

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、H T L V - 1 関連脊髄症、H I V 関連白質脳症、クラッペ病、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、H T L V - 1 関連脊髄症、H I V 関連白質脳症、クラッペ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事が報告されている。

[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（A S D）、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（P T S D）、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、 $1\alpha, 25$ -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）。 $1\alpha, 25$ -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（V D R）と結合し、遺伝子発現を制御する働き（g e n o m i c作用）である。もう一つの働きとしては、P r o t e i n d i s u l f i d e i s o m e r a s e A 3（P D I A 3）に結合し、シグナル伝達を引き起こす働き（n o n - g e n o m i c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 $1\alpha, 25$ -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、g e n o m i c作用とn o n - g e n o m i c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、 $1\alpha, 25$ -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、 $1\alpha, 25$ -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、 $1\alpha, 25$ -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、 $1\alpha, 25$ -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、シボニモド、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、クラドリピン、オクレリズマブ、リツキシマブ、オフアツムマブ、ウブリツキシマブ、アレムツマブ、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

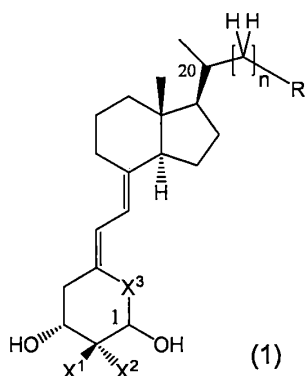
たビタミンD誘導体またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を提供することである。

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。

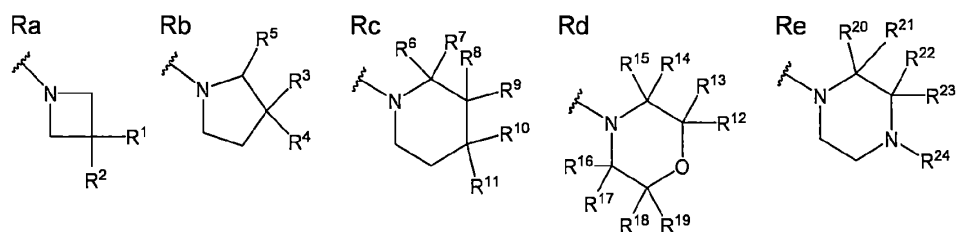
[0015] すなわち、本発明は、免疫調節性物質と組み合わせて使用される、下記式（１）で表されるビタミンD誘導体、または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含有する、オリゴデンドロサイト前駆細胞からオリゴデンドロサイトへの分化誘導を促進させるための医薬、および再髄鞘化を促進するための医薬である。

[0016] [化1]



[0017] [式中、Rは、下記式におけるR a、R b、R c、R d、またはR e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 $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_3\sim C_6$ 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 $C_1\sim C_6$ 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 $C_1\sim C_6$ 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 $C_1\sim C_6$ 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 $C_1\sim C_6$ アルキル基、または $C_3\sim C_6$ 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 $C_1\sim C_6$ 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 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基を表し、 R^{501} は水素原子、または $C_1\sim C_6$ アルキル基を表す。

R^{24} は、水素原子、 $C_1\sim C_3$ アルキル基、または $C_1\sim C_3$ アルキルスルホニル基を表す。

ピロリジン環（R b）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 $C_1\sim C_3$ 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「 $C_1 \sim C_6$ 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「 $C_3 \sim C_6$ 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「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」とは、前記「 $C_1 \sim C_6$ 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「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基」とは、前記「 $C_1 \sim C_6$ 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、「 $C_1 \sim C_6$ 」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、「 $C_1 \sim C_3$ アルキル基」は、「 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を意味する。 $C_1 \sim C_6$ 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、 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_3$ 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 $R^a \sim R^e$ の構造を表す。このうち、ピロリジン環(R^b)、モルホリン環(R^d)、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 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1\sim C_3$ 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 $C_1\sim C_3$ 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 $C_1\sim C_3$ 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 $C_1\sim C_6$ アルキル基、または $C_3\sim C_6$ 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 $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_3\sim C_6$ 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 $C_1\sim C_6$ 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 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基を表し、 R^{501} は水素原子、または $C_1\sim C_6$ 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。

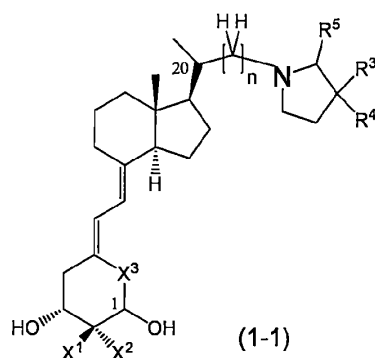
[0043] R^{24} は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル基を表す。特にメチルスルホニルが好ましい。

[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]



[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 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_3$ 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 $C_1 \sim C_3$ 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 $C_1\sim C_6$ アルキル基を表し、 R^{501} は水素原子、または $C_1\sim C_6$ 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 $C_1\sim C_3$ 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。

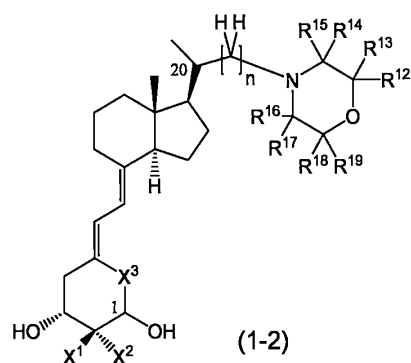
X^3 は、 CH_2 基、または $C=CH_2$ 基（但し、 X^1 および X^2 が共同してメチリデン基を形成する場合、 X^3 は、 $C=CH_2$ 基ではない。）を表す。

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]



[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 $C_1\sim C_6$ アルキル基、または $C_3\sim C_6$ 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。

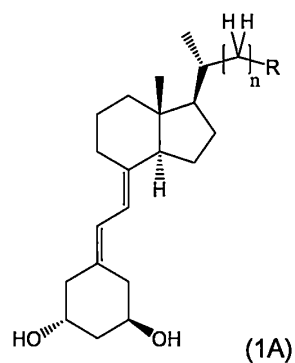
[0050]

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]

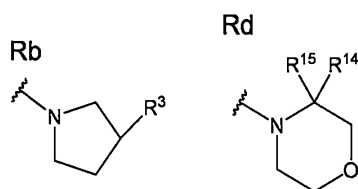
式（１Ａ）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

[0052] [化5]



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

[0054] [化6]



[0055] R³は、2個のフッ素原子で置換されているC₁～C₆アルキル基を表す。

R³の立体化学は、（R）配置、（S）配置のいずれかを表す。

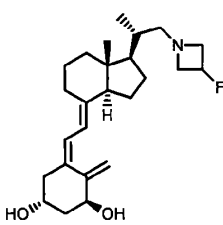
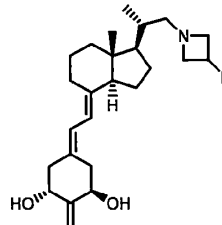
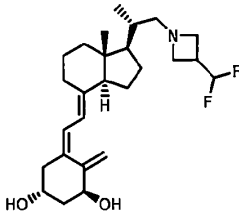
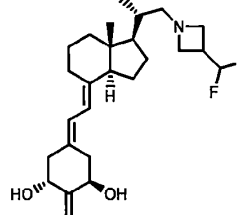
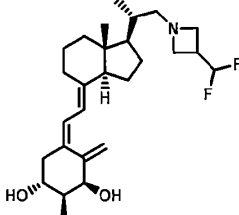
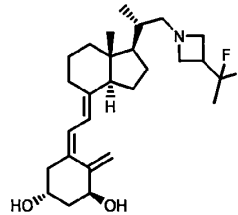
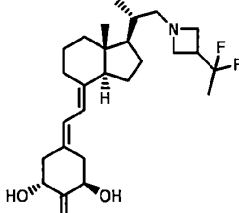
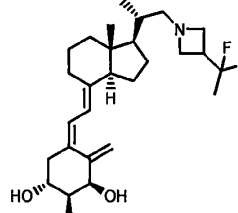
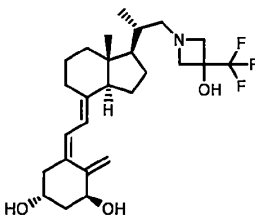
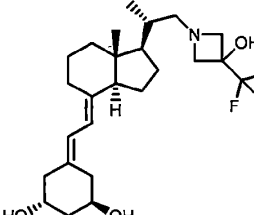
R¹⁴、およびR¹⁵は、それぞれ独立して、水素原子、またはC₁～C₆アルキル基を表す。R¹⁴、およびR¹⁵の立体化学は、それぞれ独立して、（R）配置、（S）配置のいずれかを表す。

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

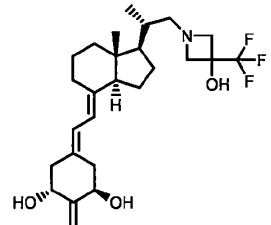
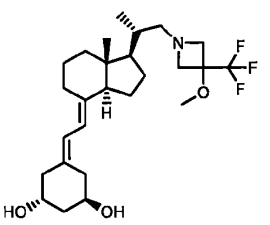
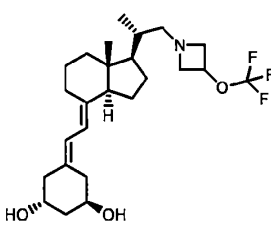
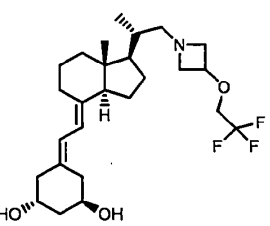
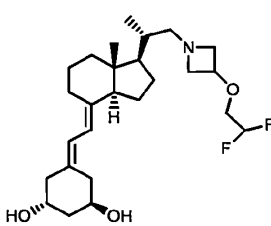
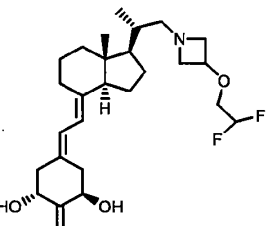
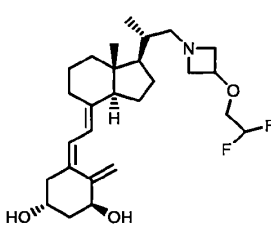
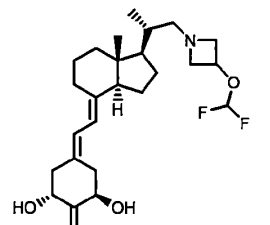
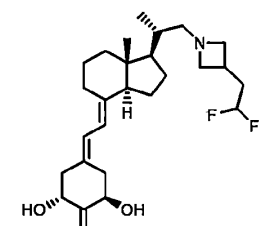
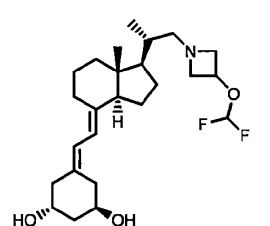
次表に示される化合物を挙げることができる。

[0056] [表1-1]

化合物番号		化合物番号	
A 0 0 1		A 0 0 2	
A 0 0 3		A 0 0 4	
A 0 0 5		A 0 0 6	
A 0 0 7		A 0 0 8	
A 0 0 9		A 0 1 0	

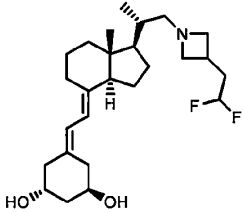
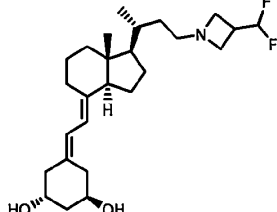
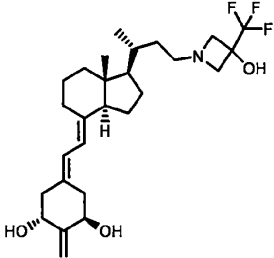
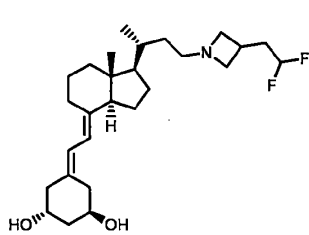
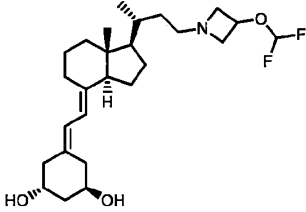
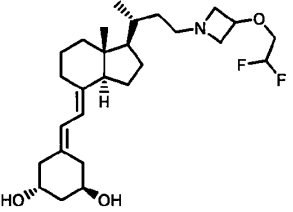
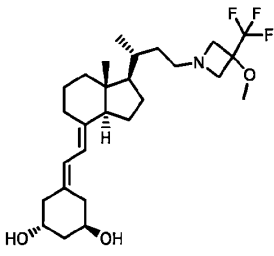
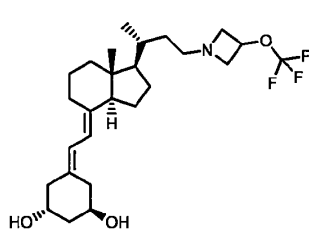
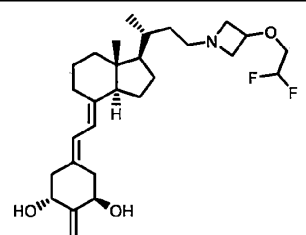
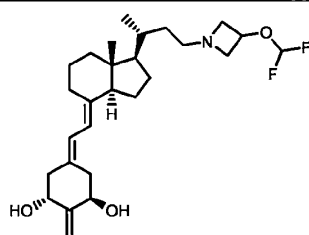
[0057]

[表1-2]

化合物番号		化合物番号	
A 0 1 1		A 0 1 2	
A 0 1 3		A 0 1 4	
A 0 1 5		A 0 1 6	
A 0 1 7		A 0 1 8	
A 0 1 9		A 0 2 0	

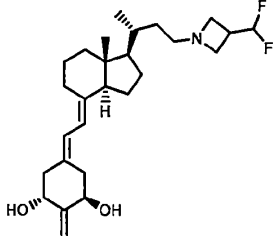
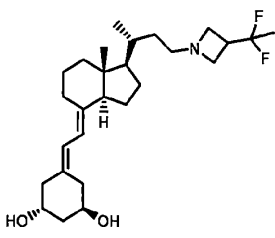
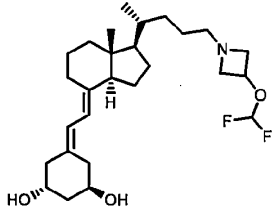
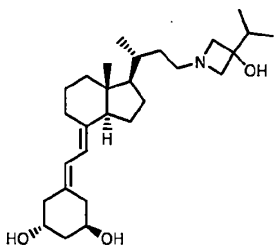
[0058]

[表1-3]

化合物番号		化合物番号	
A 0 2 1		A 0 2 2	
A 0 2 3		A 0 2 4	
A 0 2 5		A 0 2 6	
A 0 2 7		A 0 2 8	
A 0 2 9		A 0 3 0	

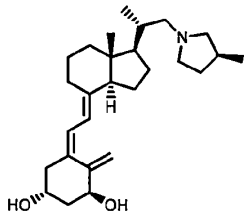
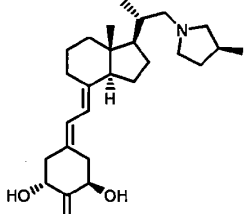
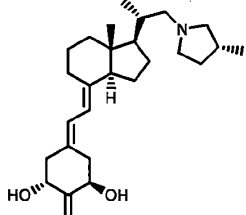
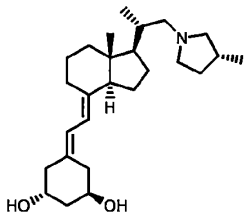
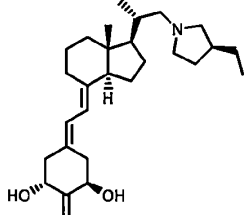
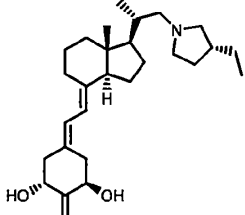
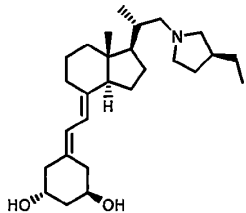
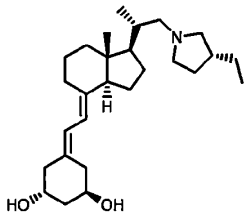
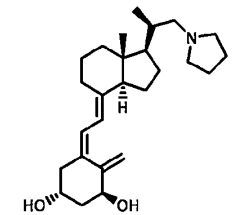
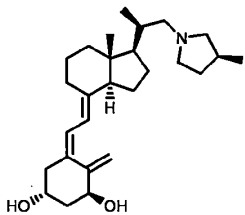
[0059]

[表1-4]

化合物番号		化合物番号	
A 0 3 1		A 0 3 2	
A 0 3 3		A 0 3 4	

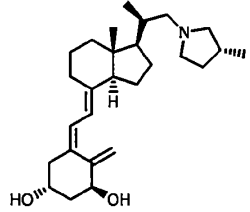
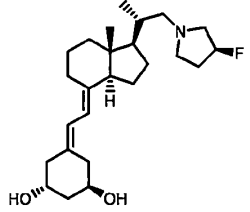
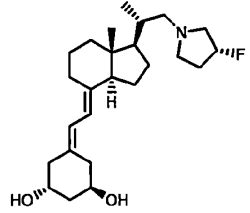
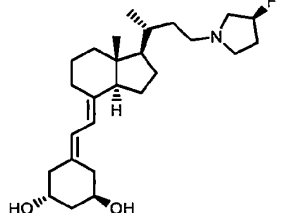
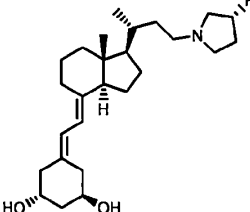
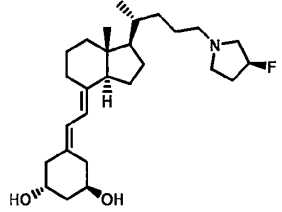
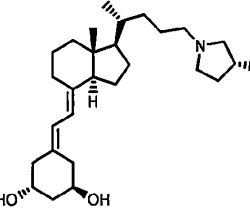
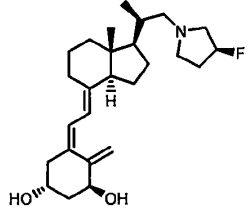
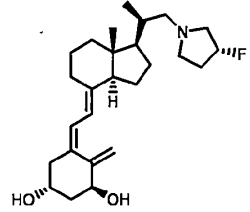
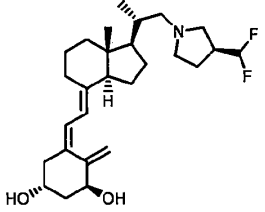
[0060]

[表1-5]

化合物番号		化合物番号	
B 0 0 1		B 0 0 2	
B 0 0 3		B 0 0 4	
B 0 0 5		B 0 0 6	
B 0 0 7		B 0 0 8	
B 0 0 9		B 0 1 0	

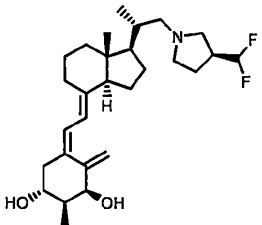
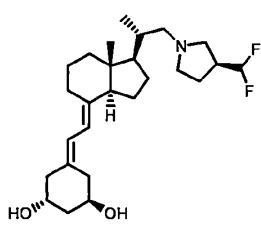
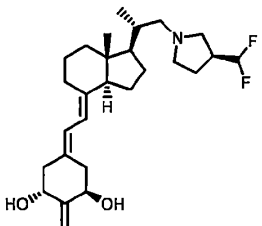
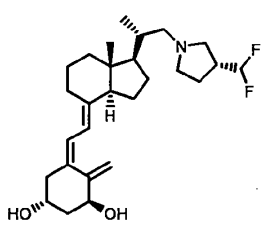
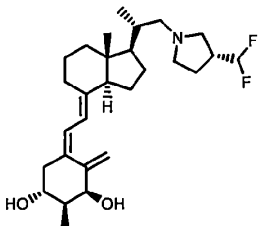
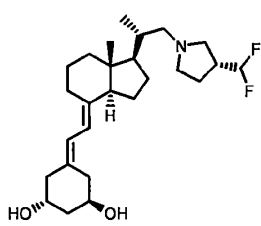
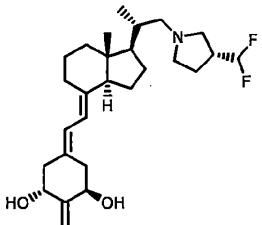
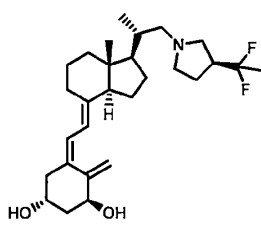
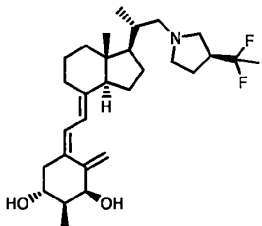
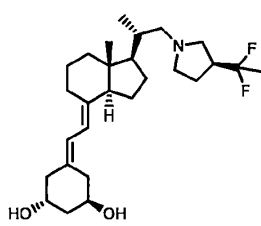
[0061]

[表1-6]

化合物番号		化合物番号	
B 0 1 1		B 0 1 2	
B 0 1 3		B 0 1 4	
B 0 1 5		B 0 1 6	
B 0 1 7		B 0 1 8	
B 0 1 9		B 0 2 0	

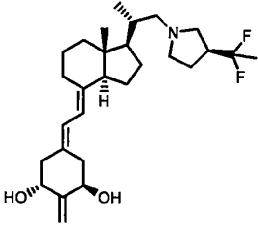
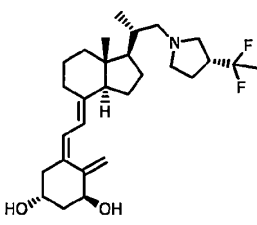
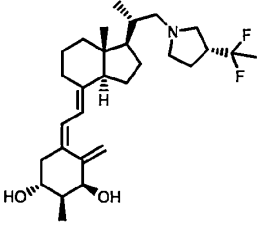
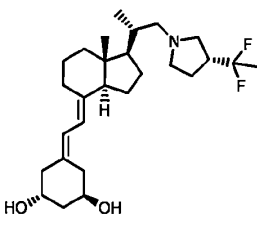
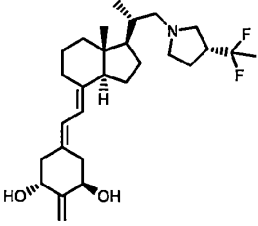
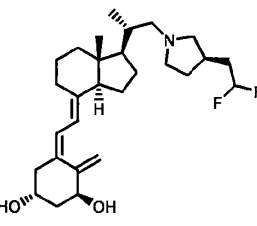
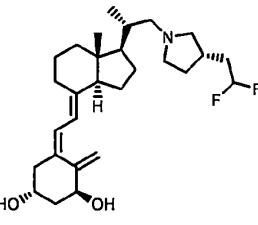
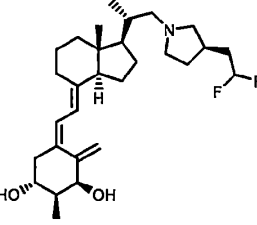
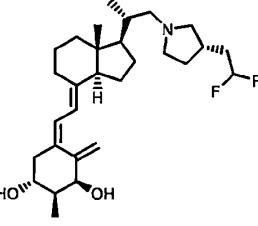
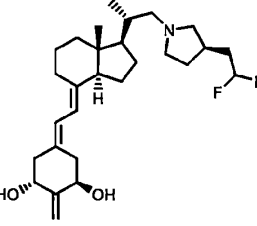
[0062]

[表1-7]

化合物番号		化合物番号	
B 0 2 1		B 0 2 2	
B 0 2 3		B 0 2 4	
B 0 2 5		B 0 2 6	
B 0 2 7		B 0 2 8	
B 0 2 9		B 0 3 0	

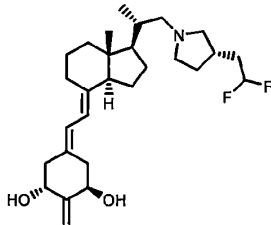
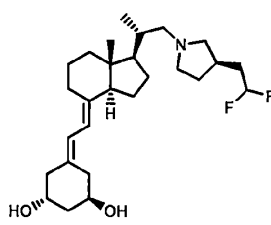
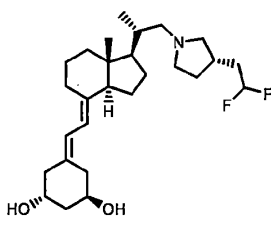
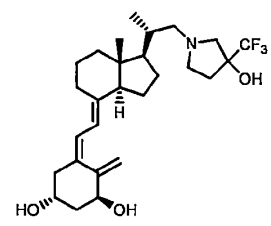
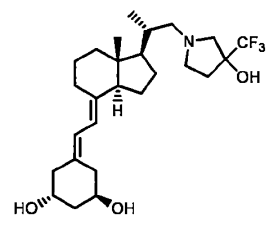
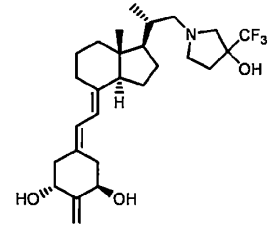
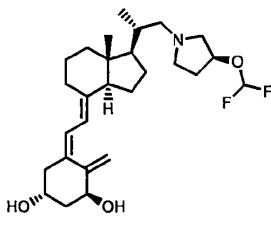
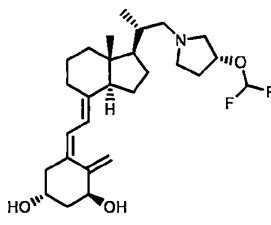
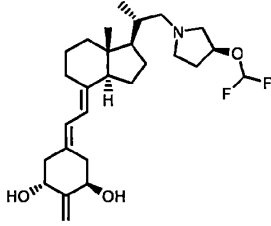
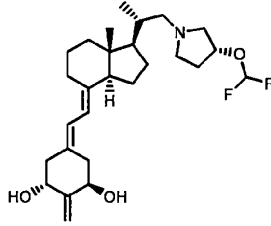
[0063]

[表1-8]

化合物番号		化合物番号	
B 0 3 1		B 0 3 2	
B 0 3 3		B 0 3 4	
B 0 3 5		B 0 3 6	
B 0 3 7		B 0 3 8	
B 0 3 9		B 0 4 0	

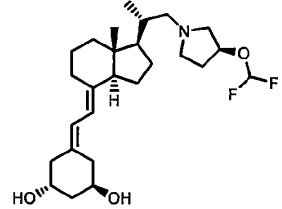
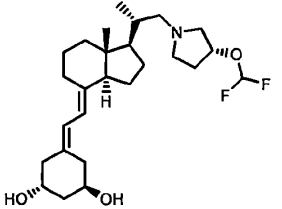
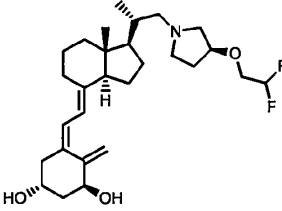
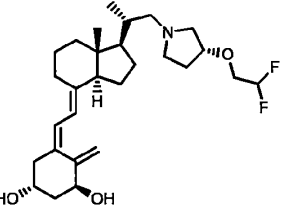
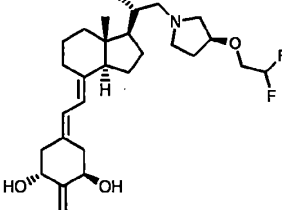
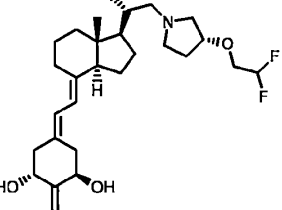
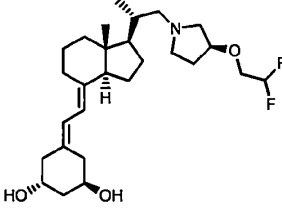
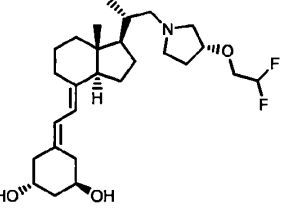
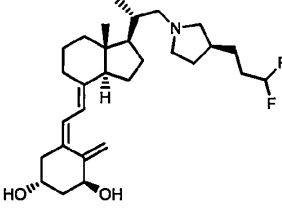
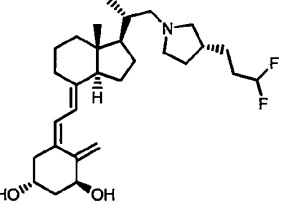
[0064]

[表1-9]

化合物番号		化合物番号	
B 0 4 1		B 0 4 2	
B 0 4 3		B 0 4 4	
B 0 4 5		B 0 4 6	
B 0 4 7		B 0 4 8	
B 0 4 9		B 0 5 0	

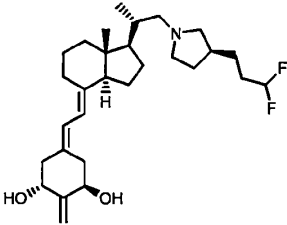
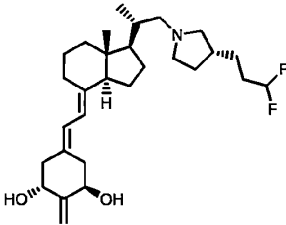
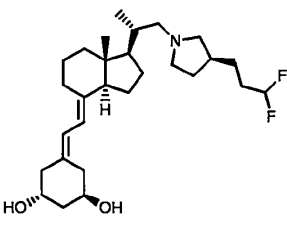
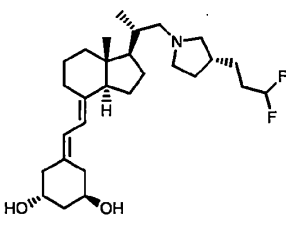
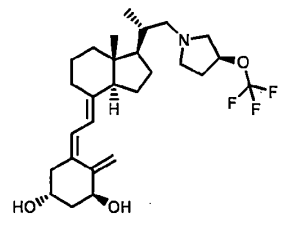
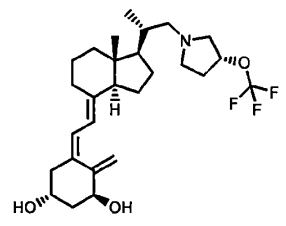
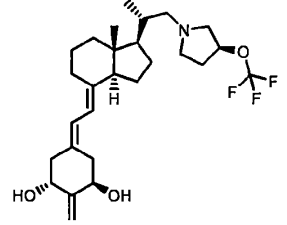
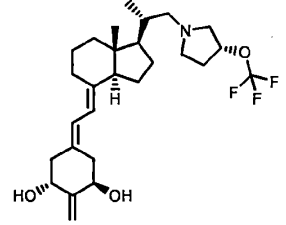
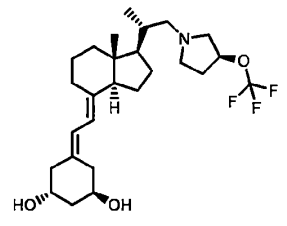
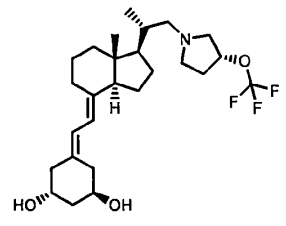
[0065]

[表1-10]

化合物番号		化合物番号	
B 0 5 1		B 0 5 2	
B 0 5 3		B 0 5 4	
B 0 5 5		B 0 5 6	
B 0 5 7		B 0 5 8	
B 0 5 9		B 0 6 0	

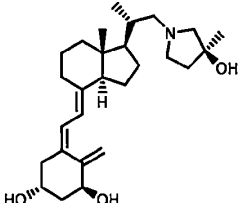
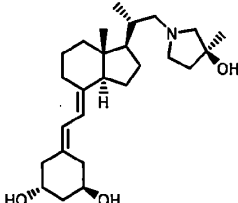
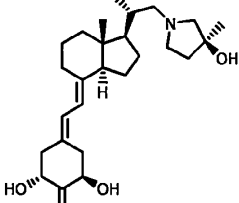
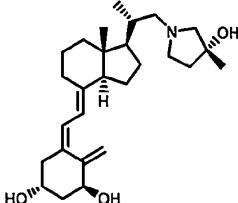
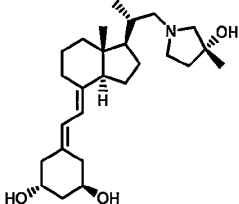
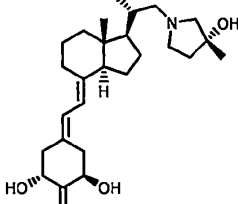
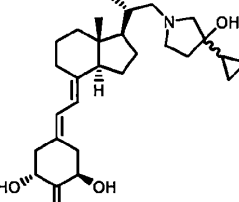
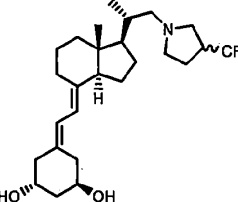
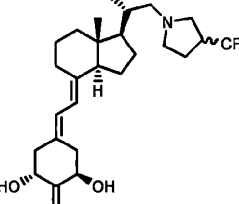
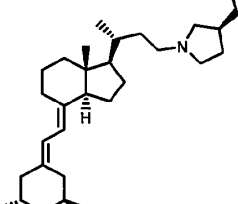
[0066]

[表1-11]

化合物番号		化合物番号	
B 0 6 1		B 0 6 2	
B 0 6 3		B 0 6 4	
B 0 6 5		B 0 6 6	
B 0 6 7		B 0 6 8	
B 0 6 9		B 0 7 0	

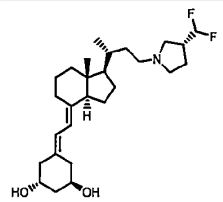
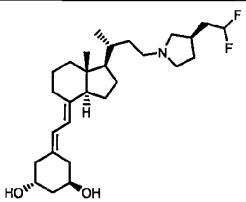
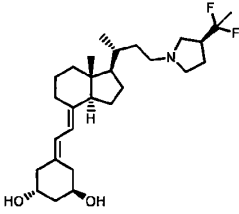
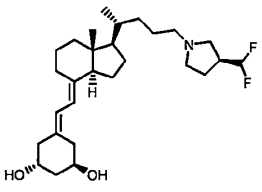
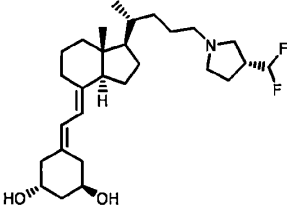
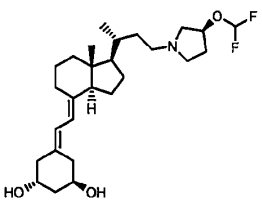
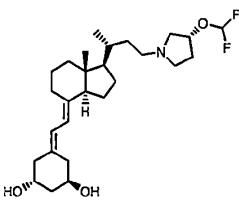
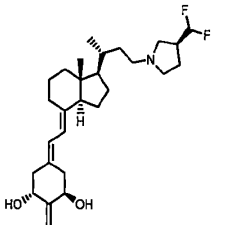
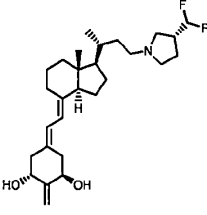
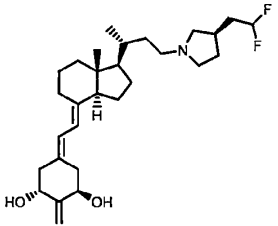
[0067]

[表1-12]

化合物番号		化合物番号	
B 0 7 1		B 0 7 2	
B 0 7 3		B 0 7 4	
B 0 7 5		B 0 7 6	
B 0 7 7		B 0 7 8	
B 0 7 9		B 0 8 0	

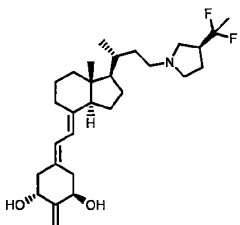
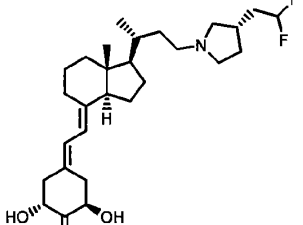
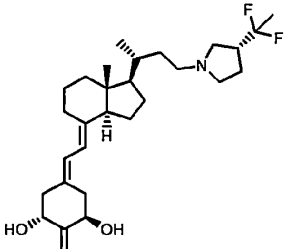
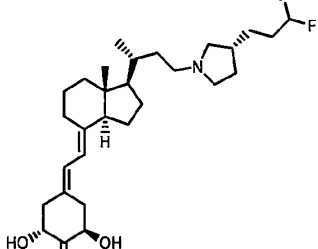
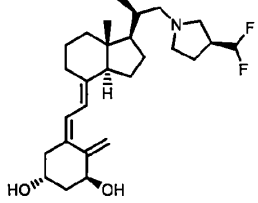
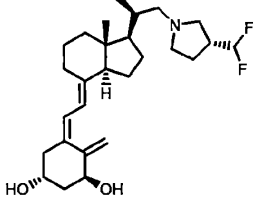
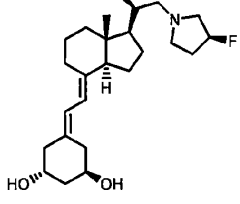
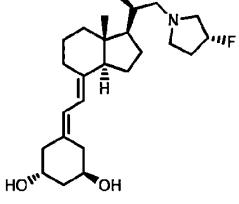
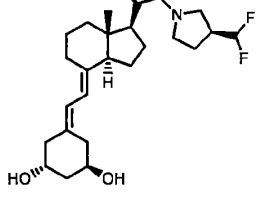
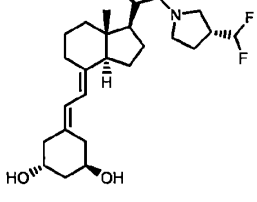
[0068]

[表1-13]

化合物番号		化合物番号	
B 0 8 1		B 0 8 2	
B 0 8 3		B 0 8 4	
B 0 8 5		B 0 8 6	
B 0 8 7		B 0 8 8	
B 0 8 9		B 0 9 0	

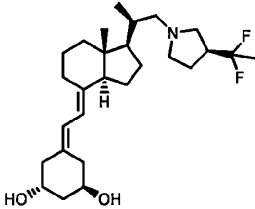
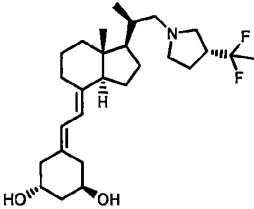
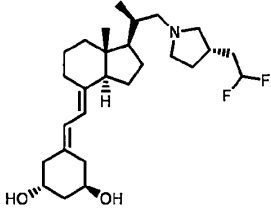
[0069]

[表1-14]

化合物番号		化合物番号	
B 0 9 1		B 0 9 2	
B 0 9 3		B 0 9 4	
B 0 9 5		B 0 9 6	
B 0 9 7		B 0 9 8	
B 0 9 9		B 1 0 0	

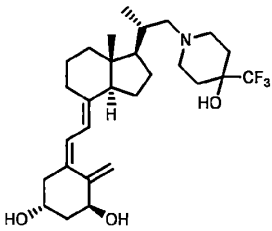
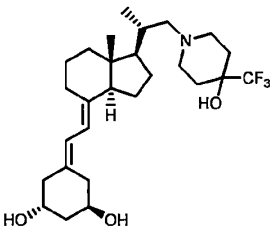
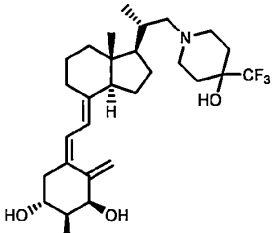
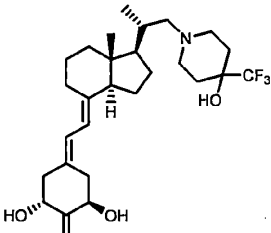
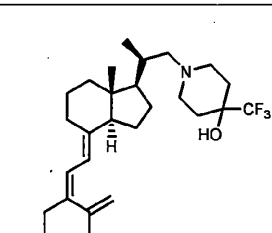
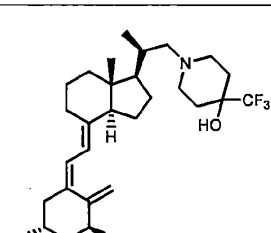
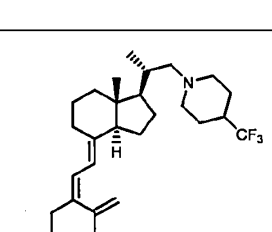
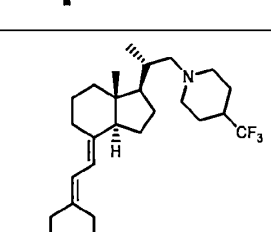
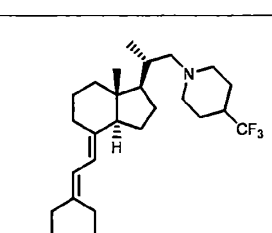
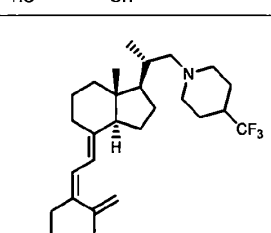
[0070]

[表1-15]

化合物番号		化合物番号	
B 1 0 1		B 1 0 2	
B 1 0 3			

[0071]

[表1-16]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C 0 0 1		C 0 0 2	
C 0 0 3		C 0 0 4	
C 0 0 5		C 0 0 6	
C 0 0 7		C 0 0 8	
C 0 0 9		C 0 1 0	

[0072]

[表1-17]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C 0 1 1		C 0 1 2	
C 0 1 3		C 0 1 4	
C 0 1 5		C 0 1 6	
C 0 1 7		C 0 1 8	
C 1 9		C 0 2 0	

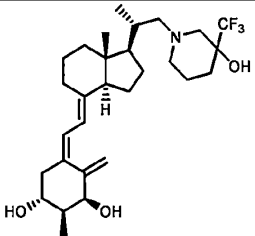
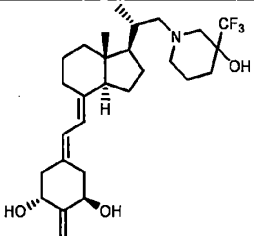
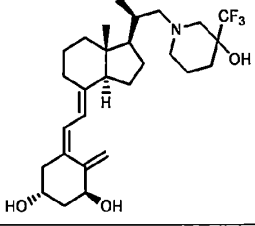
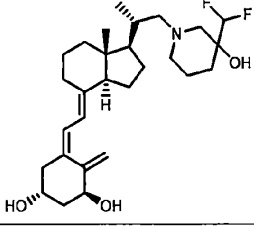
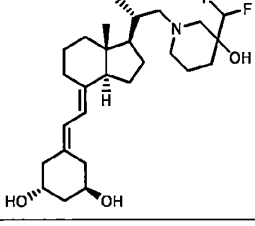
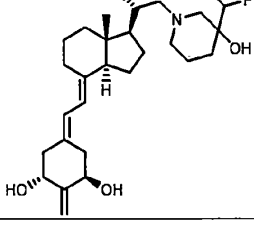
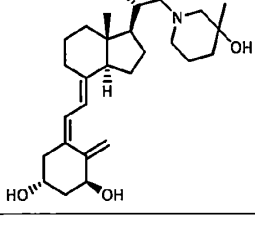
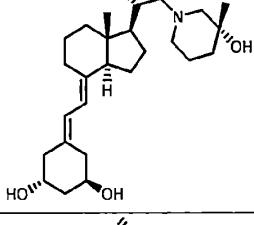
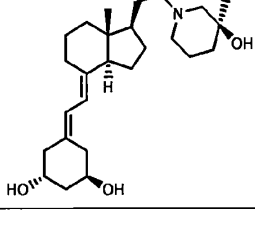
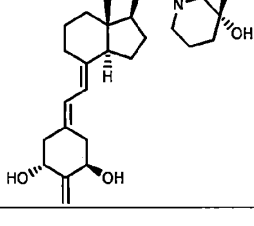
[0073]

[表1-18]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C 0 2 1		C 0 2 2	
C 0 2 3		C 0 2 4	
C 0 2 5		C 0 2 6	
C 0 2 7		C 0 2 8	
C 0 2 9		C 0 3 0	

[0074]

[表1-19]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C 0 3 1		C 0 3 2	
C 0 3 3		C 0 3 4	
C 0 3 5		C 0 3 6	
C 0 3 7		C 0 3 8	
C 0 3 9		C 0 4 0	

[0075]

[表1-20]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C 0 4 1		C 0 4 2	
C 0 4 3		C 0 4 4	
C 0 4 5		C 0 4 6	
C 0 4 7		C 0 4 8	
C 0 4 9		C 0 5 0	

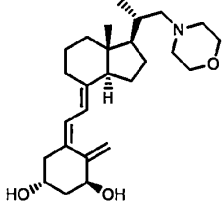
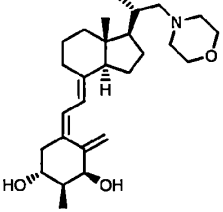
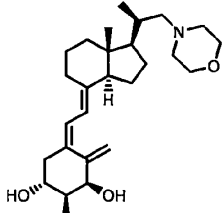
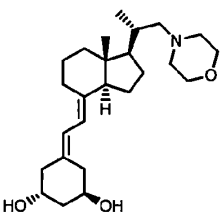
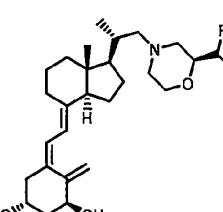
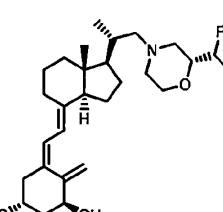
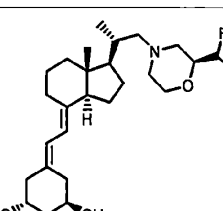
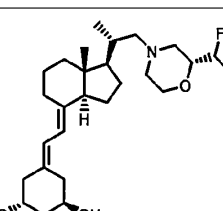
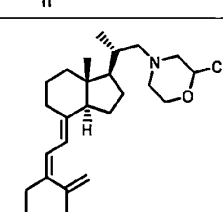
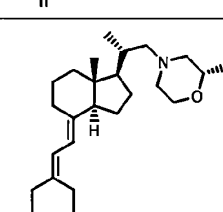
[0076]

[表1-21]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
C 0 5 1		C 0 5 2	
C 0 5 3		C 0 5 4	
C 0 5 5		C 0 5 6	
C 0 5 7		C 0 5 8	
C 0 5 9		C 0 6 0	

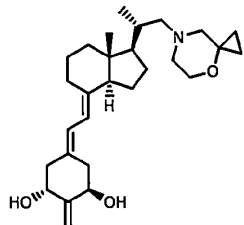
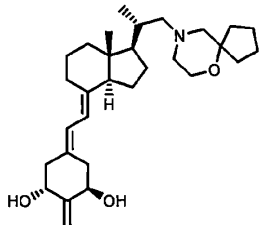
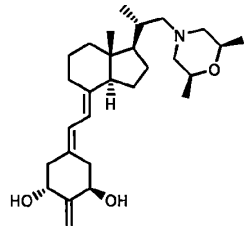
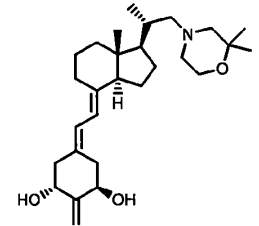
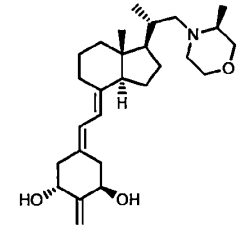
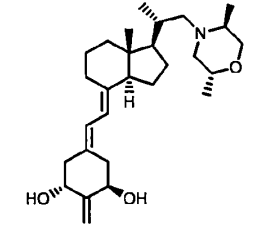
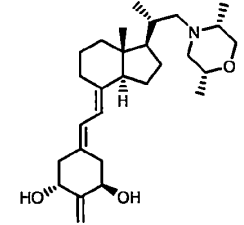
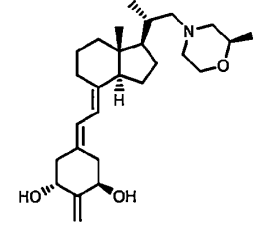
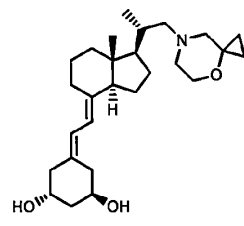
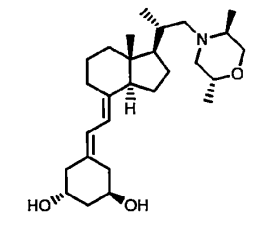
[0077]

[表1-22]

化合物番号		化合物番号	
D 0 0 1		D 0 0 2	
D 0 0 3		D 0 0 4	
D 0 0 5		D 0 0 6	
D 0 0 7		D 0 0 8	
D 0 0 9		D 0 1 0	

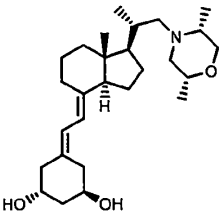
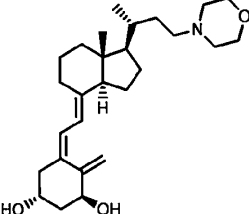
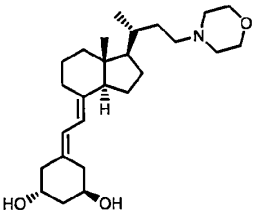
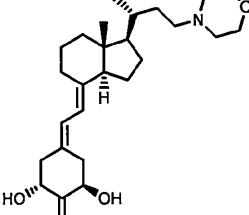
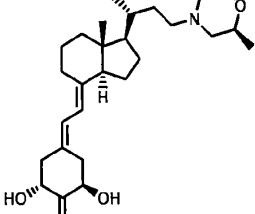
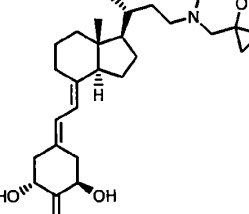
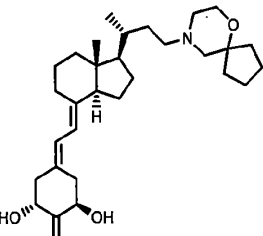
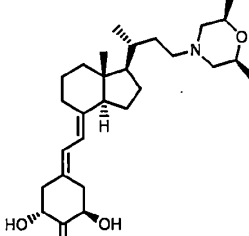
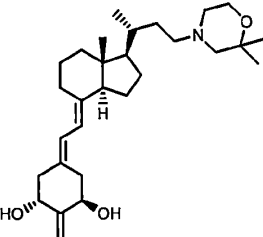
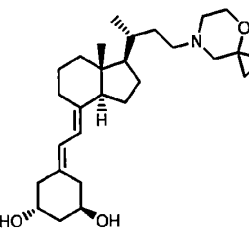
[0078]

[表1-23]

化合物番号		化合物番号	
D 0 1 1		D 0 1 2	
D 0 1 3		D 0 1 4	
D 0 1 5		D 0 1 6	
D 0 1 7		D 0 1 8	
D 0 1 9		D 0 2 0	

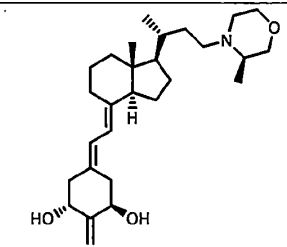
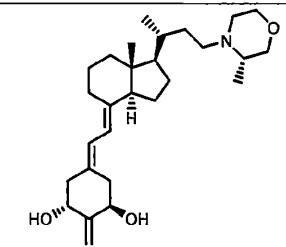
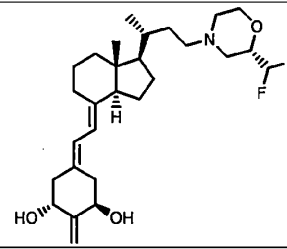
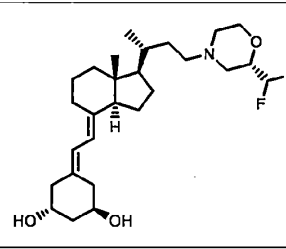
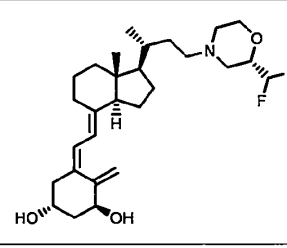
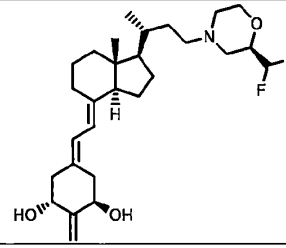
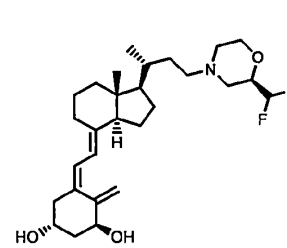
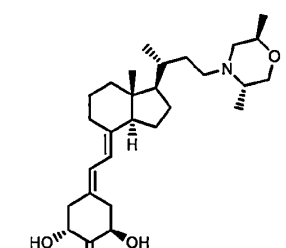
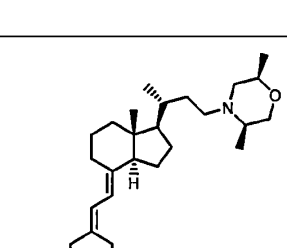
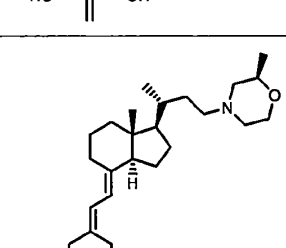
[0079]

[表1-24]

化合物番号		化合物番号	
D 0 2 1		D 0 2 2	
D 0 2 3		D 0 2 4	
D 0 2 5		D 0 2 6	
D 0 2 7		D 0 2 8	
D 0 2 9		D 0 3 0	

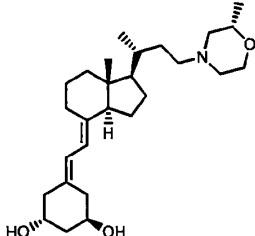
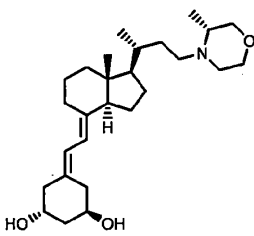
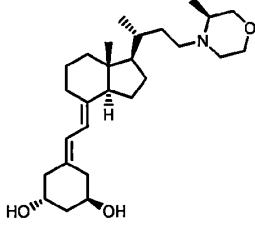
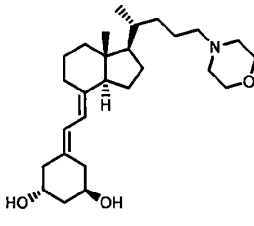
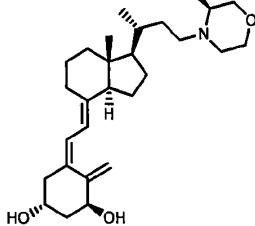
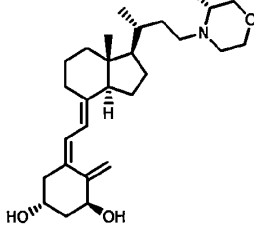
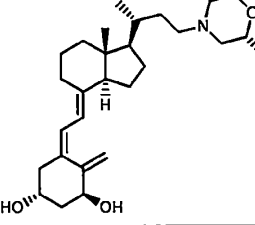
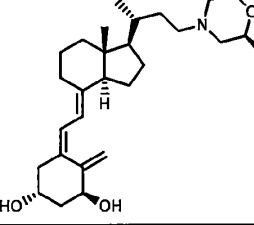
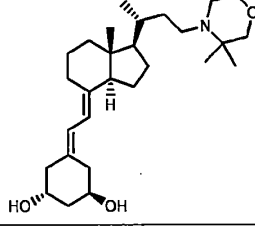
[0080]

[表1-25]

化合物番号		化合物番号	
D 0 3 1		D 0 3 2	
D 0 3 3		D 0 3 4	
D 0 3 5		D 0 3 6	
D 0 3 7		D 0 3 8	
D 0 3 9		D 0 4 0	

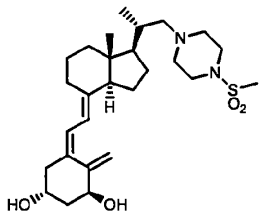
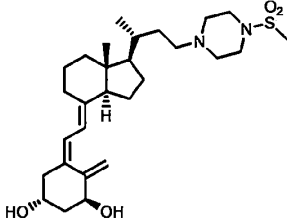
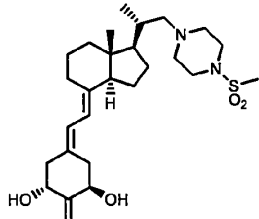
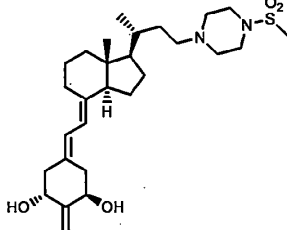
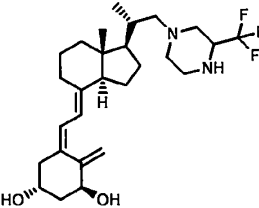
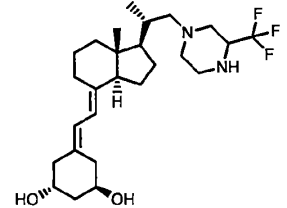
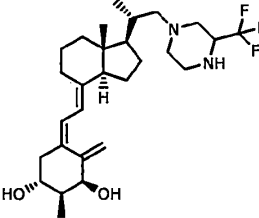
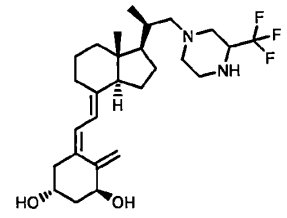
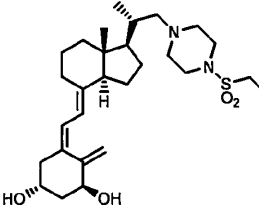
[0081]

[表1-26]

化合物番号		化合物番号	
D 0 4 1		D 0 4 2	
D 0 4 3		D 0 4 4	
D 0 4 5		D 0 4 6	
D 0 4 7		D 0 4 8	
D 0 4 9			

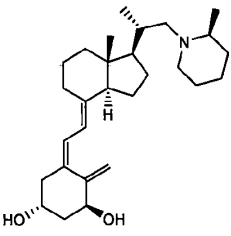
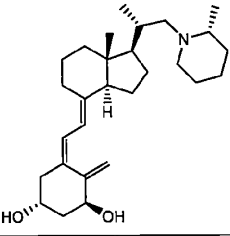
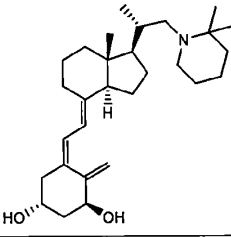
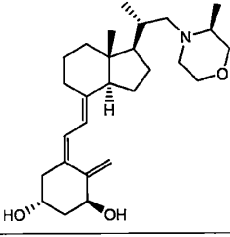
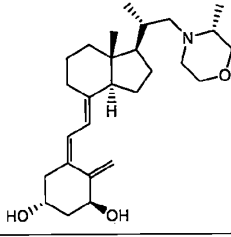
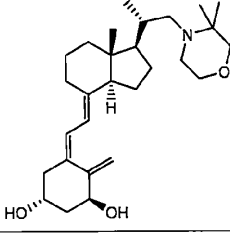
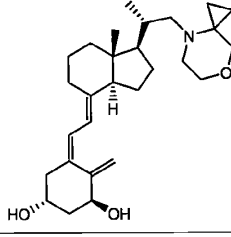
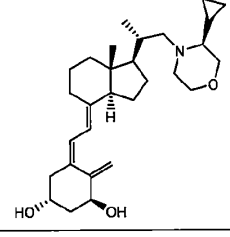
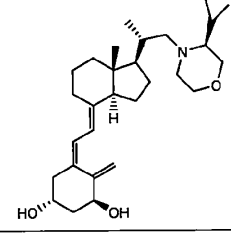
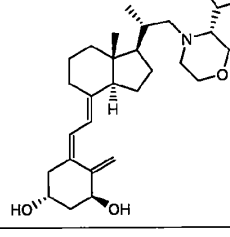
[0082]

[表1-27]

化合物番号		化合物番号	
E 0 0 1		E 0 0 2	
E 0 0 3		E 0 0 4	
E 0 0 5		E 0 0 6	
E 0 0 7		E 0 0 8	
E 0 0 9			

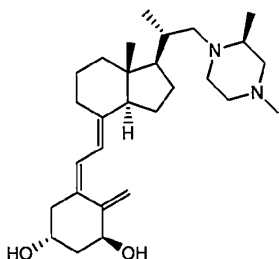
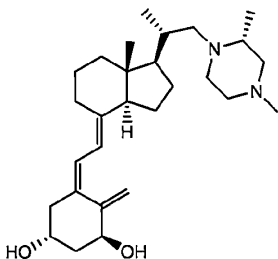
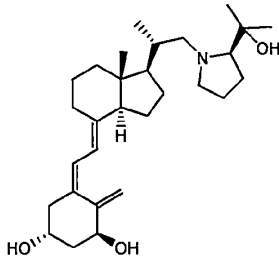
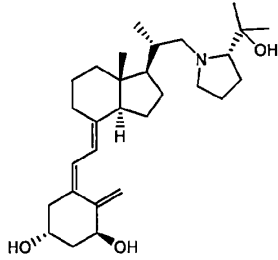
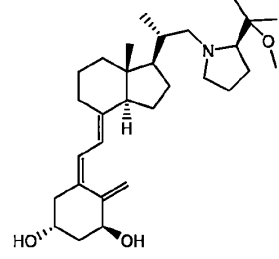
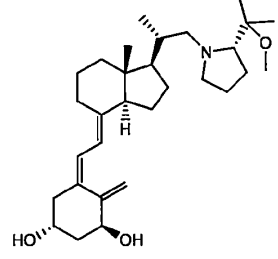
[0083]

[表1-28]

化合物番号		化合物番号	
F 0 0 1		F 0 0 2	
F 0 0 3		F 0 0 4	
F 0 0 5		F 0 0 6	
F 0 0 7		F 0 0 8	
F 0 0 9		F 0 1 0	

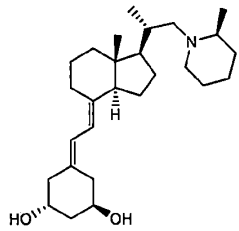
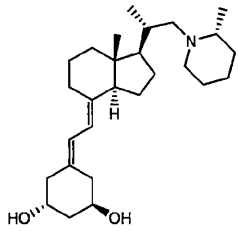
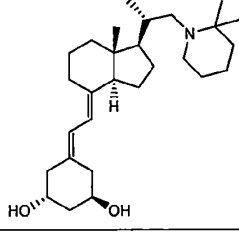
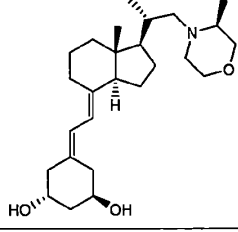
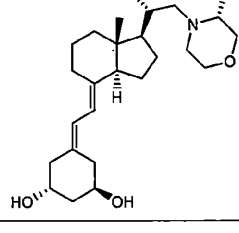
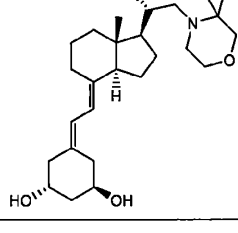
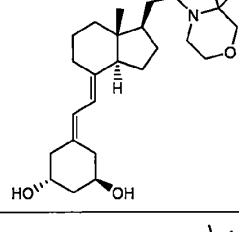
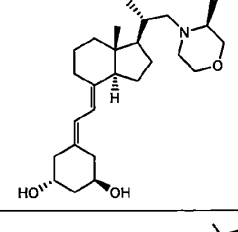
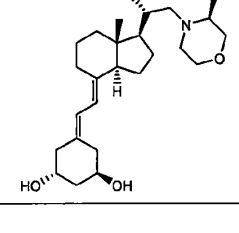
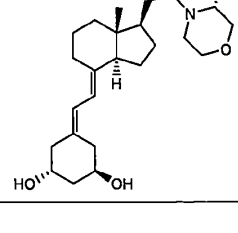
[0084]

[表1-29]

化合物番号		化合物番号	
F 0 1 1		F 0 1 2	
F 0 1 3		F 0 1 4	
F 0 1 5		F 0 1 6	

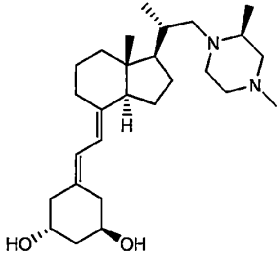
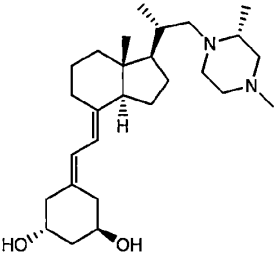
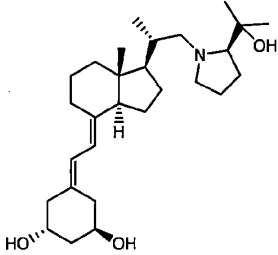
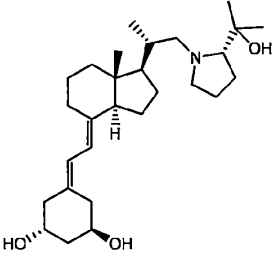
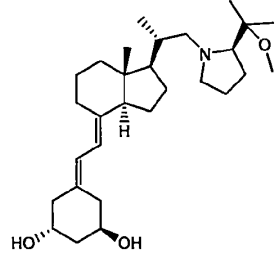
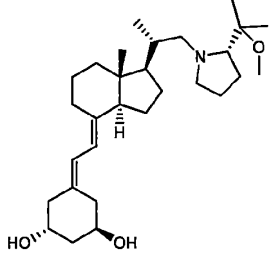
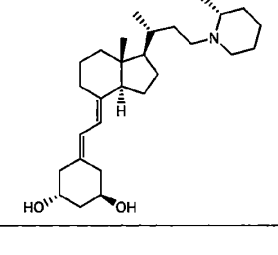
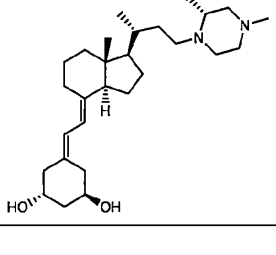
[0085]

[表1-30]

化合物番号		化合物番号	
G 0 0 1		G 0 0 2	
G 0 0 3		G 0 0 4	
G 0 0 5		G 0 0 6	
G 0 0 7		G 0 0 8	
G 0 0 9		G 0 1 0	

[0086]

[表1-31]

化合物番号		化合物番号	
G 0 1 1		G 0 1 2	
G 0 1 3		G 0 1 4	
G 0 1 5		G 0 1 6	
G 0 1 8		G 0 2 0	

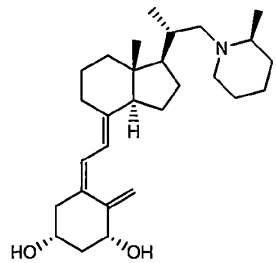
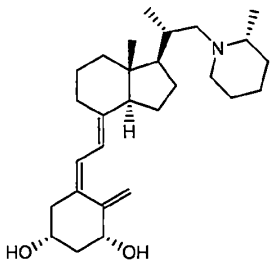
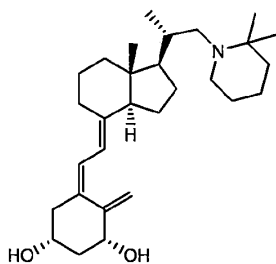
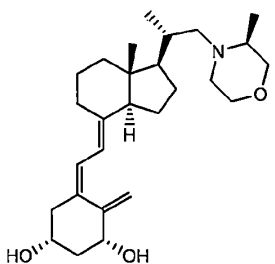
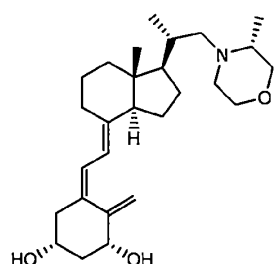
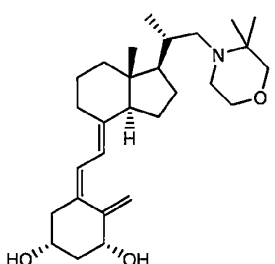
[0087]

[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	
I 0 0 1		I 0 0 2	
I 0 0 3		I 0 0 4	
I 0 0 5		I 0 0 6	

[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 B 0 2 2)
- (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 B 0 2 6)
- (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B 0 3 4)

(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B 0 4 3)

(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D 0 2 3)

(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G 0 0 6)

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。

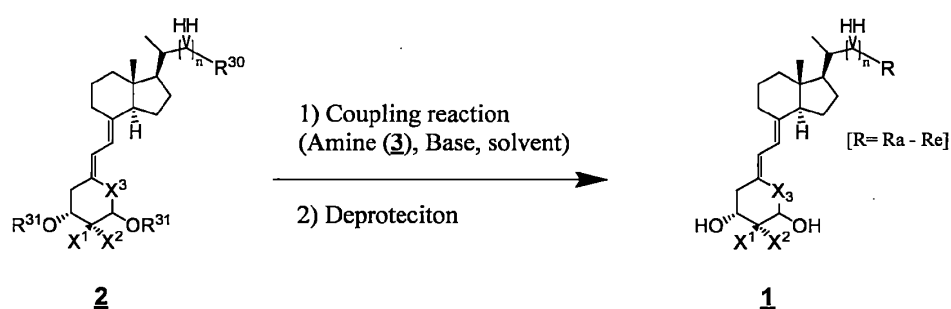
[0091] また、本発明のビタミンD誘導体は、必要に応じてその医薬上許容される溶媒和物に変換することができる。そのような溶媒としては、水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸メチル、および酢酸エチル等を挙げることができる。特に水、メタノール、エタノール、およびアセトニトリルを好ましいものとして挙げることができる。

<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]



[0093] （ここでお上記スキーム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。

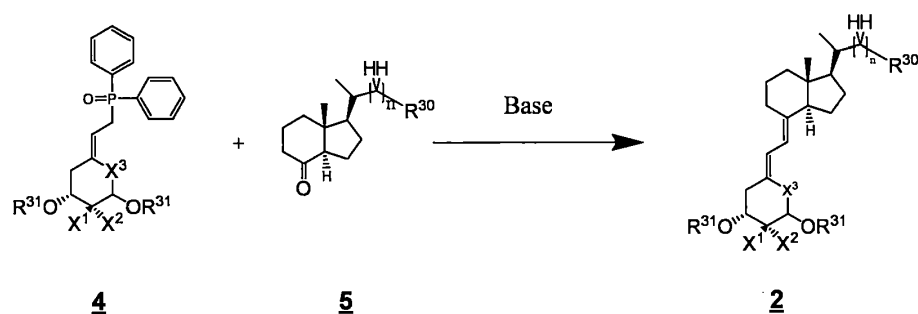
[0097]

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]



[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、 $-78 \sim -0^\circ\text{C}$ 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ン基(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]

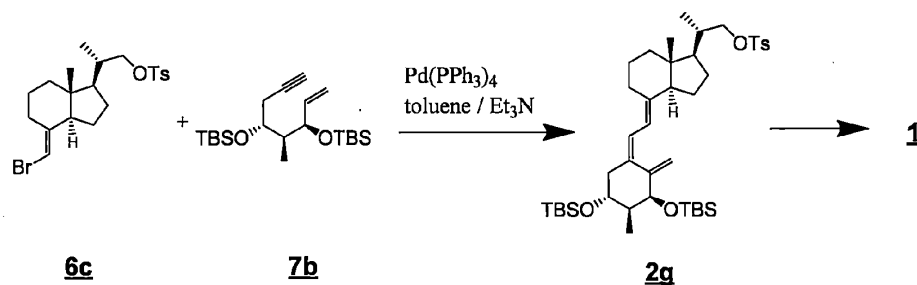
化合物	1位 立体 配置	20位 立体 配置	X ³	X ¹ 、およびX ²	CAS Registry No.
2 a	S	S	C=CH ₂	X ¹ およびX ² :それぞれH	1 1 4 6 9 4-1 3-2
2 b	R	S	CH ₂	X ¹ およびX ² :それぞれH	1 6 2 1 0 7 8-7 4-2
2 c	R	S	CH ₂	X ¹ およびX ² が共同してメチリ デン基 (=CH ₂) を形成	6 1 0 3 0 4-7 0-6
2 d	S	R	C=CH ₂	X ¹ およびX ² :それぞれH	3 0 2 9 0 4-9 4-5
2 e	R	R	CH ₂	X ¹ およびX ² が共同してメチリ デン基 (=CH ₂) を形成	1 2 5 1 8 2 7-2 3-2

[0102] また上記式(2)において公知化合物でない場合には、以下のようして合成することができる。

[0103] 例えばX¹がメチル基、X²が水素原子、X³がC=CH₂である場合には、下記スキーム3のよう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]

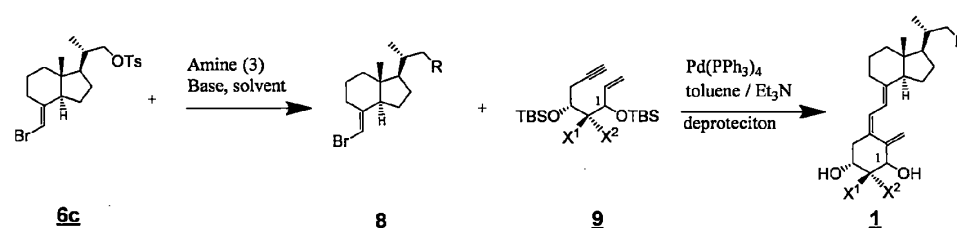
[0104] [化9]



[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]

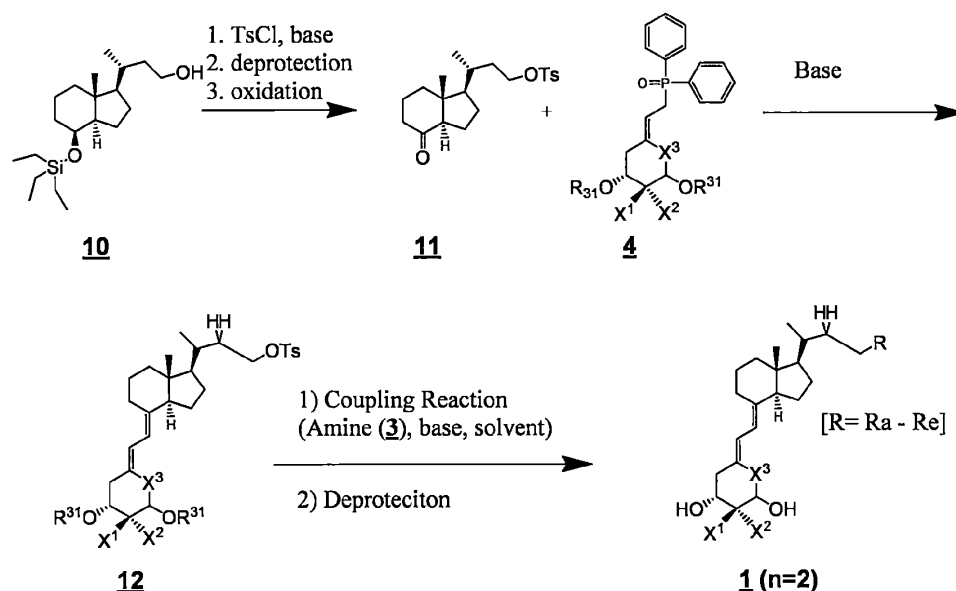


[0107] [ここで上記スキームのR、X¹、およびX²は、上記式（１）中の定義と同一である。また化合物（１）、及び化合物（９）の１位における立体化学は（R）配置、または（S）配置のいずれかである]

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）、（C A S R e g i s t r y No. 3 0 0 3 4 4 - 3 9 - 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]



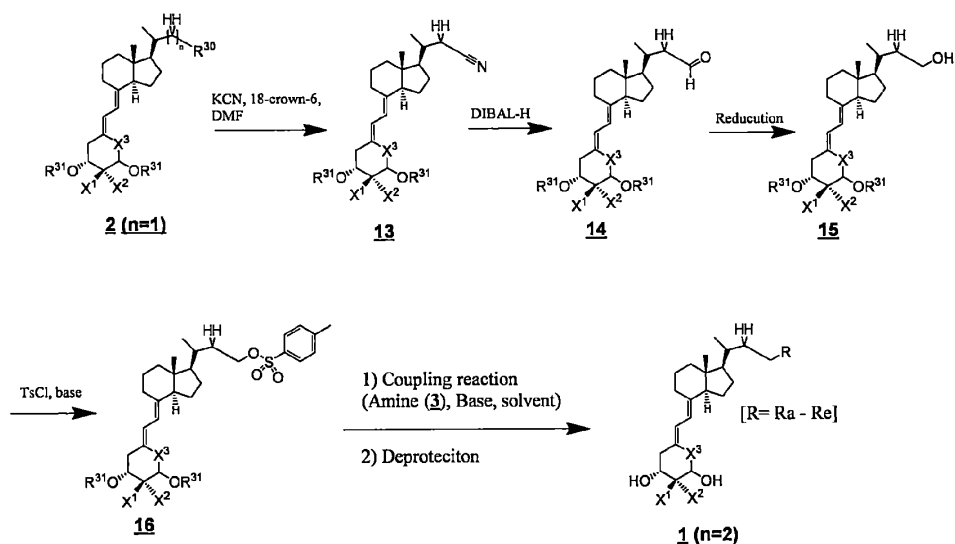
[0109] [ここで、上記スキームのR、X¹、X²、およびX³は、上記式(1)中の定義と同一であり、R³⁰とR³¹はスキーム1の定義と同じである。また本スキームにおけるビタミンD誘導体(1)において、n=2である。]

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]

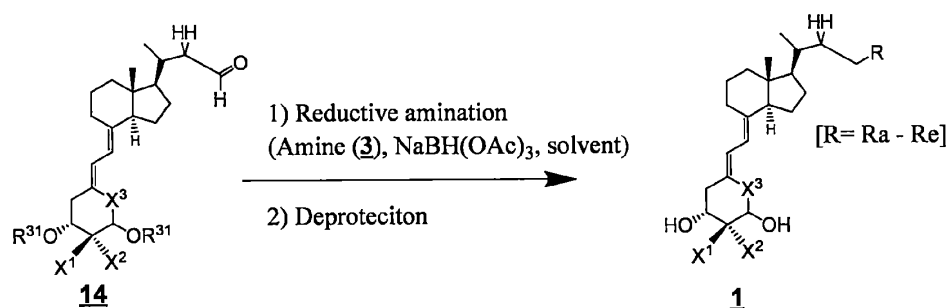


[0111] [ここで、上記スキーム中のR、X¹、X²、およびX³は、上記式（1）中の定義と同一であり、R³⁰とR³¹はスキーム1の定義と同じである。]

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

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。

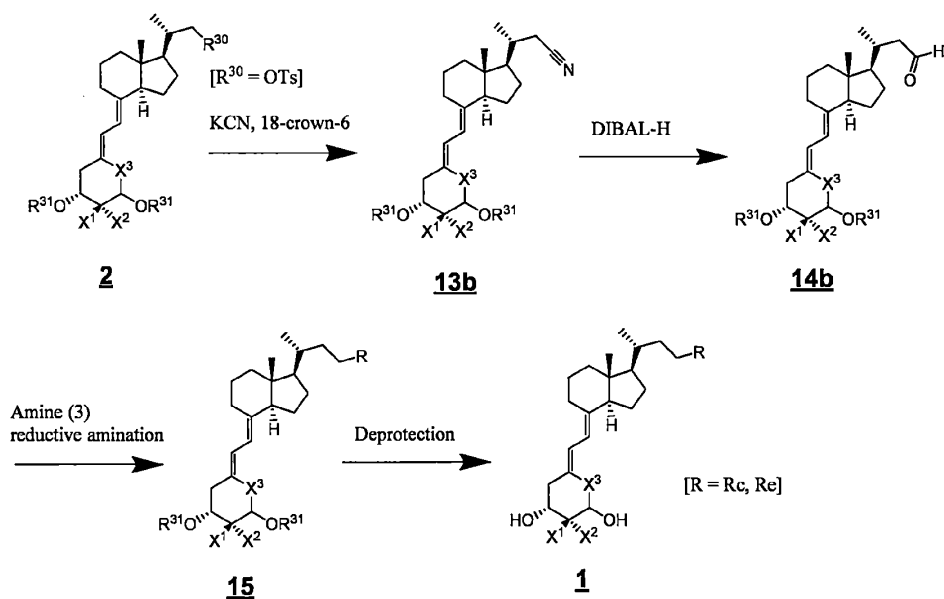
[0114]

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) (R³⁰ = 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

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、クラッペ病、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、シボニモド、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、クラドリピン、オクレリズマブ、リツキシマブ、オフアツムマブ、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、治療的有效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誘導体の治療的有效用量ま

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、0.1~10000 μg /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、治療的有效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效用量は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效用量は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の治療的有效

用量は1週当たり約30 μg 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250 μg から隔日約500 μg 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0.3 μg から1週当たり約23 μg 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2 μg から隔日約190 μg 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誘導体を含む医薬、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誘導体を含む医薬、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誘導体を含む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、H T L V - 1 関連脊髄症、H I V 関連白質脳症、クラッペ病、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。

B o c = t - ブトキシカルボニル

D A S T = ジエチルアミノサルファトリフルオロリド

D I B A L - H = 水素化ジイソブチルアルミニウム

D M F = N, N - ジメチルホルムアミド

L H M D S = リチウムヘキサメチレンジシラザン

M B P = ミエリンベースックプロテイン（ミエリン塩基性蛋白）

M S 4 A = モレキュラーシーブ 4 A

N M O = N - メチルモルホリン N - オキシド

N M P = N - メチル - 2 - ピロリドン

P T L C = 薄層クロマトグラフィー

T B A F = テトラブチルアンモニウムフルオリド

T B S = t - ブチルジメチルシリル基

T E S = トリエチルシリル基

T E S C I = クロロトリエチルシラン

T H F = テトラヒドロフラン

T P A P = テトラプロピルアンモニウムパールテネート

T s = p - トルエンスルホニル

T s C I = 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3 cm
— 30 cm

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. 3 mLメタノールに溶解し、インジェクション

送液量：12 mL / 分

UV：265 nm

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 3 μ m 内径4. 6 mm—30 mm

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. 2 mL / 分

UV：254 nm

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

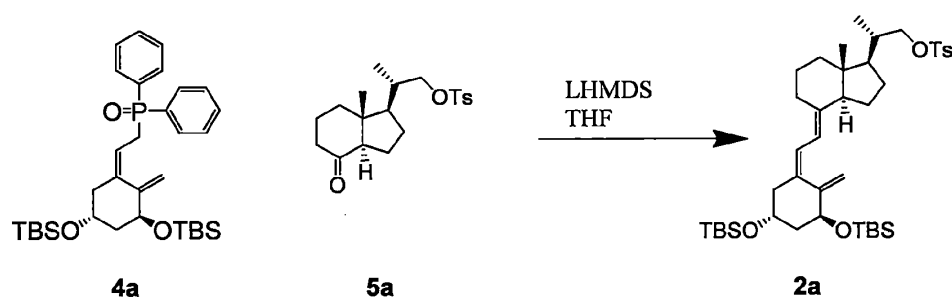
0. 3～2. 3分：100 %B液までグラジエント

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]



[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[1 M 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

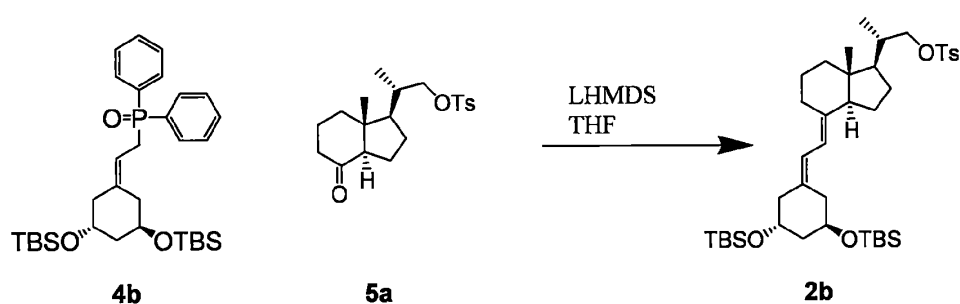
溶液を加えて、ヘプタン／酢酸エチル（1／1）の混合溶媒で抽出した。有機相を水、続いて50%メタノール水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物（2 a）[4.79 g, 6.57 mmol]を得た。（収率＝67%）

$^1\text{H-NMR}$ (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-1*H*-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 2 b）の合成

[0135] [化16]



[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 4 b

、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 (5 a)、CAS Registry No.342645-83-4) [5.06 g, 13.9 mmol]のTHF溶液[85 mL]に-78℃で、LHMDS[1 M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 (2 b) [6.40 g, 8.92 mmol]を取得した。(収率=64%)

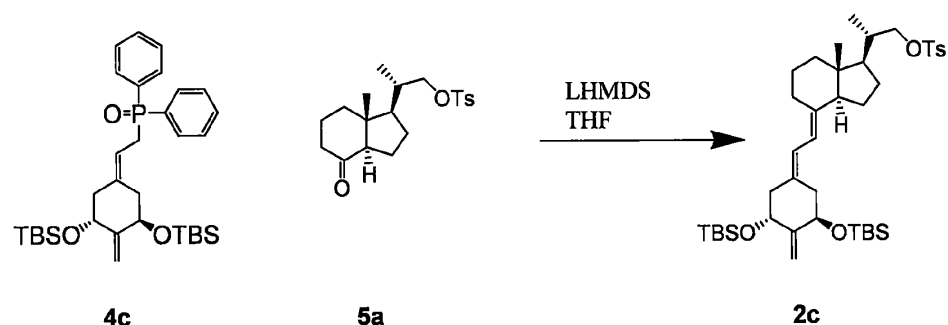
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.79 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.79 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.12-4.02 (2H, m), 3.98 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 9.1, 6.4 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 12.1, 3.9 Hz), 2.46 (3H, s), 2.36 (2H, dd, J = 13.0, 4.8 Hz), 2.25 (1H, dd, 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 2 c) の合成

[0137]

[化17]



[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 (4 c)、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 (5 a)、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°C で、LHMDS [1 M THF 溶液、8.5 mL]を加えて -78°C 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 (2 c) (1.70 g、2.30 mmol) を得た。(収率=54%)

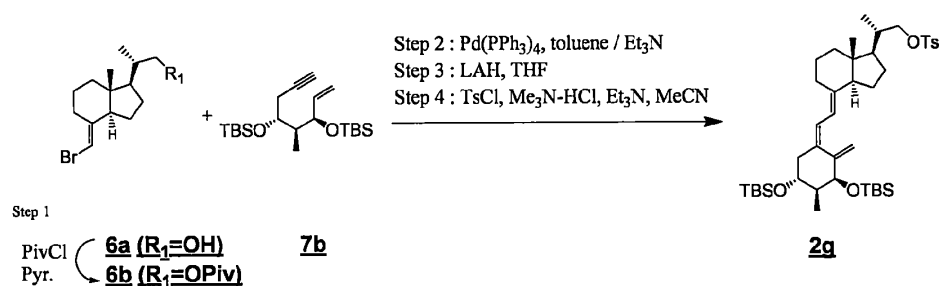
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.79 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.20 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.97 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.45-4.40 (2H, m), 3.99 (1H, dd, $J = 9.3, 2.9$ Hz), 3.81 (1H, dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 12.2, 3.4$ Hz), 2.54-2.42 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.32 (1H, dd, $J = 13.2, 3.4$ Hz), 2.17 (1H, d, $J = 12.7, 8.3$ 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ルイデン)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 2 g) の合成

[0139] [化18]



[0140] 工程 1

(2S)-2-((1R, 3aS, 7aR, E)-4-(ブromo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 (6 a), 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 6 b [415 mg, 1.12 mmol] を得た。(収率=93%)

¹H-NMR (CDCl₃) 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 6 b [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 (7 b), 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(O) [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℃に加えて、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、5 M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ンクロリド [0.25 g, 1.3 mmol] を室温に加えて、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

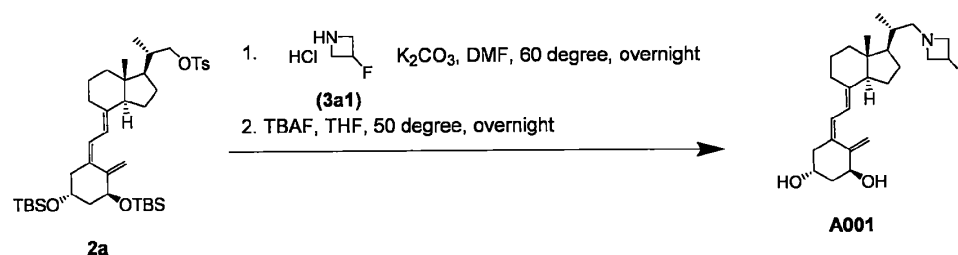
トグラフィーで精製し、化合物 2 g [0.43 g, 0.58 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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), 0.02 (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 A O 01 の合成)

[0141] [化19]



[0142] 工程 1

参考例 1 に記載の化合物 (2 a) [90 mg, 0.123 mmol]、3-フルオロアゼチジン塩酸塩化合物 (3 a 1) [50 mg, 0.448 mmol]、および K_2CO_3 [90 mg, 0.651 mmol] の DMF 溶液 [1 mL] を 60°C 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 P T L C 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 A O O 1 [5.8 mg, 0.014 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₅H₃₈FN₂O₂) 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 A O O 1 の合成法と同様にし、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 A O O 2) 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 A O 2 [9.0 mg, 0.022 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{FNO}_2$) 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 A O O 3) の合成

化合物 (2 a) [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 A O O 3 [8.7 mg, 0.022 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{NO}_2$) 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

ル（化合物A O O 4）の合成

化合物（2 c）[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A O O 4 [7.8 mg, 0.018 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) 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A O O 5）の合成

化合物（2 g）[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A O O 5 [4.5 mg, 0.010 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) 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 A O O 6) の合成

化合物 (2 a) [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 A O O 6 [6.8 mg, 0.015 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₁F₂N₂O₂) 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 A O O 7) の合成

化合物 (2 c) [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 A O O 7 [7.6 mg, 0.017 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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, d, 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 (C₂₇H₄₁F₂N₀₂) 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 A O O 8) の合成

化合物 (2 g) [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 A O O 8 [4.7 mg, 0.010 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₀₂) 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 A O O 9)

化合物 (2 a) [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A O O 9 [7.5 mg, 0.016 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₃₈F₃N₃O₃) Obs. mass = 470.60 (M+H)

[実施例 1 O]

(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A O 1 O) の合成

化合物 (2 b) [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A O 1 O [8.4 mg, 0.018 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₅H₃₈F₃N₃O₃) Obs. mass = 458.65 (M+H)

[実施例 1 I]

(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A O 1 1) の合成

化合物 (2 c) [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A O 1 1 [11.0 mg, 0.023 mmol]を取得した。

Exact Mass = 469.28 (C₂₆H₃₈F₃N₃O₃) Obs. mass = 470.35 (M+H)

[実施例1 2]

(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A O 1 2) の合成

化合物 (2 b) [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A O 1 2 [3.0 mg, 0.006 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₀F₃N₃O₃) Obs. mass = 472.35 (M+H)

[実施例1 3]

(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A O 1 3) の合成

化合物 (2 b) [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 A O 1 3 [1.5 mg, 0.003 mmol]を取得した。

Exact Mass = 457.28 (C₂₅H₃₈F₃N₃O₃) Obs. mass = 458.25 (M+H)

[実施例 1 4]

(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 A O 1 4) の合成

化合物 (2 b) [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 A O 1 4 [7.4 mg, 0.016 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₀F₃N₃O₃) Obs. mass = 472.25 (M+H)

[実施例 1 5]

(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 A O 1 5) の合成

化合物 (2 b) [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 A O 1 5 [12.8 mg, 0.028 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.16 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 5.85 (1H, tt, $J = 3.5, 5.0$ 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 ($\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_3$) Obs. mass = 454.25 (M+H)

[実施例 1 6]

(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 A O 1 6) の合成

化合物 (2 c) [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 A O 1 6 [20.6 mg, 0.044 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_3$) Obs. mass = 454.25 (M+H)

[実施例 1 7]

(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 A O 1 7) の合成

化合物 (2 a) [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 A O 1 7 [24.6 mg, 0.053 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$) Obs. mass = 466.30 (M+H)

[実施例 1 8]

(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 A O 1 8) の合成

化合物 (2 c) [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 A O 1 8 [15 mg, 0.033 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 (C₂₆H₃₉F₂N₃) 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 A O 19) の合成

化合物 (2 c) [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 A O 19 [10.1 mg, 0.0225 mmol]を取得した。

Exact Mass = 449.31 (C₂₇H₄₁F₂N₂) 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 A O 20) の合成

化合物 (2 b) [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 A O 20 [10.0 mg, 0.023 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₅H₃₉F₂N₃) Obs. mass = 440.20 (M+H)

[実施例 2 1]

(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 A O 2 1) の合成

化合物 (2 b) [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 A O 2 1 [12.2 mg, 0.028 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₁F₂N₂O₂) Obs. mass = 438.35 (M+H)

[実施例 2 2]

(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 B O O 1) の合成

化合物 (2 a) [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 B O O 1 [17.5 mg, 0.042 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃N₂O₂) Obs. mass = 414.45 (M+H)

[実施例 2 3]

(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 B O O 2) の合成

化合物 (2 c) [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 B O O 2 [13.7 mg, 0.033 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃N₂O₂) Obs. mass = 414.45 (M+H)

[実施例 2 4]

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

化合物 (2 c) [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 B O O 3 [5.7 mg, 0.014 mmol] を取得した。

Exact Mass = 413.33 (C₂₇H₄₃N₂O₂) 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 B O O 4) の合成

化合物 (2 b) [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 B O O 4 [15.3 mg, 0.038 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₃N₂O₂) 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 B O O 5) の合成

化合物 (2 c) [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 B O O 5 [7.0 mg, 0.016 mmol] を取得した。

Exact Mass = 427.35 (C₂₈H₄₅N₂O₂) 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 B O O 6) 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。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_2$) 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。

$^1\text{H-NMR}$ (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 B O O 8 [8.6 mg, 0.021 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 B O 1 2) の合成

化合物 (2 b) [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 B O 1 2 [8.9 mg, 0.022 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 (C₂₅H₄₀FN₂) 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 B O 1 3) の合成

化合物 (2 b) [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 B O 1 3 [8.4 mg, 0.021 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{FN}_2$) Obs. mass = 406.30 (M+H)

[実施例 3 2]

(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 B O 2 0) の合成

化合物 (2 a) [90 mg, 0.123 mmol]と 3-((S)-3-(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 B O 2 0 [22.8 mg, 0.051 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_2$) Obs. mass = 450.30 (M+H)

[実施例 3 3]

(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 B O 2 1) の合成

化合物 (2 g) [50 mg, 0.067 mmol]と 3-((S)-3-(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 B O 2 1 [3.8 mg, 0.008 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 464.35 (M+H)

[実施例 3 4]

(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 B O 2 2) の合成

化合物 (2 b) [55 mg, 0.077 mmol] と 3-((S)-3-(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 B O 2 2 [10.5 mg, 0.024 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 438.35 (M+H)

[実施例 3 5]

(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 B O 2 3) の合成

化合物 (2 c) [50 mg, 0.069 mmol] と 3-((S)-3-(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 B O 2 3 [9.0 mg, 0.020 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₁F₂N₀₂) Obs. mass = 450.30 (M+H)

[実施例 3 6]

(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-イル)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 B O 2 4) の合成

化合物 (2 a) [90 mg, 0.123 mmol] と 3-((R)-3-(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 B O 2 4 [7.2 mg, 0.016 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₁F₂N₀₂) Obs. mass = 450.45 (M+H)

[実施例 3 7]

(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。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) 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。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) 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B 0 2 7) の合成

化合物 (2 c) [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B 0 2 7 [11.0 mg, 0.025 mmol]を取得した。

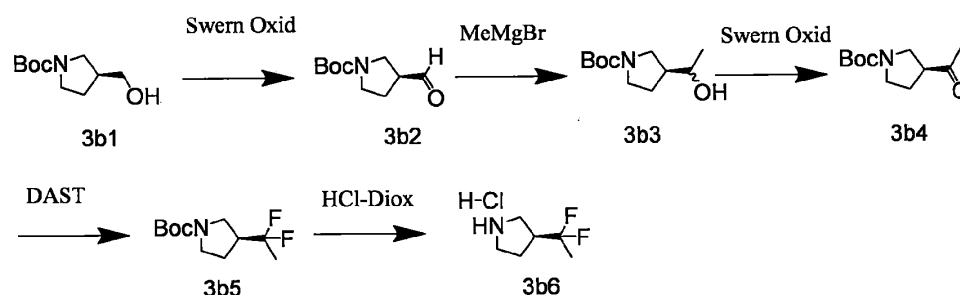
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.26 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.77 (1H, td, $J = 57.0, 5.0$ Hz), 5.05 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.43-4.34 (2H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 12.2, 3.9$ Hz), 2.71-2.25 (11H, m), 2.07-1.92 (4H, m), 1.83-1.24 (10H, m), 1.05 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.61 (3H,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

Exact Mass = 449.31 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) 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3 b 6) 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 3 b 2) [3.78 g, 19.0 mmol] を得た。(収率=99%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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 3 b 2) [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 3 b 3) [1.60 g, 7.41 mmol] を得た。(収率=74%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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 3 b 3）[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°C 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°C 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 3 b 4）[1.45 g, 6.80 mmol]を得た。（収率=91%）

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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 3 b 4）[1.10 g, 5.16 mmol]のジクロロメタン溶液を 0°C 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 3 b 5）[0.58 g, 2.5 mmol]を得た。（収率=48%）

工程5

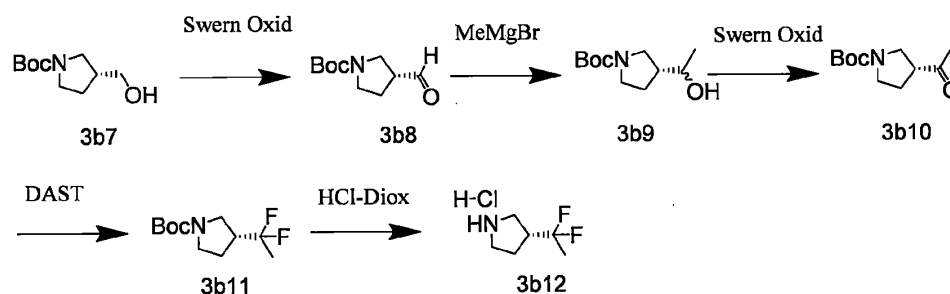
続いて、上記の*t*-ブチル（S）-3-（1, 1-ジフルオロエチル）ピロリジン-1-カルボキシレート（化合物 3 b 5）[0.58 g, 2.5 mmol]に4M塩化水素-ジオキサン溶液[10 mL]を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、3-（S）-（1, 1-ジフルオロエチル）ピロリジン塩酸塩（化合物 3 b 6）[354 mg, 2.06 mmol]を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ 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, $J = 20\text{Hz}$).

[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%)

¹H-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B O 2 8 [12.7 mg, 0.027 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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4 1]

(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B O 2 9) の合成

化合物 (2 g) [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 (3 b 6) [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B O 2 9 [5.8 mg, 0.012 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 478.45 (M+H)

[実施例4 2]

(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B O 3 0) の合成

化合物 (2 b) [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 (3 b 6) [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B O 3 0 [13.5 mg, 0.030 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) 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B O 3 1) の合成

化合物 (2 c) [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 (3 b 6) [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B O 3 1 [12.9 mg, 0.028 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 464.3 (M+H)

[実施例 4 4]

(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 B O 3 2) の合成

化合物 (2 a) [90 mg, 0.123 mmol] と 3-((R)-1-((1, 1-ジフルオロエチル)ピロリジン塩酸塩 (3 b 1 2) [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 B O 3 2 [12.7 mg, 0.027 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₂O₂) Obs. mass = 464.45 (M+H)

[実施例 4 5]

(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 B O 3 3) の合成

化合物 (2 g) [50 mg, 0.067 mmol] と 3-((R)-1-((1, 1-ジフルオロエチル)ピロリジン塩酸塩 (3 b 1 2) [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 B O 3 3 [6.8 mg, 0.014 mmol] を取得した。

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 = 2.0 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 (C₂₉H₄₅F₂N₂O₂) Obs. mass = 478.5 (M+H)

[実施例 4 6]

(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 B O 3 4) の合成

化合物 (2 b) [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 (3 b 1 2) [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 B O 3 4 [11.8 mg, 0.026 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃F₂N₂O₂) Obs. mass = 452.3 (M+H)

[実施例 4 7]

(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 B O 3 5) の合成

化合物 (2 c) [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 (3 b 1 2) [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 B O 3 5 [12.9 mg, 0.028 mmol] を取得した。

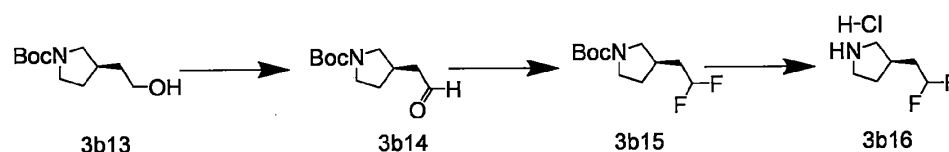
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.26 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.92 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.05 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.43–4.34 (2H, m), 3.17–3.05 (2H, m), 2.99–2.64 (8H, m), 2.48 (1H, dd, $J = 13.2, 3.9$ Hz), 2.31–2.25 (2H, m), 2.16–1.96 (5H, m), 1.78–1.28 (13H, m), 1.10 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.63 (3H,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

Exact Mass = 463.33 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) 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 (3 b 1 6) の合成

[0148] [化22]



[0149] 工程1

− 7 8 °C 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 3 b 1 3) [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 − 7 8 °C 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 °C 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°C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°C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4 M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%)

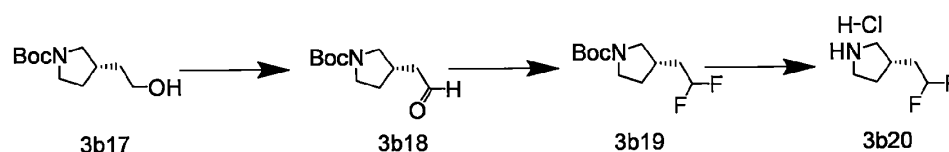
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.88 (2H, br s), 5.90 (1H, tt, J = 55.9, 3.8 Hz), 3.53 (2H, d, J = 40.5 Hz), 3.29 (1H, br s), 2.95 (1H, br s), 2.62-2.54 (1H, m), 2.33-2.20 (1H, m), 2.11-1.99 (2H, m), 1.80-1.65 (1H, m).

[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]

[0151] 工程1

t-ブチル-3-(S)-(2-ヒドロキエチル)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)

¹H-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 B O 3 6) の合成

化合物 (2 a) [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 (3 b 1 6) [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 B O 3 6 [17.2 mg, 0.037 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₂O₂) Obs. mass = 464.5 (M+H)

[実施例 4 9]

(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 B O 3 7) の合成

化合物 (2 a) [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 (3 b 2 0) [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 B O 3 7 [24.1 mg, 0.052 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₂O₂) 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 B038) の合成

化合物 (2 g) [55 mg, 0.074 mmol]と 3-((R)-2, 2-ジフルオロエチル)ピロリジン塩酸塩 (3b16) [40 mg, 0.184 mmol]を用いて、実施例 1 と同様に反応させることで化合物 B038 [10.2 mg, 0.021 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₅F₂N₂O₂) 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 B039) の合成

化合物 (2 g) [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 (3 b 2 0) [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 B O 3 9 [9.2 mg, 0.019 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₅F₂N₂O) Obs. mass = 478.35 (M+H)

[実施例 5 2]

(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 B O 4 0) の合成

化合物 (2 c) [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 (3 b 1 6) [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 B O 4 0 [11.4 mg, 0.025 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₂O) Obs. mass = 464.35 (M+H)

[実施例 5 3]

(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 B O 4 1) の合成

化合物 (2 c) [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 (3 b 2 O) [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 B O 4 1 [11.8 mg, 0.026 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₂O₂) Obs. mass = 464.40 (M+H)

[実施例 5 4]

(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 B O 4 2) の合成

化合物 (2 b) [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 (3 b 1 6) [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 B O 4 2 [14.2 mg, 0.031 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 452.30 (M+H)

[実施例 5 5]

(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 B O 4 3) の合成

化合物 (2 b) [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 (3 b 2 O) [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 B O 4 3 [8.3 mg, 0.018 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

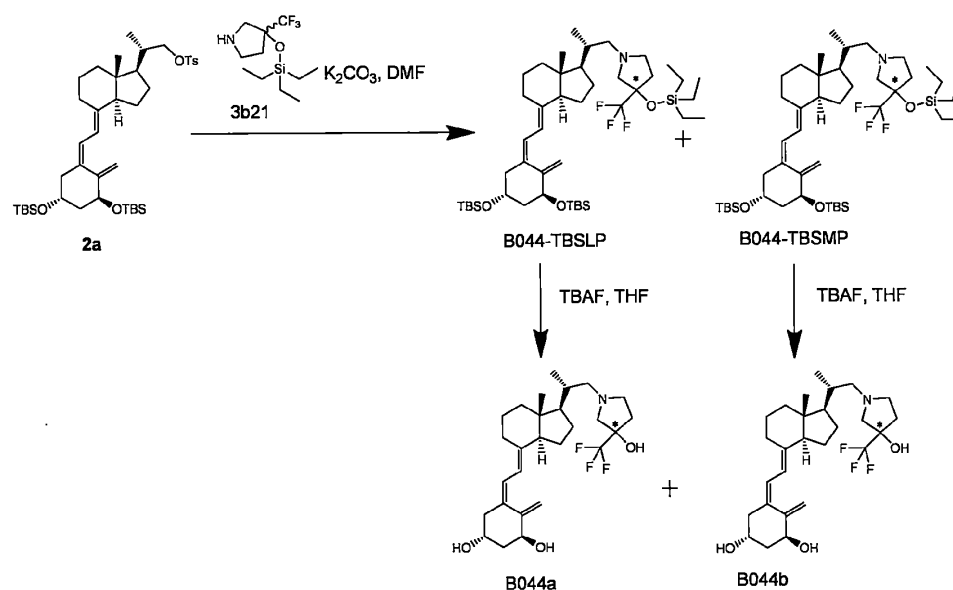
Exact Mass = 451.33 ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 452.25 (M+H)

[実施例 5 6]

(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 B O 4 4 a、化合物 B O 4 4 b) の合成

[0152]

[化24]

[0153] 工程 1

化合物 (**2 a**) [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 **3 b 2 1**) [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 **B 0 4 4 - T B S L P**) [32.2 mg, 0.039 mmol]と高極性側の目的物 (化合物 **B 0 4 4 - T B S M P**) [35.5 mg, 0.043 mmol]を得た。

工程 2 a

化合物 **B 0 4 4 - T B S L P** [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 **B 0 4 4 a** [7.7 mg, 0.016 mmol]を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$) Obs. mass = 484.3 (M+H)

工程 2 b

化合物 B O 4 4 – T B S M P [35.5 mg, 0.043 mmol]について、上記工程 2 a と同様にして処理することで、化合物 B O 4 4 b [10.0 mg, 0.021 mmol]を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$) Obs. mass = 484.3 (M+H)

[実施例 5 7]

(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 B O 4 5 a、化合物 B O 4 5 b) の合成

化合物 2 b [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 3 b 2 1) [100.4 mg, 0.373 mmol]を出発物質として、実施例 5 6 と同様に反応させることで化合物 B O 4 5 a [9.3mg, 0.020mmol]、化合物 B O 4 5 b [7.9 mg, 0.017 mmol]を得た。

化合物 B O 4 5 a

$^1\text{H-NMR}$ (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 (C₂₆H₄₀F₃N₃) Obs. mass = 472.25(M+H)

化合物 B O 4 5 b

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₀F₃N₃) Obs. mass = 472.25 (M+H)

[実施例 5 8]

(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 B O 4 6 a、化合物 B O 4 6 b) の合成

化合物 2 c [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 3 b 2 1) [144.3 mg, 0.536 mmol] を出発物質として、実施例 5 6 と同様に反応させることで化合物 B O 4 6 a [8.1 mg, 0.017 mmol]、化合物 B O 4 6 b [5.6 mg, 0.012 mmol] を得た。

化合物 B O 4 6 a

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₀F₃N₃) Obs. mass = 484.25 (M+H)

化合物B O 4 6 b

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$) 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B O 4 7) の合成

化合物 (2a) [50 mg, 0.069 mmol]と3-((S)-1-((S)-3-(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B O 4 7 [14.5 mg, 0.031 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$) 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 B O 4 8) の合成

化合物 (2 a) [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 B O 4 8 [9.2 mg, 0.020 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₁F₂N₃O₃) Obs. mass = 466.40 (M+H)

[実施例 6 1]

(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 B O 4 9) の合成

化合物 (2 c) [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 B O 4 9 [13.4 mg, 0.029 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₁F₂N₃O₃) Obs. mass = 466.40 (M+H)

[実施例 6 2]

(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 B O 5 0) の合成

化合物 (2 c) [50 mg, 0.069 mmol] と 3-((R)-3-(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 B O 5 0 [13.0 mg, 0.028 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₁F₂N₃O₃) Obs. mass = 466.40 (M+H)

[実施例 6 3]

(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 B O 5 1) の合成

化合物 (2 b) [50 mg, 0.070 mmol] と 3-((S)-3-(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 B O 5 1 [7.6 mg, 0.017 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (

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

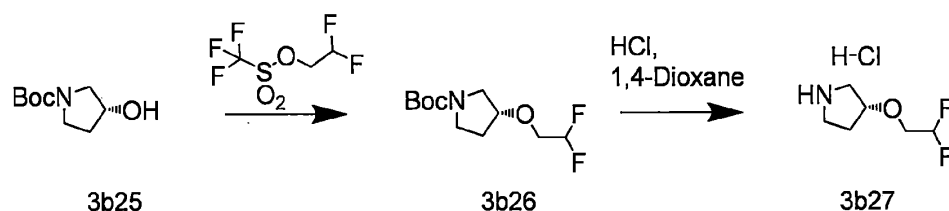
t-ブチル-3-(S)-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (化合物3b23) [1.51 g, 6.01 mmol]に4M塩化水素ジオキサン溶液[15 mL]を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮、乾燥して、3-(S)-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン塩酸塩 (化合物3b24) [1.12 g, 5.97 mmol]を得た。(収率=99%)

¹H-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]



[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 3 b 2 5) [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 3 b 2 6) [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 3 b 2 6) [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 3 b 2 7) [1.04 g, 5.54 mmol]を得た。(収率=92%)

¹H-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 6 5]

(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 B 0 5 3) の合成

化合物 2 a [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 3 b 2 4) [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 B 0 5 3 [13.8 mg, 0.029 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₃) Obs. mass = 480.4 (M+H)

[実施例 6 6]

(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 B O 5 4) の合成

化合物 2 a [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 3 b 2 7) [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 B O 5 4 [13.7 mg, 0.029 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 6 7]

(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 B O 5 5) の合成

化合物 2 c [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 3 b 2 4) [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 B O 5 5 [15.0 mg, 0.031 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.94 (1H, tt, J = 4.0, 5.0 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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$) Obs. mass = 480.35 (M+H)

[実施例 6 8]

(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 B O 5 6) の合成

化合物 2 c [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 3 b 2 7) [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 B O 5 6 [13.2 mg, 0.028 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$) Obs. mass = 480.35 (M+H)

[実施例 6 9]

(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B 0 5 7) の合成

化合物 2 b [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 3 b 2 4) [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 B 0 5 7 [15.1 mg, 0.032 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 7 0]

(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B 0 5 8) の合成

化合物 2 b [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 3 b 2 7) [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 B 0 5 8 [10.3 mg, 0.022 mmol] を取得した。

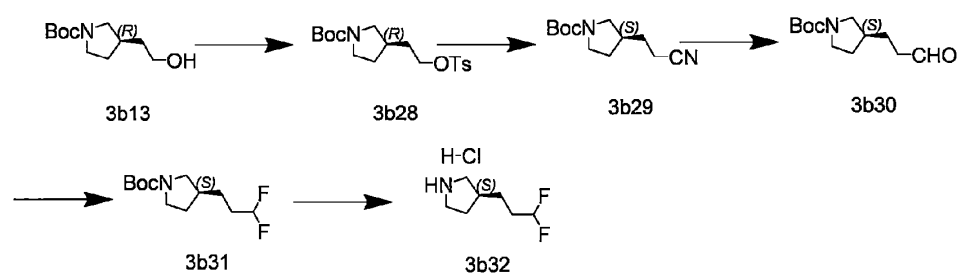
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.21 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 55.0$, 4.0 Hz), 5.88 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.16-4.10 (1H, m), 4.06-3.95 (2H, m), 3.62 (2H, tt, $J = 14.4$, 4.0 Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 11.7$, 3.9 Hz), 2.68-2.56 (4H, m), 2.49 (1H, q, $J = 7.8$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 13.2$, 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 (C₂₇H₄₃F₂N₃) Obs. mass = 468.25 (M+H)

[参考例 1 1]

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

化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 3 b 2 9) [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 3 b 2 9) [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 (D I B A L - 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 3 b 3 0) [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 3 b 3 0) [280 mg, 1.23 mmol]のジクロロメタン溶液[10 mL]を0℃に冷却し、D A S T [0.60 mL, 4.55 mmol]を加えて一晩攪拌した。翌朝、さらにD A S T [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 3 b 3 1) [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。

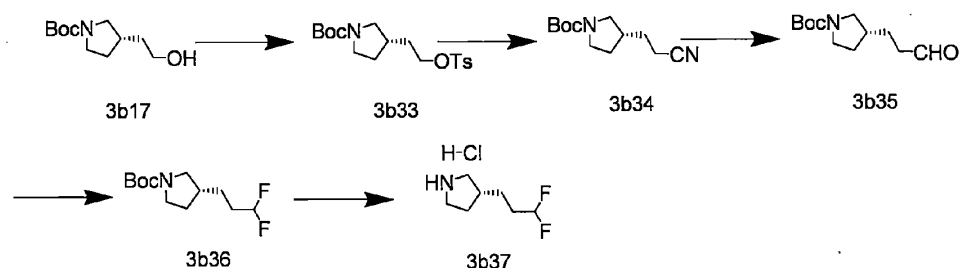
(収率 = 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 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-トルエンスルホンクロリド [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 3 b 3 3) [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 3 b 3 3) [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 3 b 3 4) [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 3 b 3 4) [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 3 b 3 5) [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 3 b 3 5）[447.3 mg, 1.97 mmol]のジクロロメタン溶液[30 mL]を0℃に冷却し、D A S T[0.63 mL, 4.77 mmol]を加えて一晩攪拌した。翌朝、0℃でさらにD A S T[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-ブチルー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 3 b 3 6）[269.7 mg, 1.08 mmol]を得た。

工程 5

t-ブチルー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 3 b 3 6）[269.7 mg, 1.08 mmol]に4M塩化水素ジオキサン溶液[5 mL, 20 mmol]を室温に加え、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 3 b 3 7）[203.2 mg, 1.08 mmol]を得た。

（収率＝100％）

¹H-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 7 1]

(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 B 0 5 9）の合成

化合物 (2 a) [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 3 b 3 2）[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 B 0 5 9 [12.3 mg, 0.257 m

mol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₅F₂N₀₂) Obs. mass = 478.25 (M+H)

[実施例 7 2]

(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 B O 6 0) の合成

化合物 (2 a) [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 3 b 3 7) [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 B O 6 0 [13.4 mg, 0.28 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 7 3]

(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 B O 6 1) の合成

化合物 (2 c) [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 3 b 3 2) [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 B O 6 1 [14.7 mg, 0.31 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 7 4]

(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 B O 6 2) の合成

化合物 (2 c) [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 3 b 3 7) [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 B O 6 2 [17.7 mg, 0.037 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 478.40 (M+H)

[実施例 7 5]

(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 B O 6 3) の合成

化合物 (2 b) [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 3 b 3 2) [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 B O 6 3 [9.8 mg, 0.021 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 466.30 (M+H)

[実施例 7 6]

(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 B O 6 4) の合成

化合物 (2 b) [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 3 b 3 7) [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 B O 6 4 [10.3 mg, 0.022 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 (C₂₈H₄₅F₂N₂O₂) Obs. mass = 466.35 (M+H)

[実施例 7 7]

(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 B O 6 5) の合成

化合物 (2 a) [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 B O 6 5 [5.7 mg, 0.012 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₀F₃N₂O₃) Obs. mass = 484.35 (M+H)

[実施例 7 8]

(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 B O 6 6) の合成

化合物 (2 a) [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 B O 6 6 [6.1 mg, 0.013 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₀F₃N₃O₃) 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 B O 6 7) の合成

化合物 (2c) [50.0 mg, 0.069 mmol] と 3-((S)-1-((S)-3-(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 B O 6 7 [5.7 mg, 0.012 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₀F₃N₃O₃) 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 B 068 [6.7 mg, 0.014 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₀F₃N₃O₃) 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 B 069) 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 B 069 [6.8 mg, 0.014 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₀F₃N₃O₃) 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B O 7 0) の合成

化合物 (2 b) [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B O 7 0 [6.2 mg, 0.013 mmol]を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$) 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B O 7 1) の合成

化合物 (2 a) [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B O 7 1 [10.7mg, 0.025 mmol]を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}$) Obs. mass = 430.30(M+H)

[実施例 8 4]

(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 B O 7 2) の合成

化合物 (2 b) [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 B O 7 2 [9.7 mg, 0.023 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₃N₃O₃) Obs. mass = 418.30(M+H)

[実施例 8 5]

(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 B O 7 3) の合成

化合物 (2 c) [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 B O 7 3 [9.6mg, 0.022 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃N₃O₃) Obs. mass = 430.30(M+H)

[実施例 8 6]

(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 B O 7 4) の合成

化合物 (2 a) [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 B O 7 4 [10.3 mg, 0.024 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃N₃O₃) Obs. mass = 430.30 (M+H)

[実施例 8 7]

(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 B O 7 5) の合成

化合物 (2 b) [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 B O 7 5 [9.5 mg, 0.023 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₃N₃) 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 B O 7 6) の合成

化合物 (2 c) [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 B O 7 6 [13.3 mg, 0.031 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃N₃) 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 (B O 7 7) の合成

化合物 (2 c) [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 B O 7 7 [9.6 mg, 0.021 mmol]を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_3$) 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 B 0 7 8) の合成

化合物 (2 b) [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 B 0 7 8 [7.2mg, 0.016 mmol]を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_2$) 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 B 0 7 9) の合成

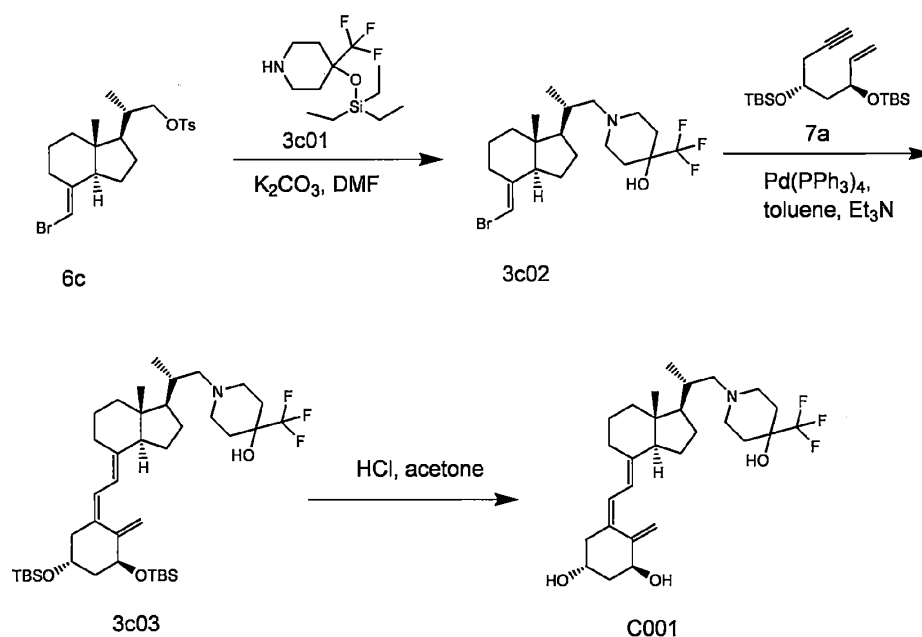
化合物 (2 c) [100.0 mg, 0.137 mmol]と 3-トリフルオロメチルピロリジン塩酸塩 [48.3mg, 0.275 mmol]を用いて、実施例 1 と同様に反応させることで化合物 B 0 7 9 [11.4mg, 0.024 mmol]を得た。

Exact Mass = 467.30 ($\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_2$) Obs. mass = 468.35(M+H)

[実施例 9 2]

(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 C 0 0 1) の合成

[0162] [化29]



[0163] 工程 1

(2S)-2-((1R, 3aS, 7aR, E)-4-(ブROMO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 **6 c**, 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 **3 c 0 1**) [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時間加熱攪拌した。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 3 c O 2) [266.4 mg, 0.608 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 3 c O 2 [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 7 a, 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(O) [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 3 c O 3 を含む粗体 [73.9 mg] を得た。

工程 3

工程2で得た化合物 3 c O 3 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 C O O 1 [6.3 mg, 0.013 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 (C₂₈H₄₂F₃N₃O₃) Obs. mass = 498.4(M+H)

[実施例 9 3]

(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 C O O 2) の合成

化合物 (2 b) [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 C O O 2 [7.2 mg, 0.015 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₂F₃N₃O₃) Obs. mass = 486.25(M+H)

[実施例 9 4]

(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 C O O 3) の合成

実施例 9 2 工程 1 で得た化合物 3 c O 2 [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 7 b) [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 9 2 工程 2, 3 と同様に処理することで、化合物 C O O 3 [10.0 mg, 0.019 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₄F₃N₃O₃) Obs. mass = 512.4 (M+H)

[実施例 9 5]

(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 C O O 4) の合成

化合物 (2 c) [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 C O O 4 [18.7 mg, 0.038 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

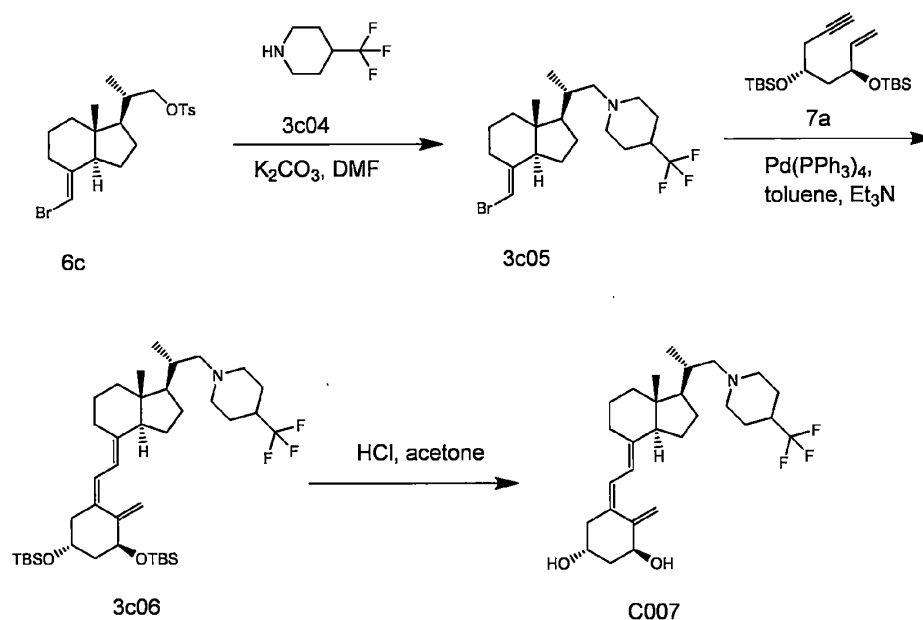
Exact Mass = 497.31 (C₂₈H₄₂F₃N₃O₃) Obs. mass = 498.4 (M+H)

[実施例 9 6]

(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C 0 0 7) の合成

[0164] [化30]



[0165] 工程 1

化合物 6 c [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 3 c 0 4) [57.0 mg, 0.201 mmol] を出発原料として、実施例 9 2 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 3 c 0 5) [36.0 mg, 0.085 mmol] を得た。

工程 2、工程 3

3 c 0 5 [36.0 mg, 0.085 mmol] と化合物 7 a [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 9 2 の工程 2, 3 と同様に処理することで、化合物 C 0 0 7 [5.5 mg, 0.011 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₂F₃N₂O) 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 C O O 8) 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 C O O 8 [9.8mg, 0.021 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₂F₃N₂O) 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 C O O 9) 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C O O 9 [7.6 mg, 0.016 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₂F₃N₂O) Obs. mass = 482.4(M+H)

[実施例 9 9]

(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C O 1 O) の合成

実施例 9 6 工程 1 で得た化合物 3 c O 5 [42.0 mg, 0.099 mmol] と化合物 7 b [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(O) [20.0 mg, 0.017 mmol] を出発物質として、実施例 9 2 工程 2, 3 と同様に処理することで、化合物C O 1 O [12.0 mg, 0.024 mmol] を得た。

¹H-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).

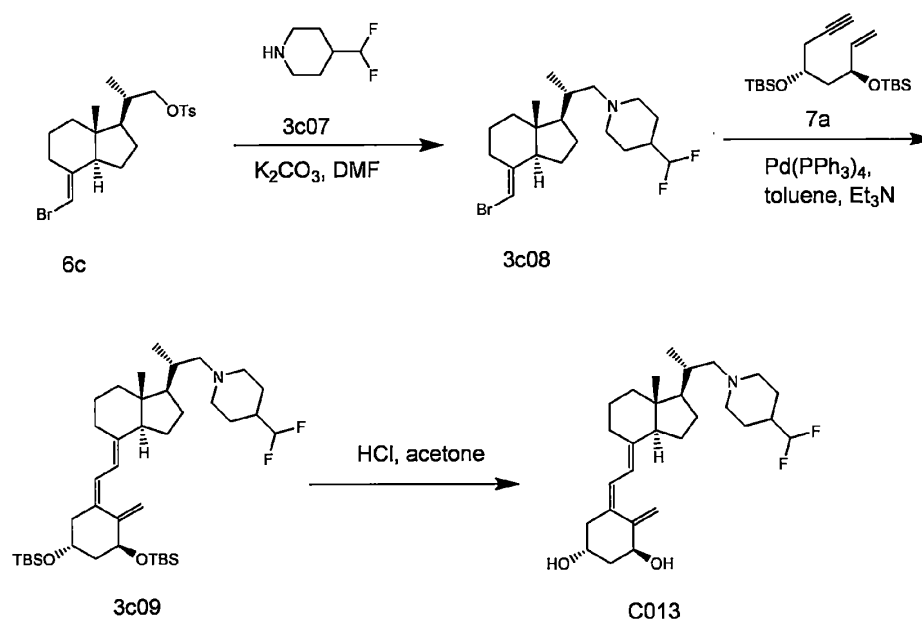
Exact Mass = 495.33 (C₂₉H₄₄F₃N₂O) Obs. mass = 496.4 (M+H)

[実施例 1 0 0]

(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C 0 1 3) の合成

[0166] [化31]



[0167] 工程 1

化合物 6 c [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 3 c 0 7) [79.4 mg, 0.294 mmol] を出発原料として、実施例 9 2 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 3 c 0 8) [16.0 mg, 0.0394 mmol] を得た。

工程 2、工程 3

3 c 0 8 [16.0 mg, 0.0394 mmol] と化合物 7 a [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 9 2 工程 2, 3 と同様に処理することで、化合物 C 0 1 3 [2.5 mg, 0.0054 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) 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。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) 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

化合物C O 1 5 [14.2 mg, 0.031 mmol]を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 464.40(M+H)

[実施例 1 0 3]

(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C O 1 6) の合成

実施例 1 0 0 工程 1 で得た化合物 3 c 0 8 [35.7 mg, 0.093 mmol] と化合物 7 b [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 1 0 0 工程 2, 3 と同様に処理することで、化合物C O 1 6 [8.0 mg, 0.017 mmol]を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 478.4(M+H)

[実施例 1 0 4]

(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C O 2 1) の合成

化合物 (2 a) [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C O 2 1 [18.3 mg, 0.038 mmol]を得た。
¹H-NMR (CD₃OD) 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, d, 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 (C₂₈H₄₃F₂N₃) Obs. mass = 480.4(M+H)

[実施例 1 0 5]

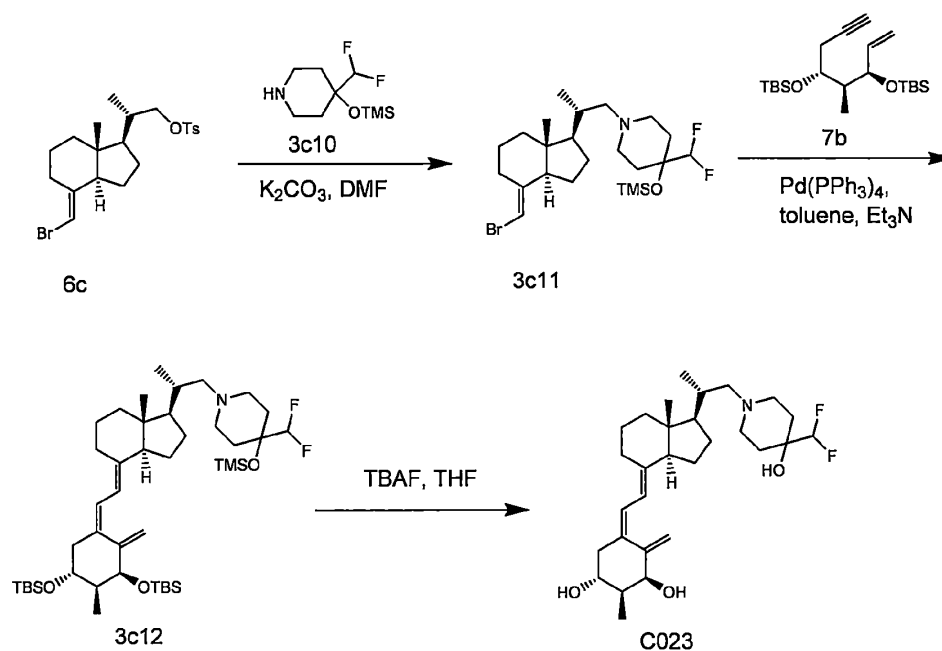
(1R, 3R)-5-(2-((1R, 3aS, 7aR, E)-1-((S)-1-(4-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール (化合物C O 2 2) の合成

化合物 (2 c) [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C O 2 2 [13.4 mg, 0.028 mmol]を得た。
¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₃) Obs. mass = 480.30(M+H)

[実施例 1 0 6]

(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C 0 2 3) の合成

[0168] [化32]



[0169] 工程 1

化合物 6 c [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 9 2 工程 1 と同様処理することで、1-((2S)-2-((1R, 3aS, 7aR, E)-4-(ブROMOMETHYLEN)-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 3 c 1 1) [54.2 mg, 0.110 mmol] を得た。

工程 2、工程 3

3 c 1 1 [50.7 mg, 0.103 mmol] と化合物 7 b [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9 2工程2, 3と同様に処理することで、化合物C O 2 3 [16.4 mg, 0.033 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.51 (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 (C₂₉H₄₅F₂N₃) 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-イルデン)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C O 2 8）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C O 2 8[10.0 mg, 0.0225 mmol]を得た。

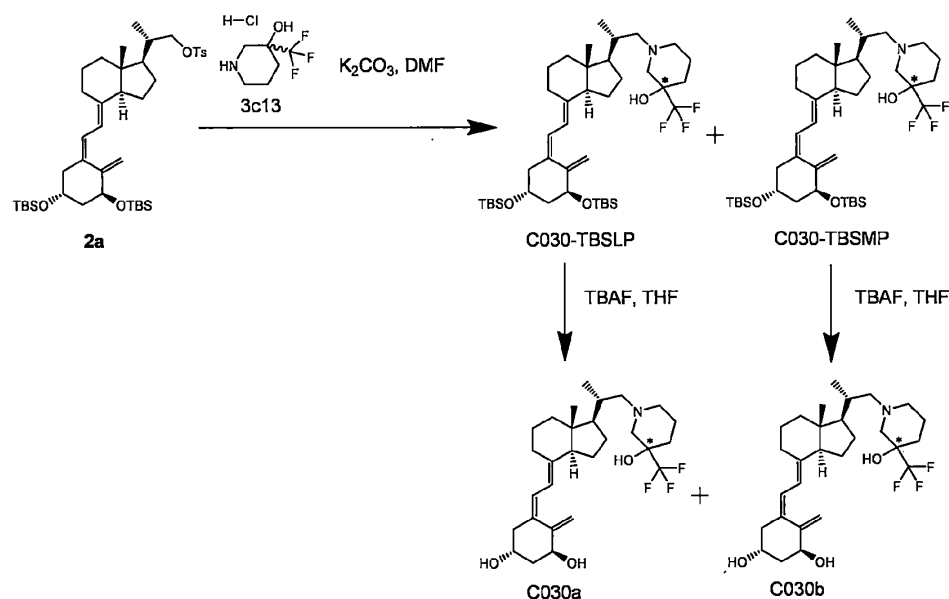
¹H-NMR (CD₃OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.35 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 3.50-3.18 (4H, m), 3.10-2.92 (2H, m), 2.89-2.86 (1H, m), 2.77 (1H, t, J = 12.0 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 13.2, 6.8 Hz), 2.08-2.01 (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 (C₂₈H₄₅N₃) 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C O 3 O - T B S L P [21.2 mg, 0.0292 mmol]のT H F 溶液[1 mL]にT B A F [1M in THF, 0.5 mL, 0.5 mmol]を加え、5 0 °C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H P L Cで精製し、化合物C O 3 O a [10.3 mg, 0.0207 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₂F₃N₃O₃) Obs. mass = 498.40(M+H)

工程 2 b

化合物C O 3 O - T B S M P [22.3 mg, 0.0307 mmol]について、上記工程 2 a と同様に反応させることで、化合物C O 3 O b [9.7 mg, 0.019 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

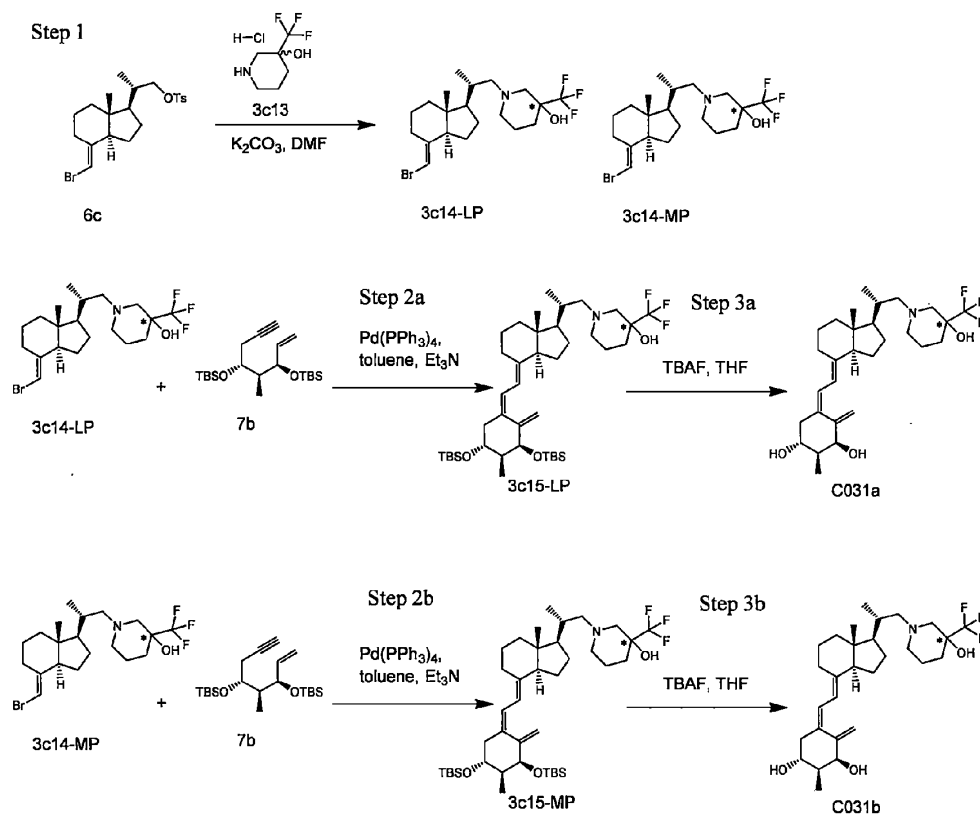
Exact Mass = 497.31 (C₂₈H₄₂F₃N₃O₃) Obs. mass = 498.40(M+H)

[実施例 1 0 9]

(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 6 c [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 3 c 1 3） [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 3 c 1 4 - L P [65.6 mg, 0.150 mmol] と TLC で高極性の化合物 3 c 1 4 - M P [57.2 mg, 0.130 mmol] を得た。

[0174]

工程 2 a、3 a (化合物 C O 3 1 a の合成)工程 2 a

工程1で得た化合物 3 c 1 4 - L P [29.9 mg, 0.0682 mmol]と化合物 7 b [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 3 c 1 5 - L P [38.5 mg]を得た。

工程 3 a

化合物 3 c 1 5 - L P [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 C O 3 1 a [10.5 mg, 0.0205 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₄F₃N₃O₃) Obs. mass = 512.4(M+H)

工程 2 b、工程 3 b (化合物 C O 3 1 b の合成)

工程1で得た化合物 3 c 1 4 - M P [26.6 mg, 0.0595 mmol]と化合物 7 b [33.2 mg, 0.0868 mmol]を出発原料として、工程 2 a、工程 3 aと同様に処理することで、化合物 C O 3 1 b [11.5 mg, 0.0225 mmol]を得た。

¹H-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 (C₂₉H₄₄F₃N₃O₃) 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C032a、化合物C032b) 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C032a [11.0 mg, 0.0221 mmol]と化合物C032b [14.4 mg, 0.0289 mmol]を得た。

化合物C032a

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₂F₃N₃O₃) Obs. mass = 498.40 (M+H)

化合物C032b

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 7.0 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 (C₂₈H₄₂F₃N₃O₃) Obs. mass = 498.40 (M+H)

[実施例 1 1 1]

(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 C O 3 4 a、化合物 C O 3 4 b) の合成

化合物 (2 a) [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 1 0 8 と同様に反応させることで、化合物 C O 3 4 a [8.2mg, 0.017 mmol] と化合物 C O 3 4 b [3.7 mg, 0.0077 mmol] を得た。

化合物 C O 3 4 a

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₃O₃) Obs. mass = 480.45 (M+H)

化合物 C O 3 4 b

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₃O₃) Obs. mass = 480.35 (M+H)

[実施例 1 1 2]

(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 C O 3 5 a、化合物 C O 3 5 b) の合成

化合物 (2 b) [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 1 0 8と同様に反応させることで、化合物 C O 3 5 a [15.5 mg, 0.033 mmol]と化合物 C O 3 5 b [15.0 mg, 0.032 mmol]を得た。

化合物 C O 3 5 a

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$) Obs. mass = 468.35 (M+H)

化合物 C O 3 5 b

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$) Obs. mass = 468.35 (M+H)

[実施例 1 1 3]

(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 C O 3 6 a、化合物 C O 3 6 b) の合成

化合物 (2 c) [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

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_3$) Obs. mass = 480.40 (M+H)

化合物C036b

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_3$) 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 (2 a) [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C O 3 7 a

¹H-NMR (CD₃OD) 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C O 3 7 b

¹H-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 1 1 5]

(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C O 3 8) の合成
化合物 (2 b) [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C O 3 8 [13.9 mg, 0.032 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₅N₃O₃) Obs. mass = 432.30 (M+H)

[実施例 1 1 6]

(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C O 3 9) の合成

化合物 (2 b) [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C O 3 9 [10.9mg、0.025 mmol]を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_3$) Obs. mass = 432.30(M+H)

[実施例 1 1 7]

(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C O 4 0) の合成

化合物 (2 c) [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C O 4 0 [7.3mg, 0.016 mmol]を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_3$) Obs. mass = 444.35 (M+H)

[実施例 1 1 8]

(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C O 4 1) の合成

化合物 (2 c) [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C O 4 1 [8.2 mg, 0.018 mmol]を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_3$) Obs. mass = 444.35 (M+H)

[実施例 1 1 9]

(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C O 4 2 a、化合物C O 4 2 b) の合成

化合物 (2 a) [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 1 0 8 と同様に反応させることで、化合物C O 4 2 a [18.0 mg, 0.041 mmol]と化合物C O 4 2 b [5.7 mg, 0.012 mmol]を得た。

化合物C O 4 2 a

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_3$) Obs. mass = 458.25 (M+H)

化合物C O 4 2 b

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_3$) Obs. mass = 458.25 ($\text{M}+\text{H}$)

[実施例 1 2 0]

(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C O 4 3 a、化合物C O 4 3 b) の合成

化合物 (2 a) [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 1 0 8と同様に反応させることで、化合物C O 4 3 a [5.2 mg, 0.011 mmol]と化合物C O 4 3 b [18.5 mg, 0.040 mmol]を得た。

化合物C O 4 3 a

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_3$) Obs. mass = 458.25 ($\text{M}+\text{H}$)

化合物C O 4 3 b

$^1\text{H-NMR}$ (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 (C₂₉H₄₇N₃) Obs. mass = 458.25 (M+H)

[実施例 1 2 1]

(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 (C O 4 4 a、化合物 C O 4 4 b) の合成

化合物 (2 b) [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 1 0 8と同様に反応させることで、化合物 C O 4 4 a [15.8 mg, 0.035 mmol]と化合物 C O 4 4 b [7.5 mg, 0.017 mmol]を得た。

化合物 C O 4 4 a

¹H-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), 2.84 (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 (C₂₈H₄₇N₃) Obs. mass = 446.30 (M+H)

化合物 C O 4 4 b

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₇N₃) Obs. mass = 446.30 (M+H)

[実施例 1 2 2]

(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C O 4 5 a、化合物C O
4 5 b) の合成

化合物 (2 b) [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C O 4 5 a [6.5 mg, 0.015 mmol]と化合物C O 4 5 b [18.4
mg, 0.041 mmol]を得た。

化合物C O 4 5 a

$^1\text{H-NMR}$ (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), 2.2
6-2.11 (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}_3$) Obs. mass = 446.30 (M+H)

化合物C O 4 5 b

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}_3$) 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 (C O 4 6 a、化
合物C O 4 6 b) の合成

化合物 (2 c) [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C O 4 6 a[16.8 mg, 0.037 mmol]と化合物C O 4 6 b[15.3 mg, 0.033 mmol]を得た。

化合物C O 4 6 a

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₇N₃) Obs. mass = 458.35 (M+H)

化合物C O 4 6 b

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₇N₃) 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C O 4 7 a、化合物C O 4 7 b) 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C O 4 7 a[18.1 mg, 0.040 mmol]と化合物C O 4 7 b[14.9 mg, 0.033 mmol]を得た。

化合物C O 4 7 a

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₇N₃) Obs. mass = 458.35 (M+H)

化合物C O 4 7 b

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₇N₃) Obs. mass = 458.35 (M+H)

[実施例 1 2 5]

(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C O 4 8) の合成

化合物 (2 a) [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C O 4 8[6.0 mg, 0.013 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₂O₂) Obs. mass = 464.50 (M+H)

[実施例 1 2 6]

(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 C O 4 9) の合成

化合物 (2 c) [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 C O 4 9 [5.3 mg, 0.011 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₂O₂) Obs. mass = 464.50 (M+H)

[実施例 1 2 7]

(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 C O 5 0) の合成

化合物 (2 g) [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 C O 5 0 [6.0 mg, 0.013 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.74 (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 (C₂₉H₄₅F₂N₂O₂) Obs. mass = 478.50 (M+H)

[実施例 1 2 8]

(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 C O 5 1) の合成

化合物 (2 b) [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 C O 5 1 [12.2 mg, 0.026 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅F₂N₂O₂) Obs. mass = 466.25(M+H)

[実施例 1 2 9]

(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 C O 5 2) の合成

化合物 (2 a) [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C O 5 2 [13.9 mg, 0.029 mmol]を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 478.50 (M+H)

[実施例 1 3 0]

(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C O 5 3) の合成

化合物 (2 c) [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C O 5 3 [7.8 mg, 0.016 mmol]を得た。

[0175] $^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 478.50 (M+H)

[実施例 1 3 1]

(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

ール（化合物C O 5 4）の合成

化合物（2 g）[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C O 5 4 [8.0 mg, 0.016 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 = 2.0 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 (C₃₀H₄₇F₂N₂O₂) 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C O 5 5）の合成

化合物（2 c）[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C O 5 5 [25.0 mg, 0.0523 mmol]を得た。

[0176] ¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₅F₂N₂O₂) 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C O 5 9) の合成

化合物 (2 c) [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C O 5 9 [32.1 mg, 0.0672 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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, d, $J = 13.4, 4.1$ 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).

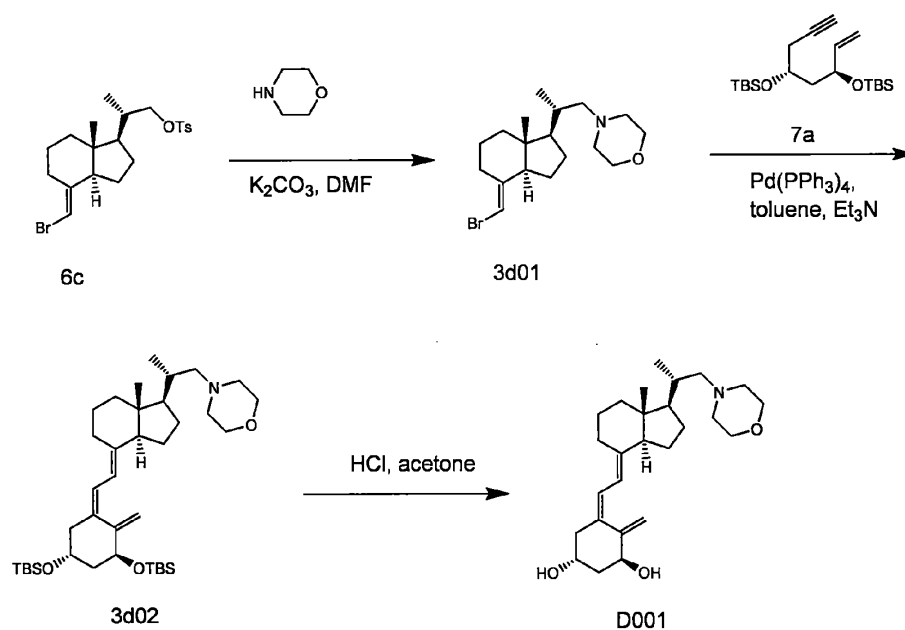
Exact Mass = 477.34 ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 478.45 (M+H)

[実施例 1 3 4]

(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D O O 1) の合成

[0177]

[化35]



[0178] 工程 1

化合物 6 c [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 9 2 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 3 d O 1) [317.6 mg, 0.891 mmol]を得た。

工程 2

工程 1 で得た化合物 3 d O 1 [38 mg, 0.107 mmol]と化合物 7 a [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 9 2 工程 2、工程 3 と同様に処理することで、化合物 D O O 1 [7.7 mg, 0.019 mmol]を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₁N₃) 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 D O O 2) の合成

実施例 134 工程 1 で得た化合物 3 d O 1 [38 mg, 0.107 mmol] と化合物 7 b [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(O) [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 D O O 2 [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 (C₂₇H₄₃N₃O) 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 D O O 4) の合成

化合物 (2 b) [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 D O O 4 [9.2 mg, 0.023 mmol] を得た。

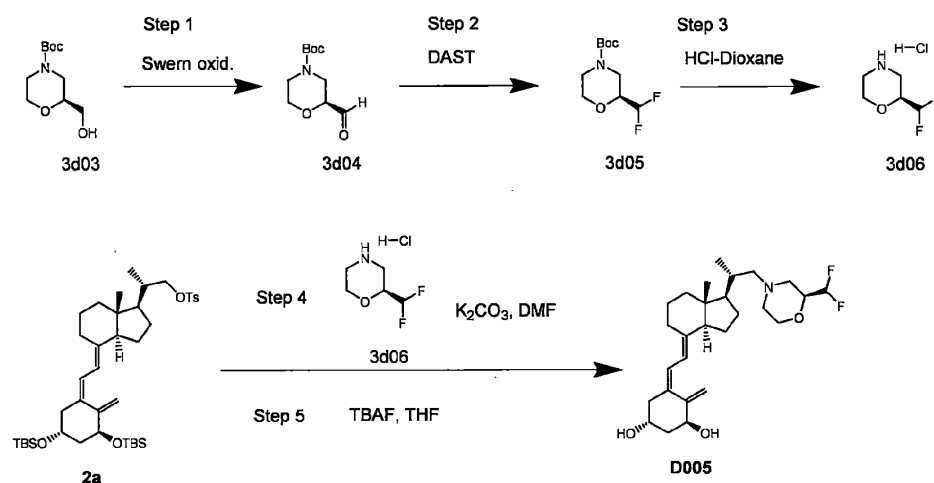
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.21 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.88 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.12–3.95 (2H, m), 3.72–3.61 (4H, m), 2.83 (1H, dd, $J = 13.4, 3.7$ Hz), 2.59 (1H, dd, $J = 13.4, 3.7$ Hz), 2.53–2.49 (2H, m), 2.40 (1H, dd, $J = 13.7, 3.4$ Hz), 2.28–2.13 (5H, m), 2.06–1.21 (17H, m), 1.03 (3H, d,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

Exact Mass = 403.31 ($\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_3$) Obs. mass = 404.30 ($\text{M}+\text{H}$)

[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-ブチルー (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 3 d 0 3）[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°C 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°C 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*-ブチルー（S）-2-ホルミルモルホリン-4-カルボキシレート（化合物 3 d 0 4）[0.72 g, 3.3 mmol]を得た。（収率= 73 %）

工程 2

t-ブチルー（S）-2-ホルミルモルホリン-4-カルボキシレート（化合物 3 d 0 4）[0.72 g, 3.3 mmol]のジクロロメタン溶液[20 mL]を 0°C 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°C 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*-ブチルー（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 3 d 0 5）[0.58 g, 2.4 mmol]を得た。（収率= 53 %）

工程 3

t-ブチルー（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 3 d 0 5）[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 3 d 0 6）[382.5 mg, 2.20 mmol]を得た。（収率=90%）

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) 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 (2 a) [90 mg, 0.123 mmol]、化合物 (3 d 0 6) [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 D 0 0 5 [6.0 mg, 0.013 mmol]を取得した。

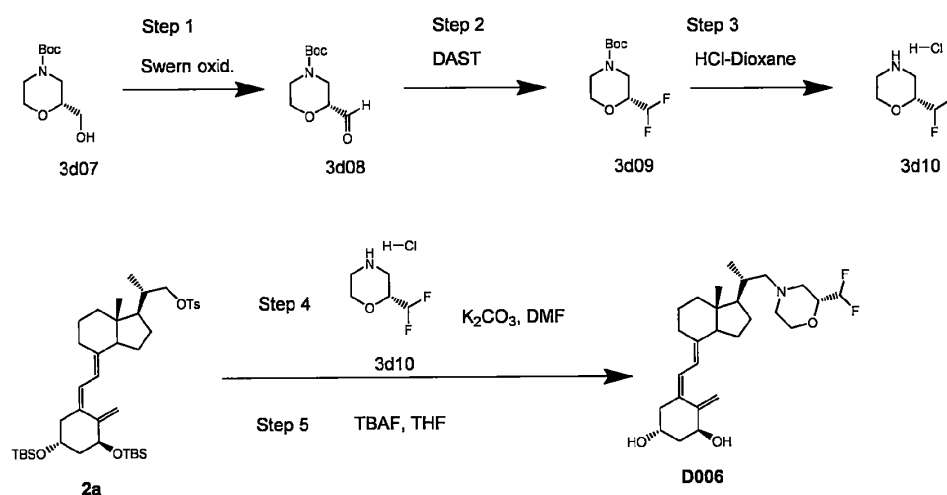
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.32 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.08 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.77 (1H, td, $J = 55.4, 4.2$ Hz), 5.28 (1H, dd, $J = 2.2, 1.2$ Hz), 4.89 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.34 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.14–4.09 (1H, m), 3.86 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 3.70–3.61 (2H, m), 2.89–2.80 (2H, m), 2.57–2.49 (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$) Obs. mass = 466.40 ($\text{M}+\text{H}$)

[実施例 1 3 8]

(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 D 0 0 6) 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 %)

¹H-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。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$) 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 D O O 7) の合成

化合物 (2c) [90 mg, 0.123 mmol]、実施例 137 に記載の化合物 (3d O 6) [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 D O O 7 [17.0 mg, 0.037 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) 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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$) 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。

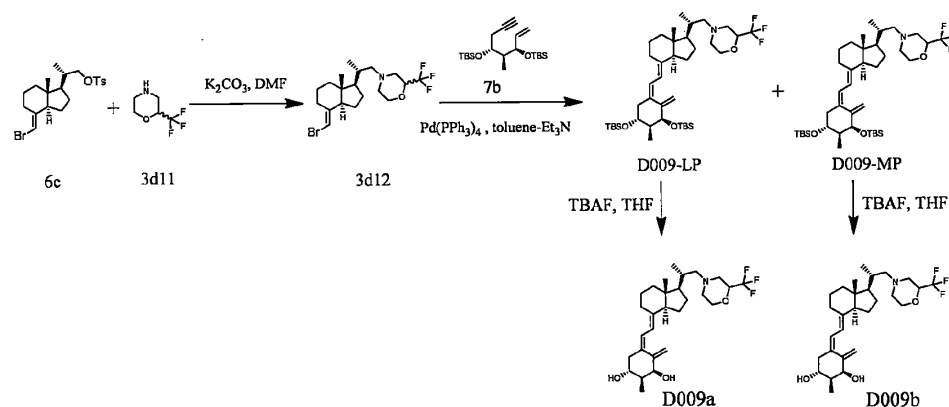
¹H-NMR (DMSO-D6) δ : 6.14 (2H, d, J = 11.2 Hz), 6.01 (2H, td, J = 55.0, 4.0 Hz), 5.82 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.91 (2H, d, J = 10.0 Hz), 4.89-4.80 (1H, m), 4.28-4.21 (2H, m), 3.84 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.74-3.65 (1H, m), 3.58-3.45 (2H, m), 2.79-2.74 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.62 (1H, d, J = 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 (C₂₇H₄₁F₂N₃) 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 6 c [203 mg, 0.46 mmol]、2-（トリフルオロメチル）モルホリン（化合物 3 d 1 1） [153 mg, 0.986 mmol] と炭酸カリウム [227 mg, 1.64 mmol] の DMF 懸濁液を 60 °C 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 3 d 1 2 [92.3 mg, 0.218 mmol] を得た。

工程 2

工程 1 で得た化合物 3 d 1 2 [92.3 mg, 0.218 mmol] と化合物 7 b [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 °C 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 D O O 9 - L P [56.3 mg] と TLC 上で高極性の化合物 D O O 9 - M P [42.0 mg] を得た。

D O O 9 - L P : Exact Mass = 725.48 (C₄₀H₇₀F₃N₃Si₂) Obs. mass = 726.60 (M+H)

D O O 9 - M P : Exact Mass = 725.48 (C₄₀H₇₀F₃N₃Si₂) Obs. mass = 726.60 (M+H)

工程 3 a

工程 2 で得た化合物 D O O 9 - L P [56.3 mg] の THF 溶液 [1 mL] に T B A F [1 M in THF, 1 mL] を加えて、50 °C 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 D O O 9 a [16.7 mg, 0.0336 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 = 2.0 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 (C₂₈H₄₂F₃N₃O₃) Obs. mass = 498.40 (M+H)

工程 3 b

工程 2 で得たと D O O 9 - M P [42.0 mg] を出発物質として工程 3 a と同様に処理することで、化合物 D O O 9 b [9.1 mg, 0.018 mmol] を得た。

¹H-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 (C₂₈H₄₂F₃N₃O₃) Obs. mass = 498.40 (M+H)

[実施例 1 4 2]

(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 D O 1 0) の合成

化合物 (2 c) [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 (D O 1 0) [11.6 mg, 0.027 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃N₃O₃) Obs. mass = 430.35 (M+H)

[実施例 1 4 3]

(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 D O 1 1) の合成

化合物 (2 c) [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 (D O 1 1) [11.3 mg, 0.0256 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃N₃O₃) Obs. mass = 442.35 (M+H)

[実施例 1 4 4]

(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 D O 1 2) の合成

化合物 (2c) [50 mg, 0.069 mmol]と6-オキサー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。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_3$) 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-ジメチルモルホリン)プロパン-2-イル)-7a-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。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_3$) 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D O 1 4) の合成

化合物 (2 c) [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 (D O 1 4) [10.8 mg, 0.024 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₃O₃) Obs. mass = 444.30 (M+H)

[実施例 1 4 7]

(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D O 1 5) の合成

化合物 (2 c) [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 (D O 1 5) [2.0 mg, 0.0047 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃N₃O₃) 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 D O 1 6) の合成

化合物 (2 c) [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 (D O 1 6) [5.0 mg, 0.011 mmol]を取得した。

Exact Mass = 443.34 (C₂₈H₄₅N₃O₃) 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 D O 1 7) の合成

化合物 (2 c) [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 (D O 1 7) [8.2 mg, 0.018 mmol]を取得した。

Exact Mass = 443.34 (C₂₈H₄₅N₃O₃) 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 D O 1 8) の合成

化合物 (2 c) [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 (D O 1 8) [5.3 mg, 0.012 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃N₃O₃) Obs. mass = 430.40 (M+H)

[実施例 1 5 1]

(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 D O 1 9) の合成

化合物 (2 b) [50 mg, 0.070 mmol]と 4-オキサー-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 (D O 1 9) [11.2 mg, 0.0261 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃N₃O₃) Obs. mass = 430.30 (M+H)

[実施例 1 5 2]

(1R, 3R)-5-(2-((1R, 3aS, 7aR, E)-1-((S)-1-((2R, 5S)-2,5-ジメチルモルホリン)プロパン-2-イル)-7a-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 D O 2 0) の合成

化合物 (2 b) [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 (D O 2 O) [4.3 mg, 0.010 mmol]を取得した。

Exact Mass = 431.34 (C₂₇H₄₅N₃O) Obs. mass = 432.25 (M+H)

[実施例 1 5 3]

(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 D O 2 1) の合成

化合物 (2 b) [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 (D O 2 1) [5.4 mg, 0.013 mmol]を取得した。

Exact Mass = 431.34 (C₂₇H₄₅N₃O) Obs. mass = 432.30 (M+H)

[実施例 1 5 4]

(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 E O O 1) の合成

実施例 9 2 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を用いて、実施例 9 2 と同様に反応させることで化合物 (E O O 1) [14.3 mg, 0.029 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 1 5 5]

(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 E O O 3)

の合成

化合物 (2 c) [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 (E O O 3) [9.4 mg, 0.019 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 1 5 6]

(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 E O O 5 a, E O O 5 b) の合成

化合物 (2 a) [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 1 0 8 と同様に反応させることで化合物 (E O O 5 a) [11.3 mg, 0.0234 mmol]と化合物 (E O O 5 b) [9.7 mg, 0.020 mmol]を取得した。

化合物 E O O 5 a

¹H-NMR (CD₃OD) 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 E O O 5 b

¹H-NMR (CD₃OD) 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 1 5 7]

(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 E O O 6 a, E O O 6 b) の合成

化合物 (2 b) [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 1 0 8と同様に反応させることで化合物 (E O O 6 a) [7.0 mg, 0.015 mmol]と化合物 (E O O 6 b) [7.0 mg, 0.015 mmol]を取得した。

化合物 E O O 6 a

¹H-NMR (CD₃OD) 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 E O O 6 b

¹H-NMR (CD₃OD) 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 1 5 8]

(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 E O O 7 a、E O O 7 b) の合成

化合物 (6 c) [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 1 0 9と同様に反応させることで化合物 (E O O 7 a) [20.9 mg, 0.042 mmol] と化合物 (E O O 7 b) [27.4 mg, 0.055 mmol]を取得した。

化合物 E O O 7 a :

¹H-NMR (CD₃OD) 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 E O O 7 b :

$^1\text{H-NMR}$ (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 E009) 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 (E009) [20.6 mg, 0.041 mmol]を取得した。

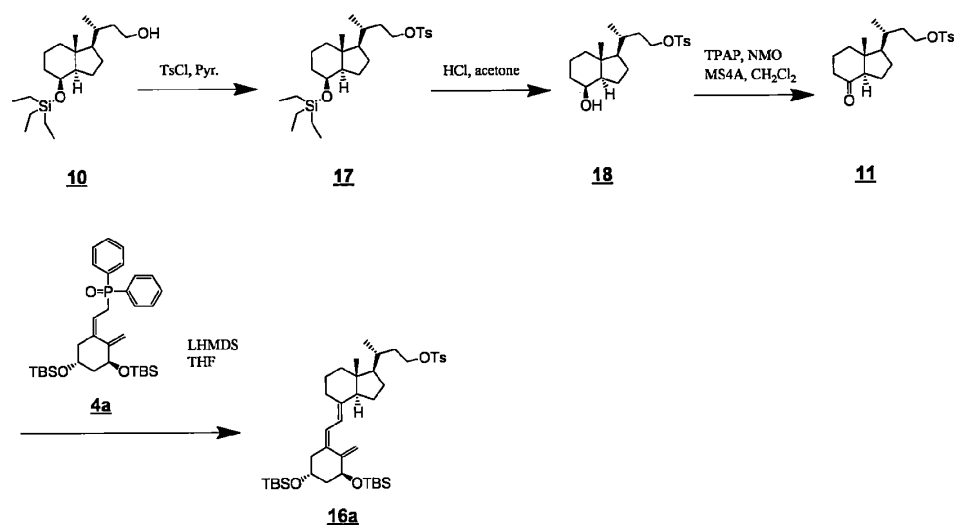
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.32 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.08 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.28 (1H, dd, $J = 2.4, 1.0$ Hz), 4.34 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.15–4.09 (1H, m), 3.28–3.23 (3H, m), 3.02 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 12.0, 3.7$ Hz), 2.65–2.55 (2H, m), 2.51 (1H, dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz), 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ンクロリド [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 1 M 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 2 M 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%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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%)

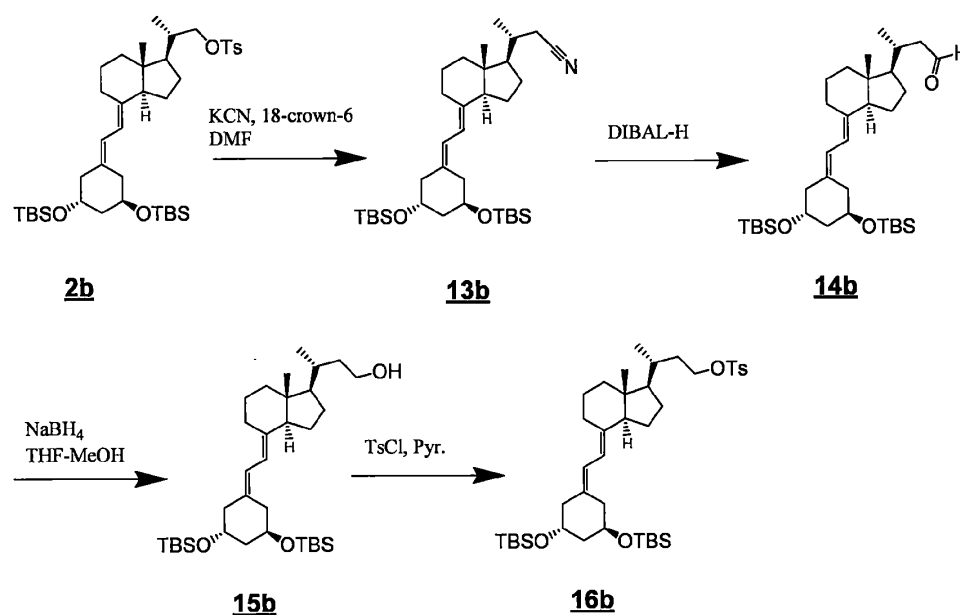
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.80 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.2$ Hz),

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 1 4]

(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 1 6 b) の合成

[0187] [化40]



[0188] 工程 1

化合物 2 b [11.94 g, 16.65 mmol] および 1 8-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%)

$^1\text{H-NMR}$ (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%)

$^1\text{H-NMR}$ (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 1 4 b [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 °C 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 °C 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 1 5 b [4.32 g, 7.49 mmol] を得た。(収率 = 87 %)

¹H-NMR (CDCl₃) 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 1 5 b [4.17 g, 7.23 mmol] のピリジン溶液 [40 mL] に T s C l [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 1 6 b [4.60 g, 6.29 mmol] を得た。(収率 = 87 %)

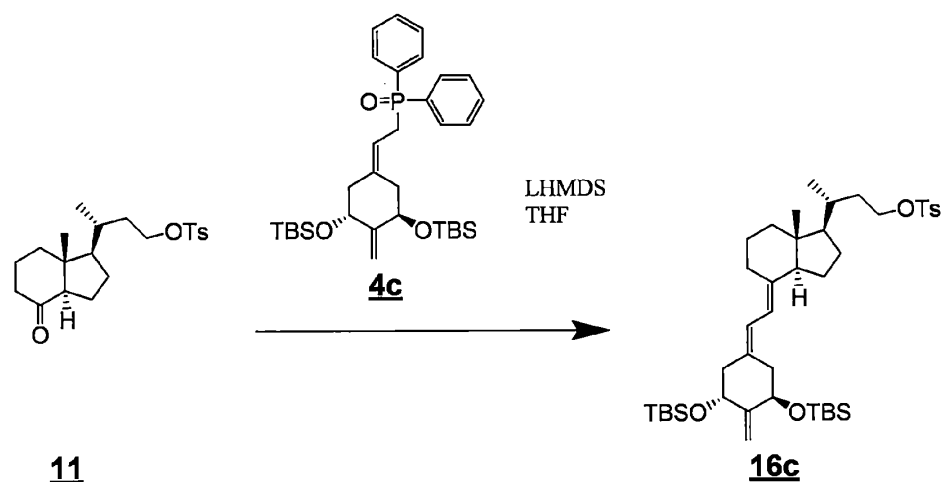
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.80 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.16 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.80 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.17-4.01 (4H, m), 2.85-2.70 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.41-2.23 (2H, m), 1.98-1.60 (8H, m), 1.51-1.18 (10H, m), 0.87-0.85 (27H, m), 0.50 (3H, s), 0.05 (6H, s), 0.05 (6H, s).

[参考例 1 5]

(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 1 6 c) の合成

[0189] [化41]



[0190] 参考例 1 3 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 1 1) [1.24g, 3.28 mmol] と化合物 4 c [1.3 g, 2.2 mmol] の THF 溶液 [15 mL] を窒素雰囲気下で -78°C 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 1 6 c [0.83 g, 1.1 mmol] を得た。(収率=50%)

$^1\text{H-NMR}$ (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 A O 2 2) 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 (A O 2 2) [14.7 mg, 0.0336 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₁F₂N₂O₂) 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 A O 2 3) 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A O 2 3 [9.8 mg, 0.020 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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, d, $J = 13.2, 3.9$ 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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$) Obs. mass = 484.25 (M+H)

[実施例 1 6 2]

(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A O 2 4) の合成

化合物 (1 6 b) [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A O 2 4 [17.0 mg, 0.376 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 452.25 (M+H)

[実施例 1 6 3]

(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A O 2 5) 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。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₁F₂N₃) 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。

¹H-NMR (CD₃OD) 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A O 2 7)

の合成

化合物 (1 6 b) [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A O 2 7 [1.6 mg, 0.0033 mmol]を取得した。

Exact Mass = 485.31 (C₂₇H₄₂F₃N₃O₃) Obs. mass = 486.25(M+H)

[実施例1 6 6]

(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A O 2 8) の合成

化合物 (1 6 b) [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A O 2 8 [1.1 mg, 0.0023 mmol]を取得した。

Exact Mass = 471.30 (C₂₆H₄₀F₃N₃O₃) Obs. mass = 472.25 (M+H)

[実施例1 6 7]

(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A O 2 9) の合成

化合物 (1 6 c) [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A O 2 9 [15.9 mg, 0.0332 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₃) 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 A030) 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 A030 [10.9 mg, 0.234 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₁F₂N₃) 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 A031) 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A O 3 1 [9.4 mg, 0.021 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) 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A O 3 2) 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A O 3 2 [15.5 mg, 0.0343 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) 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 A O 3 4) の合成
化合物 (1 6 b) [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 A O 3 4 [8.1 mg, 0.018 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₇N₃O₃) Obs. mass = 446.30 (M+H)

[実施例 1 7 2]

(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 B O 1 4) の合成

化合物 (1 6 b) [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 B O 1 4 [9.0 mg, 0.021 mmol]を取得した。

Exact Mass = 419.32 (C₂₆H₄₂FN₂O₂) Obs. mass = 420.30 (M+H)

[実施例 1 7 3]

(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 B O 1 5) の合成

化合物 (1 6 b) [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 B O 1 5 [7.9 mg, 0.019 mmol]を取得した。

得した。

Exact Mass = 419.32 (C₂₆H₄₂FN₀₂) 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 B080) 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 B080 [12.5 mg, 0.0277 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃F₂N₀₂) 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 B081) 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 B081 [12.4 mg, 0.0275 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃F₂N₂O₂) 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 B 0 8 2) 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 B 0 8 2 [8.4 mg, 0.018 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅F₂N₂O₂) 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 B 0 8 3) 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 B 0 8 3 [9.3 mg, 0.020 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅F₂N₀₂) 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 B 0 8 6) 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 B 0 8 6 [10.0 mg, 0.0214 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃F₂N₀₃) 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 B 0 8 7) 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 B 0 8 7 [6.5 mg, 0.014 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃F₂N₃O) 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 B 088) 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 B 088 [12.1 mg, 0.026.1 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₃O₂) 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 B 089) 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 B 089 [10.0 mg, 0.0216 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₃F₂N₂O₂) 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 B 090) 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 B 090 [8.2 mg, 0.017 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₅F₂N₂O₂) 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 B 091) 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。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_2$) 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。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_2$) 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 B 0 9 3) の合成

化合物 (1 6 c) [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 B 0 9 3 [10.7 mg, 0.0224 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 478.40 (M+H)

[実施例 1 8 6]

(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 B 0 9 4) の合成

化合物 (1 6 c) [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 B 0 9 4 [13.1 mg, 0.0266 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 (C₃₀H₄₇F₂N₂O₂) 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 D O 2 2) 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 D O 2 2 [17.6 mg, 0.041 mmol] を取得した。

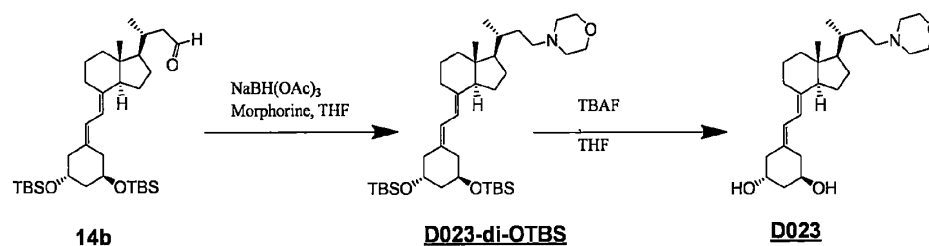
¹H-NMR (CD₃OD) δ: 6.31 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.28 (1H, t, J = 1.2 Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.1-4.08 (1H, m), 3.75 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.76-2.66 (6H, m), 2.60 (1H, td, J = 11.7 4.9 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.7 3.4 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 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 (C₂₇H₄₃N₃O₃) 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 D O 2 3) 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℃で終夜加熱撹拌した。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 時間加熱撹拌した。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。

$^1\text{H-NMR}$ (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 (C₂₆H₄₃N₃) 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 D O 2 4) 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 D O 2 4 [22.2 mg, 0.052 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃N₃) 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 D O 2 5) 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 D O 2 5 [13.8 mg, 0.031 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₃) 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 D O 2 6) 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 D O 2 6 [12.0 mg, 0.026 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₅N₃) 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 D O 2 7) 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 D O 2 7 [18.0 mg, 0.037 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{NO}_3$) 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 D 028) 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 D 028 [17.3 mg, 0.0378 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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, d, $J = 13.4, 3.7$ 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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_3$) 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 D 029) 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 D 029 [1

3.6 mg, 0.030mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{N}_3$) 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 D O 3 O) 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 D O 3 O [11.2 mg, 0.0252 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_3$) 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 D O 3 1) 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 D O 3 1 [14.9 mg, 0.0336 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_3$) 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 D O 3 2) 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 D O 3 2 [12.3 mg, 0.027.7 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.26 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.05 (2H, d, $J = 7.3$ 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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_3$) 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D O 3 3)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D O 3 3[11.4 mg, 0.0238 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$) 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D O 3 4)の合成

化合物(16b)[50 mg, 0.068 mmol]と実施例137工程3に記載の(S)-2-(ジフルオロメチル)モルホリン塩酸塩(化合物3d06)[40 mg, 0.230 mmol]を用いて、実施例1と同様に処理することで、化合物D O 3 4[7.5 mg, 0.016 mmol]を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 (C₂₇H₄₃F₂N₃) 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。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.77 (1H, td, J = 55.3, 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 (C₂₈H₄₃F₂N₃) 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。

¹H-NMR (CD₃OD) 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.

3.4 (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 (C₂₈H₄₃F₂N₃) 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。

¹H-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 (C₂₈H₄₃F₂N₃) 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 (C₂₉H₄₇N₃) 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 (C₂₉H₄₇N₃) 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。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₃) 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 D O 4 1) 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 D O 4 1 [30.0 mg, 0.070 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_3$) 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 D O 4 2) の合成

化合物 (14b) [100 mg, 0.174 mmol] と (R)-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 D O 4 2 [30.0 mg, 0.070 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_3$) 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 D043) 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 D043 [40.9 mg, 0.095 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₅N₃O₃) 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 D045) 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 D045 [5.6 mg, 0.013 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₃) Obs. mass = 444.35(M+H)

[実施例 2 1 0]

(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 D O 4 6) の合成

化合物 (1 6 a) [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 D O 4 6 [5.5 mg, 0.012 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₃) Obs. mass = 444.35(M+H)

[実施例 2 1 1]

(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 D O 4 7) の合成

化合物 (1 6 a) [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 D O 4 7 [6.7 mg, 0.015 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₃) Obs. mass = 444.35(M+H)

[実施例 2 1 2]

(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 D O 4 8) の合成

化合物 (1 6 a) [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 D O 4 8 [6.8 mg, 0.015 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₃) Obs. mass = 444.35(M+H)

[実施例 2 1 3]

(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 D O 4 9) の合成

化合物 (1 4 b) [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 1 8 8 と同様に処理することで、化合物 D O

49 [9.3 mg, 0.021 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₇N₃O) 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 E002) 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 E002 [11.2 mg, 0.022 mmol]を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 E004) 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。

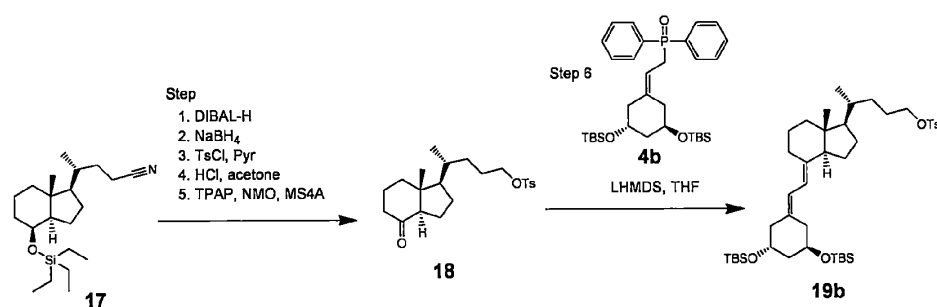
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.26 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.05 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.43–4.35 (2H, m), 3.22 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.89–2.82 (4H, m), 2.83 (3H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 13.3, 4.1$ Hz), 2.61–2.36 (7H, m), 2.31–2.25 (2H, m), 2.09–2.00 (2H, m), 1.98–1.90 (1H, 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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$) Obs. mass = 507.25 ($\text{M}+\text{H}$)

[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°C 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°C 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。5 M 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°C 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ンクロリド [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、2 M 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 4 A [1.5 g] のジクロロメタン溶液 [30 mL] を 0 °C 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テネート [120 mg, 0.342 mmol] を加えて 0 °C 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。

¹H-NMR (CDCl₃) 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 °C 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 4 b、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°C 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。

$^1\text{H-NMR}$ (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。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$) Obs. mass = 468.30(M+H)

[実施例 2 1 7]

(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 B O 1 6) の合成

参考例 1 6 に記載の化合物 1 9 b [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 B O 1 6 [12.0 mg, 0.0277 mmol] を得た。

Exact Mass = 433.34 (C₂₇H₄₄FN₂) Obs. mass = 434.30 (M+H)

[実施例 2 1 8]

(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 B O 1 7) の合成

化合物 1 9 b [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 B O 1 7 [14.0 mg, 0.0323 mmol] を得た。

Exact Mass = 433.34 (C₂₇H₄₄FN₂) Obs. mass = 434.30 (M+H)

[実施例 2 1 9]

(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 B O 8 4) の合成

化合物 1 9 b [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 B O 8 4 [5.0 mg, 0.011 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅F₂N₂O₂) 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。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅F₂N₂O₂) 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 D044) 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 D044 [15.1 mg, 0.0350 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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,

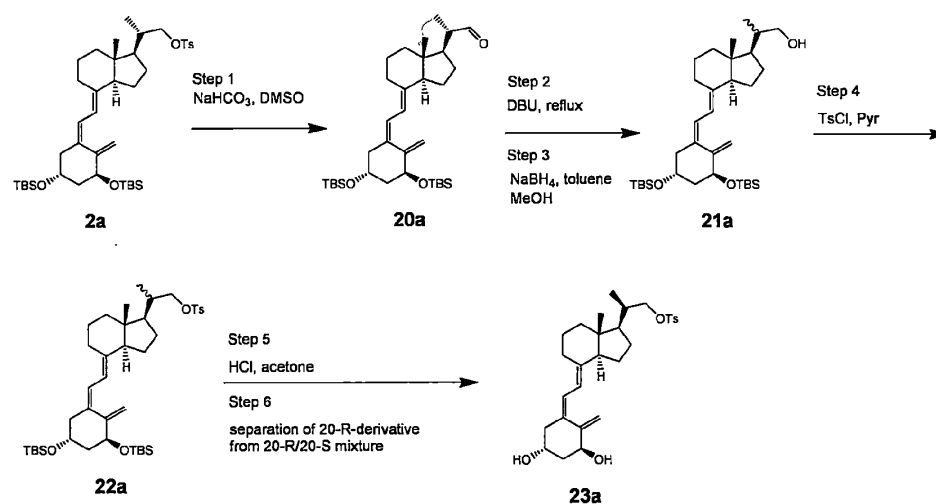
s).

Exact Mass = 431.34 (C₂₇H₄₅N₃O₃) 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 23a) の合成

物 2 0 a) [2.37 g, 4.14 mmol] を得た。

工程 2

化合物 2 0 a [2.37 g, 4.14 mmol] の THF 溶液 [50 mL] にジアザビスクロウンデセン (DBU) [1.5 mL] を加え、その溶液を 3 8 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、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)-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 2 1 a) [1.96 g, 3.41 mmol] を得た。

工程 4

工程 3 で得られた化合物 2 1 a [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 (DMA P) [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 2 2 a) 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 2 2 a) 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、5 M 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。

¹H-NMR (CD₃OD) 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B009）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B009 [16.0 mg, 0.040 mmol] を得た。

Exact Mass = 399.31 (C₂₆H₄₁N₂O₂) Obs. mass = 400.25 (M+H)

[実施例 2 2 3]

(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 B O 1 0) の合成
 化合物 2 3 a [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 B O 1 0 [14.6 mg, 0.0353 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 2 2 4]

(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)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール (化合物 B O 1 1) の合成

化合物 2 3 a [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 2 2 3 と同様に処理することで、化合物 B O 1 1 [13.0 mg, 0.0314 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 2 2 5]

(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 B O 1 8) の合成

化合物 2 3 a [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 2 2 3 と同様に処理することで、化合物 B O 1 8 [10.6 mg, 0.0254 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₀FN₂) Obs. mass = 418.25(M+H)

[実施例 2 2 6]

(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 B O 1 9) の合成

化合物 2 3 a [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 2 2 3 と同様に処理することで、化合物 B O 1 9 [9.7 mg, 0.023 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{FN}_2$) Obs. mass = 418.20(M+H)

[実施例 2 2 7]

(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 B O 9 5) の合成

化合物 2 3 a [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 2 2 3 と同様に処理することで、化合物 B O 9 5 [14.5 mg, 0.0323 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_2$) Obs. mass = 450.25(M+H)

[実施例 2 2 8]

(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 B O 9 6) の合成

化合物 2 3 a [40 mg, 0.080 mmol]、(R)-3-(ジフルオロメチル)ピ

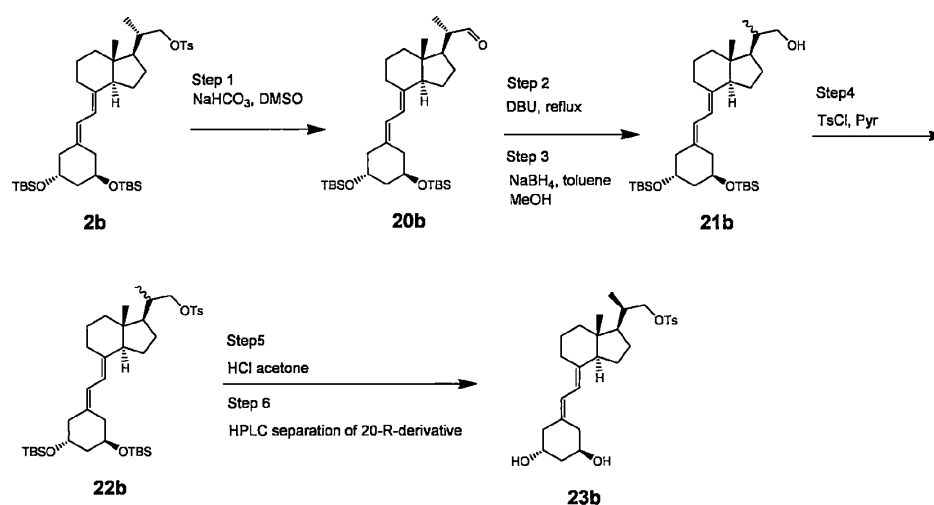
ロリジン塩酸塩 [40 mg, 0.239 mmol] を出発物質として、実施例 2 2 3 と同様に処理することで、化合物 B O 9 6 [12.0 mg, 0.0267 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 450.20 ($\text{M}+\text{H}$)

[参考例 1 8]

(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 2 3 b) の合成

[0197] [化45]



[0198] 工程 1

化合物 2 b [4.70 g, 6.55 mmol] を出発物質として、参考例 1 7 工程 1 と同様に処理することで、化合物 2 0 b [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 (CD₃OD) 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 (CD₃OD) 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 (C₂₅H₄₀FN₀₂) 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。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₅H₄₀FN₀₂) 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。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₁F₂N₂O₂) Obs. mass = 438.20 (M+H)

[実施例 2 3 2]

(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 B 1 0 0) の合成
化合物 2 3 b [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 2 2 3 と同様に処理することで、化合物 B 1 0 0 [10.0 mg, 0.0229 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₁F₂N₂O₂) Obs. mass = 438.25 (M+H)

[実施例 2 3 3]

(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 B 1 0 1) の合成

化合物 2 3 b [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 2 2 3 と同様に処理することで、化合物 B 1 0 1 [8.1 mg, 0.018 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃F₂N₂O₂) 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 B 102) 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 B 102 [11.3 mg, 0.0250 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃F₂N₂O₂) 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 B 103) 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 B 103 [14.7 mg, 0.0326 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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

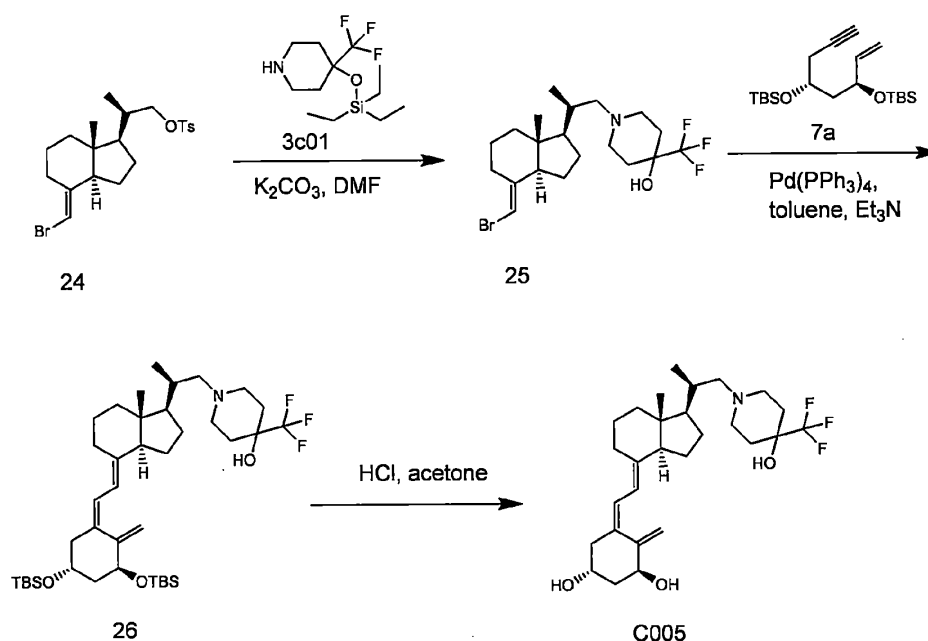
(3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 451.33 (C₂₇H₄₃F₂N₂O₂) 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romo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romo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 C005 [13.6 mg, 0.0273 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$) 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 C006) の合成

実施例 236 工程 1 で得た化合物 25 [49 mg, 0.111 mmol] と化合物 7b [55 mg, 0.144 mmol] を出発物質として、実施例 92 工程 2、工程 3 と同様に処理することで、化合物 C006 [15.8 mg, 0.0309 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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),

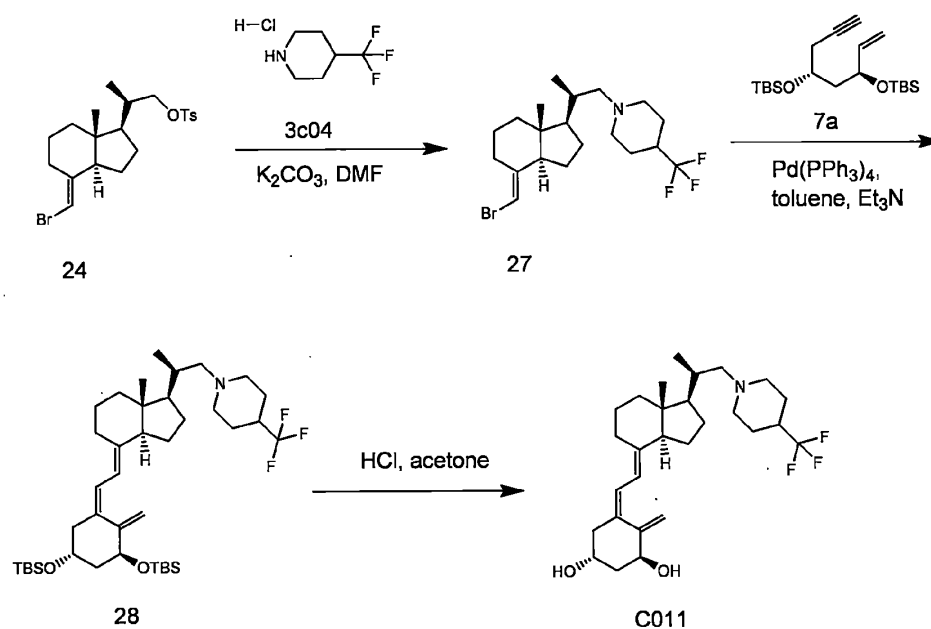
0.98 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.60 (3H, s).

Exact Mass = 511.33 (C₂₉H₄₄F₃N₃O₃) 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 3 c 0 4 [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。

¹H-NMR (CDCl₃) 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 2 4 [32 mg, 0.076 mmol] と化合物 7 a [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 9 2 工程 2、工程 3 と同様に処理することで、化合物 C O 1 1 [15.9 mg, 0.033 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₂F₃N₂O) Obs. mass = 482.4 (M+H)

[実施例 2 3 9]

(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 C O 1 2) の合成

実施例 2 3 8 工程 1 で得た化合物 2 4 [33 mg, 0.078 mmol] と 化合物 7 b [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 9 2 工程 2、工程 3 と同様に処理することで、化合物 C O 1 2 [15.8 mg, 0.0319 mmol] を得た。

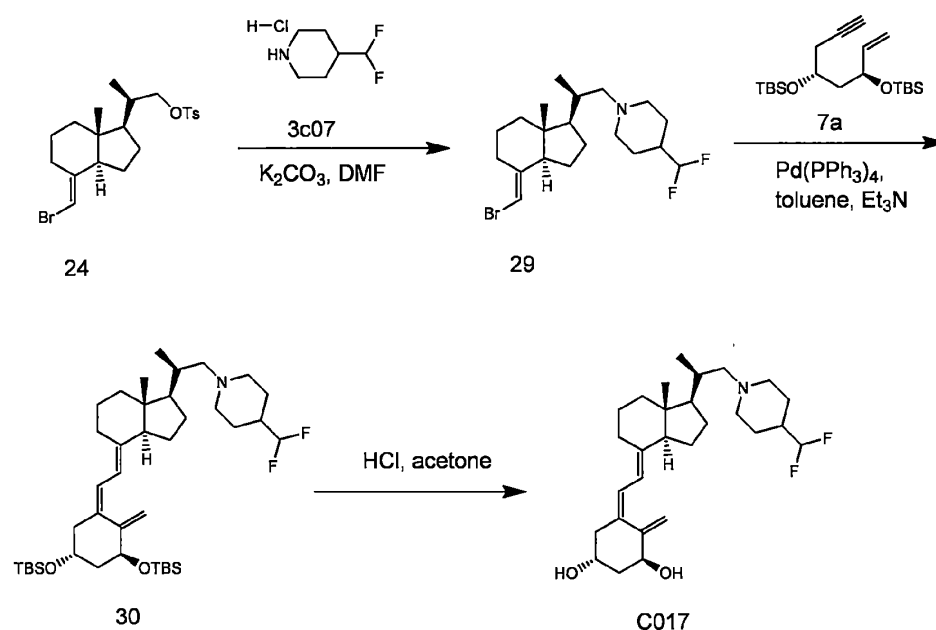
¹H-NMR (CD₃OD) δ: 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.11 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.23 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.23 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.73 (1H, td, J = 8.1, 4.4 Hz), 3.34 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.19 (1H, d, J = 11.7 Hz)

), 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 (C₂₉H₄₄F₃N₂O₂) 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。

$^1\text{H-NMR}$ (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 3cO4) [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 9 2 工程 2、工程 3 と同様に処理することで、化合物 CO 17 [13.5 mg, 0.029 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

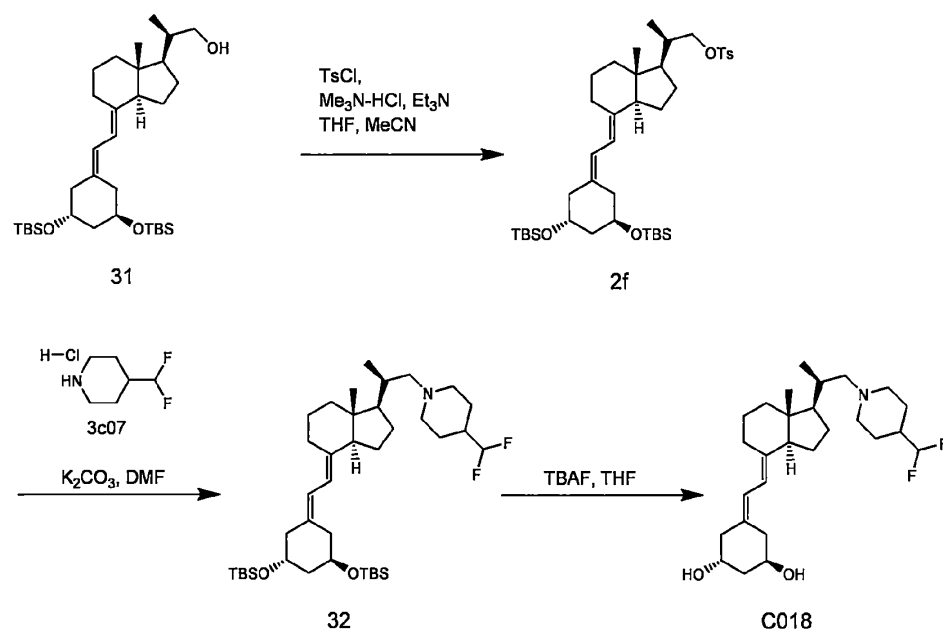
Exact Mass = 463.33 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 464.3 (M+H)

[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 CO 18) 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 3 1 · 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 2 f [90.2 mg, 0.126 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 2 f [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°C 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 3 2 [18.4 mg, 0.027 mmol] を得た。

Exact Mass = 679.50 (C₃₉H₇₁F₂N₂O₂Si₂) Obs. mass = 680.6 (M+H)

工程 3

工程 2 で得た化合物 3 2 [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°C 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 C O 1 8 [6.3 mg, 0.014 mmol] を得た。

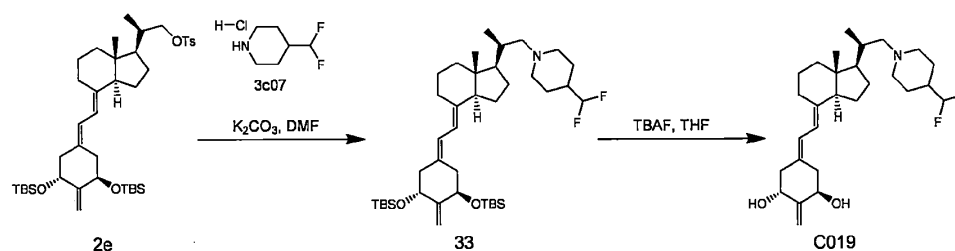
¹H-NMR (CD₃OD) δ: 6.21 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.75 (1H, td, J = 56.5, 4.0 Hz), 4.05–3.96 (2H, m), 3.41 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.26 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 12.4, 4.1 Hz), 2.85–1.97 (11H, m), 1.92–1.30 (16H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.62 (3H, d, J = 4.4 Hz).

Exact Mass = 451.33 (C₂₇H₄₃F₂N₂O₂) Obs. mass = 452.40 (M+H)

[実施例 2 4 2]

(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C 0 1 9) 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-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 2 e, 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 3 c 0 7) [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 3 3 [19.0 mg, 0.0274 mmol] を得た。

Exact Mass = 691.50 (C₄₀H₇₁F₂N₂O₂Si₂) Obs. mass = 692.6 (M+H)

工程 2

工程 1 で得た化合物 3 3 [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 C 0 1 9 [6.0 mg, 0.013 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 464.50 (M+H)

[実施例 2 4 3]

(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 C O 2 O) の合成

実施例 2 4 O 工程 1 で得た化合物 2 9 [34.7 mg, 0.086 mmol] と化合物 7 b [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 2 4 O 工程 2、工程 3 と同様に処理することで、化合物 C O 2 O [15.1 mg, 0.0316 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

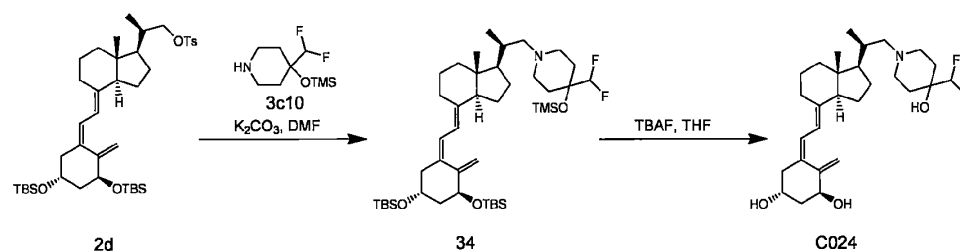
Exact Mass = 477.34 ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 478.40 (M+H)

[実施例 2 4 4]

(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C 0 2 4) の合成

[0209] [化51]



[0210] 化合物 (2 d) [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2 4 2 工程1、工程2と同様に反応させることで化合物C 0 2 4 [17.9 mg, 0.0373 mmol]を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$) Obs. mass = 480.30(M+H)

[実施例2 4 5]

(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C 0 2 5) の合成

実施例 2 4 1 工程 1 に記載の化合物 2 f [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 2 4 2 と同様に反応させることで、化合物 C O 2 5 [6.5 mg, 0.014 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_3$) Obs. mass = 468.30 (M+H)

[実施例 2 4 6]

(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 C O 2 6) の合成

化合物 2 e [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 2 4 2 と同様に反応させることで、化合物 C O 2 6 [6.2 mg, 0.013 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

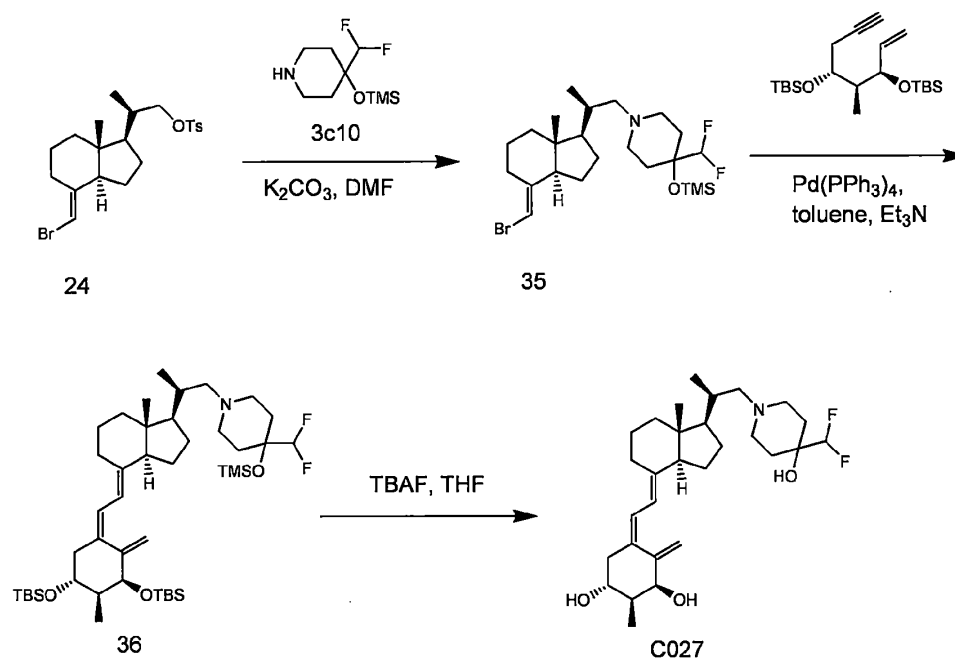
Exact Mass = 479.32 ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_3$) Obs. mass = 480.40 (M+H)

[実施例 2 4 7]

(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C 0 2 7) の合成

[0211] [化52]



[0212] 工程1

化合物 2 4 [120 mg, 0.272 mmol]、化合物 3 c 1 0 [189 mg, 0.848 mmol]、炭酸カリウム [183 mg, 1.32 mmol] の DMF 溶液 [1 mL] を 6 0 °C 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 3 5 [76.9 mg, 0.156 mmol] を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 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 3 5 [70.5 mg, 0.143 mmol] と化合物 7 b [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 3 6 を含む粗体を 94.5 mg 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 C O 2 7 [24.1 mg, 0.0488 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₅F₂N₃) Obs. mass = 494.40 (M+H)

[実施例 2 4 8]

(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 C O 2 9) の合成

化合物 2 d [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 2 4 2 と同様に処理することで、化合物 C O 2 9 [17.4 mg, 0.039 mmol] を得た。

Exact Mass = 443.34 (C₂₈H₄₅N₃O₃) 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 C O 3 3 a、化合物 C O 3 3 b) の合成

実施例 108 における化合物 2 a の代わりに化合物 2 d [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 C O 3 3 a [10 mg, 0.020 mmol] と化合物 C O 3 3 b [9.0 mg, 0.018 mmol] を得た。

化合物 C O 3 3 a

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₂F₃N₃O₃) Obs. mass = 498.40 (M+H)

化合物 C O 3 3 b

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₂F₃N₃O₃) 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C O 5 6) の合成

化合物 2 e [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 2 4 2 と同様に処理することで、化合物C O 5 6 [8.2 mg, 0.017 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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, d, $J = 12.4$, 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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 478.40(M+H)

[実施例 2 5 1]

(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C O 5 7) の合成

化合物 2 e [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 2 4 2 と同様に処理することで、化合物C O 5 7 [6.7 mg, 0.014 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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, d, $J = 12.0$, 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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$) Obs. mass = 478.40(M+H)

[実施例 2 5 2]

(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 C O 5 8) の合成
 化合物 2 d [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 2 4 2 と同様に処理することで、化合物 C O 5 8 [5.5 mg, 0.013 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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, d, 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 (C₂₇H₄₂FN₂O₂) Obs. mass = 432.30 (M+H)

[実施例 2 5 3]

(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 C O 6 0) の合成

化合物 2 e [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 2 4 2 と同様に処理することで、化合物 C O 6 0 [6.8 mg, 0.014 mmol] を得た。

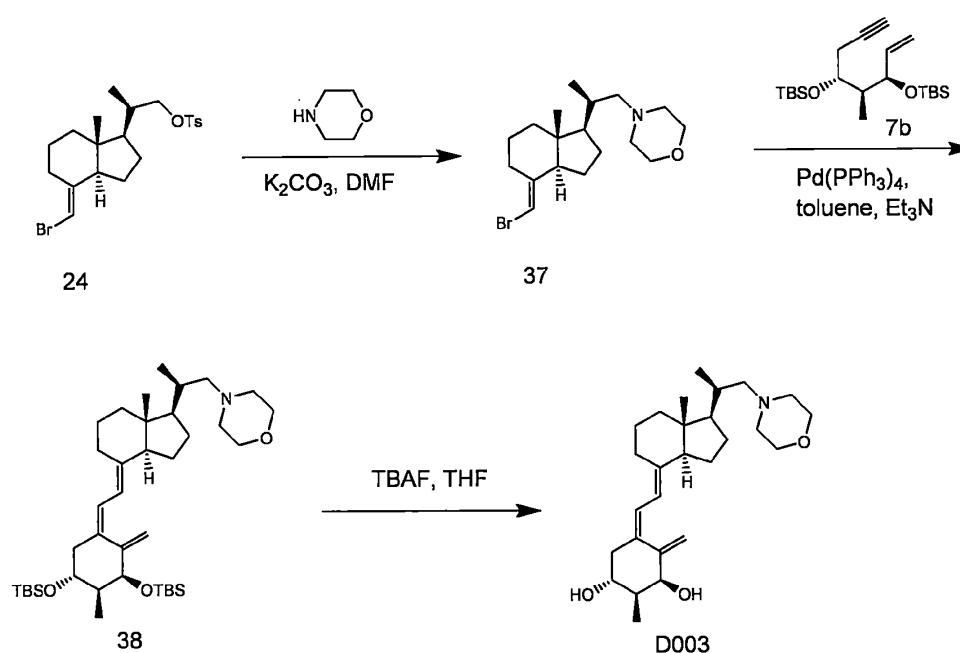
¹H-NMR (CD₃OD) δ: 6.26 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.05 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.42-4.36 (2H, m), 3.16 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 12.2, 4.4 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 13.4, 4.1 Hz), 2.51-2.02 (8H, m), 1.93-1.28 (14H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.61 (3H, s).

Exact Mass = 481.32 (C₂₈H₄₂F₃N₂O₂) 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。

¹H-NMR (CDCl₃) 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 3 7 [29.9 mg, 0.084 mmol] と化合物 7 b [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 2 3 6 の工程 2、工程 3 と同様に処理することで、化合物 D O O 3 [14.1 mg, 0.033 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 2 5 5]

(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-イル)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 E O O 8 a、化合物 E O O 8 b) の合成

化合物 2 4 [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 1 0 8 と同様に反応させることで化合物 E O O 8 a [3.3 mg, 0.007 mmol] と化合物 (E O O 8 b) [7.0 mg, 0.015 mmol] を取得した。

化合物 E O O 8 a

¹H-NMR (CD₃OD) 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)

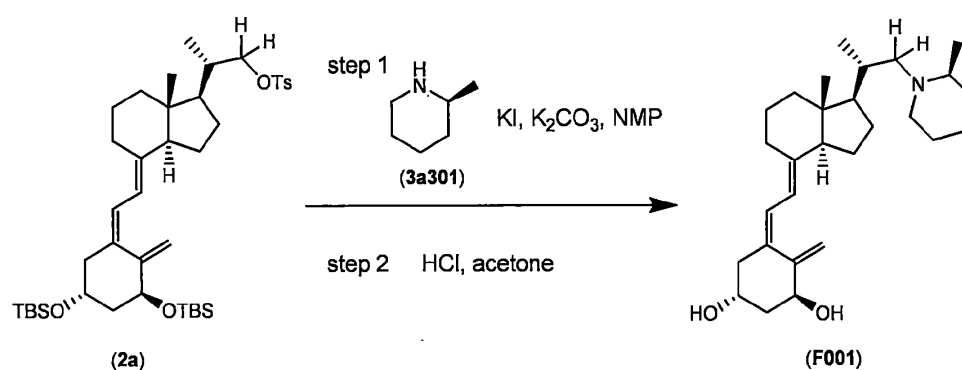
化合物 E O O 8 b

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 F O O 1) の合成

[0215] [化54]



[0216] 工程1

参考例 1 に記載の化合物 (2 a) [50 mg, 0.068.6 mmol]、(S)-2-メチルピペリジン (3 a 3 0 1) [24.8 μL, 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 2 M 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F O O 1 [5.4 mg, 0.013 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₂O₂) 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F O O 2) の合成
化合物 (2a) [50 mg, 0.069 mmol] と (R)-2-メチルピペリジン [24.8 μ L, 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F O O 2 [19.2 mg, 0.0449 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD): 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 (C₂₈H₄₅N₂O₂) 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 F003) 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 F003 [8.2 mg, 0.019 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₇N₂O₂) 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 F004) 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 F004 [6.2 mg, 0.014 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_3$) Obs. mass = 430.25 ($\text{M}+\text{H}$)

[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 F005) 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 F005 [9.6 mg, 0.022 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_3$) Obs. mass = 430.25 ($\text{M}+\text{H}$)

[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F O O 6）の合成

化合物（2 a）[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3 O 1と同様に反応させることで化合物F O O 6 [4.7 mg, 0.011 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₃O) Obs. mass = 444.20 (M+H)

[実施例3 O 7]

(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F O O 7）の合成

化合物（2 a）[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3 O 1と同様に反応させることで化合物F O O 7 [6.1 mg, 0.014 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD): 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 (C₂₈H₄₃N₃) 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 F008) 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 F008 [2.5 mg, 0.0055 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₅N₃) 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 F009) 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 F009 [8.9 mg, 0.019 mmol] を取得した。

LC-MS : Exact Mass = 457.36 (C₂₉H₄₇N₃) Obs. mass = 458.25 (M+H)

[実施例 3 1 0]

(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 F O 1 0) の合成
 化合物 (2 a) [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 3 0 1 と同様に反応させることで化合物 F O 1 0 [8.2 mg, 0.018 mmol] を取得した。

LC-MS : Exact Mass = 457.36 (C₂₉H₄₇N₃O) Obs. mass = 458.25 (M+H)

[実施例 3 1 1]

(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 F O 1 1) の合成

化合物 (2 a) [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 3 0 1 と同様に反応させることで化合物 F O 1 1 [15.2 mg, 0.0343 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 3 1 2]

(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 F O 1 2) の合成

化合物 (2 a) [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 3 O 1 と同様に反応させることで化合物 F O 1 2 [18.7 mg, 0.0422 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 3 1 3]

(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 F O 1 3) の合成

化合物 (2 a) [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 3 O 1 と同様に反応させることで化合物 F O 1 3 [2.0 mg, 0.0044 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₇N₃) Obs. mass = 458.20 (M+H)

[実施例 3 1 4]

(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 F O 1 4) の合成

化合物 (2 a) [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 3 0 1 と同様に反応させることで化合物 F O 1 4 [20.5 mg, 0.0448 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₇N₃) Obs. mass = 458.20 (M+H)

[実施例 3 1 5]

(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 F O 1 5) の合成

化合物 (2 a) [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 3 0 1 と同様に反応させることで化合物 F O 1 5 [18.4 mg, 0.039 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD): 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 (C₃₀H₄₉N₃) 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。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₃₀H₄₉N₃) 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 G001) 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 G001 [5.7 mg, 0.014 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₅N₂O₂) 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 G002) 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 G002 [3.4 mg, 0.0082 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₅N₂O₂) 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G003) 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G003 [3.5 mg, 0.0081 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₇N₂O) 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G004) 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G004 [4.3 mg, 0.010 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₆H₄₃N₃O) 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G005）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G005 [6.3 mg, 0.015 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), 4.06-3.95 (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 (C₂₆H₄₃N₃O) 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G006）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G006 [4.9 mg, 0.011 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₅N₃O) 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G O O 7) の合成
化合物 (2 b) [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 3 O 1 と同様に反応させることで化合物 G O O 7 [2.2 mg, 0.0051 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃N₃O₃) Obs. mass = 430.15 (M+H)

[実施例 3 2 4]

(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G O O 8) の合成
化合物 (2 b) [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 3 O 1 と同様に反応させることで化合物 G O O 8 [13.7 mg, 0.0309 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₃) Obs. mass = 444.20 (M+H)

[実施例 3 2 5]

(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 G 0 0 9) の合成

化合物 (2 b) [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 3 0 1 と同様に反応させることで化合物 G 0 0 9 [6.1 mg, 0.014 mmol] を取得した。

LC-MS : Exact Mass = 445.36 (C₂₈H₄₇N₃) Obs. mass = 446.20 (M+H)

[実施例 3 2 6]

(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 G 0 1 0) の合成

化合物 (2 b) [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 3 0 1 と同様に反応させることで化合物 G 0 1 0 [10.6 mg, 0.0238 mmol] を取得した。

LC-MS : Exact Mass = 445.36 (C₂₈H₄₇N₃) Obs. mass = 446.20 (M+H)

[実施例 3 2 7]

(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 G 0 1 1) の合成

化合物 (2 b) [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 3 0 1 と同様に反応させることで

化合物 G O 1 1 [7.9 mg, 0.018 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_{2}\text{O}_2$) Obs. mass = 431.20 (M+H)

[実施例 3 2 8]

(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 G O 1 2) の合成

化合物 (2 b) [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 3 0 1 と同様に反応させることで化合物 G O 1 2 [10.3 mg, 0.0239 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_{2}\text{O}_2$) Obs. mass = 431.20 (M+H)

[実施例 3 2 9]

(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 G O 1 3) 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 G013 [5.8 mg, 0.013 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{N}_3$) 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 G014) 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 G014 [14.2 mg, 0.0319 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{N}_3$) 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G O 1 5) の合成

化合物 (2 b) [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3 O 1と同様に反応させることで化合物G O 1 5 [15.6 mg, 0.0339 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₉N₃) Obs. mass = 460.25 (M+H)

[実施例3 3 2]

(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G O 1 6) の合成

化合物 (2 b) [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3 O 1と同様に反応させることで化合物G O 1 6 [5.6 mg, 0.012 mmol] を取得した。

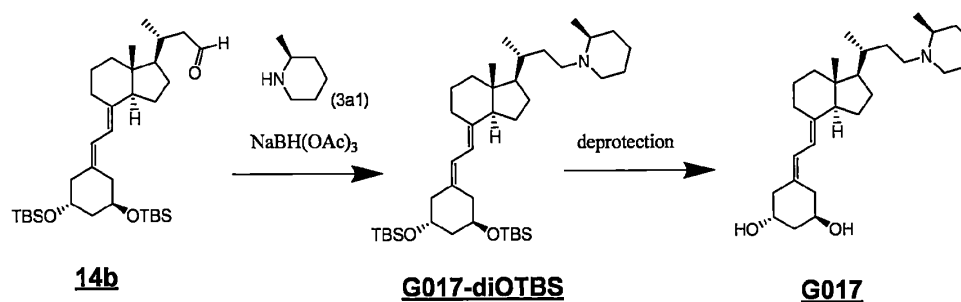
¹H-NMR (CD₃OD) δ: 6.22 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.91 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.06-4.03 (1H, m), 4.00-3.96 (1H, m), 3.60-3.52 (2H, m), 3.37 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.28-3.22 (1H, m), 2.87-2.79 (2H, m), 2.60 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.26-1.96 (11H, m), 1.88-1.83 (1H, m), 1.79-1.53 (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 (C₂₉H₄₉N₃) Obs. mass = 460.25 (M+H)

[実施例 3 3 3]

(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 G O 1 7) の合成

[0218] [化55]

[0219] 工程 1

反応混合物参考例 1 4 に記載の化合物 (1 4 b) [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 (G O 1 7 - d i O T B S) を得た。

工程 2

工程 3 で得た粗体の THF 溶液 [1 mL] に T B A F [1 M in THF, 0.2 mL, 0.2 mmol] を加えて、6 0 °C 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 H P L C で精製し、化合物 (G O 1 7) [9.8 mg, 23 mmol] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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 (C₂₈H₄₇N₂O₂) Obs. mass = 430.30 (M+H)

[実施例 3 3 4]

(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 G O 1 8) の合成

参考例 1 4 に記載の化合物 (1 4 b) [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 3 3 3 工程 1、2 と同様に反応させることで化合物 G O 1 8 [8.3 mg, 0.019 mmol] を取得した。

¹H-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 (C₂₈H₄₇N₂O₂) Obs. mass = 430.30 (M+H)

[実施例 3 3 5]

(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 G O 1 9) の合成

参考例 1 4 に記載の化合物 (1 4 b) [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 3 3 3 工程 1、2 と同様に反応させることで化合物 G O 1 9 [3.7 mg, 0.0083 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), 4.06-3.94 (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 3 3 6]

(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 G O 2 O) の合成

参考例 1 4 に記載の化合物 (1 4 b) [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 3 3 3 工程 1, 2 と同様に反応させることで化合物 G O 2 O [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 3 3 7]

(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H O O 1) の合成化合物 (2 c) [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3 O 1と同様に反応させることで化合物H O O 1 [19.9 mg, 0.0465 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₂O₂) 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H O O 2) の合成化合物 (2 c) [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3 O 1と同様に反応させることで化合物H O O 2 [26.4 mg, 0.0617 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₂O₂) Obs. mass = 428.20 (M+H)

[実施例 3 3 9]

(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 H O O 3) の合成
化合物 (2 c) [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 3 0 1 と同様に反応させることで化合物 H O O 3 [8.8 mg, 0.020 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₇N₂O₂) Obs. mass = 442.20 (M+H)

[実施例 3 4 0]

(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 H O 1 1) の合成

化合物 (2 c) [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 3 0 1 と同様に反応させることで化合物 H O 1 1 [14.9 mg, 0.0337 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 3 4 1]

(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 H O 1 2) の合成

化合物 (2 c) [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 3 0 1 と同様に反応させることで化合物 H O 1 2 [14.3 mg, 0.0323 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 3 4 2]

(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 H O 1 3) の合成

化合物 (2 c) [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 3 0 1 と同様に反応させることで化合物 H O 1 3 [12.0 mg, 0.0260 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₇N₃) Obs. mass = 458.20 (M+H)

[実施例 3 4 3]

(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 H O 1 4) の合成

化合物 (2 c) [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 3 0 1 と同様に反応させることで化合物 H O 1 4 [14.0 mg, 0.0306 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₉H₄₇N₃) Obs. mass = 458.20 (M+H)

[実施例 3 4 4]

(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H O 1 5) の合成

化合物 (2 c) [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 3 0 1 と同様に反応させることで化合物H O 1 5 [15.2 mg, 0.0322 mmol] を取得した。

LC-MS : Exact Mass = 471.37 (C₃₀H₄₉N₃) Obs. mass = 472.20 (M+H)

[実施例 3 4 5]

(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H O 1 6) の合成

化合物 (2 c) [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 3 0 1 と同様に反応させることで化合物H O 1 6 [25.2 mg, 0.0534 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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).

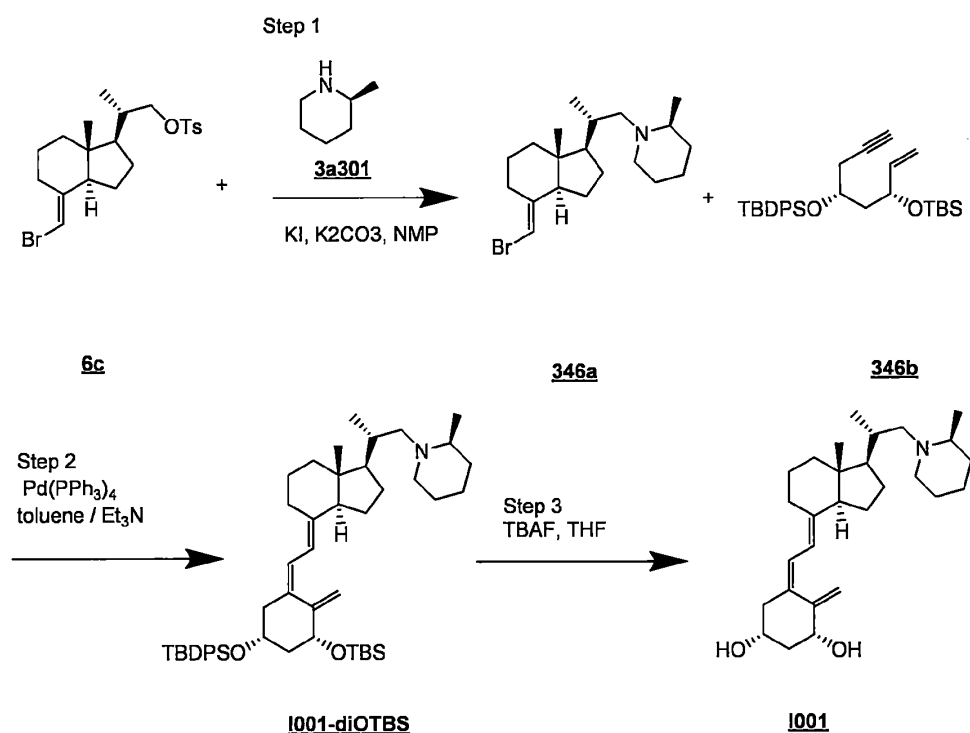
LC-MS : Exact Mass = 471.37 (C₃₀H₄₉N₃) Obs. mass = 472.20 (M+H)

[実施例 3 4 6]

(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I O O 1) 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 (I O O 1 - d i O T B S) を得た。

工程 3

工程 2 で得た化合物 (I O O 1 - d i O T B S) を T H F [1 mL] に溶かし、ここに T B A F [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 H P L C で精製し、化合物 I O O 1 [5.6 mg, 0.013 mmol] を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₂O) Obs. mass = 428.20 (M+H)

[実施例 3 4 7]

(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 I O O 2) 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 3 4 6 工程 1 ~ 工程 3 と同様に反応させることで化合物 I O O 2 [7.0 mg, 0.016 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₂O) Obs. mass = 428.20 (M+H)

[実施例 3 4 8]

(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 1003) 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 3 4 6 工程 1 ~ 工程 3 と同様に反応させることで化合物 1003 [2.6 mg, 0.0059 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 ($\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_2$) Obs. mass = 442.25 (M+H)

[実施例 3 4 9]

(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 1004) 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 3 4 6 工程 1 ~ 工程 3 と同様に反応させることで化合物 1004 [10.5 mg, 0.024 mmol] を取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (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 (C₂₇H₄₃N₃O₃) Obs. mass = 430.25 (M+H)

[実施例 3 5 0]

(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 1005) 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 3 4 6 工程 1 ~ 工程 3 と同様に反応させることで化合物 1005 [9.3 mg, 0.022 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₇H₄₃N₃O₃) Obs. mass = 430.25 (M+H)

[実施例 3 5 1]

(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 1006) 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 3 4 6 工程 1 ~ 工程 3 と同様に反応させることで化合物 1006 [2.2 mg, 0.005 mmol] を取得した。

¹H-NMR (CD₃OD) 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 (C₂₈H₄₅N₃) 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RXR α 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%CO₂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4×10⁵ cells/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%CO₂条件で3時間インキュベートした後、最終濃度200nMの1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、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1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、DMSO溶液のウェルをコントロールとして設定した。

(3) 37℃、5%CO₂条件で21時間インキュベートした後、DualG

l o - L u c i f e r a s e A s s a y k i t (P r o m e g a 社) を
用いて、マルチラベルカウンター E n V i s i o n (P e r k i n E l m e
r 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 1 0 0 % として被検化合物の転写活性率を算出し、X
L f i t (I D B S 社製) の f i t 2 0 8 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。

* : $100\text{ nM} < EC_{50} \leq 1000\text{ nM}$

** : $10\text{ nM} < EC_{50} \leq 100\text{ nM}$

*** : $1\text{ nM} < EC_{50} \leq 10\text{ nM}$

**** : $EC_{50} \leq 1\text{ nM}$

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 $EC_{50} = 2.93\text{ nM} \sim 11.30\text{ nM}$ 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
A 0 0 1	*	A 0 0 2	**	A 0 0 6	**
A 0 0 7	**	A 0 0 8	**	A 0 0 9	***
A 0 1 0	***	A 0 1 1	****	A 0 1 2	**
A 0 1 3	*	A 0 1 6	**	A 0 1 8	***
A 0 1 9	**	A 0 2 1	*	A 0 2 3	****
A 0 2 5	*	A 0 2 7	***	A 0 2 8	*
A 0 3 0	**	B 0 0 2	**	B 0 0 3	***
B 0 0 4	***	B 0 0 5	***	B 0 0 8	**
B 0 0 9	*	B 0 1 0	**	B 0 1 1	**
B 0 1 2	*	B 0 1 3	*	B 0 1 4	**
B 0 1 5	**	B 0 1 6	**	B 0 1 7	**
B 0 1 8	**	B 0 2 0	**	B 0 2 1	**
B 0 2 2	**	B 0 2 3	***	B 0 2 5	**
B 0 2 6	**	B 0 2 7	***	B 0 2 8	****
B 0 2 9	***	B 0 3 0	**	B 0 3 1	***
B 0 3 2	***	B 0 3 3	***	B 0 3 5	***
B 0 3 6	**	B 0 3 7	**	B 0 3 8	**
B 0 3 9	***	B 0 4 0	***	B 0 4 1	***
B 0 4 2	**	B 0 4 3	**	B 0 4 4 a	****
B 0 4 4 b	****	B 0 4 5 a	****	B 0 4 5 b	****
B 0 4 6 a	****	B 0 4 6 b	****	B 0 4 7	**
B 0 4 8	**	B 0 4 9	***	B 0 5 0	***
B 0 5 1	**	B 0 5 2	**	B 0 5 3	**
B 0 5 4	**	B 0 5 5	***	B 0 5 6	**
B 0 5 7	*	B 0 5 9	*	B 0 6 0	**
B 0 6 1	***	B 0 6 2	**	B 0 6 3	**
B 0 6 4	*	B 0 6 5	**	B 0 6 6	**
B 0 6 7	***	B 0 6 8	***	B 0 6 9	**
B 0 7 0	**	B 0 7 1	**	B 0 7 2	**
B 0 7 3	***	B 0 7 4	*	B 0 7 5	*
B 0 7 6	**	B 0 7 7	**	B 0 8 0	**

[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
B 0 8 1	**	B 0 8 2	**	B 0 8 3	**
B 0 8 4	**	B 0 8 5	**	B 0 8 7	*
B 0 8 8	***	B 0 9 0	***	B 0 9 1	***
B 0 9 2	**	B 0 9 3	***	B 0 9 4	**
B 0 9 5	*	B 0 9 6	***	B 0 9 8	**
B 0 9 9	**	B 1 0 0	***	B 1 0 1	**
B 1 0 2	***	B 1 0 3	**	C 0 0 1	***
C 0 0 2	**	C 0 0 3	**	C 0 0 4	**
C 0 0 6	****	C 0 0 9	**	C 0 1 0	**
C 0 1 1	***	C 0 1 2	***	C 0 1 5	**
C 0 1 6	*	C 0 1 7	**	C 0 1 8	**
C 0 1 9	***	C 0 2 0	***	C 0 2 1	*
C 0 2 2	**	C 0 2 3	***	C 0 2 4	***
C 0 2 5	**	C 0 2 6	***	C 0 2 9	*
C 0 3 0 b	***	C 0 3 1 a	****	C 0 3 1 b	***
C 0 3 3 a	****	C 0 3 3 b	***	C 0 3 4 a	****
C 0 3 4 b	**	C 0 3 5 a	****	C 0 3 5 b	**
C 0 3 6 a	****	C 0 3 6 b	**	C 0 3 7 a	****
C 0 3 7 b	**	C 0 3 9	***	C 0 4 0	**
C 0 4 1	****	C 0 4 2 a	****	C 0 4 3 a	***
C 0 4 3 b	*	C 0 4 4 a	**	C 0 4 4 b	*
C 0 4 5 a	**	C 0 4 6 a	****	C 0 4 6 b	***
C 0 4 7 a	***	C 0 4 7 b	**	C 0 4 8	**
C 0 4 9	***	C 0 5 0	***	C 0 5 1	*
C 0 5 2	**	C 0 5 3	***	C 0 5 4	**
C 5 5	**	C 0 5 6	**	C 0 5 7	***
C 0 5 8	**	C 0 5 9	**	C 0 6 0	***
D 0 0 3	**	D 0 0 5	**	D 0 0 6	**
D 0 0 7	***	D 0 0 8	***	D 0 0 9 a	***
D 0 0 9 b	**	D 0 1 0	***	D 0 1 1	***
D 0 1 2	***	D 0 1 4	***	D 0 1 5	**
D 0 1 7	**	D 0 1 9	**	D 0 2 2	**
D 0 2 3	**	D 0 2 5	**	D 0 2 6	***
D 0 2 8	***	D 0 2 9	***	D 0 3 0	***

[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
D 0 3 1	***	D 0 3 2	**	D 0 3 3	***
D 0 3 4	**	D 0 3 5	**	D 0 3 6	***
D 0 3 9	***	D 0 4 0	***	D 0 4 1	*
D 0 4 2	**	D 0 4 4	***	D 0 4 5	**
D 0 4 6	**	D 0 4 9	*		

[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（F 0 0 1～1 0 0 6）の本評価による活性は、化合物G 0 1 3を除く全ての誘導体でEC₅₀値が1 0 0 nM以上であった。本評価系における1 α , 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EC₅₀=2. 9 3 nM～1 1. 3 0 nMを示した。上記の結果から、本発明のビタミンD誘導体（F 0 0 1～1 0 0 6、ただしG 0 1 3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70 μ mセルストレーナー（Falcon #352350）で破碎し、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°C、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°C、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 (富士フィルム和光純薬社 #163-27421) でコートした96well plateに 0.65×10^4 cells/well、384well plateに、自動分注システム (LABCYTE #Echo555) を用いて 2×10^3 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) = 30 nM、本発明のビタミンD誘導体並びに GSK239512 = 1 μ M) 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)、2.5 μ g/mL、4°C、24時間)、PBS洗浄、二次抗体反応 (Alexa488 anti-rabbit IgG (Thermo Fisher Scientific社 #A-11034)、5 μ g/mL、室温、1時間)、PBS洗浄、核染色 (Hoechst33342 (DOJINDO # NU043)、10 μ g/mL、室温、5分) の方法で、MBPについて免疫染色を実施した。その後、蛍光顕微鏡 (KEYENCE社 #BZ-X800) を用いて各wellの画像を取得し、画像解析アプリケーション (KEYENCE社 #BZ-X800 Analyzer) を用いて、MBP陽性細胞数お

よびHoechst33342陽性細胞数を計測し、その割合（MBP陽性細胞数／Hoechst33342陽性細胞数）を算出した。384well plateに播種した細胞は、Cells-to-CT 1-Step TaqMan Kit（Thermo Fisher Scientific社 #A25602）、およびQuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System（Thermo Fisher Scientific社 #4472380）を用いてリアルタイムPCRを実施した。実験は、キットに添付のプロトコル通りに実施した。プライマーには、MBP（Thermo Fisher Scientific #Assay ID Rn00690616_m1）、および β actin（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／ β actin）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

WO 2013／107336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1 μ M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1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃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1 μ M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、B047 B048, 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]

ラットオリゴデンドロサイト前駆細胞分化促進評価－2

本発明のビタミンD誘導体について、オリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）分化誘導促進作用をMBP免疫染色で評価した。

（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70 μ mセルストレーナー（Falcon #352350）で破碎し、オリゴデンドロサイト前駆細胞

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マイ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（トリョードサイロニン (T_3) = 30 nM、本発明のビタミンD誘導体 = 2 μ M) 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)、2.5 μ g/mL、4℃、24時間）、PBS洗浄、二次抗体反応（Alexa488 anti-rabbit IgG (Thermo Fisher Scientific社 #A-11034)、5 μ g/mL、室温、1時間）、PBS洗浄、核染色（Hoechst33342 (DOJINDO #NU043)、10 μ g/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. 1 8	0. 0 6	
T 3	0. 4 1	0. 0 3	****
化合物F 0 0 1	0. 2 9	0. 0 6	**
化合物F 0 0 2	0. 3 1	0. 0 6	**
化合物F 0 0 3	0. 3 2	0. 0 8	**
化合物F 0 1 2	0. 2 3	0. 0 5	ns
化合物G 0 1 6	0. 3 7	0. 0 7	****
化合物H 0 0 1	0. 4 8	0. 0 5	****
化合物H 0 1 2	0. 2 8	0. 0 4	**

[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. 2 0	0. 0 3	
T 3	0. 4 1	0. 0 5	****
化合物F 0 1 4	0. 2 9	0. 0 6	***
化合物F 0 1 5	0. 3 5	0. 0 7	***
化合物F 0 1 6	0. 3 2	0. 0 8	***
化合物H 0 1 3	0. 3 5	0. 0 4	****
化合物H 0 1 4	0. 3 7	0. 0 4	****
化合物H 0 1 5	0. 3 4	0. 0 4	****
化合物H 0 1 6	0. 3 0	0. 0 6	**

[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. 1 9	0. 0 2	
T 3	0. 4 3	0. 0 5	****
化合物F 0 1 3	0. 3 1	0. 0 4	****
化合物H 0 0 2	0. 3 9	0. 0 8	****
化合物H 0 0 3	0. 3 0	0. 0 4	***
化合物I 0 0 1	0. 3 0	0. 0 5	***
化合物I 0 0 2	0. 3 1	0. 0 4	****
化合物I 0 0 3	0. 3 3	0. 0 6	****

[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 3 5 5]

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 (20 μ L)、EGF (10 μ L)、および Heparin (100 μ L) 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。

CO₂インキュベーター（5% CO₂、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2x10⁵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2x10⁵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、2.0x10⁴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、CO₂インキュベーター（5% CO₂、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°C 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) $100\mu\text{L}$ 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 $100\mu\text{L}$ 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 $1\alpha, 25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_3$ ($1?, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$) で処理することで、 1000 nM で1.5倍のGalC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 $1?, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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)	G a l / C陽性率 平均値 (標準誤差)	P 値	有意差
Vehicle	—	8.38 (0.50)		
1 α , 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 ($\mu\text{g/kg}$)	血清カルシウム 濃度(mg/dL)	カルシウム濃度 変動幅(mg/dL)
V e h i c l e	—	8.9	
$1\alpha, 25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_3$	0.6	10.2	1.3
	2	12.9	4.0
化合物G 0 0 4	20	8.9	0
	60	8.8	-0.1
	200	9.0	0.1
化合物G 0 0 5	20	9.1	0.2
	60	9.1	0.2
	200	9.0	0.1
化合物G 0 0 6	20	8.9	0
	60	8.9	0
	200	8.6	-0.3

[0251] 本試験において $1\alpha, 25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_3$ は、 $0.6\mu\text{g/kg}$ と低い投与量から血清中のカルシウム濃度を上昇させ、 $2\mu\text{g/kg}$ 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（g e n o m i c 作用）が非常に弱い本発明の化合物は、 $1\alpha, 25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_3$ の高用量（ $2.0\mu\text{g/kg}$ ）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 3 5 7]

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、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 C_{max}) 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 C _{max} 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)	
B 0 1 8	841±197	533±197	0.63
B 0 2 0	676±175	410±23	0.61
B 0 2 1	320±53	237±33	0.74
B 0 2 2	316±84	529±53	1.67
B 0 2 3	248±28	852±48	3.44
B 0 2 4	431±46	652±85	1.51
B 0 2 6	218±31	384±40	1.76
B 0 2 7	126±14	414±40	3.29
B 0 2 9	161±40	156±15	0.97
B 0 3 4	251±9	562±50	2.24
B 0 3 6	61±11	68±36	1.12
B 0 3 7	88±19	74±17	0.84
B 0 4 0	70±10	153±35	2.18
B 0 4 1	207±59	317±19	1.53
B 0 4 2	79±7	60±5	0.75
B 0 4 3	74±1	80±9	1.08
B 0 4 5 a	530±97	185±116	0.35
B 0 4 5 b	444±113	109±22	0.25
B 0 5 1	304±35	644±92	2.12
B 0 5 5	309±17	327±28	1.06
B 0 5 7	271±16	141±8	0.52
B 0 5 8	78±15	67±9	0.86
B 0 6 4	72±11	38±12	0.53
C 0 0 2	402±38	156±14	0.39
C 0 0 6	510±55	239±23	0.47
C 0 1 9	335±85	614±153	1.83
C 0 3 6 a	849±40	566±89	0.67
C 0 3 6 b	853±89	495±16	0.58
C 0 3 9	132±15	101±8	0.77
C 0 5 5	190±23	338±36	1.78
C 0 5 9	167±29	241±21	1.44

[0255]

[表7-2]

化合物	脳 C _{max} 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)	
D O 1 9	280±53	811±163	2.89
D O 2 3	580±107	595±23	1.03
D O 2 4	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、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 C_{max}) 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 C _{max} 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)	
G O O 4	72.2±10.4	171.2±37.4	2.35
G O O 5	84.1±9.7	140.8±17.6	1.67
G O O 6	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、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃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1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃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)オキサリジヒドラゾン)0.3%含有餌(Research Diets, Inc. #D17042709)を6週間摂餌させ、脱髓病態を惹起させた。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倍希釈したものを扱い、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	1.4
コントロール		23.6	5
Vehicle		50.1	1.6
化合物B034	6 μ g/kg	88.1	2.6
化合物B043	2 μ g/kg	84.9	1.8
化合物D023	20 μ g/kg	87.0	2.6
GSK239512	10mg/kg	45.8	2.4

[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（D O 2 3 $6 \mu\text{g} / \text{kg}$ ）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、int act群は無処置群を示す。

[0266]

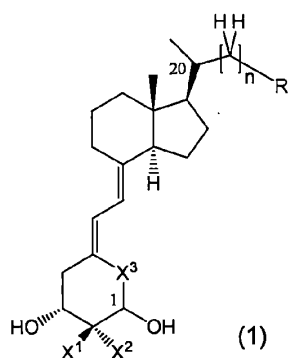
結果

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D O 2 3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D O 2 3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D O 2 3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D O 2 3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

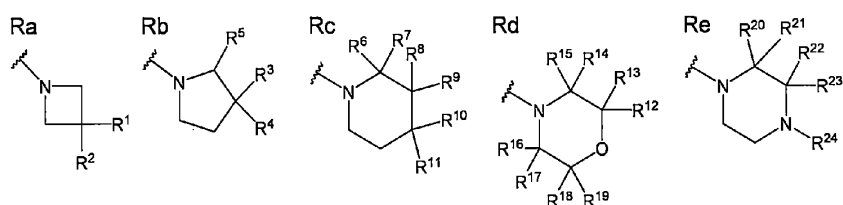
[請求項1] 免疫調節性物質と組み合わせて使用される、下記式（1）：

[化1]



[式中、Rは、下記式におけるR a、R b、R c、R d、またはR eのいずれかの構造を表す。]

[化2]



R¹、R³、R⁸、およびR¹⁰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C₁～C₆アルキル基、C₃～C₆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C₁～C₆アルコキシ基、ハロゲン原子、または水素原子を表す。

R²、R⁴、R⁹、およびR¹¹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C₁～C₆アルキル基を表す。（但し、R¹、R³、R⁸、およびR¹⁰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

$C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_3 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基を表し、 R^{501} は水素原子、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表す。

R^{24} は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル基を表す。

ピロリジン環(R b) 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 $C_1 \sim C_3$ 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。

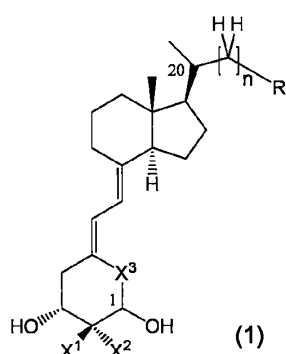
1位の水酸基の立体化学は、(R)配置、(S)配置のいずれかを表す。

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。

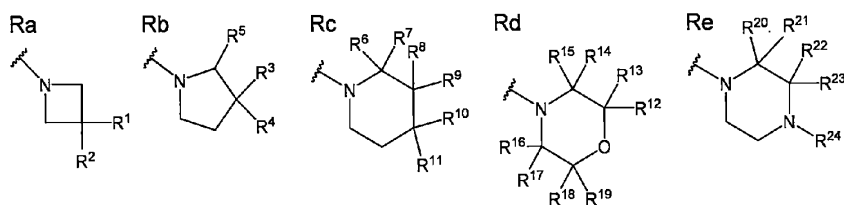
[請求項2] 免疫調節性物質と組み合わせて使用される、下記式(1)：

[化3]



[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]



R¹、R³、R⁸、およびR¹⁰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C₁～C₆アルキル基、C₃～C₆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C₁～C₆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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_3 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基を表し、 R^{501} は水素原子、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表す。

R^{24} は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル基を表す。

ピロリジン環(R b) 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 $C_1 \sim C_3$ 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。

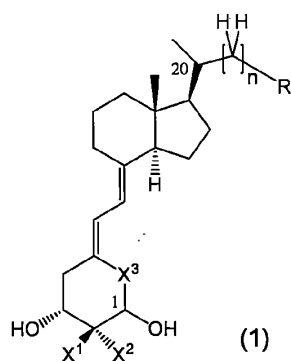
20 位のメチル基の立体化学は、(R) 配置、(S) 配置のいずれかを表す。]

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]

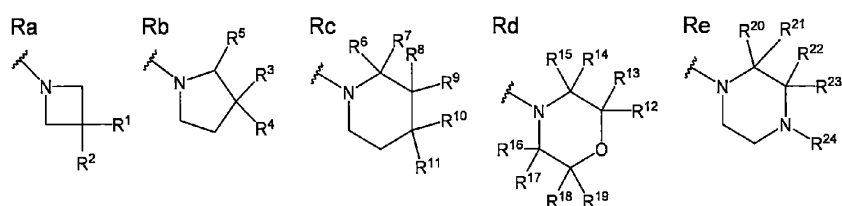
免疫調節性物質と組み合わせて使用される、下記式(1)：

[化5]



[式中、R は、下記式における R a、R b、R c、R d、または R e のいずれかの構造を表す。

[化6]



R¹、R³、R⁸、およびR¹⁰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 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_3 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基を表し、 R^{501} は水素原子、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表す。

R^{24} は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル基を表す。

ピロリジン環（R b）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 $C_1 \sim C_3$ 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。

X³は、C H₂基、またはC = C H₂基（但し、X¹およびX²が共同してメチリデン基を形成する場合、X³は、C = C H₂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。

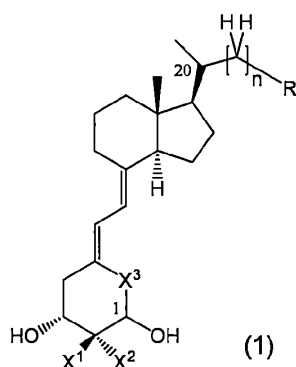
20位のメチル基の立体化学は、(R)配置、(S)配置のいずれかを表す。]

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、H T L V - 1 関連脊髄症、H I V 関連白質脳症、クラッペ病、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]

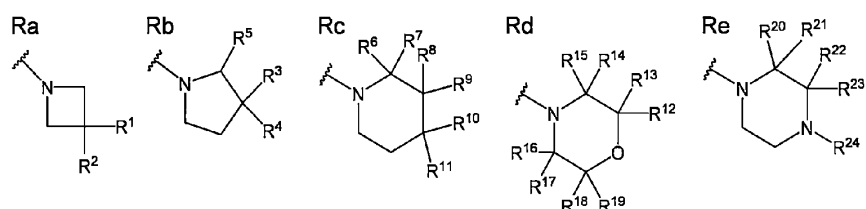
下記式（１）：

[化7]



[式中、Rは、下記式におけるR a、R b、R c、R d、またはR eのいずれかの構造を表す。

[化8]



R¹、R³、R⁸、およびR¹⁰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C₁～C₆アルキル基、C₃～C₆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C₁～C₆アルコキシ基、ハロゲン原子、または水素原子を表す。

R²、R⁴、R⁹、およびR¹¹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C₁～C₆アルキル基を表す。(但し、R¹、R³、R⁸、およびR¹⁰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C₁～C₆アルコキシ基、またはハロゲン原子を表す場合、そのR¹、R³、R⁸、R¹⁰と同一の炭素原子に置換しているR²、R⁴、R⁹、R¹¹は、ヒドロキシ基ではない。)

R⁶、R⁷、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、およびR²³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C₁～C₆アルキル基、またはC₃～C₆シクロアルキル基を表す。

R¹とR²、R³とR⁴、R⁶とR⁷、R⁸とR⁹、R¹⁰とR¹¹、R¹²とR¹³、R¹⁴とR¹⁵、R¹⁶とR¹⁷、R¹⁸とR¹⁹、R²⁰とR²¹、R²²とR²³

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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基を表し、 R^{501} は水素原子、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表す。

R^{24} は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル基を表す。

ピロリジン環 (R^b) 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 $C_1 \sim C_3$ 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。

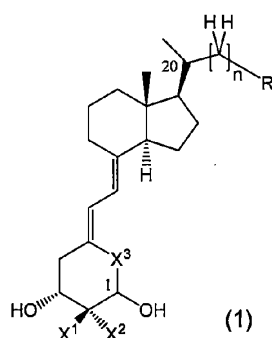
1 位の水酸基の立体化学は、(R) 配置、(S) 配置のいずれかを表す。

2 0 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。

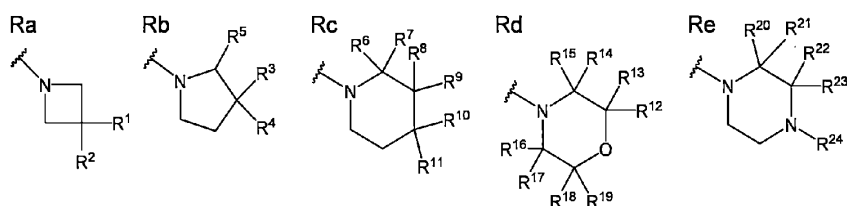
[請求項5] 下記式 (1) :

[化9]



[式中、Rは、下記式におけるR a、R b、R c、R d、またはR eのいずれかの構造を表す。

[化10]



R¹、R³、R⁸、およびR¹⁰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C₁～C₆アルキル基、C₃～C₆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C₁～C₆アルコキシ基、ハロゲン原子、または水素原子を表す。

R²、R⁴、R⁹、およびR¹¹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C₁～C₆アルキル基を表す。（但し、R¹、R³、R⁸、およびR¹⁰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C₁～C₆アルコキシ基、またはハロゲン原子を表す場合、そのR¹、R³、R⁸、R¹⁰と同一の炭素原子に置換しているR²、R⁴、R⁹、R

¹¹は、ヒドロキシ基ではない。)

R⁶、R⁷、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、およびR²³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C₁～C₆アルキル基、またはC₃～C₆シクロアルキル基を表す。

R¹とR²、R³とR⁴、R⁶とR⁷、R⁸とR⁹、R¹⁰とR¹¹、R¹²とR¹³、R¹⁴とR¹⁵、R¹⁶とR¹⁷、R¹⁸とR¹⁹、R²⁰とR²¹、R²²とR²³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。

R⁵は、水素原子、1個の—OR⁵⁰¹基で置換されていてもよいC₁～C₆アルキル基、または1個の—OR⁵⁰¹基で置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル基を表し、R⁵⁰¹は水素原子、またはC₁～C₆アルキル基を表す。

R²⁴は、水素原子、C₁～C₃アルキル基、またはC₁～C₃アルキルスルホニル基を表す。

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

X¹、およびX²は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC₁～C₃アルキル基を表すか、またはX¹およびX²は共同してメチリデン基、または—(CH₂)_m—(但しmは2～5の整数)を形成する。

X³は、CH₂基、またはC=CH₂基(但し、X¹およびX²が共同してメチリデン基を形成する場合、X³は、C=CH₂基ではない。)を表す。

nは1～3の整数を表す。

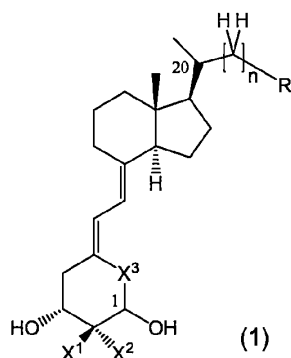
1位の水酸基の立体化学は、(R)配置、(S)配置のいずれかを表す。

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。

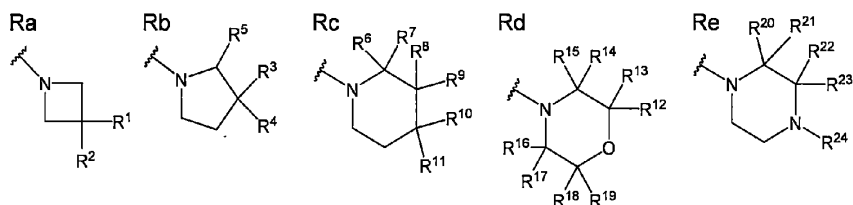
[請求項6] 下記式(1)：

[化11]



[式中、Rは、下記式におけるR a、R b、R c、R d、またはR e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

$R^1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_3 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基を表し、 R^{501} は水素原子、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表す。

R^{24} は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または $C_1 \sim C_3$ 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 $C_1 \sim C_3$ 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。

2 0 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、クラッペ病、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 $C_1\sim C_6$ アルキル基、または $C_3\sim C_6$ 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、 $C_1\sim C_3$ アルキル基、または $C_1\sim C_3$ 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。

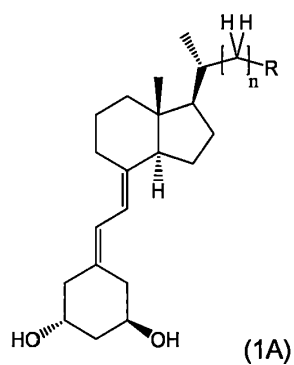
[請求項8] R が R^b を表す、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬。

[請求項9] R が R^d 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。

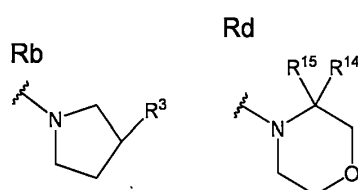
[請求項11] 式（1）で表されるビタミンD誘導体が、下記式（1A）：

[化13]



[式中、Rは、下記式におけるR b、またはR dのいずれかの構造を表す。

[化14]



R³は、2個のフッ素原子で置換されているC₁～C₆アルキル基を表す。

R³の立体化学は、(R)配置、(S)配置のいずれかを表す。

R¹⁴、およびR¹⁵は、それぞれ独立して、水素原子、またはC₁～C₆アルキル基を表す。

R¹⁴、およびR¹⁵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 B O 2 2)

(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 B O 2 6)

(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 B O 3 4)

(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 B O 4 3)

(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 D O 2 3)

(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 G O O 6)

[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、シボニモド、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、オフアツムマブ、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、治療的有效用量含有されているか、または治療的有效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誘導体が治療的有效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、または治療的有效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。