(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7475469号
(P7475469)

(45)発行日　令和6年4月26日(2024.4.26)

(24)登録日　令和6年4月18日(2024.4.18)

(51)国際特許分類

C07D 205/04 (2006.01)	C07D	205/04	CSP
C07D 207/06 (2006.01)	C07D	207/06	
C07D 207/08 (2006.01)	C07D	207/08	
C07D 207/10 (2006.01)	C07D	207/10	
C07D 295/096 (2006.01)	C07D	295/096	

請求項の数　22　（全231頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-550571(P2022-550571)
(86)(22)出願日　令和3年9月14日(2021.9.14)
(86)国際出願番号　PCT/JP2021/033806
(87)国際公開番号　WO2022/059684
(87)国際公開日　令和4年3月24日(2022.3.24)
審査請求日　令和4年12月6日(2022.12.6)
(31)優先権主張番号　特願2020-154545(P2020-154545)
(32)優先日　令和2年9月15日(2020.9.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)
(31)優先権主張番号　特願2021-92346(P2021-92346)
(32)優先日　令和3年6月1日(2021.6.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者　503369495
帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関三丁目２番１号
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100123593
弁理士　関根 宣夫
(72)発明者　齋藤 博
東京都千代田区霞が関三丁目２番１号
最終頁に続く

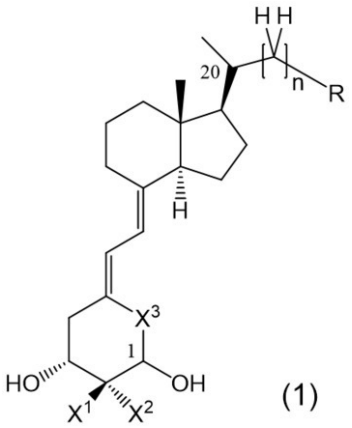
(54)【発明の名称】　側鎖に環状アミンを有するビタミンＤ誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記式（１）：

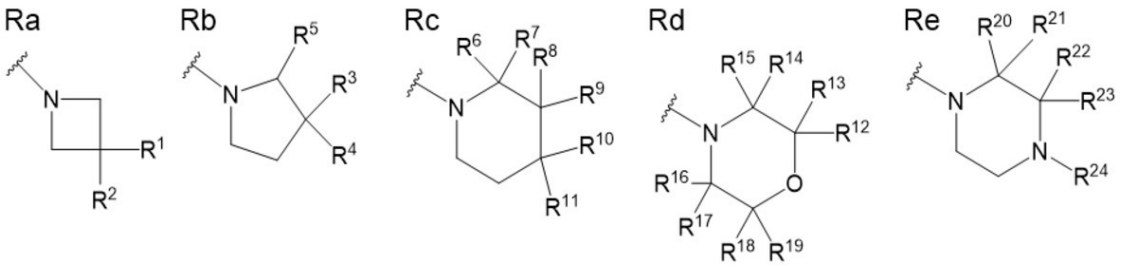
【化１】



(1)

［式中、Ｒは、下記式におけるＲａ、Ｒｂ、Ｒｃ、Ｒｄ、またはＲｅのいずれかの構造を表す。

【化２】

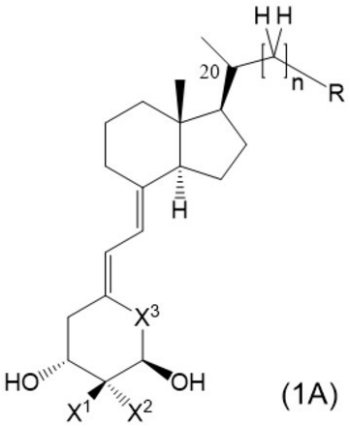


R^1、R^3、R^8、およびR^{10}は、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子、または水素原子を表す。
R^2、R^4、R^9、およびR^{11}は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基、または１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基を表す。（但し、R^1、R^3、R^8、およびR^{10}が、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、またはハロゲン原子を表す場合、そのR^1、R^3、R^8、R^{10}と同一の炭素原子に置換しているR^2、R^4、R^9、R^{11}は、ヒドロキシ基ではない。）
R^6、R^7、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、およびR^{23}は、それぞれ独立して、水素原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、またはC_3～C_6シクロアルキル基を表す。
R^1とR^2、R^3とR^4、R^6とR^7、R^8とR^9、R^{10}とR^{11}、R^{12}とR^{13}、R^{14}とR^{15}、R^{16}とR^{17}、R^{18}とR^{19}、R^{20}とR^{21}、R^{22}とR^{23}は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。
R^5は、水素原子、１個の－OR^{501}基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、または１個の－OR^{501}基で置換されていてもよいC_3～C_6シクロアルキル基を表し、R^{501}は水素原子、またはC_1～C_6アルキル基を表す。
R^{24}は、水素原子、C_1～C_3アルキル基、またはC_1～C_3アルキルスルホニル基を表す。
ピロリジン環（Ｒｂ）２位の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC_1～C_3アルキル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基、または－（CH_2）$_m$－（但しｍは２～５の整数）を形成する。
X^3は、CH_2基、または$C＝CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C＝CH_2$基ではない。）を表す。
ｎは１～３の整数を表す。
１位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。
２０位のメチル基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。]
で表されるビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項２】

式（１）で表されるビタミンＤ誘導体が、下記式（１Ａ）：

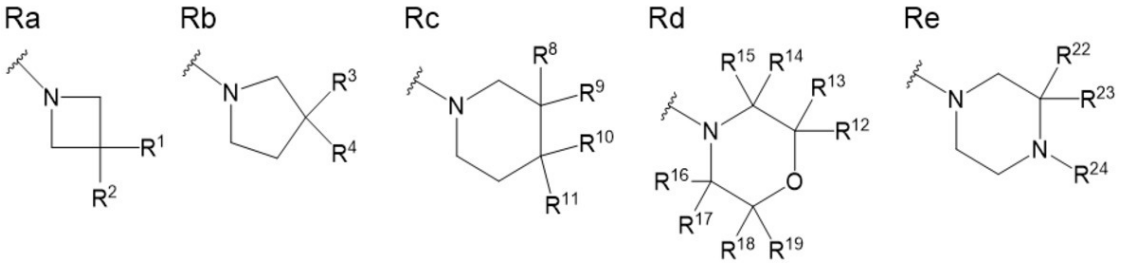
【化３】



(1A)

［式中、Ｒは、下記式におけるＲａ、Ｒｂ、Ｒｃ、Ｒｄ、またはＲｅのいずれかの構造を表す。

【化４】



R^1、R^3、R^8、およびR^{10}は、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子、または水素原子を表す。
R^2、R^4、R^9、およびR^{11}は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基、または１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基を表す。（但し、R^1、R^3、R^8、およびR^{10}が、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、またはハロゲン原子を表す場合、そのR^1、R^3、R^8、R^{10}と同一の炭素原子に置換しているR^2、R^4、R^9、R^{11}は、ヒドロキシ基ではない。）
R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{22}、およびR^{23}は、それぞれ独立して、水素原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、またはC_3～C_6シクロアルキル基を表す。
R^1とR^2、R^3とR^4、R^8とR^9、R^{10}とR^{11}、R^{12}とR^{13}、R^{14}とR^{15}、R^{16}とR^{17}、R^{18}とR^{19}、R^{22}とR^{23}は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。
R^{24}は、水素原子、C_1～C_3アルキル基、またはC_1～C_3アルキルスルホニル基を表す。
X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC_1～C_3アルキル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基、または－（CH_2）$_m$－（但しｍは２～５の整数）を形成する。
X^3は、CH_2基、または$C＝CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C＝CH_2$基ではない。）を表す。
ｎは１～３の整数を表す。
２０位のメチル基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。］
で表される、請求項１に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項３】

上記式（１）において、
R^1、R^3、R^8、およびR^{10}は、それぞれ独立して、１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、フッ素原子、または水素原子を表す。
R^2、R^4、R^9、およびR^{11}は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基、または１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_3アルキル基を表す。（但し、R^1、R^3、R^5、およびR^7が、それぞれ独立して、１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、またはフッ素原子を表す場合、そのR^1、R^3、R^8、R^{10}と同一の炭素原子に置換しているR^2、R^4、R^9、R^{11}は、ヒドロキシ基ではない。）
R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{22}、およびR^{23}は、それぞれ独立して、水素原子、または１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、またはC_3～C_6シクロアルキル基を表す。
R^1とR^2、R^3とR^4、R^8とR^9、R^{10}とR^{11}、R^{12}とR^{13}、R^{14}とR^{15}、R^{16}とR^{17}、R^{18}とR^{19}、R^{22}とR^{23}は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。
R^{24}は、水素原子、C_1～C_3アルキル基、またはC_1～C_3アルキルスルホニル基を表す。
X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはメチル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基を形成する。
X^3は、CH_2基、または$C＝CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C＝CH_2$基ではない。）を表す。
ｎは１～３の整数を表す。
２０位のメチル基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。
で表される、請求項２に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項４】
ＲがＲａを表す、請求項１～３のいずれかに記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項５】
ＲがＲｂを表す、請求項１～３のいずれかに記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

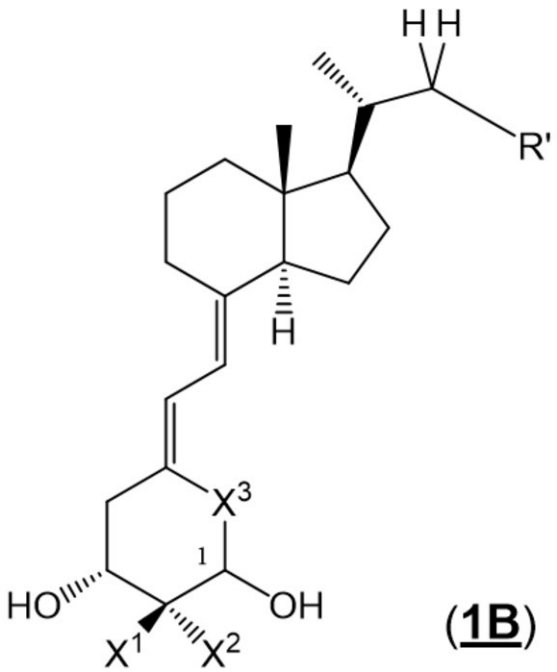
【請求項６】
ＲがＲｃを表す、請求項１～３のいずれかに記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項７】
ＲがＲｄを表す、請求項１～３のいずれかに記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項８】
ＲがＲｅを表す、請求項１～３のいずれかに記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項９】
式（１）で表されるビタミンＤ誘導体が、下記式（１Ｂ）：

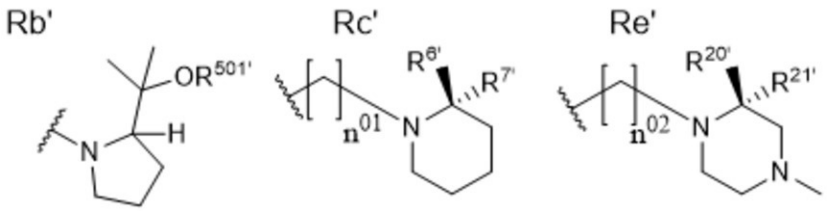
【化５】



(1B)

［式（１）中、Ｒ’は、下記式におけるＲｂ’、Ｒｃ’、またはＲｅ’のいずれかの構造を表す。

【化６】

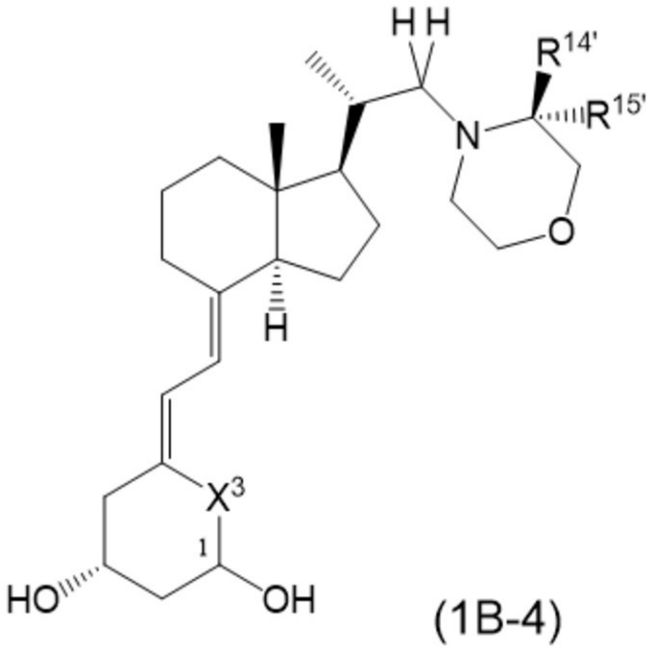


Ｒ６’、Ｒ７’、Ｒ２０’、およびＲ２１’は、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル基、または水素原子を表す。（但し、Ｒ$^{6'}$とＲ$^{7'}$、及びＲ$^{20'}$とＲ$^{21'}$が、同時に水素原子である場合を除く。）
Ｒ$^{6'}$とＲ$^{7'}$、及びＲ$^{20'}$とＲ$^{21'}$は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。
Ｒ$^{501'}$は、水素原子、またはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を表す。
ｎ^{01}、およびｎ^{02}は、それぞれ独立して、０または１の整数を表す。
ピロリジン環（Ｒｂ’）2位の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。
Ｘ^1、およびＸ^{2}は、それぞれ独立して、水素原子もしくはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル基を表すか、またはＸ^{1}およびＸ^{2}は共同してメチリデン基、または－（ＣＨ$_2$）$_m$－（但しｍは２～５の整数）を形成する。
Ｘ^{3}は、ＣＨ$_2$基、またはＣ＝ＣＨ$_2$基（但し、Ｘ^{1}およびＸ^{2}が共同してメチリデン基を形成する場合、Ｘ^{3}は、Ｃ＝ＣＨ$_2$基ではない。）を表す。
1位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。］
で表される、請求項１に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項１０】
Ｒ’がＲｂ’を表す、請求項９に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項１１】
Ｒ’がＲｃ’を表す、請求項９に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される

塩もしくは溶媒和物。
【請求項１２】
Ｒ’がＲｅ’を表す、請求項9に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１３】
式（１）で表されるビタミンＤ誘導体が、下記式（１Ｂ－４）：
【化７】



(1B-4)

［式（１Ｂ－４）中、$R^{14'}$および$R^{15'}$は、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、または水素原子を表す。（但し、$R^{14'}$と$R^{15'}$が同時に水素原子である場合を除く。）
$R^{14'}$と$R^{15'}$は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。
X^3は、CH_2基、または$C=CH_2$基を表す。
1位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。］
で表される、請求項１に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１４】
X^1が水素原子またはメチル基を表し、X^2が水素原子を表し、X^3が$C=CH_2$基を表す、請求項１から請求項１２のいずれか１項に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１５】
X^1およびX^2が水素原子を表し、X^3が$C=CH_2$基を表す、請求項１から請求項１３のいずれか１項に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１６】
X^1およびX^2が水素原子を表し、X^3がCH_2基を表す、請求項１から請求項１３のいずれか１項に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１７】
X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成し、X^3がCH_2基を表す、請求項１から請求項１２のいずれか１項に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１８】
下記いずれかのビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物：

(1) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００１）
(2) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-２-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００２）
(3) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-２-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００３）
(4) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００４）
(5) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-エチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-２-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００５）
(6) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((Ｒ)-3-エチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-２-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００６）
(7) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((Ｓ)-3-エチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００７）
(8) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((Ｒ)-3-エチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００８）
(9) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０１８）
(10) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２０）
(11) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２１）
(12) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２２）
(13) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２３）
(14) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２４）
(15) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２５）
(16) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２６）
(17) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2

メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２７）
(18) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２８）
(19) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２９）
(20) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３０）
(21) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３１）
(22) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３２）
(23) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３３）
(24) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３４）
(25) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３５）
(26) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３６）
(27) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３７）
(28) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３８）
(29) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３９）
(30) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４０）
(31) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４１）
(32) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４２）
(33) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４３）
(34) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチ

ル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４４）
(35) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４５）
(36) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４６）
(37) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４７）
(38) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４８）
(39) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４９）
(40) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５０）
(41) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５１）
(42) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５２）
(43) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５３）
(44) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５４）
(45) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５５）
(46) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５６）
(47) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５７）
(48) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５８）
(49) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５９）
(50) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６０）

(51) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６１）
(52) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６２）
(53) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６３）
(54) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６４）
(55) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８０）
(56) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８１）
(57) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８６）
(58) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８７）
(59) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ００１）
(60) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ００２）
(61) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ００５）
(62) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ００６）
(63) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０１９）
(64) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０２２）
(65) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-(ジフルオロメチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０３６）
(66) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０３７）
(67) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)

シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０３９）
(68) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０４８）
(69) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０４９）
(70) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５０）
(71) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５１）
(72) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５２）
(73) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５３）
(74) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５４）
(75) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(1,1-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５５）
(76) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５６）
(77) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(1,1-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５７）
(78) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５９）
(79) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-モルホリノプロパン-2-イル)-オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ００４）
(80) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ００８）
(81) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-2-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレン-シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１０）
(82) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１９）
(83) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２２）
(84) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン-2-イル)オ

クタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２３）
(85) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２４）
(86) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２５）
(87) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３１）
(88) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３２）
(89) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール(化合物Ｄ０３３)
(90) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３４）
(91) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチルオクタヒドロ-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３５）
(92) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４０）
(93) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４１）
(94) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４２）
(95) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４３）
(96) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-5-モルホリノペンタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４４）
(97) (1R,3R, Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４５）
(98) (1R,3R, Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４６）
(99) (1R,3R, Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４７）
(100) (1R,3R, Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４８）

(101) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3,3-ジメチルモルホリノ)ブタン-2-イル)7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４９）
(201) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００１）
(202) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００２）
(203) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００３）
(204) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-3-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００４）
(205) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-3-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００５）
(206) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００６）
(207) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ０１３）
(208) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ０１４）
(209) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ０１５）
(210) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ０１６）
(211) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００１）
(212) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００２）
(213) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００３）
(214) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-3-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００４）
(215) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-3-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００５）
(216) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-

ジオール（化合物Ｇ００６）
(217) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０１３）
(218) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０１４）
(219) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０１５）
(220) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０１６）
(221) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-2-メチルピペリジン-1-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０１８）
(222) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０２０）
(223) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ００１）
(224)(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ００２）
(225) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ００３）
(226) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ０１３）
(227) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ０１４）
(228) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ０１５）
(229) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ０１６）
(230) (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｉ００１）
(231) (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｉ００２）
(232) (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｉ００３）
(233) (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-3-メチルモルホリノ

)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｉ００４）
(234) (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-3-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｉ００５）
(235) (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｉ００６）
【請求項１９】
Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｉｓｕｌｆｉｄｅ ｉｓｏｍｅｒａｓｅ Ａ３（ＰＤＩＡ３）に結合することによって、オリゴデンドロサイト前駆細胞からオリゴデンドロサイトへの分化誘導を促進させることを特徴とする、請求項１から請求項１８のいずれか１項に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項２０】
請求項１から請求項１８のいずれか１項に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物、および製薬学的に許容される担体または基剤を含む医薬組成物。
【請求項２１】
請求項１から請求項１８のいずれか１項に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含有する、再髄鞘化促進剤。
【請求項２２】
請求項１から請求項１８のいずれか１項に記載のビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含有する、多発性硬化症、視神経脊髄炎、進行性多層性白質脳症、多系統萎縮症、急性散在性脳脊髄炎、アトピー性脊髄炎、ＨＴＬＶ－１関連脊髄症、ＨＩＶ関連白質脳症、クラッベ病、パーキンソン病、統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害、自閉症スペクトラム障害、注意欠如多動性障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、薬物依存症による抑うつ、自閉症、アルツハイマー型認知症、および虚血性脳卒中からなる群から選ばれる一つ以上の疾患の治療剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、医薬品として有用なビタミンＤ誘導体、その医薬上許容される塩および溶媒和物、ならびにそれらを用いた治療剤、さらにはそれらを含有する医薬組成物に関する。さらに詳しくは、本発明のビタミンＤ誘導体は、側鎖に環状３級アミンを有するビタミンＤ誘導体であり、本発明はまたそのようなビタミンＤ誘導体、ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物を含む、再髄鞘化促進剤、ならびに再髄鞘化促進剤として臨床で応用可能な、多発性硬化症、視神経脊髄炎、進行性多層性白質脳症、多系統萎縮症、急性散在性脳脊髄炎、アトピー性脊髄炎、ＨＴＬＶ－１関連脊髄症、ＨＩＶ関連白質脳症、クラッベ病、パーキンソン病、統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害、自閉症スペクトラム障害、注意欠如多動性障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、薬物依存症による抑うつ、自閉症、アルツハイマー型認知症、ダウン症、または虚血性脳卒中等の治療剤に関する。
【背景技術】
【０００２】
オリゴデンドロサイトは、神経細胞の軸索に髄鞘（ミエリン）を形成し、その主な役割は跳躍伝導の誘導による伝導速度を高めることである。加えて神経細胞の代謝にもかかわっている。
【０００３】
いくつかの炎症性脱髄疾患、神経変性疾患、および精神疾患においては、脱髄や髄鞘の形成不全が報告されている。脱髄とは、髄鞘が破壊され消失した状態であり、髄鞘の消失

により様々な神経症状が引き起こされる。脱髄を引き起こす神経免疫疾患として多発性硬化症が著名であるが、ほかにも視神経脊髄炎、進行性多層性白質脳症、多系統萎縮症、急性散在性脳脊髄炎、アトピー性脊髄炎、ＨＴＬＶ－１関連脊髄症、ＨＩＶ関連白質脳症、クラッベ病等が脱髄を引き起こす中枢神経系炎症性脱髄疾患として知られている。さらに虚血性脳卒中では、髄鞘が障害を受けることも多く、髄鞘障害はその後の機能低下を引き起こす。また神経変性疾患であるアルツハイマー型認知症でも髄鞘障害により髄鞘の可塑的変化が抑制され、認知機能の低下につながることが報告されている。

【０００４】

さらに髄鞘の形成不全は、統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害、自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）、注意欠如多動性障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）、薬物依存症による抑うつ等の様々な精神疾患患者脳で確認され、疾患との関連性が指摘されている。

【０００５】

以上から、脱髄や髄鞘の形成不全の状態を正常に戻すことは、中枢神経系または末梢神経系の治療において重要である。

【０００６】

近年、１α,２５－ジヒドロキシビタミンＤ$_3$が、オリゴデンドロサイト前駆細胞や神経幹細胞からオリゴデンドロサイトへの分化誘導の促進作用を有することが報告された（非特許文献１および２）。１α,２５－ジヒドロキシビタミンＤ$_3$及びその誘導体の働きには、２つの経路が知られている（非特許文献３）。一つは、核内受容体の一つであるビタミンＤ受容体（ＶＤＲ）と結合し、遺伝子発現を制御する働き（ｇｅｎｏｍｉｃ作用）である。もう一つの働きとしては、Ｐｒｏｔｅｉｎ ｄｉｓｕｌｆｉｄｅ ｉｓｏｍｅｒａｓｅＡ３（ＰＤＩＡ３）に結合し、シグナル伝達を引き起こす働き（ｎｏｎ－ｇｅｎｏｍｉｃ作用）である。現在のところ、非特許文献１および２で報告されている１α,２５－ジヒドロキシビタミンＤ$_3$のオリゴデンドロサイト分化誘導作用は、ｇｅｎｏｍｉｃ作用とｎｏｎ-ｇｅｎｏｍｉｃ作用のいずれによるものなのかは、完全には明らかになっていない。一方で、１α,２５－ジヒドロキシビタミンＤ$_3$及びその誘導体の主たる作用としてカルシウム－リン代謝作用が挙げられる。一般的に転写亢進活性値で表されるｇｅｎｏｍｉｃ作用が強い誘導体はカルシウム代謝作用が強く、血中カルシウム濃度を上昇させ、高カルシウム血症を引き起こす恐れがある。このため、投与量に限界があり、期待する薬理作用を引き起こせない場合もある。

【０００７】

さらに、１α，２５－ジヒドロキシビタミンＤ$_3$の中枢移行性は極めて低いことが報告されている（非特許文献４および５）。これらの文献によれば、１α，２５－ジヒドロキシビタミンＤ$_3$が脳で十分な濃度に到達するためには、極めて高い投与量を必要とすることを意味する。しかし、１α，２５－ジヒドロキシビタミンＤ$_3$の高用量投与は、血中カルシウム濃度上昇を引き起こすため、困難である。

【０００８】

それゆえ、脳において効果を発揮しうる中枢移行性に優れたビタミンＤ誘導体、さらにはミエリン再生促進作用と血中カルシウム上昇作用を乖離させたビタミンＤ誘導体が切望されるが、そのような誘導体は現在まで報告されていない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００９】

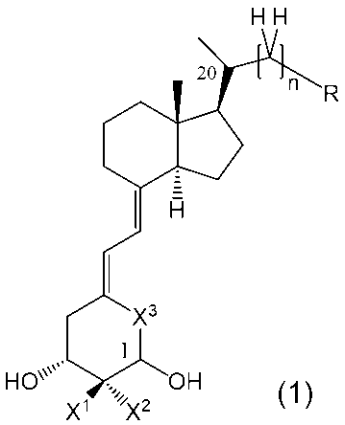
【文献】Ａ．Ｇ．ｄｅ ｌａ Ｆｕｅｎｔｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ，２０１５，２１１（５），９７５－９８５

【文献】Ｈ．Ａ．Ｓｈｉｒａｚｉ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，２０１５，９８（２），２４０－２４５

【文献】Ｍ．Ａ．Ｚｍｉｊｅｗｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ，２０２０，２９，８７６－８８４

【文献】Ｍ．Ｒ．Ｄｕｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ，２０１４，３４（２１），７０９１－７１０１
【文献】Ｅ．Ｃ．Ｙ．Ｃｈｏｗ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ：Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ，２０１３，３０４（９），Ｅ９７７－９８９

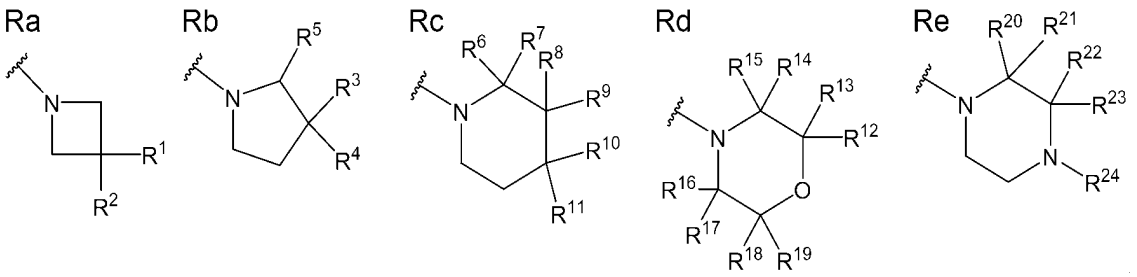
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１０】
本発明の目的は、中枢移行性に優れたビタミンＤ誘導体またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を提供することである。
【００１１】
また、本発明の目的は、オリゴデンドロサイト前駆細胞または神経幹細胞のオリゴデンドロサイトへの分化誘導を促進し、ひいては髄鞘の再生を促進する、ビタミンＤ誘導体またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を提供することである。
【００１２】
また、本発明の目的は、それらビタミンＤ誘導体またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含まれる、多発性硬化症、視神経脊髄炎、進行性多層性白質脳症、多系統萎縮症、急性散在性脳脊髄炎、アトピー性脊髄炎、ＨＴＬＶ－１関連脊髄症、ＨＩＶ関連白質脳症、クラッベ病、パーキンソン病、統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害、自閉症スペクトラム障害、注意欠如多動性障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、薬物依存症による抑うつ、自閉症、アルツハイマー型認知症、ダウン症、および虚血性脳卒中からなる群から選ばれる１つ以上の疾患の治療剤を提供することである。
【００１３】
さらに、本発明の目的は、それらビタミンＤ誘導体またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【００１４】
本発明者らは、上記目的で鋭意研究した結果、以下の発明に到達した。
【００１５】
すなわち、本発明は下記式（１）で表されるビタミンＤ誘導体、または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物である。
【化１】



(1)

［式中、Ｒは、下記式におけるＲａ、Ｒｂ、Ｒｃ、Ｒｄ、またはＲｅのいずれかの構造を表す。

【化２】



R^1、R^3、R^8、およびR^{10}は、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子、または水素原子を表す。
R^2、R^4、R^9、およびR^{11}は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基、または１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基を表す。（但し、R^1、R^3、R^8、およびR^{10}が、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、またはハロゲン原子を表す場合、そのR^1、R^3、R^8、およびR^{10}と同一の炭素原子に置換しているR^2、R^4、R^9、およびR^{11}は、ヒドロキシ基ではない。）
R^6、R^7、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、およびR^{23}は、それぞれ独立に、水素原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、またはC_3～C_6シクロアルキル基を表す。
R^1とR^2、R^3とR^4、R^6とR^7、R^8とR^9、R^{10}とR^{11}、R^{12}とR^{13}、R^{14}とR^{15}、R^{16}とR^{17}、R^{18}とR^{19}、R^{20}とR^{21}、R^{22}とR^{23}は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。
R^5は、水素原子、１個の－OR^{501}基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、または１個の－OR^{501}基で置換されていてもよいC_3～C_6シクロアルキル基を表し、R^{501}は水素原子、またはC_1～C_6アルキル基を表す。
R^{24}は、水素原子、C_1～C_3アルキル基、またはC_1～C_3アルキルスルホニル基を表す。
ピロリジン環（Ｒｂ）2位の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。
X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC_1～C_3アルキル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基、または－（CH_2）$_m$－（但しmは２～５の整数）を形成する。
X^3は、CH_2基、またはＣ＝CH_2基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、Ｃ＝CH_2基ではない。）を表す。
ｎは１～３の整数を表す。
1位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。
２０位のメチル基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。]

【００１６】

また、本発明は、上記式（１）で表されるビタミンＤ誘導体、または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物、および薬剤学的に許容される担体または基剤を含む医薬組成物である。

【００１７】

さらに、本発明は、上記式（１）で表されるビタミンＤ誘導体、または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含有する、再髄鞘化促進剤、ならびに再髄鞘化促進剤として臨床で応用可能な、多発性硬化症、視神経脊髄炎、進行性多層性白質脳症、多系統萎縮症、急性散在性脳脊髄炎、アトピー性脊髄炎、ＨＴＬＶ－１関連脊髄症、ＨＩＶ関連白質脳症、クラッベ病、パーキンソン病、統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害、自閉症スペクトラム障害、注意欠如多動性障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、薬物依存症による抑うつ、自閉症、アルツハイマー型認知症、ダウン症、および虚血性脳卒中からなる群から選ばれる一つ以上の疾患の治療剤である。

【発明の効果】
【００１８】
本発明によれば、多発性硬化症、視神経脊髄炎、進行性多層性白質脳症、多系統萎縮症、急性散在性脳脊髄炎、アトピー性脊髄炎、ＨＴＬＶ－１関連脊髄症、ＨＩＶ関連白質脳症、クラッベ病、パーキンソン病、統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害、自閉症スペクトラム障害、注意欠如多動性障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、薬物依存症による抑うつ、自閉症、アルツハイマー型認知症、および虚血性脳卒中等に代表される様々な中枢神経系疾患等の治療に有効な新規ビタミンＤ誘導体、または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。
【発明を実施するための形態】
【００１９】
本明細書で単独または組み合わせて用いられる用語を以下に説明する。特段の記載がない限り、各置換基の説明は、各部位において共通するものとする。なお、いずれかの変数が、任意の構成要素においてそれぞれ存在するとき、その定義はそれぞれの構成要素において独立している。また、置換基および変数の組み合わせは、そのような組み合わせが化学的に安定な化合物をもたらす場合にだけ許される。置換基自身が２つ以上の基で置換される場合、これらの多数の基は、安定な構造が生じる限り、同じ炭素または異なる炭素に存在し得る。
【００２０】
本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を意味する。
【００２１】
本発明において「C_1～C_6アルキル基」とは、炭素数が１～６個の１価の飽和の直鎖、分岐状脂肪族炭化水素基を意味し、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、ｓ－ブチル基、ｔ－ブチル基、イソペンチル基、２－メチルブチル基、ネオペンチル基、１－エチルプロピル基、４－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、１－メチルペンチル基、３，３－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、１，１－ジメチルブチル基、１，２－ジメチルブチル基、１，３－ジメチルブチル基、２，３－ジメチルブチル基、１－エチルブチル基、２－エチルブチル基、ｔ－ペンチル基、およびイソヘキシル基等が挙げられる。
【００２２】
本発明において「メチリデン基」とは、＝CH_2基を表す。
【００２３】
本発明において「C_3～C_6シクロアルキル基」とは、炭素原子３～６個を有するシクロアルキル基を意味する。これらに制限されないものとして、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、及びシクロヘキシル基等の環状のアルキル基が挙げられる。
【００２４】
本発明において「C_1～C_6アルコキシ基」とは、前記「C_1～C_6アルキル基」のうち炭素数が１～６個のアルキル基とオキシ基とからなる基を意味する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ｎ－ブトキシ基、ｓ－ブトキシ基、２－メチルプロポキシ基、ｎ－ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、２－メチルブトキシ基、１－エチルプロポキシ基、２，２－ジメチルプロポキシ基、ｎ－ヘキシルオキシ基、４－メチルペントキシ基、３－メチルペントキシ基、２－メチルペントキシ基、３，３－ジメチルブトキシ基、２，２－ジメチルブトキシ基、１，１－ジメチルブトキシ基、およびｔ－ブトキシ基等が挙げられる。
【００２５】
本発明において「C_1～C_6アルキルスルホニル基」とは、前記「C_1～C_6アルキル基」とスルホニル基とからなる基を意味する。例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニ

ル基、およびイソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

【００２６】

上記定義のうち、例えば「C_1」などの「Ｃ」は炭素原子を表し、その後に付く数字は炭素数を表す。例えば、「C_1～C_6」は炭素数１から炭素数６までの範囲を表す。もちろんであるが、本発明において、炭素数が異なれば、その炭素数を有するその基を意味することとなる。例えば、「C_1～C_3アルキル基」は、「C_1～C_6アルキル基」で定義するアルキル基の炭素数が１から３であるものを意味する。他の基における炭素数の扱いも同様である。

【００２７】

本発明において「１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基」とは、置換可能な位置に、１～３個のハロゲン原子を有していてもよいC_1～C_6アルキル基を意味する。C_1～C_6アルキル基が複数のハロゲン原子で置換されている場合、C_1～C_6アルキル基は同一のハロゲン原子で置換されていてもよいし、異なるハロゲン原子で置換されていてもよい。「１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基」等も、同様の意味を表す。

【００２８】

本発明において「ビタミンＤ誘導体」とは、セコステロイド構造（すなわち、４－（２－シクロヘキシリデンエチリデン）オクタヒドロ－１Ｈ－インデン）を有する化合物を意味する。

【００２９】

上記式（１）中、X^1およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC_1～C_3アルキル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基、または－（CH_2）$_m$－（但しｍは２～５の整数）を形成する。中でも、X^1およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはメチル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基を形成する場合が好ましい。

【００３０】

上記式（１）中、X^3は、CH_2か、または$C=CH_2$基（但しX^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C=CH_2$基ではない。）を表す。

【００３１】

X^1、X^2、およびX^3の組み合わせの好ましい例としては、(i) X^1が、水素原子またはメチル基、X^2が水素原子、X^3が$C=CH_2$基を表す場合、(ii)X^1およびX^2が水素原子、X^3がCH_2基を表す場合、ならびに(iii)X^1およびX^2が共同してメチリデン基、X^3がCH_2基を表す場合が挙げられる。

【００３２】

上記式（１）中、ｎは１～３の整数を表す。

【００３３】

上記式（１）中の２０位におけるメチル基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のどちらでもよい。

【００３４】

上記式（１）中の１位における水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のどちらでもよい。

【００３５】

上記式（１）中、Ｒは上記したＲａ～Ｒｅの構造を表す。このうち、ピロリジン環（Ｒｂ）、ピペリジン環（Ｒｃ）、モルホリン環（Ｒｄ）が特に好ましい構造として挙げられる。

【００３６】

R^1、R^3、R^8、およびR^{10}は、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子、または水素原子を表す。R^1、R^3、R^8、およびR^{10}の好ましい基としては、１～３個のフッ素原子で置換され

ていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、フッ素原子、または水素原子が挙げられ、より好ましい基として、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、ジフルオロメチル基、1,1-ジフルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、ジフルオロメトキシ基、2,2-ジフルオロエトキシ基、3,3-ジフルオロプロピル基、2,2-ジフルオロプロピル基等が挙げられる。

【００３７】

R^2、R^4、R^9、およびR^{11}は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基、または１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_3アルキル基を表す。中でも、水素原子、ヒドロキシ基、または１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_3アルキル基が好ましく、水素原子またはヒドロキシ基がより好ましい。なお、R^1、R^3、R^8、およびR^{10}が、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_3アルコキシ基、またはハロゲン原子を表す場合は、そのR^1、R^3、R^8、R^{10}と同一の炭素原子に置換しているR^2、R^4、R^9、R^{11}は、ヒドロキシ基ではなく、この場合は水素原子であることが好ましい。

【００３８】

R^6、R^7、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、およびR^{23}は、それぞれ独立して、水素原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、またはC_3～C_6シクロアルキル基を表す。中でも、水素原子、または１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基が好ましく、より好ましい基としては、水素原子、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基が挙げられる。

【００３９】

また、R^1とR^2、R^3とR^4、R^6とR^7、R^8とR^9、R^{10}とR^{11}、R^{12}とR^{13}、R^{14}とR^{15}、R^{16}とR^{17}、R^{18}とR^{19}、R^{20}とR^{21}、R^{22}とR^{23}は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。ここで、員数３～５の環構造は、炭化水素環であり、R^1とR^2、R^3とR^4、R^6とR^7、R^8とR^9、R^{10}とR^{11}、R^{12}とR^{13}、R^{14}とR^{15}、R^{16}とR^{17}、R^{18}とR^{19}、R^{20}とR^{21}、R^{22}とR^{23}が置換している炭素原子と共に、シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環を形成することができる。

【００４０】

R^5は、水素原子、１個の－OR^{501}基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、または１個の－OR^{501}基で置換されていてもよいC_3～C_6シクロアルキル基を表し、R^{501}は水素原子、またはC_1～C_6アルキル基を表す。このうちR^5としては水素原子、または－$C(CH_3)_2$－OR^{501}が好ましい。

【００４１】

R^{24}は、水素原子、C_1～C_3アルキル基、またはC_1～C_3アルキルスルホニル基を表す。特にメチルスルホニルが好ましい。

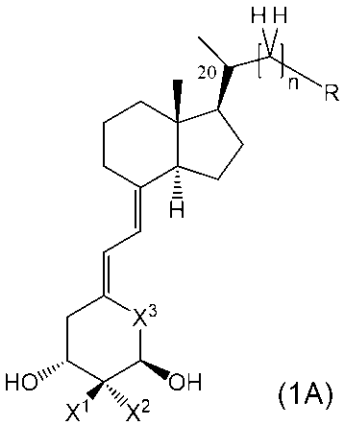
【００４２】

また本発明は、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物のうち、好ましい例のより具体的な例として、式（１Ａ）、（１Ｂ）及び（１Ｂ－４）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物が挙げられる。

【００４３】

式（１Ａ）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物

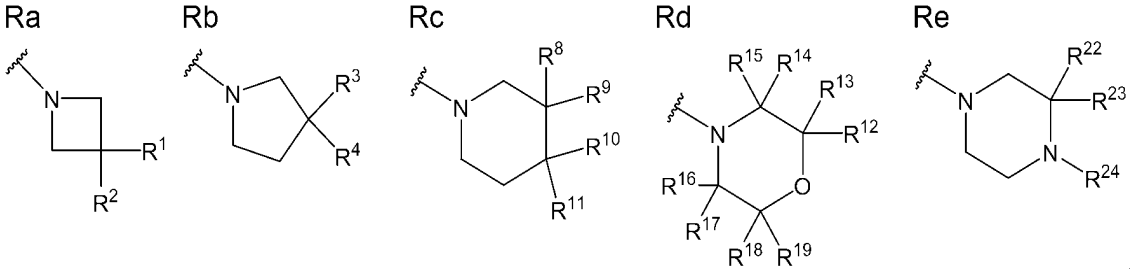
【化３】



(1A)

［式中、Ｒは、下記式におけるＲａ、Ｒｂ、Ｒｃ、Ｒｄ、またはＲｅのいずれかの構造を表す。

【化４】



R^1、R^3、R^8、およびR^{10}は、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子、または水素原子を表す。
R^2、R^4、R^9、およびR^{11}は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基、または１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基を表す。（但し、R^1、R^3、R^8、およびR^{10}が、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、またはハロゲン原子を表す場合、そのR^1、R^3、R^8、R^{10}と同一の炭素原子に置換しているR^2、R^4、R^9、R^{11}は、ヒドロキシ基ではない。）
R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{22}、およびR^{23}は、それぞれ独立して、水素原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、またはC_3～C_6シクロアルキル基を表す。
R^1とR^2、R^3とR^4、R^8とR^9、R^{10}とR^{11}、R^{12}とR^{13}、R^{14}とR^{15}、R^{16}とR^{17}、R^{18}とR^{19}、R^{22}とR^{23}は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。
R^{24}は、水素原子、C_1～C_3アルキル基、またはC_1～C_3アルキルスルホニル基を表す。
X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC_1～C_3アルキル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基、または－（CH_2）$_m$－（但しｍは２～５の整数）を形成する。
X^3は、CH_2基、または$C＝CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C＝CH_2$基ではない。）を表す。
ｎは１～３の整数を表す。
上記式（１Ａ）中の２０位のメチル基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のどちらでもよい。］

【００４４】

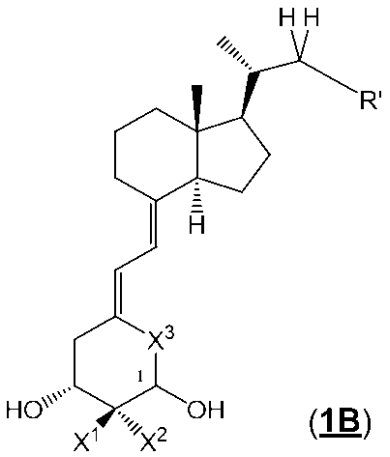
なお、式（１Ａ）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒

和物の、R^1、R^2、R^3、R^4、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、X^1、X^2、およびX^3等の各要素は、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物で記載されたものをそのまま適用することができる。すなわち、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体において好ましい基は、式（１Ａ）で表されるビタミンＤ誘導体においても好ましい基であり、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体において、それぞれ記載した好ましい構成要素同士を組み合わせたものが、式（１Ａ）で表されるビタミンＤ誘導体においても好ましい。

【００４５】

式（１Ｂ）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物

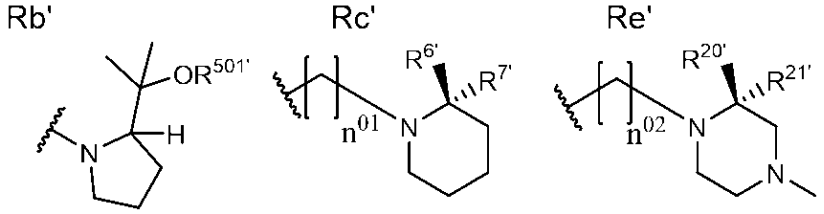
【化５】



(1B)

［式中、Ｒ’は、下記式におけるＲｂ’、Ｒｃ’、またはＲｅ’のいずれかの構造を表す。

【化６】



$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{20'}$、および$R^{21'}$は、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、または水素原子を表す。（但し、$R^{6'}$と$R^{7'}$、及び$R^{20'}$と$R^{21'}$が、同時に水素原子である場合を除く。）

$R^{6'}$と$R^{7'}$、及び$R^{20'}$と$R^{21'}$は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。

$R^{501'}$は、水素原子、またはC_1～C_6アルキル基を表す。

n^{01}、およびn^{02}は、それぞれ独立して、０または１の整数を表す。

ピロリジン環（Ｒｂ’）2位の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC_1～C_3アルキル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基、または－（CH_2）$_m$－（但しmは２～５の整数）を形成する。

X^3は、CH_2基、または$C=CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C=CH_2$基ではない。）を表す。

１位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。］

【００４６】

式（１Ｂ）中、X^1、X^2、およびX^3の組み合わせの好ましい例としては、(i) X^1およびX^2が水素原子、X^3が$C=CH_2$基を表す場合、(ii)X^1およびX^2が水素原子、X^3が

CH_2基を表す場合、ならびに(iii)X^1およびX^2が共同してメチリデン基、X^3がCH_2基を表す場合が挙げられる。

【００４７】

$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{20'}$、$R^{21'}$の好ましい基としては、メチル基、エチル基、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、1,1-ジフルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、水素原子等が挙げられる。

【００４８】

また$R^{6'}$と$R^{7'}$、$R^{20'}$と$R^{21'}$が互いに結合して、員数３～５の環構造を形成する場合の好ましい員数３～５の環構造としては、シクロプロピル環、シクロブチル環を挙げることができる。

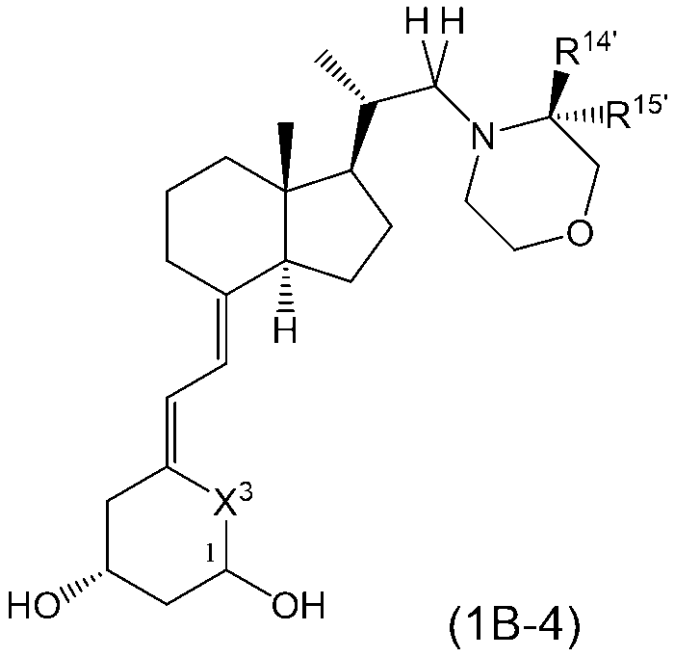
【００４９】

$R^{501'}$の好ましい基としては、メチル基、エチル基、水素原子が挙げられる。

【００５０】

式（１Ｂ－４）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物

【化７】



(1B-4)

[式（１Ｂ－４）中、$R^{14'}$および$R^{15'}$は、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、または水素原子を表す。（但し、$R^{14'}$と$R^{15'}$が同時に水素原子である場合を除く。）
$R^{14'}$と$R^{15'}$は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。
X^3は、CH_2基、または$C=CH_2$基を表す。
1位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。]

【００５１】

式（１Ｂ－４）中、$R^{14'}$、および$R^{15'}$の好ましい基としては、メチル基、エチル基、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、1,1-ジフルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、水素原子等が挙げられる。

【００５２】

また$R^{14'}$と$R^{15'}$が互いに結合して、員数３～５の環構造を形成する場合の好ましい員数３～５の環構造としては、シクロプロピル環、シクロブチル環を挙げることができる。

【００５３】

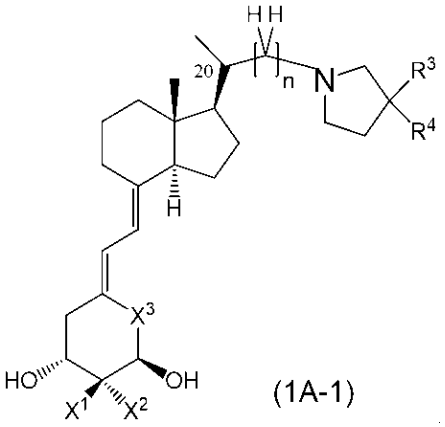
さらに、式（１Ａ）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物のうち、好ましい例のより具体的な例として、以下の式（１Ａ－１）、（１Ａ－２）、および（１Ａ－３）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは

溶媒和物が挙げられる。

【００５４】

式（１Ａ－１）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物

【化８】



(1A-1)

［式中、R^3は、１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、フッ素原子、または水素原子を表す。

R^4は、水素原子、ヒドロキシ基、または１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_3アルキル基を表す。（但し、R^3が、１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_3アルコキシ基、またはフッ素原子を表す場合、R^4は、ヒドロキシ基ではない。）

R^3とR^4は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。

X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはメチル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基を形成する。

X^3は、CH_2基、または$C=CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C=CH_2$基ではない。）を表す。

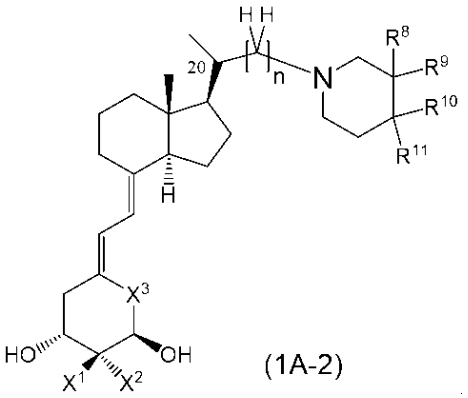
ｎは１～３の整数を表す。

上記式（１Ａ－１）中の２０位における立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のどちらでもよい。］

【００５５】

式（１Ａ－２）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物

【化９】



(1A-2)

［式中、R^8、およびR^{10}は、それぞれ独立して、１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、フッ素原子、または水素原子を表す。

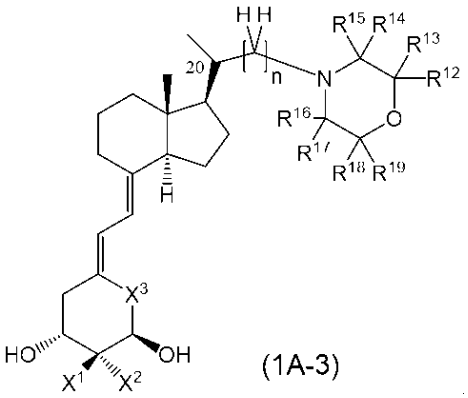
R^9、およびR^{11}は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基、または１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_3アルキル基を表す。（但し、R^8、およびR^{10}

が、それぞれ独立して、１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_3アルコキシ基、またはフッ素原子を表す場合、そのR^8、R^{10}と同一の炭素原子に置換しているR^9、R^{11}は、ヒドロキシ基ではない。）
R^8とR^9、R^{10}とR^{11}は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。
X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはメチル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基を形成する。
X^3は、CH_2基、または$C=CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C=CH_2$基ではない。）を表す。
ｎは１～３の整数を表す。
上記式（１Ａ－２）中の２０位における立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のどちらでもよい。]

【００５６】

式（１Ａ－３）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物

【化１０】



[式中、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、およびR^{19}は、それぞれ独立して、水素原子、または１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、またはC_3～C_6シクロアルキル基を表す。
R^{12}とR^{13}、R^{14}とR^{15}、R^{16}とR^{17}、R^{18}とR^{19}は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。
X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはメチル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基を形成する。
X^3は、CH_2基、または$C=CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C=CH_2$基ではない。）を表す。
ｎは１～３の整数を表す。
上記式（１Ａ－３）中の２０位における立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のどちらでもよい。]

【００５７】

式（１Ａ－３）で表されるビタミンＤ誘導体と式（１Ｂ－４）で表されるビタミンＤ誘導体とは必ずしも区別する必要があるものではないが、式（１Ａ－３）で表されるビタミンＤ誘導体と式（１Ｂ－４）で表されるビタミンＤ誘導体とを区別する必要があった際には、式（１Ａ－３）において、X^1、およびX^2が、水素原子を表し、かつｎ＝１で、かつR^{12}、R^{13}、R^{18}、およびR^{19}が水素原子を表し、かつR^{14}とR^{15}、R^{16}とR^{17}のうちいずれか又は両方が、それぞれ独立して、１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、またはC_3～C_6シクロアルキル基を表す場合は除かれる。

【００５８】

なお、式（１Ａ－１）、（１Ａ－２）、および（１Ａ－３）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{16}、X^1、X^2、およびX^3等の各要素は、式（１Ａ）で

表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物で記載されたものをそのまま適用することができる。すなわち、式（１Ａ）で表されるビタミンＤ誘導体において好ましい基は、式（１Ａ－１）、（１Ａ－２）、および（１Ａ－３）で表されるビタミンＤ誘導体においても好ましい基であり、式（１Ａ）で表されるビタミンＤ誘導体において、それぞれ記載した好ましい構成要素同士を組み合わせたものが、式（１Ａ－１）、（１Ａ－２）、および（１Ａ－３）で表されるビタミンＤ誘導体においても好ましい。

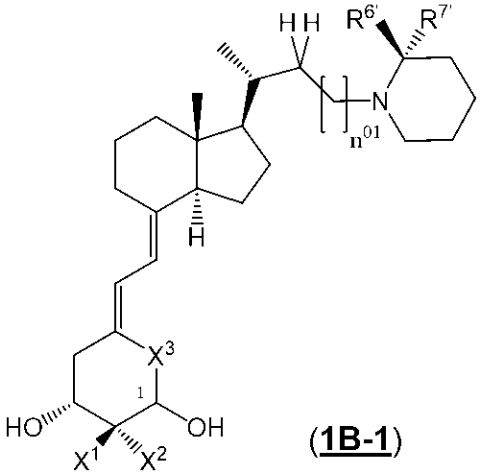
【００５９】

さらに、式（１Ｂ）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物のうち、好ましい例のより具体的な例として、以下の式（１Ｂ－１）、（１Ｂ－２）、および（１Ｂ－３）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物が挙げられる。

【００６０】

式（１Ｂ－１）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【化１１】



(1B-1)

［式（１Ｂ－１）中、1位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC_1～C_3アルキル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基、または－（CH_2）$_m$－（但しmは２～５の整数）を形成する。

X^3は、CH_2基、または$C＝CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C＝CH_2$基ではない。）を表す。

$R^{6'}$、および$R^{7'}$は、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、または水素原子を表す。（但し、$R^{6'}$、$R^{7'}$が、同時に水素原子である場合を除く）

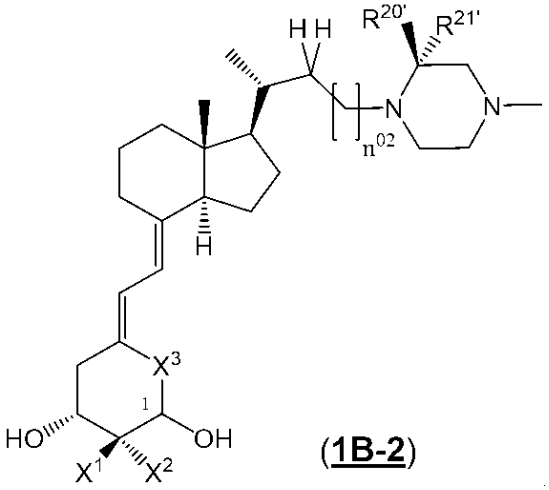
$R^{6'}$と$R^{7'}$は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。

n^{01}は、０または１の整数を表す。］

【００６１】

式（１Ｂ－２）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【化１２】



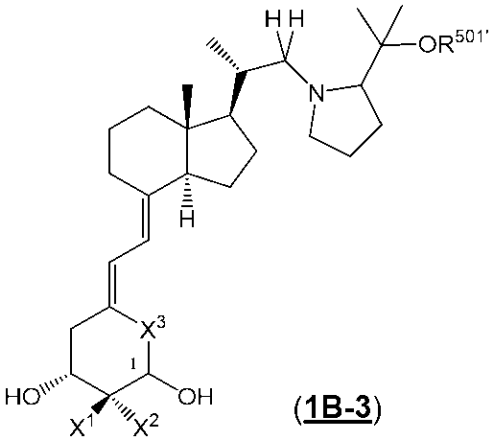
(1B-2)

［式（１Ｂ－２）中、1位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。
X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC_1～C_3アルキル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基、または－（CH_2）$_m$－（但しmは２～５の整数）を形成する。
X^3は、CH_2基、または$C＝CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C＝CH_2$基ではない。）を表す。
$R^{20'}$、および$R^{21'}$は、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、または水素原子を表す。（但し、$R^{20'}$と$R^{21'}$が、同時に水素原子である場合を除く。）
$R^{20'}$と$R^{21'}$は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。
n^{02}は、０または１の整数を表す。］

【００６２】

式（１Ｂ－３）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【化１３】

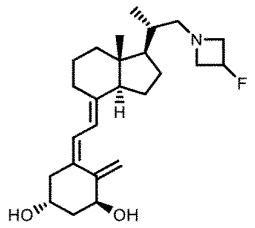
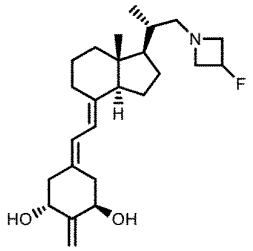
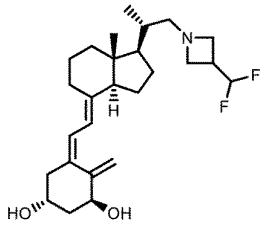
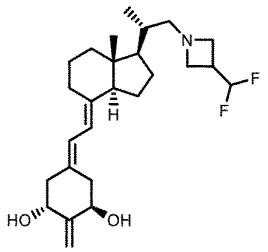
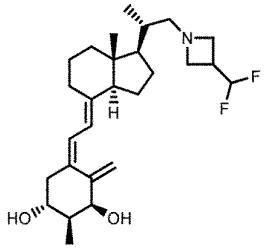
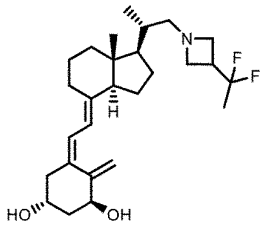
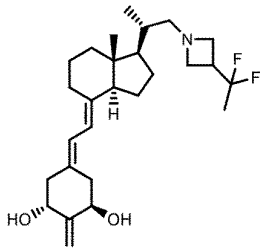
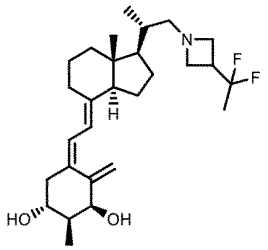
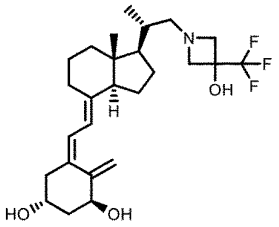
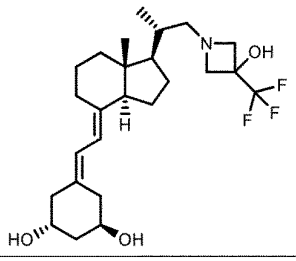


(1B-3)

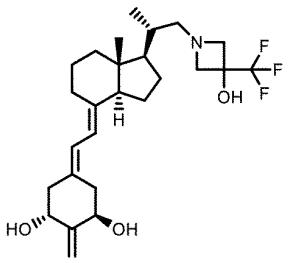
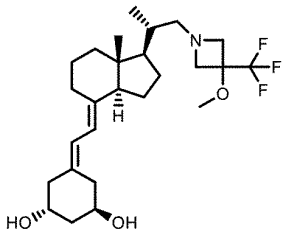
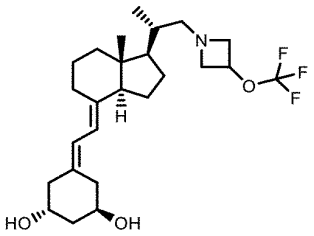
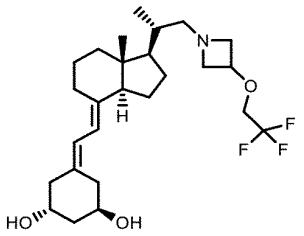
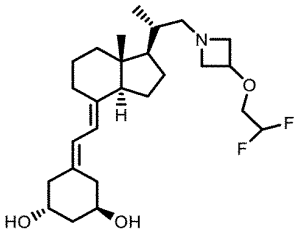
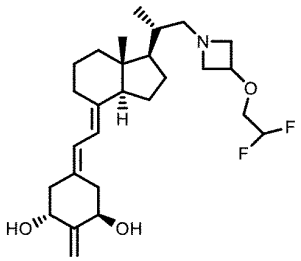
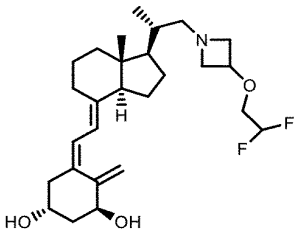
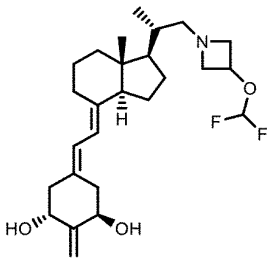
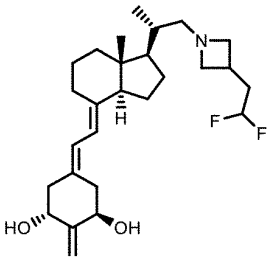
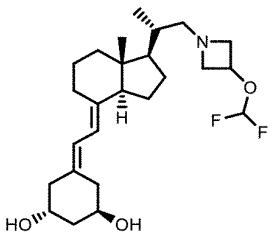
［式（１Ｂ－３）中、1位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。
X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC_1～C_3アルキル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基、または－（CH_2）$_m$－（但しmは２～５の整数）を形成する。
X^3は、CH_2基、または$C＝CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C＝CH_2$基ではない。）を表す。

$R^{501'}$は、水素原子、またはC_1～C_6アルキル基を表す。
ピロリジン環（Ｒｂ’）2位の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。]
【００６３】
なお、式（１Ｂ－１）、（１Ｂ－２）、及び（１Ｂ－３）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の、$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{20'}$、$R^{21'}$、$R^{501'}$、n^{01}、n^{02}、X^1、X^2、およびX^3等の各要素は、式（１Ｂ）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物で記載されたものをそのまま適用することができる。すなわち、式（１Ｂ）で表されるビタミンＤ誘導体において好ましい基は、式（１Ｂ－１）、（１Ｂ－２）、および（１Ｂ－３）で表されるビタミンＤ誘導体においても好ましい基であり、式（１Ｂ）で表されるビタミンＤ誘導体において、それぞれ記載した好ましい構成要素同士を組み合わせたものが、式（１Ｂ－１）、（１Ｂ－２）、および（１Ｂ－３）で表されるビタミンＤ誘導体においても好ましい。
【００６４】
本発明の式（１）で表されるビタミンＤ誘導体の好ましい具体例としては次表に示される化合物を挙げることができる。
【００６５】

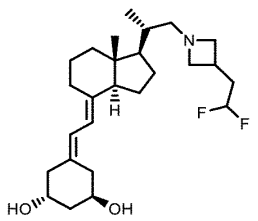
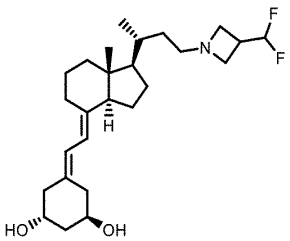
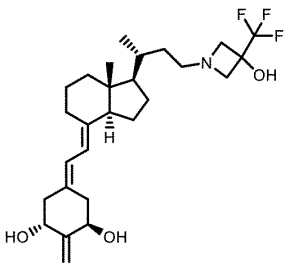
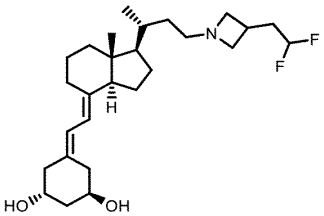
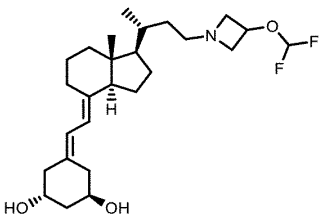
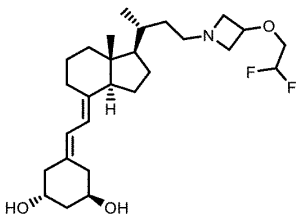
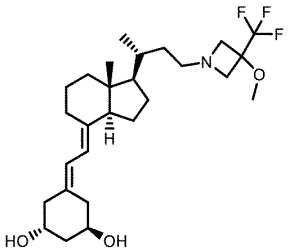
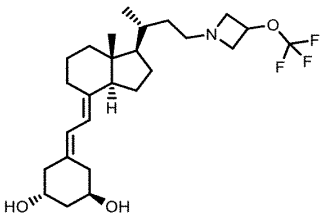
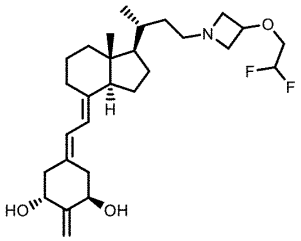
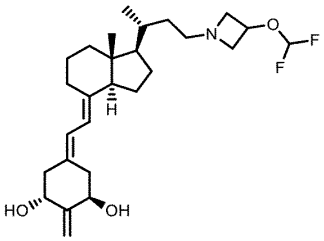
【表１Ａ－１】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
A001		A002	
A003		A004	
A005		A006	
A007		A008	
A009		A010	

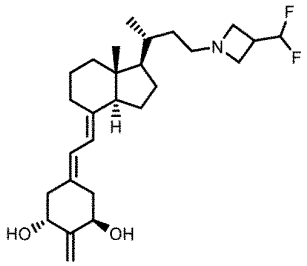
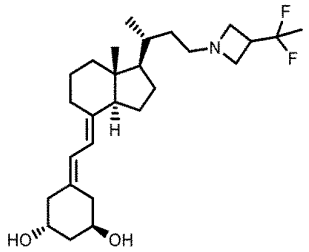
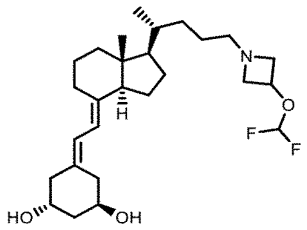
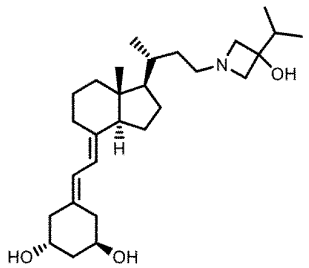
【表１Ａ－２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
A011		A012	
A013		A014	
A015		A016	
A017		A018	
A019		A020	

【表１Ａ－３】

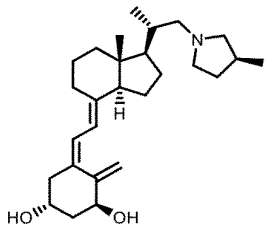
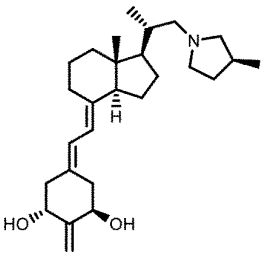
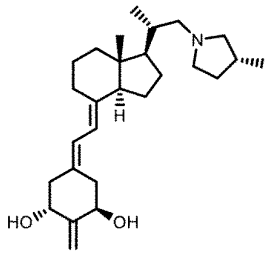
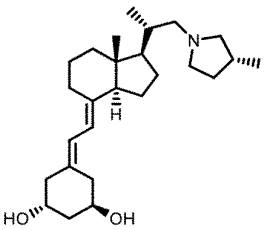
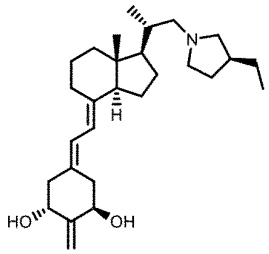
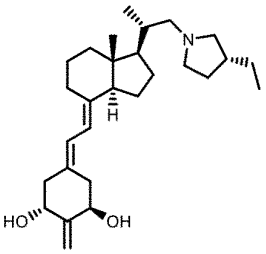
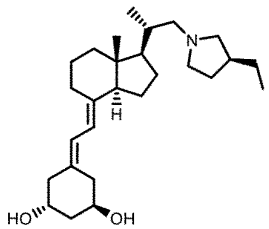
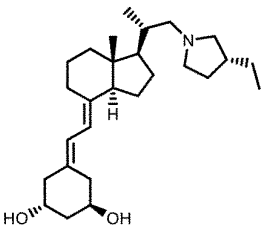
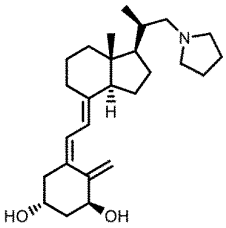
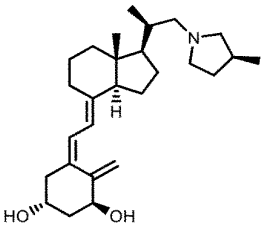
化合物番号	構造	化合物番号	構造
A021		A022	
A023		A024	
A025		A026	
A027		A028	
A029		A030	

【表１Ａ－４】

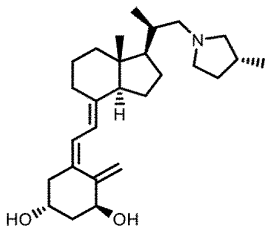
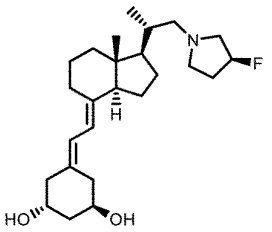
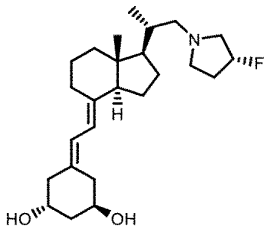
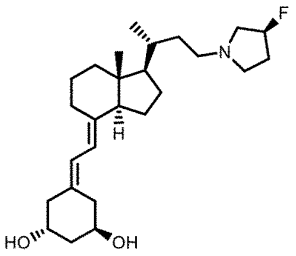
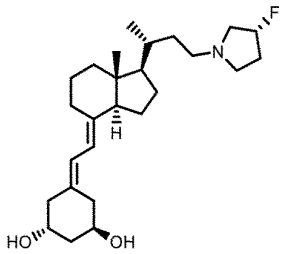
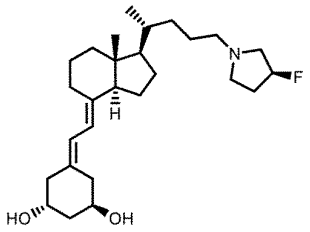
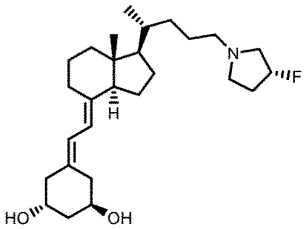
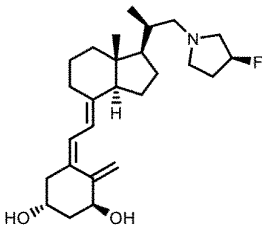
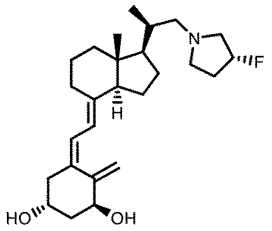
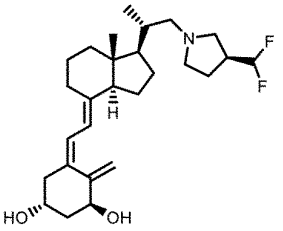
化合物番号	構造	化合物番号	構造
A031		A032	
A033		A034	

【００６６】

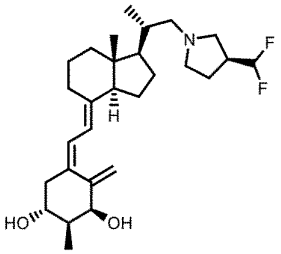
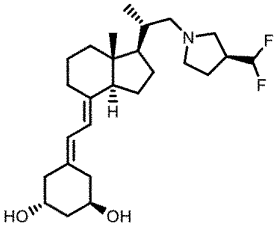
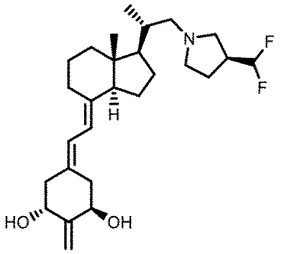
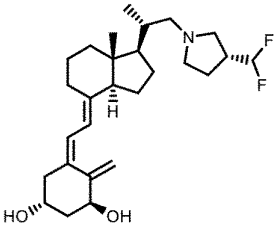
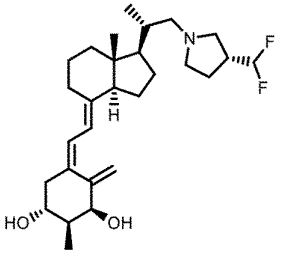
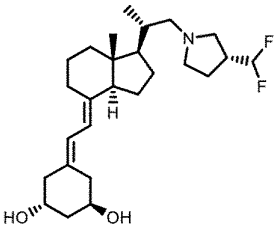
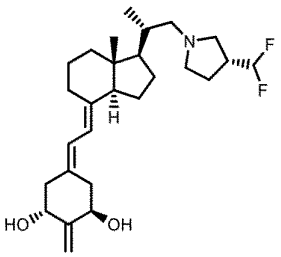
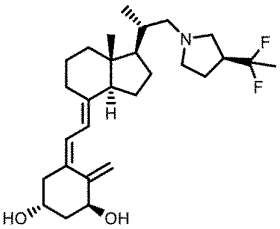
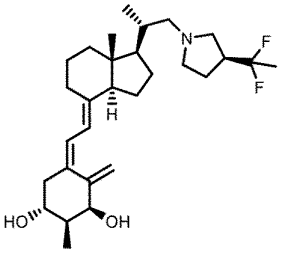
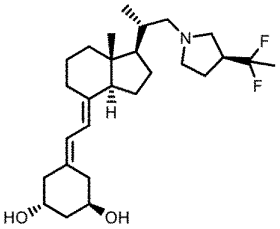
【表１Ｂ－１】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
B001		B002	
B003		B004	
B005		B006	
B007		B008	
B009		B010	

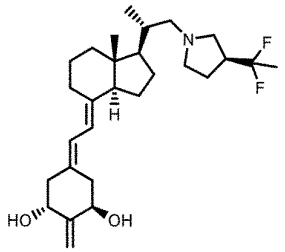
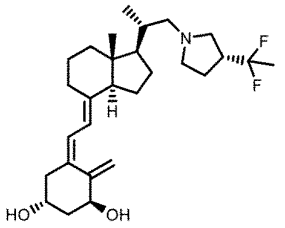
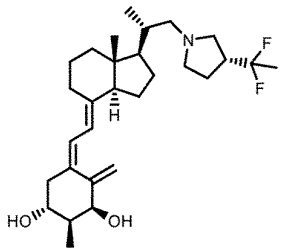
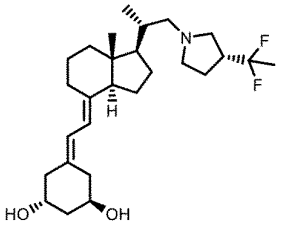
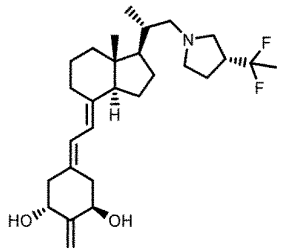
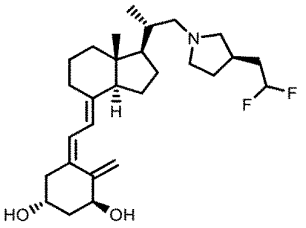
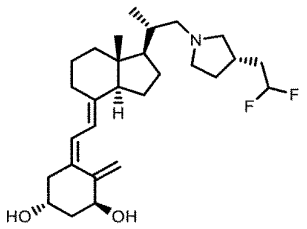
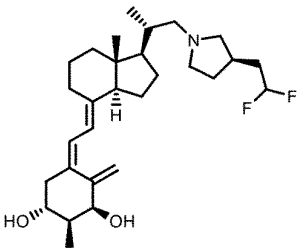
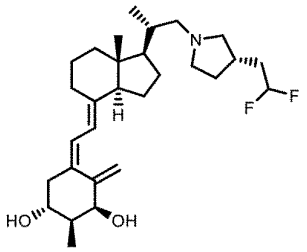
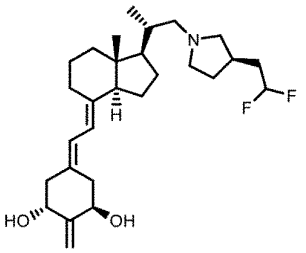
【表１Ｂ－２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
B011		B012	
B013		B014	
B015		B016	
B017		B018	
B019		B020	

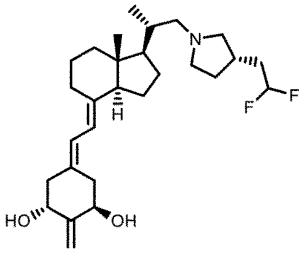
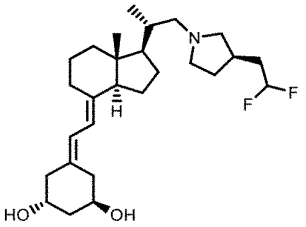
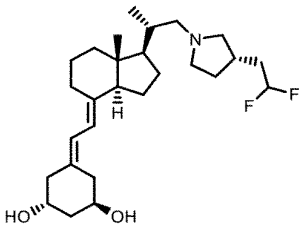
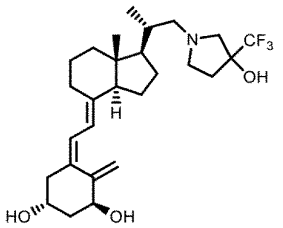
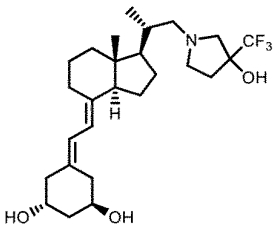
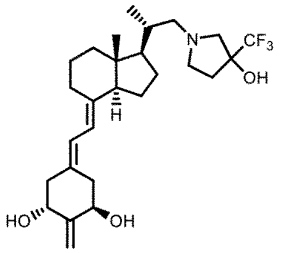
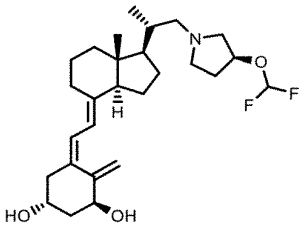
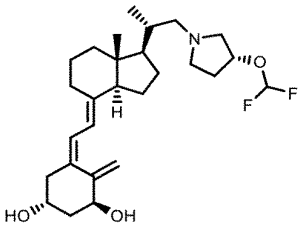
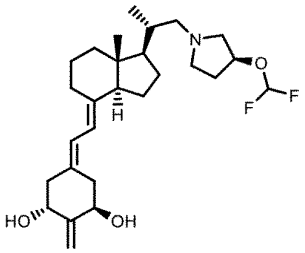
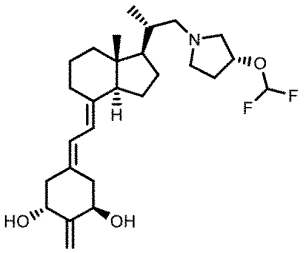
【表１Ｂ－３】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
B021		B022	
B023		B024	
B025		B026	
B027		B028	
B029		B030	

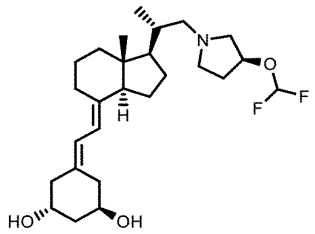
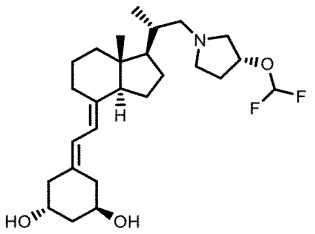
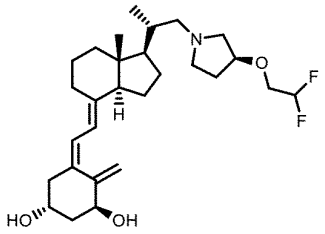
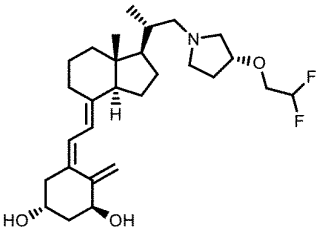
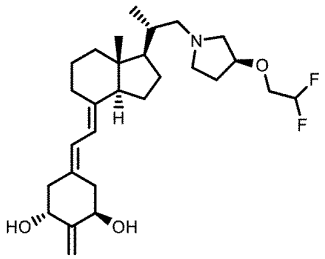
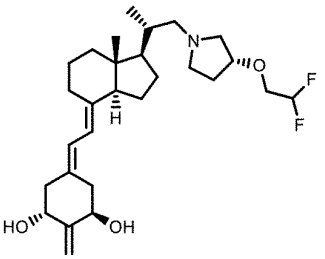
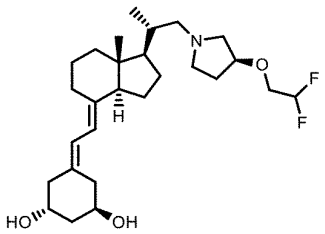
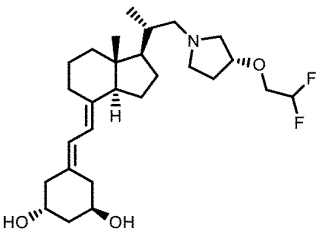
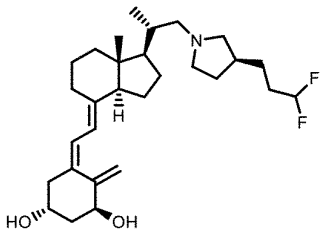
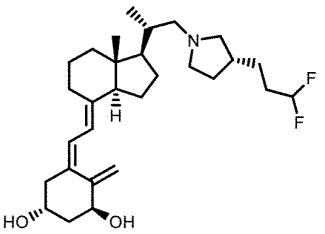
【表１Ｂ－４】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
B031		B032	
B033		B034	
B035		B036	
B037		B038	
B039		B040	

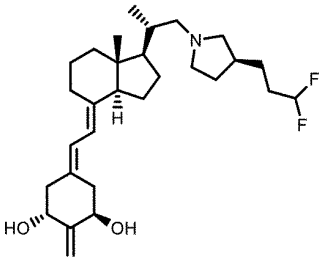
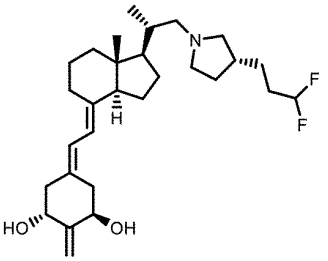
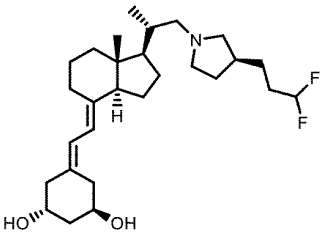
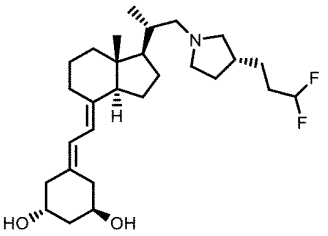
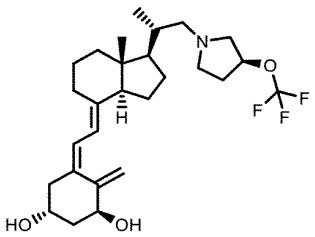
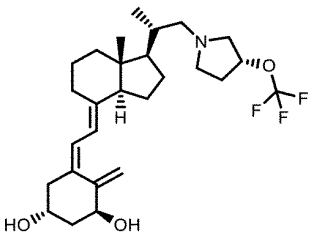
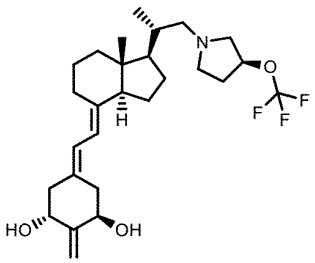
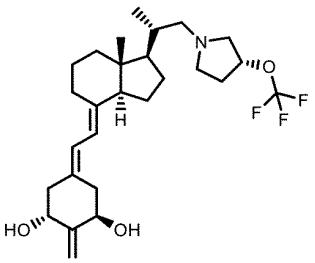
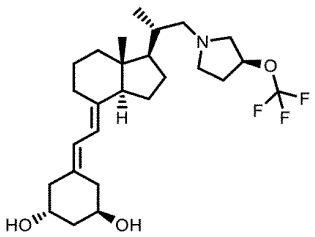
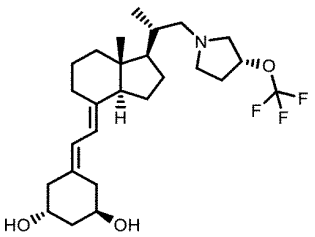
【表１Ｂ－５】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
B041		B042	
B043		B044	
B045		B046	
B047		B048	
B049		B050	

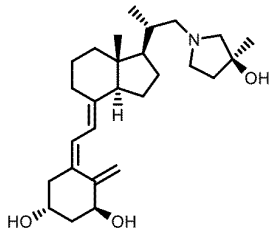
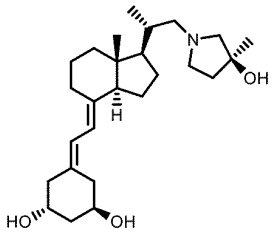
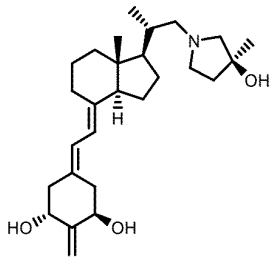
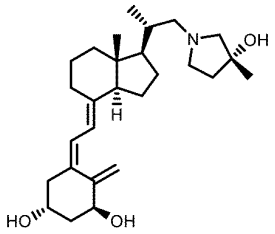
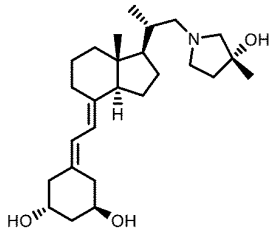
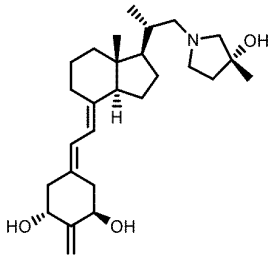
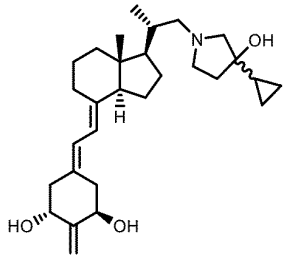
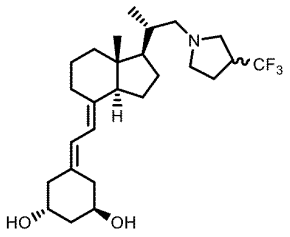
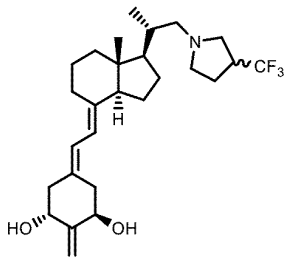
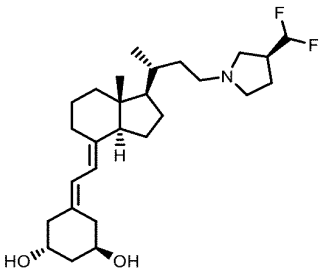
【表１Ｂ－６】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
B051		B052	
B053		B054	
B055		B056	
B057		B058	
B059		B060	

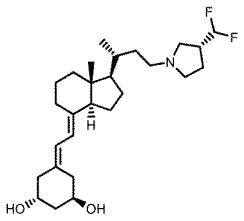
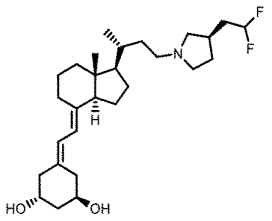
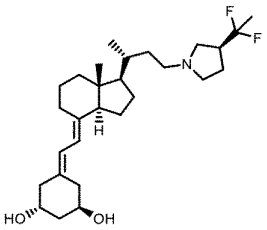
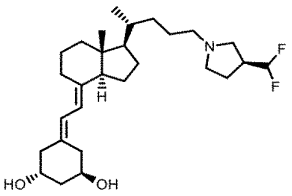
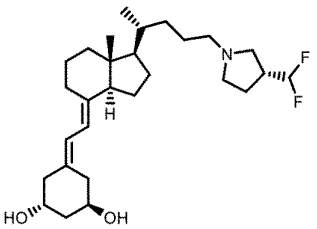
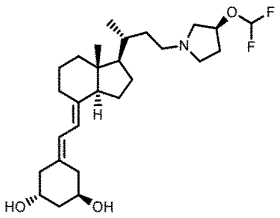
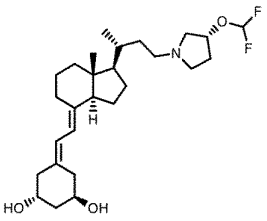
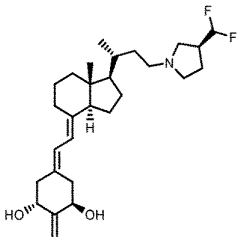
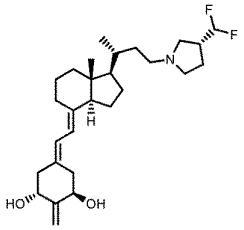
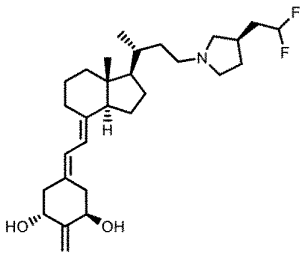
【表１Ｂ－７】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
B061		B062	
B063		B064	
B065		B066	
B067		B068	
B069		B070	

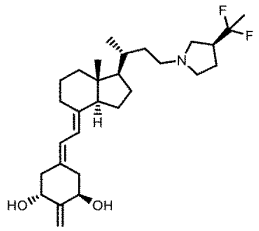
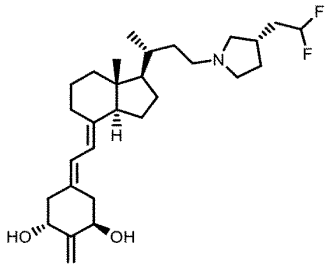
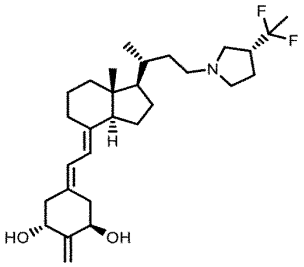
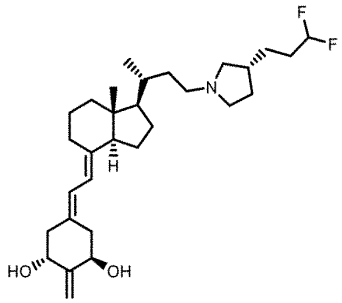
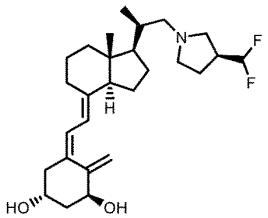
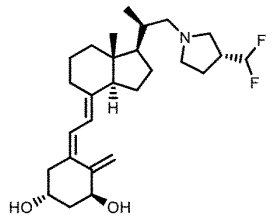
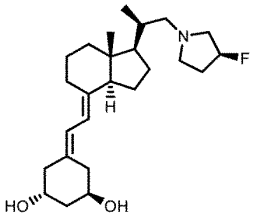
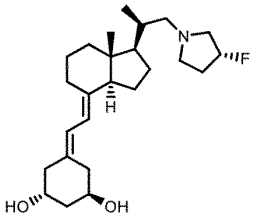
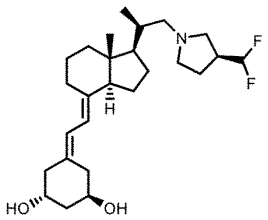
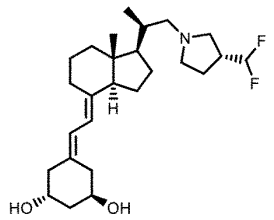
【表１Ｂ－８】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
B071		B072	
B073		B074	
B075		B076	
B077		B078	
B079		B080	

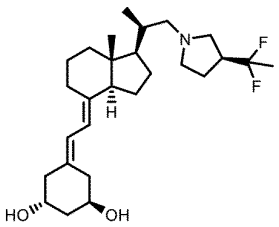
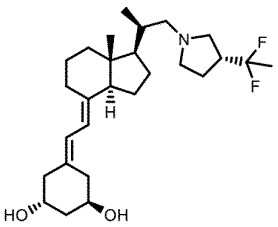
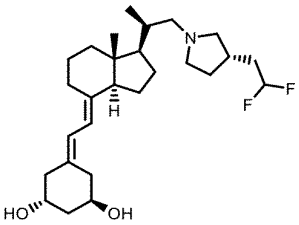
【表１Ｂ－９】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
B081		B082	
B083		B084	
B085		B086	
B087		B088	
B089		B090	

【表１Ｂ－１０】

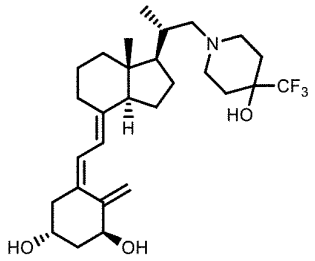
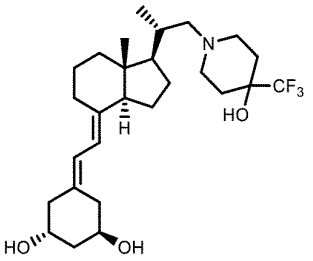
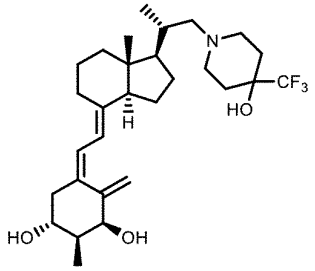
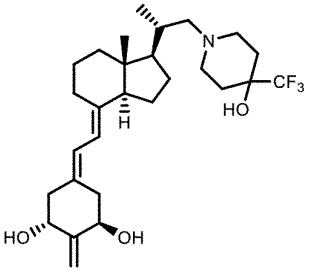
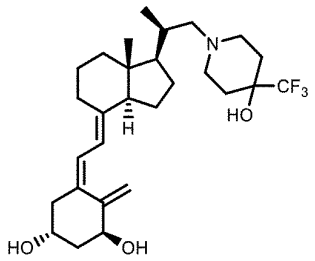
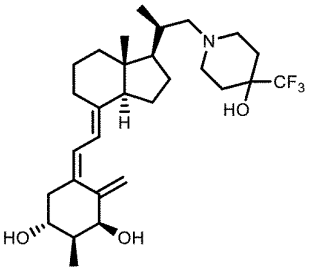
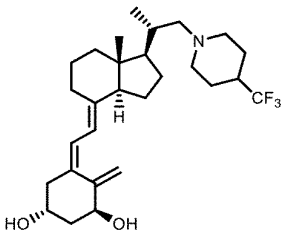
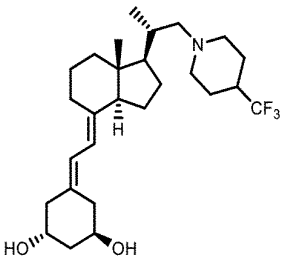
化合物番号	構造	化合物番号	構造
B091		B092	
B093		B094	
B095		B096	
B097		B098	
B099		B100	

【表１Ｂ－１１】

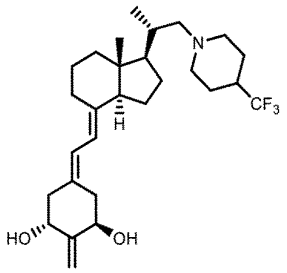
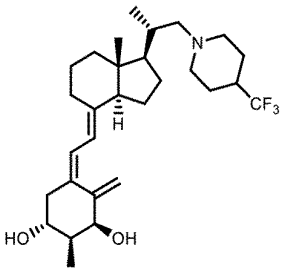
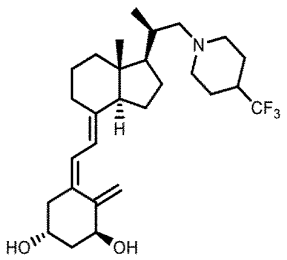
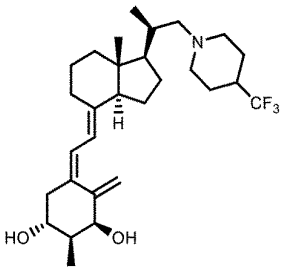
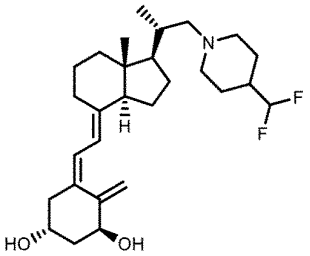
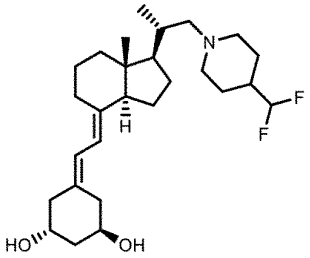
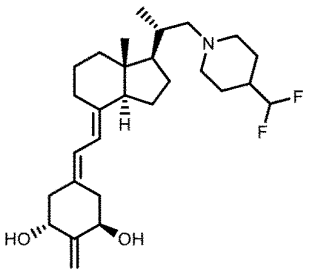
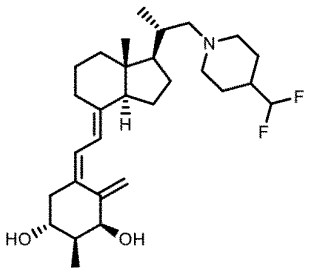
化合物番号	構造	化合物番号	構造
B101		B102	
B103			

【００６７】

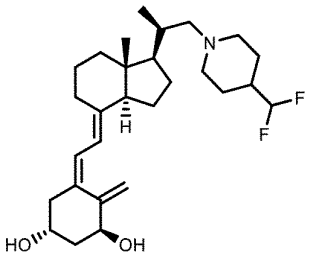
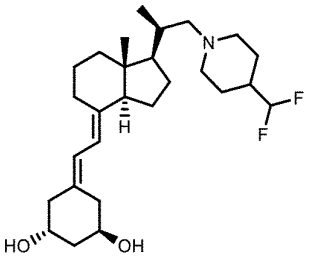
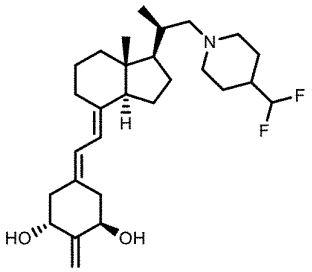
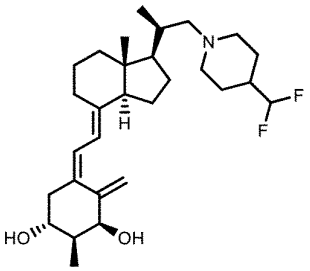
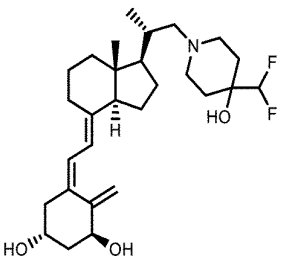
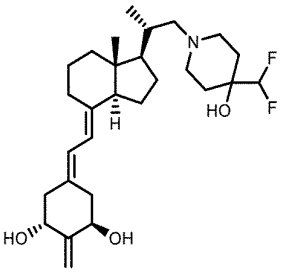
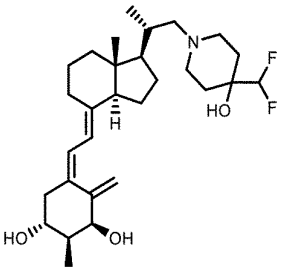
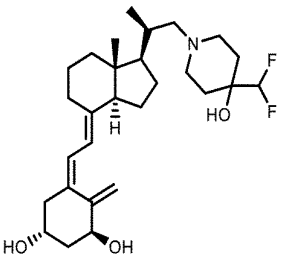
【表１Ｃ－１】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C001		C002	
C003		C004	
C005		C006	
C007		C008	

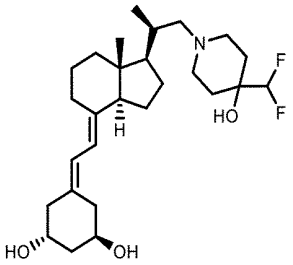
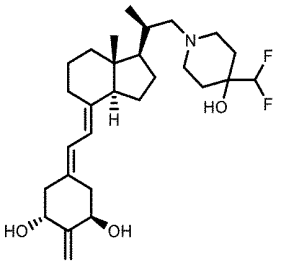
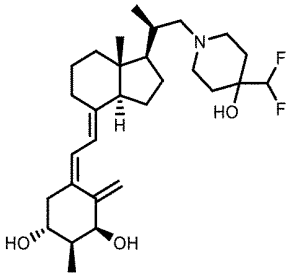
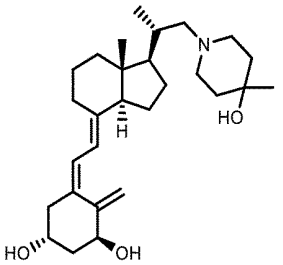
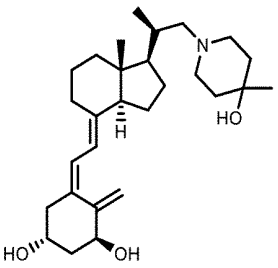
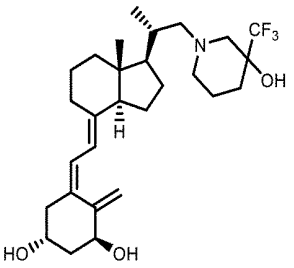
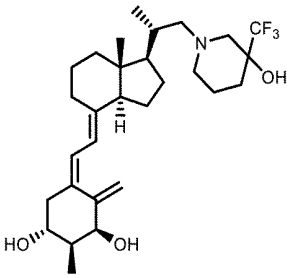
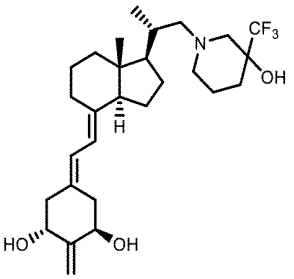
【表１Ｃ－２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C009		C010	
C011		C012	
C013		C014	
C015		C016	

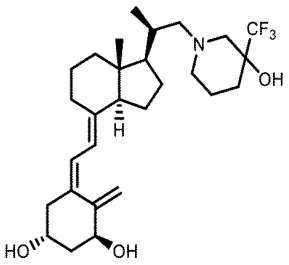
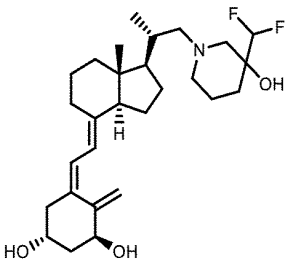
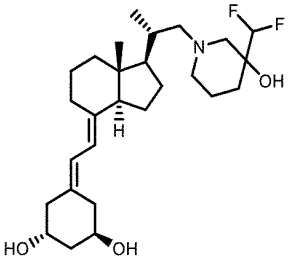
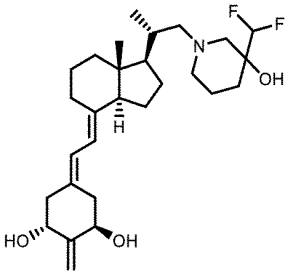
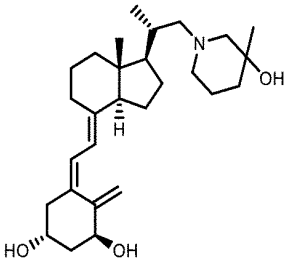
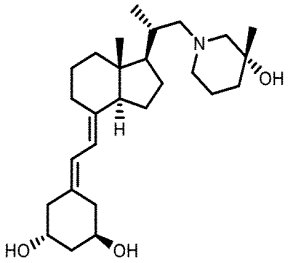
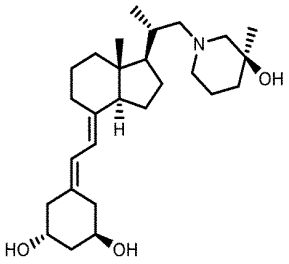
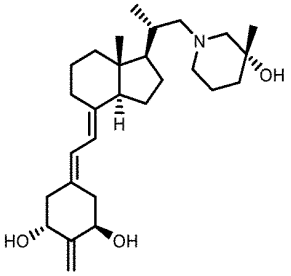
【表１Ｃ－３】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C017		C018	
C019		C020	
C021		C022	
C023		C024	

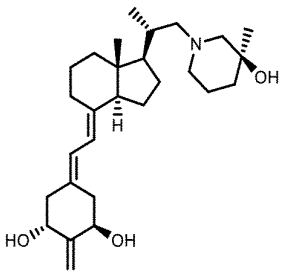
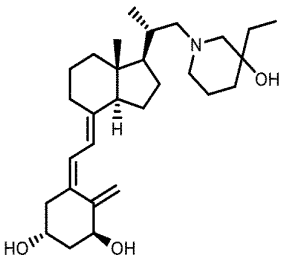
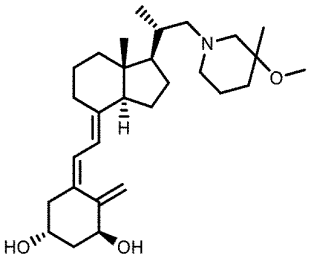
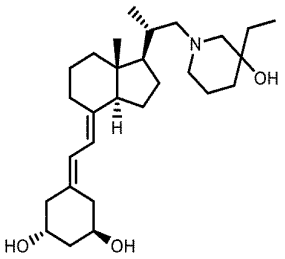
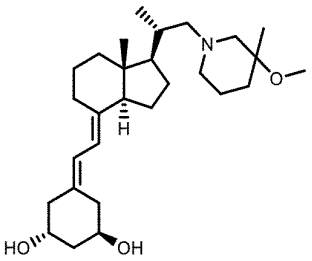
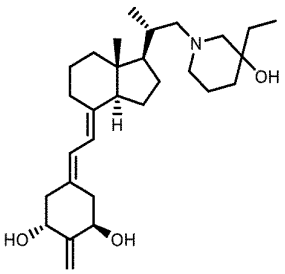
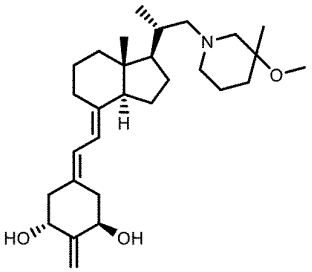
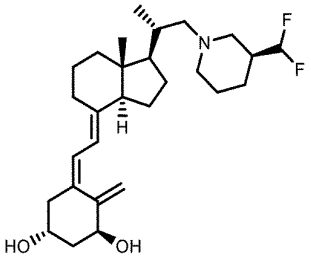
【表１Ｃ－４】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C025		C026	
C027		C028	
C029		C030	
C031		C032	

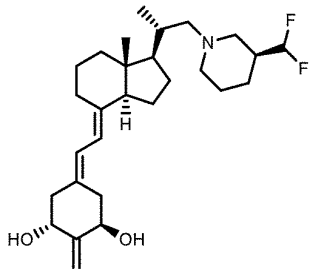
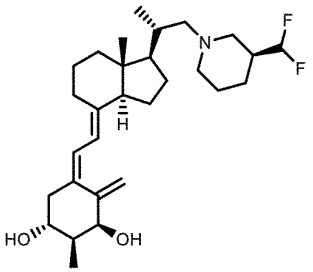
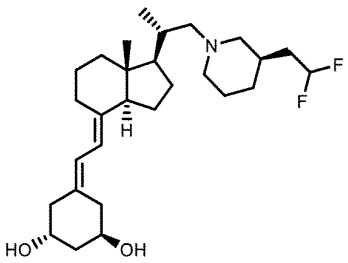
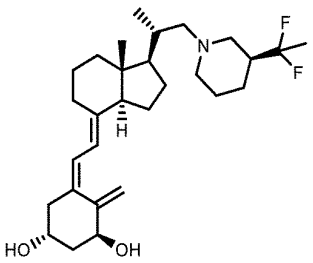
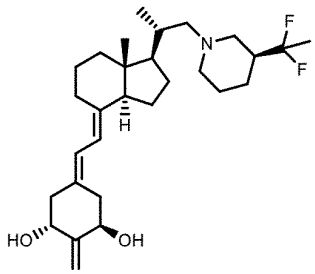
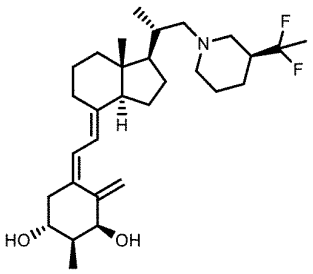
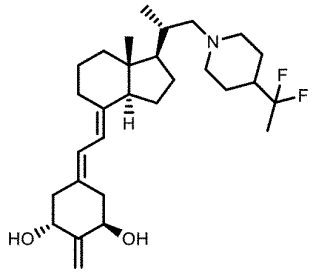
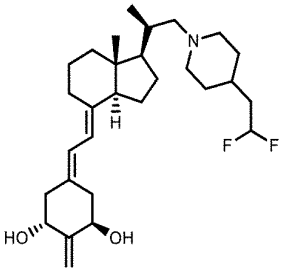
【表１Ｃ－５】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C033		C034	
C035		C036	
C037		C038	
C039		C040	

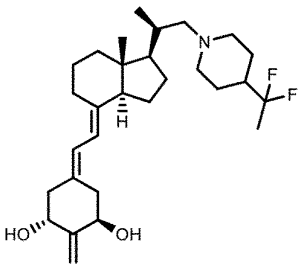
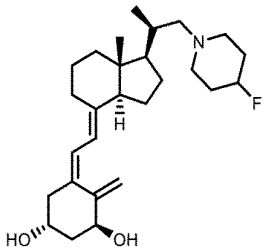
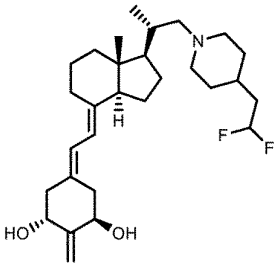
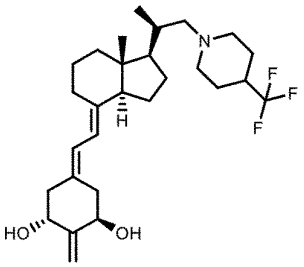
【表１Ｃ－６】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C041		C042	
C043		C044	
C045		C046	
C047		C048	

【表１Ｃ－７】

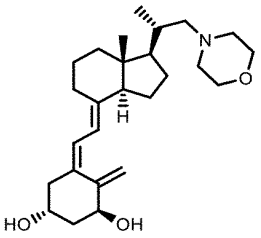
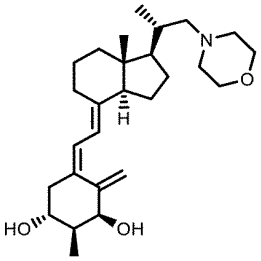
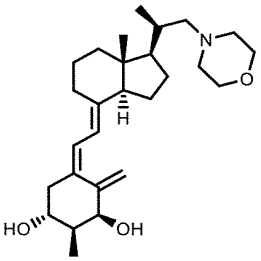
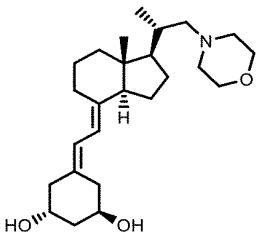
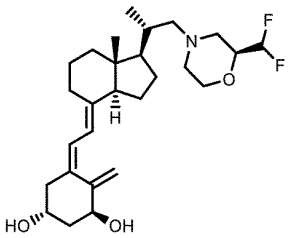
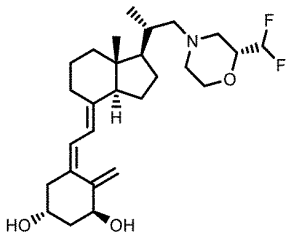
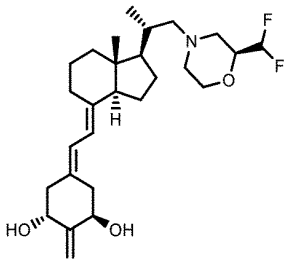
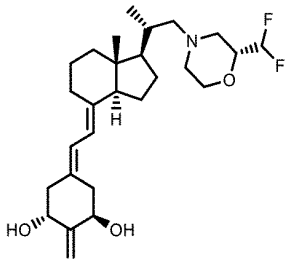
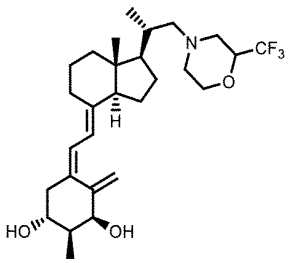
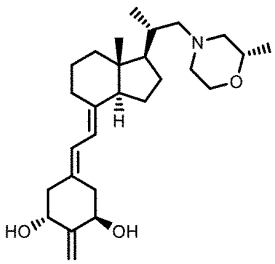
化合物番号	構造	化合物番号	構造
C049		C050	
C051		C052	
C053		C054	
C055		C056	

【表１Ｃ－８】

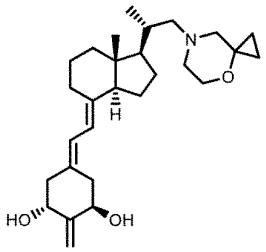
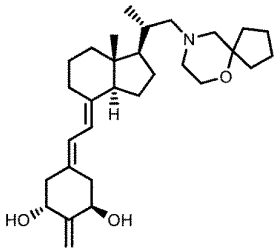
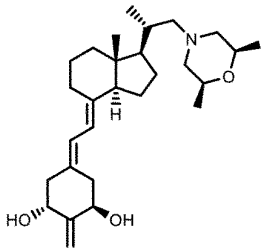
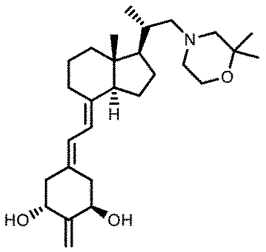
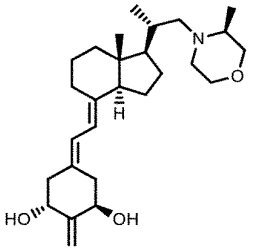
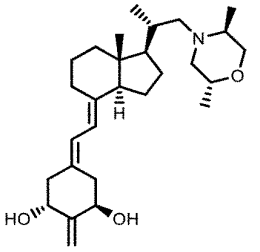
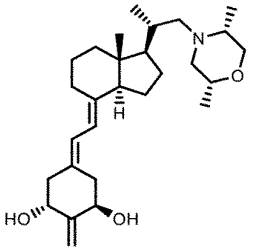
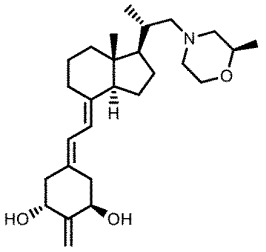
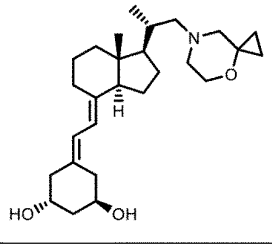
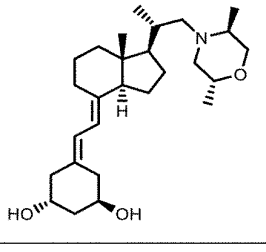
化合物番号	構造	化合物番号	構造
C057		C058	
C059		C060	

【００６８】

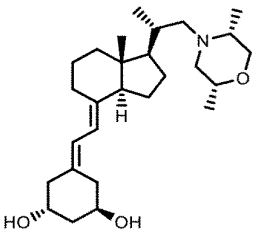
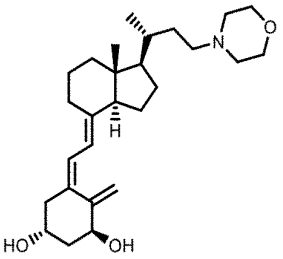
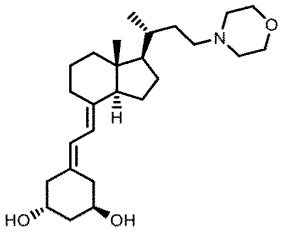
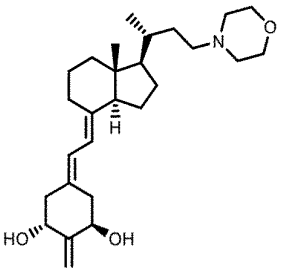
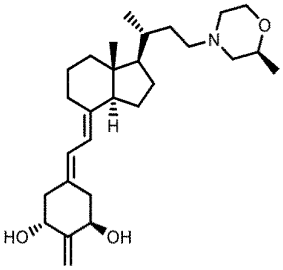
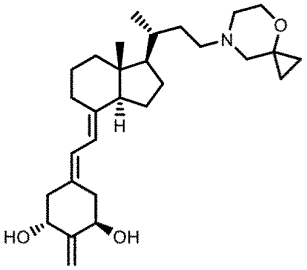
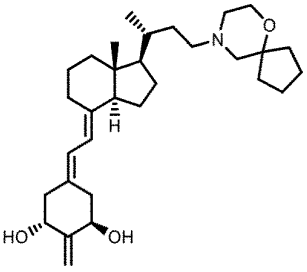
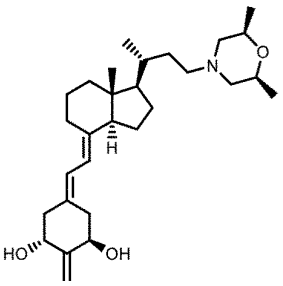
【表１Ｄ－１】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
D001		D002	
D003		D004	
D005		D006	
D007		D008	
D009		D010	

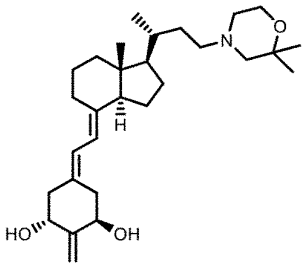
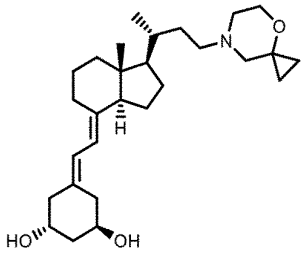
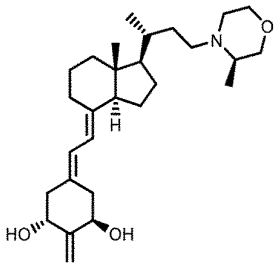
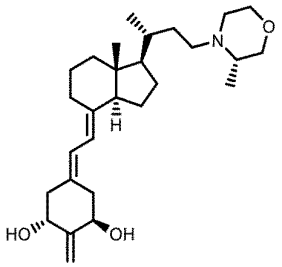
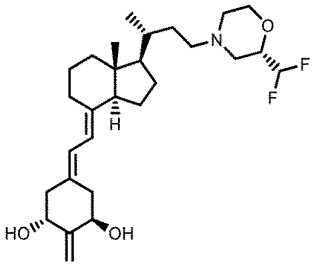
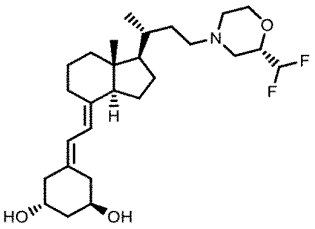
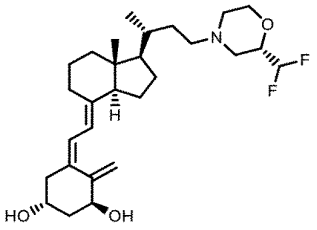
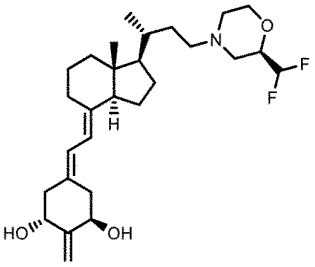
【表１Ｄ－２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
D011		D012	
D013		D014	
D015		D016	
D017		D018	
D019		D020	

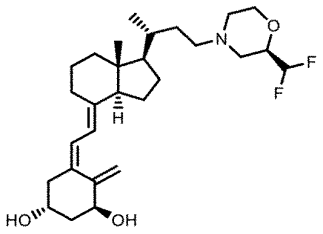
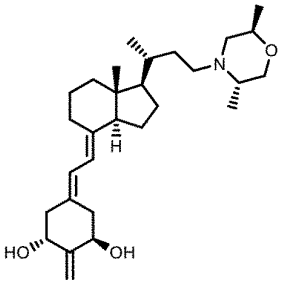
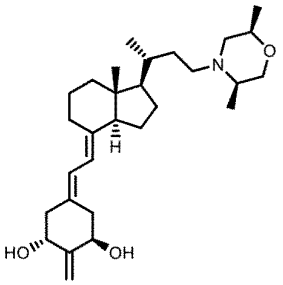
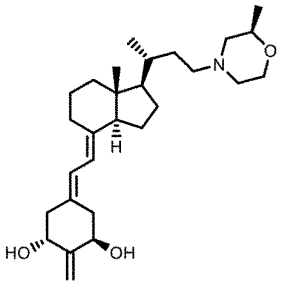
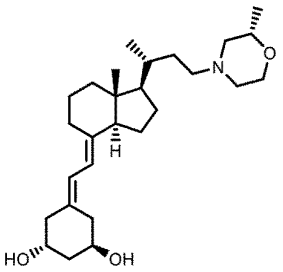
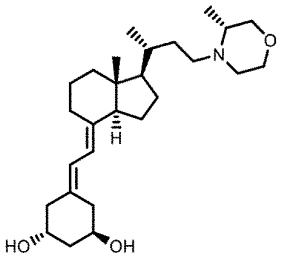
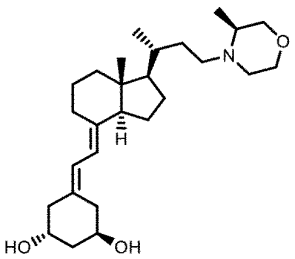
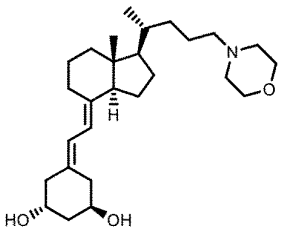
【表１Ｄ－３】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
D021		D022	
D023		D024	
D025		D026	
D027		D028	

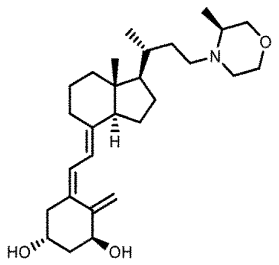
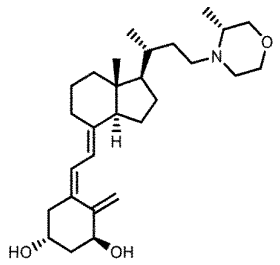
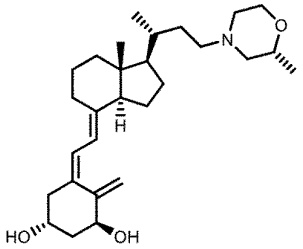
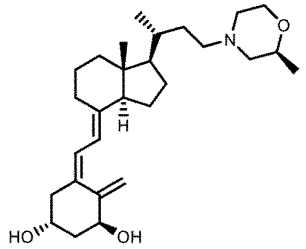
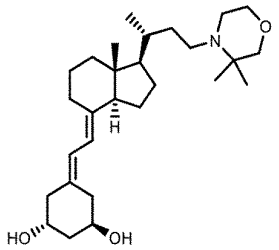
【表１Ｄ－４】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
D029		D030	
D031		D032	
D033		D034	
D035		D036	

【表１Ｄ－５】

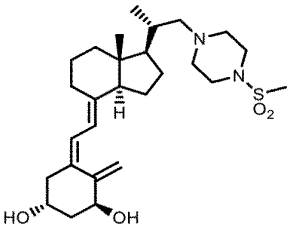
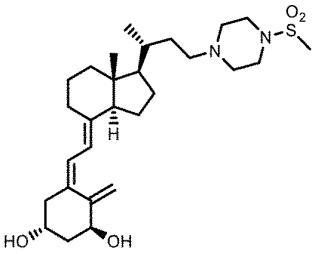
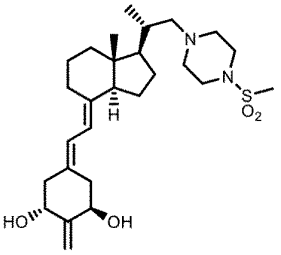
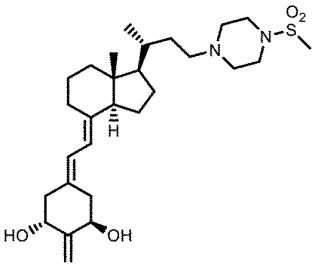
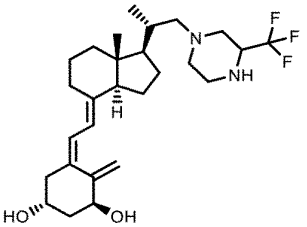
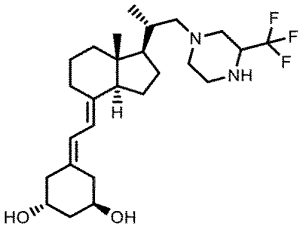
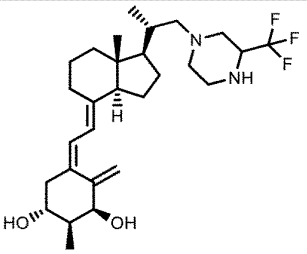
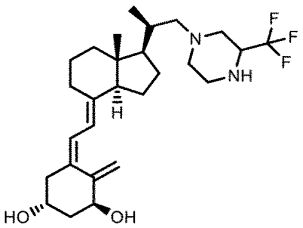
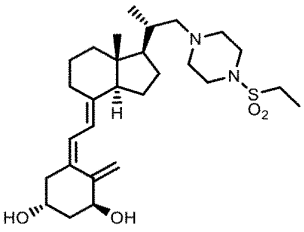
化合物番号	構造	化合物番号	構造
D037		D038	
D039		D040	
D041		D042	
D043		D044	

【表１Ｄ－６】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
D045		D046	
D047		D048	
D049			

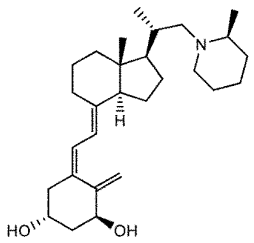
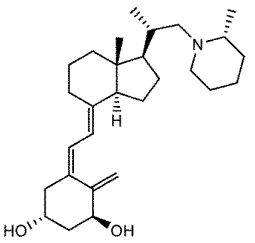
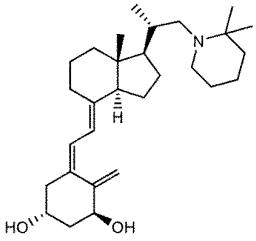
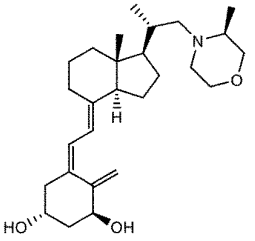
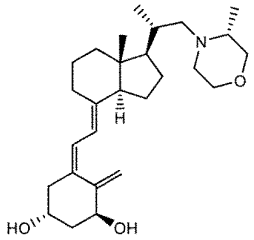
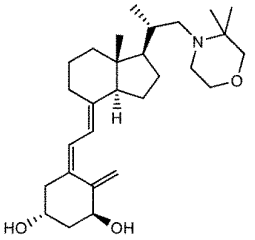
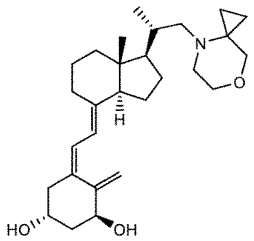
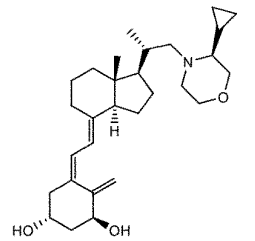
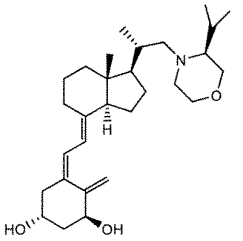
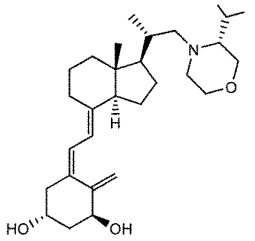
【００６９】

【表１Ｅ】

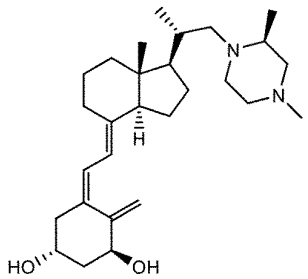
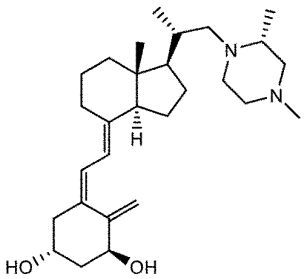
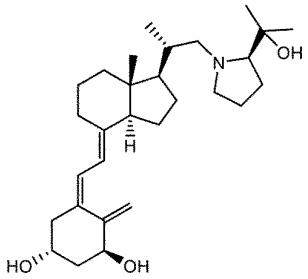
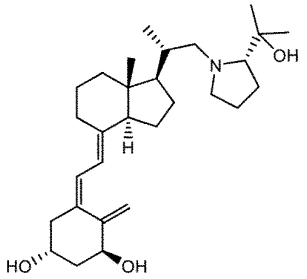
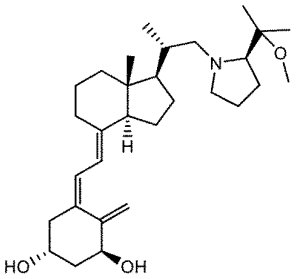
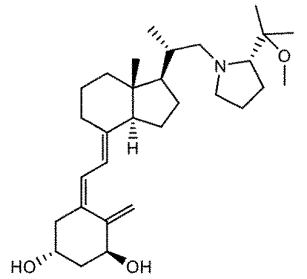
化合物番号	構造	化合物番号	構造
E001		E002	
E003		E004	
E005		E006	
E007		E008	
E009			

【００７０】

【表２Ｆ－１】

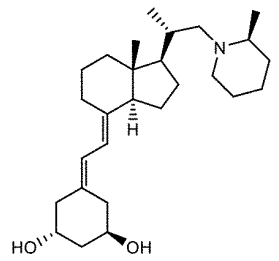
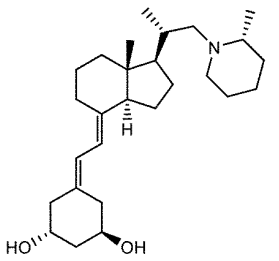
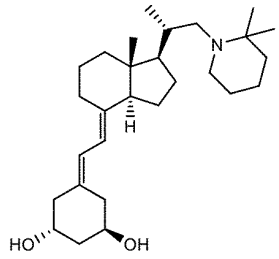
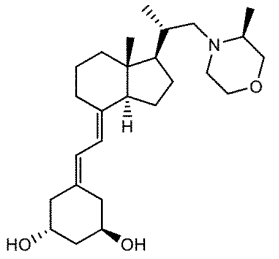
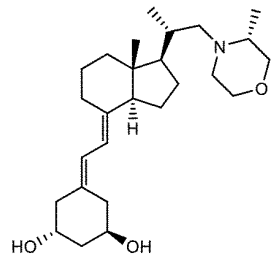
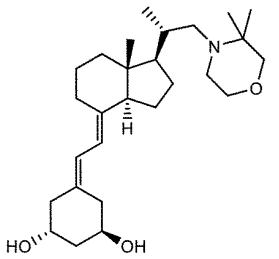
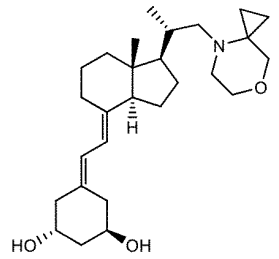
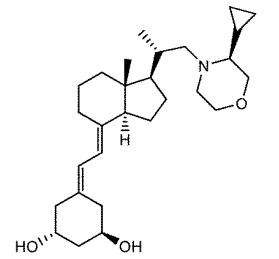
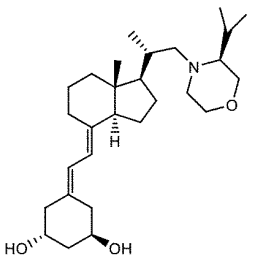
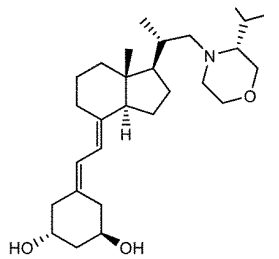
化合物番号	構造	化合物番号	構造
F001		F002	
F003		F004	
F005		F006	
F007		F008	
F009		F010	

【表２Ｆ－２】

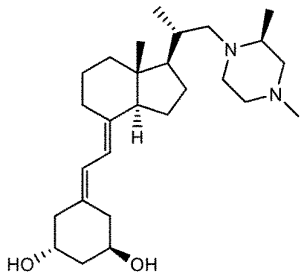
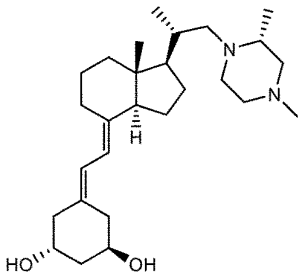
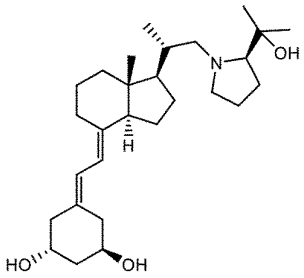
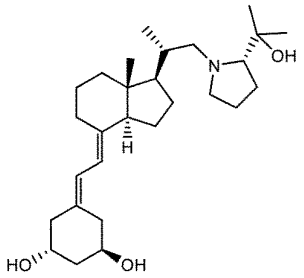
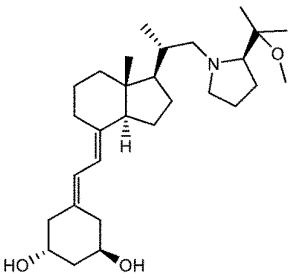
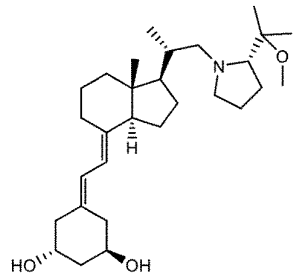
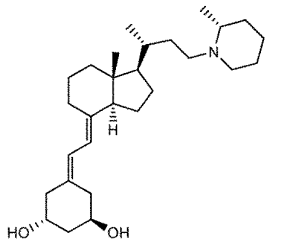
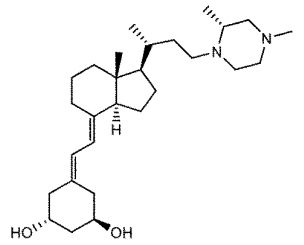
化合物番号	構造	化合物番号	構造
F011		F012	
F013		F014	
F015		F016	

【００７１】

【表２Ｇ－１】

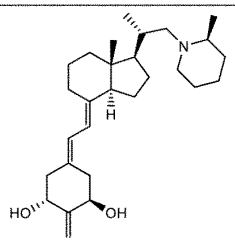
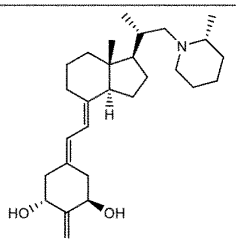
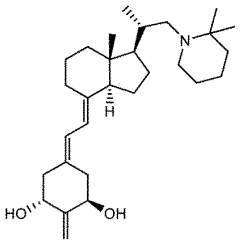
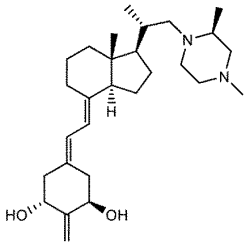
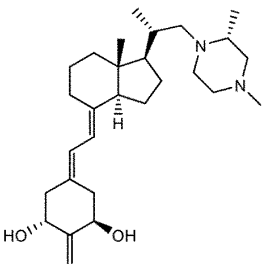
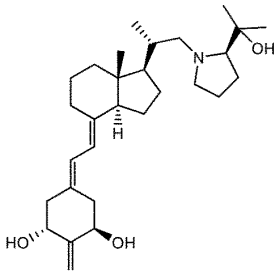
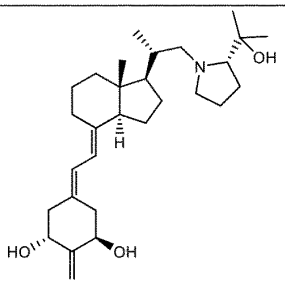
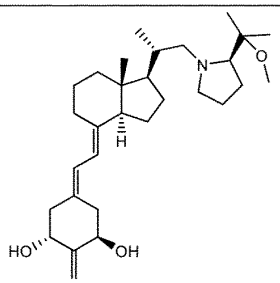
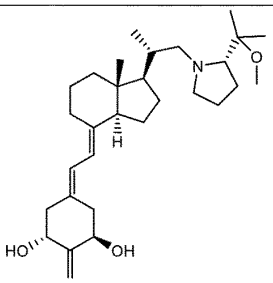
化合物番号	構造	化合物番号	構造
G001		G002	
G003		G004	
G005		G006	
G007		G008	
G009		G010	

【表２Ｇ－２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
G011		G012	
G013		G014	
G015		G016	
G018		G020	

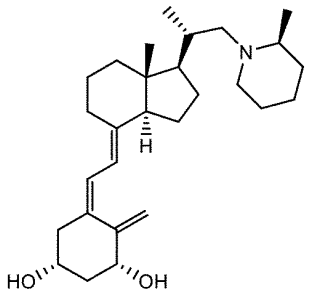
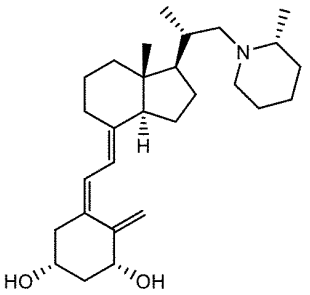
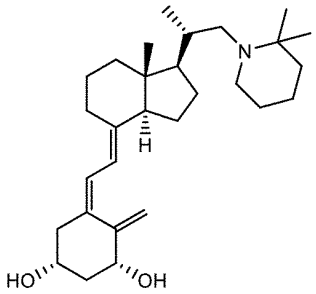
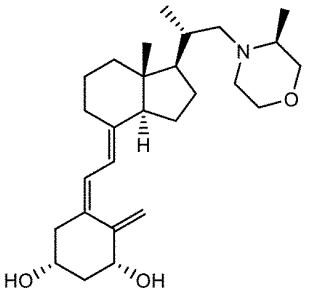
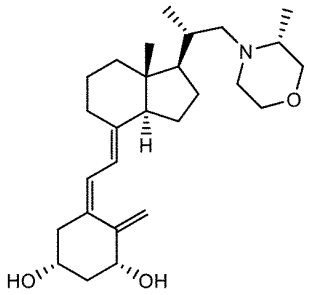
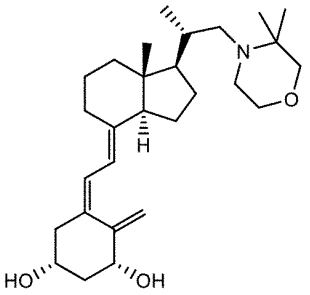
【００７２】

【表２Ｈ】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
H001		H002	
H003		H011	
H012		H013	
H014		H015	
H016			

【００７３】

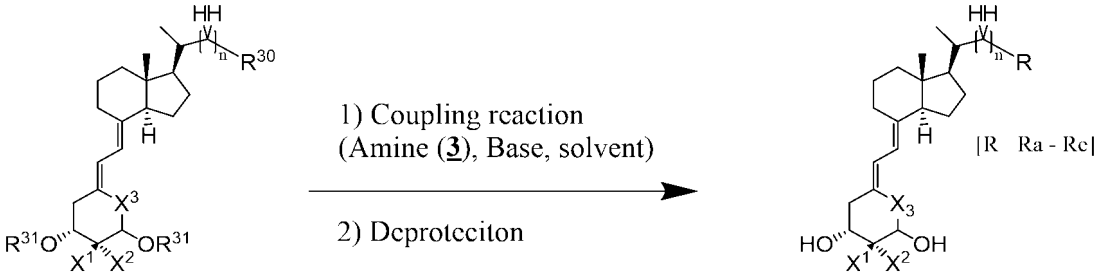
【表２Ｉ】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
I001		I002	
I003		I004	
I005		I006	

【００７４】

中でも、より好ましい化合物としては、化合物番号Ｂ００１、Ｂ００２、Ｂ００３、Ｂ００４、Ｂ００５、Ｂ００６、Ｂ００７、Ｂ００８、Ｂ０１８、Ｂ０２０、Ｂ０２１、Ｂ０２２、Ｂ０２３、Ｂ０２４、Ｂ０２５、Ｂ０２６、Ｂ０２７、Ｂ０２８、Ｂ０２９、Ｂ０３０、Ｂ０３１、Ｂ０３２、Ｂ０３３、Ｂ０３４、Ｂ０３５、Ｂ０３６、Ｂ０３７、Ｂ０３８、Ｂ０３９、Ｂ０４０、Ｂ０４１、Ｂ０４２、Ｂ０４３、Ｂ０４４、Ｂ０４５、Ｂ０４６、Ｂ０４７、Ｂ０４８、Ｂ０４９、Ｂ０５０、Ｂ０５１、Ｂ０５２、Ｂ０５３、Ｂ０５４、Ｂ０５５、Ｂ０５６、Ｂ０５７、Ｂ０５８、Ｂ０５９、Ｂ０６０、Ｂ０６１、Ｂ０６２、Ｂ０６３、Ｂ０６４、Ｂ０８０、Ｂ０８１、Ｂ０８６、Ｂ０８７、Ｃ００１、Ｃ００２、Ｃ００５、Ｃ００６、Ｃ０１９、Ｃ０２２、Ｃ０３６、Ｃ０３７、Ｃ０３９、Ｃ０４８、Ｃ０４９、Ｃ０５０、Ｃ０５１、Ｃ０５２、Ｃ０５３、Ｃ０５４、Ｃ０５５、Ｃ０５６、Ｃ０５７、Ｃ０５９、Ｄ００４、Ｄ００８、Ｄ０１０、Ｄ０１９、Ｄ０２２、Ｄ０２３、Ｄ０２４、Ｄ０２５、Ｄ０３１、Ｄ０３２、Ｄ０３３、Ｄ０３４、Ｄ０３５、Ｄ０４０、Ｄ０４１、Ｄ０４２、Ｄ０４３、Ｄ０４４、Ｄ０４５、Ｄ０４６、Ｄ０４７、Ｄ０４８、Ｄ０４９、Ｆ００１、Ｆ００２、Ｆ００３、Ｆ００４、Ｆ００５、Ｆ００６、Ｆ０１３、Ｆ０１４、Ｆ０１５、Ｆ０１６、Ｇ００１、Ｇ００２、Ｇ００３、Ｇ００４、Ｇ００５、Ｇ００６、Ｇ０１３、Ｇ０１４、Ｇ０１５、Ｇ０１６、Ｇ０１８、Ｇ０２０、Ｈ００１、Ｈ００２、Ｈ００３、Ｈ０１３、Ｈ０１４、Ｈ０１５、Ｈ０１６、Ｉ００１、Ｉ００２、Ｉ００３、Ｉ００４、Ｉ００５、及びＩ００６が挙げられる。

【００７５】
本発明のビタミンＤ誘導体は、必要に応じてその医薬上許容される塩に変換することができる。そのような塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、および安息香酸塩等を挙げることができる。特に塩酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、およびコハク酸塩が好ましいものとして挙げることができる。
【００７６】
また、本発明のビタミンＤ誘導体は、必要に応じてその医薬上許容される溶媒和物に変換することができる。そのような溶媒としては、水、メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸メチル、および酢酸エチル等を挙げることができる。特に水、メタノール、エタノール、およびアセトニトリルを好ましいものとして挙げることができる。
【００７７】
＜一般合成例＞
上記式（１）で表されるビタミンＤ誘導体の合成はいかなる方法で行ってもよい。例えば上記式（１）においてｎ＝１である場合には、スキーム１のように行うことができる。すなわち、化合物（２）と環状アミン化合物（３）を塩基存在下でカップリングさせた後、ヒドロキシ基の保護基を脱保護し精製することで目的物（１）を得ることができる。
【００７８】
［スキーム１］
【化１４】



2 1

（ここでなお上記スキーム１中の化合物（２）におけるR^{30}は脱離基を表す。脱離基としては、塩素原子（Cl）、臭素原子（Br）、ヨウ素原子（I）、メタンスルホニル基（ＯＭｓ）、およびパラトルエンスルホニル基（ＯＴｓ）等が挙げられる。特に、ヨウ素原子、およびパラトルエンスルホニル基が好ましい脱離基として挙げることができる。）
【００７９】
また化合物（２）におけるR^{31}はヒドロキシ基の保護基を表す。保護基としては、トリメチルシリル基（ＴＭＳ）、トリエチルシリル基（ＴＥＳ）、ｔ-ブチルジメチルシリル基（ＴＢＳ）、およびｔ-ブチルジフェニルシリル基（ＴＢＤＰＳ）基等が挙げられる。このうち、ｔ-ブチルジメチルシリル基（ＴＢＳ）が好ましい。
【００８０】
化合物（２）とカップリング反応（工程１）を行う環状アミン化合物（３）は、フリー体であっても塩を用いてもかまわない。本反応で使用するアミン化合物（３）の量は、１～５等量、好ましくは３～５等量添加するのが良い。また本工程における塩基は特に限定しないが、好ましい塩基として炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、および炭酸セシウム等を挙げることができる。塩基は１～５等量、好ましくは３～５等量添加するのが良い。また本反応を加速させるために、反応混合物にヨウ化カリウム、またはヨウ化ナトリウムを添加してもよい。ヨウ化カリウム、またはヨウ化ナトリウムの添加量としては、1～2等量が好ましい。また溶媒についても特に限定しないが、好ましい溶媒としてＮ，Ｎ－ジメチ

ルホルムアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン等を挙げることができる。また本カップリング反応の反応温度は４０℃～７０℃で、反応時間としては６時間から４８時間反応させることが好ましい。

【００８１】

なお工程１は、本工程で精製したうえで脱保護反応（工程２）に進んでもよいし、もしくは工程１の粗体で脱保護反応（工程２）に進んでもかまわない。

【００８２】

上記スキーム１中の脱保護反応（工程２）の条件としては、シリル系保護基の脱保護条件であれば特に限定しないが、テトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＢＡＦ）による脱保護や塩酸による脱保護を挙げることができる。好ましい条件としては、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）中、テトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＢＡＦ）を１ヒドロキシ基あたり１～３等量加えて、室温から還流温度で撹拌することが挙げられる。また別の好ましい条件として、アセトンや2－ブタノン等の溶媒中、塩酸を１ヒドロキシ基あたり１～３等量加えて、室温で撹拌することが挙げられる。塩酸の濃度は１Ｍ～６Ｍが好ましい。本反応の後処理後の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーやＨＰＬＣ等、汎用の精製方法で精製することにより本発明のビタミンＤ誘導体（１）を取得することができる。

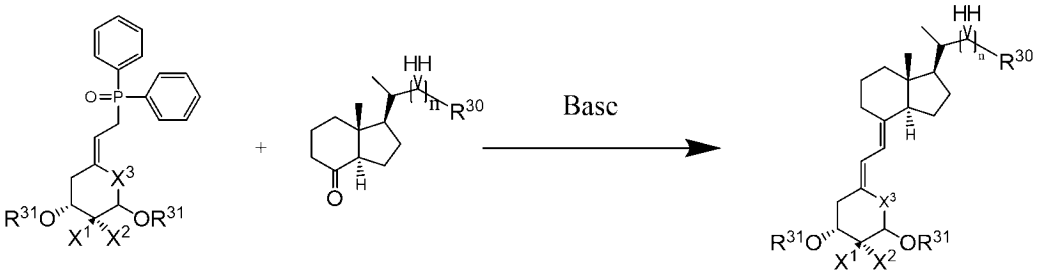
【００８３】

上記式（２）の化合物は、例えば、下記スキーム２のように合成することができる。

【００８４】

［スキーム２］

【化１５】



4 **5** **2**

（ここで上記スキーム２におけるX^1、X^2、およびX^3は上記式（１）中の定義と同一である。またR^{30}、R^{31}は、スキーム１の定義と同じである。）

【００８５】

すなわち、ホスフィンオキシド誘導体（４）とケトン体（５）を塩基条件下でカップリング反応させることで化合物（２）を得ることができる。本カップリング反応における好ましい塩基としては、水素化ナトリウム、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド（ＬＤＡ）、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＬＨＭＤＳ）、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＫＨＭＤＳ）、およびナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＮａＨＭＤＳ）等があげられる。その塩基の使用量は、化合物４の１．１～２等量であることが好ましい。また本反応は、－７８～０℃で１時間から３時間反応させるのが好ましい。

【００８６】

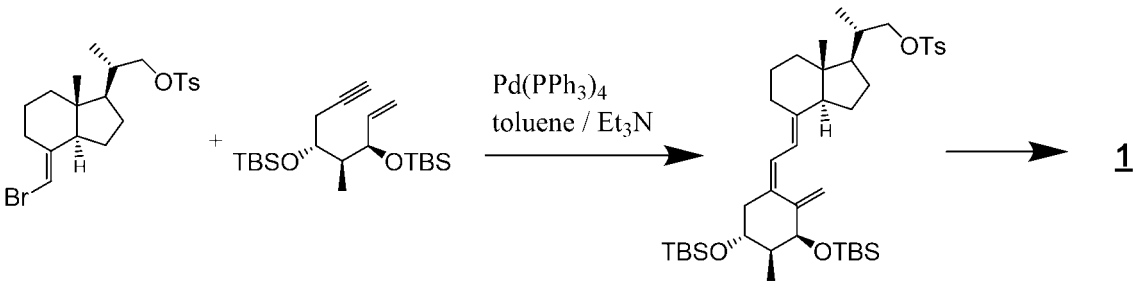
なお上記式（２）において、R^{30}がパラトルエンスルホニル基（ＯＴｓ）で、R^{31}がｔ－ブチルジメチルシリル基（ＴＢＳ）である場合、下表に示すような組み合わせの各化合物は、公知である。

【００８７】

【表３】

化合物	１位立体配置	20位立体配置	X^3	X^1 およびX^2	CAS Registry No.
2a	S	S	$C=CH_2$	X^1 およびX^2：それぞれH	114694-13-2
2b	R	S	CH_2	X^1 およびX^2：それぞれH	1621078-74-2
2c	R	S	CH_2	X^1 およびX^2が共同してメチリデン基（$=CH_2$）を形成	610304-70-6
2d	S	R	$C=CH_2$	X^1 およびX^2：それぞれH	302904-94-5
2e	R	R	CH_2	X^1 およびX^2が共同してメチリデン基（$=CH_2$）を形成	1251827-23-2

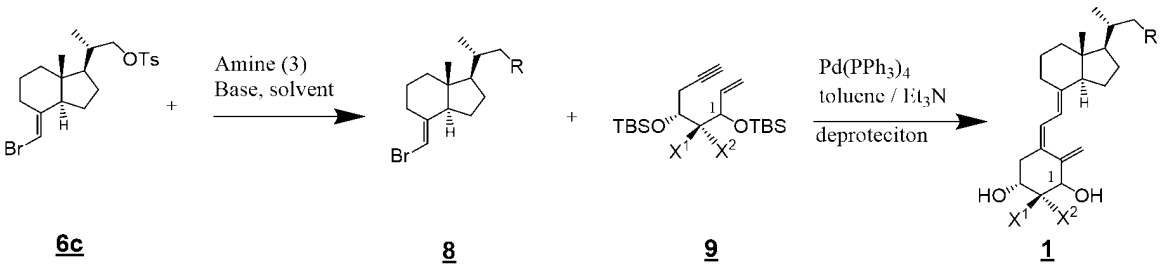
【００８８】
また上記式（２）において公知化合物でない場合には、以下のようにして合成することができる。
【００８９】
例えばX^1がメチル基、X^2が水素原子、X^3がＣ＝ＣＨ$_2$である場合には、下記スキーム３のようにして合成することができる。すなわち、Ｐｄ触媒存在下、公知化合物（６ｃ）（ＣＡＳ Ｒｅｇｉｓｔｒｙ Ｎｏ．１７３３８８－３９－１）と公知化合物（７ｂ）（ＣＡＳ Ｒｅｇｉｓｔｒｙ Ｎｏ．２０３１２６－９０－３）のカップリングにより、化合物（２ｇ）を合成することができる。化合物（２ｇ）は、スキーム１と同様にして環状アミン化合物（３）とのカップリング、脱保護により目的のビタミンＤ誘導体（１）を得ることができる。
【００９０】
［スキーム３］
【化１６】



6c　　7b　　2g

また上記式（１）で表されるビタミンＤ誘導体の異なる合成方法としては、公知化合物（６ｃ）と環状アミン化合物（３）を塩基存在下、カップリングして化合物（８）を合成し、Ｐｄ触媒存在下、化合物（９）とカップリングの後、脱保護反応を行うことで、上記式（１）で表されるビタミンＤ誘導体を取得することができる。
【００９１】
［スキーム４］

【化１７】



（ここで上記スキームのＲ、Ｘ^1、およびＸ^{2}は、上記式（１）中の定義と同一である。また化合物（１）、及び化合物（９）の１位における立体化学は（Ｒ）配置、または（Ｓ）配置のいずれかである）

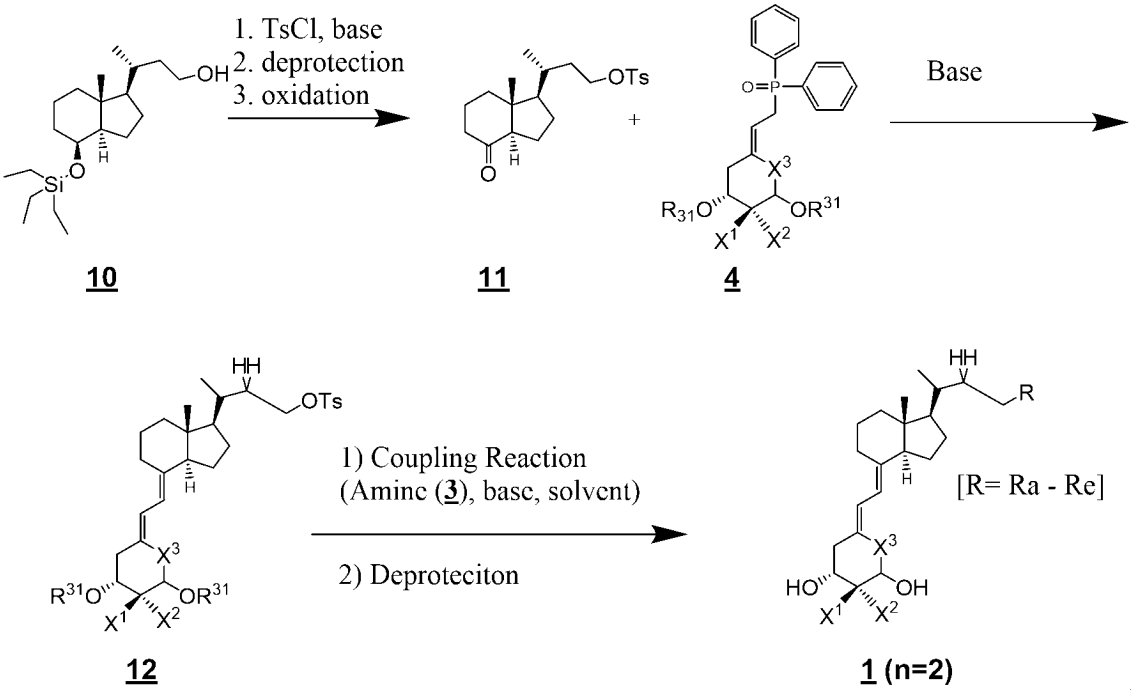
【００９２】

また上記式（１）においてｎ＝２である場合は、例えば下記スキーム５のようにして合成することができる。すなわち、公知化合物（１０）、（ＣＡＳ Ｒｅｇｉｓｔｒｙ No. ３００３４４－３９－２）の１級ヒドロキシ基をトシル化したのちに脱シリル化、酸化することで化合物（１１）を得る。化合物（１１）とスキーム２に記載の化合物（４）をカップリングし、化合物（１２）を取得する。化合物（１２）を用いて、スキーム１と同様にして環状アミン化合物（３）のカップリング反応と脱保護反応を行い、本発明のビタミンＤ誘導体（１）を取得することができる。

【００９３】

［スキーム５］

【化１８】



[ここで、上記スキームのＲ、Ｘ^1、Ｘ^2、およびＸ^{3}は、上記式（１）中の定義と同一であり、Ｒ^{30}とＲ^{31}はスキーム１の定義と同じである。また本スキームにおけるビタミンＤ誘導体（１）において、ｎ＝２である。]

【００９４】

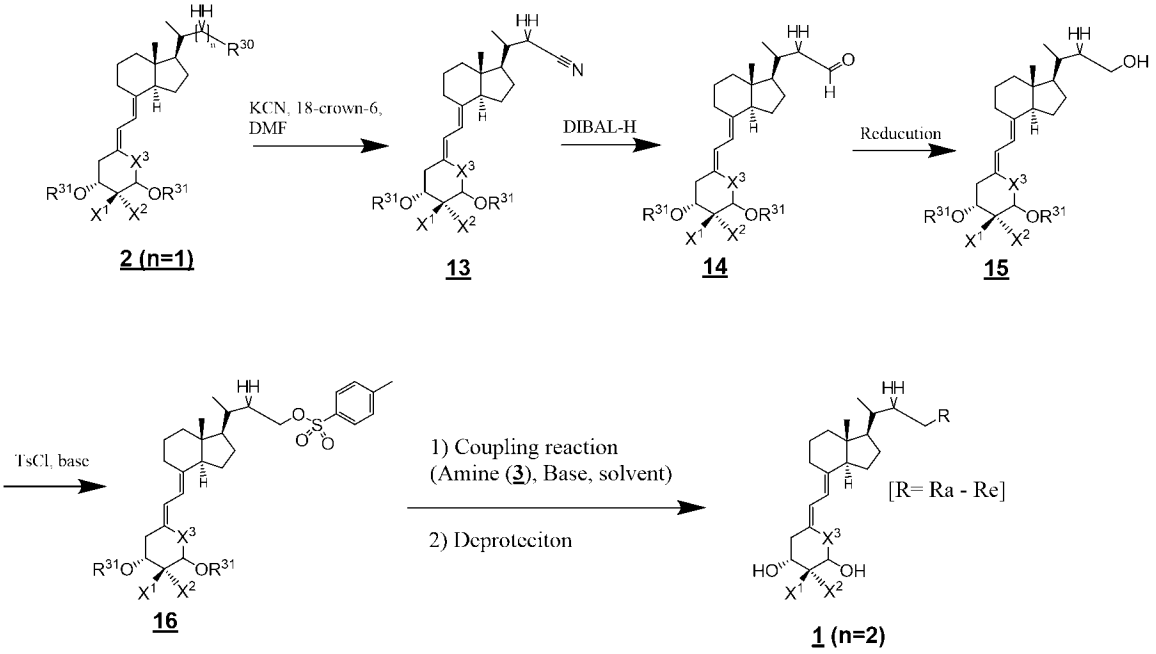
またスキーム１の化合物（２）（ｎ＝１）を用いて、下記スキーム６のようにして、（ｎ＝２）のビタミンＤ誘導体（１）を合成することができる。すなわち、化合物（２）をニトリル化して化合物（１３）を得、水素化ジイソブチルアルミニウム（ＤＩＢＡＬ－Ｈ）で処理することでアルデヒド体（１４）を得たのち、還元してアルコール体（１５）を

得る。化合物（１５）をトシル化してＯＴｓ体（１６）を得たのち、スキーム１と同様にして環状アミン化合物（３）とのカップリング反応を行い、脱保護することで目的の上記式（１）で表されるビタミンＤ誘導体を得ることができる。なお、スキーム６におけるシアノ化、ＤＩＢＡＬ還元、アルデヒドの還元の各反応は、一般的に用いられている条件で進行する。例えばシアノ化反応は、Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド中、１～３等量のＫＣＮと０．１～０．３等量の１８－ｃｒｏｗｎ－６と反応させることによりＣＮ化が進行する。反応温度としては８０℃から１００℃が好ましい。またＤＩＢＡＬ還元は、－７８℃～０℃下で、トルエン中、１～２等量のジイソブチルアルミニウムヒドリド（ＤＩＢＡＬ－Ｈ）を加えることで、０．５～２時間程度で反応が進行する。アルデヒドの還元は、１～３等量のテトラヒドロホウ酸ナトリウムで０℃～室温で１～3時間程度反応させることで、化合物（１６）を得ることができる。

【００９５】

［スキーム６］

【化１９】



[ここで、上記スキーム中のＲ、X^1、X^2、およびX^3は、上記式（１）中の定義と同一であり、R^{30}とR^{31}はスキーム１の定義と同じである。]

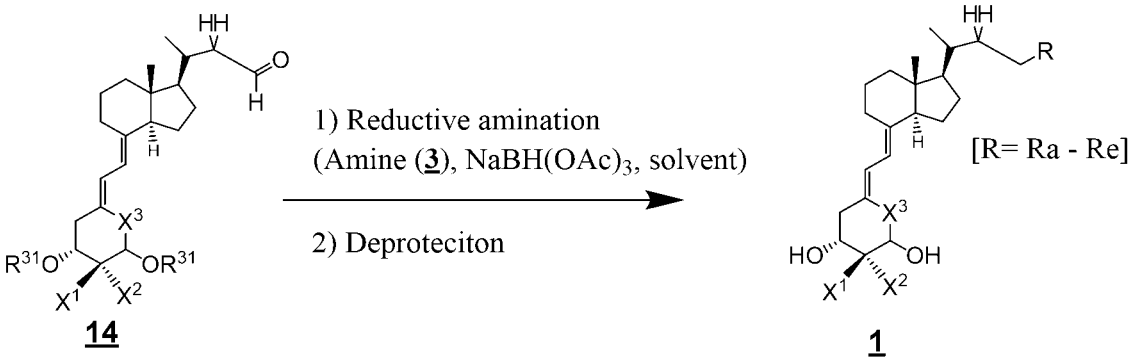
【００９６】

また、上記スキーム以外にも、下記スキーム７に示したように、アルデヒド体（１４）を用いて環状アミン化合物（３）との還元的アミノ化、続く脱保護によって上記式（１）で表されるビタミンＤ誘導体を合成することも可能である。

【００９７】

［スキーム７］

【化２０】



14　　1

[ここで、上記スキーム中のＲ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}は、上記式（１）中の定義と同一であり、Ｒ^{31}はスキーム１の定義と同じである。]

【００９８】

還元的アミノ化試薬としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム等が好ましい。溶媒は特に限定しないが、好ましい溶媒としてＴＨＦを挙げることができる。また環状アミン化合物（３）を溶媒として反応させることでも構わない。還元的アミノ化反応は、例えばテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）中、化合物（１４）に対して１～５等量のアミン化合物（３）と還元剤（１～３等量）を反応させることで反応が進行し、その後脱保護反応を行うことで化合物（１）を得ることができる。

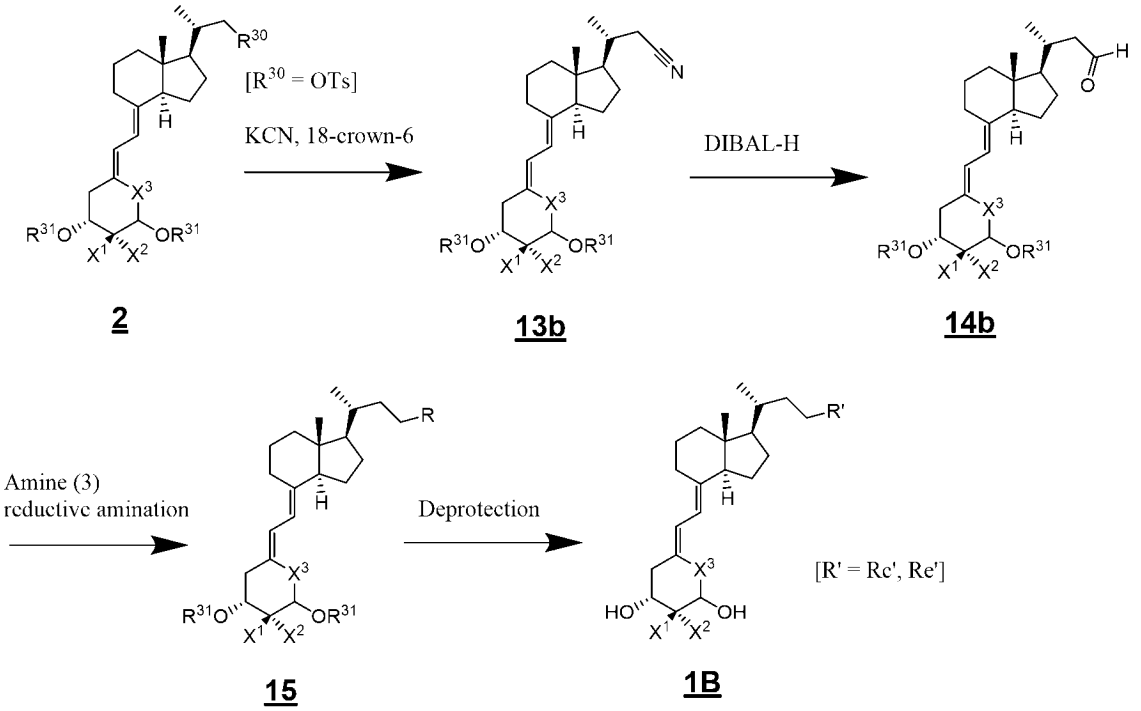
【００９９】

また、上記式（１Ｂ）のＲｃ’、Ｒｅ’についてｎ^{01}＝１、ｎ^{02}＝１である場合は、例えば下記スキーム８のようにして合成することができる。すなわち、化合物（２）（Ｒ^{30}＝ＯＴｓ）のトシル基をシアノ基に置換して化合物（１３ｂ）を得たのち、ＤＩＢＡＬ還元により化合物（１４ｂ）を得る。化合物（１４ｂ）とアミン（３）との還元的アミノ化反応により化合物（１５）を得たのち、脱保護することにより本発明のビタミンＤ誘導体（１Ｂ）（Ｒ’＝Ｒｃ’，Ｒｅ’）を取得することができる。なお、スキーム８におけるシアノ化、ＤＩＢＡＬ還元、還元的アミノ化の各反応は、スキーム６およびスキーム７に記載の条件と同一の条件で進行する。また還元的アミノ化反応については、スキーム７に記載の条件と同一の条件で進行する。

【０１００】

［スキーム８］

【化２１】



［ここで、上記スキームのＲ’、Ｘ1、Ｘ2、およびＸ3は、上記式（１）中の定義と同一であり、Ｒ31はスキーム１の定義と同じである。］

【０１０１】

本発明の式（１）で表されるビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物は、優れた中枢移行性を有し、さらにオリゴデンドロサイト前駆細胞または神経幹細胞のオリゴデンドロサイトへの優れた分化誘導促進作用を有する。その優れたオリゴデンドロサイト分化誘導促進作用から、本発明の式（１）で表されるビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物は、再髄鞘化促進剤として有用である。

【０１０２】

本発明の式（１）で表されるビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物は、再髄鞘化促進剤として臨床で応用可能な、多発性硬化症、視神経脊髄炎、進行性多層性白質脳症、多系統萎縮症、急性散在性脳脊髄炎、アトピー性脊髄炎、ＨＴＬＶ－１関連脊髄症、ＨＩＶ関連白質脳症、クラッベ病、パーキンソン病、統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害、自閉症スペクトラム障害、注意欠如多動性障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、薬物依存症による抑うつ、自閉症、アルツハイマー型認知症、および虚血性脳卒中などの、脱髄または髄鞘形成不全に関連する疾患の治療剤として使用することができる。

【０１０３】

本発明の式（１）で表されるビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物のうち、式（１Ｂ）および（１Ｂ－４）で表されるビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物は、ビタミンＤ受容体に対する活性が弱いにもかかわらずオリゴデンドロサイト前駆細胞（ＯＰＣ）分化誘導促進作用を示す。

【０１０４】

本発明のビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含有する治療剤は、通常製剤化に用いられる担体や基剤および賦形剤、その他添加剤を用いて医薬組成物に調製される。医薬組成物に用いられる担体、基剤および賦形剤としては、固体または液体のいずれでもよく、例えば、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ごま油、カカオバター、エチレングリコール、および中鎖脂肪酸トリグリセリド等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、ソフトカプセル剤、顆粒剤、散剤、および液

剤等による経口投与、あるいは静注、および筋注等の注射剤、坐剤、経皮、および経鼻等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

【０１０５】

本発明の治療剤における有効成分の治療有効量は、投与経路、患者の年齢、性別、疾患の程度によって異なるが、通常、０．１～１００００μｇ／日程度であり、投与回数は通常１～３回／日ないし１～３回／週であり、このような条件を満足するように製剤を調製するのが好ましい。ただし、投与量は種々の条件により変動するため、上記投与量よりも少ない量で十分な場合もあり、また上記の範囲を超える投与量が必要な場合もある。

【実施例】

【０１０６】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれによって限定されるものではない。

【０１０７】

本発明における略号は以下のとおりである。

Ｂｏｃ＝ｔ－ブトキシカルボニル

ＤＡＳＴ＝ジエチルアミノサルファトリフルオロリド

ＤＩＢＡＬ－Ｈ＝水素化ジイソブチルアルミニウム

ＤＭＦ＝Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＬＨＭＤＳ＝リチウムヘキサメチルジシラジド

ＭＢＰ＝ミエリンベーシックプロテイン（ミエリン塩基性蛋白）

ＭＳ４Ａ＝モレキュラーシーブ４Ａ

ＮＭＯ＝Ｎ－メチルモルホリンＮ－オキシド

ＮＭＰ＝Ｎ－メチル－２－ピロリドン

ＰＴＬＣ＝薄層クロマトグラフィー

ＴＢＡＦ＝テトラブチルアンモニウムフルオリド

ＴＢＳ＝ｔ－ブチルジメチルシリル基

ＴＥＳ＝トリエチルシリル基

ＴＥＳＣｌ＝クロロトリエチルシラン

ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン

ＴＰＡＰ＝テトラプロピルアンモニウムパールテネート

Ｔｓ＝ｐ－トルエンスルホニル

ＴｓＣｌ＝ｐ－トルエンスルホニルクロリド

【０１０８】

以下の実施例において、分取ＨＰＬＣで本発明の化合物を取得している場合、その分取条件は、下記のとおりである。

カラム：ワイエムシィ社製　ＹＭＣ－Ｐａｃｋ　ＯＤＳ　ＡＭ　内径３ｃｍ－３０ｃｍ

移動相Ａ液：５％アセトニトリル水（０．１％酢酸添加）

移動相Ｂ液：９５％アセトニトリル水（０．１％酢酸添加）

添加量：粗体を１．３ｍＬメタノールに溶解し、インジェクション

送液量：１２ｍＬ／分

ＵＶ：２６５ｎｍ

送液プログラム：

０～５分：５％Ｂ液／９５％Ａ液

５～４５分：４０分間で１００％Ｂ液までグラジエント

４５分～５０分：１００％Ｂ液

５０分～５５分：５分間で５％Ｂ液／９５％Ａ液までグラジエント

【０１０９】

また下記の実施例でＨＰＬＣ／ＭＳで分析を行っている場合、その分析条件は下記のとおりである。

カラム：フェノメネックス（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）社製　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　３μｍ

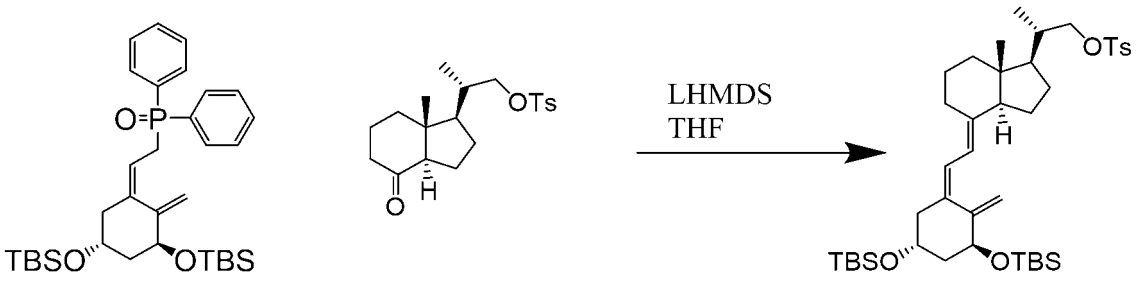
内径４．６ｍｍ－３０ｍｍ
移動相Ａ液：５％アセトニトリル水（０．１％トリフルオロ酢酸添加）
移動相Ｂ液：９５％アセトニトリル水（０．１％トリフルオロ酢酸添加）
送液量：１.２ｍＬ／分
ＵＶ：２５４ｎｍ
送液プログラム：
０～０．０１分：２％Ｂ液／９８％Ａ液
０．０１～０．３分：４０％Ｂ液／６０％Ａ液までグラジエント
０．３～２．３分：１００％Ｂ液までグラジエント
２．３分～４．２分：１００％Ｂ液
４．２分～４．３分：２％Ｂ液／９８％Ａ液までグラジエント
４．３分～５．２分：２％Ｂ液／９８％Ａ液
５．２分：分析終了

【０１１０】

［参考例１］

（2S）-2-（（1R,3aS,7aR,E）-4-（（Z）-2（（3S,5R）-3,5-ビス（（t-ブチルジメチルシリル）オキシ）-2-メチレンシクロヘキシリデン）エチリデン）-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル）プロピル 4-メチルベンゼンスルホネート（化合物（２ａ））の合成

【化２２】



4a　　5a　　2a

【０１１１】

アルゴン雰囲気下、（（Z）-2-（（3S,5R）-3,5-ビス（（t-ブチルジメチルシリル）オキシ）-2-メチレンシクロオキシリデン）エチル）ジフェニルホスフィンオキシド（化合物４ａ、CAS Registry No.81522-68-1）[7.42 g, 12.7 mmol]のＴＨＦ溶液[50 mL]にＬＨＭＤＳ[１M in toluene, 10 mL]を加えて－７８℃で1時間攪拌した。ここに（2S）-2-((1R,3aR,7aR)-7a-メチル-4-オキソオクタデヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロピル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物（５ａ）、CAS Registry No.342645-83-4）[3.6 g, 9.9 mmol]のＴＨＦ溶液[20 mL]を加えて、同じ温度でさらに1時間攪拌した。反応液を室温に昇温し、３０分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、ヘプタン／酢酸エチル（1／1）の混合溶媒で抽出した。有機層を水、続いて50%メタノール水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物（２ａ）[4.79 g, 6.57 mmol]を得た。（収率＝67%）

【０１１２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.22 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.99 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.38-4.16 (2H, m), 3.98 (1H, dd, J = 9.1, 3.2 Hz), 3.80 (1H, dd, J = 9.1, 6.4 Hz), 2.83 (1H, d, J = 12.3 Hz), 2.45 (3H, s), 2.42 (1H, d, J = 4.1 Hz), 2.22 (1H, dd, J = 13.0, 7.5 Hz), 1.97-1.57 (8H, m), 1.53-1.15 (9H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.87 (9H, s), 0.86 (9H, s), 0.49 (3H, s), 0.06 (9H, s),

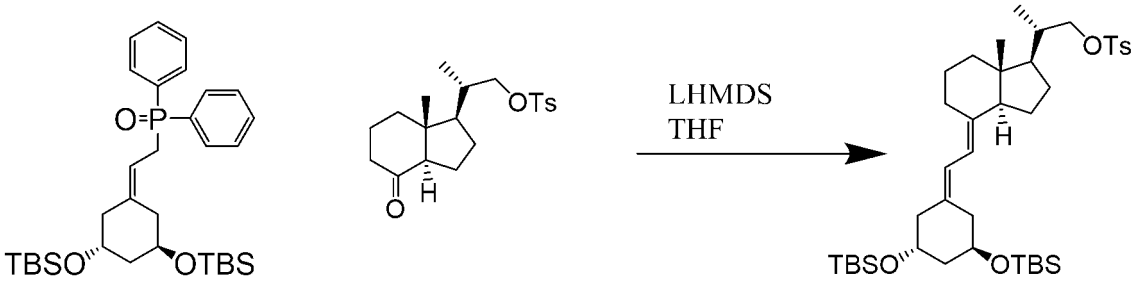
0.04 (3H, s).

【０１１３】

［参考例２］

（２Ｓ）-2-（（1R,3aS,7aR,E）-4-（2-（（3R,5R）-3,5-ビス（（t-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシリデン）エチリデン）-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル）プロピル 4-メチルベンゼンスルホネート（化合物２ｂ）の合成

【化２３】



4b　　5a　　2b

【０１１４】

アルゴン雰囲気下、(2-((3R,5R)-3,5-ビス((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシリデン)エチル)ジフェニルホスフィンオキシド（化合物４ｂ、CAS Registry No.139356-39-1）[8.55 g, 15.0 mmol]と（2S）-2-((1R,3aR,7aR)-7a-メチル-4-オキソオクタデヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロピル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物（５ａ）、CAS Registry No.342645-83-4）[5.06 g, 13.9 mmol]のＴＨＦ溶液[85 mL]に－７８℃で、ＬＨＭＤＳ[１Ｍトルエン溶液, 20 mL]を加えて－７８℃で２時間撹拌した。反応液を０℃に昇温し、1時間撹拌した。室温で反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、ヘプタン／酢酸エチル（1/1）混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にメタノールを加えると沈殿を形成した。懸濁液を2時間撹拌した。沈殿を回収し、乾燥して、化合物（２ｂ）[6.40 g, 8.92 mmol]を取得した。（収率=64%）

【０１１５】

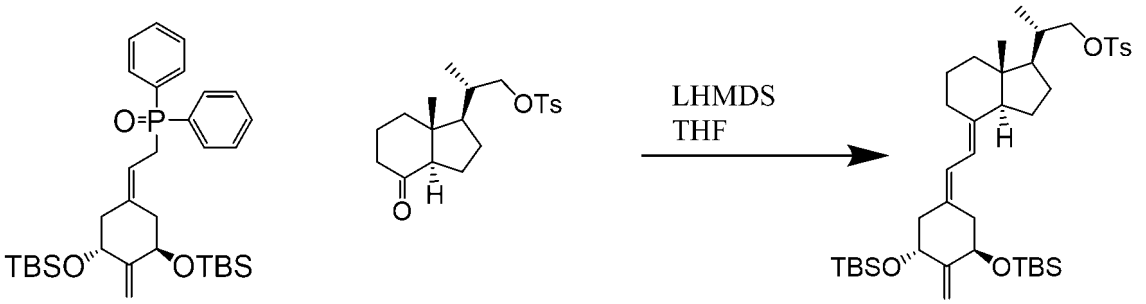
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.79 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.12-4.02 (2H, m), 3.98 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 9.1, 6.4 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 12.1, 3.9 Hz), 2.46 (3H, s), 2.36 (2H, dd, J = 13.0, 4.8 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 14.2, 2.7 Hz), 2.10 (1H, dd, J = 12.8, 8.2 Hz), 2.00-1.90 (2H, m), 1.80-1.60 (6H, m), 1.55-1.16 (6H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.87 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.50 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (6H, s).

【０１１６】

［参考例３］

（S）-2-（（1R,3aS,7aR,E）-4-(2-((3S,5R)-3,5-ビス（（t-ブチルジメチルシリル）オキシ）-4-メチレンシクロヘキシリデン）エチリデン）-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル）プロピル　4-メチルベンゼンスルホネート（化合物２ｃ）の合成

【化２４】



4c　　5a　　2c

【０１１７】

(2-((3R,5R)-3,5-ビス((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-メチルシクロヘキシリデン)エチル)ジフェニルホスフィンオキシド（化合物（４ｃ）、CAS Registry No.213250-64-7、2.50 g、4.29 mmol）と(2S)-2-((1R,3aR,7aR)-7a-メチル-4-オキソオクタデヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロピル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物（５ａ）、CAS Reg No.342645-83-4、2.35 g, 6.45 mmol）のＴＨＦ溶液[40 ｍＬ]にアルゴン雰囲気下、－７８℃で、ＬＨＭＤＳ[１MTHF溶液, 8.5 mL]を加えて－７８℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、クエンチした。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物（２ｃ）（1.70 g, 2.30 mmol）を得た。（収率＝54%）

【０１１８】

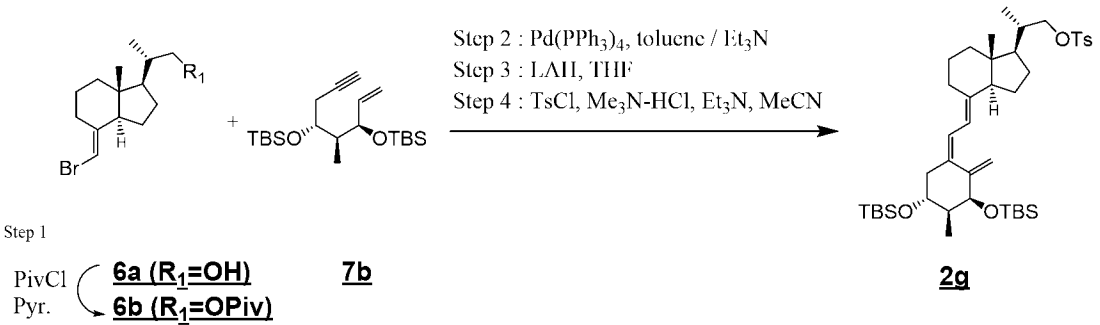
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.20 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.82 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.97 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.45-4.40 (2H, m), 3.99 (1H, dd, J = 9.3, 2.9 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 9.0, 6.6 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.54-2.42 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.32 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.17 (1H, dd, J = 12.7, 8.3 Hz), 2.02-1.90 (2H, m), 1.78-1.63 (4H, m), 1.55-1.15 (9H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.89 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.51 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.02 (3H, s).

【０１１９】

[参考例４]

（S）-2-（（1R,3aS,7aR,E）-4-（（Z）-2-（（3S,4s,5R）-3,5-ビス（(t-ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－メチル－２－メチレンシクロヘキシリデン）エチリデン）-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル）プロピル-4-メチルベンゼンスルホネート（化合物２ｇ）の合成

【化２５】



Step 1

PivCl
Pyr.

6a (R_1=OH)
6b (R_1=OPiv)

7b

2g

【０１２０】

工程１

(2S)-2-((1R,3aS,7aR,E）-4-（ブロモメチレン）-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデ

ン-1-イル）プロパン-1-オール（化合物（６ａ），CAS Registry No.218437-70-8）［345 mg, 1.20 mmol］のピリジン溶液［7 mL］に塩化ピバロイル［0.22 mL, 1.78 mmol］を０℃で加えて、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、飽和食塩水に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物６ｂ［415 mg, 1.12 mmol］を得た。（収率＝93%）

【０１２１】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.67 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 10.7, 3.0 Hz), 3.79 (1H, dd, J = 10.7, 7.3 Hz), 2.95-2.85 (1H, m), 2.02-1.59 (9H, m), 1.55-1.25 (7H, m), 1.21 (9H, s), 1.03 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.59 (3H, s).

【０１２２】

工程２

工程１で得た化合物６ｂ［415 mg, 1.12 mmol］と(5R,6S,7R)-2,2,3,3,6,9,9,10,10-ノナメチル-5-(プロピ-2-イン-1-イル)-7-ビニル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン（化合物（７ｂ），CAS Registry No.203126-90-3）［513 mg, 1.34 mmol］、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［134.4 mg, 0.116 mmol］を、トルエン［4 mL］とトリエチルアミン［4 mL］の混合溶液に加え、窒素雰囲気下、１００℃で３時間加熱撹拌した。室温に冷却後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、カップリング体を含む粗体0.82 gを取得した。

【０１２３】

工程３

工程2で得た粗体［0.82 g］のＴＨＦ溶液［20 mL］に０℃で水素化リチウムアルミニウム［LAH, 115 mg, 3.03 mmol］を０℃で加えて、室温で１時間撹拌した。反応混合物は０℃でメタノールによりクエンチし、５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液［6 mL］を加えて室温で３０分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水、飽和塩化アンモニウム水溶液の順で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、脱保護体を0.47g得た。

【０１２４】

工程４

工程３で得た脱保護体［0.47 g, 0.8 mmol］、トリメチルアミン塩酸塩［160 mg, 1.67 mmol］、トリエチルアミン［0.3 mL, 2 mmol］のアセトニトリル溶液［10 mL］にパラトルエンスルホニルクロリド［0.25 g, 1.3 mmol］を室温で加えて、室温で２時間撹拌した。反応混合物をメタノールでクエンチし、飽和食塩水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物２ｇ［0.43 g, 0.58 mmol］を取得した。

【０１２５】

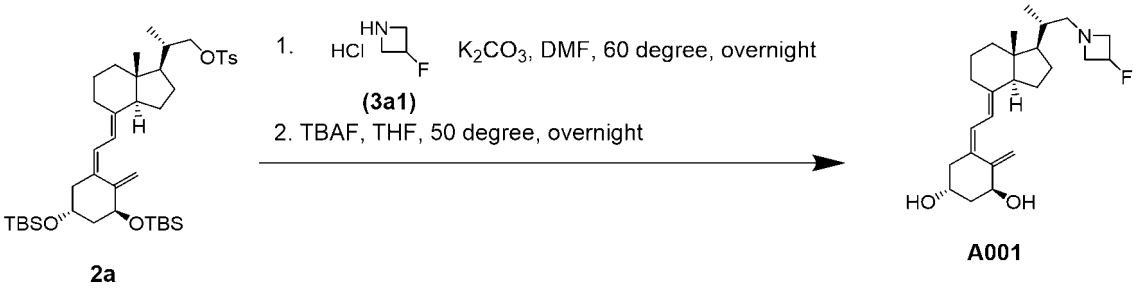
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.22 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.01 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.98 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 3.83-3.78 (2H, m), 2.82 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.51-2.45 (5H, m), 2.16 (1H, dd, J = 13.2, 8.3 Hz), 1.97-1.63 (11H, m), 1.53-1.04 (10H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.88 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.49 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.02 (3H, s).

【０１２６】

［実施例１］

（1R,3S,Z）-5-（2-（（1R,3aS,7aR,E）-1-（（R）-1-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）プロパン-2-イル）-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン）エチリデン）-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ００１の合成）

【化２６】



【０１２７】

工程１

参考例１に記載の化合物（２ａ）［90 mg, 0.123 mmol］、３－フルオロアゼチジン塩酸塩化合物（３ａ１）［50 mg, 0.448 mmol］、およびK_2CO_3［90 mg, 0.651 mmol］のＤＭＦ溶液[1 mL]を６０℃で一晩加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をＰＴＬＣで粗精製し、カップリング体[21.0 mg, 0.0332 mmol]を取得した。

【０１２８】

工程２

工程１で得たカップリング体［21.0 mg, 0.0332 mmol］のＴＨＦ溶液［1 mL］にＴＢＡＦ［1M THF溶液，0.3 mL, 0.3 mmol］を加えて、50℃で終夜加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ａ００１［5.8 mg, 0.014 mmol］を得た。

【０１２９】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.2, 1.2 Hz), 5.26-5.03 (1H, m), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 3.90-3.80 (2H, m), 3.54-3.40 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.2, 3.9 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 12.2, 2.9 Hz), 2.53-2.46 (2H, m), 2.25 (1H, dd, J = 13.4, 6.6 Hz), 2.05-1.97 (3H, m), 1.92-1.28 (14H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.59 (3H, s).

LC-MS：Exact Mass = 403.29 ($C_{25}H_{38}FNO_2$) Obs. mass = 404.45 (M+H)，

【０１３０】

以下の実施例では、実施例１に記載の化合物Ａ００１の合成法と同様にして各化合物を合成した。各実施例においては、原料と使用するアミン化合物のみを記載する。塩基については、実施例１と同様に炭酸カリウムを使用し、その等量は、実施例１の条件に準じて使用する原料にあわせて適宜変更している。

【０１３１】

［実施例２］

（1R,3R）-5-（2-（（1R,3aS,7aR,E）－1-（（S）-1-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）プロパン-2-イル）-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン）エチリデン）-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ００２）の合成

【０１３２】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－フルオロアゼチジン塩酸塩［30 mg, 0.269 mmol］を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ００２［9.0 mg, 0.022 mmol］を取得した。

【０１３３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.30-5.08 (1H, m), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.96-3.87 (2H, m),

3.61-3.48 (2H, m), 2.87-2.46 (5H, m), 2.31-2.25 (2H, m), 2.10-2.00 (2H, m), 1.70-1.28 (9H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 403.29 ($C_{25}H_{38}FNO_2$) Obs. mass = 404.45 (M+H)，

【０１３４】

［実施例３］

（1R,3R,Z）-5-（2-（（1R,3aS,7aR,E）-1-（（S）-1-（3-（ジフルオロメチル）アゼチジン-1-イル）プロパン-2-イル）-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン）エチリデン）-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ００３）の合成

【０１３５】

化合物（２ａ）［90 mg, 0.123 mmol］と３－（ジフルオロメチル）アゼチジン塩酸塩［50 mg, 0.448 mmol］を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ００３［8.7 mg, 0.022 mmol］を取得した。

【０１３６】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.22-5.93 (2H, m), 5.28 (1H, dd, J = 2.2, 1.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 3.85-3.60 (4H, m), 3.20-3.08 (1H, m), 2.86 (2H, dt, J = 12.2, 3.0 Hz), 2.60-2.48 (2H, m), 2.25 (1H, dd, J = 13.4, 6.6 Hz), 2.05-2.00 (3H, m), 1.93-1.27 (13H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.60 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 435.29 (C26H39F2NO2) Obs. mass = 436.45 (M+H)，

【０１３７】

［実施例４］

（1R，3R）-5-（2-（（1R,3aS,7aR,E）－１－（（R）-1-（3-（ジフルオロメチル）アゼチジン-1-イル）プロパン-2-イル）-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン）エチリデン）-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ００４）の合成

【０１３８】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（ジフルオロメチル）アゼチジン塩酸塩[30 mg, 0.269 mmol］を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ００４[7.8 mg, 0.018 mmol］を取得した。

【０１３９】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.08 (1H, td, J = 56.5, 4.6 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.7 Hz), 5.05 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.80 (2H, q, J = 8.0 Hz), 3.66-3.61 (2H, m), 3.16-3.05 (1H, m), 2.86 (2H, dd, J = 12.2, 2.4 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 12.2, 10.2 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.31-2.25 (2H, m), 2.10-2.00 (3H, m), 1.70-1.31 (10H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 435.29 (C26H39F2NO2) Obs. mass = 436.45 (M+H)，

【０１４０】

［実施例５］

(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ００５）の合成

化合物（２ｇ）[50 mg, 0.067 mmol]と３－（ジフルオロメチル）アゼチジン塩酸塩[30 mg, 0.269 mmol］を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ００５[4.5 mg, 0.010 mmol］を取得した。

【０１４１】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.23-5.90 (2H, m), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.78-3.68 (3H, m), 3.57 (2H, dd, J = 15.6, 6.8 Hz), 3.13-3.02 (1H, m), 2.88-2.78 (2H, m), 2.62-2.48 (2H, m), 2.17 (1H, dd, J = 13.2, 8.3 Hz), 2.02 (2H, dd, J = 12.4, 4.6 Hz), 1.91-1.26 (12H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.58 (3H, s).

Exact Mass = 435.29 (C27H41F2NO2) Obs. mass = 436.45 (M+H)

【０１４２】

［実施例６］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ００６）の合成

化合物（２ａ）[90 mg, 0.123 mmol]と３－（１，１－ジフルオロエチル）アゼチジン塩酸塩[60 mg, 0.381 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ００６[6.8 mg, 0.015 mmol]を取得した。

【０１４３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.2, 1.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.08 (1H, m), 3.95-3.85 (2H, m), 3.68 (2H, q, J = 8.5 Hz), 3.29-3.10 (2H, m), 2.88 (2H, td, J = 12.0, 3.3 Hz), 2.61 (1H, dd, J = 12.2, 10.2 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.7, 3.4 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 13.4, 6.6 Hz), 2.08-1.95 (4H, m), 1.93-1.26 (18H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 449.31 (C27H41F2NO2) Obs. mass = 450.50 (M+H)

【０１４４】

［実施例７］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ００７）の合成

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（１，１－ジフルオロエチル）アゼチジン塩酸塩[30 mg, 0.19 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ００７[7.6 mg, 0.017 mmol]を取得した。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, dd, J = 7.0, 2.0 Hz), 4.43-4.34 (2H, m), 3.97-3.88 (2H, m), 3.75-3.65 (2H, m), 3.26-3.15 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J = 12.4, 2.7 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.69-2.60 (2H, m), 2.48 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.32-2.25 (2H, m), 2.11-2.00 (3H, m), 1.68-1.52 (9H, m), 1.42-1.30 (3H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.61 (3H, s).

Exact Mass = 449.31 (C27H41F2NO2) Obs. mass = 450.45 (M+H)

【０１４５】

［実施例８］

(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ００８）の合成

【０１４６】

化合物（２ｇ）[50 mg, 0.067 mmol]と３－（１，１－ジフルオロエチル）アゼチジン塩酸塩[60 mg, 0.38 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ００８[4.7 mg, 0.010 mmol]を取得した。

【０１４７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.92-3.83 (2H, m), 3.75-3.61 (3H, m), 3.27-3.12 (1H, m), 2.87 (2H, dd, J = 11.0, 3.7 Hz), 2.63-2.55 (2H, m), 2.20-2.00 (3H, m), 1.92-1.27 (15H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 463.32 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.50 (M+H)

【０１４８】

［実施例９］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ００９）

化合物（２ａ）[90 mg, 0.123 mmol]と３－（トリフルオロメチル）－３－アゼチジノール塩酸塩[44 mg, 0.247 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ００９[7.5 mg, 0.016 mmol]を取得した。

【０１４９】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.29 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.16-4.10 (1H, m), 3.62 (2H, dd, J = 9.3, 2.9 Hz), 3.25 (2H, t, J = 8.8 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 11.5, 4.1 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 12.0, 3.2 Hz), 2.52 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.34-2.24 (2H, m), 2.06-2.04 (1H, m), 2.03-2.00 (3H, m), 1.93-1.20 (14H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 469.28 (C26H38F3NO3) Obs. mass = 470.60 (M+H)

【０１５０】

[実施例１０]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０１０）の合成

【０１５１】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－（トリフルオロメチル）－３－アゼチジノール塩酸塩[37 mg, 0.208 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０１０[8.4 mg, 0.018 mmol]を取得した。

【０１５２】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.07-3.95 (2H, m), 3.62 (2H, dd, J = 9.3, 2.9 Hz), 3.25 (2H, t, J = 9.0 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 12.7, 3.9 Hz), 2.62-2.57 (2H, m), 2.41 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.32 (1H, dd, J = 11.7, 9.8 Hz), 2.25-2.11 (2H, m), 2.05-2.00 (2H, m), 1.95-1.26 (13H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 457.28 (C25H38F3NO3) Obs. mass = 458.65 (M+H)

【０１５３】

[実施例１１]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０１１）の合成

【０１５４】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（トリフルオロメチル）－３－アゼチジノール塩酸塩[40.2 mg, 0.226 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０１１[11.0 mg, 0.023 mmol]を取得した。

Exact Mass = 469.28 (C26H38F3NO3) Obs. mass = 470.35 (M+H)

【０１５５】

[実施例１２]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-メトキシ-3-トリフルオロメチルアゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０１２）の合成

【０１５６】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－メトキシ－３－（トリフルオロメチル）－アゼチジン塩酸塩[30 mg, 0.157 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０１２[3.0 mg, 0.006 mmol]を取得した。

【０１５７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.05-3.96 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.45 (3H, dd, J = 8.0, 3.0 Hz), 3.35 (4H, t, J = 12.1 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 11.7, 3.9 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.52 (1H, dd, J = 11.9, 3.2 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.30-2.13 (3H, m), 2.04-1.28 (17H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 471.30 (C26H40F3NO3) Obs. mass = 472.35 (M+H)

【０１５８】

[実施例１３]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-(3-トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０１３）の合成

【０１５９】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－（トリフルオロメトキシ）－アゼチジン塩酸塩[50 mg, 0.169 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０１３[1.5 mg, 0.003 mmol]を取得した。

Exact Mass = 457.28 (C25H38F3NO3) Obs. mass = 458.25 (M+H)

【０１６０】

[実施例１４]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０１４）の合成

【０１６１】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－アゼチジン塩酸塩[30 mg, 0.193 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０１４[7.4 mg, 0.016 mmol]を取得した。

【０１６２】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.19 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.87 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.26-4.20 (1H, m), 4.05-3.93 (2H, m), 3.88 (2H, q, J = 9.0 Hz), 3.61 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.99 (1H, t, J = 6.9 Hz), 2.93 (1H, t, J = 6.9 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 11.9, 4.1 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.47 (1H, dd, J = 11.7, 3.0 Hz), 2.39 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.27 (1H, dd, J = 11.9, 9.6 Hz), 2.21-2.11 (2H, m), 2.02-1.25 (15H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.56 (3H, s).
Exact Mass = 471.30 (C26H40F3NO3) Obs. mass = 472.25 (M+H)

【０１６３】

[実施例１５]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０１５）の合成

【０１６４】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－（２，２－ジフルオロエトキシ）－アゼチジン塩酸塩[35 mg, 0.202 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０１５[12.8 mg, 0.028 mmol]を取得した。

【０１６５】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.16 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.85 (1H, tt, J = 3.5, 55.0 Hz), 5.84 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.17-4.11 (1H, m), 4.02-3.90 (2H, m), 3.63-3.52 (4H, m), 2.92 (2H, dt, J = 22.9, 6.8 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.54 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.44 (1H, dd, J = 12.2, 2.9 Hz), 2.36 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.26-2.09 (3H, m), 1.99-1.24 (15H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.53 (3H, s).
Exact Mass = 453.31 (C26H41F2NO3) Obs. mass = 454.25 (M+H)

【０１６６】
［実施例１６］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０１６）の合成
【０１６７】
化合物（２ｃ）[100 mg, 0.137 mmol]と３－（２，２－ジフルオロエトキシ）－アゼチジン塩酸塩[70 mg, 0.403 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０１６[20.6 mg, 0.044 mmol]を取得した。
【０１６８】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.24 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.03-5.74 (2H, m), 5.03 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.43-4.30 (2H, m), 4.20-4.14 (1H, m), 3.68-3.55 (4H, m), 2.97 (1H, t, J = 6.9 Hz), 2.92 (1H, t, J = 6.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 11.9, 3.7 Hz), 2.65 (1H, dd, J = 13.3, 4.6 Hz), 2.49-2.42 (2H, m), 2.30-2.20 (3H, m), 2.03-1.87 (3H, m), 1.68-1.44 (6H, m), 1.40-1.25 (3H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.57 (3H, s).
Exact Mass = 453.31 (C27H41F2NO3) Obs. mass = 454.25 (M+H)
【０１６９】
［実施例１７］
(1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０１７）の合成
【０１７０】
化合物（２ａ）[100 mg, 0.137 mmol]と３－（２，２－ジフルオロエトキシ）－アゼチジン塩酸塩[70 mg, 0.403 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０１７[24.6 mg, 0.053 mmol]を取得した。
【０１７１】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.04 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.85 (1H, tt, J = 55.4, 3.8 Hz), 5.24 (1H, d, J = 1.0 Hz), 4.85 (1H, s), 4.30 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.18-4.03 (2H, m), 3.63-3.50 (4H, m), 2.97-2.80 (3H, m), 2.49-2.41 (2H, m), 2.25-2.18 (2H, m), 1.96-1.20 (17H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.53 (3H, s).
Exact Mass = 465.31 (C27H41F2NO3) Obs. mass = 466.30 (M+H)
【０１７２】
［実施例１８］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０１８）の合成
【０１７３】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（ジフルオロメトキシ）－アゼチジン塩酸塩[33 mg, 0.207 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０１８[15 mg, 0.033 mmol]を取得した。
【０１７４】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.43 (1H, t, J = 75.0 Hz), 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.06 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.89-4.82 (1H, m), 4.40 (2H, ddd, J = 13.7, 7.1, 4.6 Hz), 3.98 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.50 (2H, ddd, J = 18.8, 9.5, 6.1 Hz), 2.88-2.84 (1H, m), 2.80 (1H, dd, J = 12.2, 2.9 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 12.0, 10.0 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.32-2.26 (2H, m), 2.09-2.00 (2H, m), 1.95-1.90 (1H, m), 1.71-1.49 (6H, m), 1.42-1.30 (3H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).

Exact Mass = 451.30 (C26H39F2NO3) Obs. mass = 452.40 (M+H)

【０１７５】

[実施例１９]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０１９）の合成

【０１７６】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（２，２－ジフルオロエチル）－アゼチジン塩酸塩[35 mg, 0.222 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０１９[10.1 mg, 0.0225 mmol]を取得した。

Exact Mass = 449.31 (C27H41F2NO2) Obs. mass = 450.25 (M+H)

【０１７７】

[実施例２０]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０２０）の合成

【０１７８】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－（ジフルオロメトキシ）－アゼチジン塩酸塩[30 mg, 0.244 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０２０[10.0 mg, 0.023 mmol]を取得した。

【０１７９】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.36 (1H, t, J = 75.0 Hz), 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.74-4.68 (1H, m), 4.08-3.95 (2H, m), 3.65 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.09 (1H, t, J = 6.8 Hz), 3.03 (1H, t, J = 6.8 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 12.4, 3.7 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.7, 3.9 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 11.7, 2.9 Hz), 2.41 (1H, t, J = 6.6 Hz), 2.29 (1H, dd, J = 11.7, 9.3 Hz), 2.23-1.27 (18H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.58 (3H, s).

Exact Mass = 439.29 (C25H39F2NO3) Obs. mass = 440.20 (M+H)

【０１８０】

[実施例２１]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０２１）の合成

【０１８１】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－（２，２－ジフルオロエチル）－アゼチジン塩酸塩[35 mg, 0.222 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０２１[12.2 mg, 0.028 mmol]を取得した。

【０１８２】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.00-5.69 (2H, m), 4.06-3.95 (2H, m), 3.52 (2H, dd, J = 17.2, 7.5 Hz), 2.93-2.78 (3H, m), 2.73-2.65 (1H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 11.9, 2.7 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.25-1.97 (7H, m), 1.95-1.72 (3H, m), 1.68-1.44 (6H, m), 1.38-1.23 (3H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.58 (3H, s).

Exact Mass = 437.31 (C26H41F2NO2) Obs. mass = 438.35 (M+H)

【０１８３】

[実施例２２]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００１）の合成

【０１８４】

化合物（２ａ）[90 mg, 0.123 mmol]と３－（Ｓ）－メチルピロリジン塩酸塩[40 mg, 0.331 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ００１[17.5 mg, 0.042 mmol]を取得した。

【０１８５】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.34 (1H, dd, J = 6.3, 5.4 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 3.55 (1H, dd, J = 11.0, 7.6 Hz), 3.42-3.35 (2H, m), 3.09 (1H, dd, J = 12.7, 2.9 Hz), 2.99 (1H, t, J = 12.0 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.78 (1H, t, J = 10.0 Hz), 2.53-2.44 (2H, m), 2.30-2.16 (2H, m), 2.07-1.96 (4H, m), 1.90-1.30 (15H, m), 1.14 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.13 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).

Exact Mass = 413.31 (C27H43NO2) Obs. mass = 414.45 (M+H)

【０１８６】

[実施例２３]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-２-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００２）の合成

【０１８７】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（Ｓ）－メチルピロリジン塩酸塩[20 mg, 0.235 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ００２[13.7 mg, 0.033 mmol]を取得した。

【０１８８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.44-4.35 (2H, m), 3.55 (1H, dd, J = 10.7, 7.8 Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 3.10 (1H, dd, J = 12.7, 2.9 Hz), 2.99 (1H, t, J = 12.0 Hz), 2.89-2.75 (2H, m), 2.66 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.52-2.41 (2H, m), 2.32-2.17 (3H, m), 2.10-1.95 (3H, m), 1.89-1.34 (11H, m), 1.14 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.13 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.64 (3H, s).

Exact Mass = 413.33 (C27H43NO2) Obs. mass = 414.45 (M+H)

【０１８９】

[実施例２４]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-２-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００３）の合成

【０１９０】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（Ｒ）－メチルピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.247 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ００３[5.7 mg, 0.014 mmol]を取得した。

Exact Mass = 413.33 (C27H43NO2) Obs. mass = 414.25 (M+H)

【０１９１】

[実施例２５]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００４）の合成

【０１９２】

化合物（２ｂ）[55.3 mg, 0.077 mmol]と３－（Ｒ）－メチルピロリジン塩酸塩[28.3 mg, 0.233 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ００４[15.3 mg, 0.038 mmol]を取得した。

【０１９３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.89 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.06

-3.95 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.74-2.50 (5H, m), 2.46-2.12 (7H, m), 2.07-1.47 (17H, m), 1.35 (2H, ddd, J = 23.4, 10.7, 2.9 Hz), 1.26 (1H, dd, J = 18.5, 9.3 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 401.33（C26H43NO2）Obs. mass = 402.25 (M+H)

【０１９４】

［実施例２６］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-エチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-２-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００５）の合成

【０１９５】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（Ｓ）－エチルピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.221 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ００５[7.0 mg, 0.016 mmol]を取得した。

Exact Mass = 427.35（C28H45NO2）Obs. mass = 428.25 (M+H)

【０１９６】

［実施例２７］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((Ｒ)-3-エチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-２-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００６）の合成

【０１９７】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（Ｒ）－エチルピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.221 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ００６[5.0 mg, 0.011 mmol]を取得した。

【０１９８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.41 (1H, dd, J = 6.4, 4.6 Hz), 4.37 (1H, dd, J = 7.8, 4.6 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 11.9, 4.1 Hz), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.7, 4.6 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.5, 3.9 Hz), 2.38-2.22 (5H, m), 2.12-1.92 (6H, m), 1.70-1.22 (12H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 427.35（C28H45NO2）Obs. mass = 428.25 (M+H)

【０１９９】

［実施例２８］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((Ｓ)-3-エチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００７）の合成

【０２００】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－（Ｓ）－エチルピロリジン塩酸塩[37 mg, 0.273 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ００７[9.4 mg, 0.023 mmol]を取得した。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.08-3.95 (2H, m), 2.85-2.71 (3H, m), 2.59 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.42-2.28 (4H, m), 2.23-1.51 (16H, m), 1.45-1.23 (6H, m), 1.05 (3H, d, J = 5.9 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.60 (3H, s).

【０２０１】

［実施例２９］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-エチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００８）の合成

【０２０２】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－（Ｒ）－エチルピロリジン塩酸塩[39 mg, 0.288 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ００８[8.6 mg, 0.021 mmol]を取得した。

【０２０３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.07-3.95 (2H, m), 2.93 (1H, t, J = 8.0 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 11.9, 3.7 Hz), 2.68 (1H, t, J = 7.5 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.5, 3.7 Hz), 2.48-2.13 (6H, m), 2.10-1.20 (20H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.60 (3H, s).

【０２０４】

[実施例３０]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０１２）の合成

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－（Ｓ）－フルオロピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.239 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０１２[8.9 mg, 0.022 mmol]を取得した。

【０２０５】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.20 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.87 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.19-5.02 (1H, m), 4.05-3.93 (2H, m), 2.84-2.65 (4H, m), 2.59-2.54 (1H, m), 2.39 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 1.04 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.93 (1H, t, J = 7.3 Hz), 0.58 (3H, s).

Exact Mass = 405.30 (C25H40FNO2) Obs. mass = 406.30 (M+H)

【０２０６】

[実施例３１]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０１３）の合成

【０２０７】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－（Ｒ）－フルオロピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.239 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０１３[8.4 mg, 0.021 mmol]を取得した。

【０２０８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.20 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.87 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.20-5.03 (1H, m), 4.04-3.93 (2H, m), 2.92-1.47 (25H, m), 1.38-1.23 (4H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.58 (3H, s).

Exact Mass = 405.30 (C25H40FNO2) Obs. mass = 406.30 (M+H)

【０２０９】

[実施例３２]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２０）の合成

化合物（２ａ）[90 mg, 0.123 mmol]と３－（Ｓ）－（ジフルオロメチル）ピロリジン塩酸塩[60 mg, 0.381 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０２０[22.8 mg, 0.051 mmol]を取得した。

【０２１０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.89 (1H, td, J = 56.7, 4.7 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 3.21 (1H, dd, J = 10.5, 8.5 Hz), 3.00-2.00 (14H, m), 1.90-1.27 (13H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.62 (3H, s).

Exact Mass = 449.31 (C27H41F2NO2) Obs. mass = 450.30 (M+H)

【０２１１】
［実施例３３］
(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２１）の合成
【０２１２】
化合物（２ｇ）[50 mg, 0.067 mmol]と３－（S）－（ジフルオロメチル）ピロリジン塩酸塩[35 mg, 0.222 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０２１[3.8 mg, 0.008 mmol]を取得した。
【０２１３】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.81 (1H, td, J = 57.0, 5.7 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.88 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.2, 4.2 Hz), 2.98-2.83 (2H, m), 2.76-2.52 (5H, m), 2.44 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.17 (1H, dd, J = 13.2, 8.3 Hz), 2.07-1.93 (3H, m), 1.84-1.24 (11H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 463.32 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.35 (M+H)
【０２１４】
［実施例３４］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２２）の合成
【０２１５】
化合物（２ｂ）[55 mg, 0.077 mmol]と３－（S）－（ジフルオロメチル）ピロリジン塩酸塩[25 mg, 0.208 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０２２[10.5 mg, 0.024 mmol]を取得した。
【０２１６】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.89 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.78 (1H, td, J = 57.0, 6.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.82 (2H, dd, J = 18.8, 10.0 Hz), 2.66-2.50 (4H, m), 2.44-1.92 (11H, m), 1.86-1.23 (13H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 437.31 (C26H41F2NO2) Obs. mass = 438.35 (M+H)
【０２１７】
［実施例３５］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２３）の合成
【０２１８】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（S）－（ジフルオロメチル）ピロリジン塩酸塩[33 mg, 0.209 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０２３[9.0 mg, 0.020 mmol]を取得した。
【０２１９】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.05-5.76 (2H, m), 5.05 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.25 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.91-2.72 (5H, m), 2.66 (1H, dd, J = 13.7, 4.4 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.32-1.96 (7H, m), 1.93-1.29 (10H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).
Exact Mass = 449.31 (C27H41F2NO2) Obs. mass = 450.30 (M+H)
【０２２０】
［実施例３６］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２４）の合成

【０２２１】

化合物（２ａ）[90 mg, 0.123 mmol]と３－（R）－（ジフルオロメチル）ピロリジン塩酸塩[45 mg, 0.372 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０２４[7.2 mg, 0.016 mmol]を取得した。

【０２２２】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.75 (1H, td, J = 57.0, 5.0 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 2.4, 1.0 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.61-1.19 (27H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 449.31 (C27H41F2NO2) Obs. mass = 450.45 (M+H)

【０２２３】

[実施例３７]

(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００２５）の合成

【０２２４】

化合物（２ｇ）[50 mg, 0.067 mmol]と３－（R）－（ジフルオロメチル）ピロリジン塩酸塩[25 mg, 0.206 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０２５[7.0 mg, 0.015 mmol]を取得した。

【０２２５】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.75 (1H, td, J = 57.3, 5.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.89 (1H, s), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.1, 4.4 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 11.0, 4.0 Hz), 2.63-1.24 (29H, m), 1.04 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 463.32 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.35 (M+H)

【０２２６】

[実施例３８]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２６）の合成

【０２２７】

化合物（２ｂ）[55 mg, 0.077 mmol]と３－（R）－（ジフルオロメチル）ピロリジン塩酸塩[27 mg, 0.226 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０２６[7.2 mg, 0.016 mmol]を取得した。

【０２２８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.89 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.76 (1H, td, J = 57.0, 5.0 Hz), 4.06-3.96 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J = 12.0, 3.8 Hz), 2.65-2.52 (5H, m), 2.47-1.49 (21H, m), 1.40-1.22 (4H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 437.31 (C26H41F2NO2) Obs. mass = 438.3 (M+H)

【０２２９】

[実施例３９]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２７）の合成

【０２３０】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（R）－（ジフルオロメチル）ピロリジン

塩酸塩[25 mg, 0.206 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０２７[11.0 mg, 0.025 mmol]を取得した。

【０２３１】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.77 (1H, td, J = 57.0, 5.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.43-4.34 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 12.2, 3.9 Hz), 2.71-2.25 (11H, m), 2.07-1.92 (4H, m), 1.83-1.24 (10H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).

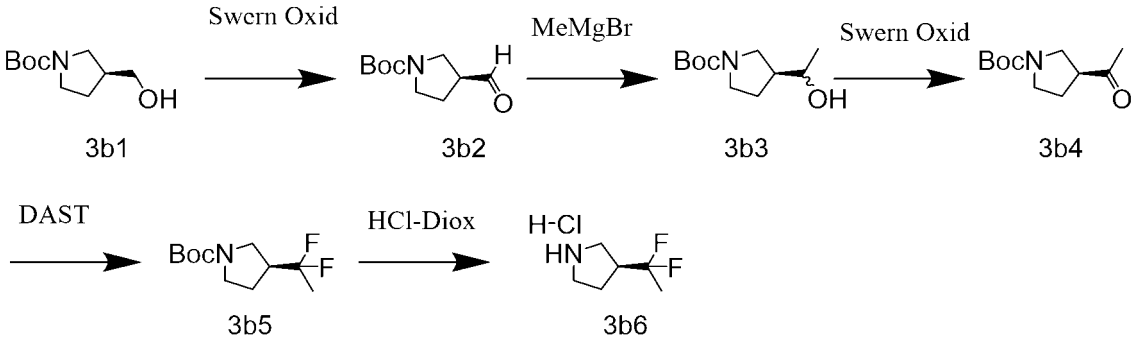
Exact Mass = 449.31 (C27H41F2NO2) Obs. mass = 450.45 (M+H)

【０２３２】

［参考例５］

３－（Ｓ）－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ６）の合成

【化２７】



【０２３３】

工程１

－７８℃に冷却下、塩化オキサリル[2.45 mL, 28.6 mmol]のジクロロメタン溶液[25 mL]にジメチルスルホキシド[4.1 mL, 58 mmol]のジクロロメタン溶液[10 mL]を加えて、混合物を同じ温度で１０分間撹拌した。この混合物にｔ－ブチル（Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート[3.84 g, 19.1 mmol]のジクロロメタン溶液[15 mL]を加えた。この混合物を－７８℃で４５分間撹拌した。トリエチルアミン[15 mL, 92 mmol]を加えて、同じ温度でさらに３０分間撹拌した。反応混合物を０℃に昇温し、同じ温度で３０分間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル（Ｓ）－３－ホルミルピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ２）[3.78 g, 19.0 mmol]を得た。（収率=99%）

【０２３４】

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:9.69 (1H, J = 1.5 Hz), 3.72-3.65 (1H, m), 3.53-3.35 (3H, m), 3.03 (1H, s), 2.25-2.05 (2H, m), 1.46 (9H, s).

【０２３５】

工程２

－７８℃、窒素雰囲気下、ｔ－ブチル（Ｓ）－３－ホルミルピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ２）[2.00 g, 10 mmol]のTHF溶液[40 mL]にメチルマグネシウムブロミド[1M in THF, 15.1 mL, 15.1 mmol]を加え、反応液を同じ温度で１時間撹拌した。反応混合物を０℃に昇温し、さらに１時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル（Ｓ）－３－（１－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ３）[1.60 g, 7.41 mmol]を得た。（収率＝74%）

【０２３６】

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.70-2.90 (5H, m), 2.15-2.03 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.30-1.21 (4H, m).

【０２３７】

工程３

－７８℃に冷却下、塩化オキサリル[1 mL, 11.7 mmol]のジクロロメタン溶液[10 mL]にジメチルスルホキシド[1.6 mL, 23 mmol]のジクロロメタン溶液[10 mL]を加えて、混合物を同じ温度で１０分間撹拌した。この混合物にｔ－ブチル（Ｓ）－３－（１－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ３）[1.60 g, 7.41 mmol]のジクロロメタン溶液[10 mL]を加えた。この混合物を－７８℃で４５分間撹拌した。トリエチルアミン[4.2 mL, 30 mmol]を加えて、同じ温度でさらに３０分間撹拌した。反応混合物を０℃に昇温し、同じ温度で３０分間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル（Ｓ）－３－アセチルピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ4）[1.45 g, 6.80 mmol]を得た。（収率=91%）

【０２３８】

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.65-3.10 (5H, m), 3.14 (1H, s), 2.08 (3H, s), 2.05-1.95 (2H, m), 1.46 (9H, s).

【０２３９】

工程４

ｔ－ブチル（Ｓ）－３－アセチルピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ4）[1.10 g, 5.16 mmol] のジクロロメタン溶液を0℃に冷却した。ここにＤＡＳＴ[0.93 mL, 2.5 mmol]を加えた。反応混合物を終夜で撹拌し、室温まで上昇させた。反応混合物を氷冷し、注意深く水でクエンチさせた。混合物を室温でジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層は、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、ｔ－ブチル（Ｓ）－３－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ5）[0.58 g, 2.5 mmol]を得た。（収率＝48%）

【０２４０】

工程５

続いて、上記のｔ－ブチル（Ｓ）－３－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ5）[0.58 g, 2.5 mmol]に4M塩化水素－ジオキサン溶液[10 mL]加えて、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、３－（Ｓ）－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ６）[354 mg, 2.06 mmol]を得た。

【０２４１】

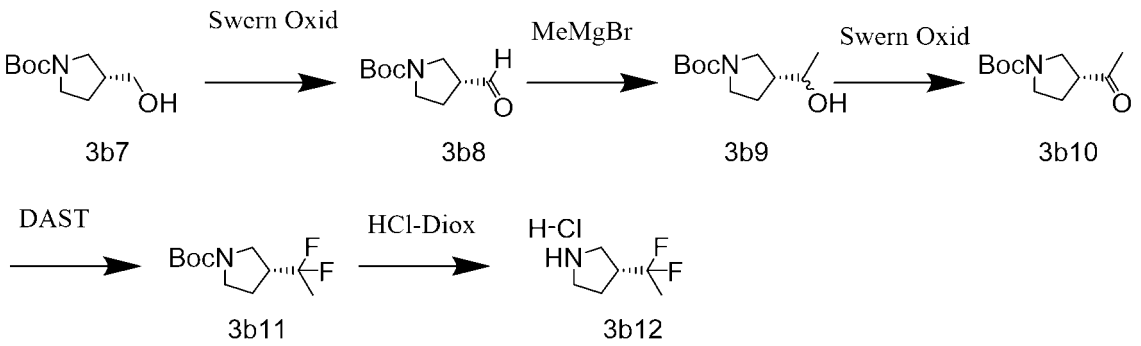
^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ: 9.40 (2H, s), 3.40-3.0 (4H, m), 2.92-2.38 (1H, m), 2.05-2.00 (1H, m), 1.90-1.80 (1H, m), 1.65 (3H, t, J = 20Hz).

【０２４２】

[参考例６]

３－（Ｒ）－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ１２）の合成

【化２８】



【０２４３】

工程１

ｔ－ブチル（Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（3b７）[3.16 g, 15.7 mmol]を出発物質として、参考例５の工程１と同様にして反応させることで、ｔ－ブチル（R）－３－ホルミルピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ8）[2.42 g, 12.1 mmol]を得た。

【０２４４】

工程２

ｔ－ブチル（R）－３－ホルミルピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ8）[2.42 g, 12.1 mmol]を出発物質として参考例５の工程２と同様にして反応させることで、ｔ－ブチル（R）－３－（１－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ９）[1.64 g, 7.62 mmol]を得た。

【０２４５】

工程３

ｔ－ブチル（R）－３－（１－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ９）[1.64 g, 7.62 mmol]を出発物質として参考例５の工程3と同様にして反応させることで、ｔ－ブチル（Ｒ）－３－アセチルピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１０）[1.50 g, 7.03 mmol]を得た。（収率=92%）

【０２４６】

工程４

ｔ－ブチル（Ｒ）－３－アセチルピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１０）[1.50 g, 7.03 mmol]のジクロロメタン溶液[30 mL]に０℃でＤＡＳＴ[1.8 mL, 13.6 mmol]を加えて、室温で一晩攪拌した。翌朝、さらにＤＡＳＴ[1.8 mL, 13.6 mmol]を加えて、室温でさらに１日攪拌した。反応混合物を０℃に冷却し、飽和炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル（Ｒ）－３－（1，1－ジフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１１）[0.87 g, 3.7 mmol]を得た。（収率＝５３%）

【０２４７】

工程５

ｔ－ブチル（Ｒ）－３－（1，1－ジフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１１）[0.87 g, 3.7 mmol]を出発物質として、参考例５の工程５と同様にして反応させることで、３－（Ｒ）－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ１２）[0.63 g, 3.7 mmol]を取得した。(収率＝１００%)

^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.60 (1H, br s), 9.40 (1H, br s), 3.37-3.30 (1H, br m), 3.25-3.00 (3H, br m), 2.96-2.81 (1H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 1.91-1.77 (1H, m), 1.66 (3H, t, J = 19.3 Hz).

【０２４８】

[実施例４０]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２８）の合成

【０２４９】

化合物（２a）[90 mg, 0.123 mmol]と３－（Ｓ）－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ６）[45 mg, 0.262 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０２８[12.7 mg, 0.027 mmol]を取得した。

【０２５０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.0 Hz), 4.33 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.14-4.09 (1H, m), 3.43 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 3.25-2.78 (8H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.7, 3.4 Hz), 2.28-1.97 (7H, m), 1.92-1.28 (17H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, d, J

= 7.3 Hz).

【０２５１】

［実施例４１］

(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０２９）の合成

【０２５２】

化合物（２ｇ）[50 mg, 0.067 mmol]と３－（Ｓ）－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ６）[35 mg, 0.204 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０２９[5.8 mg, 0.012 mmol]を取得した。

【０２５３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.89 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.2, 4.2 Hz), 3.01 (1H, t, J = 9.0 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.82-2.38 (8H, m), 2.17 (1H, dd, J = 13.2, 8.3 Hz), 2.06-1.94 (4H, m), 1.88-1.43 (13H, m), 1.39-1.24 (3H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.04 (3H, d, J = 7.3 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.45 (M+H)

【０２５４】

［実施例４２］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３０）の合成

【０２５５】

化合物（２ｂ）[55 mg, 0.077 mmol]と３－（Ｓ）－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ６）[29.2 mg, 0.216 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０３０[13.5 mg, 0.030 mmol]を取得した。

【０２５６】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 12.0, 3.2 Hz), 2.73-2.50 (4H, m), 2.42-2.31 (4H, m), 2.23-1.47 (20H, m), 1.41-1.22 (3H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 451.33 (C27H43F2NO2) Obs. mass = 452.45 (M+H)

【０２５７】

［実施例４３］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３１）の合成

【０２５８】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（Ｓ）－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ６）[35 mg, 0.204 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０３１[12.9 mg, 0.028 mmol]を取得した。

【０２５９】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.43-4.34 (2H, m), 3.42 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 3.24-2.78 (7H, m), 2.66 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.32-1.97 (7H, m), 1.83-1.30 (13H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.64 (3H, s).

Exact Mass = 463.33 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.3 (M+H)

【０２６０】

［実施例４４］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３２）の合成

【０２６１】

化合物（２a）[90 mg, 0.123 mmol]と３－（Ｒ）－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ１２）[50 mg, 0.291 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０３２[12.7 mg, 0.027 mmol]を取得した。

【０２６２】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.2, 1.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 3.12-3.00 (2H, m), 2.94-2.75 (5H, m), 2.66 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 13.7, 6.8 Hz), 2.13-1.94 (5H, m), 1.90-1.23 (16H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.62 (3H, s).

Exact Mass = 463.33 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.45 (M+H)

【０２６３】

[実施例４５]

(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３３）の合成

【０２６４】

化合物（２ｇ）[50 mg, 0.067 mmol]と３－（Ｒ）－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ１２）[25 mg, 0.146 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０３３[6.8 mg, 0.014 mmol]を取得した。

【０２６５】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.2, 4.2 Hz), 2.89-1.94 (16H, m), 1.88-1.22 (16H, m), 1.05 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.03 (6H, d, J = 6.8 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.5 (M+H)

【０２６６】

[実施例４６]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３４）の合成

【０２６７】

化合物（２ｂ）[55 mg, 0.077 mmol]と３－（Ｒ）－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ１２）[28.2 mg, 0.164 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０３４[11.8 mg, 0.026 mmol]を取得した。

【０２６８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.89 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.74-2.50 (5H, m), 2.46-2.12 (7H, m), 2.07-1.47 (17H, m), 1.35 (2H, ddd, J = 23.4, 10.7, 2.9 Hz), 1.26 (1H, dd, J = 18.5, 9.3 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 451.33 (C27H43F2NO2) Obs. mass = 452.3 (M+H)

【０２６９】

[実施例４７]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３５）の合成

【０２７０】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（Ｒ）－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ１２）[26 mg, 0.152 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０３５[12.9 mg, 0.028 mmol]を取得した。

【０２７１】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.43-4.34 (2H, m), 3.17-3.05 (2H, m), 2.99-2.64 (8H, m), 2.48 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.31-2.25 (2H, m), 2.16-1.96 (5H, m), 1.78-1.28 (13H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).

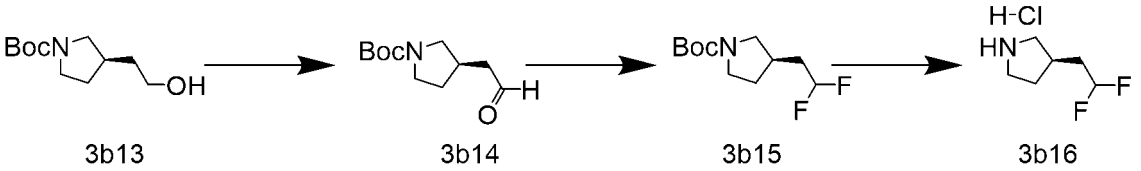
Exact Mass = 463.33（C28H43F2NO2）Obs. mass = 464.5 (M+H)

【０２７２】

［参考例７］

３－（Ｒ）－（2、２－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ１６）の合成

【化２９】



3b13　3b14　3b15　3b16

【０２７３】

工程１

－７８℃に冷却下、塩化オキサリル[0.66 mL, 7.7 mmol]のジクロロメタン溶液[10 mL]にジメチルスルホキシド[1.0 mL, 14 mmol]のジクロロメタン溶液[10 mL]を加えて、混合物を同じ温度で１０分間撹拌した。この混合物にｔ－ブチル－３－（Ｒ）－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１３）[1.0 g, 4.64 mmol]のジクロロメタン溶液[10 mL]を加えた。この混合物を－７８℃で1時間撹拌した。トリエチルアミン[3.3 mL, 23 mmol]を加えて、同じ温度でさらに４０分間撹拌した。反応混合物を０℃に昇温し、同じ温度で３０分間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－（2－オキソエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１４）[0.85 g, 4.0 mmol]を得た。（収率=86 %）

【０２７４】

工程2

ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－（2－オキソエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１４）[0.85 g, 4.0 mmol]のジクロロメタン溶液[20 mL]に0℃でＤＡＳＴ[0.7 mL, 5 mmol]を加えて、室温で一晩撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し水でクエンチ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－（2、２－ジフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１５）[799 mg, 3.4 mmol]を得た。（収率=85 %）

【０２７５】

工程3

ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－（２、２－ジフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１５）[799 mg, 3.4 mmol]に４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液[6 mL]を加えて、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮、乾燥し、３－（Ｒ）－（２、２－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ１６）[562.7 mmol]を得た。（収率=96%）

【０２７６】

^{1}H-NMR (DMSO-d6) δ: 9.88 (2H, br s), 5.90 (1H, tt, J = 55.9, 3.8 Hz), 3.53 (

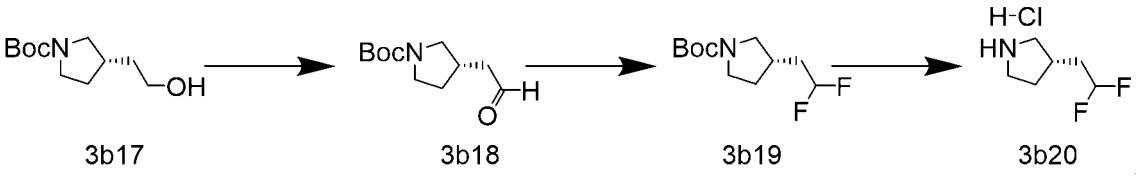
2H, d, J = 40.5 Hz), 3.29 (1H, br s), 2.95 (1H, br s), 2.62-2.54 (1H, m), 2.33-2.20 (1H, m), 2.11-1.99 (2H, m), 1.80-1.65 (1H, m).

【０２７７】

［参考例８］

３－（Ｓ）－（２、２－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ２０）の合成

【化３０】



3b17　3b18　3b19　3b20

【０２７８】

工程１

ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１７）[1.0 g, 4.64 mmol]を出発物質として、参考例７の工程１と同様に反応させることで、ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－（２－オキソエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１８）[0.72 g, 3.4 mmol]を得た。（収率=73 %）

【０２７９】

工程２

ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－（２－オキソエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１８）[0.72 g, 3.4 mmol]を出発物質として、参考例７の工程２と同様に反応させることで、ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－（２、２－ジフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１９）[679 mg, 2.89 mmol]を得た。（収率=62 %）

【０２８０】

工程３

ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－（２、２－ジフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１９）[679 mg, 2.89 mmol]を出発物質として、参考例７の工程３と同様に反応させることで、３－（Ｓ）－（２、２－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ２０）[524.9 mg, 3.06 mmol]を得た。（収率=quant）

^{1}H-NMR (DMSO-d6) δ: 9.86 (2H, br s), 5.91 (1H, tt, J = 55.9, 3.7 Hz), 3.53 (2H, d, J = 38.5 Hz), 3.29 (1H, br s), 2.95 (1H, br s), 2.65-2.50 (1H, m), 2.35-2.20 (1H, m), 2.15-2.00 (2H, m), 1.80-1.65 (1H, m).

【０２８１】

［実施例４８］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチルシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３６）の合成

【０２８２】

化合物（２a）[90 mg, 0.123 mmol]と３－（R）－（２，２－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ１６）[50 mg, 0.292 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０３６[17.2 mg, 0.037 mmol]を取得した。

【０２８３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.12-5.81 (2H, m), 5.28 (1H, d, J = 1.0 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 3.45 (1H, dd, J = 10.2, 7.8 Hz), 3.23-3.18 (2H, m), 2.95-2.80 (3H, m), 2.74 (1H, t, J = 10.2 Hz), 2.59-2.45 (2H, m), 2.30-1.90 (8H, m), 1.89-1.31 (14H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).

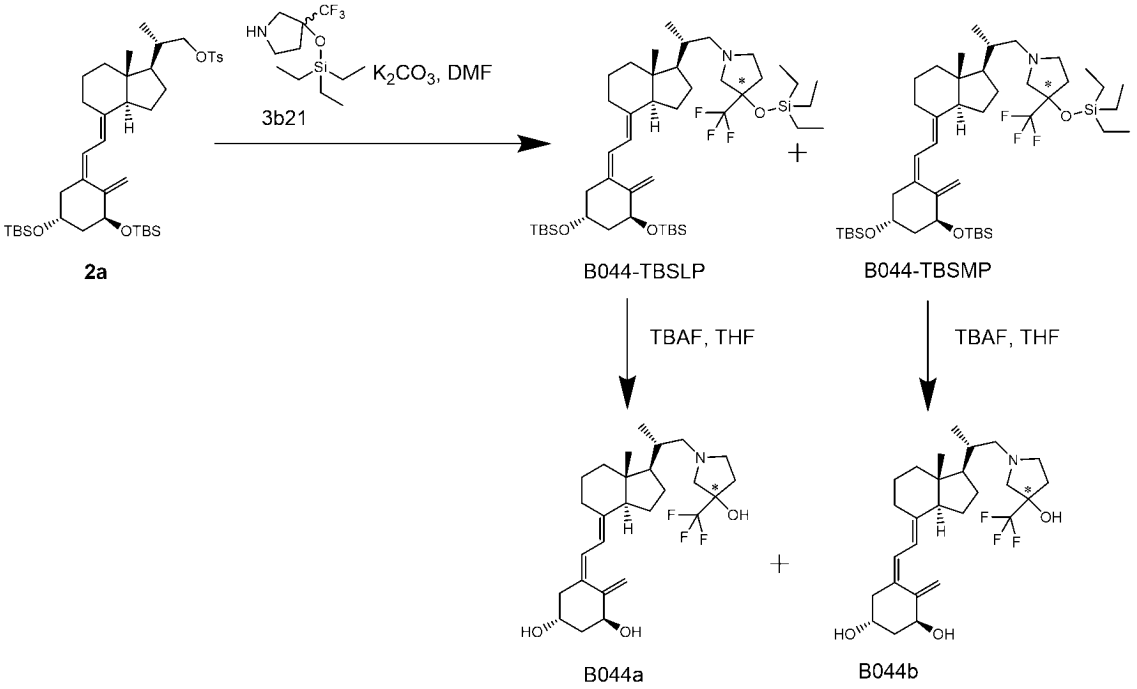
Exact Mass = 463.33 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.5 (M+H)

【０２８４】

［実施例４９］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３７）の合成
化合物（２a）[90 mg, 0.123 mmol]と３－（Ｓ）－（２，２－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ２０）[50 mg, 0.292 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０３７[24.1 mg, 0.052 mmol]を取得した。
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.09 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.98 (1H, tt, J = 3.0, 56.0 Hz), 5.29 (1H, t, J = 1.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.12 (1H, td, J = 6.5, 3.3 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 11.0, 8.1 Hz), 3.41-3.34 (2H, m), 3.08-2.93 (4H, m), 2.88 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.69-2.55 (1H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.7, 3.4 Hz), 2.35-2.04 (8H, m), 2.01-1.96 (3H, m), 1.90-1.33 (16H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.63 (3H, s).
Exact Mass = 463.33 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.5 (M+H)
【０２８５】
［実施例５０］
(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３８）の合成
【０２８６】
化合物（２ｇ）[55 mg, 0.074 mmol]と３－（Ｒ）－（２，２－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ１６）[40 mg, 0.184 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０３８[10.2 mg, 0.021 mmol]を取得した。
【０２８７】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 56.6, 4.6 Hz), 5.22 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.1, 4.2 Hz), 2.94 (1H, t, J = 8.3 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.4, 4.1 Hz), 2.68-2.52 (3H, m), 2.33-2.03 (9H, m), 1.98-1.24 (20H, m), 1.05 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.96-0.87 (1H, m), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.3 (M+H)
【０２８８】
［実施例５１］
(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((Ｓ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３９）の合成
【０２８９】
化合物（２ｇ）[55 mg, 0.074 mmol]と３－（Ｓ）－（２，２－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ２０）[40 mg, 0.184 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０３９[9.2 mg, 0.019 mmol]を取得した。
【０２９０】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.87 (1H, tt, J = 56.6, 4.6 Hz), 5.22 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.1, 4.4 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.4, 4.1 Hz), 2.79-2.68 (2H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.39-1.21 (23H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.03 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.35 (M+H)
【０２９１】
［実施例５２］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2

メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４０）の合成
【０２９２】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（R）－（２，２－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ１６）[30 mg, 0.175 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０４０[11.4 mg, 0.025 mmol]を取得した。
【０２９３】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.96 (1H, tt, J = 56.5, 4.0 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.39 (2H, ddd, J = 14.3, 7.2, 4.5 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 10.7, 7.8 Hz), 3.24-3.12 (2H, m), 2.94-2.82 (3H, m), 2.74 (1H, t, J = 10.2 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.56 (1H, q, J = 8.1 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.7, 3.9 Hz), 2.34-2.17 (3H, m), 2.08-1.93 (5H, m), 1.83-1.28 (10H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).
Exact Mass = 463.32 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.35 (M+H)
【０２９４】
[実施例５３]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４１）の合成
【０２９５】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（Ｓ）－（２，２－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ２０）[30 mg, 0.175 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０４１[11.8 mg, 0.026 mmol]を取得した。
【０２９６】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.96 (2H, tt, J = 56.5, 4.0 Hz), 5.92 (2H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.39 (2H, ddd, J = 14.4, 7.1, 4.4 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 10.2, 8.3 Hz), 3.26-3.20 (1H, m), 3.15-3.05 (1H, m), 2.92-2.74 (4H, m), 2.66 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.62-2.53 (1H, m), 2.48 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.32-2.19 (3H, m), 2.08-1.92 (5H, m), 1.83-1.30 (10H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).
Exact Mass = 463.32 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.40 (M+H)
【０２９７】
[実施例５４]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４２）の合成
【０２９８】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－（Ｒ）－（２，２－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ１６）[30 mg, 0.175 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０４２[14.2 mg, 0.031 mmol]を取得した。
【０２９９】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 56.5, 4.2 Hz), 5.89 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.17 (1H, t, J = 8.3 Hz), 2.97-2.80 (3H, m), 2.61-1.91 (15H, m), 1.86-1.26 (13H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 451.33 (C27H43F2NO2) Obs. mass = 452.30 (M+H)
【０３００】
[実施例５５]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４３）の合成

【０３０１】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－（Ｓ）－（２，２－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（３ｂ２０）[30 mg, 0.175 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０４３[8.3 mg, 0.018 mmol]を取得した。
【０３０２】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 56.6, 4.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.05-3.96 (2H, m), 3.05-2.80 (3H, m), 2.65-2.39 (8H, m), 2.23-1.90 (10H, m), 1.87-1.25 (14H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 451.33 (C27H43F2NO2) Obs. mass = 452.25 (M+H)
【０３０３】
[実施例５６]
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４４ａ、化合物Ｂ０４４ｂ）の合成
【化３１】



【０３０４】
工程１
化合物（２ａ）[100 mg, 0.137 mmol]、トリエチル[３－(トリフルオロメチル)ピロリジン－３－イル]オキシシラン（化合物３ｂ２１）[80 mg, 0.297 mmol]、および炭酸カリウム[60 mg, 0.434 mmol]のＤＭＦ溶液[1 mL]を６０℃で一晩撹拌した。反応混合物を飽和食塩水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ＴＬＣで低極性側の目的物（化合物Ｂ０４４－ＴＢＳＬＰ）[32.2 mg, 0.039 mmol]と高極性側の目的物（化合物Ｂ０４４－ＴＢＳＭＰ）[35.5 mg, 0.043 mmol]を得た。
【０３０５】
工程２ａ
化合物Ｂ０４４－ＴＢＳＬＰ[32.2 mg, 0.039 mmol]のＴＨＦ溶液[1 mL]にＴＢＡＦ[1 M in THF, 0.5 mL, 0.5 mmol]を加え、５０℃で一晩撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素マグネシウムでクエンチし、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、減圧濃縮した。残渣をＨＰＬＣで精製し、化合物Ｂ０４４ａ[7.7 mg, 0.016 mmol]を得た。

【０３０６】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.04 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.24 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.30 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.12-4.00 (1H, m), 2.92 (1H, d, J = 10.7 Hz), 2.84-2.73 (2H, m), 2.52-2.41 (3H, m), 2.28-2.08 (5H, m), 2.02-1.22 (18H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.55 (3H, s).

Exact Mass = 483.3 (C27H40F3NO3) Obs. mass = 484.3 (M+H)

【０３０７】

工程２ｂ

化合物Ｂ０４４－ＴＢＳＭＰ[35.5 mg, 0.043 mmol]について、上記工程２ａと同様にして処理することで、化合物Ｂ０４４ｂ[10.0 mg, 0.021 mmol]を得た。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.04 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.24 (1H, dd, J = 2.4, 1.0 Hz), 4.30 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.08 (1H, dt, J = 10.9, 3.8 Hz), 2.84-2.41 (7H, m), 2.26-1.20 (24H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.55 (3H, s).

Exact Mass = 483.3 (C27H40F3NO3) Obs. mass = 484.3 (M+H)

【０３０８】

[実施例５７]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４５ａ、化合物Ｂ０４５ｂ）の合成

【０３０９】

化合物２ｂ[100 mg, 0.139 mmol]とトリエチル[３－(トリフルオロメチル)ピロリジン－３－イル]オキシシラン（化合物３ｂ２１）[100.4 mg, 0.373 mmol]を出発物質として、実施例５６と同様に反応させることで化合物Ｂ０４５ａ[9.3mg, 0.020mmol]、化合物Ｂ０４５ｂ[7.9 mg, 0.017 mmol]を得た。

【０３１０】

化合物Ｂ０４５ａ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.06-3.94 (2H, m), 3.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.94 (1H, q, J = 8.0 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 11.2, 4.4 Hz), 2.74-2.55 (3H, m), 2.48-2.37 (3H, m), 2.26-2.03 (6H, m), 2.02-1.95 (2H, m), 1.94-1.24 (15H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 471.30 (C26H40F3NO3) Obs. mass = 472.25(M+H)

【０３１１】

化合物Ｂ０４５ｂ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.06-3.94 (2H, m), 2.85-2.75 (4H, m), 2.66 (1H, dd, J = 15.6, 7.3 Hz), 2.61-2.13 (8H, m), 2.10-1.98 (2H, m), 1.93-1.24 (13H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 471.30 (C26H40F3NO3) Obs. mass = 472.25 (M+H)

【０３１２】

[実施例５８]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４６ａ、化合物Ｂ０４６ｂ）の合成

【０３１３】

化合物２ｃ[100 mg, 0.137 mmol]とトリエチル[３－(トリフルオロメチル)ピロリジン－３－イル]オキシシラン（化合物３ｂ２１）[144.3 mg, 0.536 mmol]を出発物質として、実施例５６と同様に反応させることで化合物Ｂ０４６ａ[8.1 mg, 0.017 mmol]、

化合物Ｂ０４６ｂ[5.6 mg, 0.012 mmol]を得た。
【０３１４】
化合物Ｂ０４６ａ
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.43-4.35 (2H, m), 3.03 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.91-2.83 (2H, m), 2.69-2.17 (10H, m), 2.08-2.00 (2H, m), 1.95-1.85 (2H, m), 1.70-1.49 (6H, m), 1.40-1.25 (3H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).Exact Mass = 483.3 (C27H40F3NO3) Obs. mass = 484.25 (M+H)
【０３１５】
化合物Ｂ０４６ｂ
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.39 (2H, ddd, J = 13.9, 7.1, 4.6 Hz), 2.87-2.77 (4H, m), 2.71-2.65 (2H, m), 2.50-2.18 (6H, m), 2.09-2.00 (2H, m), 1.98-1.90 (2H, m), 1.71-1.52 (6H, m), 1.39-1.25 (3H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).Exact Mass = 483.3 (C27H40F3NO3) Obs. mass = 484.30 (M+H)
【０３１６】
[実施例５９]
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４７）の合成
【０３１７】
化合物（２a）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（Ｓ）－(ジフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.173 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０４７[14.5 mg, 0.031 mmol]を取得した。
【０３１８】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.40 (1H, t, J = 75.0 Hz), 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.29 (1H, dd, J = 2.2, 1.2 Hz), 4.80-4.75 (1H, m), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.17-4.10 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J = 11.2, 5.9 Hz), 2.95-2.85 (2H, m), 2.74 (1H, dd, J = 11.0, 3.2 Hz), 2.67-2.60 (1H, m), 2.55-2.42 (3H, m), 2.30-2.20 (2H, m), 2.08-1.95 (4H, m), 1.93-1.83 (3H, m), 1.77-1.22 (10H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 465.31 (C27H41F2NO3) Obs. mass = 466.30 (M+H)
【０３１９】
[実施例６０]
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４８）の合成
【０３２０】
化合物（２a）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（Ｒ）－(ジフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.173 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０４８[9.2 mg, 0.020 mmol]を取得した。
【０３２１】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.39 (1H, t, J = 75.0 Hz), 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.29 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.80-4.73 (1H, m), 4.35 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.17-4.10 (1H, m), 2.90-1.94 (14H, m), 1.89 (3H, t, J = 5.4 Hz), 1.74-1.24 (10H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 465.31 (C27H41F2NO3) Obs. mass = 466.40 (M+H)
【０３２２】
[実施例６１]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イ

ル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４９）の合成

【０３２３】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（Ｓ）－(ジフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.173 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０４９[13.4 mg, 0.029 mmol]を取得した。

【０３２４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.39 (1H, t, J = 75.0 Hz), 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.06 (2H, dd, J = 7.0, 2.0 Hz), 4.77-4.72 (1H, m), 4.40 (2H, ddd, J = 14.0, 7.0, 4.5 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 11.0, 6.1 Hz), 2.90-2.76 (2H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 2.54-2.18 (8H, m), 2.09-1.85 (4H, m), 1.71-1.50 (6H, m), 1.42-1.25 (3H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.62 (3H, s).

Exact Mass = 465.31 (C27H41F2NO3) Obs. mass = 466.40 (M+H)

【０３２５】

[実施例６２]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５０）の合成

【０３２６】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と３－（Ｒ）－(ジフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.173 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０５０[13.0 mg, 0.028 mmol]を取得した。

【０３２７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.44 (1H, t, J = 75.0 Hz), 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.06 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.88-4.84 (1H, m), 4.40 (2H, ddd, J = 14.3, 7.2, 4.5 Hz), 3.08 (2H, d, J = 4.4 Hz), 3.06-2.85 (3H, m), 2.71-2.63 (3H, m), 2.49 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.35-1.98 (7H, m), 1.78-1.50 (6H, m), 1.41-1.28 (3H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).

Exact Mass = 465.31 (C27H41F2NO3) Obs. mass = 466.40 (M+H)

【０３２８】

[実施例６３]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５１）の合成

【０３２９】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－（Ｓ）－(ジフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.173 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０５１[7.6 mg, 0.017 mmol]を取得した。

【０３３０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.42 (1H, t, J = 75.0 Hz), 6.22 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.84-4.79 (1H, m), 4.07-3.96 (2H, m), 3.12 (1H, dd, J = 11.7, 6.3 Hz), 3.03-2.96 (1H, m), 2.85 (2H, dd, J = 11.5, 3.2 Hz), 2.77-2.50 (4H, m), 2.41 (1H, dd, J = 13.7, 3.4 Hz), 2.33-1.96 (7H, m), 1.91-1.27 (12H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.62 (3H, s).

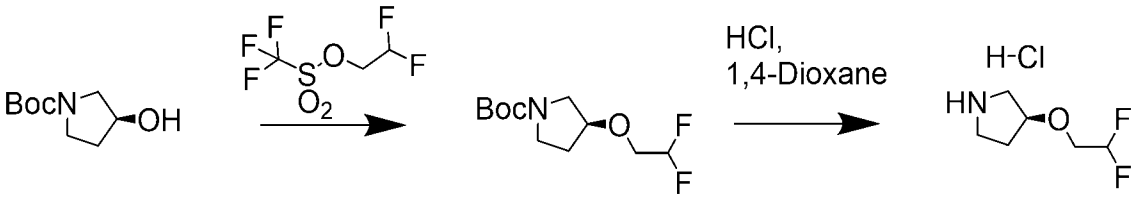
Exact Mass = 453.31 (C26H41F2NO3) Obs. mass = 454.35 (M+H)

【０３３１】

[実施例６４]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５２）の合成

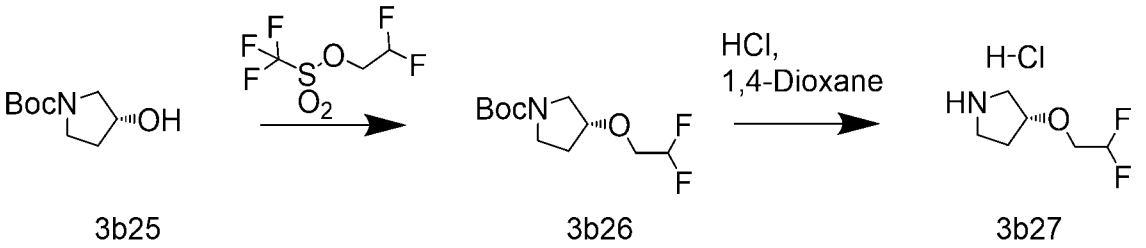
【０３３２】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と３－（Ｒ）－(ジフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.173 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０５２[6.6 mg, 0.015 mmol]を取得した。
【０３３３】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.43 (1H, t, J = 75.0 Hz), 6.22 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.88-4.81 (1H, m), 4.07-3.95 (2H, m), 3.04-2.81 (5H, m), 2.65-2.55 (3H, m), 2.42 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 2.33-1.97 (7H, m), 1.91-1.27 (12H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.62 (3H, s).
Exact Mass = 453.31（C26H41F2NO3）Obs. mass = 454.35 (M+H)
【０３３４】
[参考例９]
３－（Ｓ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ２４）の合成
【化３２】



3b22　3b23　3b24

【０３３５】
工程１
ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ２２）[1.20 g, 6.41 mmol]のＴＨＦ溶液[17 mL]に、０℃で水素化ナトリウム[60 % in oil, 0.32 g, 8 mmol]を加えて、０℃で２０分間攪拌した。この混合物に２，２－ジフルオロエチル　トリフルオロメタンスルホネート[1.65 g, 7.71 mmol]を加えて、反応混合物を０℃で２時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、飽和食塩水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ２３）[1.51 g, 6.01 mmol]を得た。（収率=94%）
【０３３６】
工程2
ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ２３）[1.51 g, 6.01 mmol]に4M塩化水素ジオキサン溶液[15 mL]を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮、乾燥して、３－（Ｓ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ２４）[1.12 g, 5.97 mmol]を得た。（収率=99%）
【０３３７】
^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.41 (2H, s), 6.14 (1H, tt, J = 54.9, 3.7 Hz), 4.34-4.27 (1H, m), 3.72 (2H, td, J = 15.1, 3.9 Hz), 3.25-3.06 (4H, m), 2.08-2.02 (1H, m), 1.97-1.87 (1H, m).
【０３３８】
[参考例１０]
３－（Ｒ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ２７）の合成

【化３３】



3b25　　3b26　　3b27

【０３３９】

工程１

ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ２５）[1.13 g, 6.04 mmol]を出発物質として、参考例９の工程1と同様に反応させることで、ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ２６）[1.３７ g, 5.45 mmol]を得た。（収率=90%）

【０３４０】

工程２

ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ２６）[1.３７ g, 5.45 mmol]を出発物質として、参考例９の工程２と同様に反応させることで、３－（Ｒ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ２７）[1.04 g, 5.54 mmol]を得た。(収率=92%)

【０３４１】

^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.54 (2H, s), 6.14 (1H, tt, J = 54.9, 3.7 Hz), 4.31 (1H, dd, J = 5.1, 3.2 Hz), 3.72 (2H, td, J = 15.1, 3.9 Hz), 3.24-3.06 (4H, m), 2.07-2.02 (1H, m), 1.98-1.86 (1H, m).

【０３４２】

[実施例６５]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５３）の合成

【０３４３】

化合物２ａ[50mg、0.069 mmol]と３－（Ｓ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ２４）[40 mg, 213 mmol] を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０５３[13.8 mg, 0.029 mmol]を取得した。

【０３４４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.10 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.94 (1H, tt, J = 55.0, 4.0 Hz), 5.29 (1H, dd, J = 2.4, 1.0 Hz), 4.37-4.30 (2H, m), 4.17-4.10 (1H, m), 3.71 (2H, tdd, J = 14.5, 3.7, 2.8 Hz), 3.28-3.08 (4H, m), 2.92-2.83 (2H, m), 2.76 (1H, t, J = 11.5 Hz), 2.52 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.30-2.17 (2H, m), 2.12-2.00 (4H, m), 1.91-1.29 (13H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).

Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.4 (M+H)

【０３４５】

[実施例６６]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５４）の合成

【０３４６】

化合物２ａ[50mg、0.069 mmol]と３－（Ｒ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ２７）[35 mg, 187 mmol] を用いて、実施例１と同様に反

応させることで化合物Ｂ０５４[13.7 mg, 0.029 mmol]を取得した。
【０３４７】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 55.4, 4.0 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 1.2, 2.0 Hz), 4.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.16-4.10 (2H, m), 3.69-3.54 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.68-2.23 (8H, m), 2.13-1.21 (17H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).
【０３４８】
[実施例６７]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５５）の合成
【０３４９】
化合物２ｃ[50mg、0.069 mmol]と３－（Ｓ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ２４）[40 mg, 213 mmol] を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０５５[15.0 mg, 0.031 mmol]を取得した。
【０３５０】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.94 (1H, tt, J = 4.0, 55.0 Hz), 5.93 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.06 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.43-4.29 (3H, m), 3.78-3.64 (2H, m), 3.28-3.07 (4H, m), 2.87 (2H, dd, J = 12.4, 2.7 Hz), 2.76 (1H, t, J = 11.5 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.33-2.04 (6H, m), 1.81-1.26 (9H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.64 (3H, s).
Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.35 (M+H)
【０３５１】
[実施例６８]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５６）の合成
【０３５２】
化合物２ｃ[50mg、0.069 mmol]と３－（Ｒ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ２７）[35 mg, 187 mmol] を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０５６[13.2 mg, 0.028 mmol]を取得した。
【０３５３】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 56.0, 4.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 4.17-4.10 (1H, m), 3.70-3.55 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.69-2.24 (10H, m), 2.13-1.23 (15H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.35 (M+H)
【０３５４】
[実施例６９]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５７）の合成
【０３５５】
化合物２ｂ[50mg、0.070 mmol]と３－（Ｓ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ２４）[40 mg, 214 mmol] を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０５７[15.1 mg, 0.032 mmol]を取得した。
【０３５６】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.94 (1H, tt, J = 55.0, 4.0 Hz), 5.91 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.33-4.29 (1H, m), 4.07-3.96 (2H, m), 3.71 (2H, dt

d, J = 3.0, 14.0, 4.0 Hz), 3.29-3.05 (4H, m), 2.86 (2H, d, J = 12.2 Hz), 2.75 (1H, t, J = 11.5 Hz), 2.60 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.42 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 2.26-1.95 (7H, m), 1.88-1.30 (11H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.64 (3H, s).

【０３５７】

［実施例７０］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５８）の合成

【０３５８】

化合物２ｂ[50mg、0.070 mmol]と３－（Ｒ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ２７）[35 mg, 187 mmol] を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０５８[10.3 mg, 0.022 mmol]を取得した。

【０３５９】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 55.0, 4.0 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.16-4.10 (1H, m), 4.06-3.95 (2H, m), 3.62 (2H, tt, J = 14.4, 4.0 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 11.7, 3.9 Hz), 2.68-2.56 (4H, m), 2.49 (1H, q, J = 7.8 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.35-1.21 (21H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

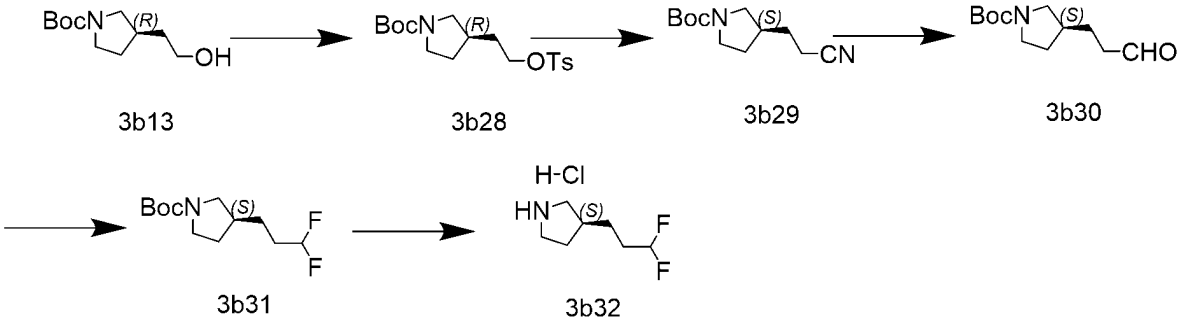
Exact Mass = 467.32 (C27H43F2NO3) Obs. mass = 468.25 (M+H)

【０３６０】

［参考例１１］

３－（Ｓ）－（３，３－ジフルオロプロピル）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ３２）の合成

【化３４】



【０３６１】

工程１

ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－(２－ヒドロキシエチル)ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ１３）[1.05 g, 4.88 mmol]、およびｐ－トルエンスルホニルクロリド[1.08 g, 5.66 mmol]のピリジン溶液[10 mL]を室温で終夜攪拌した。反応混合物を食塩水に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－(２－(トシルオキシ)エチル)ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ２８）[1.46 g, 3.95 mmol]を得た。（収率＝８１％）

【０３６２】

工程２

ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－(２－(トシルオキシ)エチル)ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ２８）[1.46 g, 3.95 mmol]のＤＭＦ溶液[20 mL]に、シアン化カリウム[1.009 g, 15.50 mmol]と１８－クラウン－６[114 mg, 0.431mmol]を加え、反応混合物を６０℃で一晩攪拌した。室温で反応混合物を飽和食塩水に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－(２－シアノエチル)ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ２９）[0.74 g, 3.3 mmol]を得た。（収率＝68 %）

【０３６３】

工程３

ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－(２－シアノエチル)ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ２９）[0.74 g, 3.3 mmol]のトルエン溶液[30 mL]を窒素雰囲気下－78℃に冷却した。この溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム（ＤＩＢＡＬ－Ｈ）のトルエン溶液[1.5 M, 4 mL, 6 mmol]を加え、同温度で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。この混合物に2M水酸化ナトリウム水溶液[10 mL]を加え、室温で30分間攪拌した。混合液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－(２－オキソプロピル)ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ３０）[280 mg, 1.23 mmol]を得た。（収率＝37 %）

【０３６４】

工程４

ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－(２－オキソプロピル)ピロリジン－1－カルボキシレート（化合物３ｂ３０）[280 mg, 1.23 mmol]のジクロロメタン溶液[10 mL]を0℃に冷却し、ＤＡＳＴ[0.60 mL, 4.55 mmol]を加えて一晩攪拌した。翌朝、さらにＤＡＳＴ[0.60 mL, 4.55 mmol]を０℃で加えて、さらに1日攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－(３，３－ジフルオロプロピル)ピロリジン－1－カルボキシレート（化合物３ｂ３１）[230.1 mg, 0.923 mmol]を得た。（収率＝75%）

【０３６５】

工程５

ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－(３，３－ジフルオロプロピル)ピロリジン－1－カルボキシレート（化合物３ｂ３１）[230.1 mg, 0.923 mmol]に4M塩化水素ジオキサン溶液[5 mL, 20 mmol]を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、乾燥して、３－（Ｓ）－(３，３－ジフルオロプロピル)ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ３２）[173.7 mg, 0.923 mmol]を得た。

（収率＝１００%）

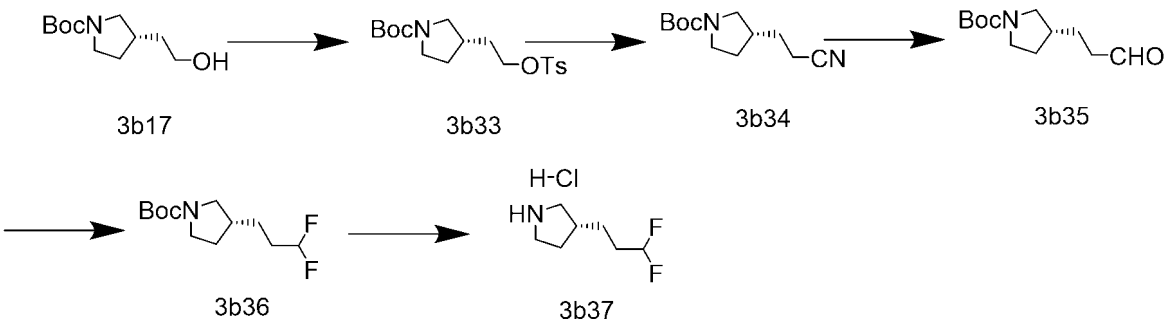
^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.22 (2H, s), 6.07 (1H, tt, J = 56.7, 4.3 Hz), 3.35-3.15 (2H, m), 3.09-3.00 (1H, m), 2.68 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 2.23-2.11 (1H, m), 2.08-1.98 (1H, m), 1.91-1.76 (2H, m), 1.56-1.39 (3H, m).

【０３６６】

[参考例１２]

３-（Ｒ）-(３，３－ジフルオロプロピル)ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ３７）の合成

【化３５】



【０３６７】

工程１

ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－(２－ヒドロキシエチル)ピロリジン－1－カルボキシレート（化合物３ｂ１７）[1.06 g, 4.92 mmol]、ｐ－トルエンスルホニルクロリド[1.08 g, 5.6

6 mmol]、および４－ジメチルアミノピリジン[20 mg, 0.163 mmol]のピリジン溶液[10 mL]を室温で1.5時間撹拌した。反応混合物を食塩水に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－(２－(トシルオキシ)エチル)ピロリジン－1－カルボキシレート（化合物３ｂ３３）[1.28 g, 3.46 mmol]を得た。（収率＝７０％）

【０３６８】

工程２

ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－(２－(トシルオキシ)エチル)ピロリジン－1－カルボキシレート（化合物３ｂ３３）[1.28 g, 3.46 mmol]のＤＭＦ溶液[20 mL]に、シアン化カリウム[618 mg, 9.49 mmol]と１８－クラウン－６エーテル[97.2mg, 0.368 mmol]を加え、反応混合物を６０℃で一晩撹拌した。反応混合物を飽和食塩水に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－(２－シアノエチル)ピロリジン－1－カルボキシレート（化合物３ｂ３４）[0.81 g, 3.46 mmol]を得た。（収率＝100%）

【０３６９】

工程3

ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－(２－シアノエチル)ピロリジン－1－カルボキシレート（化合物３ｂ３４）[0.81 g, 3.46 mmol]のトルエン溶液[30 mL]を窒素雰囲気下－78℃に冷却した。この溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム（ＤＩＢＡＬ－Ｈ）のトルエン溶液[1.5 M, 5.4 mL, 8.1mmol]を加え、同温度で1.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。この混合物に2M水酸化ナトリウム水溶液[10 mL]を加え、室温で30分間撹拌した。混合液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－(２－オキソプロピル)ピロリジン－1－カルボキシレート（化合物３ｂ３５）[447.3 mg, 1.97 mmol]を得た。（収率＝５４％）

【０３７０】

工程４

ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－(２－オキソプロピル)ピロリジン－1－カルボキシレート（化合物３ｂ３５）[447.3 mg, 1.97 mmol]のジクロロメタン溶液[30 mL]を0℃に冷却し、ＤＡＳＴ[0.63 mL, 4.77 mmol]を加えて一晩撹拌した。翌朝、０℃でさらにＤＡＳＴ[0.63 mL, 4.77 mmol]を加えて、さらに1日撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－(３，３－ジフルオロプロピル)ピロリジン－1－カルボキシレート（化合物３ｂ３６）[269.7 mg, 1.08 mmol]を得た。

【０３７１】

工程５

ｔ－ブチル－３－（Ｒ）－(３，３－ジフルオロプロピル)ピロリジン－1－カルボキシレート（化合物３ｂ３６）[269.7 mg, 1.08 mmol]に4M塩化水素ジオキサン溶液[5 mL, 20 mmol]を室温で加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、乾燥して、３－（Ｒ）－(３，３－ジフルオロプロピル)ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ３７）[203.2 mg, 1.08 mmol]を得た。

（収率＝１００％）

【０３７２】

^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.03 (2H, s), 6.03 (1H, tt, J = 56.8, 4.3 Hz), 3.24 (1H, dd, J = 11.2, 7.8 Hz), 3.19-3.13 (1H, m), 3.06-2.98 (1H, m), 2.65 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 2.18-2.10 (1H, m), 2.08-1.97 (1H, m), 1.87-1.73 (2H, m), 1.53-1.36 (3H, m).

【０３７３】

［実施例７１］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５９）の合成
【０３７４】
化合物（２ａ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と３－（Ｓ）－(３，３－ジフルオロプロピル)ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ３２）[30 mg, 0.162 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０５９[12.3 mg, 0.257 mmol]を得た。
【０３７５】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.30 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.07 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.83 (1H, tt, J = 56.9, 4.4 Hz), 5.27 (1H, dd, J = 2.3, 1.4 Hz), 4.33 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.13-4.07 (1H, m), 2.91-2.83 (2H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 2.54-2.43 (2H, m), 2.28-1.20 (32H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.25 (M+H)
【０３７６】
［実施例７２］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６０）の合成
【０３７７】
化合物（２ａ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と３－（Ｒ）－(３，３－ジフルオロプロピル)ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ３７）[35 mg, 0.189 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０６０[13.4 mg, 0.28 mmol]を得た。
【０３７８】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.85 (1H, tt, J = 56.0, 4.0 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.0, 1.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 4.6 Hz), 2.79-2.70 (2H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 2.40-1.24 (28H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.59 (3H, s).
【０３７９】
［実施例７３］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６１）の合成
化合物（２ｃ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と3－（Ｓ）－(３，３－ジフルオロプロピル)ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ３２）[30 mg, 0.162 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０６１[14.7 mg, 0.31 mmol]を得た。
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.85 (1H, tt, J = 57.5, 4.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.42-4.35 (2H, m), 2.92 (1H, t, J = 8.5 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 12.1, 3.4 Hz), 2.70-2.60 (2H, m), 2.51-2.46 (2H, m), 2.31-2.25 (4H, m), 2.21-1.22 (22H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.61 (3H, s).
【０３８０】
［実施例７４］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６２）の合成
【０３８１】
化合物（２ｃ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と3－（Ｒ）－(３，３－ジフルオロプロピル)ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ３７）[30 mg, 0.205 mmol]を用いて、実施例１と同様

に反応させることで化合物Ｂ０６２[17.7 mg, 0.037 mmol]を得た。
【０３８２】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.28 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.93 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (2H, tt, J = 57.0, 4.0 Hz), 5.06 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.40 (2H, ddd, J = 14.4, 7.1, 4.4 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 11.0, 8.1 Hz), 3.42-3.26 (3H, m), 3.07-2.85 (4H, m), 2.67 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 13.7, 3.9 Hz), 2.45-2.20 (4H, m), 2.12-1.95 (3H, m), 1.90-1.33 (15H, m), 1.14 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.65 (3H, s).
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.40 (M+H)
【０３８３】
[実施例７５]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６３）の合成
【０３８４】
化合物（２ｂ）[50.0 mg, 0.070 mmol]と3－（Ｓ）－(３，３－ジフルオロプロピル)ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ３２）[30 mg, 0.162 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０６３[9.8 mg, 0.021 mmol]を得た。
【０３８５】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (2H, d, J = 11.0 Hz), 5.85 (1H, tt, J = 4.5, 57.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.92 (1H, t, J = 8.5 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 11.7, 3.9 Hz), 2.68-2.55 (2H, m), 2.52-2.45 (1H, m), 2.41 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.32-1.22 (31H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 465.34 (C28H45F2NO2) Obs. mass = 466.30 (M+H)
【０３８６】
[実施例７６]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６４）の合成
【０３８７】
化合物（２ｂ）[50.0 mg, 0.070 mmol]と3－（Ｒ）－(３，３－ジフルオロプロピル)ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ３７）[40 mg, 0.215 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０６４[10.3 mg, 0.022 mmol]を得た。
【０３８８】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.85 (1H, tt, J = 57.0, 4.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.77-2.70 (2H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.42-1.21 (31H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 465.34 (C28H45F2NO2) Obs. mass = 466.35 (M+H)
【０３８９】
[実施例７７]
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６５）の合成
【０３９０】
化合物（２ａ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と3－（Ｓ）－(トリフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩 [35 mg, 0.183 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０６５[5.7 mg, 0.012 mmol]を得た。
【０３９１】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28

(1H, dd, J = 1.8, 1.0 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 1.8, 1.0 Hz), 4.86-4.80 (2H, m), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.05 (1H, m), 2.86 (2H, dd, J = 10.7, 5.9 Hz), 2.81-2.75 (1H, m), 2.62 (1H, dd, J = 10.7, 2.4 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.38-2.16 (6H, m), 2.07-1.87 (7H, m), 1.73-1.21 (11H, m), 1.06 (3H, t, J = 8.1 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 483.30 (C27H40F3NO3) Obs. mass = 484.35 (M+H)

【０３９２】

[実施例７８]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６６）の合成

【０３９３】

化合物（２ａ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と3－（Ｒ）－(トリフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩 [35 mg, 0.183 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０６６[6.1 mg, 0.013 mmol]を得た。

【０３９４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 2.2, 1.5 Hz), 4.86-4.82 (1H, m), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 11.2, 2.4 Hz), 2.67-2.62 (2H, m), 2.55-2.43 (2H, m), 2.35-2.20 (4H, m), 2.07-1.91 (4H, m), 1.88 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.75-1.63 (2H, m), 1.60-1.21 (8H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 483.30 (C27H40F3NO3) Obs. mass = 484.20 (M+H)

【０３９５】

[実施例７９]

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６７）の合成

【０３９６】

化合物（２ｃ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と3－（Ｓ）－(トリフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩 [35 mg, 0.183 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０６７[5.7 mg, 0.012 mmol]を得た。

【０３９７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.88-4.80 (2H, m), 4.42-4.36 (2H, m), 2.89-2.77 (3H, m), 2.65 (2H, td, J = 13.0, 4.0 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.40-2.22 (7H, m), 2.07-1.90 (5H, m), 1.60 (7H, tt, J = 24.6, 8.1 Hz), 1.38-1.21 (4H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 483.30 (C27H40F3NO3) Obs. mass = 484.40 (M+H)

【０３９８】

[実施例８０]

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６８）の合成

【０３９９】

化合物（２ｃ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と3－（Ｒ）－(トリフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩 [35 mg, 0.183 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０６８[6.7 mg, 0.014 mmol]を得た。

【０４００】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05

(2H, d, J = 6.8 Hz), 4.86-4.83 (1H, m), 4.43-4.35 (2H, m), 2.87-2.79 (2H, m), 2.68-2.63 (3H, m), 2.49 (2H, dd, J = 15.9, 6.6 Hz), 2.37-2.20 (5H, m), 2.07-1.90 (4H, m), 1.70-1.21 (10H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 483.30 (C27H40F3NO3) Obs. mass = 484.30 (M+H)

【０４０１】

[実施例８１]

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６９）の合成

【０４０２】

化合物（２ｂ）[50.0 mg, 0.070 mmol]と3－（Ｓ）－(トリフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩 [35 mg, 0.183 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０６９[6.8 mg, 0.014 mmol]を得た。

【０４０３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.20 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.87 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.85-4.80 (1H, m), 4.04-3.93 (2H, m), 2.87-2.73 (3H, m), 2.66-2.53 (2H, m), 2.41-2.11 (7H, m), 2.05-1.47 (12H, m), 1.37-1.23 (3H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 471.30 (C26H40F3NO3) Obs. mass = 472.25 (M+H)

【０４０４】

[実施例８２]

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０７０）の合成

【０４０５】

化合物（２ｂ）[50.0 mg, 0.070 mmol]と3－（Ｒ）－(トリフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩 [35 mg, 0.183 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０７０[6.2 mg, 0.013 mmol]を得た。

【０４０６】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.20 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.87 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.85-4.81 (1H, m), 4.04-3.93 (2H, m), 2.82 (1H, dd, J = 11.7, 3.9 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 3.0, 12.0 Hz), 2.66-2.61 (2H, m), 2.57 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.46 (1H, q, J = 7.9 Hz), 2.39 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.34-2.11 (5H, m), 2.05-1.71 (6H, m), 1.65-1.47 (6H, m), 1.38-1.21 (3H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 471.30 (C26H40F3NO3) Obs. mass = 472.25 (M+H)

【０４０７】

[実施例８３]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０７１）の合成

【０４０８】

化合物（２ａ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と（Ｓ）－３－メチルピロリジン－3－オール塩酸塩 [30 mg, 0.218 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０７１[10.7mg, 0.025 mmol]を得た。

【０４０９】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.28 (1H, s), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.18-4.08 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.76 (1H, q, J = 8.0 Hz), 2.63-2.40 (4H, m), 2.35-2.20 (4H, m), 2.07-1.25 (21H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 429.32 (C27H43NO3) Obs. mass = 430.30(M+H)

【０４１０】

[実施例８４]

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０７２）の合成

【０４１１】

化合物（２ｂ）[50.0 mg, 0.070 mmol]と（Ｓ）－３－メチルピロリジン－3－オール塩酸塩 [30 mg, 0.218 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０７２[9.7 mg, 0.023 mmol]を得た。

【０４１２】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 11.7, 3.9 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 16.6, 7.3 Hz), 2.61-2.13 (9H, m), 2.06-1.72 (7H, m), 1.69-1.48 (6H, m), 1.40-1.33 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.29-1.21 (1H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 417.32 (C26H43NO3) Obs. mass = 418.30(M+H)

【０４１３】

[実施例８５]

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０７３）の合成

【０４１４】

化合物（２ｃ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と（Ｓ）－３－メチルピロリジン－3－オール塩酸塩 [30 mg, 0.218 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０７３[9.6mg, 0.022 mmol]を得た。

【０４１５】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 16.6, 7.3 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.63-2.40 (4H, m), 2.36-2.25 (4H, m), 2.10-1.90 (3H, m), 1.86-1.75 (2H, m), 1.72-1.50 (6H, m), 1.37 (2H, td, J = 11.8, 3.1 Hz), 1.33 (3H, s), 1.30-1.21 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 429.32 (C27H43NO3) Obs. mass = 430.30(M+H)

【０４１６】

[実施例８６]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０７４）の合成

【０４１７】

化合物（２ａ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と（Ｒ）－３－メチルピロリジン－3－オール塩酸塩 [30 mg, 0.218 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０７４[10.3 mg, 0.024 mmol]を得た。

【０４１８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.34 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.16-4.05 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.75-2.53 (3H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.38 (1H, d, J = 9.8 Hz), 2.34-2.22 (3H, m), 2.07-1.77 (9H, m), 1.73-1.36 (9H, m), 1.33 (3H, s), 1.31-1.23 (3H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 429.32 (C27H43NO3) Obs. mass =430.30 (M+H)

【０４１９】

［実施例８７］
(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０７５）の合成
【０４２０】
化合物（２ｂ）[50.0 mg, 0.070 mmol]と（Ｒ）－３－メチルピロリジン－3－オール塩酸塩 [30 mg, 0.218 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０７５[9.5 mg, 0.023 mmol]を得た。
【０４２１】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.88 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.73-2.52 (4H, m), 2.42-2.13 (6H, m), 2.07-1.48 (14H, m), 1.42-1.35 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.31-1.22 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 417.32（C26H43NO3）Obs. mass = 418.30(M+H)
【０４２２】
［実施例８８］
(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０７６）の合成
【０４２３】
化合物（２ｃ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と（Ｒ）－３－メチルピロリジン－3－オール塩酸塩 [30 mg, 0.218 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０７６[13.3 mg, 0.031 mmol]を得た。
【０４２４】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 12.2, 3.9 Hz), 2.73-2.62 (3H, m), 2.58 (1H, dd, J = 14.6, 8.3 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.40-2.16 (5H, m), 2.07-1.77 (5H, m), 1.70-1.49 (6H, m), 1.43-1.23 (6H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 429.32（C27H43NO3）Obs. mass = 430.25(M+H)
【０４２５】
［実施例８９］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（Ｂ０７７）の合成
【０４２６】
化合物（２ｃ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と３－シクロプロピルピロリジン－3－オール塩酸塩 [30 mg, 0.183 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０７７[9.6 mg, 0.021 mmol]を得た。
【０４２７】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 2.99-2.24 (12H, m), 2.07-1.28 (16H, m), 1.08-1.00 (1H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s), 0.45-0.30 (4H, m).
Exact Mass = 455.34（C29H45NO3）Obs. mass = 456.35(M+H)
【０４２８】
［実施例９０］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((2S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０７８）の合成
【０４２９】

化合物（２ｂ）[50.0 mg, 0.070 mmol]と３－トリフルオロメチルピロリジン塩酸塩[48.3 mg, 0.275 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０７８[7.2mg, 0.016 mmol]を得た。

【０４３０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.99-2.81 (3H, m), 2.69-2.49 (4H, m), 2.45-2.10 (6H, m), 2.07-1.48 (14H, m), 1.39-1.20 (4H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 455.30（C26H40F3NO2）Obs. mass = 456.30(M+H)

【０４３１】

[実施例９１]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((2S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０７９）の合成

【０４３２】

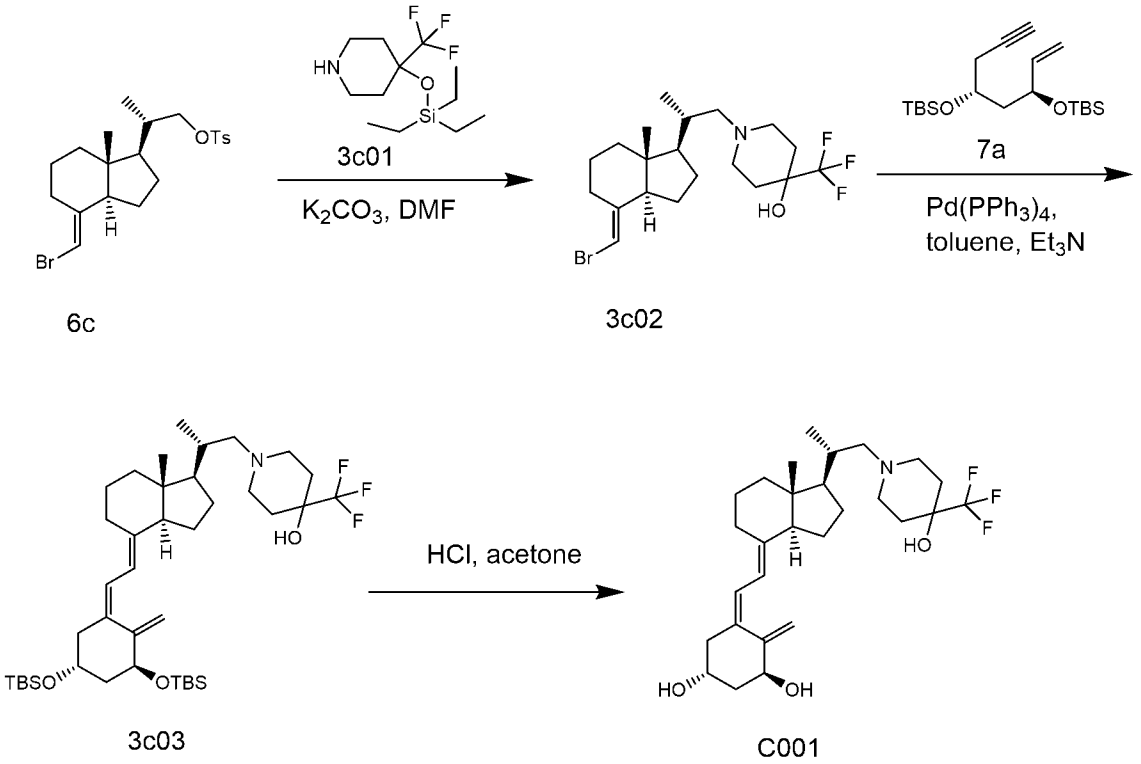
化合物（２ｃ）[100.0 mg, 0.137 mmol]と３－トリフルオロメチルピロリジン塩酸塩[48.3mg, 0.275 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｂ０７９[11.4mg, 0.024 mmol]を得た。
Exact Mass = 467.30（C27H40F3NO2）Obs. mass = 468.35(M+H)

【０４３３】

[実施例９２]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ００１）の合成

【化３６】



【０４３４】

工程１

(2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(ブロモメチレン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロピル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物６ｃ，CAS Registry No. 173388-39-1）[388 mg, 0.879 mmol]とトリエチル-[[4-(トリフルオロメチル)-4-ピペリジ

ル]オキシ]シラン（化合物３ｃ０１）［653 mg, 2.30 mmol］と炭酸カリウム［551 mg, 3.99 mmol］のＤＭＦ溶液［2.5 mL］を１００℃で４時間加熱撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-((2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(ブロモメチレン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロピル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-オール（化合物３ｃ０２）［266.4 mg, 0.608 mmol］を得た。

【０４３５】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.65 (1H, s), 2.91-2.85 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.63 (1H, dd, J = 5.9 Hz), 4.15-4.06 (1H, m), 2.89-2.81 (2H, m), 2.63 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 11.2, 4.0 Hz), 2.37 (1H, td, J = 12.0, 2.3 Hz), 2.28 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.09-1.84 (8H, m), 1.68-1.23 (16H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.59 (3H, s).

【０４３６】

工程２

工程1で合成した化合物３ｃ０２［47.1 mg, 0.107 mmol］、(5R,7S)-2,2,3,3,9,9,10,10-オクタメチル-5-(プロピ-2-イン-1-イル)-7-ビニル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン（化合物７ａ，CAS Registry No. 161055-41-0）［49.4 mg, 0.134 mmol］、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［12.4 mg, 0.011 mmol］をトルエン［0.5 mL］とトリエチルアミン［0.5 mL］の混合液に溶かし、窒素雰囲気下、１００℃で３時間加熱撹拌した。反応液を減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィーで粗精製して、化合物３ｃ０３を含む粗体［73.9 mg］を得た。

【０４３７】

工程３

工程２で得た化合物３ｃ０３を含む粗体［73.9 mg］をアセトン［1 mL］に溶かし、6 N 塩酸［0.2 mL］を加えて室温で８時間撹拌した。反応液をクエンチし、飽和食塩水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィーで精製して、化合物Ｃ００１［6.3 mg, 0.013 mmol］を得た。

【０４３８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, t, J = 1.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.06 (1H, m), 2.89-2.81 (2H, m), 2.63 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.41-2.23 (3H, m), 2.11-2.02 (3H, m), 1.98-1.21 (19H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 497.31 (C28H42F3NO3) Obs. mass = 498.4(M+H)

【０４３９】

［実施例９３］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ００２）の合成

【０４４０】

化合物（２ｂ）[100 mg, 0.139 mmol]とトリエチル-[[4-(トリフルオロメチル)-4-ピペリジル]オキシ]シラン [86.4 mg, 0.305 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ００２[7.2 mg, 0.015 mmol]を得た。

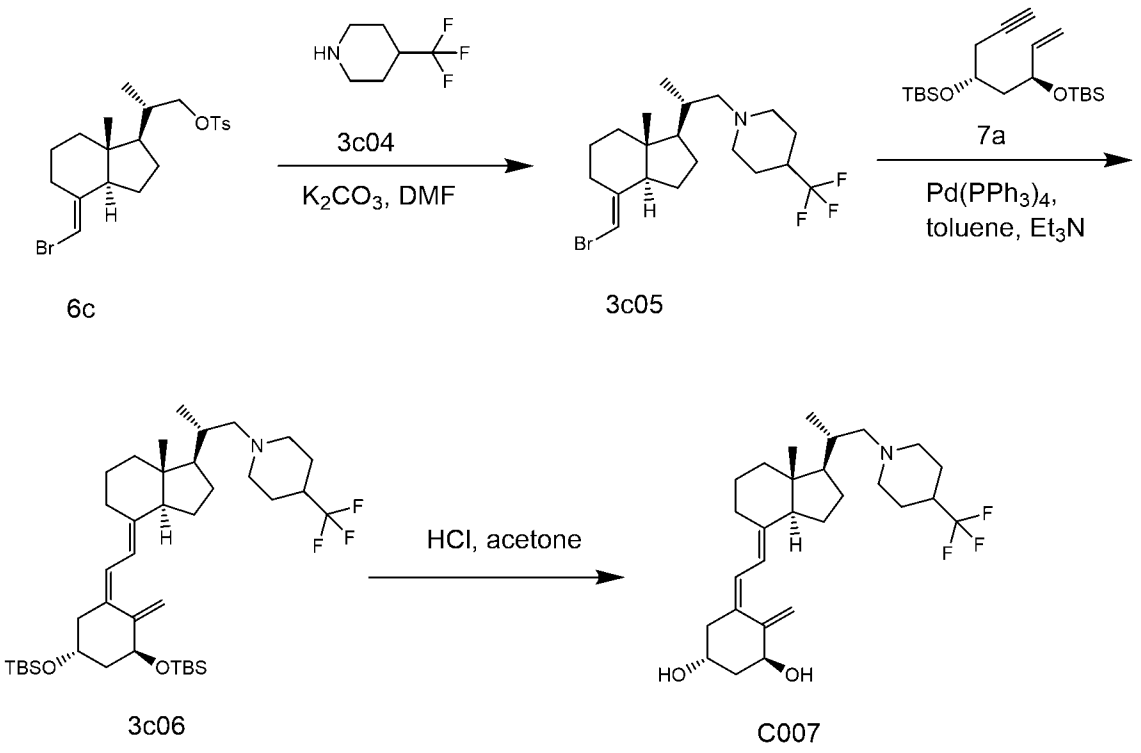
【０４４１】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.87-2.80 (2H, m), 2.65-2.57 (2H, m), 2.44-2.28 (3H, m), 2.23-1.48 (20H, m), 1.38-1.24 (4H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 485.31 (C27H42F3NO3) Obs. mass = 486.25(M+H)

【０４４２】

［実施例９４］
(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ００３）の合成
【０４４３】
実施例９２工程１で得た化合物３ｃ０２［46.8 mg, 0.107 mmol］と(5R,6S,7R)-2,2,3,3,6,9,9,10,10-ノナメチル-5-(プロピ-2-イン-1-イル)-7-ビニル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン（化合物７ｂ）［50 mg, 0.131 mmol］、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［12.4 mg, 0.011 mmol］を用いて、実施例９２工程２，３と同様に処理することで、化合物Ｃ００３［10.0 mg, 0.019 mmol］を得た。
【０４４４】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.10 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.1, 4.1 Hz), 3.17 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.00 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.89-2.75 (2H, m), 2.67 (1H, d, J = 12.7 Hz), 2.62-2.52 (2H, m), 2.42 (1H, t, J = 11.7 Hz), 2.19-1.97 (5H, m), 1.93-1.20 (13H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 511.33（C29H44F3NO3）Obs. mass = 512.4 (M+H)
【０４４５】
［実施例９５］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ００４）の合成
【０４４６】
化合物（２ｃ）[60.0 mg, 0.082 mmol]とトリエチル-[[4-(トリフルオロメチル)-4-ピペリジル]オキシ]シラン [70 mg, 0.247 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ００４[18.7 mg, 0.038 mmol]を得た。
【０４４７】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.43-4.34 (2H, m), 3.28-3.24 (1H, m), 3.10 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.95-2.64 (5H, m), 2.56-2.46 (2H, m), 2.32-2.25 (2H, m), 2.12-1.96 (6H, m), 1.87-1.29 (12H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).
Exact Mass = 497.31（C28H42F3NO3）Obs. mass = 498.4(M+H)
【０４４８】
［実施例９６］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ００７）の合成

【化３７】



【０４４９】

工程１

化合物６ｃ［62.1 mg, 0.141 mmol］と４－トリフルオロメチルピペリジン塩酸塩（化合物３ｃ０４）［57.0 mg, 0.201 mmol］を出発原料として、実施例９２工程１と同様処理することで、1-((2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(ブロモメチレン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロピル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン（化合物３ｃ０５）［36.0 mg, 0.085 mmol］を得た。

【０４５０】

工程２、工程３

３ｃ０５［36.0 mg, 0.085 mmol］と化合物７ａ［41.0 mg, 0.111 mmol］、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［12.4 mg, 0.011 mmol］を原料として、実施例９２の工程２，３と同様に処理することで、化合物Ｃ００７［5.5 mg, 0.011 mmol］を得た。

【０４５１】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.7 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.12 (1H, br s), 3.04 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.90-2.82 (2H, m), 2.53-2.49 (1H, m), 2.30-2.22 (3H, m), 2.09-1.22 (30H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 481.32 (C28H42F3NO2) Obs. mass = 482.4(M+H)

【０４５２】

［実施例９７］

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ００８）の合成

【０４５３】

化合物（２ｂ）[50.0 mg, 0.070 mmol]と４－トリフルオロメチルピペリジン塩酸塩[30 mg, 0.196 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ００８[9.8 mg, 0.021 mmol]を得た。

【０４５４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.04 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.88-2.80 (2H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 12.1, 3.0 Hz), 2.23-1.73 (13H, m), 1.67-1.48 (8H, m), 1.38-1.22 (4H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 469.32 (C27H42F3NO2) Obs. mass = 470.30(M+H)

【０４５５】

[実施例９８]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ００９）の合成

【０４５６】

化合物（２ｃ）[60.0 mg, 0.082 mmol]と４－トリフルオロメチルピペリジン塩酸塩[50 mg, 0.326 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ００９[7.6 mg, 0.016 mmol]を得た。

【０４５７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.43-4.35 (2H, m), 3.35-3.31 (1H, m), 3.14 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.4, 3.7 Hz), 2.69-2.04 (12H, m), 1.92-1.27 (13H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.62 (3H, s).
Exact Mass = 481.32 (C28H42F3NO2) Obs. mass = 482.4(M+H)

【０４５８】

[実施例９９]

(1R,2S,3S,Z)-2-メチル-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０１０）の合成

【０４５９】

実施例９６工程１で得た化合物３ｃ０５［42.0 mg, 0.099 mmol］と化合物７ｂ［50 mg, 0.131 mmol］、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［20.0 mg, 0.017 mmol］を出発物質として、実施例９２工程２，３と同様に処理することで、化合物Ｃ０１０［12.0 mg, 0.024 mmol］を得た。

【０４６０】

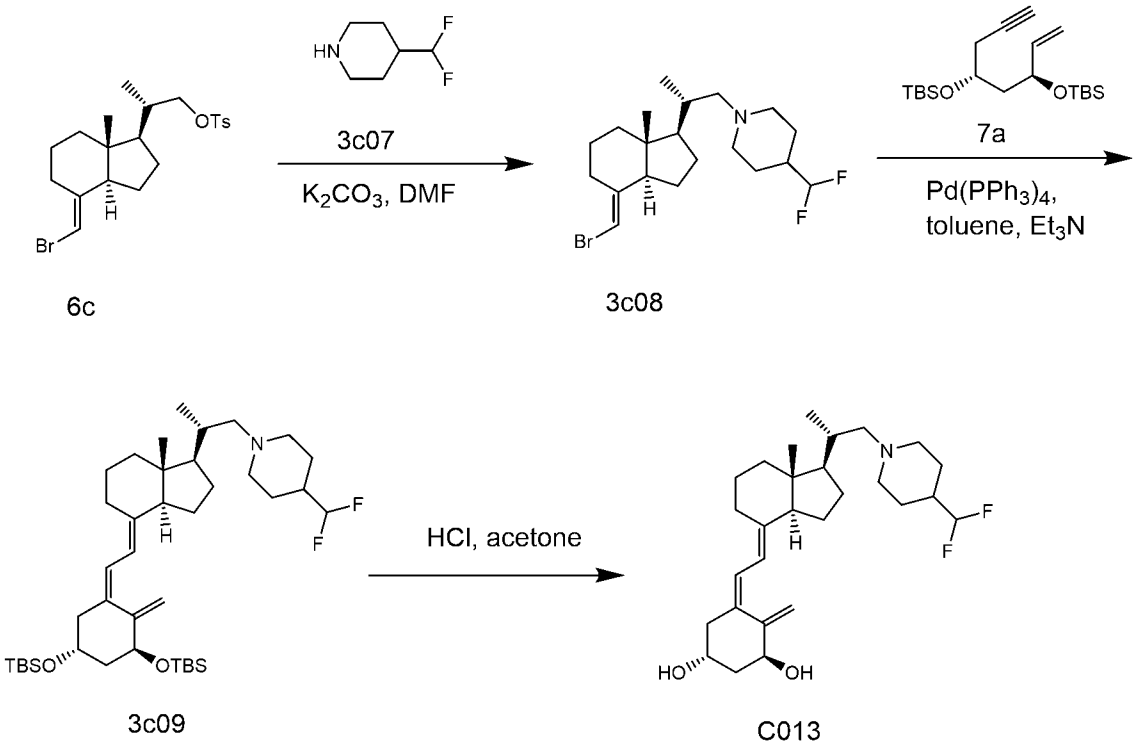
^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 6.19 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.99 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.75 (2H, dd, J = 11.7, 3.4 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.15 (1H, t, J = 3.4 Hz), 3.63-3.59 (1H, m), 2.93 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.77 (2H, t, J = 12.7 Hz), 2.46 (1H, dd, J = 14.1, 3.4 Hz), 2.22-1.14 (27H, m), 0.95 (3H, d, J = 5.9 Hz), 0.85 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.52 (3H, s).
Exact Mass = 495.33 (C29H44F3NO2) Obs. mass = 496.4 (M+H)

【０４６１】

[実施例１００]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルシクロヘキサン-4H-インデン-4-インデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０１３）の合成

【化３８】



【０４６２】

工程１

化合物６ｃ［59.7 mg, 0.135 mmol］と４－ジフルオロメチルピペリジン塩酸塩（化合物３ｃ０７）［79.4 mg, 0.294 mmol］を出発原料として、実施例９２工程１と同様処理することで、1-((2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(ブロモメチレン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロピル)-4-(ジフルオロメチル)ピペリジン（化合物３ｃ０８）［16.0 mg, 0.0394 mmol］を得た。

【０４６３】

工程２、工程３

３ｃ０８［16.0 mg, 0.0394 mmol］と化合物７ａ［20.0 mg, 0.0542 mmol］、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［10.0 mg, 0.0086 mmol］を原料として、実施例９２工程２，３と同様に処理することで、化合物Ｃ０１３［2.5 mg, 0.0054 mmol］を得た。

【０４６４】

^{1}H-NMR (CD3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.68 (1H, td, J = 57.0, 5.0 Hz), 5.28 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.34 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.12 (1H, brs), 3.05-2.82 (3H, m), 2.51 (1H, dd, J = 10.2, 5.1 Hz), 2.28-2.22 (2H, m), 2.06-1.22 (22H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 463.33 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.4 (M+H)

【０４６５】

［実施例１０１］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０１４）の合成

【０４６６】

化合物（２ｂ）[50.0 mg, 0.070 mmol]と４－ジフルオロメチルピペリジン塩酸塩[30 mg, 0.222 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０１４[8.3 mg, 0.018 mmol]を得た。

【０４６７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.65 (1H, td, J = 56.8, 4.3 Hz), 4.05-3.95 (2H, m), 3.02 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.83 (2H, dd, J = 12.3, 3.0 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.27-2.13 (3H, m), 2.05-1.21 (22H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 451.33 (C27H43F2NO2) Obs. mass = 452.25(M+H)

【０４６８】

[実施例１０２]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０１５）の合成

【０４６９】

化合物（２ｃ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と４－ジフルオロメチルピペリジン塩酸塩[35 mg, 0.204 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０１５[14.2 mg, 0.031 mmol]を得た。

【０４７０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.91 (2H, d, J = 10.7 Hz), 5.76 (2H, td, J = 56.0, 5.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.48 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.88-2.00 (15H, m), 1.91-1.32 (13H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.64 (3H, s).
Exact Mass = 463.33 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.40(M+H)

【０４７１】

[実施例１０３]

(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０１６）の合成

【０４７２】

実施例１００工程１で得た化合物３ｃ０８［35.7 mg, 0.093 mmol］と化合物７ｂ［50 mg, 0.131 mmol］、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［20.0 mg, 0.017 mmol］を出発物質として、実施例１００工程２，３と同様に処理することで、化合物Ｃ０１６［8.0 mg, 0.017 mmol］を得た。

【０４７３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.67 (1H, td, J = 56.8, 4.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.2, 4.2 Hz), 3.10 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.89 (2H, dd, J = 16.6, 11.7 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.35 (1H, t, J = 6.1 Hz), 2.21-1.90 (7H, m), 1.86-1.26 (19H, m), 1.03 (6H, d, J = 6.8 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.4(M+H)

【０４７４】

[実施例１０４]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０２１）の合成

【０４７５】

化合物（２ａ）[90.0 mg, 0.123 mmol]と4-(ジフルオロメチル)-4-((トリメチルシリル)オキシ)ピペリジン [83.2 mg, 0.373 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０２１[18.3 mg, 0.038 mmol]を得た。

【０４７６】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.51 (1H, t, J = 56.4 Hz), 5.28 (1H, t, J = 1.2 Hz), 4.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.34 (1

H, t, J = 6.0 Hz), 4.16-4.09 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.79 (1H, d, J = 10.7 Hz), 2.60 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.45-2.36 (1H, m), 2.34-2.03 (7H, m), 1.98-1.27 (21H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.4(M+H)

【０４７７】

［実施例１０５］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０２２）の合成

【０４７８】

化合物（２ｃ）[50.0 mg, 0.069 mmol]と4-(ジフルオロメチル)-4-((トリメチルシリル)オキシ)ピペリジン[38.5 mg, 0.172 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０２２[13.4 mg, 0.028 mmol]を得た。

【０４７９】

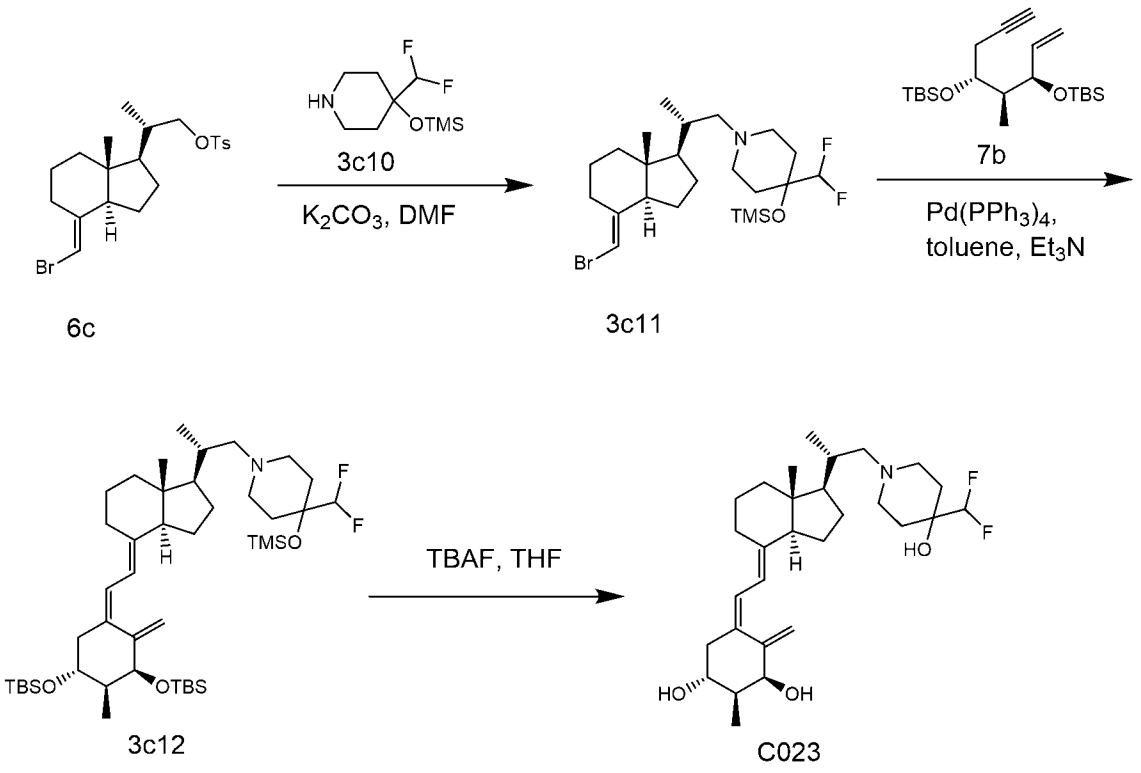
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.63 (1H, t, J = 56.1 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.42-4.35 (2H, m), 3.19-2.25 (11H, m), 2.09-1.96 (5H, m), 1.90-1.28 (13H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.64 (3H, s).
Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.30(M+H)

【０４８０】

［実施例１０６］

(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０２３）の合成

【化３９】



【０４８１】

工程１

化合物６ｃ［89.2 mg, 0.202 mmol］と4-(ジフルオロメチル)-4-((トリメチルシリル

)オキシ)ピペリジン［94.3 mg, 0.422 mmol］を出発原料として、実施例９２工程１と同様処理することで、1-((2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(ブロモメチレン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロピル)-4-(ジフルオロメチル) -4-((トリメチルシリル)オキシ)ピペリジン（化合物３ｃ１１）［54.2 mg, 0.110 mmol］を得た。

【０４８２】

工程２、工程３

化合物３ｃ１１［50.7 mg, 0.103 mmol］と化合物７ｂ［49.5 mg, 0.129 mmol］、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［23.0 mg, 0.020 mmol］を原料として、実施例９２工程２，３と同様に処理することで、化合物Ｃ０２３［16.4 mg, 0.033 mmol］を得た。

【０４８３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.51 (1H, t, J = 56.4 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.2, 4.2 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.78 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.59 (2H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.40 (1H, td, J = 11.6, 2.1 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 12.2, 2.4 Hz), 2.19-1.20 (23H, m), 1.04 (6H, d, J = 8.0 Hz), 1.03 (6H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 493.34（C29H45F2NO3）Obs. mass = 494.40(M+H)

【０４８４】

［実施例１０７］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０２８）の合成

【０４８５】

化合物（２ａ）[90.0 mg, 0.069 mmol]と４－メチルピペリジン－４－オール[42 mg, 0.365 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０２８[10.0 mg, 0.0225 mmol]を得た。

【０４８６】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.35 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 3.50-3.18 (4H, m), 3.10-2.92 (2H, m), 2.89-2.86 (1H, m), 2.77 (1H, t, J = 12.0 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 13.2, 6.8 Hz), 2.08-2.01 (3H, m), 1.95-1.30 (17H, m), 1.28 (3H, s), 1.12 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.64 (3H, s).

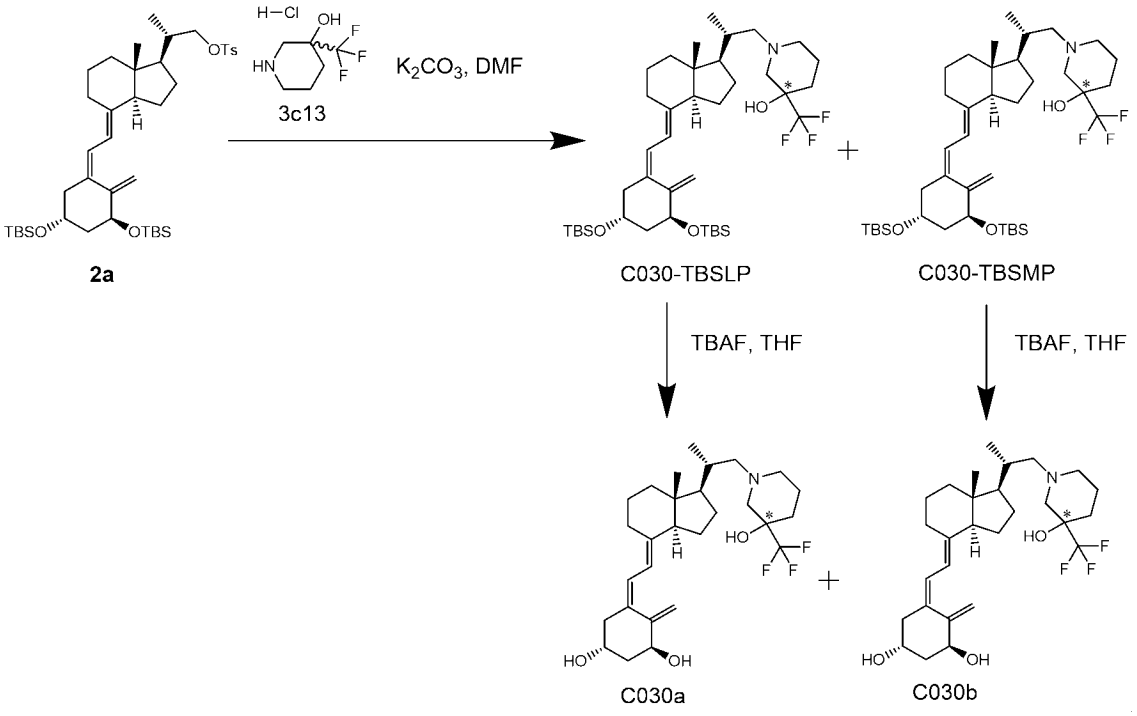
Exact Mass = 443.34（C28H45NO3）Obs. mass = 444.40(M+H)

【０４８７】

［実施例１０８］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０３０ａ，化合物Ｃ０３０ｂ）の合成

【化４０】



【０４８８】

工程１

化合物（２ａ）[100 mg, 0.137 mmol]、３－(トリフルオロメチル)ピペリジン－３－オール塩酸塩（化合物３ｃ１３）[60 mg 0.292 mmol]、および炭酸カリウム[60 mg, 0.434 mmol]のＤＭＦ溶液[1 mL]を６０℃で一晩撹拌した。反応混合物を飽和食塩水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ＴＬＣで低極性側の目的物（化合物Ｃ０３０－ＴＢＳＬＰ）[21.2 mg, 0.0292 mmol]と高極性側の目的物（化合物Ｃ０３０－ＴＢＳＭＰ）[22.3 mg, 0.0307 mmol]を得た。

【０４８９】

工程２ａ

化合物Ｃ０３０－ＴＢＳＬＰ[21.2 mg, 0.0292 mmol]のＴＨＦ溶液[1 mL]にＴＢＡＦ[1M in THF, 0.5 mL, 0.5 mmol]を加え、５０℃で一晩撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素マグネシウムでクエンチし、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、減圧濃縮した。残渣をＨＰＬＣで精製し、化合物Ｃ０３０ａ[10.3 mg, 0.0207 mmol]を得た。

【０４９０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, t, J = 1.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 3.05-2.93 (1H, m), 2.87 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.80 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.53-2.44 (4H, m), 2.25 (1H, dd, J = 13.2, 6.8 Hz), 2.13 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.07-2.00 (4H, m), 1.94-1.24 (20H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 497.31 (C28H42F3NO3) Obs. mass = 498.40(M+H)

【０４９１】

工程２ｂ

化合物Ｃ０３０－ＴＢＳＭＰ[22.3 mg, 0.0307 mmol]について、上記工程２ａと同様に反応させることで、化合物Ｃ０３０ｂ[9.7 mg, 0.019 mmol]を得た。

【０４９２】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 2.98 (1

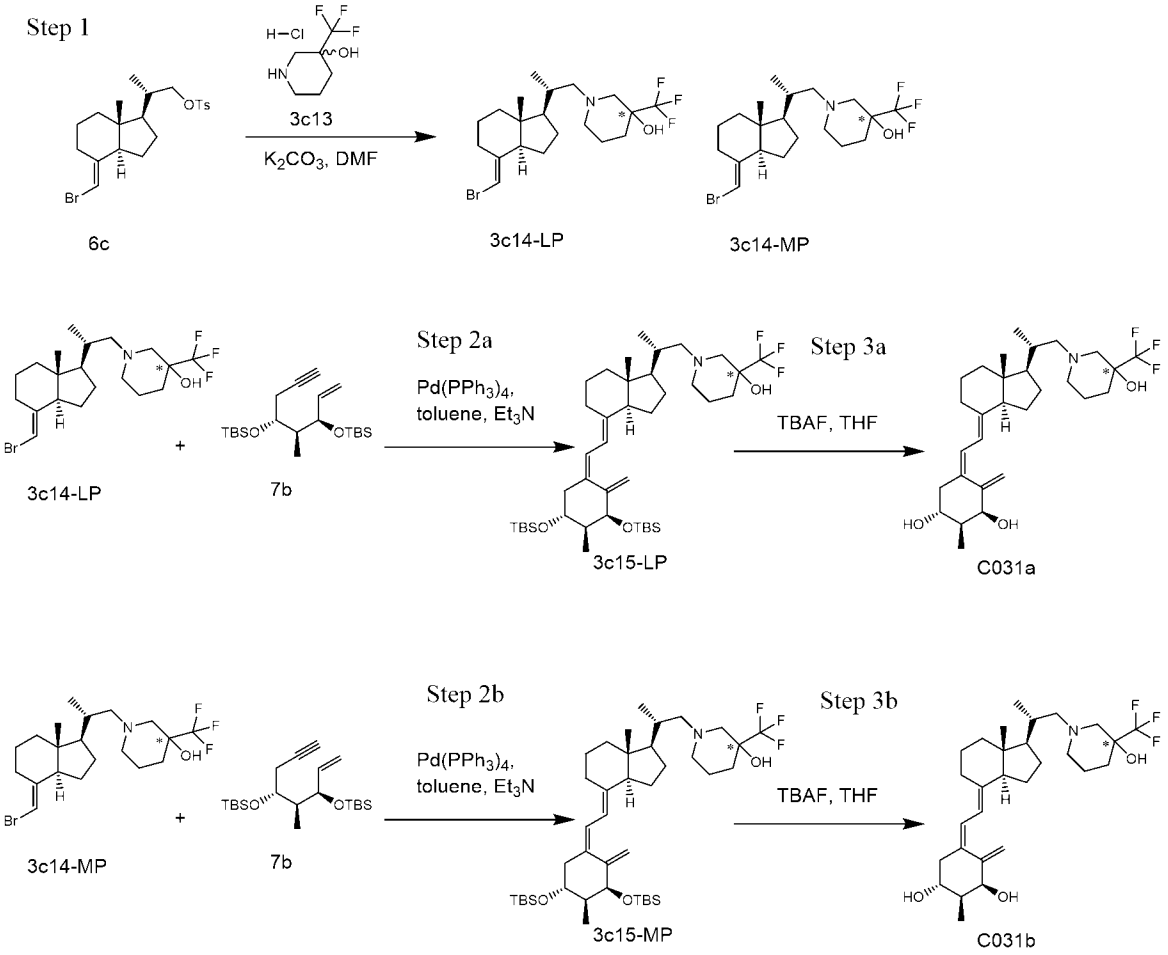
H, d, J = 11.2 Hz), 2.87 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.53 (2H, td, J = 12.3, 3.1 Hz), 2.45-1.98 (9H, m), 1.92-1.23 (18H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s). Exact Mass = 497.31（C28H42F3NO3）Obs. mass = 498.40(M+H)

【０４９３】

［実施例１０９］

(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０３１ａ，化合物Ｃ０３１ｂ）の合成

【化４１】



【０４９４】

工程１

化合物６ｃ［220.6 mg, 0.500 mmol］と3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-オール塩酸塩（化合物３ｃ１３）［315 mg, 1.53 mmol］のＤＭＦ溶液[4 mL]に室温で炭酸カリウム[390 mg, 2.82 mmol]を加えて、反応液を60℃で20時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ＴＬＣで低極性の化合物３ｃ１４－ＬＰ[65.6 mg, 0.150 mmol]とＴＬＣで高極性の化合物３ｃ１４－ＭＰ[57.2 mg, 0.130 mmol]を得た。

【０４９５】

工程２ａ、３ａ（化合物Ｃ０３１ａの合成）

工程２ａ

工程1で得た化合物３ｃ１４－ＬＰ[29.9 mg, 0.0682 mmol]と化合物７ｂ[38.7 mg, 0.101 mmol]のトルエン[1 mL]／トリエチルアミン[1 mL]混合溶液に、テトラキス（トリ

フェニルホスフィン）パラジウム（０）[15 mg, 0.013 mmol]を加えて、窒素雰囲気下、１００℃で２時間加熱撹拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、化合物３ｃ１５－ＬＰ[38.5 mg]を得た。

【０４９６】

工程３ａ

化合物３ｃ１５－ＬＰ[38.5 mg, 0.052 mmol]のＴＨＦ溶液[1 mL]にＴＢＡＦ[1M in THF, 0.6 mL, 0.6 mmol]を加え、６０℃で一晩加熱撹拌した。室温まで冷却後、反応液に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。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を精製することで、化合物Ｃ０３１ａ[10.5 mg, 0.0205 mmol]を得た。

【０４９７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.1, 4.2 Hz), 2.97 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 11.7, 3.4 Hz), 2.77 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.47-2.41 (2H, m), 2.19-2.00 (5H, m), 1.94-1.23 (17H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 511.33 (C29H44F3NO3) Obs. mass = 512.4(M+H)

【０４９８】

工程２ｂ、工程３ｂ（化合物Ｃ０３１ｂの合成）

工程1で得た化合物３ｃ１４－ＭＰ[26.6 mg, 0.0595 mmol]と化合物７ｂ[33.2 mg, 0.0868 mmol]を出発原料として、工程２ａ、工程３ａと同様に処理することで、化合物Ｃ０３１ｂ[11.5 mg, 0.0225 mmol]を得た。

【０４９９】

^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 6.19 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.99 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.58 (1H, s), 5.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.77 (1H, d, J = 2.9 Hz), 4.75 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.57 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.15 (1H, t, J = 2.4 Hz), 3.61 (1H, br s), 2.79 (1H, dd, J = 12.7, 3.9 Hz), 2.66 (1H, d, J = 10.7 Hz), 2.46 (2H, dd, J = 14.9, 3.7 Hz), 2.18 (1H, dd, J = 12.2, 2.9 Hz), 2.11-1.13 (23H, m), 0.96 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.85 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.52 (3H, s).
Exact Mass = 511.33 (C29H44F3NO3) Obs. mass = 512.4(M+H)

【０５００】

[実施例１１０]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０３２ａ、化合物Ｃ０３２ｂ）の合成

【０５０１】

化合物（２ｃ）[110 mg, 151 mmol]と３－(トリフルオロメチル)ピペリジン－３－オール塩酸塩（化合物３ｃ１３）[125 mg 0.608 mmol]を出発物質として、実施例１０８と同様に反応させることで、化合物Ｃ０３２ａ[11.0 mg, 0.0221 mmol]と化合物Ｃ０３２ｂ[14.4 mg, 0.0289 mmol]を得た。

【０５０２】

化合物Ｃ０３２ａ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.39 (2H, ddd, J = 13.9, 7.1, 4.4 Hz), 3.00 (1H, d, J = 10.7 Hz), 2.88-2.77 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.50-2.46 (3H, m), 2.31-2.25 (2H, m), 2.16-2.00 (5H, m), 1.98-1.48 (12H, m), 1.39-1.21 (3H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.62 (3H, s).
Exact Mass = 497.31 (C28H42F3NO3) Obs. mass = 498.40 (M+H)

【０５０３】

化合物Ｃ０３２ｂ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.42-4.33 (2H, m), 3.03 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.93 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.69-2.60 (2H, m), 2.50-2.25 (6H, m), 2.09-2.00 (4H, m), 1.93-1.25 (14H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).
Exact Mass = 497.31 (C28H42F3NO3) Obs. mass = 498.40 (M+H)

【０５０４】

［実施例１１１］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-(ジフルオロメチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０３４ａ、化合物Ｃ０３４ｂ）の合成

【０５０５】

化合物（２ａ）[100 mg, 0.137 mmol]と３－(ジフルオロメチル)ピペリジン－３－オール塩酸塩 [50 mg 0.267 mmol]を出発物質として、実施例１０８と同様に反応させることで、化合物Ｃ０３４ａ[8.2mg, 0.017 mmol]と化合物Ｃ０３４ｂ[3.7 mg, 0.0077 mmol]を得た。

【０５０６】

化合物Ｃ０３４ａ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.85 (1H, t, J = 55.9 Hz), 5.29 (1H, dd, J = 2.4, 1.0 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.16-4.10 (1H, m), 2.90-2.75 (3H, m), 2.54-2.42 (4H, m), 2.32-2.18 (2H, m), 2.07-1.99 (3H, m), 1.94-1.24 (18H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.45 (M+H)

【０５０７】

化合物Ｃ０３４ｂ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.84 (1H, t, J = 55.9 Hz), 5.29 (1H, t, J = 1.2 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.16-4.10 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J = 12.4, 3.2 Hz), 2.67-2.40 (6H, m), 2.26 (1H, dd, J = 13.4, 7.1 Hz), 2.15 (1H, t, J = 11.2 Hz), 2.09-1.98 (2H, m), 1.91-1.22 (17H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.35 (M+H)

【０５０８】

［実施例１１２］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-(ジフルオロメチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０３５ａ、化合物Ｃ０３５ｂ）の合成

【０５０９】

化合物（２ｂ）[116.1 mg, 0.162 mmol]と３－(ジフルオロメチル)ピペリジン－３－オール塩酸塩 [70.0 mg 0.373 mmol]を出発物質として、実施例１０８と同様に反応させることで、化合物Ｃ０３５ａ[15.5 mg, 0.033 mmol]と化合物Ｃ０３５ｂ[15.0 mg, 0.032 mmol]を得た。

【０５１０】

化合物Ｃ０３５ａ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.89 (1H, t, J = 56.0 Hz), 4.07-3.96 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J = 11.5, 4.1 Hz), 2.67-2.55 (2H, m), 2.49-2.35 (2H, m), 2.29-2.04 (7H, m), 2.01-1.21 (19H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 467.32 (C27H43F2NO3) Obs. mass = 468.35 (M+H)

【０５１１】

化合物Ｃ０３５ｂ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.85 (1H, t, J = 56.0 Hz), 4.06-3.94 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 11.5, 3.7 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.46-1.50 (28H, m), 1.37-1.25 (3H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 467.32 (C27H43F2NO3) Obs. mass = 468.35 (M+H)

【０５１２】

［実施例１１３］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-(ジフルオロメチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０３６ａ、化合物Ｃ０３６ｂ）の合成

【０５１３】

化合物（２ｃ）[100mg 0.137 mmol]と３－(ジフルオロメチル)ピペリジン－３－オール塩酸塩 [49.8 mg 329 mmol]を出発物質として、実施例１０８と同様に反応させることで、化合物Ｃ０３６ａ[17.0 mg, 0.0354 mmol]と化合物Ｃ０３６ｂ[14.5 mg, 0.030 mmol]を得た。

【０５１４】

化合物Ｃ０３６ａ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.84 (1H, t, J = 57.0 Hz), 5.06 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.40 (2H, ddd, J = 14.1, 7.1, 4.4 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.80 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.56 (1H, dd, J = 11.7, 3.2 Hz), 2.51-2.45 (3H, m), 2.33-2.20 (3H, m), 2.10-2.00 (2H, m), 1.94-1.26 (14H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).

Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.40 (M+H)

【０５１５】

化合物Ｃ０３６ｂ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.28 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.93 (1H, d, J = 10.0 Hz), 5.81 (1H, t, J = 55.0 Hz), 5.06 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.45-4.36 (2H, m), 3.01-1.99 (16H, m), 1.94-1.29 (14H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.65 (3H, s).

Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.40 (M+H)

【０５１６】

［実施例１１４］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０３７ａ、化合物Ｃ０３７ｂ）の合成

【０５１７】

化合物（２ａ）[90 mg, 0.123 mmol]と３－メチルピペリジン－３－オール[42 mg, 0.365 mmol]を出発物質として、実施例１０８と同様に反応させることで、化合物Ｃ０３７ａ[8.1 mg, 0.018 mmol]と化合物Ｃ０３７ｂ[10.2 mg, 0.023 mmol]を得た。

【０５１８】

化合物Ｃ０３７ａ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.28 (1H, s), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.12-4.06 (1H, m), 2.87 (1H, dd, J = 12.3, 3.0 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.28-1.21 (24H, m), 1.18 (3H, s), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).

【０５１９】

化合物Ｃ０３７ｂ

^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 6.19 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.98 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.

22 (1H, d, J = 1.4 Hz), 4.88 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.56 (1H, d, J = 3.7 Hz), 4.25-3.95 (3H, m), 2.79 (1H, dd, J = 11.0, 4.0 Hz), 2.36 (1H, d, J = 13.7 Hz), 2.18-1.15 (23H, m), 1.11 (3H, s), 0.96 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.52 (3H, s).

【０５２０】

［実施例１１５］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０３８）の合成

【０５２１】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と（Ｒ）－３－メチルピペリジン－３－オール塩酸塩 [30 mg, 0.198 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０３８[13.9 mg, 0.032 mmol]を得た。

【０５２２】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.05-3.94 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 12.2, 3.9 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.42-2.13 (7H, m), 2.07-1.21 (21H, m), 1.18 (3H, s), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 431.34 (C27H45NO3) Obs. mass = 432.30 (M+H)

【０５２３】

［実施例１１６］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０３９）の合成

【０５２４】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と（Ｓ）－３－メチルピペリジン－３－オール [30 mg, 0.198 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０３９[10.9mg、0.025 mmol]を得た。

【０５２５】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.31-1.20 (26H, m), 1.18 (3H, s), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 431.34 (C27H45NO3) Obs. mass = 432.30(M+H)

【０５２６】

［実施例１１７］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０４０）の合成

【０５２７】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と（Ｒ）－３－メチルピペリジン－３－オール [30 mg, 0.198 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０４０[7.3mg, 0.016 mmol]を得た。

【０５２８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.43-4.35 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 11.7, 3.4 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.43-2.25 (6H, m), 2.10-1.90 (5H, m), 1.76-1.21 (15H, m), 1.18 (3H, s), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.35 (M+H)

【０５２９】
［実施例１１８］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０４１）の合成
【０５３０】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と（Ｓ）－３－メチルピペリジン－３－オール[30 mg, 0.198 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０４１[8.2 mg, 0.018 mmol]を得た。
【０５３１】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.48 (2H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.31-2.25 (4H, m), 2.15-1.88 (6H, m), 1.68-1.21 (14H, m), 1.18 (3H, s), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.62 (3H, d, J = 14.6 Hz).
Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.35 (M+H)
【０５３２】
［実施例１１９］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-エチル-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０４２ａ、化合物Ｃ０４２ｂ）の合成
【０５３３】
化合物（２ａ）[100 mg, 0.137 mmol]と３－エチルピペリジン－３－オール[40 mg, 0.310 mmol]を出発物質として、実施例１０８と同様に反応させることで、化合物Ｃ０４２ａ[18.0 mg, 0.041 mmol]と化合物Ｃ０４２ｂ[5.7 mg, 0.012 mmol]を得た。
【０５３４】
<u>化合物Ｃ０４２ａ</u>
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.28 (1H, s), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.10 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.6, 3.0 Hz), 2.51 (2H, dd, J = 13.0, 3.0 Hz), 2.25 (3H, dd, J = 13.3, 6.4 Hz), 2.10-1.85 (8H, m), 1.73-1.25 (15H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 457.36 (C29H47NO3) Obs. mass = 458.25 (M+H)
【０５３５】
<u>化合物Ｃ０４２ｂ</u>
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.28 (1H, s), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.07 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.3, 4.6 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.42-2.20 (5H, m), 2.07-1.20 (22H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 457.36 (C29H47NO3) Obs. mass = 458.25 (M+H)
【０５３６】
［実施例１２０］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-メトキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０４３ａ、化合物Ｃ０４３ｂ）の合成
【０５３７】
化合物（２ａ）[100 mg, 0.310 mmol]と３－メトキシ－3－メチルピペリジン [40 mg, 0.310 mmol]を出発物質として、実施例１０８と同様に反応させることで、化合物Ｃ０４３ａ[5.2 mg, 0.011 mmol]と化合物Ｃ０４３ｂ[18.5 mg, 0.040 mmol]を得た。
【０５３８】

化合物Ｃ０４３ａ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.28 (1H, s), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.86 (1H, dd, J = 11.9, 3.7 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.42 (1H, br s), 2.28-2.20 (5H, m), 2.07-1.87 (6H, m), 1.68-1.21 (13H, m), 1.17 (3H, s), 1.02 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 457.36 (C29H47NO3) Obs. mass = 458.25 (M+H)

【０５３９】

化合物Ｃ０４３ｂ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.28 (1H, d, J = 0.9 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.13-4.08 (1H, m), 3.20 (3H, s), 2.86 (1H, dd, J = 12.1, 4.3 Hz), 2.58-2.48 (2H, m), 2.35-2.20 (4H, m), 2.07-1.21 (20H, m), 1.17 (3H, s), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 457.36 (C29H47NO3) Obs. mass = 458.25 (M+H)

【０５４０】

[実施例１２１]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-エチル-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール化合物（Ｃ０４４ａ、化合物Ｃ０４４ｂ）の合成

【０５４１】

化合物（２ｂ）[100 mg, 0.139 mmol]と３－エチルピペリジン－３－オール[40 mg, 0.310 mmol]を出発物質として、実施例１０８と同様に反応させることで、化合物Ｃ０４４ａ[15.8 mg, 0.035 mmol]と化合物Ｃ０４４ｂ[7.5 mg, 0.017 mmol]を得た。

【０５４２】

化合物Ｃ０４４ａ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J = 12.3, 3.2 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.29-1.20 (27H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 445.36 (C28H47NO3) Obs. mass = 446.30(M+H)

【０５４３】

化合物Ｃ０４４ｂ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 12.0, 4.0 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 14.0, 4.0 Hz), 2.42-1.21 (33H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 445.36 (C28H47NO3) Obs. mass = 446.30 (M+H)

【０５４４】

[実施例１２２]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-メトキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０４５ａ、化合物Ｃ０４５ｂ）の合成

【０５４５】

化合物（２ｂ）[100 mg, 0.139 mmol]と３－メトキシ－3－メチルピペリジン [40 mg, 0.310 mmol]を出発物質として、実施例１０８と同様に反応させることで、化合物Ｃ０４５ａ[6.5 mg, 0.015 mmol]と化合物Ｃ０４５ｂ[18.4 mg, 0.041 mmol]を得た。

【０５４６】

化合物Ｃ０４５ａ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.22 (3H, s), 2.83 (1H, dd, J = 12.1, 3.9 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.40 (2H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.26-2.11 (6H, m), 2.07-1.51 (

17H, m), 1.37-1.19 (4H, m), 1.17 (3H, s), 1.02 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 445.36 (C28H47NO3) Obs. mass = 446.30 (M+H)

【０５４７】

化合物Ｃ０４５ｂ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.21 (3H, s), 2.83 (1H, dd, J = 11.0, 4.6 Hz), 2.59 (2H, dd, J = 13.7, 3.7 Hz), 2.57-2.52 (2H, br m), 2.40 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.30-1.21 (26H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 445.36 (C28H47NO3) Obs. mass = 446.30 (M+H)

【０５４８】

[実施例１２３]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-エチル-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（Ｃ０４６ａ、化合物Ｃ０４６ｂ）の合成

【０５４９】

化合物（２ｃ）[100 mg, 0.137 mmol]と３－エチルピペリジン－３－オール[60 mg, 0.464 mmol]を出発物質として、実施例１０８と同様に反応させることで、化合物Ｃ０４６ａ[16.8 mg, 0.037 mmol]と化合物Ｃ０４６ｂ[15.3 mg, 0.033 mmol]を得た。

【０５５０】

化合物Ｃ０４６ａ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.43-4.33 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.57-2.49 (1H, br m), 2.48 (1H, dd, J = 10.0, 5.0 Hz), 2.31-1.88 (11H, m), 1.68-1.25 (16H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.6 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 457.36 (C29H47NO3) Obs. mass = 458.35 (M+H)

【０５５１】

化合物Ｃ０４６ｂ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.45-4.35 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 11.0, 3.8 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.42-2.25 (6H, m), 2.07-1.88 (6H, m), 1.76-1.21 (17H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.6 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 457.36 (C29H47NO3) Obs. mass = 458.35 (M+H)

【０５５２】

[実施例１２４]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-メトキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０４７ａ、化合物Ｃ０４７ｂ）の合成

【０５５３】

化合物（２ｃ）[100 mg, 0.137 mmol]と３－メトキシ－3－メチルピペリジン [60 mg, 0.464 mmol]を出発物質として、実施例１０８と同様に反応させることで、化合物Ｃ０４７ａ[18.1 mg, 0.040 mmol]と化合物Ｃ０４７ｂ[14.9 mg, 0.033 mmol]を得た。

【０５５４】

化合物Ｃ０４７ａ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, t, J = 3.9 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.22 (3H, s), 2.85 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.40-1.85 (12H, m), 1.70-1.20 (15H, m), 1.17 (3H, s), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 457.36（C29H47NO3）Obs. mass = 458.35 (M+H)

【０５５５】

化合物Ｃ０４７ｂ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.20 (3H, s), 2.85 (1H, dd, J = 12.2, 3.9 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.56 (1H, s), 2.48 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.31-1.20 (28H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).

Exact Mass = 457.36（C29H47NO3）Obs. mass = 458.35 (M+H)

【０５５６】

［実施例１２５］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０４８）の合成

【０５５７】

化合物（２ａ）[90 mg, 0.123 mmol]と（Ｓ）－３（ジフルオロメチル）ピペリジン塩酸塩（CAS Registry No. 2227197-58-0）[90 mg, 0.524 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０４８[6.0 mg, 0.013 mmol]を得た。

【０５５８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.77 (1H, td, J = 56.7, 4.7 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 3.05-2.70 (3H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.7, 3.4 Hz), 2.42 (1H, d, J = 9.8 Hz), 2.30-2.15 (3H, m), 2.10-1.96 (4H, m), 1.91-1.21 (18H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).

Exact Mass = 463.33（C28H43F2NO2）Obs. mass = 464.50 (M+H)

【０５５９】

［実施例１２６］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０４９）の合成

【０５６０】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と（Ｓ）－３（ジフルオロメチル）ピペリジン塩酸塩[50 mg, 0.291 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０４９[5.3 mg, 0.011 mmol]を得た。

【０５６１】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (2H, d, J = 11.2 Hz), 5.74 (2H, td, J = 56.5, 5.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.45-4.35 (2H, m), 2.92-2.82 (2H, m), 2.69-2.61 (2H, m), 2.48 (1H, dd, J = 12.9, 4.1 Hz), 2.31-1.21 (28H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).

Exact Mass = 463.33（C28H43F2NO2）Obs. mass = 464.50 (M+H)

【０５６２】

［実施例１２７］

(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５０）の合成

【０５６３】

化合物（２ｇ）[50 mg, 0.067 mmol]と（Ｓ）－３（ジフルオロメチル）ピペリジン塩酸塩[50 mg, 0.291 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０５０[6.0 mg, 0.013 mmol]を得た。

【０５６４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.74

(1H, td, J = 56.8, 4.9 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.2, 4.2 Hz), 2.92-2.80 (2H, m), 2.64-2.57 (2H, m), 2.27 (1H, dd, J = 12.2, 2.9 Hz), 2.21-1.93 (7H, m), 1.81-1.20 (17H, m), 1.03 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.50 (M+H)

【０５６５】

[実施例１２８]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５１）の合成

【０５６６】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と（Ｒ）－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン塩酸塩[35 mg, 0.189 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０５１[12.2 mg, 0.026 mmol]を得た。

【０５６７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.10-5.79 (2H, m), 4.06-3.95 (2H, m), 2.90-2.81 (2H, m), 2.70-2.60 (1H,m), 2.59 (1H, dd, J = 13.7, 3.7 Hz), 2.41 (1H, dd, 13.3, 3.2 Hz), 2.27-2.13 (3H, m), 2.07-1.47 (20H, m), 1.37-1.20 (3H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 465.34 (C28H45F2NO2) Obs. mass = 466.25(M+H)

【０５６８】

[実施例１２９]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５２）の合成

【０５６９】

化合物（２ａ）[90 mg, 0.123 mmol]と（Ｓ）－３－（１，１－ジフルオロエチル）ピペリジン塩酸塩 [100 mg, 0.539 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０５２[13.9 mg, 0.029 mmol]を得た。

【０５７０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 5.85 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.63 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.82 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 3.88 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.70-3.60 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 8.3 Hz), 2.57 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.15 (1H, dd, J = 12.7, 2.9 Hz), 2.05 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 1.94-1.53 (9H, m), 1.46-0.80 (22H, m), 0.60 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.16 (3H, s).
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.50(M+H)

【０５７１】

[実施例１３０]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５３）の合成

【０５７２】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と（Ｓ）－３－（１，１－ジフルオロエチル）ピペリジン塩酸塩 [50 mg, 0.269 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０５３[7.8 mg, 0.016 mmol]を得た。

【０５７３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.5 Hz), 4.43-4.35 (2H, m), 3.20 (1H, d, J = 10.7 Hz), 2.99-2.93 (1H, m), 2.90-2.81 (1H, m), 2.69-1.94 (12H, m), 1.88-1.49 (13H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.63 (3H, s).

Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.50 (M+H)

【０５７４】

［実施例１３１］

(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５４）の合成

化合物（２ｇ）[50 mg, 0.067 mmol]と（Ｓ）－３－（１，１－ジフルオロエチル）ピペリジン塩酸塩 [50 mg, 0.269 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０５４[8.0 mg, 0.016 mmol]を得た。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.1, 4.2 Hz), 3.13 (1H, d, J = 9.3 Hz), 2.87 (2H, d, J = 12.2 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.7, 3.9 Hz), 2.43 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.31-1.98 (9H, m), 1.89-1.17 (27H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 491.36 (C30H47F2NO2) Obs. mass = 492.55 (M+H)

【０５７５】

［実施例１３２］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(1,1-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５５）の合成

【０５７６】

化合物（２ｃ）[95.0 mg, 0.130 mmol]と４－（１，１－ジフルオロエチル）ピペリジン塩酸塩 [75.0 mg, 0.404 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０５５[25.0 mg, 0.0523 mmol]を得た。

【０５７７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.43-4.35 (2H, m), 3.15 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.98-2.83 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.39-1.92 (9H, m), 1.86-1.23 (19H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).

Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass =478.45 (M+H)

【０５７８】

［実施例１３３］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５９）の合成

【０５７９】

化合物（２ｃ）[95.0 mg, 0.130 mmol]と４－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン塩酸塩 [75.0 mg, 0.404 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｃ０５９[32.1 mg, 0.0672 mmol]を得た。

【０５８０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.99 (2H, tt, J = 57.0, 5.0 Hz), 5.92 (2H, d, J = 11.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.43-4.35 (2H, m), 3.43 (1H, d, J = 12.7 Hz), 2.87-2.57 (6H, m), 2.48 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.32-2.25 (2H, m), 2.09-1.96 (5H, m), 1.90-1.28 (16H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.64 (3H, s).

Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass =478.45 (M+H)

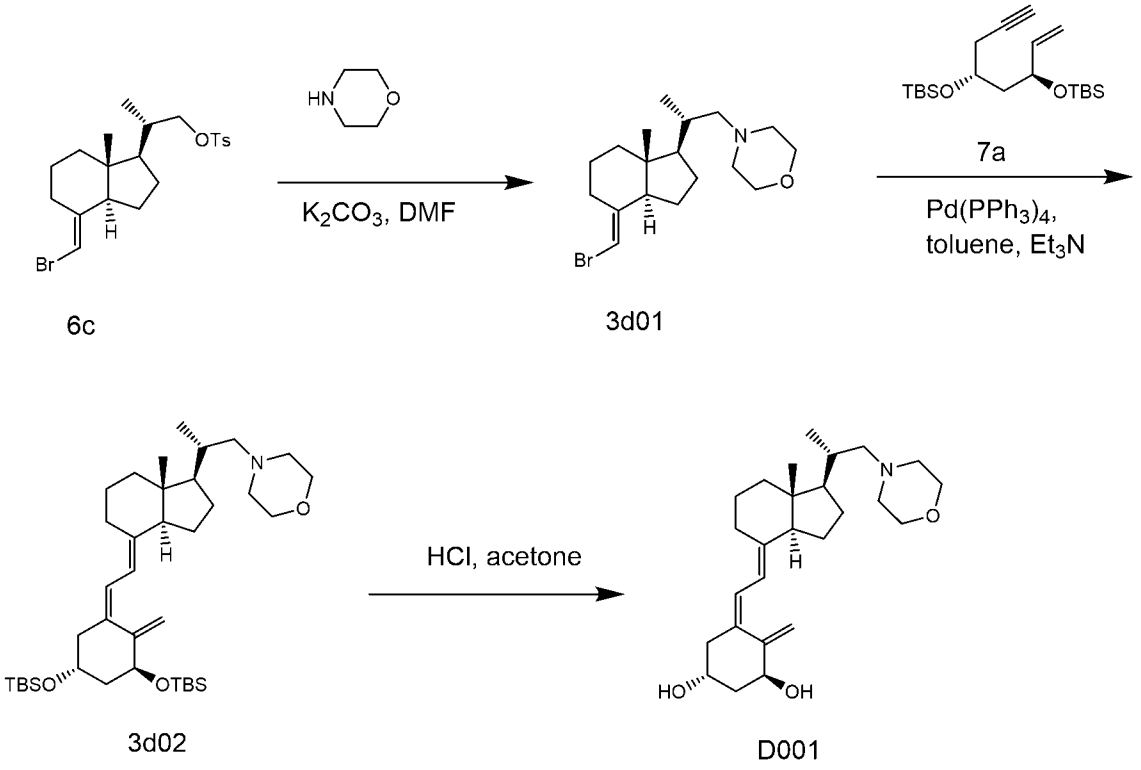
【０５８１】

［実施例１３４］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-モルホリノプロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール

（化合物Ｄ００１）の合成

【化４２】



【０５８２】

工程１

化合物６ｃ[437.6 mg, 0.991 mmol]とモルホリン[0.26 mL, 3.0 mmol]を出発物質として、実施例９２工程１と同様に反応させることで、4-((2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(ブロモメチレン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロピル)モルホリン（化合物３ｄ０１）[317.6 mg, 0.891 mmol]を得た。

【０５８３】

工程２

工程１で得た化合物３ｄ０１[38 mg, 0.107 mmol]と化合物７ａ［53.2 mg, 0.144 mmol］、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［15.0 mg, 0.013 mmol］を用いて、実施例９２工程２、工程３と同様に処理することで、化合物Ｄ００１[7.7 mg, 0.019 mmol]を得た。

【０５８４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.89 (1H, s), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.08 (1H, m), 3.76-3.66 (5H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.72-2.64 (3H, m), 2.53-2.40 (5H, m), 2.27-2.16 (3H, m), 2.11-1.98 (3H, m), 1.93-1.84 (4H, m), 1.79-1.25 (12H, m), 1.08-1.06 (1H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 415.31 (C26H41NO3) Obs. mass = 416.40(M+H)

【０５８５】

[実施例１３５]

(1R,2S,3S,Z)-2-メチル-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-モルホリノプロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ００２）の合成

【０５８６】

実施例１３４工程１で得た化合物３ｄ０１[38 mg, 0.107 mmol]と化合物７ｂ［55.7 mg, 0.146 mmol］、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［15.0

mg, 0.013 mmol] を用いて、実施例９２工程２、工程３と同様に処理することで、化合物Ｄ００２[2.6 mg, 0.006 mmol]を得た。

【０５８７】

^{1}H-NMR (CD3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.89 (1H, s), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.75-3.61 (6H, m), 2.87 (1H, d, J = 12.7 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.7, 4.4 Hz), 2.54-2.46 (2H, m), 2.25 (3H, dd, J = 12.2, 2.9 Hz), 2.17 (1H, dd, J = 13.4, 8.1 Hz), 2.06-1.21 (14H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.03 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.59 (3H, d, J = 7.3 Hz).
Exact Mass = 429.32 (C27H43NO3) Obs. mass = 430.40(M+H)

【０５８８】

[実施例１３６]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-モルホリノプロパン-2-イル)-オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ００４）の合成

【０５８９】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.07 mmol]とモルホリン [0.05 mL]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｄ００４[9.2 mg, 0.023 mmol]を得た。

【０５９０】

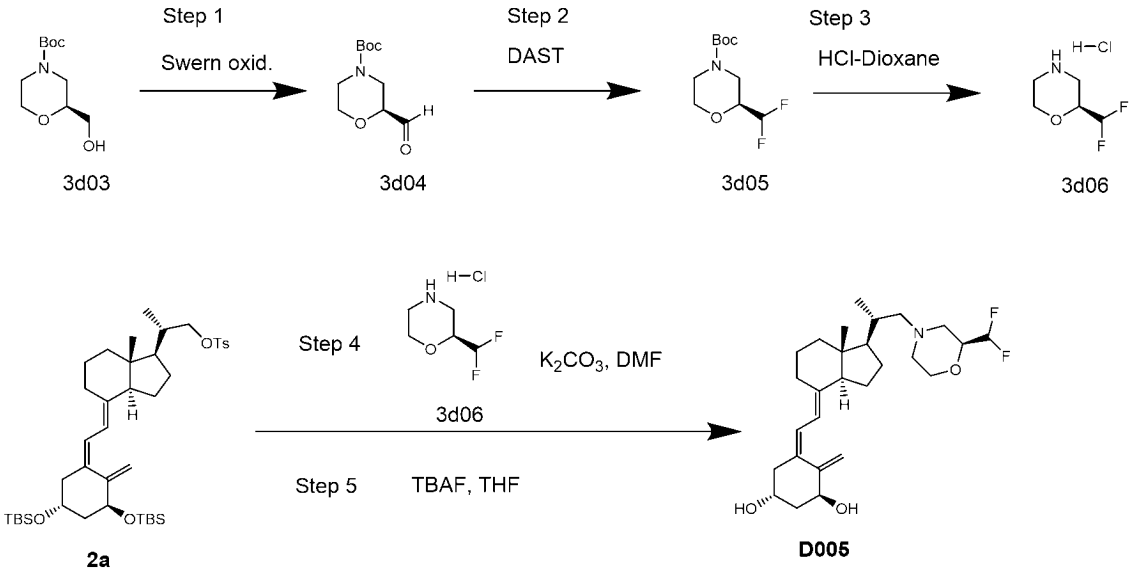
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.12-3.95 (2H, m), 3.72-3.61 (4H, m), 2.83 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.53-2.49 (2H, m), 2.40 (1H, dd, J = 13.7, 3.4 Hz), 2.28-2.13 (5H, m), 2.06-1.21 (17H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 403.31 (C25H41NO3) Obs. mass = 404.30 (M+H)

【０５９１】

[実施例１３７]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ００５）の合成

【化４３】



【０５９２】

工程１

－７８℃に冷却下、塩化オキサリル[0.6 mL, 7 mmol]のジクロロメタン溶液[9 mL]に、ジメチルスルホキシド[1 mL, 14 mmol]のジクロロメタン溶液[4 mL]を加えて、混合物を同じ温度で１０分間攪拌した。この混合物にｔ－ブチル－（Ｓ）－２－（ヒドロキシ

メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（化合物３ｄ０３）[1.0 g, 4.6 mmol]のジクロロメタン溶液[10 mL]を加えた。この混合物を－７８℃で４５分間撹拌した。トリエチルアミン[3.3 mL, 23 mmol]を加えて、同じ温度でさらに３０分間撹拌した。反応混合物を０℃に昇温し、同じ温度で３０分間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル－（Ｓ）－２－ホルミルモルホリン－４－カルボキシレート（化合物３ｄ０４）[0.72 g, 3.3 mmol]を得た。（収率= 73 %）

【０５９３】

工程２

ｔ－ブチル－（Ｓ）－２－ホルミルモルホリン－４－カルボキシレート（化合物３ｄ０４）[0.72 g, 3.3 mmol]のジクロロメタン溶液[20 mL]を0℃に冷却し、ジエチルアミノサルファトリフルオロリド（ＤＡＳＴ）[1 mL, 7.57 mmol]を加えて一晩撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔ－ブチル－（Ｓ）－２－（ジフルオロメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（化合物３ｄ０５）[0.58 g, 2.4 mmol]を得た。（収率= 53 %）

【０５９４】

工程３

ｔ－ブチル－（Ｓ）－２－（ジフルオロメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（化合物３ｄ０５）[0.58 g, 2.4 mmol]に4M塩化水素ジオキサン溶液[10 mL, 40 mmol]を加え、一晩撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、乾燥して、（Ｓ）－２－（ジフルオロメチル）モルホリン塩酸塩（化合物３ｄ０６）[382.5 mg, 2.20 mmol]を得た。（収率＝90%）

【０５９５】

^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.79 (2H, s), 6.13 (1H, td, J = 54.0, 3.3 Hz), 4.18-4.09 (1H, m), 4.03 (1H, dd, J = 12.7, 3.9 Hz), 3.85 (1H, td, J = 12.4, 2.4 Hz), 3.27 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.20 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.99 (1H, td, J = 12.4, 4.0 Hz), 2.92 (1H, t, J = 12.0 Hz).

【０５９６】

工程４、並びに工程５

化合物（２ａ）[90 mg, 0.123 mmol]、化合物（３ｄ０６）[65 mg, 0.374 mmol]を出発原料として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｄ００５[6.0 mg, 0.013 mmol]を取得した。

【０５９７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.77 (1H, td, J = 55.4, 4.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.2, 1.2 Hz), 4.89 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.09 (1H, m), 3.86 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.70-3.61 (2H, m), 2.89-2.80 (2H, m), 2.57-2.49 (2H, m), 2.31-2.23 (3H, m), 2.07-1.21 (18H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

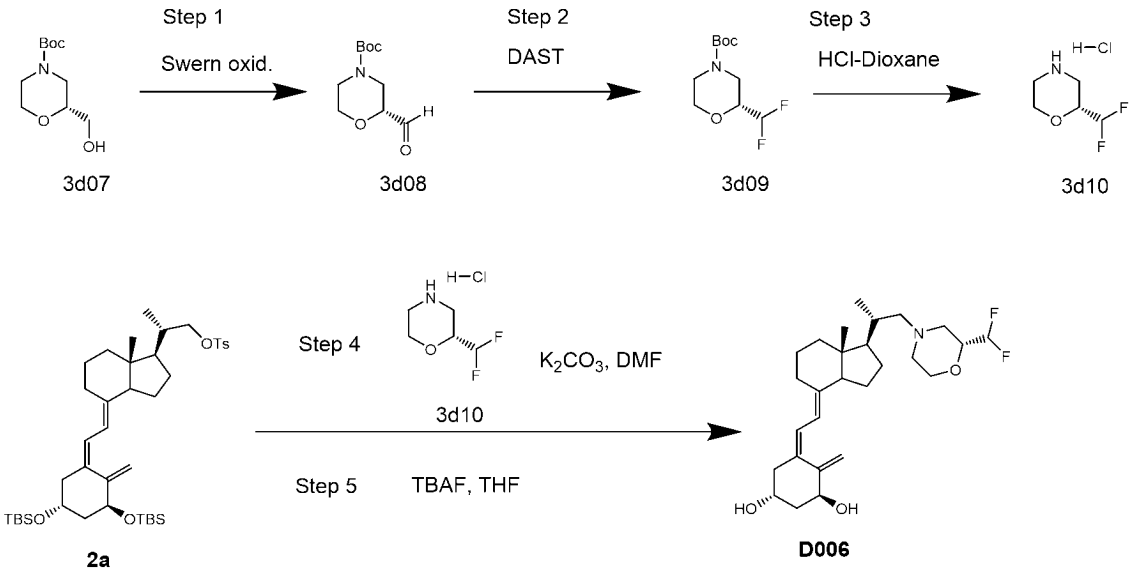
Exact Mass = 465.31 (C27H41F2NO3) Obs. mass = 466.40 (M+H)

【０５９８】

[実施例１３８]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ００６）の合成

【化４４】



【０５９９】

工程１

ｔ－ブチル－（Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（化合物３ｄ０７）[1.00 g, 3.3 mmol]を出発物質として、実施例１３７工程１と同様に処理することで、ｔ－ブチル－（Ｒ）－２－ホルミルモルホリン－４－カルボキシレート（化合物３ｄ０８）[0.70 g, 3.3 mmol]を得た。（収率= 71 %）

【０６００】

工程２

ｔ－ブチル－（Ｒ）－２－ホルミルモルホリン－４－カルボキシレート（化合物３ｄ０８）[0.70 g, 3.3 mmol]を出発物質として、実施例１３７工程２と同様に処理することで、ｔ－ブチル－（Ｒ）－２－（ジフルオロメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（化合物３ｄ０９）[0.55 g, 2.3 mmol]を得た。（収率= 50 %）

【０６０１】

工程３

ｔ－ブチル－（Ｒ）－２－（ジフルオロメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（化合物３ｄ０９）[0.55 g, 2.3 mmol] を出発物質として、実施例１３７工程３と同様に処理することで、（Ｒ）－２－（ジフルオロメチル）モルホリン塩酸塩（化合物３ｄ１０）[384.8 mg, 2.22 mmol]を得た。

（収率＝96 %）

【０６０２】

^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.62 (2H, s), 6.13 (1H, td, J = 54.0, 3.3 Hz), 4.11 (1H, tdd, J = 14.8, 7.6, 3.8 Hz), 4.03 (1H, dd, J = 12.7, 3.9 Hz), 3.83 (1H, td, J = 12.4, 2.4 Hz), 3.28 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 12.0, 2.4 Hz), 3.00 (1H, td, J = 12.0, 3.9 Hz), 2.93 (1H, t, J = 12.0 Hz).

【０６０３】

工程４、並びに工程５

化合物（２ａ）[90 mg, 0.123 mmol]、化合物（３ｄ１０）[65 mg, 0.374 mmol]を出発原料として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｄ００６[7.6 mg, 0.016 mmol]を取得した。

【０６０４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.76 (1H, td, J = 55.4, 4.2 Hz), 5.28 (1H, t, J = 1.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 3.88 (1H, dt, J = 11.4, 2.6 Hz), 3.78-3.69 (1H, m), 3.61 (1H,

td, J = 11.2, 2.4 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.71 (2H, dd, J = 28.8, 11.2 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.7, 3.4 Hz), 2.31 (1H, dd, J = 12.2, 2.9 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 13.7, 6.8 Hz), 2.16 (1H, t, J = 10.7 Hz), 2.07-1.99 (4H, m), 1.96-1.26 (14H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 465.31 (C27H41F2NO3) Obs. mass = 466.40 (M+H)

【０６０５】

［実施例１３９］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ００７）の合成

【０６０６】

化合物（２ｃ）[90 mg, 0.123 mmol]、実施例１３７に記載の化合物（３ｄ０６）[65 mg, 0.374 mmol]を出発原料として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｄ００７[17.0 mg, 0.037 mmol]を取得した。

【０６０７】

^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 6.14 (2H, d, J = 11.2 Hz), 6.02 (2H, td, J = 55.0, 4.0 Hz), 5.82 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.93-4.75 (2H, m), 4.91 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.24 (2H, td, J = 4.0, 16.0 Hz), 3.83 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.67-3.47 (2H, m), 2.78 (2H, d, J = 10.7 Hz), 2.55-2.50 (2H, m), 2.34 (1H, dd, J = 12.9, 3.7 Hz), 2.22-1.18 (21H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.54 (3H, s).
Exact Mass = 465.31 (C27H41F2NO3) Obs. mass = 466.35 (M+H)

【０６０８】

［実施例１４０］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ００８）の合成

【０６０９】

化合物（２ｃ）[90 mg, 0.123 mmol]、実施例１３８に記載の化合物（３ｄ１０）[65 mg, 0.374 mmol]を出発原料として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ｄ００８[17.3 mg, 0.037 mmol]を取得した。

【０６１０】

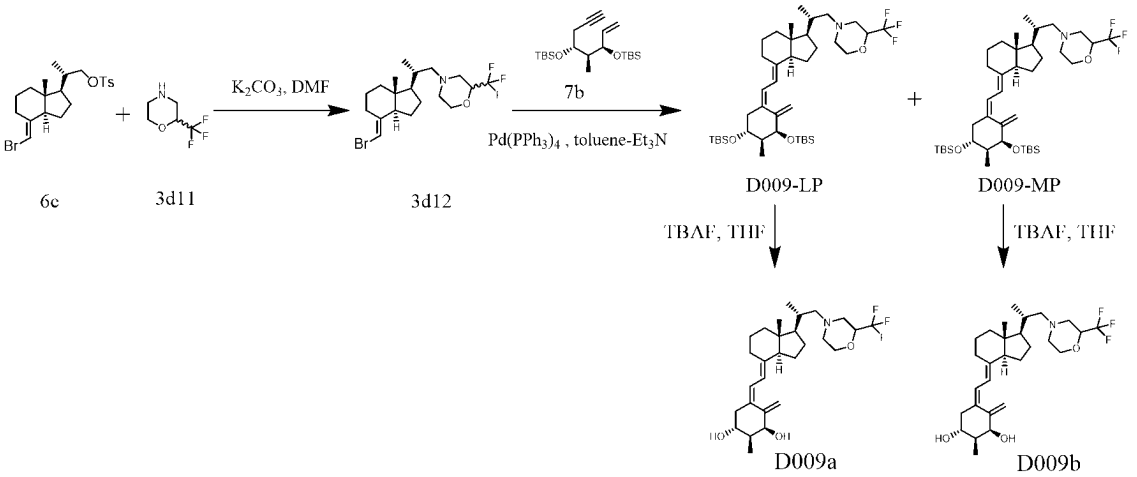
^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 6.14 (2H, d, J = 11.2 Hz), 6.01 (2H, td, J = 55.0, 4.0 Hz), 5.82 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.91 (2H, d, J = 10.0 Hz), 4.89-4.80 (1H, m), 4.28-4.21 (2H, m), 3.84 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.74-3.65 (1H, m), 3.58-3.45 (2H, m), 2.79-2.74 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.62 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.53 (1H, d, J = 6.0 Hz), 2.34 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.23-1.77 (9H, m), 1.65-1.18 (10H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.53 (3H, s).
Exact Mass = 465.31 (C27H41F2NO3) Obs. mass = 466.40(M+H)

【０６１１】

［実施例１４１］

(1R,2S,3S,Z)-2-メチル-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((2S)-1-(2-(トリフルオロメチル)モルホリノ)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ００９ａ、化合物Ｄ００９ｂ）の合成

【化４５】



【０６１２】

工程１

化合物６ｃ［203 mg, 0.46 mmol］、２－（トリフルオロメチル）モルホリン（化合物３ｄ１１）［153 mg, 0.986 mmol］と炭酸カリウム［227 mg, 1.64 mmol］のＤＭＦ懸濁液を６０℃で一晩撹拌した。反応混合物を飽和食塩水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、ジアステレオマー混合物の化合物３ｄ１２［92.3 mg, 0.218 mmol］を得た。

【０６１３】

工程２

工程１で得た化合物３ｄ１２［92.3 mg, 0.218 mmol］と化合物７ｂ[90 mg, 0.235 mmol]のトルエン[1 mL]／トリエチルアミン[1 mL]混合溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）[25 mg, 0.021 mmol]を加えて、窒素雰囲気下、１００℃で２時間加熱撹拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィーで粗精製し、ＴＬＣ上で低極性の化合物Ｄ００９－ＬＰ[56.3 mg]とＴＬＣ上で高極性の化合物Ｄ００９－ＭＰ［42.0 mg］を得た。

【０６１４】

Ｄ００９－ＬＰ：Exact Mass = 725.48 (C40H70F3NO3Si2) Obs. mass = 726.60 (M+H)

Ｄ００９－ＭＰ：Exact Mass = 725.48 (C40H70F3NO3Si2) Obs. mass = 726.60 (M+H)

【０６１５】

工程３ａ

工程２で得た化合物Ｄ００９－ＬＰ[56.3 mg]のＴＨＦ溶液［1 mL］にＴＢＡＦ［1 M in THF, 1 mL］を加えて、５０℃で一晩撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｄ００９ａ［16.7 mg, 0.0336 mmol］を得た。

【０６１６】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.05-3.96 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J = 11.0, 3.0 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.1, 4.4 Hz), 3.63 (1H, td, J = 11.3, 2.3 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 11.0, 4.4 Hz), 2.77 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.32 (1H, dd, J = 12.2, 2.9 Hz), 2.23-2.14 (2H, m), 2.06-1.18 (18H, m), 1.03 (6H, d, J = 7.3 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 497.31 (C28H42F3NO3) Obs. mass = 498.40 (M+H)

【０６１７】
工程３ｂ
工程２で得たとＤ００９－ＭＰ［42.0 mg］を出発物質として工程３ａと同様に処理することで、化合物Ｄ００９ｂ［9.1 mg, 0.018 mmol］を得た。
【０６１８】
^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 6.19 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.99 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.75 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.15 (1H, t, J = 3.7 Hz), 4.10-4.00 (1H, m), 3.89 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.66-3.55 (2H, m), 2.88 (1H, d, J = 10.2 Hz), 2.79 (1H, d, J = 9.3 Hz), 2.56 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.25-1.16 (22H, m), 0.97 (3H, d, J = 5.9 Hz), 0.85 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.53 (3H, s).
Exact Mass = 497.31 (C28H42F3NO3) Obs. mass = 498.40 (M+H)
【０６１９】
［実施例１４２］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-2-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレン-シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１０）の合成
【０６２０】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と（Ｓ）－２－メチルモルホリン塩酸塩[30 mg, 0.297 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ｄ０１０）[11.6 mg, 0.027 mmol]を取得した。
【０６２１】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.43-4.35 (2H, m), 3.79 (1H, dd, J = 11.5, 1.7 Hz), 3.68-3.57 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.75 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.69-2.61 (2H, m), 2.48 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.31-2.22 (3H, m), 2.07-1.82 (6H, m), 1.70-1.49 (6H, m), 1.38-1.25 (3H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 429.32 (C27H43NO3) Obs. mass = 430.35 (M+H)
【０６２２】
［実施例１４３］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１１）の合成
【０６２３】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0,069 mmol]と４－オキサ－７－アザスピロ[2,5]オクタン塩酸塩[35 mg, 0.234 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ｄ０１１）[11.3 mg, 0.0256 mmol]を取得した。
【０６２４】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.92 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.06 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.43-4.37 (2H, m), 3.80-3.68 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.2, 3.9 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 13.7, 4.4 Hz), 2.57-2.25 (8H, m), 2.08-1.90 (4H, m), 1.71-1.50 (6H, m), 1.40-1.26 (3H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.71 (2H, s), 0.61 (3H, s), 0.59-0.48 (2H, m).
Exact Mass = 441.32 (C28H43NO3) Obs. mass = 442.35 (M+H)
【０６２５】
［実施例１４４］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(6-オキサ-9-アザスピロ[4.5]デカン-9-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１２）の合成

【０６２６】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0,069 mmol]と６－オキサ－９－アザスピロ[4,5]デカン塩酸塩[35 mg, 0.248 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ｄ０１２）[9.9 mg, 21 mmol]を取得した。
【０６２７】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.45-4.33 (2H, m), 3.72-3.60 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 12.7, 3.4 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.39-2.19 (6H, m), 2.16-1.88 (5H, m), 1.84-1.25 (18H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 469.36 (C30H47NO3) Obs. mass = 470.35 (M+H)
【０６２８】
[実施例１４５]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１３）の合成
【０６２９】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0,069 mmol]と（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリン [35 mg, 0.304 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ｄ０１３）[17.6 mg, 0.040 mmol]を取得した。
【０６３０】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, t, J = 3.9 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.73-3.59 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.79 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.62 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.7, 3.9 Hz), 2.27 (2H, td, J = 12.7, 6.0 Hz), 2.22 (1H, dd, J = 12.0, 3.2 Hz), 2.16-1.89 (4H, m), 1.79 (1H, dd, J = 25.9, 15.6 Hz), 1.70-1.21 (12H, m), 1.12 (3H, d, J = 5.0 Hz), 1.10 (3H, d, J = 5.0 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.30 (M+H)
【０６３１】
[実施例１４６]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１４）の合成
【０６３２】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と２，２－ジメチルモルホリン [35 mg, 0.304 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ｄ０１４）[10.8 mg, 0.024 mmol]を取得した。
【０６３３】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.43-4.35 (2H, m), 3.75-3.64 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 11.0, 3.9 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.40-1.88 (13H, m), 1.68-1.21 (18H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.30 (M+H)
【０６３４】
[実施例１４７]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-3-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１５）の合成
【０６３５】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と(S)-3-メチルモルホリン塩酸塩[30 mg, 0.218 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ｄ０１５）[2.0 mg, 0.0047 mmol]を取得した。

【０６３６】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.45-4.35 (2H, m), 3.75 (1H, dt, J = 11.4, 3.3 Hz), 3.60 (2H, ddd, J = 24.4, 11.2, 2.4 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 11.0, 9.5 Hz), 2.84 (2H, td, J = 11.3, 3.3 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.37 (1H, t, J = 11.5 Hz), 2.31-2.25 (3H, m), 2.08-2.02 (5H, m), 1.96 (1H, dd, J = 11.5, 8.1 Hz), 1.68-1.52 (6H, m), 1.32 (4H, dt, J = 32.9, 10.5 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.93 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).

Exact Mass = 429.32 (C27H43NO3) Obs. mass = 430.25 (M+H)

【０６３７】

[実施例１４８]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((2R,5S)-2,5-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１６）の合成

【０６３８】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と(2R,5S)-2,5-ジメチルモルホリン [30 mg, 0.260 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ｄ０１６）[5.0 mg, 0.011 mmol]を取得した。

Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.30 (M+H)

【０６３９】

[実施例１４９]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((2R,5R)-2,5-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１７）の合成

【０６４０】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と(2R,5R)-2,5-ジメチルモルホリン [30 mg, 0.260 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ｄ０１７）[8.2 mg, 0.018 mmol]を取得した。

Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.30 (M+H)

【０６４１】

[実施例１５０]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-2-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１８）の合成

【０６４２】

化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と(R)-2-メチルモルホリン塩酸塩[40 mg, 0.291 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ｄ０１８）[5.3 mg, 0.012 mmol]を取得した。

【０６４３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.80-3.73 (1H, m), 3.67 (1H, td, J = 11.3, 2.4 Hz), 3.62-3.53 (1H, m), 2.85 (1H, dd, J = 12.1, 3.9 Hz), 2.80 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.3, 4.1 Hz), 2.56 (1H, dd, J = 11.9, 1.8 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.3, 4.1 Hz), 2.31-2.22 (3H, m), 2.17 (1H, td, J = 11.5, 3.5 Hz), 2.07-1.89 (4H, m), 1.70-1.50 (7H, m), 1.38-1.21 (3H, m), 1.11 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.61 (3H, s).

Exact Mass = 429.32 (C27H43NO3) Obs. mass = 430.40 (M+H)

【０６４４】
［実施例１５１］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１９）の合成
【０６４５】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と４－オキサ－７アザスピロ－[2,5]オクタン塩酸塩[35 mg, 0.234 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ｄ０１９）[11.2 mg, 0.0261 mmol]を取得した。
【０６４６】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.79-3.67 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 11.0, 3.9 Hz), 2.62-2.50 (2H, m), 2.44-2.13 (8H, m), 2.07-1.48 (14H, m), 1.38-1.20 (4H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.70 (2H, s), 0.59 (3H, s), 0.57-0.49 (2H, m).
Exact Mass = 429.32（C27H43NO3）Obs. mass = 430.30 (M+H)
【０６４７】
［実施例１５２］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((2R,5S)-2,5-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２０）の合成
【０６４８】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と(2R,5S)-2,5-ジメチルモルホリン [30 mg, 0.260 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ｄ０２０）[4.3 mg, 0.010 mmol]を取得した。
Exact Mass = 431.34（C27H45NO3）Obs. mass = 432.25 (M+H)
【０６４９】
［実施例１５３］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((2R,5R)-2,5-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２１）の合成
【０６５０】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と(2R,5R)-2,5-ジメチルモルホリン [[30 mg, 0.260 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ｄ０２１）[5.4 mg, 0.013 mmol]を取得した。
Exact Mass = 431.34（C27H45NO3）Obs. mass = 432.30 (M+H)
【０６５１】
［実施例１５４］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｅ００１）の合成
【０６５２】
実施例９２工程１における出発物質のトリエチル-[[4-(トリフルオロメチル)-4-ピペリジル]オキシ]シランの代わりに１－メチルスルホニルピペラジンを用いて、実施例９２と同様に反応させることで化合物（Ｅ００１）[14.3 mg, 0.029 mmol]を取得した。
【０６５３】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, t, J = 1.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.15-4.05 (1H, m), 3.25-3.15 (5H, m), 2.89-2.80 (4H, m), 2.66-2.03 (11H, m), 1.94-1.22 (13H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 492.30（C27H44N2O4S）Obs. mass = 493.40 (M+H)

【０６５４】
［実施例１５５］
(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｅ００３）の合成
【０６５５】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と1-(メチルスルホニル)ピペラジン[40 mg, 0.254 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ｅ００３）[9.4 mg, 0.019 mmol]を取得した。
【０６５６】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.42-4.35 (2H, m), 3.26-3.13 (4H, m), 2.88-2.80 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.70-2.58 (3H, m), 2.48 (1H, dd, J = 13.3, 4.1 Hz), 2.40-2.25 (5H, m), 2.09-2.00 (3H, m), 1.98-1.90 (1H, m), 1.75-1.52 (6H, m), 1.39-1.28 (3H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 492.30 (C27H44N2O4S) Obs. mass = 493.25 (M+H)
【０６５７】
［実施例１５６］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((2S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｅ００５ａ，Ｅ００５ｂ）の合成
【０６５８】
化合物（２ａ）[100 mg, 0.137 mmol]と2 -(トリフルオロメチル)ピペラジン[50 mg, 0.324 mmol]を出発物質として、実施例１０８と同様に反応させることで化合物（Ｅ００５ａ）[11.3 mg, 0.0234 mmol]と化合物（Ｅ００５ｂ）[9.7 mg, 0.020 mmol]を取得した。
【０６５９】
<u>化合物Ｅ００５ａ</u>
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 3.43-3.37 (1H, m), 3.00-2.95 (1H, m), 2.90-2.76 (4H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 2.34-1.99 (7H, m), 1.94-1.21 (15H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 482.31 (C27H41F3N2O2) Obs. mass = 483.4 (M+H)
【０６６０】
<u>化合物Ｅ００５ｂ</u>
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 3.35-3.30 (1H, m), 2.95 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.85 (2H, td, J = 11.7, 2.9 Hz), 2.63 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.7, 3.4 Hz), 2.33-1.97 (7H, m), 1.94-1.21 (15H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 482.31 (C27H41F3N2O2) Obs. mass = 483.3 (M+H)
【０６６１】
［実施例１５７］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((2S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｅ００６ａ，Ｅ００６ｂ）の合成
【０６６２】
化合物（２ｂ）[100 mg, 0.139 mmol]と2 -(トリフルオロメチル)ピペラジン[70 mg, 0.454 mmol]を出発物質として、実施例１０８と同様に反応させることで化合物（Ｅ００６ａ）[7.0 mg, 0.015 mmol]と化合物（Ｅ００６ｂ）[7.0 mg, 0.015 mmol]を取得し

た。

【０６６３】

化合物Ｅ００６ａ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.06-3.93 (2H, m), 3.41-3.37 (1H, m), 2.97 (1H, d, J = 12.3 Hz), 2.86-2.74 (4H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.31 (1H, dd, J = 11.9, 3.2 Hz), 2.23-1.48 (17H, m), 1.38-1.21 (4H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 470.31（C26H41F3N2O2）Obs. mass = 471.25 (M+H)

【０６６４】

化合物Ｅ００６ｂ

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.06-3.93 (2H, m), 3.36-3.30 (1H, m), 2.95 (2H, d, J = 11.9 Hz), 2.85 (2H, td, J = 11.5, 2.9 Hz), 2.65-2.54 (2H, m), 2.40 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.31 (1H, dd, J = 12.1, 3.0 Hz), 2.23-1.49 (16H, m), 1.38-1.21 (4H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 470.31（C26H41F3N2O2）Obs. mass = 471.25 (M+H)

【０６６５】

[実施例１５８]

(1R,2S,3S,Z)-2-メチル-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((2S)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｅ００７ａ、Ｅ００７ｂ）の合成

【０６６６】

化合物（６ｃ）[264.5 mg, 0.599 mmol]と2 -(トリフルオロメチル)ピペラジン[220.7 mg, 1.43 mmol]を出発物質として、実施例１０９と同様に反応させることで化合物（Ｅ００７ａ）[20.9 mg, 0.042 mmol] と化合物（Ｅ００７ｂ）[27.4 mg, 0.055 mmol]を取得した。

【０６６７】

化合物Ｅ００７ａ：

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.88 (1H, brs), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.75-3.68 (1H, m), 3.47-3.30 (2H, m), 2.99-2.75 (6H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.7, 3.9 Hz), 2.33 (1H, dd, J = 12.0, 3.2 Hz), 2.19-2.01 (6H, m), 1.93-1.42 (12H, m), 1.38-1.21 (4H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.58 (3H, s).

【０６６８】

化合物Ｅ００７ｂ：

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.89 (1H, brs), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.75-3.69 (1H, m), 3.38-3.30 (1H, m), 2.98-2.80 (4H, m), 2.63-2.57 (2H, m), 2.30 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.17 (2H, dd, J = 11.2, 2.9 Hz), 2.06-1.97 (4H, m), 1.91-1.20 (13H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).

【０６６９】

[実施例１５９]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｅ００９）の合成

【０６７０】

化合物（２ａ）[100 mg, 0.137 mmol]と4-(エチルスルホニル)ピペラジン[55 mg, 0.309 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ｅ００９）[

20.6 mg, 0.041 mmol]を取得した。

【０６７１】

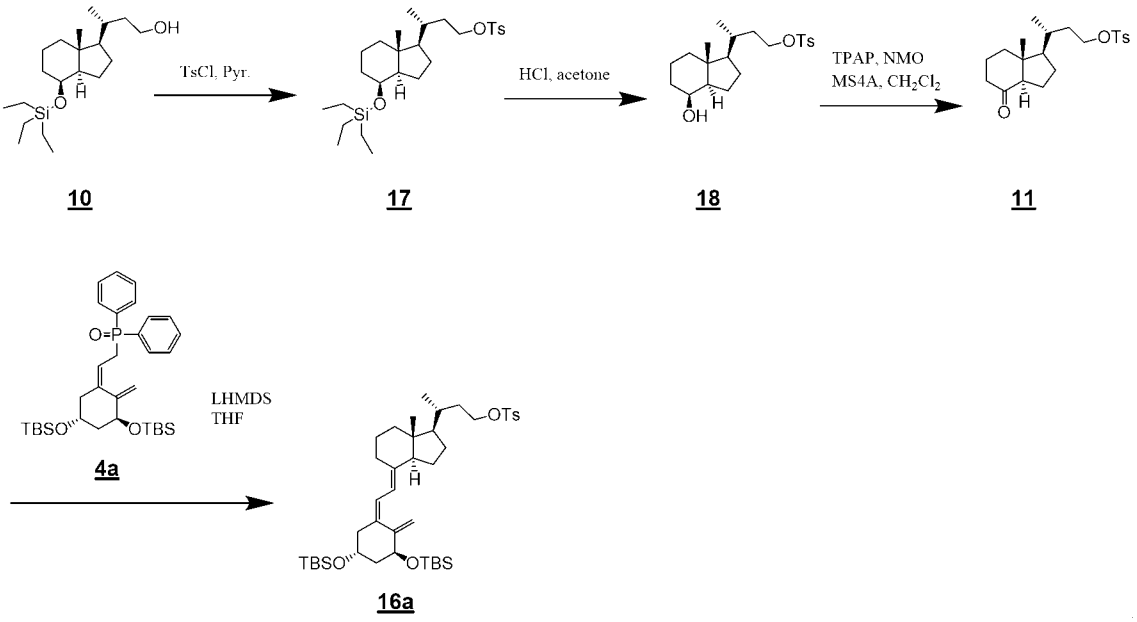
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.0 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 3.28-3.23 (3H, m), 3.02 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.65-2.55 (2H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 2.39-2.30 (3H, m), 2.25 (1H, dd, J = 13.4, 6.6 Hz), 2.10-1.99 (3H, m), 1.94-1.21 (17H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).

【０６７２】

［参考例１３］

(3R)-3-((1R,3aS,7aR,E)-4-((Z)-2-((3S,5R)-3,5-ビス((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチレンシクロヘキシリデン)エチリデン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ブチル 4-メチルベンゼンスルホネート（化合物１６ａ）の合成

【化４６】



【０６７３】

工程１

(3R)-3-((1R,4S,7aR)-7a-メチル-4-((トリエチルシリル)オキシ)オクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ブタン-1-オール（化合物１０、ＣＡＳ Ｒｅｇｉｓｔｒｙ Ｎｏ．３００３４４－３９－２）[2.37 g, 6.68 mmol]のピリジン溶液[12 mL]に、パラトルエンスルホニルクロリド[1.6 g, 8.4 mmol]を加えて、室温で３時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を１Ｍ塩酸で洗浄し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層は、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、粗体の化合物１７を得た。

【０６７４】

工程２

上記の粗体の化合物１７をアセトン[30 mL]に溶かし、室温で２Ｍ塩酸[10 mL, 20 mmol]を加えて、室温で１時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層は、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(3R)-3-((1R,4S,7aR)-4-ヒドロキシ-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ブチル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物１８）[1.37 g、3.47 mmol]を得た。（２工程収率＝５２％）

【０６７５】

工程３

工程２で得られた化合物１８[1.37 g、3.47 mmol]と4-メチルモルホリン N-オキシド（NMO）[0.67 g, 5.0 mmol]とモレキュラーシーブス４Ａ（MS4A）[1.5 g]のジクロロメタン溶液[30 mL]を０℃で１時間撹拌した。この反応混合物にテトラブチルアンモニウムパールテネート（TPAP）[120 mg, 0.342 mmol]を加えて、０℃で１時間撹拌した。室温で反応混合物にヘプタン[30 mL]を加えて、混合物をセライトろ過した。ろ液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層は、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(3R)-3-((1R,3aR,7aR)-7a-メチル-4-オキソオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ブチル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物１１）[1.15 g, 2.93 mmol]を得た。（収率=84%）

【０６７６】

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：7.79 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.06-3.94 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.43 (1H, dd, J = 12.2 7.8 Hz), 2.33-2.17 (2H, m), 2.11-1.65 (6H, m), 1.60-0.99 (9H, m), 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

【０６７７】

工程４

窒素雰囲気下、化合物４ａ［2.1 g, 3.6 mmol］のＴＨＦ溶液［21 mL］にＬＨＭＤＳ［1 M in THF, 5 mL, 5 mmol］を－７８℃で加え、反応混合物を同温度で３０分間撹拌した。この混合物に、工程３で得た化合物１１［0.85 g, 2.2 mmol］のＴＨＦ溶液［10 mL］を加えて、反応混合物を同じ温度でさらに１．５時間撹拌した。反応混合物を室温に昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクエンチして酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物１６ａ［1.21 g, 1.63 mmol］を得た。（収率＝72 %）

【０６７８】

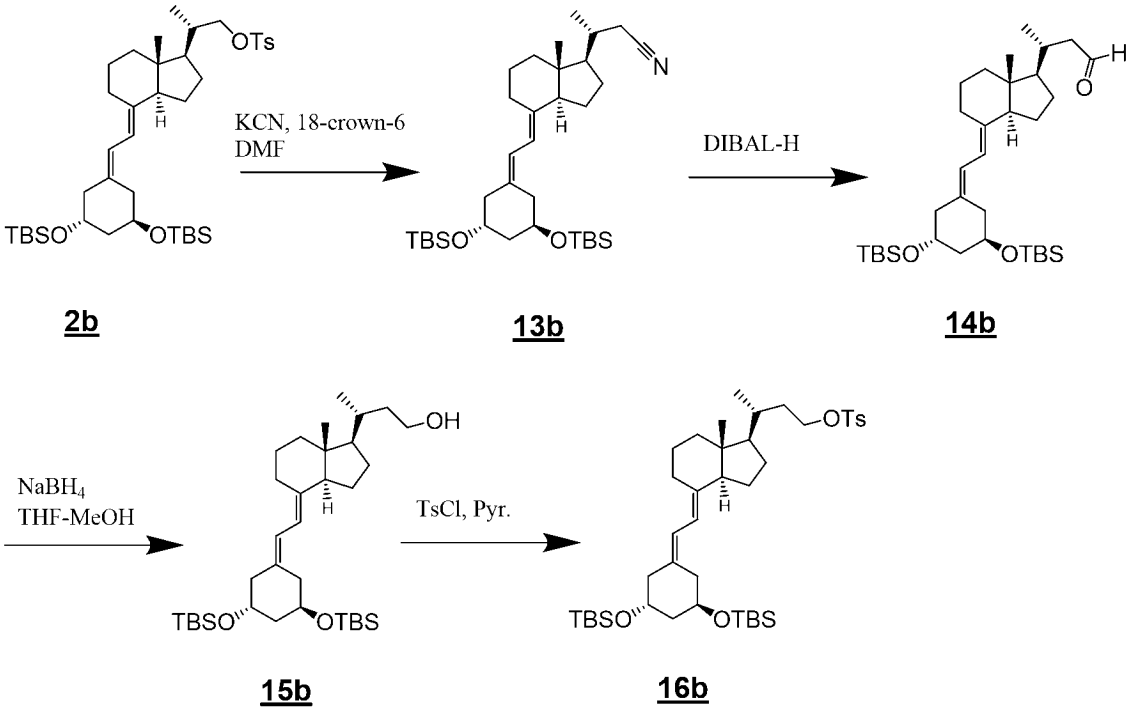
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.80 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.00 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.18 (1H, s), 4.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.37 (1H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 4.23-4.16 (1H, m), 4.15-4.03 (2H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.9 Hz), 2.48-2.41 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.21 (1H, dd, J = 13.0, 7.5 Hz), 1.96-1.58 (8H, m), 1.53-1.18 (10H, m), 0.88 (9H, s), 0.88 (9H, s), 0.84 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.49 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.06 (9H, s).

【０６７９】

［参考例１４］

(3R)-3-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3R,5R)-3,5-ビス((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシリデン)エチリデン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ブチル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物１６ｂ）の合成

【化４７】



【０６８０】

工程１

化合物２ｂ［11.94 g, 16.65 mmol］および１８－クラウン－６[0.45 g, 1.7 mmol]のＤＭＦ溶液[100 mL]に、シアン化カリウム[2.16 g, 33.2 mmol]を加え、６０℃で４時間加熱撹拌した。室温まで冷却後、反応液を飽和食塩水に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を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し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物１３ｂ[8.02 g, 14.0 mmol]を得た。（収率 = 84.2%）

【０６８１】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6.16 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.82 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.11-4.02 (2H, m), 2.82 (1H, dd, J = 12.3, 2.7 Hz), 2.40-2.35 (3H, m), 2.30-2.22 (2H, m), 2.08 (2H, dt, J = 23.0, 7.9 Hz), 1.98-1.88 (2H, m), 1.82-1.59 (6H, m), 1.55-1.26 (8H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.87 (9H, s), 0.86 (9H, s), 0.56 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (9H, s).

【０６８２】

工程２

窒素雰囲気下、化合物１３ｂ[8.02 g, 14.0 mmol]のＴＨＦ溶液[120 mL]を窒素雰囲気下－１０℃で水素化ジイソブチルアルミニウム（ＤＩＢＡＬ－Ｈ）のヘキサン溶液[1 M, 42 mL, 42 mmol]を加え、同温度で1時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。混合液に飽和酒石酸ナトリウムカリウム（ロッシェル塩）水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物１４ｂ[4.93 g, 8.57 mmol]を得た。（収率＝61%）

【０６８３】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9.76 (1H, dd, J = 3.2, 1.4 Hz), 6.16 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.82 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.10-4.04 (2H, m), 2.82 (1H, dd, J = 11.7, 3.9 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 15.3, 3.0 Hz), 2.42-2.35 (2H, m), 2.27-1.77 (9H, m), 1.70-1.60 (4H, m), 1.58-1.50 (3H, m), 1.40-1.25 (5H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.87 (9H, s), 0.86 (9H, s), 0.59 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (6H, s).

【０６８４】

工程３

化合物１４ｂ[4.92 g, 8.56 mmol]のTHF[50 mL]／メタノール[50 mL]の混合溶液に溶解し、この溶液に０℃で水素化ホウ素ナトリウム[0.65 g, 17.0 mmol]を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を０℃で飽和塩化アンモニウムでクエンチした後に飽和食塩水にそそぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物１５ｂ[4.32 g, 7.49 mmol]を得た。（収率 = 87 %）

【０６８５】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6.17 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.82 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.12-4.03 (2H, m), 3.78-3.60 (2H, m), 2.81 (1H, d, J = 11.9 Hz), 2.42-2.35 (2H, m), 2.26 (1H, d, J = 13.3 Hz), 2.11 (1H, t, J = 10.1 Hz), 2.04-1.90 (3H, m), 1.82-1.60 (6H, m), 1.59-1.48 (4H, m), 1.35-1.22 (5H, m), 1.16 (1H, s), 0.99-0.92 (3H, m), 0.87 (9H, s), 0.86 (9H, s), 0.55 (3H, s), 0.08-0.03 (12H, m)

【０６８６】

工程４

化合物１５ｂ[4.17 g, 7.23 mmol]のピリジン溶液[40 mL]にＴｓＣｌ[3.45 g, 18.1 mmol]と４－ジメチルアミノピリジン [94 mg, 0.77 mmol] を加えて、室温で2時間撹拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物１６ｂ[4.60 g, 6.29 mmol]を得た。（収率 = 87 %）

【０６８７】

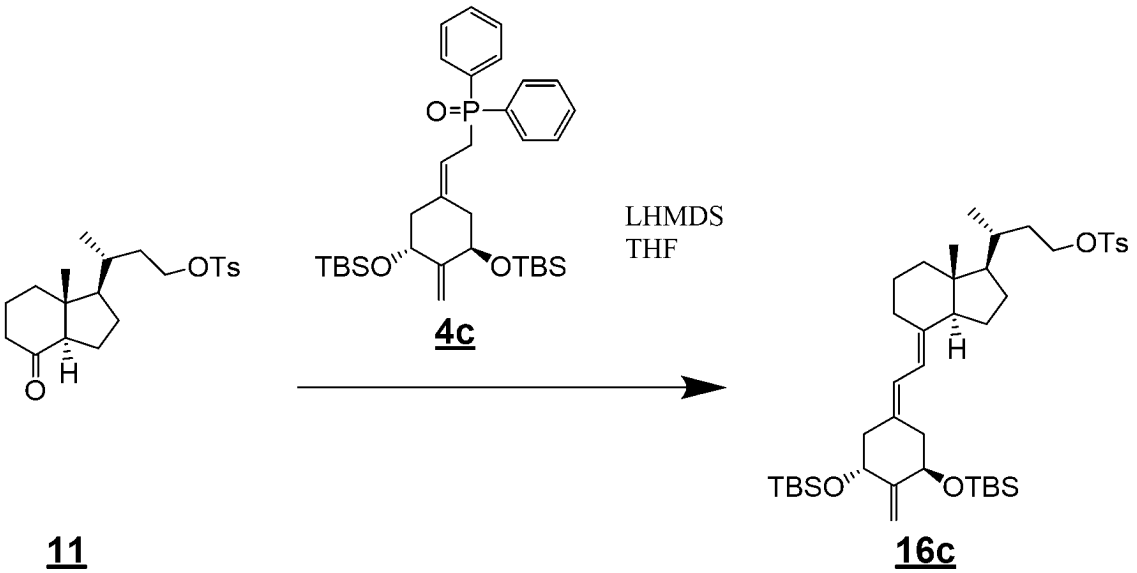
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.80 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.16 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.80 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.17-4.01 (4H, m), 2.85-2.70 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.41-2.23 (2H, m), 1.98-1.60 (8H, m), 1.51-1.18 (10H, m), 0.87-0.85 (27H, m), 0.50 (3H, s), 0.05 (6H, s), 0.05 (6H, s).

【０６８８】

[参考例１５]

(3R)-3-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3R,5R)-3,5-ビス((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-メチレンシクロヘキシリデン)エチリデン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ブチル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物１６ｃ）の合成

【化４８】



11 16c

【０６８９】

参考例１３工程３に記載の、(3R)-3-((1R,3aR,7aR)-7a-メチル-4-オキソオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ブチル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物１１） [1.24g, 3.2

8 mmol］と化合物４ｃ［1.3 g, 2.2 mmol］のＴＨＦ溶液[15 mL]を窒素雰囲気下で-78℃に冷却した。この溶液にＬＨＭＤＳ［1M THF溶液, 4.5 mL, 4.5 mmol］を滴下し、同温度で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。反応混合物は酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、化合物１６ｃ［0.83 g, 1.1 mmol］を得た。（収率＝50%）

【０６９０】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.80 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.83 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.97 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.43 (2H, dd, J = 7.6, 4.1 Hz), 4.11-4.02 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J = 10.0, 3.8 Hz), 2.55-2.45 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.31 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 2.17 (1H, dd, J = 12.4, 8.5 Hz), 1.99-1.60 (6H, m), 1.52-1.18 (8H, m), 0.90 (9H, s), 0.87 (9H, s), 0.50 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.03 (3H, s).

【０６９１】

［実施例１６０］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０２２）の合成

【０６９２】

化合物（１６ｂ）[100 mg, 0.137 mmol]と3-ジフルオロメチルアゼチジン塩酸塩[60 mg, 0.418 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物（Ａ０２２）[14.7 mg, 0.0336 mmol]を取得した。

【０６９３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.00 (1H, td, J = 57.0, 5.0 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.05 (2H, s), 4.05-3.94 (2H, m), 3.38 (2H, t, J = 8.3 Hz), 3.17 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.91 (1H, td, J = 13.5, 7.3 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 12.2, 3.9 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 13.7, 3.4 Hz), 2.52 (1H, dd, J = 10.7, 4.9 Hz), 2.46-2.38 (2H, m), 2.22-2.12 (2H, m), 2.06-1.90 (3H, m), 1.86-1.27 (13H, m), 1.17-1.06 (1H, m), 0.96 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.57 (3H, s).

Exact Mass = 437.31 (C26H41F2NO2) Obs. mass = 438.25 (M+H)

【０６９４】

［実施例１６１］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０２３）の合成

【０６９５】

化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン [30 mg, 0.213 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０２３[9.8 mg, 0.020 mmol]を取得した。

【０６９６】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.06 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.43-4.37 (2H, m), 3.70 (2H, d, J = 10.7 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.75-2.53 (3H, m), 2.49 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.32-2.25 (2H, m), 2.08-1.98 (2H, m), 1.95-1.13 (12H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 483.30 (C27H40F3NO3) Obs. mass = 484.25 (M+H)

【０６９７】

［実施例１６２］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(2,2-ジフルオロエチル)アゼチジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロ

ヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０２４）の合成
【０６９８】
化合物（１６ｂ）[100 mg, 0.137 mmol]と3-(2,2-ジフルオロエチル)アゼチジン塩酸塩[70 mg, 0.444 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０２４[17.0 mg, 0.376 mmol]を取得した。
【０６９９】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.86 (1H, tt, J = 56.0, 4.5 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.49 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.87 (2H, dt, J = 3.0, 8.0 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 13.0, 4.0 Hz), 2.75-2.63 (1H, m), 2.58 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.54-2.49 (1H, m), 2.44-2.36 (2H, m), 2.23-1.91 (7H, m), 1.87-1.44 (9H, m), 1.33 (3H, td, J = 9.6, 6.0 Hz), 1.15-1.05 (1H, m), 0.96 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.57 (3H, s).
Exact Mass = 451.33 (C27H43F2NO2) Obs. mass = 452.25 (M+H)
【０７００】
[実施例１６３]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０２５）の合成
化合物（１６ｂ）[100 mg, 0.137 mmol]と3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン [70 mg, 0.444 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０２５[21.6 mg, 0.476 mmol]を取得した。
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.38 (1H, t, J = 75.0 Hz), 6.21 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.88 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.76-4.70 (1H, m), 4.06-3.95 (2H, m), 3.64 (2H, td, J = 6.1, 2.4 Hz), 3.12-3.07 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 11.5, 4.1 Hz), 2.61-2.44 (3H, m), 2.40 (1H, dd, J = 13.7, 3.4 Hz), 2.23-2.13 (2H, m), 2.05-1.92 (3H, m), 1.87-1.73 (2H, m), 1.68-1.45 (7H, m), 1.38-1.28 (3H, m), 1.17-1.06 (1H, m), 0.96 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.57 (3H, s).
Exact Mass = 453.31 (C26H41F2NO3) Obs. mass = 454.25 (M+H)
【０７０１】
[実施例１６４]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０２６）の合成
【０７０２】
化合物（１６ｂ）[50 mg, 0.068 mmol]と3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン塩酸塩[35 mg, 0.202 mmol]を出発物質として、実施例1と同様に反応させることで化合物Ａ０２６[12.8 mg, 0.0282 mmol]を取得した。
【０７０３】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.16 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.85 (1H, tt, J = 3.5, 55.0 Hz), 5.84 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.17-4.11 (1H, m), 4.02-3.90 (2H, m), 3.63-3.52 (4H, m), 2.92 (2H, dt, J = 22.9, 6.8 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.54 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.44 (1H, dd, J = 12.2, 2.9 Hz), 2.36 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.26-2.09 (3H, m), 1.99-1.24 (15H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.53 (3H, s).
【０７０４】
[実施例１６５]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０２７）の合成
【０７０５】

化合物（１６ｂ）[50 mg, 0.068 mmol]と3-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン塩酸塩[30 mg, 0.157 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０２７[1.6 mg, 0.0033 mmol]を取得した。
Exact Mass = 485.31（C27H42F3NO3）Obs. mass = 486.25(M+H)
【０７０６】
[実施例１６６]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-(3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０２８）の合成
【０７０７】
化合物（１６ｂ）[50 mg, 0.068 mmol]と3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン塩酸塩[30 mg, 0.169 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０２８[1.1 mg, 0.0023 mmol]を取得した。
Exact Mass = 471.30（C26H40F3NO3）Obs. mass = 472.25 (M+H)
【０７０８】
[実施例１６７]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)－２－メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０２９）の合成
【０７０９】
化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン塩酸塩[35 mg, 0.202 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０２９[15.9 mg, 0.0332 mmol]を取得した。
【０７１０】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.24 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.04-5.74 (2H, m), 5.03 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.42-4.32 (2H, m), 4.21-4.15 (1H, m), 3.62 (2H, dd, J = 14.4, 3.9 Hz), 3.59-3.56 (2H, m), 2.99-2.94 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 12.3, 3.7 Hz), 2.65 (1H, dd, J = 13.3, 4.6 Hz), 2.57-2.40 (3H, m), 2.30-2.23 (2H, m), 2.05-1.85 (3H, m), 1.69-1.23 (10H, m), 1.16-1.06 (1H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.56 (3H, s).
Exact Mass = 479.32（C28H43F2NO3）Obs. mass = 480.25 (M+H)
【０７１１】
[実施例１６８]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)－2－メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０３０）の合成
【０７１２】
化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン [30 mg, 0.244 mmol]を出発物質として、実施例５と同様に反応させることで化合物Ａ０３０[10.9 mg, 0.234 mmol]を取得した。
【０７１３】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.38 (1H, t, J = 75.0 Hz), 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.76-4.70 (1H, m), 4.43-4.35 (2H, m), 3.68-3.60 (2H, m), 3.12-3.07 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J = 4.0, 12.6 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 12.6, 4.0 Hz), 2.60-2.42 (3H, m), 2.31-2.24 (2H, m), 2.07-2.00 (2H, m), 1.98-1.90 (2H, m), 1.69-1.40 (7H, m), 1.38-1.25 (3H, m), 1.17-1.09 (1H, m), 0.96 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 465.31（C27H41F2NO3）Obs. mass = 466.25 (M+H)
【０７１４】
[実施例１６９]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)－２－メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０３１）の合成

【０７１５】

化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と3-(ジフルオロメチル)アゼチジン塩酸塩[30 mg, 0.209 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に反応させることで化合物Ａ０３１[9.4 mg, 00.021 mmol]を取得した。

【０７１６】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.10 (1H, td, J = 56.4, 4.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.06 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.40 (2H, ddd, J = 14.3, 7.2, 4.5 Hz), 3.80 (2H, t, J = 9.3 Hz), 3.65 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.17-3.09 (1H, m), 2.89 (2H, ddd, J = 23.1, 11.6, 4.3 Hz), 2.78 (1H, td, J = 11.3, 5.2 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.32-2.25 (2H, m), 2.11-1.97 (3H, m), 1.96-1.90 (1H, m), 1.72-1.18 (12H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 449.31 (C27H41F2NO2) Obs. mass = 450.40 (M+H)

【０７１７】

[実施例１７０]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(1,1-ジフルオロエチル)アゼチジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０３２）の合成

【０７１８】

化合物（１６ｂ）[100 mg, 0.137 mmol]と3-(1,1-ジフルオロエチル)アゼチジン塩酸塩[70 mg, 0.444 mmol]を出発物質として、実施例1と同様に反応させることで化合物Ａ０３２[15.5 mg, 0.0343 mmol]を取得した。

【０７１９】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.43 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.12 (2H, td, J = 7.9, 2.1 Hz), 3.04-2.93 (1H, m), 2.83 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 13.7, 3.9 Hz), 2.54-2.49 (1H, m), 2.46-2.36 (2H, m), 2.23-2.13 (2H, m), 2.05-1.91 (3H, m), 1.87-1.41 (13H, m), 1.38-1.28 (3H, m), 1.16-1.03 (1H, m), 0.96 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.57 (3H, s).

Exact Mass = 451.33 (C27H43F2NO2) Obs. mass = 452.30 (M+H)

【０７２０】

[実施例１７１]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-ヒドロキシ-3-イソプロピルアゼチジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０３４）の合成

【０７２１】

化合物（１６ｂ）[50 mg, 0.068 mmol]と３－イソプロピルアゼチジン－３－オール塩酸塩[30 mg, 0.218 mmol]を用いて、化合物Ａ０３４[8.1 mg, 0.018 mmol]を取得した。

【０７２２】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.39 (1H, s), 3.37 (1H, s), 3.01 (1H, s), 2.99 (1H, s), 2.83 (1H, dd, J = 11.9, 3.7 Hz), 2.64-2.55 (2H, m), 2.49-2.36 (2H, m), 2.23-2.13 (2H, m), 2.05-1.29 (16H, m), 1.19-1.10 (1H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.90 (6H, d, J = 6.9 Hz), 0.57 (3H, s).

Exact Mass = 445.36 (C28H47NO3) Obs. mass = 446.30 (M+H)

【０７２３】

［実施例１７２］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０１４）の合成
【０７２４】
化合物（１６ｂ）[50 mg, 0.068 mmol]と(Ｓ)-3-フルオロピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.239 mmol]を用いて、化合物Ｂ０１４[9.0 mg, 0.021 mmol]を取得した。
Exact Mass = 419.32（C26H42FNO2）Obs. mass = 420.30 (M+H)
【０７２５】
［実施例１７３］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０１５）の合成
化合物（１６ｂ）[50 mg, 0.068 mmol]と(Ｒ)-3-フルオロピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.239 mmol]を用いて、化合物Ｂ０１５[7.9 mg, 0.019 mmol]を取得した。
Exact Mass = 419.32（C26H42FNO2）Obs. mass = 420.30 (M+H)
【０７２６】
［実施例１７４］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８０）の合成
【０７２７】
化合物（１６ｂ）[50 mg, 0.068 mmol]と(S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.190 mmol]を用いて、化合物Ｂ０８０[12.5 mg, 0.0277 mmol]を取得した。
【０７２８】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.81 (1H, td, J = 57.0, 5.0 Hz), 4.07-3.96 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J = 12.0, 4.0 Hz), 2.80 (1H, t, J = 9.0 Hz), 2.71-2.39 (8H, m), 2.24-2.14 (2H, m), 2.07-1.92 (4H, m), 1.88-1.27 (15H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 451.33（C27H43F2NO2）Obs. mass = 452.30 (M+H)
【０７２９】
［実施例１７５］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８１）の合成
【０７３０】
化合物（１６ｂ）[50 mg, 0.068 mmol]と(Ｒ)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.190 mmol]を用いて、化合物Ｂ０８１[12.4 mg, 0.0275 mmol]を取得した。
【０７３１】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.80 (1H, td, J = 56.5, 5.0 Hz), 4.07-3.96 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.77-2.47 (8H, m), 2.41 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 2.24-2.14 (2H, m), 2.07-1.95 (4H, m), 1.92-1.27 (15H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 451.33（C27H43F2NO2）Obs. mass = 452.30 (M+H)
【０７３２】
［実施例１７６］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シク

ロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８２）の合成
【０７３３】
化合物（１６ｂ）[50 mg, 0.068 mmol]と(R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.175 mmol]を用いて、化合物Ｂ０８２[8.4 mg, 0.018 mmol]を取得した。
【０７３４】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.97 (1H, tt, J = 56.0, 4.0 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.07-3.95 (2H, m), 3.35 (1H, dd, J = 10.5, 8.1 Hz), 3.18-2.83 (5H, m), 2.70 (1H, t, J = 9.8 Hz), 2.60 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.56-2.48 (1H, m), 2.41 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.27-1.95 (9H, m), 1.88-1.29 (16H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 465.34 (C28H45F2NO2) Obs. mass = 466.35(M+H)
【０７３５】
[実施例１７７]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８３）の合成
【０７３６】
化合物（１６ｂ）[50 mg, 0.068 mmol]と(S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.175 mmol]を用いて、化合物Ｂ０８３[9.3 mg, 0.020 mmol]を取得した。
【０７３７】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.07-3.96 (2H, m), 2.90 (1H, t, J = 9.3 Hz), 2.86-2.39 (9H, m), 2.24-2.14 (2H, m), 2.07-1.46 (15H, m), 1.59 (3H, t, J = 19.0 Hz), 1.39-1.28 (4H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 465.34 (C28H45F2NO2) Obs. mass = 466.35 (M+H)
【０７３８】
[実施例１７８]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８６）の合成
化合物（１６ｂ）[50 mg, 0.068 mmol]と(S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩[25 mg, 0.182 mmol]を用いて、化合物Ｂ０８６[10.0 mg, 0.0214 mmol]を取得した。
【０７３９】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 5.96 (1H, t, J = 75.0 Hz), 5.79 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.47 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.35-4.30 (1H, m), 3.65-3.53 (2H, m), 2.43-2.30 (4H, m), 2.19-1.97 (5H, m), 1.86-1.70 (3H, m), 1.64-0.85 (18H, m), 0.56 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.16 (3H, s).Exact Mass = 467.32 (C27H43F2NO3) Obs. mass = 468.30 (M+H)
【０７４０】
[実施例１７９]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール(化合物Ｂ０８７)の合成
【０７４１】
化合物（１６ｂ）[50 mg, 0.068 mmol]と(R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩[26.5 mg, 0.153 mmol]を用いて、化合物Ｂ０８７[6.5 mg, 0.014 mmol]を取得した。

【０７４２】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.38 (1H, t, J = 75.0 Hz), 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.79-4.72 (1H, m), 4.06-3.95 (2H, m), 2.85-2.71 (4H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.48 (3H, dt, J = 14.2, 6.5 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.27-2.13 (3H, m), 2.06-1.26 (18H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 467.32 (C27H43F2NO3) Obs. mass = 468.30 (M+H)
【０７４３】
[実施例１８０]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８８）の合成
【０７４４】
化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と(Ｓ)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.190 mmol]を用いて、化合物Ｂ０８８[12.1 mg, 0.026.1 mmol]を取得した。
【０７４５】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.93 (1H, dt, J = 6.0, 57.0 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.06 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.40 (2H, ddd, J = 13.9, 7.1, 4.4 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 3.10-2.80 (8H, m), 2.68 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 13.7, 3.9 Hz), 2.32-2.26 (2H, m), 2.20-1.91 (7H, m), 1.82-1.33 (12H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 463.33 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.40 (M+H)
【０７４６】
[実施例１８１]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８９）の合成
【０７４７】
化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と(Ｒ)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン塩酸塩[33 mg, 0.209 mmol]を用いて、化合物Ｂ０８９[10.0 mg, 0.0216 mmol]を取得した。
【０７４８】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.90 (1H, td, J = 56.0, 5.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.43-4.36 (2H, m), 3.12 (1H, dd, J = 11.0, 9.0 Hz), 3.04-2.71 (8H, m), 2.67 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 13.7, 3.9 Hz), 2.32-1.95 (7H, m), 1.92-1.32 (13H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 463.33 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.45 (M+H)
【０７４９】
[実施例１８２]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０９０）の合成
【０７５０】
化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と(R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン塩酸塩[38 mg, 0.174 mmol]を用いて、化合物Ｂ０９０[8.2 mg, 0.017 mmol]を取得した。
【０７５１】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.97 (1H, tt, J = 56.0, 4.0 Hz),

5.92 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.06 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.43-4.37 (2H, m), 3.41 (1H, dd, J = 10.7, 7.8 Hz), 3.24-3.12 (2H, m), 3.07 (1H, td, J = 12.0, 4.7 Hz), 2.96 (1H, td, J = 11.8, 4.7 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.78 (1H, t, J = 10.2 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.59-2.45 (2H, m), 2.33-2.20 (3H, m), 2.09-1.98 (5H, m), 1.81-1.33 (13H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.25(M+H)

【０７５２】

[実施例１８３]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０９１）の合成

【０７５３】

化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と(S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン塩酸塩[35 mg, 0.161 mmol]を用いて、化合物Ｂ０９１[12,7 mg, 0.0166 mmol]を取得した。

【０７５４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.06 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.40 (2H, ddd, J = 14.0, 7.0, 4.5 Hz), 3.37-3.28 (1H, m), 3.21-2.84 (7H, m), 2.68 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 13.7, 3.9 Hz), 2.32-2.08 (4H, m), 2.02-1.95 (2H, m), 1.87-1.33 (15H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.25(M+H)

【０７５５】

[実施例１８４]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール(化合物Ｂ０９２)の合成

【０７５６】

化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と(S)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン塩酸塩[40 mg, 0.233 mmol]を用いて、化合物Ｂ０９２[14.0 mg, 0.0293 mmol]を取得した。

【０７５７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.28 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.99 (1H, tt, J = 56.0, 3.0 Hz), 5.93 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.06 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.40 (2H, ddd, J 14.0, 7.0, 4.5 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 11.0, 7.6 Hz), 3.31-3.23 (2H, m), 3.17-3.03 (2H, m), 2.95-2.80 (2H, tm), 2.68 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.62-2.54 (1H, m), 2.50 (1H, dd, J = 13.7 3.9 Hz), 2.33-1.99 (8H, m), 1.85-1.34 (12H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.40 (M+H)

【０７５８】

[実施例１８５]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０９３）の合成

【０７５９】

化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と(R)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン塩酸塩[38 mg, 0.221 mmol]を用いて、化合物Ｂ０９３[10.7 mg, 0.0224 mmol]を取得した。

【０７６０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.06

(2H, d, J = 6.3 Hz), 4.46-4.35 (2H, m), 3.22-2.85 (8H, m), 2.68 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.33-1.97 (8H, m), 1.90-1.33 (16H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 477.34（C29H45F2NO2）Obs. mass = 478.40 (M+H)

【０７６１】

［実施例１８６］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０９４）の合成

化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と(Ｒ)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン塩酸塩[35 mg, 0.189 mmol]を用いて、化合物Ｂ０９４[13.1 mg, 0. 0266 mmol]を取得した。

【０７６２】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.28 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.93 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 57.5, 4.0 Hz), 5.06 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.40 (2H, ddd, J 14.0, 7.1, 4.4 Hz), 3.47 (1H, dd, J = 11.2, 7.8 Hz), 3.31-3.25 (2H, m), 3.19-2.84 (4H, tm), 2.68 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.50 (1H, dd, J = 13.7 3.9 Hz), 2.42-1.94 (8H, m), 1.90-1.30 (17H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 491.36（C30H47F2NO2）Obs. mass = 492.40(M+H)

【０７６３】

［実施例１８７］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２２）の合成

【０７６４】

化合物１６ａ[100 mg, 0.134 mmol]をＴＨＦ[1 mL]に溶かし、モルホリン[0.2 mL, 2 mmol]を加えて、６０℃で一晩加熱化撹拌した。 反応混合物を一旦５０℃まで冷却し、ＴＢＡＦ[1M in THF, 0.4 mL, 0.4 mmol]を加えて、４時間環流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウムを加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を実施例１と同様にして、ＨＰＬＣで精製することで、化合物Ｄ０２２[17.6 mg, 0.041 mmol]を取得した。

【０７６５】

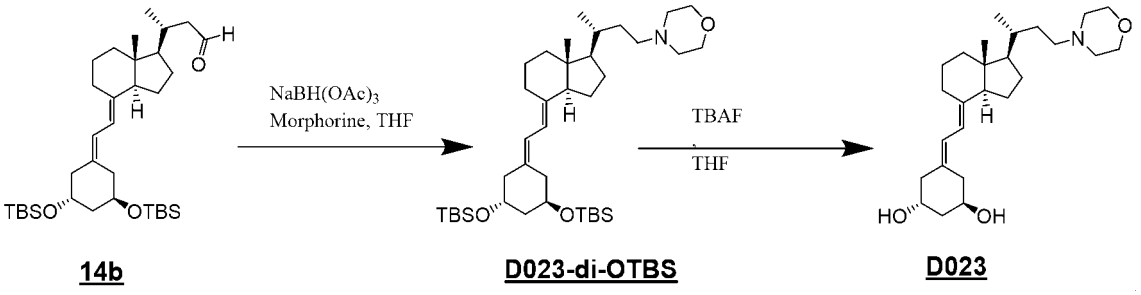
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, t, J = 1.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.1-4.08 (1H, m), 3.75 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.76-2.66 (6H, m), 2.60 (1H, td, J = 11.7 4.9 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.7 3.4 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 13.2 6.8 Hz), 2.11-2.00 (3H, m), 1.90-1.28 (17H, m), 1.04-0.99 (1H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.58 (3H, s).Exact Mass = 429.32（C27H43NO3）Obs. mass = 430.30(M+H)

【０７６６】

［実施例１８８］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２３）の合成

【化４９】



【０７６７】

工程１

参考例１４の工程２に記載の化合物１４ｂ[100 mg, 0.174 mmol]のＴＨＦ溶液[2 mL]にモルホリン[0.2 mL]とナトリウムトリアセトキシボロヒドリド[110 mg, 0.519 mmol]を加えて、６０℃で終夜加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、飽和食塩水に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、粗体のＤ０２３－ｄｉ-ＯＴＢＳ[81.1 mg]を得た。粗体はこれ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

【０７６８】

工程２

上記の粗体のＤ０２３－ｄｉ-ＯＴＢＳ[81.1 mg]のＴＨＦ溶液[1 mL]にTBAF[1M in THF, 0.4 mL, 0.4 mmol]を加えて、６０℃で５時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウムに移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｄ０２３[22.1 mg, 0.053 mmol]を得た。

【０７６９】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.69 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 11.9, 4.1 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.7, 3.7 Hz), 2.50-2.37 (6H, m), 2.33 (1H, td, J = 11.4, 5.3 Hz), 2.23-2.13 (2H, m), 2.06-1.93 (4H, m), 1.88-1.47 (9H, m), 1.39-1.27 (4H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.58 (3H, s).

Exact Mass = 417.32 (C26H43NO3) Obs. mass = 418.35 (M+H)

【０７７０】

[実施例１８９]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２４）の合成

【０７７１】

化合物（１６ｃ）[120 mg, 0.097 mmol]とモルホリン[0.1 mL, 1.1 mmol]を用いて実施例１と同様に反応させることで、化合物Ｄ０２４[22.2 mg, 0.052 mmol]を取得した。

【０７７２】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, dd, J = 8.0, 1.0 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.71 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.58-2.37 (7H, m), 2.31-2.24 (2H, m), 2.07-1.93 (3H, m), 1.49 (11H, ttt, J = 61.2, 17.2, 7.4 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.58 (3H, s).

Exact Mass = 429.32 (C27H43NO3) Obs. mass = 430.35 (M+H)

【０７７３】

[実施例１９０]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２５）の合成

【０７７４】

化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と(S)-2-メチルモルホリン[30 mg, 0.297 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０２５[13.8 mg, 0.031 mmol]を取得した。

【０７７５】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.45-4.33 (2H, m), 3.82 (1H, dd, J = 10.2, 3.0 Hz), 3.66-3.55 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.82-2.75 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 13.7, 4.4 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.7, 3.9 Hz), 2.44-2.24 (4H, m), 2.08-1.93 (4H, m), 1.79 (1H, dd, J = 11.7, 10.2 Hz), 1.71-1.26 (11H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.58 (3H, s).

Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.30 (M+H)

【０７７６】

[実施例１９１]

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２６）の合成

【０７７７】

化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン[30 mg, 0.265 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０２６[12.0 mg, 0.026 mmol]を取得した。

【０７７８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.75 (2H, t, J = 4.9 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 12.0, 4.0 Hz), 2.64-2.24 (9H, m), 2.07-1.96 (3H, m), 1.70-1.27 (11H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.77-0.70 (2H, m), 0.59-0.53 (2H, m), 0.58 (3H, s).

Exact Mass = 455.34 (C29H45NO3) Obs. mass = 456.30 (M+H)

【０７７９】

[実施例１９２]

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(6-オキサ-9-アザスピロ[4.5]デカン-9-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール(化合物Ｄ０２７)の合成

【０７８０】

化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と6-オキサ-9-アザスピロ[4.5]デカン[30 mg, 0.212 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０２７[18.0 mg, 0.037 mmol]を取得した。

【０７８１】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.92 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.06 (2H, t, J = 3.9 Hz), 4.43-4.37 (2H, m), 3.73-3.63 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.40-2.25 (8H, m), 2.07-1.94 (3H, m), 1.81-1.18 (20H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 483.37 (C31H49NO3) Obs. mass = 484.35(M+H)

【０７８２】

[実施例１９３]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)ブタン-2-

イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２８）の合成

【０７８３】

化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン[30 mg, 0.260 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０２８[17.3 mg, 0.0378 mmol]を取得した。

【０７８４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.04 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.69-3.63 (2H, m), 2.82 (3H, q, J = 12.0 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.43-2.24 (4H, m), 2.06-1.96 (3H, m), 1.74-1.26 (15H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.12 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 457.36（C29H47NO33）Obs. mass = 458.35 (M+H)

【０７８５】

[実施例１９４]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２９）の合成

【０７８６】

化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と2,2-ジメチルモルホリン[30 mg, 0.260 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０２９[13.6 mg, 0.030mmol]を取得した。

【０７８７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.39 (2H, dt, J = 15.0, 4.8 Hz), 3.70 (2H, ddd, J = 21.5, 12.0, 4.4 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.39-2.24 (7H, m), 2.16 (1H, d, J = 10.7 Hz), 2.08-1.92 (3H, m), 1.70-1.48 (8H, m), 1.38-1.31 (3H, m), 1.25-1.13 (8H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 457.36（C29H47NO3）Obs. mass = 458.35(M+H)

【０７８８】

[実施例１９５]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３０）の合成

【０７８９】

化合物（１６ｂ）[50 mg, 0.068 mmol]と4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン[30 mg, 0.265 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０３０[11.2 mg, 0.0252 mmol]を取得した。

【０７９０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.75 (2H, t, J = 4.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.61-2.31 (9H, m), 2.23-2.13 (2H, m), 2.05-1.28 (18H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.74 (2H, t, J = 5.6 Hz), 0.62-0.55 (2H, m), 0.57 (3H, s).
Exact Mass = 443.34（C28H45NO3）Obs. mass = 444.35 (M+H)

【０７９１】

[実施例１９６]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール(化合物Ｄ０３１)の合成

【０７９２】
化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と(R)-3-メチルモルホリン[30 mg, 0.297 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０３１[14.9 mg, 0.0336 mmol]を取得した。
【０７９３】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.77 (1H, dt, J = 11.4, 2.8 Hz), 3.68-3.58 (2H, m), 3.23 (1H, dd, J = 11.2, 9.3 Hz), 2.88-2.81 (2H, m), 2.77 (1H, dt, J = 11.9, 2.7 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.50-2.21 (6H, m), 2.08-1.93 (3H, m), 1.74-1.14 (13H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.30 (M+H)
【０７９４】
[実施例１９７]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３２）の合成
【０７９５】
化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と(Ｓ)-3-メチルモルホリン[30 mg, 0. 297 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０３２[12.3 mg, 0.027.7 mmol]を取得した。
【０７９６】
^{1}H-NMR (CD3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.43-4.33 (2H, m), 3.83-3.76 (1H, m), 3.62 (2H, ddd, J = 23.5, 13.5, 5.0 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 11.2, 9.3 Hz), 2.87-2.64 (4H, m), 2.50-2.25 (6H, m), 2.07-1.91 (3H, m), 1.70-1.27 (11H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.98 (3H, d, J = 8.1 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.35 (M+H)
【０７９７】
[実施例１９８]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール(化合物Ｄ０３３)の合成
【０７９８】
化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と実施例１３７工程３に記載の（Ｓ）－２－（ジフルオロメチル）モルホリン塩酸塩（化合物３ｄ０６）[40 mg, 0.230 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０３３[11.4 mg, 0.0238 mmol]を取得した。
【０７９９】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.91 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.77 (1H, td, J = 55.0, 4.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.43-4.33 (2H, m), 3.91 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.75-3.62 (2H, m), 2.92-2.80 (2H, m), 2.75 (1H, dd, J = 12.0, 3.2 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.50-2.15 (7H, m), 2.07-1.91 (4H, m), 1.68-1.21 (12H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.30(M+H)
【０８００】
[実施例１９９]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３４）の合成

化合物（１６ｂ）[50 mg, 0.068 mmol]と実施例１３７工程３に記載の（Ｓ）－２－（ジフルオロメチル）モルホリン塩酸塩（化合物３ｄ０６）[40 mg, 0.230 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０３４[7.5 mg, 0.016 mmol]を取得した。

【０８０１】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.77 (1H, td, J = 55.0, 4.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.90 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.75-3.62 (2H, m), 2.88 (1H, d, J = 10.7 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.7, 4.0 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 11.7, 2.0 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.48-2.35 (3H, m), 2.23-1.91 (7H, m), 1.87-1.26 (14H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 467.32 (C27H43F2NO3) Obs. mass = 468.35 (M+H)

【０８０２】

[実施例２００]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチルオクタヒドロ-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３５）の合成

【０８０３】

化合物（１６ａ）[50 mg, 0.067 mmol]と実施例１３７工程３に記載の（Ｓ）－２－（ジフルオロメチル）モルホリン塩酸塩（化合物３ｄ０６）[40 mg, 0.230 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０３５[4.3 mg, 0. 0090 mmol]を取得した。

【０８０４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.77 (1H, td, J = 55.3, 4.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.09 (1H, m), 3.90 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.73-3.62 (2H, m), 2.87 (2H, dd, J = 10.7, 5.9 Hz), 2.74 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.53-2.34 (3H, m), 2.28-2.14 (2H, m), 2.03-1.87 (7H, m), 1.73-1.20 (16H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.57 (3H, s).
Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.35 (M+H)

【０８０５】

[実施例２０１]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３６）の合成

【０８０６】

化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と実施例１３８工程３に記載の（Ｒ）－２－（ジフルオロメチル）モルホリン塩酸塩（化合物３ｄ１０）[40 mg, 0.230 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０３６[10.3 mg, 0.0215 mmol]を取得した。

【０８０７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.77 (1H, td, J = 55.0, 4.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.44-4.34 (2H, m), 3.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.74-3.61 (2H, m), 2.84 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.78 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 2.50-2.24 (5H, m), 2.18-1.96 (5H, m), 1.72-1.22 (13H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.35(M+H)

【０８０８】

[実施例２０２]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチルオク

タヒドロ-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３７）の合成
【０８０９】
化合物（１６ａ）[50 mg, 0.067 mmol]と実施例１３８工程３に記載の（Ｒ）－２－（ジフルオロメチル）モルホリン塩酸塩（化合物３ｄ１０）[40 mg, 0.230 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０３７[2.0 mg, 0.0042 mmol]を取得した。
【０８１０】
^{1}H-NMR (CD3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.77 (1H, td, J = 55.4, 4.1 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.08 (1H, m), 3.91 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.76-3.68 (1H, m), 3.63 (1H, td, J = 11.5, 2.4 Hz), 2.88-2.73 (4H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 2.47-1.87 (14H, m), 1.61-1.36 (18H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.56 (3H, s).
Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.30 (M+H)
【０８１１】
[実施例２０３]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((2R,5S)-2,5-ジメチルモルホリノ)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３８）の合成
【０８１２】
化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.068 mmol]と(2R,5S)-2,5-ジメチルモルホリン[30 mg, 0.260 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０３８[14.2 mg, 0.031 mmol]を取得した。
Exact Mass = 457.36 (C29H47NO3) Obs. mass = 458.30 (M+H)
【０８１３】
[実施例２０４]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((2R,5R)-2,5-ジメチルモルホリノ)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３９）の合成
【０８１４】
化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.068 mmol]と(2R,5R)-2,5-ジメチルモルホリン[30 mg, 0.218 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０３９[13.8 mg, 0.030 mmol]を取得した。
Exact Mass = 457.36 (C29H47NO3) Obs. mass = 458.30 (M+H)
【０８１５】
[実施例２０５]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４０）の合成
【０８１６】
化合物（１６ｃ）[100 mg, 0.174 mmol]と(R)-2-メチルモルホリン[0.2 mL]とＴＨＦ[2 mL]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０４０[43.7 mg, 0.101 mmol]を取得した。
【０８１７】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.43-4.35 (2H, m), 3.82 (1H, dd, J = 11.7, 2.1 Hz), 3.67-3.55 (2H, m), 2.88-2.81 (2H, m), 2.76 (1H, d, J = 11.9 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.3, 4.1 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.5, 3.9 Hz), 2.44-2.25 (4H, m), 2.10 (1H, td, J = 11.7, 3.4 Hz), 2.04-1.93 (3H, m), 1.77-1.27 (12H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 432.35 (M+H)

【０８１８】
［実施例２０６］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４１）の合成
【０８１９】
化合物（１４ｂ）[100 mg, 0.174 mmol]と(S)-2-メチルモルホリン[0.2 mL]とＴＨＦ[2 mL]を用いて、実施例１８８と同様に処理することで、化合物Ｄ０４１[30.0 mg, 0.070 mmol]を取得した。
【０８２０】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.82 (1H, dd, J = 11.7, 2.1 Hz), 3.65-3.58 (2H, m), 2.85-2.76 (3H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.42-2.28 (3H, m), 2.23-2.13 (2H, m), 2.08-1.92 (4H, m), 1.87-1.25 (14H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 431.34 (C27H45NO3) Obs. mass = 432.35(M+H)
【０８２１】
［実施例２０７］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール(化合物Ｄ０４２)の合成
【０８２２】
化合物（１４ｂ）[100 mg, 0.174 mmol]と(R)-3-メチルモルホリン[0.2ｍＬ]とＴＨＦ[2 mL]を用いて、実施例１８８と同様に処理することで、化合物Ｄ０４２[30.0 mg, 0.070 mmol]を取得した。
【０８２３】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.04-3.96 (2H, m), 3.77 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.68-3.58 (2H, m), 3.23 (1H, dd, J = 11.2, 9.4 Hz), 2.88-2.80 (2H, m), 2.77 (1H, dt, J = 12.2, 3.0 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.5, 3.0 Hz), 2.48-2.30 (3H, m), 2.28-2.13 (3H, m), 2.08-1.95 (4H, m), 1.88-1.17 (14H, m), 1.00 (6H, d, J = 6.8 Hz), 0.99 (6H, d, J = 5.7 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 431.34 (C27H45NO3) Obs. mass = 432.35(M+H)
【０８２４】
［実施例２０８］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４３）の合成
【０８２５】
化合物（１４ｂ）[100 mg, 0.174 mmol]と(S)-3-メチルモルホリン[0.2 mL]とＴＨＦ[2 mL]を用いて、実施例１８８と同様に処理することで、化合物Ｄ０４３[40.9 mg, 0.095 mmol]を取得した。
【０８２６】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.06-3.93 (2H, m), 3.78 (1H, dt, J = 11.4, 2.7 Hz), 3.68-3.55 (2H, m), 3.22 (1H, dd, J = 11.4, 9.6 Hz), 2.88-2.70 (3H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.42-2.13 (6H, m), 2.06-1.21 (18H, m), 0.99 (3H, d, J = 5.0 Hz), 0.98 (3H, t, J = 3.2 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 431.34 (C27H45NO3) Obs. mass = 432.35(M+H)
【０８２７】
［実施例２０９］

(1R,3R, Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４５）の合成

【０８２８】

化合物（１６ａ）[50 mg, 0.067 mmol]と(S)-3-メチルモルホリン[0.023 mL, 0.202 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０４５[5.6 mg, 0.013 mmol]を取得した。

【０８２９】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.28 (1H, s), 4.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.12 (1H, q, J = 6.1 Hz), 3.78 (1H, dt, J = 11.0, 3.5 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 11.9, 3.2 Hz), 3.63-3.57 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J = 11.2, 9.4 Hz), 2.88-2.70 (3H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.44-2.23 (4H, m), 2.10-1.92 (3H, m), 1.88 (2H, t, J = 5.5 Hz), 1.73-1.30 (12H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.35(M+H)

【０８３０】

[実施例２１０]

(1R,3R, Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４６）の合成

【０８３１】

化合物（１６ａ）[50 mg, 0.067 mmol]と(R)-3-メチルモルホリン[0.023 mL, 0.202 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０４６[5.5 mg, 0.012 mmol]を取得した。

【０８３２】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.28 (1H, s), 4.89 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.18-4.06 (1H, m), 3.77 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.68-3.55 (2H, m), 3.23 (1H, dd, J = 11.4, 9.1 Hz), 2.95-2.70 (3H, m), 2.55-2.15 (5H, m), 2.05-1.83 (5H, m), 1.73-1.16 (12H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.57 (3H, s).
Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.35(M+H)

【０８３３】

[実施例２１１]

(1R,3R, Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４７）の合成

【０８３４】

化合物（１６ａ）[50 mg, 0.067 mmol]と(R)-２-メチルモルホリン塩酸塩[27.8 mg, 0.202 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０４７[6.7 mg, 0.015 mmol]を取得した。

【０８３５】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.28 (1H, s), 4.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.10 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J = 11.7, 2.1 Hz), 3.68-3.55 (2H, m), 2.89-2.73 (3H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.46-2.23 (3H, m), 2.11 (1H, td, J = 11.7, 3.4 Hz), 2.04-1.92 (3H, m), 1.88 (2H, t, J = 6.0 Hz), 1.78-1.25 (12H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.57 (3H, s).
Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.35(M+H)

【０８３６】

[実施例２１２]

(1R,3R, Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４８）の合成

【０８３７】

化合物（１６ａ）[50 mg, 0.067 mmol]と(S)-２-メチルモルホリン塩酸塩[0.023 mL, 0.202 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｄ０４８[6.8 mg, 0.015 mmol]を取得した。

【０８３８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.28 (1H, s), 4.89 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.10 (2H, m), 3.82 (1H, dd, J = 11.7, 2.1 Hz), 3.65-3.59 (2H, m), 2.87 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.79 (2H, t, J = 9.4 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.44-2.23 (3H, m), 2.09-1.92 (4H, m), 1.88 (2H, t, J = 5.5 Hz), 1.81 (1H, dd, J = 20.4, 9.8 Hz), 1.71-1.28 (12H, m), 1.11 (3H, d, J = 5.9 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.57 (3H, s).
Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.35(M+H)

【０８３９】

[実施例２１３]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3,3-ジメチルモルホリノ)ブタン-2-イル)7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４９）の合成

【０８４０】

化合物（１４ｂ）[50 mg, 0.087 mmol]と3,3-ジメチルモルホリン[0.054 mL, 0.435 mmol]を用いて、実施例１８８と同様に処理することで、化合物Ｄ０４９[9.3 mg, 0.021 mmol]を取得した。

【０８４１】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.04-3.95 (2H, m), 3.73-3.65 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 12.1, 3.9 Hz), 2.61-2.52 (3H, m), 2.42-2.37 (3H, m), 2.23-2.13 (2H, m), 2.05-2.02 (1H, m), 1.96-1.93 (1H, m), 1.86-1.81 (1H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.66-1.50 (6H, m), 1.38-1.32 (3H, m), 1.19-1.16 (1H, m), 1.01 (6H, d, J = 4.1 Hz), 0.97 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.57 (3H, s).
Exact Mass = 445.36 (C28H47NO3) Obs. mass = 446.30 (M+H)

【０８４２】

[実施例２１４]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｅ００２）の合成

【０８４３】

化合物（１６ａ）[100 mg, 0.134 mmol]と4-(メチルスルホニル)ピペラジン [67 mg, 0.408 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｅ００２[11.2 mg, 0.022 mmol]を取得した。

【０８４４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.40 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.16 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.36 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.43 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.22-4.15 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J = 9.0, 4.0 Hz), 2.91 (3H, s), 2.68-2.39 (7H, m), 2.33 (1H, dd, J = 13.4, 6.6 Hz), 2.27-1.34 (19H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.65 (3H, s).

【０８４５】

[実施例２１５]

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシ

クロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｅ００４）の合成

【０８４６】

化合物（１６ｃ）[50 mg, 0.067 mmol]と4-(メチルスルホニル)ピペラジン [40 mg, 0.244 mmol]を用いて、実施例１と同様に処理することで、化合物Ｅ００４[16.0 mg, 0.0316 mmol]を取得した。

【０８４７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.43-4.35 (2H, m), 3.22 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.89-2.82 (4H, m), 2.83 (3H, s), 2.67 (1H, dd, J = 13.3, 4.1 Hz), 2.61-2.36 (7H, m), 2.31-2.25 (2H, m), 2.09-2.00 (2H, m), 1.98-1.90 (1H, m), 1.68-1.48 (7H, m), 1.40-1.25 (4H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).

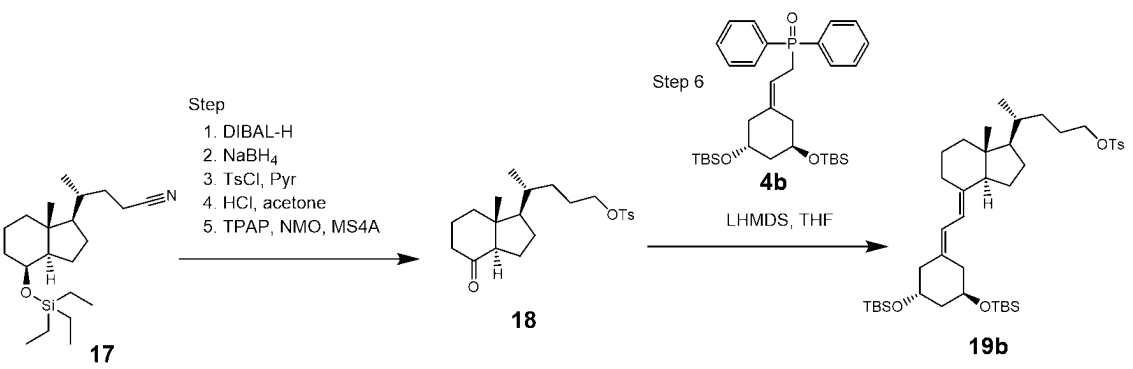
Exact Mass = 506.32 (C28H46N2O4S) Obs. mass = 507.25 (M+H)

【０８４８】

[参考例１６]

(4R)-4-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3R,5R)-3,5-ビス((ｔ-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシリデン)エチリデン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ペンチル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物１９ｂ）の合成

【化５０】



【０８４９】

工程１

(4R)-4-((1R,4S,7aR)-7a-メチル-4-((トリエチルシリル)オキシ)オクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ペンタンニトリル[5.1 g, 15 mmol]のトルエン溶液［50 mL］に－７８℃でＤＩＢＡＬ－Ｈ［1.5 Ｍ トルエン溶液, 10 mL］を加えて、１．５時間攪拌した。０℃に昇温し、さらに１時間攪拌した。反応混合物をメタノールでクエンチした。５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を加えて室温で１０分間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は食塩水と飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、(4R)-4-((1R,4S,7aR)-7a-メチル-4-((トリエチルシリル)オキシ)オクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ペンタナール［3.65 g］を得た。

【０８５０】

工程２

工程１で得た上記化合物[3.65 g]をトルエン［20 mL］とメタノール［20 mL］の混合溶媒に溶かし、０℃でテトラヒドロホウ酸ナトリウム［0.88 g, 23 mmol］を加え、同じ温度で３０分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(4R)-4-((1R,4S,7aR)-7a-メチル-4-((トリエチルシリル)オキシ)オクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ペンタン-1-オール［2.37 g, 6.68 mmol］を得た。

【０８５１】

工程３

工程２で得た上記化合物［2.37 g, 6.68 mmol］のピリジン溶液［12 mL］にパラトルエンスルホニルクロリド［1.6 g, 8.4 mmol］を加えて、室温で３時間撹拌した。反応混合物を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。

【０８５２】

工程４

工程３で得た上記残渣をアセトン［30 mL］に溶解し、２Ｍ塩酸［10 mL］を加えて室温で１時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(4R)-4-((1R,4S,7aR)-4-ヒドロキシ-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ペンチル4-メチルベンゼンスルホネート［1.37 g, 3.47 mmol］を得た。

【０８５３】

工程５

工程４で得た(4R)-4-((1R,4S,7aR)-4-ヒドロキシ-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ペンチル4-メチルベンゼンスルホネート［1.37 g, 3.47 mmol］、Ｎ－メチルモルホリン－Ｎ－オキシド １水和物［0.67 g, 5.0 mmol］、モレキュラーシーブ４Ａ［1.5 g］のジクロロメタン溶液［30 mL］を０℃で１時間撹拌した。この反応混合物にテトラプロピルアンモニウムパールテネート［120 mg, 0.342 mmol］を加えて０℃で１時間撹拌した。反応混合物をヘプタンで希釈し、セライトろ過した。ろ液を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、続いて飽和食塩水で洗浄した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(4R)-4-((1R,7aR)-7a-メチル-4-オキソオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ペンチル4-メチルベンゼンスルホネート［1.15 g, 2.93 mmol］を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (2H, t, J = 4.1 Hz), 7.35 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.06-3.94 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.43 (1H, dd, J = 12.2, 7.8 Hz), 2.33-2.17 (2H, m), 2.11-1.65 (6H, m), 1.60-0.99 (9H, m), 0.91 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

【０８５４】

工程６

アルゴン雰囲気下、－７８℃で、(２－((３Ｒ,５Ｒ)－３，５－ビス((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシリデン)エチル)ジフェニルホスフィンオキシド（化合物４ｂ、ＣＡＳ Ｒｅｇｉｓｔｒｙ Ｎｏ．１３９３５６－３９－１）［0.99 g, 1.7 mmol］のＴＨＦ溶液［10 mL］にＬＨＭＤＳ［1 M THF溶液, 2.6 mL, 2.6 mmol］を加えて、15分間撹拌した。この反応混合物に工程５で得た(4R)-4-((1R,7aR)-7a-メチル-4-オキソオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ペンチル4-メチルベンゼンスルホネート［1.15 g, 2.93 mmol］のＴＨＦ溶液[10 mL]を加えて、－７８℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(4R)-4-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3R,5R)-3,5-ビス((ｔ-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシリデン)エチリデン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)ペンチル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物１９ｂ）［0.67 g, 0.90 mmol］を得た。

【０８５５】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.80 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.16 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.81 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.10-3.99 (4H, m), 2.80 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.45 (3H, s), 2.40-2.07 (4H, m), 1.96-1.61 (10H, m), 1.53-1.21 (12H, m), 1.07-1.00 (1H, m), 0.87 (9H, s), 0.86 (9H, s), 0.50 (3H, s), 0.05 (6H, s), 0.05 (6H, s).

【０８５６】

［実施例２１６］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-5-(3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)ペンタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ａ０３３）の合成

【０８５７】

参考例１６に記載の化合物１９ｂ[50 mg, 0.067 mmol]と３－ジフルオロメトキシアゼチジン［30 mg, 0.244 mmol］を出発物質として、実施例１と同様に処理することで、化合物Ａ０３３［10.6 mg, 0.0227 mmol］を得た。

【０８５８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.38 (1H, t, J = 75.0 Hz), 6.21 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.88 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.76-4.70 (1H, m), 4.06-3.94 (2H, m), 3.65 (2H, dd, J = 9.0, 6.6 Hz), 3.11 (2H, dd, J = 9.0, 6.0 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.52-2.38 (3H, m), 2.23-2.13 (2H, m), 2.03-1.27 (17H, m), 1.12-1.03 (1H, m), 0.95 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.57 (3H, s).

Exact Mass = 467.32 (C27H43F2NO3) Obs. mass = 468.30(M+H)

【０８５９】

[実施例２１７]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-5-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ペンタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０１６）の合成

【０８６０】

参考例１６に記載の化合物１９ｂ[50 mg, 0.067 mmol]と(S)-3-フルオロピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.239 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に処理させることで化合物Ｂ０１６[12.0 mg, 0.0277 mmol]を得た。

Exact Mass = 433.34 (C27H44FNO2) Obs. mass = 434.30 (M+H)

【０８６１】

[実施例２１８]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ペンタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０１７）の合成

【０８６２】

化合物１９ｂ[50 mg, 0.067 mmol]と(R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩[30 mg, 0.239 mmol]を出発物質として、実施例1と同様に反応させることで化合物Ｂ０１７[14.0 mg, 0.0323 mmol]を得た。

Exact Mass = 433.34 (C27H44FNO2) Obs. mass = 434.30 (M+H)

【０８６３】

[実施例２１９]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-5-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ペンタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８４）の合成

【０８６４】

化合物１９ｂ[55 mg, 0.074 mmol]と (S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩[50 mg, 0.317 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に処理させることで化合物Ｂ０８４[5.0 mg, 0.011 mmol]を得た。

【０８６５】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.89 (2H, d, J = 10.7 Hz), 5.81 (2H, td, J = 56.0, 6.0 Hz), 4.13-3.96 (2H, m), 2.86-2.14 (13H, m), 2.05-1.29 (21H, m), 1.14-1.05 (1H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.58 (3H, s).

Exact Mass = 465.34 (C28H45F2NO2) Obs. mass = 466.40 (M+H)

【０８６６】

[実施例２２０]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-5-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ペンタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８５）の合成

【０８６７】

化合物１９ｂ[55 mg, 0.074 mmol]と(R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩[50 mg, 0.317 mmol]を出発物質として、実施例１と同様に処理させることで化合物Ｂ０８５[[14.7 mg, 0.0316 mmol]を得た。

【０８６８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.89 (2H, d, J = 11.2 Hz), 5.80 (2H, td, J = 58.0, 5.0 Hz), 4.07-3.96 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.77 (1H, t, J = 9.0 Hz), 2.69-2.39 (8H, m), 2.24-2.14 (2H, m), 2.06-1.31 (20H, m), 1.15-1.05 (1H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.58 (3H, s).

Exact Mass = 465.34 (C28H45F2NO2) Obs. mass = 466.40 (M+H)

【０８６９】

[実施例２２１]

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-5-モルホリノペンタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４４）の合成

【０８７０】

化合物１９ｂ[55 mg, 0.074 mmol]とモルホリン[0.05 mL, 0.58 mmol]を出発物質として、実施例1と同様に処理させることで化合物Ｄ０４４[15.1 mg, 0.0350 mmol]を得た。

【０８７１】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.07-3.96 (2H, m), 3.70 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.60 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.48-2.14 (9H, m), 2.05-1.30 (18H, m), 1.13-1.04 (1H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.58 (3H, s).

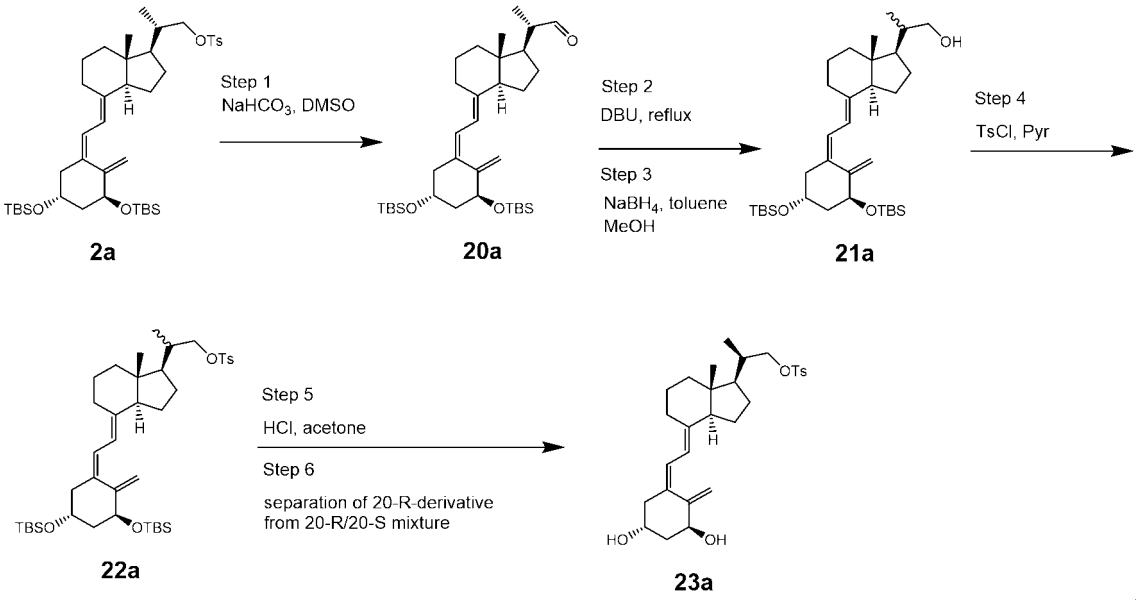
Exact Mass = 431.34 (C27H45NO3) Obs. mass = 432.30(M+H)

【０８７２】

[参考例１７]

(2R)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-((Z)-2-((3S,5R)-3,5-ジヒドロキシ-2-メチレンシクロヘキシリデン)エチリデン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロピル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物２３ａ）の合成

【化５１】



2a　20a　21a

22a　23a

【０８７３】
工程１
化合物２ａ［4.15 g, 5.69 mmol］のＤＭＳＯ［40 mL］とトルエン［50 mL］の混合溶液に炭酸水素ナトリウム［1.43 g, 17.0 mmol］を加え、反応混合物を１００℃で３時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、ヘプタンで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-((1R,3aS,7aR,E)-4-((Z)-2-((3S,5R)-3,5-ビス((ｔ-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチレンシクロヘキシリデン)エチリデン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパナール（化合物２０ａ）［2.37 g, 4.14 mmol］を得た。
【０８７４】
工程２
化合物２０ａ［2.37 g, 4.14 mmol］のＴＨＦ溶液［50 mL］にジアザビシクロウンデセン（ＤＢＵ）［1.5 mL］を加え、その溶液を３８時間加熱環流した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和食塩水に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。この粗体は、精製せずに次反応に用いた。
【０８７５】
工程３
工程２で得られた上記粗体をＴＨＦ［50 mL］とメタノール［50 mL］の混合溶液に溶かし、０℃でテトラヒドロホウ酸ナトリウム［0.38 g, 10 mmol］を加えて、同じ温度で１時間攪拌した。反応混合物は、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、飽和食塩水に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-((1R,3aS,7aR,E)-4-((Z)-2-((3S,5R)-3,5-ビス((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチレンシクロヘキシリデン)エチリデン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパン-1-オール（化合物２１ａ）［1.96 g, 3.41 mmol］を得た。
【０８７６】
工程４
工程３で得られた化合物２１ａ［1.96 g, 3.41 mmol］のピリジン溶液［20 mL］にｐ－トルエンスルホニルクロリド［1.01 g, 5.30 mmol］と４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）［100 mg, 0.818 mmol］を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物は、減圧濃縮した後に、トルエンで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層は、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。この粗体（化合物２２ａ）は精製せずに次反応に用いた。
【０８７７】
工程５並びに工程６
工程４で得られた粗体（化合物２２ａ）をアセトン［120 mL］に溶かし、3M塩酸［20 mL, 60 mmol］を加えて、室温で6時間攪拌した。反応混合物は、5M水酸化ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてクエンチした。反応混合物のアセトンを減圧下で除去した。残渣に酢酸エチルを加えて、飽和食塩水で洗浄した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、20位の立体化学がＲ体とＳ体のジアステレオマー混合物を得た。この混合物にヘプタン／酢酸エチル（1/10）の混合溶媒［10 mL］を加えて、超音波を3分間照射した。超音波照射によって溶液中に生じた固体［798 mg］をろ過して回収した。この固体の一部［545 mg］に無水メタノールを加えて、懸濁液を45分間加熱還流した。懸濁液は徐冷して室温まで冷却した。反応液中の固体をろ過して回収し、(2R)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-((Z)-2-((3S,5R)-3,5-ジヒドロキシ-2-メチレンシクロヘキシリデン)エチリデン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロピル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物２３ａ）［342 mg, 683 mmol］を得た。

【０８７８】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 7.77 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.29 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.05 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.27 (1H, s), 4.33 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.07 (2H, m), 3.82 (1H, dd, J = 9.4, 6.6 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 12.3, 3.2 Hz), 2.50 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.45 (3H, s), 2.24 (1H, dd, J = 13.3, 6.9 Hz), 1.96 (1H, dd, J = 11.7, 7.5 Hz), 1.89-1.27 (12H, m), 1.19 (1H, td, J = 12.5, 3.8 Hz), 0.89 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.45 (3H, s).
【０８７９】
［実施例２２２］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００９）の合成
【０８８０】
化合物２３ａ［40 mg, 0.080 mmol］をピロリジン［0.6 mL］に溶解し、６０℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｂ００９［16.0 mg, 0.040 mmol］を得た。
Exact Mass = 399.31（C26H41NO2）Obs. mass = 400.25 (M+H)
【０８８１】
［実施例２２３］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-1-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０１０）の合成
【０８８２】
化合物２３ａ［40 mg, 0.080 mmol］、（Ｓ）－3メチルピロリジン塩酸塩［30 mg, 0.247 mmol］、炭酸カリウム［60 mg, 0.434 mmol］のＤＭＦ溶液［1 mL］を６０℃で一晩攪拌した。反応混合物は飽和食塩水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｂ０１０［14.6 mg, 0.0353 mmol］を得た。
【０８８３】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.7, 1.4 Hz), 4.89 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 11.9, 4.1 Hz), 2.78-2.67 (2H, m), 2.54-2.19 (7H, m), 2.07-1.85 (8H, m), 1.73-1.27 (12H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.94 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).
【０８８４】
［実施例２２４］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-1-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデンｎ)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０１１）の合成
【０８８５】
化合物２３ａ［40 mg, 0.080 mmol］、（Ｒ）－3メチルピロリジン塩酸塩［30 mg, 0.247 mmol］を出発物質として、実施例２２３と同様に処理することで、化合物Ｂ０１１［13.0 mg, 0.0314 mmol］を得た。
【０８８６】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.3, 1.4 Hz), 4.89 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 2.93-2.84 (2H, m), 2.71-2.65 (1H, m), 2.53-2.42 (3H, m), 2.29-2.17 (3H, m), 2.06-1.80 (8H, m), 1.73-1.28 (11H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.94 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).
【０８８７】

［実施例２２５］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０１８）の合成
【０８８８】
化合物２３ａ［40 mg, 0.080 mmol］、（Ｓ）－３－フルオロピロリジン塩酸塩［30 mg, 0.239 mmol］を出発物質として、実施例２２３と同様に処理することで、化合物Ｂ０１８［10.6 mg, 0.0254 mmol］を得た。
【０８８９】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.3, 1.1 Hz), 5.22-5.03 (1H, m), 4.89 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.08 (1H, m), 2.95-2.83 (2H, m), 2.76 (1H, dd, J = 14.6, 7.8 Hz), 2.59-1.82 (14H, m), 1.73-1.28 (10H, m), 0.95 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 417.30 (C26H40FNO2) Obs. mass = 418.25(M+H)
【０８９０】
［実施例２２６］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０１９）の合成
【０８９１】
化合物２３ａ［40 mg, 0.080 mmol］、（Ｒ）－３－フルオロピロリジン塩酸塩［30 mg, 0.239 mmol］を出発物質として、実施例２２３と同様に処理することで、化合物Ｂ０１９［9.7 mg, 0.023 mmol］を得た。
【０８９２】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.21-5.03 (1H, m), 4.89 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.16-4.10 (1H, m), 2.88-2.65 (4H, m), 2.54-2.49 (2H, m), 2.36-1.84 (11H, m), 1.73-1.28 (10H, m), 0.95 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 417.30 (C26H40FNO2) Obs. mass = 418.20(M+H)
【０８９３】
［実施例２２７］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０９５）の合成
【０８９４】
化合物２３ａ［40 mg, 0.080 mmol］、（Ｓ）－3－（ジフルオロメチル）ピロリジン塩酸塩［40 mg, 0.239 mmol］を出発物質として、実施例２２３と同様に処理することで、化合物Ｂ０９５［14.5 mg, 0.0323 mmol］を得た。
【０８９５】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.74 (1H, td, J = 57.3, 5.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.3, 1.4 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 2.3, 1.4 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 11.0, 4.0 Hz), 2.60-2.44 (7H, m), 2.35-2.20 (2H, m), 2.03-1.27 (16H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 449.31 (C27H41F2NO2) Obs. mass = 450.25(M+H)
【０８９６】
［実施例２２８］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メ

チレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０９６）の合成

【０８９７】

化合物２３ａ［40 mg, 0.080 mmol］、（Ｒ）－3－（ジフルオロメチル）ピロリジン塩酸塩［40 mg, 0.239 mmol］を出発物質として、実施例２２３と同様に処理することで、化合物Ｂ０９６［12.0 mg, 0.0267 mmol］を得た。

【０８９８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.76 (1H, td, J = 57.2, 5.9 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.3, 1.4 Hz), 4.89 (1H, d, J = 1.4 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.1, 3.4 Hz), 2.71 (1H, t, J = 8.7 Hz), 2.60-2.23 (8H, m), 2.03-1.27 (16H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).

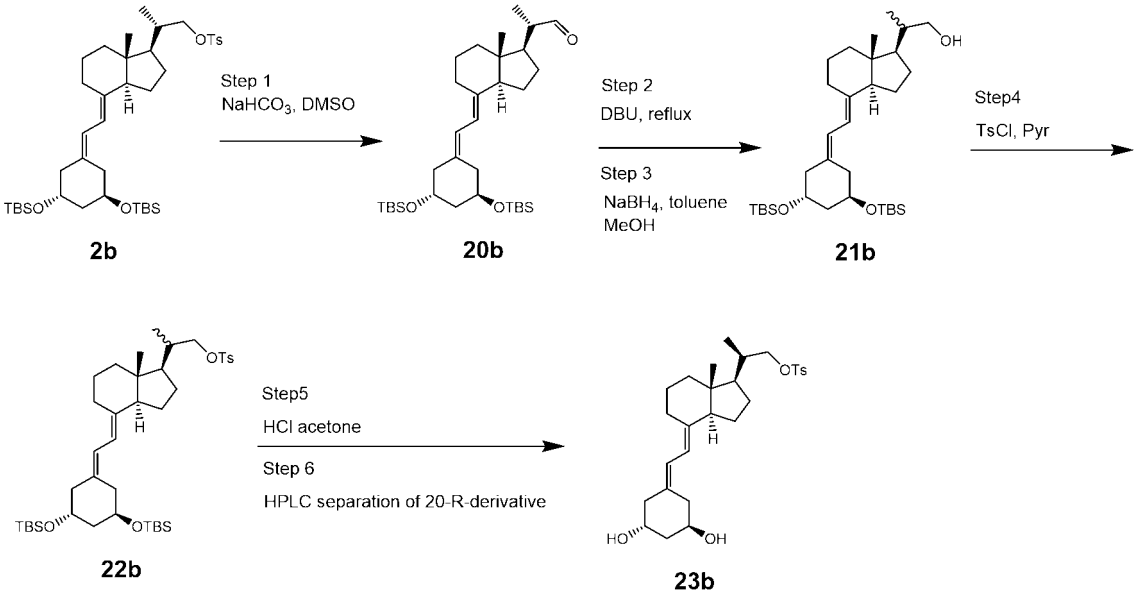
Exact Mass = 449.31 (C27H41F2NO2) Obs. mass = 450.20 (M+H)

【０８９９】

［参考例１８］

(2R)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3S,5R)-3,5-ジヒドロキシシクロヘキシリデン)エチリデン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロピル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物２３ｂ）の合成

【化５２】



【０９００】

工程１

化合物２ｂ［4.70 g, 6.55 mmol］を出発物質として、参考例１７工程１と同様に処理することで、化合物２０ｂ［3.31 g, 5.90 mmol］を得た。

【０９０１】

工程２並びに工程３

化合物２０ｂ［3.31 g, 5.90 mmol］を出発物質として、参考例１７工程２，３と同様に処理することで、化合物２１ｂ［3.12 g, 5.54 mmol］を得た。

【０９０２】

工程４

化合物２１ｂ［3.12 g, 5.54 mmol］を出発物質として、参考例１７工程４と同様に処理することで、化合物２２ｂ［3.12 g, 5.54 mmol］を得た。

【０９０３】

工程５

化合物２２ｂ［3.12 g, 5.54 mmol］を出発物質として、参考例１７工程５と同様に処理することで、脱シリル化した粗体を得た。この粗体を分取ＨＰＬＣで精製し、高極性側の

ピークを回収することで、化合物２３ｂ［0.66 g］を得た。

【０９０４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 7.77 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.19 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.86 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.09-3.95 (3H, m), 3.83 (1H, dd, J = 9.6, 6.9 Hz), 2.80 (1H, d, J = 13.3 Hz), 2.56 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.45 (3H, s), 2.40 (1H, dd, J = 14.4, 3.4 Hz), 2.22-2.12 (2H, m), 1.98 (1H, dd, J = 7.0, 12.0 Hz), 1.88-1.16 (14H, m), 0.90 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.45 (3H, s).

【０９０５】

［実施例２２９］

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０９７）の合成

【０９０６】

化合物２３ｂ［40 mg, 0.082 mmol］、（Ｓ）－3－フルオロピロリジン塩酸塩［30 mg, 0.239 mmol］を出発物質として、実施例２２３と同様に処理することで、化合物Ｂ０９７［9.0 mg, 0.022 mmol］を得た。

【０９０７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 55.8, 5.7 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.94-2.74 (3H, m), 2.61-2.37 (6H, m), 2.32 (1H, t, J = 11.0 Hz), 2.23-1.27 (22H, m), 0.96 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 405.30 (C25H40FNO2) Obs. mass = 406.20 (M+H)

【０９０８】

［実施例２３０］

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０９８）の合成

【０９０９】

化合物２３ｂ［40 mg, 0.082 mmol］、（Ｒ）－3フルオロピロリジン塩酸塩［30 mg, 0.239 mmol］を出発物質として、実施例２２３と同様に処理することで、化合物Ｂ０９８［14.7 mg, 0.0362 mmol］を得た。

【０９１０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.12 (1H, dt, J = 56.0, 5.4 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.85-2.65 (4H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.52 (1H, dd, J = 11.7, 4.8 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.36-1.28 (20H, m), 0.95 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 405.30 (C25H40FNO2) Obs. mass = 406.25 (M+H)

【０９１１】

［実施例２３１］

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０９９）の合成

【０９１２】

化合物２３ｂ［40 mg, 0.082 mmol］、（Ｓ）－3-(ジフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩［35 mg, 0.222 mmol］を出発物質として、実施例２２３と同様に処理することで、化合物Ｂ０９９［10.0 mg, 0.0229 mmol］を得た。

【０９１３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.74 (1H, td, J = 57.5, 5.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 11.7, 4.3 Hz), 2.61-2.44 (6H, m), 2.40 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.30 (1H, t, J = 11.0 Hz),

2.23-2.13 (2H, m), 2.05-1.27 (15H, m), 0.95 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 437.31 (C26H41F2NO2) Obs. mass = 438.20 (M+H)

【０９１４】

［実施例２３２］

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ１００）の合成

【０９１５】

化合物２３ｂ［40 mg, 0.082 mmol］、（Ｒ）－3-(ジフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩［35 mg, 0.222 mmol］を出発物質として、実施例２２３と同様に処理することで、化合物Ｂ１００［10.0 mg, 0.0229 mmol］を得た。

【０９１６】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.76 (1H, td, J = 57.0, 5.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 12.3, 3.2 Hz), 2.71 (1H, t, J = 8.7 Hz), 2.61-2.37 (7H, m), 2.27 (1H, t, J = 10.7 Hz), 2.18 (2H, ddd, J = 25.6, 12.6, 5.3 Hz), 2.04-1.26 (16H, m), 0.95 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 437.31 (C26H41F2NO2) Obs. mass = 438.25 (M+H)

【０９１７】

［実施例２３３］

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ１０１）の合成

【０９１８】

化合物２３ｂ［40 mg, 0.082 mmol］、（Ｓ）－3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン塩酸塩［35 mg, 0.204 mmol］を出発物質として、実施例２２３と同様に処理することで、化合物Ｂ１０１［8.1 mg, 0.018 mmol］を得た。

【０９１９】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 11.4, 3.2 Hz), 2.69-2.36 (7H, m), 2.31 (1H, t, J = 11.0 Hz), 2.23-2.13 (2H, m), 2.04-1.27 (20H, m), 0.95 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 451.33 (C27H43F2NO2) Obs. mass = 452.25(M+H)

【０９２０】

［実施例２３４］

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((R)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ１０２）の合成

【０９２１】

化合物２３ｂ［40 mg, 0.082 mmol］、（Ｒ）－3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン塩酸塩［35 mg, 0.204 mmol］を出発物質として、実施例２２３と同様に処理することで、化合物Ｂ１０２［11.3 mg, 0.0250 mmol］を得た。

【０９２２】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.86-2.78 (2H, m), 2.70-2.55 (4H, m), 2.52-2.38 (4H, m), 2.30-2.13 (5H, m), 2.04-1.27 (24H, m), 0.95 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 451.33 (C27H43F2NO2) Obs. mass = 452.25 (M+H)

【０９２３】

［実施例２３５］

(1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-

イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ１０３）の合成

【０９２４】

化合物２３ｂ［40 mg, 0.082 mmol］、（Ｓ）－3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン塩酸塩［40 mg, 0.233 mmol］を出発物質として、実施例２２３と同様に処理することで、化合物Ｂ１０３［14.7 mg, 0.0326 mmol］を得た。

【０９２５】

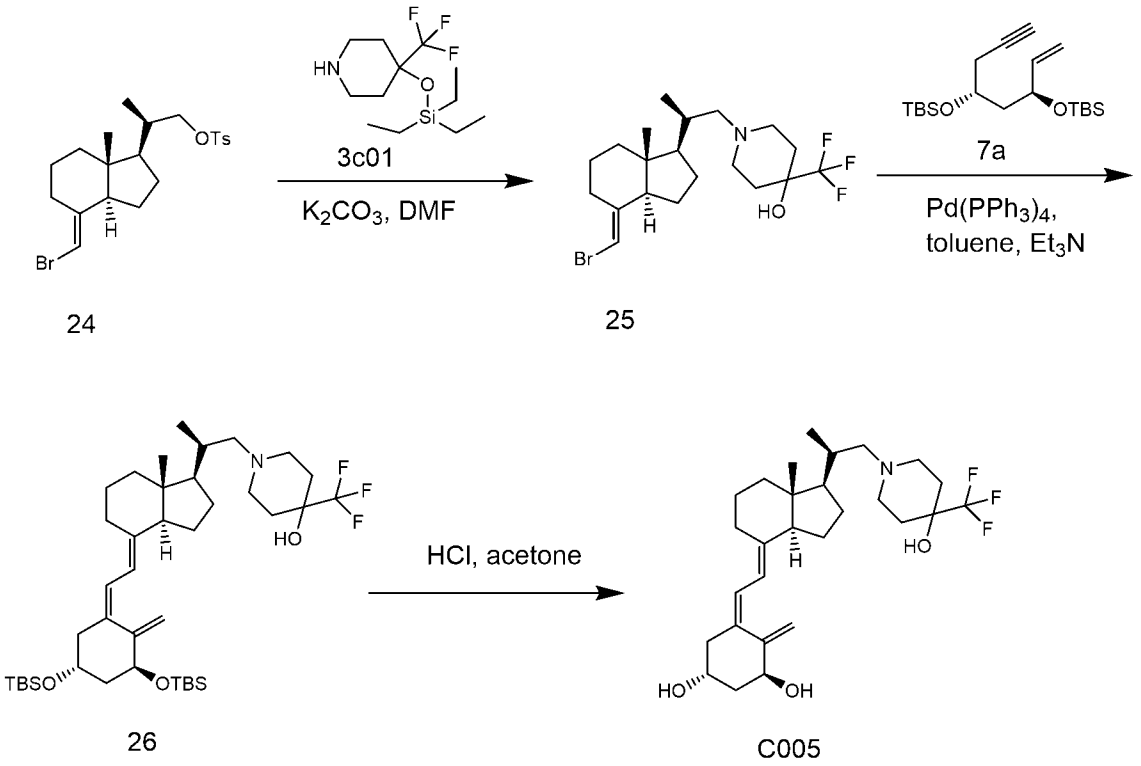
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 56.0, 5.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.90 (1H, t, J = 8.5 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 11.7, 3.9 Hz), 2.67-1.28 (33H, m), 0.95 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 451.33 (C27H43F2NO2) Obs. mass = 452.25 (M+H)

【０９２６】

［実施例２３６］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ００５）の合成

【化５３】



【０９２７】

工程１

(2R)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(ブロモメチレン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロピル4-メチルベンゼンスルホネート［200.6 mg, 0.4545 mmol]とトリエチル-[[4-(トリフルオロメチル)-4-ピペリジル]オキシ]シラン［257.2 mg, 0.9075 mmol］を出発物質として、実施例９２と同様に処理することで、1-((2R)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(ブロモメチレン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロピル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-オール（化合物２５）［106.4 mg, 0.2427 mmol］を得た。

【０９２８】

工程２、並びに工程３

工程１で得た化合物２５［49 mg, 0.111 mmol］と化合物７ａ［57.2 mg, 0.155 mmol］とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［23.2 mg, 0.0201 m

mol］を出発物質として、実施例９２工程２、工程３と同様に処理することで、化合物Ｃ００５［13.6 mg, 0.0273 mmol］を得た。

【０９２９】

^{1}H-NMR (CD3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.29 (1H, t, J = 1.2 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 3.23 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.09 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.96-2.83 (3H, m), 2.63 (1H, td, J = 12.4, 2.8 Hz), 2.57-2.47 (2H, m), 2.26 (1H, dd, J = 13.7, 6.8 Hz), 2.10-1.97 (5H, m), 1.92-1.29 (17H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).

Exact Mass = 497.31 (C28H42F3NO3) Obs. mass = 498.3 (M+H)

【０９３０】

［実施例２３７］

(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ００６）の合成

実施例２３６工程１で得た化合物２５［49 mg, 0.111 mmol］と化合物７ｂ［55 mg, 0.144 mmol］を出発物質として、実施例９２工程２、工程３と同様に処理することで、化合物Ｃ００６［15.8 mg, 0.0309 mmol］を得た。

【０９３１】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.10 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.1, 4.2 Hz), 3.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.95-2.83 (3H, m), 2.68-2.50 (3H, m), 2.17 (1H, dd, J = 13.2, 8.3 Hz), 2.09-1.98 (4H, m), 1.93-1.30 (15H, m), 1.04 (3H, d, J = 7.3 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

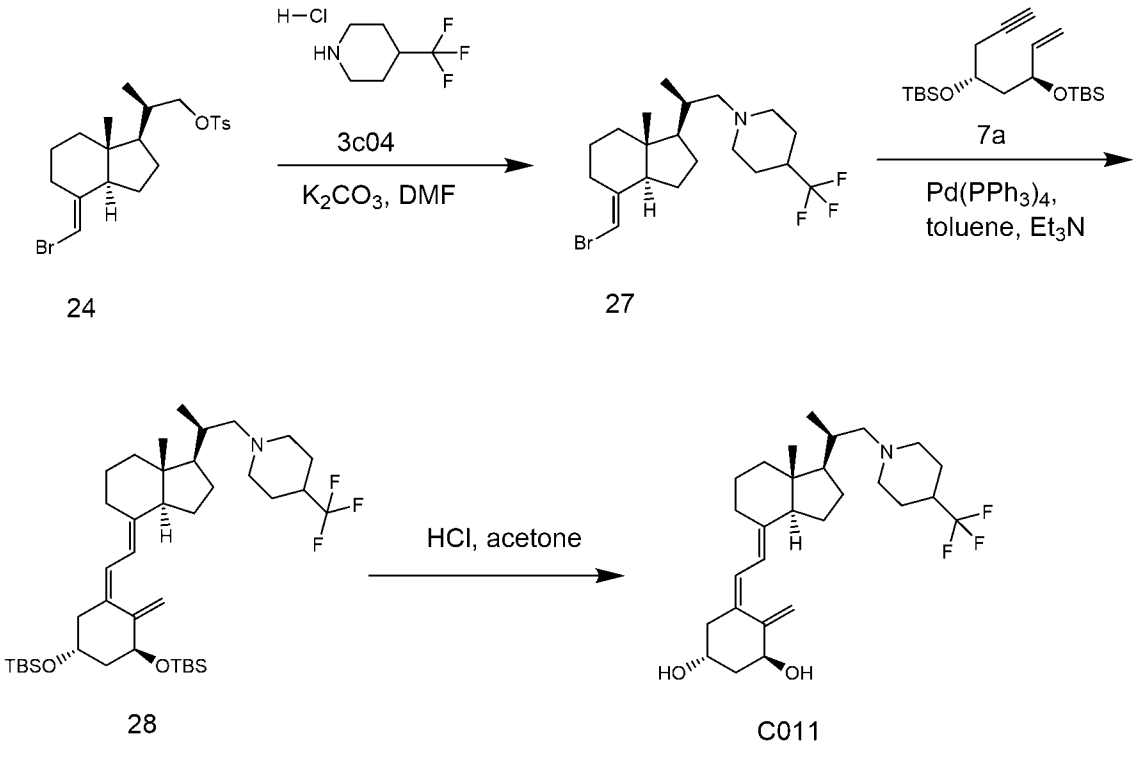
Exact Mass = 511.33 (C29H44F3NO3) Obs. mass = 512.4 (M+H)

【０９３２】

［実施例２３８］

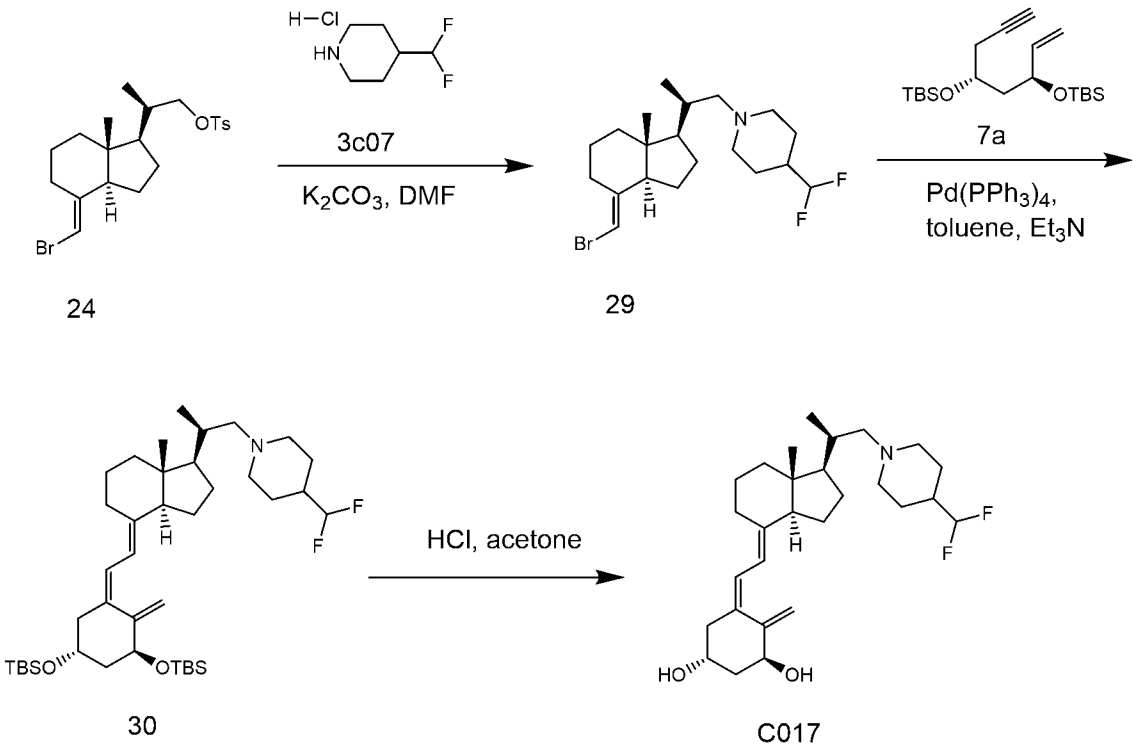
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０１１）の合成

【化５４】



【０９３３】
工程１
化合物２４［185 mg, 0.419 mmol］と化合物３ｃ０４［215 mg, 1.40 mmol］を出発物質として、実施例２３６工程１と同様に反応させることで、化合物２７［105.7 mg, 0.250 mmol］を得た。
【０９３４】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.65 (1H, t, J = 2.0 Hz), 2.98-2.86 (3H, m), 2.35 (1H, dd, J = 12.0, 5.1 Hz), 2.01-1.60 (15H, m), 1.56-1.21 (7H, m), 0.90 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.57 (3H, s).
Exact Mass = 421.16（C20H31BrF3N）Obs. mass = 422.20(M+H)
【０９３５】
工程２、並びに工程３
工程１で得た化合物２４［32 mg, 0.076 mmol］と化合物７ａ［40.7 mg, 0.110 mmol］とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［15.0 mg, 0.013 mmol］を出発物質として、実施例９２工程２、工程３と同様に処理することで、化合物Ｃ０１１［15.9 mg, 0.033 mmol］を得た。
【０９３６】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.07 (1H, m), 3.34 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.19 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 12.4, 4.1 Hz), 2.53-2.40 (3H, m), 2.35-2.23 (3H, m), 2.06-1.97 (2H, m), 1.93-1.28 (17H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 481.32（C28H42F3NO2）Obs. mass = 482.4 (M+H)
【０９３７】
［実施例２３９］
(1R,2S,3S,Z)-2-メチル-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０１２）の合成
【０９３８】
実施例２３８工程１で得た化合物２４［33 mg, 0.078 mmol］と 化合物７ｂ［42.7 mg, 0.112 mmol］とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［15.0 mg, 0.013 mmol］を出発物質として、実施例９２工程２、工程３と同様に処理することで、化合物Ｃ０１２［15.8 mg, 0.0319 mmol］を得た。
【０９３９】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.11 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.23 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.23 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.73 (1H, td, J = 8.1, 4.4 Hz), 3.34 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.19 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 12.2, 3.9 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 12.2, 3.9 Hz), 2.60 (1H, dd, J = 13.7, 4.4 Hz), 2.52-1.99 (8H, m), 1.89-1.29 (17H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).
Exact Mass = 495.33（C29H44F3NO2）Obs. mass = 496.4 (M+H)
【０９４０】
［実施例２４０］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０１７）の合成

【化５５】



24　29　30　C017

【０９４１】

工程１

化合物２４［200 mg, 0.454 mmol］と化合物３ｃ０７［160 mg, 0.932 mmol］と炭酸カリウム［250 mg, 1.81 mmol］のＤＭＦ溶液［1 mL］を８０℃で２日間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和食塩水に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無摺硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物２９［58.6 mg, 0.145 mmol］を得た。

【０９４２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.65 (1H, t, J = 2.0 Hz), 5.56 (1H, td, J = 57.0, 4.0 Hz), 2.98-2.80 (3H, m), 2.35 (1H, dd, J = 12.2, 4.9 Hz), 2.00-1.61 (12H, m), 1.58-1.21 (9H, m), 0.90 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.51 (3H, s).

【０９４３】

工程２並びに工程３

工程１で得た化合物２９［53 mg, 0.131 mmol］と(5R,7S)-2,2,3,3,9,9,10,10-オクタメチル-5-(プロピ-2-イン-1-イル)-7-ビニル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン（化合物３ｃ０４）［65 mg, 0.176 mmol］とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［23.0 mg, 0.020 mmol］を出発物質として、実施例９２工程２、工程３と同様に処理することで、化合物Ｃ０１７［13.5 mg, 0.029 mmol］を得た。

【０９４４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5.76 (1H, td, J = 56.5, 4.1 Hz), 5.29 (1H, t, J = 1.2 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.08 (1H, m), 3.47 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 12.4, 4.1 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 12.3, 3.5 Hz), 2.75 (1H, td, J = 12.3, 2.8 Hz), 2.64 (1H, t, J = 11.7 Hz), 2.53 (2H, dd, J = 13.4, 11.0 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 13.7, 6.8 Hz), 2.10-1.98 (3H, m), 1.91-1.31 (18H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.62 (3H, s).
Exact Mass = 463.33 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.3 (M+H)

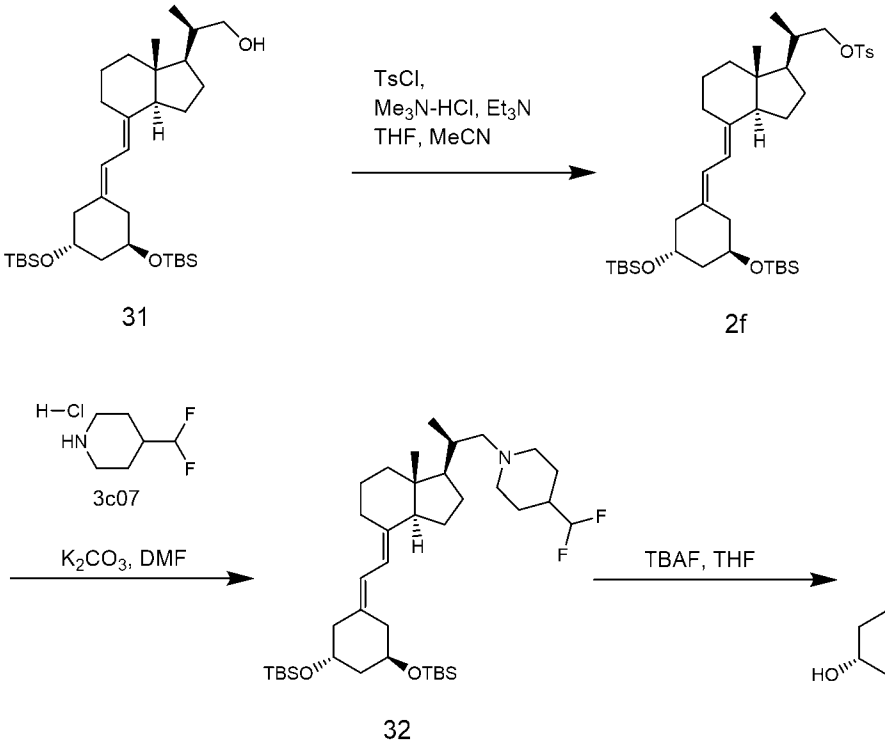
【０９４５】

［実施例２４１］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プ

ロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０１８）の合成

【化５６】



【０９４６】

工程１

(2R)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3R,5R)-3,5-ビス((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシリデン)エチリデン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパン-1-オール（化合物３１・CAS Registry No. 161970-22-5）［80.2 mg, 0.142 mmol］とトリメチルアミン塩酸塩［16.7 mg, 0.175 mmol］、トリエチルアミン［0.08 mL, 0.57 mmol］のＴＨＦ［1 mL］／アセトニトリル［1 mL］の混合溶液にＴｓＣｌ［40.7 mg, 0.213 mmol］を室温で加えて、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物はメタノール［0.2 mL］でクエンチし、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、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し、減圧濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー[1 mm, heptane/EtOAc = 9/1]で精製し、化合物２ｆ［90.2 mg, 0.126 mmol］を得た。

【０９４７】

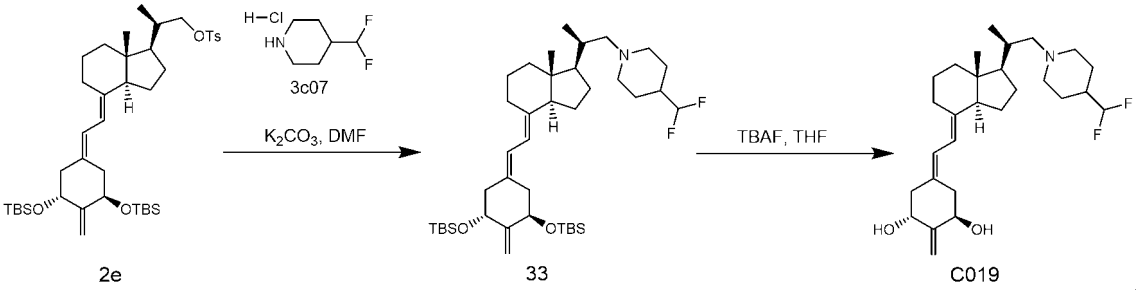
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.14 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.79 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.15-4.02 (4H, m), 3.82 (1H, dd, J = 9.3, 6.8 Hz), 2.85-2.75 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.36 (2H, dd, J = 13.4, 5.1 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 13.7, 2.9 Hz), 2.09 (1H, dd, J = 13.2, 7.8 Hz), 1.95 (1H, t, J = 9.3 Hz), 1.88-1.71 (3H, m), 1.68-1.57 (4H, m), 1.55-1.18 (7H, m), 0.90 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.87 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.45 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (6H, s).

【０９４８】

工程２

工程１で得た化合物２ｆ［40 mg, 0.056 mol］、４－ジフルオロメチルピペリジン塩酸塩［3c09, 28.7 mg, 0.167 mmol］、炭酸カリウム［38.5 mg, 0.279 mmol］のＤＭＦ溶液［1 mL］を６０℃で終夜撹拌した。反応混合物は飽和食塩水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー[1 mm, heptane/EtOAc = 9/1]で粗精製し、化合物３２［18.4 mg,

0.027 mmol］を得た。
Exact Mass = 679.50 (C39H71F2NO2Si2) Obs. mass = 680.6 (M+H)
【０９４９】
工程３
工程２で得た化合物３２［18.4 mg, 0.027 mmol］のＴＨＦ溶液［1 mL］にＴＢＡＦ［1M THF溶液、0.5 mL, 0.5 mmol］を加えて５０℃で一晩撹拌した。反応混合物は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｃ０１８［6.3 mg, 0.014 mmol］を得た。
【０９５０】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.75 (1H, td, J = 56.5, 4.0 Hz), 4.05-3.96 (2H, m), 3.41 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.26 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 12.4, 4.1 Hz), 2.85-1.97 (11H, m), 1.92-1.30 (16H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.62 (3H, d, J = 4.4 Hz).
Exact Mass = 451.33 (C27H43F2NO2) Obs. mass = 452.40 (M+H)
【０９５１】
［実施例２４２］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０１９）の合成
【化５７】



【０９５２】
工程１
(2R)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3R,5R)-3,5-ビス((ｔ-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-メチレンシクロヘキシリデン)エチリデン)-7a-メチルオクタヒドロ-1H-いんでん-1-イル)プロピル4-メチルベンゼンスルホネート（化合物２ｅ, CAS Registry No. 1251827-23-2）［40 mg, 54.9 mmol］と４－ジフルオロメチルピペリジン（化合物３ｃ０７）［30.2 mg, 0.176 mmol］と炭酸カリウム［40 mg, 0.289 mmol］のＤＭＦ溶液［1 mL］を６０℃で一晩撹拌した。反応混合物は飽和食塩水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー[1 mm, heptane/EtOAc = 9/1]で粗精製し、化合物３３［19.0 mg, 0.0274 mmol］を得た。
Exact Mass = 691.50 (C40H71F2NO2Si2) Obs. mass = 692.6 (M+H)
【０９５３】
工程２
工程１で得た化合物３３［19.0 mg, 0.0274 mmol］のＴＨＦ溶液［1 mL］にＴＢＡＦ［1M THF溶液、0.2 mL, 0.2 mmol］を加えて５０℃で一晩撹拌した。反応混合物は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無摺硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｃ０１９［6.0 mg, 0.013 mmol］を得た。
【０９５４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (2H, d, J = 11.2 Hz), 5.75 (2H, td, J = 55.0, 4.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.43 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 12.7, 3.9 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.4, 4.1 Hz), 2.69-2.24 (7H, m), 2.09-1.98 (3H, m), 1.89-1.28 (15H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).
Exact Mass = 463.33 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.50(M+H)

【０９５５】

［実施例２４３］

(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０２０）の合成

【０９５６】

実施例２４０工程１で得た化合物２９［34.7 mg, 0.086 mmol］と化合物７ｂ［44.5 mg, 0.116 mmol］とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［17.0 mg, 0.015 mmol］を出発物質として、実施例２４０工程２、工程３と同様に処理することで、化合物Ｃ０２０［15.1 mg, 0.0316 mmol］を得た。

【０９５７】

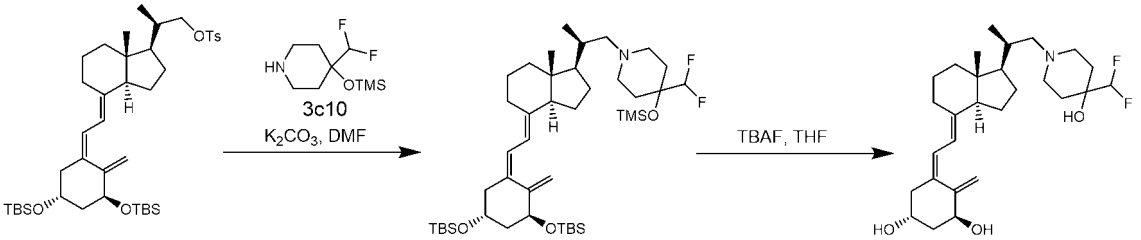
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.10 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.76 (1H, td, J = 56.4, 4.1 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.1, 4.2 Hz), 3.47 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.33 (1H, s), 2.99 (1H, dd, J = 12.4, 4.1 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.78-2.71 (1H, m), 2.67-2.49 (3H, m), 2.20-1.97 (4H, m), 1.91-1.31 (17H, m), 1.04 (3H, d, J = 7.3 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.40 (M+H)

【０９５８】

［実施例２４４］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０２４）の合成

【化５８】



【０９５９】

化合物（２d）[80.0 mg, 0.110 mmol]と4-(ジフルオロメチル)-4-((トリメチルシリル)オキシ)ピペリジン[76.7 mg, 0.343 mmol]を用いて、実施例２４２工程１、工程２と同様に反応させることで化合物Ｃ０２４［17.9 mg, 0.0373 mmol]を得た。

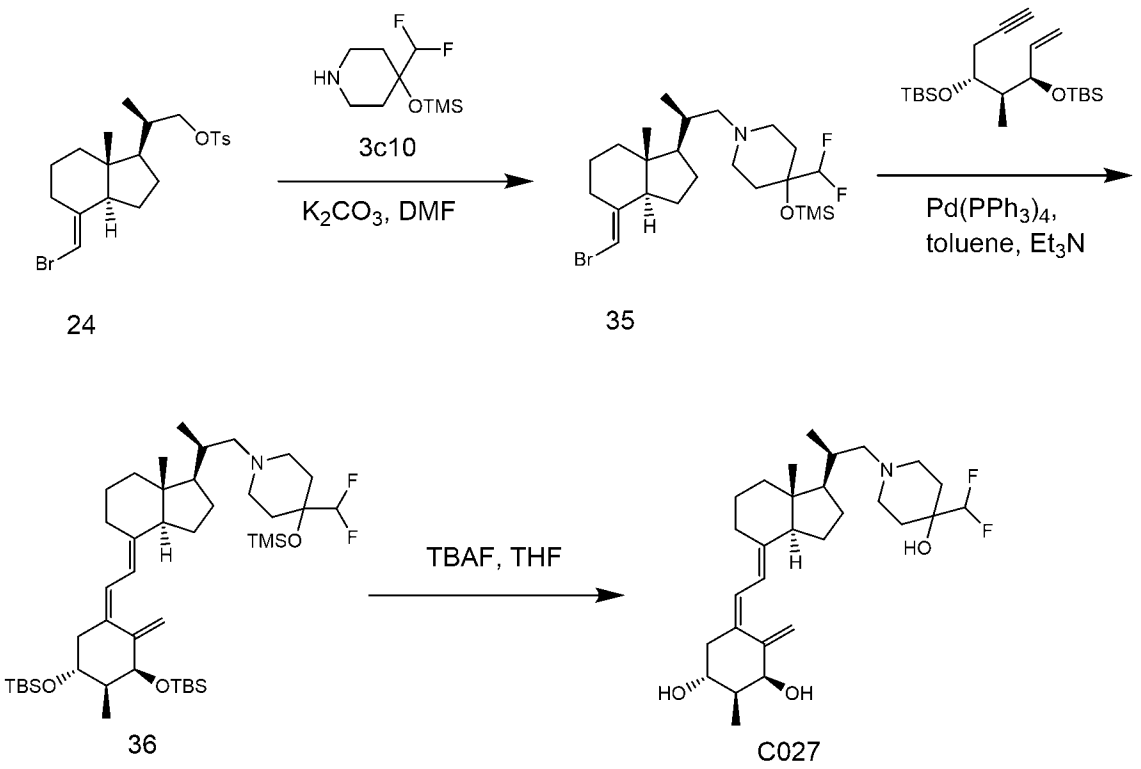
【０９６０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.61 (1H, t, J = 56.1 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 3.24 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.09 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.99-2.85 (3H, m), 2.74-2.65 (1H, m), 2.59-2.49 (2H, m), 2.28-1.95 (5H, m), 1.91-1.28 (18H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.62 (3H, s).
Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.30(M+H)

【０９６１】

［実施例２４５］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０２５）の合成
実施例２４１工程１に記載の化合物２ｆ［40 mg, 0.056 mmol］と4-(ジフルオロメチル)-4-((トリメチルシリル)オキシ)ピペリジン［37 mg, 0.166 mmol］を用いて、実施例２４２と同様に反応させることで、化合物Ｃ０２５［6.5 mg, 0.014 mmol］を得た。
【０９６２】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.61 (1H, t, J = 56.1 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.29-3.24 (1H, m), 3.11 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.00-2.56 (7H, m), 2.41 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.23-1.95 (7H, m), 1.88-1.28 (16H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.62 (3H, s).
Exact Mass = 467.32 (C27H43F2NO3) Obs. mass = 468.30(M+H)
【０９６３】
［実施例２４６］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０２６）の合成
化合物２e［40 mg, 0.055 mmol］と4-(ジフルオロメチル)-4-((トリメチルシリル)オキシ)ピペリジン［40 mg, 0.171 mmol］を用いて、実施例２４２と同様に反応させることで、化合物Ｃ０２６［6.2 mg, 0.013 mmol］を得た。
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.62 (1H, t, J = 55.9 Hz), 5.05 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.16 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.02 (2H, td, J = 12.3, 2.6 Hz), 2.88-2.61 (4H, m), 2.48 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.32-1.97 (6H, m), 1.90-1.31 (13H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).
Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.40 (M+H)
【０９６４】
［実施例２４７］
(1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチル-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０２７）の合成

【化５９】



【０９６５】

工程１

化合物２４［120 mg, 0.272 mmol］、化合物３ｃ１０［189 mg, 0.848 mmol］、炭酸カリウム［183 mg, 1.32 mmol］のＤＭＦ溶液［1 mL］を６０℃で一晩撹拌した。反応混合物は飽和食塩水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物３５［76.9 mg, 0.156 mmol］を得た。

【０９６６】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.65 (1H, s), 5.46 (1H, t, J = 56.1 Hz), 2.93-2.85 (1H, m), 2.63 (2H, dd, J = 35.4, 11.0 Hz), 2.45-2.22 (2H, m), 2.09-1.22 (25H, m), 0.90 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.58 (3H, s), 0.15 (9H, s).

【０９６７】

工程２、工程３

工程１で得た化合物３５［70.5 mg, 0.143 mmol］と化合物７ｂ［65.3 mg, 0.171 mmol］とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［25.0 mg, 0.022 mmol］のトルエン［1 mL］／トリエチルアミン[1 mL]の混合溶液を窒素雰囲気下１００℃で２時間撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィーで粗精製し、化合物３６を含む粗体を９４．５mg取得した。この粗体のＴＨＦ溶液［1 mL］にＴＢＡＦ［1M in THF, 1 mL, 1mmol］を加えて、５０℃で１日撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣで精製することで、化合物Ｃ０２７［24.1 mg, 0.0488 mmol］を得た。

【０９６８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.51 (1H, t, J = 56.6 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.72 (1H, td, J = 8.2, 4.2 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.2 Hz), 2.78 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.65-2.57 (2H, m), 2.47 (1H, dd, J = 12.2, 4.4 Hz), 2.36 (1H, t, J = 10.7 Hz), 2.19-1.28 (27H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.92 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.

58 (3H, s).
Exact Mass = 493.34 (C29H45F2NO3) Obs. mass = 494.40(M+H)
【０９６９】
［実施例２４８］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０２９）の合成
【０９７０】
化合物２ｄ［80 mg, 0.110 mmol］と４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン［45 mg, 0.391 mmol］を出発原料として、実施例２４２と同様に処理することで、化合物Ｃ０２９［17.4 mg, 0.039 mmol］を得た。
Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.40 (M+H)
【０９７１】
［実施例２４９］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2R)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０３３ａ、化合物Ｃ０３３ｂ）の合成
【０９７２】
実施例１０８における化合物２ａの代わりに化合物２ｄ［105.4 mg, 0.145 mmol］を出発物質として、実施例１０８と同様に処理することで、化合物Ｃ０３３ａ［10 mg, 0.020 mmol］と化合物Ｃ０３３ｂ［9.0 mg, 0.018 mmol］を得た。
【０９７３】
化合物Ｃ０３３ａ
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.09 (1H, m), 2.95-2.80 (3H, m), 2.63 (1H, dd, J = 12.2, 4.4 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 2.28-2.19 (5H, m), 2.04-1.96 (3H, m), 1.90-1.28 (19H, m), 0.95 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59 (3H, s).
Exact Mass = 497.31 (C28H42F3NO3) Obs. mass = 498.40 (M+H)
【０９７４】
化合物Ｃ０３３ｂ
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, t, J = 1.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.09 (1H, m), 2.87 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.71 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.56-2.48 (2H, m), 2.34 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 13.2, 6.8 Hz), 2.05-1.97 (4H, m), 1.90-1.25 (21H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 497.31 (C28H42F3NO3) Obs. mass = 498.40(M+H)
【０９７５】
［実施例２５０］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５６）の合成
【０９７６】
化合物２ｅ［40 mg, 0.055 mmol］と４－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン塩酸塩［35 mg, 0.189 mmol］を出発物質として、実施例２４２と同様に処理することで、化合物Ｃ０５６［8.2 mg, 0.017 mmol］を得た。
【０９７７】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.99 (2H, tt, J = 56.0, 4.0 Hz), 5.92 (2H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.49 (1

H, d, J = 11.7 Hz), 3.35-3.30 (1H, m), 3.11 (1H, dd, J = 12.4, 4.1 Hz), 2.92-2.63 (5H, m), 2.48 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.32-1.94 (7H, m), 1.91-1.32 (14H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.40(M+H)

【０９７８】

［実施例２５１］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(1,1-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５７）の合成

【０９７９】

化合物２ｅ［40 mg, 0.055 mmol］と４－（１，１－ジフルオロエチル）ピペリジン塩酸塩［37 mg, 0.200 mmol］を出発物質として、実施例２４２と同様に処理することで、化合物Ｃ０５７［6.7 mg, 0.014 mmol］を得た。

【０９８０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, t, J = 3.4 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.48 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.35-3.33 (1H, m), 2.99 (1H, dd, J = 12.7, 3.9 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.5 Hz), 2.79-1.94 (14H, m), 1.92-1.32 (17H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.63 (3H, s).
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.40(M+H)

【０９８１】

［実施例２５２］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(1-(4-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０５８）の合成

【０９８２】

化合物２ｄ［40 mg, 0.055 mmol］と４－フルオロピペリジン塩酸塩［23 mg, 0.165 mmol］を出発物質として、実施例２４２と同様に処理することで、化合物Ｃ０５８［5.5 mg, 0.013 mmol］を得た。

【０９８３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.89 (1H, s), 4.61 (1H, dt, J = 49.3, 3.4 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.09 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.64 (1H, s), 2.53-2.19 (7H, m), 2.07-1.96 (5H, m), 1.90-1.26 (17H, m), 0.92 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 431.32 (C27H42FNO2) Obs. mass = 432.30 (M+H)

【０９８４】

［実施例２５３］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｃ０６０）の合成

【０９８５】

化合物２ｅ［40 mg, 0.055 mmol］と４－（トリフルオロメチル）ピペリジン［30 mg, 0.196 mmol］を出発物質として、実施例２４２と同様に処理することで、化合物Ｃ０６０［6.8 mg, 0.014 mmol］を得た。

【０９８６】

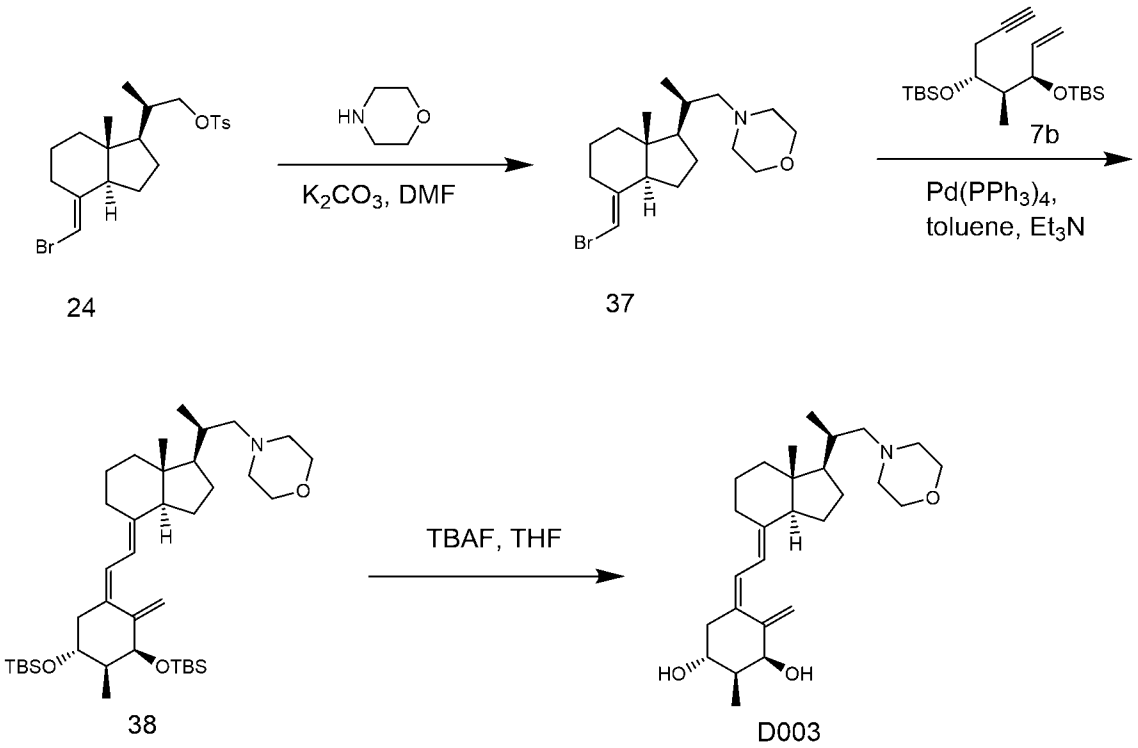
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.16 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 12.2, 4.4 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.51-2.02 (8H, m), 1.93-1.28 (14H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).
Exact Mass = 481.32 (C28H42F3NO2) Obs. mass = 482.40(M+H)

【０９８７】

［実施例２５４］

(1R,2S,3S,Z)-2-メチル-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-1-モルホリノプロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ００３）の合成

【化６０】



【０９８８】

工程１

化合物２４［89.2 mg, 0.202 mmol］とモルホリン［0.1 mL, 1.16 mmol］、炭酸カリウム［156 mg, 1.13 mmol］のＤＭＦ溶液［1 mL］を６０℃で１７時間攪拌した。反応混合物を食塩水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物３７［61.4 mg, 0.172 mmol］を得た。

【０９８９】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 3.75-3.64 (4H, m), 2.91-2.83 (1H, m), 2.47-2.41 (2H, m), 2.38 (1H, dd, J = 11.7, 4.9 Hz), 2.33-2.24 (2H, m), 2.01-1.19 (12H, m), 0.92 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.57 (3H, s).

【０９９０】

工程２、並びに工程３

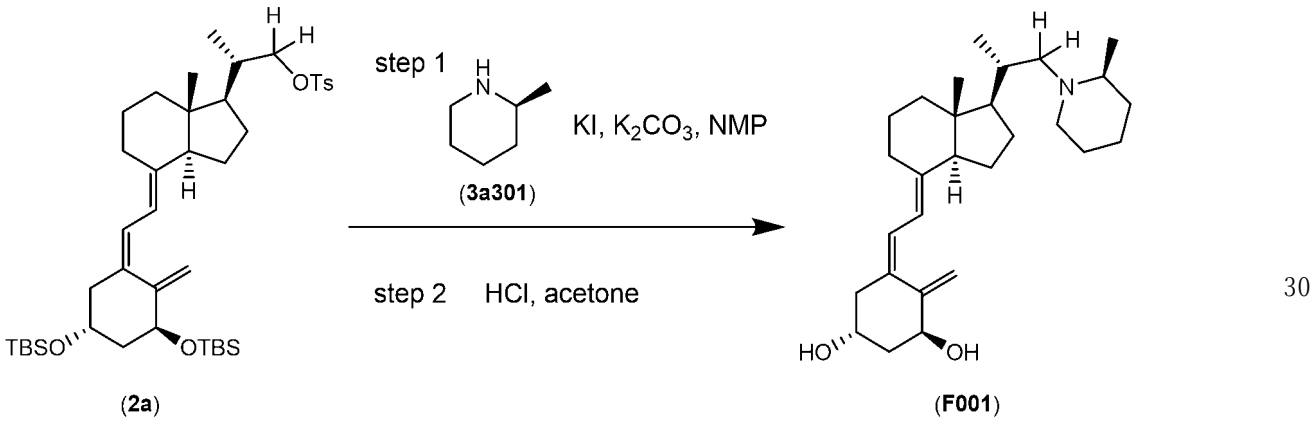
化合物３７［29.9 mg, 0.084 mmol］と化合物７ｂ［38.5 mg, 0.101 mmol］とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［11.0 mg, 0.009 mmol］を用いて、実施例２３６の工程２、工程３と同様に処理することで、化合物Ｄ００３[14.1 mg, 0.033 mmol]を得た。

【０９９１】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.10 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.23 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.23 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.78-3.68 (5H, m), 2.88 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.73-2.46 (7H, m), 2.27-2.10 (3H, m), 2.06-2.03 (1H, m), 2.01-1.97 (2H, m), 1.96-1.28 (14H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.96 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

【０９９２】

［実施例２５５］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((2R)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｅ００８ａ、化合物Ｅ００８ｂ）の合成
化合物２４[260 mg, 0.589 mmol]と2 -(トリフルオロメチル)ピペラジン[190 mg, 1.23 mmol]を出発物質として、実施例１０８と同様に反応させることで化合物Ｅ００８ａ[3.3 mg, 0.007 mmol]と化合物（Ｅ００８ｂ）[7.0 mg, 0.015 mmol]を取得した。
【０９９３】
化合物Ｅ００８ａ
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, t, J = 1.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.08 (1H, m), 2.99-2.76 (7H, m), 2.53-1.21 (33H, m), 0.92 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.58 (3H, s).
Exact Mass = 482.31（C27H41F3N2O2）Obs. mass = 483.4(M+H)
【０９９４】
化合物Ｅ００８ｂ
Exact Mass = 482.31（C27H41F3N2O2）Obs. mass = 483.4(M+H)
【０９９５】
［実施例３０１］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００１）の合成
【化６１】



【０９９６】
工程１
参考例１に記載の化合物（２ａ）[50 mg, 0.068.6 mmol]、(S)-2-メチルピペリジン（３ａ３０１）[24.8μL, 0.206 mmol]、ヨウ化カリウム[22.8 mg, 0.137 mmol]および炭酸カリウム[28.4 mg, 0.206 mmol]のＮＭＰ溶液[1 mL]を６０℃で一晩加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後に減圧濃縮して、粗体のカップリング体を取得した。
【０９９７】
工程２
工程1で得たカップリング体のアセトン溶液[0.6 mL]に２Ｍ塩酸[0.2 mL, 0.4 mmol]を加えて、室温で4時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、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し、減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｆ００１[5.4 mg, 0.013 mmol]を得た。
【０９９８】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.10 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.30

-5.27 (1H, m), 4.35 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 3.56-3.52 (1H, m), 3.27-3.25 (1H, m), 3.08-3.03 (1H, m), 2.92-2.87 (3H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 13.5, 6.6 Hz), 2.07-2.04 (2H, m), 1.90-1.86 (4H, m), 1.83-1.51 (11H, m), 1.43-1.28 (4H, m), 1.37 (3H, d, J = 9.0 Hz), 1.12 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.65 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 427.35（C28H45NO2）Obs. mass = 428.25 (M+H)

【０９９９】

以下の実施例では、実施例３０１に記載の化合物の合成法と同様にして各化合物を合成した。各実施例においては、原料と使用するアミン化合物のみを記載する。実施例３０１と同様にヨウ化カリウム及び炭酸カリウムを使用し、その等量は、実施例３０１の条件に準じて使用する原料にあわせて適宜変更している。

【１０００】

［実施例３０２］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００２）の合成

【１００１】

化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と(R)-2-メチルピペリジン［24.8μL, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ００２［19.2 mg, 0.0449 mmol］を取得した。

【１００２】

^{1}H-NMR (CD_3OD): 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.10 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.29-5.28 (1H, m), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 3.42-3.39 (2H, m), 3.25-3.23 (1H, m), 3.12-3.09 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J = 11.9, 3.7 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.3, 10.5 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 13.5, 6.7 Hz), 2.09-1.96 (4H, m), 1.91-1.51 (15H, m), 1.42-1.38 (3H, m), 1.36 (4H, d, J = 6.4 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.65 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 427.35（C28H45NO2）Obs. mass = 428.20 (M+H)

【１００３】

［実施例３０３］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００３）の合成

【１００４】

化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と2,2-ジメチルピペリジン塩酸塩［30.79 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ００３［8.2 mg, 0.019 mmol］を取得した。

【１００５】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.10 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.29-5.28 (1H, m), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.10 (1H, m), 3.46-3.44 (1H, m), 3.14-3.11 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J = 11.9, 4.1 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 14.2, 4.6 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 13.3, 6.9 Hz), 2.08-1.96 (4H, m), 1.91-1.70 (12H, m), 1.62-1.51 (3H, m), 1.45-1.36 (10H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.65 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 441.36（C29H47NO2）Obs. mass = 442.25 (M+H)

【１００６】

［実施例３０４］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-3-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００４）の合成

【１００７】

化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と(S)-3-メチルモルホリン [20.8 mg, 0.206 mmol] を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ００４ [6.2 mg, 0.014 mmol] を取得した。

【１００８】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.28 (1H, s), 4.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 3.77 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.67-3.56 (2H, m), 3.26-3.20 (1H, m), 2.88-2.84 (2H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.41 (1H, t, J = 11.7 Hz), 2.37-2.31 (1H, m), 2.25 (1H, dd, J = 13.7, 6.9 Hz), 2.15-1.87 (8H, m), 1.73-1.21 (9H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.95 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).

LC-MS：Exact Mass = 429.32 (C27H43NO3) Obs. mass = 430.25 (M+H)

【１００９】

[実施例３０５]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-3-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００５）の合成

【１０１０】

化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と(R)-3-メチルモルホリン [20.8 mg, 0.206 mmol] を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ００５ [9.6 mg, 0.022 mmol] を取得した。

【１０１１】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.29-5.28 (1H, m), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.13-4.10 (1H, m), 3.77-3.69 (3H, m), 3.39 (1H, dd, J = 11.7, 7.5 Hz), 2.94-2.76 (4H, m), 2.71-2.65 (1H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 13.5, 6.6 Hz), 2.12-1.99 (12H, m), 1.88 (2H, t, J = 5.5 Hz), 1.73-1.26 (10H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).

LC-MS：Exact Mass = 429.32 (C27H43NO3) Obs. mass = 430.25 (M+H)

【１０１２】

[実施例３０６]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００６）の合成

【１０１３】

化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と3,3-ジメチルモルホリン [15.8 mg, 0.137 mmol] を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ００６ [4.7 mg, 0.011 mmol] を取得した。

【１０１４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.29-5.27 (1H, m), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 3.84-3.80 (1H, m), 3.69-3.62 (1H, m), 3.45-3.34 (2H, m), 2.89-2.80 (2H, m), 2.74-2.67 (1H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.39-2.35 (2H, m), 2.26 (1H, dd, J = 13.3, 6.9 Hz), 2.07-1.99 (3H, m), 1.90-1.87 (2H, m), 1.72-1.65 (2H, m), 1.58-1.45 (4H, m), 1.38-1.25 (3H, m), 1.11 (3H, s), 1.07-1.03 (6H, m), 0.60 (3H, s).

LC-MS：Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.20 (M+H)

【１０１５】

[実施例３０７]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００７）の合成

【１０１６】
化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩［20 mg, 0.134 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ００７［6.1 mg, 0.014 mmol］を取得した。
【１０１７】
^{1}H-NMR (CD_3OD): 6.31 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.0, 1.1 Hz), 4.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.11 (1H, m), 3.83-3.77 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.55 (1H, dt, J = 11.0, 4.0 Hz), 3.17 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.98 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 4.0 Hz), 2.75 (1H, ddd, J = 13.5, 4.6, 3.0 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 13.3, 6.9 Hz), 2.18-1.26 (22H, m), 1.21-0.90 (3H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.74-0.69 (1H, m), 0.60-0.41 (2H, m), 0.57 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 441.32（C28H43NO3）Obs. mass = 442.20 (M+H)
【１０１８】
［実施例３０８］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-シクロプロピルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００８）の合成
【１０１９】
化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と(S)-3-シクロプロピルモルホリン［26.2 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ００８［2.5 mg, 0.0055 mmol］を取得した。
【１０２０】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.28 (1H, s), 4.35 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.13-4.11 (1H, m), 3.77 (2H, dd, J = 11.0, 3.2 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 11.4, 9.1 Hz), 3.41-3.35 (1H, m), 3.02-2.82 (3H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.27-2.24 (1H, m), 2.10-2.02 (5H, m), 1.89-1.86 (3H, m), 1.73-1.25 (11H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.70-0.66 (1H, m), 0.60 (3H, s), 0.51-0.44 (2H, m), 0.29-0.24 (1H, m), 0.11-0.07 (1H, m).
LC-MS：Exact Mass = 455.34（C29H45NO3）Obs. mass = 456.20 (M+H)
【１０２１】
［実施例３０９］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００９）の合成
【１０２２】
化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と(S)-3-イソプロピルモルホリン［27.0 mg, 0.210 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ００９［8.9 mg, 0.019 mmol］を取得した。
LC-MS：Exact Mass = 457.36（C29H47NO3）Obs. mass = 458.25 (M+H)
【１０２３】
［実施例３１０］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ０１０）の合成
【１０２４】
化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と(R)-3-イソプロピルモルホリン［26.6 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ０１０［8.2 mg, 0.018 mmol］を取得した。

LC-MS：Exact Mass = 457.36（C29H47NO3）Obs. mass = 458.25 (M+H)

【１０２５】

［実施例３１１］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ０１１）の合成

【１０２６】

化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と(S)-2,4-ジメチルピペラジン二塩酸塩［38.5 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ０１１［15.2 mg, 0.0343 mmol］を取得した。

【１０２７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.30-5.27 (1H, m), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.13-4.11 (1H, m), 3.15-3.02 (3H, m), 2.87 (1H, d, J = 11.9 Hz), 2.66 (1H, t, J = 10.5 Hz), 2.56 (4H, s), 2.51 (2H, d, J = 11.4 Hz), 2.42 (1H, t, J = 10.7 Hz), 2.30-2.16 (3H, m), 2.08-1.99 (3H, m), 1.90-1.86 (2H, m), 1.73-1.26 (9H, m), 1.11 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.61 (3H, s).

LC-MS：Exact Mass = 442.36（C28H46N2O2）Obs. mass = 443.20 (M+H)

【１０２８】

［実施例３１２］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ０１２）の合成

【１０２９】

化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と(R)-2,4-ジメチルピペラジン二塩酸塩［38.5 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ０１２［18.7 mg, 0.0422 mmol］を取得した。

【１０３０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.28 (1H, s), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.13-4.11 (1H, m), 2.97-2.62 (8H, m), 2.55 (3H, s), 2.53-2.46 (2H, m), 2.26 (1H, dd, J = 13.5, 6.6 Hz), 2.06-1.98 (4H, m), 1.89-1.87 (2H, m), 1.71-1.66 (2H, m), 1.57-1.21 (7H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.04 (3H,
d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).

LC-MS：Exact Mass = 442.36（C28H46N2O2）Obs. mass = 443.20 (M+H)

【１０３１】

［実施例３１３］

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ０１３）の合成

【１０３２】

化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と(R)-2-(ピロリジン-2-イル)プロパン-2-オール塩酸塩［34.1 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ０１３［2.0 mg, 0.0044 mmol］を取得した。

【１０３３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.29-5.27 (1H, m), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.11 (1H, m), 3.41 (1H, s), 3.20 (1H, s), 2.99-2.86 (4H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 13.3, 6.4 Hz), 2.06-1.94 (6H, m), 1.88-1.85 (3H, m), 1.74-1.68 (3H, m), 1.59-1.51 (3H, m), 1.40-1.31 (3H, m), 1.27 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.18 (3H, d, J = 6

.4 Hz), 0.63 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 457.36（C29H47NO3）Obs. mass = 458.20 (M+H)
【１０３４】
［実施例３１４］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ０１４）の合成
【１０３５】
化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と(S)-2-(ピロリジン-2-イル)プロパン-2-オール塩酸塩［34.1 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ０１４［20.5 mg, 0.0448 mmol］を取得した。
【１０３６】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.30-5.28 (1H, m), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 3.59-3.54 (1H, m), 3.49-3.39 (2H, m), 3.25-3.19 (1H, m), 2.89-2.79 (2H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.29-1.95 (9H, m), 1.90-1.87 (3H, m), 1.73-1.68 (2H, m), 1.60-1.50 (3H, m), 1.41-1.35 (3H, m), 1.29 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.19 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.64 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 457.36（C29H47NO3）Obs. mass = 458.20 (M+H)
【１０３７】
［実施例３１５］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ０１５）の合成
【１０３８】
化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と(R)-2-(1-メトキシ-1-メチル-エチル)ピロリジン［30 mg, 0.209 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ０１５［18.4 mg, 0.039 mmol］を取得した。
【１０３９】
^{1}H-NMR (CD_3OD): 6.23 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.02 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.26 (1H, s), 4.79 (1H, s), 4.25-4.20 (1H, m), 4.01 (1H, s), 3.12 (3H, s), 3.01-2.81 (2H, m), 2.54-2.49 (32H, m), 2.37 (2H, dd, J = 21.3, 11.2 Hz), 2.20 (1H, dd, J = 13.5, 5.7 Hz), 2.13-1.14 (20H, m), 1.10 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.56 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 471.37（C30H49NO3）Obs. mass = 472.20 (M+H)
【１０４０】
［実施例３１６］
(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ０１６）の合成
【１０４１】
化合物（２ａ）[50 mg, 0.069 mmol]と(S)-2-(1-メトキシ-1-メチル-エチル)ピロリジン塩酸塩［37.0 mg, 0.209 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｆ０１６［25 mg, 0.053 mmol］を取得した。
【１０４２】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.10 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.30-5.27 (1H, m), 4.89-4.88 (1H, m), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.11 (1H, m), 3.60-3.52 (2H, m), 3.35 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.27-3.21 (1H, m), 2.90-2.78 (2H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.7, 3.7 Hz), 2.29-2.18 (2H, m), 2.10-1.97 (7H, m), 1.90-1.87 (2H, m), 1.73-1.68 (2H, m), 1.63-1.50 (3H, m), 1.42-1.35 (3H, m),

1.26 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.64 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 471.37 (C30H49NO3) Obs. mass = 472.20 (M+H)
【１０４３】
[実施例３１７]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００１）の合成
【１０４４】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と(S)-2-メチルピペリジン [13.8 mg, 0.139 mmol] を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ００１ [5.7 mg, 0.014 mmol] を取得した。
【１０４５】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.06-3.94 (2H, m), 3.55 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.27 (1H, s), 3.08-3.03 (1H, m), 2.93-2.83 (3H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.23-2.14 (2H, m), 2.10-2.03 (2H, m), 2.01-1.96 (1H, m), 1.89-1.88 (1H, m), 1.84-1.52 (11H, m), 1.43-1.32 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.65 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 415.35 (C27H45NO2) Obs. mass = 416.20 (M+H)
【１０４６】
[実施例３１８]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００２）の合成
【１０４７】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と(R)-2-メチルピペリジン [13.8 mg, 0.139 mmol] を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ００２ [3.4 mg, 0.0082 mmol] を取得した。
【１０４８】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.05-3.94 (2H, m), 3.45-3.41 (2H, m), 3.25 (1H, s), 3.13-3.09 (1H, m), 2.87-2.83 (1H, m), 2.68 (1H, dd, J = 13.3, 10.5 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.23-2.15 (2H, m), 2.09-2.02 (3H, m), 1.86-1.51 (14H, m), 1.43-1.39 (3H, m), 1.36 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.65 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 415.35 (C27H45NO2) Obs. mass = 416.20 (M+H)
【１０４９】
[実施例３１９]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００３）の合成
【１０５０】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と２，２－ジメチルピペリジン塩酸塩 [20.9 mg, 0.139 mmol] を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ００３ [3.5 mg, 0.0081 mmol] を取得した。
【１０５１】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.05-3.95 (2H, m), 3.45 (1H, s), 3.12 (1H, s), 2.87-2.83 (1H, m), 2.60 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.22-2.15 (2H, m), 2.10-2.01 (3H, m), 1.83-1.52 (14H, m), 1.44-1.35 (9H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.66 (3H, s).

LC-MS：Exact Mass = 429.36（C28H47NO2）Obs. mass = 430.20 (M+H)

【１０５２】

［実施例３２０］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-3-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００４）の合成

【１０５３】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と(S)-3－メチルモルホリン［21.2 mg, 0.209 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ００４［4.3 mg, 0.010 mmol］を取得した。

【１０５４】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.05-3.95 (2H, m), 3.77 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.67-3.56 (2H, m), 3.26-3.20 (1H, m), 2.88-2.81 (2H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.44-2.32 (3H, m), 2.23-1.51 (16H, m), 1.38-1.22 (3H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.95 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).

LC-MS：Exact Mass = 417.32（C26H43NO3）Obs. mass = 418.25 (M+H)

【１０５５】

［実施例３２１］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-3-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００５）の合成

【１０５６】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と(R)-3－メチルモルホリン［21.2 mg, 0.209 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ００５［6.3 mg, 0.015 mmol］を取得した。

【１０５７】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.71-3.63 (3H, m), 3.33-3.28 (1H, m), 2.85-2.72 (3H, m), 2.61-2.46 (3H, m), 2.40 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.23-2.13 (2H, m), 2.06-1.22 (16H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).

LC-MS：Exact Mass = 417.32（C26H43NO3）Obs. mass = 418.20 (M+H)

【１０５８】

［実施例３２２］

(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００６）の合成

【１０５９】

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と3,3－ジメチルモルホリン［16.1 mg, 0.139 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ００６［4.9 mg, 0.011 mmol］を取得した。

【１０６０】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.06-3.94 (2H, m), 3.82-3.78 (1H, m), 3.65-3.59 (1H, m), 3.39 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.32 (1H, s), 2.85-2.81 (1H, m), 2.73-2.69 (1H, m), 2.62-2.56 (2H, m), 2.40 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.33-2.13 (4H, m), 2.07-1.97 (3H, m), 1.87-1.81 (1H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.67-1.50 (6H, m), 1.37-1.25 (3H, m), 1.06-1.04 (6H, m), 1.01 (3H, s), 0.60 (3H, s).

LC-MS：Exact Mass = 431.34（C27H45NO3）Obs. mass = 432.20 (M+H)

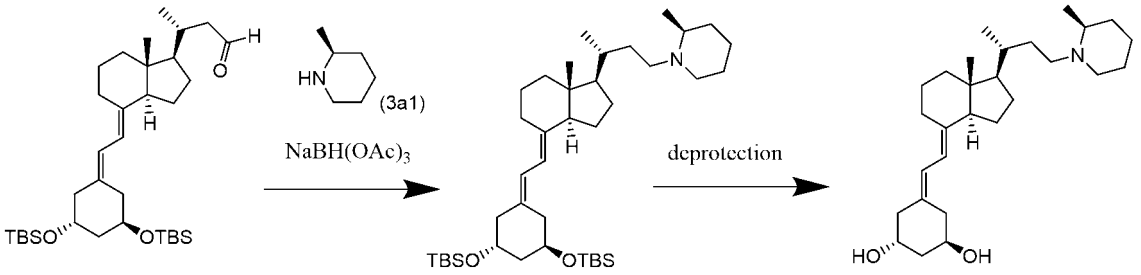
【１０６１】

［実施例３２３］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００７）の合成
【１０６２】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩［20.9 mg, 0.139 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ００７［2.2 mg, 0.0051 mmol］を取得した。
【１０６３】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.05-3.96 (2H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.66 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.58-3.54 (1H, m), 3.18 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.03-2.97 (2H, m), 2.85-2.75 (2H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.22-2.13 (2H, m), 2.05-1.98 (4H, m), 1.86-1.74 (2H, m), 1.69-1.50 (5H, m), 1.40-1.21 (4H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.73-0.70 (1H, m), 0.58 (3H, s), 0.55-0.49 (2H, m), 0.46-0.42 (1H, m).
LC-MS：Exact Mass = 429.32 (C27H43NO3) Obs. mass = 430.15 (M+H)
【１０６４】
［実施例３２４］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-シクロプロピルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００８）の合成
【１０６５】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と(S)-3-シクロプロピルモルホリン［26.6 mg, 0.209 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ００８［13.7 mg, 0.0309 mmol］を取得した。
【１０６６】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.05-3.96 (2H, m), 3.84-3.79 (2H, m), 3.61 (1H, td, J = 11.4, 2.3 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 11.9, 10.1 Hz), 3.10-2.99 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J = 11.9, 3.7 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 4.1 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.25-2.15 (4H, m), 2.08-2.00 (2H, m), 1.94-1.92 (1H, m), 1.86-1.51 (9H, m), 1.39-1.29 (3H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.76-0.69 (1H, m), 0.61 (3H, s), 0.58-0.46 (2H, m), 0.35-0.29 (1H, m), 0.15-0.11 (1H, m).
LC-MS：Exact Mass = 443.34 (C28H45NO3) Obs. mass = 444.20 (M+H)
【１０６７】
［実施例３２５］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００９）の合成
【１０６８】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と(S)-3-イソプロピルモルホリン［27.0 mg, 0.209 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ００９［6.1 mg, 0.014 mmol］を取得した。
LC-MS：Exact Mass = 445.36 (C28H47NO3) Obs. mass = 446.20 (M+H)
【１０６９】
［実施例３２６］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０１０）の合成

化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と(R)-3-イソプロピルモルホリン［27.0 mg, 0.209 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ０１０［10.6 mg, 0.0238 mmol］を取得した。
LC-MS：Exact Mass = 445.36（C28H47NO3）Obs. mass = 446.20 (M+H)
【１０７０】
［実施例３２７］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０１１）の合成
【１０７１】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と(S)-1,3-ジメチルピペラジン二塩酸塩［26.1 mg, 0.139 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ０１１［7.9 mg, 0.018 mmol］を取得した。
【１０７２】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.05-3.95 (2H, m), 3.14-2.99 (3H, m), 2.84 (1H, dd, J = 12.6, 3.0 Hz), 2.65-2.50 (7H, m), 2.42-2.38 (2H, m), 2.28-2.15 (4H, m), 2.06-2.02 (2H, m), 1.85-1.82 (1H, m), 1.78-1.52 (6H, m), 1.38-1.26 (3H, m), 1.11 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.61 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 430.36（C27H46N2O2）Obs. mass = 431.20 (M+H)
【１０７３】
［実施例３２８］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０１２）の合成
【１０７４】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と(R)-1,3-ジメチルピペラジン二塩酸塩［26.1 mg, 0.139 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ０１２［10.3 mg, 0.0239 mmol］を取得した。
【１０７５】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.05-3.95 (2H, m), 2.95 (3H, d, J = 11.0 Hz), 2.84 (2H, d, J = 11.4 Hz), 2.74-2.57 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.40 (2H, dd, J = 13.5, 3.9 Hz), 2.20-2.14 (2H, m), 2.05-2.00 (3H, m), 1.86-1.82 (1H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.66-1.52 (6H, m), 1.43-1.25 (3H, m), 1.14 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 430.36（C27H46N2O2）Obs. mass = 431.20 (M+H)
【１０７６】
［実施例３２９］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０１３）の合成
【１０７７】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と2-[(2R)-ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール塩酸塩［34.7 mg, 0.209 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ０１３［5.8 mg, 0.013 mmol］を取得した。
【１０７８】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.05-3.95 (2H, m), 3.01 (1H, s), 2.89-2.82 (3H, m), 2.73 (1H, s), 2.59 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.18 (2H, td, J = 14.1, 6.9 Hz), 2.06-1.48 (17H, m), 1.39-1.27 (3H, m), 1.22 (6H, d, J = 10.1 Hz), 1.16 (3H, d,

J = 6.4 Hz), 0.62 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 445.36（C28H47NO3）Obs. mass = 446.30 (M+H)
【１０７９】
［実施例３３０］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０１４）の合成
【１０８０】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパン-2-オール［27.0 mg, 0.209 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ０１４［14.2 mg, 0.0319 mmol］を取得した。
【１０８１】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.05-3.95 (2H, m), 3.61-3.55 (1H, m), 3.51-3.40 (2H, m), 3.26-3.20 (1H, m), 2.85-2.79 (2H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 13.5, 3.0 Hz), 2.22-1.34 (25H, m), 1.28 (6H, d, J = 16.9 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.64 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 445.36（C28H47NO3）Obs. mass = 446.30 (M+H)
【１０８２】
［実施例３３１］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０１５）の合成
【１０８３】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と(R)-2-(1-メトキシ-1-メチル-エチル)-ピロリジン［20.0 mg, 0.139 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ０１５［15.6 mg, 0.0339 mmol］を取得した。
【１０８４】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.05-4.02 (1H, m), 3.99-3.95 (1H, m), 3.49-3.45 (2H, m), 3.10-3.04 (3H, m), 2.85 (1H, dd, J = 11.2, 3.4 Hz), 2.60 (1H, dd, J = 13.5, 3.9 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.21-2.12 (3H, m), 2.11-1.97 (6H, m), 1.89-1.52 (8H, m), 1.41-1.33 (3H, m), 1.28 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.64 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 459.37（C29H49NO3）Obs. mass = 460.25 (M+H)
【１０８５】
［実施例３３２］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０１６）の合成
【１０８６】
化合物（２ｂ）[50 mg, 0.070 mmol]と(R)-2-(1-メトキシ-1-メチル-エチル)-ピロリジン塩酸塩［25.1 mg, 0.139 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｇ０１６［5.6 mg, 0.012 mmol］を取得した。
【１０８７】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.06-4.03 (1H, m), 4.00-3.96 (1H, m), 3.60-3.52 (2H, m), 3.37 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.28-3.22 (1H, m), 2.87-2.79 (2H, m), 2.60 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.26-1.96 (11H, m), 1.88-1.83 (1H, m), 1.79-1.53 (6H, m), 1.42-1.35 (3H, m), 1.27 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.19 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.65 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 459.37（C29H49NO3）Obs. mass = 460.25 (M+H)

【１０８８】
［実施例３３３］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール(化合物Ｇ０１７）の合成
【化６２】



14b　　G017-diOTBS　　G017

【１０８９】
工程１
反応混合物参考例１４に記載の化合物（１４ｂ）［50 mg, 0.087 mmol］、(S)-2-メチルピペリジン［43.2 mg, 0.435 mmol］、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム［55.3 mg, 0.261 mmol］のＴＨＦ溶液［1 mL］を室温で一晩撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、粗体の化合物（Ｇ０１７－ｄｉＯＴＢＳ）を得た。
【１０９０】
工程２
工程３で得た粗体のＴＨＦ溶液［1 mL］にＴＢＡＦ［1 M in THF, 0.2 mL, 0.2 mmol］を加えて、６０℃で一晩加熱撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣで精製し、化合物（Ｇ０１７）［9.8 mg, 23 mmol］を得た。
【１０９１】
^{1}H-NMR (CD3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 2.89-2.81 (2H, m), 2.67-2.56 (2H, m), 2.50-2.38 (2H, m), 2.31 (1H, s), 2.24-2.13 (3H, m), 2.06-1.94 (3H, m), 1.87-1.18 (20H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.97 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.58 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 429.36 (C28H47NO2) Obs. mass = 430.30 (M+H)
【１０９２】
［実施例３３４］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-2-メチルピペリジン-1-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール(化合物Ｇ０１８）の合成
【１０９３】
参考例１４に記載の化合物（１４ｂ）[50 mg, 0.087 mmol]と(R)-2-メチルピペリジン［43.2 mg, 0.435 mmol］、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム［55.3 mg, 0.261 mmol］を用いて、実施例３３３工程１、２と同様に反応させることで化合物Ｇ０１８［8.3 mg, 0.019 mmol］を取得した。
【１０９４】
^{1}H-NMR (CD3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.05-3.95 (2H, m), 2.86-2.73 (3H, m), 2.59 (1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 2.42-2.34 (3H, m), 2.28-2.13 (3H, m), 2.06-1.95 (3H, m), 1.86-1.54 (12H, m), 1.39-1.29

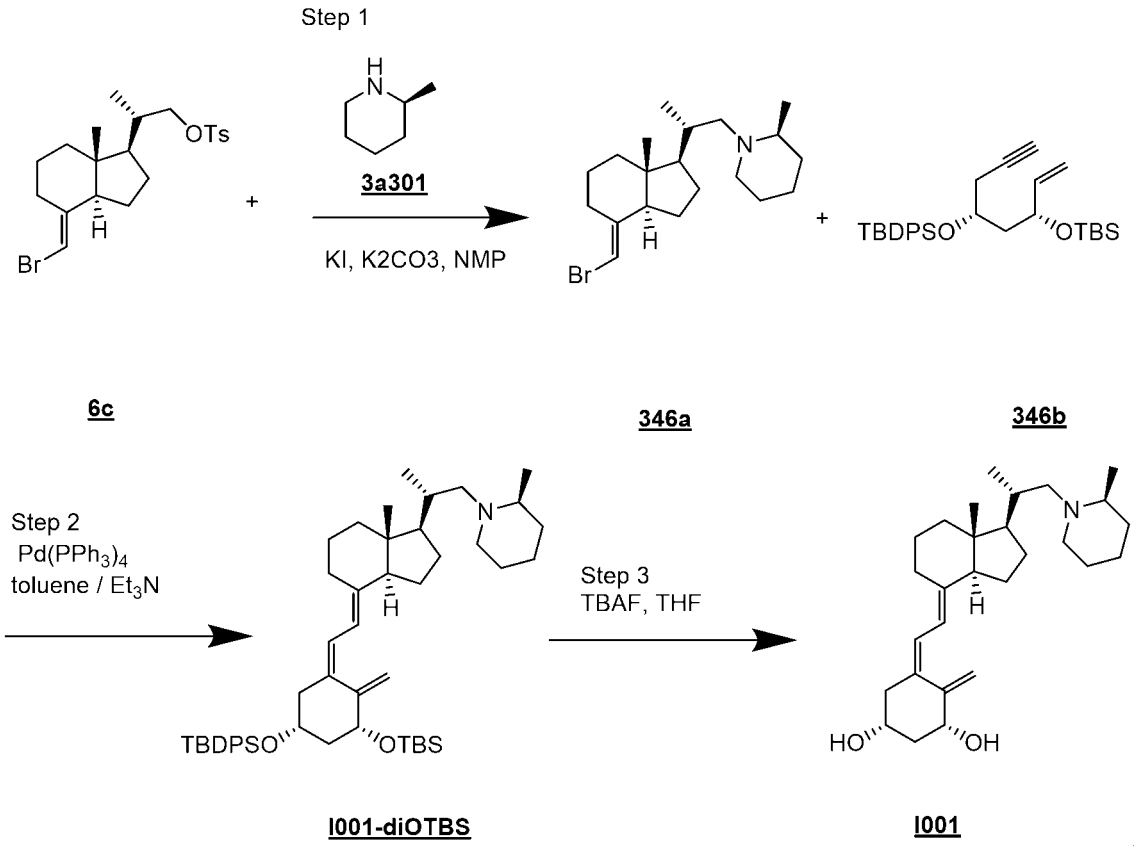
(6H, m), 1.25-1.19 (1H, m), 1.09 (3H, d, J = 5.9 Hz), 0.98 (3H, d, J = 5.5 Hz), 0.57 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 429.36 (C28H47NO2) Obs. mass = 430.30 (M+H)
【１０９５】
[実施例３３５]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０１９）の合成
【１０９６】
参考例１４に記載の化合物（１４ｂ）[50 mg, 0.087 mmol]と(S)-1,3-ジメチルピペラジン二塩酸塩［81.4 mg, 0.435 mmol］、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム［55.3 mg, 0.261 mmol］を用いて、実施例３３３工程１，２と同様に反応させることで化合物Ｇ０１９［3.7 mg, 0.0083 mmol］を取得した。
【１０９７】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.06-3.94 (2H, m), 3.20-3.16 (1H, m), 2.99-2.82 (5H, m), 2.66-2.50 (4H, m), 2.43-2.39 (4H, m), 2.26-2.13 (3H, m), 2.07-2.00 (3H, m), 1.87-1.81 (1H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.67-1.52 (7H, m), 1.40-1.34 (4H, m), 1.20 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 444.37 (C28H48N2O2) Obs. mass = 445.20 (M+H)
【１０９８】
[実施例３３６]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ０２０）の合成
【１０９９】
参考例１４に記載の化合物（１４ｂ）[50 mg, 0.087 mmol]と(R)-1,3-ジメチルピペラジン二塩酸塩［81.4 mg, 0.435 mmol］、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム［55.3 mg, 0.261 mmol］を用いて、実施例３３３工程１，２と同様に反応させることで化合物Ｇ０２０［4.3 mg, 0.0097 mmol］を取得した。
【１１００】
^{1}H-NMR (CD3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.05-3.95 (2H, m), 3.16-3.13 (1H, m), 3.05 (1H, td, J = 12.6, 4.4 Hz), 2.91-2.82 (4H, m), 2.74 (1H, t, J = 10.7 Hz), 2.60-2.50 (3H, m), 2.42-2.39 (4H, m), 2.27-2.13 (3H, m), 2.08-1.98 (3H, m), 1.86-1.82 (1H, m), 1.78-1.27 (12H, m), 1.21 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.58 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 444.37 (C28H48N2O2) Obs. mass = 445.20 (M+H)
【１１０１】
[実施例３３７]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ００１）の合成
【１１０２】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と(S)-2-メチルピペリジン［20.4 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｈ００１［19.9 mg, 0.0465 mmol］を取得した。
【１１０３】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.93 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.55-3.52 (1H, m), 3.27-3.25 (1H, m), 3.08-3.05 (1H, m), 2.93-2.85 (3H, m), 2.66 (1H, dd, J = 13.3, 4.1 Hz), 2.48 (

1H, dd, J = 13.5, 3.9 Hz), 2.32-2.25 (2H, m), 2.11-1.89 (6H, m), 1.83-1.50 (9H, m), 1.44-1.34 (3H, m), 1.38 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.12 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.66 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 427.35（C28H45NO2）Obs. mass = 428.20 (M+H)
【１１０４】
［実施例３３８］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ００２）の合成
【１１０５】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と(R)-2-メチルピペリジン［20.4 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｈ００２［26.4 mg, 0.0617 mmol］を取得した。
【１１０６】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.93 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.05 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.45-3.41 (2H, m), 3.25 (1H, s), 3.12-3.08 (1H, m), 2.87 (1H, dd, J = 12.3, 3.7 Hz), 2.71-2.65 (2H, m), 2.48 (1H, dd, J = 13.3, 4.1 Hz), 2.31-2.25 (2H, m), 2.11-2.00 (3H, m), 1.89-1.76 (5H, m), 1.72-1.53 (7H, m), 1.44-1.39 (3H, m), 1.36 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.66 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 427.35（C28H45NO2）Obs. mass = 428.20 (M+H)
【１１０７】
［実施例３３９］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ００３）の合成
【１１０８】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と2,2-ジメチルピペリジン塩酸塩［30.8 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｈ００３［8.8 mg, 0.020 mmol］を取得した。
【１１０９】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.93 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.44 (1H, s), 3.12 (1H, s), 2.87 (1H, dd, J = 12.1, 3.4 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.3, 4.1 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.3, 4.1 Hz), 2.31-2.25 (2H, m), 2.12-2.03 (3H, m), 1.81-1.53 (11H, m), 1.45-1.36 (8H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.66 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 441.36（C29H47NO2）Obs. mass = 442.20 (M+H)
【１１１０】
［実施例３４０］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ０１１）の合成
【１１１１】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と(S)-1,3-ジメチルピペラジン二塩酸塩［38.5 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｈ０１１［14.9 mg, 0.0337 mmol］を取得した。
【１１１２】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.16-3.02 (3H, m), 2.86 (1H, dd, J = 11.7, 3.9 Hz), 2.67 (2H, dd, J = 13.3, 5.0 Hz), 2.56 (4H, s), 2.54-2.40 (3H, m),

2.31-2.17 (4H, m), 2.10-1.98 (3H, m), 1.68-1.52 (6H, m), 1.40-1.25 (3H, m), 1.12 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.62 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 442.36 (C28H46N2O2) Obs. mass = 443.20 (M+H)
【１１１３】
[実施例３４１]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ０１２）の合成
【１１１４】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と(R)-1,3-ジメチルピペラジン二塩酸塩［38.5 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｈ０１２［14.3 mg, 0.0323 mmol］を取得した。
【１１１５】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.42-4.35 (2H, m), 2.93-2.82 (5H, m), 2.69-2.62 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.46 (1H, d, J = 3.7 Hz), 2.31-2.25 (2H, m), 2.05-1.98 (3H, m), 1.68-1.52 (6H, m), 1.40-1.25 (3H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 442.36 (C28H46N2O2) Obs. mass = 443.20 (M+H)
【１１１６】
[実施例３４２]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ０１３）の合成
【１１１７】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と(R)-2-(ピロリジン-2-イル)プロパン-2-オール塩酸塩［34.1 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｈ０１３［12.0 mg, 0.0260 mmol］を取得した。
【１１１８】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.05 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.51-3.46 (1H, m), 3.33 (1H, s), 3.10-3.02 (3H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.1, 3.9 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.3, 4.1 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.5, 3.9 Hz), 2.31-2.25 (2H, m), 2.16-1.97 (6H, m), 1.90-1.80 (2H, m), 1.69-1.53 (5H, m), 1.41-1.34 (3H, m), 1.30 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.20 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.65 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 457.36 (C29H47NO3) Obs. mass = 458.20 (M+H)
【１１１９】
[実施例３４３]
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ０１４）の合成
【１１２０】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と(S)-2-(ピロリジン-2-イル)プロパン-2-オール塩酸塩［34.1 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｈ０１４［14.0 mg, 0.0306 mmol］を取得した。
【１１２１】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.60-3.54 (1H, m), 3.49 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.42 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.26-3.20 (1H, m), 2.88-2.80 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 13.3, 4.6 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.5, 3.9 Hz), 2.31-1.95 (10H, m),

1.92-1.88 (1H, m), 1.69-1.35 (8H, m), 1.30 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.20 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.65 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 457.36（C29H47NO3）Obs. mass = 458.20 (M+H)
【１１２２】
［実施例３４４］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ０１５）の合成
【１１２３】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と(R)-2-(1-メトキシ-1-メチル-エチル)-ピロリジン［30.0 mg, 0.209 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｈ０１５［15.2 mg, 0.0322 mmol］を取得した。
LC-MS：Exact Mass = 471.37（C30H49NO3）Obs. mass = 472.20 (M+H)
【１１２４】
［実施例３４５］
(1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｈ０１６）の合成
【１１２５】
化合物（２ｃ）[50 mg, 0.069 mmol]と(S)-2-(1-メトキシ-1-メチル-エチル)-ピロリジン塩酸塩［37.0 mg, 0.206 mmol］を用いて、実施例３０１と同様に反応させることで化合物Ｈ０１６［25.2 mg, 0.0534 mmol］を取得した。
【１１２６】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.93 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.06 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.43-4.36 (2H, m), 3.60-3.53 (2H, m), 3.38 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.28-3.22 (1H, m), 2.89-2.80 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 13.3, 4.6 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 13.5, 3.9 Hz), 2.31-2.21 (3H, m), 2.13-1.95 (7H, m), 1.72-1.54 (5H, m), 1.42-1.36 (3H, m), 1.27 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.19 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.66 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 471.37（C30H49NO3）Obs. mass = 472.20 (M+H)
【１１２７】
［実施例３４６］
(1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｉ００１）の合成

【化６３】



【１１２８】

工程１

化合物（６ｃ）[70 mg, 0.159 mmol]、(S)-2-メチルピペリジン[47.2 mg, 0.476 mmol]、ヨウ化カリウム[52.7 mg, 0.317 mmol]、炭酸カリウム[65.8 mg, 0.476 mmol]のＮＭＰ懸濁液[1 mL]を６０℃で一晩加熱撹拌した。反応液を飽和食塩水に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、粗体の化合物（３４６ａ）を得た。

【１１２９】

工程２

工程１で得た粗体の化合物（３４６ａ）と化合物（３４６ｂ）[CAS Registry No. 143681-90-7, 93.8 mg, 0.190 mmol]、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）[36.7 mg, 0.0318 mmol]、トルエン－トリエチルアミン混合液[1/1, 1 mL]を１００℃で１時間撹拌した。反応液は濃縮後、酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で洗浄した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して粗体の化合物（Ｉ００１－ｄｉＯＴＢＳ）を得た。

【１１３０】

工程３

工程２で得た化合物（Ｉ００１－ｄｉＯＴＢＳ）をＴＨＦ[1 mL]に溶かし、ここにＴＢＡＦ[1M THF溶液, 0.5 mL, 0.5 mmol]を加えて、５０℃で３時間加熱撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をＨＰＬＣで精製し、化合物Ｉ００１[5.6 mg, 0.013 mmol]を得た。

【１１３１】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.34 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.03 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.36 (1H, t, J = 2.3 Hz), 3.98-3.95 (1H, m), 3.74-3.69 (1H, m), 3.56-3.52 (1H, m), 3.26 (1H, s), 3.08-3.02 (1H, m), 2.91-2.82 (4H, m), 2.57-2.54 (1H, m), 2.31-2

.27 (1H, m), 2.16-2.04 (4H, m), 1.89-1.36 (24H, m), 1.15-1.10 (4H, m), 0.61 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 427.35（C28H45NO2）Obs. mass = 428.20 (M+H)
【１１３２】
［実施例３４７］
(1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｉ００２）の合成
【１１３３】
化合物（６ｃ）[70 mg, 0.159 mmol]と(R)-2-メチルピペリジン[47.2 mg, 0.476 mmol]を用いて、実施例３４６工程１～工程３と同様に反応させることで化合物Ｉ００２［7.0 mg, 0.016 mmol］を取得した。
【１１３４】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.34 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.03 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.36 (1H, t, J = 2.3 Hz), 3.96 (1H, dd, J = 11.2, 4.8 Hz), 3.74-3.68 (1H, m), 3.43-3.38 (3H, m), 3.25 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.12-3.07 (1H, m), 2.90-2.85 (1H, m), 2.67 (1H, t, J = 11.9 Hz), 2.57-2.54 (1H, m), 2.31-2.29 (1H, m), 2.15-2.00 (5H, m), 1.88-1.34 (26H, m), 1.17-1.13 (4H, m), 0.61 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 427.35（C28H45NO2）Obs. mass = 428.20 (M+H)
【１１３５】
［実施例３４８］
(1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｉ００３）の合成
【１１３６】
化合物（６ｃ）[70 mg, 0.159 mmol]と2,2-ジメチルピペリジン塩酸塩[47.2 mg, 0.476 mmol]を用いて、実施例３４６工程１～工程３と同様に反応させることで化合物Ｉ００３［2.6 mg, 0.0059 mmol］を取得した。
【１１３７】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.34 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.03 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.36 (1H, t, J = 2.1 Hz), 3.98-3.93 (1H, m), 3.73-3.68 (1H, m), 3.46-3.42 (2H, m), 3.12 (1H, s), 2.90-2.86 (1H, m), 2.57-2.54 (1H, m), 2.32-2.28 (1H, m), 2.16-2.03 (5H, m), 1.82-1.67 (14H, m), 1.56-1.35 (18H, m), 1.19-1.15 (4H, m), 0.62 (3H, s).
LC-MS：Exact Mass = 441.36（C29H47NO2）Obs. mass = 442.25 (M+H)
【１１３８】
［実施例３４９］
(1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((S)-3-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｉ００４）の合成
【１１３９】
化合物（６ｃ）[70 mg, 0.159 mmol]と(S)-3-メチルモルホリン[32.1 mg, 0.317 mmol]を用いて、実施例３４６工程１～工程３と同様に反応させることで化合物Ｉ００４［10.5 mg, 0.024 mmol］を取得した。
【１１４０】
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.34 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.01 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.37-5.35 (1H, m), 3.97 (1H, dd, J = 11.0, 4.6 Hz), 3.83-3.80 (1H, m), 3.74-3.60 (3H, m), 3.00 (1H, d, J = 12.3 Hz), 2.87 (1H, d, J = 12.3 Hz), 2.58-2.53 (3H, m), 2.32-2.25 (3H, m), 2.13-2.01 (4H, m), 1.94-1.90 (1H, m), 1.73-1.66 (4H, m), 1.55-1.30 (7H, m), 1.08-1.01 (7H, m), 0.58 (3H, s).

LC-MS：Exact Mass = 429.32（C27H43NO3）Obs. mass = 430.25 (M+H)

【１１４１】

［実施例３５０］

(1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((S)-1-((R)-3-メチルモルホリノ)プロパン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｉ００５）の合成

【１１４２】

化合物（６ｃ）[70 mg, 0.159 mmol]と(R)-3-メチルモルホリン[32.1 mg, 0.317 mmol]を用いて、実施例３４６工程１～工程３と同様に反応させることで化合物Ｉ００５［9.3 mg, 0.022 mmol］を取得した。

【１１４３】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.01 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.37-5.35 (1H, m), 3.97 (1H, dd, J = 11.0, 4.6 Hz), 3.72-3.68 (5H, m), 2.88-2.80 (3H, m), 2.65-2.53 (3H, m), 2.32-2.28 (1H, m), 2.16-1.99 (5H, m), 1.94-1.93 (1H, m), 1.73-1.25 (12H, m), 1.05 (7H, dd, J = 6.4, 2.3 Hz), 0.56 (3H, s).

LC-MS：Exact Mass = 429.32（C27H43NO3）Obs. mass = 430.25 (M+H)

【１１４４】

［実施例３５１］

(1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｉ００６）の合成

【１１４５】

化合物（６ｃ）[70 mg, 0.159 mmol]と3,3-ジメチルモルホリン[36.5 mg, 0.317 mmol]を用いて、実施例３４６工程１～工程３と同様に反応させることで化合物Ｉ００６［2.2 mg, 0.005 mmol］を取得した。

【１１４６】

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.35 (1H, t, J = 2.1 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 11.0, 4.6 Hz), 3.82-3.79 (1H, m), 3.74-3.60 (3H, m), 3.43-3.38 (1H, m), 3.34 (1H, s), 2.88-2.74 (3H, m), 2.65-2.61 (1H, m), 2.54 (1H, dd, J = 12.6, 2.5 Hz), 2.35-2.28 (4H, m), 2.16-1.99 (5H, m), 1.70-1.67 (3H, m), 1.55-1.45 (6H, m), 1.39-1.24 (4H, m), 1.07-1.02 (11H, m), 0.56 (3H, s).

LC-MS：Exact Mass = 443.34（C28H45NO3）Obs. mass = 444.20 (M+H)

【１１４７】

［実施例３５２］

ヒト骨芽細胞（ＨＯＳ細胞）におけるＶＤＲ転写活性評価

（１）レポーターベクターはｐＧＬ４．２６ベクター（ｐｒｏｍｅｇａ社）を用い、ルシフェラーゼ遺伝子の上流にＤＲ３（×４）遺伝子プロモーター部分の配列を組み込んで構築した。発現ベクターは、ｐＣＤＮＡ３ベクター（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社）にヒトＶＤＲおよびヒトＲＸＲαをコードするＤＮＡ配列を挿入して構築した。また遺伝子導入効率の補正用としては、ヒトＲｅｎｉｌｌａＬｕｃ－ＣＭＶベクター（ｐｒｏｍｅｇａ社）を用いた。ＨＯＳ細胞（ＡＴＣＣ）は１０％ＦＢＳを含むＤＭＥＭ培地で３７℃、５％CO_2の条件で培養し、２日あるいは３日ごとに継代した。

【１１４８】

（２）継代培養していた細胞を遠心回収し、非働化及び５％チャコール処理済みウシ胎児血清（ＣＳＳ）含有・フェノールレッド不含のＤＭＥＭ培地に４×10^5ｃｅｌｌｓ／ｍＬの密度で分散させ、（１）に記載した各種ベクターをＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎＬＴＸ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社）試薬を用いて細胞溶液1ｍＬあたり０．２５ｍＬの比率で導入した。ＶＤＲ遺伝子を導入したＨＯＳ細胞は白色３８４ウェルプレート（Ａｕｒｏｒａ社）に０．０１ｍＬ／ウェルで播種した。３７℃、５％CO_2条

件で３時間インキュベートした後、最終濃度２００ｎＭの１α，２５-ジヒドロキシビタミンD$_3$ ＤＭＳＯ溶液と各種濃度の被験化合物ＤＭＳＯ溶液をＤＭＳＯ濃度が最終０．１％になるように添加した。なお、ＤＭＳＯのみのウェルをブランクとし、最終濃度２００ｎＭの１α，２５-ジヒドロキシビタミンD$_3$ ＤＭＳＯ溶液のウェルをコントロールとして設定した。

【１１４９】

（３）３７℃、５％CO_2条件で２１時間インキュベートした後、ＤｕａｌＧｌｏ－Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ Ａｓｓａｙ ｋｉｔ（Ｐｒｏｍｅｇａ社）を用いて、マルチラベルカウンターＥｎＶｉｓｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社）によりルシフェラーゼ活性を測定した。同時にウミシイタケルシフェラーゼ活性を測定し、遺伝子導入効率の補正に利用した。ホタルルシフェラーゼ活性をウミシイタケルシフェラーゼ活性により補正した後に、ブランクを０％、コントロールを１００％として被検化合物の転写活性率を算出し、XLfit（ＩＤＢＳ社製）のｆｉｔ２０８ 式からEC_{50}値を算出した。

【１１５０】

（４）結果

本評価による本発明の誘導体の活性を表に示す。活性は、下記のレンジで示した。

＊：　　１００ｎＭ＜ＥＣ５０≦１０００ｎＭ

＊＊：　　１０ｎＭ＜ＥＣ５０≦　１００ｎＭ

＊＊＊：　　１ｎＭ＜ＥＣ５０≦　１０ｎＭ

＊＊＊＊：　　ＥＣ５０≦　１ｎＭ

【１１５１】

なお本評価系で１α，２５－ジヒドロキシビタミンＤ３の活性を複数回評価したところ、その活性値はＥＣ５０＝２．９３ｎＭ～１１．３０ｎＭを示している。

【１１５２】

【表４－１】

化合物番号	活性	化合物番号	活性	化合物番号	活性
A001	*	A002	* *	A006	* *
A007	* *	A008	* *	A009	* * *
A010	* * *	A011	* * * *	A012	* *
A013	*	A016	* *	A018	* * *
A019	* *	A021	*	A023	* * * *
A025	*	A027	* * *	A028	*
A030	* *	B002	* *	B003	* * *
B004	* * *	B005	* * *	B008	* *
B009	*	B010	* *	B011	* *
B012	*	B013	*	B014	* *
B015	* *	B016	* *	B017	* *
B018	* *	B020	* *	B021	* *
B022	* *	B023	* * *	B025	* *
B026	* *	B027	* * *	B028	* * * *
B029	* * *	B030	* *	B031	* * *
B032	* * *	B033	* * *	B035	* * *
B036	* *	B037	* *	B038	* *
B039	* * *	B040	* * *	B041	* * *
B042	* *	B043	* *	B044a	* * * *
B044b	* * * *	B045a	* * * *	B045b	* * * *
B046a	* * * *	B046b	* * * *	B047	* *
B048	* *	B049	* * *	B050	* * *
B051	* *	B052	* *	B053	* *
B054	* *	B055	* * *	B056	* *
B057	*	B059	*	B060	* *
B061	* * *	B062	* *	B063	* *
B064	*	B065	* *	B066	* *

【表４－２】

化合物番号	活性	化合物番号	活性	化合物番号	活性
B067	＊＊＊	B068	＊＊＊	B069	＊＊
B070	＊＊	B071	＊＊	B072	＊＊
B073	＊＊＊	B074	＊	B075	＊
B076	＊＊	B077	＊＊	B080	＊＊
B081	＊＊	B082	＊＊	B083	＊＊
B084	＊＊	B085	＊＊	B087	＊
B088	＊＊＊	B090	＊＊＊	B091	＊＊＊
B092	＊＊	B093	＊＊＊	B094	＊＊
B095	＊	B096	＊＊＊	B098	＊＊
B099	＊＊	B100	＊＊＊	B101	＊＊
B102	＊＊＊	B103	＊＊	C001	＊＊＊
C002	＊＊	C003	＊＊	C004	＊＊
C006	＊＊＊＊	C009	＊＊	C010	＊＊
C011	＊＊＊	C012	＊＊＊	C015	＊＊
C016	＊	C017	＊＊	C018	＊＊
C019	＊＊＊	C020	＊＊＊	C021	＊
C022	＊＊	C023	＊＊＊	C024	＊＊＊
C025	＊＊	C026	＊＊＊	C029	＊
C030b	＊＊＊	C031a	＊＊＊＊	C031b	＊＊＊
C033a	＊＊＊＊	C033b	＊＊＊	C034a	＊＊＊＊
C034b	＊＊	C035a	＊＊＊＊	C035b	＊＊
C036a	＊＊＊＊	C036b	＊＊	C037a	＊＊＊＊
C037b	＊＊	C039	＊＊＊	C040	＊＊
C041	＊＊＊＊	C042a	＊＊＊＊	C043a	＊＊＊
C043b	＊	C044a	＊＊	C044b	＊
C045a	＊＊	C046a	＊＊＊＊	C046b	＊＊＊
C047a	＊＊＊	C047b	＊＊	C048	＊＊

【表４－３】

化合物番号	活性	化合物番号	活性	化合物番号	活性
C049	＊＊＊	C050	＊＊＊	C051	＊
C052	＊＊	C053	＊＊＊	C054	＊＊
C55	＊＊	C056	＊＊	C057	＊＊＊
C058	＊＊	C059	＊＊	C060	＊＊＊
D003	＊＊	D005	＊＊	D006	＊＊
D007	＊＊＊	D008	＊＊＊	D009a	＊＊＊
D009b	＊＊	D010	＊＊＊	D011	＊＊＊
D012	＊＊＊	D014	＊＊＊	D015	＊＊
D017	＊＊	D019	＊＊	D022	＊＊
D023	＊＊	D025	＊＊	D026	＊＊＊
D028	＊＊＊	D029	＊＊＊	D030	＊＊＊
D031	＊＊＊	D032	＊＊	D033	＊＊＊
D034	＊＊	D035	＊＊	D036	＊＊＊
D039	＊＊＊	D040	＊＊＊	D041	＊
D042	＊＊	D044	＊＊＊	D045	＊＊
D046	＊＊	D049	＊		

【１１５３】
本試験の結果から、上記表に示される本発明のビタミンＤ誘導体がビタミンＤ受容体（ＶＤＲ）に作用することが確認された。
【１１５４】
一方、本発明の誘導体（Ｆ００１～Ｉ００６）の本評価による活性は、化合物Ｇ０１３を除く全ての誘導体でEC_{50}値が１００ｎＭ以上であった。本評価系における１α，２５－ジヒドロキシビタミンＤ３の活性は、複数回評価したところ、その活性値はEC_{50}＝２．９３ｎＭ～１１．３０ｎＭを示した。上記の結果から、本発明のビタミンＤ誘導体（Ｆ００１～Ｉ００６、ただしＧ０１３は除く。）はビタミンＤ受容体に対する活性（ｇｅｎｏｍｉｃ作用）が弱いことが確認された。
【１１５５】
[実施例３５３]
ラットオリゴデンドロサイト前駆細胞分化促進評価－１
実施例３５２でビタミンＤ受容体（ＶＤＲ）に作用することが確認された本発明のビタミンＤ誘導体について、オリゴデンドロサイト前駆細胞（ＯＰＣ）分化誘導促進作用をＭＢＰ遺伝子発現量（ｍＲＮＡ）で評価した。
【１１５６】
（１）ラットオリゴデンドロサイト前駆細胞の採取
SDラット（日本チャールスリバー・1日齢）から採取した前脳を70μmセルストレーナー（Falcon ＃352350）で破砕し、オリゴデンドロサイト前駆細胞分離培地（20% FBS／2mM Glutamax（Gibco ＃35050-061）／1mM ピルビン酸ナトリウム（Gibco ＃11360-070）／1% ペニシリン-ストレプトマイシン（Invitrogen ＃15140-122）／DMEM（Gibco ＃11960-044））にて回収することで細胞浮遊液を調製した。ポリ-D-

リジンコートT75フラスコ（Thermo Fisher Scientific ＃132704）に細胞浮遊液を播種し、約2週間培養を実施した。培養後、フラスコをロータリーシェーカー（和研薬 ＃WB-101SRC）を用いて約1時間振とうし（37℃、100rpm）、上清を廃棄することでミクログリアを除外した。その後、フラスコにオリゴデンドロサイト前駆細胞分離培地を添加し、同様に約22時間振とう（37℃、200rpm）後、上清を回収することでオリゴデンドロサイト前駆細胞を調製した。

【１１５７】

（２）オリゴデンドロサイト前駆細胞分化誘導評価

調製したオリゴデンドロサイト前駆細胞を分化培地（2% B27（Thermo Fisher Scientific社 ＃17504-044）／1% ペニシリン-ストレプトマイシン（Invitrogen社 ＃15140-122）／10ng/mL CNTF（PeproTech社 ＃AF-450-13）／DMEM（Gibco社 ＃11960-044））にて懸濁し、ポリ-L-オルニチン（富士フイルム和光純薬社 ＃163-27421）でコートした96well plateに0.65×10^4cells/well、384well plateに、自動分注システム（LABCYTE ＃Echo555）を用いて2×10^3cells/wellの条件で播種した。細胞播種後、分化培地にて調製した被験化合物（トリヨードサイロニン（T_3）＝３０ｎＭ、本発明のビタミンＤ誘導体並びにＧＳＫ２３９５１２＝１μＭ）を上から添加し、4日間培養した。培養後、96well plateに播種した細胞は、固定（4%パラホルムアルデヒド溶液、30分間、室温）、PBS洗浄、膜透過処理（0.1%Trion X-100（SIGMA社 ＃X100-100ML）／PBS、3分、室温）、ブロッキング（3%BSA（SIGMA社 ＃A9647-10G）／PBS、1時間、室温）、一次抗体反応（MBP抗体（abcam社 ＃ab40390）、2.5μg/mL、4℃、24時間）、PBS洗浄、二次抗体反応（Alexa488 anti-rabbit IgG（Thermo Fisher Scientific社 ＃A-11034）、5μg/mL、室温、1時間）、PBS洗浄、核染色（Hoechst33342（DOJINDO ＃ NU043）、10μg/mL、室温、5分）の方法で、MBPについて免疫染色を実施した。その後、蛍光顕微鏡（KEYENCE社 ＃BZ-X800）を用いて各wellの画像を取得し、画像解析アプリケーション（KEYENCE社 ＃BZ-X800 Analyzer）を用いて、MBP陽性細胞数およびHoechst33342陽性細胞数を計測し、その割合（MBP陽性細胞数／Hoechst33342陽性細胞数）を算出した。384well plateに播種した細胞は、Cells-to-CT 1-Step TaqMan Kit（Thermo Fisher Scientific社 ＃A25602）、およびQuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System（Thermo Fisher Scientific社 ＃4472380）を用いてリアルタイムPCRを実施した。実験は、キットに添付のプロトコル通りに実施した。プライマーには、MBP（Thermo Fisher Scientific ＃Assay ID Rn00690616_m1）、およびβactin（Thermo Fisher Scientific ＃Assay ID Rn00667869_m1）を用い、それぞれの発現量を測定しその割合（MBP／βactin）を算出した。解析はXLfit5（IDBS社）を用いて行い、DMSO添加wellの平均値をバックグラウンドとして差し引き、甲状腺ホルモンであるトリヨードサイロニン（T_3）添加wellの平均値を100%として、各化合物添加wellの平均値について相対値を算出した。

【１１５８】

（３）結果

ＷＯ２０１３／１０７３３６号パンフレットでは、ＧＳＫ２３９５１２がオリゴデンドロサイト前駆細胞（ＯＰＣ）分化誘導を促進させることが報告されている。本発明の評価系において１μＭでのＧＳＫ２３９５１２は、ＤＭＳＯ添加wellに比べて１．８倍のＭＢＰ遺伝子の発現亢進を示した。この作用強度をＤＭＳＯ群の平均値を0%、トリヨードサイロニン（T_3）群の平均値を100%としてパーセント表示で示すと（以下、T_3基準という）、１８％の分化誘導促進作用となった。また１α，２５－ジヒドロキシビタミンD_3は、本評価系において分化誘導促進作用を示さなかった（T_3基準で促進作用０％）。一方で、本発明の誘導体は１μＭで、化合物Ａ０１９，Ｂ００２，Ｂ００４，Ｂ００５，Ｂ００６、Ｂ００７、Ｂ００８、Ｂ０２０，Ｂ０２１、Ｂ０２２，Ｂ０２３、Ｂ０２４、Ｂ０２６，Ｂ０２７，Ｂ０２８、Ｂ０２９、Ｂ０３０、Ｂ０３１、Ｂ０３２、Ｂ０３４、Ｂ０３５、Ｂ０３６，Ｂ０３７、Ｂ０４０、Ｂ０４１、Ｂ０４２，Ｂ０４３、Ｂ０４７Ｂ０４８，Ｂ０４９、Ｂ０５１，Ｂ０５３，Ｂ０５４，Ｂ０５５、Ｂ０５６，Ｂ０５７，Ｂ０５８，

Ｂ０５９，Ｂ０６１，Ｂ０６２，Ｂ０６３，Ｂ０６４，Ｂ０６７，Ｂ０７０，Ｂ０７３，Ｂ０８０，Ｂ０８１，Ｂ０８２，Ｂ０８６，Ｂ０８７，Ｃ００１，Ｃ０１９，Ｃ０２２，Ｃ０３５ａ，Ｃ０３５ｂ，Ｃ０３６ａ，Ｃ０３７ａ，Ｃ０３７ｂ，Ｃ０４５ａ，Ｃ０４５ｂ，Ｃ０４９，Ｃ０５１，Ｃ０５２，Ｃ０５３，Ｃ０５４，Ｃ０５５，Ｃ０５６，Ｃ０５７，Ｄ００３，Ｄ００４，Ｄ００７，Ｄ００８，Ｄ０１０，Ｄ０１２，Ｄ０１５，Ｄ０１７，Ｄ０１９，Ｄ０２３，Ｄ０２４，Ｄ０２５，Ｄ０２９，Ｄ０３０，Ｄ０３１，Ｄ０３２，Ｄ０３７，Ｄ０３８，Ｄ０４１，Ｄ０４３，Ｄ０４４，Ｄ０４７，Ｄ０４８が、T_3基準で２０％以上の分化誘導促進作用を示した。さらに、Ｂ００５，Ｂ００６、Ｂ００７、Ｂ００８、Ｂ０２０，Ｂ０２２，Ｂ０２３、Ｂ０２８、Ｂ０２９、Ｂ０３０、Ｂ０３１、Ｂ０３２、Ｂ０３４、Ｂ０３５、Ｂ０３６，Ｂ０３７、Ｂ０４１、Ｂ０４２，Ｂ０４３，Ｂ０４９，Ｂ０５３，Ｂ０５４，Ｂ０５６，Ｂ０５７，Ｂ０５８，Ｂ０６３，Ｂ０６４，Ｂ０８０，Ｂ０８１，Ｂ０８６，Ｂ０８７，Ｃ００１，Ｃ０１９，Ｃ０２２，Ｃ０３６ａ，Ｃ０３７ａ，Ｃ０４９，Ｃ０５１，Ｃ０５３，Ｃ０５５，Ｃ０５６，Ｃ０５７，Ｄ０１９，Ｄ００４，Ｄ０１０，Ｄ０１５がT_3基準で５０％以上の分化誘導促進作用を示した。

【１１５９】

上記の結果から、本発明のビタミンＤ誘導体は、公知化合物のＧＳＫ２３９５１２と同等以上のＯＰＣ分化誘導促進作用を有することが明らかとなった。

【１１６０】

[実施例３５４]

ラットオリゴデンドロサイト前駆細胞分化促進評価－２

本発明のビタミンＤ誘導体について、オリゴデンドロサイト前駆細胞（ＯＰＣ）分化誘導促進作用をＭＢＰ免疫染色で評価した。

【１１６１】

（１）ラットオリゴデンドロサイト前駆細胞の採取

SDラット（日本チャールスリバー・1日齢）から採取した前脳を70μmセルストレーナー（Falcon ＃352350）で破砕し、オリゴデンドロサイト前駆細胞分離培地（20% FBS／2mM Glutamax（Gibco ＃35050-061）／1mM ピルビン酸ナトリウム（Gibco ＃11360-070）／1% ペニシリン-ストレプトマイシン（Invitrogen ＃15140-122）／DMEM（Gibco ＃11960-044））にて回収することで細胞浮遊液を調製した。ポリ-D-リジンコートT75フラスコ（Thermo Fisher Scientific ＃132704）に細胞浮遊液を播種し、10日間培養を実施した。培養後、フラスコをロータリーシェーカー（和研薬 ＃ WB-101SRC）を用いて約1時間振とうし（37℃、100rpm）、上清を廃棄することでミクログリアを除外した。その後、フラスコにオリゴデンドロサイト前駆細胞分離培地を添加し、同様に約22時間振とう（37℃、200rpm）後、上清を回収することでオリゴデンドロサイト前駆細胞を調製した。

【１１６２】

（２）オリゴデンドロサイト前駆細胞分化誘導評価

調製したオリゴデンドロサイト前駆細胞を分化培地（2% B27（Thermo Fisher Scientific社 ＃17504-044）／1% ペニシリン-ストレプトマイシン（Invitrogen社 ＃15140-122）／1% ピルビン酸ナトリウム（富士フイルム和光純薬社 ＃191-03061）／10 ng/mL CNTF（PeproTech社 ＃AF-450-13）／DMEM（Gibco社 ＃11960-044））にて懸濁し、ポリ-L-オルニチン（富士フイルム和光純薬社 ＃163-27421）でコートした96well plateに0.65×10^4cells/wellの条件で播種した。細胞播種後、分化培地にて調製した被験化合物（トリヨードサイロニン（T_3）＝３０ｎＭ、本発明のビタミンＤ誘導体＝２μＭ）を上から添加し、4日間培養した。被験化合物は、Ｎ＝３，またはＮ＝６で評価した。培養後、細胞を固定（4%パラホルムアルデヒド溶液、30分間、室温）、PBS洗浄、膜透過処理（0.1%Trion X-100（SIGMA社 ＃X100-100ML）／PBS、3分、室温）、ブロッキング（3%BSA（SIGMA社 ＃A9647-10G）／PBS、1時間、室温）、一次抗体反応（MBP抗体（abcam社 ＃ab40390）、2.5μg/mL、4℃、24時間）、PBS洗浄、二次抗体反応（Alexa488 anti-rabbit IgG（Thermo Fisher Scientific社 ＃A-

11034）、5μg/mL、室温、1時間）、PBS洗浄、核染色（Hoechst33342（DOJINDO ＃ NU043）、10μg/mL、室温、5分）の方法で、MBPについて免疫染色を実施した。その後、蛍光顕微鏡（KEYENCE社 ＃BZ-X800）を用いて各wellの画像を取得し、画像解析アプリケーション（KEYENCE社 ＃BZ-X800 Analyzer）を用いて、MBP陽性細胞数およびHoechst33342陽性細胞数を計測し、その割合（MBP陽性細胞数／Hoechst33342陽性細胞数）を算出した。

【１１６３】

（３）結果

結果を下表に示す。なお下表における有意差は、ＤＭＳＯ群に対してt検定を行った時の有意差を以下のように示す。

＊：　　＜０．０５

＊＊：　＜０．０１

＊＊＊：　＜０．００１

＊＊＊＊：＜０．０００１

ｎｓ：有意差なし

【１１６４】

【表５－１】

試験１

化合物名	平均値(mean)	標準偏差(S.D.)	有意差
DMSO	0.09	0.02	
T3	0.49	0.03	＊＊＊＊
化合物 B020	0.38	0.02	＊＊＊＊
化合物 B022	0.47	0.05	＊＊＊＊
化合物 B023	0.50	0.04	＊＊＊＊
化合物 B024	0.28	0.01	＊＊＊＊
化合物 B026	0.38	0.03	＊＊＊＊
化合物 B027	0.29	0.03	＊＊＊＊
化合物 B029	0.31	0.05	＊＊＊＊
化合物 B034	0.57	0.03	＊＊＊＊
化合物 B036	0.59	0.05	＊＊＊＊
化合物 B037	0.49	0.07	＊＊＊＊
化合物 B040	0.59	0.03	＊＊＊＊
化合物 B041	0.56	0.05	＊＊＊＊
化合物 B042	0.62	0.02	＊＊＊＊

【表５－２】

試験２

化合物名	平均値(mean)	標準偏差(S.D.)	有意差
DMSO	0.07	0.03	
T3	0.46	0.09	＊＊＊＊
化合物 B042	0.53	0.03	＊＊＊＊
化合物 B051	0.45	0.03	＊＊＊＊
化合物 B055	0.56	0.02	＊＊＊＊
化合物 B057	0.57	0.06	＊＊＊＊
化合物 B058	0.49	0.03	＊＊＊＊
化合物 B064	0.61	0.03	＊＊＊＊
化合物 C036a	0.53	0.07	＊＊＊＊
化合物 C036b	0.22	0.03	＊＊＊
化合物 C055	0.48	0.03	＊＊＊＊
化合物 D019	0.57	0.04	＊＊＊＊
化合物 D023	0.36	0.07	＊＊＊＊
化合物 D024	0.39	0.06	＊＊＊＊

【表５－３】

試験３

化合物名	平均値(mean)	標準偏差(S.D.)	有意差
DMSO	0.11	0.02	
T3	0.40	0.04	＊＊＊＊
化合物 G001	0.34	0.03	＊＊＊＊
化合物 G002	0.33	0.06	＊＊＊＊
化合物 G003	0.47	0.03	＊＊＊＊
化合物 G004	0.27	0.05	＊＊＊＊
化合物 G005	0.34	0.05	＊＊＊＊
化合物 F004	0.37	0.04	＊＊＊＊
化合物 F005	0.40	0.04	＊＊＊＊

【表５－４】

試験４

化合物名	平均値(mean)	標準偏差(S.D.)	有意差
DMSO	0.16	0.02	
T3	0.44	0.03	＊＊＊＊
化合物 F006	0.44	0.10	＊＊＊＊
化合物 G006	0.50	0.04	＊＊＊＊
化合物 G007	0.34	0.05	＊＊＊＊
化合物 I004	0.44	0.04	＊＊＊＊
化合物 I005	0.43	0.04	＊＊＊＊
化合物 I006	0.51	0.05	＊＊＊＊

【表５－５】

試験５

化合物名	平均値(mean)	標準偏差(S.D.)	有意差
DMSO	0.17	0.03	
T3	0.45	0.05	＊＊＊＊
化合物 F008	0.45	0.04	＊＊＊＊
化合物 F011	0.26	0.04	＊＊＊
化合物 G008	0.36	0.06	＊＊＊＊
化合物 G011	0.22	0.02	＊＊
化合物 G012	0.22	0.04	＊
化合物 H011	0.30	0.05	＊＊＊

【表５－６】

試験６

化合物名	平均値(mean)	標準偏差(S.D.)	有意差
DMSO	0.16	0.05	
T3	0.56	0.09	＊＊＊＊
化合物 G013	0.55	0.08	＊＊＊＊
化合物 G014	0.44	0.05	＊＊＊＊
化合物 G015	0.52	0.06	＊＊＊＊
化合物 G017	0.52	0.05	＊＊＊＊
化合物 G018	0.48	0.04	＊＊＊＊

【表５－７】

試験７

化合物名	平均値(mean)	標準偏差(S.D.)	有意差
DMSO	0.18	0.06	
T3	0.41	0.03	＊＊＊＊
化合物 F001	0.29	0.06	＊＊
化合物 F002	0.31	0.06	＊＊
化合物 F003	0.32	0.08	＊＊
化合物 F012	0.23	0.05	ns
化合物 G016	0.37	0.07	＊＊＊
化合物 H001	0.48	0.05	＊＊＊＊
化合物 H012	0.28	0.04	＊＊

【表５－８】

試験８

化合物名	平均値(mean)	標準偏差(S.D.)	有意差
DMSO	0.20	0.03	
T3	0.41	0.05	＊＊＊＊
化合物 F014	0.29	0.06	＊＊＊
化合物 F015	0.35	0.07	＊＊＊
化合物 F016	0.32	0.08	＊＊＊
化合物 H013	0.35	0.04	＊＊＊＊
化合物 H014	0.37	0.04	＊＊＊＊
化合物 H015	0.34	0.04	＊＊＊＊
化合物 H016	0.30	0.06	＊＊

【表５－９】

試験９

化合物名	平均値(mean)	標準偏差(S.D.)	有意差
DMSO	0.19	0.02	
T3	0.43	0.05	＊＊＊＊
化合物 F013	0.31	0.04	＊＊＊＊
化合物 H002	0.39	0.08	＊＊＊＊
化合物 H003	0.30	0.04	＊＊＊
化合物 I001	0.30	0.05	＊＊＊
化合物 I002	0.31	0.04	＊＊＊＊
化合物 I003	0.33	0.06	＊＊＊＊

【１１６５】

表５－１、５－２で示した通り、実施例３５２でビタミンD受容体への活性を示した誘導体は、免疫染色による評価でも強いＯＰＣ分化誘導促進作用を示した。さらに表５－３～５－９で示した通り、実施例３５２でビタミンD受容体への活性（ｇｅｎｏｍｉｃ作用）が弱かった誘導体もまた強いＯＰＣ分化誘導促進作用を示した。本試験の結果から、本発明の化合物は、ビタミンD受容体への活性（ｇｅｎｏｍｉｃ作用）に依存せずＯＰＣ分化誘導促進作用を有することが明らかとなった。

【１１６６】

[実施例３５５]

マウス神経幹細胞（ｍＮＳＣ）からオリゴデンドロサイトへの分化誘導促進作用

【１１６７】

本評価は、非特許文献２（Ｈ．Ａ．Ｓｈｉｒａｚｉ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，２０１５，９８（２），２４０－２４５）で報告されている方法に準じて下記の通り行った。

【１１６８】

（１）細胞前培養

マウス神経幹細胞は、OriCell Strain C57BL/6 mouse neural stem cells (NSCs)（Cyagen社, Cat. No. MUBNF-01001）を用いた。増殖培地は、OriCell NSC growth medium（Cyagen, Cat. No. GUXNX-90011）を用いた。本製品に含まれているNSC basal medium（100mL）に、B27（1mL）、Penicillin-Streptomycin（1mL）、Glutamine（1mL）、bFGF（20μL）、EGF（10μL）、およびHeparin（100μL）を添加して調製した。マウス神経幹細胞は、増殖培地を用いてT-25フラスコに起眠し、浮遊培養によりneurosphereとして増殖させた。CO_2インキュベーター（5% CO_2、37℃、湿潤）内で培養し、必要細胞数となるまでsplit ratio = 1:2で継代し、拡大培養した。継代試薬にはACCUTASE (Innovative Cell Technologies, Cat. No. AT104)を用いた。

【１１６９】

（２）サンプル調製

分化培地は、OriCell NSC growth medium（Cyagen, Cat. No. GUXNX-90011）を用いた。本製品に含まれているNSC basal medium（100mL）に、B27（1mL）、Penicillin-Streptomycin（1mL）、およびGlutamine（1mL）を加え、ついでFBS（2mL）（Cell Culture Bioscience, Cat. No. 171012）を添加して調製した。被験物質含有分化培地は、20mM化合物含有DMSO溶液をDMSOで10倍希釈した後に分化培地を用いて$2x10^5$倍に希釈し、目的終濃度の被験物質含有分化培地を作製した。無添加コントロール

分化培地は、DMSOを分化培地で$2x10^5$倍に希釈し、終濃度$5x10^{-5}$ % とした。

【１１７０】

（３）分化誘導およびサンプル処理

分化培地を用いて、$2.0x10^4$個/100μL/wellの細胞密度で、poly-L-Lysine/Laminin コートした96ウェルプレートに播種し、CO_2インキュベーター（5% CO_2、37℃、湿潤）内で培養を開始した。翌日、被験物質含有分化培地、または無添加コントロール分化培地に交換し、被験物質の評価（Ｎ＝５）を開始した（0日目）。培地は、１日おきにウェル中の培地の60%を交換した。10日目に細胞を固定し、免疫染色を行った。

【１１７１】

（４）免疫染色

細胞は、培地を除去した後、4% paraformaldehyde-PBSを100μL加え、室温で30分インキュベートして固定した。次に、PBSを用いて3回洗浄した後、5% Goat Serum/PBSを100μL加え、室温で30分間インキュベートし、ブロッキングおよび膜透過処理を行った。次に、一次抗体溶液（3% BSA/PBSに抗GalC抗体（mouse IgG3、Millipore, Cat. No. MAB342)を1/200量添加した溶液）100μLに交換し、4℃でオーバーナイトインキュベートした。3% BSA/PBS溶液で3回洗浄した後、二次抗体溶液（3% BSA/PBSに二次抗体Alexa Fluor 488 Goat Anti-mouse IgG（H+L）（Thermo Fisher Scientific社, Cat. No. A-11001）を1/500量、Hoechst 33342（Thermo Fisher Scientific社, Cat. No. H3570）を1/1000量添加した溶液）100μLに交換し、室温で2時間インキュベートした。PBSで3回洗浄した後、PBS 100μLを加え、蛍光顕微鏡撮影を行った。撮影は、全てのウェルで同一条件で行い、青色蛍光、および緑色蛍光を同時撮影した。

【１１７２】

（５）細胞分化率定量化

蛍光顕微鏡（Keyence, BZ-X700）に付属のハイブリッドセルカウントソフトウェアを用いて、緑色蛍光と青色蛍光の共局在スポットを抽出し、このスポット数を総GalC陽性細胞数とし、総GalC陽性細胞数/核数（青色蛍光スポット数）を算出することで、オリゴデンドロサイト分化率を算出した。なお無添加群とサンプル添加群間でｔ検定で有意差検定を行った。

【１１７３】

（６）結果

結果を表に示す。本実験では、神経幹細胞（NSC）を１α,２５-ジヒドロキシビタミンD_3（$1\alpha,25(OH)_2D_3$）で処理することで、1000ｎＭで1.5倍のＧａｌ／Ｃ陽性オリゴデンドロサイト分化誘導促進作用を示した。これは、非特許文献２とほぼ同様の結果であった。一方で、本発明の誘導体も$1\alpha,25(OH)_2D_3$と同等以上のオリゴデンドロサイト分化誘導促進作用を示した。

【１１７４】

【表６】

化合物名	濃度（nM）	Gal／C陽性率 平均値(標準誤差)	P値	有意差
Vehicle	―	8.38 (0.50)		
1α25(OH)$_2$ D$_3$	10	12.10 (0,80)	0.00439	**
	100	12.36 (0.80)	0.00295	**
	1000	13.17 (0.49)	0.00013	***
D004	10	12.61 (0.44)	0.00022	***
	100	15.55 (0.39)	0.000003	***
	1000	16.76 (0.76)	0.000015	***
D023	10	8.63 (0.47)	0.71990	
	100	11.51 (1.38)	0.66065	
	1000	12.19 (0.67)	0.00192	**
D042	10	12.25 (0.62)	0.00127	**
	100	14.27 (1.76)	0.01249	*
	1000	15.80 (0.44)	0.000003	***
D043	10	12.81 (0.68)	0.00079	***
	100	12.27 (0.91)	0.00567	**
	1000	16.09 (1.88)	0.00415	**
D044	10	9.10 (0.85)	0.48634	
	100	8.22 (0.47)	0.81953	
	1000	12.37 (0.99)	0.00717	**
D045	10	11.46 (0.72)	0.00820	**
	100	12.01 (0.69)	0.00288	**
	1000	14.93 (1.29)	0.00149	**

(*: <0.05, **: <0.01, ***: <0.005)

【１１７５】

［実施例３５６］

ビタミンD受容体（ＶＤＲ）ノックアウトマウス由来オリゴデンドロサイト前駆細胞を用いたオリゴデンドロサイト分化促進作用評価

【１１７６】

本発明のビタミンD誘導体について、ＶＤＲノックアウトマウス由来のオリゴデンドロサイト前駆細胞を用いてオリゴデンドロサイトへの分化誘導促進作用を評価した。

【１１７７】

（１）VDR KOマウス神経幹細胞の採取

胎生16日齢のVDRKO_Alop_fs1（VDR V256fs）マウス（徳島大学）から採取した大脳基底核原基を70μmセルストレーナー（Falcon ＃352350）で破砕し、マウス神経幹細胞増殖培地（2mM Glutamax（Gibco ＃35050-061）／1% B27（Thermo Fisher Scientific社 ＃17504-044）／1% ペニシリン-ストレプトマイシン（Invitrogen ＃1

5140-122）／40 μg/mL basic fibroblast growth factor recombinant human（R&D社 ＃236-EG）／20 μg/mL Epidermal Growth Factor recombinant human（R&D社 ＃233-FB/CF）／50 IU/mL ヘパリンナトリウム（富士フイルム和光純薬社 ＃081-00136）／DMEM/F-12, no glutamine（Gibco ＃21331-020））にて回収することで細胞浮遊液を調製した。T75フラスコ（Thermo Fisher Scientific社 ＃132704）に細胞浮遊液を播種し、細胞の拡大培養を実施した。拡大培養により取得した細胞を神経幹細胞とした。

【１１７８】

（２）VDR KOマウスオリゴデンドロサイト前駆細胞の採取

神経幹細胞を神経幹細胞分化培地（2mM Glutamax（Gibco ＃35050-061）／2% B27（Thermo Fisher Scientific社 ＃17504-044）／1% ペニシリン-ストレプトマイシン（Invitrogen ＃15140-122）／1% Fetal bovine serum（SIGMA-ALDRICH社 ＃173012-500ML）／DMEM/F-12, no glutamine（Gibco ＃21331-020））にて懸濁し、ポリ-D-リジン（SIGMA-ALDRICH社 ＃P7886）/ラミニン（SIGMA-ALDRICH社 ＃L2020）でコートした15 cm dishに1.0×10^{7} cells/dishの条件で播種した。播種後、3～4日毎に培地交換を行い、分化培養12日後に細胞を回収、CD140a（PDGFRα） MicroBeads kit, mouse（Miltenyi Biotec社 ＃130-101-502）にてPDGFRα陽性細胞を回収することでVDR KOマウスオリゴデンドロサイト前駆細胞を調製した。

【１１７９】

（３）オリゴデンドロサイト前駆細胞分化誘導評価

調製したVDR KOマウスオリゴデンドロサイト前駆細胞をオリゴデンドロサイト前駆細胞分化培地（2% B27（Thermo Fisher Scientific社 ＃17504-044）／1% ペニシリン-ストレプトマイシン（Invitrogen ＃15140-122）／10ng/mL CNTF（PeproTech社 ＃AF-450-13）／DMEM/F-12, no glutamine（Gibco ＃21331-020））にて懸濁し、ポリ-L-オルニチン（富士フイルム和光純薬社 ＃163-27421）でコートした96well plateに2.0×10^{4} cells/wellの条件で播種した。細胞播種後、分化培地にて調製した被験化合物（本発明のビタミンＤ誘導体＝1000 nM）を上から添加し、4日間培養した。培養後、細胞を固定（4%パラホルムアルデヒド溶液、30分間、室温）、PBS洗浄、膜透過処理（0.1%Trion X-100（SIGMA-ALDRICH社 ＃X100-100ML）／PBS、3分、室温）、ブロッキング（5% Normal goat serum（Abcam社 ＃ab7481）／PBS、1時間、室温）、一次抗体反応（MBP抗体（BIO-RAD社 ＃MCA409S）、100倍希釈、4℃、24時間）、PBS洗浄、二次抗体反応（Alexa488 anti-rat IgG（Thermo Fisher Scientific社 ＃A-11006）、4 μg/mL、室温、1時間）、PBS洗浄、核染色（Hoechst33342（DOJINDO ＃ NU043）、1 μg/mL、室温、15分）の方法で、MBPについて免疫染色を実施した。その後、蛍光顕微鏡（KEYENCE社 ＃BZ-X800）を用いて各wellの画像を取得し、画像解析アプリケーション（KEYENCE社 ＃BZ-X800 Analyzer）を用いて、MBP陽性細胞数(MBP positive cells)およびHoechst33342陽性細胞数（Total cells）を計測し、MBP陽性細胞数／Hoechst33342陽性細胞数Total cellsの割合を算出した後、DMSO群に対する比率を結果として算出した。

【１１８０】

（４）結果

結果を下表に示す。なお下表における有意差は、ＤＭＳＯ群に対してt検定を行い、有意差（＜０．０５）を＊で示す。

【表７】

化合物名	平均値(mean)	標準偏差(S.D.)	有意差
DMSO	100.0	22.2	
化合物 G005	215.1	34.9	＊

本発明の化合物は、ＶＤＲノックアウトマウス由来のオリゴデンドロサイト前駆細胞においてもオリゴデンドロサイトへの分化誘導を促進させた。本試験の結果から、オリゴデンドロサイト前駆細胞の分化誘導には、ＶＤＲを必要としないことが明らかとなった。

【１１８１】

［実施例３５７］

正常マウスカルシウム上昇作用評価

【１１８２】

実施例３５２でビタミンＤ受容体に対する活性（ｇｅｎｏｍｉｃ作用）が弱いことが確認された本発明のビタミンＤ誘導体について、カルシウム上昇作用評価を評価した。

【１１８３】

C57BL/6Jマウス（7週齢、雄）を1週間馴化後、体重を基準に各群5匹ずつになるように群分けを実施し、化合物またはvehicleの投与を開始した。投与液は化合物（エタノール溶液）またはエタノールを0.1%Trion X-100（SIGMA #X100-100ML）／生理食塩水で100倍希釈したものを用い、投与は1日1回の反復経口投与にて実施した。投与2週間後、全身麻酔下での全採血にて安楽死処置を実施した。得られた血清サンプルについてカルシウム濃度を自動分析装置（日立自動分析装置 7180）にて測定した。

【１１８４】

結果

本発明の化合物のカルシウム上昇作用を下表に示す。

【表８】

試験1

化合物	投与量（μg/kg）	血清カルシウム濃度(mg/dL)	カルシウム濃度変動幅(mg/dL)
Vehicle	―	8.9	
1α25-ジヒドロキシビタミンD_3	0.6	10.2	1.3
	2	12.9	4.0
化合物 G004	20	8.9	0
	60	8.8	−0.1
	200	9.0	0.1
化合物 G005	20	9.1	0.2
	60	9.1	0.2
	200	9.0	0.1
化合物 G006	20	8.9	0
	60	8.9	0
	200	8.6	−0.3

【１１８５】

本試験において1α,25-ジヒドロキシビタミンD_3は、0.6μg/kgと低い投与量から血清中のカルシウム濃度を上昇させ、2μg/kgではカルシウム濃度の変動幅が4.0 mg/dLになり、高カルシウム血症の状態となった。一方で、ビタミンＤ受容体への活性（ｇｅｎｏｍｉｃ作用）が非常に弱い本発明の化合物は、１α,25-ジヒドロキシビタミンD_3の高用量（２．０μｇ／ｋｇ）のさらに10倍以上高い用量を投与したにもかかわらず、血清カルシウム濃度を上昇させなかった。このことからも本発明の誘導体は、カルシウム作用との乖離

を示すことが明らかとなった。

【１１８６】

［実施例３５８］

マウス脳移行性評価

【１１８７】

試験１（1 mg/kg投与の試験）

被験化合物（10 mg/mL エタノール溶液）を0.1%Trion X-100（SIGMA ＃X100-100ML）／生理食塩水で100倍希釈し、投与液を調製した。この投与液をC57BL/6Jマウス（8週齢、雄、n=3）に単回経口投与（1mg/kg）した。投与後、0.25、0.5、1、2、4、および8時間後の6点においてマウスを安楽死処置し、血漿および脳のサンプリングを実施した。採取した脳はTissue Lyser II（QIAGEN # 85300）を用いてホモジネートを作製した後、アセトニトリルを添加し遠心分離（12000rpm、5分間）することで、脳内に含まれる投与化合物の抽出を実施した。同様にして、血漿についてもアセトニトリルを添加し遠心分離することで、血漿内に含まれる投与被験化合物の抽出を実施した。抽出した各サンプルは、LC/MS/MS（SHIMADZU UFLC/MS/MS(8050)）を用いて、投与被験化合物の濃度測定を実施した。

【１１８８】

評価した各誘導体の脳中濃度の最大値（脳Ｃｍａｘ）時における血中濃度と脳中濃度の結果を平均値±ＳＤ（標準偏差）で示す。また脳中濃度/血中濃度比（各脳中濃度（平均値）を血中濃度（平均値）で除した数値）を表に示す。

【１１８９】

【表９－１】

化合物	脳 Cmax 時における		脳中濃度／血中濃度比
	血中濃度(nM)	脳中濃度(pmol/g)	
B018	841±197	533±197	0.63
B020	676±175	410±23	0.61
B021	320±53	237±33	0.74
B022	316±84	529±53	1.67
B023	248±28	852±48	3.44
B024	431±46	652±85	1.51
B026	218±31	384±40	1.76
B027	126±14	414±40	3.29
B029	161±40	156±15	0.97
B034	251±9	562±50	2.24
B036	61±11	68±36	1.12
B037	88±19	74±17	0.84
B040	70±10	153±35	2.18
B041	207±59	317±19	1.53
B042	79±7	60±5	0.75
B043	74±1	80±9	1.08
B045a	530±97	185±116	0.35
B045b	444±113	109±22	0.25
B051	304±35	644±92	2.12
B055	309±17	327±28	1.06
B057	271±16	141±8	0.52
B058	78±15	67±9	0.86
B064	72±11	38±12	0.53

【表９－２】

化合物	脳 Cmax 時における		脳中濃度／血中濃度比
	血中濃度(nM)	脳中濃度(pmol/g)	
C002	402±38	156±14	0.39
C006	510±55	239±23	0.47
C019	335±85	614±153	1.83
C036a	849±40	566±89	0.67
C036b	853±89	495±16	0.58
C039	132±15	101±8	0.77
C055	190±23	338±36	1.78
C059	167±29	241±21	1.44
D019	280±53	811±163	2.89
D023	580±107	595±23	1.03
D024	368±26	726±88	1.97

【１１９０】

試験２（0.2mg/kg投与の試験）

被験化合物（2 mg/mL エタノール溶液）を0.1%Trion X-100（SIGMA ＃X100-100 ML）／生理食塩水で100倍希釈し、投与液を調製した。この投与液をC57BL/6Jマウス（8週齢、雄、n=3）に単回経口投与（0.2 mg/kg）した。投与後、0.25、0.5、1、2、4、および8時間後の6点においてマウスを安楽死処置し、血漿および脳のサンプリングを実施した。採取した脳はTissue Lyser II（QIAGEN # 85300）を用いてホモジネートを作製した後、アセトニトリルを添加し遠心分離（12000rpm、5分間）することで、脳内に含まれる投与化合物の抽出を実施した。同様にして、血漿についてもアセトニトリルを添加し遠心分離することで、血漿内に含まれる投与被験化合物の抽出を実施した。抽出した各サンプルは、LC/MS/MS（SHIMADZU UFLC/MS/MS(8050)）を用いて、投与被験化合物の濃度測定を実施した。

【１１９１】

評価した各誘導体の脳中濃度の最大値（脳Ｃｍａｘ）時における血中濃度と脳中濃度の結果を平均値±ＳＤ（標準偏差）で示す。また脳中濃度/血中濃度比（各脳中濃度（平均値）を血中濃度（平均値）で除した数値）を表に示す。

【１１９２】

【表１０】

化合物	脳 Cmax 時における		脳中濃度/血中濃度比
	血中濃度(nM)	脳中濃度(pmol/g)	
G004	72.2±10.4	171.2±37.4	2.35
G005	84.1±9.7	140.8±17.6	1.67
G006	58.9±0.5	137.8±11.5	2.38

【１１９３】
本発明の化合物はいずれも、経口投与の条件であっても脳中濃度/血中濃度比が０．２５～３．４４を示した。非特許文献５によれば、１α，２５－ジヒドロキシビタミンD$_3$の脳中濃度／血中濃度比は0.007±0.003であることが報告されている。従って本発明の誘導体は１α，２５－ジヒドロキシビタミンD$_3$に比べて、中枢移行性が大幅に改善された誘導体であることがいえる。
【１１９４】
［実施例３５９］
マウスクプリゾンモデルにおけるミエリン再生促進作用の評価
【１１９５】
C57BL/6Jマウス（8週齢、雄）に、クプリゾン（ビス（シクロヘキサノン）オキサルジヒドラゾン）0.3%含有餌 （Research Diets, Inc.＃D17042709）を6週間摂餌させ、脱髄病態を惹起させた。その後、体重を基準に各群8匹ずつになるように群分けを実施し、クプリゾン非含有餌（Research Diets, Inc. ＃D10001）に切り替え、被験化合物またはvehicleの投与を開始した。投与液は化合物（エタノール溶液）またはエタノールを0.1%Trion X-100（SIGMA ＃X100-100ML）／生理食塩水で100倍希釈したものを用い、投与は1日1回の反復経口投与にて実施した。投与4週間後、マウスを安楽死処置し、4%パラホルムアルデヒド溶液を還流した後、脳のサンプリングを実施した。得られた脳サンプルはパラフィン包埋を実施し、ブレグマ（Bregma）+1における冠状断標本を作製した。標本はルクソールファストブルー（LFB）染色を行うことでミエリン鞘を可視化し、蛍光顕微鏡（KEYENCE ＃BZ-X710）を用いて画像を取得した。得られた病理標本画像について、画像解析アプリケーション（KEYENCE ＃BZ-H3C/BZ-H3XD）を用いて、脳梁の面積および脳梁におけるLFB染色陽性面積を計測し、その割合（脳梁におけるLFB染色陽性面積／脳梁面積）を算出した。なお、intact群は病態非惹起群を示し、intact群、およびcontrol群は0.3%含有餌を6週間摂餌させた時点にてサンプリングを実施したものである。
【１１９６】
結果
結果を表に示す。表ではクプリゾン非含有餌を６週間摂餌させた未処置群の脳梁におけるLFB染色陽性面積／脳梁面積の割合を１００％とした。この時、クプリゾン含有餌を6週間摂餌させたコントロール群では、その割合が２３．６％まで低下し、脱髄が進行したことが確認された。クプリゾン含有餌を6週間摂餌後にクプリゾン非含有餌に切り換え、ベヒクルを投与した群は、LFB染色陽性面積／脳梁面積の割合が５０．１％まで回復した。一方で、クプリゾン含有餌を6週間摂餌後にクプリゾン非含有餌に切り換えた群のうち化合物Ｂ０３４，Ｂ０４３，Ｄ０２３投与群は、LFB染色陽性面積／脳梁面積の割合がそれぞれ８８．１％、８４．９％、８７．０％まで回復し、ベヒクル投与群の５０．１％に比べて大幅に脱髄再生を促進した。なお、ＷＯ２０１３／１０７３３６号パンフレットに記載されているＧＳＫ２３９５１２を本試験で評価したところ、LFB染色陽性面積／脳梁面積の割合は４５．８％であり、Ｖｅｈｉｃｌｅ投与群に比べて脱髄の再生促進作用を示さなかった。
【１１９７】

【表１１】

化合物名	投与量	LFB 染色陽性面積／脳梁面積の割合（%）	
		平均値（mean）	標準偏差（S.D.）
未処置		100.0	14
コントロール		23.6	5
Vehicle		50.1	16
化合物 B034	6 μg/kg	88.1	26
化合物 B043	2 μg/kg	84.9	18
化合物 D023	20 μg/kg	87.0	26
GSK239512	10mg/kg	45.8	24

【１１９８】

上記の結果から本発明のビタミンＤ誘導体は、オリゴデンドロサイトへの分化誘導促進作用示すことが報告されている公知化合物（ＧＳＫ２３９５１２）に比べて強い髄鞘再生促進作用を有することが明らかとなった。

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		
C07D	*207/12*	*(2006.01)*	C07D	207/12	
C07D	*211/48*	*(2006.01)*	C07D	211/48	
C07D	*211/18*	*(2006.01)*	C07D	211/18	
C07D	*211/42*	*(2006.01)*	C07D	211/42	
C07D	*211/38*	*(2006.01)*	C07D	211/38	
C07D	*265/30*	*(2006.01)*	C07D	265/30	
C07D	*265/34*	*(2006.01)*	C07D	265/34	
C07D	*295/26*	*(2006.01)*	C07D	295/26	
C07D	*241/04*	*(2006.01)*	C07D	241/04	
C07D	*211/14*	*(2006.01)*	C07D	211/14	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	105
A61P	*3/02*	*(2006.01)*	A61P	3/02	102
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*27/02*	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P	*25/02*	*(2006.01)*	A61P	25/02	
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*25/16*	*(2006.01)*	A61P	25/16	
A61P	*25/18*	*(2006.01)*	A61P	25/18	
A61P	*25/24*	*(2006.01)*	A61P	25/24	
A61P	*25/22*	*(2006.01)*	A61P	25/22	
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P	*3/00*	*(2006.01)*	A61P	3/00	
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	37/02	
A61K	*31/59*	*(2006.01)*	A61K	31/59	

帝人ファーマ株式会社内
(72)発明者　堀江　恭平
東京都千代田区霞が関三丁目２番１号　帝人ファーマ株式会社内
(72)発明者　須賀　明子
東京都千代田区霞が関三丁目２番１号　帝人ファーマ株式会社内
(72)発明者　貝原　侑弥
東京都千代田区霞が関三丁目２番１号　帝人ファーマ株式会社内
(72)発明者　増子　寿弥
東京都千代田区霞が関三丁目２番１号　帝人ファーマ株式会社内
審査官　松澤　優子
(56)参考文献　国際公開第２０１０／０５３１６５（WO，A１）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｐ
Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）