(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年9月14日(14.09.2023)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2023/171736 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/59 (2006.01)
A61K 31/133 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2023/008969

(22) 国際出願日： 2023年3月9日(09.03.2023)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2022-038187 2022年3月11日(11.03.2022) JP

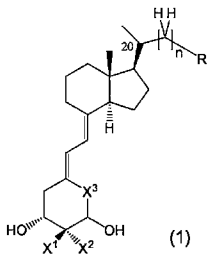
(71) 出願人: 帝人ファーマ株式会社 (**TEIJIN PHARMA LIMITED**) [JP/JP]; 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目２番１号 Tokyo (JP).

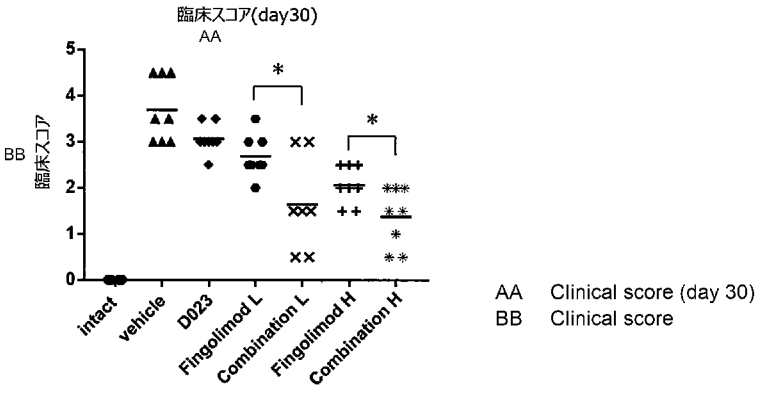
(72) 発明者: 堀江 恭平 (**HORIE Kyohei**); 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目２番１号 帝人ファーマ株式会社内 Tokyo (JP). 齋藤 博 (**SAITOH Hiroshi**); 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目２番１号 帝人ファーマ株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 為山 太郎 (**TAMEYAMA Taro**); 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目２番１号 帝人株式会社内 Tokyo (JP).

(54) **Title:** MEDICINE CONTAINING VITAMIN D DERIVATIVE OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT OR SOLVATE THEREOF, USED IN COMBINATION WITH IMMUNOMODULATORY SUBSTANCE

(54) 発明の名称： 免疫調節性物質と組み合わせて使用される、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を含有する医薬





(57) **Abstract:** The purpose of the present invention is to provide a medicine for promoting differentiation induction from oligodendrocyte progenitor cells to oligodendrocytes, and a medicine for promoting remyelination. The present invention is a medicine containing a vitamin D derivative represented by formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate

WO 2023/171736 A1

［続葉有］

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

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

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

thereof, used in combination with an immunomodulatory substance.

(57) 要約: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ための医薬、および再髄鞘化を促進するための医薬を提供すること。免疫調節性物質と組み合わせて使用される、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を含有する医薬。

明　細　書

発明の名称 ：

免疫調節性物質と組み合わせて使用される、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を含有する医薬

技術分野

[0001] 本発明は、免疫調節性物質と組み合わせて使用される、ビタミンＤ誘導体を含有する、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ための医薬、および再髄鞘化を促進するための医薬に関する。さらに詳しくは、本発明に用いられるビタミン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、その医薬上許容される塩および溶媒和物を含む。再髄鞘化を促進するための医薬として臨床で応用可能な医薬として、多発性硬化症、視神経脊髄炎、進行性多巣性白質脳症、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、ギランバレー症候群、フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、シャルコー・マリー・トゥース病、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を治療するための医薬が挙げられる。

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、進行性多巣性白質脳症、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。また末梢神経系脱髄疾患としては、ギランバレー症候群、フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、シャルコー・マリー・トゥース病等が知られている。さらに虚血性脳卒中では、脱髄を伴うことも多く、脱髄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脱髄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 ｉｓｏｍｅｒａｓｅ Ａ３（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。

[0009] 多発性硬化症をはじめとする脱髄疾患の治療薬としては、フィンゴリモド（FTY720）、インターフェロンβ-1a、インターフェロンβ-1b、酢酸グラチラマー、ミトキサントロン、ナタリズマブ、シポニモド、オザニモド、ポネシモド、フマル酸ジメチル、フマル酸ジロキシメル、クラドリビン、オクレリズマブ、リツキシマブ、オファツムマブ、ウブリツキシマブ、アレムツズマブ、ジボジリマブ（divozilimab）、エボブルチニブ、オレラブルチニブ、トレブルチニブ、レミブルチニブ、またはフェネブルチニブなどの免疫調節性物質が知られている。免疫調節物質は再発防止および症状進行抑制の効果が確認されているが、軸索の再髄鞘化を直接的に促進することはない。

[0010] また、脱髄疾患の治療薬について、ムスカリン受容体アンタゴニスト、ドーパミン受容体アンタゴニスト、ヒスタミン受容体アンタゴニスト、βアドレナリン受容体モジュレーターおよびオピオイド受容体モジュレーターから選択される神経伝達物質受容体調節物質と、免疫調節性物質とを組み合わせて使用した報告がある（特許文献１）。しかしながら、免疫調節性物質と組

み合わせて使用される、ビタミンＤ誘導体を含有する再髄鞘化を促進するための医薬については知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0011]

特許文献1：特表２０１４－５０６５８３

非特許文献

[0012] 非特許文献1：A. G. de la Fuente et al., Journal of Cell Biology, 2015, 211 (5), 975－985

非特許文献2：H. A. Shirazi et al., Experimental and Molecular Pathology, 2015, 98 (2), 240－245

非特許文献3：M. A. Zmijewski et al., Experimental Dermatology, 2020, 29, 876－884

非特許文献4：M. R. Durk et al., The Journal of Neuroscience, 2014, 34 (21), 7091－7101

非特許文献5：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

[0013] 本発明の目的は、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ための医薬、および再髄鞘化を促進するための医薬として、免疫調節性物質と組み合わせて使用される、中枢移行性に優れ

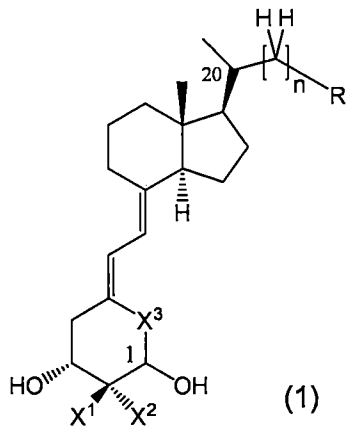
たビタミンＤ誘導体またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を提供することである。

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、免疫調節性物質と組み合わせて使用される、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を含有する、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ための医薬、および再髄鞘化を促進するための医薬である。

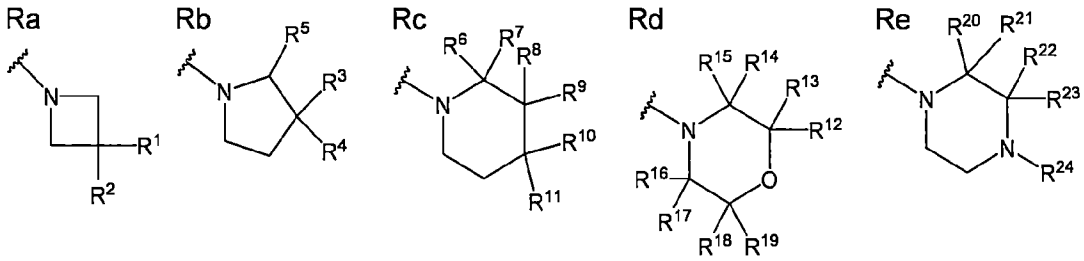
[0016] [化1]



(1)

[0017] ［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。

[0018] [化2]



[0019] 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。]

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、および及び免疫調節性物質を含有する、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ための医薬、および再髄鞘化を促進するための医薬である。

発明の効果

[0020] 本発明によれば、再髄鞘化を促進することによる臨床で応用可能な医薬として、多発性硬化症、視神経脊髄炎、進行性多巣性白質脳症、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、ギランバレー症候群、フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、シャルコー・マリー・トゥース病、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を治療するための医薬が提供される。

図面の簡単な説明

[0021] [図1]本発明のビタミンＤ誘導体と免疫調節性物質（フィンゴリモド）との組み合わせ療法の、臨床スコアの測定による評価結果である。縦軸は、投与後（Day30）の臨床スコアを表す。

[図2]本発明のビタミンＤ誘導体と免疫調節性物質（フィンゴリモド）との組み合わせ療法による影響を評価するための、血中リンパ球数を測定した結果である。縦軸は、投与後（Day30）の血中リンパ球数を表す。

発明を実施するための形態

[0022] 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。

[0023] 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。

[0024] 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。

[0025] 本発明において「メチリデン基」とは、＝CH_2基を表す。

[0026] 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。

[0027] 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。

[0028] 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。

[0029] 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。

[0030] 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。

[0031] 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。

[0032] 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。

[0033] 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。

[0034] 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。

[0035] 上記式（１）中、ｎは１～３の整数を表す。

[0036] 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。

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。

[0037] 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）、モルホリン環（Ｒｄ）、が特に好ましい構造として挙げられる。

[0038] 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。

[0039] 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。

[0040] 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。

[0041] 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。

[0042] 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。

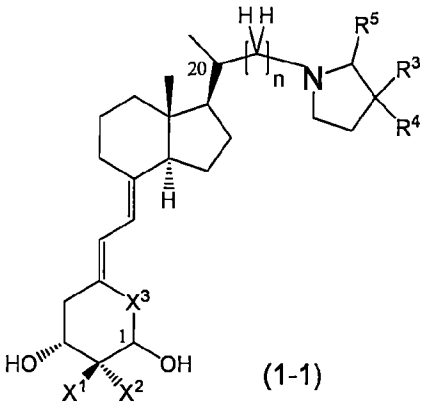
[0043] R^{24}は、水素原子、C_1～C_3アルキル基、またはC_1～C_3アルキルスルホニル基を表す。特にメチルスルホニルが好ましい。

[0044] 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（１－１）及び（１－２）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が挙げられる。

[0045]

式（１－１）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

[0046] [化3]



(1-1)

[0047] ［式中、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。

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。

R^5は、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。

またR^5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。

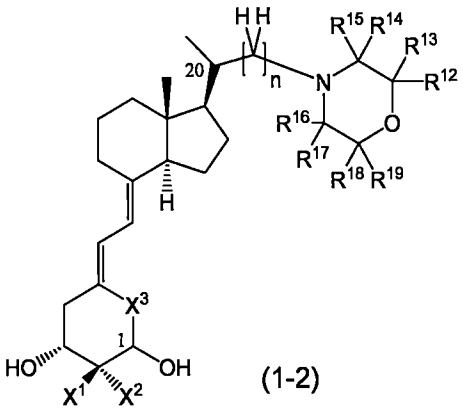
X^3は、CH_2基、または$C=CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C=CH_2$基ではない。）を表す。

ｎは１～３の整数を表す。

上記式（１－１）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。]

式（１－２）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

[0048] [化4]



(1-2)

[0049] ［式中、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。

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^{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（１－２）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。]

なお、式（１－１）及び（１－２）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の、R^3、R^4、R^5、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、ｎ、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（１－１）及び（１－２）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（１－１）及び（１－２）で表されるビタミンＤ誘導体においても好ましい。

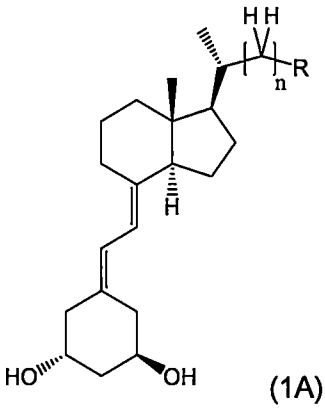
[0050]

さらに、式（１－１）及び（１－２）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のうち、好ましい例のより具体的な例として、以下の式（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が挙げられる。

[0051]

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。

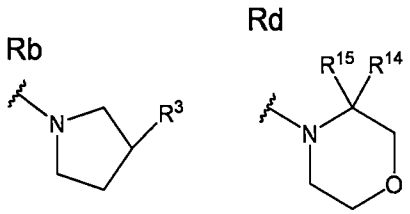
[0052] [化5]



(1A)

[0053] ［式中、Ｒは、下記式におけるＲｂ、またはＲｄのいずれかの構造を表す。

[0054] [化6]



[0055] R^3は、２個のフッ素原子で置換されていているC_1～C_6アルキル基を表す。

R^3の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

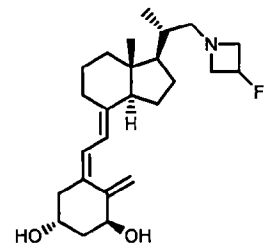
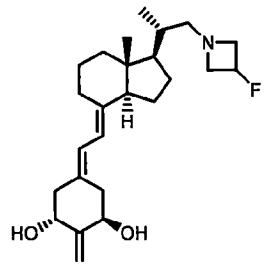
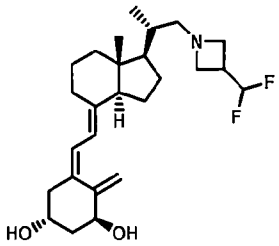
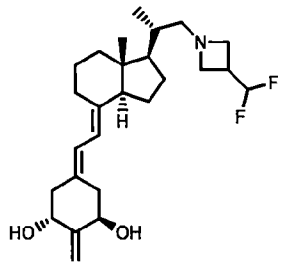
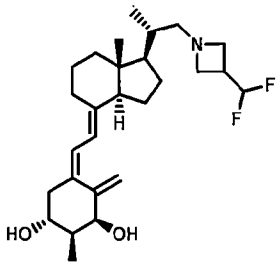
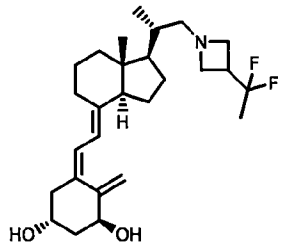
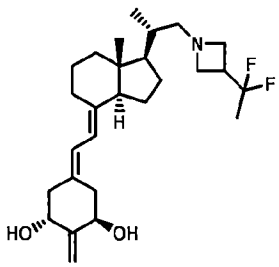
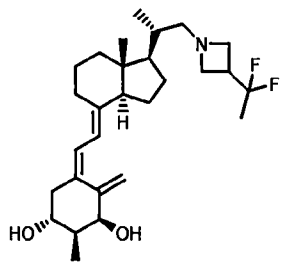
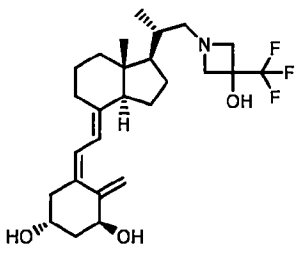
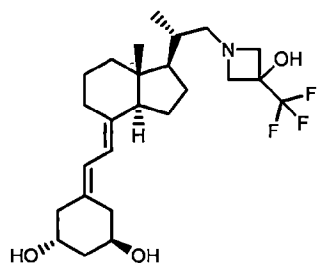
R^{14}、およびR^{15}は、それぞれ独立して、水素原子、またはC_1～C_6アルキル基を表す。R^{14}、およびR^{15}の立体化学は、それぞれ独立して、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

ｎは１または２の整数を表す。］

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

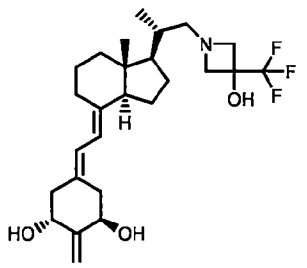
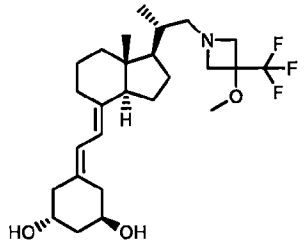
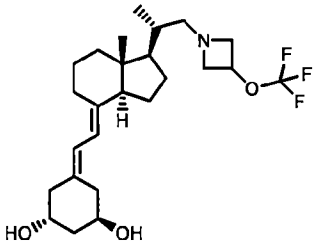
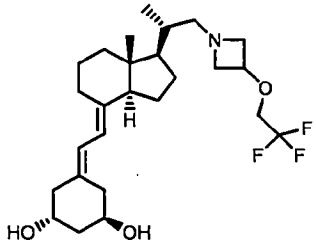
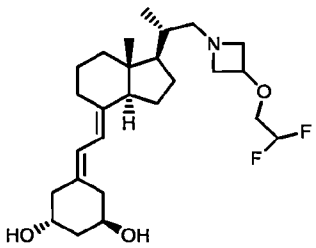
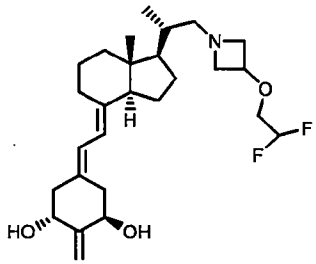
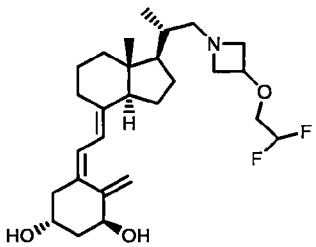
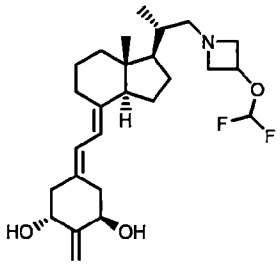
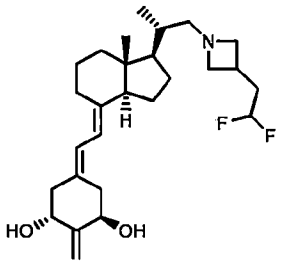
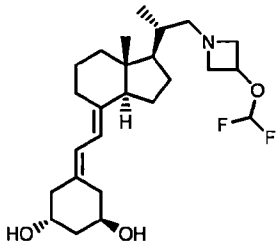
次表に示される化合物を挙げることができる。

[0056] [表1-1]

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

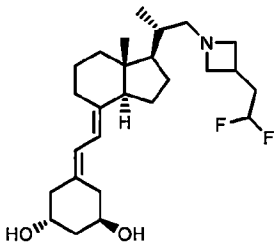
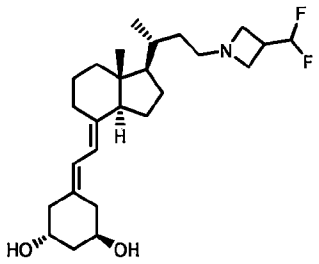
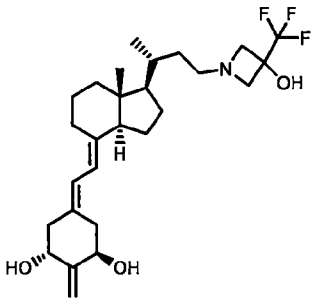
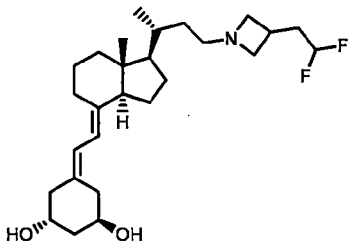
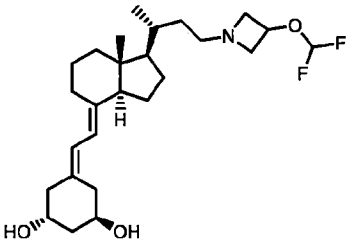
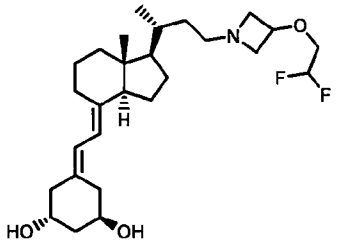
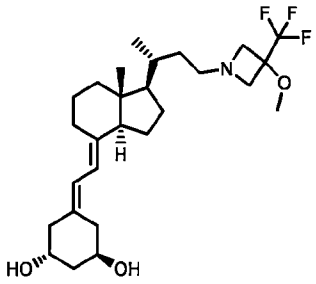
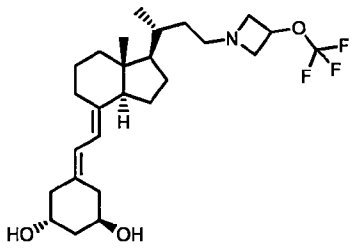
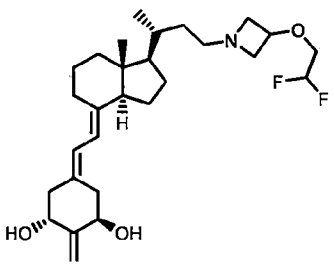
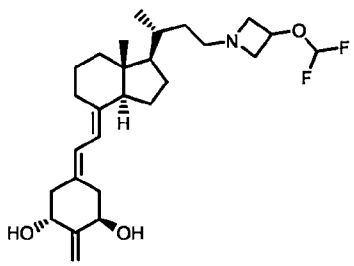
[0057]

[表1-2]

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

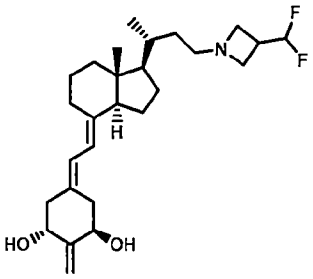
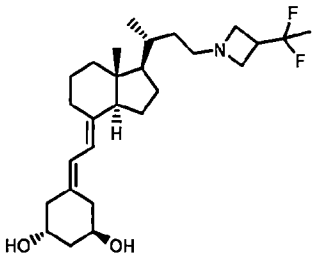
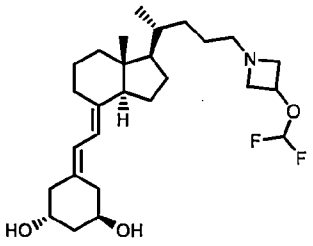
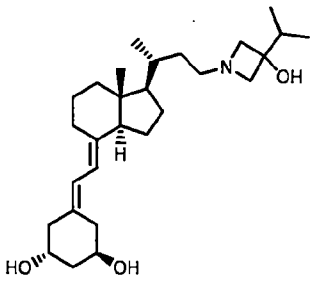
[0058]

[表1-3]

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

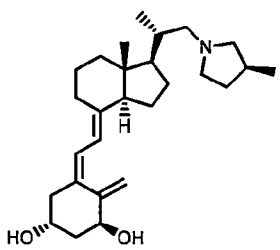
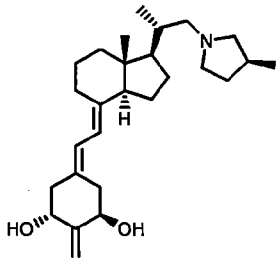
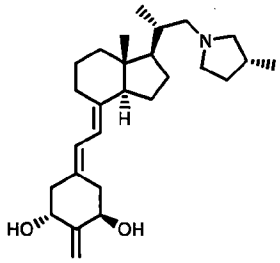
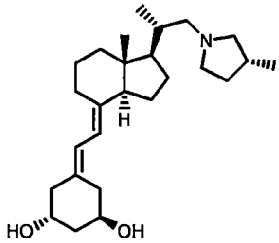
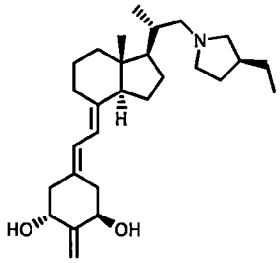
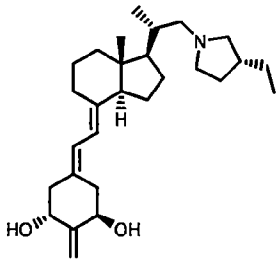
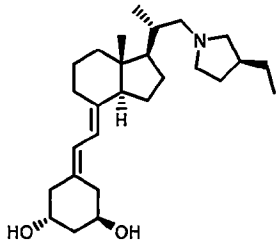
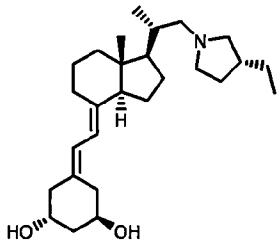
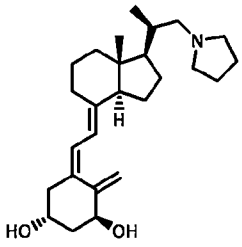
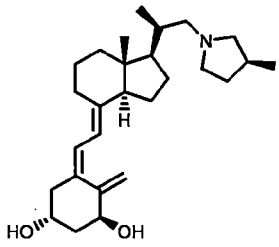
[0059]

[表1-4]

化合物番号		化合物番号	
A031		A032	
A033		A034	

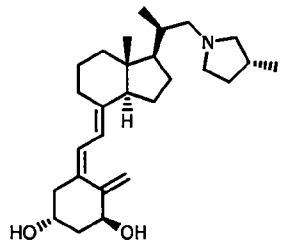
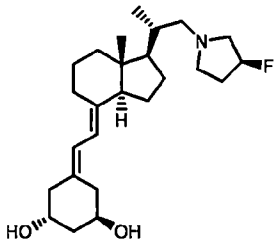
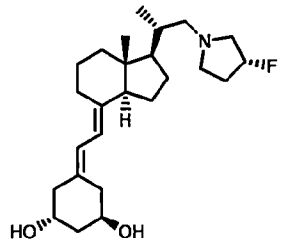
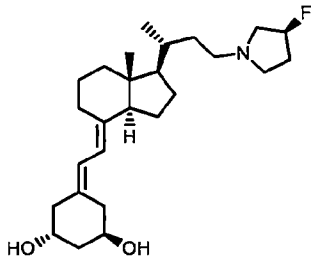
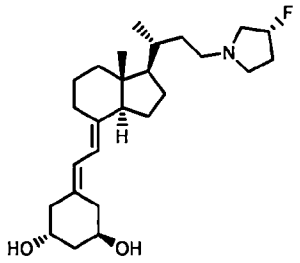
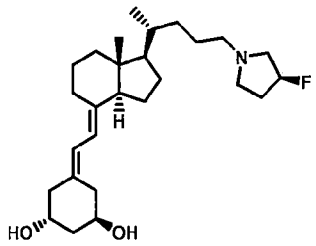
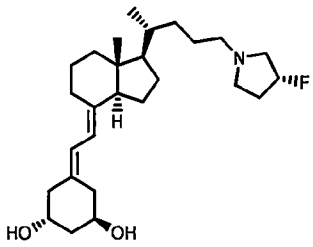
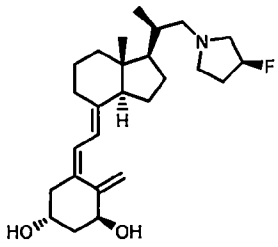
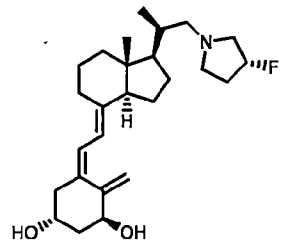
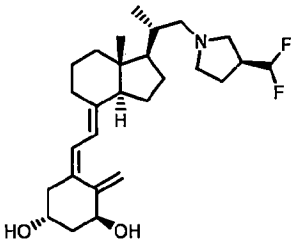
[0060]

[表1-5]

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

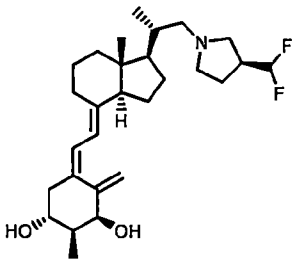
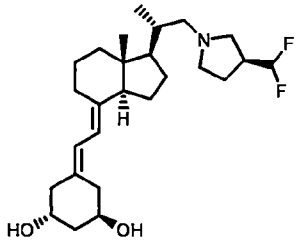
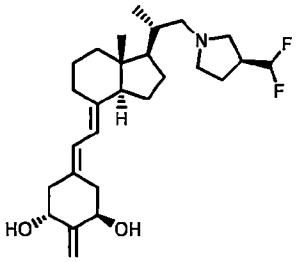
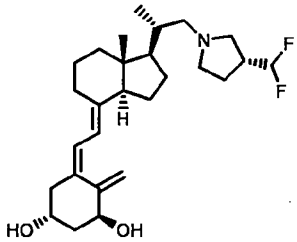
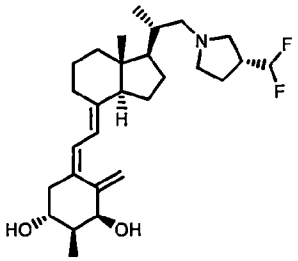
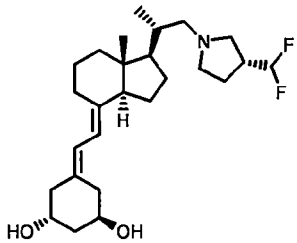
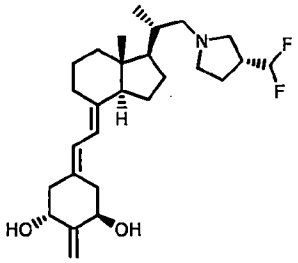
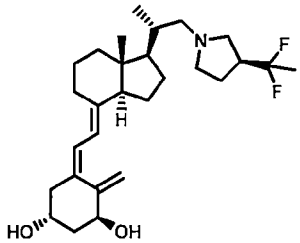
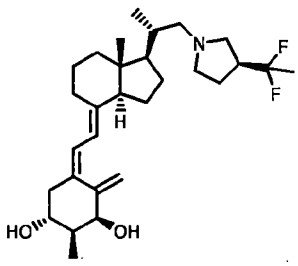
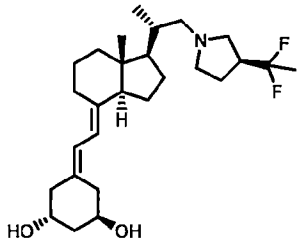
[0061]

[表1-6]

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

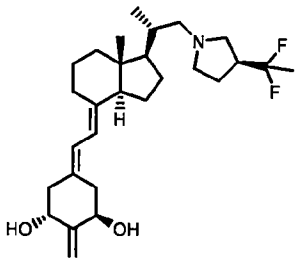
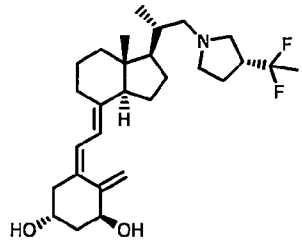
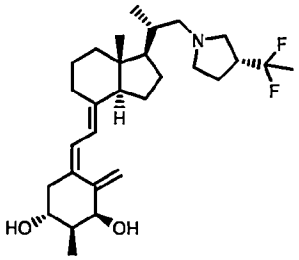
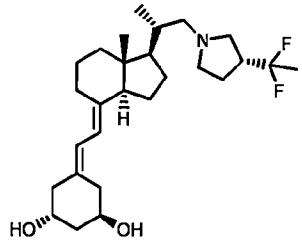
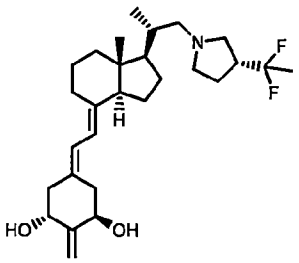
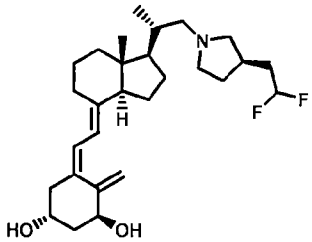
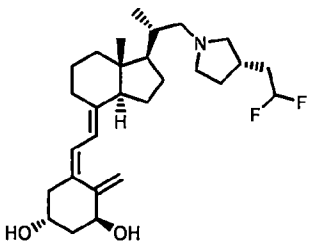
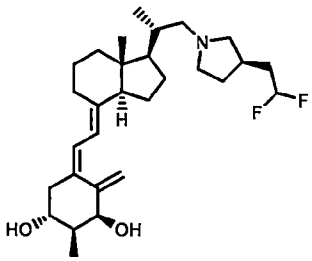
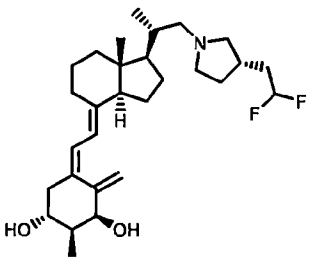
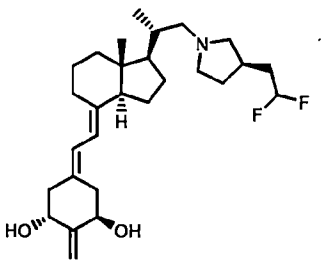
[0062]

[表1-7]

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

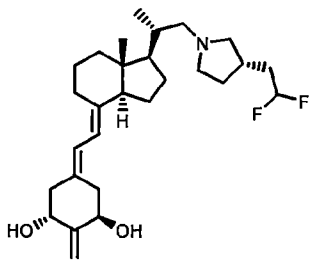
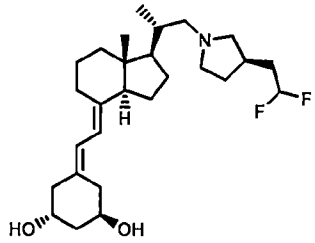
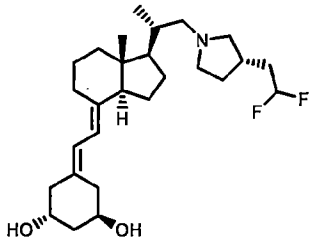
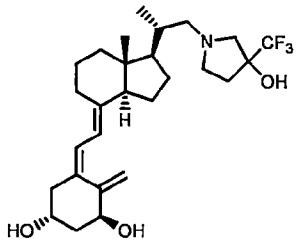
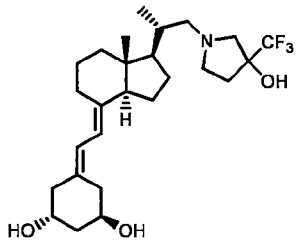
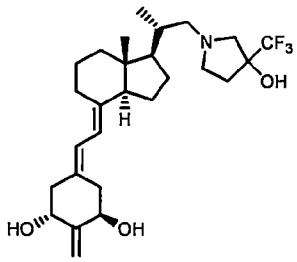
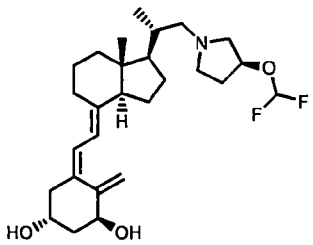
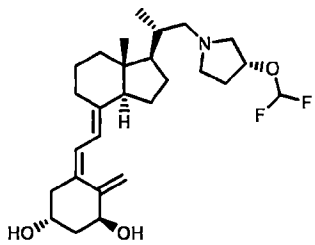
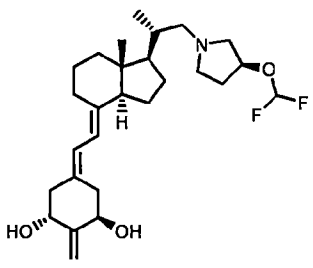
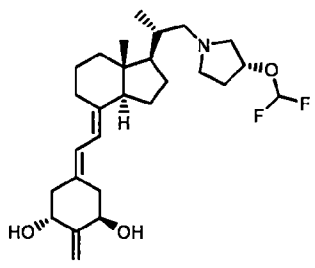
[0063]

[表1-8]

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

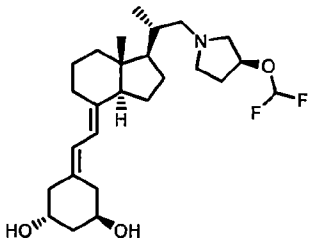
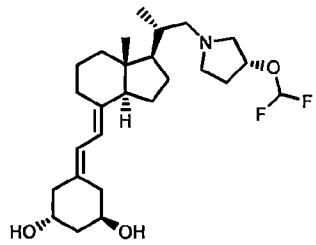
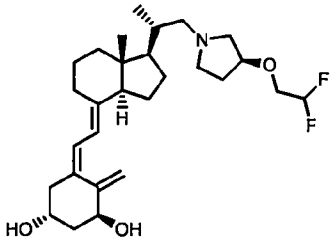
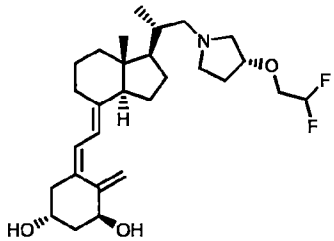
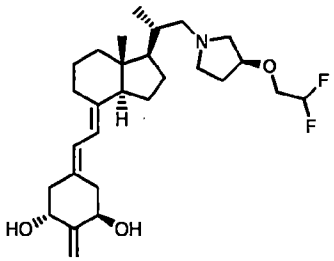
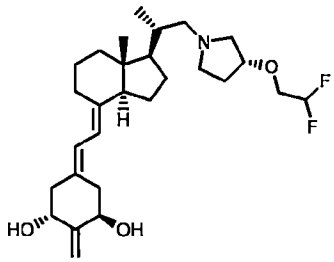
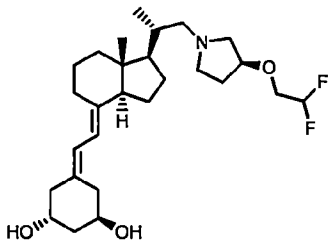
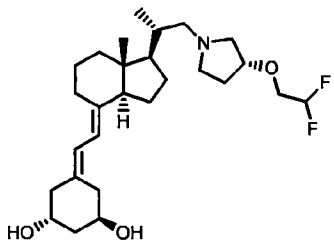
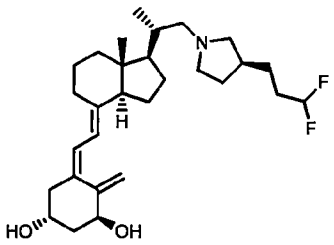
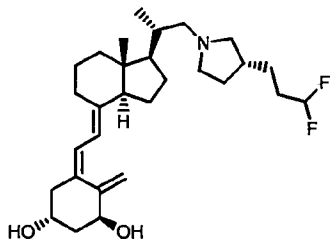
[0064]

[表1-9]

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

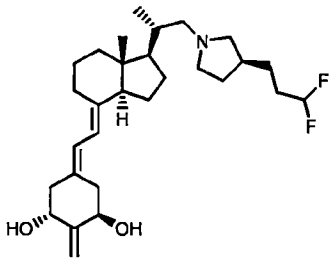
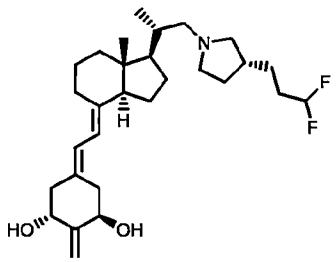
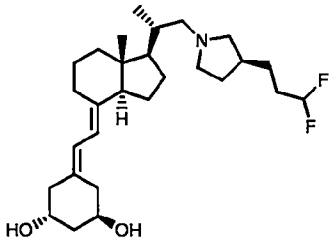
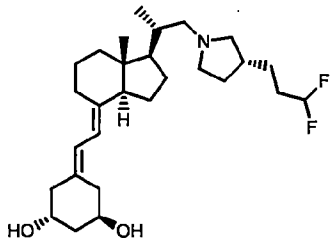
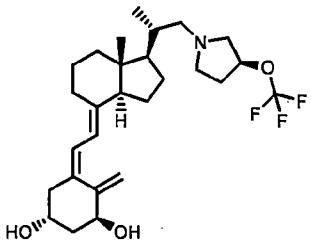
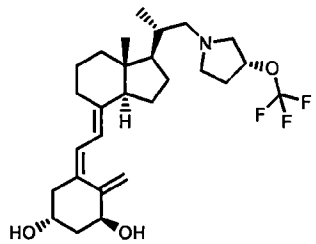
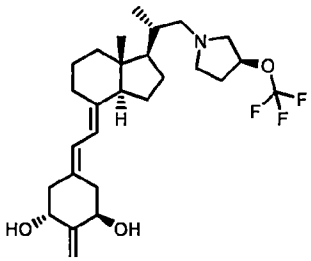
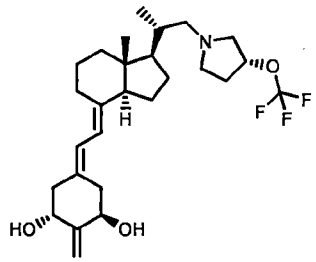
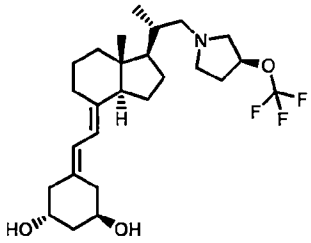
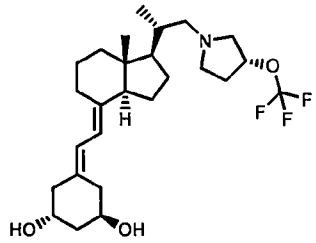
[0065]

[表1-10]

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

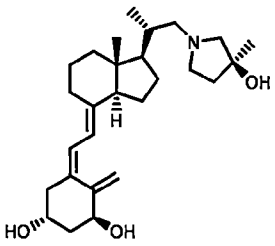
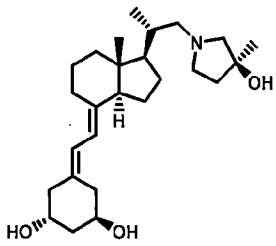
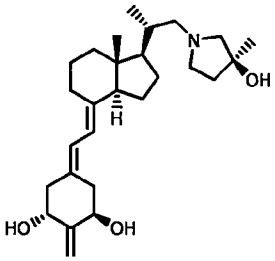
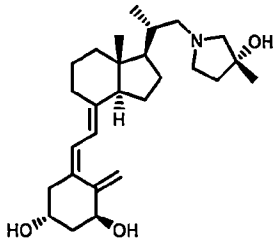
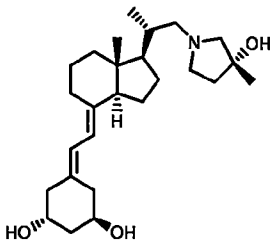
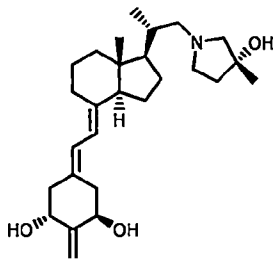
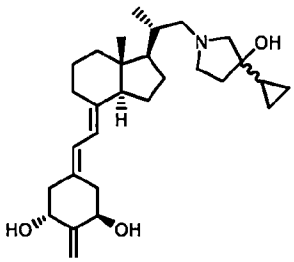
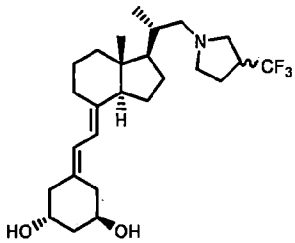
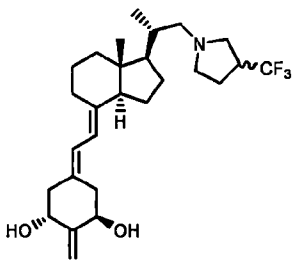
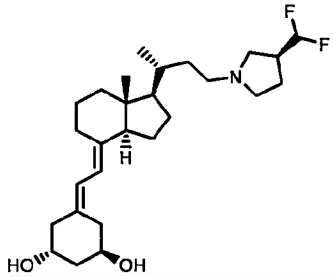
[0066]

[表1-11]

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

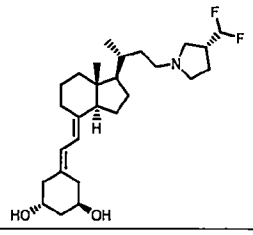
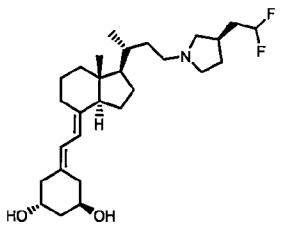
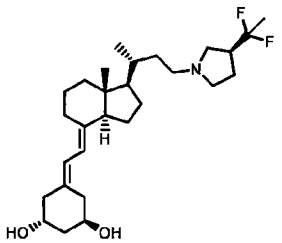
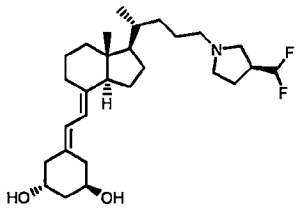
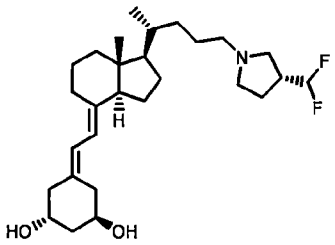
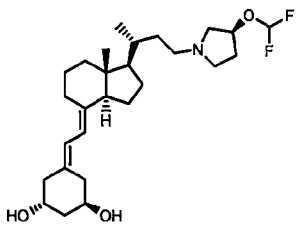
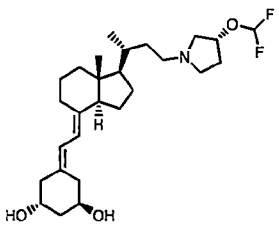
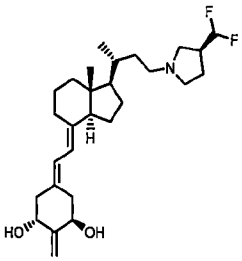
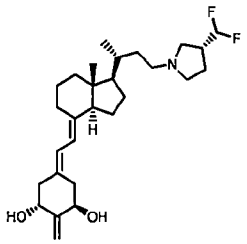
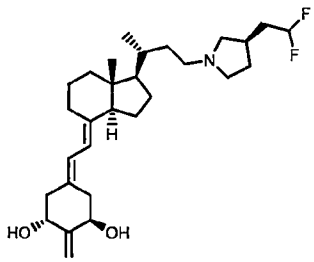
[0067]

[表1-12]

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

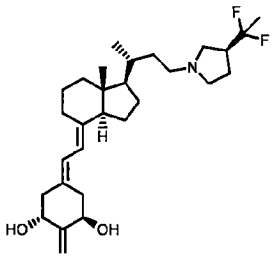
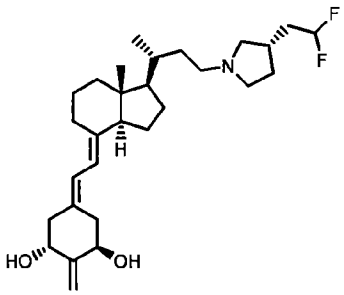
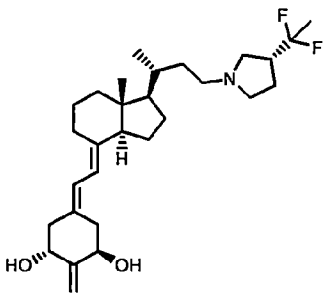
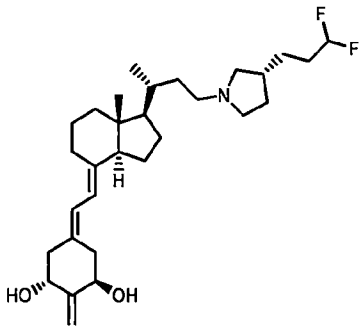
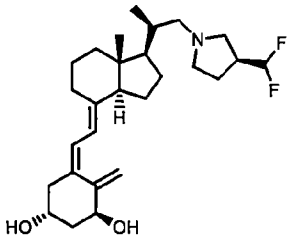
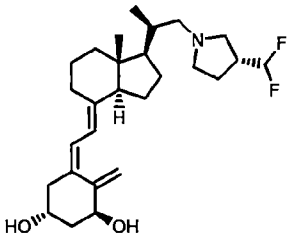
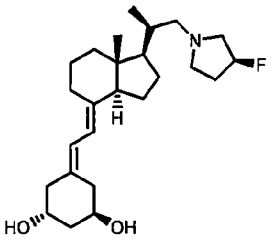
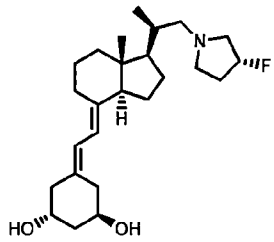
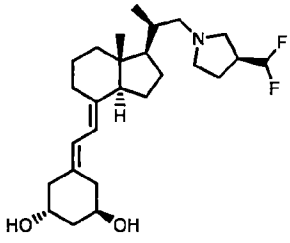
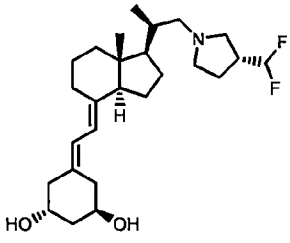
[0068]

[表1-13]

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

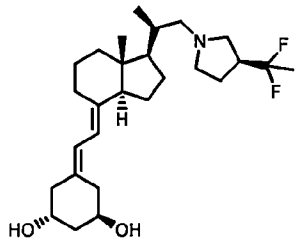
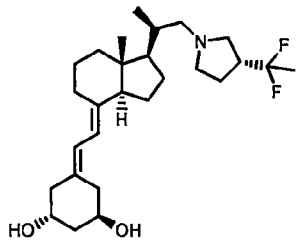
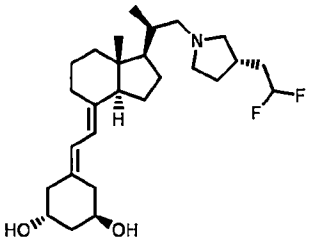
[0069]

[表1-14]

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

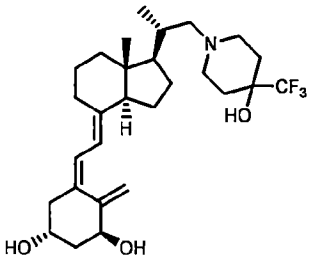
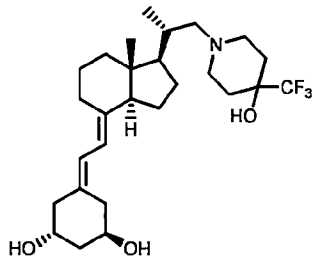
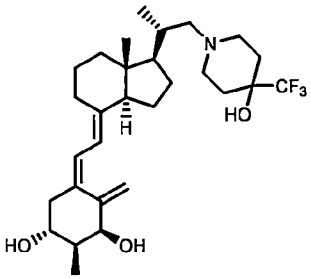
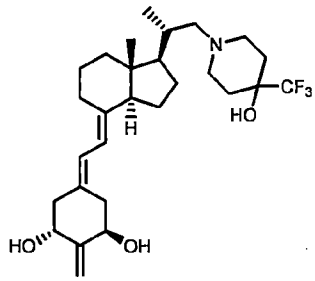
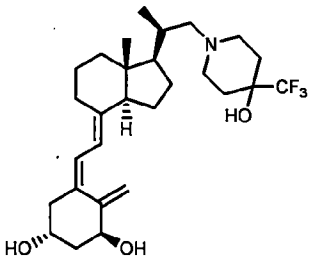
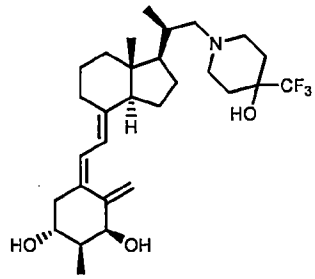
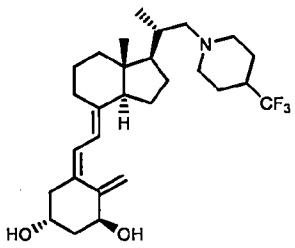
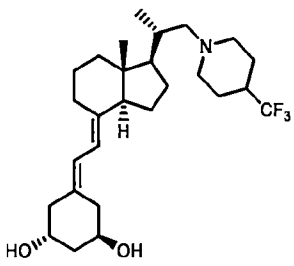
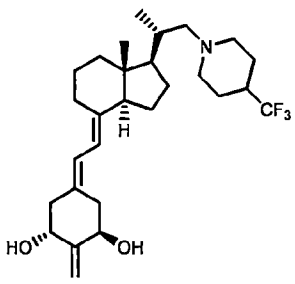
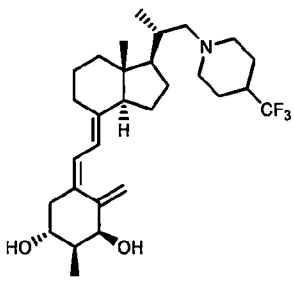
[0070]

[表1-15]

化合物番号		化合物番号	
B101		B102	
B103			

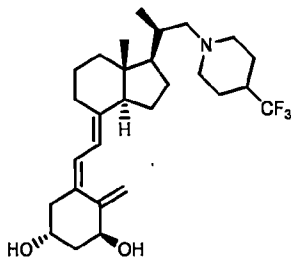
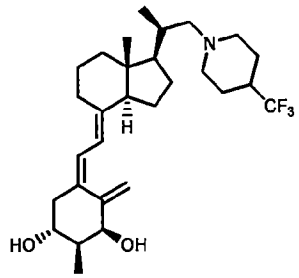
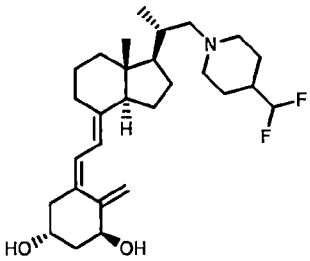
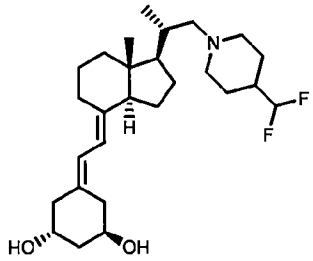
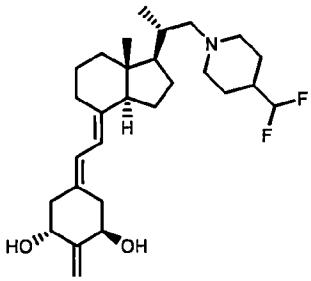
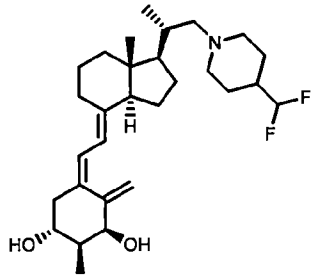
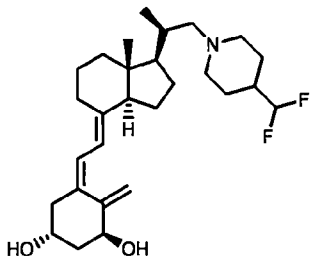
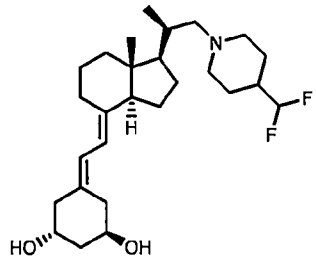
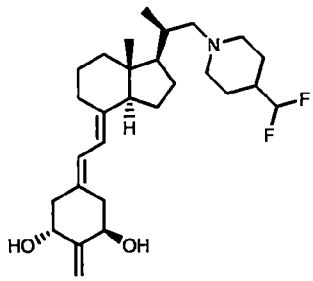
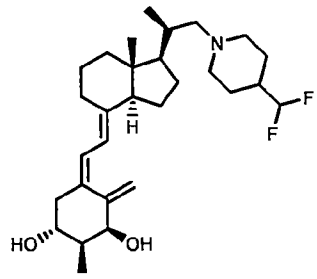
[0071]

[表1-16]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C001		C002	
C003		C004	
C005		C006	
C007		C008	
C009		C010	

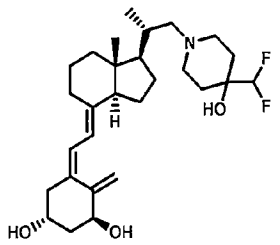
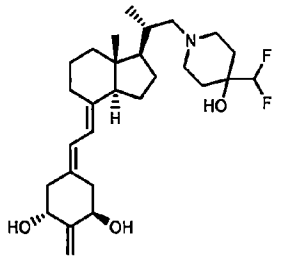
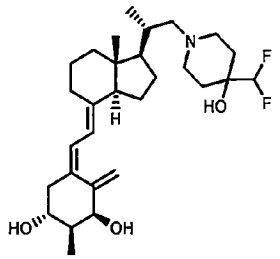
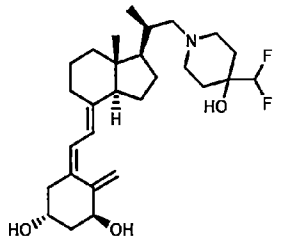
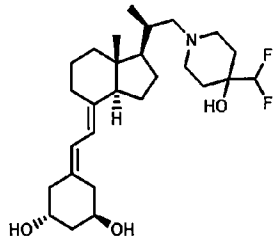
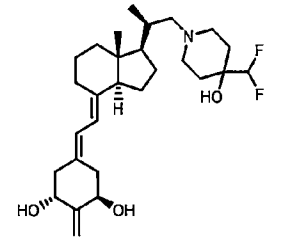
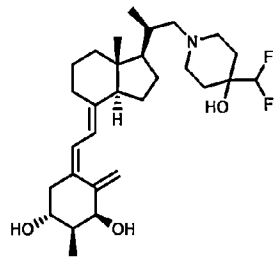
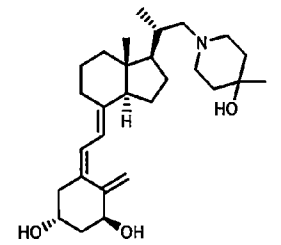
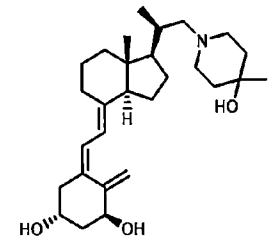
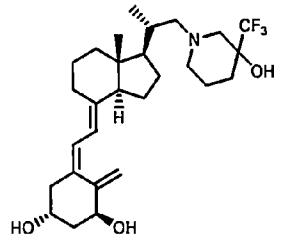
[0072]

[表1-17]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C011		C012	
C013		C014	
C015		C016	
C017		C018	
C19		C020	

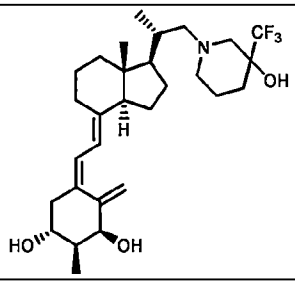
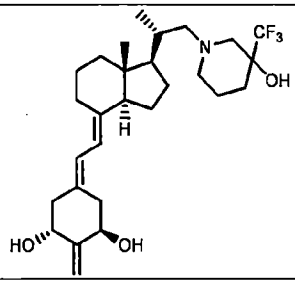
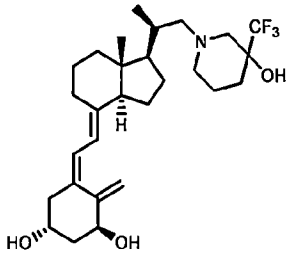
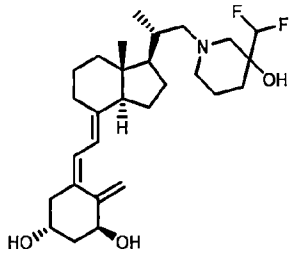
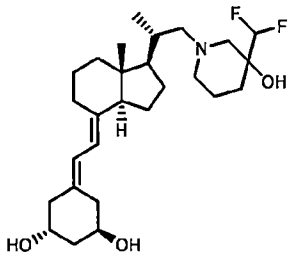
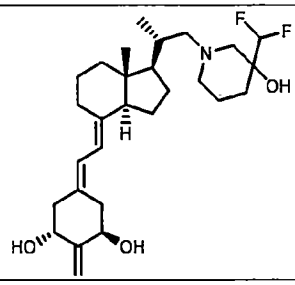
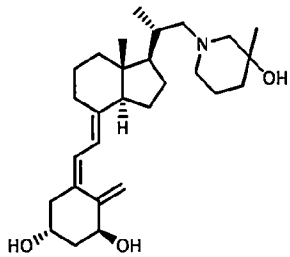
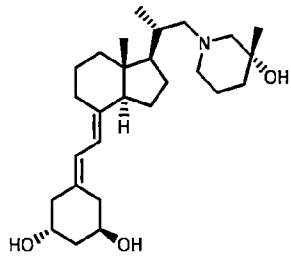
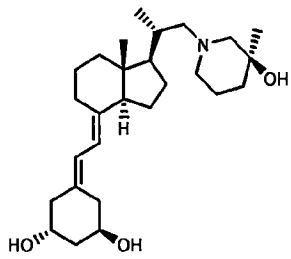
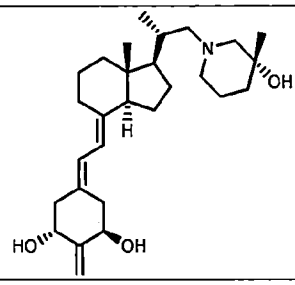
[0073]

[表1-18]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C021		C022	
C023		C024	
C025		C026	
C027		C028	
C029		C030	

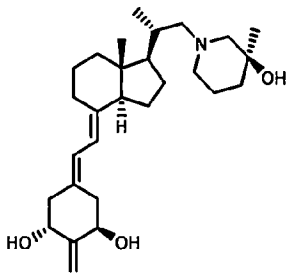
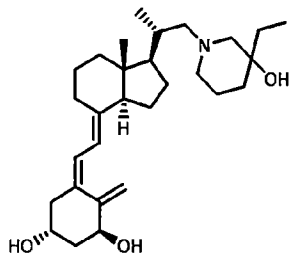
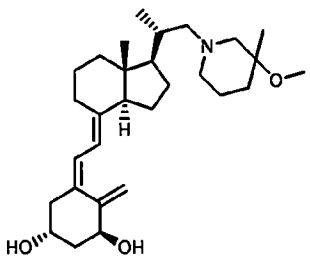
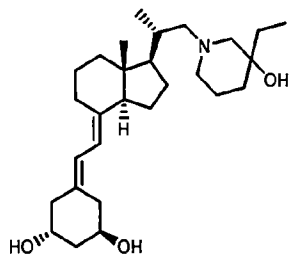
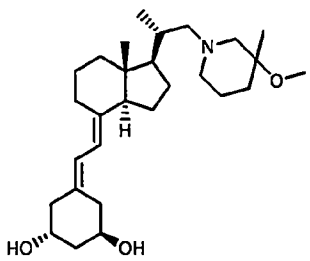
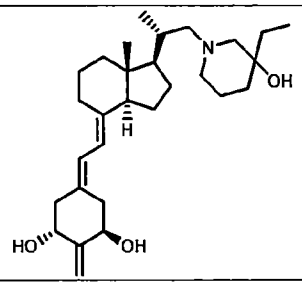
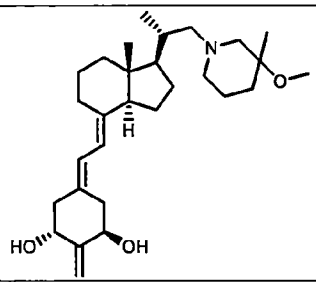
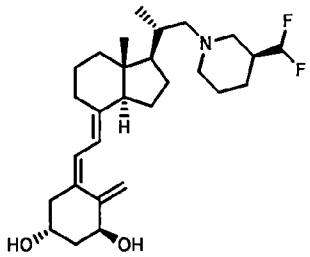
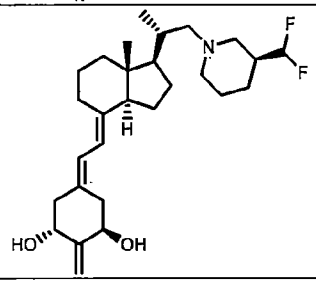
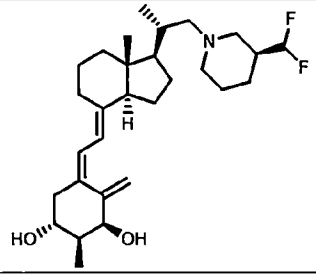
[0074]

[表1-19]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C031		C032	
C033		C034	
C035		C036	
C037		C038	
C039		C040	

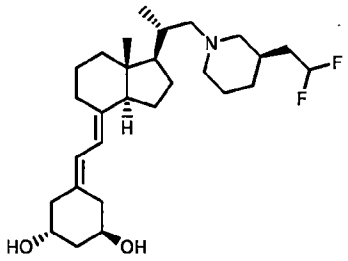
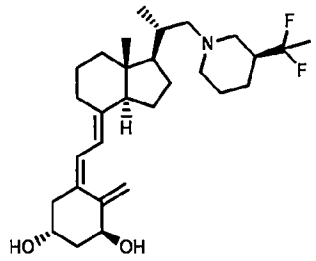
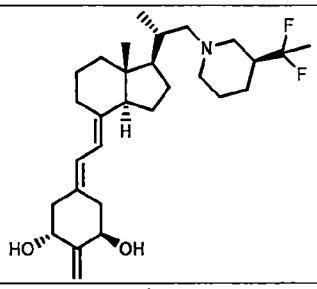
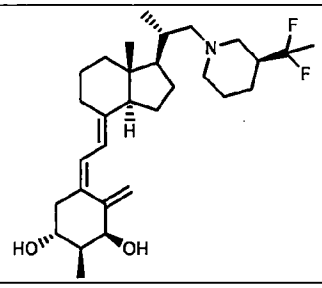
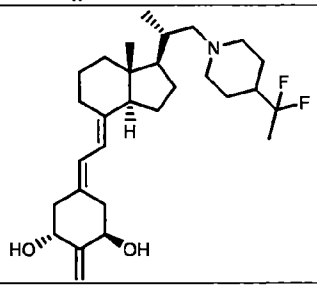
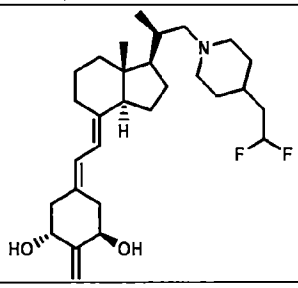
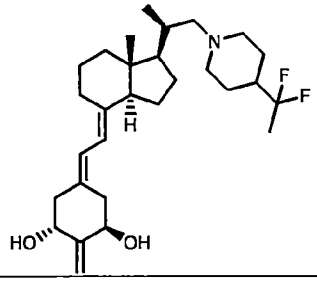
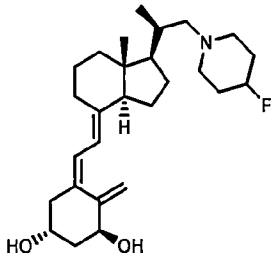
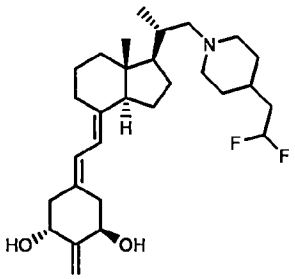
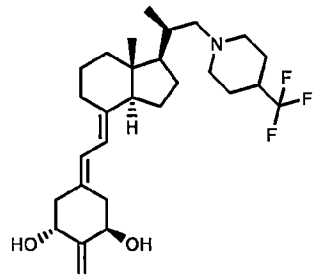
[0075]

[表1-20]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C041		C042	
C043		C044	
C045		C046	
C047		C048	
C049		C050	

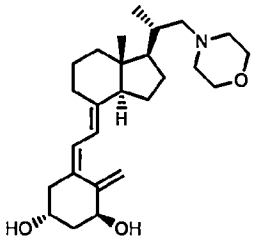
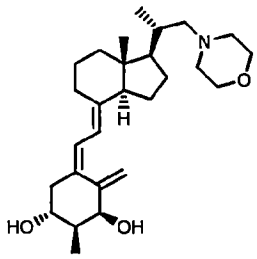
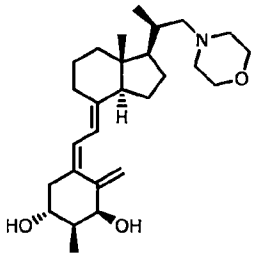
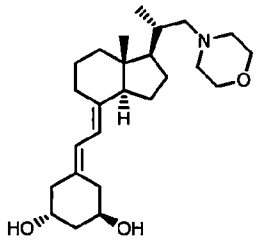
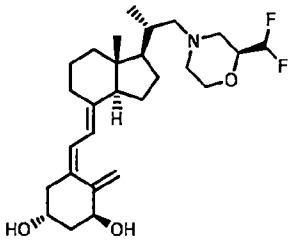
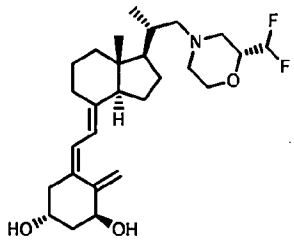
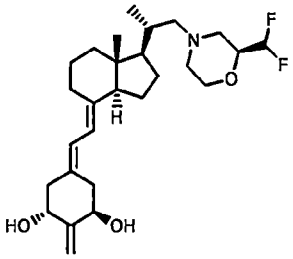
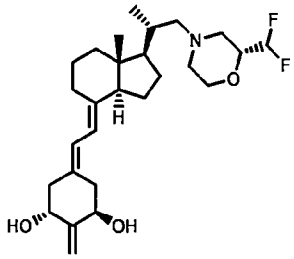
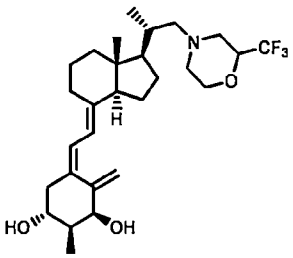
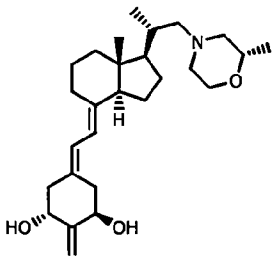
[0076]

[表1-21]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C051		C052	
C053		C054	
C055		C056	
C057		C058	
C059		C060	

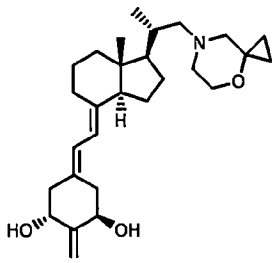
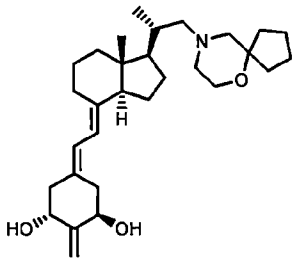
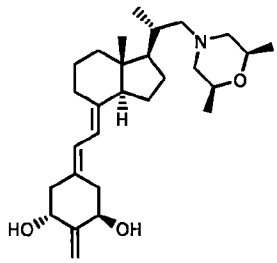
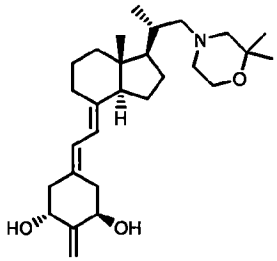
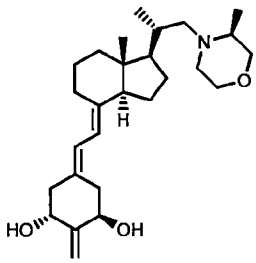
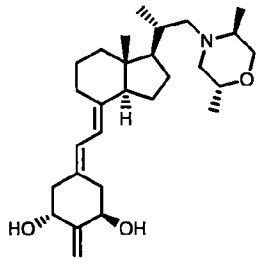
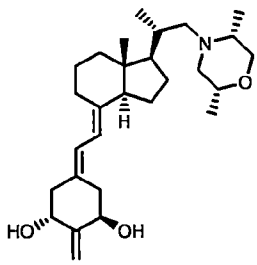
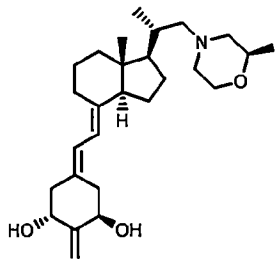
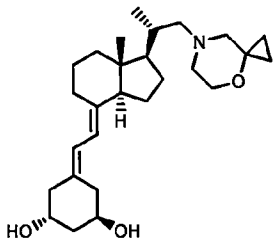
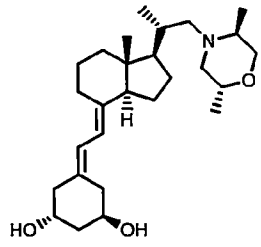
[0077]

[表1-22]

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

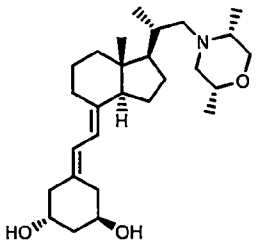
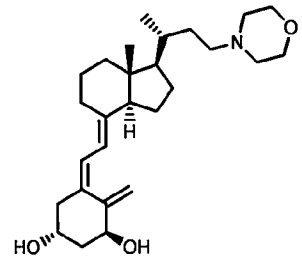
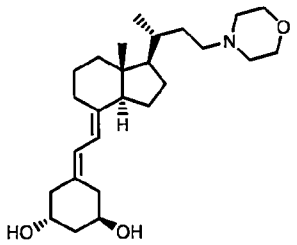
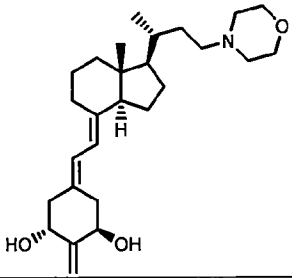
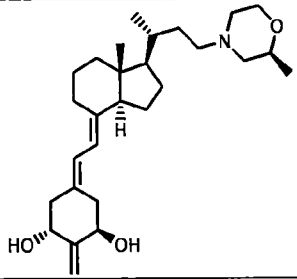
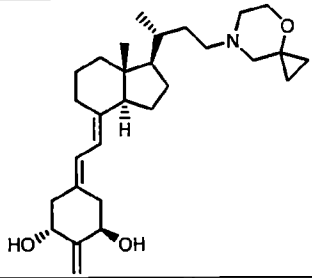
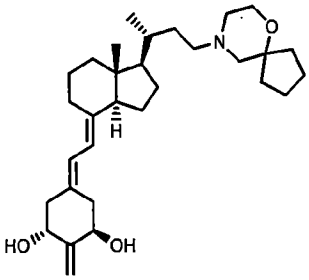
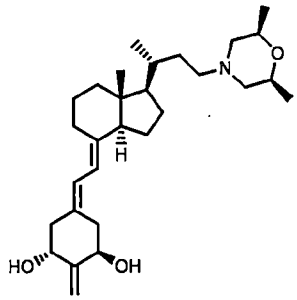
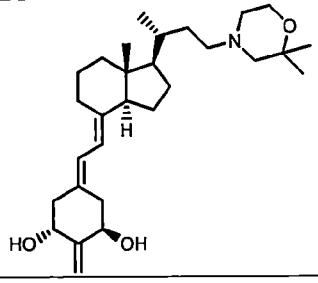
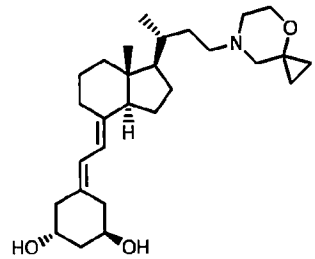
[0078]

[表1-23]

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

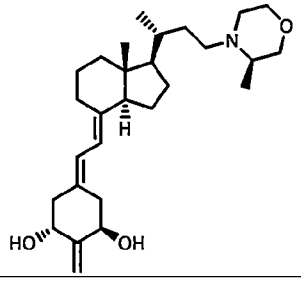
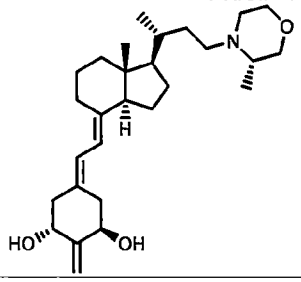
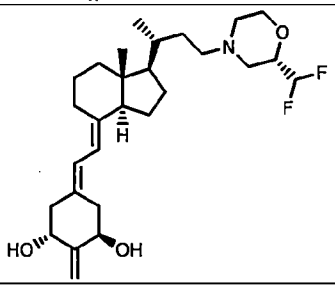
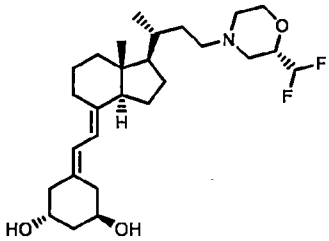
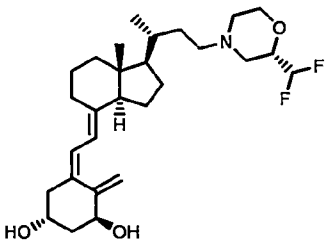
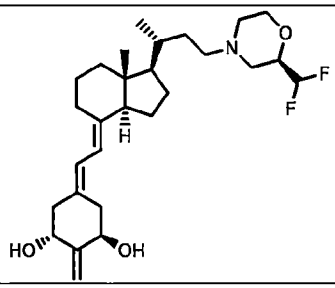
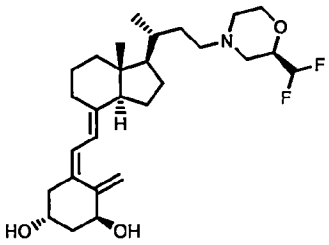
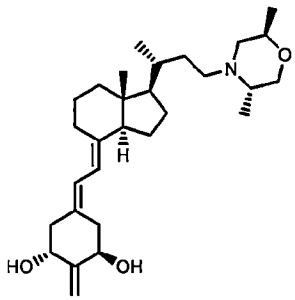
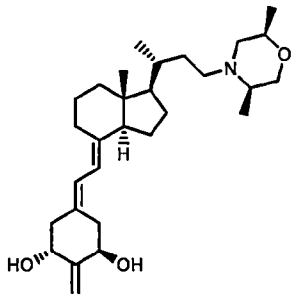
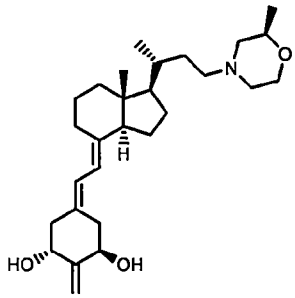
[0079]

[表1-24]

化合物番号		化合物番号	
D021		D022	
D023		D024	
D025		D026	
D027		D028	
D029		D030	

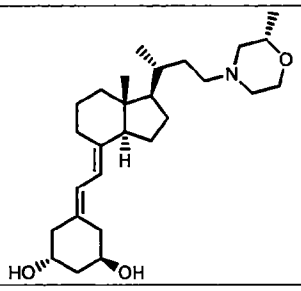
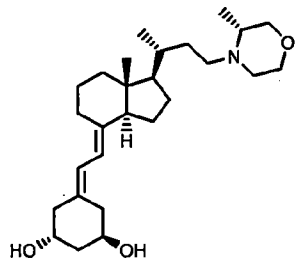
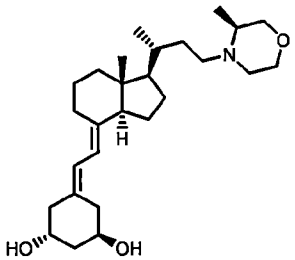
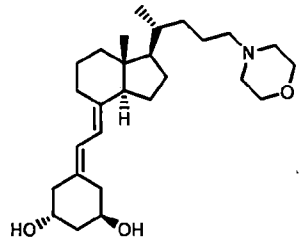
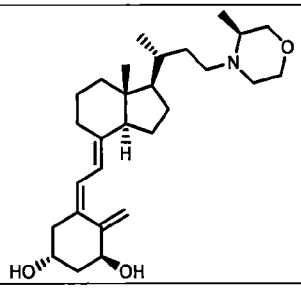
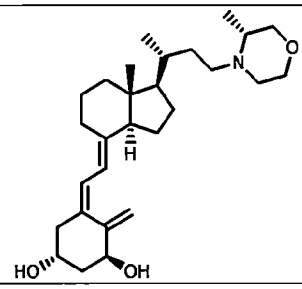
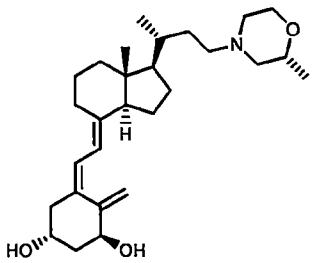
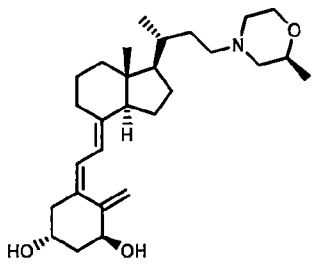
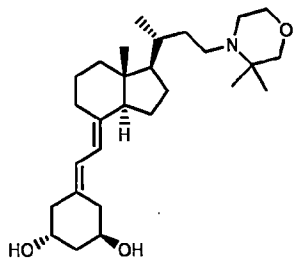
[0080]

[表1-25]

化合物番号		化合物番号	
D031		D032	
D033		D034	
D035		D036	
D037		D038	
D039		D040	

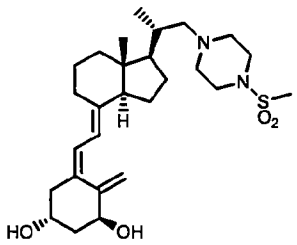
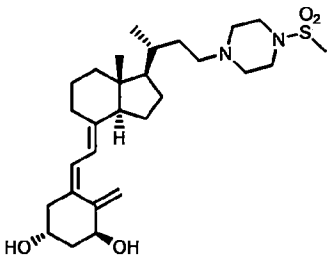
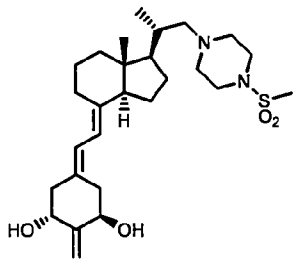
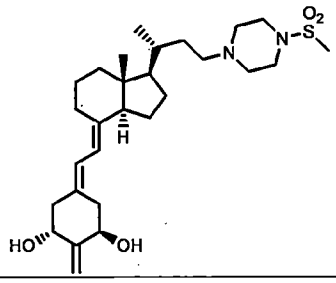
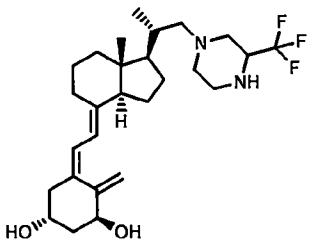
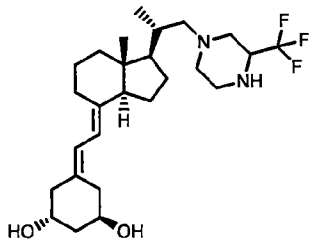
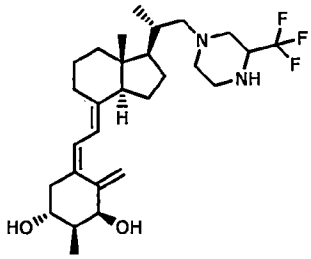
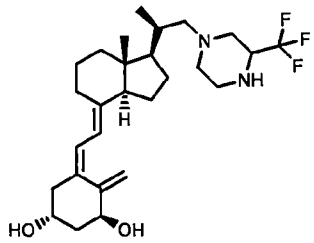
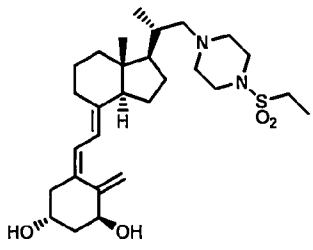
[0081]

[表1-26]

化合物番号		化合物番号	
D041		D042	
D043		D044	
D045		D046	
D047		D048	
D049			

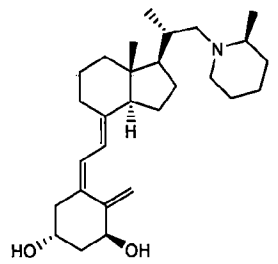
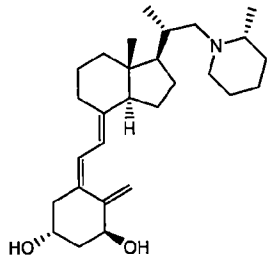
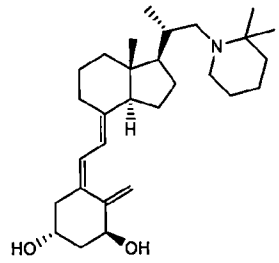
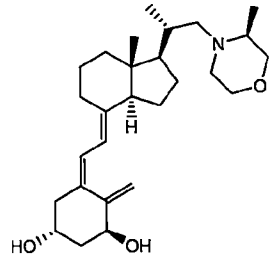
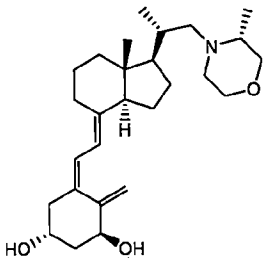
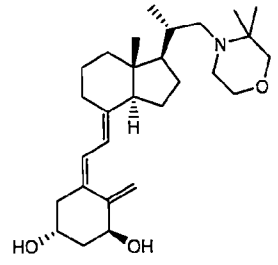
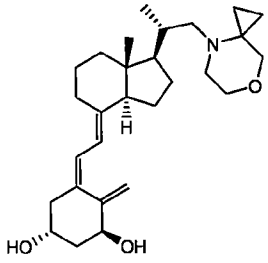
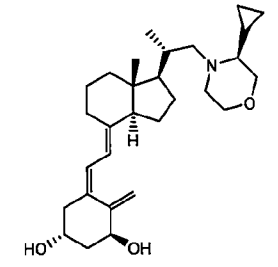
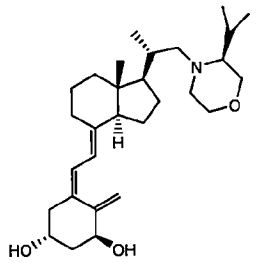
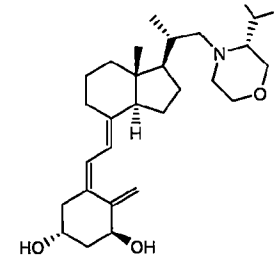
[0082]

[表1-27]

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

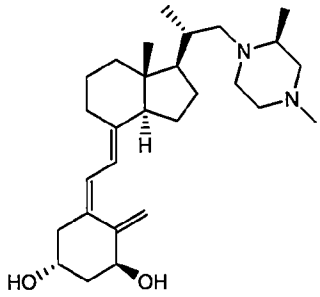
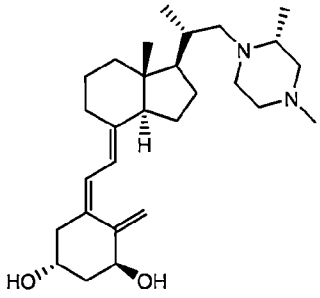
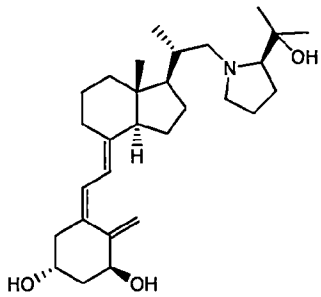
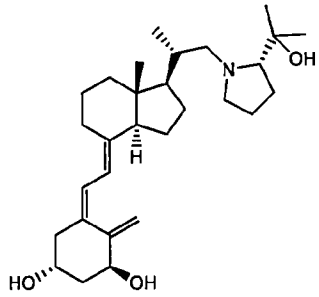
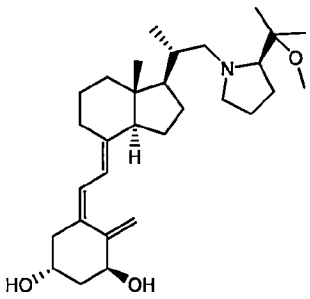
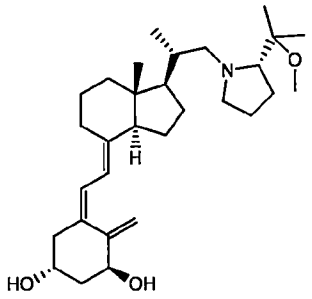
[0083]

[表1-28]

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

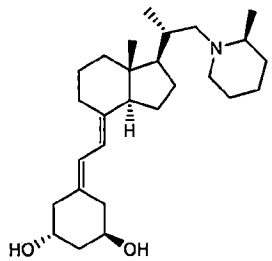
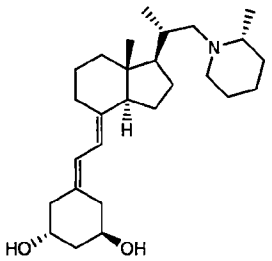
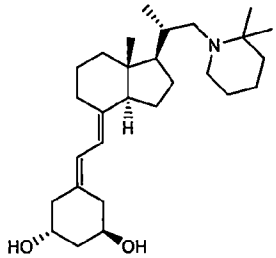
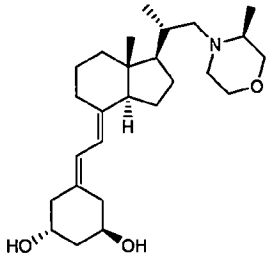
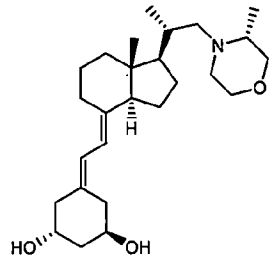
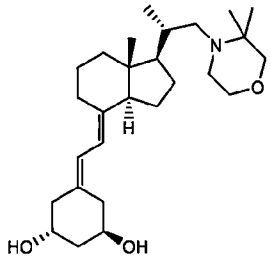
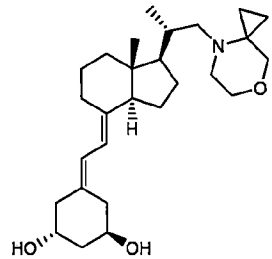
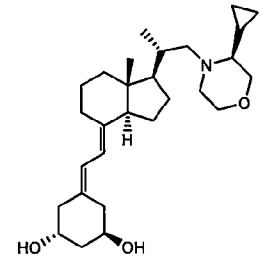
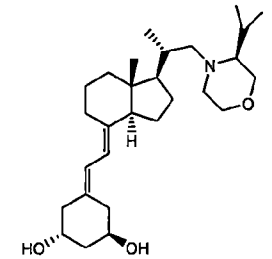
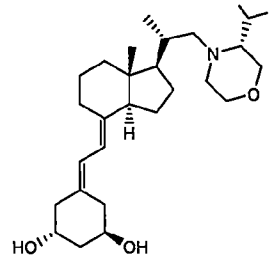
[0084]

[表1-29]

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

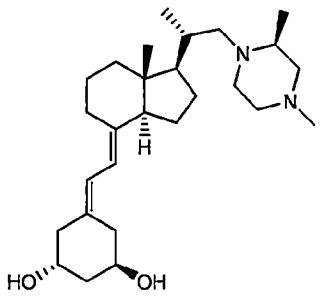
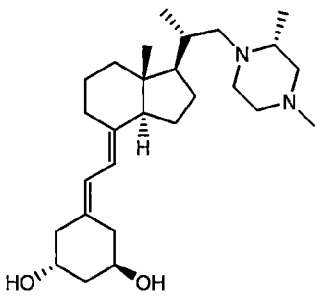
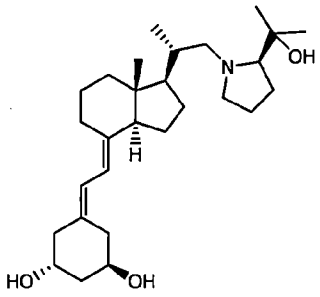
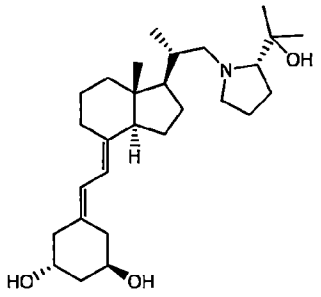
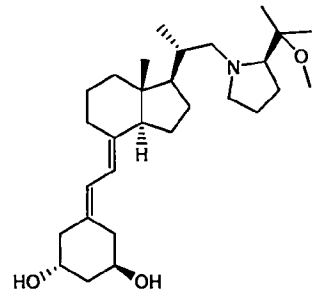
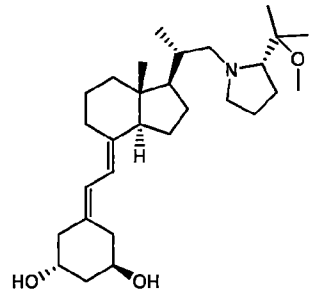
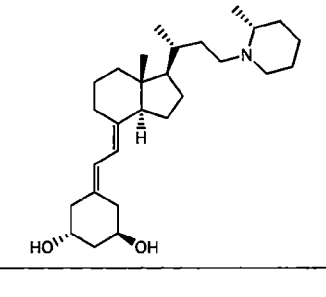
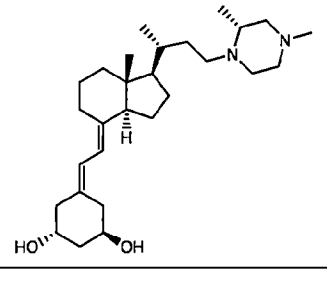
[0085]

[表1-30]

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

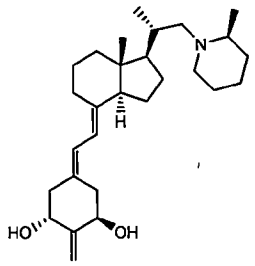
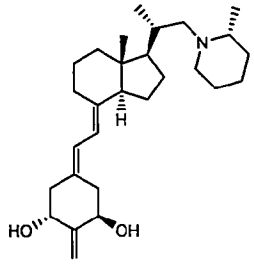
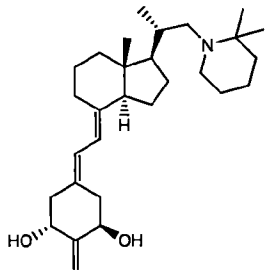
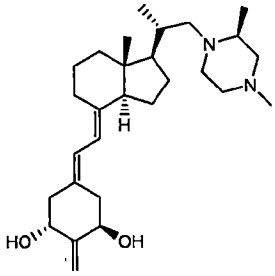
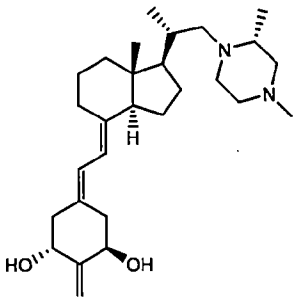
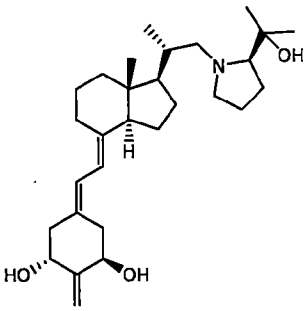
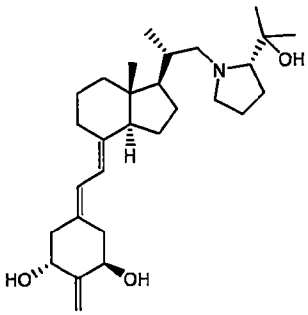
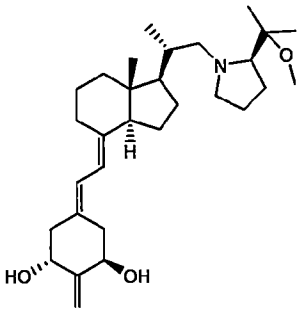
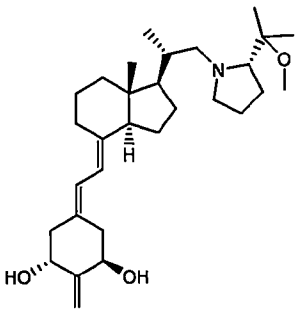
[0086]

[表1-31]

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

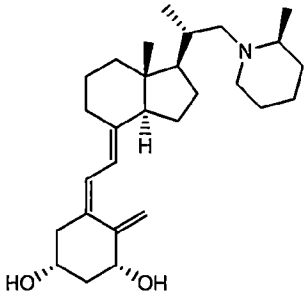
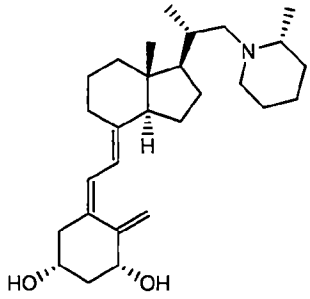
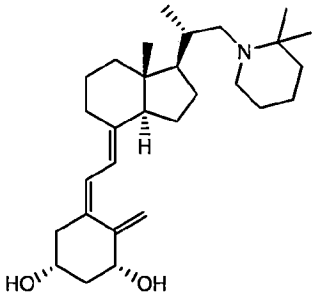
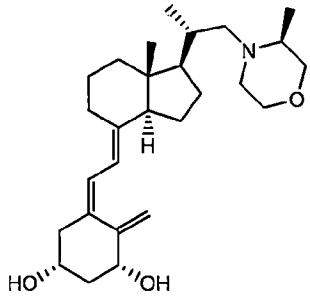
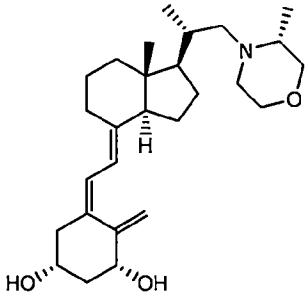
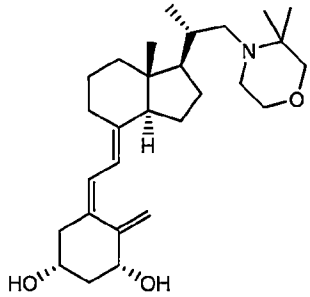
[0087]

[表1-32]

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

[0088]

[表1-33]

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

[0089] 中でも、より好ましい化合物としては、

(1) (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）

(2) (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）

(3) (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）

(4) (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）

(5) (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）

(6) (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）

が挙げられる。

[0090] 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。

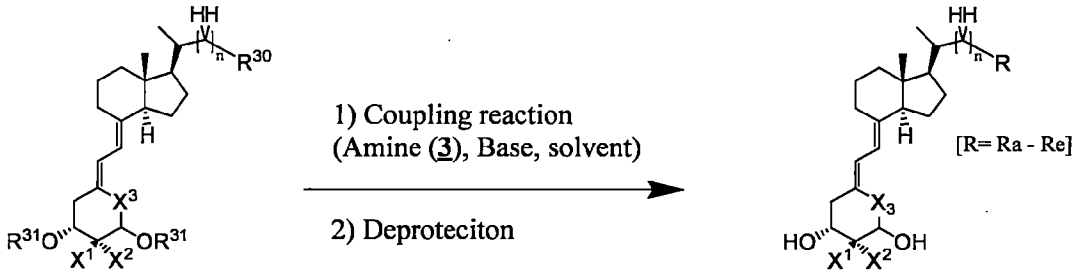
[0091] また、本発明のビタミンＤ誘導体は、必要に応じてその医薬上許容される溶媒和物に変換することができる。そのような溶媒としては、水、メタノール、エタノール、1－プロパノール、2－プロパノール、ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸メチル、および酢酸エチル等を挙げることができる。特に水、メタノール、エタノール、およびアセトニトリルを好ましいものとして挙げることができる。

＜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。

[スキーム１]

[0092] [化7]



2 1

[0093] （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。

[0094] 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。）

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。

[0095] 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。

[0096] 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攪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、室温で攪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。

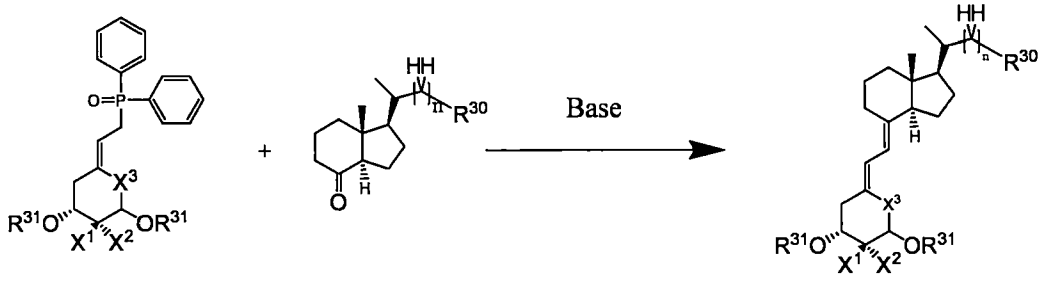
[0097]

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。

［スキーム２］

[0098]

[化8]



4 5 2

[0099] （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。）

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。

[0100]

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。

[0101]

[表2]

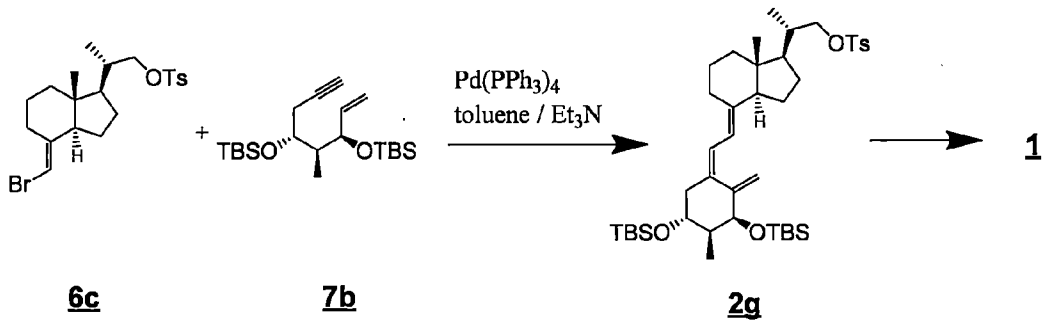
化合物	1位立体配置	20位立体配置	X^3	X^1、およびX^2	CAS Registry No.
2a	S	S	$C=CH_2$	X^1およびX^2：それぞれH	114694-13-2
2b	R	S	CH_2	X^1およびX^2：それぞれH	1621078-74-2
2c	R	S	CH_2	X^1およびX^2が共同してメチリデン基（$=CH_2$）を形成	610304-70-6
2d	S	R	$C=CH_2$	X^1およびX^2：それぞれH	302904-94-5
2e	R	R	CH_2	X^1およびX^2が共同してメチリデン基（$=CH_2$）を形成	1251827-23-2

[0102] 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。

[0103] 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。

[スキーム3]

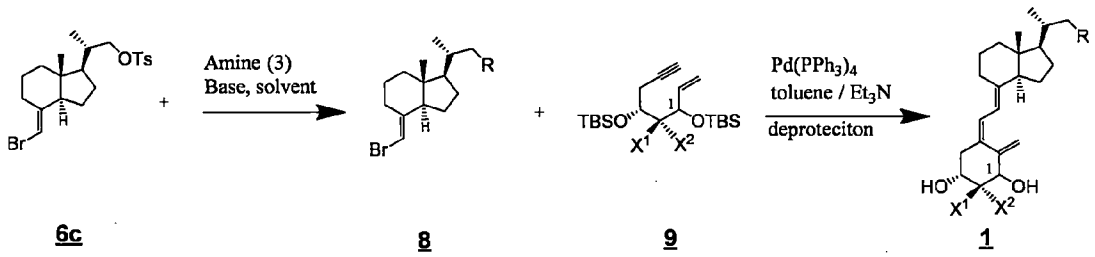
[0104] [化9]



[0105] 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。

[スキーム４]

[0106] [化10]



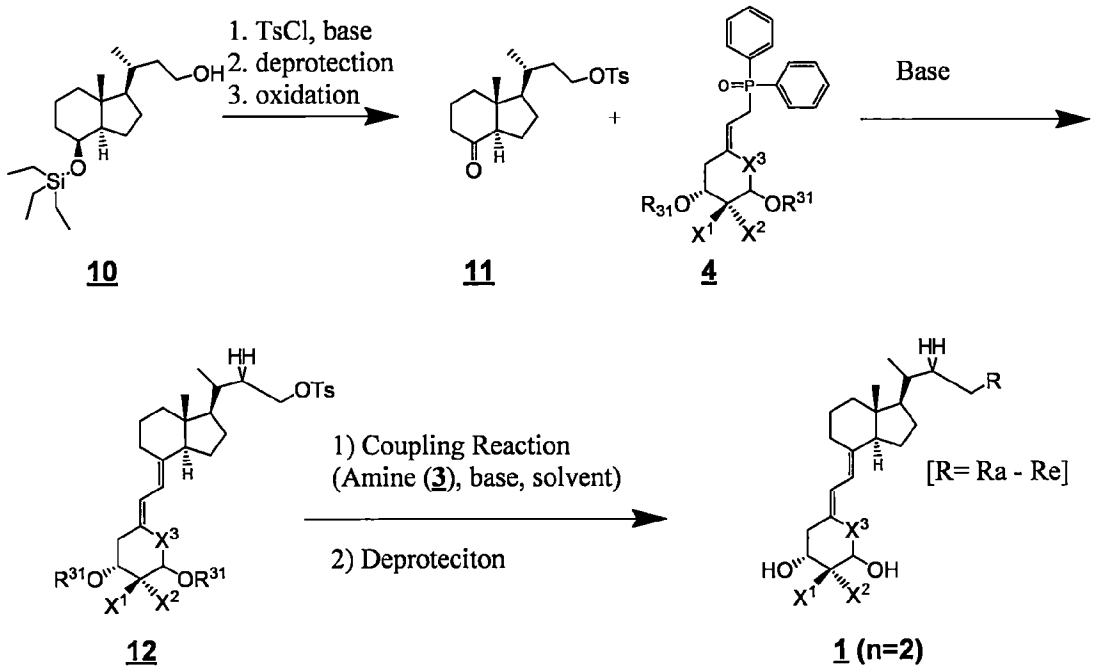
6c 8 9 1

[0107] [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]

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。

[スキーム５]

[0108] [化11]



10 11 4

12 1 (n=2)

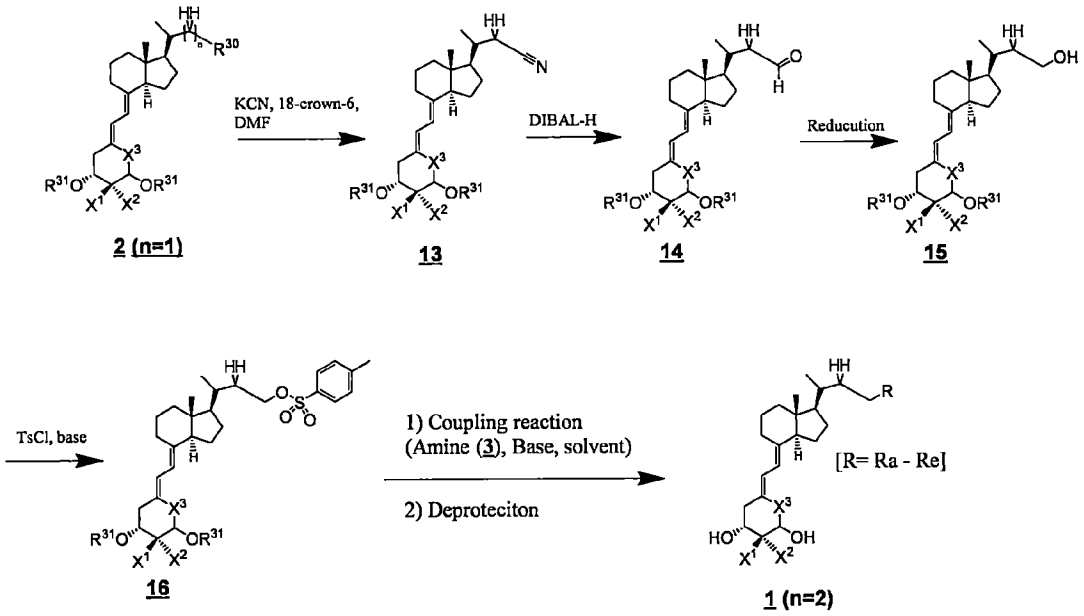
[0109] [ここで、上記スキームのR、X^1、X^2、およびX^3は、上記式（１）中の定義と同一であり、R^{30}とR^{31}はスキーム１の定義と同じである。また本スキームにおけるビタミンD誘導体（１）において、ｎ＝２である。]

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。

[スキーム６]

[0110] [化12]

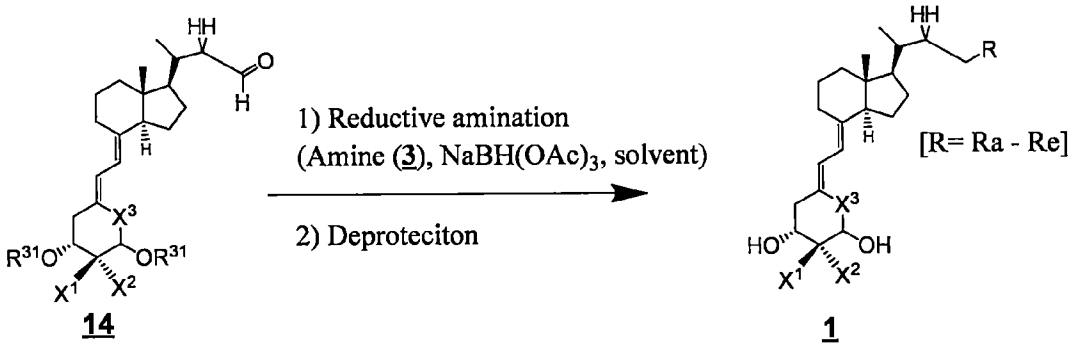


[0111] [ここで、上記スキーム中のＲ、Ｘ[1]、Ｘ[2]、およびＸ[3]は、上記式（１）中の定義と同一であり、Ｒ[30]とＲ[31]はスキーム１の定義と同じである。]

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。

[スキーム７]

[0112] [化13]



[0113] [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。]

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。

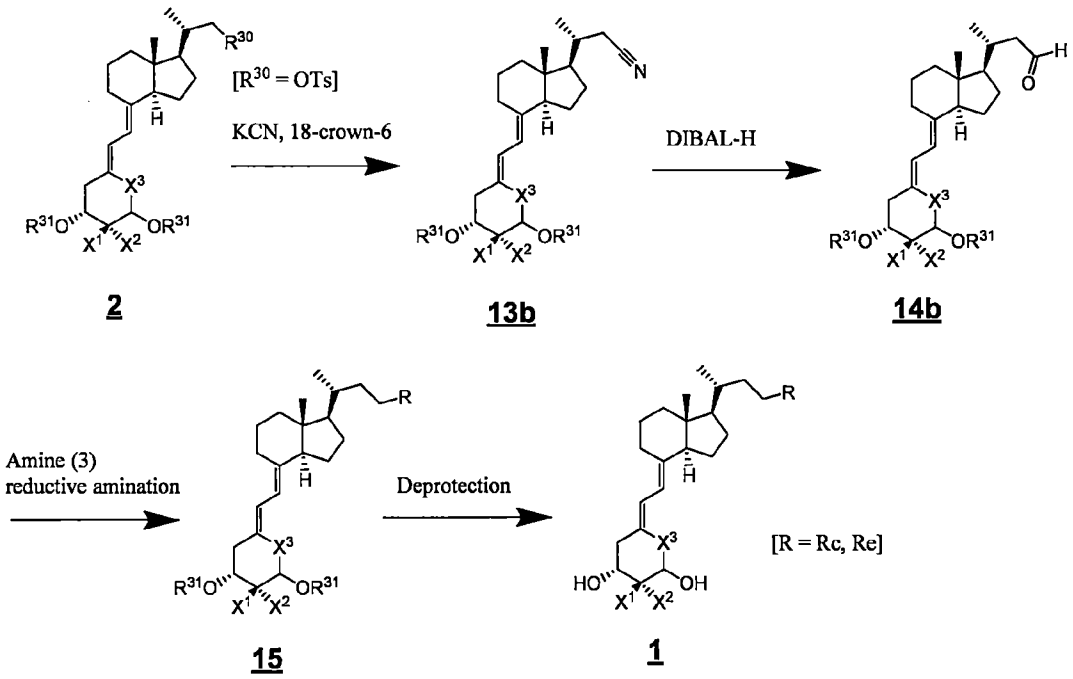
[0114]

また、Ｒ＝Ｒｃ、Ｒｅのときｎ＝２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（１）（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。

[スキーム８]

[0115] [化14]



[0116] [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[31]はスキーム１の定義と同じである。]

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、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。

[0117] 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、進行性多巣性白質脳症、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、ギランバレー症候群、フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、シャルコー・マリー・トゥース病、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。

[0118] 本発明は、免疫調節性物質と組み合わせて使用される、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体を含有する、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ための医薬、および再髄鞘化を促進するための医薬に関する。免疫調節性物質は発作の頻度および重症度または病変の蓄積を低減させることができるが、それらが損傷軸索の再ミエリン化を促進することはないとされている。式（１）で表されるビタミンＤ誘導体と、免疫調節性物質とを組み合わせて使用することで、免疫調節性物質の治療効果を高め、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より促進させる効果が期待される。

[0119] 式（１）で表されるビタミンＤ誘導体と組み合わせて使用され得る免疫調節性物質としては、フィンゴリモド（FTY720）、インターフェロンβ-1a、インターフェロンβ-1b、酢酸グラチラマー、ミトキサントロン、ナタリズマブ、シポニモド、オザニモド、ポネシモド、フマル酸ジメチル、フマル酸ジロキシメル、クラドリビン、オクレリズマブ、リツキシマブ、オファツムマブ、ウブリツキシマブ、アレムツズマブ、ジボジリマブ（divozilimab）、エボブルチニブ、オレラブルチニブ、トレブルチニブ、レミブルチニブ、およびフェネブルチニブが挙げられ、特に、フィンゴリモド（FTY720）が好ましい

。

[0120]

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、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ための医薬、および再髄鞘化を促進するための医薬は、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。

[0121]

本発明は、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体、及び免疫調節性物質を含有する、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ための医薬、および再髄鞘化を促進するための医薬に関する。式（１）で表されるビタミンＤ誘導体、及び免疫調節性物質を含有する医薬は、前述と同様、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、同様に投与され得る。

[0122]

いくつかの態様において、本発明は、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体及び免疫調節性物質の一方または両方が、治療的有効用量または至適用量で使用することを含む。いくつかの態様において、本発明は、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体及び免疫調節性物質の一方または両方の治療量未満の用量（subtherapeutic dose）を使用することを含む。いくつかの態様において、本発明は、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体の治療的有効用量ま

たは至適用量、および免疫調節性物質の治療量未満の用量を使用することを含む。いくつかの態様において、本発明は、免疫調節性物質の治療的有効用量または至適用量、及び式（１）で表されるビタミンＤ誘導体の治療量未満の用量を使用することを含む。

[0123]

いくつかの態様において、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体および免疫調節性物質の一方または両方は、治療的有効用量または至適用量として製剤化される。いくつかの態様において、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体および免疫調節性物質の一方または両方は、治療量未満の用量として製剤化される。いくつかの態様において、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体は治療的有効用量または至適用量として製剤化され、かつ免疫調節性物質は治療量未満の用量として製剤化される。いくつかの態様において、免疫調節性物質は治療的有効用量または至適用量として製剤化され、かつ式（１）で表されるビタミンＤ誘導体は治療量未満の用量として製剤化される。

[0124]

本明細書において、「治療的有効用量または至適用量」という用語は、それが単独で投与された場合に、それが投与された目的である治療効果を生じさせる用量のことを指す。正確な用量は処置の目的に応じて異なると考えられ、当業者によって公知の手法を用いて確かめられる（例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992)；Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)；Pickar, Dosage Calculations (1999)；およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkinsを参照）。

[0125]

本明細書において、「治療量未満の用量」という用語は、それが単独で投与された場合に、意図した薬理的効果をそれ自体で誘発するには機能的に不十分な、またはその特定の薬理薬剤の確立された治療用量（例えば、当業者

が調べる参考文献に掲載されているもの、例えば、Physicians' Desk Reference, 66th Ed., 2012, PDR Network, LLC；またはBrunton, et al., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th edition, 2011, McGraw-Hill Professionalに掲載されている薬理薬剤に関する用量など）よりも量的に少ない、薬理活性物質の投与された用量、または対象における薬理活性物質の実際のレベルのいずれかとしての薬理活性物質の用量のことを指す。「治療量未満の用量」は、相対的な言い方（すなわち、慣例的に投与される薬理活性物質の量のパーセンテージ量（100%より少ない）として）で定義することができる。例えば、治療量未満の用量の量は、慣例的に投与される薬理活性物質の量の約1%～約75%であってよい。いくつかの態様において、治療量未満の用量は、慣例的に投与される薬理活性物質の量の約75%、50%、30%、25%、20%、10%またはそれ未満であってよい。

式（１）で表されるビタミンＤ誘導体を含有する本発明の医薬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。免疫調節性物質と組み合わせて使用される際、治療量未満の用量で、例えば、前述の用量の約75%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、または約5%未満である用量で使用され得る。

[0126]

式（１）で表されるビタミンＤ誘導体を含有する本発明の医薬と組み合わせて使用される免疫調節性物質は、治療的有効用量または治療量未満で使用される。例えば、ベンズトロピンの治療的有効用量は1日当たり約1mgから1日当たり約10mgまでであり、フィンゴリモドの治療的有効用量は1日当たり約0.1mgから1日当たり約1.5mgまでであり、インターフェロンβ-1aの治療的有効

用量は1週当たり約30μgであり、インターフェロンβ-1bの治療的有効用量は隔日約250μgから隔日約500μgまでである。免疫調節性物質は、治療量未満の用量で、例えば、その免疫調節性物質について慣例的に投与される用量の約75%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、または約5%未満である用量で使用され得る。例えば、フィンゴリモドは1日当たり約0.005mgから1日当たり約0.375mgまでの治療量未満の用量で使用され；インターフェロンβ-1aは1週当たり約0.3μgから1週当たり約23μgまでの治療量未満の用量で使用され得、インターフェロンβ-1bは隔日約2μgから隔日約190μgまでの治療量未満の用量で使用され得る。

[0127] フィンゴリモド（FTY720）は、慣例的には1日当たり約0.5mgから1日当たり約1.5mgまで（例えば、1日当たり約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1.0、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4または約1.5mg）の治療的有効用量で投与される。例えば、Kappos et al., N Engl J Med 362:387-401 (2010)を参照。したがって、いくつかの態様において、フィンゴリモドの治療量未満の用量は、1日当たり約0.005mgから1日当たり約0.375mgまで（例えば、1日当たり約0.005、約0.01、約0.02、約0.03、約0.04、約0.05、約0.06、約0.07、約0.08、約0.09、約0.1、約0.15、約0.2、約0.25、約0.3、約0.35または約0.375mg）である。

本発明は、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ための、または再髄鞘化を促進するための、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体を含有する医薬、及び免疫調節性物質の併用方法を提供する。

[0128] 式（１）で表されるビタミンＤ誘導体を含有する医薬、及び免疫調節性物質は、一緒に投与しても別々に投与してもよく、同じ時に投与しても異なる時に投与してもよい。投与される場合、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体を含有する医薬および免疫調節性物質は、必要に応じて、毎日1回、2回、3

回、4回またはそれよりも多いかまたは少ない頻度で、独立に投与することができる。いくつかの態様において、これらの作用物質は1日1回投与される。いくつかの態様において、これらの作用物質は同じ1つまたは複数の時点で、例えば混合物として投与される。作用物質の1つまたは複数を持続放出製剤として投与することができる。

[0129] いくつかの態様において、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体を含有する医薬、及び免疫調節性物質を組み合わせた併用投与は、1つの活性作用物質を、第2の活性作用物質の0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20または24時間以内に投与することを含む。併用投与は、2つの活性作用物質を、同じ時に、ほぼ同じ時に（例えば、互いに約1、5、10、15、20もしくは30分以内に）、または任意の順序で逐次的に投与することを含む。いくつかの態様において、併用投与は、配合製剤（co-formulation）、すなわち両方の活性作用物質を含む単一の薬学的組成物を調製することによって実現しうる（すなわち、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体及び免疫調節性物質を含有する医薬として投与される）。別の態様において、活性作用物質および/または補助作用物質を互いに連結させること、または結合体化することもできる。

[0130] いくつかの態様においては、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体を含有する医薬および免疫調節性物質の一方または両方を、多発性硬化症等の脱髄疾患の症状の望ましくない再発を予防するため（例えば、多発性硬化症における臨床的発作の再発を予防するかもしくは遅らせるため）に予防的に投与すること、または脱髄疾患の症状の所望の軽減を実現し、かつ脱髄疾患の症状のそのような軽減を持続的期間にわたって維持するために治療的に投与することができる。

[0131]

別の局面において、本発明は、多発性硬化症、視神経脊髄炎、進行性多巣性白質脳症、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、ギランバレー症候群、フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、シャルコ

ー・マリー・トゥース病、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の処置における使用のためのキットを提供する。いくつかの態様において、キットは、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体を含有する医薬および免疫調節性物質を含む。

実施例

[0132] 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。

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レンジシラザン

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

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

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

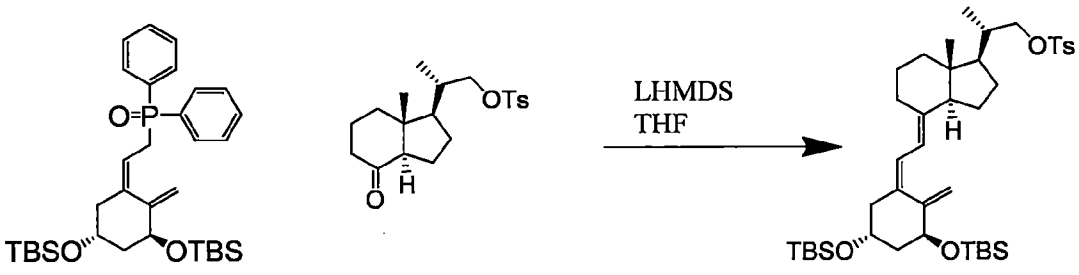
４．３分～５．２分：２％Ｂ液／９８％Ａ液

５．２分：分析終了

［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

[0133] [化15]



4a **5a** **2a**

[0134] 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

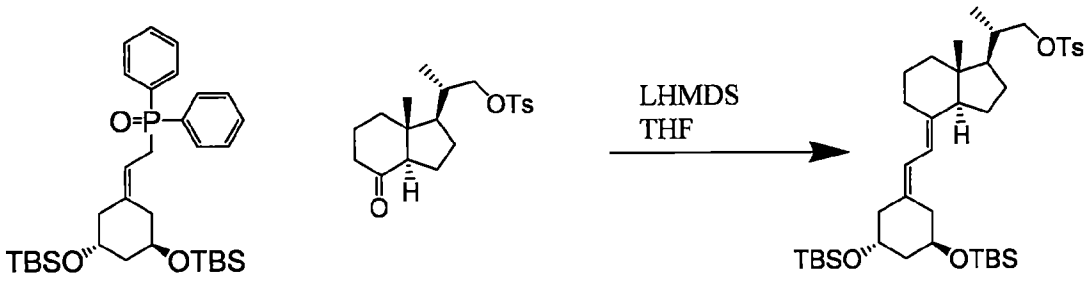
溶液を加えて、ヘプタン／酢酸エチル（1／1）の混合溶媒で抽出した。有機相を水、続いて50%メタノール水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物（２ａ）[4.79 g, 6.57 mmol]を得た。（収率＝67%）

^{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).

[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

[0135] [化16]



4b 5a 2b

[0136] 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時間攪拌した。反応液を０℃に昇温し、1時間攪拌した。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。有機相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時間攪拌した。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%）

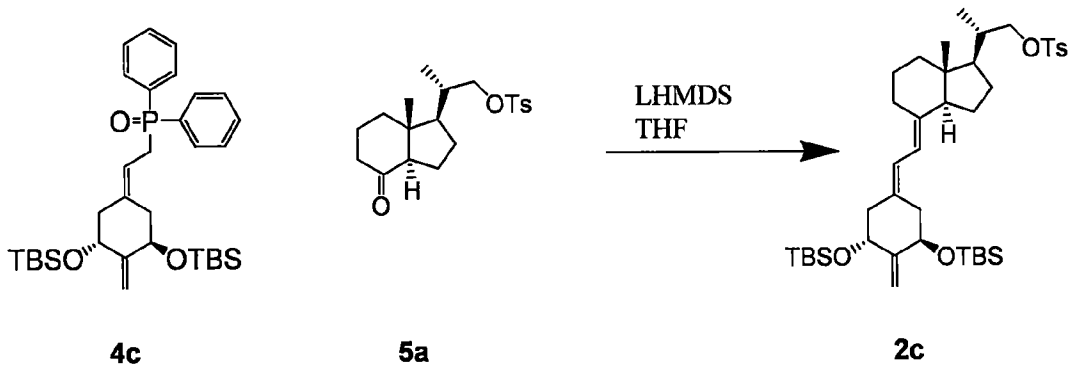
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.79 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.12-4.02 (2H, m), 3.98 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 9.1, 6.4 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 12.1, 3.9 Hz), 2.46 (3H, s), 2.36 (2H, dd, J = 13.0, 4.8 Hz), 2.25 (1H, 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).

[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

[0137]

[化17]



4c 5a 2c

[0138] (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時間攪拌した。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、有機相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%）

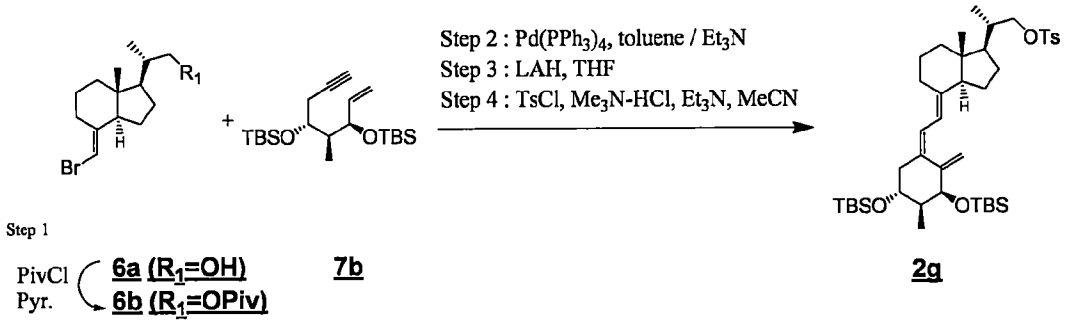
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.20 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.82 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.97 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.45-4.40 (2H, m), 3.99 (1H, dd, J = 9.3, 2.9 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 9.0, 6.6 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 2.54-2.42 (2H, m), 2.45 (3H, 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).

[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

[0139] [化18]



[0140] 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、飽和食塩水に移し、酢酸エチルで抽出した。有機相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%）

^{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).

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時間加熱攪拌した。室温に冷却後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相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。

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時間攪拌した。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分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水、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。

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時間攪拌した。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、有機相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

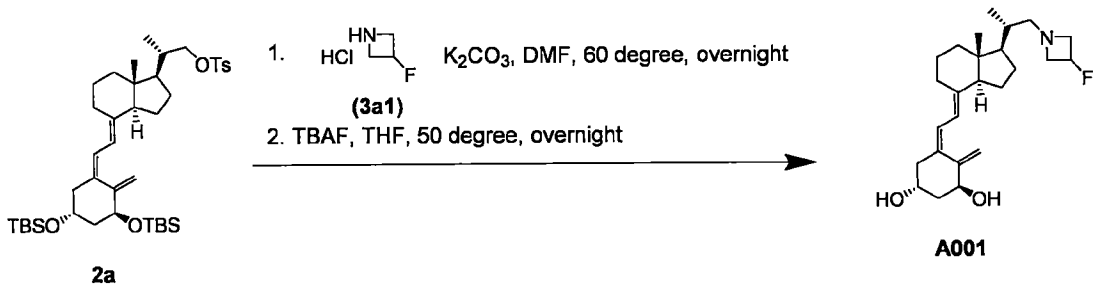
トグラフィーで精製し、化合物２ｇ［0.43 g, 0.58 mmol］を取得した。

^{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).

［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ＡＯＯ１の合成）

[0141] [化19]



[0142] 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℃で一晩加熱攪拌した。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。有機相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。

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℃で終夜加熱攪拌した。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。有機相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。

^{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),

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。

[0143]

［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

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ＡＯＯ２［9.0 mg, 0.022 mmol］を取得した。

^{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),

［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ＡＯＯ３）の合成

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ＡＯＯ３［8.7 mg, 0.022 mmol］を取得した。

^{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),

［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ＡＯＯ４）の合成

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ＡＯＯ４［7.8 mg, 0.018 mmol］を取得した。

^{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),

[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ＡＯＯ５）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ＡＯＯ５［4.5 mg, 0.010 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＡＯＯ６）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ＡＯＯ６[6.8 mg, 0.015 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＡＯＯ７）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ＡＯＯ７[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)

[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

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。

^{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)

[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ＡＯＯ９[7.5 mg, 0.016 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＡＯ１０）の合成

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ＡＯ１０[8.4 mg, 0.018 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＡＯ１１）の合成

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ＡＯ１１[11.0 mg, 0.023 mmol]を取得した。

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

[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ＡＯ１２）の合成

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ＡＯ１２[3.0 mg, 0.006 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 = 11.4 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)

[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ＡＯ１３）の合成

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ＡＯ１３[1.5 mg, 0.003 mmol]を取得した。

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

[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ＡＯ１４）の合成

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ＡＯ１４[7.4 mg, 0.016 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＡＯ１５）の合成

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ＡＯ１５[12.8 mg, 0.028 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＡＯ１６）の合成

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ＡＯ１６[20.6 mg, 0.044 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＡＯ１７）の合成

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ＡＯ１７[24.6 mg, 0.053 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＡＯ１８）の合成

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ＡＯ１８[15 mg, 0.033 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＡＯ１９）の合成

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ＡＯ１９[10.1 mg, 0.0225 mmol]を取得した。

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

[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ＡＯ２０）の合成

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ＡＯ２０[10.0 mg, 0.023 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＡＯ２１）の合成

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ＡＯ２１[12.2 mg, 0.028 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯＯ１）の合成

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ＢＯＯ１[17.5 mg, 0.042 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯＯ２）の合成

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ＢＯＯ２[13.7 mg, 0.033 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, 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)

[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ＢＯＯ３）の合成

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ＢＯＯ３[5.7 mg, 0.014 mmol]を取得した。

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

[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

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。

^{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)

[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

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)

[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

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ＢＯＯ６[5.0 mg, 0.011 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯＯ７）の合成

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ＢＯＯ７[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).

[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ＢＯＯ８）の合成

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ＢＯＯ８[8.6 mg, 0.021 mmol]を取得した。

^{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).

[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ＢＯ１２）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ＢＯ１２[8.9 mg, 0.022 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ１３）の合成

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ＢＯ１３[8.4 mg, 0.021 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ２０）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ＢＯ２０[22.8 mg, 0.051 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ２１）の合成

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ＢＯ２１[３.8 mg, 0.008 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ２２）の合成

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ＢＯ２２[10.5 mg, 0.024 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ２３）の合成

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ＢＯ２３[9.0 mg, 0.020 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ２４）の合成

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ＢＯ２４[7.2 mg, 0.016 mmol]を取得した。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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ＢＯ２７）の合成

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ＢＯ２７[11.0 mg, 0.025 mmol]を取得した。

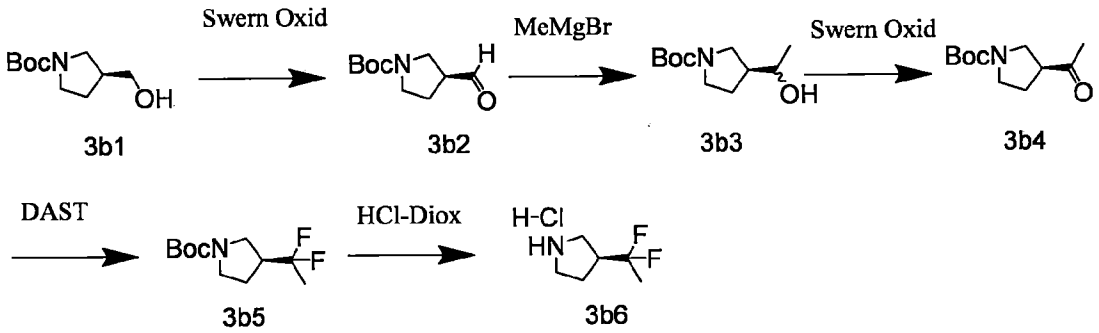
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.77 (1H, td, J = 57.0, 5.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.43-4.34 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 12.2, 3.9 Hz), 2.71-2.25 (11H, m), 2.07-1.92 (4H, m), 1.83-1.24 (10H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).

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

[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

[0144] [化20]



[0145] 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分間攪拌した。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分間攪拌した。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分間攪拌した。反応混合物を０℃に昇温し、同じ温度で３０分間攪拌した。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。有機相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%）

^{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).

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時間攪拌した。反応混合物を０℃に昇温し、さらに１時間攪拌した。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、酢酸エチルで抽出した。有機相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%）

^{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).

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分間攪拌した。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分間攪拌した。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分間攪拌した。反応混合物を０℃に昇温し、同じ温度で３０分間攪拌した。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。有機相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%）

^{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).

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攪拌し、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、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相は、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%）

工程５

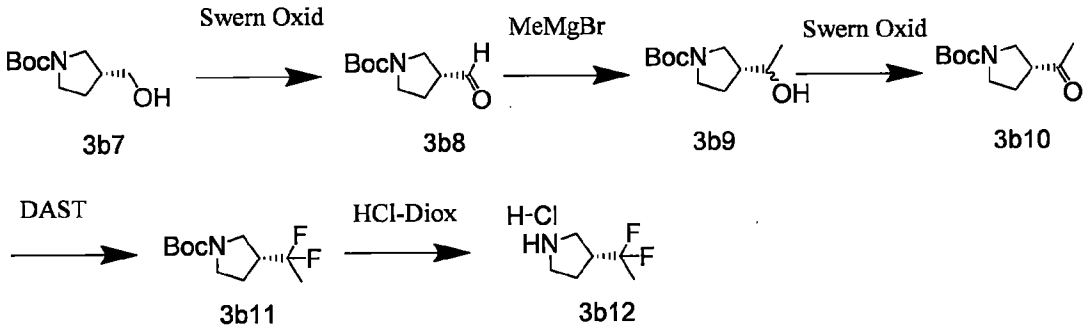
続いて、上記のｔ－ブチル（Ｓ）－３－（1, 1－ジフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ5）[0.58 g, 2.5 mmol]に4M塩化水素－ジオキサン溶液[10 mL]加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、３－（S）－（１，１－ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ６）[354 mg, 2.06 mmol]を得た。

^{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).

［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

[0146] [化21]



[0147] 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。

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。

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%）

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。有機相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％）

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).

[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

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ＢＯ２８[12.7 mg, 0.027 mmol]を取得した。

^{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).

[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ＢＯ２９）の合成

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ＢＯ２９[5.8 mg, 0.012 mmol]を取得した。

^{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 = 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)

[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ＢＯ３０）の合成

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ＢＯ３０[13.5 mg, 0.030 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ３１）の合成

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ＢＯ３１[12.9 mg, 0.028 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, 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)

[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ＢＯ３２）の合成

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ＢＯ３２[12.7 mg, 0.027 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ３３）の合成

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ＢＯ３３[6.8 mg, 0.014 mmol]を取得した。

^{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 = 8.2, 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)

[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ＢＯ３４）の合成

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ＢＯ３４[11.8 mg, 0.026 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ３５）の合成

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。

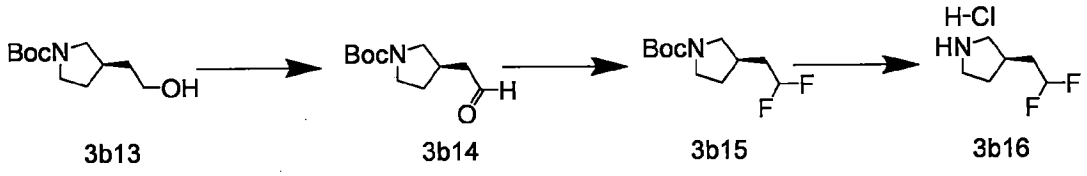
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.43-4.34 (2H, m), 3.17-3.05 (2H, m), 2.99-2.64 (8H, m), 2.48 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.31-2.25 (2H, m), 2.16-1.96 (5H, m), 1.78-1.28 (13H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.63 (3H, s).

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

[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

[0148] [化22]



3b13 3b14 3b15 3b16

[0149] 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分間攪拌した。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時間攪拌した。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分間攪拌した。反応混合物を０℃に昇温し、同じ温度で３０分間攪拌した。反応混合物を水でクエンチ

し、酢酸エチルで抽出した。有機相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 %）

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、室温で一晩攪拌した。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。有機相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 %）

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、室温で終夜攪拌した。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%）

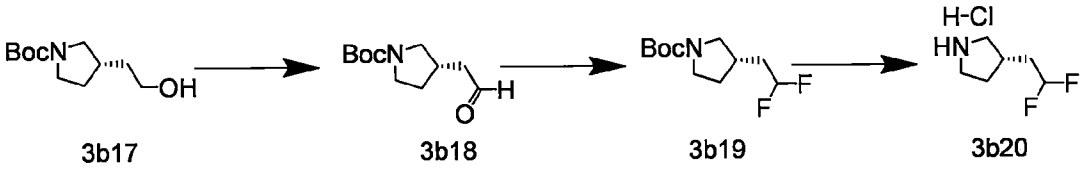
^{1}H-NMR (DMSO-d6) δ: 9.88 (2H, br s), 5.90 (1H, tt, J = 55.9, 3.8 Hz), 3.53 (2H, d, J = 40.5 Hz), 3.29 (1H, br s), 2.95 (1H, br s), 2.62-2.54 (1H, m), 2.33-2.20 (1H, m), 2.11-1.99 (2H, m), 1.80-1.65 (1H, m).

[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

[0150]

[化23]



3b17 3b18 3b19 3b20

[0151] 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 %）

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 %）

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).

[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ＢＯ３６）の合成

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ＢＯ３6[17.2 mg, 0.037 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ３７）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ＢＯ３７[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)

[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ＢＯ３８）の合成

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ＢＯ３８[10.2 mg, 0.021 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ３９）の合成

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ＢＯ３９[9.2 mg, 0.019 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ４０）の合成

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ＢＯ４０[11.4 mg, 0.025 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ４１）の合成

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ＢＯ４１[11.8 mg, 0.026 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ４２）の合成

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ＢＯ４２[14.2 mg, 0.031 mmol]を取得した。

^{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)

[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

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。

^{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).

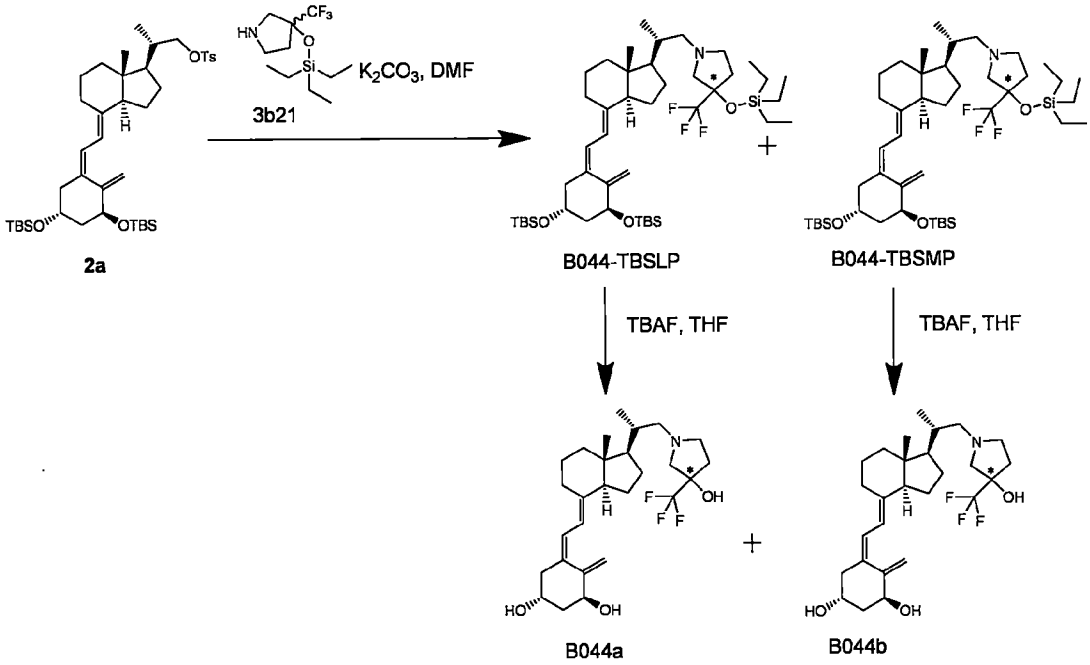
Exact Mass = 451.33 (C27H43F2NO2) Obs. mass = 452.25 (M+H)

[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

[0152]

[化24]



–

[0153] 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℃で一晩攪拌した。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。有機相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。

工程２ａ

化合物Ｂ０４４－ＴＢＳＬＰ[32.2 mg, 0.039 mmol]のＴＨＦ溶液[1 mL]にＴＢＡＦ[1M in THF, 0.5 mL, 0.5 mmol]を加え、５０℃で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素マグネシウムでクエンチし、有機相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。

^{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)

工程２ｂ

化合物ＢＯ４４－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ＢＯ４４ｂ[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)

［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ＢＯ４５ａ、化合物ＢＯ４５ｂ）の合成

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ＢＯ４５ａ[9.3mg, 0.020mmol]、化合物ＢＯ４５ｂ[7.9 mg, 0.017 mmol]を得た。

化合物ＢＯ４５ａ

^{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)

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)

［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

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。

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)

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)

[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

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。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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ＢＯ５０）の合成

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ＢＯ５０[13.0 mg, 0.028 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ５１）の合成

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ＢＯ５１[7.6 mg, 0.017 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ５２）の合成

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ＢＯ５２[6.6 mg, 0.015 mmol]を取得した。

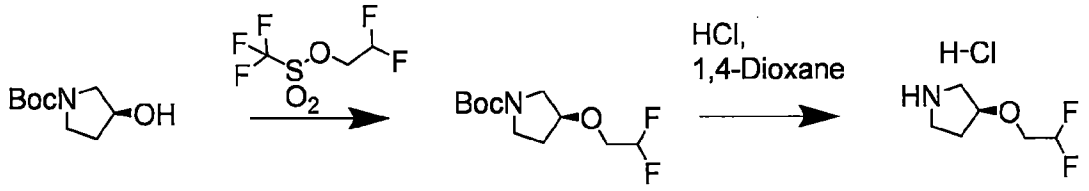
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.43 (1H, t, J = 75.0 Hz), 6.22 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.88-4.81 (1H, m), 4.07-3.95 (2H, m), 3.04-2.81 (5H, m), 2.65-2.55 (3H, m), 2.42 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 2.33-1.97 (7H, m), 1.91-1.27 (12H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.62 (3H, s).

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

[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

[0154] [化25]



3b22 3b23 3b24

[0155] 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、有機相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%）

工程2

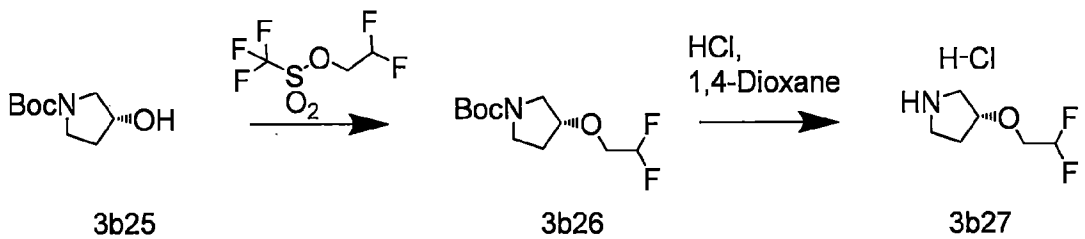
ｔ－ブチル－３－（Ｓ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物３ｂ２３）[1.51 g, 6.01 mmol]に4M塩化水素ジオキサン溶液[15 mL]を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮、乾燥して、３－（Ｓ）－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピロリジン塩酸塩（化合物３ｂ２４）[1.12 g, 5.97 mmol]を得た。（収率=99%）

^{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).

[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

[0156] [化26]



3b25 3b26 3b27

[0157] 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%）

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%）

^{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).

[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ＢＯ５３）の合成

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ＢＯ５３[13.8 mg, 0.029 mmol]を取得した。

^{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)

[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

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。

^{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).

[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

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ＢＯ５５[15.0 mg, 0.031 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ５６）の合成

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ＢＯ５６[13.2 mg, 0.028 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ５７）の合成

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ＢＯ５７[15.1 mg, 0.032 mmol]を取得した。

^{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, dtd, 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).

[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ＢＯ５８）の合成

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ＢＯ５８[10.3 mg, 0.022 mmol]を取得した。

^{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)

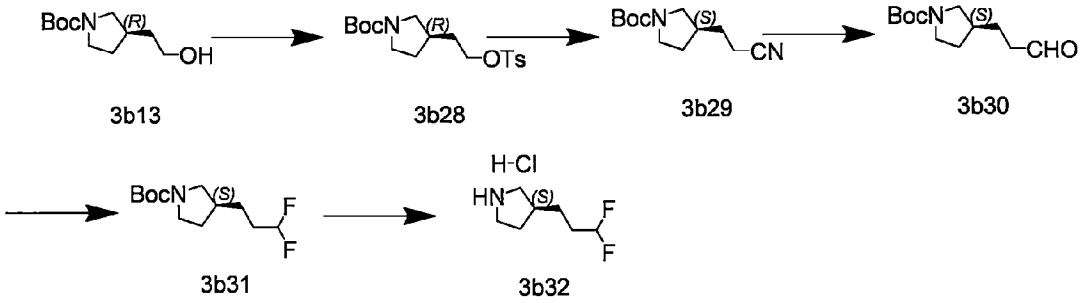
.

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

[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

[0158] [化27]



[0159] 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。有機相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％）

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。有機相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 %）

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、有機相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 %）

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。有機相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%）

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。

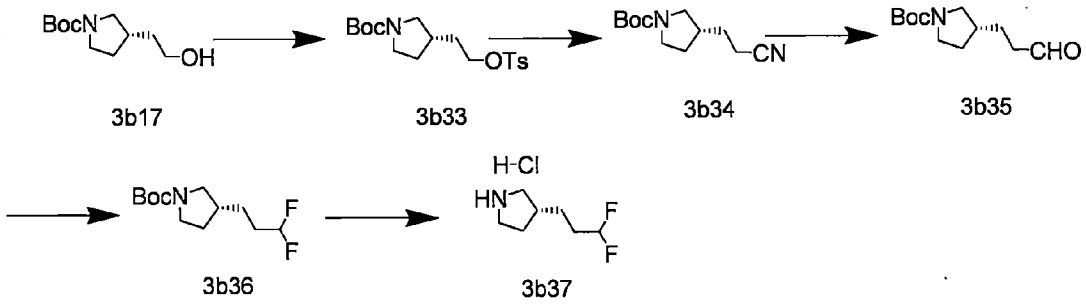
（収率＝１００％）

^{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).

[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

[0160] [化28]



[0161] 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, 5.66 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。有機相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％）

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。有機相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％）

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、有機相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％）

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]を加えて一晩攪拌した。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。有機相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。

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、室温で一晩攪拌した。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％）

^{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).

[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ＢＯ５９）の合成

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ＢＯ５９[12.3 mg, 0.257 m

mol]を得た。

^{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)

[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ＢＯ６０）の合成

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ＢＯ６０[13.4 mg, 0.28 mmol]を得た。

^{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).

[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ＢＯ６１）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ＢＯ６１[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).

[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ＢＯ６２）の合成

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ＢＯ６２[17.7 mg, 0.037 mmol]を得た。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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ＢＯ６５）の合成

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ＢＯ６５[5.7 mg, 0.012 mmol]を得た。

^{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)

[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ＢＯ６６）の合成

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ＢＯ６６[6.1 mg, 0.013 mmol]を得た。

^{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)

[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ＢＯ６７）の合成

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ＢＯ６７[5.7 mg, 0.012 mmol]を得た。

^{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)

[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Ｂ

０６８）の合成

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。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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ＢＯ７Ｏ）の合成

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ＢＯ７Ｏ[6.2 mg, 0.013 mmol]を得た。

^{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)

[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ＢＯ７１）の合成

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ＢＯ７１[10.7mg, 0.025 mmol]を得た。

^{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)

[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ＢＯ７２）の合成

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ＢＯ７２[9.7 mg, 0.023 mmol]を得た。

^{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)

[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ＢＯ７３）の合成

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ＢＯ７３[9.6mg, 0.022 mmol]を得た。

^{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)

[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ＢＯ７４）の合成

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ＢＯ７４[10.3 mg, 0.024 mmol]を得た。

^{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)

[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ＢＯ７５）の合成

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ＢＯ７５[9.5 mg, 0.023 mmol]を得た。

^{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)

[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ＢＯ７６）の合成

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ＢＯ７６[13.3 mg, 0.031 mmol]を得た。

^{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)

[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（ＢＯ７７）の合成

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ＢＯ７７[9.6 mg, 0.021 mmol]を得た。

^{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)

[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ＢＯ７８）の合成

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ＢＯ７８[7.2mg, 0.016 mmol]を得た。

^{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)

[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ＢＯ７９）の合成

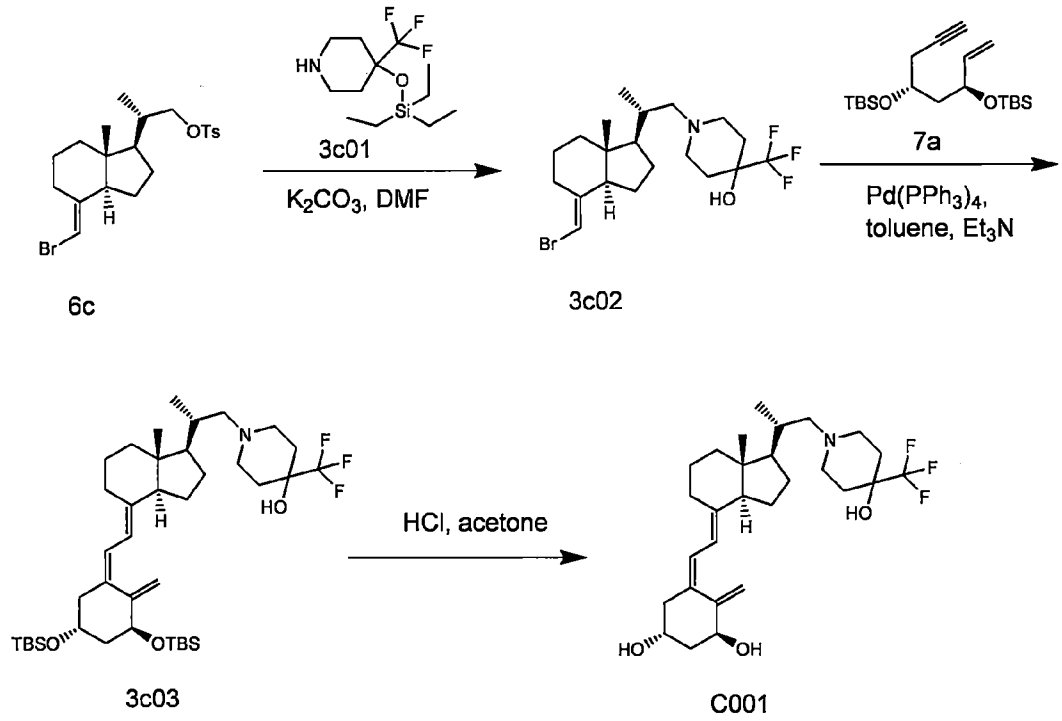
化合物（２ｃ）[100.0 mg, 0.137 mmol]と３－トリフルオロメチルピロリジン塩酸塩 [48.3mg, 0.275 mmol]を用いて、実施例１と同様に反応させることで化合物ＢＯ７９[11.4mg, 0.024 mmol]を得た。

Exact Mass = 467.30 (C27H40F3NO2) Obs. mass = 468.35(M+H)

[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

[0162] [化29]



[0163] 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。有機相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３ｃＯ２）［266.4 mg, 0.608 mmol］を得た。

^{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).

工程２

工程1で合成した化合物３ｃＯ２［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時間加熱攪拌した。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３ｃＯ３を含む粗体［73.9 mg］を得た。

工程３

工程２で得た化合物３ｃＯ３を含む粗体［73.9 mg］をアセトン［1 mL］に溶かし、6N 塩酸［0.2 mL］を加えて室温で８時間攪拌した。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。有機相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ＣＯＯ１［6.3 mg, 0.013 mmol］を得た。

^{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)

[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ＣＯＯ２）の合成

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ＣＯＯ２[7.2 mg, 0.015 mmol]を得た。

^{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)

[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ＣＯＯ３）の合成

実施例９２工程１で得た化合物３ｃＯ２ [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, 0.01

1 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ＣＯＯ３［10.0 mg, 0.019 mmol］を得た。

^{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)

[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ＣＯＯ４）の合成

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ＣＯＯ４[18.7 mg, 0.038 mmol]を得た。

^{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).

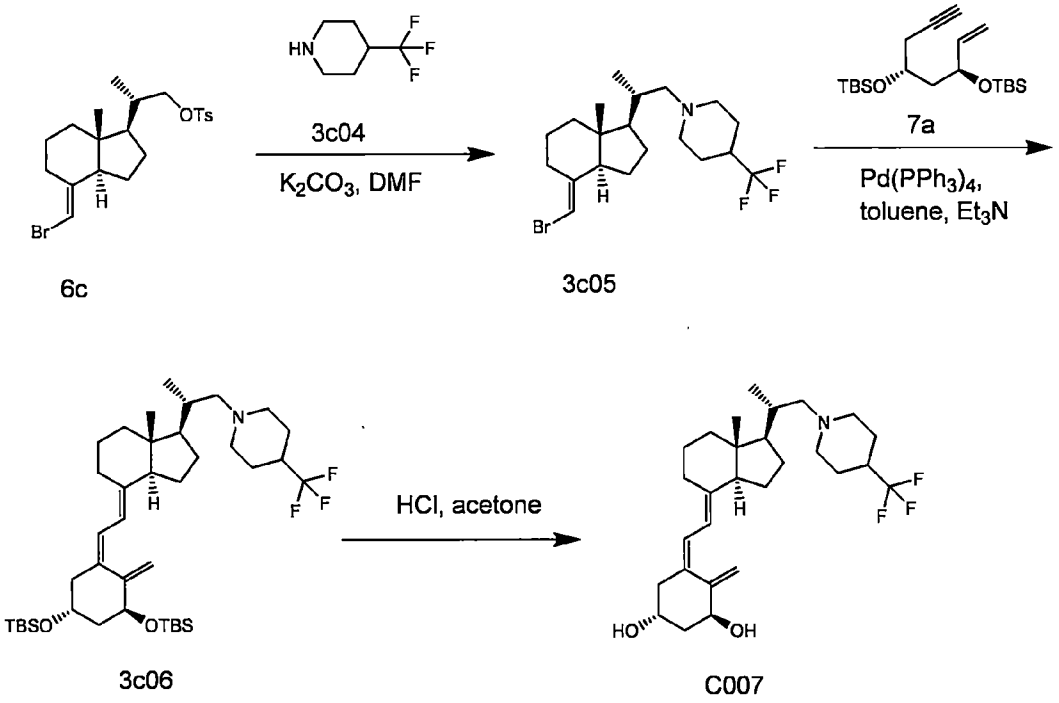
Exact Mass = 497.31 (C28H42F3NO3) Obs. mass = 498.4(M+H)

[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

[0164] [化30]



[0165] 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。

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。

^{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)

[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ＣＯＯ８）の合成

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ＣＯＯ８[9.8mg, 0.021 mmol]を得た。

^{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)

[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ＣＯＯ９）の合成

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ＣＯＯ９[7.6 mg, 0.016 mmol]を得た。

^{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)

[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ＣＯ１０）の合成

実施例９６工程１で得た化合物３ｃＯ５［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ＣＯ１０［12.0 mg, 0.024 mmol］を得た。

^{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).

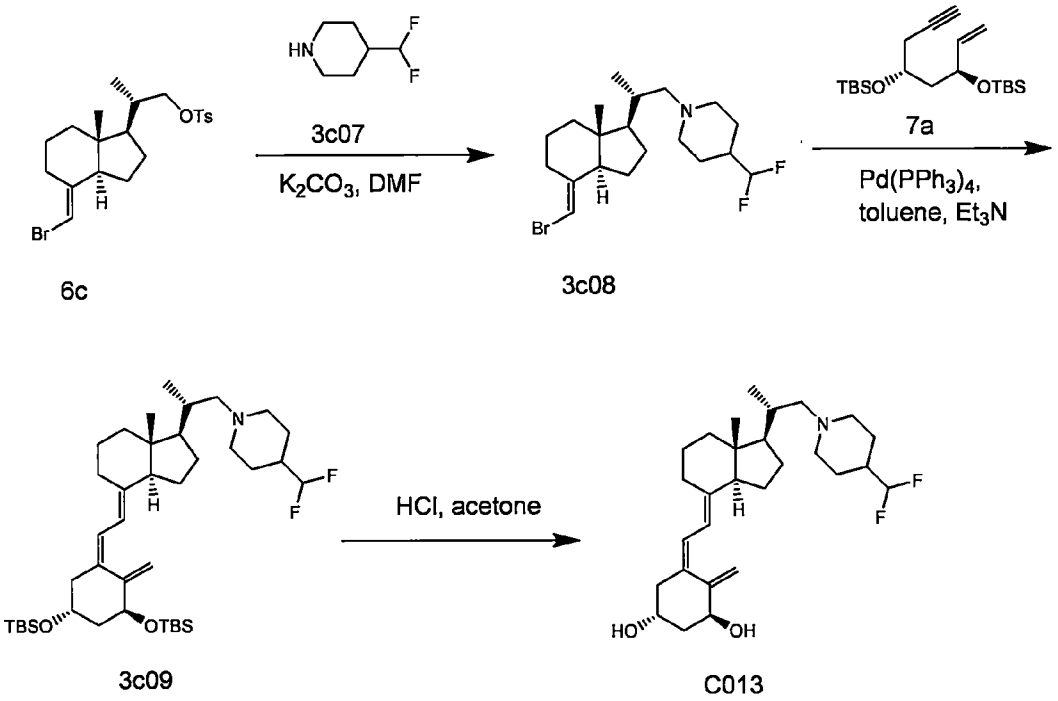
Exact Mass = 495.33 (C29H44F3NO2) Obs. mass = 496.4 (M+H)

[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

[0166] [化31]



[0167] 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。

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。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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ＣＯ２１）の合成

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ＣＯ２１[18.3 mg, 0.038 mmol]を得た。

^{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 (1H, 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)

[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ＣＯ２２）の合成

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ＣＯ２２[13.4 mg, 0.028 mmol]を得た。

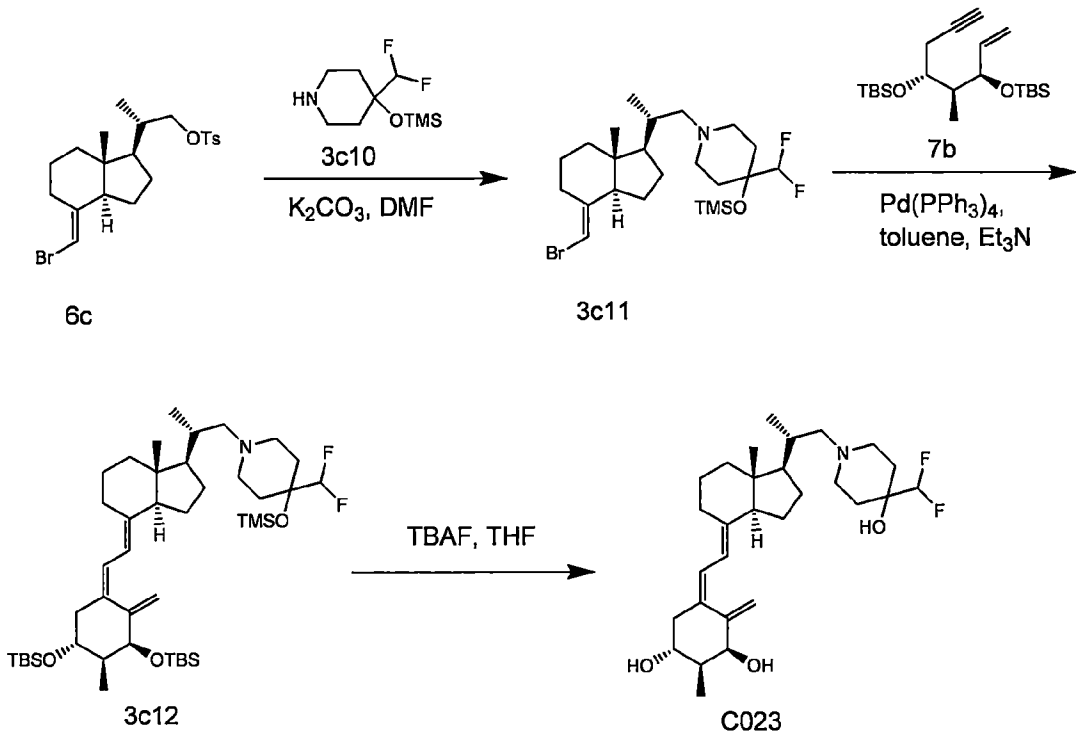
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.63 (1H, t, J = 56.1 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.42-4.35 (2H, m), 3.19-2.25 (11H, m), 2.09-1.96 (5H, m), 1.90-1.28 (13H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.64 (3H, s).

Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.30(M+H)

[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

[0168] [化32]



[0169] 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。

工程２、工程３

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。

^{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)

[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

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。

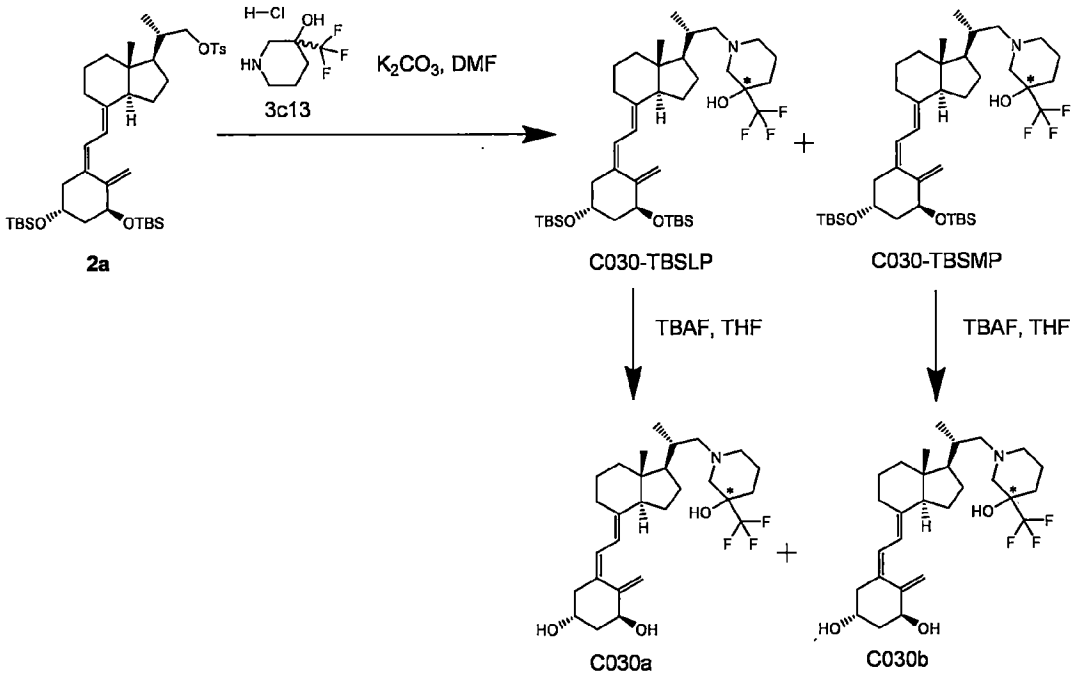
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.35 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 3.50-3.18 (4H, m), 3.10-2.92 (2H, m), 2.89-2.86 (1H, m), 2.77 (1H, t, J = 12.0 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 13.2, 6.8 Hz), 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)

[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

[0170] [化33]



[0171] 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℃で一晩攪拌した。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。有機相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。

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℃で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素マグネシウムでクエンチし、有機相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。

^{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)

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。

^{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 (1H, 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).

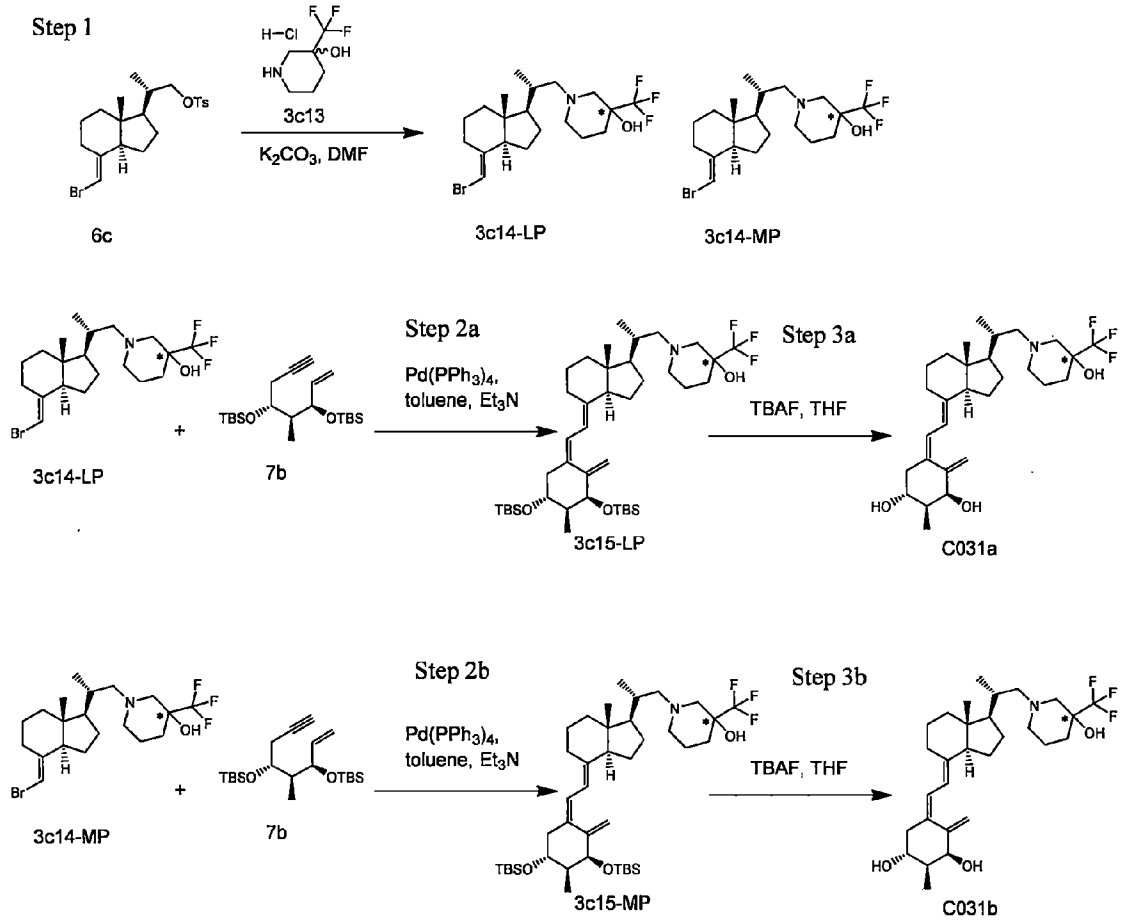
Exact Mass = 497.31 (C28H42F3NO3) Obs. mass = 498.40(M+H)

[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

[0172] [化34]



[0173] 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時間加熱攪拌した。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。有機相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。

[0174]

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時間加熱攪拌した。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。

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℃で一晩加熱攪拌した。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。有機相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。

^{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)

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。

^{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)

[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ＣＯ３２ａ、化合物ＣＯ３２ｂ）の合成

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ＣＯ３２ａ[11.0 mg, 0.0221 mmol]と化合物ＣＯ３２ｂ[14.4 mg, 0.0289 mmol]を得た。

化合物ＣＯ３２ａ

^{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)

化合物ＣＯ３２ｂ

^{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), 2.6

9-2.60 (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)

[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ＣＯ３４ａ、化合物ＣＯ３４ｂ）の合成

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ＣＯ３４ａ[8.2mg, 0.017 mmol]と化合物ＣＯ３４ｂ[3.7 mg, 0.0077 mmol]を得た。

化合物ＣＯ３４ａ

^{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)

化合物ＣＯ３４ｂ

^{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)

[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

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。

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)

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)

[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

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。

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)

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)

[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

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。

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).

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).

[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

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。

^{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)

[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ＣＯ３９）の合成

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ＣＯ３９[10.9mg、0.025 mmol]を得た。

^{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)

[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ＣＯ４０）の合成

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ＣＯ４０[7.3mg, 0.016 mmol]を得た。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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

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。

<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)

化合物Ｃ０４２ｂ

^{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)

[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

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。

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)

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)

[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

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。

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)

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)

[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

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。

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)

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)

[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

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。

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)

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)

[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

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。

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)

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)

[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ＣＯ４８）の合成

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ＣＯ４８[6.0 mg, 0.013 mmol]を得た。

^{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)

[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ＣＯ４９）の合成

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ＣＯ４９[5.3 mg, 0.011 mmol]を得た。

^{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)

[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ＣＯ５０）の合成

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ＣＯ５０[6.0 mg, 0.013 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), 5.74 (1H, td, J = 56.8, 4.9 Hz), 5.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.22 (1

H, 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)

[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ＣＯ５１）の合成

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ＣＯ５１[12.2 mg, 0.026 mmol]を得た。

^{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)

[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ＣＯ５２）の合成

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ＣＯ５２[13.9 mg, 0.029 mmol]を得た。

^{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)

[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ＣＯ５３）の合成

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ＣＯ５３[7.8 mg, 0.016 mmol]を得た。

[0175] ^{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)

[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)

[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

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。

[0176] ^{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)

[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ＣＯ５９）の合成

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ＣＯ５９[32.1 mg, 0.0672 mmol]を得た。

^{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).

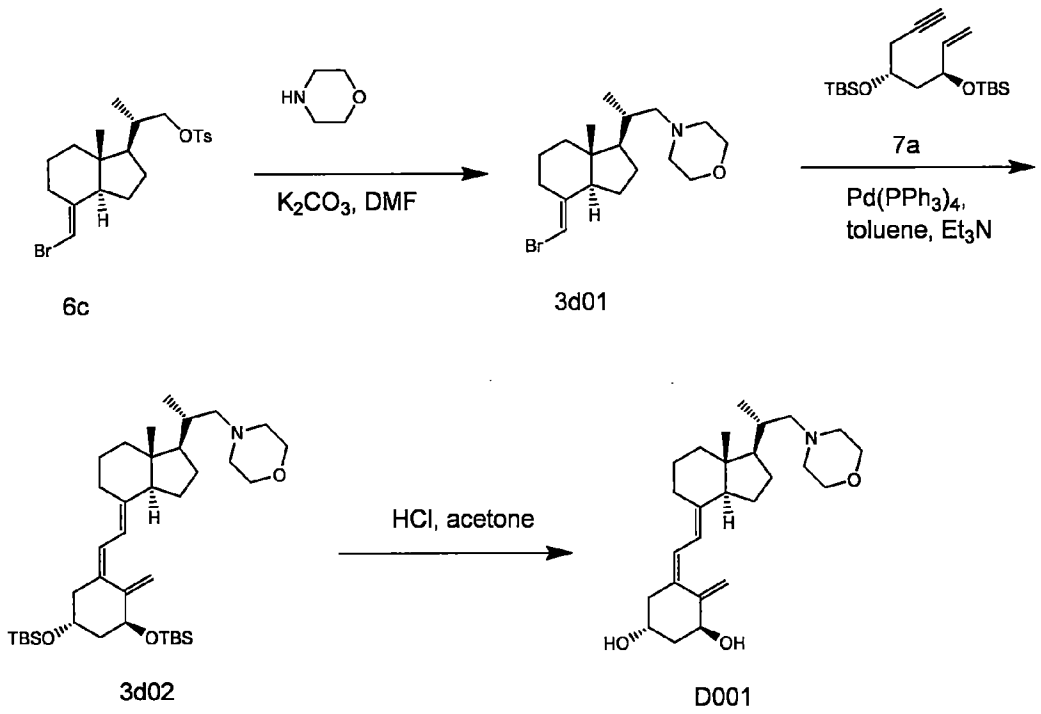
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass =478.45 (M+H)

[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ＤＯＯ１）の合成

[0177]

[化35]



[0178] 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。

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。

^{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)

[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ＤＯＯ２）の合成
実施例１３４工程１で得た化合物３ｄＯ１[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ＤＯＯ２[2.6 mg, 0.006 mmol]を得た。
1H-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)

[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ＤＯＯ４）の合成
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ＤＯＯ４[9.2 mg, 0.023 mmol]を得た。

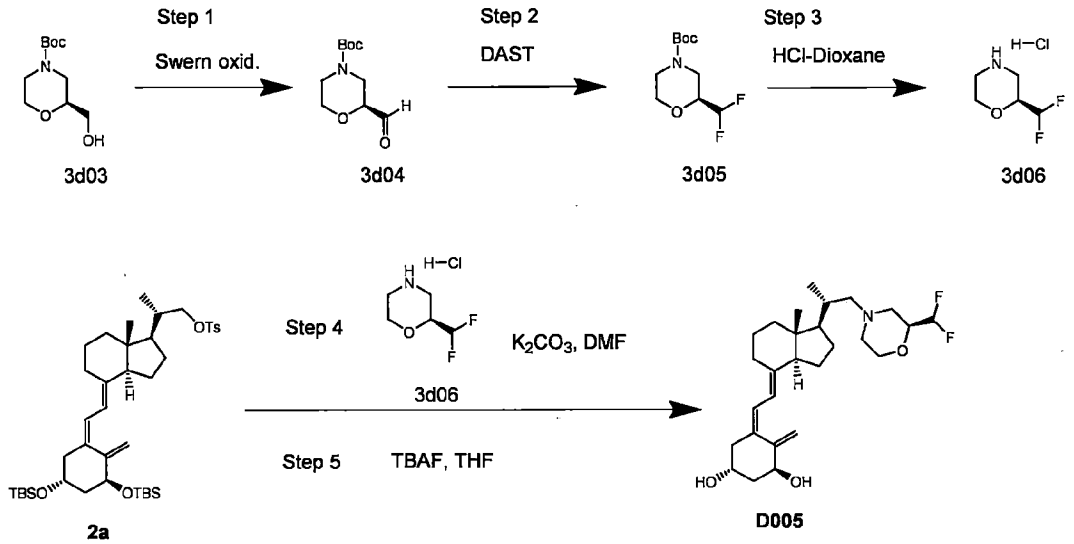
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.12-3.95 (2H, m), 3.72-3.61 (4H, m), 2.83 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.53-2.49 (2H, m), 2.40 (1H, dd, J = 13.7, 3.4 Hz), 2.28-2.13 (5H, m), 2.06-1.21 (17H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.59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

Exact Mass = 403.31 (C25H41NO3) Obs. mass = 404.30 (M+H)

[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

[0179] [化36]



[0180] 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３ｄＯ３）[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分間攪拌した。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分間攪拌した。反応混合物を０℃に昇温し、同じ温度で３０分間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相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３ｄＯ４）[0.72 g, 3.3 mmol]を得た。（収率= 73 %）

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３ｄＯ４）[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]を加えて一晩攪拌した。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。有機相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３ｄＯ５）[0.58 g, 2.4 mmol]を得た。（収率= 53 %）

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３ｄＯ５）[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、一晩攪拌した。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３ｄＯ６）[382.5 mg, 2.20 mmol]を得た。（収率＝90%）

^{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).

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。

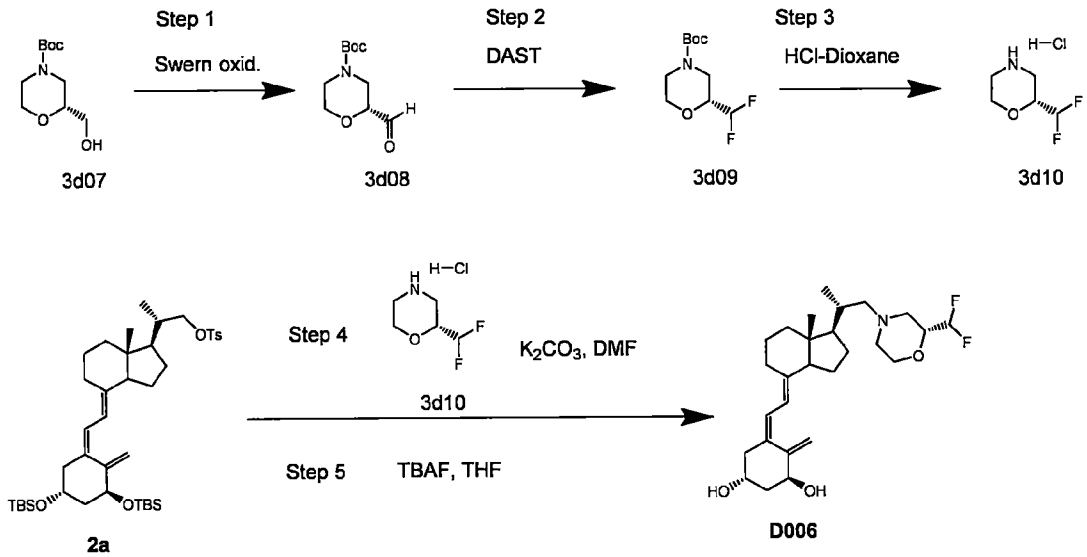
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.77 (1H, td, J = 55.4, 4.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.2, 1.2 Hz), 4.89 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.14-4.09 (1H, m), 3.86 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.70-3.61 (2H, m), 2.89-2.80 (2H, m), 2.57-2.49 (2H, m), 2.31-2.23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

[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

[0181] [化37]



[0182] 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 %）

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 %）

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 %）

^{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).

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。

^{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)

［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ＤＯＯ７）の合成

化合物（２ｃ）[90 mg, 0.123 mmol]、実施例１３７に記載の化合物（３ｄＯ６）[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ＤＯＯ７[17.0 mg, 0.037 mmol]を取得した。

^{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)

［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

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。

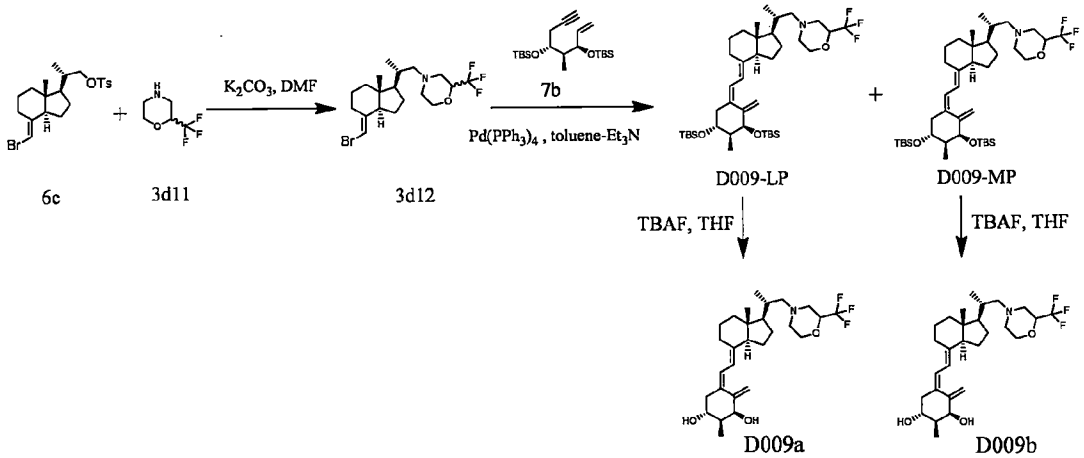
^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 6.14 (2H, d, J = 11.2 Hz), 6.01 (2H, td, J = 55.0, 4.0 Hz), 5.82 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.91 (2H, d, J = 10.0 Hz), 4.89-4.80 (1H, m), 4.28-4.21 (2H, m), 3.84 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.74-3.65 (1H, m), 3.58-3.45 (2H, m), 2.79-2.74 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.62 (1H, d, J = 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)

［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

[0183] [化38]



[0184] 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℃で一晩攪拌した。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。有機相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。

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時間加熱攪拌した。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。

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)

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。有機相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。

^{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)

工程３ｂ

工程２で得たとＤＯＯ９－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ＤＯＯ９ｂ［9.1 mg, 0.018 mmol］を得た。

^{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)

[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ＤＯ１０）の合成

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（ＤＯ１０）[11.6 mg, 0.027 mmol]を取得した。

^{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)

［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ＤＯ１１）の合成

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（ＤＯ１１）[11.3 mg, 0.0256 mmol]を取得した。

^{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)

［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ＤＯ１２）の合成

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（ＤＯ１２）[9.9 mg, 21 mmol]を取得した。

^{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)

［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ＤＯ１３）の合成

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（ＤＯ１３）[17.6 mg, 0.040 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ１４）の合成

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（ＤＯ１４）[10.8 mg, 0.024 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ１５）の合成

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（ＤＯ１５）[2.0 mg, 0.0047 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ１６）の合成

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（ＤＯ１６）[5.0 mg, 0.011 mmol]を取得した。

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

[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ＤＯ１７）の合成

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（ＤＯ１７）[8.2 mg, 0.018 mmol]を取得した。

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

[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ＤＯ１８）の合成

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（ＤＯ１８）[5.3 mg, 0.012 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ１９）の合成

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（ＤＯ１９）[11.2 mg, 0.0261 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ２０）の合成

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（ＤＯ２Ｏ）[4.3 mg, 0.010 mmol]を取得した。

Exact Mass = 431.34 (C27H45NO3) Obs. mass = 432.25 (M+H)

[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ＤＯ２１）の合成

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（ＤＯ２１）[5.4 mg, 0.013 mmol]を取得した。

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

[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ＥＯＯ１）の合成

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（ＥＯＯ１）[14.3 mg, 0.029 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＥＯＯ３）の合成

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（ＥＯＯ３）[9.4 mg, 0.019 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＥＯ０５ａ，ＥＯＯ５ｂ）の合成

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（ＥＯＯ５ａ）[11.3 mg, 0.0234 mmol]と化合物（ＥＯＯ５ｂ）[9.7 mg, 0.020 mmol]を取得した。

<u>化合物ＥＯＯ５ａ</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), 4.15-4.0

9 (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)

化合物ＥＯＯ５ｂ

^{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)

[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ＥＯＯ６ａ，ＥＯＯ６ｂ）の合成

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（ＥＯＯ６ａ）[7.0 mg, 0.015 mmol]と化合物（ＥＯＯ６ｂ）[7.0 mg, 0.015 mmol]を取得した。

化合物ＥＯＯ６ａ

^{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)

化合物ＥＯＯ６ｂ

^{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)

[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ＥＯＯ７ａ、ＥＯＯ７ｂ）の合成

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（ＥＯＯ７ａ）[20.9 mg, 0.042 mmol] と化合物（ＥＯＯ７ｂ）[27.4 mg, 0.055 mmol]を取得した。

化合物ＥＯＯ７ａ：

^{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).

化合物ＥＯＯ７ｂ：

^{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).

[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ＥＯＯ９）の合成

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（ＥＯＯ９）[20.6 mg, 0.041 mmol]を取得した。

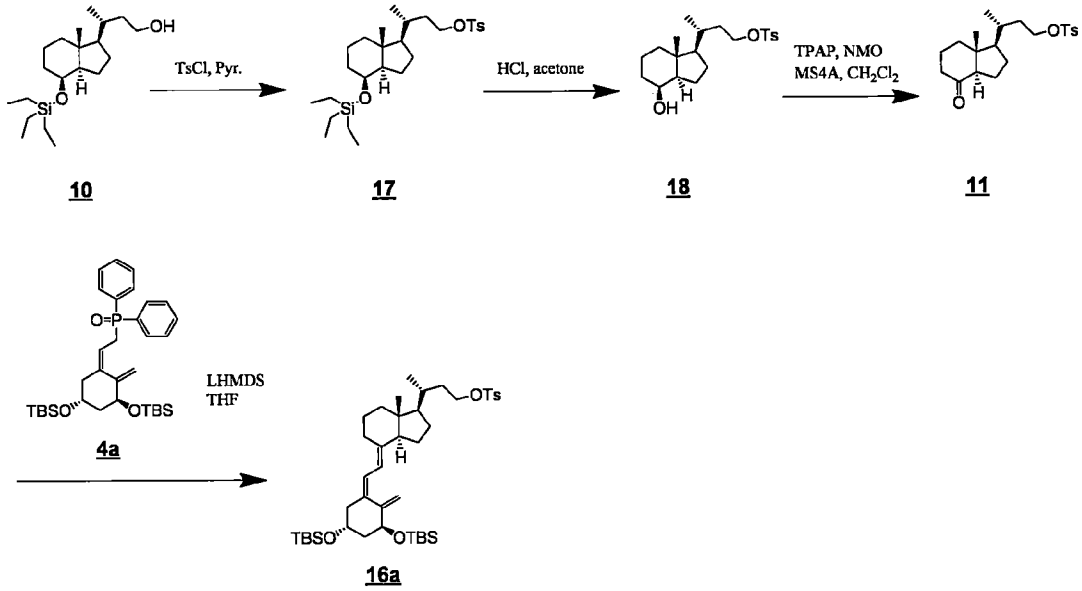
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.0 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.09 (1H, m), 3.28-3.23 (3H, m), 3.02 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.65-2.55 (2H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 2.39-2.30 (3H, m),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

[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

[0185]

[化39]



[0186] 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。有機相を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。有機相は、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。

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。有機相は、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％）

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時間攪拌した。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時間攪拌した。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。有機相は、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%）

^{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).

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分間攪拌した。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時間攪拌した。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。有機相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 %）

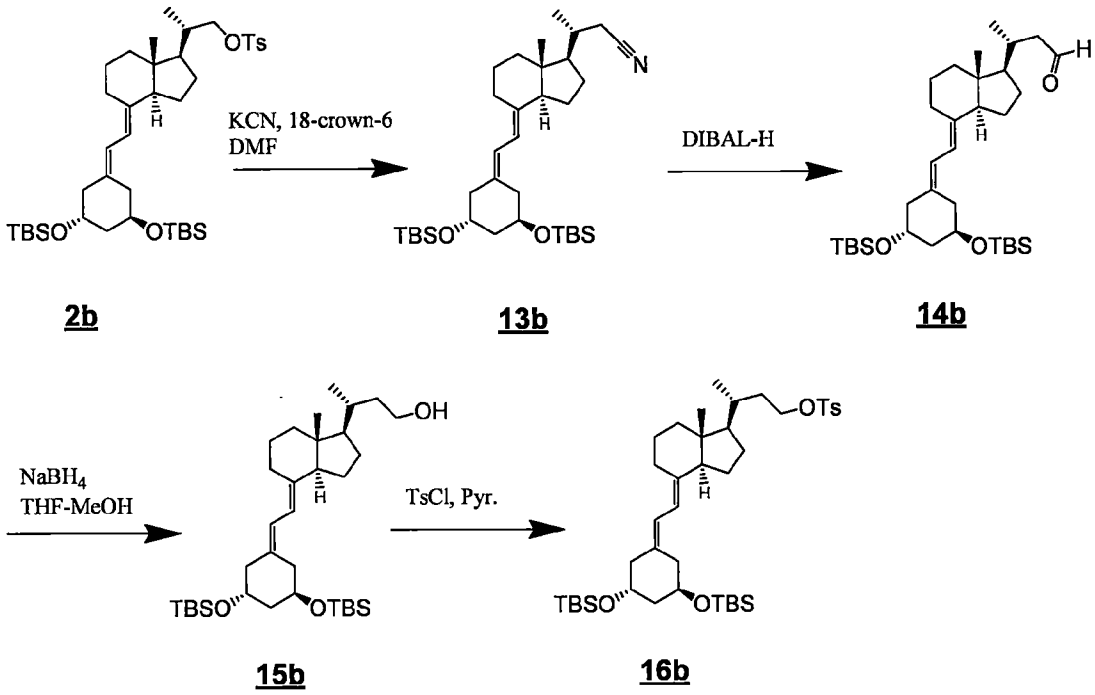
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.80 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.2 Hz),

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).

[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

[0187] [化40]



[0188] 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時間加熱攪拌した。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。有機相を飽和食塩水で洗浄した。有機相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%）

^{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).

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。有機相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%）

^{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).

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時間攪拌した。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。有機相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 %）

^{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)

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時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相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 %）

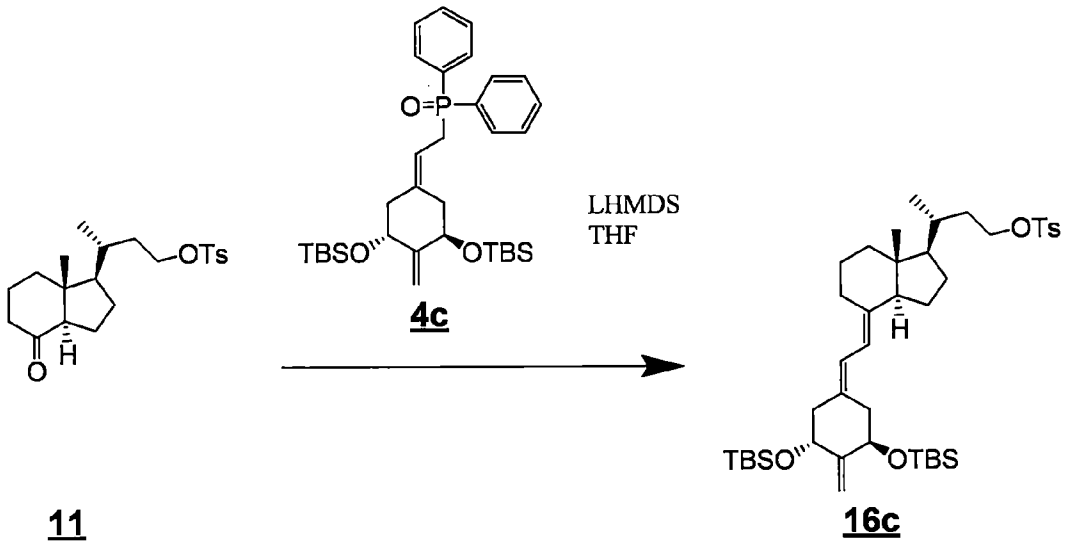
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.80 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.16 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.80 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.17-4.01 (4H, m), 2.85-2.70 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.41-2.23 (2H, m), 1.98-1.60 (8H, m), 1.51-1.18 (10H, m), 0.87-0.85 (27H, m), 0.50 (3H, s), 0.05 (6H, s), 0.05 (6H, s).

[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

[0189] [化41]



[0190] 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, 3.28 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、有機相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%）

^{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).

［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ＡＯ２２）の合成

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（ＡＯ２２）[14.7 mg, 0.0336 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＡＯ２３）の合成

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。

^{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)

［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

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。

^{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)

［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)

[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

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。

^{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).

[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

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)

[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

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)

[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

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。

^{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)

[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ＡＯ３０）の合成
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ＡＯ３０[10.9 mg, 0.234 mmol]を取得した。
^{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)

[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ＡＯ３１）の合成
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ＡＯ３１[9.4 mg, 00.021 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＡＯ３２）の合成

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ＡＯ３２[15.5 mg, 0.0343 mmol]を取得した。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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

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)

[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)

[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ＢＯ８０）の合成

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ＢＯ８０[12.5 mg, 0.0277 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ８１）の合成

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ＢＯ８１[12.4 mg, 0.0275 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ８２）の合成

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ＢＯ８２[8.4 mg, 0.018 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ８３）の合成

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ＢＯ８３[9.3 mg, 0.020 mmol]を取得した。

^{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)

[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。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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ＢＯ９０）の合成

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ＢＯ９０[8.2 mg, 0.017 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ９１）の合成

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。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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ＢＯ９３）の合成

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ＢＯ９３[10.7 mg, 0.0224 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＢＯ９４）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ＢＯ９４[13.1 mg, 0. 0266 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ２２）の合成

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℃で一晩加熱化攪拌した。 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。有機相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ＤＯ２２[17.6 mg, 0.041 mmol]を取得した。

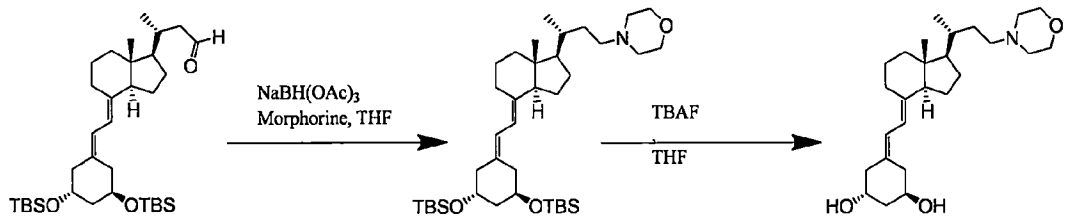
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, t, J = 1.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.1-4.08 (1H, m), 3.75 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.76-2.66 (6H, m), 2.60 (1H, td, J = 11.7 4.9 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.7 3.4 Hz), 2.25 (1H, dd, 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)

[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ＤＯ２３）の合成

[0191]

[化42]



[0192] 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。有機相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。

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。有機相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。

^{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)

[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ＤＯ２４）の合成

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ＤＯ２４[22.2 mg, 0.052 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ２５）の合成

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ＤＯ２５[13.8 mg, 0.031 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ２６）の合成

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ＤＯ２６[12.0 mg, 0.026 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ２７)の合成

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ＤＯ２７[18.0 mg, 0.037 mmol]を取得した。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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

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[1

3.6 mg, 0.030mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ３０）の合成

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ＤＯ３０[11.2 mg, 0.0252 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ３１)の合成

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ＤＯ３１[14.9 mg, 0.0336 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ３２）の合成

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ＤＯ３２[12.3 mg, 0.027.7 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ３３)の合成

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３ｄＯ６）[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ＤＯ３３[11.4 mg, 0.0238 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ３４）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３ｄＯ６）[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ＤＯ３４[7.5 mg, 0.016 mmol]を取得した。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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

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Ｄ

０３８[14.2 mg, 0.031 mmol]を取得した。

Exact Mass = 457.36 (C29H47NO3) Obs. mass = 458.30 (M+H)

[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

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)

[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

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。

^{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)

[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ＤＯ４１）の合成

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ＤＯ４１[30.0 mg, 0.070 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ４２)の合成

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ＤＯ４２[30.0 mg, 0.070 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), 4.04-3.96 (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)

[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ＤＯ４３）の合成

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ＤＯ４３[40.9 mg, 0.095 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ４５）の合成

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ＤＯ４５[5.6 mg, 0.013 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ４６）の合成

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ＤＯ４６[5.5 mg, 0.012 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＤＯ４７）の合成

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ＤＯ４７[6.7 mg, 0.015 mmol]を取得した。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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

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Ｄ０

４９[9.3 mg, 0.021 mmol]を取得した。

^{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)

[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ＥＯＯ２）の合成

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ＥＯＯ２[11.2 mg, 0.022 mmol]を取得した。

^{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).

[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ＥＯＯ４）の合成

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ＥＯＯ４[16.0 mg, 0.0316 mmol]を取得した。

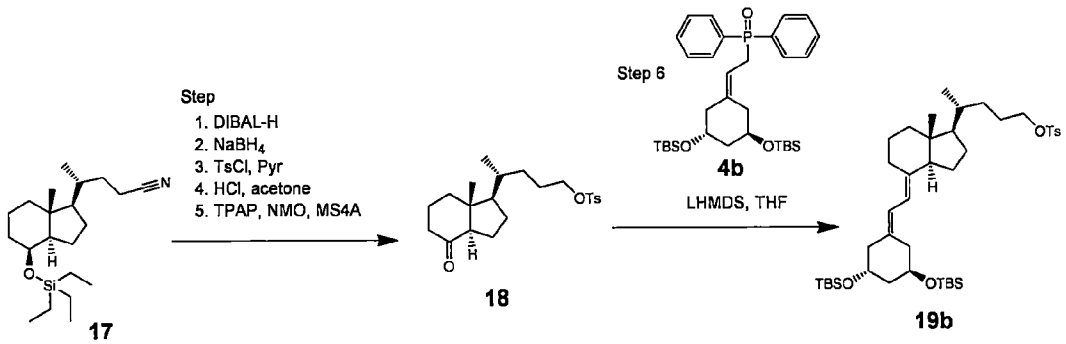
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.43-4.35 (2H, m), 3.22 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.89-2.82 (4H, m), 2.83 (3H, s), 2.67 (1H, dd, J = 13.3, 4.1 Hz), 2.61-2.36 (7H, m), 2.31-2.25 (2H, m), 2.09-2.00 (2H, m), 1.98-1.90 (1H, m), 1.68-1.48 (7H, 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)

[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

[0193] [化43]



[0194] 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。有機相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。

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。有機相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。

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時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチル抽出した。有機相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。

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。有機相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。

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時間攪拌した。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時間攪拌した。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。有機相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).

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分間攪拌した。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時間攪拌した。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。有機相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。

^{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).

[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

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。

^{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)

[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ＢＯ１６）の合成

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ＢＯ１６[12.0 mg, 0.0277 mmol]を得た。

Exact Mass = 433.34 (C27H44FNO2) Obs. mass = 434.30 (M+H)

[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ＢＯ１７）の合成

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ＢＯ１７[14.0 mg, 0.0323 mmol]を得た。

Exact Mass = 433.34 (C27H44FNO2) Obs. mass = 434.30 (M+H)

[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ＢＯ８４）の合成

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ＢＯ８４[5.0 mg, 0.011 mmol]を得た。

^{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)

［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

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。

^{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)

［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ＤＯ４４）の合成

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ＤＯ４４[15.1 mg, 0.0350 mmol]を得た。

^{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,

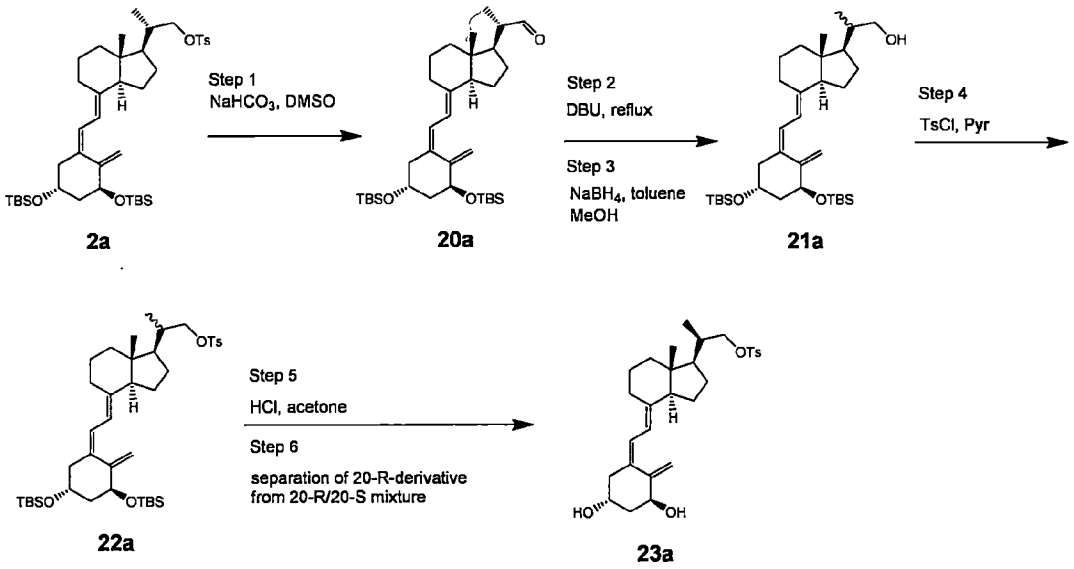
s).

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

［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

[0195] [化44]



[0196] 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。有機相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。

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。有機相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。

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。有機相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。

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。有機相は、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。

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。有機相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。

^{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).

［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ＢＯＯ９）の合成

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ＢＯＯ９［16.0 mg, 0.040 mmol］を得た。

Exact Mass = 399.31 (C26H41NO2) Obs. mass = 400.25 (M+H)

［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ＢＯ１０）の合成

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。有機相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ＢＯ１０［14.6 mg, 0.0353 mmol］を得た。

^{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).

［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ＢＯ１１）の合成

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ＢＯ１１［13.0 mg, 0.0314 mmol］を得た。

^{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).

［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ＢＯ１８）の合成

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ＢＯ１８［10.6 mg, 0.0254 mmol］を得た。

^{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)

［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ＢＯ１９）の合成

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ＢＯ１９［9.7 mg, 0.023 mmol］を得た。

^{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)

［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ＢＯ９５）の合成

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ＢＯ９５［14.5 mg, 0.0323 mmol］を得た。

^{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)

［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ＢＯ９６）の合成

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。

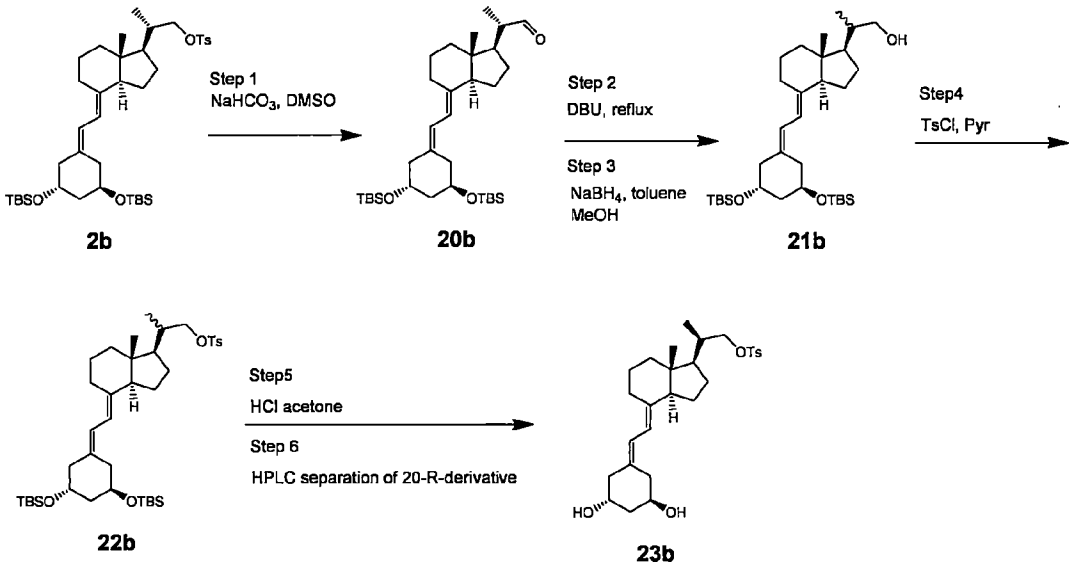
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.76 (1H, td, J = 57.2, 5.9 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.3, 1.4 Hz), 4.89 (1H, d, J = 1.4 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 12.1, 3.4 Hz), 2.71 (1H, t, J = 8.7 Hz), 2.60-2.23 (8H, m), 2.03-1.27 (16H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.59 (3H, s).

Exact Mass = 449.31 (C27H41F2NO2) Obs. mass = 450.20 (M+H)

［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

[0197] [化45]



[0198] 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。

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。

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。

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。

1H-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).

［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

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。

1H-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)

［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

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。

^{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)

［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

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。

^{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)

［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

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。

^{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)

［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

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。

^{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)

［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

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。

^{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)

［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

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。

^{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

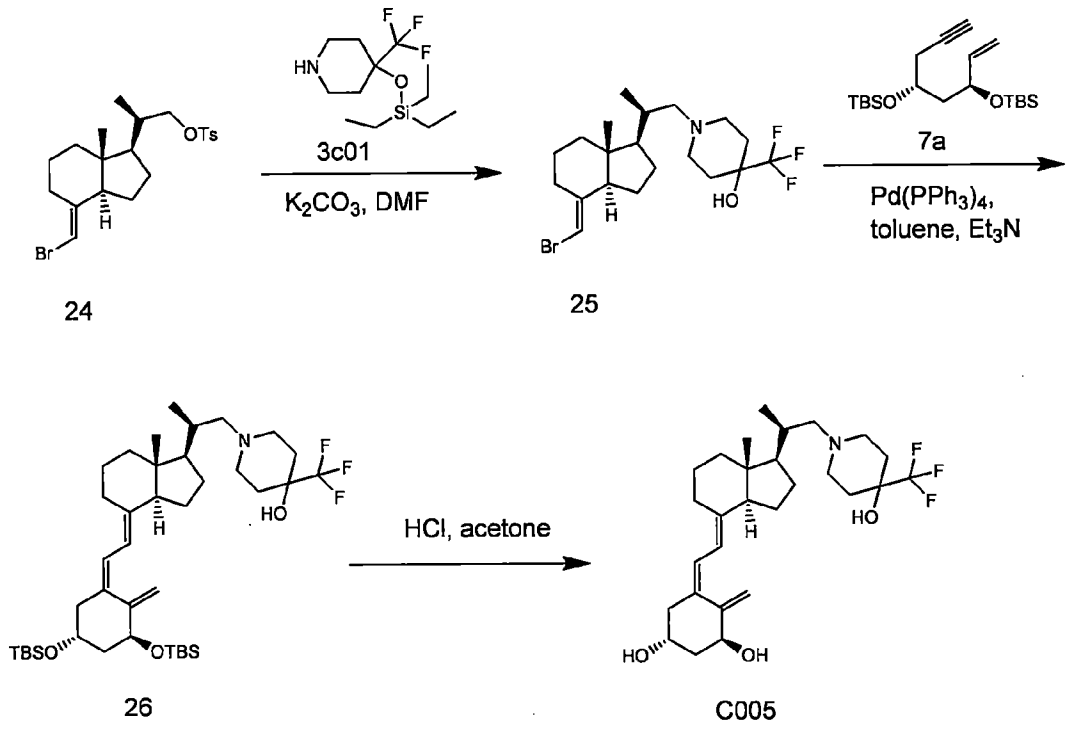
(3H, d, J = 6.4 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 451.33 (C27H43F2NO2) Obs. mass = 452.25 (M+H)

［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

[0199] [化46]



[0200] 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。

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 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ＣＯＯ５［13.6 mg, 0.0273 mmol］を得た。

1H-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)

［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ＣＯＯ６）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ＣＯＯ６［15.8 mg, 0.0309 mmol］を得た。

^{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),

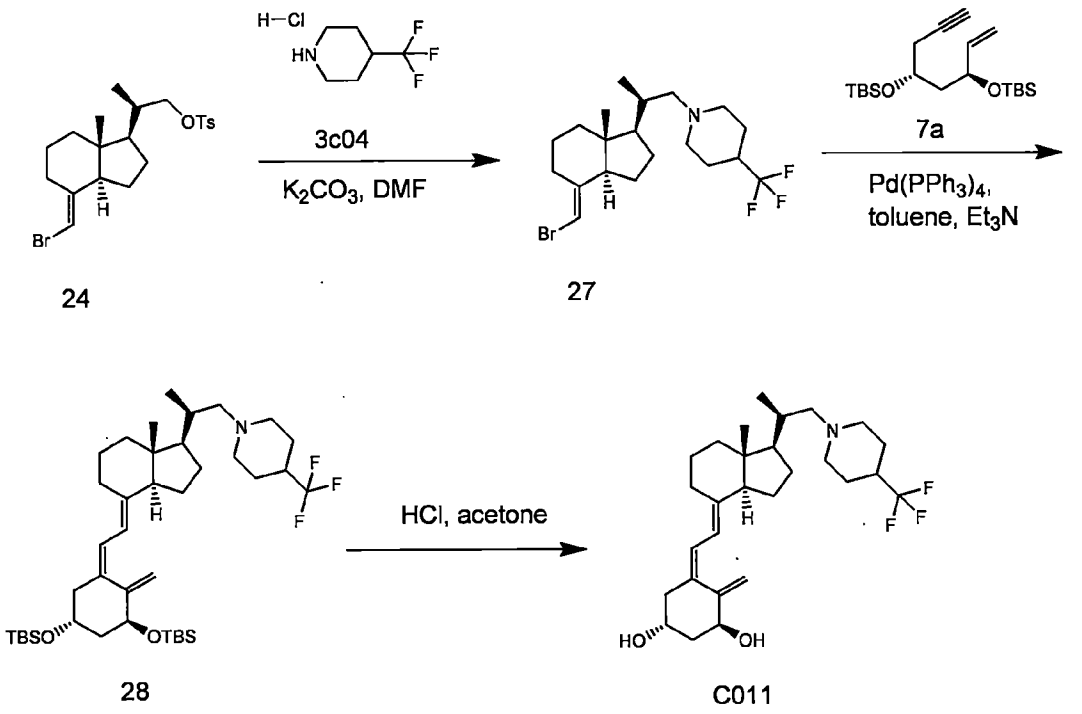
0.98 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 511.33 (C29H44F3NO3) Obs. mass = 512.4 (M+H)

［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

[0201] [化47]



[0202] 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。

^{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), 0.9

0 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.57 (3H, s).

Exact Mass = 421.16 (C20H31BrF3N) Obs. mass = 422.20(M+H)

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ＣＯ１１［15.9 mg, 0.033 mmol］を得た。

^{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)

［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ＣＯ１２）の合成

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ＣＯ１２［15.8 mg, 0.0319 mmol］を得た。

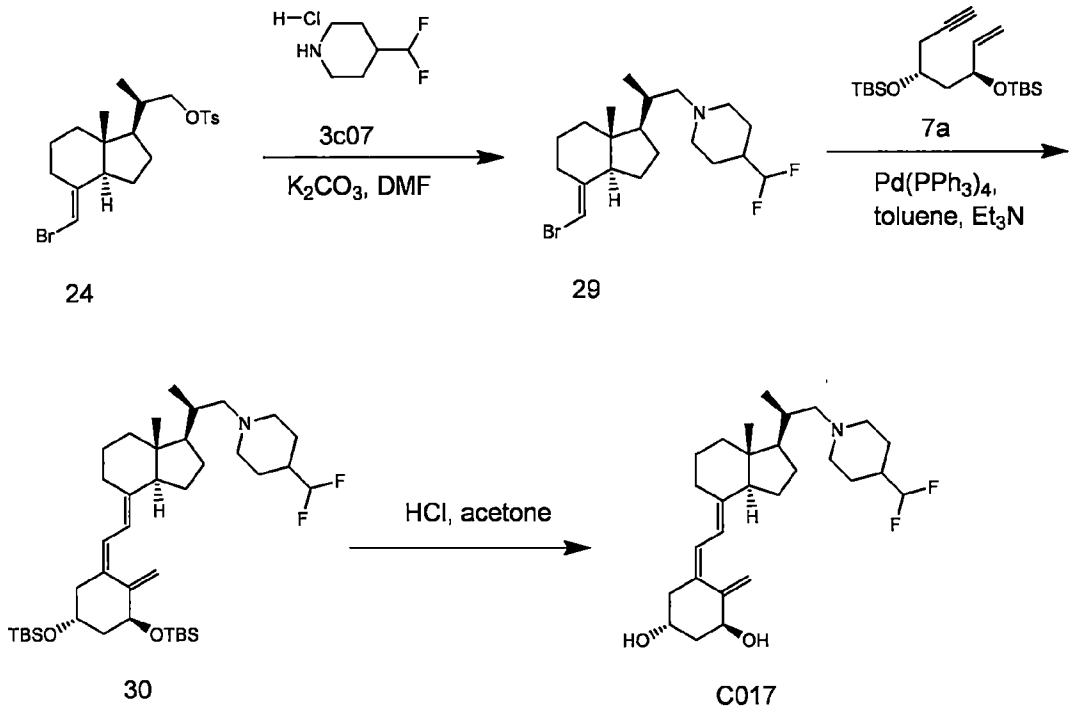
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.11 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.23 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.23 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.73 (1H, td, J = 8.1, 4.4 Hz), 3.34 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.19 (1H, d, J = 11.7 Hz

), 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)

［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

[0203] [化48]



[0204] 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。有機相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。

^{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).

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ＣＯ１７［13.5 mg, 0.029 mmol］を得た。

^{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).

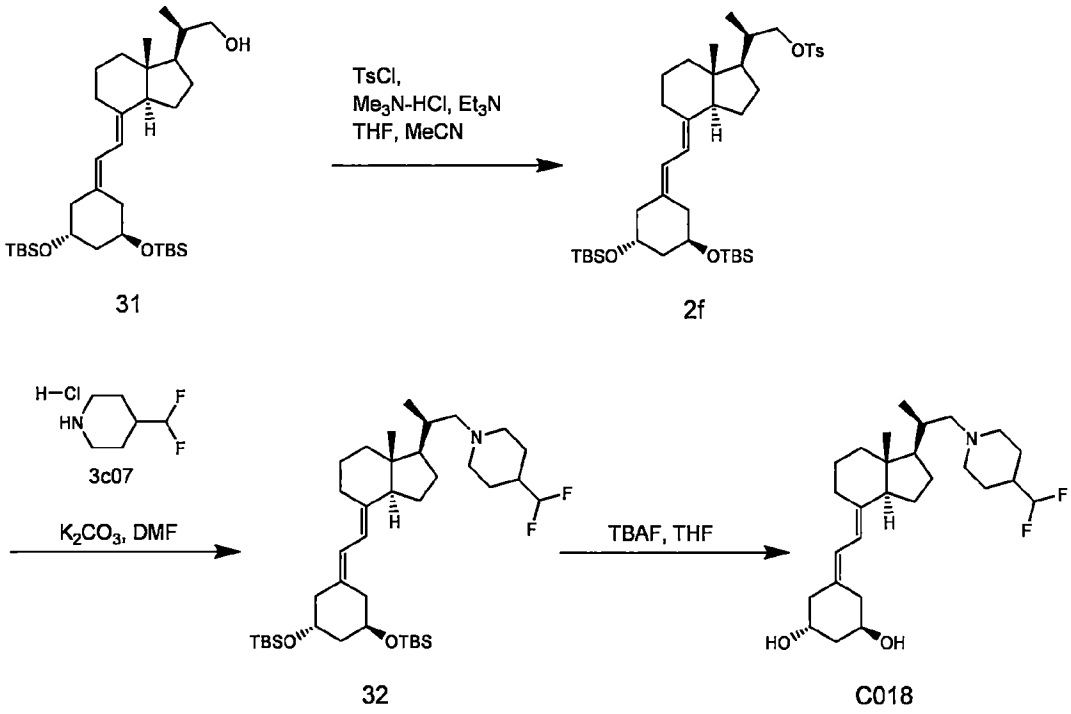
Exact Mass = 463.33 (C28H43F2NO2) Obs. mass = 464.3 (M+H)

［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ＣＯ１８）の合成

[0205]

[化49]



[0206] 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時間攪拌した。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。有機相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。

^{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).

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。有機相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)

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℃で一晩攪拌した。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。有機相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ＣＯ１８［6.3 mg, 0.014 mmol］を得た。

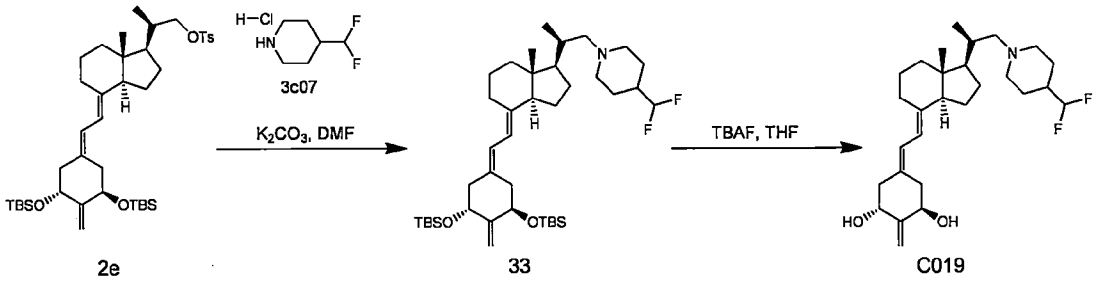
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.75 (1H, td, J = 56.5, 4.0 Hz), 4.05-3.96 (2H, m), 3.41 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.26 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 12.4, 4.1 Hz), 2.85-1.97 (11H, m), 1.92-1.30 (16H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.62 (3H, d, J = 4.4 Hz).

Exact Mass = 451.33 (C27H43F2NO2) Obs. mass = 452.40 (M+H)

［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

[0207] [化50]



[0208] 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。有機相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)

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℃で一晩攪拌した。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。有機相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。

^{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)

［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

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。

^{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).

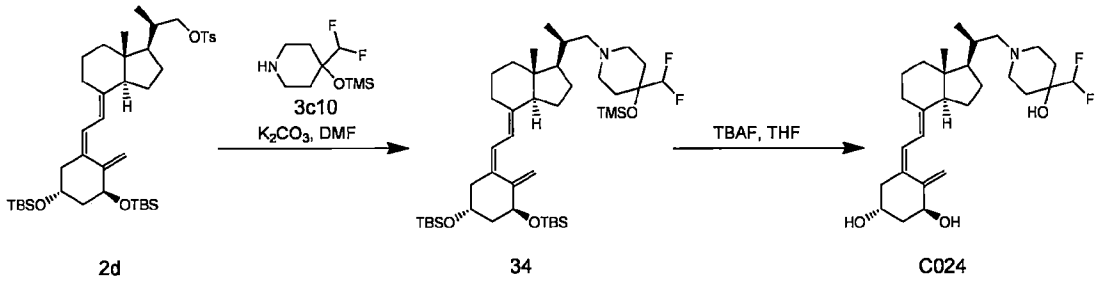
Exact Mass = 477.34 (C29H45F2NO2) Obs. mass = 478.40 (M+H)

[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

[0209] [化51]



[0210] 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。

^{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)

［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。

^{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)

［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).

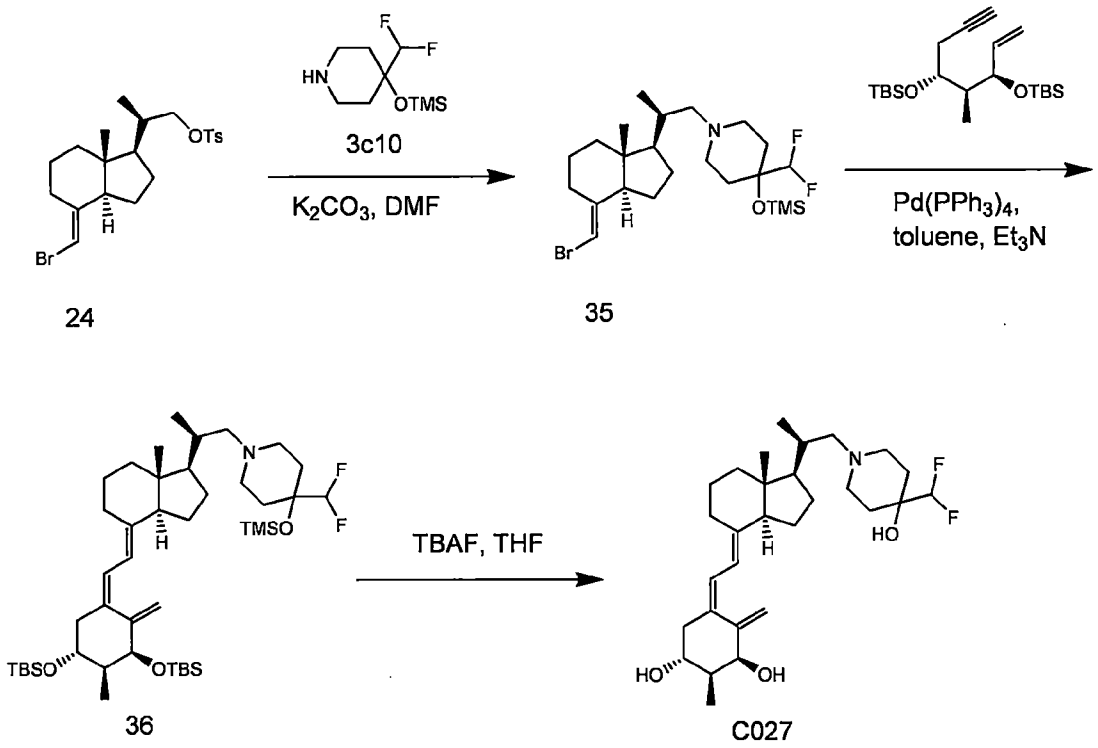
Exact Mass = 479.32 (C28H43F2NO3) Obs. mass = 480.40 (M+H)

［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

[0211] [化52]



[0212] 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。有機相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。

^{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).

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時間攪拌した。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。有機相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。

^{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)

［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

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)

［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

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。

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)

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)

［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ＣＯ５６）の合成

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ＣＯ５６［8.2 mg, 0.017 mmol］を得た。

^{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 (1H, 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)

［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ＣＯ５７）の合成

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ＣＯ５７［6.7 mg, 0.014 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), 5.05 (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)

［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

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。

^{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)

［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

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。

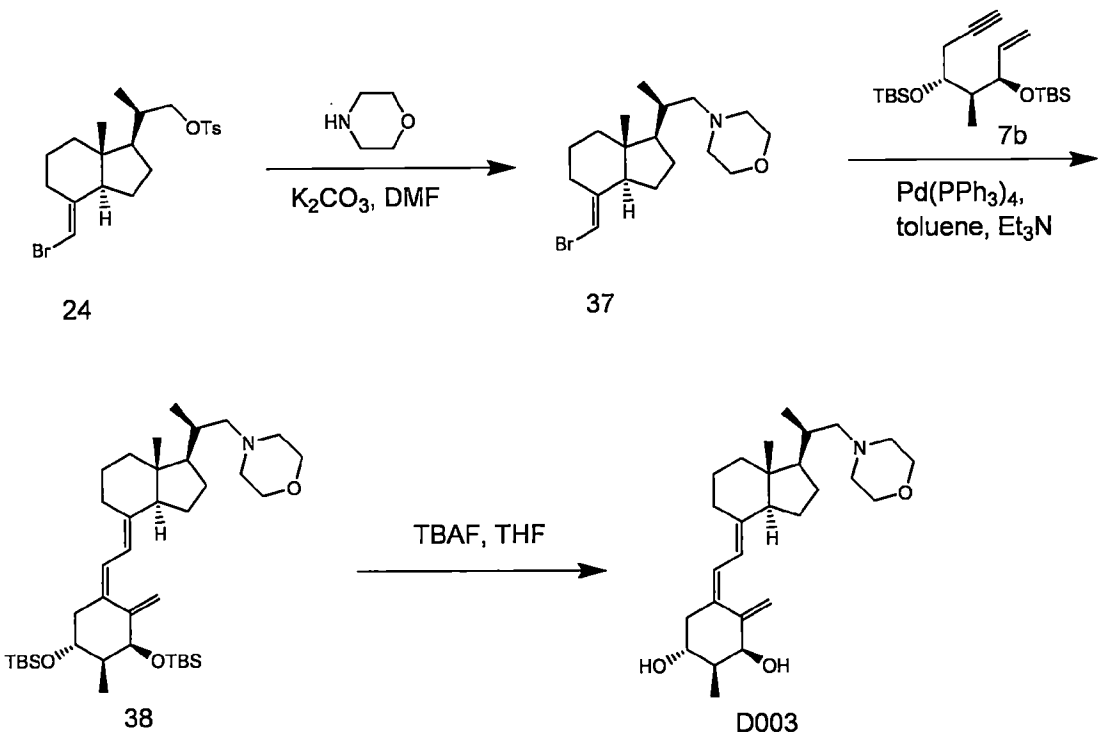
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.16 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 12.2, 4.4 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.51-2.02 (8H, m), 1.93-1.28 (14H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).

Exact Mass = 481.32 (C28H42F3NO2) Obs. mass = 482.40(M+H)

［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

[0213] [化53]



[0214] 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。有機相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。

^{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).

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ＤＯＯ３[14.1 mg, 0.033 mmol]を得た。

^{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).

［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ＥＯＯ８ａ、化合物ＥＯＯ８ｂ）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ＥＯＯ８ａ[3.3 mg, 0.007 mmol]と化合物（ＥＯＯ８ｂ）[7.0 mg, 0.015 mmol]を取得した。

化合物ＥＯＯ８ａ

^{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)

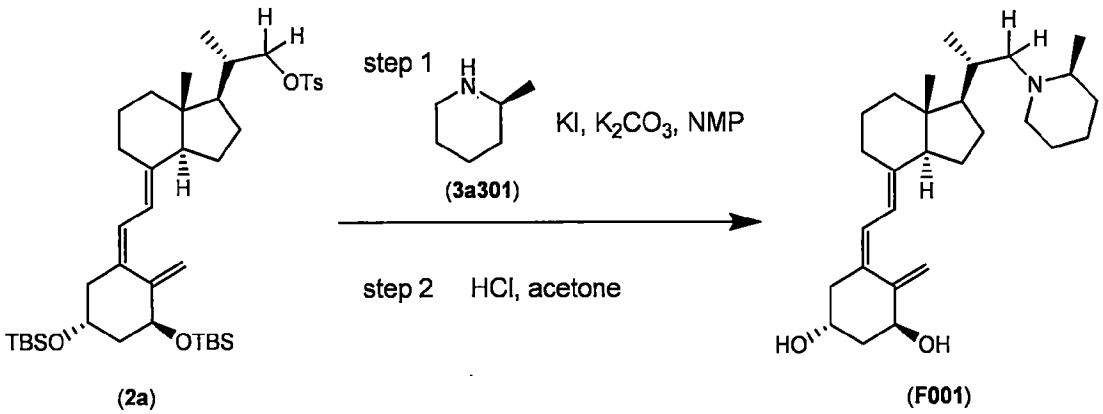
化合物Ｅ００８ｂ

Exact Mass = 482.31 (C27H41F3N2O2) Obs. mass = 483.4(M+H)

［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

[0215] [化54]



[0216] 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℃で一晩加熱攪拌した。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。有機相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。

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時間攪拌した。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。有機相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ＦＯＯ１［5.4 mg, 0.013 mmol］を得た。

^{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)

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。

[0217]

［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ＦＯＯ２）の合成

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ＦＯＯ２［19.2 mg, 0.0449 mmol］を取得した。

^{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)

［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ＦＯＯ３）の合成

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ＦＯＯ３［8.2 mg, 0.019 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＦＯＯ４）の合成

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ＦＯＯ４［6.2 mg, 0.014 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＦＯＯ５）の合成

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ＦＯＯ５ [9.6 mg, 0.022 mmol] を取得した。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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ＦＯＯ７）の合成

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ＦＯＯ７ [6.1 mg, 0.014 mmol] を取得した。

^{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)

[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ＦＯＯ８）の合成

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ＦＯＯ８ [2.5 mg, 0.0055 mmol] を取得した。

^{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)

[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ＦＯＯ９）の合成

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ＦＯＯ９ [8.9 mg, 0.019 mmol] を取得した。

LC-MS：Exact Mass = 457.36 (C29H47NO3) Obs. mass = 458.25 (M+H)

[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ＦＯ１０）の合成

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ＦＯ１０ [8.2 mg, 0.018 mmol] を取得した。

LC-MS：Exact Mass = 457.36 (C29H47NO3) Obs. mass = 458.25 (M+H)

[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ＦＯ１１）の合成

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ＦＯ１１ [15.2 mg, 0.0343 mmol] を取得した。

^{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)

[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ＦＯ１２）の合成

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ＦＯ１２［18.7 mg, 0.0422 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＦＯ１３）の合成

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ＦＯ１３［2.0 mg, 0.0044 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＦＯ１４）の合成

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ＦＯ１４［20.5 mg, 0.0448 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＦＯ１５）の合成

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ＦＯ１５［18.4 mg, 0.039 mmol］を取得した。

^{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)

[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

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。

^{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)

[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ＧＯＯ１）の合成

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ＧＯＯ１［5.7 mg, 0.014 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＧＯＯ２）の合成

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ＧＯＯ２［3.4 mg, 0.0082 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＧＯＯ３）の合成

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ＧＯＯ３［3.5 mg, 0.0081 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＧＯＯ４）の合成

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ＧＯＯ４［4.3 mg, 0.010 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＧＯＯ５）の合成

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ＧＯＯ５ [6.3 mg, 0.015 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), 4.06-3.95 (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)

[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ＧＯＯ６）の合成

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ＧＯＯ６ [4.9 mg, 0.011 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 = 11.4 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)

[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ＧＯＯ７）の合成

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ＧＯＯ７［2.2 mg, 0.0051 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＧＯＯ８）の合成

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ＧＯＯ８［13.7 mg, 0.0309 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＧＯＯ９）の合成

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ＧＯＯ９ [6.1 mg, 0.014 mmol] を取得した。

LC-MS：Exact Mass = 445.36 (C28H47NO3) Obs. mass = 446.20 (M+H)

[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ＧＯ１０）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ＧＯ１０ [10.6 mg, 0.0238 mmol] を取得した。

LC-MS：Exact Mass = 445.36 (C28H47NO3) Obs. mass = 446.20 (M+H)

[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ＧＯ１１）の合成

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ＧＯ１１［7.9 mg, 0.018 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), 4.05-3.95 (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)

[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ＧＯ１２）の合成

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ＧＯ１２［10.3 mg, 0.0239 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＧＯ１３）の合成

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ＧＯ１３［5.8 mg, 0.013 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), 4.05-3.95 (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)

[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ＧＯ１４）の合成

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ＧＯ１４［14.2 mg, 0.0319 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＧＯ１５）の合成

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ＧＯ１５［15.6 mg, 0.0339 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＧＯ１６）の合成

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ＧＯ１６［5.6 mg, 0.012 mmol］を取得した。

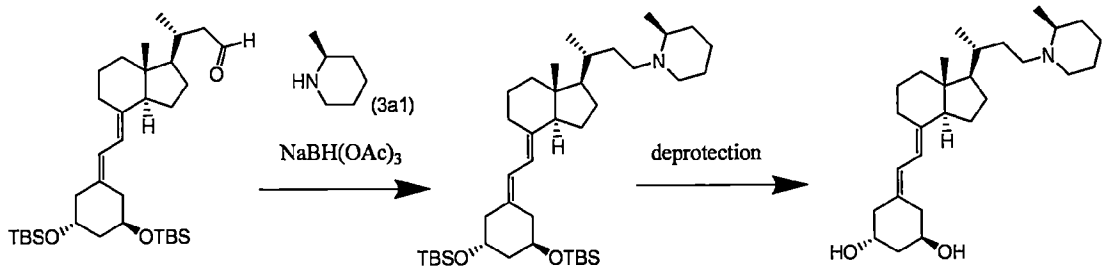
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.06-4.03 (1H, m), 4.00-3.96 (1H, m), 3.60-3.52 (2H, m), 3.37 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.28-3.22 (1H, m), 2.87-2.79 (2H, m), 2.60 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.26-1.96 (11H, m), 1.88-1.83 (1H, m), 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)

[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

[0218] [化55]



14b G017-diOTBS G017

[0219] 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］を室温で一晩攪拌した。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。有機相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。

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℃で一晩加熱攪拌した。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。有機相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。

^{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)

[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ＧＯ１８）の合成

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ＧＯ１８ [8.3 mg, 0.019 mmol] を取得した。

^{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)

[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ＧＯ１９）の合成

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ＧＯ１９ [3.7 mg, 0.0083 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), 4.06-3.94 (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)

[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ＧＯ２０）の合成

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ＧＯ２０ [4.3 mg, 0.0097 mmol] を取得した。

1H-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)

[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ＨＯＯ１）の合成

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ＨＯＯ１ [19.9 mg, 0.0465 mmol] を取得した。

^{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)

[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ＨＯＯ２）の合成

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ＨＯＯ２ [26.4 mg, 0.0617 mmol] を取得した。

^{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)

[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ＨＯＯ３）の合成

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ＨＯＯ３［8.8 mg, 0.020 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＨＯ１１）の合成

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ＨＯ１１［14.9 mg, 0.0337 mmol］を取得した。

^{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), 1.6

8-1.52 (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)

[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ＨＯ１２）の合成

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ＨＯ１２［14.3 mg, 0.0323 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＨＯ１３）の合成

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ＨＯ１３［12.0 mg, 0.0260 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＨＯ１４）の合成

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ＨＯ１４［14.0 mg, 0.0306 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＨＯ１５）の合成

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ＨＯ１５［15.2 mg, 0.0322 mmol］を取得した。

LC-MS：Exact Mass = 471.37 (C30H49NO3) Obs. mass = 472.20 (M+H)

[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ＨＯ１６）の合成

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ＨＯ１６［25.2 mg, 0.0534 mmol］を取得した。

^{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).

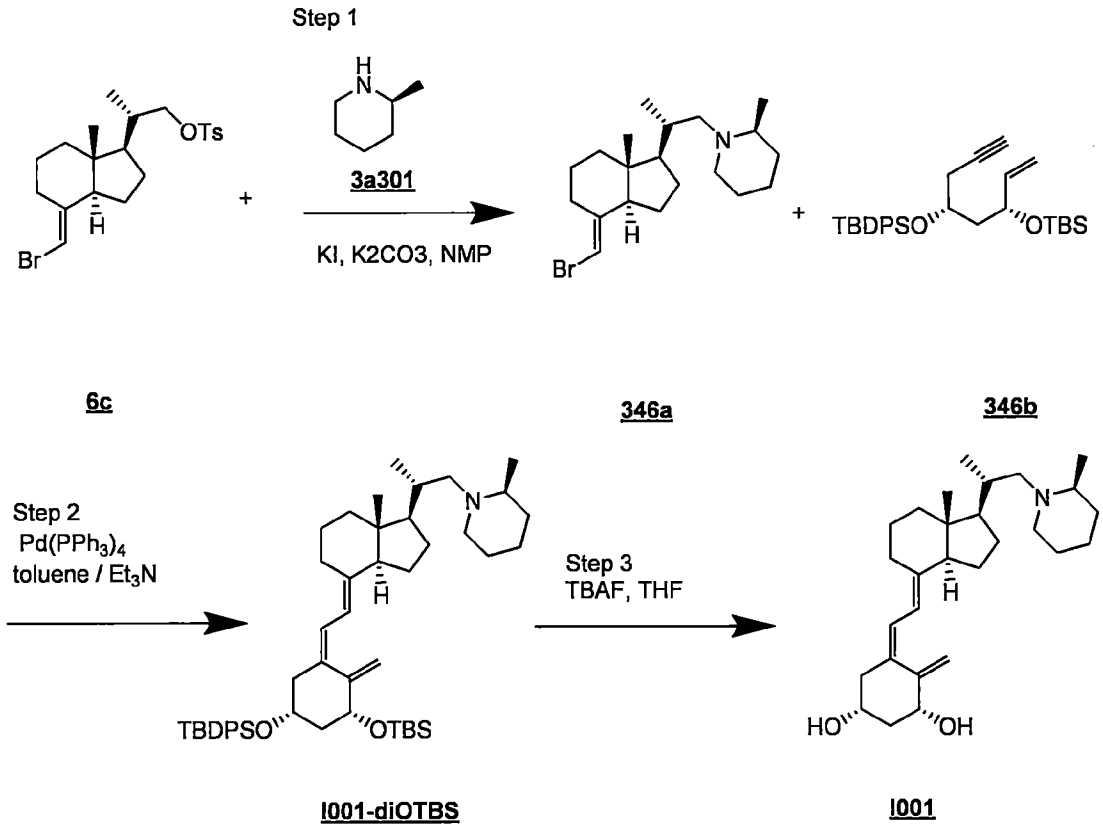
LC-MS：Exact Mass = 471.37 (C30H49NO3) Obs. mass = 472.20 (M+H)

[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

[0220]

[化56]



[0221] 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℃で一晩加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に移し、酢酸エチルで抽出した。有機相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。

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時間攪拌した。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。有機相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（ＩＯＯ１－ｄｉＯＴＢＳ）を得た。

工程３

工程２で得た化合物（ＩＯＯ１－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時間加熱攪拌した。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。有機相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ＩＯＯ１[5.6 mg, 0.013 mmol]を得た。

^{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)

[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ＩＯＯ２）の合成

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ＩＯＯ２ [7.0 mg, 0.016 mmol] を取得した。

^{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)

[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ＩＯＯ３）の合成

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ＩＯＯ３［2.6 mg, 0.0059 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＩＯＯ４）の合成

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ＩＯＯ４［10.5 mg, 0.024 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＩＯＯ５）の合成

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ＩＯＯ５［9.3 mg, 0.022 mmol］を取得した。

^{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)

[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ＩＯＯ６）の合成

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ＩＯＯ６［2.2 mg, 0.005 mmol］を取得した。

^{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)

[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。

（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。

（３）３７℃、５％CO_2条件で２１時間インキュベートした後、ＤｕａｌＧ

ｌｏ－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。

（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

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。

[0222]

[表3-1]

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	**
B067	***	B068	***	B069	**
B070	**	B071	**	B072	**
B073	***	B074	*	B075	*
B076	**	B077	**	B080	**

[0223]

[表3-2]

化合物番号	活性	化合物番号	活性	化合物番号	活性
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	**
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	***

[0224] [表3-3]

化合物番号	活性	化合物番号	活性	化合物番号	活性
Ｄ０３１	＊＊＊	Ｄ０３２	＊＊	Ｄ０３３	＊＊＊
Ｄ０３４	＊＊	Ｄ０３５	＊＊	Ｄ０３６	＊＊＊
Ｄ０３９	＊＊＊	Ｄ０４０	＊＊＊	Ｄ０４１	＊
Ｄ０４２	＊＊	Ｄ０４４	＊＊＊	Ｄ０４５	＊＊
Ｄ０４６	＊＊	Ｄ０４９	＊		

[0225] 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。

[0226] 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。

[0227]

[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。

（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。

[0228]

（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

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。

（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，Ｂ０

７０，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。

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。

[0229]

[実施例３５４]

<u>ラットオリゴデンドロサイト前駆細胞分化促進評価－２</u>

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。

（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。

[0230]

（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）／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^{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（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、M

BP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。

（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

[0231] [表4-1]

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	＊＊＊＊

[0232] [表4-2]

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Ｂ０４３	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	＊＊＊＊

[0233] [表4-3]

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	＊＊＊＊

[0234]

[表4-4]

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	＊＊＊＊

[0235] [表4-5]

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	＊＊＊

[0236] [表4-6]

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	＊＊＊＊

[0237]

[表4-7]

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	＊＊

[0238] [表4-8]

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	＊＊

[0239]

[表4-9]

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	＊＊＊＊

[0240] 表４－１～４－９で示した通り、本発明の誘導体は、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。

[0241]

[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

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。

（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。

[0242]

（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。

[0243]

（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。

[0244]

（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）100

μL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。

[0245]

（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。

[0246]

（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?,25(OH)$_2$D$_3$）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?,25(OH)$_2$D$_3$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。

[0247]

[表5]

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)		
1α,25(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)

[0248] [実施例３５６]

正常マウスカルシウム上昇作用評価

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。

[0249] 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。

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。

[0250] [表6]

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	
1α,25-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

[0251] 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。

[0252]

[実施例３５７]

マウス脳移行性評価

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。

[0253] 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。

[0254]

[表7-1]

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
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

[0255]

[表7-2]

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)	
Ｄ０１９	280±53	811±163	2.89
Ｄ０２３	580±107	595±23	1.03
Ｄ０２４	368±26	726±88	1.97

[0256] 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 ＃X100-100ML）／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（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。

[0257] 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。

[0258] [表8]

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

[0259] 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。

[0260]

[実施例３５８]

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

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。

[0261]

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。

[0262] [表9]

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	６μｇ／ｋｇ	８８．１	２６
化合物Ｂ０４３	２μｇ／ｋｇ	８４．９	１８
化合物Ｄ０２３	２０μｇ／ｋｇ	８７．０	２６
ＧＳＫ２３９５１２	１０ｍｇ／ｋｇ	４５．８	２４

[0263] 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。

[0264]

[実施例３５９]

免疫調節性物質との組み合わせ療法の評価

マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルを用いて、本発明のビタミンＤ誘導体について、多発性硬化症治療薬として承認されているフィンゴリモド（免疫調節性物質）と組み合わせた場合の有効性を評価した。

[0265] マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルは、Hooke Kit MOG35-55/CFA Emulsion PTX（コスモバイオ　# EK-2110）を用いて作製された。C57BL/6Jマウス（11週齢、雌）に、2.5%イソフルラン吸入による全身麻酔下でMOG35-55-CFAを肩背部及び尾根部に0.1mLずつ皮下投与し、その2時間後に百日咳菌毒素(PTX)を0.1mL腹腔内投与することで初回免疫を実施した。初回免疫1日後に、再度PTXを0.1mL腹腔内投与した。初回免疫後1日1回の頻度で下記の基準に基づき、臨床スコアの測定を実施した。

0：正常

0.5：尾の先端の張力低下

1.0：尾全体の張力低下

1.5：尾全体の張力低下および、後肢1足の虚弱

2.0：尾全体の張力低下および、歩行異常を伴う両後肢の虚弱

2.5：尾全体の張力低下および、後肢1足の部分麻痺または正向反射異常

3.0：尾全体の張力低下および、両後肢の部分麻痺

3.5：尾全体の張力低下および、後肢1足の完全麻痺

4.0：尾全体の張力低下および、両後肢の完全麻痺

4.5：尾全体の張力低下および、両後肢の完全麻痺、前肢1足の虚弱

5.0：尾全体の張力低下および、両後肢の完全麻痺、両前肢の虚弱（瀕死）

初回免疫16日後に、臨床スコアを基準に病態惹起群を8匹ずつに群分けし、化合物（ＤＯ２３　６μｇ／ｋｇ）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、およびフィンゴリモド（東京化成工業　#F1018）溶液（0.1mg/kgまたは1.0mg/kg）またはその溶媒（0.5 w/v%メチルセルロース400溶液（富士フイルム和光純薬　#133-17815））を用い、投与は各投与液を1日1回ずつ2回連続（化合物またはその溶媒とフィンゴ

リモド溶液またはその溶媒の2回投与）で反復経口投与にて実施した。投与2週間後、マウスを安楽死処置し、脊髄および全血の採取を行った。なお、intact群は無処置群を示す。

[0266]

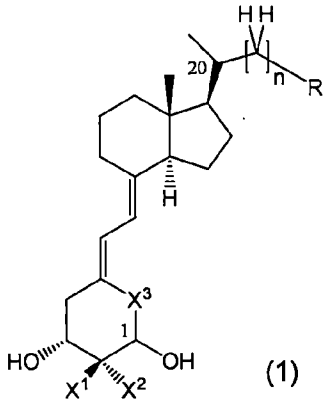
結果

結果を、図１及び図２に示す。最終投与翌日（day30：初回免疫30日後）、化合物ＤＯ２３とフィンゴリモド0.1mg/kgの併用群（Combination L）では、フィンゴリモド0.1mg/kg単独群（Fingolimod L）より臨床スコアが有意に低下した（図１）。また、化合物ＤＯ２３とフィンゴリモド1.0mg/kgの併用群（Combination H）でも、フィンゴリモド1.0mg/kg単独群（Fingolimod H）より臨床スコアが有意に低下した（図１）。一方、血中リンパ球数については、化合物ＤＯ２３とフィンゴリモド0.1mg/kgの併用群（Combination L）とフィンゴリモド0.1mg/kg単独群（Fingolimod L）の間に有意な差はなく、化合物ＤＯ２３とフィンゴリモド1.0mg/kgの併用群（Combination H）とフィンゴリモド1.0mg/kg単独群（Fingolimod H）の間にも有意な差はなかった（図２）。

請求の範囲

[請求項1] 免疫調節性物質と組み合わせて使用される、下記式（１）：

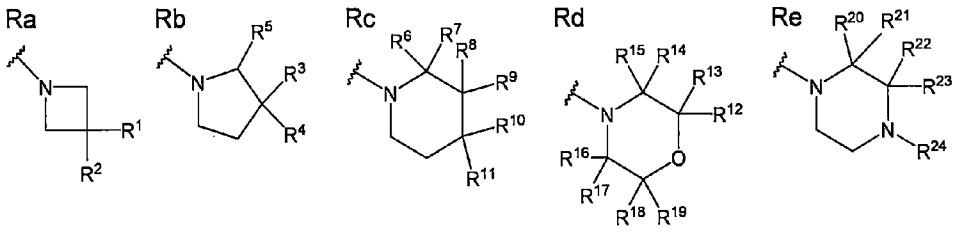
[化1]



(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。

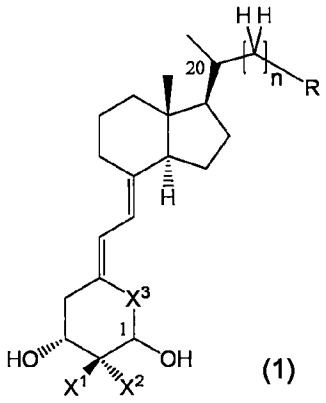
１位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

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を含有する、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ための医薬。

[請求項2] 免疫調節性物質と組み合わせて使用される、下記式（１）：

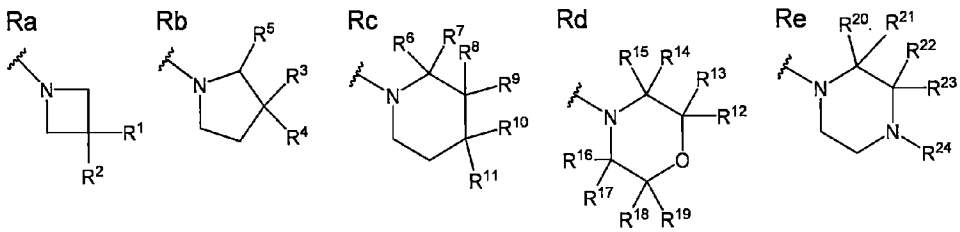
[化3]



(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^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。

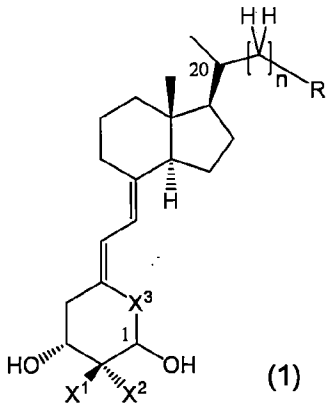
１位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

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を含有する、再髄鞘化を促進するための医薬。

[請求項3] 免疫調節性物質と組み合わせて使用される、下記式（１）：

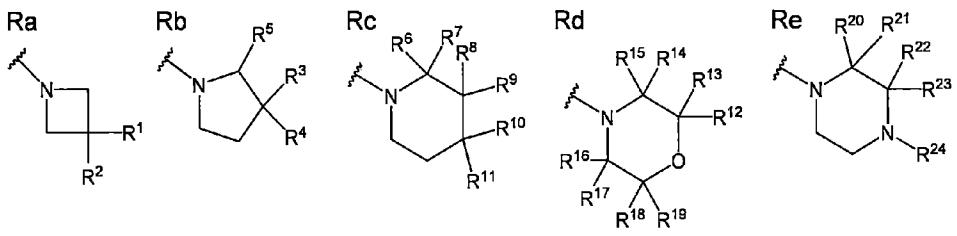
[化5]



(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6]



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。

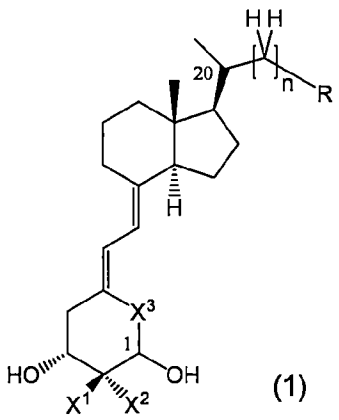
１位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

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を含有する、多発性硬化症、視神経脊髄炎、進行性多巣性白質脳症、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、ギランバレー症候群、フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、シャルコー・マリー・トゥース病、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を治療するための医薬。

[請求項4] 下記式（１）：

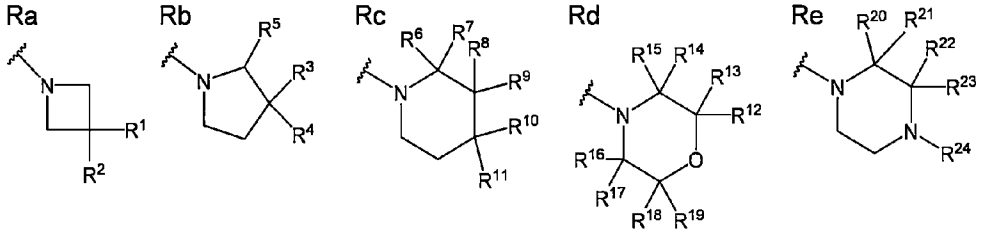
[化7]



(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8］



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。

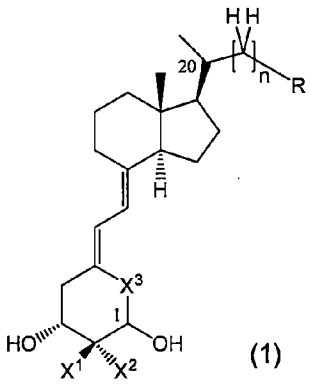
１位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

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、及び免疫調節性物質を含有する、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ための医薬。

［請求項5］　下記式（１）：

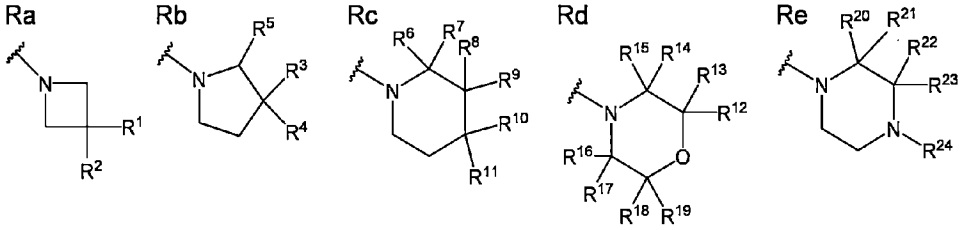
[化9]



(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10]



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。

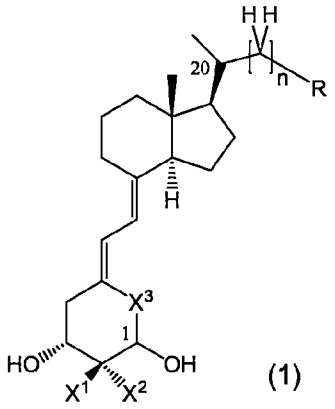
１位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

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、及び免疫調節性物質を含有する、再髄鞘化を促進するための医薬。

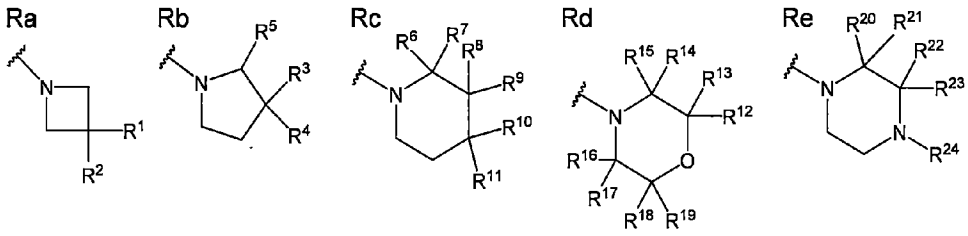
[請求項6] 下記式（１）：

[化11]



［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12]



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、及び免疫調節性物質を含有する、多発性硬化症、視神経脊髄炎、進行性多巣性白質脳症、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、ギランバレー症候群、フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、シャルコー・マリー・トゥース病、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を治療するための医薬。

[請求項7]　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１～６のいずれか１項に記載の医薬。

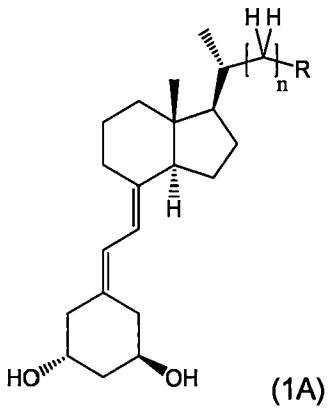
[請求項8] Ｒがｒｂを表す、請求項１～７のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項9] Ｒがｒｄを表す、請求項１～７のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項10] 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１～９のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項11] 式（１）で表されるビタミンＤ誘導体が、下記式（１Ａ）：

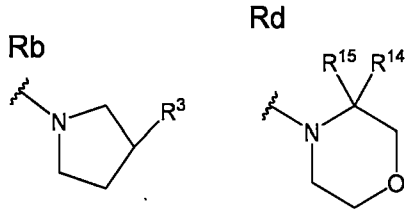
[化13]



(1A)

［式中、Ｒは、下記式におけるＲｂ、またはＲｄのいずれかの構造を表す。

[化14]



R^3は、２個のフッ素原子で置換されていているC_1～C_6アルキル基を表す。

R^3の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

R^{14}、およびR^{15}は、それぞれ独立して、水素原子、またはC_1～C_6アルキル基を表す。

R^{14}、およびR^{15}の立体化学は、それぞれ独立して、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

ｎは１または２の整数を表す。］

で表される、請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬。

［請求項12］　式（１）で表されるビタミンＤ誘導体が、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である、

請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬。

(1) (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）

(2) (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）

(3) (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）

(4) (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）

(5) (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）

(6) (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）

[請求項13] 免疫調節性物質が、フィンゴリモド（FTY720）、インターフェロンβ-1a、インターフェロンβ-1b、酢酸グラチラマー、ミトキサントロン、ナタリズマブ、シポニモド、オザニモド、ポネシモド、フマル酸ジメチル、フマル酸ジロキシメル、クラドリビン、オクレリズマブ、リツキシマブ、オファツムマブ、ウブリツキシマブ、アレムツズマブ

、ジボジリマブ、エボブルチニブ、オレラブルチニブ、トレブルチニブ、レミブルチニブ、またはフェネブルチニブである、請求項１～１２のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項14] 式（１）で表されるビタミンＤ誘導体および免疫調節性物質のそれぞれが、治療的有効用量含有されているか、または治療的有効用量で使用されている、請求項１～１３のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項15] 式（１）で表されるビタミンＤ誘導体が治療的有効用量含有されており、かつ免疫調節性物質が治療量未満の用量で使用されているか、または治療量未満の用量として含有されている、請求項１～１３のいずれか１項に記載の医薬。

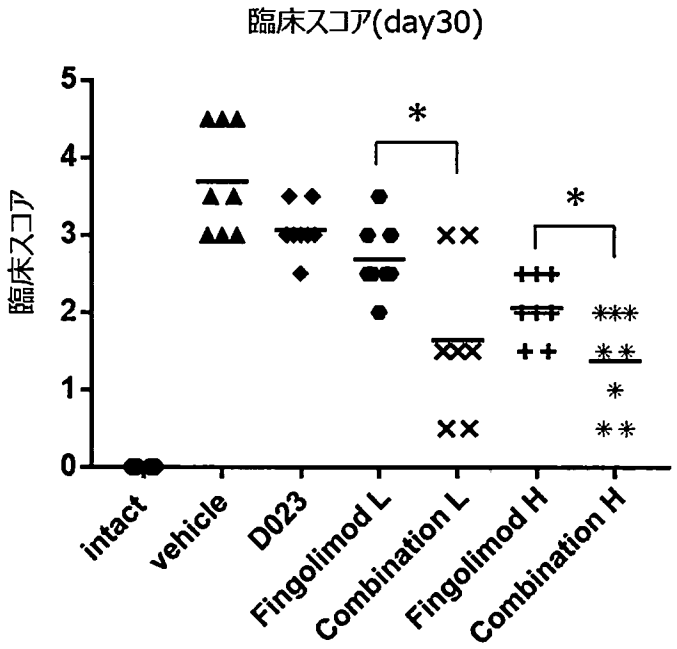
[請求項16] 式（１）で表されるビタミンＤ誘導体および免疫調節性物質のそれぞれが、治療量未満の用量として含有されているか、または治療的有効用量で使用されている、請求項１～１３のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項17] 全身投与用に製剤化されている、請求項１～１６のいずれか１項に記載の医薬。

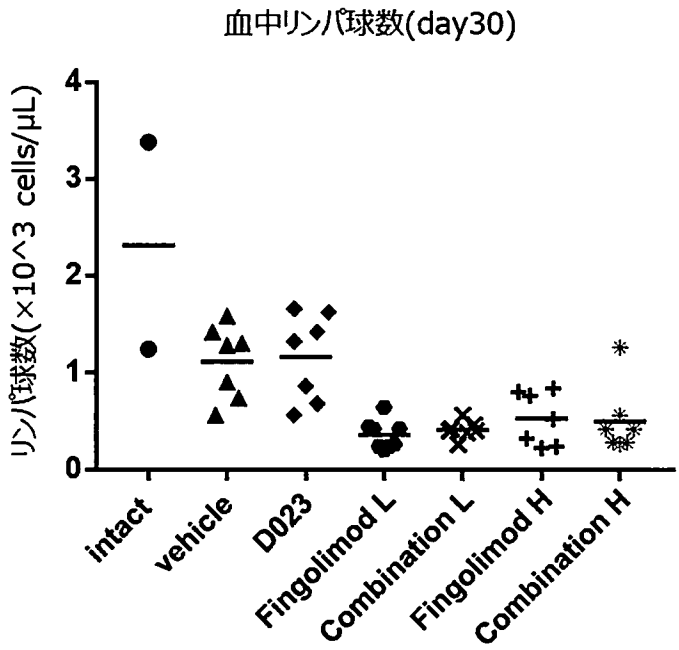
[請求項18] 式（１）で表されるビタミンＤ誘導体および免疫調節性物質が逐次投与される、請求項１～１７のいずれか１項に記載の医薬。

[請求項19] 式（１）で表されるビタミンＤ誘導体および免疫調節性物質が同時投与される、請求項１～１７のいずれか１項に記載の医薬。

[図1]


臨床スコア(day30)
臨床スコア
5
4
3
2
1
0
*
*
intact
vehicle
D023
Fingolimod L
Combination L
Fingolimod H
Combination H

[図2]


血中リンパ球数(day30)
リンパ球数(×10^3 cells/μL)
4
3
2
1
0
*
intact
vehicle
D023
Fingolimod L
Combination L
Fingolimod H
Combination H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/008969

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/59(2006.01)i; ***A61K 31/133***(2006.01)i; ***A61K 45/00***(2006.01)i; ***A61P 3/02***(2006.01)i; ***A61P 9/10***(2006.01)i; ***A61P 19/00***(2006.01)i; ***A61P 25/00***(2006.01)i; ***A61P 25/02***(2006.01)i; ***A61P 25/16***(2006.01)i; ***A61P 25/18***(2006.01)i; ***A61P 25/22***(2006.01)i; ***A61P 25/24***(2006.01)i; ***A61P 25/28***(2006.01)i; ***A61P 37/02***(2006.01)i; ***A61P 43/00***(2006.01)i

FI: A61K31/59; A61P25/00; A61P19/00; A61P25/02; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/24; A61P25/22; A61P25/28; A61P9/10; A61P43/00 121; A61K45/00; A61P3/02 102; A61P37/02; A61K31/133

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/59; A61K31/133; A61K45/00; A61P3/02; A61P9/10; A61P19/00; A61P25/00; A61P25/02; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; A61P37/02; A61P43/00

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2022/059684 A1 (TEIJIN PHARMA LTD) 24 March 2022 (2022-03-24) entire text	1-19
A	DE LA FUENTE, A.G. et al. Vitamin D receptor-retinoid X receptor heterodimer signaling regulates oligodendrocyte progenitor cell differentiation. J.Cell.Biol. 2015, 211(5), pp. 975-985 entire text	1-19
A	MENGOZZI, M. et al. Vitamins D3 and D2 have marked but different global effects on gene expression in a rat oligodendrocyte precursor cell line. Molecular Medicine. 2020, 26:32, pp. 1-11, https://doi.org/10.1186/s10020-020-00153-7 entire text	1-19
A	WO 2010/053165 A1 (TEIJIN PHARMA LTD) 14 May 2010 (2010-05-14) entire text	1-19

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 May 2023	**23 May 2023**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/008969

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/074227 A2 (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 13 July 2006 (2006-07-13) entire text	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/008969

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2022/059684 A1	24 March 2022	TW 202227396 A	
		AR 123513 A	
WO 2010/053165 A1	14 May 2010	US 2011/0207944 A1	
		EP 2363390 A1	
WO 2006/074227 A2	13 July 2006	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/008969

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 31/59(2006.01)i; A61K 31/133(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 3/02(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 19/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/02(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i; A61P 25/22(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i
FI: A61K31/59; A61P25/00; A61P19/00; A61P25/02; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/24; A61P25/22; A61P25/28; A61P9/10; A61P43/00 121; A61K45/00; A61P3/02 102; A61P37/02; A61K31/133

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K31/59; A61K31/133; A61K45/00; A61P3/02; A61P9/10; A61P19/00; A61P25/00; A61P25/02; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; A61P37/02; A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２３年

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
P, A	WO 2022/059684 A1 (帝人ファーマ株式会社) 24.03.2022 (2022-03-24) 全文	1-19
A	DE LA FUENTE,A.G., et al., Vitamin D receptor-retinoid X receptor heterodimer signaling regulates oligodendrocyte progenitor cell differentiation, J.Cell.Biol., 2015, 211(5), pp.975-985 全文	1-19
A	MENGOZZI,M. et al., Vitamins D3 and D2 have marked but different global effects on gene expression in a rat oligodendrocyte precursor cell line, Molecular Medicine, 2020, 26:32, pp.1-11, https://doi.org/10.1186/s10020-020-00153-7 全文	1-19
A	WO 2010/053165 A1 (帝人ファーマ株式会社) 14.05.2010 (2010-05-14) 全文	1-19

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
09.05.2023	23.05.2023

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
伊藤　幸司 4C 9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2006/074227 A2 (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 13.07.2006 (2006-07-13) 全文	1-19

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2023/008969

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2022/059684 A1	24.03.2022	TW 202227396 A	
		AR 123513 A	
WO 2010/053165 A1	14.05.2010	US 2011/0207944 A1	
		EP 2363390 A1	
WO 2006/074227 A2	13.07.2006	（ファミリーなし）	