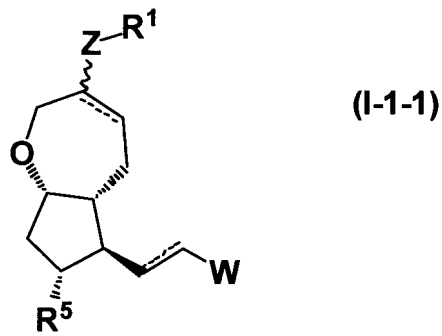


(I-1)

40

(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、または一般式(I-1-1)

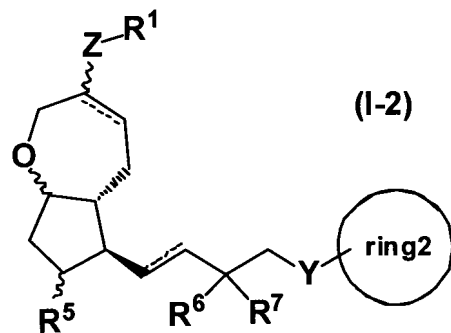
【化 1 9】



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物が好ましく、一般式 (I-2)

【化 2 0】

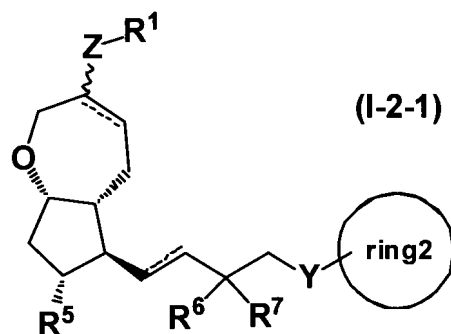


20

(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、または一般式 (I-2-1)

30

【化 2 1】



40

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物がより好ましい。ここで、R⁶ および R⁷ としては、水素原子、ハロゲン原子または水酸基が好ましく、Y としては -O- が好ましい。

【0028】

[異性体]

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環に

50

における異性体（E体、Z体、シス体、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。また、本発明においては、互変異性体による異性体をもすべて包含する。

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

【0029】

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

【化22】

10



は紙面の向こう側（すなわち α 配置）に結合していることを表し、

【化23】



20

は紙面の手前側（すなわち β 配置）に結合していることを表し、

【化24】



は α 配置、 β 配置またはそれらの混合物であることを表し、

【化25】



30

は、 α 配置と β 配置の混合物であることを表す。

【0030】

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、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（テトラメチルアンモニウム、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、ピペリジン、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-メチルーD-グルカミン等）の塩等が挙げられる。

40

【0031】

一般式（I）で示される化合物およびその塩は、溶媒和物に変換することもできる。溶媒和物は低毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）との溶媒和物が挙げられる。

【0032】

また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により、一般式（I）で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式（I）で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式（I）で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例

50

例えば、本発明化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；一般式（I）で示される化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、イソプロピルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式（I）で示される化合物に変化されるものであってもよい。さらに、一般式（I）で示される化合物は同位元素（例えば²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、¹²⁵I等）等で標識されていてもよい。

10

【0033】

特に、一般式（I）で示される化合物を点眼投与する際に、一般式（I）で示される化合物の好ましいプロドラッグとしては、一般式（I）で示される化合物の有するカルボキシル基が、メチルエステル化、エチルエステル化、プロピルエステル化、イソプロピルエステル化、ブチルエステル化、イソブチルエステル化、sec-ブチルエステル化、tert-ブチルエステル化、ペンチルエステル化、イソペンチルエステル化、ネオペンチルエステル化、シクロペンチルエステル化、ヘキシルエステル化、シクロヘキシルエステル化、トリフルオロエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等が挙げられる。

20

【0034】

〔本発明化合物の製造方法〕

30

本発明化合物は、公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法、または実施例に示す方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることで製造することができる。

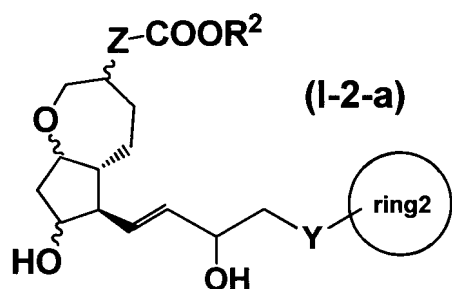
【0035】

一般式（I）で示される化合物のうち、一般式（I-2）で示される化合物において、
【化26】

40

がそれぞれ、下記に示す通りであって、α鎖がβ配置を表し、R¹がCOOR²、R⁵が水酸基、かつR⁶およびR⁷のうち一方が水素、もう一方が水酸基を表す化合物、すなわち一般式（I-2-a）

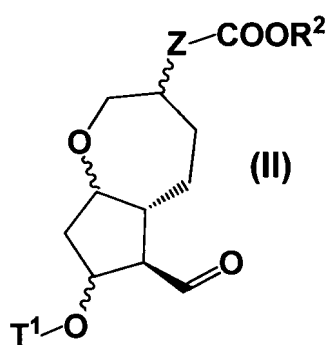
【化 2 7】



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、一般式 (II)

【化 2 8】



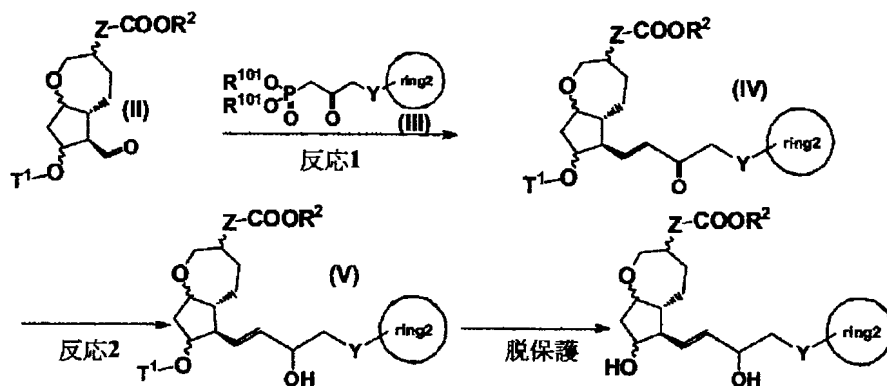
20

(式中、 T^1 は水酸基の保護基 (例えば、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、p-フェニルベンゾイル基等) 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出発物質として、下記の反応工程式 1 によって製造することができる。

【化 2 9】

30

反応工程式 1



40

(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。)

【0036】

反応工程式 1 中、反応 1 は公知であり、例えば、一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (III) で示される化合物を、有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメトキシエタン (DME)、ジオキサン、アセトニ

50

トリル、エタノール、ジクロロメタン等)中、または水中、もしくはその混合液中で、塩基(例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、カリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、三級アミン+塩化リチウム等)の存在下、 $-20 \sim 70^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることによって行なわれる。

【0037】

反応工程式1中、反応2は公知であり、反応1で得られた一般式(IV)で示される化合物を、有機溶媒(例えば、THF、DME、トルエン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ジオキサン等)中、塩化セリウムの存在下または非存在下、還元剤(例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛等)を用いて、 $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行われる。また、一方の立体異性体のみを選択的に製造する場合には、不斉還元剤(例えば、クロロジイソピノカンフェニルボラン等)、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)-(一)-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、 $-100 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

10

【0038】

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

20

【0039】

これらの方法を具体的に説明すると、

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

【0040】

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

30

【0041】

(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、 $0 \sim 200^{\circ}\text{C}$ で行なわれる。

40

【0042】

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

【0043】

50

(5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば酸性溶媒（例えば、酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液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℃で行なわれる。

【0044】

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（例えば、トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等）を用いて、0～40℃で行なわれる。

10

【0045】

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。

【0046】

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

20

【0047】

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

30

【0048】

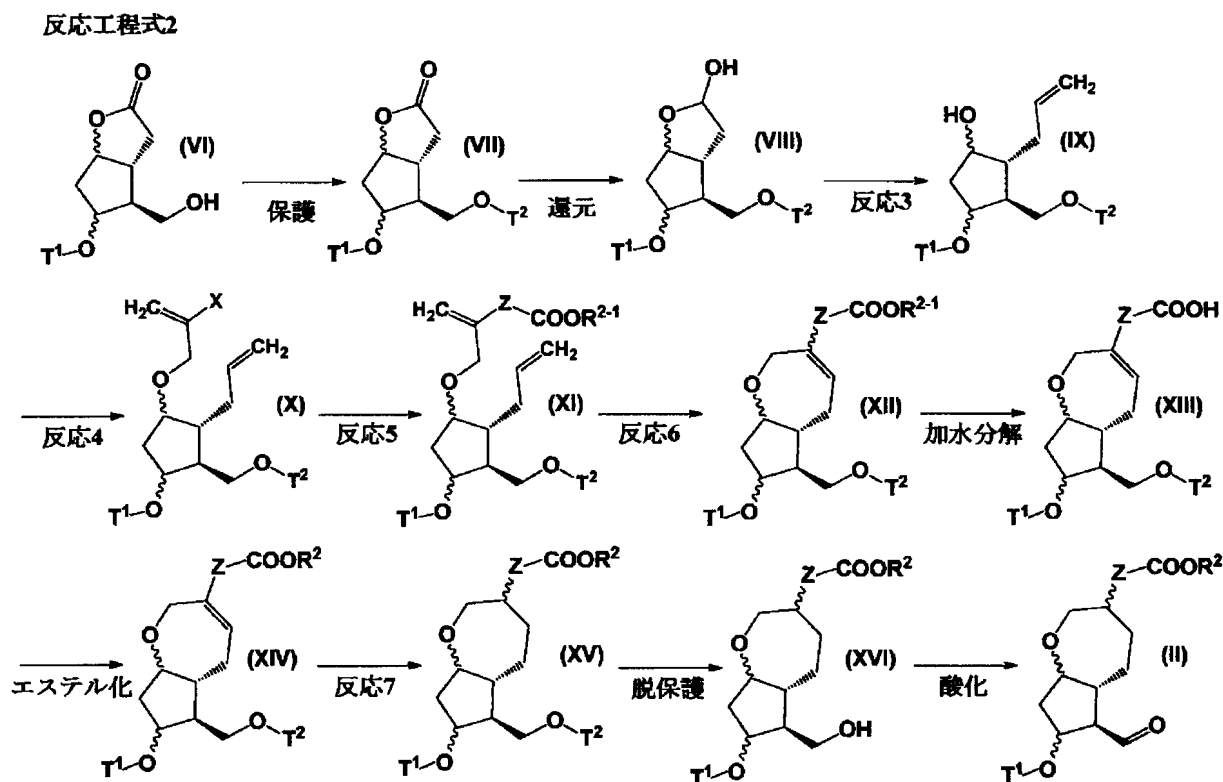
水酸基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

【0049】

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

40

【化 3 0】



10

20

(式中、 T^2 は水酸基の保護基 (例えば、tert-ブチルジメチルシリル (TBDMs) 基等) を表し、 X はハロゲン原子または $COOR^{2-1}$ を表し、 R^{2-1} は R^2 と同じ意味を表すが、 R^2 と R^{2-1} は同じでも異なってもよく、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

【0050】

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

30

【0051】

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

40

【0052】

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

【0053】

反応工程2中、反応4は公知であり、例えば、有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラ

50

ン、DMF、DME、トルエン等)中、塩基(例えば、水素化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、ブチルリチウム、水酸化ナトリウム等)を用いて、アルキルハライド(例えば、2-(ブロモメチル)アクリル酸エチル、2、3-ジブロモプロペン等)を用いて、-50~120℃の温度で行われる。

【0054】

ここで、一般式(X)の化合物において、Xが COOR^{2-1} を表すとき、次の反応5を介さずに、一般式(X)の化合物をそのまま反応6に付すことによって製造できる。

【0055】

反応工程式2中、反応5は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、トルエン、THF、DMF等)中、パラジウム触媒(例えば、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム($\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)等)の存在下、有機亜鉛化合物(例えば、下記一般式(X-1)【化31】



10

20

(式中、 X^1 はハロゲン原子を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す)で示される化合物等)を用いて、室温~120℃の温度で行なわれる。

【0056】

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

【0057】

反応工程式2中、一般式(XIII)で示される化合物は、一般式(XII)で示される化合物を加水分解反応に付すことによって製造することができる。例えば、アルカリ金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)存在下、含水溶媒(例えば、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール等)と水との混合溶媒)中、0~80℃で行なわれる。

30

【0058】

反応工程式2中、一般式(XIV)で示される化合物は、一般式(XIII)で示される化合物をエステル化反応に付すことによって製造することができる。エステル化反応としては例えば、

- (1) ハロゲン化アルキルを用いる方法、
- (2) 酸ハライドを用いる方法、
- (3) 混合酸無水物を用いる方法、
- (4) 縮合剤を用いる方法

40

等が挙げられる。

【0059】

一例としてハロゲン化アルキルを用いる方法を具体的に説明すると、例えば、カルボン酸を有機溶媒(例えば、アセトニトリル、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、炭酸塩(例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、有機塩基(例えば、ジメチルホルムアミド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)またはアルカリ金属の水素化物(水素化ナトリウム等)存在下、ハロゲン化アルキ

50

ルと 0 ~ 150 °C で反応させることによって行われる。

【0060】

反応工程式 2 中、反応 7 は公知であり、(1) 金属触媒 (例えば、パラジウム炭素、酸化白金、ロジウム-アルミナ、ラネーニッケル、ウィルキンソン錯体、ルテニウム触媒、イリジウム触媒等) を用いて、有機溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ジクロロメタン、ジクロロエタン等) 中、例えば水素ガスを用いて、0 °C ~ 80 °C において大気圧あるいは高圧下で反応させることによって、あるいは、

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

反応 7 で得られた産物のうち、常法 (例えば、光学分割カラムを用いた方法) により光学分割を行い、所望の光学異性体を分取した後、必要に応じて、前記の保護反応を行い、一般式 (XV) で示される化合物を製造することができる。

【0061】

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

【0062】

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

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

【0063】

一例として DMSO 酸化を用いる方法を具体的に説明すると、例えば、有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル等) 中、活性化剤 (例えば、オキサリルクロライド、無水酢酸、ピリジン-三酸化硫黄錯体等)、および酸化剤 (例えば、ジメチルスルホキシド等) の存在下、アルコール化合物を反応させ、さらに三級アミン (例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルピペリジン、ジアザビスクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン等) と -78 ~ 40 °C で反応させることにより行なわれる。

【0064】

反応工程式 2 中、記号

【化 32】



を有する化合物としては、予め、常法 (例えば、光学分割カラムを用いた方法) により光学分割を行い、所望の光学異性体を分取した化合物を用いてもよい。

本明細書中の各反応において、出発原料として用いる化合物、一般式 (III) または一般式 (VI) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

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

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

【0065】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減

10

20

30

40

50

圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0066】

〔毒性〕

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、例えば、眼刺激性（充血、角膜混濁等）、房水タンパク質上昇等がほとんどなく、医薬品として安全に使用することができる。

【0067】

〔医薬品への適用〕

本発明化合物は、選択的なF Pアゴニスト活性を有するため、その眼圧下降作用に基づき、眼疾患、例えば、緑内障（急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、続発性閉塞隅角緑内障、原発性開放隅角緑内障、続発性開放隅角緑内障、先天性緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障等）、高眼圧症、黄斑浮腫、黄斑変性、網膜および視神経張力上昇、近視、遠視、乱視、ドライアイ、網膜剥離、白内障、外傷または炎症等による眼圧上昇、ステロイドまたはホルモン剤等の薬物による眼圧上昇、術後の眼圧上昇等の予防および／または治療剤として有用である。

また、本発明化合物はF Pアゴニスト活性を有することから、陣痛誘発剤、陣痛促進剤、分娩促進剤、月経困難症治療剤、骨粗鬆症治療剤、日焼け誘導剤、白髪防止剤、発毛促進剤、睫毛伸長剤、メニエール病治療剤、内耳疾患治療剤等としても有用である。

【0068】

本発明化合物は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬物と組み合わせて、併用薬として投与してもよい。

【0069】

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

【0070】

上記併用薬により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

【0071】

本発明化合物の緑内障に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬物としては、例えば、交感神経作動薬（ α_2 アゴニスト：例えば、塩酸アラクロニジン等、 β_2 アゴニスト：例えば、塩酸ジピペフリン等）、副交感神経作動薬（例えば、塩酸ピロカルピン、カルバコール、デメカリウム、エコチオフェートまたは臭化ジスチグミン等）、交感神経抑制薬（ α_1 ブロッカー：例えば、塩酸ブナゾシン等、 β ブロッカー：例えば、マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸カルテオロール、または塩酸ベタキソロール等、 $\alpha_1\beta$ ブロッカー：例えば、塩酸レボブノロール、ニブラジロール等）、プロスタグランジン系薬物（例えば、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、ビマトプロスト、トラヴォプロスト、タフルプロスト、EP2アゴニスト、EP4アゴニストまたはDPアゴニスト等）、炭酸脱水酵素阻害薬（例えば、アセタゾラミド、ジクロフェナミド、メタゾラミド、塩酸ドルゾラミド、またはブリンゾラミド等）、高張浸透圧薬（例えば、グリセリン、グリセリンおよび果糖の配合製剤、イソソルビド

、またはD-マンニトール等)、ROCK(Rhokinase)阻害薬(例えば、Y-27632等)、NMDA拮抗薬等が挙げられる。

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

【0072】

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

10

【0073】

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

20

【0074】

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

30

【0075】

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

40

非経口剤としての注射剤には溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含される。注射剤は、例えば有効成分を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等および

50

それらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0076】

本発明化合物の好ましい投与剤型としては、点眼剤、眼軟膏、錠剤等が挙げられるが、より好ましくは点眼剤または眼軟膏である。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、点眼剤であれば、添加物として、等張化剤、緩衝剤、pH調節剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤、保存剤等を適宜配合することができる。また、pH調節剤、増粘剤、分散剤などを添加し、薬物を懸濁化させることによって、安定な点眼剤を得ることもできる。

10

【0077】

等張化剤としては、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等を挙げることができる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸、リン酸塩、クエン酸、酢酸、 ϵ -アミノカプロン酸等を挙げることができる。

【0078】

pH調節剤としては、例えば、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ホウ酸、ホウ砂、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。

20

可溶化剤としては、例えば、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000等を挙げることができる。

増粘剤、分散剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース系高分子、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等を、また、安定化剤としては、例えば、エデト酸、エデト酸ナトリウム等を挙げることができる。

【0079】

保存剤（防腐剤）としては、例えば、汎用のソルビン酸、ソルビン酸カリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられ、これらの保存剤を組み合わせることもできる。

30

【0080】

本発明の有効成分を含有する点眼剤は、pHを4.0~8.5に設定することが望ましく、また、浸透圧比を1.0付近に設定することが望ましい。

【0081】

本発明の有効成分の投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば、好ましくは1~1000mg、より好ましくは5~300mgを1日1~数回（例えば、1~3回）投与すればよい。点眼剤であれば好ましくは0.000001~5%（w/v）、より好ましくは0.00001~0.05%（w/v）の濃度のものを1回量1~数滴を1日1~数回（例えば、1~8回）点眼すればよい。また、眼軟膏であれば好ましくは0.000001~5%（w/w）、より好ましくは0.00001~0.05%（w/w）の濃度のものを1日1~数回（例えば、1~4回）塗布すればよい。

40

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【実施例】

【0082】

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。

50

クロマトグラフィーによる分離の箇所および T L C 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。

N M R データは特に記載しない限り、¹ H - N M R のデータである。

N M R 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 I U P A C 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 A C D / N a m e（登録商標）を用いるか、または、I U P A C 命名法に準じて命名したものである。

【0083】

実施例 1：(3 a R, 4 S, 5 R, 6 a S) - 4 - ({ [ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル] オキシ } メチル) - 5 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) ヘキサヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] フラン-2-オン

(3 a R, 4 S, 5 R, 6 a S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) ヘキサヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] フラン-2-オン (50 g) のジメチルホルムアミド (以下、D M F と略記することがある。) (100 m L) 溶液に、氷冷下イミダゾール (29.22 g)、tert-ブチルジメチルクロロシラン (30.87 g) を順次加え、室温にて 3.5 時間撹拌した。反応終了後少量のエタノールを加えた後、氷水中に反応液を注ぎ、酢酸エチル：ヘキサン (2：3) にて抽出した。1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (76.2 g) を得た。

T L C：R f 0.42 (ヘキサン：酢酸エチル = 3：1)。

【0084】

実施例 2：(3 a R, 4 S, 5 R, 6 a S) - 4 - ({ [ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル] オキシ } メチル) - 5 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) ヘキサヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] フラン-2-オール

アルゴン雰囲気下、実施例 1 で製造した化合物 (76.2 g) の無水トルエン (390 m L) 溶液を -70 °C に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 m o l / L トルエン溶液 (212.4 m L) を約 1 時間かけて滴下後、そのまま 30 分撹拌した。反応終了後、tert-ブチルメチルエーテル (以下、M T B E と略記することがある。) (400 m L) にて希釈し、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた。析出した白色沈殿をセライト (商品名) でろ過後、溶媒を減圧濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (80.7 g) を得た。

T L C：R f 0.30 (ヘキサン：酢酸エチル = 3：1)。

【0085】

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

アルゴン雰囲気下、臭化メチルトリフェニルホスホニウム (326.6 g) の無水トルエン (300 m L) 懸濁液に、氷冷下にてリチウムヘキサメチルジシラザンの 1.6 M テトラヒドロフラン (以下、T H F と略記することがある。) 溶液 (500 m L) を滴下後、室温にて 1 時間撹拌した。再度 -70 °C まで冷却し、実施例 2 で製造した化合物 (85.2 g) の無水トルエン (400 m L) 溶液を約 1.5 時間かけて滴下した後、室温にて 2 時間撹拌した。反応終了後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を山善社製カラム装置 (H i f l a s h - S I、S i z e 5 L × 4、ヘキサン：酢酸エチル = 100：0 → 85：15 → 75：25) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (41.87 g) を得た。

T L C：R f 0.57 (ヘキサン：酢酸エチル = 3：1)。

【0086】

実施例 4：{ [(1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 2-アリル-3- [(2-ブロモ-2-プロペン-1-イル) オキシ] - 5 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) シクロペンチル] メトキシ } (ジメチル) (2-メチル-2-プロパニル) シラン

アルゴン雰囲気下、2, 3-ジブロモプロペン (8.4m L、81.0mmol) をフラスコに入れ、氷水を用いて内温 5℃に冷却した。水素化ナトリウム (2.16g、54.1mmol) を投入し 5 分間攪拌した。実施例 3 で製造した化合物 (10g、27mmol) を 50 分間かけて滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注意深く注ぎ、MTBE で抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 95 : 5 → 80 : 20) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (10.9g) を得た。

TLC : R_f 0.72 (ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1)。

【0087】

実施例 5 : エチル 5- ({ [(1S, 2R, 3S, 4R) - 2-アリル-3- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) - 4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) シクロペンチル] オキシ} メチル) - 5-ヘキサノア- 10

アルゴン雰囲気下、実施例 4 で製造した化合物 (10.9g、22.2mmol) をトルエン (100m L) に溶解し、4-エトキシ-4-オキソブチルジンクブロマイド (0.5mol / L の THF 溶液、133m L、66.7mmol) を室温に加えた。ビス (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (567mg、1.11mmol) を加えて 80℃で 2 時間攪拌した。室温まで冷却し飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、濃縮した。得られた残渣を MTBE で溶解しセライト (商品名) を用いてろ過した。ろ液を塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 10 → 50 : 50) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (9.73g) を得た。 20

TLC : R_f 0.65 (ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1)。

【0088】

実施例 6 : エチル 4- [(5aR, 6S, 7R, 8aS) - 6- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) - 7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 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-3-イル] ブタノア- 30

アルゴン雰囲気下、実施例 5 で製造した化合物 (400mg、0.762mmol) をトルエン (76m L) に溶解した。シュロック触媒 (Schrock's catalyst : 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)) (785mg、0.925mmol) を加えて 85℃で 18 時間反応させた。放冷後、濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 10 → 50 : 50) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (4.8mg) を得た。

TLC : R_f 0.47 (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)。

【0089】

実施例 7 : 4- [(5aR, 6S, 7R, 8aS) - 6- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) - 7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 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-3-イル] ブタン酸 40

実施例 6 で製造した化合物 (7.63g、15.4mmol) をエタノール (60m L) に溶解し、2.0mol / L の水酸化ナトリウム水溶液 (20m L) を加えて室温で 2 時間攪拌した。濃縮し酢酸エチルと 2mol / L 塩酸を加えて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた標題化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC : R_f 0.48 (クロロホルム：メタノール = 9 : 1)。

【0090】

実施例 8 : 2-プロパニル 4- [(5aR, 6S, 7R, 8aS) - 6- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) - 7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 5, 5a, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-シ 50

クロペンタ [b] オキセピン-3-イル] ブタノアート

アルゴン雰囲気下、実施例 8 で製造した化合物 (15.4 mmol) を DMF に溶解し炭酸カリウム (5.31 g、38.5 mmol)、ヨウ化イソプロピル (2.31 mL、23.1 mmol) を加えて 60 °C で 3 時間撹拌した。冷却後、MTBE と水を加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 10 → 50 : 50) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (7.25 g) を得た。

TL C : R_f 0.90 (酢酸エチル)。

【0091】

実施例 9 : 2-プロパニル 4-[(5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-({[ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル]オキシ}メチル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)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

10

アルゴン雰囲気下、実施例 8 で製造した化合物 (4.85 g、9.45 mmol) のジクロロメタン溶液 (62 mL) を、超音波を用いて脱気、アルゴン置換した。クラブツリー触媒 (Crabtree's catalyst : (トリシクロヘキシルホスフィン) (1, 5-シクロオクタジエン) (ピリジン) イリジウム (I) ヘキサフルオロホスファート) (760 mg、0.945 mmol) を加え、水素雰囲気下で室温において 3 時間 50 分撹拌した。溶液を減圧濃縮し、山善社製カラム装置 (HiFlash-SI、Size 2 L、ヘキサン→酢酸エチル：ヘキサン = 3 : 7) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.05 g) を得た。

20

TL C : R_f 0.72 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2)。

【0092】

実施例 10 (1) : 2-プロパニル 4-[(3S, 5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-({[ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル]オキシ}メチル)-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

実施例 10 (2) : 2-プロパニル 4-[(3R, 5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-({[ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル]オキシ}メチル)-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

アルゴン雰囲気下、実施例 9 で製造した化合物 (3.02 g、5.89 mmol) のジクロロメタン溶液 (60 mL) を -20 °C に冷却した。ジメチルアルミニウムクロライド溶液 (1.0 M のヘキサン溶液) を加え、室温に昇温しながら 3 時間 40 分撹拌した。反応溶液を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、ロッシェル塩を加え 40 分撹拌した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧濃縮し、山善社製カラム装置 (HiFlash-SI、Size 5 L、トルエン：アセトン = 10 : 1) で 1 回、(HiFlash-SI、Size 2 L + YAMAZEN ULTRA PACK SI-C、Size 37 × 300、トルエン：アセトン = 10 : 1) で 2 回精製し、以下の物性値を有する実施例 10 (1) の化合物 (1.60 g) および実施例 10 (2) の化合物 (810 mg) を得た。

30

TL C : R_f 0.30 (トルエン：アセトン = 9 : 1) (実施例 10 (1) の化合物) ;

TL C : R_f 0.31 (トルエン：アセトン = 9 : 1) (実施例 10 (2) の化合物)。

40

【0093】

実施例 11 : 2-プロパニル 4-[(3S, 5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-({[ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル]オキシ}メチル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)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

アルゴン雰囲気下、実施例 10 (1) で製造した化合物 (1.58 g、3.69 mmol) のトルエン溶液 (1.85 mL) に、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (403 μL、4.42 mmol)、トシル酸一水和物 (10 mg、0.111 mmol) を加え、室温で 15 分撹拌した。トシル酸一水和物 (10 mg、0.111 mmol) を加え 45 分撹拌し、トリエチルアミン (100 μL) を加え、反応溶液を減圧濃縮した。山善社製カラム装置 (HiFlash-SI、S

50

ize 2 L、ヘキサン→酢酸エチル：ヘキサン＝3：7）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（1.82 g）を得た。

TLC：Rf 0.46（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）。

【0094】

実施例12：2-プロパニル 4-[(3S, 5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-(ヒドロキシメチル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)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

アルゴン雰囲気下、実施例11で製造した化合物（1.81 g、3.53 mmol）のTHF溶液（3.6 mL）に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（7 mL、1.0 MのTHF溶液）を加え、室温で70分撹拌した。テトラブチルアンモニウムフルオリド（3.5 mL、1.0 mol/LのTHF溶液）を加え、45℃でさらに100分撹拌した。反応溶液を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で1回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧濃縮し、山善社製カラム装置（Hiflash-SI、Size L、酢酸エチル：ヘキサン＝2：8→酢酸エチル：ヘキサン＝8：2）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（1.21 g）を得た。

TLC：Rf 0.40（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）。

【0095】

実施例13：2-プロパニル 4-[(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-ホルミル-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)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

アルゴン雰囲気下、実施例12で製造した化合物（623 mg、1.76 mmol）の酢酸エチル溶液（4 mL）に、ジメチルスルホキシド（以下、DMSOと略記することがある。）（1.8 mL）、ジイソプロピルエチルアミン（1.8 mL、10.56 mmol）を加え、0℃に冷却した。ピリジン-三酸化硫黄コンプレックス（840 mg、5.28 mmol）を加え、0℃で40分撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、氷冷した塩酸水溶液（0.5 N）に注ぎ込んだ。水層を酢酸エチルで1回抽出し、集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で1回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物（634 mg）を得た。

TLC：Rf 0.73（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）。

【0096】

実施例14：2-プロパニル 4-[(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E)-3-オキソ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)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

アルゴン雰囲気下、実施例13で製造した化合物（634 mg、1.60 mmol）のTHF溶液（16 mL）にジメチル-（3-フェノキシ-2-オキソプロピル）-ホスホナート（826 mg、3.20 mmol）、リン酸カリウム（679 mg、3.20 mmol）を加え室温で一日撹拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、水層を酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧濃縮し、山善社製カラム装置（Hiflash-SI、Size L、ヘキサン→酢酸エチル：ヘキサン＝4：6）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（426 mg）を得た。

TLC：Rf 0.55（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）。

【0097】

実施例15：2-プロパニル 4-[(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)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

実施例14で製造した化合物（137 mg、0.259 mmol）のTHF溶液（16 mL）に、(R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン（65 μL、1 mol/Lのトルエン溶

10

20

30

40

50

液、0.065mmol)を加えた。ボランジメチルスルフィド錯体(155μL、1mol/Lのトルエン溶液、0.155mmol)を滴下した。室温で45分撹拌した後、溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎこんだ。水層を酢酸エチルで2回抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた溶液を減圧濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物(151mg)を得た。

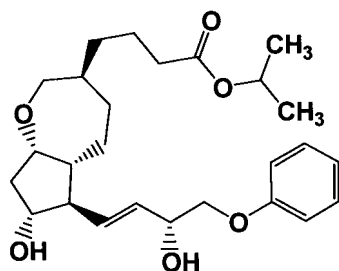
TLC: Rf 0.32 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

【0098】

実施例16(1): 2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]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

10

【化33】



20

実施例15で製造した化合物(151mg、0.259mmol)の酢酸溶液(800μL)に、THF(400μL)、水(400μL)を加え60℃で3時間半撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、山善社製カラム装置(Hiflash-SI、Size S、酢酸エチル:ヘキサン=1:1→酢酸エチル)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(74mg)を得た。TLC: Rf 0.28 (ジクロロメタン:メタノール=20:1)；

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.19, 1.22, 1.36-1.83, 1.84-1.96, 2.03-2.18, 2.23, 2.41-2.53, 2.57, 2.84-2.97, 3.64-3.80, 3.83-3.91, 3.92-4.09, 4.44-4.59, 4.88-5.09, 5.53-5.77, 6.83-7.04, 7.14-7.35。

30

【0099】

実施例16(2)～実施例16(42)

(3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-({[ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル]オキシ}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-オンを用い、4-エトキシ-4-オキソブチルジシクロプロマイドまたはその代わりに相当する有機亜鉛試薬を用い、ジメチル-(3-フェノキシ-2-オキソプロピル)-ホスホナートまたはその代わりに相当するホスホン酸塩を用いて、実施例1→実施例2→実施例3→実施例4→実施例5→実施例6→実施例7→実施例8→実施例9→実施例10(1)または実施例10(2)→実施例11→実施例12→実施例13→実施例14→実施例15→実施例16(1)と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

40

【0100】

実施例16(2): 2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-5-フェニル-1-ペンテン-1-イル]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

TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル)；

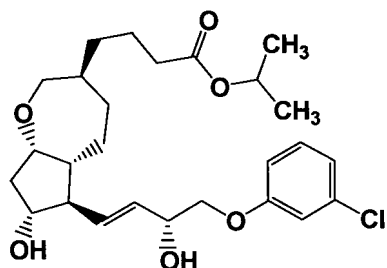
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.87-1.19, 1.22, 1.34-1.98, 2.00-2.14, 2.23, 2.39-2.54, 2.59-2.80, 2.84-2.97, 3.59-3.78, 3.88-4.23, 4.90-5.09, 5.37-5.51, 5.53-5.65, 7.10-7.24, 7.23-7.38。

50

【0101】

実施例 16 (3) : 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 - (3-クロロフェノキシ) - 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

【化 3 4】



10

T L C : R f 0.48 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.88-1.19, 1.22, 1.35-1.96, 2.02-2.16, 2.23, 2.41-2.55, 2.56-2.69, 2.82-3.00, 3.62-3.79, 3.81-4.12, 4.42-4.55, 4.89-5.08, 5.54-5.72, 6.77-6.84, 6.91-6.98, 7.20。

20

【0102】

実施例 16 (4) : 2-プロパニル 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6 - [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4 - (3-メチルフェノキシ) - 1-ブテン-1-イル] 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

T L C : R f 0.45 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.89-1.29, 1.35-1.97, 2.01-2.17, 2.23, 2.28-2.40, 2.42-2.54, 2.66-2.83, 2.83-2.97, 3.62-3.78, 3.78-4.12, 4.40-4.56, 4.89-5.08, 5.54-5.73, 6.64-6.75, 6.78, 7.16。

30

【0103】

実施例 16 (5) : エチル 4- { (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6 - [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル } ベンゾアート

T L C : R f 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.32-1.43, 1.50-1.81, 1.80-2.11, 2.11-2.28, 2.41-2.60, 2.99, 3.28, 3.71-3.85, 3.84-3.94, 4.01, 4.05-4.18, 4.35, 4.48-4.62, 5.60-5.80, 6.85-7.03, 7.16-7.36, 7.90-8.02。

【0104】

実施例 16 (6) : エチル 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6 - [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル } ベンゾアート

40

T L C : R f 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.33-1.43, 1.46-1.96, 1.96-2.10, 2.11-2.43, 2.43-2.58, 2.58-2.78, 2.93-3.13, 3.66-4.18, 4.25, 4.30-4.42, 4.49, 5.54-5.77, 6.83-7.02, 7.17-7.33, 7.41-7.50, 7.92-8.01。

【0105】

実施例 16 (7) : エチル 3- { (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6 - [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル } ベンゾアート

T L C : R f 0.56 (酢酸エチル) ;

50

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.39, 1.53-2.32, 2.43-2.66, 2.91-3.11, 3.30, 3.69-3.84, 3.85-3.95, 3.97-4.05, 4.05-4.18, 4.37, 4.48-4.60, 5.60-5.79, 6.84-7.04, 7.19-7.43, 7.80-7.93。

【0106】

実施例16(8): エチル 3-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル}ベンゾアート

TLC: Rf 0.59 (酢酸エチル);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.34-1.43, 1.47-1.95, 1.95-2.12, 2.15-2.33, 2.40-2.58, 2.66-3.19, 3.64-3.99, 4.02-4.14, 4.22, 4.30-4.42, 4.43-4.54, 5.53-5.72, 6.81-7.00, 7.19-7.30, 7.32-7.42, 7.60-7.69, 7.84-7.92, 7.94-8.01。

10

【0107】

実施例16(9): 2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(4-クロロフェノキシ)-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

TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.87-1.19, 1.22, 1.32-1.97, 2.01-2.17, 2.23, 2.40-2.56, 2.70-2.99, 2.99-3.24, 3.59-3.77, 3.80-4.11, 4.38-4.56, 4.88-5.08, 5.52-5.70, 6.75-6.91, 7.18-7.25。

20

【0108】

実施例16(10): 2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-(4-メチルフェノキシ)-1-ブテン-1-イル]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

TLC: Rf 0.49 (酢酸エチル);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.90-1.18, 1.22, 1.37-1.83, 1.83-1.95, 2.01, 2.05-2.17, 2.23, 2.29, 2.40-2.56, 2.84-2.97, 3.66-3.79, 3.84, 3.90-4.09, 4.50, 4.91-5.07, 5.57-5.73, 6.76-6.85, 7.03-7.12。

30

【0109】

実施例16(11): 2-プロパニル 4-[(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-{(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1-ブテン-1-イル}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

TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.90-1.19, 1.21, 1.36-1.96, 2.06-2.29, 2.41-2.68, 2.91, 3.66-3.79, 3.88-4.10, 4.48-4.60, 4.90-5.08, 5.57-5.76, 6.97, 7.54。

【0110】

実施例16(12): 2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(2-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

40

TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.85-1.19, 1.22, 1.34-1.96, 2.03-2.18, 2.18-2.29, 2.39-2.57, 2.71-2.84, 2.84-2.99, 3.63-3.80, 3.85-4.13, 4.47-4.61, 4.88-5.09, 5.55-5.77, 6.84-7.15。

【0111】

実施例16(13): 2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(3-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

50

ーイル} ブタノアート

T L C : R f 0.55 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.91-1.19, 1.22, 1.34-1.97, 1.99-2.20, 2.23, 2.37-2.60, 2.91, 3.65-3.79, 3.81-4.12, 4.45-4.60, 4.91-5.10, 5.56-5.75, 6.59-6.74, 7.11-7.32。

【0112】

実施例16(14) : 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 - (4-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

T L C : R f 0.55 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.90-1.18, 1.22, 1.36-1.98, 1.99-2.18, 2.23, 2.40-2.68, 2.84-2.97, 3.64-3.79, 3.79-3.89, 3.89-4.14, 4.44-4.57, 4.89-5.11, 5.56-5.75, 6.80-6.91, 6.91-7.03。

【0113】

実施例16(15) : 2-プロパニル 4- [(3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6 - { (1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1-ブテン-1-イル} 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

T L C : R f 0.46 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.90-1.19, 1.19-1.25, 1.36-1.97, 2.00-2.19, 2.23, 2.41-2.56, 2.85-2.98, 3.67-3.80, 3.88-4.09, 4.48-4.60, 4.91-5.08, 5.59-5.76, 7.09, 7.12-7.17, 7.21-7.25, 7.40。

【0114】

実施例16(16) : 2-プロパニル 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6 - [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4 - (3-メトキシフェノキシ) - 1-ブテン-1-イル] 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

T L C : R f 0.43 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.89-1.18, 1.18-1.26, 1.35-1.97, 2.02-2.19, 2.23, 2.40-2.60, 2.83-2.98, 3.63-4.10, 4.45-4.58, 4.89-5.08, 5.56-5.74, 6.43-6.58, 7.17。

【0115】

実施例16(17) : 2-プロパニル 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6 - [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4 - (4-メトキシフェノキシ) - 1-ブテン-1-イル] 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

T L C : R f 0.44 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.89-1.18, 1.23, 1.35-1.96, 2.04-2.29, 2.40-2.55, 2.61, 2.84-2.97, 3.64-3.87, 3.89-4.09, 4.43-4.55, 4.91-5.06, 5.56-5.73, 6.75-6.92。

【0116】

実施例16(18) : 2-プロパニル 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6 - [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4 - (2-メチルフェノキシ) - 1-ブテン-1-イル] 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

T L C : R f 0.50 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.85-1.19, 1.19-1.26, 1.33-1.97, 1.98-2.18, 2.18-2.30, 2.38-2.59, 2.82-3.00, 3.62-3.81, 3.83-4.14, 4.46-4.64, 4.88-5.09, 5.56-5.78, 6.77-6.84, 6.84-6.94, 7.05-7.21。

10

20

30

40

50

【0117】

実施例 16 (19) : 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-クロロフェノキシ) - 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

T L C : R f 0.48 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.87-1.18, 1.22, 1.35-1.95, 1.99-2.18, 2.23, 2.40-2.54, 2.62-2.74, 2.91, 3.65-3.80, 3.88-3.99, 3.99-4.11, 4.49-4.65, 4.89-5.08, 5.57-5.76, 6.86-6.98, 7.15-7.24, 7.30-7.40。

【0118】

実施例 16 (20) : 2-プロパニル 6- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6- [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル } ヘキサノアート

T L C : R f 0.59 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.88-1.17, 1.18-1.37, 1.40-1.94, 1.98-2.19, 2.20-2.30, 2.36-2.56, 2.89, 3.66-4.10, 4.46-4.59, 4.91-5.07, 5.57-5.75, 6.87-7.01, 7.24-7.33。

【0119】

実施例 16 (21) : 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 - (3, 5-ジクロロフェノキシ) - 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

T L C : R f 0.57 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.87-1.19, 1.17-1.25, 1.33-1.83, 1.82-1.98, 2.00-2.19, 2.23, 2.38-2.59, 2.82-2.97, 3.63-3.79, 3.80-4.16, 4.40-4.61, 4.88-5.10, 5.52-5.75, 6.81, 6.97。

【0120】

実施例 16 (22) : 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 - (3-クロロ-5-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

T L C : R f 0.56 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.87-1.17, 1.18-1.25, 1.34-1.83, 1.83-1.97, 2.04-2.18, 2.23, 2.40-2.55, 2.84-2.97, 3.64-3.79, 3.82-3.90, 3.91-3.99, 3.99-4.13, 4.41-4.59, 4.90-5.09, 5.53-5.74, 6.48-6.59, 6.65-6.79。

【0121】

実施例 16 (23) : 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, 3-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

T L C : R f 0.51 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.88-1.18, 1.18-1.26, 1.34-1.81, 1.82-1.99, 2.04-2.16, 2.18-2.28, 2.37-2.56, 2.73, 2.91, 3.63-3.80, 3.87-4.15, 4.46-4.65, 4.86-5.07, 5.53-5.77, 6.67-6.85, 6.89-7.07。

【0122】

実施例 16 (24) : 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 - (3, 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

10

20

30

40

50

T L C : R f 0.54 (酢酸エチル) ;

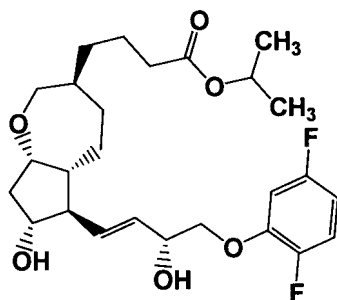
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.87-1.18, 1.18-1.25, 1.36-1.84, 1.82-1.97, 2.03-2.19, 2.23, 2.40-2.58, 2.83-2.99, 3.65-3.80, 3.81-3.90, 3.90-4.12, 4.41-4.59, 4.87-5.11, 5.52-5.79, 6.32-6.54。

【0123】

実施例 16 (25) : 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

【化35】

10



20

T L C : R f 0.54 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 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。

【0124】

実施例 16 (26) : 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 - (5-クロロ-2-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

30

T L C : R f 0.69 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.90-1.19, 1.22, 1.37-1.96, 2.03-2.29, 2.41-2.54, 2.68, 2.91, 3.65-3.80, 3.86-4.11, 4.48-4.60, 4.91-5.08, 5.55-5.75, 6.86-6.94, 6.94-7.06。

【0125】

実施例 16 (27) : 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 - (3-クロロ-4-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

40

T L C : R f 0.58 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.91-1.19, 1.21, 1.37-1.97, 2.02-2.19, 2.23, 2.41-2.54, 2.91, 3.66-3.80, 3.80-3.89, 3.89-4.10, 4.45-4.56, 4.99, 5.55-5.75, 6.73-6.81, 6.95, 7.00-7.10。

【0126】

実施例 16 (28) : 2-プロパニル 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] - 7-メトキシオクタヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ブタノアート

T L C : R f 0.72 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.88-1.19, 1.22, 1.36-1.81, 1.81-1.97, 2.15-2.29, 2.42, 2.46-2.59, 2.91, 3.25-3.47, 3.81-4.09, 4.46-4.59, 4.89-5.10, 5.56-5.67, 5.69-5.82, 6.87-7.02, 7.23-7.35。

【0127】

実施例 16 (29) : 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 - (3-クロロ-2-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

T L C : R f 0.37 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.84-1.18, 1.19-1.27, 1.34-1.97, 2.02-2.19, 2.23, 2.39-2.54, 2.66, 2.81-2.99, 3.61-3.82, 3.86-4.12, 4.45-4.63, 4.88-5.09, 5.55-5.76, 6.82-6.91, 6.93-7.07。

10

【0128】

実施例 16 (30) : 2-プロパニル { (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (3-クロロフェノキシ) - 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 } アセタート

T L C : R f 0.43 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.02-1.19, 1.22, 1.42-1.59, 1.63-1.96, 2.02-2.28, 2.41-2.55, 2.60, 2.92-3.04, 3.65-3.79, 3.82-3.92, 3.92-4.12, 4.44-4.58, 4.89-5.08, 5.55-5.75, 6.80, 6.91, 6.95, 7.19。

20

【0129】

実施例 16 (31) : 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, 4-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

T L C : R f 0.63 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.89-1.18, 1.18-1.25, 1.35-1.82, 1.82-1.94, 2.03-2.16, 2.23, 2.40-2.56, 2.84-2.95, 2.97, 3.70, 3.85-4.08, 4.46-4.55, 4.92-5.06, 5.55-5.71, 6.73-6.98。

30

【0130】

実施例 16 (32) : 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 - (3, 4-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

T L C : R f 0.62 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.91-1.18, 1.22, 1.36-1.83, 1.83-1.96, 2.05-2.18, 2.23, 2.48, 2.53-2.59, 2.85-2.96, 3.65-3.78, 3.79-3.87, 3.89-4.09, 4.44-4.55, 4.91-5.07, 5.56-5.73, 6.57-6.64, 6.73, 6.99-7.12。

40

【0131】

実施例 16 (33) : 2-プロパニル 4- { (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6 - [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] 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

T L C : R f 0.28 (ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.22, 1.34-1.98, 2.07-2.19, 2.21-2.33, 2.40, 2.77, 3.02, 3.40, 3.65-3.77, 3.78-4.03, 4.44-4.56, 4.92-5.08, 5.57-5.71, 6.87-7.01, 7.24-7.34。

【0132】

実施例 16 (34) : エチル 4- { (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒド

50

ロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] 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

TLC: Rf 0.25 (ジクロロメタン:メタノール=20:1);

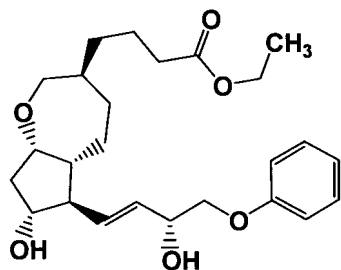
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.25, 1.35-1.88, 2.08-2.23, 2.22-2.49, 2.67, 3.41, 3.64-4.06, 4.12, 4.46-4.59, 5.58-5.78, 6.85-7.06, 7.22-7.37。

【0133】

実施例16 (35): エチル 4- { (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] 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

【化36】

10



20

TLC: Rf 0.23 (ジクロロメタン:メタノール=20:1);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.89-1.20, 1.25, 1.35-1.99, 2.03-2.19, 2.26, 2.41-2.54, 2.58, 2.91, 3.65-3.81, 3.83-4.08, 4.12, 4.46-4.61, 5.58-5.75, 6.84-7.05, 7.22-7.37。

【0134】

実施例16 (36): 2-プロパニル 4- { (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(3-クロロフェノキシ)-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

TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23, 1.34-1.89, 2.07-2.22, 2.27, 2.34-2.46, 2.47-2.67, 3.41, 3.67-4.06, 4.43-4.60, 4.91-5.10, 5.54-5.77, 6.78-6.84, 6.92, 6.93-6.99, 7.20。

【0135】

実施例16 (37): 2-プロパニル 4- { (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3S)-4-(3-クロロフェノキシ)-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

TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23, 1.33-1.87, 1.86-1.96, 2.10-2.23, 2.23-2.50, 3.42, 3.68-3.90, 3.93-4.07, 4.44-4.63, 4.91-5.10, 5.56-5.79, 6.77-6.85, 6.92, 6.93-7.00, 7.20。

【0136】

実施例16 (38): 2-プロパニル 4- { (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3S)-4-(3-クロロフェノキシ)-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

TLC: Rf 0.65 (酢酸エチル);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.66-2.01, 2.04-2.18, 2.23, 2.29-2.57, 2.91, 3.73, 3.85, 3.90-4.13, 4.45-4.59, 4.90-5.07, 5.53-5.78, 6.75-6.84, 6.91, 6.92-6.98,

50

7.19。

【0137】

実施例 16 (39) : 2-プロパニル 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 S) - 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

T L C : R f 0.39 (イソプロピルアルコール : ヘキサン = 1 : 5) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.91-1.18, 1.18-1.26, 1.36-1.83, 1.83-1.97, 2.05-2.19, 2.23, 2.39-2.56, 2.91, 3.63-3.81, 3.82-4.11, 4.48-4.64, 4.88-5.08, 5.54-5.77, 6.53-6.65, 6.66-6.79, 6.93-7.09。

10

【0138】

実施例 16 (40) : 2-プロパニル { (3 R, 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 } アセタート

T L C : R f 0.59 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.02-1.18, 1.19-1.26, 2.10-2.39, 2.50, 2.76-2.89, 3.00, 3.67-3.80, 3.88-4.13, 4.50-4.61, 5.00, 5.58-5.75, 6.62, 6.72, 7.03。

【0139】

実施例 16 (41) : 2-プロパニル 4- { (3 R, 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

20

T L C : R f 0.55 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.15-1.34, 1.35-1.87, 2.11-2.25, 2.29, 2.42, 2.69, 3.43, 3.70-4.09, 4.51-4.62, 4.95-5.09, 5.58-5.76, 6.62, 6.73, 7.03。

【0140】

実施例 16 (42) : 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 - (シクロヘキシルオキシ) - 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

30

T L C : R f 0.33 (酢酸エチル) ;

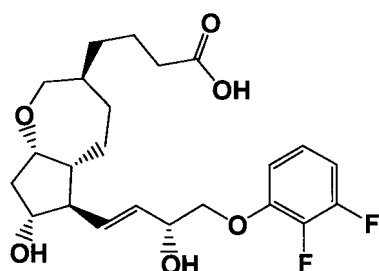
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.91-1.35, 1.42-1.76, 1.85-1.93, 2.04-2.12, 2.22-2.27, 2.42-2.51, 2.67, 2.87-2.95, 3.26-3.32, 3.50-3.55, 3.66-3.75, 3.93-4.07, 4.24-4.29, 4.96-5.05, 5.50-5.64。

【0141】

実施例 17 (1) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (2, 3-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 } ブタン酸

40

【化 3 7】



10

実施例 16 (23) で製造した化合物 (49mg、0.102mmol) のメタノール溶液 (1.5mL) に、水酸化ナトリウム水溶液 (500μL) を加え 40℃ で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を入れ、1N 塩酸 (1.2mL) を加えた。酢酸エチルで 2 回抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧濃縮し、シリカゲルカラム (BW-235、ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (45mg) を得た。

TLC : R_f 0.56 (酢酸エチル：メタノール = 8 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.78-1.24, 1.24-2.08, 2.25, 2.36-2.49, 2.91-3.02, 3.59-3.73, 3.86-4.07, 4.38-4.49, 5.54-5.71, 6.75-6.86, 6.86-6.94, 6.98-7.10.

20

【0142】

実施例 17 (2) ~ 実施例 17 (33)

実施例 16 (1) ~ 実施例 16 (22) および実施例 16 (24) ~ 実施例 16 (33) で製造した化合物を、実施例 17 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、下記に示す実施例化合物を得た。

【0143】

実施例 17 (2) : 4 - { (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 7 - ヒドロキシ - 6 - [(1E, 3S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - 1 - ペンテン - 1 - イル] オクタヒドロ - 2H - シクロペンタ [b] オキセピン - 3 - イル } ブタン酸

TLC : R_f 0.38 (ジクロロメタン：メタノール = 9 : 1) ;

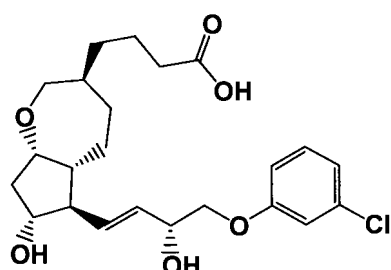
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.87-1.23, 1.32-1.97, 2.00-2.13, 2.32, 2.40-2.54, 2.57-2.78, 2.91, 3.61-3.75, 3.85-4.20, 5.36-5.48, 5.52-5.66, 7.11-7.33.

30

【0144】

実施例 17 (3) : 4 - { (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E, 3R) - 4 - (3 - クロロフェノキシ) - 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 } ブタン酸

【化 3 8】



40

TLC : R_f 0.43 (ジクロロメタン：メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.83-1.27, 1.35-1.97, 2.02-2.20, 2.33, 2.41-2.55, 2.84-2.99, 3.67-3.78, 3.80-4.11, 4.45-4.58, 5.54-5.74, 6.76-6.84, 6.91-6.98, 7.

50

20。

【0145】

実施例17(4): 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェノキシ)-1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ブタン酸

TLC: Rf 0.46 (ジクロロメタン:メタノール=6:1);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.80-1.21, 1.35-1.97, 2.00-2.19, 2.24-2.38, 2.40-2.55, 2.91, 3.65-3.78, 3.82-3.90, 3.90-4.08, 4.45-4.57, 5.54-5.73, 6.65-6.75, 6.78, 7.16。

【0146】

実施例17(5): 4-{(3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} 安息香酸

TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール=9:1);

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.46-2.17, 2.40-2.56, 2.87-3.03, 3.33-3.45, 3.63-3.77, 3.83-4.23, 4.35-4.49, 5.58-5.76, 6.82-6.99, 7.16-7.37, 7.92。

【0147】

実施例17(6): 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} 安息香酸

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール=9:1);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.47-1.96, 1.95-2.12, 2.16-2.36, 2.44-2.61, 2.97-3.15, 3.67-4.18, 4.28, 4.45-4.61, 5.56-5.75, 6.85-7.02, 7.22-7.34, 7.46-7.54, 7.99-8.07。

【0148】

実施例17(7): 3-{(3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} 安息香酸

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:0.1);

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.49-2.20, 2.41-2.56, 2.86-3.03, 3.32-3.44, 3.63-3.78, 3.85-4.22, 4.37-4.49, 5.58-5.75, 6.84-6.98, 7.17-7.30, 7.33-7.48, 7.79-7.89。

【0149】

実施例17(8): 3-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} 安息香酸

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:0.1);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.48-1.72, 1.73-1.94, 1.95-2.13, 2.21-2.37, 2.43-2.59, 3.00-3.15, 3.66-4.00, 4.03-4.14, 4.25, 4.44-4.56, 5.56-5.74, 6.82-6.99, 7.19-7.30, 7.39, 7.65, 7.94, 8.11。

【0150】

実施例17(9): 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(4-クロロフェノキシ)-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} ブタン酸

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:0.1);

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.93-1.26, 1.26-1.82, 1.82-2.07, 2.25, 2.36-2.50, 2.90-3.03, 3.59-3.71, 3.83-4.05, 4.35-4.45, 5.55-5.70, 6.87-6.95, 7.19-7.28。

【0151】

実施例17(10): 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-(4-メチルフェノキシ)-1-ブテン-

10

20

30

40

50

1-イル] オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ブタン酸

T L C : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.90-2.08, 2.18-2.33, 2.34-2.51, 2.97, 3.58-3.73, 3.79-4.07, 4.31-4.47, 5.54-5.71, 6.73-6.86, 7.04。

【0152】

実施例 17 (11) : 4-[(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-{(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1-ブテン-1-イル}]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル] ブタン酸

T L C : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.92-1.94, 1.94-2.08, 2.25, 2.36-2.50, 2.91-3.03, 3.59-3.73, 3.91-4.07, 4.40-4.49, 5.57-5.72, 7.01-7.13, 7.49-7.61。

【0153】

実施例 17 (12) : 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(2-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} ブタン酸

T L C : R f 0.39 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.78-2.10, 2.25, 2.35-2.49, 2.89-3.02, 3.58-3.74, 3.90-4.06, 4.34-4.51, 5.53-5.72, 6.83-6.96, 7.01-7.15。

【0154】

実施例 17 (13) : 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(3-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} ブタン酸

T L C : R f 0.37 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.80-1.22, 1.34-1.97, 2.05-2.18, 2.32, 2.40-2.56, 2.84-2.98, 3.66-3.78, 3.80-4.10, 4.46-4.57, 5.55-5.74, 6.55-6.75, 7.14-7.28。

【0155】

実施例 17 (14) : 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(4-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} ブタン酸

T L C : R f 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.83-1.21, 1.34-1.98, 2.05-2.18, 2.32, 2.39-2.57, 2.85-3.00, 3.66-3.79, 3.79-3.88, 3.89-4.09, 4.41-4.60, 5.54-5.76, 6.79-6.91, 6.90-7.03。

【0156】

実施例 17 (15) : 4-[(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-{(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1-ブテン-1-イル}]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル] ブタン酸

T L C : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.92-2.09, 2.25, 2.37-2.50, 2.88-3.04, 3.57-3.74, 3.89-4.07, 4.37-4.49, 5.54-5.74, 7.13-7.27, 7.38-7.51。

【0157】

実施例 17 (16) : 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-(3-メトキシフェノキシ)-1-ブテン-1-イル]}オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ブタン酸

T L C : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.91-1.21, 1.27-1.83, 1.82-2.08, 2.25, 2.36-2.50, 2.90-3.03, 3.59-3.72, 3.75, 3.80-4.05, 4.34-4.45, 5.55-5.70, 6.44-6.55, 7.08-7.18。

10

20

30

40

50

【0158】

実施例 17 (17) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6- [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4- (4-メトキシフェノキシ) - 1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ブタン酸
T L C : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.93-1.24, 1.30-1.47, 1.47-1.82, 1.82-2.09, 2.25, 2.36-2.50, 2.90-3.03, 3.59-3.71, 3.73, 3.78-3.92, 3.93-4.05, 4.32-4.42, 5.54-5.70, 6.74-6.92。

【0159】

実施例 17 (18) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6- [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4- (2-メチルフェノキシ) - 1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ブタン酸
T L C : R f 0.61 (酢酸エチル : メタノール = 8 : 1) ;
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.87-1.23, 1.24-1.93, 1.94-2.09, 2.15-2.32, 2.35-2.50, 2.89-3.03, 3.58-3.72, 3.85-4.07, 4.37-4.47, 5.56-5.71, 6.74-6.88, 7.03-7.15。

10

【0160】

実施例 17 (19) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6- [(1 E, 3 R) - 4- (2-クロロフェノキシ) - 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} ブタン酸
T L C : R f 0.50 (酢酸エチル : メタノール = 8 : 1) ;
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.84-1.21, 1.22-1.93, 1.93-2.10, 2.25, 2.35-2.49, 2.96, 3.57-3.72, 3.89-4.06, 4.39-4.49, 5.57-5.71, 6.90, 7.05, 7.19-7.27, 7.33。

20

【0161】

実施例 17 (20) : 6- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6- [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ヘキサ酸
T L C : R f 0.24 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.90-1.20, 1.22-1.47, 1.46-1.67, 1.66-1.93, 1.93-2.08, 2.21-2.32, 2.36-2.49, 2.95, 3.59-3.72, 3.83-4.07, 4.35-4.47, 5.55-5.71, 6.86-6.95, 7.19-7.30。

30

【0162】

実施例 17 (21) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6- [(1 E, 3 R) - 4- (3, 5-ジクロロフェノキシ) - 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} ブタン酸
T L C : R f 0.62 (酢酸エチル : メタノール = 8 : 1) ;
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.90-1.22, 1.25-2.09, 2.25, 2.35-2.51, 2.97, 3.58-3.72, 3.83-4.08, 4.31-4.48, 5.50-5.73, 6.93, 6.98。

40

【0163】

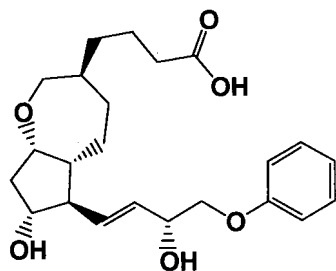
実施例 17 (22) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6- [(1 E, 3 R) - 4- (3-クロロ-5-フルオロフェノキシ) - 3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル] - 7-ヒドロキシオクタヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ブタン酸
T L C : R f 0.62 (酢酸エチル : メタノール = 8 : 1) ;
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.90-1.22, 1.27-2.10, 2.26, 2.37-2.51, 2.97, 3.58-3.73, 3.85-4.06, 4.35-4.47, 5.54-5.72, 6.69, 6.75, 6.79-6.85。

【0164】

実施例 17 (23) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6- [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オク

50

タヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ブタン酸
【化 3 9】



10

T L C : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.90-1.30, 1.37-1.81, 1.82-1.96, 2.04-2.19, 2.32, 2.41-2.54, 2.85-2.98, 3.65-3.79, 3.84-4.10, 4.47-4.58, 5.57-5.74, 6.86-7.03, 7.23-7.35。

【0165】

実施例 17 (24) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (3, 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} ブタン酸

20

T L C : R f 0.59 (酢酸エチル : メタノール = 8 : 1) ;

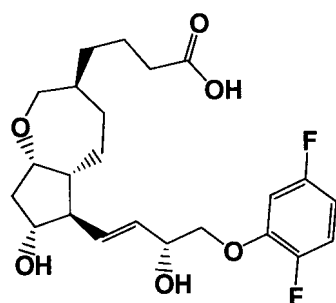
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 0.91-1.24, 1.24-2.11, 2.25, 2.35-2.51, 2.97, 3.57-3.75, 3.80-4.11, 4.29-4.50, 5.50-5.77, 6.38-6.68。

【0166】

実施例 17 (25) : 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-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ブタン酸

【化 4 0】

30



40

T L C : R f 0.60 (酢酸エチル : メタノール = 8 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 0.89-1.23, 1.25-1.94, 1.95-2.10, 2.25, 2.35-2.51, 2.92-3.03, 3.58-3.73, 3.87-4.09, 4.35-4.50, 5.55-5.75, 6.58-6.71, 6.84-6.97, 6.99-7.14。

【0167】

実施例 17 (26) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (5-クロロ-2-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} ブタン酸

50

T L C : R f 0.59 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.92-1.20, 1.29-1.46, 1.46-2.08, 2.25, 2.36-2.49, 2.91-3.02, 3.59-3.71, 3.92-4.05, 4.38-4.47, 5.55-5.71, 6.88-6.94, 7.07, 7.13。

【0168】

実施例 17 (27) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (3-クロロ-4-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 } ブタン酸

T L C : R f 0.58 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.92-1.22, 1.30-1.47, 1.47-1.83, 1.82-2.07, 2.25, 2.36-2.49, 2.90-3.03, 3.59-3.72, 3.82-4.05, 4.35-4.44, 5.54-5.70, 6.84-6.92, 7.04, 7.13。

10

【0169】

実施例 17 (28) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] - 7-メトキシオクタヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル } ブタン酸

T L C : R f 0.43 (クロロホルム：メタノール：水 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.89-1.22, 1.35-1.81, 1.81-1.97, 2.15-2.28, 2.32, 2.46-2.59, 2.92, 3.26-3.46, 3.82-4.09, 4.48-4.58, 5.55-5.67, 5.69-5.82, 6.87-7.02, 7.24-7.34。

20

【0170】

実施例 17 (29) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (3-クロロ-2-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 } ブタン酸

T L C : R f 0.26 (ジクロロメタン：メタノール = 5 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.89-1.23, 1.25-2.06, 2.25, 2.31-2.51, 2.87-3.03, 3.57-3.75, 3.87-4.09, 4.35-4.50, 5.52-5.73, 6.89-7.15。

【0171】

実施例 17 (30) : { (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (3-クロロフェノキシ) - 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 } 酢酸

30

T L C : R f 0.26 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.04-1.20, 1.35-1.63, 1.65-2.19, 2.37-2.50, 2.97-3.09, 3.25-3.38, 3.59-3.72, 3.85-4.07, 4.35-4.46, 5.55-5.70, 6.86, 6.89-6.97, 7.22。

【0172】

実施例 17 (31) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (2, 4-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 } ブタン酸

40

T L C : R f 0.22 (クロロホルム：メタノール：水 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.87-1.26, 1.26-1.82, 1.81-1.94, 1.94-2.07, 2.25, 2.43, 2.97, 3.65, 3.91-4.06, 4.36-4.47, 5.54-5.71, 6.79-6.89, 6.95, 7.09。

【0173】

実施例 17 (32) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (3, 4-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 } ブタン酸

T L C : R f 0.22 (クロロホルム：メタノール：水 = 10 : 1 : 0.1) ;

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 0.93-1.24, 1.27-1.83, 1.82-1.94, 1.94-2.07, 2.25, 2.43, 2.97, 3.65, 3.81-4.06, 4.35-4.44, 5.54-5.71, 6.67-6.76, 6.86, 7.13。

【0174】

実施例17(33) : 4- { (5aR, 6R, 7R, 8aS) - 7-ヒドロキシ-6- [(1E, 3R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル } ブタン酸 (低極性体)

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.12-1.91, 2.07-2.91, 3.34-3.50, 3.65-4.06, 4.46-4.58, 5.56-5.73, 6.84-7.05, 7.22-7.35。

【0175】

実施例17(34) : 4- { (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 7-ヒドロキシ-6- [(1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル] オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル } ブタン酸

(3aR, 4S, 5R, 6aS) - 4- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ } 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-オンを用い、4-エトキシ-4-オキソブチルジnkプロマイドを用い、ジメチル- (3-フェノキシ-2-オキソプロピル) -ホスホナートの代わりに相当するホスホン酸塩を用いて、実施例1→実施例2→実施例3→実施例4→実施例5→実施例6→実施例7→実施例8→実施例9→実施例10→実施例11→実施例12→実施例13→実施例14→実施例15→実施例16(1)→実施例17(1)と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル : メタノール = 8 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 0.77-1.21, 1.22-1.82, 1.82-2.05, 2.25, 2.35-2.48, 2.91-3.02, 3.56-3.69, 3.88-4.07, 5.34-5.56。

【0176】

実施例17(35)～実施例17(41)

実施例16(36)～実施例16(42)で製造した化合物を用いて、実施例17(1)と同様の目的の操作に付すことにより、下記に示す実施例化合物を得た。

【0177】

実施例17(35) : 4- { (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6- [(1E, 3R) - 4- (3-クロロフェノキシ) - 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 } ブタン酸

TLC : Rf 0.64 (ジクロロメタン : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 1.36-1.86, 1.97-2.12, 2.29, 2.33-2.45, 3.45, 3.61-3.73, 3.77-3.85, 3.85-4.05, 4.34-4.47, 5.55-5.71, 6.83-6.89, 6.89-6.94, 6.94-6.97, 7.22。

【0178】

実施例17(36) : 4- { (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6- [(1E, 3S) - 4- (3-クロロフェノキシ) - 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 } ブタン酸

TLC : Rf 0.63 (ジクロロメタン : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.37-1.88, 1.94-2.13, 2.29, 2.33-2.46, 3.45, 3.60-3.74, 3.76-3.93, 3.94-4.06, 4.36-4.47, 5.57-5.72, 6.84-6.89, 6.89-6.94, 6.96, 7.22。

【0179】

実施例17(37) : 4- { (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6- [(1E, 3S) - 4- (3-クロロフェノキシ) - 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 } ブタン酸

TLC : Rf 0.58 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.76-2.13, 2.25, 2.35-2.50, 2.90-3.03, 3.60-3.73, 3.82-3.92, 3.92-4.06, 4.35-4.49, 5.55-5.73, 6.83-6.89, 6.89-6.94, 6.96, 7.22。

【0180】

実施例 17 (38) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 S) - 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} ブタン酸

T L C : R f 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 0.90-1.71, 1.71-1.86, 1.84-2.11, 2.25, 2.34-2.52, 2.90-3.03, 3.56-3.75, 3.85-4.14, 4.37-4.56, 5.51-5.78, 6.49-6.73, 6.82-7.00, 7.00-7.18。

10

【0181】

実施例 17 (39) : { (3 R, 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} 酢酸

T L C : R f 0.50 (ジクロロメタン : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 1.01-1.21, 1.33-1.62, 1.66-1.95, 1.95-2.18, 2.44, 2.94-3.12, 3.66, 3.94-4.08, 4.40-4.48, 5.57-5.72, 6.63, 6.92, 7.07。

【0182】

実施例 17 (40) : 4- { (3 R, 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} ブタン酸

20

T L C : R f 0.49 (ジクロロメタン : メタノール = 7 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 1.38-1.86, 1.98-2.13, 2.29, 2.38, 3.46, 3.68, 3.76-3.87, 3.95-4.06, 4.40-4.49, 5.57-5.72, 6.63, 6.93, 7.08。

【0183】

実施例 17 (41) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (シクロヘキシルオキシ) - 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} ブタン酸

30

T L C : R f 0.81 (ジクロロメタン : メタノール = 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.95-1.90, 2.05-2.15, 2.32-2.37, 2.43-2.52, 2.89-2.97, 3.27-3.33, 3.51-3.55, 3.66-3.75, 3.93-4.08, 4.25-4.31, 5.50-5.64。

【0184】

実施例 17 (42) ~ 実施例 17 (45)

(3 a R, 4 S, 5 R, 6 a S) - 4 - ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ } メチル) - 5 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) ヘキサヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] フラン-2-オンを用い、4-エトキシ-4-オキソブチルジnkプロマイドまたはその代わりに相当する有機亜鉛試薬を用い、ジメチル- (3-フェノキシ-2-オキソプロピル) -ホスホナートまたはその代わりに相当するホスホン酸塩を用いて、実施例 16 (2) ~ 実施例 16 (42) の項に記載の方法を用いて製造した化合物を、実施例 17 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

40

【0185】

実施例 17 (42) : 4- [(3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - { (1 E, 3 R) - 4 - [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) 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] ブタン酸

T L C : R f 0.38 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 11.97, 7.52-7.39, 7.31, 5.55, 5.48, 5.16, 4.60, 4

50

.30, 4.04-4.00, 3.90-3.81, 3.48, 2.83, 2.27, 2.15, 1.89-1.70, 1.66-1.18, 1.11-0.83。

【0186】

実施例17(43): 4-[(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(2, 6-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]ブタン酸

TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.97, 7.12-7.07, 5.54, 5.47, 5.07, 4.60, 4.23, 3.97-3.82, 3.48, 2.83, 2.27, 2.15, 1.88-1.72, 1.65-1.20, 1.07-0.85。

10

【0187】

実施例17(44): 4-[(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-{(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1-ブテン-1-イル}オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル]ブタン酸

TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.96, 7.39, 6.99-6.88, 5.55, 5.48, 5.11, 4.60, 4.28, 3.90-3.83, 3.50, 2.83, 2.27, 2.15, 1.90-1.73, 1.67-1.20, 1.12-0.85。

【0188】

実施例17(45): 4-[(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-{(1E, 3R)-4-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)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]ブタン酸

20

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

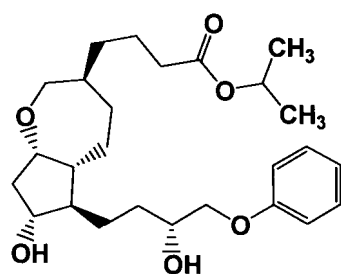
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.96, 7.53, 7.33-7.23, 5.55, 5.47, 5.18, 4.61, 4.31, 4.03-3.95, 3.89-3.81, 3.50, 2.83, 2.27, 2.15, 1.90-1.69, 1.65-1.17, 1.11-0.82。

【0189】

実施例18(1): 2-プロパニル 4-[(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシブチル]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

30

【化41】



40

水素雰囲気下、実施例16(1)で得られた化合物(71mg、1.59mmol)の2-プロパノール溶液(62mL)にパラジウム-炭素(15mg)を加えて、室温で3時間20分攪拌した。反応溶液をセライト(商品名)でろ過して減圧濃縮し、山善社製カラム装置(Hiflash-SI、Size S、酢酸エチル:ヘキサン=1:1→酢酸エチル)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(63mg)を得た。

TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.92-1.19, 1.22, 1.35-1.99, 2.15-2.29, 2.33-2.59, 2.81-3.01, 3.58-4.18, 4.81-5.16, 6.78-7.11, 7.15-7.46。

50

【0190】

実施例18(2)～実施例18(4)

実施例16(2)、実施例16(3)または実施例16(25)で製造した化合物を用いて、ジメチルー(3-フェノキシ-2-オキソプロピル)-ホスホナートまたはその代わりに相当するホスホン酸塩を用いて、実施例18(1)と同様の目的の操作に付すことにより、下記の実施例化合物を得た。

【0191】

実施例18(2)：2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(3R)-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル]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

TLC: Rf 0.82 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.94-1.18, 1.22, 1.31-1.97, 2.12-2.30, 2.59-2.73, 2.73-2.85, 2.85-2.95, 3.53-3.76, 3.86-4.08, 4.85-5.08, 7.05-7.37.

【0192】

実施例18(3)：2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[4-(3-クロロフェノキシ)-3-ヒドロキシブチル]-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

TLC: Rf 0.58 (ジクロロメタン:メタノール=5:1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.70-1.99, 2.16-2.29, 2.30-2.64, 2.92, 3.66-3.78, 3.78-3.87, 3.90-4.10, 4.89-5.09, 6.80, 6.91, 6.95, 7.20.

【0193】

実施例18(4)：2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシブチル]-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

TLC: Rf 0.42 (イソプロピルアルコール:ヘキサン=1:5) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.94-1.19, 1.19-1.25, 1.33-1.97, 2.13-2.73, 2.91, 3.66-3.80, 3.81-4.16, 4.90-5.10, 6.52-6.65, 6.65-6.76, 6.93-7.09.

【0194】

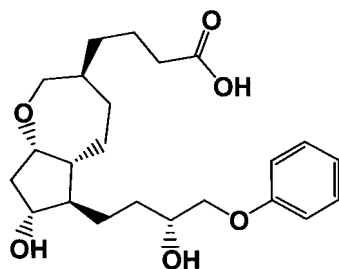
実施例19(1)～実施例19(4)

実施例18(1)～実施例18(4)で製造した化合物を用いて、実施例17(1)と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

【0195】

実施例19(1)：4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシブチル]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル}ブタン酸

【化42】



TLC: Rf 0.39 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.92-1.23, 1.36-1.98, 2.15-2.29, 2.33, 2.84-2.99, 3.67-3.78, 3.79-3.87, 3.88-4.07, 6.81-7.04, 7.15-7.41.

【0196】

実施例 19 (2) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6- [(3 R) - 3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル] オクタヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ブタン酸

T L C : R f 0.65 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.94-1.18, 1.22, 1.31-1.97, 2.12-2.30, 2.59-2.73, 2.73-2.85, 2.85-2.95, 3.53-3.76, 3.86-4.08, 4.85-5.08, 7.05-7.37。

【0197】

実施例 19 (3) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6- [4- (3-クロロフェノキシ) - 3-ヒドロキシブチル] - 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} ブタン酸

T L C : R f 0.58 (ジクロロメタン : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 0.80-1.85, 1.85-2.06, 2.17-2.43, 2.91-3.04, 3.53-3.68, 3.82-4.04, 6.83-6.89, 6.89-6.94, 6.95, 7.22。

【0198】

実施例 19 (4) : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6- [4- (2, 5-ジフルオロフェノキシ) - 3-ヒドロキシブチル] - 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} ブタン酸

T L C : R f 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 0.93-1.24, 1.37-1.84, 1.84-2.01, 2.16-2.38, 2.90-3.04, 3.50-3.70, 3.83-4.08, 6.53-6.71, 6.82-7.00, 6.99-7.15。

【0199】

実施例 20 : エチル 2- ({ [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2-アリル-3- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) - 4- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) シクロペンチル] オキシ} メチル) アクリラート

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (631mg) の無水 DMF (20mL) 溶液に氷冷下、実施例 3 で製造した化合物 (3.9g) の無水 DMF (17mL) 溶液を加えて室温にて 1 時間攪拌した。続けて 2- (プロモメチル) アクリル酸エチル (2.91mL) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ヘキサン : 酢酸エチル (2 : 1) にて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を山善社製カラム装置 (H i f l a s h - S I、S i z e 3 L、ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 $\rightarrow$ 93 : 7 $\rightarrow$ 86 : 14) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (4.32g) を得た。

T L C : R f 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) 。

【0200】

実施例 21 : エチル (5 a R, 6 S, 7 R, 8 a S) - 6- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) - 7- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) - 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-3-カルボキシラート

アルゴン雰囲気下、実施例 20 で製造した化合物 (200mg、0.190mmol) をトルエン (40mL) に溶解した。シュロック触媒 (48mg、0.062mmol) を加えて 60℃で 18 時間反応させた。放冷後、濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 10 $\rightarrow$ 50 : 50) で精製し以下の物性値を有する標題化合物 (3.2mg) を得た。T L C : R f 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) 。

【0201】

実施例 22 (1) : エチル (3 S, 5 a R, 6 S, 7 R, 8 a S) - 6- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) - 7- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) オクタヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-カルボキシラート

実施例 22 (2) : エチル (3 R, 5 a R, 6 S, 7 R, 8 a S) - 6- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) - 7- (テトラヒドロ-2

10

20

30

40

50

H-ピラン-2-イルオキシ) オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-カルボキシラート

アルゴン雰囲気下、実施例 21 で製造した化合物 (1.6 g) に 5 % ロジウム-アルミナ粉末 (160 m g)、続けてエタノール (40 m L) を加え、水素雰囲気下、室温にて 4 時間攪拌した。反応液をセライト (商品名) にてろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣を山善社製カラム装置 (H i f l a s h-S I、S i z e 3 L、ヘキサン：酢酸エチル=95：5→8：2) にて精製し、以下の物性値を有する実施例 22 (1) の化合物 (270 m g) とそのジアステレオマー体 (実施例 22 (2)) (1.2 g) を得た。

ジアステレオマー体 (1.2 g) を無水エタノール (13 m L) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温にてナトリウムエトキシドの 20 % エタノール溶液 (895 m g) を加え、室温にて一晩攪拌した。酢酸エチルにて希釈後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を山善社製カラム装置 (H i f l a s h-S I、S i z e 3 L、ヘキサン：酢酸エチル=95：5→8：2) にて精製し、以下の物性値を有する実施例化合物 22 (1) (757 m g) を得た。

T L C : R f 0.58 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) (実施例 22 (1) の化合物) ;
T L C : R f 0.44 (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) (実施例 22 (2) の化合物) 。

【0202】

実施例 23 : [(3 R, 5 a R, 6 S, 7 R, 8 a S) -6- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル] メタノール

アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (87 m g) の T H F (4 m L) 溶液に氷冷下、実施例 22 (1) で製造した化合物 (945 m g) の T H F (6.4 m L) 溶液を加え、室温にて 20 分攪拌した。M T B E にて希釈後、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、セライト (商品名) にてろ過し、減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (884 m g) を得た。

T L C : R f 0.16 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) 。

【0203】

実施例 24 : 2-メチル-2-プロパニル { [(3 R, 5 a R, 6 S, 7 R, 8 a S) -6- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル] メトキシ} アセタート

実施例 23 で製造した化合物 (300 m g) のベンゼン (1.8 m L) 溶液に、別途調製した 50 % 水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 m L) を氷冷下にて加えた。続いて硫酸水素テトラブチルアンモニウム塩 (61 m g)、プロモ酢酸 tert-ブチル (282 m g) を加え、室温にて一晩攪拌した。M T B E にて希釈後、水を加え M T B E にて抽出した。水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を山善社製カラム装置 (S M B S i l i c a C o l u m n、10 μ m、S i z e 60、ヘキサン：酢酸エチル=95：5→90：10→80：20→50：50) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (371 m g) を得た。

T L C : R f 0.54 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) 。

【0204】

実施例 25 : { [(3 R, 5 a R, 6 S, 7 R, 8 a S) -6- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル] メトキシ} 酢酸

実施例 24 で製造した化合物 (371 m g) のメタノール (5.25 m L) 溶液に、室温にて 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.75 m L) を加え 50 °C で 3.5 時間攪拌した。メタノールを減圧濃縮にて留去した後、M T B E にて希釈、氷冷した 2 N 塩酸にて酸性にし、酢酸エ

10

20

30

40

50

チルにて抽出した。水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (371mg) を得た。得られた標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

TLC: Rf 0.24 (酢酸エチル)。

【0205】

実施例 26: 2-プロパニル { [(3R, 5aR, 6S, 7R, 8aS) - 6 - ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) - 7 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル] メトキシ} アセタート

アルゴン雰囲気下、実施例 25 で製造した化合物を DMF (2.8mL) に溶解させ、室温にて炭酸カリウム (242mg)、2-ヨードプロパン (0.105mL) を順次加え 50℃にて一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて希釈し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (371mg) を得た。得られた標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

TLC: Rf 0.81 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)。

【0206】

実施例 27: 2-プロパニル { [(3R, 5aR, 6S, 7R, 8aS) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル] メトキシ} アセタート

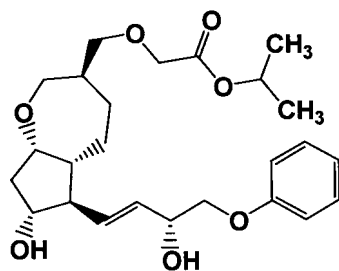
アルゴン雰囲気下、実施例 26 で製造した化合物に、室温にてテトラブチルアンモニウムフルオリドの 1M THF 溶液 (1.4mL) を加え、6 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を山善社製カラム装置 (Hiflash-SI、Size M、ヘキサン: 酢酸エチル = 90 : 10 → 50 : 50 → 20 : 80) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (240mg) を得た。

TLC: Rf 0.21 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)。

【0207】

実施例 28: 2-プロパニル ({ (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 7 - ヒドロキシ - 6 - [(1E, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェノキシ - 1 - ブテン - 1 - イル] オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル } メトキシ) アセタート

【化 43】



実施例 27 で製造した化合物 (152mg) を、ジメチル (3-フェノキシ-2-オキソプロピル) -ホスホナートを用いて、実施例 13 → 実施例 14 → 実施例 15 → 実施例 16 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物 (72mg) を得た。

TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.10-1.31, 1.40-1.57, 1.58-2.19, 2.19-2.29, 2.41-

2.55, 2.61-2.73, 3.24-3.41, 3.63-3.81, 3.83-4.07, 4.14-4.25, 4.42-4.60, 4.98-5.16, 5.58-5.73, 6.86-7.03, 7.23-7.34。

【0208】

実施例 28 (1) ~ 実施例 28 (17)

(3aR, 4S, 5R, 6aS) - 4 - ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ } 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-オンを用い、2-(プロモメチル) アクリル酸エチルを用い、ジメチル- (3-フェノキシ-2-オキシプロピル) -ホスホナートまたはその代わりに相当するホスホン酸塩を用いて、実施例 20 → 実施例 21 実施例 22 (1) または実施例 22 (2) → 実施例 23 → 実施例 24 → 実施例 25 → 実施例 26 → 実施例 27 → 実施例 28 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

10

【0209】

実施例 28 (1) : 2-プロパニル ({ (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E, 3R) - 4 - (3-クロロフェノキシ) - 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 } メトキシ) アセタート

TLC : Rf 0.65 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.10-1.32, 1.40-1.60, 1.61-2.21, 2.40-2.56, 3.05-3.18, 3.25-3.41, 3.67-3.82, 3.82-3.92, 3.92-4.06, 4.15-4.25, 4.45-4.58, 4.99-5.17, 5.56-5.76, 6.75-6.84, 6.87-6.99, 7.15-7.24。

20

【0210】

実施例 28 (2) : 2-プロパニル ({ (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E, 3R) - 4 - (2-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 } メトキシ) アセタート

TLC : Rf 0.49 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.09-1.35, 1.39-2.24, 2.40-2.57, 2.62-2.78, 3.10, 3.24-3.41, 3.64-3.80, 3.85-4.10, 4.14-4.26, 4.48-4.60, 4.98-5.15, 5.55-5.77, 6.82-7.14。

30

【0211】

実施例 28 (3) : 2-プロパニル ({ (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E, 3R) - 4 - (3-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 } メトキシ) アセタート

TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.07-1.34, 1.39-2.22, 2.37-2.58, 3.04-3.17, 3.24-3.40, 3.64-3.80, 3.83-3.91, 3.91-4.07, 4.11-4.28, 4.45-4.59, 4.95-5.17, 5.54-5.77, 6.53-6.74, 7.10-7.32。

【0212】

実施例 28 (4) : 2-プロパニル ({ (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E, 3R) - 4 - (4-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 } メトキシ) アセタート

TLC : Rf 0.42 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.10-1.34, 1.38-2.22, 2.39-2.57, 3.05-3.17, 3.25-3.40, 3.65-3.79, 3.80-3.88, 3.88-4.09, 4.10-4.26, 4.43-4.58, 4.97-5.15, 5.54-5.74, 6.77-6.91, 6.90-7.04。

40

【0213】

実施例 28 (5) : 2-プロパニル ({ (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 -

50

[(1 E , 3 R) - 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 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 } メトキシ) アセタート

T L C : R f 0.57 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.10-1.30, 1.40-1.58, 1.61-2.22, 2.40-2.56, 3.11, 3.25-3.41, 3.65-3.80, 3.80-3.90, 3.90-4.06, 4.13-4.25, 4.44-4.59, 4.98-5.16, 5.55-5.75, 6.76-6.91, 7.16-7.30。

【 0 2 1 4 】

実施例 2 8 (6) : 2 - プロパニル ({ (3 R , 5 a R , 6 R , 7 R , 8 a S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - [(1 E , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (3 - メチルフェノキシ) - 1 - ブテン - 1 - イル] オクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 3 - イル } メトキシ) アセタート

10

T L C : R f 0.60 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.09-1.31, 1.41-1.60, 1.61-2.22, 2.33, 2.41-2.57, 3.05-3.17, 3.25-3.41, 3.66-3.81, 3.81-3.91, 3.92-4.06, 4.14-4.26, 4.45-4.58, 4.99-5.16, 5.57-5.74, 6.66-6.83, 7.16。

【 0 2 1 5 】

実施例 2 8 (7) : 2 - プロパニル ({ (3 R , 5 a R , 6 R , 7 R , 8 a S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - [(1 E , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルフェノキシ) - 1 - ブテン - 1 - イル] オクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 3 - イル } メトキシ) アセタート

20

T L C : R f 0.57 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.09-1.35, 1.40-1.59, 1.61-2.20, 2.29, 2.39-2.60, 3.03-3.18, 3.25-3.41, 3.65-3.79, 3.79-3.89, 3.89-4.07, 4.13-4.26, 4.44-4.56, 4.98-5.16, 5.56-5.74, 6.74-6.86, 7.07。

【 0 2 1 6 】

実施例 2 8 (8) : 2 - プロパニル ({ (3 R , 5 a R , 6 R , 7 R , 8 a S) - 6 - [(1 E , 3 R) - 4 - (2 - クロロフェノキシ) - 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 } メトキシ) アセタート

30

T L C : R f 0.33 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.09-1.30, 1.40-1.57, 1.61-2.21, 2.40-2.56, 2.71, 3.04-3.18, 3.25-3.41, 3.65-3.81, 3.88-4.04, 4.08, 4.15-4.24, 4.52-4.62, 5.00-5.16, 5.59-5.76, 6.88-6.98, 7.17-7.28, 7.33-7.41。

【 0 2 1 7 】

実施例 2 8 (9) : 2 - プロパニル ({ (3 R , 5 a R , 6 R , 7 R , 8 a S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - [(1 E , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (2 - メチルフェノキシ) - 1 - ブテン - 1 - イル] オクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 3 - イル } メトキシ) アセタート

40

T L C : R f 0.37 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.10-1.29, 1.41-1.57, 1.61-2.20, 2.24, 2.41-2.55, 3.11, 3.25-3.40, 3.66-3.81, 3.86-3.94, 3.94-4.05, 4.20, 4.48-4.60, 5.00-5.17, 5.60-5.76, 6.82, 6.85-6.93, 7.10-7.20。

【 0 2 1 8 】

実施例 2 8 (1 0) : 2 - プロパニル ({ (3 R , 5 a R , 6 R , 7 R , 8 a S) - 6 - [(1 E , 3 R) - 4 - (3 - クロロ - 2 - 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 } メトキシ) アセタート

T L C : R f 0.37 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.05-1.33, 1.38-2.25, 2.38-2.56, 2.65-2.74, 2.96-

50

3.19, 3.24-3.41, 3.73, 3.87-4.10, 4.14-4.26, 4.46-4.61, 4.98-5.15, 5.56-5.75, 6.83-6.92, 6.93-7.05。

【0219】

実施例 28 (11) : 2-プロパニル ({ (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E, 3R) - 4 - (3, 5-ジクロロフェノキシ) - 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 } メトキシ) アセタート

TLC : Rf 0.51 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.10-1.32, 1.38-2.24, 2.32-2.43, 2.43-2.57, 3.05-3.19, 3.25-3.42, 3.65-3.82, 3.82-3.91, 3.92-4.06, 4.14-4.27, 4.44-4.62, 4.99-5.18, 5.52-5.77, 6.82, 6.98。

10

【0220】

実施例 28 (12) : 2-プロパニル ({ (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E, 3R) - 4 - (3-クロロ-5-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 } メトキシ) アセタート

TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.10-1.37, 1.37-2.24, 2.39-2.59, 3.04-3.18, 3.24-3.41, 3.65-3.80, 3.81-3.91, 3.91-4.05, 4.13-4.27, 4.43-4.58, 4.99-5.16, 5.55-5.75, 6.48-6.59, 6.64-6.78。

20

【0221】

実施例 28 (13) : 2-プロパニル ({ (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E, 3R) - 4 - (3, 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 } メトキシ) アセタート

TLC : Rf 0.79 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.07-1.32, 1.37-2.22, 2.39-2.58, 3.04-3.18, 3.24-3.41, 3.64-3.79, 3.81-3.90, 3.90-4.06, 4.12-4.27, 4.43-4.58, 4.97-5.15, 5.55-5.74, 6.35-6.54。

30

【0222】

実施例 28 (14) : 2-プロパニル ({ (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E, 3R) - 4 - (2, 3-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 } メトキシ) アセタート

TLC : Rf 0.77 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.08-1.35, 1.36-2.32, 2.38-2.57, 2.63-2.84, 3.03-3.19, 3.22-3.44, 3.62-3.82, 3.87-4.10, 4.13-4.28, 4.46-4.63, 4.98-5.20, 5.54-5.77, 6.66-6.87, 6.90-7.05。

【0223】

実施例 28 (15) : 2-プロパニル ({ (3R, 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 } メトキシ) アセタート

TLC : Rf 0.77 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.07-1.32, 1.36-2.21, 2.27, 2.40-2.56, 2.77, 3.04-3.20, 3.23-3.41, 3.64-3.80, 3.84-4.08, 4.13-4.27, 4.48-4.61, 4.98-5.16, 5.54-5.74, 6.53-6.65, 6.65-6.76, 6.94-7.08。

40

【0224】

実施例 28 (16) : 2-プロパニル ({ (3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E, 3R) - 4 - (5-クロロ-2-フルオロフェノキシ) - 3-ヒドロキシ-

50

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}メトキシ)アセタート

TLC: Rf 0.52 (酢酸エチル);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.10-1.30, 1.40-1.57, 1.61-2.21, 2.42-2.55, 2.60, 3.05-3.17, 3.25-3.40, 3.66-3.82, 3.87-4.08, 4.15-4.25, 4.49-4.61, 4.99-5.16, 5.55-5.75, 6.85-6.93, 6.93-7.06。

【0225】

実施例28(17): 2-プロパニル ({(3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-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}メトキシ)アセタート

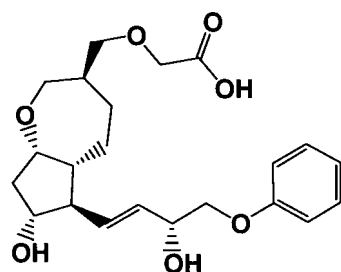
TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.11-1.30, 1.40-1.60, 1.62-2.21, 2.41-2.55, 3.05-3.17, 3.26-3.40, 3.66-3.79, 3.79-3.89, 3.89-4.06, 4.15-4.25, 4.45-4.56, 4.99-5.15, 5.56-5.73, 6.73-6.80, 6.94, 7.00-7.09。

【0226】

実施例29: ({(3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル}メトキシ)酢酸

【化44】



実施例28で製造した化合物(7.3mg)を、実施例17(1)と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物(7.1mg)を得た。

TLC: Rf 0.13 (クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.08-1.23, 1.39-1.57, 1.59-1.95, 1.95-2.20, 2.42-2.55, 3.03-3.16, 3.27-3.42, 3.66-3.78, 3.84-4.03, 4.05, 4.15-4.25, 4.46-4.57, 5.56-5.74, 6.86-7.02, 7.23-7.33。

【0227】

実施例29(1)~実施例29(17)

実施例28(1)~実施例28(17)で製造した化合物を、それぞれ、実施例29と同様の目的の操作に付すことにより、下記に示す実施例化合物を得た。

【0228】

実施例29(1): ({(3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(3-クロロフェノキシ)-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}メトキシ)酢酸

TLC: Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:1:0.1);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.09-1.31, 1.40-2.26, 2.42-2.57, 3.03-3.17, 3.29-3.46, 3.68-3.81, 3.82-3.91, 3.93-4.09, 4.14-4.23, 4.46-4.58, 5.57-5.75, 6.75-6.84, 6.87-6.99, 7.14-7.24。

【0229】

実施例29(2): ({(3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)

－４－（２－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〕メトキシ）酢酸

T L C : R f 0.23 (ジクロロメタン：メタノール＝５：１)；

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.07-1.24, 1.32-1.48, 1.49-1.63, 1.67-2.13, 2.35-2.51, 3.06-3.18, 3.20-3.42, 3.59-3.74, 3.90-4.08, 4.11-4.23, 4.38-4.49, 5.57-5.70, 6.83-6.95, 6.99-7.16。

【０２３０】

実施例２９（３）：（{（３Ｒ，５ａＲ，６Ｒ，７Ｒ，８ａＳ）－６－〔（１Ｅ，３Ｒ）－４－（３－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〕メトキシ）酢酸

T L C : R f 0.26 (ジクロロメタン：メタノール＝５：１)；

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.09-1.24, 1.35-1.49, 1.49-1.61, 1.67-2.12, 2.37-2.50, 3.07-3.18, 3.21-3.40, 3.60-3.72, 3.83-4.05, 4.13-4.23, 4.34-4.47, 5.56-5.73, 6.56-6.83, 7.16-7.32。

【０２３１】

実施例２９（４）：（{（３Ｒ，５ａＲ，６Ｒ，７Ｒ，８ａＳ）－６－〔（１Ｅ，３Ｒ）－４－（４－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〕メトキシ）酢酸

T L C : R f 0.24 (ジクロロメタン：メタノール＝５：１)；

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.09-1.24, 1.34-1.49, 1.49-1.61, 1.68-2.11, 2.35-2.51, 3.08-3.19, 3.20-3.42, 3.60-3.73, 3.80-4.07, 4.12-4.24, 4.34-4.46, 5.56-5.71, 6.83-7.06。

【０２３２】

実施例２９（５）：（{（３Ｒ，５ａＲ，６Ｒ，７Ｒ，８ａＳ）－６－〔（１Ｅ，３Ｒ）－４－（４－クロロフェノキシ）－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〕メトキシ）酢酸

T L C : R f 0.42 (クロロホルム：メタノール：酢酸＝１０：１：０．１)；

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.06-1.28, 1.32-1.63, 1.64-2.12, 2.35-2.51, 3.06-3.19, 3.20-3.43, 3.57-3.74, 3.81-4.10, 4.10-4.24, 4.33-4.47, 5.52-5.73, 6.84-6.97, 7.16-7.29。

【０２３３】

実施例２９（６）：（{（３Ｒ，５ａＲ，６Ｒ，７Ｒ，８ａＳ）－７－ヒドロキシ－６－〔（１Ｅ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（３－メチルフェノキシ）－１－ブテン－１－イル〕オクタヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ〔ｂ〕オキセピン－３－イル〕メトキシ）酢酸

T L C : R f 0.43 (クロロホルム：メタノール：酢酸＝１０：１：０．１)；

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.07-1.26, 1.33-1.64, 1.66-2.13, 2.29, 2.37-2.51, 3.05-3.19, 3.20-3.44, 3.57-3.75, 3.82-4.08, 4.10-4.24, 4.32-4.47, 5.54-5.72, 6.62-6.80, 7.04-7.17。

【０２３４】

実施例２９（７）：（{（３Ｒ，５ａＲ，６Ｒ，７Ｒ，８ａＳ）－７－ヒドロキシ－６－〔（１Ｅ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（４－メチルフェノキシ）－１－ブテン－１－イル〕オクタヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ〔ｂ〕オキセピン－３－イル〕メトキシ）酢酸

T L C : R f 0.45 (クロロホルム：メタノール：酢酸＝１０：１：０．１)；

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.06-1.27, 1.31-1.64, 1.65-2.11, 2.25, 2.35-2.52, 3.04-3.20, 3.19-3.43, 3.58-3.74, 3.77-4.10, 4.10-4.24, 4.31-4.46, 5.52-5.72, 6.79, 7.04。

【０２３５】

10

20

30

40

50

実施例 29 (8) : ({ (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (2 - クロロフェノキシ) - 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 } メトキシ) 酢酸
T L C : R f 0.18 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 1 : 0.1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 1.09-1.23, 1.32-1.46, 1.48-1.62, 1.68-2.11, 2.36-2.51, 3.11, 3.22-3.40, 3.60-3.73, 3.86-4.06, 4.12-4.22, 4.40-4.50, 5.58-5.73, 6.90, 7.05, 7.23, 7.33。

【0236】

実施例 29 (9) : ({ (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - [(1 E, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (2 - メチルフェノキシ) - 1 - ブテン - 1 - イル] オクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 3 - イル } メトキシ) 酢酸
T L C : R f 0.18 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 1 : 0.1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 1.08-1.22, 1.34-1.49, 1.55, 1.68-2.10, 2.20, 2.43, 3.07-3.17, 3.25-3.39, 3.66, 3.86-4.07, 4.17, 4.38-4.47, 5.57-5.73, 6.76-6.89, 7.04-7.14。

【0237】

実施例 29 (10) : ({ (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (3 - クロロ - 2 - 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 } メトキシ) 酢酸

T L C : R f 0.29 (ジクロロメタン : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 1.05-1.62, 1.63-2.09, 2.35-2.52, 3.06-3.19, 3.19-3.42, 3.58-3.73, 3.93-4.06, 4.12-4.22, 4.37-4.52, 5.52-5.74, 6.89-7.18。

【0238】

実施例 29 (11) : ({ (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - 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 } メトキシ) 酢酸

T L C : R f 0.24 (ジクロロメタン : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 1.06-1.62, 1.65-2.13, 2.37-2.52, 3.07-3.18, 3.20-3.45, 3.60-3.74, 3.82-4.07, 4.12-4.23, 4.33-4.47, 5.53-5.73, 6.93, 6.98。

【0239】

実施例 29 (12) : ({ (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (3 - クロロ - 5 - 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 } メトキシ) 酢酸

T L C : R f 0.46 (ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 = 3 : 1 : 0.2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 1.07-1.33, 1.32-1.63, 1.63-2.13, 2.36-2.50, 3.06-3.18, 3.20-3.41, 3.60-3.73, 3.84-4.07, 4.12-4.23, 4.35-4.46, 5.53-5.72, 6.68, 6.75, 6.79-6.85。

【0240】

実施例 29 (13) : ({ (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (3, 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 } メトキシ) 酢酸

T L C : R f 0.47 (ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 = 3 : 1 : 0.2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 1.08-1.30, 1.32-1.63, 1.68-2.12, 2.36-2.51, 3.06-3.18, 3.21-3.41, 3.59-3.74, 3.82-4.06, 4.12-4.24, 4.35-4.48, 5.54-5.73, 6.39-6.64。

【0241】

10

20

30

40

50

実施例 29 (14) : ({ (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (2, 3 - 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 } メトキシ) 酢酸

T L C : R f 0.48 (ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 = 3 : 1 : 0.2) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.08-1.28, 1.33-1.61, 1.65-2.12, 2.36-2.52, 3.12, 3.20-3.42, 3.58-3.73, 3.90-4.07, 4.11-4.22, 4.38-4.49, 5.53-5.73, 6.75-6.86, 6.86-6.95, 6.97-7.11。

【0242】

実施例 29 (15) : ({ (3 R, 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 } メトキシ) 酢酸

T L C : R f 0.48 (ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 = 3 : 1 : 0.2) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.06-1.24, 1.32-1.65, 1.66-2.13, 2.35-2.52, 3.05-3.18, 3.22-3.42, 3.58-3.73, 3.88-4.07, 4.11-4.24, 4.37-4.51, 5.53-5.74, 6.54-6.69, 6.84-6.96, 6.99-7.14。

【0243】

実施例 29 (16) : ({ (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (5 - クロロ - 2 - 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 } メトキシ) 酢酸

T L C : R f 0.12 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.07-1.24, 1.33-1.49, 1.49-1.62, 1.67-2.10, 2.36-2.51, 3.07-3.19, 3.19-3.42, 3.60-3.72, 3.93-4.07, 4.11-4.23, 4.38-4.48, 5.55-5.72, 6.90, 7.07, 7.13。

【0244】

実施例 29 (17) : ({ (3 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E, 3 R) - 4 - (3 - クロロ - 4 - 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 } メトキシ) 酢酸

T L C : R f 0.11 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.08-1.25, 1.34-1.63, 1.67-2.09, 2.37-2.51, 3.07-3.18, 3.20-3.42, 3.59-3.73, 3.82-4.07, 4.12-4.23, 4.35-4.44, 5.54-5.72, 6.87, 7.04, 7.12。

【0245】

実施例 30 : 2 - プロパニル 4 - [(3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - フェノキシ - 1 - ブテン - 1 - イル] - 7 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) 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

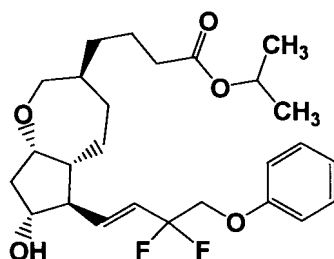
アルゴン雰囲気下、実施例 14 で製造した化合物 (280mg、0.53mmol) を (2 - メトキシエチル) アミノサルファートリフルオリド (977μL、5.30mmol) に溶かし、室温で 4 日と 7 時間攪拌した。反応溶液を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にゆっくり注ぎ込み、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。山善社製カラム装置 (H i f l a s h - S I、s i z e M、ヘキサン → 酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 7) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (171mg) を得た。

T L C : R f 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 7) 。

【0246】

実施例 31 : 2 - プロパニル 4 - { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(

1 E) - 3, 3-ジフルオロ-4-フェノキシ-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
【化 4 5】



10

実施例 30 で製造した化合物を、実施例 16 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.42 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

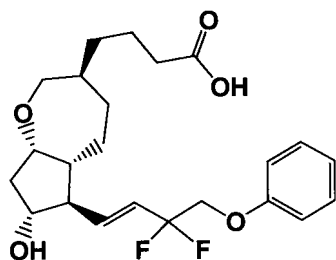
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.87-1.19, 1.18-1.26, 1.35-1.96, 2.11-2.30, 2.35-2.56, 2.84-2.97, 3.67-3.84, 3.90-4.11, 4.19, 4.89-5.08, 5.68-5.87, 5.95-6.11, 6.85-6.95, 6.95-7.05, 7.21-7.35。

【 0 2 4 7 】

20

実施例 32 : 4 - { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E) - 3, 3-ジフルオロ-4-フェノキシ-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} ブタン酸

【化 4 6】



30

実施例 31 で製造した化合物を、実施例 17 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.34 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.90-1.23, 1.36-1.96, 2.12-2.27, 2.33, 2.40-2.53, 2.84-2.98, 3.71-3.83, 3.90-4.10, 4.19, 5.69-5.88, 5.95-6.10, 6.86-6.94, 6.95-7.05, 7.21-7.35。

【 0 2 4 8 】

40

実施例 32 (1) ~ 実施例 32 (5)

実施例 13 で製造した化合物を用いて、ジメチル- (3-フェノキシ-2-オキソプロピル) -ホスホナートの代わりに相当するホスホン酸塩を用いて、実施例 14 → 実施例 30 → 実施例 31 → 実施例 32 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

【 0 2 4 9 】

実施例 32 (1) : 4 - { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6 - [(1 E) - 3, 3-ジフルオロ-4- (2-フルオロフェノキシ) -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} ブタン酸

50

T L C : R f 0.52 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.98, 7.28-7.19, 7.13, 6.99, 6.06, 5.75, 4.79, 4.43, 3.90-3.84, 3.57, 2.84, 2.30, 2.15, 1.97, 1.80-1.64, 1.61-1.21, 1.11-0.86。

【0250】

実施例32(2) : 4- { (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E) - 3, 3-ジフルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)-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 } ブタン酸

T L C : R f 0.55 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.98, 7.33, 6.94-6.78, 6.05, 5.75, 4.81, 4.39, 3.91-3.85, 3.58, 2.85, 2.31, 2.16, 1.98, 1.81-1.67, 1.60-1.22, 1.12-0.87。

10

【0251】

実施例32(3) : 4- { (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E) - 4-(3-クロロフェノキシ)-3, 3-ジフルオロ-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 } ブタン酸

T L C : R f 0.55 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.98, 7.32, 7.11, 7.04, 6.98, 6.05, 5.74, 4.80, 4.40, 3.91-3.84, 3.58, 2.84, 2.31, 2.16, 1.97, 1.81-1.64, 1.59-1.21, 1.10-0.86。

【0252】

実施例32(4) : 4- [(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - { (1E) - 3, 3-ジフルオロ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-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] ブタン酸

20

T L C : R f 0.68 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.98, 7.55, 7.35-7.32, 6.06, 5.76, 4.80, 4.48, 3.91-3.84, 3.58, 2.84, 2.31, 2.16, 1.98, 1.81-1.64, 1.59-1.21, 1.10-0.86。

【0253】

実施例32(5) : 4- { (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E) - 4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3, 3-ジフルオロ-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 } ブタン酸

30

T L C : R f 0.65 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.98, 7.33-7.23, 6.82, 6.07, 5.74, 4.80, 4.48, 3.91-3.84, 3.58, 2.85, 2.31, 2.16, 1.97, 1.81-1.64, 1.60-1.21, 1.10-0.86。

【0254】

実施例33 : [(3S, 5aR, 6S, 7R, 8aS) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル] メチル アセタート

実施例23で製造した化合物(884mg)のジクロロメタン(5mL)溶液に、室温にてピリジン(0.335mL)、無水酢酸(0.294mL)、N-ジメチルアミノピリジン(少量)を順次加え、3時間攪拌した。酢酸エチルにて希釈、水を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣にTHF(0.5mL)を加え、アルゴン雰囲気下かつ氷冷下にてN-テトラブチルアンモニウムフルオリドの1M THF溶液(5mL)を加え、5時間攪拌した。氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液中に反応液を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を山善社製分取クロマトグラフ(Hiflash-SI、Size L、ヘキサン：酢酸エチル=8：2→1：1→0：1)にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物(616mg)を得た。

40

T L C : R f 0.19 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)。

【0255】

50

実施例 34: [(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E) - 3-オキソ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] - 7 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル] メチル アセタート

実施例 33 で製造した化合物 (616mg) を、実施例 13 → 実施例 14 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物 (568mg) を得た。

TLC: Rf 0.53 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1)。

【0256】

実施例 35: [(3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E, 3R) - 4-フェノキシ-3 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 1-ブテン-1-イル] - 7 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル] メタノール

実施例 34 で製造した化合物を、実施例 15 → 実施例 11 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物 (568mg) を得た。

TLC: Rf 0.26 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1)。

【0257】

実施例 36: エチル 2 - [(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E, 3S) - 4-フェノキシ-3 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 1-ブテン-1-イル] - 7 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル] - 1, 3-チアゾール-4-カルボキシラート

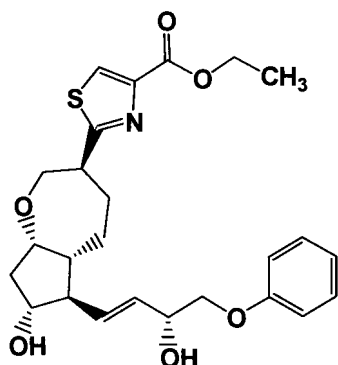
アルゴン雰囲気下、実施例 35 で合成した化合物 (150mg) の DMSO (0.5mL) - 酢酸エチル (1.0mL) 溶液に、氷冷下にてジイソプロピルエチルアミン (0.3mL) を加え、続けてピリジン-サルファートリオキシド (139mg) を加え、約 30 分撹拌した。酢酸エチルにて希釈後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン (1.5mL) に溶解させ、氷冷下トリエチルアミン (0.061mL)、L-システインエチルエステル塩酸塩 (81mg) を順次加え、室温にて一晩撹拌した。酢酸エチルにて希釈後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン (5.8mL) に溶解させ、二酸化マンガンを加えて 60℃にて一晩撹拌した。セライト (商品名) にてろ過、酢酸エチルにて洗浄を複数回行い、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を山善社製分取クロマトグラフ (SMB Silica Column、10μm、Size 20、ヘキサン: 酢酸エチル = 9: 1 → 75: 25 → 6: 4 → 3: 7) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (65mg) を得た。

TLC: Rf 0.42, 0.38 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 2)。

【0258】

実施例 37: エチル 2 - {(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 7-ヒドロキシ-6 - [(1E, 3R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} - 1, 3-チアゾール-4-カルボキシラート

【化 4 7】



10

実施例 36 で製造した化合物 (65mg) のエタノール (1.0mL) 溶液に、室温にて p-tert-ブチルエンスルホン酸 1 水和物 (2.0mg) を加え、一晚攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を山善社製分取クロマトグラフ (SMB Silica Column、10 μ m、Size 20、ヘキサン：酢酸エチル=1：1 $\rightarrow$ 0：1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (47mg) を得た。

20

TL C : R_f 0.65 (酢酸エチル：メタノール=9：1) ;

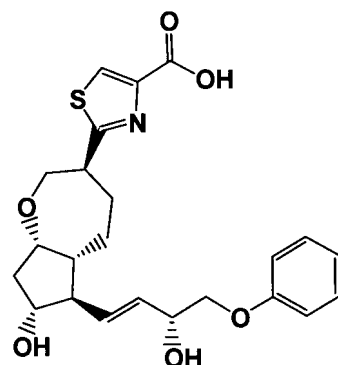
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.39, 1.59-1.97, 2.04, 2.10-2.35, 2.45-2.60, 3.39-3.56, 3.69-3.83, 3.89, 3.97-4.05, 4.10, 4.31-4.47, 4.49-4.60, 5.61-5.76, 6.86-7.01, 7.24-7.34, 8.04。

【0259】

実施例 38 : 2- { (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) -7-ヒドロキシ-6- [(1E, 3R) -3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

【化 4 8】

30



40

実施例 37 で製造した化合物を、実施例 17 (1) と同様の目的の操作に付することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TL C : R_f 0.19 (クロロホルム：メタノール：水=10：1：0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.56-2.01, 2.10-2.39, 2.47-2.61, 3.35-3.55, 3.78, 3.85-3.94, 3.97-4.06, 4.11, 4.38, 4.51-4.60, 5.63-5.77, 6.87-7.02, 7.23-7.35, 8.15。

【0260】

実施例 39 : エチル ({ [(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) -6- [(1E, 3R) -4-フェノキシ-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -1-ブ

50

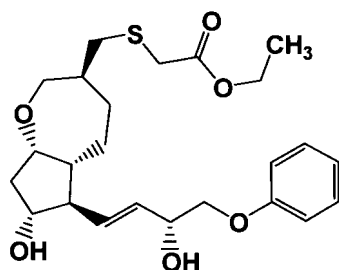
テン-1-イル]-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル}メチル}チオ)アセタート

実施例35で製造した化合物(90mg)の無水THF(1.7mL)溶液に、氷冷下でトリエチルアミン(0.039mL)、メタンスルホン酸クロライド(0.020mL)を続けて加え、1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し水を加えて抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し残渣(109mg)を得た。得られた残渣を無水THF(1.7mL)溶液に溶解し、チオグリコール酸エチル(0.029mL)を加えた。続けて60%水素化ナトリウム(11mg)を室温で加え、50℃で一晩攪拌した。酢酸エチルで希釈し水を加えて抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を山善社製分取クロマトグラフ(Hiflash-SI、Size S、ヘキサン：酢酸エチル=75：25→0：100)にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物(61mg)を得た。

TLC：Rf 0.81 (ヘキサン：酢酸エチル=1：2)。

【0261】

実施例40：エチル [({ (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル}メチル)チオ]アセタート
【化49】



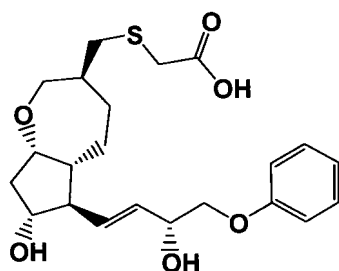
実施例39で製造した化合物を実施例37と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.16 (ヘキサン：酢酸エチル=1：2)；

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)：δ 1.00-1.18, 1.24-1.33, 1.38-1.56, 1.56-1.85, 1.84-2.19, 2.25, 2.39-2.55, 2.68, 2.98, 3.13-3.22, 3.64-3.79, 3.83-3.92, 3.92-4.03, 4.09-4.26, 4.45-4.58, 5.57-5.72, 6.85-7.02, 7.22-7.34。

【0262】

実施例41：[({ (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル}メチル)チオ]酢酸
【化50】



10

20

30

40

50

実施例 40 で製造した化合物を実施例 17 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.35 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.01-1.17, 1.38-1.55, 1.60-1.86, 1.86-2.20, 2.41-2.55, 2.93-3.05, 3.22, 3.67-3.79, 3.84-3.93, 3.93-4.04, 4.14-4.24, 4.48-4.57, 5.59-5.74, 6.87-7.03, 7.24-7.34。

【0263】

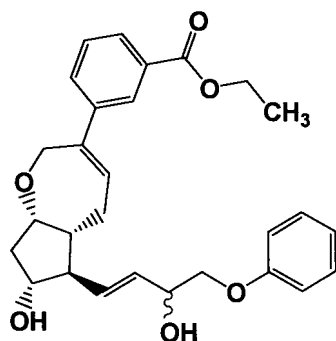
実施例 42 (1) ~ 実施例 42 (2)

実施例 4 で製造した化合物を用い、4-エトキシ-4-オキソブチルジnkブロマイドの代わりに相当する有機亜鉛試薬を用いて、実施例 5 → 実施例 6 → 実施例 12 → 実施例 13 → 実施例 14 → 実施例 15 → 実施例 16 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

【0264】

実施例 42 (1) : エチル 3- { (5aR, 6R, 7R, 8aS) - 7-ヒドロキシ-6- [(1E) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] - 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-3-イル } ベンゾアート (低極性体)

【化51】



T L C : R f 0.43 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.35-1.44, 1.71-1.86, 2.04, 2.11-2.32, 2.43-2.64, 2.64-2.86, 3.73-3.94, 4.02, 4.07-4.21, 4.31-4.50, 4.50-4.61, 4.81-4.95, 5.61-5.81, 5.96-6.10, 6.86-7.03, 7.21-7.46, 7.84-7.98。

【0265】

実施例 42 (2) : エチル 3- { (5aR, 6R, 7R, 8aS) - 7-ヒドロキシ-6- [(1E) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] - 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-3-イル } ベンゾアート (高極性体)

T L C : R f 0.33 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.40, 1.72-1.86, 2.08-2.32, 2.44-2.58, 2.61, 2.75, 3.74-3.86, 3.85-3.96, 3.98-4.07, 4.15, 4.33-4.51, 4.55, 4.83-4.95, 5.62-5.80, 5.97-6.08, 6.88-7.03, 7.23-7.46, 7.88-7.96。

【0266】

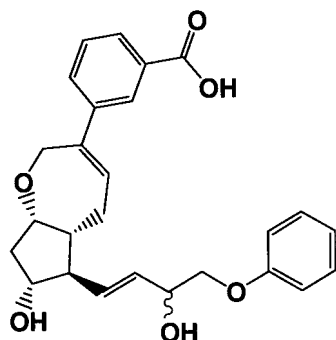
実施例 43 (1) ~ 実施例 43 (5)

実施例 4 で製造した化合物を用い、4-エトキシ-4-オキソブチルジnkブロマイドまたはその代わりに相当する有機亜鉛試薬を用い、ジメチルー (3-フェノキシ-2-オキソプロピル) -ホスホナートまたはその代わりに相当するホスホン酸塩を用いて、実施例 5 → 実施例 6 → 実施例 12 → 実施例 13 → 実施例 14 → 実施例 15 → 実施例 16 (1) → 実施例 17 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

【0267】

実施例43(1): 3-{(5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]-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-3-イル}安息香酸(低極性体)

【化52】



10

TLC: Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:0.1);

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.58-1.74, 2.07-2.32, 2.40-2.55, 2.60-2.78, 3.66-3.80, 3.84-3.95, 3.95-4.04, 4.10-4.22, 4.38-4.56, 4.77-4.99, 5.62-5.79, 6.04, 6.85-6.99, 7.19-7.29, 7.39, 7.45-7.54, 7.83-7.94.

20

【0268】

実施例43(2): 3-{(5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]-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-3-イル}安息香酸(高極性体)

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:1:0.1);

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.58-1.74, 2.04-2.31, 2.40-2.55, 2.66, 3.66-3.81, 3.86-4.02, 4.15, 4.37-4.54, 4.73-5.00, 5.59-5.76, 6.01, 6.85-6.98, 7.19-7.30, 7.39, 7.45-7.53, 7.84-7.94.

30

【0269】

実施例43(3): 3-{(5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]-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-3-イル}プロパン酸

TLC: Rf 0.56 (ジクロロメタン:メタノール=5:1);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.61-1.79, 1.84-2.29, 2.36-2.60, 3.67-3.83, 3.86-4.16, 4.38, 4.48-4.67, 5.41-5.57, 5.57-5.87, 6.78-7.08, 7.19-7.36.

【0270】

実施例43(4): 4-{(5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]-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-3-イル}ブタン酸

TLC: Rf 0.38 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.62-1.79, 1.81-2.26, 2.26-2.64, 3.69-3.81, 3.82-3.91, 3.92-4.07, 4.39, 4.49-4.59, 5.42-5.53, 5.55-5.79, 6.75-7.12, 7.19-7.41.

【0271】

実施例43(5): 4-{(5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-1-オクテン-1-イル]-5, 5a, 6, 7, 8, 8

40

50

a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ブタン酸

TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.68-1.01, 1.06-2.93, 3.58-3.87, 3.88-4.24, 4.38, 5.25-5.81。

【0272】

実施例44(1)～実施例44(4)

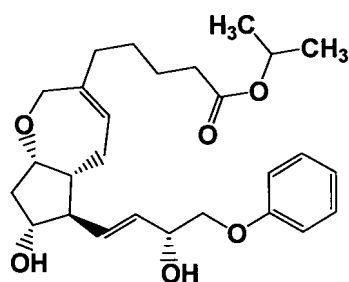
実施例4で製造した化合物を用い、4-エトキシ-4-オキソブチルジnkプロマイドまたはその代わりに相当する有機亜鉛試薬を用いて、実施例5→実施例6→実施例7→実施例8→実施例12→実施例13→実施例14→実施例15→実施例16(1)と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

10

【0273】

実施例44(1): 2-プロパニル 5-{(5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]-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-3-イル} ペンタノアート

【化53】



20

TLC: Rf 0.21 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.22, 1.31-1.44, 1.51-1.78, 1.77-1.98, 2.01-2.31, 2.37-2.61, 3.49, 3.68-3.82, 3.83-3.93, 3.93-4.06, 4.39, 4.47-4.59, 4.92-5.06, 5.37-5.49, 5.57-5.75, 6.86-7.02, 7.22-7.35。

30

【0274】

実施例44(2): 2-プロパニル 5-{(5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(3-クロロフェノキシ)-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-7-ヒドロキシ-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-3-イル} ペンタノアート

TLC: Rf 0.26 (ヘキサン:酢酸エチル=2:3);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.22, 1.31-1.46, 1.52-1.65, 1.65-1.77, 1.77-1.97, 2.01-2.32, 2.37-2.65, 3.68-3.82, 3.82-3.92, 3.92-4.05, 4.39, 4.51, 4.91-5.08, 5.39-5.50, 5.57-5.75, 6.77-6.84, 6.89-6.99, 7.20。

【0275】

実施例44(3): 2-プロパニル 5-{(5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェノキシ)-1-ブテン-1-イル]-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-3-イル} ペンタノアート

TLC: Rf 0.29 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.20-1.25, 1.31-1.45, 1.51-1.65, 1.65-1.77, 1.77-1.98, 2.00-2.21, 2.21-2.30, 2.30-2.36, 2.38-2.61, 3.68-3.80, 3.81-3.91, 3.91-4.06, 4.32-4.45, 4.51, 4.92-5.07, 5.38-5.49, 5.57-5.74, 6.66-6.83, 7.16。

【0276】

実施例44(4): 2-プロパニル 6-{(5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒド

50

ロキシ-6-[(1E)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]-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-3-イル} ヘキサノアート

TLC: Rf 0.15 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.18-1.46, 1.52-1.99, 2.00-2.30, 2.30-2.62, 2.77, 3.65-3.81, 3.81-4.08, 4.39, 4.46-4.59, 4.90-5.09, 5.42, 5.55-5.75, 6.85-7.03, 7.22-7.35。

【0277】

実施例45(1)～実施例45(4)

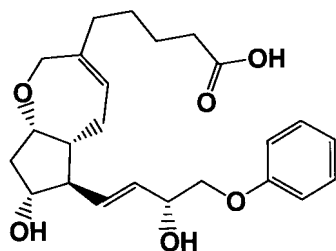
実施例44(1)～実施例44(4)で製造した化合物を、実施例17(1)と同様の目的の操作に付すことにより、下記に示す実施例化合物を得た。

10

【0278】

実施例45(1) : 5-{ (5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]-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-3-イル} ペンタン酸

【化54】



20

TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル: メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.31-1.48, 1.52-1.77, 1.77-1.98, 2.00-2.25, 2.34, 2.38-2.59, 3.67-3.81, 3.84-4.06, 4.38, 4.46-4.58, 5.43, 5.57-5.73 6.85-7.02, 7.21-7.35。

30

【0279】

実施例45(2) : 5-{ (5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E, 3R)-4-(3-クロロフェノキシ)-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-7-ヒドロキシ-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-3-イル} ペンタン酸

TLC: Rf 0.36 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.22-1.49, 1.53-1.76, 1.78-1.98, 1.98-2.28, 2.34, 2.38-2.57, 3.67-3.80, 3.84-3.93, 3.93-4.05, 4.32-4.44, 4.45-4.55, 5.44, 5.56-5.73, 6.77-6.84, 6.89-6.98, 7.20。

【0280】

40

実施例45(3) : 5-{ (5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェノキシ)-1-ブテン-1-イル]-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-3-イル} ペンタン酸

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.32-1.47, 1.49-1.65, 1.79-1.94, 2.01-2.13, 2.21-2.34, 2.34-2.54, 3.62-3.75, 3.83-4.08, 4.32-4.45, 5.44, 5.54-5.72, 6.66-6.78, 7.06-7.17。

【0281】

実施例45(4) : 6-{ (5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(

50

1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェノキシ - 1 - ブテン - 1 - イル] - 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 - 3 - イル} ヘキササン酸

T L C : R f 0.57 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.22-1.46, 1.50-1.67, 1.77-1.94, 1.98-2.13, 2.27, 2.36-2.55, 3.60-3.76, 3.85-4.08, 4.31-4.47, 5.38-5.48, 5.56-5.72, 6.86-6.97, 7.20-7.30。

【0282】

実施例 46 : エチル 4 - { (5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - [(1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェノキシ - 1 - ブテン - 1 - イル] 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 (ジアステレオマー混合物)

10

実施例 6 で製造した化合物を用いて、実施例 9 → 実施例 12 → 実施例 13 → 実施例 14 → 実施例 15 → 実施例 16 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.21-1.34, 1.37-1.89, 2.09-2.53, 2.57-2.67, 3.41, 3.66-4.06, 4.07-4.23, 4.45-4.56, 5.57-5.73, 6.87-7.05, 7.20-7.36。

【0283】

実施例 47 : 4 - { (5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - [(1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェノキシ - 1 - ブテン - 1 - イル] オクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 3 - イル} ブタン酸 (ジアステレオマー混合物)

20

実施例 46 で製造した化合物を用いて、実施例 17 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.36 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.09-1.88, 2.08-2.23, 2.26-2.59, 2.85-3.55, 3.60-4.17, 4.45-4.60, 5.52-5.84, 6.84-7.03, 7.13-7.43。

【0284】

実施例 48 (1) ~ 実施例 48 (2)

実施例 3 で製造した化合物を用いて、2, 3 - ジブロモプロペンの代わりに相当するアルキルハライドを用いて、実施例 4 → 実施例 5 → 実施例 6 → 実施例 7 → 実施例 8 → 実施例 9 → 実施例 12 → 実施例 13 → 実施例 14 → 実施例 15 → 実施例 16 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、下記に示す実施例化合物を得た。

30

【0285】

実施例 48 (1) : 2 - プロパニル 3 - { (5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - [(1 E, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェノキシ - 1 - ブテン - 1 - イル] オクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 3 - イル} プロパノアート (ジアステレオマー混合物)

T L C : R f 0.47 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.23, 1.33-1.94, 2.01-2.60, 2.86-3.46, 3.66-4.09, 4.47-4.59, 4.92-5.07, 5.58-5.75, 6.86-7.02, 7.24-7.35。

40

【0286】

実施例 48 (2) : 2 - プロパニル 5 - { (5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - [(1 E, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェノキシ - 1 - ブテン - 1 - イル] オクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 3 - イル} ペタノアート (ジアステレオマー混合物)

T L C : R f 0.19 (ヘキササン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.87-2.03, 2.03-2.33, 2.33-2.57, 2.89, 3.65-4.10, 4.46-4.59, 4.91-5.07, 5.57-5.74, 6.86-7.02, 7.19-7.34。

【0287】

50

実施例 49 (1) ~ 実施例 49 (2)

実施例 48 (1) ~ 実施例 48 (2) で製造した化合物を、実施例 17 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、下記に示す実施例化合物を得た。

【0288】

実施例 49 (1) : 3 - { (5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - [(1 E, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェノキシ - 1 - ブテン - 1 - イル] オクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 3 - イル } プロパン酸 (ジアステレオマー混合物)

T L C : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.30-1.96, 2.06-2.55, 2.85-3.47, 3.57-4.10, 4.41-4.61, 5.55-5.74, 6.86-7.02, 7.22-7.37。

10

【0289】

実施例 49 (2) : 5 - { (5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7 - ヒドロキシ - 6 - [(1 E, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェノキシ - 1 - ブテン - 1 - イル] オクタヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] オキセピン - 3 - イル } ペンタン酸 (ジアステレオマー混合物)

T L C : R f 0.53 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.88-1.19, 1.20-1.52, 1.52-1.93, 2.05-2.19, 2.27-2.39, 2.40-2.54, 2.89, 3.64-3.77, 3.77-4.08, 4.44-4.57, 5.55-5.72, 6.85-7.03, 7.21-7.36。

20

【0290】

実施例 50 : (1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 3 - ({ [ジメチル (2 - メチル - 2 - プロパニル) シリル] オキシ } メチル) - 2 - (1 - プロペン - 1 - イル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) シクロペンタノール

アルゴン雰囲気下、実施例 3 で製造した化合物 (74.1 mg) のトルエン溶液 (1 mL) に、カルボニルクロロヒドリドトリス (トリフェニルホスフィン) ルテニウム (9.5 mg) を加え、反応混合物を 80 °C で 3 時間半攪拌した。その後反応混合物を少量とって濃縮し、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 75 : 25) 。

【0291】

実施例 51 : 2 - メチル - 2 - プロパニル { [(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 3 - ({ [ジメチル (2 - メチル - 2 - プロパニル) シリル] オキシ } メチル) - 2 - (1 - プロペン - 1 - イル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) シクロペンチル] オキシ } アセタート

アルゴン雰囲気下、実施例 50 で製造した化合物 (3.70 g) を DMF (20 mL) に溶解した。プロモ酢酸 t - ブチル (7.4 mL) を加えた後、水素化ナトリウム (400 mg、60% in oil) を 30 分から 60 分毎に 4 回 (合計 1600 mg) 加えた。室温で一晩攪拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 → 75 : 25) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.5 g) を得た。

40

T L C : R f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 80 : 20) 。

【0292】

実施例 52 : アリル { [(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 3 - ({ [ジメチル (2 - メチル - 2 - プロパニル) シリル] オキシ } メチル) - 2 - (1 - プロペン - 1 - イル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) シクロペンチル] オキシ } アセタート

実施例 51 で製造した化合物 (3.37 g) を THF (10 mL) に溶解し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL)、メタノール (20 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫

50

酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して、カルボン酸 (3.02 g) を得た。カルボン酸 (3.02 g) を DMF (15mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.60 g)、アシルブロマイド (1.0mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、ヘキサン／酢酸エチル (1/1) で抽出した抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 97 : 3 → 80 : 20) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.93 g) を得た。

TLC : R_f 0.50 (ヘキサン：酢酸エチル = 80 : 20)。

【0293】

実施例 53 (1) : メチル (2R) - 2 - { [(1S, 2R, 3S, 4R) - 3 - ([ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ) メチル) - 2 - (1-プロペン-1-イル) - 4 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) シクロペンチル] オキシ} - 4 - ペンテノアート

10

実施例 53 (2) : メチル (2S) - 2 - { [(1S, 2R, 3S, 4R) - 3 - ([ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ) メチル) - 2 - (1-プロペン-1-イル) - 4 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) シクロペンチル] オキシ} - 4 - ペンテノアート

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (2.0mL) を THF (16mL) に溶解し、0℃に冷却した。1.66M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (8.0mL) を滴下した後、同温度で 30 分攪拌した。-78℃に冷却し、トリメチルクロロシラン (2.0mL) を滴下した後、実施例 52 で製造した化合物 (3.28 g) の THF (7mL) 溶液を滴下した。-78℃で 30 分攪拌した後、室温まで昇温し、1 時間攪拌した。反応混合液に水を加えて 1 時間攪拌した後、1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (40mL) に溶解し、メタノール (4mL)、2.0M トリメチルシリルジアゾメタンヘキサン溶液 (7mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 97 : 3 → 80 : 20) で精製し、以下の物性値を有する実施例化合物 53 (1) (1.26 g) および実施例化合物 53 (2) (1.16 g) を得た。

20

TLC : R_f 0.42 (ヘキサン：酢酸エチル = 86 : 14) (実施例 53 (1) の化合物) ;

30

TLC : R_f 0.36 (ヘキサン：酢酸エチル = 86 : 14) (実施例 53 (2) の化合物)。

【0294】

実施例 54 : メチル (2R, 5aR, 6S, 7R, 8aS) - 6 - ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) - 7 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 3, 5a, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-2-カルボキシレート

実施例 53 (1) で製造した化合物 (1.26 g) をジクロロメタン (30mL) に溶解し、シュロック触媒 (0.44 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 95 : 5 → 75 : 25) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (0.95 g) を得た。

40

TLC : R_f 0.48 (ヘキサン：酢酸エチル = 75 : 25)。

【0295】

実施例 55 : [(2R, 5aR, 6S, 7R, 8aS) - 6 - ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ} メチル) - 7 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 3, 5a, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-2-イル] メタノール

水素化リチウムアルミニウム (84mg) を THF (2mL) に懸濁し、0℃に冷却した後、実施例 54 で製造した化合物 (0.95 g) の THF (3mL) 溶液を滴下し、0℃で 15 分攪拌した。反応混合液に水を加えた後、酢酸エチル、1N 塩酸を加えて抽出した抽出液

50

を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝60：40→40：60）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（793mg）を得た。

TLC：Rf 0.43（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50）。

【0296】

実施例56：2-プロパニル（2E）-3-[(2R, 5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-({[ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル]オキシ}メチル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3, 5a, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-2-イル]アクリラート

10

実施例55で製造した化合物（165mg）をDMSO（2mL）に溶解し、ウィティッヒ（Wittig）試薬（カルボイソプロポキシメチレントリフェニルホスホラン、218mg）、1-ヒドロキシ-1, 2-ベンズヨードキソール-3（1H）-オン 1-オキサイド（IBX；1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one 1-oxide、168mg）を加え、50℃で5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝97：3→80：20）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（174mg）を得た。

TLC：Rf 0.50（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20）。

20

【0297】

実施例57：2-プロパニル 3-[(2R, 5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-({[ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル]オキシ}メチル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-2-イル]プロパノアート

実施例56で製造した化合物（174mg）を2-プロパノール（2mL）に溶解し、炭酸水素ナトリウム（20mg）、10%パラジウム-炭素（20mg）を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライト（商品名）でろ過したろ液を、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝97：3→80：20）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（150mg）を得た。

30

TLC：Rf 0.50（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20）。

【0298】

実施例58：2-プロパニル 3-[(2R, 5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-(ヒドロキシメチル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-2-イル]プロパノアート

実施例57で製造した化合物（143mg）に1mol/Lのテトラブチルアンモニウムフルオリド（THF溶液）を1mL加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝60：40→20：80）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（98mg）を得た。

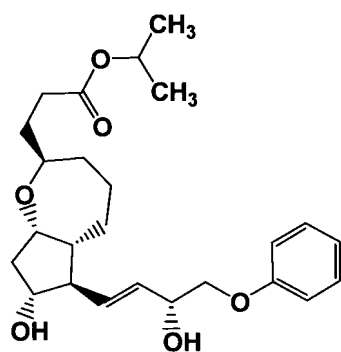
TLC：Rf 0.32（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50）。

40

【0299】

実施例59：2-プロパニル 3-{(2R, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-2-イル}プロパノアート

【化 5 5】



10

実施例 58 で製造した化合物を、実施例 13 → 実施例 14 → 実施例 15 → 実施例 16 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.32 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.27-7.31, 6.89-6.99, 5.59-5.72, 4.93-5.05, 4.49-4.55, 4.21, 3.99, 3.88, 3.69-3.83, 2.55, 2.19-2.44, 1.45-1.88, 1.23。

20

【0300】

実施例 60 : [(2S, 5aR, 6S, 7R, 8aS) - 6 - ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ } メチル) - 7 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 3, 5a, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-2-イル] メタノール

実施例 53 (2) で製造した化合物を用いて、実施例 54 → 実施例 55 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

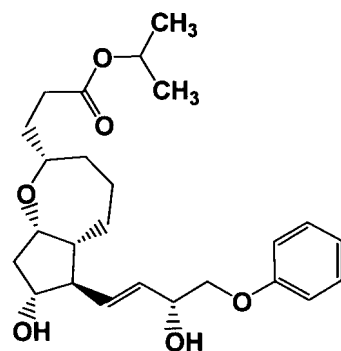
TLC: R_f 0.58 (ヘキサン: 酢酸エチル = 50 : 50) 。

【0301】

実施例 61 : 2-プロパニル 3- { (2S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 7-ヒドロキシ-6- [(1E, 3R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-2-イル } プロパノアート

30

【化 5 6】



40

実施例 60 で製造した化合物を用いて、実施例 56 → 実施例 57 → 実施例 58 → 実施例 59 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.34 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.27-7.32, 6.90-7.00, 5.59-5.72, 4.94-5.06, 4.49-4.55, 3.93-4.01, 3.88, 3.69-3.79, 3.17-3.25, 2.52, 2.27-2.46, 2.06-2.19, 1.65-1.84, 1.26-1.49, 1.23。

50

【0302】

実施例62：〔(2R, 5aR, 6S, 7R, 8aS)－6－(〔ジメチル(2－メチル－2－プロパニル)シリル〕オキシ}メチル)－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ)－3, 5a, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－2H－シクロペンタ〔b〕オキセピン－2－イル〕メチルメタンスルホナート

アルゴン雰囲気下、実施例55で製造した化合物(207mg)をジクロロメタン(2mL)に溶解し、0℃に冷却した。トリエチルアミン(0.14mL)、メタンスルホニルクロライド(0.040mL)を加え、0℃で15分撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物(273mg)を得た。

TLC：Rf 0.40 (ヘキサン：酢酸エチル＝67：33)。

10

【0303】

実施例63：〔(2R, 5aR, 6S, 7R, 8aS)－6－(〔ジメチル(2－メチル－2－プロパニル)シリル〕オキシ}メチル)－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ)－3, 5a, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－2H－シクロペンタ〔b〕オキセピン－2－イル〕アセトニトリル

実施例62で製造した化合物(273mg)をDMSO(1mL)に溶解し、シアン化ナトリウム(55mg)を加え、80℃で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝90：10→70：30)で精製して、以下の物性値を有する標題化合物(205mg)を得た。

TLC：Rf 0.55 (ヘキサン：酢酸エチル＝75：25)。

20

【0304】

実施例64：2－プロパニル(2E)－3－〔(2R, 5aR, 6S, 7R, 8aS)－6－(〔ジメチル(2－メチル－2－プロパニル)シリル〕オキシ}メチル)－7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イルオキシ)－3, 5a, 6, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロ－2H－シクロペンタ〔b〕オキセピン－2－イル〕アクリラート

実施例63で製造した化合物(195mg)をトルエン(4mL)に溶解し、－15℃に冷却した。1M水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(0.8mL)を加え、同温度で1時間30分撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した抽出液を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン(2mL)に溶解し、ホスホラン(250mg)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝95：5→75：25)で精製して、以下の物性値を有する標題化合物(39mg)を得た。

TLC：Rf 0.46 (ヘキサン：酢酸エチル＝80：20)。

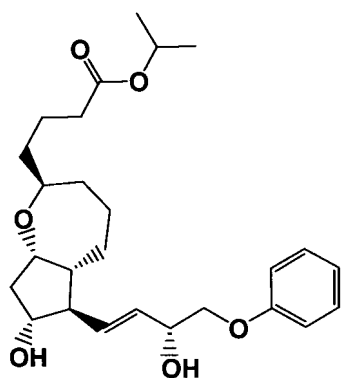
30

【0305】

実施例65：2－プロパニル4－{(2R, 5aR, 6R, 7R, 8aS)－7－ヒドロキシ－6－〔(1E, 3R)－3－ヒドロキシ－4－フェノキシ－1－ブテン－1－イル〕オクタヒドロ－2H－シクロペンタ〔b〕オキセピン－2－イル}ブタノアート

40

【化 5 7】



10

20

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

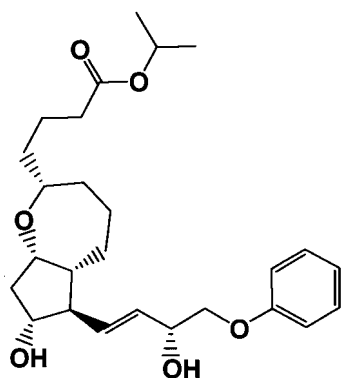
T L C : R f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.26-7.31, 6.89-6.99, 5.60-5.72, 4.93-5.06, 4.50-4.55, 4.17-4.24, 3.99, 3.88, 3.70-3.82, 2.56-2.61, 2.21-2.34, 1.51-1.78, 1.26-1.37, 1.23。

【 0 3 0 6】

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

【化 5 8】



30

40

実施例 6 0 で製造した化合物を用いて、実施例 6 2 → 実施例 6 3 → 実施例 6 4 → 実施例 5 6 → 実施例 5 7 → 実施例 5 8 → 実施例 5 9 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.26-7.31, 6.89-6.99, 5.58-5.72, 4.93-5.05, 4.48-4.55, 3.97-4.03, 3.87, 3.69-3.77, 3.13-3.22, 2.52-2.59, 2.38-2.47, 2.23-2.29, 2.11-2.19, 1.28-1.84, 1.22。

【 0 3 0 7】

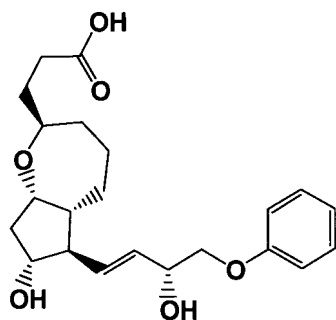
実施例 6 7 (1) ~ 実施例 6 7 (4)

実施例 5 9、実施例 6 1、実施例 6 5 および実施例 6 6 で製造した化合物を用いて、実施例 1 7 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下に示す実施例化合物を得た。

【 0 3 0 8】

50

実施例 67 (1) : 3- { (2 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6-
- [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタ
ヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-2-イル} プロパン酸
【化 59】



10

T L C : R f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.24-7.30, 6.89-6.98, 5.54-5.70, 4.48, 4.19, 3.95, 3.69-3.85, 2.19-2.54, 1.47-1.93。

【0309】

実施例 67 (2) : 3- { (2 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6-
- [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタ
ヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-2-イル} プロパン酸

20

T L C : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.24-7.30, 6.88-6.98, 5.56-5.67, 4.45-4.52, 3.86-4.02, 3.67-3.76, 3.20-3.29, 2.33-2.52, 2.09-2.18, 1.63-1.86, 1.22-1.48。

【0310】

実施例 67 (3) : 4- { (2 R, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6-
- [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタ
ヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-2-イル} ブタン酸

30

T L C : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 7.21-7.26, 6.87-6.93, 5.56-5.69, 4.38-4.44, 4.21-4.29, 3.84-4.00, 3.65-3.77, 2.27-2.36, 2.07-2.17, 1.50-1.84, 1.28-1.40。

【0311】

実施例 67 (4) : 4- { (2 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7-ヒドロキシ-6-
- [(1 E, 3 R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] オクタ
ヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] オキセピン-2-イル} ブタン酸

T L C : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

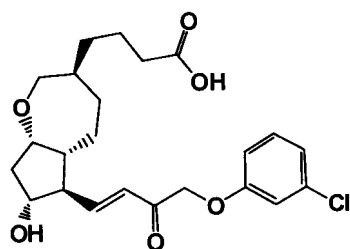
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.25-7.30, 6.88-6.98, 5.56-5.69, 4.46-4.53, 3.86-4.02, 3.67-3.75, 3.14-3.23, 2.40-2.49, 2.35, 2.09-2.18, 1.24-1.84。

【0312】

実施例 68 : 4- { (3 S, 5 a R, 6 R, 7 R, 8 a S) - 6- [(1 E) - 4- (3-
クロロフェノキシ) - 3-オキソ-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} ブタン酸

40

【化 60】



10

実施例 17 (3) で製造した化合物 (102m g) を塩化メチレン (2m L)、アセトン (1.5m L) に溶かし、二酸化マンガン (613m g) を加え 50 °C にて 4 時間攪拌した。セライト (商品名) により二酸化マンガン除去し、クロロホルム-アセトンにて洗浄した。溶媒を減圧濃縮後、得られた残渣を P L C ガラスプレート (20×20 c m、シリカゲル 60 F₂₅₄、0.5mm、クロロホルム：メタノール＝19：1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (7.8m g) を得た。

T L C : R f 0.24 (クロロホルム：メタノール＝19：1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.96-1.22, 1.36-1.51, 1.51-1.72, 1.84-2.00, 2.15-2.31, 2.43-2.55, 2.99, 3.81, 3.96-4.10, 4.93, 6.37, 6.81-7.00, 7.19-7.29。

20

【0313】

実施例 68 (1) : 4- { (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] - 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 } ブタン酸

実施例 17 (25) で製造した化合物を用いて、実施例 68 と同様の目的の操作に付すことにより下記の実施例化合物を得た。

T L C : R f 0.42 (ジクロロメタン：メタノール＝10：1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 0.96-1.25, 1.36-1.75, 1.84-2.03, 2.15-2.33, 2.50, 2.99, 3.81, 3.96-4.11, 5.00, 6.37, 6.67, 6.79, 6.91, 7.11。

【0314】

実施例 69 : (5 a R, 6 S, 7 R, 8 a S) - 6 - ({ [(ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] 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

30

実施例 10 で製造した化合物 (500m g) の塩化メチレン (2.3m L) 溶液に、氷冷かつアルゴン雰囲気下にてトリエチルアミン (0.246m L)、4-フェニルベンゾイルクロリド (303m g)、ジメチルアミノピリジン (2m g) を加え室温にて 6 時間攪拌した。さらに、トリエチルアミン (0.123m L)、4-フェニルベンゾイルクロリド (151m g) を追加し、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、酢酸エチルにて希釈、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、析出した結晶を M T B E にて除去後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を山善社製分取クロマトグラフ (H i f l a s h - S I、S i z e L、ヘキサン：酢酸エチル＝100：0→9：1→4：1→3：2) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (641m g) を得た。

40

T L C : R f 0.64 (ヘキサン：酢酸エチル＝3：1)。

【0315】

実施例 70 : (3 S, 5 a R, 6 S, 7 R, 8 a S) - 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-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

実施例 69 で製造した化合物 (640m g) の T H F (0.5m L) 溶液に、室温にてテトラブチルアンモニウムフルオリドの 1 M T H F 溶液 (2.1m L) を加えて、2 時間攪拌し

50

た。反応終了後、酢酸エチルにて希釈、氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液にて反応を停止した。酢酸エチルにて抽出、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を山善社製分取クロマトグラフ（H i f l a s h - S I、S i z e L、ヘキサン：酢酸エチル＝85：15→7：3→1：1→3：7）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（214m g）を得た。

T L C：R f 0.30（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）。

【0316】

実施例71：（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－（テトラヒドロ－2 H－ピラン－2－イルオキシ）－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

実施例70で製造した化合物を用いて、実施例13→実施例14→実施例15→実施例11と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

T L C：R f 0.58（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）。

【0317】

実施例72：2－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－（テトラヒドロ－2 H－ピラン－2－イルオキシ）－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

実施例71で製造した化合物（950m g）の2－プロパノール（5m L）溶液に、リチウムイソプロポキシド（2.0M T H F溶液、2.3m L）を加え、反応混合物を50℃で5時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、同じく0℃に冷却した水－酢酸エチル混合液に注ぎ、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1→酢酸エチルのみ）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（530m g）を得た。

T L C：R f 0.26（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）。

【0318】

実施例73：2－プロパニル 4－〔（3 S，5 a R，6 R，7 S，8 a S）－6－〔（1 E，3 R）－4－（2，5－ジフルオロフェノキシ）－3－（テトラヒドロ－2 H－ピラン－2－イルオキシ）－1－ブテン－1－イル〕－7－（ホルミルオキシ）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

実施例72で製造した化合物（29m g）のT H F（0.3m L）溶液に、－15℃でトリフェニルホスフィン（27m g）、ギ酸（4μ L）およびアゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液（47μ L、2.2m o l / L）を加え、反応混合物を0℃で1.5時間攪拌した。さらに0℃でトリフェニルホスフィン（27m g）、ギ酸（4μ L）およびアゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液（47μ L、2.2m o l / L）を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和重層水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝8：2→5：5）に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（10m g）を得た。

T L C：R f 0.32（ヘキサン：酢酸エチル＝2：3）。

【0319】

実施例74：2－プロパニル 4－〔（3 S，5 a R，6 R，7 S，8 a S）－6－〔（1 E，3 R）－4－（2，5－ジフルオロフェノキシ）－3－（テトラヒドロ－2 H－ピラン－2－イルオキシ）－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

実施例73で製造した化合物（10m g）の2－プロパノール（0.35m L）溶液に、0℃で炭酸カリウム（3m g）を加え、反応混合物を40℃で1時間攪拌した。反応混合物に

飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (8mg) を得た。

TLC: Rf 0.39 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)。

【0320】

実施例 75: 2-プロパニル 4- { (3S, 5aR, 6R, 7S, 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

実施例 74 で製造した化合物を用いて、実施例 16 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.47 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 4) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.00, 6.71, 6.60, 5.90, 5.63, 4.99, 4.56, 4.28, 4.18, 4.08-3.88, 2.97, 2.78, 2.15-2.00, 1.95-0.95。

【0321】

実施例 76: 4- { (3S, 5aR, 6R, 7S, 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} ブタン酸

実施例 75 で製造した化合物を用いて、実施例 17 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.28 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.08-6.90, 6.78-6.52, 5.90, 5.63, 4.57, 4.29, 4.22-3.85, 2.97, 2.40-2.20, 2.13, 1.98-1.80, 1.80-1.50, 1.45-0.95。

【0322】

実施例 77: (1R, 2R, 3S, 4R) - 2-アリル-3- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ } メチル) - 4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) シクロペンタノール

実施例 3 で製造した化合物を用いて、実施例 73 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.59 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) 。 +

【0323】

実施例 78: 2-プロパニル 4- [(5aR, 6S, 7R, 8aR) - 6- ({ [ジメチル (2-メチル-2-プロパニル) シリル] オキシ } メチル) - 7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - 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-3-イル] ブタノアート

実施例 77 で製造した化合物を用いて、実施例 4 → 実施例 5 → 実施例 6 → 実施例 7 → 実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.39 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) 。

【0324】

実施例 79: 2-プロパニル 4- { (5aR, 6R, 7R, 8aR) - 7-ヒドロキシ-6- [(1E, 3R) - 3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] - 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-3-イル} ブタノアート

実施例 78 で製造した化合物を用いて、実施例 12 → 実施例 13 → 実施例 14 → 実施例 15 → 実施例 16 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.52 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.19-1.33, 1.43-1.58, 1.65-1.79, 1.86-2.16, 2.16-2.34, 2.59, 3.77, 3.92, 3.97-4.19, 4.51-4.62, 5.01, 5.58-5.82, 6.89-7.04, 7.25-7.36。

10

20

30

40

50

【0325】

実施例 80：4-[(5aR, 6R, 7R, 8aR)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]-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-3-イル]ブタン酸
 実施例 79 で製造した化合物を用いて、実施例 17 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.64 (ジクロロメタン:メタノール=7:1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.25-1.49, 1.57-1.76, 1.87-2.12, 2.18-2.34, 3.77, 3.89-4.19, 4.44, 5.57-5.77, 6.84-7.01, 7.21-7.33。

【0326】

実施例 81：2-プロパニル 4-[(5aR, 6R, 7R, 8aR)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]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

実施例 78 で製造した化合物を用いて、実施例 9 → 実施例 10 → 実施例 11 → 実施例 12 → 実施例 13 → 実施例 14 → 実施例 15 → 実施例 16 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.46 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.97-2.14, 2.18-2.34, 2.53-2.63, 3.23, 3.44, 3.71-4.18, 4.49-4.61, 4.93-5.09, 5.58-5.82, 6.88-7.04, 7.24-7.36。

【0327】

実施例 81 (1)：2-プロパニル 4-[(5aR, 6R, 7R, 8aR)-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

実施例 78 で製造した化合物を用いて、ジメチル-(3-フェノキシ-2-オキソプロピル)-ホスホナートまたはその代わりに相当するホスホン酸塩を用いて、実施例 81 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.52 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.00-1.91, 1.91-2.13, 2.22-2.33, 2.59-2.68, 3.23, 3.44, 3.73-4.19, 4.52-4.63, 4.95-5.07, 5.56-5.83, 6.57-6.68, 6.68-6.78, 6.97-7.10

【0328】

実施例 82 ~ 実施例 82 (1)

実施例 81 または実施例 81 (1) で製造した化合物を用いて、実施例 17 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

【0329】

実施例 82：4-[(5aR, 6R, 7R, 8aR)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル]ブタン酸

TLC: Rf 0.53 (ジクロロメタン:メタノール=7:1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.99-2.04, 2.21-2.33, 3.20-3.46, 3.73-4.03, 4.43, 5.56-5.77, 6.86-5.77, 6.86-6.95, 7.20-7.30。

【0330】

実施例 82 (1)：4-[(5aR, 6R, 7R, 8aR)-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]ブタン酸

TLC: Rf 0.47 (ジクロロメタン:メタノール=7:1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.00-2.06, 2.22-2.33, 3.20-3.47, 3.74-3.86, 3.88-4.02, 4.45, 5.54-5.79, 6.57-6.68, 6.86-6.96, 7.01-7.13。

【0331】

50

実施例 83: 4-[(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-(3, 3-ジフルオロ-4-フェノキシブチル)-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]ブタン酸

実施例 30 で製造した化合物を用いて、実施例 18 → 実施例 19 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.51 (酢酸エチル);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.29, 7.02, 6.95-6.91, 4.13, 4.04, 3.97, 3.74, 2.93, 2.34, 2.28-2.03, 1.95-1.51, 1.22-1.00。

【0332】

実施例 84: [(3S, 5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-({ [ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル] オキシ } メチル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル]メチルメタンスルホナート

実施例 23 で製造した化合物 (40.7 g) の塩化メチレン (300 mL) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (27.36 mL)、メシル酸クロリド (7.98 mL) を順に加え 1 時間撹拌した。氷水 (300 mL) 中に反応液を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (50.2 g) を得た。

TLC: Rf 0.71, 0.63 (塩化メチレン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

【0333】

実施例 85: [(3R, 5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-({ [ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル] オキシ } メチル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル]アセトニトリル

実施例 84 で製造した化合物 (50.2 g) の DMSO (250 mL) 溶液に、室温にてシアニ化ナトリウム (8.18 g) を加えて 70 °C にて終夜撹拌した。氷水 (750 mL) 中に反応液を注ぎ酢酸エチルにて抽出した。有機層を水 (200 mL)、飽和食塩水 (200 mL) にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を山善社製分取クロマトグラフ (HiFlash-SI、Size 5 L x 2、ヘキサン: 酢酸エチル = 90 : 10 → 2 : 1 → 1 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (36.4 g) を得た。

TLC: Rf 0.42 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

【0334】

実施例 86: [(3R, 5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-({ [ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル] オキシ } メチル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル]アセトアルデヒド

アルゴン雰囲気下、実施例 85 で製造した化合物 (29.4 g) のトルエン (350 mL) 溶液を -18 °C に冷却し、DIBAL の 1 M トルエン溶液 (103 mL) を 40 分かけて滴下した。反応液を MTBE (300 mL) にて希釈し、氷冷下にて飽和酒石酸ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えてしばらく撹拌した後、氷冷した塩酸 (1 N、300 mL) を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (31.3 g) を得た。

TLC: Rf 0.45 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1)。

【0335】

実施例 87: 2-プロパニル (2E)-4-[(3R, 5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-({ [ジメチル(2-メチル-2-プロパニル)シリル] オキシ } メチル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル]-2-ブテノアート

実施例 86 で製造した化合物 (38.0 g) の塩化メチレン (422 mL) 溶液に、室温にてイソプロピル (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (45.93 g) を加えて室温にて終夜撹拌した。反応終了後、溶液を減圧濃縮した後、ジエチルエーテル-ヘキサン (1 : 1、200 mL) を加えた。ガラスフィルターにて析出物を除去、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を山善社製分取クロマトグラフ (Hi flash-SI、Size 5 L x 2、ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 → 4 : 1 → 7 : 3) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (36.0 g) を得た。

TLC : Rf 0.56, 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)。

【0336】

実施例 88 : エチル (2E)-4-{(3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル}-2-ブテノア- 10
ート

実施例 87 で製造した化合物を用いて、実施例 12 → 実施例 13 → 実施例 14 → 実施例 15 → 実施例 16 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.98-1.12, 1.25-1.33, 1.41-1.54, 1.63-2.18, 2.45-2.54, 2.69, 2.92-2.30, 3.69-3.78, 3.87-4.23, 4.52-4.55, 5.61-5.74, 5.77-5.83, 6.84-7.01, 7.24-7.33。 20

【0337】

実施例 89 : (2E)-4-{(3R, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル}-2-ブテン酸

実施例 88 で製造した化合物を用いて、実施例 17 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.31 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

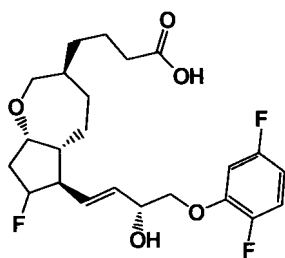
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.00-1.51, 1.68-2.14, 2.45-2.54, 2.93-3.00, 3.69-3.77, 3.87-4.07, 4.52-4.54, 5.65-5.67, 5.79-5.84, 6.91-7.04, 7.27-7.32。 30

【0338】

実施例 90 : 4-{(3S, 5aR, 6R, 7S, 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-フルオロオクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル}ブタン酸

実施例 72 で製造した化合物 (100 mg) を用いて、実施例 30 → 実施例 31 → 実施例 32 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物 (4 mg) を得た。

【化 61】



TLC : Rf 0.52 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.85-2.62, 2.96-3.04, 3.92-4.09, 4.24-4.31, 4.55-4.61, 4.84-4.86, 5.02-5.04, 5.60-5.67, 5.85-5.93, 6.58-6.66, 6.70-6.76, 6.99-7.08 50

10

20

30

40

50

。

【0339】

実施例 91：エチル 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

実施例 17(25)で製造した化合物(50mg)のDMF(0.3mL)溶液に、ヨウ化エチル(21mg)および炭酸カリウム(19mg)を加え、反応混合物を50℃で30分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、MTBEで抽出した。一方で水層を1N塩酸で酸性にし(pH=4)、酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮することで、未反応原料(15mg)を回収した。回収した原料に対し、上記試薬により再度反応を試み(ヨウ化エチル12mg、炭酸カリウム6mg)、50℃で1時間攪拌した後、反応混合物を水に注ぎ、MTBEで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：1→0：100)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(21mg)を得た。

TLC：Rf 0.53 (ジクロロメタン：メタノール=9：1)；

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)：δ 0.94-1.30, 1.40-1.95, 2.09-2.31, 2.45-2.54, 2.71-2.73, 2.89-2.97, 3.70-3.79, 3.90-4.17, 4.53-4.60, 5.59-5.74, 6.58-6.66, 6.69-6.76, 6.99-7.08。

【0340】

実施例 91(1)：3-ヒドロキシプロピル 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

実施例 17(25)で製造した化合物を用いて、ヨウ化エチルの代わりに3-ブロモ-1-プロパノールを用いて、実施例 91と同様の目的の操作に付することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.38 (ジクロロメタン：アセトン=1：1)；

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)：δ 0.90-1.20, 1.40-1.94, 2.08-2.17, 2.28-2.33, 2.45-2.54, 2.89-2.96, 3.67-3.80, 3.91-4.07, 4.22-4.26, 4.52-4.58, 5.59-5.74, 6.58-6.66, 6.69-6.75, 6.99-7.07。

【0341】

実施例 92：(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-ヒドロキシブチル)オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-7-オール

実施例 91で製造した化合物(25mg)のTHF(1.4mL)溶液に、0℃にて水素化アルミニウムリチウム(6mg)を加え、反応混合物をそのまま1時間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、混合物をセライト(商品名)ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→ジクロロメタン：メタノール=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(22mg)を得た。

TLC：Rf 0.24 (酢酸エチル)；

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)：δ 0.95-1.95, 2.01-2.18, 2.45-2.54, 2.62-2.64, 2.89-2.97, 3.62-3.80, 3.90-4.09, 4.54-4.61, 5.60-5.75, 6.58-6.66, 6.69-6.76, 6.99-7.08

。

【0342】

実施例 93：4-{(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}-N-エチ

ルブタンアミド

実施例 17 (25) で製造した化合物 (10mg) の THF (0.2mL) 溶液に、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド (7mg)、及びエチルアミン水溶液 (12M、19μL) を加え、反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を 1N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 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 (10mg) を得た。

TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン：メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.85-1.20, 1.30-1.92, 1.97-2.06, 2.11-2.16, 2.39-2.48, 2.92-3.01, 3.14-3.23, 3.62-3.71, 3.96-4.03, 4.41-4.47, 5.58-5.71, 6.59-6.67, 6.88-6.95, 7.03-7.12, 7.94。

【0343】

実施例 94 : 3-(3-ピリジニル)プロパナール

3-(3-ピリジニル)プロパノール (1.5g) の酢酸エチル (30mL) 溶液にジメチルスルホキシド (15mL)、トリエチルアミン (9mL) を加え、0℃にて攪拌しながら、ピリジンサルファートリオキシドコンプレックス (5.2g) を加えてそのまま 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 70 → 0 : 100) 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 (1.1g) を得た。

TLC : Rf 0.23 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2)。

【0344】

実施例 95 : (3S, 5aR, 6S, 7R, 8aS)-6-[(E)-2-イオドビニル]-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

実施例 70 で製造した化合物 (0.85g) の THF (10mL) 溶液に、塩化クロム (1.7g) を加え 0℃にて攪拌しながら、ヨードホルム (1.4g) の THF (7mL) 溶液を加え、そのまま 4 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 95 : 5 → 75 : 25) 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 (600mg) を得た。

TLC : Rf 0.47 (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1)。

【0345】

実施例 96 : (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-6-[(1E)-3-ヒドロキシ-5-(3-ピリジニル)-1-ペンテン-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

実施例 95 で製造した化合物 (590mg) および実施例 94 で製造した化合物 (258mg) の THF (10mL) 溶液に、塩化クロム (470mg)、塩化ニッケル (2.5mg) を加え室温にて終夜攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水層、有機層ともにそれぞれ飽和重曹水を加えて攪拌し、両者を合わせてセライト (商品名) をろ過したのち再度分液し、得られた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 70 → 0 : 100) 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 (210mg) を得た。

TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル)。

【0346】

実施例 97 : 2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E)-3-ヒドロキシ-5-(3-ピリジニル)-1-ペンテン-1

ーイル] 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
 実施例 96 で製造した化合物 (210mg) の 2-プロパノール (0.4mL) 溶液に、リチウムイソプロポキシド (2.0M THF 溶液、0.33mL) を加え、反応混合物を 50℃で 4 時間攪拌した。反応混合物を 0℃に冷却し、同じく 0℃に冷却した水-酢酸エチル混合液に注ぎ、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 100 : 0 → 90 : 10) 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 (108mg) を得た。

TL C : R_f 0.53 (ジクロロメタン：メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.93-1.29, 1.39-1.93, 2.04-2.14, 2.22-2.27, 2.42-2.52, 2.63-2.82, 2.88-2.96, 3.65-3.75, 3.92-4.14, 4.94-5.06, 5.42-5.67, 7.20-7.24, 7.52-7.54, 8.44-8.46.

【0347】

実施例 98 : 4- { (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) -7-ヒドロキシ-6- [(1E) -3-ヒドロキシ-5- (3-ピリジニル) -1-ペンテン-1-イル] オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [b] オキセピン-3-イル} ブタン酸

実施例 97 で製造した化合物を用いて、実施例 17 (1) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TL C : R_f 0.64 (ジクロロメタン：メタノール = 4 : 1) ;

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.97-2.04, 2.24-2.29, 2.37-2.47, 2.70-2.77, 2.94-3.02, 3.58-3.68, 3.96-4.05, 5.42-5.60, 7.33-7.38, 7.71-7.74, 8.33-8.40.

【0348】

実施例 99 : 5- [(3-フェノキシプロピル) チオ] -1-フェニル-1H-テトラゾール

3-フェノキシプロピルブロミド (1.53g) をアセトン (9mL) に溶解し、1-フェニル-5-メルカプト-1H-テトラゾール (1.27g)、炭酸カリウム (985mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄し、無水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 (2.23g) を得た。

TL C : R_f 0.62 (ヘキサン：酢酸エチル = 67 : 33)。

【0349】

実施例 100 : 5- [(3-フェノキシプロピル) スルホニル] -1-フェニル-1H-テトラゾール

実施例 99 で製造した化合物 (2.23g) をジクロロメタン (10mL) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (4.5g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に 5% 亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した抽出液を飽和重曹水、水、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 85 : 15 → 65 : 35) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.78g) を得た。

TL C : R_f 0.59 (ヘキサン：酢酸エチル = 67 : 33)。

【0350】

実施例 101 : 2-プロパニル 4- [(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) -6- [(1E) -4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル] -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) 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

アルゴン雰囲気下、実施例 100 で製造した化合物 (165mg) を、DME (2mL) に溶解し、-78℃に冷却した後、0.5M カリウムヘキサメチルジシラザン/トルエン溶液 (0.90mL) を加えた。-78℃で 20 分攪拌した後、実施例 13 で製造した化合物の DME (1.5mL) 溶液を滴加し、同温度で 10 分攪拌した。反応溶液を 0℃に昇温した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ

10

20

30

40

50

グネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10→65：35）で精製して、以下の物性値を有する標題化合物（177mg）を得た。

TLC：Rf 0.58（ヘキサン：酢酸エチル＝67：33）。

【0351】

実施例102：2-プロパニル 4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E)-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]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

実施例101で製造した化合物を用いて、実施例16(1)と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.52（ヘキサン：酢酸エチル＝33：67）；

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.25, 6.97-6.88, 5.62, 5.37, 5.01, 4.08-3.93, 3.68, 2.92, 2.57-2.43, 2.25, 2.06, 1.91, 1.82-1.40, 1.24, 1.18-0.93。

【0352】

実施例103：4-{(3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS)-7-ヒドロキシ-6-[(1E)-4-フェノキシ-1-ブテン-1-イル]オクタヒドロ-2H-シクロペンタ[b]オキセピン-3-イル}ブタン酸

実施例102で製造した化合物を用いて、実施例17(1)と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.69（酢酸エチル：メタノール＝9：1）；

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.98, 7.27, 6.93-6.88, 5.51-5.32, 4.61, 3.99-3.93, 3.90-3.81, 3.47, 2.84, 2.42, 2.26, 2.15, 1.87-1.74, 1.65-1.20, 1.10-0.86。

【0353】

実施例104：4-(ニトロオキシ)ブチルアミン硝酸塩

内温-8℃に冷却した酢酸（25mL）に、内温0℃以下を維持しながら、発煙硝酸（1.5mL）を滴加した。混合液を10分攪拌した後、内温0℃以下を維持しながら、4-アミノ-1-ブタノール（3.1mL）を滴加した。10分攪拌した後に、水浴にて室温に昇温した。10分攪拌した後に、ジエチルエーテル（100mL）を加え、減圧濃縮した。得られた濃縮物にジエチルエーテル（100mL）を加え、攪拌した後、上清を除去した。得られた残渣を、減圧濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（6.31g）を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.44-1.82, 2.68-2.93, 4.53, 7.20-8.15。

【0354】

実施例105：4-[(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}ブタノイル)アミノ]ブチル ナイトレート

実施例104で製造した化合物（68mg）のDMF溶液（1mL）に、実施例17(25)で製造した化合物（50mg）と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（87mg）とトリエチルアミン（95μL）を室温で順次加えた。終夜攪拌した後に、溶液を酢酸エチルで希釈し、1N塩酸水溶液で2回、水で1回、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗精製物を、カラム装置（Hi-Flash M、酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝7：3）で精製した。さらにプレパラティブTLC（トルエン：アセトン＝1：1）およびプレパラティブTLC（酢酸エチル：メタノール＝5：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（7.5mg）を得た。

TLC：Rf 0.72（酢酸エチル：メタノール＝7：1）；

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.83-1.54, 1.54-1.97, 1.97-2.43, 2.49, 2.71-3.01, 3.30, 3.74, 3.89-4.10, 4.48, 4.52-4.60, 5.42-5.55, 5.58-5.75, 6.62, 6.72, 7.03。

【0355】

[本発明化合物の結晶の製造方法]

本発明において、実施例化合物の各結晶形は、実施例に記載した方法、またはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

実施例に記載した各結晶の物性データは、以下の測定条件によって行われた。

〔１〕粉末X線回折スペクトル

＜測定条件＞

装置：BRUKER axs製BRUKER D8 DISCOVER with GADDS、

ターゲット：Cu、

フィルター：なし、

電圧：40 kV、

電流：40 mA、

露光時間：3 min。

10

〔２〕示差走査熱量測定（DSC）

＜測定条件＞

装置：METTLER TOLEDO製DSC 822e、

試料量：1～2 mg、

試料セル：アルミパン40 μL、

窒素ガス流量：40 mL/min、

昇温速度：0.5、1、3、5および10℃/min（25～300℃）。

【0356】

実施例A：2-プロパニル 4- { (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E, 3R) - 4 - (3-クロロフェノキシ) - 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 } ブタノアートの結晶（A型結晶）

20

実施例16（3）で製造した化合物（1.25 g）に、2-プロパノール-ヘプタン（1：7）の混合溶媒を18.75 mL（15 v/w）加え、70℃のオイルバスにて加熱し溶解させた。38℃に降温し、約6.5時間攪拌した。室温に戻した後、13.5時間攪拌し、4.5時間室温にて静置した。得られた結晶をろ取し、2-プロパノール-ヘプタン（1：7）を用いて洗浄し、50℃にて減圧乾燥することにより、標題のA型結晶（1.12 g）を得た。A型結晶の粉末X線回折スペクトルを図3に、示差走査熱量測定（DSC）チャートを図4にそれぞれ示す。また、粉末X線回折スペクトルにおける回折角2θおよび相対強度を以下の表に示す。

30

【表 1】

回折角 2θ (度)	相対強度 (%)
7.306	12.8
10.794	72
13.892	21.3
14.325	26
15.431	11.8
15.927	21.4
16.435	20.3
16.743	15.7
17.327	21.7
18.09	42.9
19.59	17.3
20.204	12.6
21.854	93
22.604	100
23.886	42.8
24.341	36.5

10

20

本結晶は、約 96 °C で融解に対応する吸熱ピークを示した。

【0357】

実施例 B：2-プロパニル 4- { (3S, 5aR, 6R, 7R, 8aS) - 6 - [(1E, 3R) - 4 - (3-クロロフェノキシ) - 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 } ブタノアートの結晶 (B型結晶)

30

濃縮することによって固化し、実施例 16 (3) で製造した化合物 (23.6mg) を得た。得られた結晶は、実施例 A で製造した A 型結晶およびその異なる結晶 (B 型結晶) とが混在していることがわかった。得られた結晶を分析し、その粉末 X 線回折スペクトルを図 5 に、示差走査熱量測定 (DSC) チャートを図 6 にそれぞれ示す。また、粉末 X 線回折スペクトルにおける回折角 2θ および相対強度を以下の表に示す。

粉末 X 線回折スペクトル：

【表 2】

回折角 2θ (度)	相対強度 (%)
5.453	32.7
6.427	25.9
9.896	36.8
10.69	18.1
11.472	17.9
14.645	66
15.81	46.8
16.337	19.8
17.277	27
17.975	24.6
18.45	26.4
19.009	41.1
19.493	48.1
19.906	70.8
21.046	100
21.734	38.9
22.521	42.7
23.765	18.8
24.231	19.1

10

20

30

本結晶は、約 93℃で融解に対応する吸熱ピークを示した。

【0358】

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

実施例 16(1)で製造した化合物(20.6mg)について、50℃で約1日減圧乾燥することにより、以下の物理化学データを有する標題の結晶を得た。本結晶の粉末X線回折スペクトルを図7に示す。また、粉末X線回折スペクトルにおける回折角2θおよび相対強度を以下の表に示す。

粉末X線回折スペクトル：

40

【表 3】

回折角 2θ (度)	相対強度 (%)
5.397	21
6.689	27.3
7.348	13.5
10.772	26.2
13.237	13
14.11	61.1
15.624	38.6
17.002	15
17.541	19.3
18.492	20.8
19.292	100
20.009	36.8
21.285	33.2
21.598	35.5
22.009	33.7
23.222	22.4

10

20

【0359】

実施例 D：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 } プタノアートの結晶 (A型結晶)

30

実施例 16 (25) で製造した化合物 (1.13 g) をナスフラスコに投入し、酢酸イソプロピル-ヘプタン (1:4) の混合溶媒を 22.6 mL (15 v/w) 加えた。60℃のオイルバスで加熱し溶解させた。45℃まで放冷し、2時間攪拌した。更に室温まで放冷し、終夜で攪拌し、得られた結晶をろ取し、50℃で減圧乾燥することにより、標題の A 型結晶を得た。A 型結晶の粉末 X 線回折スペクトルを図 8 に、示差走査熱量測定 (DSC) チャートを図 9 にそれぞれ示す。また、粉末 X 線回折スペクトルにおける回折角 2θ および相対強度を以下の表に示す。

粉末 X 線回折スペクトル：

【表 4】

回折角 2θ (度)	相対強度 (%)
5.597	49.7
8.421	16.6
8.901	23
11.017	23.4
11.74	12.1
12.127	34.8
12.654	13.1
13.672	16.9
14.22	91.1
14.683	16
15.247	100
16.431	38
16.828	35.1
17.805	20.4
18.767	29.7
19.074	26.5
20.144	35.4
21.344	18.6
21.925	28
23.131	18.8
24.538	23.3

本結晶は、約 80℃で融解に対応する吸熱ピークを示した。

【0360】

実施例 E：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} ブタノアートの結晶 (B型結晶)

実施例 16 (25) で製造した化合物 (20mg) を、酢酸イソプロピル-ヘプタン (1:4) の混合溶媒を 0.20mL (10v/w) 加えた。80℃のオイルバスで加熱し溶解させた。80℃から 25℃まで 3℃/分の速度で放冷した後、得られた結晶をろ取し、減圧乾燥した。実施例 D で製造した A 型結晶およびその異なる結晶 (B 型結晶) とが混在していることがわかった。得られた結晶を分析し、その粉末 X 線回折スペクトルを図 10 に、示差走査熱量測定 (DSC) チャートを図 11 にそれぞれ示す。また、粉末 X 線回折スペク

粉末 X 線回折スペクトル：

【表 5】

回折角 2θ (度)	相対強度 (%)
5.531	22.5
6.442	30.1
8.927	17.1
9.554	16
10.049	17.7
11.708	21.5
12.124	17.8
12.682	29.6
13.822	21.7
14.496	38.8
15.166	30.8
15.651	78.8
16.015	46.1
16.858	26.8
17.638	52.8
17.979	55.5
19.006	60.1
19.786	100
21.034	77.6
21.748	41.5
22.482	42.9
23.744	25
24.571	47.7

10

20

30

本結晶は、約 64℃で融解に対応する吸熱ピークを示した。

【0361】

実施例 F：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} ブタノアートの結晶 (C型結晶)

実施例 16 (25) で製造した化合物 (20mg) を、酢酸イソプロピル-ヘプタン (1:4) の混合溶媒を 0.20mL (10v/w) 加えた。80℃のオイルバスで加熱し溶解させた。70℃から 25℃まで 3℃/分の速度で放冷した後、得られた結晶をろ取し、減圧乾燥した。その結果、実施例 D で製造した A 型結晶およびその異なる結晶 (C 型結晶) とが混在していることがわかった。得られた結晶を分析し、その粉末 X 線回折スペクトルを図 12 に、示差走査熱量測定 (DSC) チャートを図 13 にそれぞれ示す。また、粉末 X 線回折スペクトルにおける回折角 2θ および相対強度を以下の表に示す。

40

粉末 X 線回折スペクトル：

【表 6】

回折角 2θ (度)	相対強度 (%)
5.588	43.7
7.811	22.1
8.415	13.5
9.038	15.8
9.666	15.4
10.99	20.3
11.76	14.3
12.065	20.1
12.597	24.3
13.206	20.3
13.656	17.6
14.179	60.8
14.482	77.6
14.669	81.6
15.234	89.2
16.531	100
17.068	41.7
17.76	21.5
18.041	32
18.735	37.3
19.001	29.3
19.413	22.1
20.015	35.5
21.19	22.1
21.685	32.9
22.332	23.9
23.124	27.7
23.708	18.8
24.245	25.9

本結晶は、約 60℃で融解に対応する吸熱ピークを示した。

【0362】

[薬理実験例]

(1) インビトロ (in vitro) 試験

(1-1) 各種マウスプロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性の測定

各種マウスプロスタノイド受容体をそれぞれ強制発現させたCHO細胞（それぞれFP-CHO、EP1-CHOおよびIP-CHO）を用いて、FPおよびEP1については細胞内カルシウム濃度、IPについては細胞内サイクリックAMP（以下、cAMPと略記する。）産生量を指標に、各種プロスタノイド受容体に対する被験化合物のアゴニスト

10

20

30

40

50

活性を検討した。

<化合物処理>

被験化合物および対照物質 (PGE₂ およびイロプロスト) は、ジメチルスルホキシド (DMSO) にて溶解し、10 mmol/L 溶液を調製した。調製した 10 mmol/L 溶液は、使用時に 10 mmol/L 溶液を解凍し、DMSO を用いて段階希釈を行い、測定用緩衝溶液もしくは測定用緩衝溶液 2 にて希釈して実験に供した。

<細胞培養>

各種マウスプロスタノイド受容体強制発現細胞は、非働化 (56℃、30分) した 9.8 vol% 透析 FBS (dialysed-FBS) (Invitrogen社) およびペニシリン-ストレプトマイシン-グルタミン (penicillin-streptomycin-glutamine) (GIBCO-BRL社) を含む α-MEM 培地 (Sigma社) (FP-CHO および EP1-CHO 培養用)、もしくは非働化 (56℃、30分) した 9.8 vol% dialysed-FBS (Invitrogen社) およびペニシリン-ストレプトマイシン-グルタミン (penicillin-streptomycin-glutamine) (Invitrogen社) を含む核酸含有 α-MEM (Sigma社) (IP-CHO 培養用) を用いて、5% CO₂ 存在下、37℃で静置培養した。継代培養は以下の方法で行なった。

培地を除去し、Ca²⁺ および Mg²⁺ を含まないリン酸緩衝生理食塩水で2回洗浄した。適量のトリプシン-EDTA (Invitrogen社) を加え、37℃で約3分間インキュベーションし、細胞を剥離後、トリプシン-EDTA の10倍容量の培地を加え酵素反応を停止させた。遠心管に細胞を回収し120g、3分間室温で遠心分離した後、上清を除去した。細胞を適量の培地に懸濁し、培養フラスコに播種した。

【0363】

(1-2) FP および EP1 アゴニスト活性測定 (細胞内カルシウム濃度測定)

FP-CHO および EP1-CHO は、継代培養と同様の方法にて細胞を剥離および懸濁し、測定の前日に、96穴UVプレートに、1ウェルあたり 1.0×10^4 個の細胞数となるよう播種し、5% CO₂ 存在下、37℃で静置培養した。測定日に、96穴UVプレートの各ウェルから培地を除去した後、各ウェルを Ca²⁺ および Mg²⁺ を含まないリン酸緩衝生理食塩水で1回洗浄した。各ウェルに 5 μmol/L fura-2-AM (DOJINDO社)、2.5 mmol/L プロベネシド (Sigma社)、20 μmol/L インドメタシン (Sigma社) および 10 mmol/L HEPES (Invitrogen社) を含む培地を 100 μL 加え、CO₂ インキュベーター内で約60分間インキュベーションした。インキュベーション終了後、培地を除去し、測定用緩衝溶液 (0.1もしくは1 w/v% ウシ血清アルブミン、2 μmol/L インドメタシン、2.5 mmol/L プロベネシド および 10 mmol/L HEPES-NaOH (pH 7.4) を含有したハンクス液 (Hank's balanced salt solution) (日水製薬社、本品 9.8 g を蒸留水 1 L で溶解)) にて2回洗浄した。各ウェルに測定用緩衝溶液を 120 μL 添加し、CO₂ インキュベーター内で30分静置し安定化させ、実験に供した。

96穴UVプレートを蛍光分光光度計 (FDSS-3000、浜松ホトニクス社) にセットし、細胞内カルシウム濃度の測定をした。種々の濃度のアゴニストを含む測定用緩衝溶液を 30 μL 添加し、反応させた。細胞内カルシウム濃度測定は、細胞に 340 nm、380 nm の励起光を交互に照射し、500 nm の蛍光強度を測定し、2波長励起の蛍光強度比を求めることで行った。

【0364】

(1-3) IP アゴニスト活性測定 (cAMP 濃度の測定)

IP-CHO は、測定日に、培地を除去し、2 mmol/L EDTA を含有する Ca²⁺ および Mg²⁺ を含まないリン酸緩衝生理食塩水で1回洗浄した。適量の 2 mmol/L EDTA を含有する Ca²⁺ および Mg²⁺ を含まないリン酸緩衝生理食塩水を加え、37℃で約10分間インキュベーションし、細胞を剥離後、遠心管に細胞を回収し 500 g、3分間室温で遠心分離した後、上清を除去した。適量の測定用緩衝溶液 1 (0.1 w/v% ウシ血清アルブミン (Sigma社) および 2 μmol/L ジクロフェナク (Sigma社) を含有した MEM 培地 (Invitrogen社)) にて懸濁し、500 g、3分間室温で

遠心分離した後、上清を除去した。測定用緩衝溶液 2 (0.1 w/v % ウシ血清アルブミン (Sigma 社)、2 $\mu\text{mol/L}$ ジクロフェナク (Sigma 社) および 1 mmol/L 3-イソブチル-1-メチルキサンチンを含む) MEM 培地 (Invitrogen 社)) にて懸濁し、96 穴 1/2 エリアプレートに 1 ウェル当たり 5.0×10^4 個の細胞数となるように 25 μL ずつ分注した。種々の濃度のアゴニストを含む測定用緩衝溶液 2 を 25 μL 添加し、室温で 30 分間反応させた。cAMP 濃度の測定は、cAMP HTRF Hi Range キット (CIS bio International 社) を用いて行った。キット説明書の Two step protocol に従い、ライシス緩衝液 (Lysis Buffer) にて希釈した cAMP-D2 およびクリプターゼ (Cryptase) を 25 μL ずつ添加し、1 時間室温にてインキュベーションした。1 時間のインキュベーション後に、Analyst GT (Molecular Device 社) を用いて 340 nm にて励起した時の 620 nm および 660 nm における時間分解蛍光を測定し、その比 (TRF ratio) を求めることで、検量線より cAMP 濃度を算出した。

10

【0365】

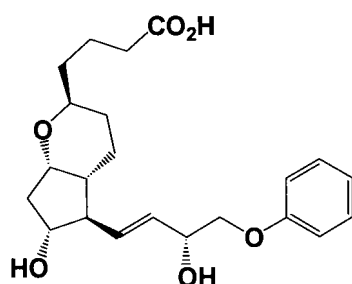
<結果>

以上の方法から得られた測定値を用いて、本発明化合物のマウス FP、マウス EP1 およびマウス IP 受容体に対するアゴニスト活性の指標として EC_{50} 値を算出した。

例えば、実施例 17 (23) 記載の化合物、実施例 17 (3) 記載の化合物、実施例 17 (4) 記載の化合物、実施例 17 (25) 記載の化合物、実施例 29 (12) 記載の化合物、実施例 32 記載の化合物および比較化合物として下記の構造式で示される特許文献 2 記載の実施例 12 の化合物 (以下、比較化合物 A と略記することがある。) の結果を表 7 に示す。

20

【化 6 2】



30

【表 7】

	各種プロスタノイド受容体に対する アゴニスト活性: EC_{50} 値 (nmol/L)		
	FP	EP1	IP
実施例 17 (23)	8.3	100	>10000
実施例 17 (3)	3.0	3200	>10000
実施例 17 (4)	8.8	>10000	>10000
実施例 17 (25)	2.4	857	>10000
実施例 29 (12)	7.1	>10000	>10000
実施例 32	1.6	>10000	>10000
比較化合物 A	1.1	3	710

40

以上の結果から、比較化合物 A は FP 受容体に対するアゴニスト活性を有するだけでな

50

く、E P 1 受容体および I P 受容体に対するアゴニスト活性をも有しているのに対して、本発明化合物はいずれも E P 1 受容体および I P 受容体に対するアゴニスト活性が低く、かつ F P 受容体に対する選択的なアゴニスト活性を有することがわかった。

【0366】

(2) インビボ (in vivo) 試験

インビボ (in vivo) 試験においては、当業者には容易に理解できることではあるが、いずれの被験化合物についても、活性本体であるカルボン酸は角膜透過性が悪いことから、エチルエステル体、イソプロピルエステル体等のエステル体に変換した化合物を点眼投与することによって、活性本体の薬理作用を評価した。なお、本願化合物群において、エステル体は、下記で薬理作用を確認する実験動物（ウサギ、イヌ等）において、点眼投与した後、房水中におけるカルボン酸の薬物濃度を測定することによって、当該エステル体が速やかに相当するカルボン酸に変換されることを確認した。

【0367】

(2-1) 眼圧下降作用

予め十分に馴化を行った雄性イヌ (TOYO Beagle) に、基剤（クエン酸緩衝液 pH 6.5、0.5% ポリソルベート 80、1% プロピレングリコール、0.01% 塩化ベンザルコニウム含）で 0.01% (w/v) または 0.001% (w/v) に調製した各被験化合物（実施例 16 (35) の化合物および実施例 16 (3) の化合物）を、それぞれ片眼に 30 μ L 点眼した。対眼は無処置とした。陽性対照化合物として、公知化合物であるラタノプロストを用いた。

その後、眼科用表面麻酔剤（ベノキシール点眼剤 0.4%、参天製薬株式会社）を点眼して局所麻酔し、各被験化合物の点眼前および点眼 2、4、6、8、24 時間後の眼圧を測定した。眼圧は空圧式平式眼圧計（モデル 30 クラシック、ライカート社）を用いて測定した。眼圧下降率 (%) は、以下の式により算出した。

【数 1】

$$\text{眼圧下降率 (\%)} = \frac{(\text{点眼前の眼圧値} - \text{各ポイントの眼圧値})}{\text{点眼前の眼圧値}} \times 100$$

各ポイントでの測定値のうち、最大作用を示した結果を表 8 に示す。実施例 16 (35) の化合物、実施例 16 (3) および実施例 16 (25) の化合物を点眼投与したイヌの眼圧は、陽性対照化合物であるラタノプロストと比較して強い眼圧下降作用を示した。

【表 8】

化合物	投与用量 (μ g/mL)	例数	眼圧下降率の最大値 (%)
実施例 16 (35)	10	5	31
実施例 16 (3)	10	5	35.7
実施例 16 (25)	10	5	40.6
ラタノプロスト	50	10	25.4

【0368】

(2-2) 眼刺激性および房水タンパク質濃度評価

雄性ウサギ (New Zealand White、2.0~3.0 kg) に、基剤（クエン酸緩衝液 pH 6.5、0.5% ポリソルベート 80、1% プロピレングリコール、0.01% 塩化ベンザルコニウム含）で 0.1% (w/v) に調製した実施例 16 (35)、実施例 16 (3)

）および実施例 16（25）の化合物を、それぞれ片眼に 30 μ L 点眼した。その後、点眼 0、1、2、4、6 および 8 時間後の前房中の眼房水を採取し、房水中のタンパク質濃度を測定した。比較化合物として、上記した特許文献 2 記載の実施例 12 の化合物のメチルエステル体（すなわち、特許文献 2 記載の実施例 10 の化合物）（以下、比較化合物 B と略記することがある。）を用いた。

眼一般状態の観察は、点眼 0、1、2、4、6 および 8 時間後に行い、角膜、虹彩および結膜の肉眼的所見を公知のドレーズ（Draize）法の判定基準に従い観察した。得られた各項目の評価点の合計点（ $= A_1 \times B_1 \times 5 + A_2 \times 5 + (A_3 + B_3 + C_3) \times 2$ ）を Draize 評点として評価した。Draize 評点の分類基準は、「生物学的安全性試験の基本的な考え方に関する参考資料について、平成 15 年 3 月 19 日付け事務連絡医療機器審査 No. 36、医薬品医療機器総合機構」を参照に作成した。分類基準は、Draize 評点 0 以上 5 以下を無刺激物、5 より大きく 15 以下を軽度刺激物、15 より大きく 30 以下を刺激物、30 より大きく 60 以下を中等度刺激物、60 より大きく 80 以下を中～強度刺激物、80 より大きく 110 以下を強度刺激物とした。

いずれの被験化合物についても、溶解限界までの用量（150～1000 μ g/mL）を投与し、各活性本体の作用を評価した。

結果を以下の図 1 および図 2 に示す。比較化合物 B は、その IP 受容体に対するアゴニスト活性に基づき、Draize 評点の最大値から軽度刺激物と分類され、さらに、房水中タンパク質濃度も上昇させることから、眼に対する副作用を誘発することがわかった。それに対して、本発明化合物である実施例 16（35）、実施例 16（3）および実施例 16（25）の化合物はいずれも、Draize 評点では無刺激物であり、かつ房水中タンパク質濃度を上昇させる作用もないことがわかった。

以上より、本発明化合物は、EP1 受容体および IP 受容体に対するアゴニスト活性が低く、かつ FP 受容体に対する選択的なアゴニスト活性を有することから、強い眼圧下降作用を有することだけでなく、EP1 受容体アゴニスト活性に基づく眼掻痒作用、かつ IP 受容体アゴニスト活性に基づく充血等の眼刺激性および房水タンパク質上昇等の眼に対する副作用を回避できることが示唆された。

【0369】

（2-3）覚醒下サルにおける眼圧下降作用

覚醒下の雄性サル（カニクイザル）の左眼に、被験物質を上記と同様の基剤を用いて調製した溶液と、右眼には対照として基剤のみの溶液をそれぞれ 30 μ L 点眼投与した。投与後の眼圧を経時的に投与開始から 24 時間後まで測定した。眼圧測定の際には、カニクイザルをモンキーチェアーに保定後、眼科用表面麻酔剤（ベノキシール点眼液 0.4%、参天製薬株式会社）を点眼投与して麻酔した。開瞼器（株式会社はんだや）を装着後、空圧圧平式眼圧計（モデル 30 クラシック、ライカート社）を用いて、両眼の眼圧を測定した（各群 5～8 例）。対照眼と被験物質を投与した眼との眼圧値の差を、以下の式を用いて眼圧下降率として算出し、測定中の最大眼圧下降率と 24 時間後の眼圧下降率を用いて、眼圧下降作用の持続性を評価した。被験物質としては、比較化合物 B、実施例 16（3）、実施例 16（25）および実施例 16（35）の化合物を用い、投与用量はいずれも 10 μ g/mL とした。

【数 2】

$$\text{眼圧下降率 (\%)} = \frac{(\text{対照眼の眼圧値} - \text{被験物質投与眼の眼圧値})}{\text{対照眼の眼圧値}} \times 100$$

結果を以下の表 9 に示す。比較化合物 B は最大眼圧下降率が不十分であることに加え、24 時間後にはその下降率は 10 % 未満に低下し、眼圧下降作用を十分に維持できないことがわかった。それに対して、本発明化合物はいずれも、最大眼圧下降率も高く、24 時

間後でも約 15 %以上の眼圧下降率を維持できる化合物であり、強力かつ持続的な眼圧下降作用を有することがわかった。

【表 9】

化合物	例数	最大眼圧下降率 (%)	24 時間後の眼圧下降率 (%)
比較化合物 B	5	13.2±3.2	7.0±0.9
実施例 16 (35)	5	19.2±2.6	14.9±4.7
実施例 16 (3)	8	28.8±2.2	15.1±2.0
実施例 16 (25)	8	26.5±1.7	17.5±2.1

10

【0370】

〔製剤例〕

本発明に用いられる代表的な製剤例を以下に示す。

製剤例 1：点眼剤

以下の処方点眼剤を汎用される方法を用いて調製した。

滅菌精製水にグリセリン (2.5 g) およびポリソルベート 80 (500 mg) を加えた後、実施例 16 (35) の化合物 (1 mg) を加え溶解し、滅菌精製水で全量 100 mL とし、メンブランフィルターで滅菌濾過した後、所定の容器に充填し、下記処方の点眼液を得た。

20

上記と同様にして、実施例 16 (35) の化合物を 100 mL 中に 0.1 mg および 0.5 mg 含有する点眼剤等を調製することができる。また、実施例 16 (35) の化合物に代えて、他の本発明化合物を用いることができる。

【0371】

製剤例 2：眼軟膏

以下の処方眼軟膏を汎用される方法を用いて調製した。

流動パラフィンと白色ワセリンをあらかじめ加熱滅菌した。実施例 16 (35) の化合物 (1 mg) を流動パラフィン (10 g) と十分研和後、白色ワセリンを加えて全量 100 g とし、十分練り合わせ、下記処方の眼軟膏を得た。

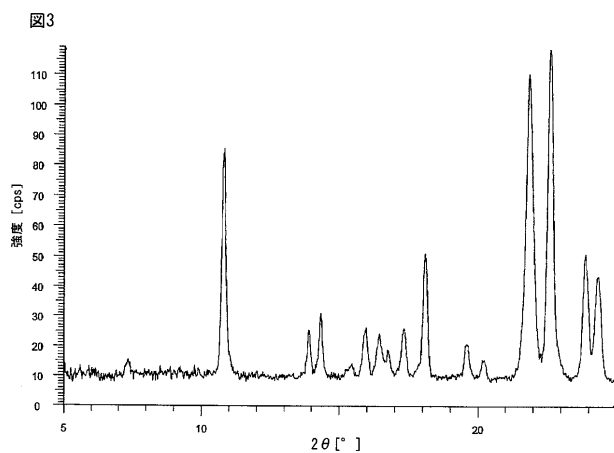
30

【産業上の利用可能性】

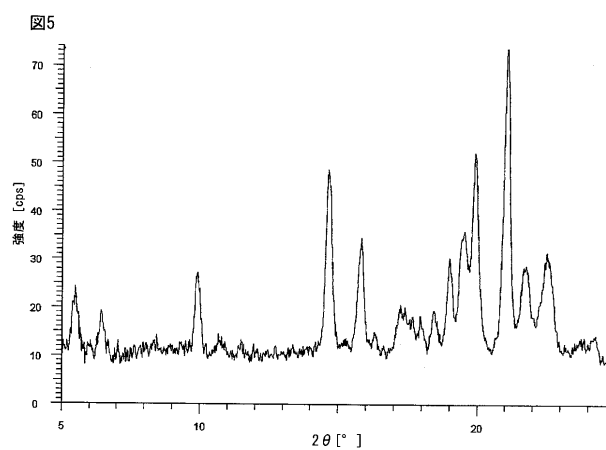
【0372】

本発明化合物は、強力かつ持続的な眼圧下降作用を有し、さらに眼刺激性（充血、角膜混濁等）、房水タンパク質上昇等の眼の副作用がないことから、優れた緑内障等の予防および／または治療剤として有用である。

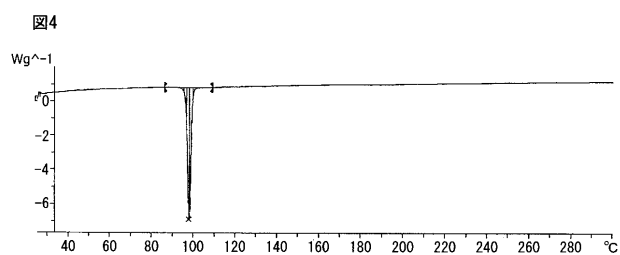
【図 3】



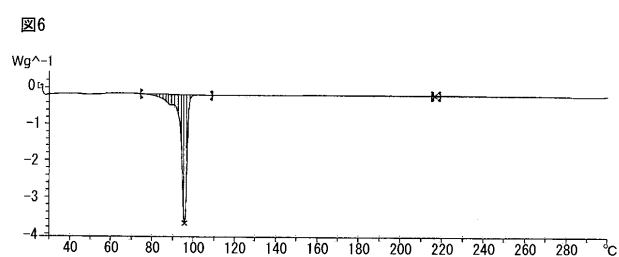
【図 5】



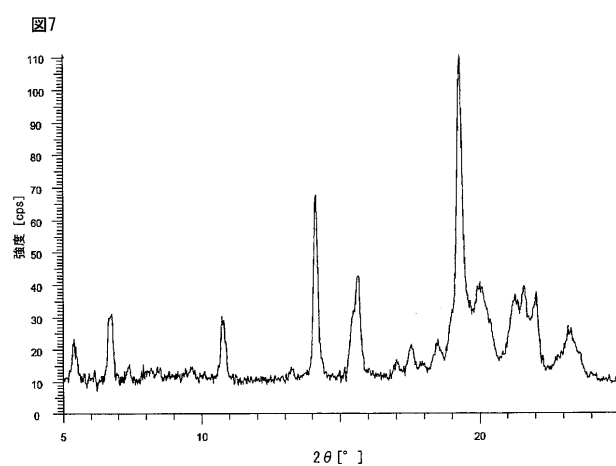
【図 4】



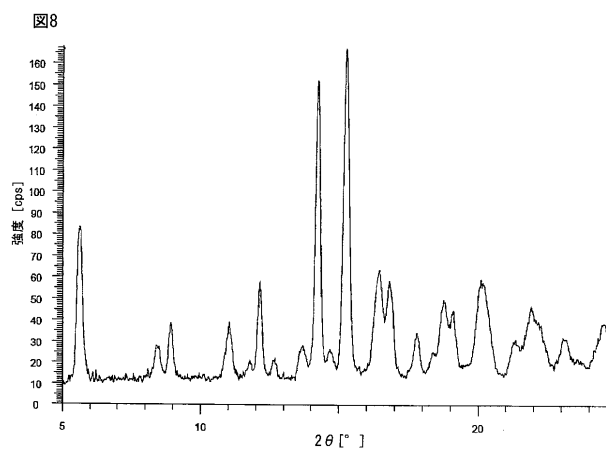
【図 6】



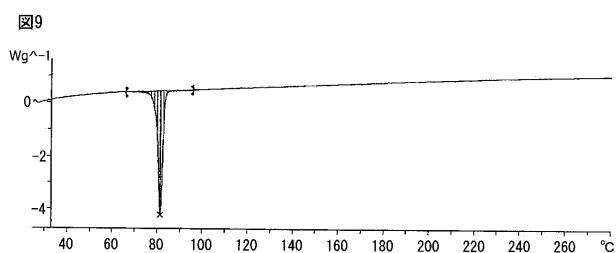
【図 7】



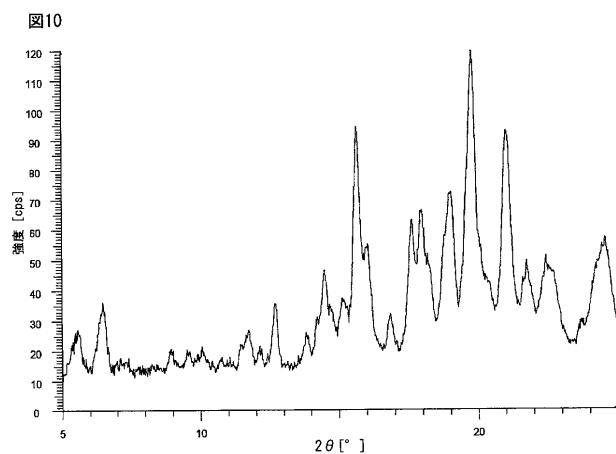
【図 8】



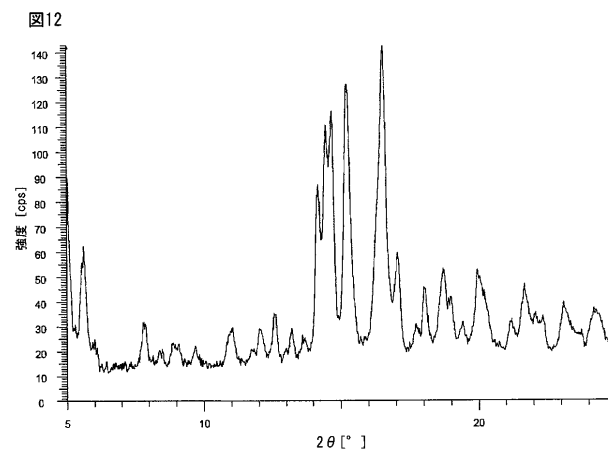
【図 9】



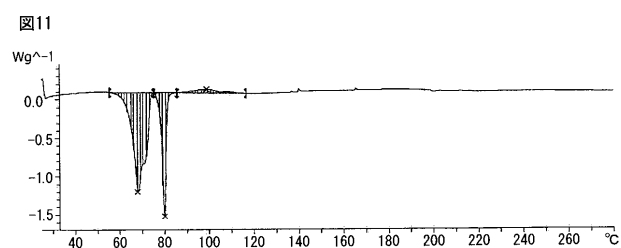
【図 10】



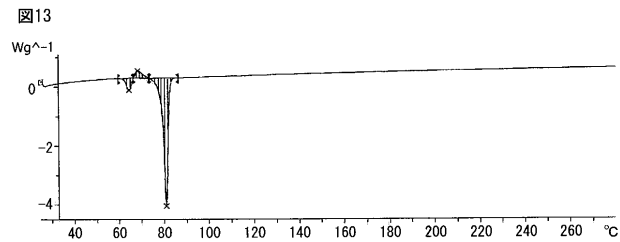
【図 12】



【図 11】

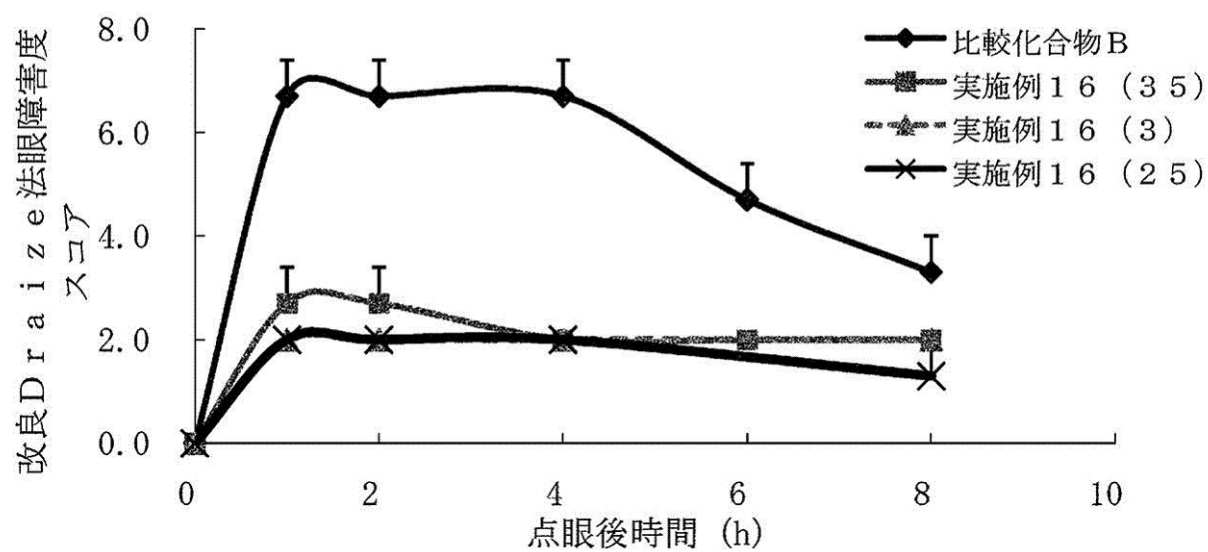


【図 13】



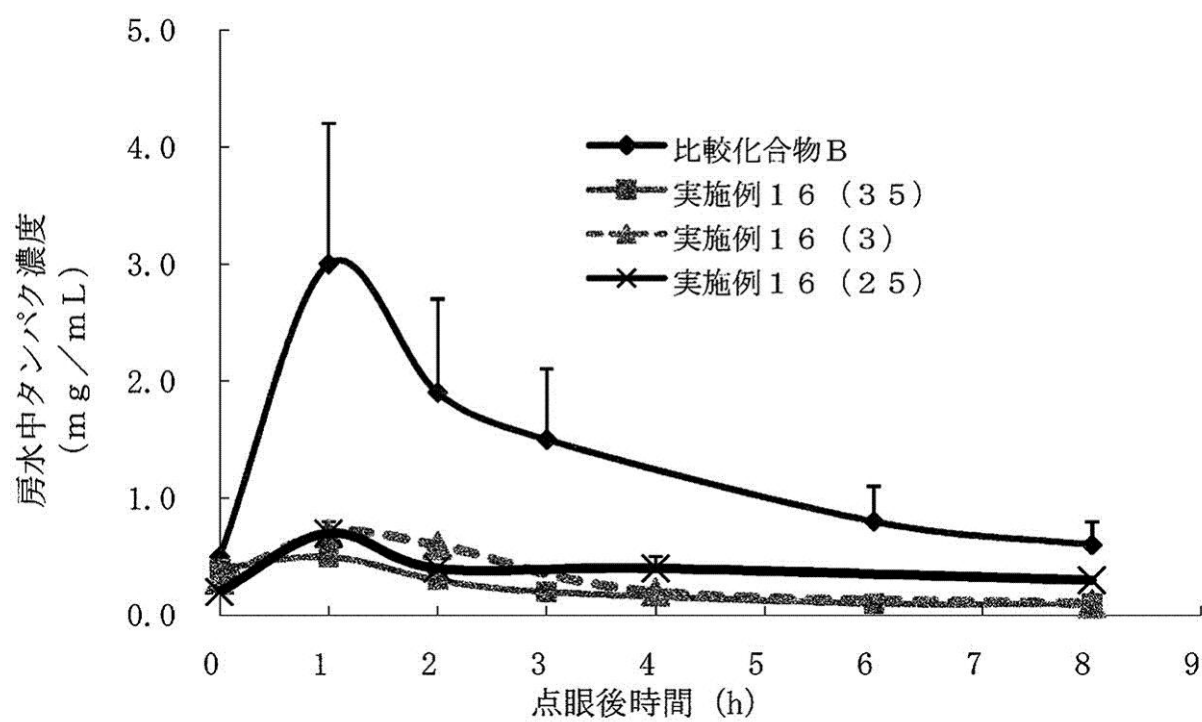
【図 1】

図1



【図 2】

図2



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D 407/04	(2006.01)	C 0 7 D	407/04	
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D	417/04	

(74)代理人 100134784
弁理士 中村 和美

(72)発明者 神戸 透
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

(72)発明者 丸山 透
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

(72)発明者 山根 晋作
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

(72)発明者 中山 仁志
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

(72)発明者 谷 耕輔
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

【要約の続き】

【選択図】なし