

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公 泰 特 許 公 報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-512376

(P2007-512376A)

(43) 公表日 平成19年5月17日(2007.5.17)

(51) Int.Cl.

F 1

### テーマコード（参考）

4C086

A61K	31/59	(2006.01)
A61P	43/00	(2006.01)
A61P	3/04	(2006.01)
A61P	3/06	(2006.01)
A61P	9/12	(2006.01)

A 6 1 K 31/59  
A 6 1 P 43/00  
A 6 1 P 3/04  
A 6 1 P 3/06  
A 6 1 P 9/12

1 1 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 136 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-541728 (P2006-541728)
(86) (22) 出願日	平成16年11月24日 (2004.11.24)
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月25日 (2006.5.25)
(86) 國際出願番号	PCT/US2004/039625
(87) 國際公開番号	W02005/051323
(87) 國際公開日	平成17年6月9日 (2005.6.9)
(31) 優先権主張番号	60/524, 813
(32) 優先日	平成15年11月25日 (2003.11.25)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/524, 798
(32) 優先日	平成15年11月25日 (2003.11.25)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(71) 出願人 500517248  
　　イスコンシン アラムニ リサーチ フ  
　　アンデーション  
　　アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53  
　　707-7365 マディソン ピーオー<sup>ー</sup>  
　　ボックス 7365  
(74) 代理人 100082005  
　　弁理士 熊倉 穎男  
(74) 代理人 100084009  
　　弁理士 小川 信夫  
(74) 代理人 100084663  
　　弁理士 箱田 篤  
(74) 代理人 100093300  
　　弁理士 浅井 賢治

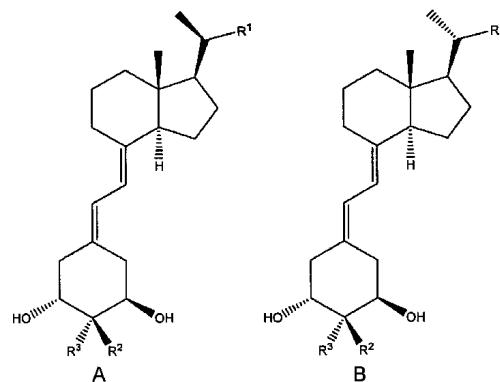
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肥満症の予防及び治療用ビタミンD類似体

(57) 【要約】

対象の肥満症を予防又は治療し、脂肪細胞分化を阻害し、SCD-1遺伝子転写を阻害し、及び／又は体脂肪を低減する方法は、1',25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>若しくは1',25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の少なくとも1種の類似体又は該類似体を含む医薬組成物を、それが必要な対象に投与することを含む。前記類似体は、下記式IAの化合物、下記式IBの化合物、又はその混合物のような19-ノルビタミンD類似体でよい。式中、可変の基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及びR<sup>3</sup>は、本出願で述べる価値を有する。

【化1】



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

動物対象の肥満症を予防又は治療し、脂肪細胞分化を阻害し、SCD-1遺伝子転写を阻害し、及び／又は体脂肪を低減する方法であって、前記動物対象に有効量の1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>若しくは1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の類似体又は前記類似体を含む医薬組成物を投与することを含み、前記対象に投与した類似体が、前記動物対象の脂肪細胞分化を阻害し、遺伝子転写を阻害し、及び／又は体脂肪を低減し、かつさらに前記類似体が(20S)-2-メチレン-19-ノル-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>以外の化合物である、前記方法。

## 【請求項 2】

前記1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>若しくは1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の類似体が19-ノルビタミンD類似体である、請求項1記載の方法。

## 【請求項 3】

前記19-ノルビタミンD類似体が2-アルキリデン19-ノルビタミンD類似体である、請求項2記載の方法。

## 【請求項 4】

前記2-アルキリデン19-ノルビタミンD類似体が、2-メチレン19-ノルビタミンD類似体である、請求項3記載の方法。

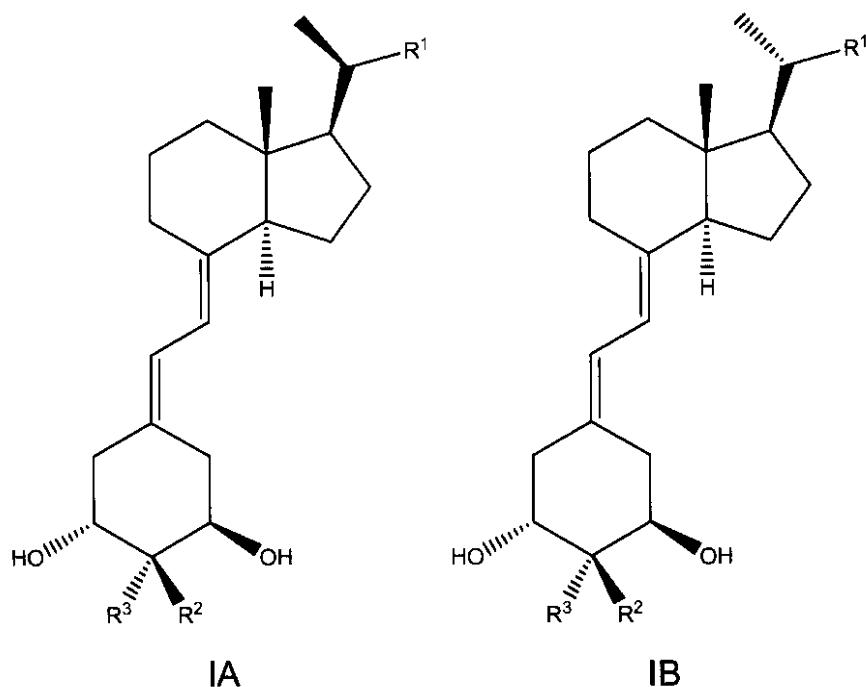
## 【請求項 5】

前記2-メチレン19-ノルビタミンD類似体が、(20S)2-メチレン19-ノルビタミンD類似体、(20R)2-メチレン19-ノルビタミンD類似体、又はその組合せから選択される、請求項4記載の方法。

## 【請求項 6】

前記類似体が、下記式IAの化合物、下記式IBの化合物から選択され、又はその組合せである、請求項1記載の方法。

## 【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は、H、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、2～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルキル基、又は2～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択され；

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、独立的に、H、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキ

10

20

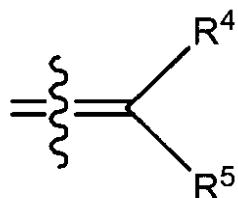
30

40

50

ル基、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基から選択され、或いはR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一緒に結合して下記式ICの基：

【化2】



IC

10

(式中、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、独立的に、H、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシアルキル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシアルケニル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖フルオロアルキル基、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基から選択される)を形成している。)

【請求項7】

式中、R<sup>3</sup>がHである、請求項6記載の方法。

【請求項8】

式中、R<sup>2</sup>が直鎖アルキル基である、請求項6記載の方法。

20

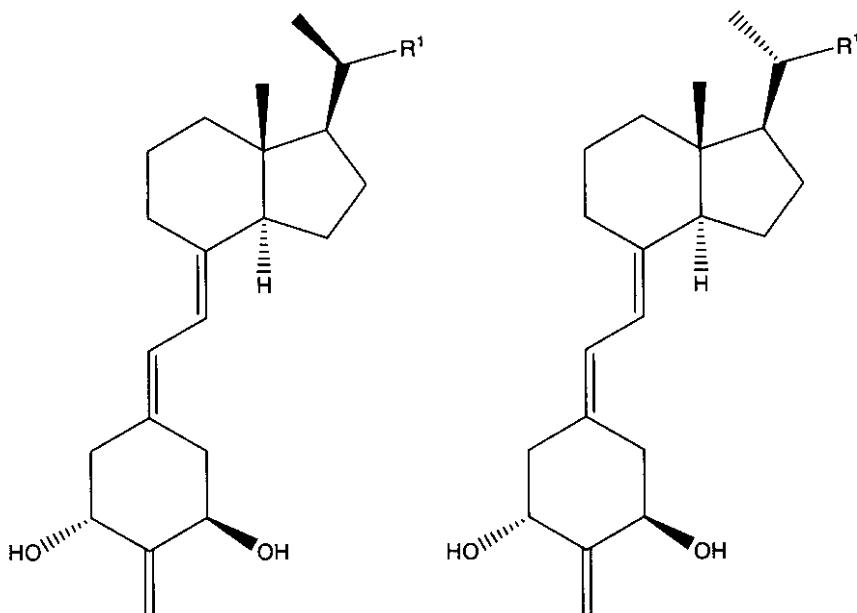
【請求項9】

式中、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一緒に結合して前記式ICの基を形成している、請求項6記載の方法。

【請求項10】

前記類似体が、下記式IIAの化合物、下記式IIBの化合物から選択され、又はその組合せである、請求項1記載の方法。

【化3】



IIA

IIB

30

40

(R<sup>1</sup>は、H、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、2～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルキル基、又は2～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される。)

【請求項11】

50

$R^1$  が、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基、2～6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルキル基、又は2～6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される、請求項10記載の方法。

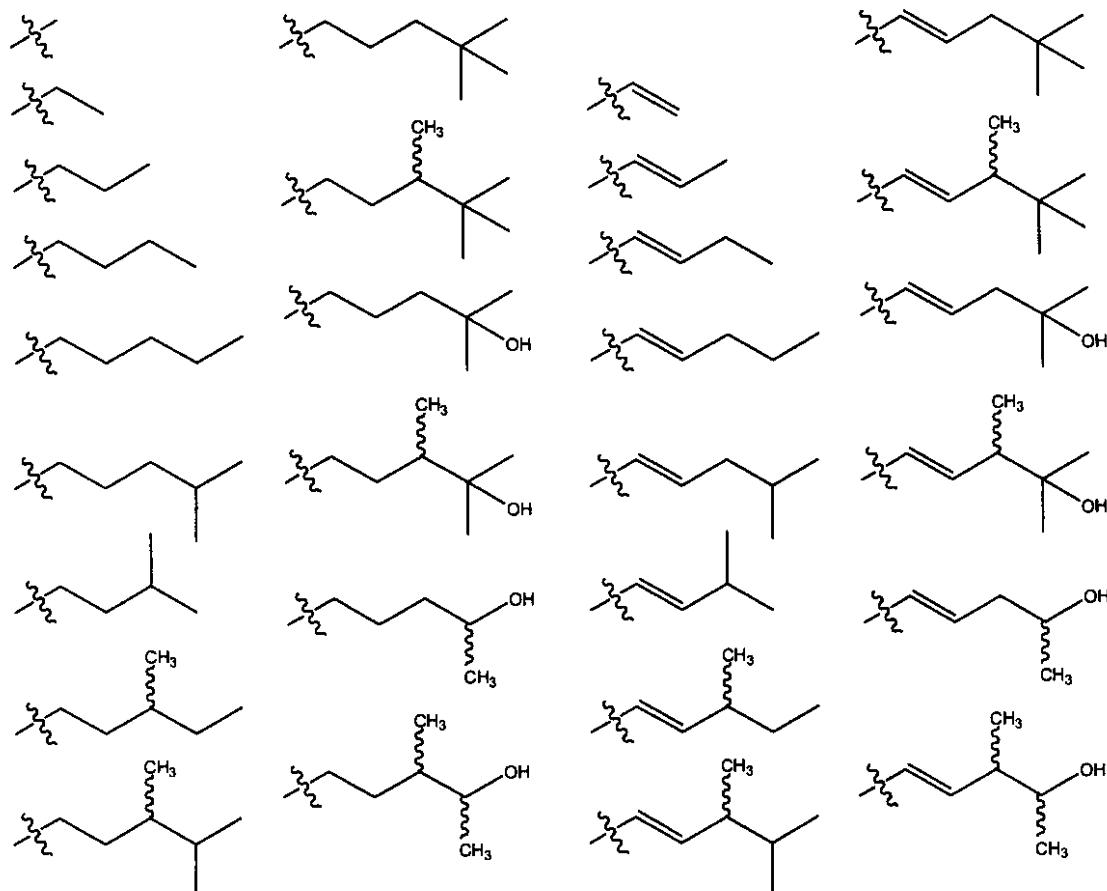
## 【請求項12】

$R^1$  が、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基、又は2～6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される、請求項10記載の方法。

## 【請求項13】

$R^1$  が以下の基の1つから選択される、請求項10記載の方法。

## 【化4】



10

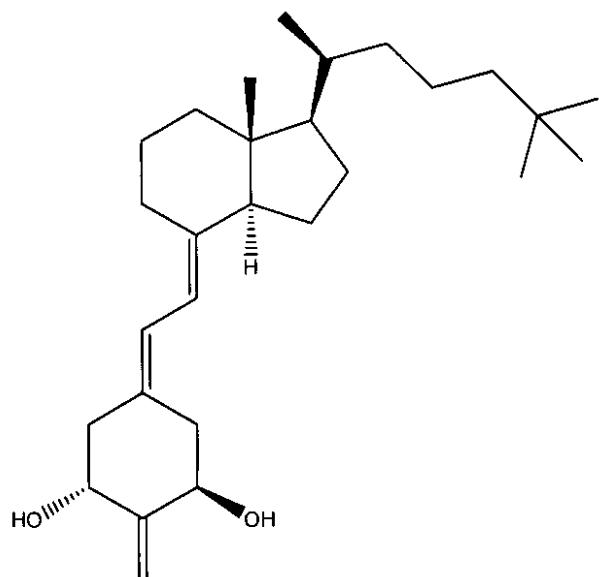
20

30

## 【請求項14】

前記類似体が下記式IIDを有する、請求項1記載の方法。

【化5】



IID

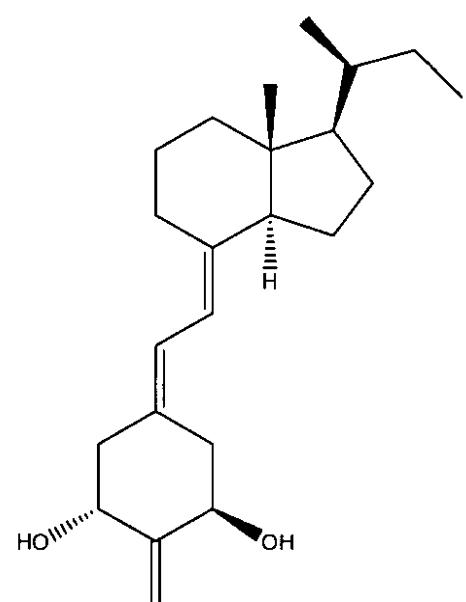
10

【請求項 1 5】

前記類似体が下記式IIDを有する、請求項1記載の方法。

20

【化6】



II E

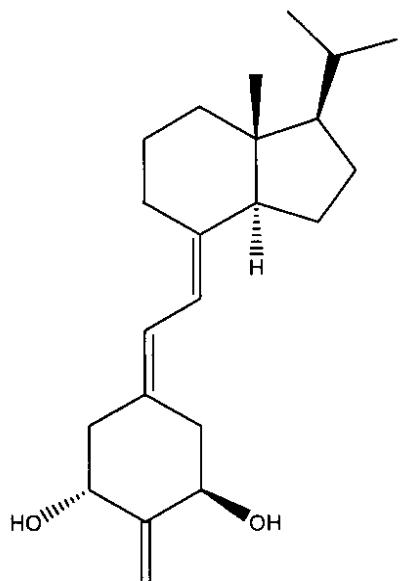
30

【請求項 1 6】

前記類似体が下記式IIFを有する、請求項1記載の方法。

40

【化7】



10

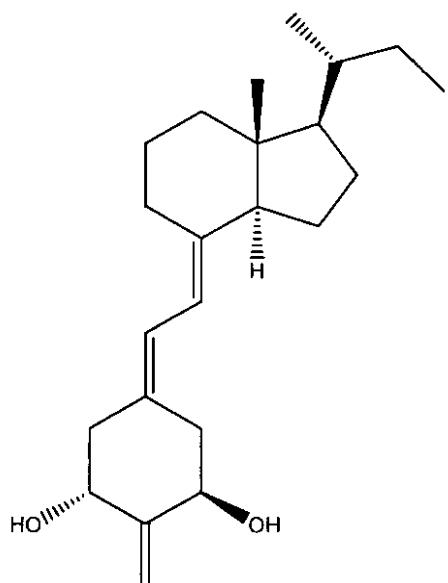
II F

【請求項 17】

前記類似体が下記式II Gを有する、請求項1記載の方法。

20

【化8】



30

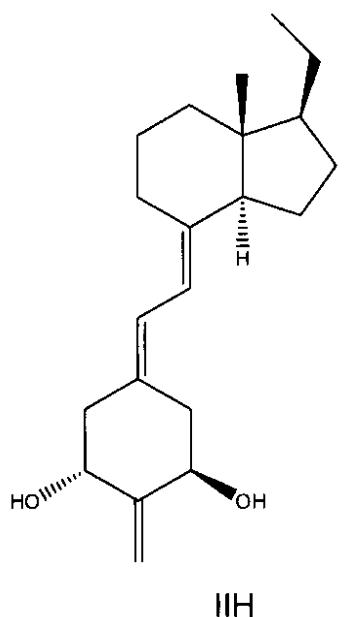
II G

【請求項 18】

40

前記類似体が下記式II Hを有する、請求項1記載の方法。

## 【化 9】



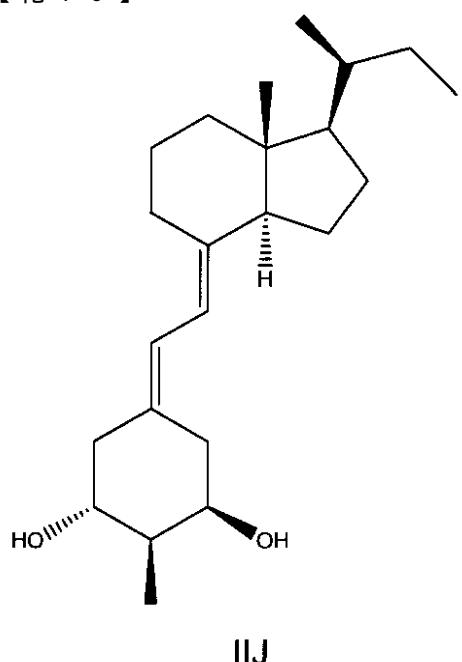
10

## 【請求項 19】

前記類似体が下記式IIJを有する、請求項1記載の方法。

20

## 【化 10】



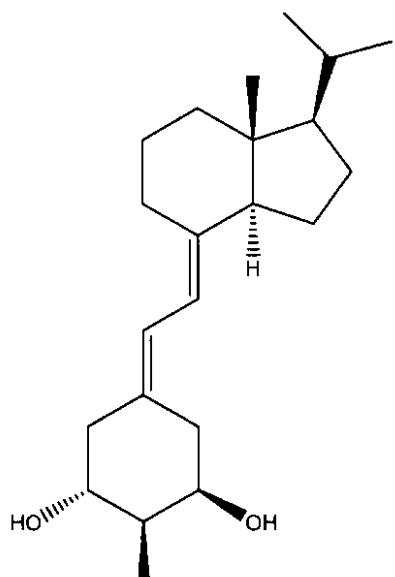
30

## 【請求項 20】

前記類似体が下記式IIKを有する、請求項1記載の方法。

40

【化11】



10

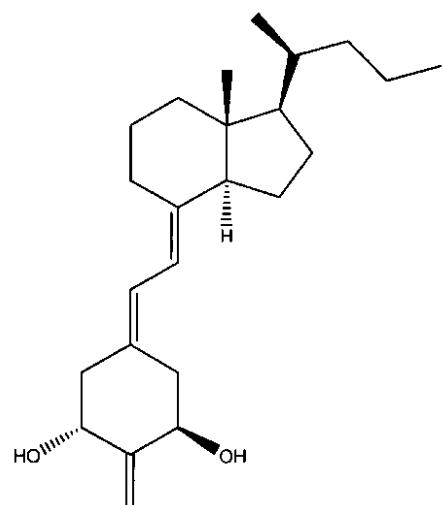
IIK

【請求項21】

前記類似体が下記式IIILを有する、請求項1記載の方法。

20

【化12】



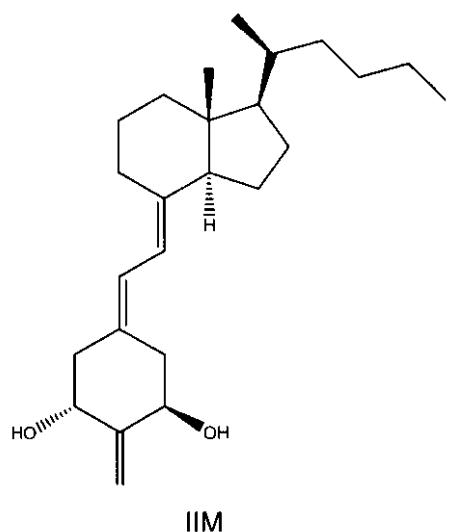
30

IIIL

【請求項22】

前記類似体が下記式IIIMを有する、請求項1記載の方法。

【化13】



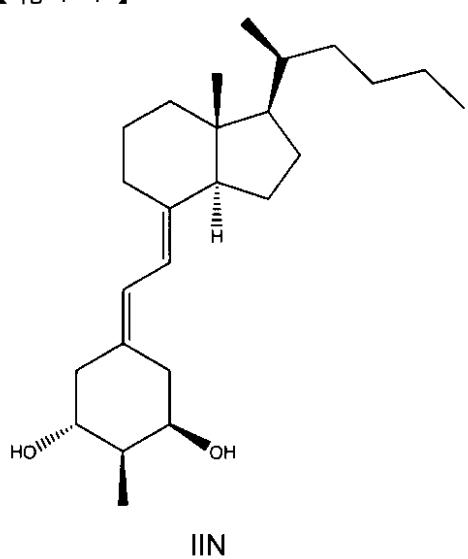
10

II M

【請求項23】

前記類似体が下記式II Nを有する、請求項1記載の方法。

【化14】



20

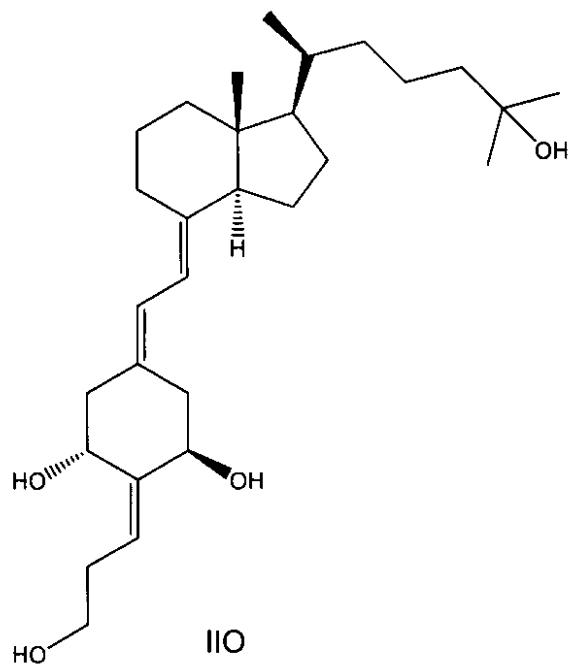
30

II N

【請求項24】

前記類似体が下記式II Oを有する、請求項1記載の方法。

【化15】

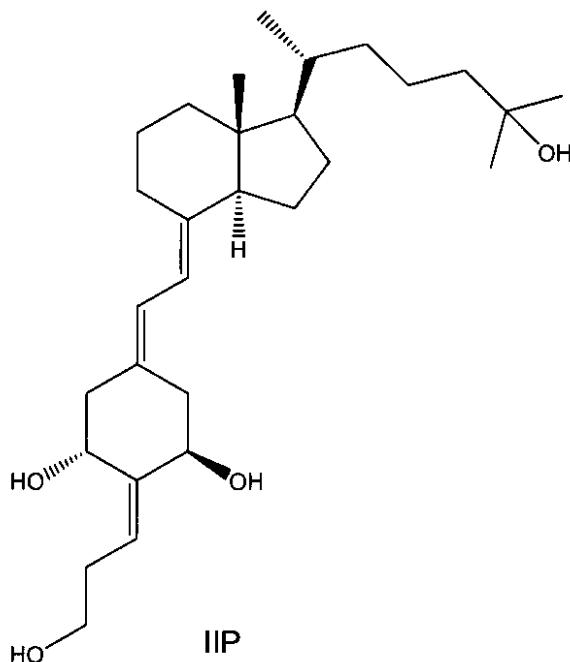


10

【請求項25】

前記類似体が下記式IIPを有する、請求項1記載の方法。

【化16】



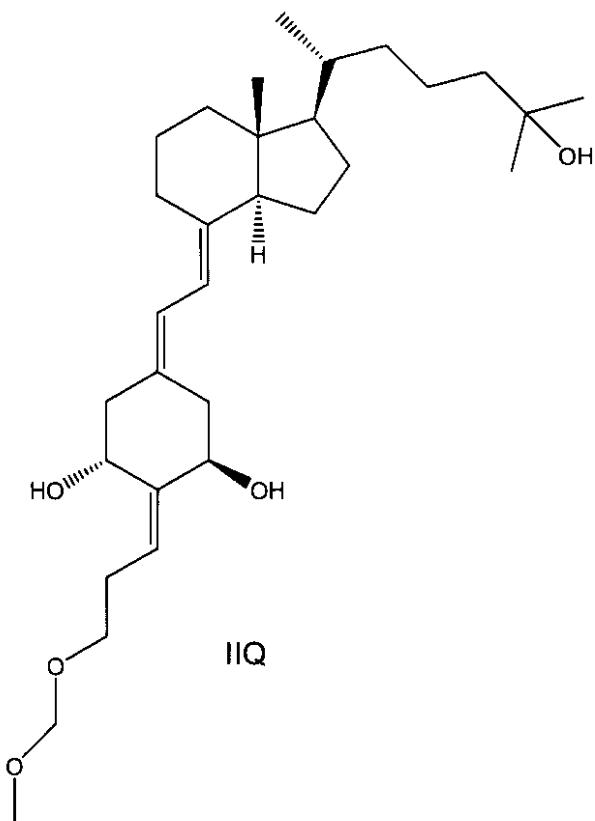
30

【請求項26】

前記類似体が下記式IIQを有する、請求項1記載の方法。

40

【化17】



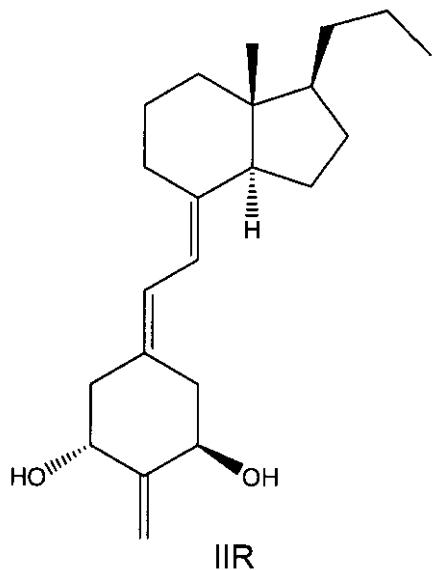
10

20

【請求項 27】

前記類似体が下記式IIRを有する、請求項1記載の方法。

【化18】



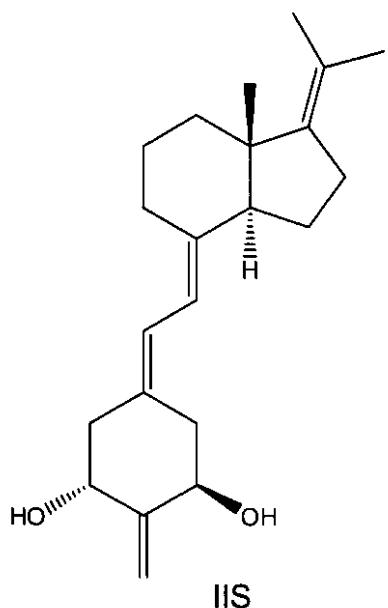
30

40

【請求項 28】

前記類似体が下記式IISを有する、請求項1記載の方法。

【化 19】



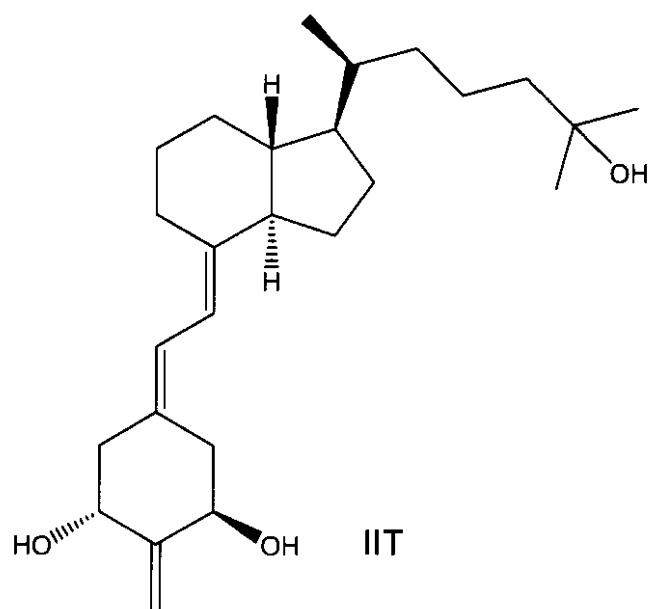
10

【請求項 29】

前記類似体が下記式IITを有する、請求項1記載の方法。

20

【化 20】

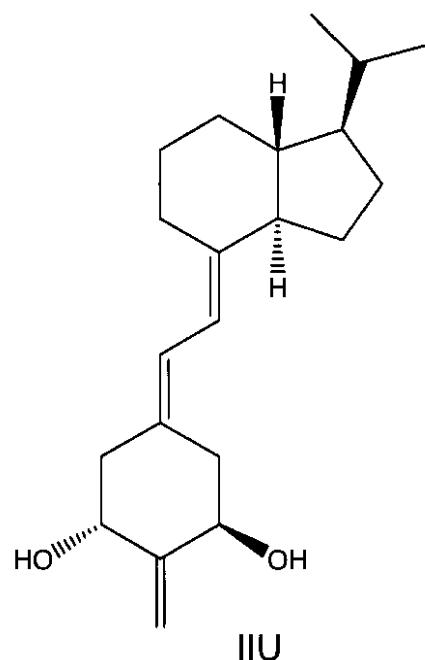


30

【請求項 30】

前記類似体が下記式IIUを有する、請求項1記載の方法。

【化21】



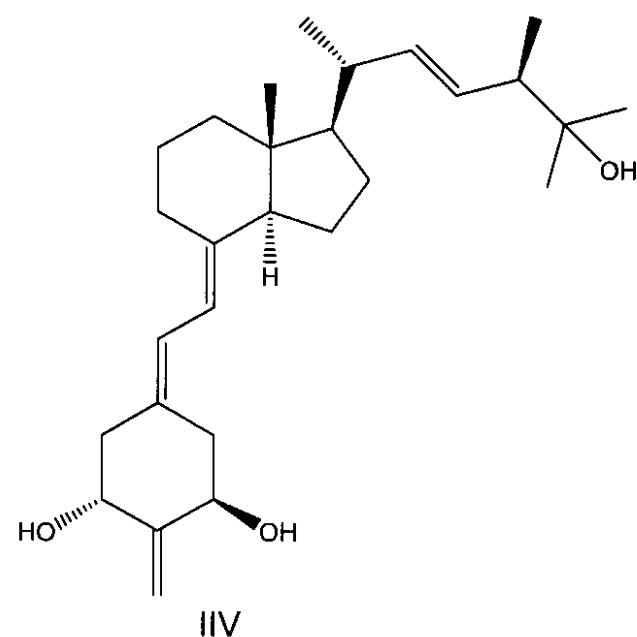
10

【請求項31】

20

前記類似体が下記式III'を有する、請求項1記載の方法。

【化22】



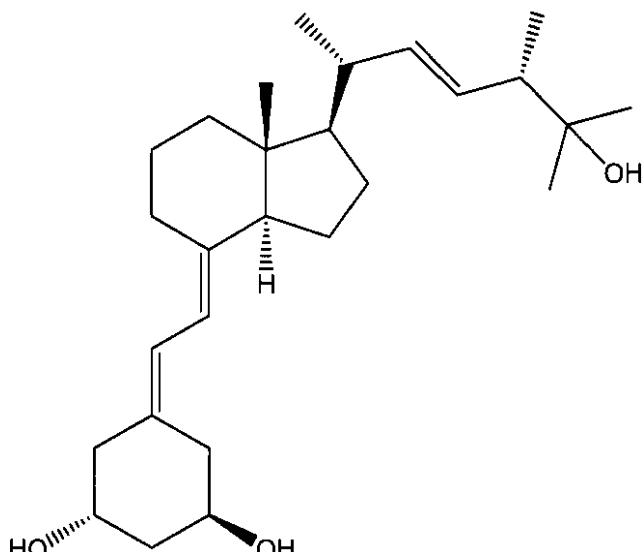
30

【請求項32】

40

前記類似体が下記式III''を有する、請求項1記載の方法。

## 【化23】



IIW

10

## 【請求項33】

前記動物が、げっ歯類、靈長類、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、クマ、ブタ、ウサギ、又はモルモットから選択される、請求項1記載の方法。 20

## 【請求項34】

前記動物がマウス又はラットである、請求項33記載の方法。

## 【請求項35】

前記動物がヒトである、請求項33記載の方法。

## 【請求項36】

前記動物が閉経後のヒトの女性である、請求項33記載の方法。

## 【請求項37】

前記類似体を経口、腸管外、経皮、局所、鼻腔内、直腸内、又は腔内投与する、請求項1記載の方法。 30

## 【請求項38】

前記類似体を前記動物対象に経口投与する、請求項37記載の方法。

## 【請求項39】

前記動物対象に投与する前記類似体の量が、1日当たり $0.001\mu\text{g} \sim 100\text{mg}$ の範囲である、請求項1記載の方法。

## 【請求項40】

前記動物対象に投与する前記類似体の量が、1日当たり $0.10\mu\text{g} \sim 1,000\mu\text{g}$ の範囲である、請求項39記載の方法。

## 【請求項41】

動物対象のPPAR 又はC/EBP 遺伝子転写を阻害する方法であって、前記動物対象に、有効量の $1,25$ -ジヒドロキシビタミン $D_3$ 若しくは $1,25$ -ジヒドロキシビタミン $D_2$ 又は前記類似体を含む医薬組成物を投与することを含み、前記対象に投与した前記類似体が前記動物対象のPPAR 又はC/EBP 遺伝子転写を阻害し、かつさらに前記類似体が(20S)-2-メチレン-19-ノル- $1,25$ -ジヒドロキシビタミン $D_3$ 以外の化合物である、前記方法。 40

## 【請求項42】

前記 $1,25$ -ジヒドロキシビタミン $D_3$ 又は $1,25$ -ジヒドロキシビタミン $D_2$ の類似体が19-ノルビタミンD類似体である、請求項41記載の方法。

## 【請求項43】

前記19-ノルビタミンD類似体が、2-アルキリデン19-ノルビタミンD類似体である、請求項42記載の方法。 50

## 【請求項 4 4】

前記2-アルキリデン19-ノルビタミンD類似体が2-メチレン19-ノルビタミンD類似体である、請求項4 3記載の方法。

## 【請求項 4 5】

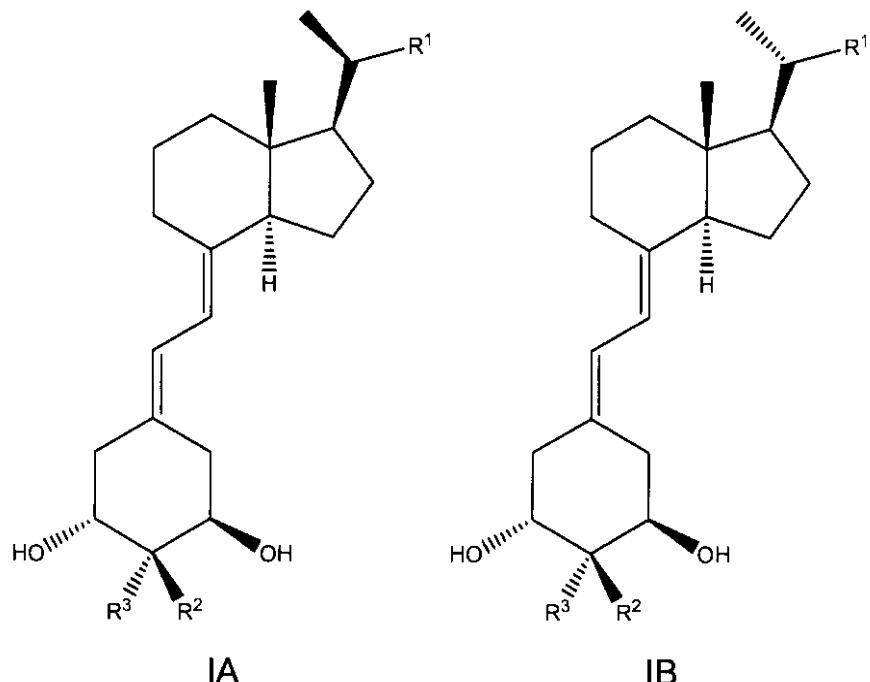
前記2-メチレン19-ノルビタミンD類似体が、(20S)2-メチレン19-ノルビタミンD類似体、(20R)2-メチレン19-ノルビタミンD類似体、又はその組合せから選択される、請求項4 4記載の方法。

## 【請求項 4 6】

前記類似体が、下記式IAの化合物、下記式IBの化合物から選択され、又はその組合せである、請求項4 1記載の方法。

10

## 【化2 4】

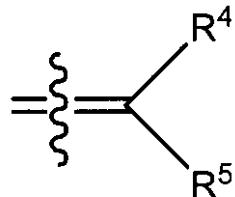


20

(式中、R<sup>1</sup>は、H、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、2～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルキル基、又は2～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択され；

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、独立的に、H、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基から選択され、或いはR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一緒に結合して下記式ICの基：

## 【化2 5】



30

## IC

(式中、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、独立的に、H、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシアルキル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシアルケニル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖の保護されたヒドロキシアルキル基、1～8個の炭素原

40

50

子を有する直鎖若しくは分岐鎖フルオロアルキル基、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基から選択される)を形成している。)

【請求項47】

式中、R<sup>3</sup>がHである、請求項46記載の方法。

【請求項48】

式中、R<sup>2</sup>が直鎖アルキル基である、請求項46記載の方法。

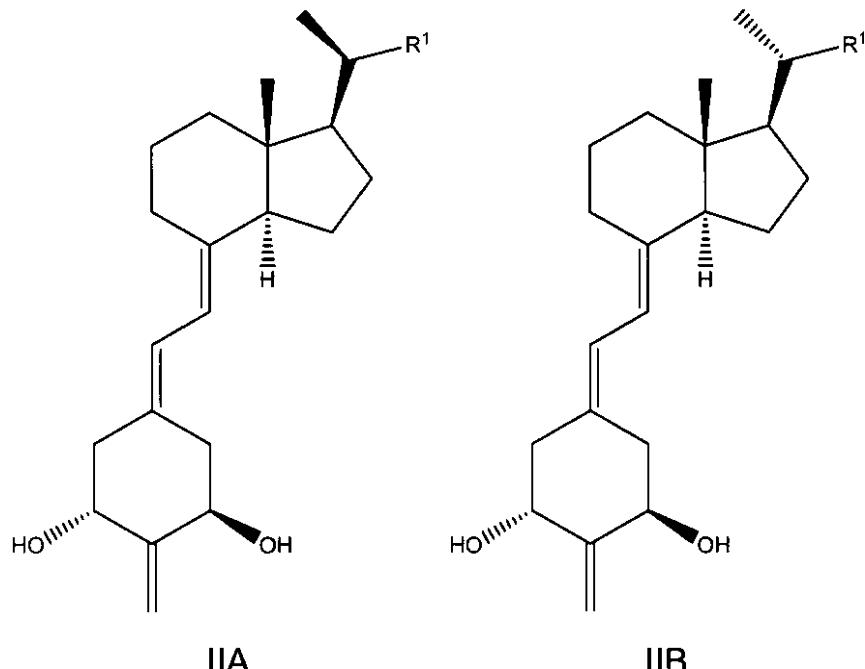
【請求項49】

式中、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一緒に結合して前記式10の基を形成している、請求項46記載の方法。

【請求項50】

前記類似体が、下記式IIAの化合物、下記式IIBの化合物から選択され、又はその組合せである、請求項41記載の方法。

【化26】



10

20

30

(R<sup>1</sup>は、H、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、2～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルキル基、又は2～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される。)

【請求項51】

R<sup>1</sup>が、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基、2～6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルキル基、又は2～6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される、請求項50記載の方法。

【請求項52】

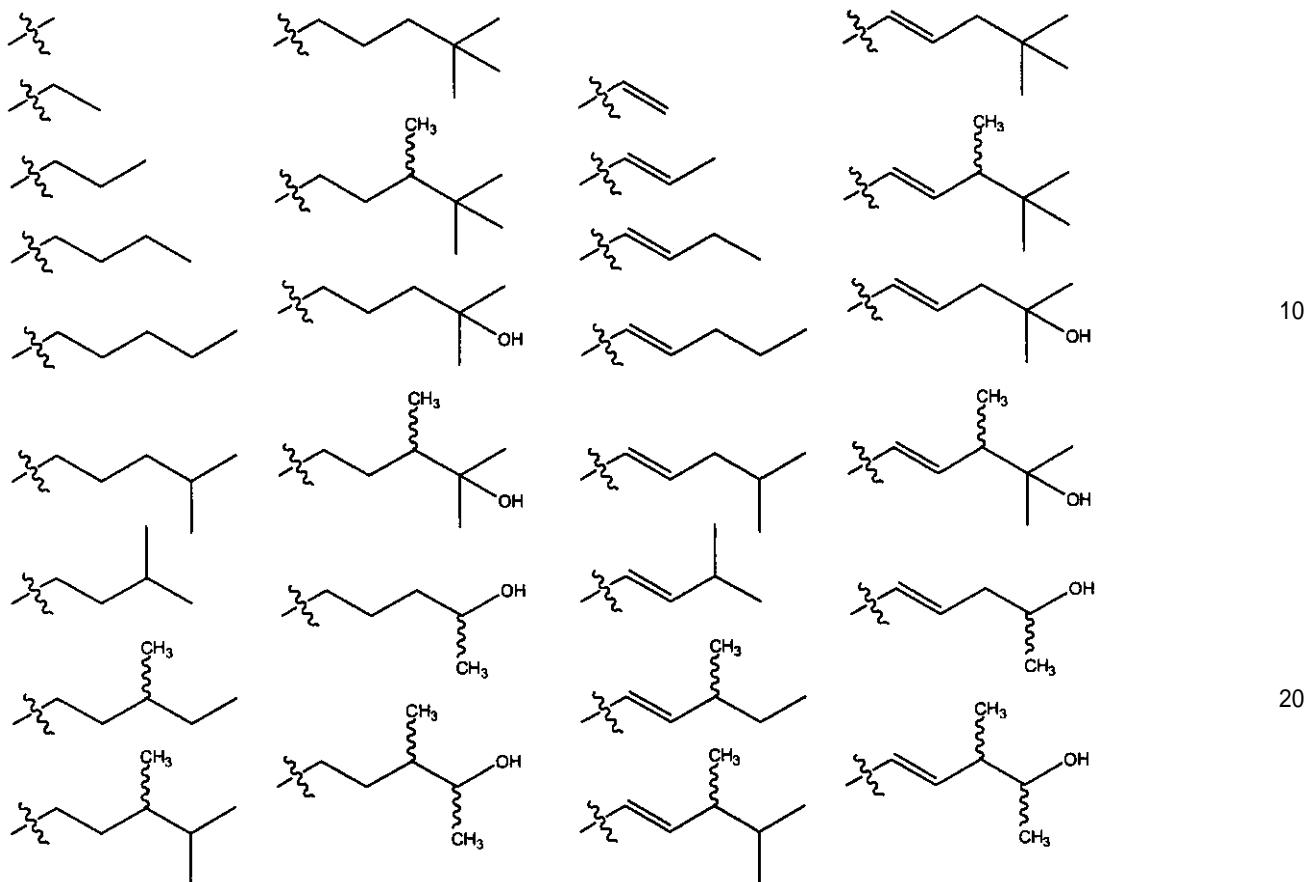
R<sup>1</sup>が、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基、又は2～6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される、請求項50記載の方法。

【請求項53】

R<sup>1</sup>が以下の基の1つから選択される、請求項46記載の方法。

40

## 【化27】



## 【請求項54】

前記動物が、げっ歯類、靈長類、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、クマ、ブタ、ウサギ、又はモルモットから選択される、請求項41記載の方法。

## 【請求項55】

前記動物がヒトである、請求項54記載の方法。

## 【請求項56】

前記類似体を経口、腸管外、経皮、局所、鼻腔内、直腸内、又は腔内投与する、請求項41記載の方法。

## 【請求項57】

前記動物対象に投与する前記類似体の量が、1日当たり $0.001\text{ }\mu\text{g} \sim 100\text{mg}$ の範囲である、請求項41記載の方法。

## 【請求項58】

前記動物対象に投与する前記類似体の量が、1日当たり $0.10\text{ }\mu\text{g} \sim 1,000\text{ }\mu\text{g}$ の範囲である、請求項41記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 〔発明の分野〕

この発明は、一般的にビタミン類似体に係り、さらに詳しく19-ノル(nor)ビタミンD化合物及びその肥満症の予防と治療における使用及びその肥満症の予防と治療用医薬製剤製造における使用に関する。さらに詳細には、本発明は、1<sub>α</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>と1<sub>α</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の類似体利用する肥満症の予防及び治療方法、PPAR、C/EBP、及びSCD-1遺伝子転写増加の阻害方法、脂肪細胞分化の阻害方法、及び/又は体脂肪の低減方法に関する。

10

20

30

40

50

[ 0 0 0 2 ]

### 〔発明の背景〕

肥満症は、米国の人団の約3分の1が発症している疾患であり、多くの他の国で重大な問題になってきた。アメリカの人団の60%以上が過体重又は肥満として特徴づけることができる。肥満症及び過体重の状態は両方とも実質的に高血圧症、異脂肪血症、2型糖尿病、冠状血管心臓疾患、脳卒中、胆囊疾患、骨関節炎、睡眠時無呼吸、呼吸器問題並びに子宮体癌、乳癌、前立腺癌、及び結腸癌を含む広範な癌の罹患の危険に寄与する。肥満症はすべての理由からの死の増加と関連する。

肥満症は、遺伝的寄与と環境的寄与の複合疾患である。肥満症は男性も女性も年齢と共に着実に増加し、最高罹患率の年齢は男性では65歳～74歳、女性では55歳～64歳である。肥満症は重要な健康的結果を携えるのみならず、個人に社会的影響を及ぼすことがあり、種々の状況で標識存在や差別を経験しうる。

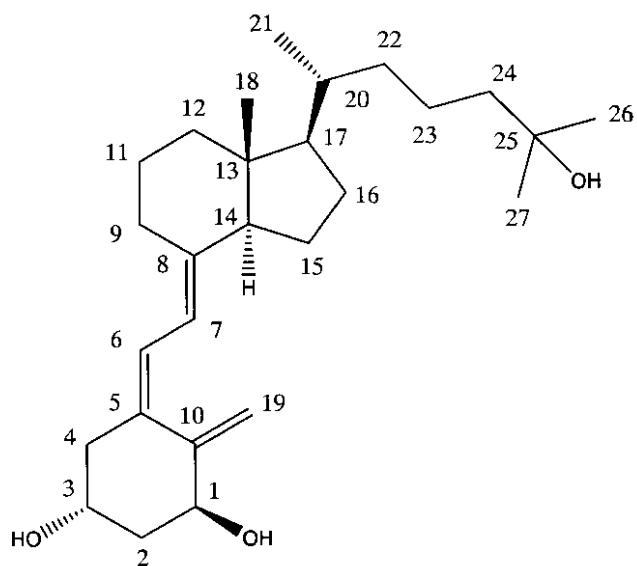
〔 0 0 0 3 〕

現在、肥満症を管理及び治療するための種々多様な選択肢が存在する。このような選択肢の例として食事療法、身体活動の増加、行動療法、手術、及び薬物療法が挙げられる。治療の一般的な目標として、さらなる体重増加の防止、体重の減少、及び長期間にわたる体重の維持が挙げられる。米国内で、肥満症の治療で使うための多くの薬物が承認されている。このような薬物の例として、食事の脂肪吸収を遮断することによって作用する薬物（例えば、オリスタッフ（Orlistat））及び食欲を抑制する薬物（例えば、フェンテルミン（Phentermine）、シブトラミン（Sibutramine））が挙げられる。このような薬物の1年を超える安全性及び有効性は確立されていない。オリスタッフ以外の肥満症の治療で使用されているすべての処方薬は制御物質と考えられる。肥満症の治療と予防で使うための新しい分類の有効かつ安全な薬物が明白に要望されている。

〔 0 0 0 4 〕

脂肪細胞は脂肪組織内の主な細胞成分である。従って、脂肪細胞は肥満の発症で重要な役割を果たす。肥満症における脂肪組織の増加は脂肪細胞の大きさと数の両方の拡大を表すと考えられている。ビタミンDの活性ホルモン型である1',25-ジヒドロキシ-コレカルシフェロール(カルシトリオール)が、培養した前脂肪細胞の分化を阻害することが報告されている(Sato, M., et al., A. J. Cell. Phys., 135, 545-550 (1988))。カルシトリオールの構造と、該化合物及び関連類似体で用いる炭素原子のナンバリングスキームを以下に示す。

【化 1 】



$1\alpha,25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_3 = 1\alpha,25\text{-ジヒドロキシコレカルシフェロール} = \text{カルシトリオール}$

## 【0005】

最近、新分類のビタミンD類似体、いわゆる19-ノルビタミンD化合物が発見され、ビタミンD系の典型であるA環の環外メチレン基(炭素19)の2個の水素原子による置換を特徴とする。2位のさらなる置換及び/又は5員環の炭素17に結合している側鎖の修飾が薬理学的に活性な化合物をもたらし、天然ホルモンに比べて生理学的に活性な濃度での血漿カルシウム上昇性がずっと低い(Plum, L. A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(18), 6900-6904 (2004))。精選類似体はその活性の組織選択性をも示し、それらが天然のビタミンDホルモン又は他の低選択性類似体若しくは非選択性類似体を超える重要な治療上の利点を有しうることを示唆している。19-ノル-ビタミンD類似体の種々の合成法は開示されている(Perlman et al., Tetrahedron Lett. 31, 1823 (1990); Perlman et al., Tetrahedron Lett. 32, 7663 25(1991), 及びDeLucaら, 米国特許第5,086,191号参照)。種々の19-ノル-ビタミンD類似体の調製で使う種々の中間体の合成が米国特許第5,086,191号に開示されている(この開示は、その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる)。限定するものではないが、(20R)-2-メチレン-19-ノル-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、(20S)-2-メチレン-19-ノル-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-MD)、(20S)-1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビスホモブレグナカルシフェロール(2-MbisP)、及び1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ホモブレグナカルシフェロールを含む種々の19-ノル-ビタミンD類似体の合成が、DeLucaらによって米国特許第5,843,928号、米国特許第6,627,622号、米国特許第5,945,410号、及び米国特許第6,579,861号に開示されている(これら開示は、その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる)。(20S)-1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-25-メチルビタミンD<sub>3</sub>(TMM)の合成は、2003年7月3日提出の米国特許出願番号10/613,201に開示されている(この開示は、その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる)。表題“ビタミンD化合物を用いて体脂肪を低減する方法”の2004年11月24日にDeLucaらによって提出された米国特許出願は、その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる。

## 【0006】

## 〔発明の概要〕

本発明は、ビタミンD類似体を用いて動物の肥満症を予防及び治療する方法、脂肪細胞分化を阻害する方法、SCD-1遺伝子転写増加を阻害する方法、及び/又は体脂肪を低減する方法を提供する。本発明は、動物の肥満症の予防及び治療、脂肪細胞分化の阻害、SCD-1遺伝子転写増加の阻害、及び/又は体脂肪の低減に使う薬物製造におけるビタミンDの使用をも提供する。

## 【0007】

一局面では、本発明は肥満症の予防及び治療方法、脂肪細胞分化の阻害方法、SCD-1遺伝子転写増加の阻害方法、及び体脂肪の低減方法であって、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の少なくとも1種の類似体又は該類似体を含む医薬組成物を、それが必要な肥満又は過体重の動物対象のような対象に有効な量で投与する方法を提供する。いくつかの実施態様では、少なくとも1種の類似体は19-ノル-ビタミンD化合物である。いくつかのこの実施態様では、19-ノル-ビタミンD類似体を2位で修飾する。いくつかのこの実施態様では、19-ノル-ビタミンD類似体は、2-アルキリデン19-ノルビタミンD類似体、例えば2-メチレン19-ノルビタミンD類似体である。いくつかのこの実施態様では、19-ノルビタミンD類似体は(20S)19-ノルビタミンD類似体、例えば(20S)2-メチレン19-ノルビタミンD類似体であり、他の実施態様では、19-ノルビタミンD類似体は(20R)19-ノルビタミンD類似体、例えば(20R)2-メチレン19-ノルビタミンD類似体である。いくつかの実施態様では、類似体は(20S)-2-メチレン-19-ノル-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-MD)以外の化合物である。いくつかの実施態様では、類似体は2-アルキル19-ノルビタミンD類似体である。いくつかのこの実施態様では、類似体は2-アルキル19-ノルビタミンD類似体、例えば2-メチル19-ノル

10

20

30

40

50

ビタミンD類似体である。他の実施態様では、類似体は18,19-ジノルビタミンD類似体である。いくつかのこのような実施態様では、類似体は2-アルキリデン18,19-ジノルビタミンD類似体、例えば2-メチレン18,19-ジノルビタミンD類似体である。他の実施態様では、類似体は2-アルキル18,19-ジノルビタミンD類似体である。いくつかのこのような実施態様では、類似体は2-アルキル18,19-ジノルビタミンD類似体、例えば2-メチル18,19-ノルビタミンD類似体である。

#### 【0008】

別の局面では、本発明は、PPAR<sub>1</sub>及び/又はC/EBP<sub>1</sub>遺伝子転写の阻害方法であって、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>若しくは1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の少なくとも1種の類似体又は該類似体を含む医薬組成物を、それが必要な肥満又は過体重の動物対象のような対象に有効な量で投与する方法を提供する。いくつかの実施態様では、少なくとも1種の類似体は19-ノルビタミンD化合物である。いくつかのこのような実施態様では、19-ノルビタミンD類似体を2位で修飾する。いくつかのこのような実施態様では、19-ノルビタミンD類似体は2-アルキリデン19-ノルビタミンD類似体、例えば2-メチレン19-ノルビタミンD類似体である。いくつかの実施態様では、19-ノルビタミンD類似体は(20S)19-ノルビタミンD類似体、例えば(20S)2-メチレン19-ノルビタミンD類似体であり、他の実施態様では、19-ノルビタミンD類似体は(20R)19-ノルビタミンD類似体、例えば(20R)2-メチレン19-ノルビタミンD類似体である。いくつかの実施態様では、類似体は(20S)-2-メチレン-19-ノル-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-MD)以外の化合物である。いくつかの実施態様では、類似体は2-アルキル19-ノルビタミンD類似体である。いくつかのこのような実施態様では、類似体は2-アルキル19-ノルビタミンD類似体、例えば2-メチル19-ノルビタミンD類似体である。他の実施態様では、類似体は18,19-ジノルビタミンD類似体である。いくつかのこのような実施態様では、類似体は2-アルキリデン18,19-ジノルビタミンD類似体、例えば2-メチレン18,19-ジノルビタミンD類似体である。他の実施態様では、類似体は2-アルキル18,19-ジノルビタミンD類似体である。いくつかのこのような実施態様では、類似体は2-アルキル18,19-ジノルビタミンD類似体、例えば2-メチル18,19-ノルビタミンD類似体である。

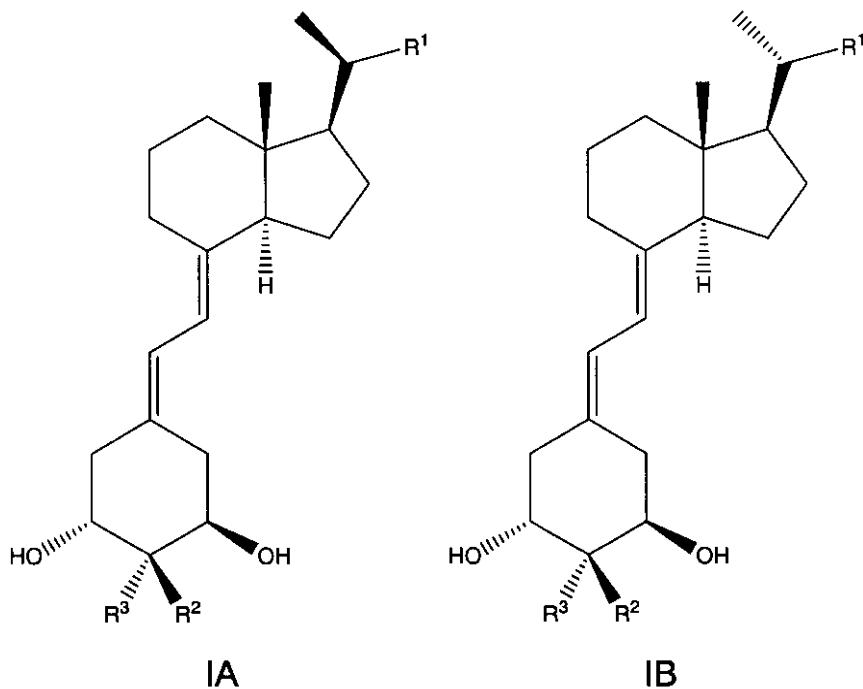
#### 【0009】

いくつかの実施態様では、動物対象は哺乳類である。いくつかのこのような実施態様では、哺乳類は、げっ歯類、靈長類、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、クマ、ブタ、ウサギ、又はモルモットから選択される。いくつかのこのような実施態様では、本発明はラット又はマウスである。いくつかの実施態様では、動物対象は靈長類であり、例えばいくつかの実施態様ではヒトである。

いくつかの実施態様では、対象に投与され、或いは医薬製剤を製造するために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は下記式IA若しくはIBの化合物、又はその混合物である。いくつかのこのような実施態様では、類似体は式IAの化合物である。他の実施態様では、ビタミンD類似体は式IBの化合物である。

#### 【0010】

## 【化2】



10

20

## 【0011】

式IA及びIBの化合物中、R<sup>1</sup>は、H、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、2～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルキル基、又は2～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される。いくつかのこのような実施態様では、R<sup>1</sup>は、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基、2～6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルキル基、又は2～6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される。他のこのような実施態様では、R<sup>1</sup>は、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基、又は2～6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される。

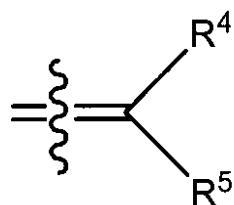
30

## 【0012】

式IA及びIB中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、独立的に、H、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基から選択され、或いはR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一緒に結合して下記式ICの基を形成している。

40

## 【化3】



IC

## 【0013】

式中、波線はビタミンD類似体の2位の炭素への結合点を表し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、独立的に、H、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシアルキル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシアルケニル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐

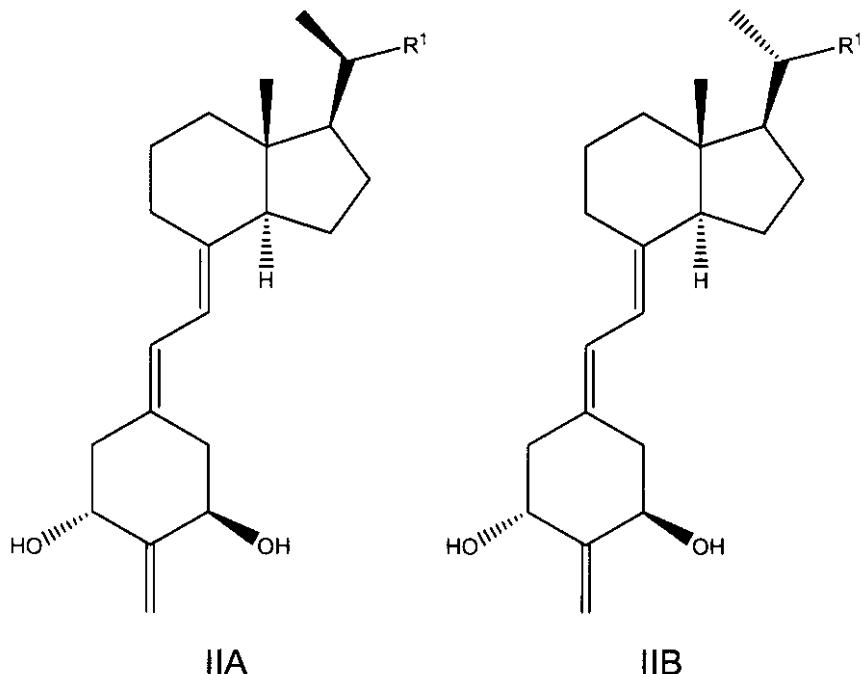
50

鎖の保護されたヒドロキシアルキル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖フルオロアルキル基、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基から選択される。いくつかの実施態様では、類似体はIA又はIBの化合物であり、かつR<sup>3</sup>がHである。いくつかのこの実施態様では、R<sup>2</sup>が直鎖アルキル基、例えばメチル、エチル又はプロピルである。他の実施態様では、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一緒に結合して、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が両方ともHである式ICの基を形成している。いくつかのこの実施態様の化合物の例として、下記式IIA及びIIBの化合物が挙げられる。

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤を製造するために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、下記式IIA若しくはIIBの化合物又はその混合物である。いくつかのこの実施態様では、ビタミンD類似体は式IIAの化合物である。他の実施態様では、ビタミンD類似体は式IIBの化合物である。

【0014】

【化4】



10

20

30

40

【0015】

式IIA及びIIBの化合物中、R<sup>1</sup>は式IA及びIBの化合物について上述したのと同じ価値を有する。従って、R<sup>1</sup>は、H、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、2～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルキル基、又は2～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される。いくつかのこの実施態様では、R<sup>1</sup>は、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基、2～6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルキル基、又は2～6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される。他のこの実施態様では、R<sup>1</sup>は、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、2～7個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基、又は2～6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される。いくつかの実施態様では、化合物は(20S)-2-メチレン-19-ノル-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-MD)以外の式IIA若しくはIIBの化合物、又は式ICの化合物である。

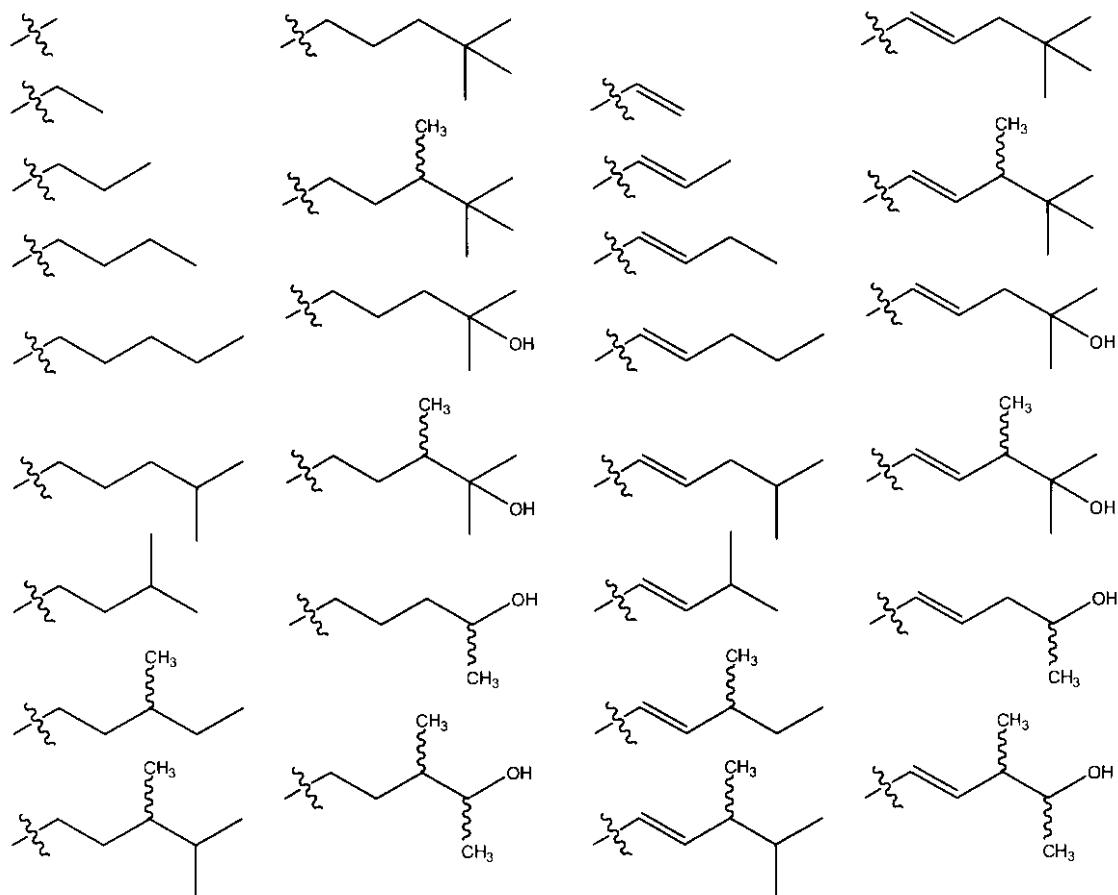
【0016】

いくつかの実施態様では、式IA、IB、IIA、又はIIBの化合物は、式中、R<sup>1</sup>が以下の基の1つから選択される式IA、IB、IIA、又はIIBの化合物である。ここで、以下の基中、直線の結合上の波線は、該分子の残部への結合点を表し、炭素から発する波線は当該位置で

50

S若しくはR配置の両方又はどちらかが考えられることを表す。

【化5】

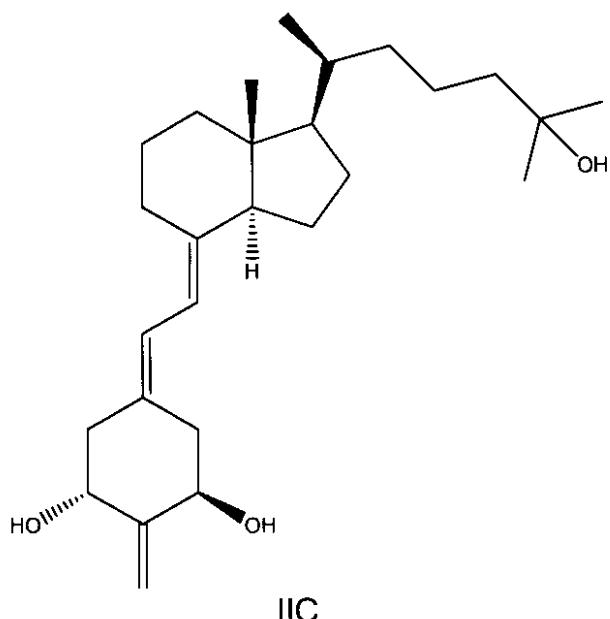


【0017】

上記アルケニル基では、上記構造に関しては、シスとトランス（ZとE）異性体及びその混合物の両方が考えられることが分かるだろう。

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、R<sup>1</sup>が6個の炭素原子を有するヒドロキシ-置換分岐鎖アルキル基（-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>OH基）である下記式IICの化合物であり、化合物名は(20S)-2-メチレン-19-ノル-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-MD)である。

## 【化6】

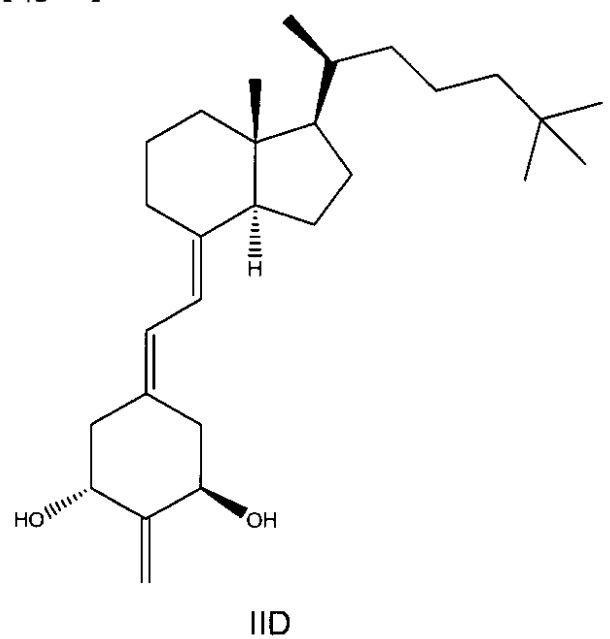


10

## 【0018】

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、R<sup>1</sup>が7個の炭素原子を有する分岐鎖アルキル基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>基)である下記式IIDの化合物であり、化合物名は(20S)-1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-25-メチルビタミンD<sub>3</sub>(TMM)である。

## 【化7】



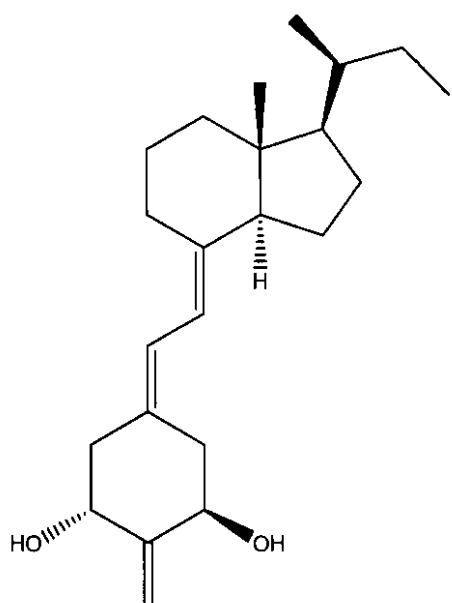
30

40

## 【0019】

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、R<sup>1</sup>が2個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>基)である下記式IIIEの化合物であり、化合物名は(20S)-1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビスホモプレグナカルシフェロール(2-MbisP)である。

## 【化8】



10

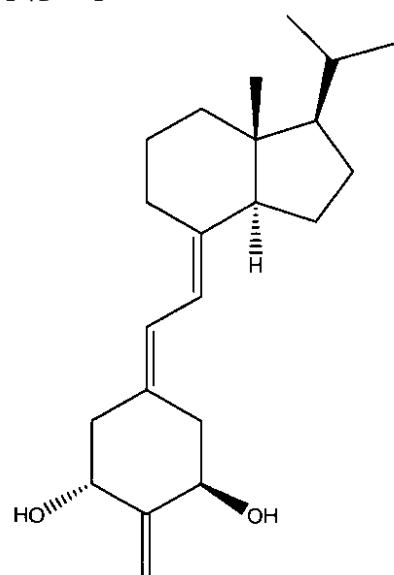
II-E

## 【0020】

20

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、R<sup>1</sup>が1個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-C<sub>1</sub>H<sub>3</sub>基)である下記式II-Fの化合物であり、化合物名は1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ホモプレグナカルシフェロール(2-MP)である。

## 【化9】



30

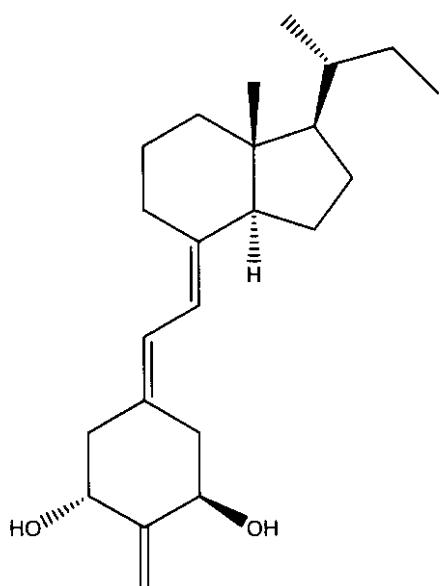
II-F

40

## 【0021】

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、R<sup>1</sup>が2個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>1</sub>H<sub>3</sub>基)である下記式II-Gの化合物であり、化合物名は(20R)-1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビスホモプレグナカルシフェロール((20R)2MbisP)である。

## 【化10】



II G

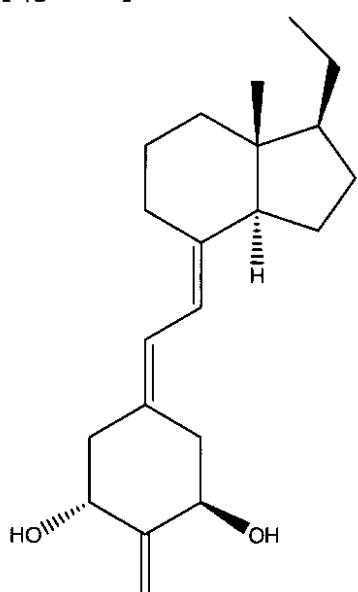
10

20

## 【0022】

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、R<sup>1</sup>がHである下記式IIHの化合物であり、化合物名は2-メチレン-19-ノル-1<sup>-</sup>ヒドロキシ-プレグナカルシフェロール(2-Mpregna)である。

## 【化11】



II H

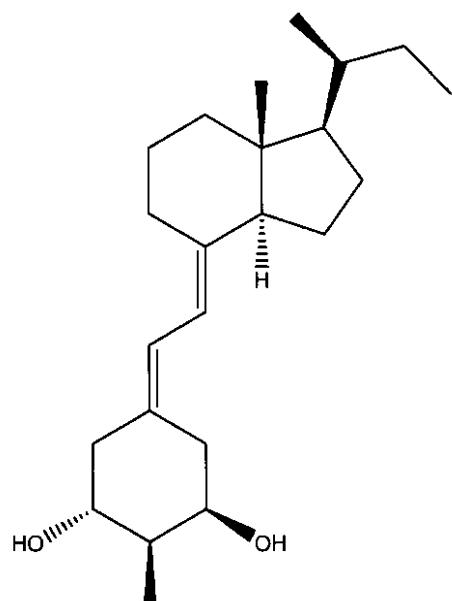
30

40

## 【0023】

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、R<sup>1</sup>が2個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>基)、R<sup>2</sup>がメチル基、かつR<sup>3</sup>がHである下記式IIJの化合物であり、化合物名は2<sup>-</sup>メチル-19-ノル-(20S)-1<sup>-</sup>ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール((20S)2 MbisP)である。

## 【化12】



IIJ

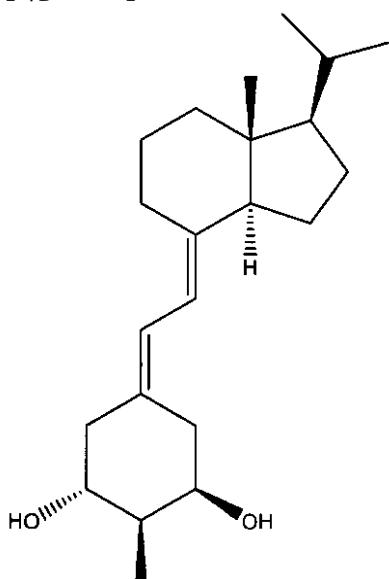
10

20

## 【0024】

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、R<sup>1</sup>が1個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>基)、R<sup>2</sup>がメチル基、かつR<sup>3</sup>がHである下記式IIKの化合物であり、化合物名は2-メチル-19-ノル-1-ヒドロキシ-ホモプレグナカルシフェロール(2-メチルMP)である。

## 【化13】



IIK

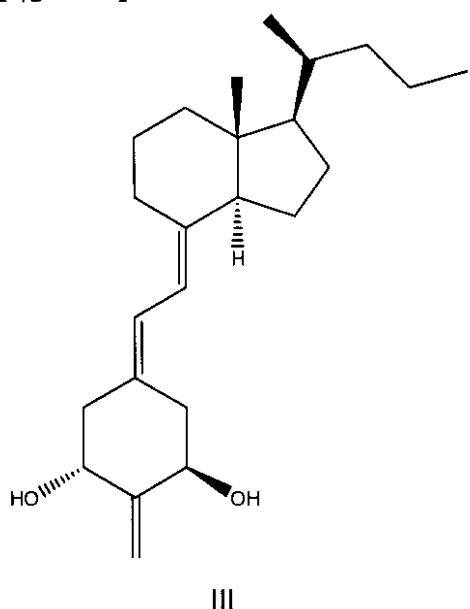
30

40

## 【0025】

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、R<sup>1</sup>が3個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>基)である下記式IILの化合物であり、化合物名は2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロール(2MtrisP)である。

## 【化14】



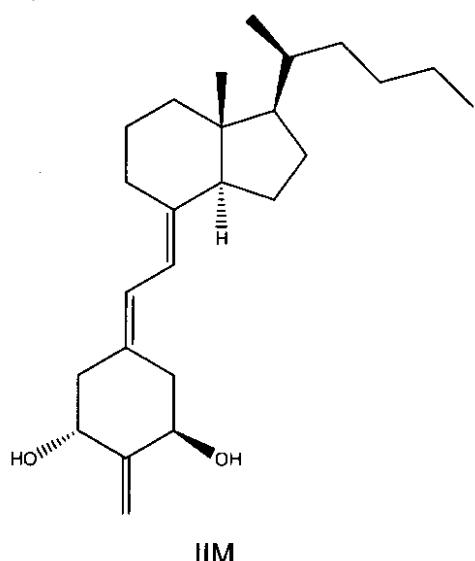
10

## 【0026】

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、R<sup>1</sup>が4個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>基)である下記式IIIMの化合物であり、化合物名は2-メチレン-19,26,27-トリノル-(20S)-1-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>((20S)OM)である。

20

## 【化15】



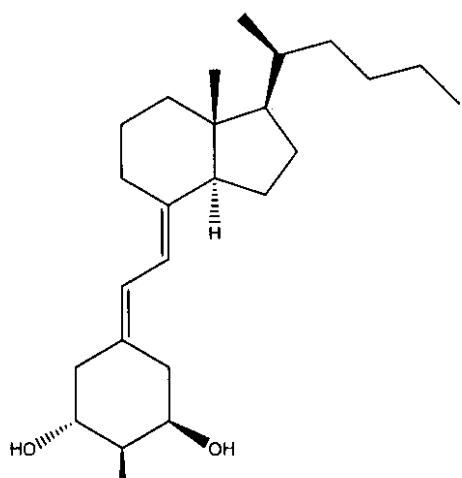
30

## 【0027】

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、R<sup>1</sup>が4個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>基)、R<sup>2</sup>がメチル基、かつR<sup>3</sup>がHである下記式IIINの化合物であり、化合物名は2-メチル-19,26,27-トリノル-(20S)-1-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-メチル-19,26,27-トリノル)である。

40

【化 1 6 】



10

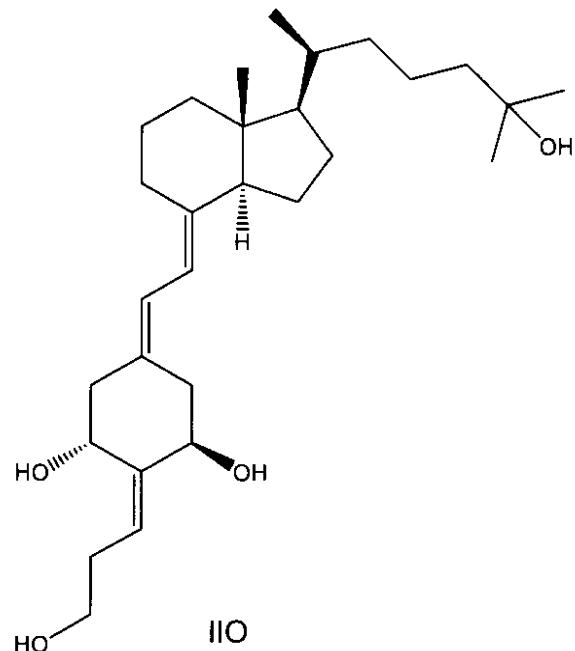
111

[ 0 0 2 8 ]

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、R<sup>1</sup>が6個の炭素原子を有するヒドロキシ-置換分岐鎖アルキル基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH基)、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が式ICの基、R<sup>4</sup>がH、R<sup>5</sup>がヒドロキシプロピル基である下記式110の化合物であり、化合物名は2-(3'-ヒドロキシプロピリデン)-19-ノル-(20S)-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(1AGS)である。

20

【化 1 7 】



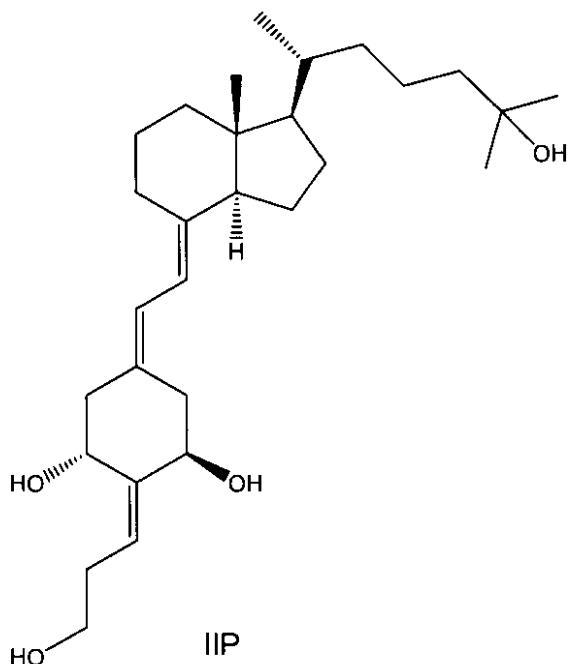
30

40

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、R<sup>1</sup>が6個の炭素原子を有するヒドロキシ-置換分岐鎖アルキル基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH基)、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が式Iの基、R<sup>4</sup>がH、R<sup>5</sup>がヒドロキシプロピル基である下記式IIPの化合物であり、化合物名は2-(3'-ヒドロキシプロピリデン)-19-ノル-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(1AGR)である。

【化 1 8】



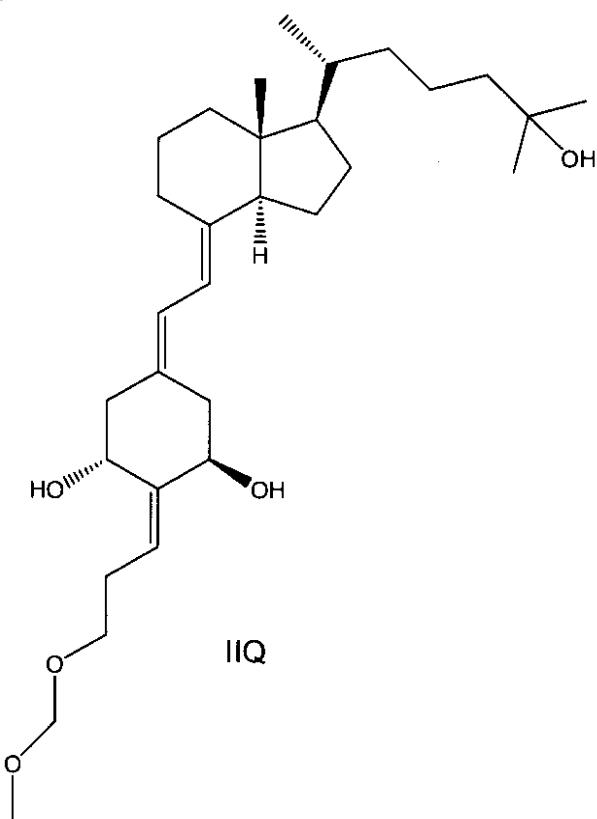
10

20

[ 0 0 3 0 ]

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノル-ビタミンD類似体は、R<sup>1</sup>が6個の炭素原子を有するヒドロキシ-置換分岐鎖アルキル基(-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH基)、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が式1Cの基、R<sup>4</sup>がH、R<sup>5</sup>が-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>基(保護されたヒドロキシアルキル基)である下記式11Qの化合物であり、化合物名は2-[(3'-メトキシメトキシ)-プロピリデン]-19-ノル-1',25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(F-Wit)である。

【化 1 9】



30

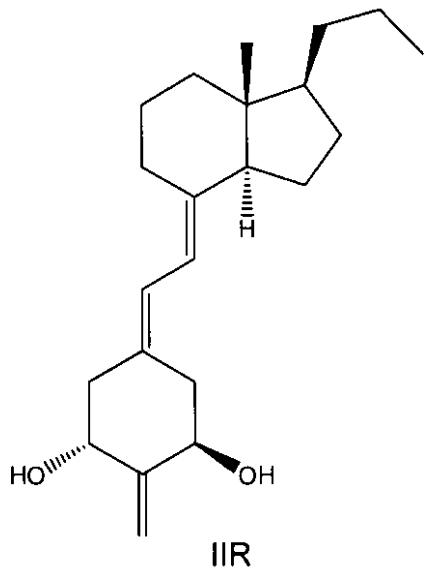
40

【 0 0 3 1 】

50

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノルビタミンD類似体は、19,21-ジノルビタミンD<sub>3</sub>類似体であり、或いは名称2-メチレン-19,21-ジノル-1-ヒドロキシビスホモプレグナカルシフェロール(19,21-ジノル)及び下記式IIRを有する19,21-ジノルビタミンD<sub>2</sub>類似体である。

【化20】



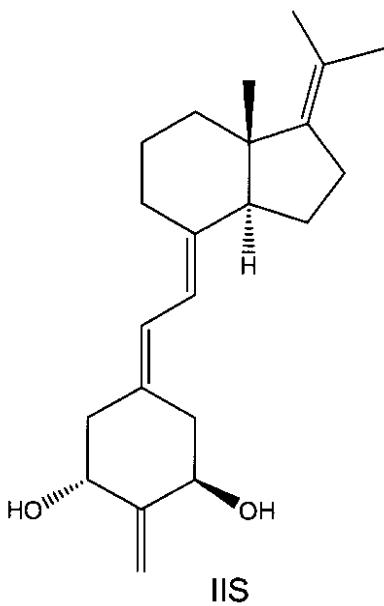
10

20

【0032】

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノルビタミンD類似体は、19-ノル-17-エンビタミンD<sub>3</sub>類似体であり、或いは名称2-メチレン-19-ノル-1-ヒドロキシ-17-エン-ホモプレグナカルシフェロール(ビタミンI又はVIT-I)及び下記式IISを有する19-ノル-17-エンビタミンD<sub>2</sub>類似体である。

【化21】



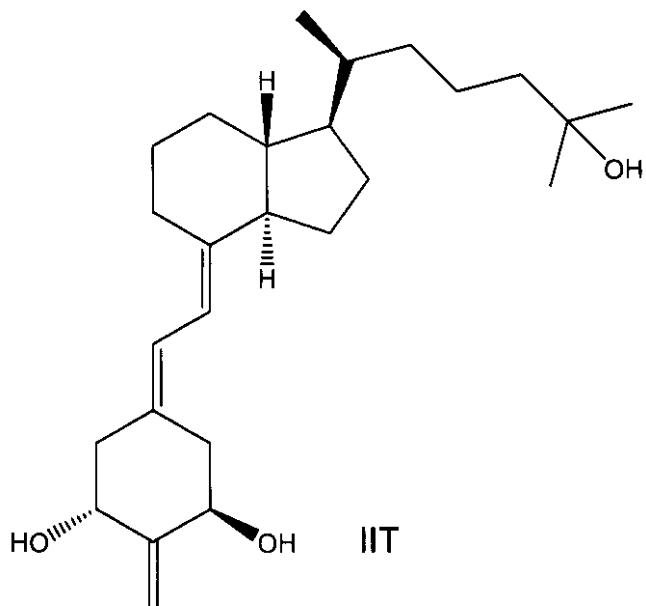
30

40

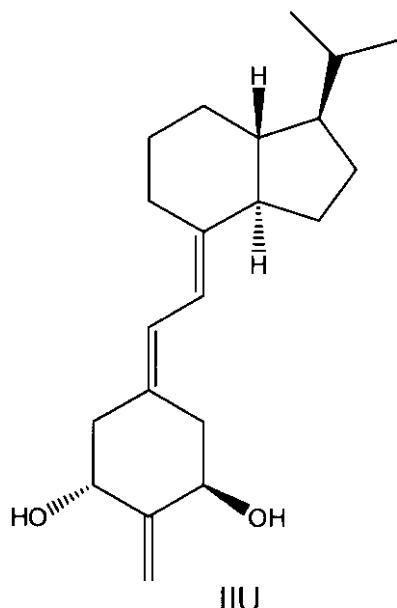
【0033】

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される19-ノルビタミンD類似体は、18,19-ジノルビタミンD<sub>3</sub>類似体、又は18,19-ジノルビタミンD<sub>2</sub>類似体である。いくつかのこのような実施態様では、化合物は名称2-メチレン-18,19-ジノル-(20S)-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(VD-03)及び下記式IITを有する。他のこのような実施態様では、化合物は名称2-メチレン-18,19-ジノル-1-ヒドロキシホモプレグナカルシフェロール(18,19-ジノル-2MP)及び下記式IIUを有する。

【化 2 2】



10



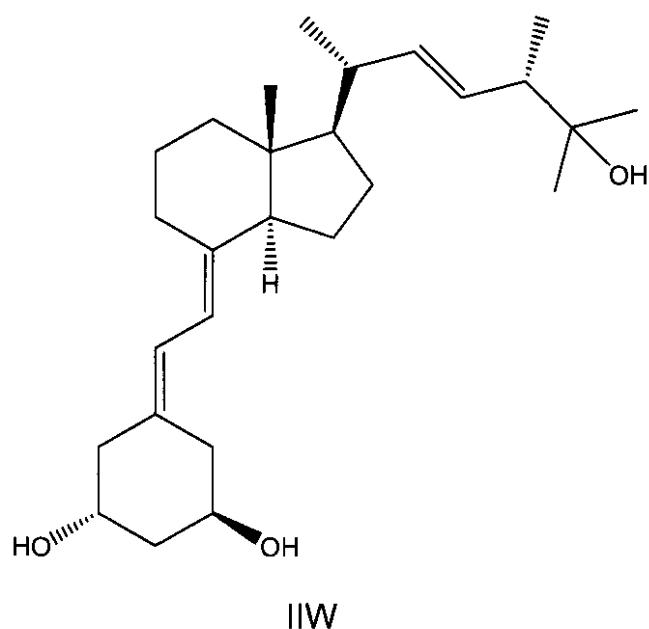
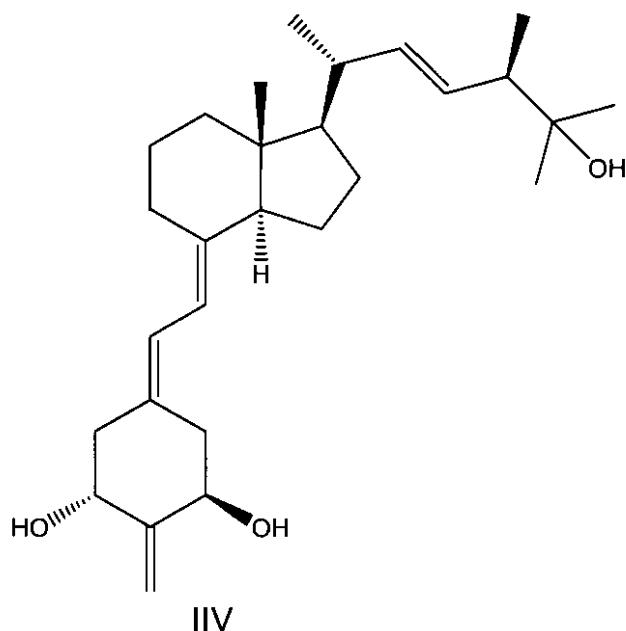
20

30

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施態様では、対象に投与され或いは医薬製剤の製造のために使用される化合物は19-ノルビタミンD<sub>2</sub>類似体である。いくつかのこの実施態様では、化合物は名称2-メチレン-19-ノル-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>((24epi)D<sub>2</sub>)及び下記式IIVを有する。他のこの実施態様では、化合物は名称19-ノル-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>(1<sub>1</sub>,25(OH)<sub>2</sub>(19nor)D<sub>2</sub>又はZemplar)及び下記式IIVを有する。

【化23】



【0035】

種々の実施態様では、19-ノル-ビタミンD類似体を経口、腸管外、経皮、又は局所投与する。いくつかのこのような実施態様では、19-ノル-ビタミンD類似体を経口投与する。他の実施態様では、19-ノル-ビタミンD類似体を注射又は座剤で投与する。他の実施態様では、19-ノル-ビタミンD類似体を腔内投与する。

上記化合物は、望ましく、かつ非常に有利な生物学的活性のパターンを示す。通常、対象に投与されるビタミンD類似体の量は、1日当たり約0.001μg～約100mgの範囲であり、いくつかの実施態様では、1日当たり約0.1μg～約1000μgの範囲である。いくつかのこのような実施態様では、類似体は担体を含む医薬製剤又は薬物中に存在する。いくつかのこのような実施態様では、対象に投与される化合物の量は、1日当たり約0.001μg～約100mgの範囲であり、他の実施態様では、1日当たり約0.1μg～約1000μgの範囲であり、他の実施態様では、1日当たり0.1μg～約50μgの範囲である。いくつかの組成物では、組成物中のビタミンD類似体の量は約0.01μg/gram～約1000μg/gramであり、いくつかのこのような実施態様では、組成物中の類似体の量は、約0.1μg/gram～約50μg/gramの範

40

50

図である。薬用量は、本明細書で述べる多くの因子及び与えられる化合物特有の活性に基づくことが分かるだろう。

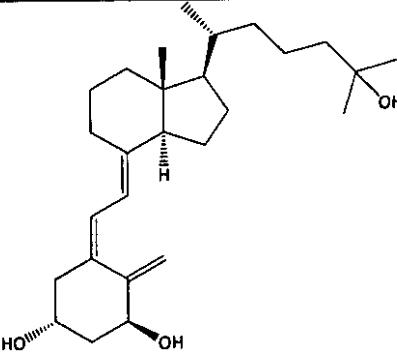
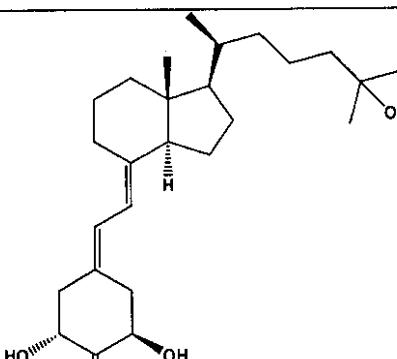
本発明のさらなる目的、特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び図面から明かだろう。

【0036】

〔発明の詳細な説明〕

下表は、この出願全体を通して使用する略語が表す化合物の構造と名称を示す。

【化24】

略語	名称	構造
$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	$1\alpha,25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_3$	
2-MD	(20S)-2-メチレン-19-ノル-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミン D <sub>3</sub>	

10

20

30

【化25】

TMM	(20S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-25-メチルビタミン D <sub>3</sub>		10
2-MbisP又は (20S)2MbisP 又は (1 $\alpha$ ,20S)2MbisP	2-メチレン-19-ノル- (20S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ- ビスホモ-プレグナカルシ- フェロール		20
2-MP	1 $\alpha$ -ヒドロキシ-2- メチレン-19-ノル- ホモプレグナカルシフェ- ロール		30

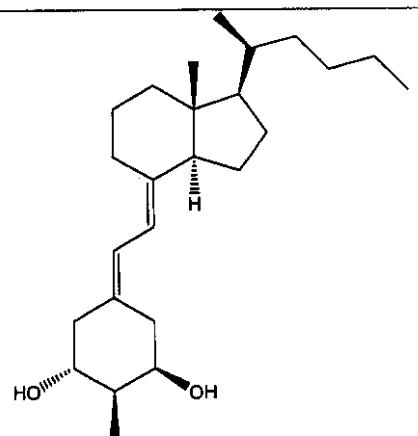
【化26】

(20R)2MbisP	(20R)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビスホモ-プレグナカルシフェロール		10
2-Mpregna	2-メチレン-19-ノル-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-プレグナカルシフェロール		20
(20S)2 $\alpha$ MbisP 又は2 $\alpha$ -メチル (20S)bisP	2 $\alpha$ -メチル-19-ノル- (20S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ- ビスホモ-プレグナカルシ フェロール		30

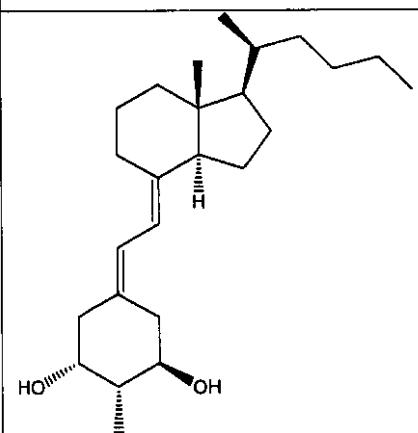
【化27】

2 $\alpha$ -メチルMP	2 $\alpha$ -メチル-19-ノル-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-ホモプレグナカルシフェロール		10
(20S)2MtrisP又は2MtrisP	2-メチレン-19-ノル-(20S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロール		20
(20S)OM又はOM	2-メチレン-19,26,27-トリノル-(20S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD <sub>3</sub>		30

【化28】

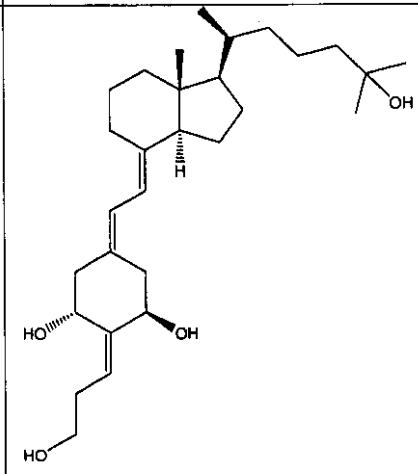
2 $\alpha$ -メチル-19,26,  
27-トリノル2 $\alpha$ -メチル-19,26,27-  
トリノル-(20S)-1 $\alpha$ -  
ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>

10

2 $\beta$ -メチル-19,26,  
27-トリノル2 $\beta$ -メチル-19,26,27-トリ-  
ノル-(20S)-1 $\alpha$ -ヒドロキ-  
シビタミンD<sub>3</sub>

20

1AGS

2-(3'-ヒドロキシプロピ-  
デン)-19-ノル-(20S)-1  
 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミン  
D<sub>3</sub> (E異性体)

30

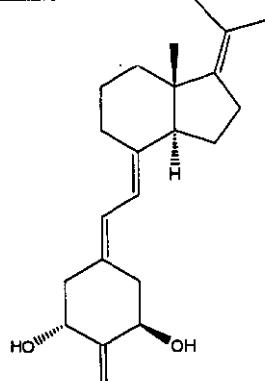
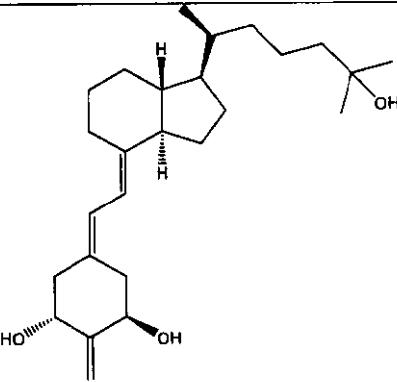
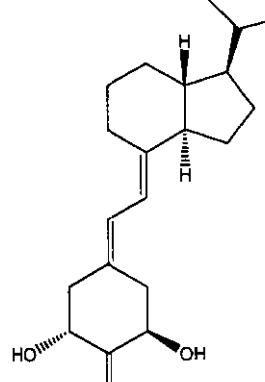
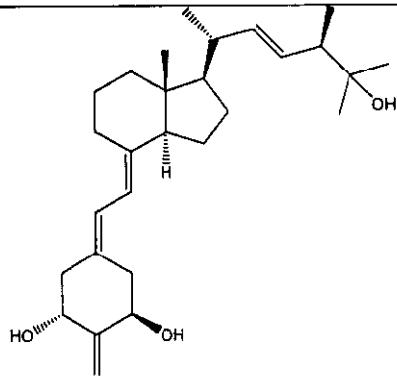
40

【化29】

1AGR	2-(3'-ヒドロキシプロピリデン)-19-ノル-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD <sub>3</sub> (E異性体)		10
F-Wit	2-[(3'-メトキシメトキシ)-プロピリデン]-19-ノル-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD <sub>3</sub>		20
19,21-ジノル	2-メチレン-19,21-ジノル-1 $\alpha$ -ヒドロキシビスホモプレグナカルシフェロール		30

40

【化30】

ビタミンI又はVIT-I	2-メチレン-19-ノル-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-17-エン-ホモプレグナカルシフェロール		10
VD-03又はDP035	2-メチレン-18,19-ジノル-(20S)-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD <sub>3</sub>		20
18,19-ジノル-2MP	2-メチレン-18,19-ジノル-1 $\alpha$ -ヒドロキシホモプレグナカルシフェロール		30
(24epi)D <sub>2</sub>	2-メチレン-19-ノル-24-エピ-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD <sub>2</sub>		40

## 【化31】

1 $\alpha$ ,25(OH)2(19nor) D2又はZemplar	19-ノル-1 $\alpha$ ,25- ジヒドロキシビタミンD <sub>2</sub>		10
(1 $\beta$ ,20S)2MbisP	(20S)-1 $\beta$ -ヒドロキシ-2- メチレン-19-ノル-ビスホモ- プレグナカルシフェロール		20

## 【0037】

本明細書で述べるように、19-ノルビタミンD類似体を含む1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の種々の類似体を試験し、後述するように、これらが前脂肪細胞の成熟脂肪細胞への分化を阻害し、体脂肪を低減し、PPAR、C/EBP<sub>α</sub>、及び/又はSCD-1遺伝子転写の増加を阻害し、かつインビボ及びインビトロの両方で肥満症を治療及び予防する際に有用であることが分かった。

本明細書では、表現“直鎖及び分岐鎖アルキル基”は、炭素-炭素単結合と炭素-水素単結合のみを含む炭素原子と水素原子を含む基を意味する。これら基は、いかなるヘテロ原子（H又はC以外の原子）をも含まない。従って、表現“直鎖及び分岐鎖アルキル基”は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及びオクチル基のような直鎖アルキル基、並びに直鎖アルキル基の分岐鎖異性体を包含する。分岐鎖異性体の例として以下ものが挙げられるが、これらに限定されない：C H (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C H (C H<sub>3</sub>)(C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>)、-C H (C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C (C H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C (C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C H<sub>2</sub> C H (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C H<sub>2</sub> C H (C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>)(C H<sub>3</sub>)、-C H<sub>2</sub> C H (C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C H<sub>2</sub> C (C H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C H (C H<sub>3</sub>) C H (C H<sub>3</sub>)(C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>)、-C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C (C H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C H (C H<sub>3</sub>) C H<sub>2</sub> C H (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C H (C H<sub>3</sub>) C H (C H<sub>3</sub>) C H (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C (C H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H (C H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H (C H<sub>3</sub>) C H (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等。

## 【0038】

本明細書では、表現“ヒドロキシ-置換アルキル基”は、炭素又は水素原子への結合がヒドロキシル(-OH)基への結合に置換されている、上記定義どおりの“直鎖及び分岐鎖アルキル基”を意味する。

本明細書では、表現“直鎖及び分岐鎖アルケニル基”は、少なくとも1つの二重結合が

2個の炭素原子間に存在する、上記定義どおりの“直鎖及び分岐鎖アルキル基”を意味する。例として、限定するものではないが、-C H=C H<sub>2</sub>、-C H=C(H)(C H<sub>3</sub>)、-C H=C(C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(C H<sub>3</sub>)=C(H)<sub>2</sub>、-C(C H<sub>3</sub>)=C(H)(C H<sub>3</sub>)、-C(C H<sub>2</sub>C H<sub>3</sub>)=C H<sub>2</sub>、-C(H)=C(H)C H<sub>2</sub>C H(C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(H)=C(H)C H(C H<sub>3</sub>)C H(C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(H)=C(H)C H<sub>2</sub>C(C H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(H)=C(H)C H(C H<sub>3</sub>)C(C H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>等のシス及びトランス(Z及びE)異性体が挙げられる。

本明細書では、“ヒドロキシ-置換アルケニル基”は、“直鎖及び分岐鎖アルキル基”について“ヒドロキシ-置換アルキル基”が有するのと同じ意味を“直鎖及び分岐鎖アルケニル基”について有する。従って、“ヒドロキシ-置換アルケニル基”は、水素原子又は別の炭素原子に二重結合していない炭素原子への結合がヒドロキシル(-O H)基への結合に置換されている“直鎖及び分岐鎖アルケニル基”である。

本明細書では、用語“ヒドロキシ-保護基”は、ヒドロキシ(-O H)官能基の一時的保護のために常用されるいすれの基をも意味し、例えば、限定するものではないが、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルシリル又はアルキルアリールシリル基(以後、単に“シリル”基と称する)、及びアルコキシアルキル基が挙げられる。アルコキシカルボニル保護基は、アルキル-O-C O-基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル又はアリルオキシカルボニルである。用語“アシル”は、そのすべての異性形態の1~6個の炭素原子のアルカノイル基、又は1~6個のカルボキシアルカノイル基、例えば、オキサリル、マロニル、スクシニル、グルタリル基、又は芳香族アシル基、例えばベンゾイル、又はハロ、ニトロ若しくはアルキル置換ベンゾイル基を意味する。アルコキシアルキル保護基は、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエトキシメチル、又はテトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルのような分類である。好ましいシリル-保護基はトリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、ジブチルメチルシリル、ジフェニルメチルシリル、フェニルジメチルシリル、ジフェニル-t-ブチルシリル及び同様のアルキル化シリル基である。用語“アリール”は、フェニル-、又はアルキル-、ニトロ-若しくはハロ-置換フェニル基を意味する。ヒドロキシ官能性の保護基の広範なリストは、文献Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999)に記載されており、そこで述べる手順を用いて付加又は除去することができる。なお、この文献の内容は、その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる。

“保護されたヒドロキシ”基は、上記ヒドロキシ官能基の一時的保護のために常用されるいすれかの基又は永久的保護、例えば、シリル、アルコキシアルキル、アシル若しくはアルコキシカルボニル基によって誘導体化又は保護されたヒドロキシ基である。

#### 【0039】

19-ノルビタミンD類似体のような1<sub>α</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び1<sub>α</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の種々の類似体は、脂肪細胞分化の阻害、PPAR、C/EBP、及び/又はSCD-1遺伝子転写の増加の阻害、及び体脂肪の低減において有用なので、哺乳類、例えば、限定するものではないが、げっ歯類、靈長類、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、クマ、ブタ、ウサギ、及びモルモットを含む動物対象の肥満症を治療及び予防し、或いは過体重を治療する際に有用である。いくつかの実施態様では、動物対象はラット又はマウスのような哺乳類であり、他の実施態様では、動物対象は靈長類、例えばサル又はヒトである。いくつかの実施態様では、対象は男性のヒトであり、他の実施態様では、対象は女性のヒトである。本発明によって1<sub>α</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び1<sub>α</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の種々の類似体を使用でき、2位の炭素で修飾された19-ノルビタミンD類似体(C-2としてC H<sub>2</sub>基を含まない)が挙げられる。このようなC-2修飾された化合物の例として、限定するものではないが、2-メチレン-19-ノルビタミンD化合物のような2-アルキリデン19-ノルビタミンD化合物が挙げられ、例えば、限定するものではないが、(20S)2-メチレン-19-ノルビタミンD化合物及び(20R)2-メチレン-19-ノルビタミンD化合物が挙げら

10

20

30

40

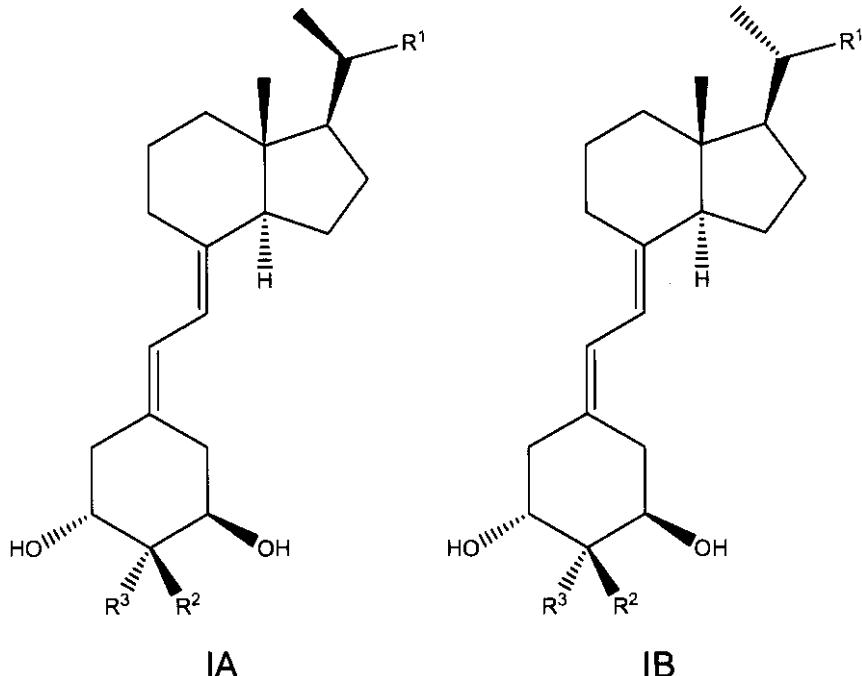
50

れる。本発明の化合物は、好ましくはビタミンDレセプターに結合する1'-ヒドロキシ化合物である。

【0040】

上述したように、本発明により種々の19-ノル-ビタミンD類似体を使用しうる。一実施態様では、対象に投与される19-ノル-ビタミンD類似体は、下記式IA若しくはIBの化合物、又はその混合物である。いくつかのこのような実施態様では、類似体は式IAの化合物である。他の実施態様では、ビタミンD類似体は式IBの化合物である。

【化32】



10

20

20

【0041】

式IA及びIBの化合物中、R<sup>1</sup>は、H、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖アルキル基、2～8個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖アルケニル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖ヒドロキシ-置換アルキル基、又は2～8個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される。いくつかのこのような実施態様では、R<sup>1</sup>は、2～7個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖アルキル基、2～7個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖アルケニル基、2～6個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖ヒドロキシ-置換アルキル基、又は2～6個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される。他のこのような実施態様では、R<sup>1</sup>は、2～7個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖アルキル基、2～7個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖アルケニル基、又は2～6個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される。

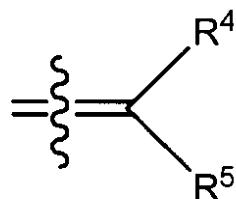
30

【0042】

式IA及びIB中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、独立的に、H、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基から選択され、或いはR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一緒に結合して下記式ICの基を形成している。

40

## 【化33】



IC

## 【0043】

10

式中、波線はビタミンD類似体の2位の炭素への結合点を表し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、独立的に、H、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシアルキル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシアルケニル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖フルオロアルキル基、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基から選択される。いくつかの実施態様では、類似体はIA又はIBの化合物であり、R<sup>3</sup>はHである。いくつかのこののような実施態様では、R<sup>2</sup>は直鎖アルキル基、例えばメチル、エチル、又はプロピルである。他の実施態様では、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一緒に結合して、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が両方ともHである式ICの基を形成している。いくつかのこののような化合物の例として、下記式IIA及びIIBの化合物が挙げられる。

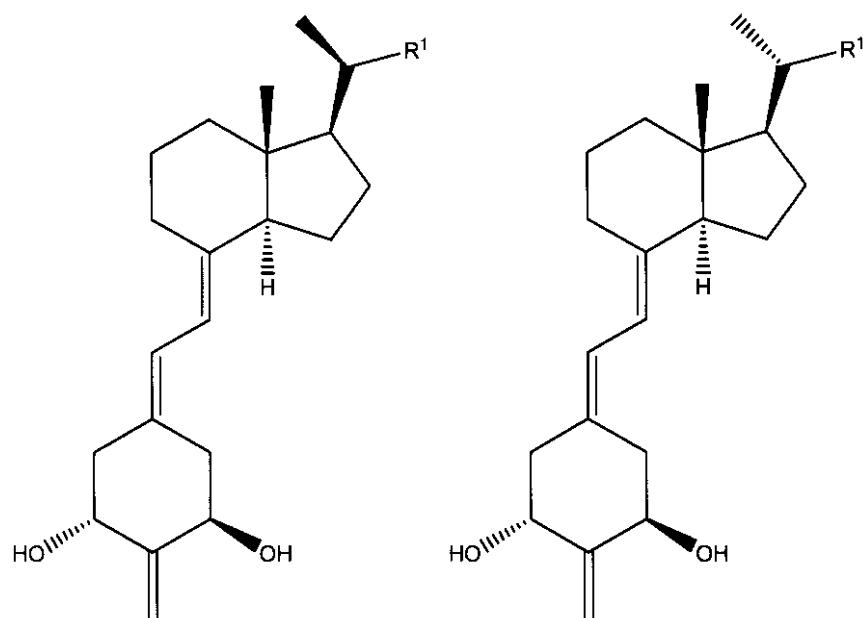
20

上述したように、本発明によって種々の19-ノル-ビタミンD類似体を使用しうる。いくつかの実施態様では、19-ノル-ビタミンD類似体は下記式IIA又はIIBの化合物である。

30

## 【0044】

## 【化34】



IIA

IIB

40

## 【0045】

50

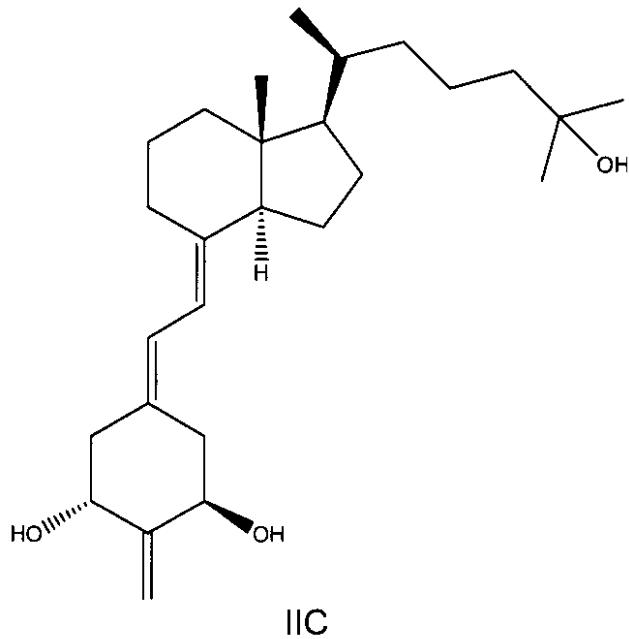
式中、R<sup>1</sup>は、H、又は1～8個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖アルキル基、2～8個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖アルケニル基、1～8個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐鎖ヒドロキシ-置換アルキル基、又は2～8個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される。いくつかのこののような実施態様では、R<sup>1</sup>は、2～7個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖アルキル基、2～7個の炭素原子

を有する直鎖及び分岐鎖アルケニル基、2～6個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖ヒドロキシ-置換アルキル基、又は2～6個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される。他のこののような実施態様では、R<sup>1</sup>は、2～7個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖アルキル基、2～7個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖アルケニル基、又は2～6個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖ヒドロキシ-置換アルケニル基から選択される。いくつかの実施態様では、式IIA若しくはIIBの化合物は(20S)-2-メチレン-19-ノル-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-MD)以外の化合物である。

## 【0046】

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうる19-ノル-ビタミンD類似体のほんの一例は、R<sup>1</sup>が6個の炭素原子を有するヒドロキシ-置換分岐鎖アルキル基(-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH基)である下記式IICの化合物である。化合物名は(20S)-2-メチレン-19-ノル-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-MD)である。

## 【化35】



10

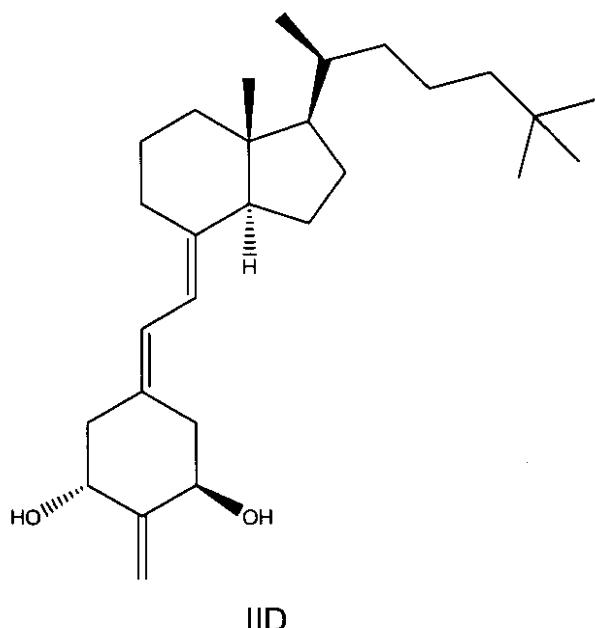
20

30

## 【0047】

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうる別の19-ノル-ビタミンD類似体の例は、R<sup>1</sup>が7個の炭素原子を有する分岐鎖アルキル基(-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>基)である下記式IIDの化合物である。化合物名は(20S)-1<sub>1</sub>-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-25-メチルビタミンD<sub>3</sub>(TMM)である。

## 【化36】



III D

10

20

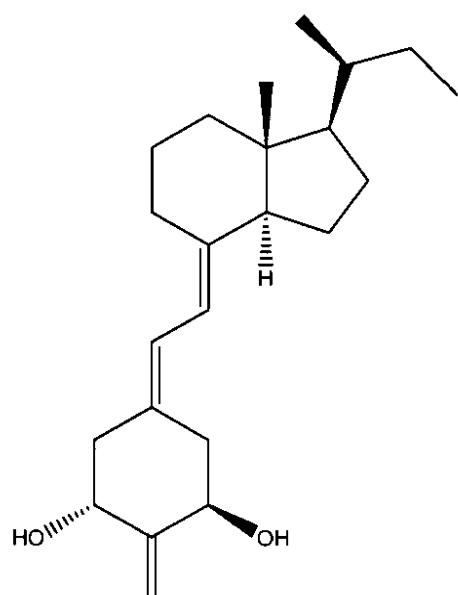
30

40

## 【0048】

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうる別の19-ノル-ビタミンD類似体の例は、R<sup>1</sup>が2個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>基)である下記式III Eの化合物であり、化合物名は(20S)-1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビスホモプレグナカルシフェロール(2-MbisP)である。

## 【化37】

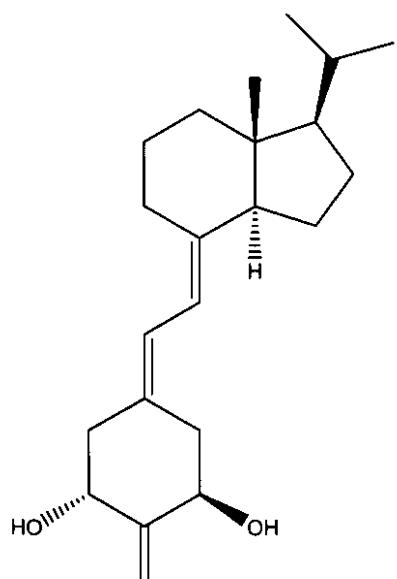


III E

## 【0049】

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノル-ビタミンD類似体の例は、R<sup>1</sup>が1個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-CH<sub>3</sub>基)である下記式III Fの化合物であり、化合物名は1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ホモプレグナカルシフェロールである。

## 【化38】



II F

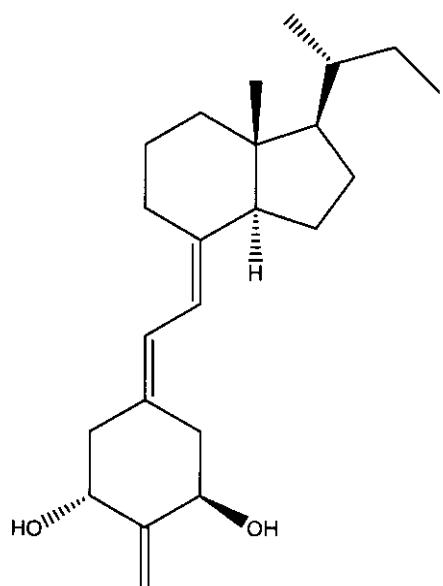
10

20

## 【0050】

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノル-ビタミンD類似体の例は、R<sup>1</sup>が2個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>基)である下記式II Gの化合物であり、化合物名は(20R)-1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビスホモpregナカルシフェロール((20R)2M<sub>bis</sub>P)である。

## 【化39】



II G

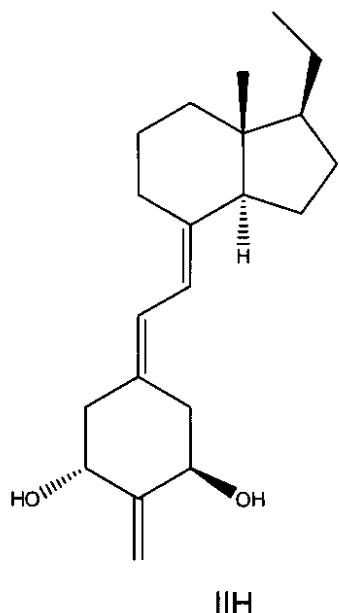
30

40

## 【0051】

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノル-ビタミンD類似体の例は、R<sup>1</sup>がHである下記式II Hの化合物であり、化合物名は2-メチレン-19-ノル-1-ヒドロキシ-プレグナカルシフェロール(2-M<sub>pregna</sub>)である。

## 【化40】

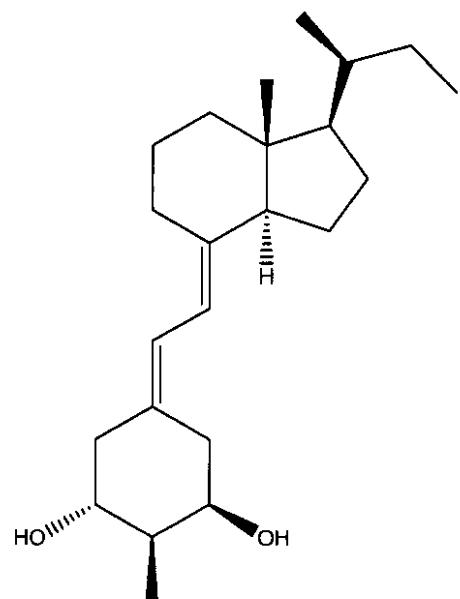


IIIH

## 【0052】

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノル-ビタミンD類似体の例は、R<sup>1</sup>が2個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>基)、R<sup>2</sup>がメチル基、かつR<sup>3</sup>がHである下記式IIJの化合物であり、化合物名は2-メチル-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール((20S)2-MbisP)である。

## 【化41】



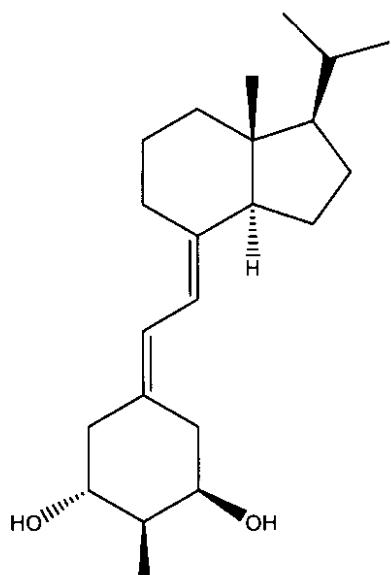
IIJ

## 【0053】

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノル-ビタミンD類似体の例は、R<sup>1</sup>が1個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>基)、R<sup>2</sup>がメチル基、かつR<sup>3</sup>がHである下記式IIKの化合物であり、化合物名は2-メチル-19-ノル-1-ヒドロキシ-ホモプレグナカルシフェロール(2-メチルMP)である。

40

【化 4 2】



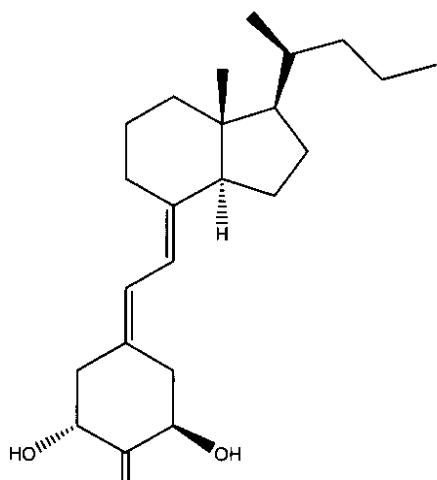
10

11K

[ 0 0 5 4 ]

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノル-ビタミンD類似体の例は、R<sup>1</sup>が3個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>基)である下記式IILの化合物であり、化合物名は2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモブレグナカルシフェロール(2M trisP)である。

### 【化 4 3】



30

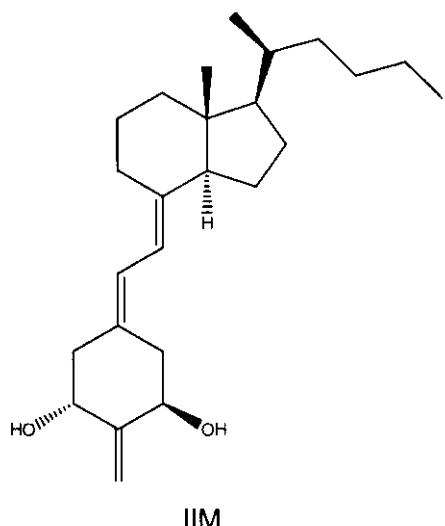
三

[ 0 0 5 5 ]

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノル-ビタミンD類似体の例は、R<sup>1</sup>が4個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>基)である下記式IIMの化合物であり、化合物名は2-メチレン-19,26,27-トリノル-(20S)-1,1-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>((20S)OM)である。

40

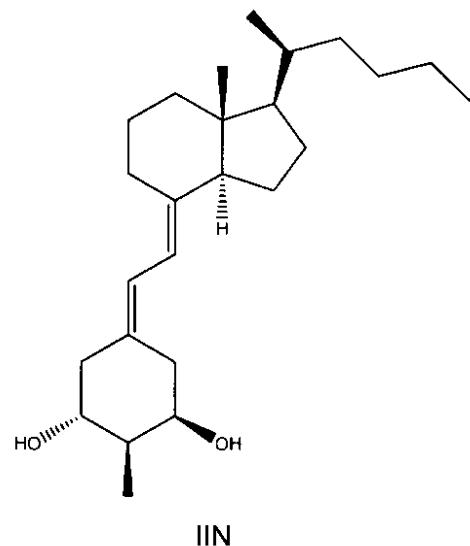
## 【化44】



## 【0056】

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノル-ビタミンD類似体の例は、R<sup>1</sup>が4個の炭素原子を有する直鎖アルキル基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>基)、R<sup>2</sup>がメチル基、R<sup>3</sup>がHである下記式IINの化合物であり、化合物名は2-メチル-19,26,27-トリノル-(20S)-1-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-メチル-19,26,27-トリノル)である。

## 【化45】



## 【0057】

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノル-ビタミンD類似体の例は、R<sup>1</sup>が6個の炭素原子を有するヒドロキシ-置換分岐鎖アルキル基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)OH基)、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が式ICの基、R<sup>4</sup>がH、R<sup>5</sup>がヒドロキシプロピル基である下記式II0の化合物であり、化合物名は2-(3'-ヒドロキシプロピリデン)-19-ノル-(20S)-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(1AGS)である。

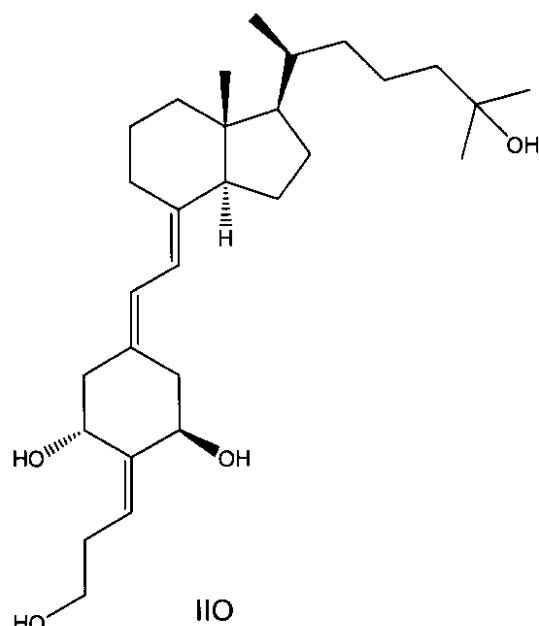
10

20

30

40

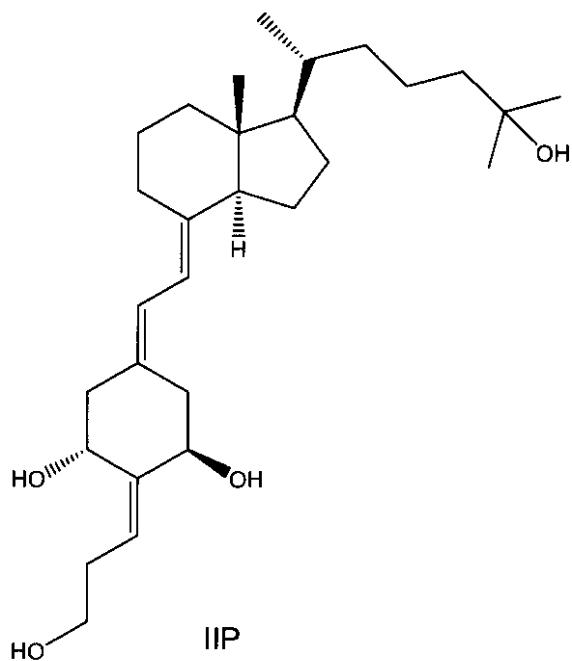
## 【化46】



## 【0058】

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノル-ビタミンD類似体の例は、R<sup>1</sup>が6個の炭素原子を有するヒドロキシ-置換分岐鎖アルキル基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)OH基)、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が式ICの基、R<sup>4</sup>がH、R<sup>5</sup>がヒドロキシプロピル基である下記式IIPの化合物であり、化合物名は2-(3'-ヒドロキシプロピリデン)-19-ノル-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(1AGR)である。

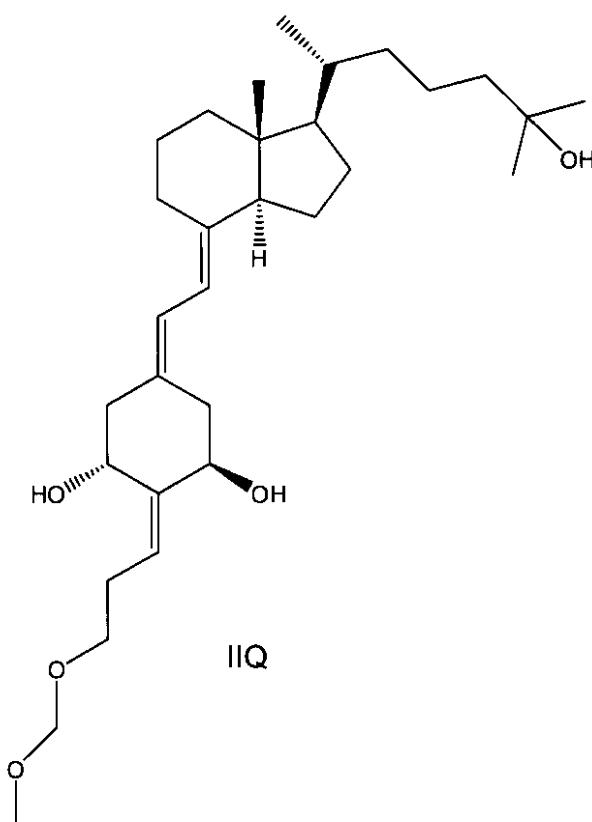
## 【化47】



## 【0059】

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノル-ビタミンD類似体の例は、R<sup>1</sup>が6個の炭素原子を有するヒドロキシ-置換分岐鎖アルキル基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)OH基)、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が式ICの基、R<sup>4</sup>がH、R<sup>5</sup>が-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>基(保護されたヒドロキシアルキル基)である下記式IIQの化合物であり、化合物名は2-[(3'-メトキシメトキシ)-プロピリデン]-19-ノル-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(F-Wit)である。

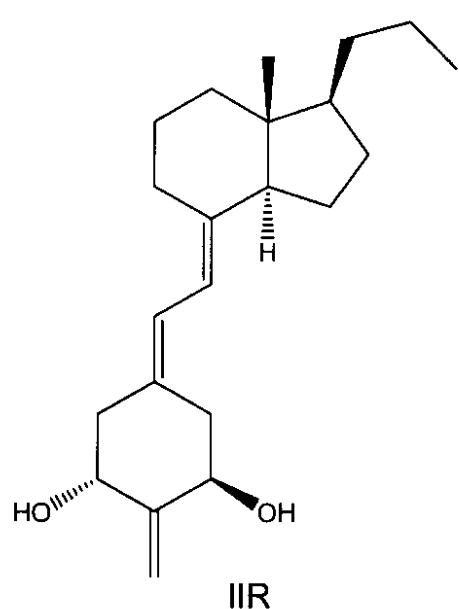
## 【化48】



## 【0060】

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノルビタミンD類似体の例は、下記式IIRの化合物、すなわち名称2-メチレン-19,21-ジノル-1-ヒドロキシビスホモプレグナカルシフェロール(19,21-ジノル)及び下記式IIRを有する19,21-ジノルビタミンD<sub>3</sub>類似体である。

## 【化49】

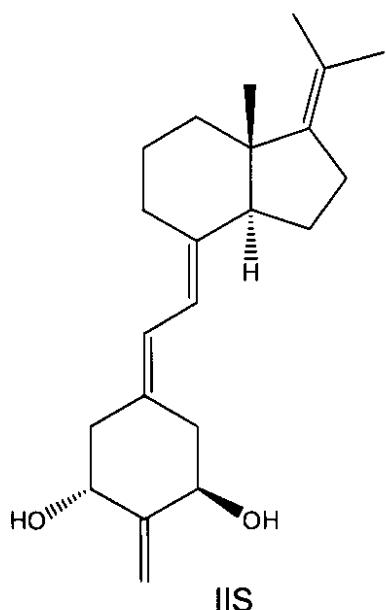


## 【0061】

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノルビタミンD類似体の例は、下記式IISの化合物、すなわち名称2-メチレン-19-ノル-1-ヒドロキシ-17-エン-ホモプレグナカルシフェロール(ビタミンI又はVIT-I)及び下記式IIS

を有する19-ノル17-エンビタミンD類似体である。

【化 5 0】



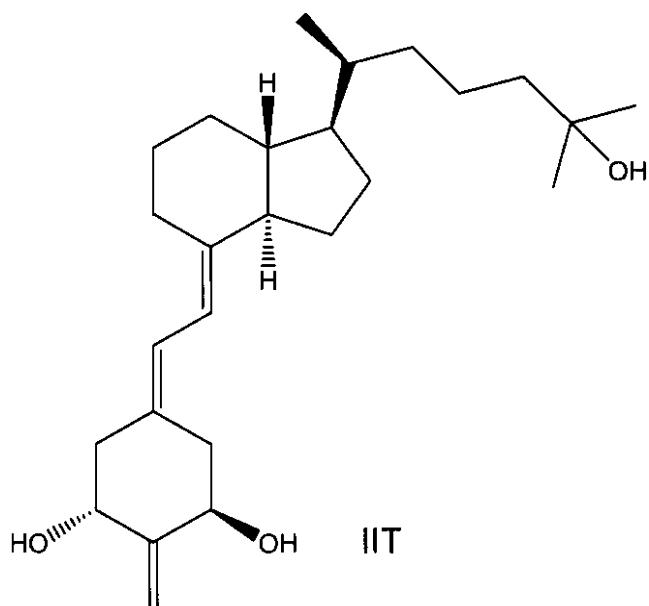
10

20

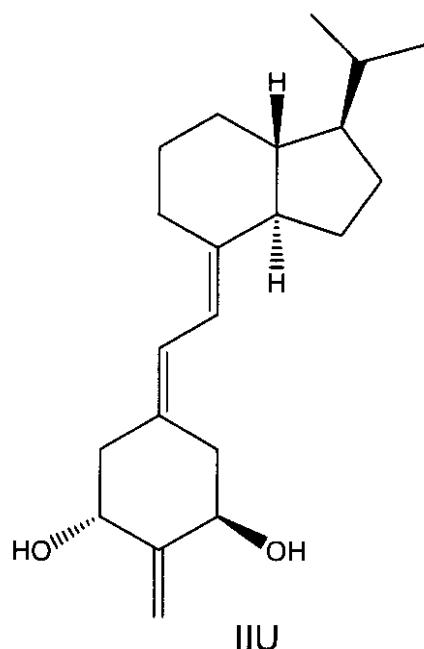
( 0 0 6 2 )

本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノルビタミンD類似体の例は、下記式IIT及びIIUの化合物のような18,19-ジノルビタミンD類似体である。いくつかのこのような実施態様では、化合物は名称2-メチレン-18,19-ジノル-(20S)-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(VD-03)及び下記式IITを有する。他のこのような実施態様では、化合物は名称2-メチレン-18,19-ジノル-1<sub>1</sub>-ヒドロキシホモプレグナカルシフェロール(18,19-ジノル-2MP)及び下記式式IIUを有する。

【化51】



10



20

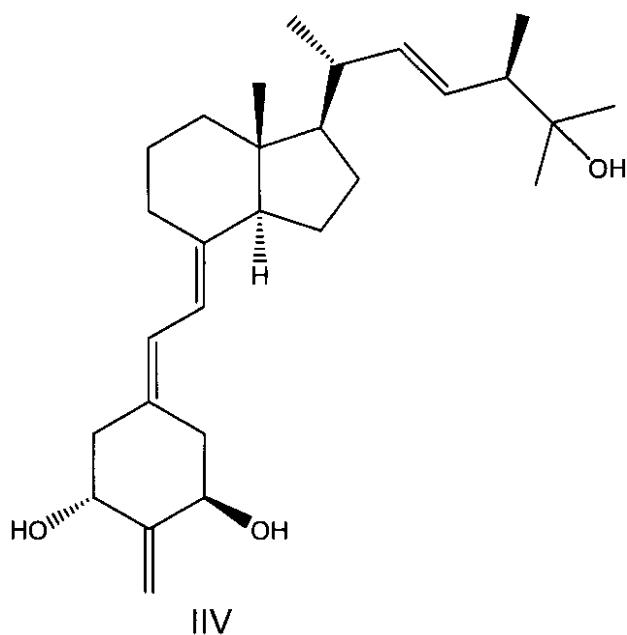
30

【0063】

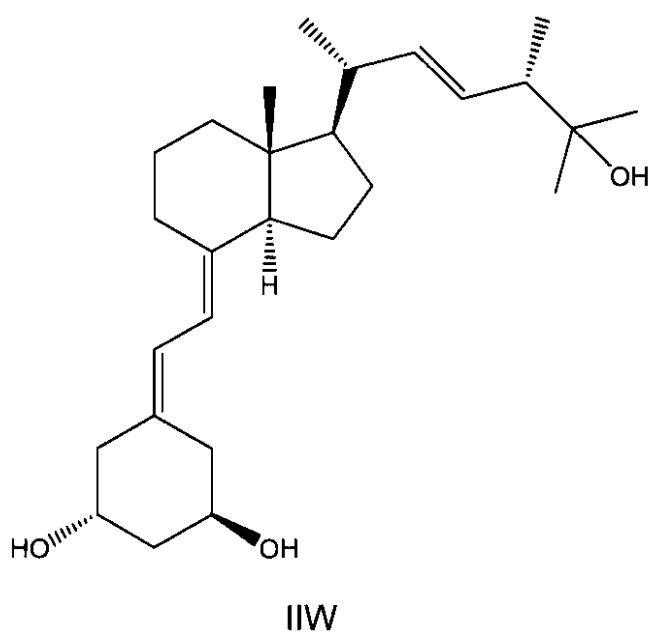
本発明の方法で対象に投与し、或いは薬物製造のために使用しうるさらに別の19-ノルビタミンD類似体の例は、下記式III V及びIII Wの化合物のような19-ジノルビタミンD<sub>2</sub>類似体である。いくつかのこのような実施態様では、化合物は名称2-メチレン-19-ノル-24-エピ-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>((24epi)D<sub>2</sub>)及び下記式III Vを有する。他のこのような実施態様では、化合物は名称19-ノル-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>(1<sub>1</sub>,25(OH)<sub>2</sub>(1<sub>1</sub>9nor)D<sub>2</sub>又はZemplar)及び下記式III Wを有する。

40

## 【化52】



10



20

30

## 【0064】

治療目的では、本発明で使う化合物、例えば、限定するものではないが、式IA、式IB、式IIA、式IIB、及び式IIC～IIWで定義される化合物は、当技術で公知の常法に従い、無毒溶媒中の溶液として、又は適宜の溶媒若しくは担体中のエマルジョン、懸濁液若しくは分散系として、又は固体担体と共に丸剤、錠剤若しくはカプセル剤として医薬用に製剤化することができる。このようないずれの製剤も他の医薬的に許容性かつ無毒の賦形剤、例えば安定剤、抗酸化剤、結合剤、着色剤又は乳化剤又は風味改良剤を含有しうる。医薬的に許容しうる賦形剤及び担体は当業者に一般的に知られており、本発明に包含される。このような賦形剤及び担体は、例えば、“Remingtons Pharmaceutical Sciences” Mack Pub. Co., New Jersey (1991)に記載されており、この内容は、その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる。

40

## 【0065】

本化合物は、経口、局所、腸管外、又は経皮投与することができる。本化合物は、有利

50

には注射によって、又は静脈内注入若しくは適切な溶液によって、又は消化管を介して液体若しくは固体剤形で、又は経皮用途に適したクリーム、軟膏、パッチ若しくは同様のビヒクルの形態で投与される。いくつかの実施態様では、治療目的のため1日当たり0.001  $\mu\text{g}$  ~ 約100mgの化合物の用量が適切である。いくつかのこの実施態様では、適切かつ有効な用量は、1日当たり0.01  $\mu\text{g}$  ~ 1000  $\mu\text{g}$  の化合物の範囲であり、このような用量は、技術的によく理解されているように、治療すべき肥満症の程度、投与する予定の特定化合物の活性、疾患の重症度、及び対象の反応によって調整される。本化合物は作用の特異性を示すので、それぞれ単独で、或いは段階的用量の別の活性なビタミンD化合物と共に好適に投与することができる。いくつかの実施態様では、2-MDのような化合物を1日当たり0.001  $\mu\text{g}$  ~ 1  $\mu\text{g}$  の用量で対象に投与することができる。他の実施態様では、2-MbisP又は2-MPのような化合物を1日当たり0.1mg ~ 100mgの範囲の用量で対象に投与することができる。さらに他の実施態様では、TMMのような化合物を1日当たり5ng ~ 10  $\mu\text{g}$  の範囲の用量で対象に投与することができる。いくつかの実施態様では、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が式ICの基を形成している式IA又は式IBの化合物で、R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>の1つがヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、保護されたヒドロキシアルキル、又は保護されたヒドロキシアルケニル基である化合物は、1日当たり0.1ng ~ 10ngの範囲の用量で投与される。

## 【0066】

肥満症の治療及び予防、脂肪細胞分化の阻害、SCD-1遺伝子転写増加の阻害、及び/又は体脂肪の低減で使う組成物は、活性成分として有効量の19-ノル-ビタミンD類似体、及び適宜の担体を含む。本発明のいくつかの実施態様で使うこのような化合物の有効な量は、通常、本明細書で述べたような薬用量でよく、局所、経皮、経口、又は腸管外投与することができる。

本化合物をクリーム、ローション、軟膏、局所用パッチ、丸剤、カプセル剤若しくは錠剤として、又は医薬的に無毒かつ許容しうる溶媒若しくは油中の溶液、エマルジョン、分散系若しくは懸濁液として液状形態で製剤化することができ、かつ該製剤は、さらに、他の医薬的に無毒又は有利な成分、例えば、安定剤、抗酸化剤、乳化剤、着色剤、結合剤又は風味改良剤を含有しうる。

いくつかの実施態様では、本化合物は、有利には細胞の脂肪細胞への分化を防止又は阻害するために十分な量で投与される。上述したような薬用量が適するが、技術的によく理解されるように、投与量は疾患の重症度、及び対象の状態や反応によって調整されることが分かる。

従って、本発明の製剤は、医薬的に許容しうる担体と共に、場合によっては他の治療成分と共に活性成分を含む。担体は、製剤の他成分と適合性であるという意味で“許容性”でなければならず、かつレシピエントにとって有害であってはならない。

経口投与に好適な本発明の製剤は、それぞれ所定量の活性成分を含有するカプセル剤、サシェ剤(sachet)、錠剤又はロゼンジ剤のような別個単位の形態；粉末又は顆粒の形態；水性液若しくは非水性液中の溶液若しくは懸濁液の形態；又は水中油エマルジョン若しくは油中水エマルジョンの形態でよい。

直腸投与用製剤は、活性成分と担体、例えばココアバターを取り入れた座剤の形態、又は浣腸剤の形態でよい。

腸管外投与好適な製剤は、通常、好ましくはレシピエントの血液と等張性である、活性成分の無菌の油性若しくは水性製剤を含む。

局所投与用製剤として、液体又は半液体製剤、例えば、リニメント剤、ローション、塗布薬(applicant)、水中油若しくは油中水エマルジョン、例えば、クリーム、軟膏、ペースト；又は溶液若しくは懸濁液、例えば点滴；又は噴霧剤が挙げられる。

製剤は、便利に投与単位形態で提供され、かつ薬学の分野で周知のいずれの方法によつても調製することができる。用語“投与単位”とは、活性成分をそのまま又は活性成分と固形若しくは液状の医薬希釈剤若しくは担体との混合物を含む物理的かつ化学的に安定な単位用量として患者に投与できる单一の、すなわち一回用量を意味する。

## 【0067】

10

20

30

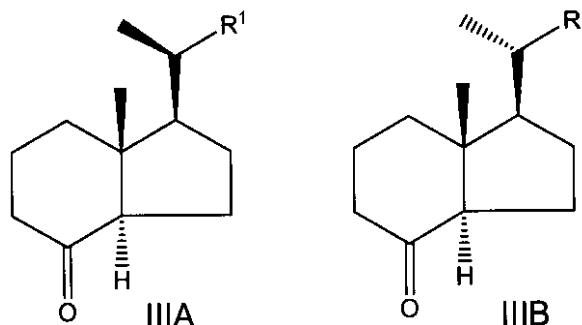
40

50

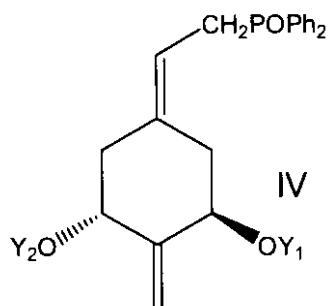
## 〔化合物の合成〕

基本構造 IIIA 及び IIIB を有する化合物のような 19-ノル-ビタミン D 化合物の調製は、普通の一般法と同じ方法、すなわち、適切な二環式ウインダウス(Windaus)-グルントマン(Grundmann)型ケトン(下記式 IIIA 又は IIIB)のアリルホスフィンオキシドとの縮合後の脱保護(Y<sub>1</sub> 及び Y<sub>2</sub> 基の除去)を利用して達成することができる。

## 【化 5 3】



10



20

## 【0068】

上記構造 IIIA、IIIB、及び IV 中、R<sup>1</sup> は上述したとおりの基を表し、Y<sub>1</sub> 及び Y<sub>2</sub> は、好ましくはヒドロキシ-保護基、例えばシリル保護基である。すなわち、感受性かもしれない、又は縮合反応と干渉するいずれの R<sup>1</sup> 中の官能性も技術的に周知なように適宜保護されていることが分かる。例えば、式 IIIA 又は IIIB の化合物と式 IV の化合物の反応中、R<sup>1</sup> 基中のヒドロキシル官能性は、トリアルキルシリル基、例えばトリエチルシリル基で適宜保護される。上記プロセスは、多くのビタミン D 化合物の調製に有効に適用されている収束性合成概念の適用を代表する (Lythgoe et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 590 (1978); Lythgoe, Chem. Soc. Rev. 9, 449 (1983); Toh et al., J. Org. Chem. 48, 1414 (1983); Baggioolini et al., J. Org. Chem. 51, 3098 (1986); Sardina et al., J. Org. Chem. 51, 1264 (1986); J. Org. Chem. 51, 1269 (1986); DeLuca et al., 米国特許第5,086,191号; DeLuca et al., 米国特許第5,536,713号; 及び DeLuca et al., 米国特許第5,843,928号を参照されたい。なお、これらすべての開示は、その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる)。

30

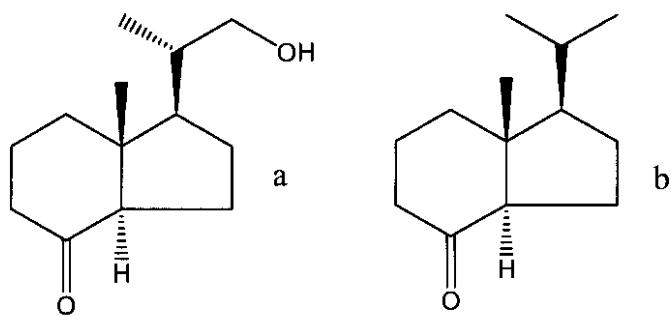
40

## 【0069】

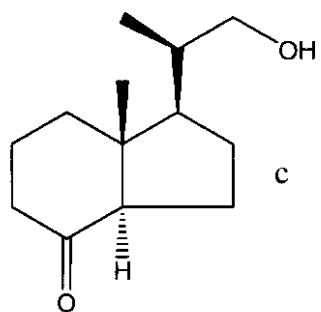
2-メチレンホスフィンオキシドは、多数の 19-ノル-ビタミン D 化合物を調製するために使用できる便利な試薬であり、Sicinski ら, J. Med. Chem., 41, 4662 (1998) 及び DeLuca らの米国特許第5,843,928号に記載されている手順に従って調製することができる。

一般構造 IIIA 及び IIIB のヒドラインダノンは公知であり、或いは本技術の当業者には容易に分かるように公知の方法又は適合させた方法で調製できる。二環式ケトンの特に重要な例はグルントマンのケトン類似体(下記式 a、b、及び c)である (Mincione et al., Synth. Commun. 19, 723, 1989; Peterson et al., J. Org. Chem. 51, 1948, (1986) 参照)。

## 【化54】



10



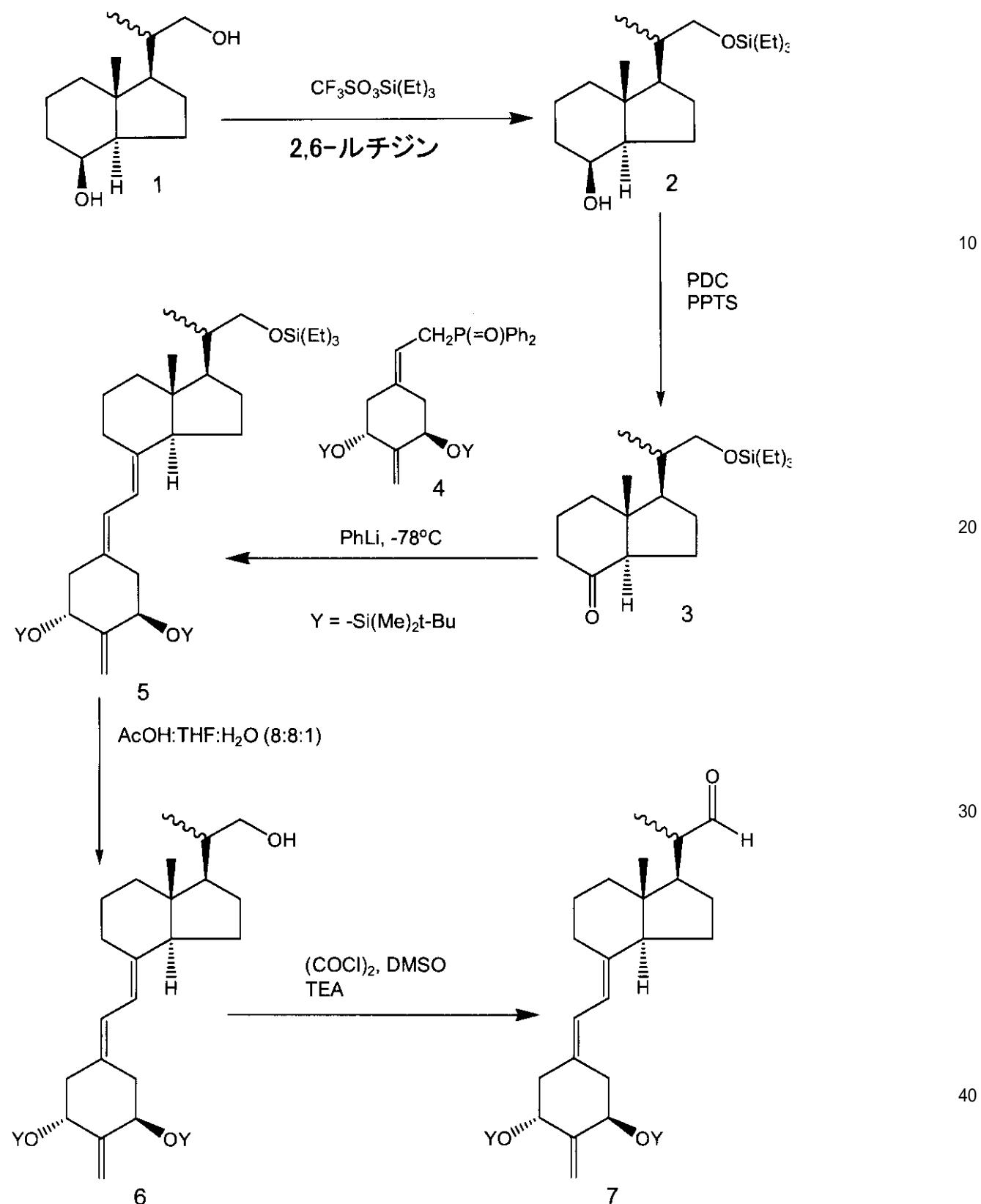
20

## 【0070】

$R^1$ がヒドロキシ-置換アルケニル基であるか、又は $R^1$ が直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基である式IIA及びIIBの化合物の合成は、後述し、かつスキームI及びスキームIIに示される手順を用いて容易に行うことができる。

スキームI

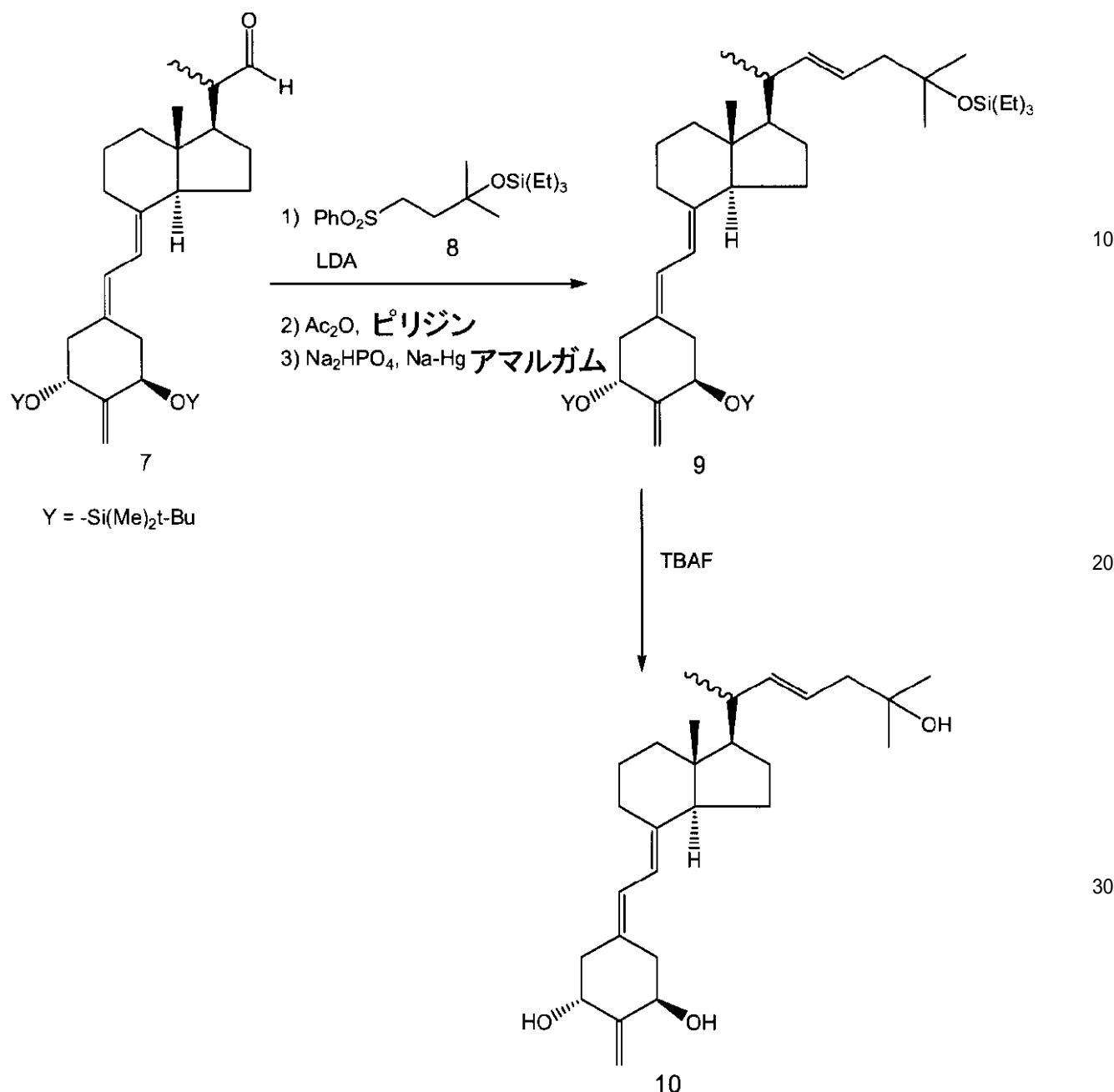
【化55】



【0071】

50

スキームII  
【化56】



## 【0072】

スキームIに示されるように、ビタミンD<sub>2</sub>のオゾン分解で得られるジオール1をモノトリエチルシリルエーテル2として選択的に保護し、C-8の第2ヒドロキシルをPDCで酸化してグルントマンのケトン3が得られる。フェニルリチウムのようなリチウム試薬で脱保護して生成されるホスフィンオキシド4の共役塩基と、保護されたグルントマンケトン3とのウィッティッヒ-ホルナーカップリングが、高収率で、予期の保護された19-ノル-ブレグナカルシフェロール5を与える。化合物5のトリエチルシリル保護基はAcOH:THF:H<sub>2</sub>Oの8:8:1混合物を用いて選択的に分解される。次いで、(COCl)<sub>2</sub>、DMSO及びTEAを用いるスワーン(Swern)酸化条件下でヒドロキシビタミンD類似体をアルデヒド誘導体7に酸化することができる。アルデヒド7を用いて式IIA及びIIBの多くの化合物を調製しうる。例えば、R<sup>1</sup>がヒドロキシ-置換アルケニル基又は直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基を含む式IIA及びIIBの化合物は、アルデヒド7とスキームIIに示されるようなジュリア(Julia)オレフィン化条件を用いて調製することができる。スキームIIに示されるように、アルデヒド

40

50

7 のスルホン、例えば化合物 8 によるジュリアオレフィン化後、脱スルホニル化によって保護された類似体 9 が得られる。シリル保護基の脱保護は、フッ化テトラブチルアンモニウムで容易に達成でき、式 IIA 及び IIB の 2-メチレン-19-ノルビタミン D 化合物、例えば化合物 10 が得られる。スキーム II に示される手順に従って広範なスルホンを用いて式 IIA 及び IIB の多種多様な化合物にアクセスできる。例えば、限定するものではないが  $\text{PhO}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{PhO}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{PhO}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{PhO}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  等のスルホンを用いて式 IIA 及び IIB の種々の化合物を調製できる。Kutner et al., J. Org. Chem. 53, 3450 (1988) に記載の手順のような公知の手順を用いて種々のスルホン及びヒドロキシ-保護スルホンを調製しうる。スキーム I の化合物 6 のようなアルコールを用いても式 IIA 及び IIB の多くの化合物を調製できる。例えば、スキーム IV で述べる条件を用いてアルコール 6 を  $\text{TsCl}$  と反応させることができ。スキーム IV で示し、かつグルントマンのケトンの合成について後述するようにグリニヤール試薬から生成される銅試薬とトシラートとの反応及び TMM の合成は、本発明の化合物の広範な配列の合成を可能にする。

## 【 0 0 7 3 】

## 〔 実施例 〕

## 〔 特有の 19-ノル-ビタミン D 類似体の合成 〕

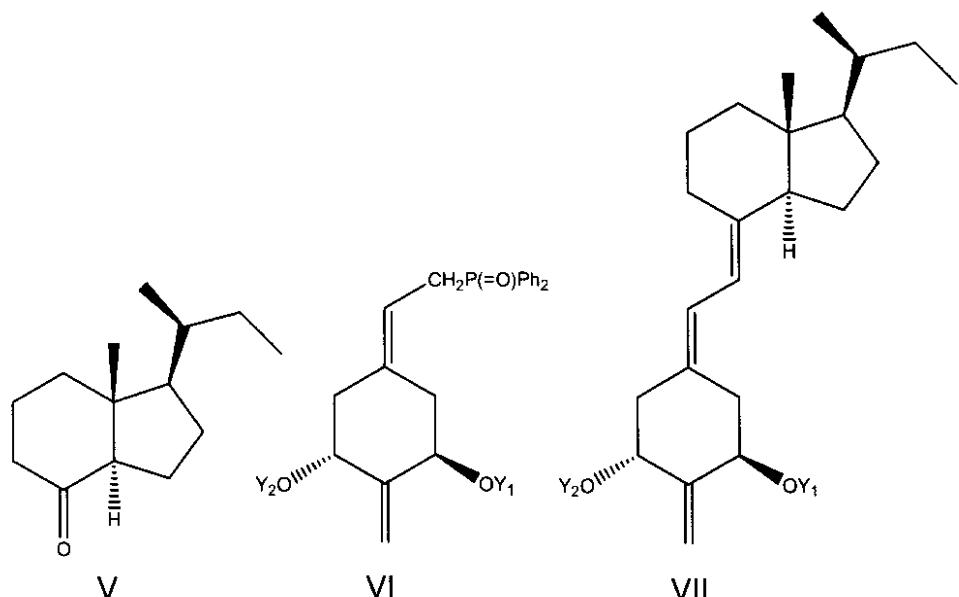
種々の 19-ノルビタミン D 類似体の合成及び特徴は、米国特許第 5,843,928 号、米国特許第 6,627,622 号、米国特許第 6,579,861 号、米国特許第 5,086,191 号、米国特許第 5,585,369 号、及び米国特許第 6,537,981 号を含む多くの米国特許に記載されている。上記特許は、その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる。天然ホルモン、1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> は市販されており、Sigma-Aldrich(Milwaukee, Wisconsin) から得た。19-ノル-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミン D<sub>2</sub> は米国特許第 5,246,925 号及び第 5,587,497 号（その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる）に記載されているとおりに調製した。2-メチレン-19-ノル-24-エピ-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミン D<sub>2</sub> (24epi)D<sub>2</sub> は米国特許第 5,936,133 号（その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる）に記載されているとおりに調製した。

## 【 0 0 7 4 】

(20S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビスホモプレグナカルシフェロール(2-MbisP)の合成

(20S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビスホモプレグナカルシフェロール(2-MbisP)の調製は、米国特許第 6,627,622 号（その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる）に記載されているとおりに、一般法、すなわち二環式ウインダウス-グルントマン型ケトン V とアリルホスフィンオキシド VI の縮合を用いて対応する保護された 2-メチレン-19-ノル-ビタミン D 類似体 VII を得、C-1 及び C-3 で脱保護して表題化合物を得た。

【化 5 7】



10

〔 0 0 7 5 〕

上記構造VI及びVII中、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>はヒドロキシ-保護基である。すなわち、感受性をもたず、又は縮合反応と干渉するいずれのR<sup>1</sup>中の官能性も技術的に周知なように適宜保護されていることが分かる。上記プロセスは収束性合成概念の適用を表し、かつ米国特許第6,627,622号（その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる）に記載されており、ビタミンD化合物の調製に有效地に適用されている（例えば、Lythgoe et al., J. Chem Soc. Perkins Trans. I, 590 (1978); Lythgoe, Chem. Soc. Rev. 9, 449 (1983); Toh et al., J. Org. Chem. 48, 1414 (1983); Baggioolini et al., J. Org. Chem. 51, 3098 (1986); Baggioolini et al., J. Org. Chem. 51, 1269 (1986); DeLuca et al., 米国特許第5,086,191号（その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる）; DeLuca et al., 米国特許第5,536,713号（その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる）参照）。一般構造Vのヒドラインダノンは公知であり、又は当業者に公知の方法で調製できる。一般構造VIの必要なホスフィンオキシドの調製のためキナ酸メチル誘導体から出発する合成経路を開発した。このキナ酸メチル誘導体は、文献Perlman et al., Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991)及びDeLuca et al., 米国特許第5,086,191号（参考文献としてその全体が本明細書に取り込まれる）に記載されているとおりに市販の(1R,3R,4S,5R)-(-)-キナ酸から容易に得られる。(20S)-1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビスホモブレグナカルシフェロール(2-MbisP)の合成の全プロセスは、米国特許第5,843,928号（その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる）で例示かつ説明されている。

20

30

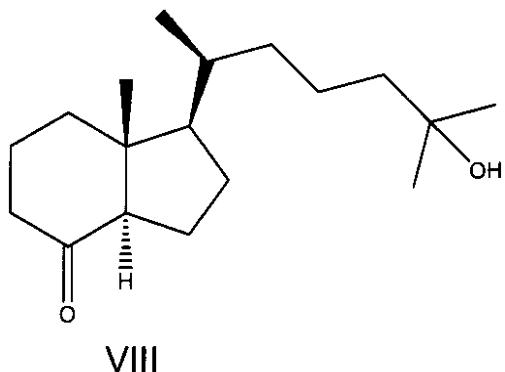
40

( 0 0 7 6 )

## (20S)-2-メチレン-19-ノル-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-MD)の合成

表題化合物の合成は米国特許第5,843,928号(コラム14及び15参照)(その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる)に記載されている。(20S)-2-メチレン-19-ノル-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-MD)の調製は、2-MbisPの合成で上述した方法と同じ一般法を用い、二環式ワインダウス-グルントマンケトンVの代わりに、トリエチルシリル保護基で保護された二環式ワインダウス-グルントマン型ケトンVIIIを用いて行った。

## 【化58】



10

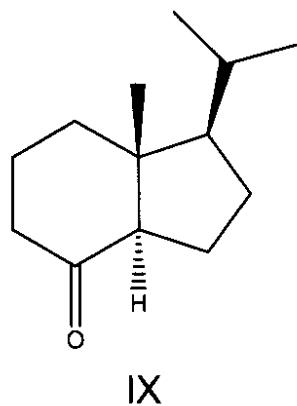
## 【0077】

1 - ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ホモプレグナカルシフェロールの(2-MP)の合成

表題化合物の合成は、米国特許公開番号2004/0220418(その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる)に記載されている。1 - ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ホモプレグナカルシフェロール(2-MP)の調製は、2-MbisPの合成で上述した方法と同じ一般法を用い、二環式ウインダウス-グルントマンケトンVの代わりに、二環式ウインダウス-グルントマン型ケトンIXを用いて行った。

20

## 【化59】



30

IX

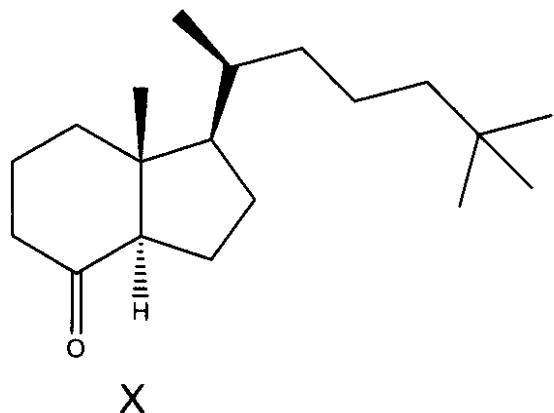
## 【0078】

(20S)-1 - ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-25-メチルビタミンD<sub>3</sub>(TMM)の合成

(20S)-1 - ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-25-メチルビタミンD<sub>3</sub>(TMM)の合成は、2-MbisPの合成で上述した手順を用い、二環式ウインダウス-グルントマンケトンVの代わりに二環式ウインダウス-グルントマン型ケトンXを用いて容易に達成される。この手順は、2003年7月3日提出の米国特許出願番号10/613,201に記載されており、この出願はその全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる。この手順をスキームIII、IV、及びVに示す。スキームIIIは、ビタミンD<sub>2</sub>から種々多様な20S及び20RビタミンD類似体を調製するために一般的に使用しうる方法を示す。スキームIIIに示すように、アルデヒド3をn-Bu<sub>4</sub>NOHで処理して3とその20-エピマーの混合物が得られ、当業者には分かるように、これを用いて広配列の20SビタミンD類似体を調製することができる。例えば、塩化若しくは臭化アルキル、塩化及び臭化アルケニル、塩化及び臭化ヒドロキシ-保護ヒドロキシアルキル、並びに塩化及び臭化ヒドロキシ-保護ヒドロキシアルケニルを用いて種々多様なグリニヤール試薬を調製でき、スキームIV及びVの手順で、スキームIVのグリニヤール試薬7の代わりにこれを用いて多くのビタミンD類似体を合成することができる。

40

## 【化60】



10

20

30

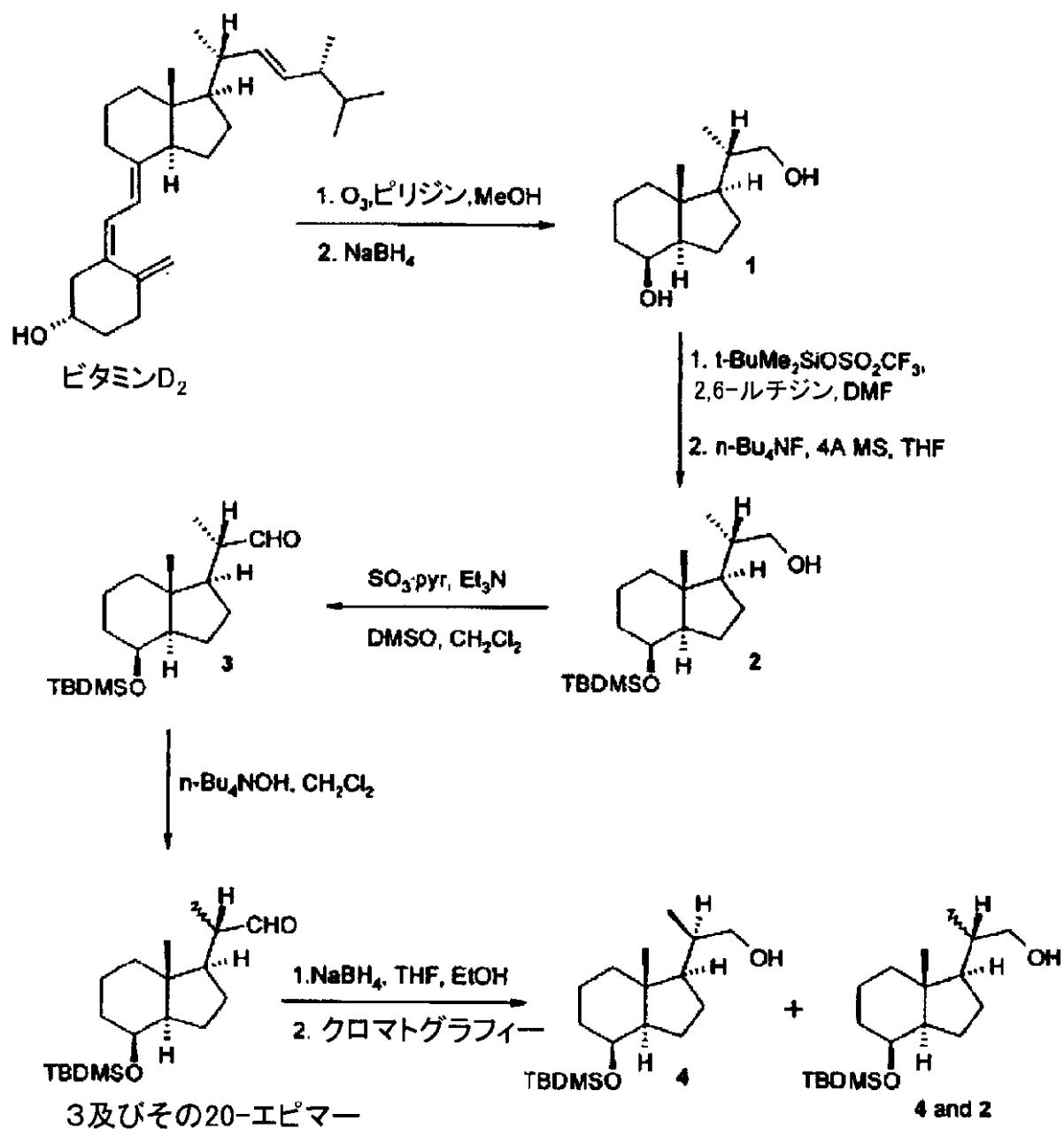
40

50

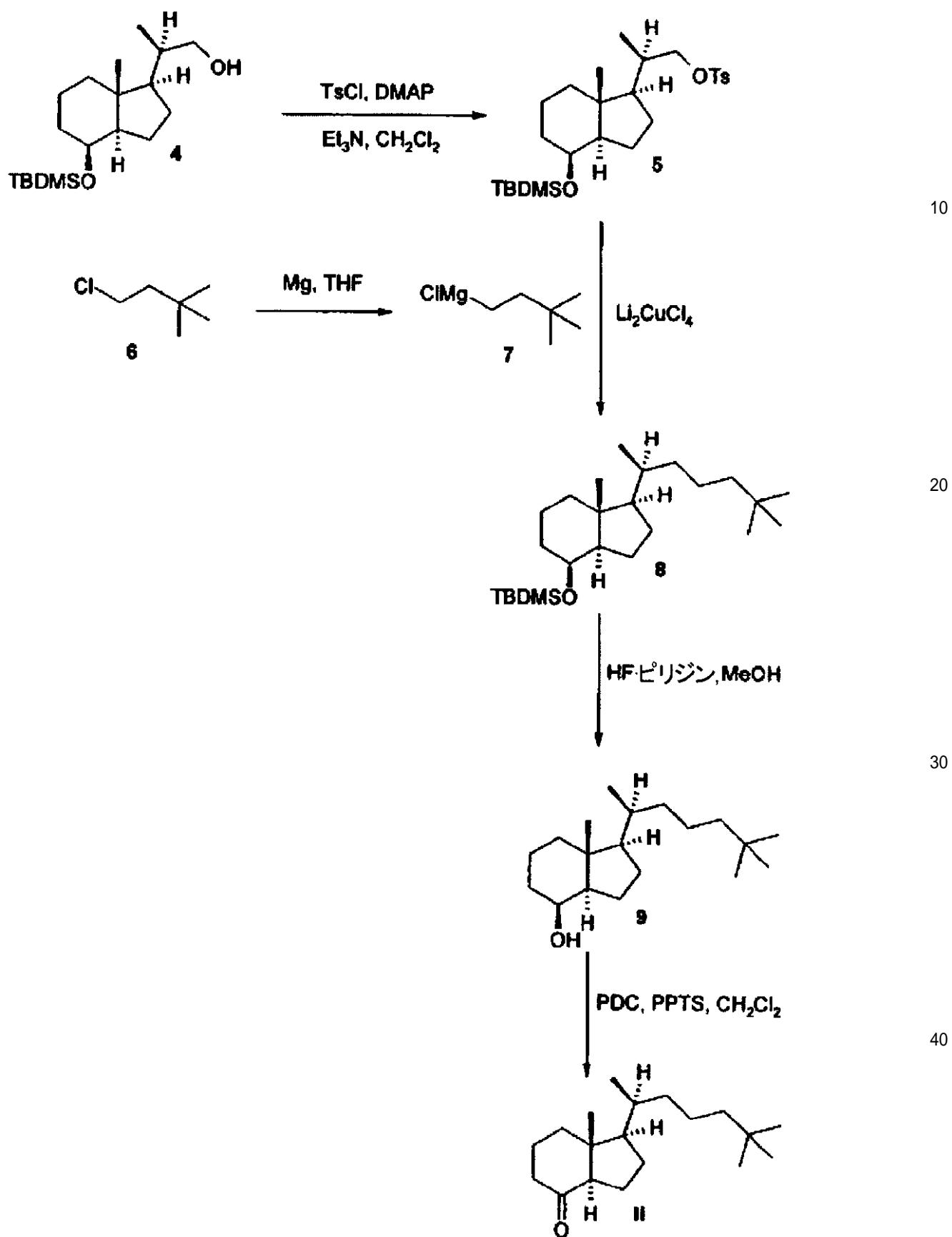
## 【0079】

スキームVIは、米国特許第5,843,928号（その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる）に概要が述べられている一般手順を示す。当業者には明かなように、スキームVIに示す方法の修飾を用いて多数のビタミンD類似体を生成しうる。例えば、ケトンBからアルケンCに変換するために使用される $\text{MePh}_3\text{P}^+\text{Br}^-$ の代わりに種々多様のホスホニウム化合物を使用しうる。このような化合物の例として $\text{EtPh}_3\text{P}^+\text{Br}^-$ 、 $\text{PrPh}_3\text{P}^+\text{Br}^-$ 、並びにトリフェニルホスフィンとアルキルハライド、アルケニルハライド、保護されたヒドロキシアルキルハライド、及び保護されたヒドロキシアルケニルハライドとの反応によって一般的に調製される化合物が挙げられる。この手順を用いて調製したアルケンを用いてスキームVIでホスフィンオキシドHを調製するために使用するのと同様の方法でホスフィンオキシドの調製を遂行することができる。或いは、スキームIVの化合物C類似のアルケン又は実際には式IIA若しくはIIBの化合物を $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ と $\text{H}_2$ で還元して式IA及びIBの化合物（ $\text{R}^2$ と $\text{R}^3$ の一方がHであり、かつ他方がアルキル基である）を得ることができる。米国特許第5,945,410号及びSicinski, R. R. et al., J. Med. Chem., 41, 4662-4674 (1998)を参照されたい。なお、両文献は、その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる。従って、スキームVIに示すホスフィンオキシドを形成する手順を用いて種々多様な本発明の化合物を調製することができる。

【0080】  
スキームIII  
【化61】



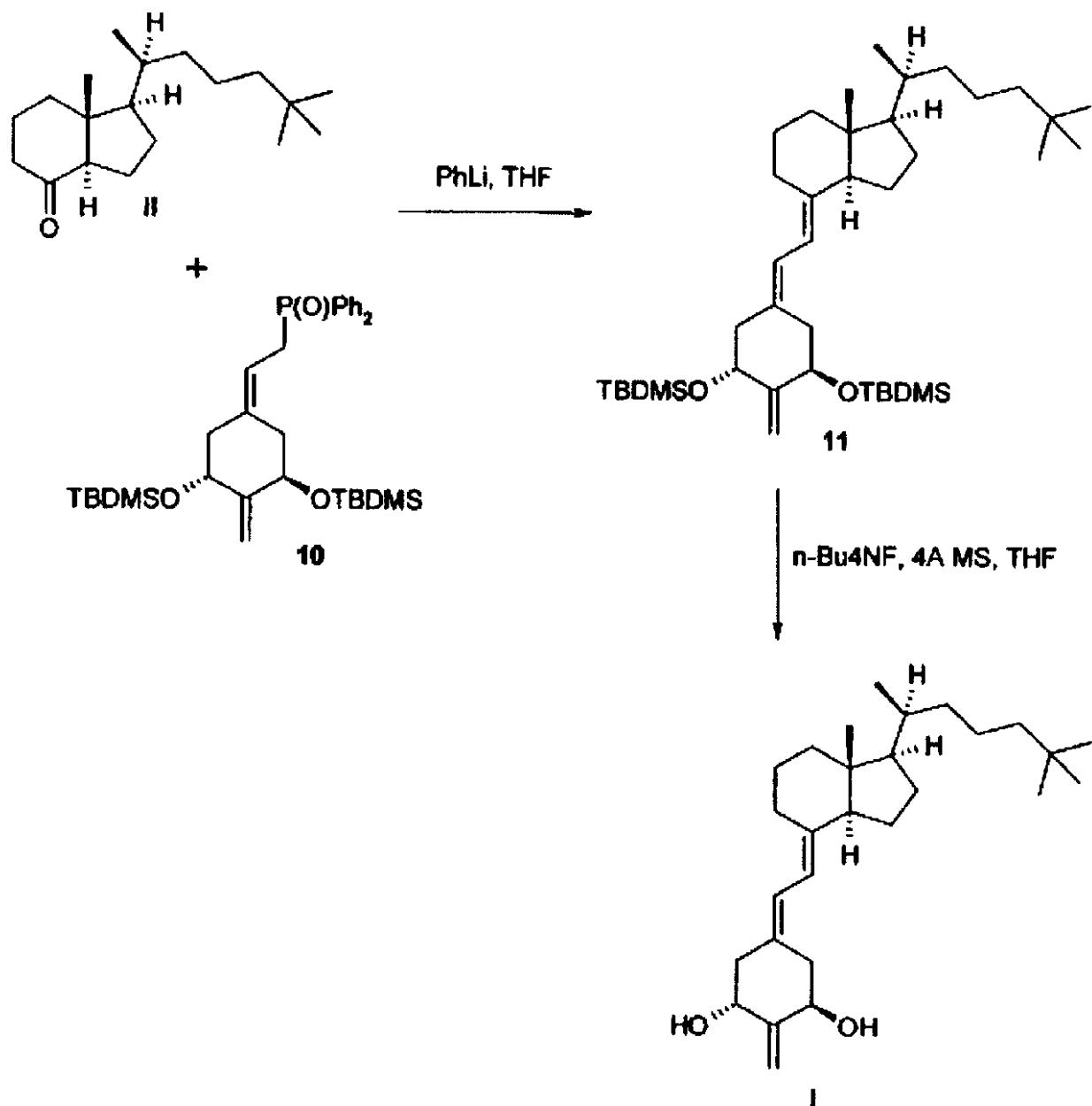
スキーム IV  
【化62】



【0082】

50

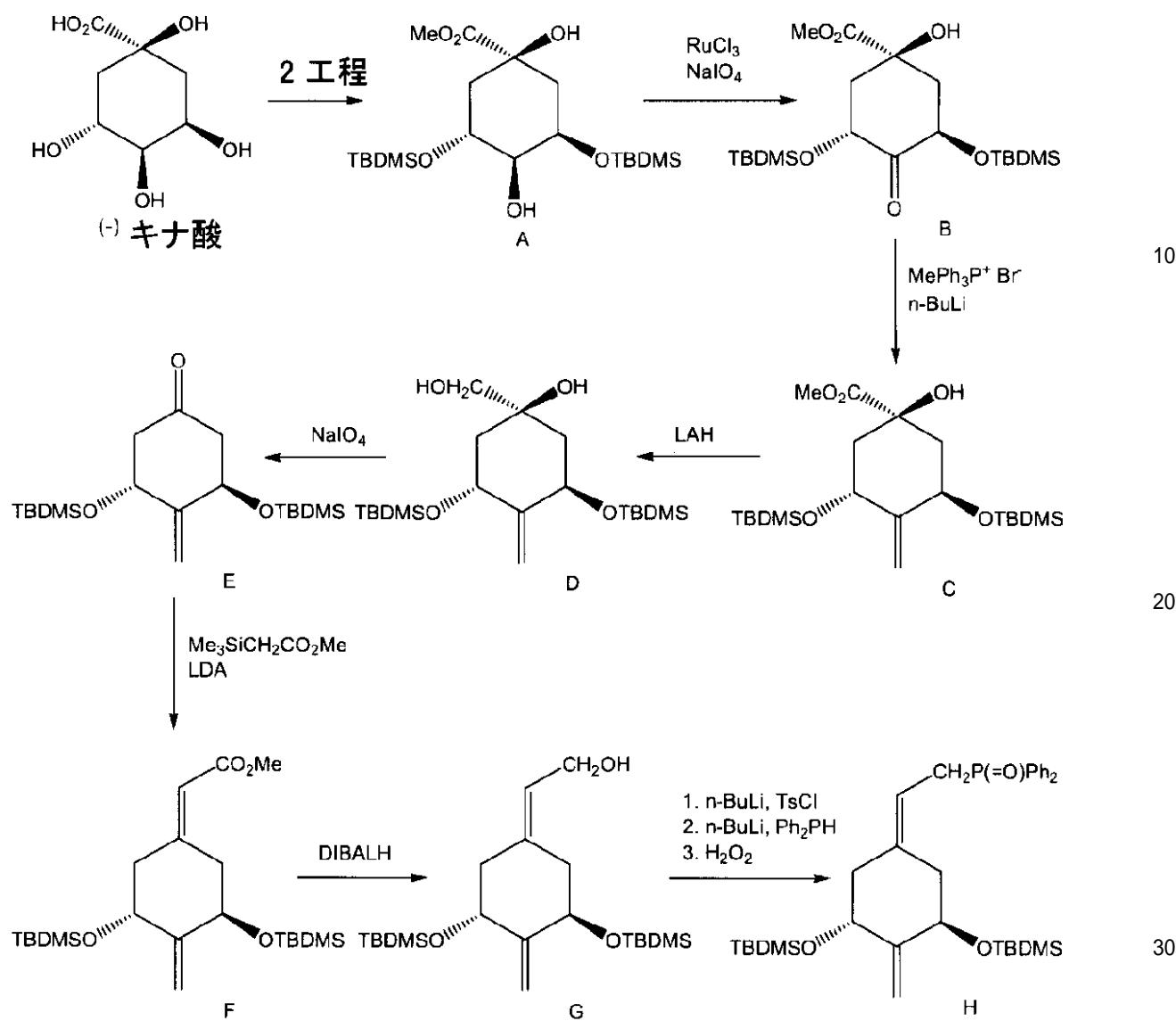
スキーム V  
【化 6 3】



【 0 0 8 3 】

50

スキーム VI  
【化64】



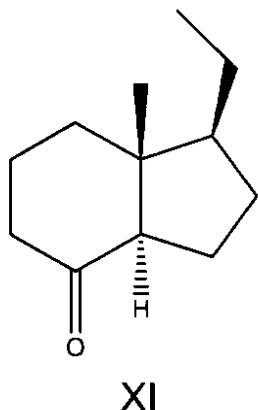
## 【0084】

## 2-メチレン-19-ノル-1-ヒドロキシプレグナカルシフェロール(2-Mpregna)の合成

表題化合物の合成は米国特許第6,566,352号に記載されており、この特許はその全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる。2-メチレン-19-ノル-1-ヒドロキシプレグナカルシフェロール(2-Mpregna)の調製は、2-MbisPの合成で上述した同じ一般法を用い、二環式ワインダウス-グルントマンケトンVの代わりに二環式ワインダウス-グルントマン型ケトンXIを用いて容易に達成した。

40

## 【化65】



10

20

30

40

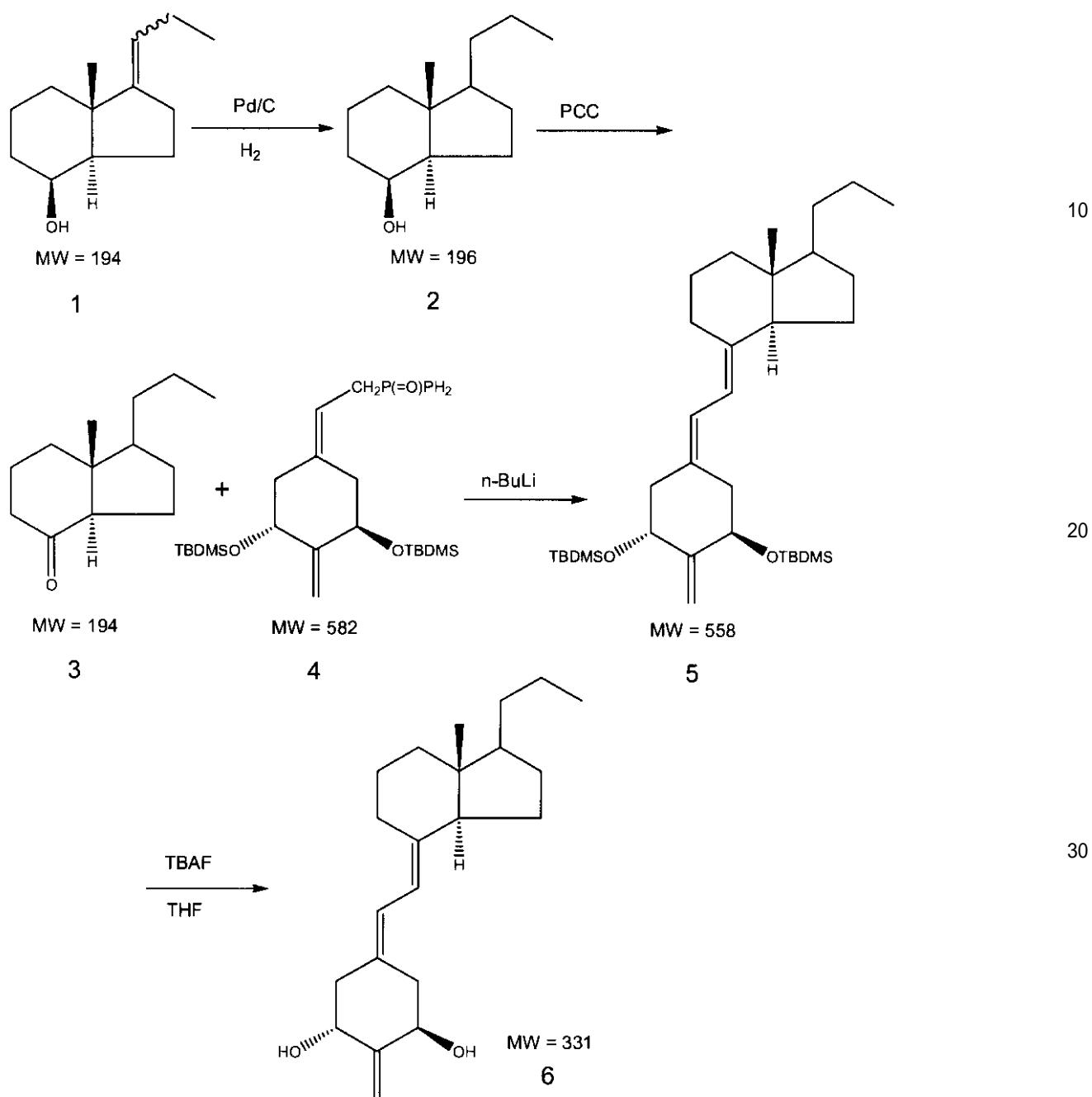
50

## 【0085】

2-メチレン-19,21-ジノル-1-ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール(19,21-ジノル)の合成

2-メチレン-19,21-ジノル-1-ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール(19,21-ジノル)はスキームVI及びVIIに示す方法を用いて調製した。出発原料化合物1はAndrzej R. Daniewski及びWen Liuによって述べられている手順(J. Org. Chem. 66, 626-628 (2001))を用い、この論文(その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる)のスキームIで化合物7を化合物8に変換する工程で $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{EtBr}^-$ に代えて $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{PrBr}^-$ を用いて調製した。次に、触媒として炭素上パラジウムを用いて出発原料1を水素化して分子量196の飽和化合物2を得た。この反応に続いてヘキサン溶媒系中の20%酢酸エチルを用いる薄層クロマトグラフィー(TLC)を用いた。2004年11月4日公開の米国特許公開番号2004/0220418(米国特許出願番号10/847,040)(その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる)に記載されているように、化合物2をクロロクロム酸ピリジニウムで酸化して同溶媒系を用いるTLCにより3を得た。スキームVIに示すように、環-Aホスフィンオキシド化合物4を合成した。この縮合もやはり上記参考特許文献に記載されているとおりにn-ブチルリチウムを用いて行い、ヘキサン中の5%酢酸エチルの溶媒を用いるTLCを用いて化合物5を得た。米国特許公開番号2004/0220418に記載されているようにフッ化テトラブチルアンモニウムを用いてt-ブチルジメチルシリル保護基を除去して化合物6(2-メチレン-19,21-ジノル-1-ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール)を得た。反応の完了に続いて上記溶媒系を用いるTLCを用いた。後述するように、最終生成物を完全に特徴づけた。

【0086】  
スキームVII  
【化66】



【0087】

2-メチレン-19,21-ジノル-1-ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール(19,21-ジノル)

UV(EtOH中)  $\lambda_{\text{max}}$  244, 252, 262 nm;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), 0.451 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 0.898 (3H, t,  $J$  = 6.8 Hz, 23- $\text{H}_3$ ), 1.8-2.05 (2H, m), 2.29 (1H, dd,  $J$  = 13.2, 8.7 Hz, 10- $\text{H}$ ), 2.33 (1H, dd,  $J$  = 13.5, 5.7 Hz, 4- $\text{H}$ ), 2.58 (1H, dd,  $J$  = 13.5, 3.8 Hz, 4- $\text{H}$ ), 約2.84 (1H, 10- $\text{H}$ と重なっている, 9- $\text{H}$ ), 2.86 (1H, dd,  $J$  = 13.2, 4.5 Hz, 10- $\text{H}$ ), 4.49 (2H, m, 1- $\text{H}$ 及び3- $\text{H}$ ), 5.10 及び 5.11 (1H 及び 1H, 各s, = $\text{CH}_2$ ), 5.89 及び 6.37 (1H 及び 1H, 各d,  $J$  = 11.4 Hz, 7- $\text{H}$ 及び6- $\text{H}$ ); MS (APCI)  $m/z$  (相対強度) 331 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 7), 313 ( $[\text{M} + \text{H}]^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 100), 295 ( $[\text{M} + \text{H}]^+ - 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 92)。

【0088】

40

50

2-メチレン-19-ノル-(20R)-1-ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール((20R)2M bisP)の合成

2-メチレン-19-ノル-(20R)-1-ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール((20R)2M bisP)は、スキームVI、VIIIA及びVIIIBに示す方法を用いて調製した。化合物1は、Sicinskiらによって記載されているように(J. Med. Chem. 41, 4662-4672, 1998)エルゴカルシフェロール又はビタミンD<sub>2</sub>のオゾン分解で得られる。化合物1を水素化ホウ素ナトリウムで還元してジアルコール化合物2を生成する。これら反応に続いてヘキサン中の10%酢酸エチルの溶媒系を用いる薄層クロマトグラフィー(TLC)を使用しうる。2をピリジン中無水酢酸で処理してアセテート化合物3を得る。次に、化合物3をトリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネートで処理後、塩基性加水分解で化合物4を得る。この場合もやはり、これら反応に続いて上記と同じTLC系を使用する。ヨウ化カリウムに溶かし、かつイミダゾールとテトラフェニル-21H/23Hホスфинで触媒したヨウ素で化合物4をヨウ素化して化合物5を得る。化合物5の臭化メチルマグネシウムとの反応により化合物6を得、これら反応後ヘキサン中20%の酢酸エチルによるTLCを使用した。化合物6を穂やかな酸、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム(PPTS)で加水分解して遊離アルコール7を得る。次に、2004年11月4日公開の米国特許公開番号2004/0220418(米国特許出願番号10/847,040)(その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる)に記載されているように、クロロクロム酸ピリジニウムを用いてアルコール7を化合物8に酸化する。これらの反応後にヘキサン中20%の酢酸エチルによるTLCを使用する。前述したスキームVIに示すように環-Aホスфинオキシド化合物9を合成した。次に、上記参考特許文献で述べられているようにn-ブチルリチウムを用いて化合物8をA-環ホスホニウム塩とカップリングさせて化合物10、すなわちt-ブチルジメチルシリル(TBDMS)保護されたビタミン誘導体を生成した。テトラヒドロフラン中フッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)で化合物10から保護基を除去して所望化合物11を得、ジクロロメタン中5%のメタノールを用いるTLCで検出する。後述するように、この生成物を完全に特徴づけた。

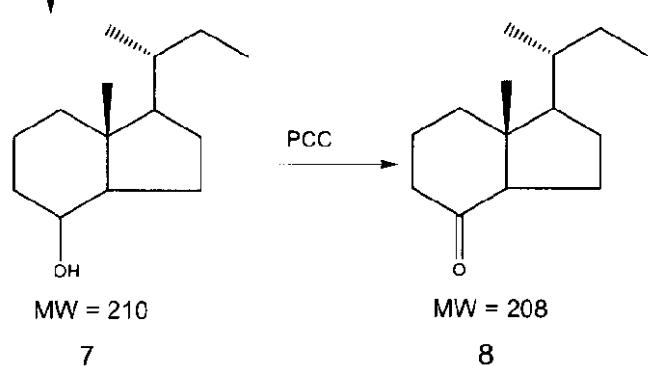
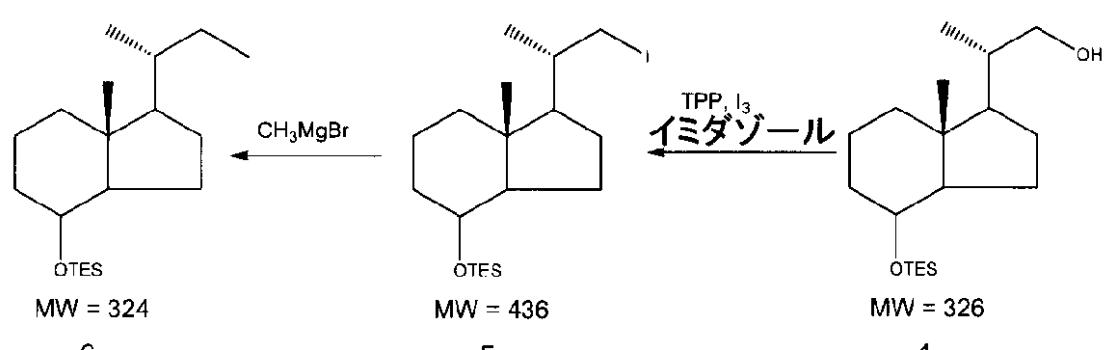
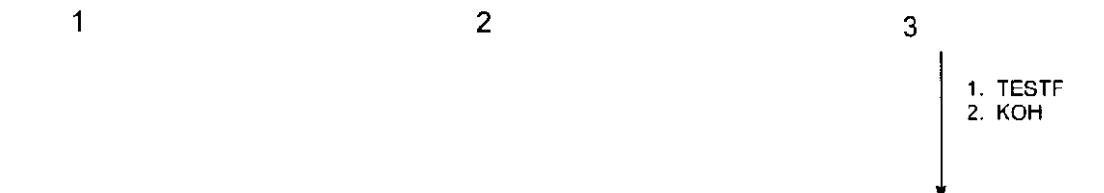
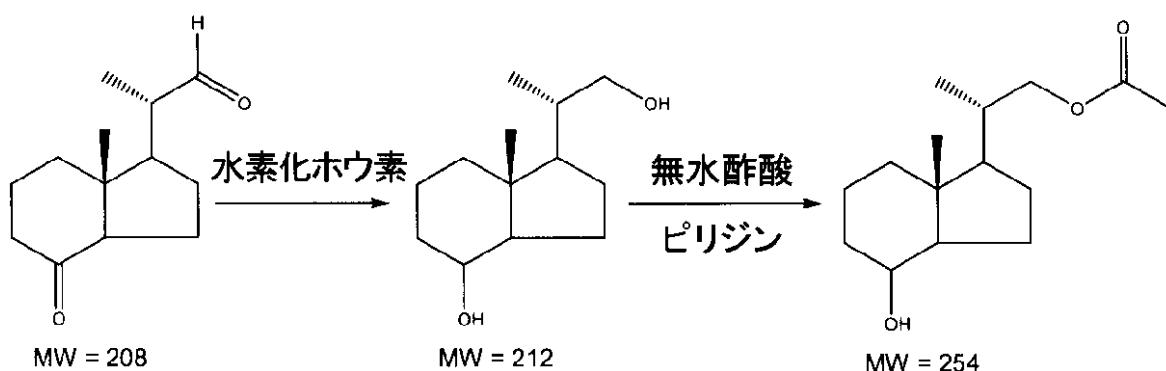
10

20

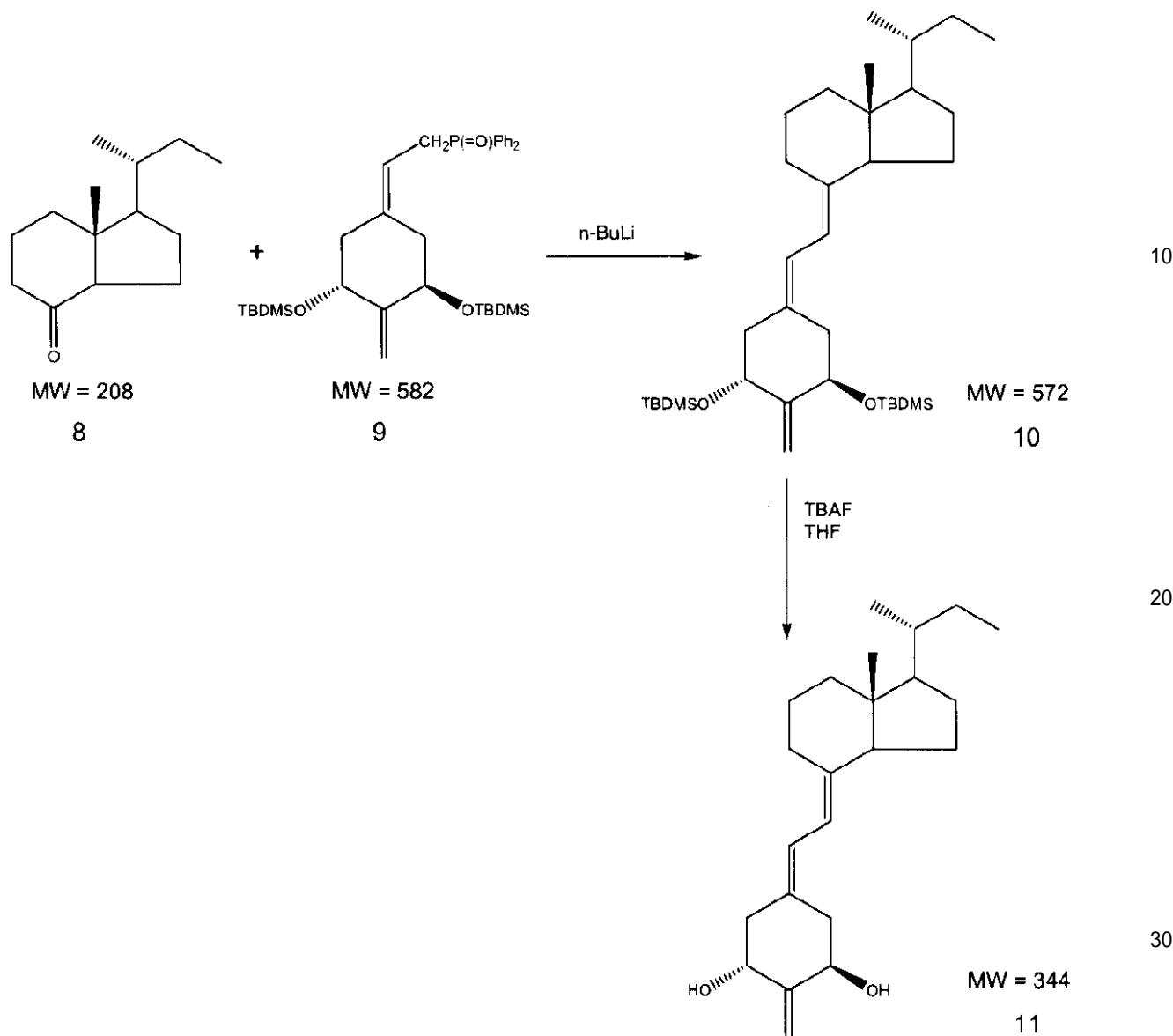
30

40

スキームVIIIA  
【化67】



スキームVIIIB  
【化68】



## 【0091】

## 2-メチレン-19-ノル-(20R)-1-ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール((20R)2M bisP)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 0.551 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 0.837 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz, 23- $\text{H}_3$ ), 0.918 (3H, d,  $J = 5.7$  Hz, 21- $\text{H}_3$ ), 1.90 (1H, m), 2.01 (2H, m), 2.29 (1H, dd,  $J = 13.0, 8.7$  Hz, 10- $\text{H}$ ), 2.33 (1H, dd,  $J = 13.3, 6.3$  Hz, 4- $\text{H}$ ), 2.58 (1H, dd,  $J = 13.3, 3.8$  Hz, 9- $\text{H}$ ), 2.86 (1H, dd,  $J = 13.0, 4.5$  Hz, 10- $\text{H}$ ), 4.49 (2H, m, 1- $\text{H}$  及び 3- $\text{H}$ ), 5.09 及び 5.11 (1H 及び 1H, 各s,  $= \text{CH}_2$ ), 5.89 及び 6.37 (1H 及び 1H, 各d,  $J = 11.2$  Hz, 7- $\text{H}$  及び 6- $\text{H}$ );  $\text{MS}$  (APCI)  $m/z$  (相対強度)  $\text{M}^+$ なし, 327 ( $[\text{M} + \text{H}]^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 76), 309 ( $[\text{M} + \text{H}]^+ - 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 100)。

## 【0092】

## 2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロール(2MtrisP)の合成

2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロール(2MtrisP)は、スキームVI、IXA、及びIXBで示す方法を用いて調製した。化合物1はSicinskiらによって記載されているように(*J. Med. Chem.* 41, 4662-4672, 1998)エルゴカルシフ

エロール又はビタミンD<sub>2</sub>のオゾン分解によって得た。化合物1を水素化ホウ素ナトリウムで還元してジヒドロキシ化合物2を生成する。これら反応後にヘキサン中10%の酢酸エチルの溶媒系による薄層クロマトグラフィー(TLC)を使用する。ピリジン中無水酢酸で処理してアセテート化合物3を得る。次に、化合物3をトリエチルシリルトリフルオロメタノスルホキシドで処理後、塩基加水分解(メタノール中KOHと加熱)により化合物4を得る。この場合もやはり、これら反応後上記と同じTLCシステムを使用する。化合物4をピリジン、ジメチルスルホキシド及びトリエチルアミン中、三酸化イオウで酸化して化合物5とする。反応後、10%酢酸によるTLCを使用する。5を炭酸水素ナトリウムで処理して化合物をエピマー化後、メタノール中、水素化ホウ素ナトリウムで還元してアルコール6とし、ヘキサン中20%の酢酸エチルによるTLCで検出する。次に、トリエチルアミン中塩化p-トルエンスルホニルで化合物6をトシリ化して化合物7とし、次いでDMSO中シアン化ナトリウムで処理してシアノ誘導化合物8を生成する。この場合もやはり、反応後20%酢酸エチルによるTLCを使用した。H<sub>2</sub>O中酸で8を処理後、水素化ジイソブチルアルミニウムと反応させて化合物9とする。反応後、ヘキサン中10%の酢酸エチルでTLCを用いた。次いで、化合物9をn-ブチルリチウム及び臭化メチルトリフェニルホスホニウムと反応させて化合物10を生成する。水素及び触媒として炭素上パラジウムを用いて10を還元して化合物11を得た。ヘキサン中5%の酢酸エチルを用いるTLCでこれら生成物を検出した。フッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)を用いてトリエチルシリル(TES)保護基を除去して化合物12とし、TLCを用いてヘキサン中20%酢酸エチルで検出した。12をクロロクロム酸ピリジニウムで酸化してケトン13とした。前記スキームVIに示すように環-Aホスフィンオキシド化合物14を合成した。次に、上記参考特許文献で述べられているようにn-ブチルリチウムを用いて化合物13をA-環ホスホニウム塩とカップリングさせて化合物15、すなわちt-ブチルジメチルシリル(TBDMS)保護されたビタミン誘導体とした。次に、テトラヒドロフラン中TBAFを用いてTBDMS保護基を除去して最終化合物16とし、この場合もやはりヘキサン中5%の酢酸エチルを用いるTLCで検出した。後述するように、この生成物を完全に特徴づけた。

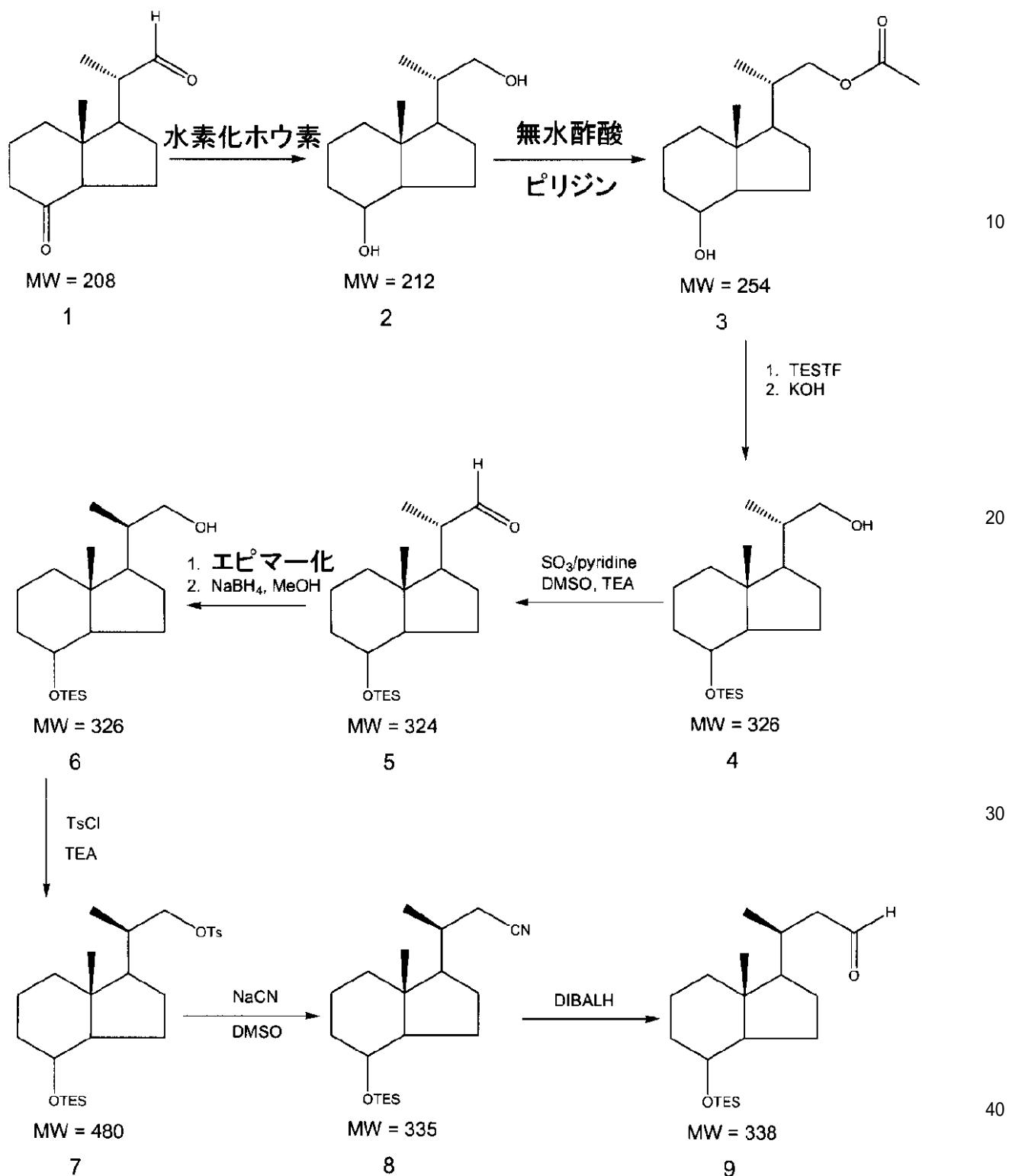
10

20

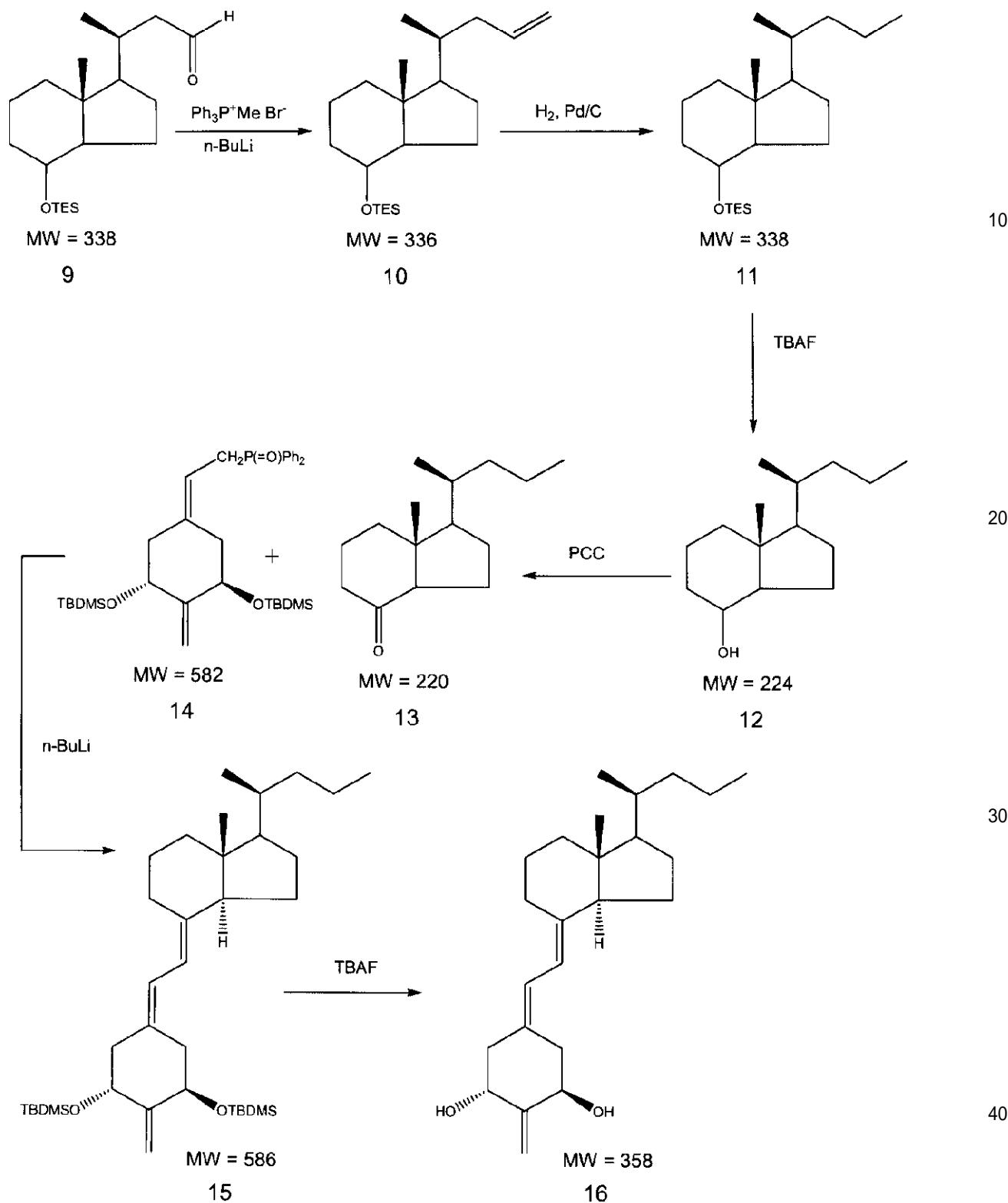
30

40

スキームIXA  
【化69】



# スキームIXB 【化70】



【 0 0 9 5 】

2-メチレン-19-ノル-(20s)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロール(2MtrisP)

UV (EtOH中)  $\lambda_{\text{max}}$  244, 253, 262 nm;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), 0.550 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 0.835 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz, 21- $\text{H}_3$ ), 0.869 (3H, t,  $J$  = 7.5 Hz, 24- $\text{H}_3$ ), 1.87 (1H, m), 2.01 (2H, m), 2.29 (1H, dd,  $J$  = 13.2, 8.7 Hz, 10- $\text{H}$ ), 2.33 (1H, dd,  $J$  = 13.2, 6.3 Hz, 50-

z, 4 -H), 2.58 (1H, dd,  $J = 13.2, 4.2$  Hz, 4 -H), 2.82 (1H, dd,  $J = 12.0, 3.9$  Hz, 9 -H), 2.86 (1H, dd,  $J = 13.2, 4.8$  Hz, 10 -H), 4.49 (2H, m, 1 - 及び 3 -H), 5.09 及び 5.11 (1H 及び 1H, 各s, =CH<sub>2</sub>), 5.89 及び 6.36 (1H 及び 1H, 各d,  $J = 11.1$  Hz, 7- 及び 6-H); MS (APCI) m/z (相対強度) 359 ([M + H]<sup>+</sup>, 13), 341 ([M + H]<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O, 100), 323 ([M + H]<sup>+</sup> - 2 · H<sub>2</sub>O, 97))。

## 【0096】

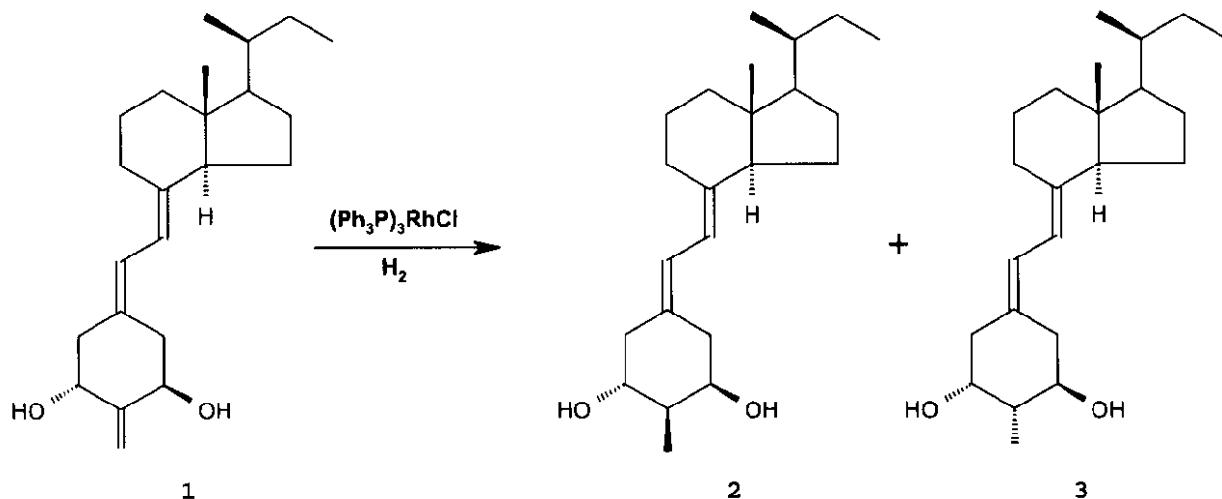
2 -メチル-19-ノル-(20S)-1 -ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール((20S)2 MbisP)の合成

2 -メチル-19-ノル-(20S)-1 -ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール((20S)2 MbisP)は、スキームXに示されるように2MbisPを水素化して調製した。トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロライド(29.0mg, 31.3 μmol)を、予め20分間水素で飽和させた乾燥ベンゼン(30mL)に加えた。均質溶液が形成されるまで混合物を室温で攪拌した(約50分)。乾燥ベンゼン(4mL)中の2MbisP1 (10mg, 29.0 μmol)の溶液を加え、3.5時間連續的水素流下で反応を進行させた。真空下でベンゼンを除去し、残留物をヘキサン/酢酸エチル(7:3)に溶かし、ウォーターズシリカSep-Pak(Vac 20mL)に適用した。同じ溶媒系(30mL)で極性の低い不純物を溶出し、2-メチルビタミンの混合物をヘキサン/酢酸エチル(65:35, 10mL)とヘキサン/酢酸エチル(6:4, 20mL)で溶出した。混ぜ合わせたフラクションをエバボレートして粗生成物を得(約11mg)、ヘキサン/2-プロパノール(90:10)溶媒系を用いるHPLC(10mm × 25cm Zorbax-Siカラム, 4mL/分)でさらに精製した。両2 -及び2 -メチル-19-ノルビタミン2 及び3 (6.85mg, 69%)の混合物(約1:1)はR<sub>v</sub> 28mLで単一のピークを与えた(同系内R<sub>v</sub> 26mLで2MbisP1 が溶出された)。両エピマーの分離はメタノール/水(90:10)溶媒系を用いる逆相HPLC(6.2mm × 25cm Zorbax-ODSカラム, 2mL/分)で行った。2 -メチルビタミン3 (2.99mg, 30%)はR<sub>v</sub> 24mLで収集され、その2 -エピマー2 (3.46mg, 34%)はR<sub>v</sub> 28mLで収集された(同系内R<sub>v</sub> 27mLで2MbisP1 が溶出された)。

## 【0097】

## スキームX

## 【化71】



## 【0098】

2 -メチル-19-ノル-(20S)-1 -ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール((20S)2 MbisP)

UV (EtOH中)  $\lambda_{\text{max}}$  242.0, 250.0, 260.0 nm; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.531 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.827 (3H, d,  $J \sim 5.5$  Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.834 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, 23-H<sub>3</sub>), 1.134 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, 2 -CH<sub>3</sub>), 2.13 (1H, ~ t,  $J \sim 11$  Hz, 4 -H), 2.22 (1H, br d,  $J \sim 13$  Hz, 10 -H), 2.60 (1H, dd,  $J = 12.7, 4.2$  Hz, 4 -H), 2.80 (2H, m, 9 - 及び 10 -H), 3.61 (1H, m, w/2 = 25 Hz, 3 -H), 3.96 (1H, m, w/2 = 12 Hz, 1 -H), 5.82 及び 6.37 (1H 及び 1H, 各 d,  $J = 11.2$  Hz, 7- 及び 6-H); MS m/z (相対強度) 3

10

20

30

40

50

46 ( $M^+$ , 100), 317 (16), 289 (39), 253 (18), 229 (35), 191 (56), 135 (59), 91 (64);  $C_{23}H_{38}O_2$ について計算した正確な質量 346.2872, 実測値 346.2857。

## 【0099】

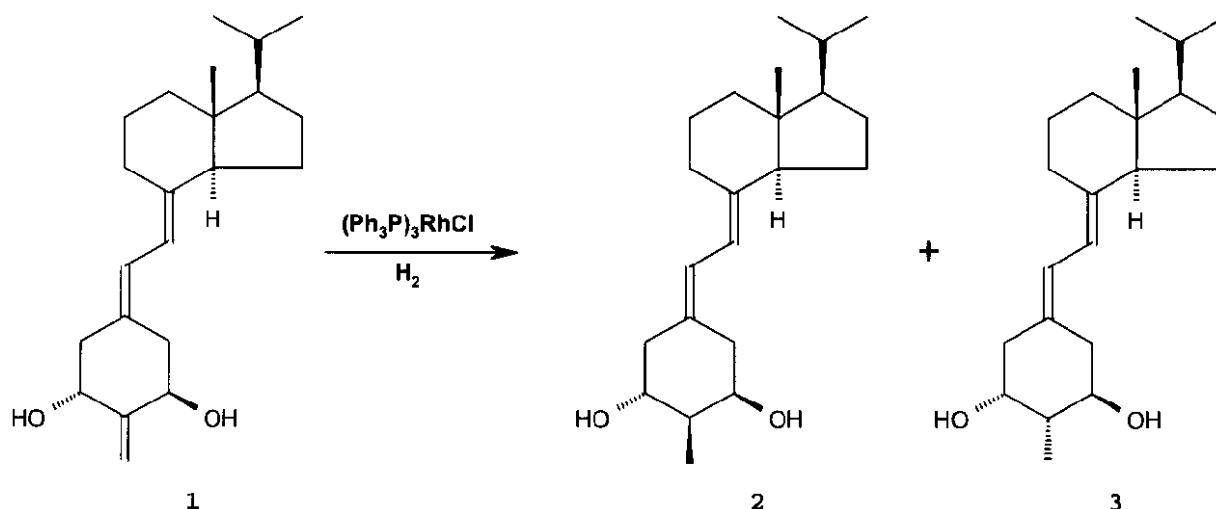
2-メチル-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-ホモプレグナカルシフェロール(2-メチルMP)の合成

2-メチル-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-ホモプレグナカルシフェロール(2-メチルMP)は、スキームXIに示されるように2-MPを水素化して調製した。トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロライド(32.0mg, 34.6  $\mu$ mol)を、予め20分間水素で飽和させた乾燥ベンゼン(35mL)に加えた。均質溶液が形成されるまで混合物を室温で攪拌した(約70分)。乾燥ベンゼン(6mL)中2-MP 1 (11mg, 33.3  $\mu$ mol)の溶液を加え、3.5時間連続的水素流下で反応を進行させた。真空中でベンゼンを除去し、残留物をヘキサン/酢酸エチル(7:3)に溶かし、ウォーターズシリカSep-Pak(Vac 12mL)に適用した。粗製2-メチルビタミン(約11mg)を同溶媒系(35mL)で溶出した。混ぜ合わせたフラクションをエバポレートし、ヘキサン/2-プロパノール(90:10)溶媒系を用いるHPLC(10mm  $\times$  25cm Zorbax-Siカラム, 4mL/分)でさらに精製した。両2-及び2-メチル-19-ノルビタミン 2 及び 3 (53:47比; 6.37mg, 58%)の混合物(約1:1)は、 $R_f$  29mLで単一のピークを与えた。両エピマーの分離はメタノール/水(90:10)溶媒系を用いる逆相HPLC(6.2mm  $\times$  25cm Zorbax-ODSカラム, 2mL/分)で行った。2-メチルビタミン 3 は $R_f$  17mLで収集され、その2-エピマー 2 は $R_f$  19mLで収集された。

## 【0100】

スキームXI

## 【化72】



## 【0101】

2-メチル-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-ホモプレグナカルシフェロール(2-メチルMP)

UV (EtOH中)  $\lambda_{max}$  242.0, 250.0, 260.0 nm;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 0.531 (3H, s, 18- $H_3$ ), 0.860 及び 0.940 (3H 及び 3H, 各 d,  $J$  = 6.5 Hz, 21- 及び 22- $H_3$ ), 1.134 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz, 2- $CH_3$ ), 2.13 (1H, ~ t,  $J$  ~ 11 Hz, 4- $H$ ), 2.22 (1H, br d,  $J$  ~ 13 Hz, 10- $H$ ), 2.60 (1H, dd,  $J$  = 12.9, 4.1 Hz, 4- $H$ ), 2.80 (2H, m, 9- 及び 10- $H$ ), 3.61 (1H, m,  $w/2$  = 23 Hz, 3- $H$ ), 3.96 (1H, m,  $w/2$  = 14 Hz, 1- $H$ ), 5.82 及び 6.37 (1H 及び 1H, 各 d,  $J$  = 11.2 Hz, 7- 及び 6- $H$ ); MS  $m/z$  (相対強度) 332 ( $M^+$ , 100), 289 (37), 253 (21), 177 (67), 135 (76), 91 (78);  $C_{22}H_{36}O_2$ について計算した正確な質量 332.2715, 実測値 332.2712。

## 【0102】

2-メチレン-19,26,27-トリノル-(20S)-1-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(0M)の合成

2-メチレン-19,26,27-トリノル-(20S)-1-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(0M)は、スキームIV

50

、XIIA、及びXIIBに示され、かつ以下に述べるように調製した。

A . (20S)-デ-A,B-8 -(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-20-(ヒドロキシメチル)-ブレグナン(2)

メタノール(250mL)とピリジン(2.44g, 2.5mL, 31mmol)中のビタミンD<sub>2</sub>(3g, 7.6mmol)の溶液に-78℃で50分間オゾンを通した。反応混合物に15分間酸素を流して残存オゾンを除去し、溶液をNaBH<sub>4</sub>(0.75g, 20mmol)で処理した。20分後、第2分量のNaBH<sub>4</sub>(0.75g, 20mmol)を加え、混合物を室温に戻した。第3分量のNaBH<sub>4</sub>(0.75g, 20mmol)を加え、反応混合物を18時間攪拌した。反応を水(40mL)でクエンチし、溶液を減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル(3×80mL)で抽出し、混ぜ合わせた有機相を1MのHCl水溶液、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチル(75:25)でシリカゲル上クロマトグラフ処理して(20S)-デ-A,B-20-(ヒドロキシメチル)ブレグナン-8-オール1(1.21g, 75%収率)を白色結晶として得た。

tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(3.24mL, 3.72g, 14.1mmol)を、0℃の無水DMF(15mL)中の8,20-ジオール1(1g, 4.7mmol)と2,6-ルチジン(1.64mL, 1.51g, 14.1mmol)の溶液に添加した。混合物をアルゴン下0℃で1時間、次いで室温で18時間攪拌した。反応を水(50mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した。残留物を無水THF(8mL)に溶かし、トリエチルアミン(3mL, 2.17g, 21.5mmol)及び臭化テトラブチルアンモニウムの溶液(THF中1M, 6.5mL, 6.5mmol)を添加後、新たに活性化した分子ふるい4A(3g)を加えた。反応混合物をアルゴン下室温で4時間攪拌し、セライト(Celite)の短層でろ過し、エバポレートした。残留物を酢酸エチル(30mL)に溶かし、食塩水、水で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル(97.5:2.5 95:5)によるシリカゲル上クロマトグラフィーにて純粋なアルコール2(1.42g, 93%収率)を無色油として単離した: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.00 (1H, d, J = 2.4 Hz, 8-H), 3.63 (1H, dd, J = 10.5, 3.2 Hz, 22-H), 3.39 (1H, dd, J = 10.5, 6.8 Hz, 22-H), 1.94 (1H, br.d, J = 12.5 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.6 Hz, 21-H3), 0.924 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.882 (9H, s, Si-t-Bu), 0.05 及び -0.010 (各 3H, 各 s, 各 Si-Me); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ 69.29 (d, C-8), 67.94 (t, C-22), 53.06 (d), 52.80 (d), 42.12 (s, C-13), 40.54 (t), 38.27 (d), 34.39 (t), 26.79 (t), 25.79 (q, SiCMe<sub>3</sub>), 23.08 (t), 18.00 (s, SiCMe<sub>3</sub>), 17.61 (t), 16.65 (q, C-21), 13.75 (q, C-18), -4.81 及び -5.18 (各 q, 各 SiMe).

B . (20S)-デ-A,B-8 -(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-20-ホルミルブレグナン(3)

三酸化イオウピリジン複合体(1.32g, 8.28mmol)を、0℃の無水塩化メチレン(20mL)と無水DMSO(5mL)中のアルコール2(451mg, 1.38mmol)、トリエチルアミン(960 μL, 697mg, 6.9mmol)の溶液に加えた。反応混合物をアルゴン下0℃で20分間攪拌してから濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチル(95:5)によるシリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製してアルデヒド3(364mg, 81%収率)を油として得た: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.55 (1H, d, J = 3.1 Hz, CHO), 4.00 (1H, s, 8-H), 2.33 (1H, m, 20-H), 1.89 (1H, dm, J = 2.4 Hz), 1.07 (3H, d, J = 6.8 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.939 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.862 (9H, s, Si-t-Bu), -0.009 及び -0.026 (各 3H, 各 s, 各 SiMe); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ 205.37 (d, CHO), 68.99 (d, C-8), 52.28 (d), 51.58 (d), 49.15 (d), 42.58 (s, C-13), 40.35 (t), 34.29 (t), 26.16 (t), 25.74 (q, SiCMe<sub>3</sub>), 23.27 (t), 17.96 (s, SiCMe<sub>3</sub>), 17.52 (t), 14.04 (q, C-21), 13.28 (q, C-18), -4.85 及び -5.23 (各 q, 各 SiMe).

C . (20R)-デ-A,B-8 -(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-20-(ヒドロキシメチル)-ブレグナン(4)

アルデヒド3(364mg, 1.12mmol)を塩化メチレン(15mL)に溶かし、40%のn-Bu<sub>4</sub>NOH水溶液(1.47mL, 1.45g, 2.24mmol)を加えた。結果の混合物をアルゴン下室温で16時間攪拌し、塩化メチレン(20mL)で希釈し、水洗し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチル(95:5)でシリカゲル上クロマトグラフ処理してアルデヒド3とその20-エピマーの混合物(292mg, 80%収率)を<sup>1</sup>H NMRで決定されるように約1:2の割合で得た。

アルデヒド(292mg, 0.9mmol)の混合物をTHF(5mL)に溶かし、NaBH<sub>4</sub>(64mg, 1.7mmol)を添加

10

20

30

40

50

後、エタノール(5mL)を一滴ずつ加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、NH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液でクエンチした。混合物をエーテル(3×20mL)で抽出し、混ぜ合わせた有機相を水洗し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチル(96:4 80:20)でシリカゲル上クロマトグラフ処理して所望の純粋な(20R)-アルコール4(160mg, 55%収率)を油として、かつ約1:3の割合(1H NMRで)の4とその20-エピマー-2の混合物(126mg, 43%収率)として得た。4 : [ ]<sub>D</sub> +40.8° (c 1.09, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.00 (1H, d, J = 1.9 Hz, 8 -H), 3.70 (1H, dd, J = 10.6, 3.2 Hz, 22-H), 3.43 (1H, dd, J = 10.6, 7.0 Hz, 22-H), 0.94 (3H, d, J = 6.7 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.927 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.884 (9H, s, Si-t-Bu), 0.007 及び -0.006 (各 3H, 各 s, SiMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) 10 69.30 (d, C-8), 66.83 (t, C-22), 53.02 (d), 52.96 (d), 41.91 (s, C-13), 40.12 (t), 37.48 (d), 34.38 (t), 26.71 (t), 25.79 (q, SiCMe<sub>3</sub>), 22.85 (t), 18.01 (s, SiCMe<sub>3</sub>), 17.64 (t), 16.58 (q, C-21), 14.07 (q, C-18), -4.81 及び -5.18 (各 q, 各 SiMe). 10

D . (20R)-デ-A,B-8 -(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-20-(ヨードメチル)-ブレグナン(5)

塩化メチレン(30mL)中のヨウ素(471mg, 1.84mmol)の溶液を、0 の塩化メチレン(15mL)中のトリフェニルホスフィン(482mg, 1.84mmol)とイミダゾール(250mg, 3.68mmol)の溶液にゆっくり加えた。15分後、塩化メチレン(3mL)中のアルコール4(149mg, 0.46mmol)の溶液を混合物に加えた。0 で20分間、次いで室温で18時間攪拌後、反応混合物を水洗し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)減圧下濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチル(97:3)でシリカゲル上クロマトグラフ処理して所望のヨウ化物5(201mg, 100%)を得た: [ ]<sub>D</sub> -0.3° (c 0.97, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.99 (1H, s, 8 -H), 3.46 (1H, dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 22-H), 3.18 (1H, dd, J = 9.5, 6.4 Hz), 1.88 -1.74 (3H, m), 1.67 (1H, dm, J = 13.9 Hz), 0.95 (3H, d, J = 6.4 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.918 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.882 (9H, s, Si-t-Bu), 0.008 及び -0.008 (各 3H, 各 s, SiMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) 69.27 (d, C-8), 55.19 (d), 52.69 (d), 41.99 (s, C-13), 40.48 (t), 36.15 (d), 34.24 (t), 26.90 (t), 25.80 (q, SiCMe<sub>3</sub>), 22.81 (t), 21.38 (q, C-21), 19.58 (t), 18.02 (s, SiCMe<sub>3</sub>), 17.63 (t), 14.12 (q, C-18), -4.79 及び -5.17 (各 q, 各 SiMe); MS (EI) m/z 436 (15, M<sup>+</sup>), 421 (8, M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>), 393 (9, M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 379 (98, M<sup>+</sup> - t-Bu), 303 (65, M<sup>+</sup> - t-BuMe<sub>2</sub>SiOH - H), 177 (70), 135 (70), 95 (55), 75 (100); C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>OSiI (M<sup>+</sup>)について計算した正確な質量 436.1658, 実測値 436.1672。 20

E . (20S)-デ-A,B-8 -(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-20-(3-イソプロポキシ-カルボニル)プロピル-ブレグナン(6)

亜鉛粉(124mg, 1.9mmol)、無水ピリジン(4mL)及びアクリル酸イソプロピル(235 μL, 217mg, 1.9mmol)の混合物を50 に加熱してから塩化ニッケル(II)六水和物(109mg, 0.46mmol)を加えた。その結果の混合物を65 に加熱して、その緑色が赤褐色に変わるものまで2時間攪拌した。0 に冷却後、無水ピリジン(3mL)中のヨウ化物5(222mg, 0.51mmol)の溶液を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、生成沈殿をセライトのパッドでろ過した。ろ液を5%のHCl水溶液と食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した。残留物をヘキサンとヘキサン/酢酸エチル(95:5)でシリカゲル上クロマトグラフ処理してエステル6(177mg, 82%)を得た: [ ]<sub>D</sub> +19.7° (c 1.13, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.00 (1H, sep, J = 6.3 Hz, OCHMe<sub>2</sub>), 3.99 (1H, d, J = 2.2 Hz, 8 -H, 2.23 (1H, dd, J = 7.4, 2.5 Hz, 24-H), 2.21 (1H, dd, J = 6.8, 1.9 Hz, 24-H), 1.90 (1H, dm, J = 12.2 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.3 Hz, OCHMe<sub>2</sub>), 0.895 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.881 (9H, s, Si-t-Bu), 0.82 (3H, d, J = 6.6 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.001 及び -0.012 (各 3H, 各 s, SiMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) 173.48 (s, COO-iPr), 69.45 (d, C-8), 67.31 (d, COOCHMe<sub>2</sub>), 56.29 (d), 53.08 (d), 42.16 (s, C-13), 40.64 (t), 35.05 (t), 34.71 (t), 34.51 (d), 34.44 (t), 27.16 (t), 25.80 (q, SiCMe<sub>3</sub>), 22.93 (t), 21.92 (t), 21.86 (q, -12-COOCHMe<sub>2</sub>), 18.48 (q, C-21), 18.02 (t), 17.69 (s, SiCMe<sub>3</sub>), 14.01 (q, C-18), -4.79 及び -5.16 (各 q, 各 SiMe); MS (EI) m/z 424 (5, M<sup>+</sup>), 40 50

409 (15,  $M^+ - CH_3$ ), 381 (35,  $M^+ - C_3H_7$ ), 367 (89,  $M^+ - t\text{-Bu}$ ), 321 (39,  $M^+ - CH_3$   $COOCHMe_2 - H$ ), 307 (85,  $M^+ - CH_3CH_2COOCHMe_2 - H$ ), 283 (65), 265 (41), 249 (45), 233 (60), 215 (73), 189 (70), 163 (78), 135 (86), 109 (70), 95 (79), 75 (100);  $C_{25}H_{48}O_3Si$  ( $M^+$ )について計算した正確な質量 424.3373, 実測値 424.3371。

F. (20S)-デ-A,B-8-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-20-(3-ヒドロキシ)プロピル-ブレグナン(7)

0 の無水THF(5mL)中のエステル6 (188mg, 0.28mmol)の溶液に水素化アルミニウムリチウム(20mg, 0.53mmol)を加えた。反応混合物を0 で30分間攪拌してから冷却浴を除去し、室温でさらに19時間攪拌を続けた。慎重に過剰のNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液を添加して過剰の水素化物をクエンチした。塩化メチレン(15mL)とセライト(0.5g)を加え、スラリーを20分間攪拌した。スラリーをセライトパッドで真空ろ過してアルミニウム塩を分離した。塩を繰り返し塩化メチレンで洗浄した。ろ液を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチル(90:10)でシリカゲル上クロマトグラフ処理してアルコール7 (96mg, 93%収率)を無色油として得た: [ ]<sub>D</sub> + 25.5° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.99 (1H, d, J = 2.1 Hz, 8 -H), 3.64 (2H, t, J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 1.92 (1H, d m, J = 12.3 Hz), 0.907 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.886 (9H, s, Si-t-Bu), 0.81 (3H, d, J = 6.6 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.007 及び -0.006 (各, 3H, 各 s, SiMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) 69.43 (d, C-8), 63.18 (t, C-25), 56.31 (d), 53.10 (d), 42.17 (s, C-13), 40.65 (t), 35.05 (t), 34.70 (d), 34.45 (t), 33.20 (t), 27.17 (t), 25.79 (q, SiCMe<sub>3</sub>), 22.94 (t), 22.35 (t), 18.53 (q, C-21), 18.02 (s, SiCMe<sub>3</sub>), 17.71 (t), 14.03 (q, C-18), -4.81 及び -5.17 (各 q, 各 SiMe; MS (EI) m/z no  $M^+$ , 325 (3,  $M^+ - C_3H_7$ ), 311 (9,  $M^+ - C_4H_9$ ), 269 (6,  $M^+ - C_6H_{11}O$ ), 251 (1, 6,  $M^+ - H - t\text{-BuSiMe}_2H$ ), 235 (25,  $M^+ - H - t\text{-BuSiMe}_2H$ ), 219 (29), 163 (46), 135 (78), 109 (62), 75 (100);  $C_{18}H_{35}O_2Si$  ( $M^+ - C_4H_9$ )について計算した正確な質量 311.2406, 実測値 311.2397。

G. (20S)-デ-A,B-8-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-20-ブチル-ブレグナン(8)

無水塩化メチレン(5mL)中のアルコール7 (95mg, 0.26mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(5mg, 0.04mmol)及びトリエチルアミン(145 μL, 105mg, 1.04mmol)の攪拌溶液に塩化p-トルエンスルホニルホニル(68mg, 0.36mmol)を0 で加えた。冷却浴を除去し、22時間攪拌を続けた。塩化メチレン(20mL)を加え、混合物をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した。残留物を無水THF(5mL)に溶かし、この溶液に0 で水素化アルミニウムリチウム(32mg, 0.84mmol)を加えた。冷却浴を除去し、混合物を室温で18時間攪拌した。慎重に過剰のNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液を添加して過剰の水素化物をクエンチした。塩化メチレン(15mL)とセライト(0.5g)を加え、スラリーを20分間攪拌した。スラリーをセライトパッドで真空ろ過してアルミニウム塩を分離した。この塩を繰り返し塩化メチレンで洗浄した。ろ液を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチル(97:3)でシリカゲル上クロマトグラフ処理して生成物8 (85mg, 93%収率)を得た: [ ]<sub>D</sub> + 25.3° (c 1.26, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.00 (1H, d, J = 2.1 Hz, 8 -H), 1.95 (1H, d m, J = 12.4 Hz), 0.914 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.893 (9H, s, Si-t-Bu), 0.81 (3H, d, J = 6.6 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.013 及び 0.000 (各 3H, 各 s, 各 SiMe); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) 69.52 (d, C-8), 56.47 (d), 53.15 (d), 42.19 (s, C-13), 40.68 (t), 35.02 (t), 34.79 (d), 34.52 (t), 28.56 (t), 27.21 (t), 25.81 (q, SiCMe<sub>3</sub>), 23.09 (t), 22.99 (t), 18.62 (q, C-21), 18.05 (s, SiCMe<sub>3</sub>), 17.75 (t), 14.26 (q, C-25), 14.02 (q, C-18), -4.79 及び -5.16 (各 q, 各 SiMe; MS (EI) m/z 352 (2,  $M^+$ ), 337 (4,  $M^+ - CH_3$ ), 295 (81,  $M^+ - t\text{-Bu}$ ), 253 (13,  $M^+ - C_6H_{11}O$ ), 219 (71,  $M^+ - H - t\text{-BuSiMe}_2H$ ), 177 (10), 135 (22), 75 (100);  $C_{18}H_{35}OSi$  ( $M^+ - C_4H_9$ )について計算した正確な質量 295.2457, 実測値 295.2454。

H. (20S)-デ-A,B-20-ブチル-ブレグナン-8-オール(9)

保護されたアルコール8 (84mg, 0.24mmol)を無水THF(5mL)と無水メタノール(5mL)に溶かした。フッ化水素-ピリジン複合体(4mL)を添加後、室温で混合物を19時間貯蔵した。酢酸エチル(20mL)を加え、有機相を食塩水と水で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した

10

20

30

40

50

。残留物をヘキサンで希釈し、ヘキサンでシリカゲル上クロマトグラフ処理して生成物9(17mg,30%収率)を無色油として得た:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.07 (1H, d,  $J$  = 2.5 Hz, 8 -H), 1.98 (1H, dm,  $J$  = 13.1 Hz), 1.88 - 1.76 (3H, m), 0.927 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 0.89 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz, 25- $\text{H}_3$ ), 0.81 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz, 21- $\text{H}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz) 69.46 (d, C-8), 56.32 (d), 52.67 (d), 41.90 (s, C-13), 40.32 (t), 34.97 (t), 34.76 (d), 33.59 (t), 28.52 (t), 27.05 (t), 23.08 (t), 22.42 (t), 18.56 (q, C-21), 17.49 (t), 14.23 (q, C-25), 13.77 (q, C-18).

### I . (20S)-デ-A,B-20-ブチル-プレグナン-8-オン(II)

無水塩化メチレン(5mL)中のアルコール9(15mg,63  $\mu\text{mol}$ )とp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(2mg,8  $\mu\text{mol}$ )の溶液に重クロム酸ピリジニウム(118mg,314  $\mu\text{mol}$ )を加えた。結果の懸濁液を室温で2時間攪拌した。反応混合物をウォーターズシリカSep-Pakカートリッジ(5g)でろ過し、さらにヘキサン/酢酸エチル(95:5)で洗浄した。溶媒の除去後、ケトンII(12mg,81%収率)を無色油として得た:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.45 (1H, dd,  $J$  = 11.5, 7.6 Hz), 2.32 - 2.16 (2H, m), 0.90 (3H, t,  $J$  = 6.9 Hz, 25- $\text{H}_3$ ), 0.85 (3H, d,  $J$  = 6.1 Hz, 21- $\text{H}_3$ ), 0.634 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) 212.14 (C-8), 62.01 (C-14), 56.24, 49.96 (C-13), 40.96, 38.86, 35.18, 34.87, 28.43, 27.15, 24.06, 23.03, 18.94 (C-21), 18.51, 14.19 (C-25), 12.72 (C-18).

### J . 2-メチレン-19,26,27-トリノル-(20S)-1 -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(OM)(I)

-20 の無水THF(600  $\mu\text{L}$ )中のホスフィンオキシド11(60mg,103  $\mu\text{mol}$ )の溶液にゆっくりPhLi(シクロヘキサン-エーテル中1.8M,60  $\mu\text{L}$ ,108  $\mu\text{mol}$ )をアルゴン下で攪拌しながら添加した。溶液が深橙色に変わった。30分後、混合物を-78 に冷却し、無水THF(200  $\mu\text{L}$ )中のケトンII(12mg,51  $\mu\text{mol}$ )の予冷した(-78 )溶液をゆっくり加えた。混合物をアルゴン下で-78 にて3時間、0 にて18時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させて( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )エバポレートした。残留物をヘキサンに溶かし、ウォーターズシリカSep-Pakカートリッジ(2g)に適用した。カートリッジをヘキサンとヘキサン/酢酸エチル(99.5:0.5)で洗浄してTBDMS(又はTBS)保護された19-ノルビタミン誘導体12(13mg)を得た。Sep-Pakをヘキサン/酢酸エチル(96:4)で洗浄して未変換ケトンII(6mg,25  $\mu\text{mol}$ )を回収し、酢酸エチルでジフェニルホスフィンオキシド11(56mg)を回収した。TBDMS保護されたビタミン12をヘキサン/2-プロパノール(99.9:0.1)溶媒系でHPLC(9.4 × 250mm Zorbax-Silicaカラム,4mL/分)にてさらに精製した。 $R_t$ =3.2分で無色油として純粋化合物12(8.3mg,53%収率)が溶出された: MS (EI)  $m/z$  600 (14,  $\text{M}^+$ ), 585 (4,  $\text{M}^+ - \text{Me}$ ), 543 (11,  $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ), 468 (100,  $\text{M}^+ - \text{t-BuMe}_2\text{SiOH}$ ), 366 (43), 323 (9), 257 (13), 234 (16), 147 (24), 73 (97);  $\text{C}_{37}\text{H}_{68}\text{O}_2\text{Si}_2$  ( $\text{M}^+$ )について計算した正確な質量 600.4758, 実測値 600.4742。

保護されたビタミン12(8mg,13  $\mu\text{mol}$ )を無水THF(4mL)に溶かし、フッ化テトラブチルアソニモニウムの溶液(THF中1M,100  $\mu\text{L}$ ,100  $\mu\text{mol}$ )を添加後、新たに活性化した分子ふるい4A(300mg)を加えた。混合物をアルゴン下室温で4時間攪拌してから2mLのヘキサン/酢酸エチル(9:1)で希釈して、ウォーターズシリカSep-Pakカートリッジ(2g)に適用した。同溶媒系による溶出で粗生成物Iを得、ヘキサン/2-プロパノール(9:1)溶媒系を用いてHPLC(9.4 × 250mm Zorbax-Silicaカラム,4mL/分)でさらに精製した。 $R_t$ =6.4分にて分析的に純粋な2-メチレン-19,26,27-トリノル-(20S)-1 -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(OM) I (3.59mg,74%収率)が無色油として回収された: UV (EtOH中)  $\text{max}$  261, 251, 243 nm;  $^1\text{H}$  NMR (750 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.36 及び 5.89 (1H 及び 1H, 各 d,  $J$  = 11.2 Hz, 6- 及び 7-H), 5.11 及び 5.09 (各 1H, 各 s, = $\text{CH}_2$ ), 4.47 (2H, m, 1 - 及び 3 -H), 2.84 (1H, dd,  $J$  = 13.3, 4.4 Hz, 10 -H), 2.82 (1H, br d,  $J$  = 12.3 Hz, 9 -H), 2.58 (1H, dd,  $J$  = 13.3, 3.4 Hz, 4 -H), 2.32 (1H, dd,  $J$  = 13.3, 6.1 Hz, 4 -H), 2.30 (1H, dd,  $J$  = 13.3, 8.4 Hz, 10 -H), 2.05 - 1.95 (2H, m), 1.90 - 1.82 (1H, m), 0.89 (3H, t,  $J$  = 7.11-17, 25 - $\text{H}_3$ ), 0.84 (3H, d,  $J$  = 6.5 Hz, 21- $\text{H}_3$ ), 0.552 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) 151.97 (s, C-2), 143.55 (s, C-8), 130.29 (s, C-5), 124.30 (d, C-6), 115.24 (d, C-7), 107.71 (t, = $\text{CH}_2$ ), 71.82 及び 70.70 (各 d, C-1 及び C-3), 56.36 (d), 56.22 (d), 45.84 (s, C-13), 45.79 (t), 40.34 (t), 38.16 (t), 35.45 (d), 35.29 (t), 28.

10

20

30

40

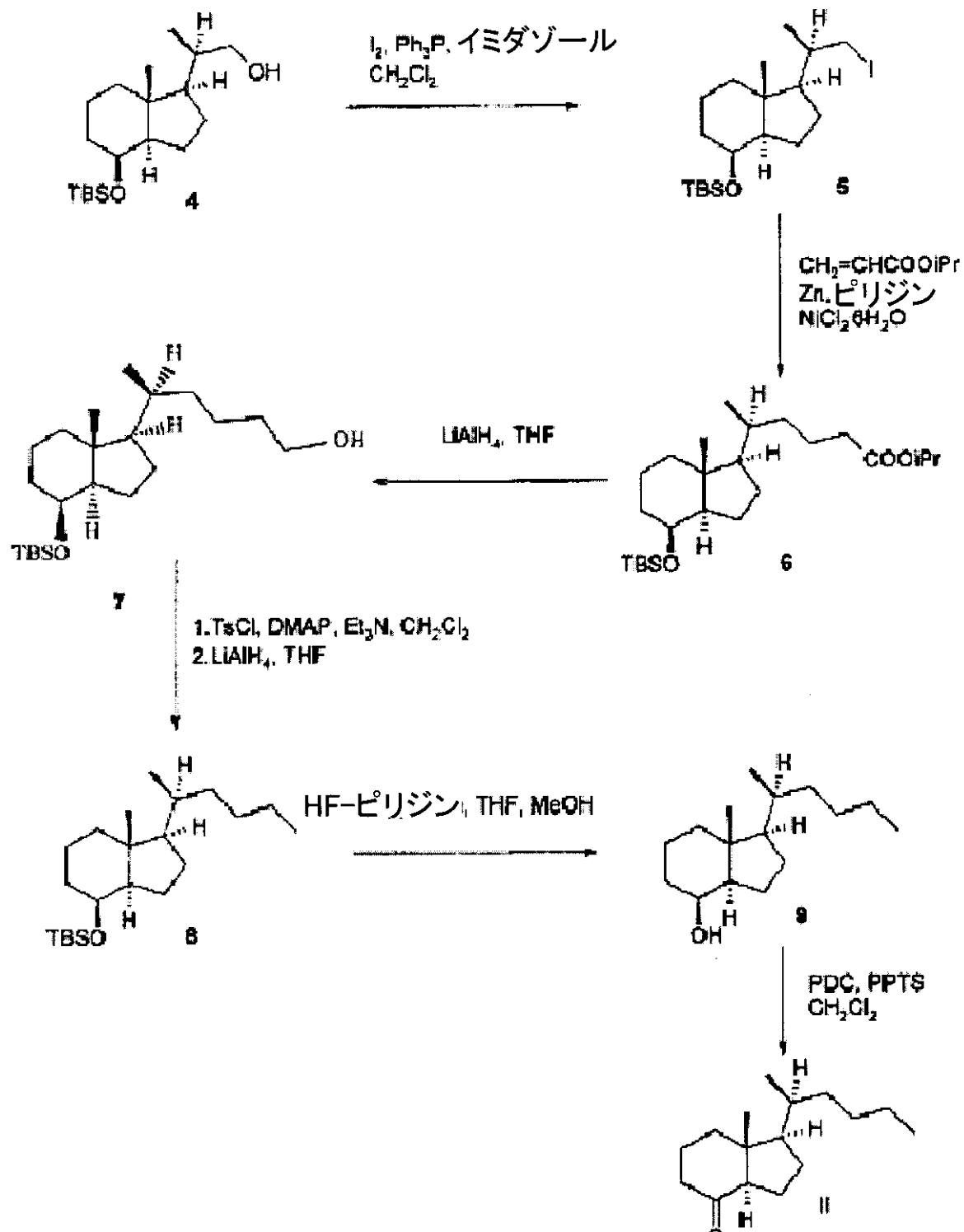
50

98 (t), 28.55 (t), 27.29 (t), 23.51 (t), 23.08 (t), 22.17 (t), 18.59 (q, C-21), 14.23 (q, C-25), 12.33 (q, C-18); MS (EI)  $m/z$  372 (100,  $M^+$ ), 354 (4,  $M^+ - H_2O$ ), 324 (15,  $M^+ - H_2O - C_2H_6$ ), 287 (60,  $M^+ - C_6H_{13}$ ), 269 (22,  $M^+ - C_6H_{13} - H_2O$ ), 251 (18,  $M^+ - C_6H_{13} - 2H_2O$ ), 231 (22), 219 (35), 147 (46), 135 (76), 119 (27), 107 (61);  $C_{25}H_{40}O_2$  ( $M^+$ )について計算した正確な質量 372.3028 実測値 372.3039。

【0103】

スキームXIIA

【化73】



10

20

30

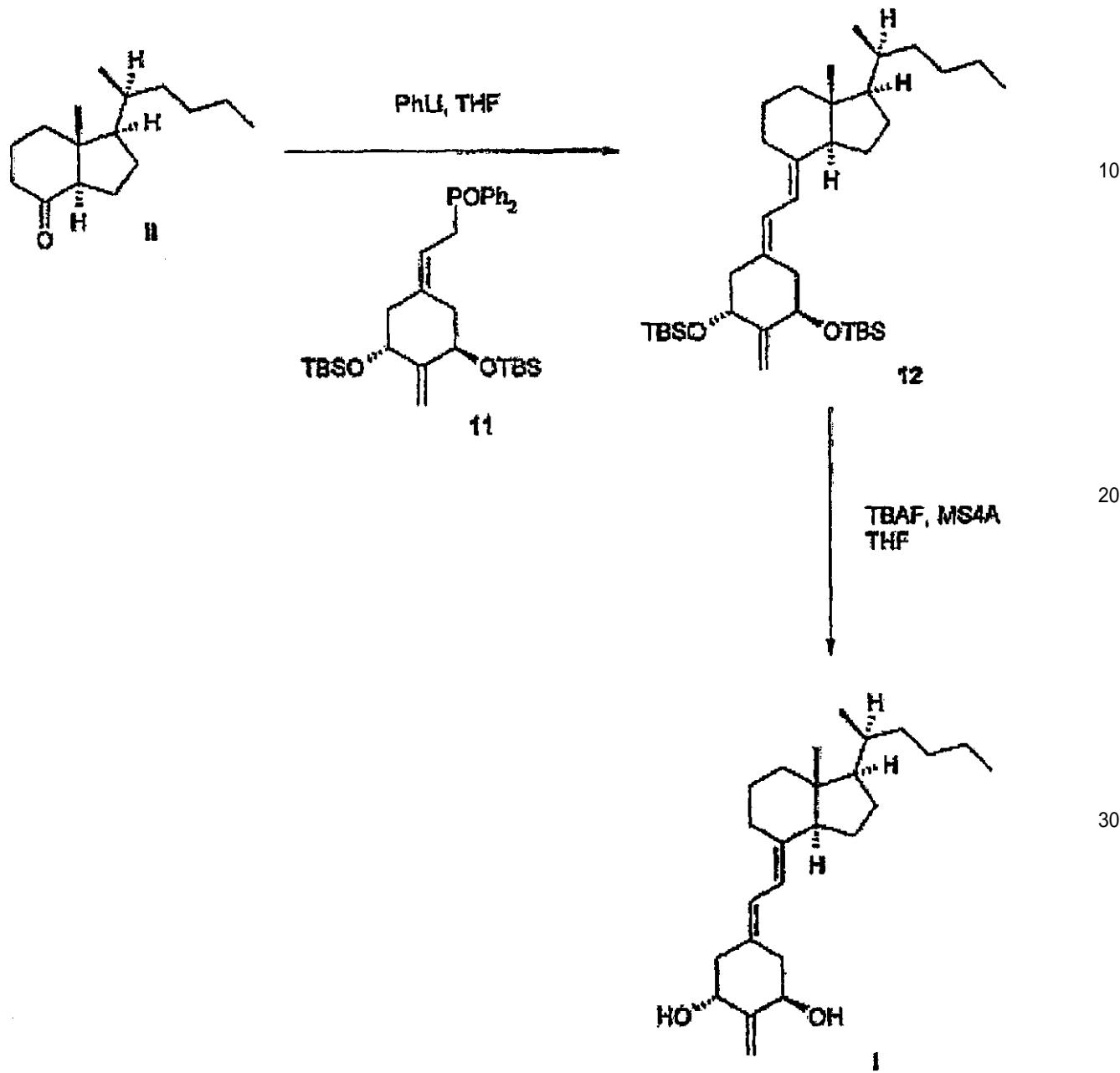
40

50

【0104】

スキームXII B

【化74】



【0105】

20S-メチル-19,26,27-トリノル-(20S)-1 ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub>(20S-メチル-19,26,27-トリノル)及び20S-メチル-19,26,27-トリノル-(20S)-1 ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub>(20S-メチル-19,26,27-トリノル)

20S-メチル-19,26,27-トリノル-(20S)-1 ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub>(20S-メチル-19,26,27-トリノル)及び20S-メチル-19,26,27-トリノル-(20S)-1 ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub>(20S-メチル-19,26,27-トリノル)は、以下に述べるように0Mを水素化して調製した。

予め水素で飽和させた乾燥ベンゼン(2.5mL)にトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロライド(3.7mg, 4 μmol)を加えた。均質溶液が形成されるまで(約45分)混合物を室温で攪拌した。乾燥ベンゼン(400+100 μL)中0M(1.4mg, 3.8 μmol)の溶液を加え、水素の連続気流下で3時間反応を進行させた。真空下ベンゼンを除去し、残留物を再びヘキサン/

酢酸エチル(1:1)に溶かし、ウォーターズシリカSep-Pakカートリッジ(2g)に適用した。還元された2-及び2-メチルビタミンの混合物を同溶媒系で溶出した。この化合物をヘキサン/2-プロパノール(9:1)溶媒系を用いてHPLC(9.4×250mm Zorbax-Silicaカラム, 4mL/分)でさらに精製した。2-及び2-メチルビタミンの混合物はR<sub>t</sub>=7.0分で単一のピークを与えた。両エピマーの分離はメタノール/水(9:1)溶媒系を用いて逆相HPLC(9.4×250mm Zorbax Eclipse XDB-C18カラム, 3mL/分)で行った。R<sub>t</sub>=15.9分で2-メチルビタミン(266μg, 19%収率)が収集され、その2-エピマー(398μg, 28%収率)はR<sub>t</sub>=18.2分で収集された。

2-メチル-19,26,27-トリノル-(20S)-1-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-メチル-19,26,27-トリノル): UV (EtOH中) <sub>max</sub> 260, 250, 242 nm; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.37 及び 5.82 (1H 及び 1H, 各 d, J = 11.3 Hz, 6- 及び 7-H), 3.96 (1H, m, w/2 = 14 Hz, 1-H), 3.61 (1H, m, w/2 = 21 Hz, 3-H), 2.80 (2H, br m, 9- 及び 10-H), 2.60 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 4-H), 2.22 (1H, br d, J = 12.7 Hz, 10-H), 2.13 (1H, ~ t, J ~ 12.0 Hz, 4-H), 1.133 (3H, d, J = 6.8 Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 0.887 (3H; t, J = 7.1 Hz, 25-H<sub>3</sub>), 0.829 (3H, d, J = 6.5 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.529 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>); MS (EI) m/z 374 (100, M<sup>+</sup>), 317 (15, M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 289 (40, M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>), 271 (17, M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> - H<sub>2</sub>O), 253 (17, M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> - 2H<sub>2</sub>O), 231 (29), 219 (47), 147 (31), 129 (42); C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>)について計算した正確な質量 374.3185 実測値 374.3186。

2-メチル-19,26,27-トリノル-(20S)-1-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-メチル-19,26,27-トリノル): UV (EtOH中) <sub>max</sub> 260, 250, 242 nm; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.26 及び 5.87 (1H 及び 1H, 各 d, J = 11.1 Hz, 6-H 及び 7-H), 3.90 (1H, m, w/2 = 15 Hz, 3-H), 3.50 (1H, m, w/2 = 26 Hz, 1-H), 3.08 (1H, dd, J = 12.4, 4.6 Hz, 10-H), 2.80 (1H, dd, J = 12.4, 4.1 Hz, 9-H), 2.43 (1H, br d, J = ca. 14 Hz, 4-H), 2.34 (1H, dd, J = 14.0, 2.8 Hz, 4-H), 1.142 (3H, d, J = 6.8 Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 0.997 (3H, t, J = 7.1 Hz, 25-H<sub>3</sub>), 0.833 (3H, d, J = 6.5 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.541 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>); MS (EI) m/z 374 (75, M<sup>+</sup>), 317 (12, M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 289 (28, M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>), 271 (13, M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> - H<sub>2</sub>O), 253 (12, M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> - 2H<sub>2</sub>O), 219 (32), 149 (45), 135 (38), 81 (52), 69 (100); C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>)について計算した正確な質量 374.3185, 実測値 374.3172。

### 【0106】

2-メチレン-18,19-ジノル-1-ヒドロキシホモプレグナカルシフェロール(18,19-ジノル-2MP)の合成 30

2-メチレン-18,19-ジノル-1-ヒドロキシ-ホモプレグナカルシフェロール(18,19-ジノル-2MP)はスキームXIIIに示され、かつ以下に述べるように調製した。

#### A. デス-A,B-23,24-ジノルコラン-8,22-ジオール(1)

メタノール(400mL)とピリジン(5mL)中のビタミンD<sub>2</sub>(5g, 12.7mmol)の溶液をアルゴンでバージしながら-78℃に冷却した。アルゴン気流を止め、青色が現れるまでオゾン気流を通した。青色が消えるまで溶液を酸素でバージし、NaBH<sub>4</sub>(1.2g, 32mmol)で処理した。20分後、第2分量のNaBH<sub>4</sub>(1.2g, 32mmol)を加え、反応を室温に戻した。第3分量のNaBH<sub>4</sub>(1.2g, 32mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応を70mLの水でクエンチし、真空下濃縮した。残留物を塩化メチレン(3×100mL)で抽出した。有機相をHClの1M水溶液(2×100mL)、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(100mL)で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(25% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して2.05g(9.69mmol, 76%収率)のジオール1を白色結晶として得た。[ ]<sub>D</sub> + 56.0 (c 0.95, CDCl<sub>3</sub>); 融点 110-111℃; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.96 (3H, s), 1.03 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.38 (1H, dd, J = 10.5 Hz, J = 6.8 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 10.5 Hz, J = 3.2 Hz), 4.09 (1H, d, J = 2.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 13.6, 16.6, 17.4, 22.6, 26.6, 33.5, 38.2, 40.2, 41.3, 52.3, 52.9, 67.8, 69.2; MS (EI) m/z 212 (2, M<sup>+</sup>), 194 (17), 179 (18), 163 (10), 135 (19), 125 (34), 111 (100); C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O ([M - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>)について計算した正確な質量 194.1671, 実測値 194.1665。

#### B. デスA,B-23,24-ジノル-22-(トシリオキシ)コラン-8-オール(2)

無水二塩化メチレン(20mL)中の1(450mg, 2.12mmol)、トリエチルアミン(975 μl, 708mg, 7.00mmol)及びDMAP(20mg, 0.16mmol)の攪拌溶液に塩化トシルを0℃で加えた。反応混合物を一晩4℃で維持した。次に、二塩化メチレン(30mL)を加え、反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(2×30mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(25~30%の酢酸エチル/ヘキサン)で精製して754mg(2.06mmol, 97%収率)の2を得た。[ $\eta$ ]<sub>D</sub> + 21.0 (c 1.10, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (3H, s), 0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.45 (3H, s), 3.81 (1H, dd, J = 9.2 Hz, J = 6.2 Hz), 3.95 (2H, dd, J = 9.2 Hz, J = 3.0 Hz), 4.07 (1H, br d), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.4, 16.8, 17.3, 21.6, 22.4, 26.4, 33.5, 35.7, 40.0, 41.8, 52.2, 69.0, 75.6, 127.9, 129.8, 133.1, 144.6; MS (EI) m/z 366 (7, M<sup>+</sup>), 348 (5), 194 (16), 179 (19), 161 (11), 155 (19), 150 (16), 135 (15), 125 (37), 111 (100); C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Sについて計算した正確な質量 366.1865, 実測値 366.1876。 10

#### C. デスA,B-23,24-ジノルコラン-8-オール(3)

ジエチルエーテル(30mL)中のLiAlH<sub>4</sub>(290mg, 7.65mmol)の攪拌スラリーにジエチルエーテル(20mL)中の2(700mg, 1.91mmol)の溶液をカニューレで一滴ずつ添加した。反応混合物をアルゴン下で1時間攪拌した。次に、数滴の酢酸エチル、HClの5%水溶液(25mL, 0℃)及び水(30mL)を加え、混合物をジエチルエーテル(3×40mL)で抽出した。有機相を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(5-10% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して320mg(1.60mmol, 85%収率)の3を得た。[ $\eta$ ]<sub>D</sub> + 23.5 (c 0.90, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.91-0.93 (6H, m), 4.07 (1H, br d, J = 2.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.6, 17.4, 22.4, 22.5, 23.0, 27.4, 30.5, 33.5, 40.3, 41.8, 52.6, 58.7, 69.4; MS (EI) m/z 196 (15, M<sup>+</sup>), 181 (16), 135 (13), 125 (16), 111 (100); C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>Oについて計算した正確な質量 196.1827, 実測値 196.1828。 20

#### D. 亜硝酸デス-A,B-23,24-ジノルコラン-8-イル(4)

暗所でクロロホルム(8mL)中の3(285mg, 1.53mmol)の攪拌溶液に亜硝酸tert-ブチル(2.2mL)を一滴ずつ加えた。1時間後、ベンゼンを加え、減圧下で溶媒を除去した。

#### E. (18E)-18-(ヒドロキシイミノ)-デスA,B-23,24-ジノルコラン-8-オール(5)

粗製亜硝酸エステル(nitrite)4を無水ベンゼン(150mL)に溶かし、水冷浸漬ウェルを有するバイレックス容器と、バイレックスフィルターを備えたHanovia高圧水銀アークランプとから成る装置内で照射した。溶液にアルゴンの緩徐気流を通し、約10℃で温度を維持した。反応を進行をTLCでモニターした。45分後、反応が完了した。減圧下でベンゼンを除去し、残留物を2-ブロパノール(5mL)に溶かし、一晩放置してニトロソ化合物からオキシムへの異性化を果たした。溶媒を蒸発させ、残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカートリッジ(15-25% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して230mg(1.02mmol, 3から始まる収率67%)の5を得た。[ $\eta$ ]<sub>D</sub>+45:7 (c 0.90, CHCl<sub>3</sub>); 融点 144℃; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.20 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.04 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.34 (1H, s), 10.94 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.4, 21.9, 22.3, 23.1, 27.7, 30.9, 34.2, 36.5, 49.5, 52.5, 58.9, 67.5, 151.9; MS (EI) m/z 225 (20, M<sup>+</sup>), 208 (92), 190 (70), 183 (78), 175 (40), 164 (43), 136 (66), 121 (51), 87 (100); C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>)について計算した正確な質量 (ESI) 248.1626, 実測値 248.1620。 40

#### F. 8-(アセトキシ)-デスA,B-23,24-ジノルコラン-18-ニトリル(6)

無水酢酸(15mL)中の5(220mg, 0.98mmol)の溶液を1.5時間還流させた。反応混合物を冷却し、慎重に氷中に注ぎ、ベンゼン(3×60mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機相をNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(2×50mL)、水(30mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、エバポレートした。残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカートリッジ(8-10% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して239mg(0.96mmol, 98%収率)の6を得た。[ $\eta$ ]<sub>D</sub> - 5.2 (c 0.95, CHCl<sub>3</sub>); 融点 40℃; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.6 Hz) 50

Hz), 2.14 (3H, s), 2.49 (1H, br d,  $J = 13.8$  Hz), 5.20 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18.7, 20.9, 22.3, 23.4, 27.4, 29.8, 32.1, 36.2, 45.7, 51.9, 56.2, 68.6, 121.1, 170.9; MS (EI)  $m/z$  249 (2,  $\text{M}^+$ ), 224 (9), 207 (66), 189 (43), 183 (100);  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ について計算した正確な質量 249.1729, 実測値 249.1733。

G. デス-A,B-23,24-ジノルコラン-18-ニトリル-8-オール(7)

6 (225mg, 0.90mmol)をメタノール(10mL)に溶かし、メタノール中のNaOMeの10%溶液(10mL)で2時間処理した。減圧下で溶媒を除去した後、残留物を水(20mL)と $\text{NH}_4\text{Cl}$ の飽和水溶液(15mL)で処理し、二塩化メチレン(3×50mL)で抽出した。有機相を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、エバポレートした。残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカートリッジ(20-30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して180mg(0.87mmol, 97%収率)の7を得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 20.6 (c 1.15,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.94 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.04 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.46 (1H, br d,  $J = 13.0$  Hz), 4.11 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18.0, 22.2, 22.2, 23.0, 27.5, 32.0, 32.7, 36.3, 44.9, 53.4, 56.2; 67.4, 122.3; MS (EI)  $m/z$  207 (14,  $\text{M}^+$ ), 180 (16), 174 (26), 162 (39), 147 (20), 136 (39), 121 (100);  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}$ について計算した正確な質量 207.1623, 実測値 207.1618。

H. デス-A,B-18,23,24-トリノルコラン-8-オール(8)

HMPA(950  $\mu\text{L}$ , 979mg, 5.46mmol)とジエチルエーテル(2mL)中のカリウム(270mg, 6.75mmol)攪拌混合物にtert-ブチルアルコール(220  $\mu\text{l}$ )とジエチルエーテル(850  $\mu\text{l}$ )中の7(185mg, 0.89mmol)の溶液をアルゴン下0°で一滴ずつ加えた。混合物を室温に戻して一晩攪拌した。残存カリウムを除去し、数滴の2-プロパノールとベンゼン(40mL)を添加した。有機相を水洗し(10mL)、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカートリッジ(5-10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して112mg(0.62mmol, 69%収率)の8を得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 54.9 (c 0.85,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.82 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.90 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.83 (1H, br dd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 2.3$  Hz), 1.92 (1H, br dd,  $J = 12.5$  Hz,  $J = 2.3$  Hz), 4.07 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18.1, 20.1, 21.8, 24.0, 24.6, 29.4, 31.1, 33.2, 40.1, 50.1, 50.3, 67.9; MS (EI)  $m/z$  163 (4), 149 (3), 139 (12), 121 (100);  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}$  ( $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7]^+$ )について計算した正確な質量 139.1123, 実測値 139.1124。

I. デス-A,B-18,23,24-トリノルコラン-8-オン(9)

二塩化メチレン(4mL)中の8(15mg, 82  $\mu\text{mol}$ )とPPTS(2結晶)の攪拌溶液にPDC(110mg, 290  $\mu\text{mol}$ )を0°で加えた。5分後、冷却浴を除去し、反応混合物を6時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカートリッジ(2-5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して12mg(67  $\mu\text{mol}$ , 81%収率)の9を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.82 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.92 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18.0, 21.4, 21.6, 24.1, 27.8, 29.3, 30.3, 41.5, 51.3, 51.6, 58.3, 212.0; MS (EI)  $m/z$  180 (40,  $\text{M}^+$ ), 137 (100);  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ について計算した正確な質量 180.1514, 実測値 180.1520。

J. 2-メチレン-18,19-ジノル-1-ヒドロキシホモプレグナカルシフェロール(18,19-ジノル-2MP)(12)

無水THF(600  $\mu\text{l}$ )中のホスフィンオキシド10(45mg, 77  $\mu\text{mol}$ )の攪拌溶液にTHF中のフェニルリチウムの1.5M溶液(75  $\mu\text{l}$ , 105  $\mu\text{mol}$ )をアルゴン下-20°で加えた。混合物を20分間攪拌してから-78°に冷却した。無水THF(200  $\mu\text{l}$ )中9(6mg, 33  $\mu\text{mol}$ )の予冷溶液をカニューレで加え、反応混合物を3時間-78°で攪拌した。その後、反応混合物を4°で一晩攪拌した。次に、酢酸エチルを加え、有機相を食塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカートリッジ(ヘキサン 3%酢酸エチル/ヘキサン)、次にHPLC(0.03% 2-プロパノール/ヘキサン, 4mL/分, Zorbax-シリカ10 × 250mm)で精製して11.4mg(21mmol, 64%収率)の11を $R_t = 7.08$ 分で得た。UV (ヘキサン)  $\lambda_{\text{max}}$  = 242, 250, 261 nm;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.03 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.80 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.86 (9H, s), 0.89 (9H, s), 2.18 (1H, dd,  $J = 12.4$  Hz,  $J = 7.7$  Hz), 2.86 (1H, br d,  $J = 13.8$  Hz), 4.42 (1H, m)

10

20

30

40

50

, 4.93 (1H, s), 4.96 (1H, s), 5.93 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 6.20 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -5.1, -4.9, -4.8, 18.2, 18.2, 18.3, 21.6, 24.6, 25.8, 25.8, 27.8, 28.9, 29.8, 31.9, 38.7, 47.5, 50.7, 50.8, 52.7, 71.9, 72.3, 106.3, 113.7, 122.4, 132.9, 143.7, 153.0; MS (EI)  $m/z$  544 (3,  $M^+$ ), 448 (9), 412 (36), 366 (14), 313 (11), 290 (100);  $\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{O}_2\text{Si}_2$ について計算した正確な質量 544.4132, 実測値 544.4131。

無水n-ブタノール(1mL)中11(11mg, 20  $\mu\text{mol}$ )の攪拌溶液に(1S)-(+)-10-樟脑スルホン酸(7mg, 30  $\mu\text{mol}$ )を0<sup>10</sup>で加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を4日間攪拌した。その後、 $\text{NaHCO}_3$ の飽和水溶液(1mL)と水(3mL)を加え、混合物を酢酸エチル(3×7mL)で抽出した。有機相を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、減圧下濃縮し、残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカラトリッジ(20-30% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。粗製ビタミンをHPLC(10% 2-ブロパノール/ヘキサン, 4mL/分, Zorbax-シリカ10×250mm)で精製して6mg(19  $\mu\text{mol}$ , 93%収率)<sup>10</sup>の12を $R_t = 7.78$ 分で得た。UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  = 242, 250, 260 nm;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.80 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.88 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.58 (1H, dd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 3.8$  Hz), 4.48 (1H, br s), 5.09 (1H, s), 5.10 (1H, s), 5.97 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 6.35 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18.3, 21.7, 24.5, 25.8, 27.8, 29.1, 29.8, 31.7, 38.0, 45.9, 50.7, 50.9, 52.7, 70.9, 71.7, 107.7, 112.9, 124.3, 130.7, 146.0, 152.0; MS (EI)  $m/z$  316 (14,  $M^+$ ), 298 (10), 280 (15), 237 (19), 84 (71), 66 (100);  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$ について計算した正確な質量 316.2402, 実測値 316.2387。<sup>20</sup>

10

20

30

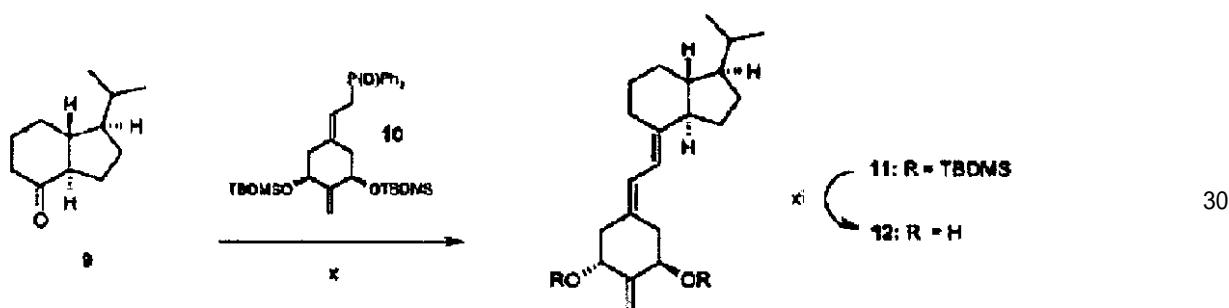
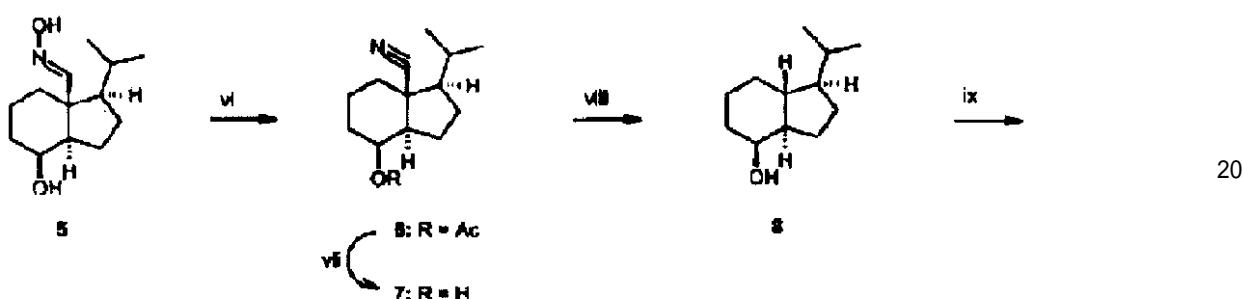
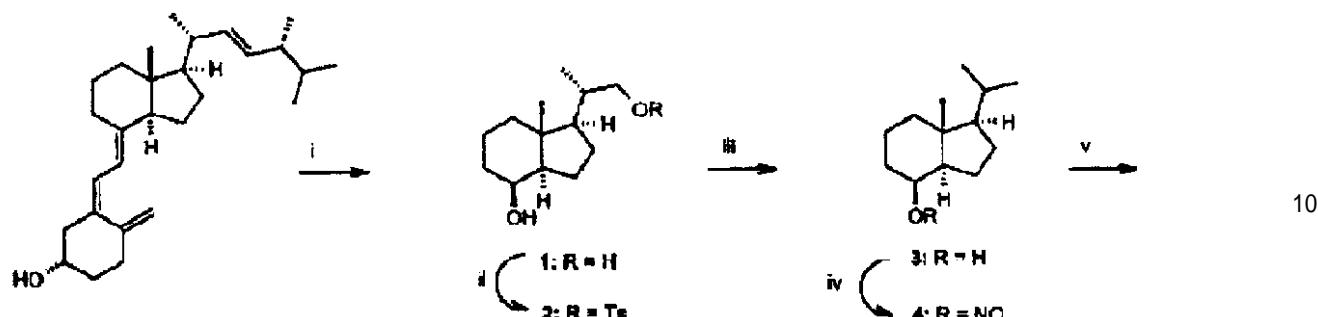
40

50

10107

スキームXIII

【化 7 5 】



(I) O<sub>2</sub>, MeOH, py; NaBH<sub>4</sub>, 76%. (ii) TsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 97%. (iii) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 85%. (iv) t-BuONO, CHCl<sub>3</sub>, (v) hν, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, t-BuOH, 67% (from 3). (vi) Ac<sub>2</sub>O, 98%. (vii) MeONa/MeOH, 97%. (viii) KHMPS, t-BuOH, Et<sub>2</sub>O, 69%. (ix) PDC, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 81%. (x) 10, PhLi, THF, 64%. (xi) CSA, n-BuOH, 93%.

【 0 1 0 8 】

## 2-メチレン-19-ジノル-1-ヒドロキシ-17-エン-ホモプレグナカルシフェロール(ビタミンD<sub>1</sub>又はVIT-1)

## 2-メチレン-19-ジノル-1-ヒドロキシ-17-エン-ホモ

ミン I 又は VIT-I)は、スキーム XIV に示され、かつ以下に述べるように調製した。  
A. デス-A, B-23, 24-ジノルコラン-8, 22-ジオール(2)

炎乾燥した1000mlの二口フラスコをエルゴカルシフェ

ン(5mL)、及び無水MeOH(400mL)で充填した。この溶液をアルゴン雰囲気内で-78℃に冷却した。深青色が発生して持続するまで溶液全体にO<sub>3</sub>を泡立てた(約1時間)。青色が消えるまで溶液をO<sub>2</sub>で処理した(15分)。次に、NaBH<sub>4</sub>(1.5g, 39.7mmol)を加えた。15分後、第2分量のNaBH<sub>4</sub>(1.5g, 39.7mmol)を加え、反応を室温に戻した。第3分量のNaBH<sub>4</sub>(1.5g, 39.7mmol)を加え、反応を室温に戻した。

I)を加え、反応を一晩放置した。水(50mL)を一滴ずつ加えて反応をクエンチした。真空中メタノールを蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶かした。有機相をHClの1N水溶液(100mL)、NaHCO<sub>3</sub>飽和溶液(100mL)及び食塩水(100mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過かつエバポレートした。シリカゲルクロマトグラフィー(25% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して2.18g(10.3mmol, 81%)のジオール2を白色固体として得た。融点110-111 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.09 (1H, m), 3.64 (1H, dd, J= 10.5 及び 3.2 Hz), 3.38 (1H, dd, J= 10.5 及び 6.7 Hz), 1.03 (3H, d, J= 6.6 Hz), 0.96 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 69.2, 67.8, 52.9, 52.4, 41.8, 40.2, 38.2, 33.6, 26.6, 22.6, 17.4, 16.6, 13.6; MS m/z (相対積分): 212 (M<sup>+</sup>, 2), 194 (15), 179 (18), 125 (43), 111 (100); C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O ([M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>)について計算した正確な質量は194.1671, 実測値 194.1665 °C。

#### B . デスA,B-22-(p-トルエンスルホニルオキシ)-23,24-ジノルコラン-8 -オール(3)

無水ピリジン(12mL)中のジオール2(1g, 4.71mmol)の溶液を-25 °Cに冷却し、無水ピリジン(2mL)中の塩化p-トルエンスルホニル(1.08g, 5.66mmol)の予冷溶液を一滴ずつ加える。その温度で4時間反応混合物を攪拌し、0 °Cに戻してその温度でさらに20時間攪拌した。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)で希釈し、飽和CuSO<sub>4</sub>溶液(30mL)、1N HCl(30mL)、及び水(50mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過かつ濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(25% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して1.7g(4.64mmol, 99%)の3を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.78 (2H, d, J= 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J= 8.2 Hz), 4.06 (1H, m), 3.95 (1H, dd, J= 9.2 及び 3.0 Hz), 3.8 (1H, dd, J = 9.2 及び 6.2 Hz), 2.45 (3H, s), 0.96 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.89 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 144.7, 133.0, 129.8, 127.9, 75.6, 69.0, 60.4, 52.2, 41.9, 40.1, 35.7, 33.5, 26.4, 22.4, 21.6, 17.3, 16.7, 13.4; MS m/z (相対積分): 366 (M<sup>+</sup>, 6), 194(14), 179(16), 125(30), 111(100)。

#### C . デスA,B-8 --(トリエチルシリルオキシ)-22-(p-トルエンスルホニルオキシ)-23,24-ジノルコラン(4)

無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)中のヒドロキシルトシラート3(1.7g, 4.64mmol)の-50 °C冷却溶液に、2,6-ルチジン(0.64mL, 5.57mmol)、次いでTESOTf(1.26mL, 1.47g, 5.57mmol)を添加した。溶液を0 °Cで15分間攪拌し、水(10mL)を加えた。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 40mL)で抽出し、混ぜ合わせた有機相をNaOHの1N水溶液(40mL)で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過かつ濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して1.87g(3.89mmol, 84%)の0-シリル化トシラート4を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.77 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.01 (1H, m), 3.95 (1H, dd, J= 9.2 及び 3.0 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 9.2 及び 6.4 Hz), 2.43 (3H, s), 0.94 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.93 (9H, t, J = 7.9 Hz), 0.85 (3H, s), 0.53 (6H, q, J = 7.9 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 144.5, 133.1, 129.7, 127.9, 75.7, 69.1, 52.7, 52.4, 42.1, 40.4, 35.7, 34.5, 26.5, 22.9, 21.6, 17.5, 16.7, 13.4, 6.9, 4.9; MS m/z (relative integration): 480 (M<sup>+</sup>, 30), 437 (50), 279 (49), 257 (49), 257 (84), 177 (100); C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>SSi (M<sup>+</sup>)について計算した正確な質量は480.2730, 実測値 480.2741。

#### D . デスA,B-8 --(トリエチルシリルオキシ)-23,24-ジノルコラン-22-アール(5)

DMSO(5mL)中の0-シリル化トシラート4(1.8g, 3.75mmol)の溶液をDMSO(20mL)中のNaHCO<sub>3</sub>(1.42g, 16.8mmol)の懸濁液に室温で加えた。アルゴン下混合物を150 °Cに15分間加熱し、室温に戻した。水(50mL)、次いで酢酸エチル(50mL)を加え、水相を酢酸エチル(3 × 30mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過かつ濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(2% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して0.92g(2.83mmol, 76%)の0-シリル化アルデヒド5を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.58 (1H, d, J= 3.2 Hz), 4.06 (1H, m), 2.35 (1H, m), 1.09 (3H, d, J= 6.8 Hz), 0.96 (3H, s), 0.95 (9H, t, J = 8.1 Hz), 0.55 (6H, q, J= 8.1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 205.5, 69.0, 52.3, 51.7, 49.2, 42.6, 40.5, 34.5, 26.2, 23.3, 17.6, 13.9, 13.3, 6.9, 4.9; MS m/z (相対積分): M<sup>+</sup>なし, 295 (M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 41), 163 (100), 135 (35), 103 (72); C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>O 50

$_{2}\text{Si} ([\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^+)$ について計算した正確な質量は295.2093, 実測値 295.2095。

E . デスA,B-8 -(トリエチルシリルオキシ)-ブレグナン-20-オン(6)

炎乾燥したフラスコをK0-t-Bu(1.55g, 13.9mmol)と無水t-BuOH(30mL)で充填した。15分間溶液全体に $\text{O}_2$ を泡立てた。無水t-BuOH(15mL)中の0-シリル化アルデヒド5(0.9g, 2.78mmol)の溶液を反応混合物に加え、さらに10分間溶液全体に $\text{O}_2$ を泡立てた。水(15mL)で溶液をクエンチし、エーテル(3×30mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機相を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過かつ濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(3% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して0.53g(1.7mmol, 62%)の0-シリル化20-ケトン6を得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

: 4.07 (1H, m), 2.46 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 2.09 (3H, s), 0.94 (9H, t,  $J = 8.0$  Hz), 0.85 (3H, s), 0.55 (6H, q,  $J = 8.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 209.6, 68.9, 64.5, 53.2, 43.7, 39.9, 34.4, 31.5, 23.1, 21.8, 17.6, 15.3, 6.9, 4.9; MS m/z (相対強度): 310 ( $\text{M}^+$ , 12), 281 (100), 267 (59), 103 (98);  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si} ([\text{M}^+])$ について計算した正確な質量は310.2328, 実測値 310.2325。

F . デスA,B-20-メチル-8 -(トリエチルシリルオキシ)-ブレグナン-20-オール(7)

乾燥THF(10mL)中のケトン6(0.5g, 1.61mmol)の溶液にジエチルエーテル中の臭化メチルマグネシウムの3M溶液(1.3mL, 0.48g, 4.03mmol)をアルゴン雰囲気下0で添加した。反応を室温に戻し、その温度で2時間攪拌した。反応を塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機抽出液を水(30mL)と食塩水溶液(30mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過かつ濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(10% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して0.428(1.29mmol, 80%)の三級アルコール7を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 4.05 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.29 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.10 (3H, s), 0.95 (9H, t,  $J = 7.9$  Hz), 0.55 (6H, q,  $J = 7.9$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 73.1, 69.0, 60.1, 52.6, 42.5, 40.7, 34.1, 29.5, 22.3, 21.7, 17.2, 14.9, 6.5, 4.5; MS m/z (相対強度): 326 ( $\text{M}^+$ , 2), 311 (4), 297 (31), 279 (100);  $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si} ([\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^+)$ について計算した正確な質量は297.2250, 実測値 297.2246。

G . デスA,B-20-メチル-ブレグナン-17(20)-エン-8 -オール(8)

化合物7(0.150g, 0.46mmol)、2Mの塩酸(5mL)及びTHF(5mL)の混合物を70で1時間還流させた。真空中でTHFを蒸発させ、水相を2.5M NaOH溶液で塩基性にした。水相を酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機相を水(50mL)と食塩水(30mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過かつ濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(12% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製後、ヘキサン/酢酸エチル(95.5:0.5)溶媒系を用いるHPLC(6.2mm×25cm Zorbax-silカラム, 4mL/分)で精製して0.041g(0.21mmol, 46%)のアルコール8を得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 4.16 (1H, m), 2.28 (2H, m), 2.18 (1H, m), 1.70 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.10 (3H, s)。

H . デスA,B-20-メチル-ブレグナン-17(20)-エン-8-オン(9)

無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5mL)中のアルコール8(0.020g, 0.10mmol)の溶液にPDC(0.054g, 0.14mmol)を室温で添加した。反応を3時間アルゴン雰囲気下で攪拌後、溶液をセライトのパッドに酢酸エチルと共に通した。ろ液を濃縮し、Sep-Pakカートリッジに適用し、酢酸エチル/ヘキサン(6%)で抽出してケトン9を無色油として得た。ケトンを4% 酢酸エチル/ヘキサン溶媒系を用いてHPLC(6.2mm×25cm Zorbax-silカラム, 4mL/分)で精製した。 $R_v = 42\text{mL}$ で純粋ケトン9(15.4mg, 0.08mmol, 78%)が無色油として溶出された。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.57 (1H, m), 1.74 (3H, s), 1.59 (3H, m), 1.56 (3H, s), MS m/z (相対強度): 192 ( $\text{M}^+$ , 98), 177 (88), 159 (100), 149 (91), 107 (89);  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O} ([\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^+)$ について計算した正確な質量は192.1514, 実測値 192.1521。

I . 2-メチレン-19-ジノル-1 -ヒドロキシ-17-エン-ホモブレグナカルシフェロール(VIT-I)(12)

-25 の無水THF(500  $\mu\text{L}$ )中のホスフィンオキシド10(0.030g, 0.05mmol)の溶液に、アルゴン下で攪拌しながらPhLi(34  $\mu\text{L}$ , 5mg, 0.061mmol)をゆっくり加えた。溶液が深橙色に変わった。混合物をその温度で20分間攪拌してから-78に冷却した。無水THF(100  $\mu\text{L}$ )中の

10

20

30

40

50

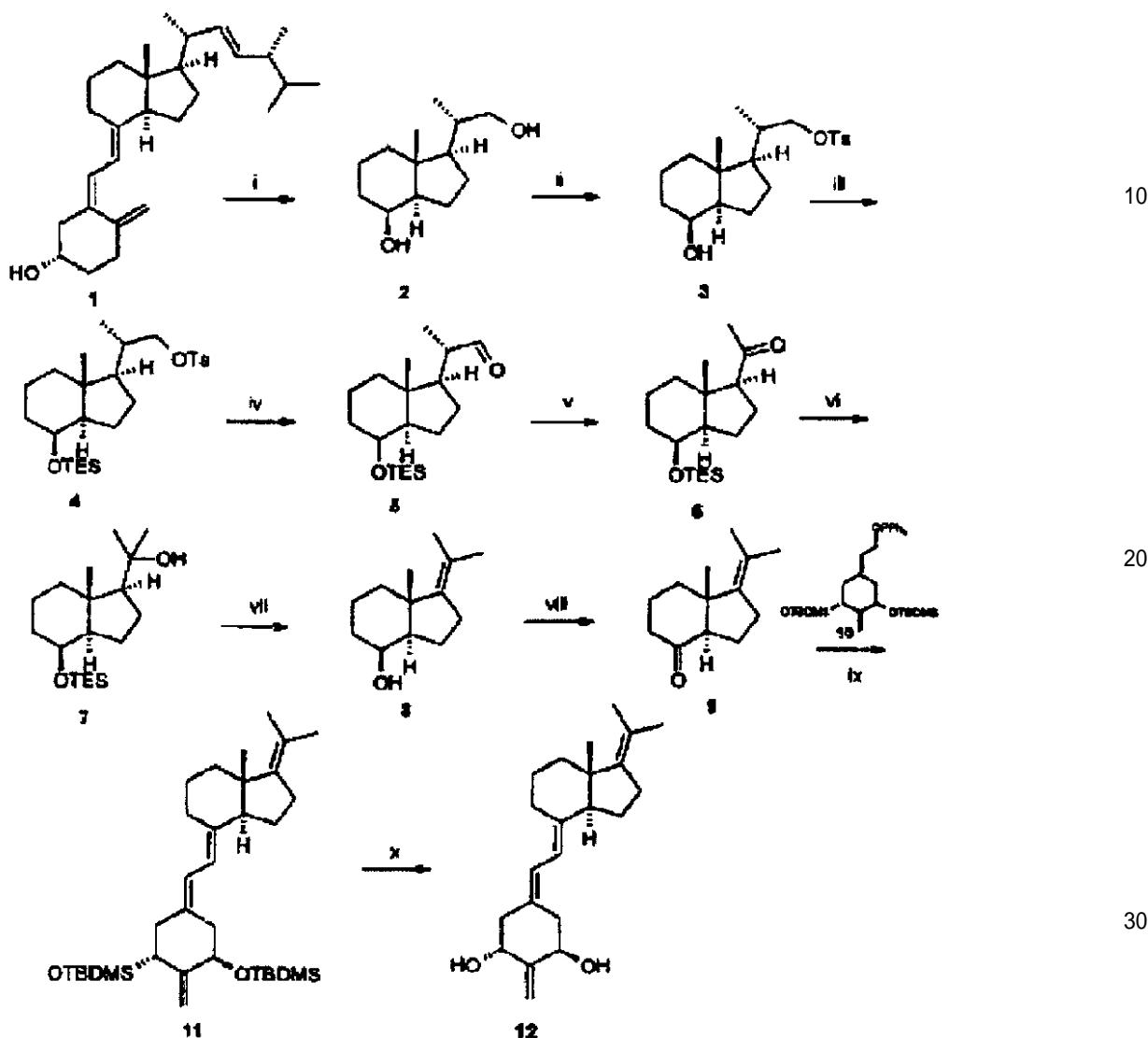
ケトン9(0.004g, 0.02mmol)の予冷(-78)溶液をゆっくり加えた。アルゴン雰囲気下-78で3時間、0-18時間混合物を攪拌した。酢酸エチルを加え、有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、エバポレートした。残留物をSep-Pakカートリッジに適用し、1%酢酸エチル/ヘキサンで抽出してTBDMS-保護されたビタミン誘導体を得た(1mgの未反応ケトンが回収された)。この保護された化合物をHPLC(6.2mm x 25cm zorbax-silカラム, 4mL/分)でヘキサン/酢酸エチル(99.05:0.05)溶媒系を用いてさらに精製した。純粋化合物11、(3.6mg, 0.0067mmol, 41%)が $R_v$ =28mLで無色油として回収された。UV(ヘキサン中):  $\lambda_{\text{max}}$  244, 252, 262 nm;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.21 及び 5.87 (1H 及び 1H, 各 d,  $J = 11.4$  Hz), 4.97 及び 4.92 (2H, 各 s), 4.43 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.53 (1H, dd,  $J = 13.8$  及び 5.6 Hz), 2.452 (1H, dd,  $J = 8.2$  及び 5.6 Hz), 1.71 (3H, s), 1.58 (3H, s), 0.90, 0.84 (9H 及び 9H, 各 s), 0.74 (3H, s), 0.027, 0.050, 0.068, 0.081 (各 3H, 各 s)。

TBDMS-保護されたビタミン11(0.0036g, 0.0067mmol)を無水THF(500  $\mu\text{L}$ )に溶かし、TBAF(66  $\mu\text{L}$ , 18mg, 0.067mmol)で処理し、暗所で一晩室温で攪拌した。真空中溶媒を除去し、残留物をSep-Pakカートリッジに適用し、30%酢酸エチル/ヘキサンで抽出して脱保護されたビタミンを得た。このビタミンをHPLC(6.2mm x 25cm zorbax-silカラム, 4mL/分)でヘキサン/IPA(90/10)を溶媒系として用いてさらに精製した。 $R_v$ =26mLで純粋ビタミン12(1.3mg, 0.0036mmol, 61%)が溶出された。UV(エタノール中):  $\lambda_{\text{max}}$  243, 251, 261 nm;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.35 及び 5.92 (1H 及び 1H, 各 d,  $J = 11.3$  Hz), 5.10 及び 5.13 (1H 及び 1H, 各 s), 4.48 (2H, m), 2.88 (1H, dd,  $J = 13.3$  及び 4.5 Hz), 2.78 (1H, dd,  $J = 12.6$  及び 3.6 Hz), 2.58 (1H, dd,  $J = 12.7$  及び 3.6 Hz), 2.13 (1H, m), 1.71 (3H, s), 1.25 (3H, s), 0.739 (3H, s); MS  $m/z$  (相対強度): 328 ( $M^+$ , 100), 313 (23), 310 (15), 295 (11), 277 (8), 243 (35), 229 (41), 149 (83);  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}$  ([M Na] $^+$ )について計算した正確な質量は351.2300, 実測値 351.2304。

【0109】

スキームXIV

【化76】

(i)  $O_3$ ,  $C_5H_5N$ ,  $MeOH$ ;  $NaBH_4$ , 81%. (ii)  $TscCl$ ,  $C_5H_5N$ , 98%. (iii)  $TESOTf$ , 2,6-ルチジン,  $CH_2Cl_2$ , 84%.(iv)  $NaHCO_3$ ,  $DMSO$ , 76%. (v)  $t-BuOK$ ,  $t-BuOH$ ,  $O_2$ , 62%. (vi)  $MeMgBr$ ,  $THF$ , 82%. (vii) 2M  $HCl$ : $THF$  (1:1), 46%. (viii)  $PDC$ ,  $CH_2Cl_2$ , 82%. (ix) 10,  $PhLi$ ,  $THF$  41%. (x)  $TBAF$ ,  $THF$ , 61%

40

【0110】

2-メチレン-18,19-ジノル-(20S)-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(VD-03又はDP035)の合成2-メチレン-18,19-ジノル-(20S)-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(VD-03)は、スキームXVIに示され、かつ以下に述べるように調製した。A. デス-A,B-23,24-ジノルコラン-8<sub>1</sub>,22-ジオール(1)

メタノール(400mL)とピリジン(5mL)中のビタミンD<sub>2</sub>(5g, 12.7mmol)の溶液をアルゴンでバージしながら-78℃に冷却した。アルゴン気流を止め、オゾン気流を青色が現れるまで通した。青色が消えるまで溶液を酸素でバージしてから反応を  $NaBH_4$ (1.2g, 32mmol)で処理した。20分後、第2分量の  $NaBH_4$ (1.2g, 32mmol)を加え、反応を室温に戻した。第3分量の

50

NaBH<sub>4</sub> (1.2g, 32mmol)を加え、反応混合物を一晩室温で攪拌した。反応を70mLの水でクエンチし、真空下濃縮した。残留物を塩化メチレン(3×100mL)で抽出した。有機相をHClの1M水溶液(2×100mL)、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(100mL)で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(25% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して1.875g(8.84mmol, 70%収率)のジオール1を白色結晶として得た。[ ]<sub>D</sub> + 56.0° (c 0.95, CHCl<sub>3</sub>)；融点 110-111 °C；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96 (3H, s), 1.03 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.38 (1H, dd, J = 10.5 Hz, J = 6.8 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 10.5 Hz, J = 3.2 Hz), 4.09 (1H, d, J = 2.3 Hz)；<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.6, 16.6, 17.4, 22.6, 26.6, 33.5, 38.2, 40.2, 41.3, 52.3, 52.9, 67.8, 69.2；MS (EI) m/z 212 (2, M<sup>+</sup>), 194 (17), 179 (18), 163 (10), 135 (19), 125 (34), 111 (100)；C<sub>13</sub>H<sub>2</sub>O ([M H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>)について計算した正確な質量 194.1671, 実測値 194.1665。

B . デス-A,B-8 - (ベンゾイルオキシ)-23,24-ジノルコラン-22-オール(2)

ジオール1 (1.85g, 8.79mmol)をピリジン(30mL)に溶かし、DMAP(45mg, 0.3mmol)を添加した。溶液を0 °Cに冷却してから塩化ベンゾイル(3mL, 3.6g, 25mmol)を一滴ずつ加えた。反応混合物を5 °Cで24時間維持した。塩化メチレン(100mL)を加え、結果混合物をHClの5%水溶液(100mL)、CuSO<sub>4</sub>の飽和水溶液(2×80mL)、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(80mL)及び水(100mL)で洗浄した。抽出液を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。真空中溶媒を除去して粗製ジベンゾエートを得た。

粗製ジベンゾエート(5.05g)を室温で無水エタノール(30mL)中KOHの溶液(87%, 1.5g, 23.3mmol)に添加した。結果の反応混合物を室温で3時間と20分攪拌した。反応混合物を氷でクエンチし、HClの5%水溶液で中和した。反応混合物を塩化メチレン(3×60mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機相をNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(50mL)で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。乾燥剤を除去し、真空中溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィー(25% 酢酸エチル/ヘキサン)で2.58g(8.16mmol, ジオール1からの収率93%)の純粋生成物モノベンゾエート2を得た。[ ]<sub>D</sub> + 65.2° (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.39 (1H, dd, J = 10.4 Hz, J = 6.8 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 10.5 Hz, J = 3.2 Hz), 5.42 (1H, br d, J = 22.2 Hz), 7.45 (2H, m), 7.56 (1H, m), 8.05 (2H, m)；<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.6, 16.6, 18.0, 22.7, 26.6, 30.5, 38.4, 39.8, 41.9, 51.4, 52.7, 67.7, 72.1, 128.3, 129.5, 130.8, 166.5；MS (EI) m/z 211 (4), 194 (52), 179 (11), 135 (41), 108 (23), 105 (100)；C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>)について計算した正確な質量 (ESI) 339.1936, 実測値 339.1941。

C . デス-A,B-8 - (ベンゾイルオキシ)-23,24-ジノルコラン-22-アール(3)

三酸化イオウピリジン複合体(7.02g, 44.1mmol)を0 °Cの無水塩化メチレン(30mL)とDMSO(8mL)中のアルコール2 (2.32g, 7.34mmol)とトリエチルアミン(5.15mL, 3.71g, 36.7mmol)の溶液に加えた。反応混合物をアルゴン下0 °Cで20分間攪拌してから真空中濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(5% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して2.05g(6.53mmol, 90%収率)のアルデヒド3を得た。[ ]<sub>D</sub> + 67.4° (c 0.95, CHCl<sub>3</sub>)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10 (3H, s), 1.15 (3H, d, J = 6.8 Hz), 5.44 (1H, br d, J = 2.2 Hz), 7.45 (2H, m), 7.56 (1H, m), 8.05 (2H, m), 9.60 (1H, d, J = 3.2 Hz)；<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.6, 14.1, 18.1, 23.1, 26.2, 30.7, 39.8, 42.6, 49.2, 51.2, 51.5, 128.6, 129.7, 130.9, 133.0, 205.0；MS (EI) m/z 285 (3), 216 (3), 208 (9), 180 (17), 162 (47), 147 (21), 135 (46), 122 (16), 105 (100), 95 (22), 77 (49)；C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub> ([M - CHO]<sup>+</sup>)について計算した正確な質量 (ESI) 285.1855, 実測値 285.1848。

D . (20R)-デス-A,B-8 - (ベンゾイルオキシ)-23,24-ジノルコラン-22-オール(4)

二塩化メチレン(25mL)中のアルデヒド3 (2.05g, 6.53mmol)の溶液に、n-Bu<sub>4</sub>NOHの40%水溶液(8.4mL, 12.9mmol)を添加した。結果の反応混合物を一晩激しく攪拌した。二塩化メチレン(30mL)を加え、混合物を水洗し(20mL)、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(5% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して1.50g(4.78mmol)のジアステレオ異性体アルデヒドの混合物を得た。

アルデヒドの混合物をエタノール(15mL)に溶かし、NaBH<sub>4</sub> (350mg, 9.2mmol)を加えた。結

10

20

30

40

50

果の混合物を30分間攪拌した。反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液(30mL)でクエンチした。混合物を塩化メチレン(3×40mL)で抽出し、混ぜ合わせた有機相を水洗し(30mL)、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(5% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して870mg(2.75mmol, 42%収率)の4と437mg(1.38mmol, 21%収率)の2を得た。  
 $[\ ]_D + 50.0^\circ$  (c 1.10, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.97 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.5 Hz, J = 7.1 Hz), 3.76 (1H, dd, J = 10.6 Hz, J = 3.5 Hz), 5.42 (1H, s), 7.45 (2H, m), 7.55 (1H, m), 8.05 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 13.9, 16.5, 18.0, 22.5, 26.4, 30.5, 37.5, 39.3, 41.7, 51.5, 52.7, 66.9, 72.0, 128.3, 129.5, 130.8, 166.5; MS (EI) m/z 316 (16, M<sup>+</sup>), 301 (5), 285 (9), 242 (11), 194 (60), 147 (71), 105 (100); C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>)について計算した正確な質量(ESI) 339.1936, 実測値 339.1948。 10

E. (20R)-デス-A,B-8-(ベンゾイルオキシ)-23,24-ジノル-22-(トシリオキシ)コラン(5)

無水塩化メチレン(20mL)中のアルコール4(870mg, 2.75mmol)、トリエチルアミン(1.5mL, 10.8mmol)及びDMAP(20mg)の混合物に、塩化トシリ(710mg, 3.73mmol)を0で添加した。反応混合物を室温で16時間放置した。塩化メチレン(100mL)を加え、混合物をNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(2×50mL)で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(5% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して1162mg(2.47mmol, 90%収率)の5を得た。  
 $[\ ]_D + 14.2^\circ$  (c 0.95, CHCl<sub>3</sub>); 融点 100-102; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.90 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.98 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.83 (1H, dd, J = 9.2 Hz, J = 7.2 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 9.3 Hz, J = 3.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.02 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 13.9, 16.6, 17.9, 21.6, 22.3, 26.3, 30.4, 34.8, 39.1, 41.6, 71.8, 74.0, 127.9, 128.4, 129.5, 129.7, 130.7, 132.8, 133.1, 144.6, 166.7; MS (EI) m/z 365 (12), 348 (61), 193 (9), 176 (32), 161 (13), 134 (19), 105 (100), 91 (17), 77 (20); C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>)について計算した正確な質量(ESI) 493.2025, 実測値 493.2032。 20

F. (20S)-デス-A,B-コレスタン-8-オール(7)

マグネシウムの削りくず(4.41g, 184mmol)をアルゴン下、磁気攪拌棒で一晩攪拌した。無水THF(50mL)と1-クロロ-3-メチルブタン(11mL, 90.8mmol)を添加した。混合物を6時間還流させた。結果のグリニヤール試薬6の溶液を、無水THF(15mL)中5の攪拌溶液に-78にてカニューレで添加後、無水THF(27mL)中のジリチウムテトラクロロ銅塩(dilithium tetrachlorocuprate)(620mg, 2.73mmol)を添加した。冷却浴を除去し、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を氷(15mL)とNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液(40mL)の攪拌混合物中に注いだ。混合物を酢酸エチル(3×100mL)で抽出し、水洗し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(5% 25% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して389mg(1.46mmol, 58%収率)の7を得た。  
 $[\ ]_D + 9.6^\circ$  (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.82 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.87 (6H, d, J = 6.6 Hz), 0.93 (3H, s), 4.07 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 13.8, 17.5, 18.5, 22.4, 22.5, 22.6, 22.7, 24.0, 27.1, 28.0, 29.7, 33.6, 34.8, 35.5, 39.4, 40.3, 41.9, 52.7, 56.3, 69.5; MS (EI) m/z 266 (45, M<sup>+</sup>), 251 (19), 233 (8), 177 (9), 163 (11), 152 (20), 135 (30), 125 (37), 111 (100); C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>Oについて計算した正確な質量 266.26310, 実測値 266.2623。 40

G. 亜硝酸(20S)-デス-A,B-コレスタン-8-イル(8)

クロロホルム(5mL)中の7(185mg, 0.69mmol)の溶液を暗所で亜硝酸tert-ブチル(1mL)と1時間処理した。混合物を光から保護しながらベンゼン(10mL)を加えて減圧下溶媒を除去した。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.76 (3H, s), 0.81 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.87 (6H, d, J = 6.6 Hz), 5.78 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 13.1, 17.9, 18.5, 22.2, 22.6, 22.7, 23.9, 27.1, 28.0, 31.5, 34.9, 35.3, 39.3, 39.7, 41.9, 51.9, 56.0. H. (18E)-(20S)-18-(ヒドロキシイミノ)-デス-A,B-コレスタン-8-オール(9)

粗製亜硝酸エステル8を無水ベンゼン(150mL)に溶かし、水冷浸漬ウェルを有するパイ

レックス容器と、パイレックスフィルターを備えたHanovia高圧水銀アークランプとから成る装置内で照射した。アルギンの緩徐気流を溶液に通し、温度を約10 °で維持した。反応の進行をTLCでモニターした。30分後、反応が完了した。減圧下ベンゼンを除去し、残留物を2-プロパノール(5mL)に溶かし、2時間還流させ、冷却し、一晩放置してニトロソ化合物のオキシムへの異性体化を果たした。溶媒を蒸発させ、残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカートリッジ(25% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して102mg(0.35mmol, 7からの収率51%)のオキシム9を得た。[ ]<sub>D</sub> + 8.2 ° (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.84 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.87 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.20 (1H, br d, J = 13.1 Hz), 4.04 (1H, br d, J = 2.6 Hz), 7.33 (1H, s), 10.8 (1H, br s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 17.5, 18.6, 21.8, 22.6, 22.7, 24.1, 27.2, 28.0, 34.3, 35.0, 35.6, 39.3, 49.5, 52.6, 56.7, 67.6, 152.2; MS (EI) m/z 295 (2, M<sup>+</sup>), 278 (28), 260 (20), 245 (8), 206 (19), 183 (38), 165 (13), 148 (15), 121 (100); C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>)について計算した正確な質量 318.2409, 実測値 318.2412。

I . (20S)-8 - (アセトキシ)-デス-A,B-コレスタン-18-ニトリル(10)

無水酢酸(5mL)中9(100mg, 0.34mmol)の溶液を1.5時間還流させた。反応混合物を冷却し、慎重に氷中に注ぎ、ベンゼン(3×40mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機相をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(2×40mL)、水(30mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させてエバポレートした。残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカートリッジ(5% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して91mg(0.28mmol, 84%収率)の9を得た。[ ]<sub>D</sub> -26.4 ° (c 0.75, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>) 2228, 1741, 1241; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.87 (6H, d, J = 6.6 Hz), 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.15 (3H, s), 2.46 (1H, br d, J = 3.2 Hz), 5.20 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 17.9, 18.8, 22.6, 22.7, 23.3, 23.8, 27.1, 28.0, 29.9, 35.6, 36.2, 36.3, 39.1, 45.6, 51.9, 54.1, 68.7, 121.2, 171.0; MS (EI) m/z 319 (18, M<sup>+</sup>), 304 (10), 290 (3), 277 (84), 259 (100), 244 (54), 234 (27), 216 (40), 202 (33), 188 (60), 174 (47), 147 (39), 134 (34), 121 (95); C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>)について計算した正確な質量 (ESI) 342.2409, 実測値 342.2413。

J . (20S)-デス-A,B-コレスタン-18-ニトリル-8 - オール(11)

化合物10(90mg, 0.28mmol)をメタノール(3mL)に溶かし、メタノール中NaOMeの5%溶液(3mL)で2時間処理した。反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液(5mL)、水(10mL)でクエンチし、塩化メチレン(5×40mL)で抽出し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、エバポレートした。残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカートリッジ(20% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して73mg(0.26mmol, 94%収率)の10を得た。[ ]<sub>D</sub> - 6.1 (c 0.75, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>) 3486, 2228; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.87 (6H, d, J = 6.6 Hz), 0.92 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.43 (1H, br d, J = 3.1 Hz), 4.10 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 17.9, 22.6, 22.7, 22.9, 23.9, 27.1, 28.0, 32.8, 35.7, 36.2, 36.3, 44.7, 53.4, 54.2, 122.5; MS (EI) m/z 277 (28, M<sup>+</sup>), 262 (34), 259 (18), 248 (16), 244 (24), 220 (30), 216 (18), 206 (100); C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NOについて計算した正確な質量 277.2496, 実測値 277.2395。

K . (20S)-デス-A,B-18-ノルコレスタン-8 - オール(12)

HMPA(280 μL, 1.62mmol)とジエチルエーテル(700 μL)中カリウム(110mg, 2.82mmol)攪拌混合物に、tert-ブチルアルコール(65 μL)とジエチルエーテル(250 μL)中の11(70mg, 0.25mmol)の溶液をアルゴン下0 °で一滴ずつ加えた。混合物を室温に戻して5時間攪拌した。残存カリウムを除去し、数滴の2-プロパノールとベンゼン(20mL)を加えた。有機相を水洗し(10mL)、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカートリッジ(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して54mg(0.21mmol, 85%収率)の12を得た。[ ]<sub>D</sub> + 32.6 (c 0.90, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.78 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.87 (6H, d, J = 6.6 Hz), 4.06 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 14.7, 20.2, 22.7, 22.9, 24.7, 25.3, 28.0, 30.8, 33.1, 33.5, 36.3, 39.3, 39.7, 48.6, 50.3, 67.9; MS (EI) m/z 252 (6, M<sup>+</sup>), 234 (21), 219 (23), 209 (26), 191 (8), 179 (4), 167 (13), 149 (89), 139 (47), 122 (90), 107 (35), 95 (80), 79 (87), 67 (88), 58 (100); C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>Oについて計算した正確な質量 252.2453, 実測値 252.2448。

L . (20S)-デス-A,B-25-ヒドロキシ-18-ノルコレスタン-8-オン(13)

水(1mL)中のRuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O(10mg, 0.05mmol)とNaIO<sub>4</sub>(227mg, 1.06mmol)の搅拌溶液にテトラクロロメタン(0.75mL)とアセトニトリル(0.75mL)中の12(74mg, 0.29mmol)の溶液を加えた。反応混合物を激しく3日間搅拌した。数滴の2-プロパノールと水(10mL)を加えた。反応生成物を塩化メチレン(3×20mL)で抽出した。有機相を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカートリッジ(10 30% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して13mg(0.05mmol, 17%収率)の13を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.78 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.22 (6H, s), 2.01 (1H, br d, J = 12.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 14.3, 21.3, 22.2, 22.6, 27.8, 29.3, 29.7, 33.0, 36.5, 41.6, 44.1, 49.6, 51.0, 58.0, 71.0, 212.0; MS (EI) m/z 264 (3), 248 (57), 233 (19), 215 (4), 208 (15), 163 (29), 137 (100); C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup>)について計算した正確な質量(ESI) 289.2144, 実測値 289.2136。 10

M . (20S)-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-デス-A,B-18-ノルコレスタン-8-オン(14)

無水二塩化メチレン(250 μl)中の13(12mg, 45 μmol)と2,6-ルチジン(13 μl, 100 μmol)の搅拌溶液に、アルゴン下-50 でトリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを一滴ずつ加えた。20分後、数滴の湿润塩化メチレンと水(7mL)を加えた。反応混合物を塩化メチレン(3×7mL)で抽出した。有機相を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカートリッジ(3% 酢酸エチル/ヘキサン)及びHPLC(5% 酢酸エチル/ヘキサン, 4mL/分, Zorbax-シリカ10×250mm)で精製して13mg(34 μmol, 76% 収率)の14を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.56 (6H, q, J = 7.9 Hz), 0.77 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.94 (9H, t, J = 7.9 Hz), 1.19 (6H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.8, 7.1, 14.3, 21.4, 22.2, 22.7, 27.8, 29.7, 29.8, 29.9, 32.9, 36.4, 41.6, 45.2, 49.6, 51.1, 58.0, 73.4, 212.1; MS (EI) m/z 365 (8), 351 (100), 322 (6), 239 (2), 231 (25), 220 (4), 205 (15), 189 (4), 173 (92); C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>SiNa ([M + Na]<sup>+</sup>)について計算した正確な質量(ESI) 403.3008, 実測値 403.2995。 20

N . 2-メチレン-18,19-ジノル-(20S)-1 ,25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> (VD-03又はDP035) (17)

無水THF(600 μL)中のホスフィンオキシド15(46mg, 79 μmol)の搅拌溶液に、THF中フェニルリチウムの1.5M溶液(63 μl, 95 μmol)をアルゴン下-20 で添加した。混合物を20分間搅拌してから-78 に冷却した。無水THF (300 μl)中の14の予冷溶液(13mg, 34 μmol)をカニューレで加え、反応混合物を3時間-78 で搅拌した。次に、反応混合物を4 で一晩搅拌した。酢酸エチルを加え、有機相を食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカートリッジ(ヘキサン 2% 酢酸エチル/ヘキサン)、次いでHPLC(0.05% 2-プロパノール/ヘキサン, 4mL/分, Zorbax-シリカ10×250mm)で精製して13.5mg(18 μmol, 53%収率)のTBDMS-保護されたビタミン D<sub>3</sub> 16を得た。UV (ヘキサン) <sub>max</sub> = 242, 251, 261 nm; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.06 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.17 (3H, s), 0.19 (3H, s), 0.56 (6H, q, J = 8.0 Hz), 0.76 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.94 (9H, t, J = 8.0 Hz), 2.18 (1H, dd, J = 12.5 Hz, J = 8.1 Hz), 2.86 (1H, br d, J = 13.8 Hz), 4.42 (2H, m), 4.93 (1H, s), 4.96 (1H, s), 5.92 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.19 (1H, d, J = 11.1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -5.1, -4.9, -4.8, 6.8, 7.1, 18.2, 18.2, 22.3, 23.1, 25.8, 25.8, 27.8, 29.0, 29.7, 29.8, 29.9, 31.3, 33.6, 36.5, 38.7, 45.3, 47.5, 49.0, 50.2, 52.3, 71.9, 72.3, 73.4, 106.3, 113.7, 122.4, 132.9, 143.8, 152.9; MS (EI) m/z 687 (6), 628 (2), 612 (100), 583 (6), 555 (4), 480 (29), 366 (44); C<sub>40</sub>H<sub>75</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>3</sub> ([M - t-Bu]<sup>+</sup>)について計算した正確な質量 687.5024, 実測値 687.5028。 30

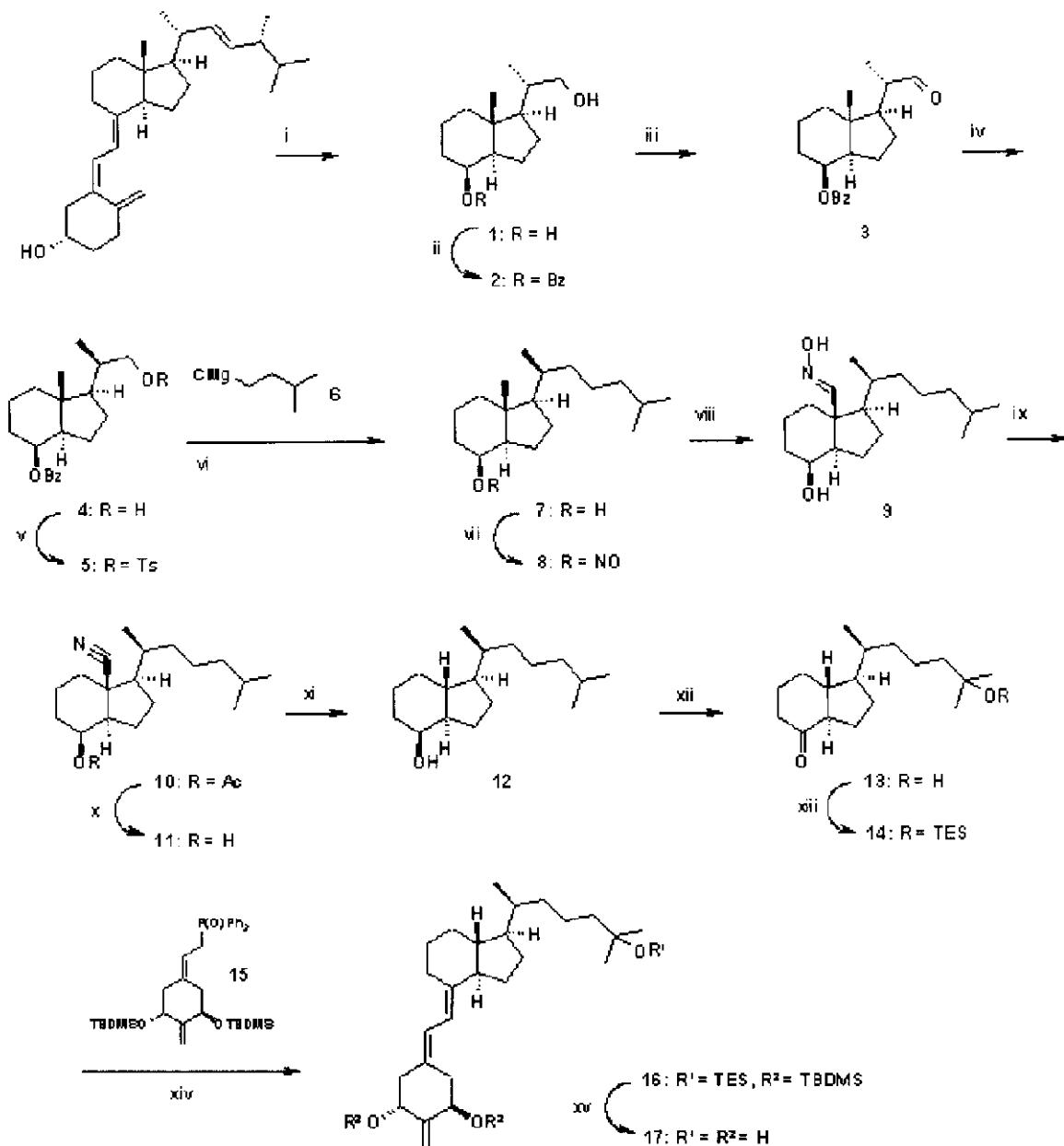
16(13mg, 17 μmol)を無水THF(5mL)に溶かした。THF中臭化テトラブチルアンモニウムの1M溶液(260 μl, 260 μmol)を一滴ずつ添加後、活性化した分子ふるい4A(200mg)を加えた。反応混合物をアルゴン下で2時間搅拌した。減圧下で溶媒を除去して残留物をウォーターズシリカゲルSep-Packカートリッジ(40 50% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。粗製17をHPLC(20% 2-プロパノール/ヘキサン, 4mL/分, Zorbax-シリカ10×250mm)で精製して3.8m 50

g (9.5  $\mu$  mol, 56% 収率) の 17 を  $R_t$  = 5.58 分で得た ; UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  = 242, 250, 260 nm;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.77 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz), 1.21 (6H, s), 2.58 (1H, dd,  $J$  = 13.2 Hz,  $J$  = 3.9 Hz), 2.81 (1H, dd,  $J$  = 13.3 Hz,  $J$  = 4.4 Hz), 2.87 (1H, br d,  $J$  = 13.9 Hz), 4.48 (2H, m), 5.10 (1H, s), 5.11 (1H, s), 5.97 (1H, d,  $J$  = 11.3 Hz), 6.35 (1H, d,  $J$  = 11.3 Hz); MS (EI)  $m/z$  402 (39,  $M^+$ ), 384 (41), 366 (14), 351 (11), 299 (58), 231 (36), 142 (58), 69 (100);  $C_{26}\text{H}_{42}\text{O}_3$  について計算した正確な質量 402.3134, 実測値 402.3121。

【0 1 1 1】

スキーム XV

【化 7 7】



(i)  $\text{O}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , py;  $\text{NaBH}_4$ , 70%. (ii)  $\text{BzCl}$ , DMAP, py;  $\text{KOH/EtOH}$ , 93%. (iii)  $\text{SO}_3/\text{py}$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90%.  
 (iv) 40% aq.  $n\text{-Bu}_3\text{NOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{EtOH}$ , 42%. (v)  $\text{TsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90%. (vi) 6,  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ ,  $\text{THF}$ , 58%. (vii)  $t\text{-BuONO}$ ,  $\text{CHCl}_3$ . (viii)  $\text{hv}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ;  $t\text{-PrOH}$ , 51% (7から). (ix)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 94%. (x)  $\text{MeONa/MeOH}$ , 91%. (xi) K,  $\text{HMPA}$ ,  $t\text{-BuOH}$ , 78%. (xii)  $\text{RuCl}_3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 17%. (xiii)  $\text{TESOTf}$ , 2,6-ルチジン,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 83%.  
 (xiv) 15,  $\text{PhLi}$ ,  $\text{THF}$ , 53%. (xv)  $\text{TBAAF}$ , 分子ふるい 4A,  $\text{THF}$ , 56%.

【0112】

1AGR、1AGS、及びF-Witの合成

1AGR、1AGS、及びF-Witは、スキームXVIA、XVIB、及びXVICに示し、かつ以下に述べるように、修飾したホスフィンオキシドを用いて調製した。まずスキームXVIAを参照すると、出発原料の二環式ラクトン1は、Hanessian et al., J. Org. Chem. 62, 465 (1997)によって既に記載されているように市販の(-)-キナ酸から得た。

F-Witの合成A. (1R,3R,4S,5R)-1,4-ジヒドロキシ-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-6-オキサ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-7-オン(2)

無水DMF(14mL)中のラクトン1(1.80g, 10.34mmol)とイミダゾール(2.63g, 38.2mmol)の攪拌溶液に、塩化t-ブチルジメチルシリル(1.80g, 11.9mmol)を0で添加した。混合物を0で30分間、室温で1時間攪拌し、水中に注ぎ、酢酸エチルとエーテルで抽出した。有機層を数回水洗し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバポレートして無色の結晶性残留物を得、ヘキサン/酢酸エチルから結晶化して2.12gの純粋な2を得た。母液をエバポレートし、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン/酢酸エチル(8:2)による溶出で追加量の結晶性モノエーテル2(0.14g, 全収率76%)と少量の結晶性異性体の(3-OH, 4-OTBDMS)エーテル(0.10g, 3%)を得た。2:融点 90-94 (ヘキサンから); [ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> -44° (c 1.00 CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.095 (6H, s, 2 x SiCH<sub>3</sub>), 0.901 (9H, s, Si-t-Bu), 約2.0 (2H, br m, 2 - 及び 2 -H), 2.29 (1H, ddd, J = 11.6, 6.0, 2.6 Hz, 8 -H), 2.63 (1H, d, J = 11.6 Hz, 8 -H), 3.89 (1H, ddd, J = 10.4, 7.0, 4.5 Hz, 3 -H), 3.98 (1H, t, J = 4.6 Hz, 4 -H), 4.88 (1H, dd, J = 6.0, 4.8 Hz, 5 -H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) -5.0 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.7 (Si-CH<sub>3</sub>), 17.9 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.6 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 36.4 (C<sub>8</sub>), 40.2 (C<sub>2</sub>), 65.8 (C<sub>4</sub>), 67.0 (C<sub>3</sub>), 71.9 (C<sub>1</sub>), 76.3 (C<sub>5</sub>), 177.9 (C=O), MS (EI) m/z (相対強度) 288(M<sup>+</sup>, 1), 231 (41), 213 (21), 185 (85), 75 (100); HRMS (ESI), C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>SiNa (M<sup>+</sup> + Na)について計算した正確な質量 311.1291, 測定値 311.1287; C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>Siについて計算した分析値: C, 54.14, H, 8.39. 実測値: C, 53.94, H, 8.36。

B. (1R,3R,5R)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-ヒドロキシ-6-オキサ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-4,7-ジオン(3)

無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)中のDess-Martinペルヨージナン(periodinane)試薬(6.60g, 15.5mmol)の攪拌懸濁液に化合物2(3.86g, 13.4mmol)を添加した。混合物を室温で18時間攪拌し、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を数回水洗し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバポレートして油性残留物を得、冷却すると緩徐に結晶化した(3.67g, 95%)。得られたケトン3の純度が高いことをTLCが示したので、さらに精製しないで次工程で使用できた。ヘキサンからの再結晶によって分析用試料を得た。3:融点 92-95; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.040 及び 0.133 (3H 及び 3H, 各 s, 2 x SiCH<sub>3</sub>), 0.895 (9H, s, Si-t-Bu), 2.15 (1H, dd, J = 12.4, 10.4 Hz, 2 -H), 2.42 (1H, d, J = 12.5 Hz, 8 -H), 2.54 (1H, ddd, J = 12.4, 9.0, 3.9 Hz, 2 -H), 2.86 (1H, ddd, J = 12.5, 6.7, 3.9 Hz, 8 -H), 4.54 (1H, dd, J = 10.4, 9.0 Hz, 3 -H), 4.73 (1H, d, J = 6.7 Hz, 5 -H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) -5.6 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.8 (Si-CH<sub>3</sub>), 18.2 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.6 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 42.3 (C<sub>8</sub>), 43.0 (C<sub>2</sub>), 70.3 (C<sub>3</sub>), 71.8 (C<sub>1</sub>), 78.7 (C<sub>5</sub>), 177.1 (C=O), 202.4 (C<sub>4</sub>); MS (EI) m/z (相対強度) M<sup>+</sup>なし, 271 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>, 4), 229 (92), 201 (28), 157 (100); HRMS (ESI) C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sup>+</sup> - t-Bu)について計算した正確な質量 229.0532, 測定値 229.0539; C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>Si x H<sub>2</sub>Oについて計算した分析値: C, 51.29, H, 7.95. 実測値: C, 51.09, H, 7.90。

C. (1R,3R,5R)-1-アセトキシ-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-6-オキサ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-4,7-ジオン(4)

無水ピリジン(12mL)と無水酢酸(5.5mL)中のヒドロキシケトン3(1.64g, 5.8mmol)の溶液を3時間室温で攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>、飽和CuSO<sub>4</sub>及び水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバポレートして油性残留物を得、ヘキサン/酢酸エチル(8:2)に溶かし、シリカゲルの短経路でろ過した。溶媒を蒸発さ

せて純粋な結晶性アセテート4(1.51g, 81%)を得た。ヘキサン/酢酸エチルからの再結晶によって分析用試料を得た。4:融点 134-7;  $[\quad]^{24}\text{D}$  -78° (c 1.00  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.046 及び 0.141 (3H 及び 3H, 各 s, 2 x  $\text{SiCH}_3$ ), 0.901 (9H, s,  $\text{Si-t-Bu}$ ), 2.17 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.28 (1H, dd,  $J = 12.2, 10.4$  Hz, 2 -H), 2.32 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz, 8 -H), 2.65 (1H, ddd,  $J = 12.2, 8.8, 3.9$  Hz, 2 -H), 3.56 (1H, ddd,  $J = 12.1, 6.9, 3.9$  Hz, 8 -H), 4.58 (1H, dd,  $J = 10.4, 8.8$  Hz, 3 -H), 4.80 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz, 5 -H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz) -5.8 ( $\text{Si-CH}_3$ ), -4.9 ( $\text{Si-CH}_3$ ), 18.2 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 20.9 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 25.6 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 38.3 ( $\text{C}_8$ ), 40.3 ( $\text{C}_2$ ), 70.4 ( $\text{C}_3$ ), 75.3 ( $\text{C}_1$ ), 78.4 ( $\text{C}_5$ ), 169.1 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 171.5 ( $\text{C=O}$ ), 201.8 ( $\text{C}_4$ ); MS (EI) m/z (相対強度) 328 ( $\text{M}^+$ , 6), 271 (100), 256 (38), 229 (54), 211 (53); HRMS (ESI)  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_6\text{Si}$  ( $\text{M}^+ - \text{t-Bu}$ )について計算した正確な質量 271.0638, 測定値 271.0646;  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Si}$ について計算した分析値: C, 54.86, H, 7.37。実測値: C, 54.88, H, 7.37。

#### D. 臭化[3-(メトキシメトキシ)プロピル]トリフェニルホスホニウム(A)

0 の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL) 中ボロメチルメチルエーテル (1.3mL, 16mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.5mL, 27.7mmol) の溶液に 3-プロモ-1-プロパノール (1.0mL, 11mmol) を加え、混合物を 0 で 1 時間、次いで室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を 1N HCl (150mL) 中に注ぎ、有機相を分かて水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。混ぜ合わせた有機相を水と希  $\text{NaHCO}_3$  で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、エバボレートして黄色っぽい油を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン/酢酸エチル (95:5) による溶出で純粋な油性の 1-プロモ-3-(メトキシメトキシ)プロパン (1.12g, 55%) を得た:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.13 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 3.37 (3H, s,  $0\text{-CH}_3$ ), 3.53 (2H, br t,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{Br-CH}_2$ ), 3.67 (2H, br t,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 4.63 (2H, s,  $0\text{-CH}_2\text{-O}$ )。

無水トルエン (1.5mL) 中の 1-プロモ-3-(メトキシメトキシ)プロパン (0.46g, 2.5mmol) の溶液に、アルゴン下で攪拌しながらトリフェニルホスフィン (0.71g, 2.7mmol) を加えた。混合物を 100 で 20 時間加熱し、室温に戻した。液体をデカントし、固体残留物をスパークルでこすり、ろ過し、数回エーテルで洗浄した。真空デシケーター内で一晩乾燥させた後、無色結晶のホスホニウム塩 A (0.98g, 88%) をさらに精製せずにウィッティッヒ (Wittig) 反応で使用できた。A:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.96 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 3.31 (3H, s,  $0\text{-CH}_3$ ), 3.85 (2H, br t,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 4.00 (2H, m,  $\text{P-CH}_2$ ), 4.60 (2H, s,  $0\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 7.70, 7.79 及び 7.86 (6H, 3H 及び 6H, 各 m, Ar-H);  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{PBr}$  について計算した分析値: C, 62.03, H, 5.88, Br, 17.94。実測値: C, 61.87, H, 5.77, Br, 17.89。

#### E. [(E)-及び(Z)-(1R,3R,5R)-1-アセトキシ-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-6-オキサ-4-[3'-(メトキシメトキシ)プロピリデン]ビシクロ[3.2.1]オクタン-7-オン(5a 及び 5b)

0 の無水 THF (5mL) 中の臭化ホスホニウム A (420mg, 0.94mmol) に、アルゴン下で攪拌しながら  $n\text{-BuLi}$  (ヘキサン中 1.6M, 1.12mL, 1.8mmol) を一滴ずつ加えた。5 分後、さらに A (420 mg, 0.94mmol) を加え、溶液を 0 で 10 分間、次いで室温で 20 分間攪拌した。橙-赤色の混合物を -78 に冷却し、2 等分ずつ (30 分間隔) 無水 THF (8mL) 中のケトラクトン 4 (300mg, 0.91 mmol) の溶液にサイフォンで移した。反応混合物を -78 で攪拌し、1% HCl を含有する食塩水を添加して反応を止めた (最初の分量のウィッティッヒ試薬の添加後 3 時間)。酢酸エチル (9mL)、ベンゼン (6mL)、エーテル (3mL)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  (3mL)、及び水 (3mL) を加え、混合物を室温で 18 時間激しく攪拌した。有機相を分け、食塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、エバボレートした。油性残留物 (主に異性体 5a 及び 5b を約 5:1 の割合で含む) をシリカ上フラッシュクロマトグラフィーで分離した。ヘキサン/酢酸エチル (85:15) による溶出の結果、生成物の一部分離となつた: 29mg の 5b、5a と 5b の混合物 (85mg) 及び純粋 5a (176mg; 全収率 77%)。混合フラクションの再クロマトグラフィーは生成物のほとんど完全な分離をもたらした。

5a:  $[\quad]^{24}\text{D}$  -63° (c 0.60  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.074 (6H, s, 2 x  $\text{SiCH}_3$ ), 0.914 (9H, s,  $\text{Si-t-Bu}$ ), 2.13 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.00 (1H, br t,  $J = 11.2$ , H

z, 2 -H), 2.10 (1H, d, J = 10.8 Hz, 8 -H), 2.34 (1H, ddd, J = 11.7, 7.0, 2.9 Hz, 2 -H), 2.38 及び 2.43 (1H 及び 1H, 各 m, =C-CH<sub>2</sub>), 3.31 (1H, ddd, J = 10.8, 6.5, 2.9 Hz, 8 -H), 3.35 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 3.54 及び 3.60 (1H 及び 1H, 各 m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.41 (1H, t, J = 8.2 Hz, 3 -H), 4.60 (2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O), 5.52 (1H, d, J = 6.5 Hz, 5 -H), 5.71 (1H, br t, J = 7.1 Hz, =CH); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) -5.1 (Si-C H<sub>3</sub>), -4.9 (Si-CH<sub>3</sub>), 18.1 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 21.1 (CH<sub>3</sub>-C=O), 25.7 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.5 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 40.5 (C<sub>8</sub>), 41.5 (C<sub>2</sub>), 55.2 (O-CH<sub>3</sub>), 66.7 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 66.8 (C<sub>3</sub>), 77.1 (C<sub>1</sub>), 73.9 (C<sub>5</sub>), 96.3 (O-CH<sub>2</sub>-O), 121.9 (=C-CH<sub>2</sub>), 136.8 (C<sub>4</sub>), 169.1 (CH<sub>3</sub>-C=O), 172.9 (C=O); MS (EI) m/z (相対強度), M<sup>+</sup>なし, 383 (M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>, 3), 357 (10), 325 (44), 297 (12), 267 (15), 265 (40), 237 (89), 75 (100); HRMS (ESI) C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>SiNa (M<sup>+</sup> + Na)について計算した正確な質量 437.1972, 測定値 437.1975。 10

5b: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.108 及び 0.125 (3H 及び 3H, 各 s, 2 x SiCH<sub>3</sub>), 0.912 (9H, s, Si-t-Bu), 2.13 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.15 (1H, dd, J = 12.6, 8.3 Hz, 2 -H), 2.31 (1H, d, J = 10.8 Hz, 8 -H), 2.33 (1H, 2 -H overlapped with 8 -H), 2.67 及び 2.73 (1H 及び 1H, 各 m, =C-CH<sub>2</sub>), 3.25 (1H, ddd, J = 10.8, 6.3, 2.8 Hz, 8 -H), 3.36 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 3.55 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.61 (2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O), 4.71 (1H, br t, J ~ 7 Hz, 3 -H), 4.94 (1H, d, J = 6.3 Hz, 5 -H), 5.64 (1H, dt, J = 1.7, 7.1 Hz, =CH); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) -4.6 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.5 (Si-CH<sub>3</sub>), 17.9 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 21.1 (CH<sub>3</sub>-C=O), 25.7 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 38.9 (C<sub>8</sub>), 41.2 (C<sub>2</sub>), 55.3 (O-CH<sub>3</sub>), 67.1 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 67.2 (C<sub>3</sub>), 77.1 (C<sub>1</sub>), 81.8 (C<sub>5</sub>), 96.4 (O-CH<sub>2</sub>-O), 128.9 (=C-CH<sub>2</sub>), 134.8 (C<sub>4</sub>), 169.1 (CH<sub>3</sub>-C=O), 173.0 (C=O); MS (EI) m/z (相対強度), M<sup>+</sup>なし, 383 (M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>, 2), 357 (2), 325 (22), 297 (17), 267 (35), 265 (14), 237 (96), 75 (100); HRMS (ESI) C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>SiNa (M<sup>+</sup> + Na)について計算した正確な質量 437.1972, 測定値 437.1974。 20

F. [(E)-(1' R, 3' R, 5' R)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1', 5-ジヒドロキシ-4'-(3' '-(メトキシメトキシ)プロピリデン]シクロヘキシル]メタノール(7)

(a) 0 の無水エタノール(5mL)中化合物5a(165mg, 0.40mmol)の搅拌溶液にNaBH<sub>4</sub> (151mg, 4.0mmol)を加え、混合物を0 で1時間、次に6 で10時間、次いで室温で2時間搅拌した。飽和NH<sub>4</sub>Clを加え、混合物を食塩水中に注ぎ、数回エーテルと塩化メチレンで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、混ぜ合わせ、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバポレートした。油性残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン/酢酸エチル(2:8)による溶出で純粋なトリオール7を無色油として得た(115mg, 79%)。7 : [ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> -59° (c 1.40 CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.087 及び 0.110 (3H 及び 3H, 各 s, 2 x SiCH<sub>3</sub>), 0.895 (9H, s, Si-t-Bu), 1.66 (1H, dd, J = 13.0, 9.1 Hz, 6 -H), 1.69 (1H, dd, J = 13.8, 3.1 Hz, 2 -H), 1.84 (1H, s, OH), 1.96 (1H, ddd, J = 13.8, 5.0, 1.7 Hz, 2 -H), 2.04 (1H, ddd, J = 13.0, 4.6, 1.7 Hz, 6 -H), 2.54 (1H, s, OH), 2.63 (2H, m, =C-CH<sub>2</sub>), 3.34 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 3.39 及び 3.50 (1H 及び 1H, D<sub>2</sub>O後: 各 d, J = 1.0 Hz, CH<sub>2</sub>-OH), 3.50 (1H, s, OH), 3.58 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.19 (1H, s, OH), 4.47 (1H, m, w/2 = 10 Hz, 3 -H), 4.63 (2H, s, -O-CH<sub>2</sub>-O), 4.89 (1H, m; D<sub>2</sub>O後: dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 5 -H), 5.51 (1H, t, J = 8.3 Hz, =CH); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) -5.2 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.7 (Si-CH<sub>3</sub>), 18.0 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.7 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.2 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 41.3 (C<sub>2</sub>), 44.1 (C<sub>6</sub>), 55.4 (O-CH<sub>3</sub>), 66.4 (C<sub>5</sub>), 66.7 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 70.3 (CH<sub>2</sub>-OH), 73.7 (C<sub>1</sub>), 75.9 (C<sub>3</sub>), 96.4 (O-CH<sub>2</sub>-O), 122.0 (=C-CH<sub>2</sub>), 144.2 (C<sub>4</sub>); MS (EI) m/z (相対強度), M<sup>+</sup>なし, 358 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O, 2), 327 (3), 297 (3), 239 (17), 75 (100); HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>SiNa (M<sup>+</sup> + Na)について計算した正確な質量 399.2179, 測定値 399.2198。 40

(b) 無水THF(17mL)中の化合物5a(186mg, 0.45mmol)の溶液にLiAlH<sub>4</sub> (128mg, 3.42mmol)を加え、混合物を0 で1時間、次いで室温で3時間搅拌した。混合物を慎重にNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>飽和溶液中に注ぎ、酢酸エチルとエーテルで数回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバポレートした。油性残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン/酢酸エチル(2:8)による溶出で純粋なトリオール8を無色油(100mg, 59%)として 50

得た。

G. [(E)-(3R,5R)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5-ヒドロキシ-4-[3'-(メトキシメトキシ)プロピリデン]シクロヘキサン(9)

過ヨウ素酸ナトリウム-飽和水(1.2mL)を0 のメタノール(5mL)中のトリオール7(79mg, 0.21mmol)の溶液に添加した。溶液を0 で1時間攪拌し、食塩水中に注ぎ、酢酸エチルとエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバボレートした。油性残留物をヘキサン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶かし、Sep-Pakカートリッジに適用した。純粋なヒドロキシケトン9(64mg, 88%)がヘキサン/酢酸エチル(7:3)で油として溶出され、冷蔵庫内で緩徐に結晶化した。9 : [ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> +41° (c 1.45 CHCl<sub>3</sub>) ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.0 10 48 及び 0.076 (3H 及び 3H, 各 s, 2 x SiCH<sub>3</sub>), 0.863 (9H, s, Si-t-Bu), 2.34 (1H, m, 1 つの=C-CH<sub>2</sub>), 2.50 (1H, dd, J = 16.0, 6.0 Hz, 2 -H), 2.62 (1H, m, dd, J = 16.1, 3.2 Hz, 1 つの6-H), 2.65 (1H, m, =C-CH<sub>2</sub>), 2.70 (1H, dd, J = 16.0, 3.4 Hz, 2 -H), 2.75 (1H, dd, J = 16.1, 3.4 Hz, 1 つの6-H), 3.33 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 3.53 及び 3.74 (1H 及び 1H, 各 m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.62 (3H, br m, 3 -H 及び O-CH<sub>2</sub>-O), 4.95 (1H, t, J ~ 3.3 Hz, 5 -H), 5.73 (1H, dd, J = 10.2, 6.3 Hz, =CH); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) -4.9 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.7 (Si-CH<sub>3</sub>), 18.0 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.6 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.0 (CH<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-C=), 45.3 (C<sub>2</sub>), 48.3 (C<sub>6</sub>), 55.4 (O-CH<sub>3</sub>), 63.1 (C<sub>5</sub>), 65.7 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 70.3 (C<sub>3</sub>), 96.3 (O-CH<sub>2</sub>-O), 126.7 (=C-CH<sub>2</sub>), 142.5 (C<sub>4</sub>), 208.7 (C<sub>1</sub>); MS m/z (相対強度), M<sup>+</sup>なし, 313 (M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>, 3), 287 (15), 269 (7), 255 (21), 237 (11), 227 (68), 225 (91), 213 (17), 195 (57), 75 (100); HRMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sup>+</sup> - t-Bu)について計算した正確な質量 287.1315, 測定値 287.1312。 20

H. [(3R,5R)-3,5-ビス[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[3'-(メトキシ-メトキシ)プロピリデン]シクロヘキサン(11)

-50 の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.4mL)中のヒドロキシケトン9(40mg, 117 μmol)の溶液に2,6-ルチジン(32 μL, 274 μmol)とt-ブチルジメチルシリルトリフラート(56 μL, 240 μmol)を添加した。混合物を-50 で5分間攪拌してから-15 に温め、この温度でさらに30分攪拌した。ベンゼンと水を加え、混合物を水中に注ぎ、ベンゼンで抽出した。抽出液を飽和CuSO<sub>4</sub>と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、かつエバボレートした。油性残留物を再びヘキサンに溶かし、シリカ上フラッシュクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン/酢酸エチル(95:5)による溶出によって、無色油(30mg, 57%;回収された基材に基づいて66%)として保護されたケトン11及び未反応の9(6mg)を得た。11 : [ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> -26° (c 0.30 CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.019 及び 0.065 (3H 及び 9H, 各 s, 4 x SiCH<sub>3</sub>), 0.838 及び 0.912 (9H 及び 9H, 各 s, 2 x Si-t-Bu), 2.32 (1H, dd, J = 14.1, 10.4 Hz, 2 -H), 2.45 (3H, br m, =C-CH<sub>2</sub> 及び 6 -H), 2.53 (1H, ddd, J = 14.4, 3.2, 2.1 Hz, 6 -H), 2.75 (1H, ddd, J = 14.1, 5.6, 2.1 Hz, 2 -H), 3.36 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 3.58 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.62 (2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O), 4.75 (1H, ddd, J = 10.4, 5.6, 1.4 Hz, 3 -H), 5.0 30 1 (1H, t, J ~ 3.2 Hz, 5 -H), 5.70 (1H, dt, J = 1.7, 7.8 Hz, =CH); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) -5.08 (Si-CH<sub>3</sub>), -5.06 (Si-CH<sub>3</sub>), -5.05 (Si-CH<sub>3</sub>), -5.00 (Si-CH<sub>3</sub>), 17.9 [C (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.5 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 50.2 (C<sub>6</sub>), 52.4 (C<sub>2</sub>), 55.2 (O-CH<sub>3</sub>), 65.8 (C<sub>3</sub>), 67.1 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 67.8 (C<sub>5</sub>), 96.4 (O-CH<sub>2</sub>-O), 118.5 (=C-CH<sub>2</sub>), 141.5 (C<sub>4</sub>), 207.5 (C<sub>1</sub>); MS (EI) m/z (相対強度) 443 (M<sup>+</sup> + H, 2), 427 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>, 5), 401 (55), 371 (15), 339 (20), 75 (100); C<sub>12</sub>H<sub>43</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>)について計算した正確な質量 427.2700, 測定値 427.2701。 40

I. [(E)-及び(Z)-(3'R,5'R)-3',5'-ビス[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[3'-(メトキシ-メトキシ)プロピリデン]シクロヘキシリデン]酢酸メチルエステル(13a 及び13b)

無水THF(0.15mL)中のジイソプロピルアミン(25 μL, 0.18mmol)の溶液に、アルゴン下-78 で攪拌しながらn-BuLi(ヘキサン中2.5M, 72 μL, 0.18mmol)を添加してからメチル(トリメチルシリル)アセテート(30 μL, 0.18mmol)を加えた。15分後、無水THF(0.2mL)中ケトン11(38.4mg, 84 μmol)を加えた。溶液を-78 でさらに2時間攪拌し、湿潤エーテルで反応混合 50

物をクエンチし、食塩水中に注ぎ、エーテルとベンゼンで抽出した。混ぜ合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させ( $MgSO_4$ )、エバポレートした。油性残留物を再びヘキサンに溶かし、Sep-Pakカートリッジに適用した。純粋なアリルエステル13a及び13b(37.2mg, 86%; 異性体比13a:13b:約7:1)がヘキサン/酢酸エチル(97:3)で溶出された。生成物の分離はヘキサン/酢酸エチル(95:5)溶媒系を用いてHPLC(10mm × 25cm Zorbax-Siカラム, 4mL/分)で行った。純粋化合物13a及び13bがそれぞれ $R_f$  41mL及び44mLで無色油として溶出された。

13a :  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) -0.006, 0.056, 0.078, 0.107 (各 3H, 各 s, 4 x  $SiCH_3$ ), 0.832 及び 0.923 (9H 及び 9H, 各 s, 2 x  $Si-t-Bu$ ), 1.87 (1H, t,  $J$  = 11.8 Hz, 2 -H), 2.28 (1H, br d,  $J$  = 13.2 Hz, 6 -H), 2.34 (1H, br d,  $J$  = 13.2 Hz, 6 -H), 2.42 (2H, q,  $J$  ~ 7 Hz, =C-CH<sub>2</sub>), 3.36 (3H, s, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 3.55 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.70 (3H, s, CO-O-CH<sub>3</sub>), 4.14 (1H, dd,  $J$  = 12.8, 3.8 Hz, 2 -H), 4.45 (1H, br m, 3 -H), 4.62 (2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O), 4.88 (1H, narr m, 5 -H), 5.55 (1H, br t,  $J$  = 7.5 Hz, =CH-CH<sub>2</sub>), 5.65 (1H, br s, =CH-CO); MS (EI)  $m/z$  (相対強度)  $M^+$ なし, 499 ( $M^+ - CH_3$ , 2), 482 (11), 469 (31), 457 (65), 425 (63), 351 (70), 293 (76), 89 (100); HRMS (ESI)  $C_{26}H_{50}O_6Si_2Na$ について計算した正確な質量 537.3044, 測定値 537.3018。

13b :  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) -0.008, 0.048, 0.057 及び 0.063 (各 3H, 各 s, 4 x  $SiCH_3$ ), 0.804 及び 0.915 (9H 及び 9H, 各 s, 2 x  $Si-t-Bu$ ), 1.95 (1H, br d,  $J$  = 13.8 Hz, 2 -H), 2.17 (1H, t,  $J$  ~ 11.6 Hz, 6 -H), 2.42 (2H, m, =C-CH<sub>2</sub>), 2.55 (1H, ddd,  $J$  ~ 12.4, ~ 5.0, ~ 1.2 Hz, 6 -H), 3.36 (3H, s, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 3.55 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.67 (3H, s, CO-O-CH<sub>3</sub>), 3.96 (1H, br d,  $J$  = 13.8 Hz, 2 -H), 4.51 (1H, br m, 5 -H), 4.62 (2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O), 4.89 (1H, narr m, 3 -H), 5.50 (1H, br t,  $J$  = 7.5 Hz, =CH-CH<sub>2</sub>), 5.80 (1H, br s, =CH-CO); MS  $m/z$  (相対強度)  $M^+$ なし, 499 ( $M^+ - CH_3$ , 4), 482 (14), 469 (34), 457 (82), 425 (69), 351 (58), 293 (59), 89 (100); HRMS (ESI)  $C_{26}H_{50}O_6Si_2Na$ について計算した正確な質量 537.3044, 測定値 537.3053。

J . 2-[(E)-及び(Z)-(3' R,5' R)-3',5' -ビス[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4'-[3' ' -(メトキシメトキシ)プロピリデン]-シクロヘキシリデン]エタノール(15a及び15b)

ジイソブチルアルミニウムヒドリド(トルエン中1.0M, 0.35mL, 0.35mmol)を、アルゴン下-78 のトルエン/塩化メチレン(2:1, 1.5mL)中のアリルエステル13a及び13b(37.2mg, 74  $\mu$  mol)の攪拌溶液にゆっくり添加した。-78 で1時間攪拌を続けてから酒石酸カリウムナトリウム(2N, 2mL)、HCl水溶液(2N, 2mL)及び $H_2O$ (24mL)を添加して混合物をクエンチし、エーテルとベンゼンで希釈した。有機層を希 $NaHCO_3$ と食塩水で洗浄し、乾燥させ( $MgSO_4$ )、エバポレートした。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン/酢酸エチル(95:5)による溶出の結果生成物の部分的分離となつた: 16mgの15a、15aと15bの混合物(15mg)及び純粋15b(3mg; 全収率97%)。混合フラクションの再クロマトグラフィーが生成物のほとんど完全な分離をもたらした。

15a(主成分) :  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) -0.007, 0.057, 及び 0.067 (3H, 6H 及び 3H, 各 s, 4 x  $SiCH_3$ ), 0.839 及び 0.916 (9H 及び 9H, 各 s, 2 x  $Si-t-Bu$ ), 1.81 (1H, t,  $J$  = 11.7 Hz, 2 -H), 2.17 (1H, d,  $J$  = 13.4 Hz, 6 -H), 2.26 (1H, br d,  $J$  = 13.4 Hz, 6 -H), 2.41 (2H, q,  $J$  = 7 Hz, =C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.86 (1H, dd,  $J$  = 12.5, 3.8 Hz, 2 -H), 3.36 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 3.54 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.38 (1H, dd,  $J$  = 10.6, 3.8 Hz, 3 -H), 4.17 (2H, t,  $J$  ~ 6 Hz;  $D_2O$ 後: d,  $J$  = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>-OH), 4.62 (2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O), 4.81 (1H, narr m, 5 -H), 5.48 (2H, m, 2 x =CH); MS (EI)  $m/z$  (相対強度) 486 ( $M^+ + 3$ ), 468 (30), 454 (17), 441 (32), 429 (24), 423 (34), 89 (100); HRMS (ESI)  $C_{25}H_{50}O_5Si_2Na$ について計算した正確な質量 509.3095, 測定値 509.3111。

15b(微量成分) :  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 0.011, 0.054, 0.069 (3H, 3H 及び 6H, 各 s, 4 x  $SiCH_3$ ), 0.850 及び 0.917 (9H 及び 9H, 各 s, 2 x  $Si-t-Bu$ ), 1.88 (1H, b

r d, J = 13.4 Hz, 2 -H), 2.03 (1H, t, J = 11.4 Hz, 6 -H), 2.42 (2H, m, =C-CH<sub>2</sub>), 2.51 (1H, ddd, J = 12.0, 4.8, 1.2 Hz, 6 -H), 2.75 (1H, br d, J = 13.4 Hz, 2 -H), 3.36 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 3.55 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.02 及び 4.15 (1H 及び 1H, 各 m; D<sub>2</sub>O後: 各 dd, J = 11.8, 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>-OH), 4.40 (1H, br m, 5 -H), 4.62 (2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O), 4.90 (1H, narr m, 3 -H), 5.53 (1H, br t, J = 7.4 Hz, =CH-CH<sub>2</sub>), 5.71 (1H, t, J = 7.2 Hz, =CH-CH<sub>2</sub>-OH); MS (EI) m/z (相対強度) 486 (M<sup>+</sup>, 5), 468 (27), 454 (11), 441 (22), 429 (30), 423 (29), 89 (100); HRMS (ESI) C<sub>25</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>Naについて計算した正確な質量 509.3095, 測定値 509.3108。

K. [2-[(E)-及び(Z)-(3'R,5'R)-3',5'-ビス[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4'-[3'-(メトキシメトキシ)プロピリデン]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(17a及び17b)

無水THF(0.8mL)中のアリルアルコール15a及び15b(約7:1,34mg,70μmol)にn-BuLi(ヘキサン中2.5M,28μL,70μmol)をアルゴン下0°で攪拌しながら添加した。新たに再結晶させた塩化トシリル(14.0mg,73μmol)を無水THF(190μL)に溶かし、アリルアルコール-BuLi溶液に加えた。混合物を0°で5分攪拌し、0°で取っておいた。空気をアルゴンで置き換えた別の乾燥フラスコ内で、n-BuLi(ヘキサン中2.5M,140μL,0.35mmol)を無水THF(420μL)中のPh<sub>2</sub>PH(62μL,0.34mmol)に0°で攪拌しながら添加した。赤色溶液をアルゴン圧下で橙色が持続するまでトシラートの溶液にサイフォンで移した(約1/4の溶液を添加した)。結果の混合物をさらに40分間0°で攪拌し、H<sub>2</sub>O(40μL)を添加してクエンチした。減圧下で溶媒を蒸発させ、残留物を再び塩化メチレン(1.0mL)に溶かし、10%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(0.5mL)と共に0°で1時間攪拌した。有機層を分け、冷却亜硫酸ナトリウム水溶液とH<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバボレートした。残留物をフラッシュクロマトグラフィーに供した。ヘキサン/酢酸エチル(85:15)による溶出で未反応アリルアルコール(3.9mg)を得た。引き続くベンゼン/酢酸エチル(7:3)の溶出の結果、生成物の部分的分離となった: 27.6mgの17a、17aと17bの混合物(2mg)及び純粋17b(2mg;全収率68%)。ヘキサン/2-プロパノール(9:1)溶媒系を用いるHPLC(10mm×25cm Zorbax-Siカラム, 4mL/分)精製後、両異性体の分析用試料を得た。純粋な油性化合物17a及び17bがそれぞれR<sub>v</sub>41mL及び44mLで溶出された。

17a: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -0.031, -0.013, 0.017, 及び 0.024 (各 3H, 各 s, 4 x SiCH<sub>3</sub>), 0.795 及び 0.899 (9H 及び 9H, 各 s, 2 x Si-t-Bu), 1.47 (1H, br t, J ~ 11 Hz, 2 -H), 2.06 (1H, br m, 6 -H), 2.23 (1H, d, J = 13.5 Hz, 6 -H), 2.37 (2H, q, J = 7.0, =C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.62 (1H, dd, J = 12.8, 4.5 Hz, 2 -H), 3.34 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 3.51 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.33 (1H, dd, J = 10.6, 4.5 Hz, 3 -H), 3.15 (2H, dd, J = 15.2, 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>-PO), 4.60 (2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O), 4.74 (1H, narr m, 5 -H), 5.28 (1H, m, =CH-CH<sub>2</sub>-PO), 5.44 (1H, t, J ~ 7 Hz, =CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 7.45, 7.52 及び 7.73 (4H, 2H 及び 4H, 各 m, Ar-H); MS (EI) m/z (相対強度) no M<sup>+</sup>, 613 (100), 538 (9), 481 (31), 449 (22); HRMS (ESI) C<sub>37</sub>H<sub>59</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>PNaについて計算した正確な質量 693.3536, 測定値 693.3506。

17b: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -0.035, 0.018, 0.022, 及び 0.030 (各 3H, 各 s, 4 x SiCH<sub>3</sub>), 0.822 及び 0.885 (9H 及び 9H, 各 s, 2 x Si-t-Bu), 1.47 (1H, br d, J = 12.9 Hz, 2 -H), 1.93 (1H, m, 6 -H), 2.36 (2H, q, J = 7.2 Hz, =C-CH<sub>2</sub>), 2.46 (2H, br m, 2 - 及び 6 -H), 3.03 及び 3.17 (1H 及び 1H, 各 m, CH<sub>2</sub>-PO), 3.35 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 3.50 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.36 (1H, dd, J = 10.6, 4.0 Hz, 5 -H), 4.60 (2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O), 4.75 (1H, narr m, 3 -H), 5.39 (1H, m, =CH-CH<sub>2</sub>-PO), 5.44 (1H, br t, J = 7.3 Hz, =CH-CH<sub>2</sub>), 7.4-7.75 (10H, br m, Ar-H); MS (EI) m/z (相対強度) M<sup>+</sup>なし, 613 (100), 538 (28), 481 (90), 449 (80); HRMS (ESI) C<sub>37</sub>H<sub>59</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>PNaについて計算した正確な質量 693.3536, 測定値 693.3538。

L. 1 -[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-[3'-(メトキシメトキシ)-プロピリデン]-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルビタミン D<sub>3</sub>tert-ブチルジメチルシリルエーテル(20)

-78 の無水THF(0.25mL)中のホスフィンオキシド17a(15.5mg,23μmol)の溶液に、フエ

ニルリチウム(シクロヘキサン/エーテル中1.8M, 13  $\mu$  L, 23  $\mu$  mol)をアルゴン下で攪拌しながらゆっくり添加した。溶液は深橙色に変わった。混合物を-78  $^{\circ}$ Cで20分攪拌し、公表されている手順[Sicinski et al., J. Med. Chem. 37, 3730 (1994)]に従って調製した保護されたヒドロキシケトン19a(19mg, 48  $\mu$  mol)の無水THF(0.25mL)中の予冷(-78  $^{\circ}$ C)溶液をゆっくり加えた。混合物をアルゴン下-78  $^{\circ}$ Cで3時間、6  $^{\circ}$ Cで16時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え、有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバポレートした。残留物をヘキサンに溶かし、シリカSep-Pakカートリッジに適用し、ヘキサン/酢酸エチル(98:2, 10mL)で洗浄して19-ノルビタミン誘導体20(9.5mg, 48%)を得た。Sep-Pakをヘキサン/酢酸エチル(96:4, 10mL)で洗浄して多少の未反応C,D-環ケトン19a(10mg)を回収し、酢酸エチル(10mL)でジフェニルホスフィンオキシド17a(1mg)を回収した。20: UV (ヘキサン中)  $\lambda_{\text{max}}$  244. 10  
0, 252.5, 262.5 nm; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.015, 0.056, 0.061, 及び 0.069 (各 3H, 各 s, 4 x SiCH<sub>3</sub>), 0.556 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.565 (6H, q, J = 7.9 Hz, 3 x SiCH<sub>2</sub>), 0.821 及び 0.921 (9H 及び 9H, 各 s, 2 x Si-t-Bu), 0.930 (3H, d, J ~ 7 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.947 (9H, t, J = 7.9 Hz, 3 x SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.191 (6H, s, 26- 及び 27-H<sub>3</sub>), 1.79 (1H, t, J = 12.2 Hz, 10 -H), 1.90 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.20 (1H, br d, J = 13.2 Hz, 4 -H), 2.29 (1H, br d, J = 13.2 Hz, 4 -H), 2.41 (2H, q, J ~ 7 Hz, =CH-CH<sub>2</sub>) 2.79 (1H, br d, J = 12.6 Hz, 9 -H), 3.04 (1H, dd, J = 12.4, 4.5 Hz, 10 -H), 3.36 (3H, s, 0-CH<sub>3</sub>), 3.54 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.35 (1H, m, w/2 = 21 Hz, 1 -H), 4.62 (2H, s, 0-CH<sub>2</sub>-O), 4.81 (1H, t, J ~ 2.7 Hz, 3 -H), 5.47 (1H, dt, J = 1.5, 7.6 Hz, HC=C-CH<sub>2</sub>), 5.87 及び 6.12 (1H 及び 1H, 各 d, J = 11.0 Hz, 7- 及び 6-H)。 20

M. 2-[(3'-メトキシメトキシ)プロピリデン]-19-ノル-1,25-ジヒドロキシ-ビタミンD<sub>3</sub>(F-Wit)(21)

無水THF(200  $\mu$  L)中の保護された19-ノルビタミンD<sub>3</sub>20(3.0 mg, 3.5  $\mu$  mol)の溶液に、臭化テトラブチルアンモニウム(THF中1.0M, 210  $\mu$  L, 210  $\mu$  mol)を添加した。混合物をアルゴン下室温で18時間攪拌し、食塩水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバポレートした。残留物をヘキサン/2-プロパノール(75:25)溶媒系を用いてHPLC(10mm × 25cm Zorbax-Silカラム, 4mL/分)で精製した。分析用の純粋な19-ノルビタミン21(1.27mg, 71%)がR<sub>v</sub> 26mLで収集された。この化合物は、メタノール/水(8:2)溶媒系を用いる逆相HPLC(6.2mm × 25cm Zorbax-ODSカラム, 2mL/分)でも単一ピークを与える; R<sub>v</sub> 35mLで収集された。21: UV(EtOH中)  $\lambda_{\text{max}}$  243.5, 252.0, 262.0 nm; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.549 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.940 (3H, d, J = 6.4 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 1.220 (6H, s, 26- 及び 27-H<sub>3</sub>), 2.38 (1H, m, 1つの=CH-CH<sub>2</sub>), 2.47 (2H, narr m, 4 - 及び 4 -H), 2.59 (1H, m, 1つの=CH-CH<sub>2</sub>), 2.82 (1H, br d, J = 12.8 Hz, 9 -H), 3.14 (1H, dd, J = 13.1, 4.9 Hz, 10 -H), 3.34 (3H, s, 0-CH<sub>3</sub>), 3.55 及び 3.63 (1H 及び 1H, 各 m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.44 (1H, m, w/2 = 20 Hz, 1 -H), 4.62 (2H, s, 0-CH<sub>2</sub>-O), 4.84 (1H, m, w/2 = 10 Hz, 3 -H), 5.68 (1H, t, J = 7.4 Hz, HC=C-CH<sub>2</sub>), 5.88 及び 6.31 (1H 及び 1H, 各 d, J = 11.2 Hz, 7- 及び 6-H); HRMS (ESI) C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>Naについて計算した正確な質量 527.3712, 測定値 527.3702。 30

【0113】 40

1AGR及び1AGSの合成

まずスキームXVIAを参照して、F-Witの合成工程(A ~ C)に示したように市販の(-)-キナ酸からケトラクトン4を得た。

A. 臭化[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]トリフェニルホスホニウム(B)

無水ベンゼン(1.6mL)中の1-ブロモ-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロパン(2.18g, 8.56mmol)の溶液にトリフェニルホスフィン(2.64g, 10.2mmol)をアルゴン下で攪拌しながら添加した。混合物を85  $^{\circ}$ Cで18時間加熱し、室温に冷ました。液体をデカントし、固体残留物をスパーテルでこすり、ろ過し、エーテルで数回洗浄した。ホスホニウム塩Bの無色結晶(3.7g)をシリカカラムクロマトグラフィーで精製した。純粋な塩B(3.04g, 69% 50

)がクロロホルム/メタノール(96:4)で溶出された。B :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.039 (6H, s,  $2 \times \text{SiCH}_3$ ), 0.857 (9H, s, Si-t-Bu), 1.93 (2H, m,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 3.86 - 3.94 (4H, br m,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$  及び  $\text{P}-\text{CH}_2$ ), 7.70, 7.79 及び 7.85 (6H, 3H 及び 6H, 各 m, Ar-H)。

B . [(E)-及び(Z)-(1R,3R,5R)-1-アセトキシ-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-6-オキサ-4-[3'-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピリデン]-ビシクロ[3.2.1]オクタン-7-オン(6a及び6b)

-20 の無水THF(42mL)中の臭化ホスホニウムB (1.55g, 3.04mmol)に一滴ずつn-BuLi(シクロヘキサン中2.0M, 1.50mL, 3.00mmol)をアルゴン下で攪拌しながら添加し、溶液を-20で15分攪拌した。橙-赤色の混合物を-45に冷却し、15分間、無水THF(24mL)中のケトアセテート4 (700mg, 2.13mmol)の溶液にサイフオンで移した。反応混合物を-40で2時間攪拌し、1%HClを含有する食塩水を添加して止めた。酢酸エチル(30mL)、ベンゼン(20mL)、エーテル(10mL)、飽和 $\text{NaHCO}_3$ (10mL)、及び水(10mL)を加え、混合物を室温で18時間激しく攪拌した。有機相を分け、食塩水で洗浄し、乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、エバポレートした。残留物(主に約3:2の割合の異性体6a及び6bから成る)をシリカ上フラッシュクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン/酢酸エチル(9:1)による溶出で生成物6aと6bの混合物を得た(905mg, 87%)。ヘキサン/酢酸エチル(9:1)溶媒系を用いてHPLC(10mm × 25cm Zorbax-Siカラム, 4mL/分)分離により両異性体の分析用試料を得た。純粋な油性化合物6a及び6bは、それぞれ $R_f$  28mL及び29mLで溶出した。

6a :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.049 及び 0.073 (6H 及び 6H, 各 s,  $4 \times \text{SiCH}_3$ ), 0.889 及び 0.914 (9H 及び 9H, 各 s,  $2 \times \text{Si-t-Bu}$ ), 2.01 (1H, br t,  $J = 11.0$  Hz, 2-H), 2.07 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz, 8-H), 2.13 (3H, s, OAc), 2.26-2.36 (3H, m, =C-CH<sub>2</sub>と重なっている2-H), 3.29 (1H, ddd,  $J = 10.5, 6.4, 2.8$  Hz, 8-H), 3.65 (2H, m,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 4.40 (1H, ~t,  $J = 8.5$  Hz, 3-H), 5.50 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, 5-H), 5.71 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz, =CH), MS (EI)  $m/z$  (相対強度)  $\text{M}^+$ なし, 469 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 1), 427 (64), 367 (13), 337 (26), 73 (100); HRMS (ESI)  $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ )について計算した正確な質量 507.2574, 測定値 507.2575。

6b :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.042 (6H, s,  $2 \times \text{SiCH}_3$ ), 0.098 及び 0.117 (3H 及び 3H, 各 s,  $2 \times \text{SiCH}_3$ ), 0.885 及び 0.907 (9H 及び 9H, 各 s,  $2 \times \text{Si-t-Bu}$ ), 2.13 (3H, s, OAc), 2.14 (1H, m, 2-H), 2.31 (1H, 8-Hと重なっている2-H), 2.32 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz, 8-H), 2.51 及び 2.64 (1H 及び 1H, 各 m, =C-CH<sub>2</sub>), 3.24 (1H, m, 8-H), 3.62 (2H, m,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 4.69 (1H, ~t,  $J = 7.2$  Hz, 3-H), 4.93 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz, 5-H), 5.63 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz, =CH), MS (EI)  $m/z$  (相対強度) no  $\text{M}^+$ , 469 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 1), 427 (32), 367 (13), 337 (40), 73 (100); HRMS (ESI)  $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ )について計算した正確な質量 507.2574, 測定値 507.2560。

C . [(E)-及び(Z)-(1'R,3'R,5'R)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1',5'-ジヒドロキシ-4'-[3'']-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピリデン]-シクロヘキシリル]メタノール(8a及び8b)

0 の無水エタノール(4mL)中化合物6a及び6b(150mg, 0.309mmol)の攪拌溶液に $\text{NaBH}_4$ (116mg, 3.09mmol)を添加し、混合物を室温で21時間攪拌した。混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液に注ぎ、酢酸エチルで数回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、エバポレートした。油性残留物をシリカクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン/酢酸エチル(4:6)による溶出でトリオール8a及び8b(136mg, 98%)の半結晶性混合物を得た。

8a(主成分) : [ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> -53° (c 1.00  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.077, 0.082, 0.084 及び 0.110 (4 x 3H, 各 s,  $4 \times \text{SiCH}_3$ ), 0.887 及び 0.902 (9H 及び 9H, 2 x s,  $2 \times \text{Si-t-Bu}$ ), 1.58 (1H, dd,  $J = 12.8, 10.2$  Hz, 6'-H), 1.62 (1H, dd,  $J = 14.0, 2.8$  Hz, 2'-H), 2.03 (1H, ddd,  $J = 14.0, 3.9, 1.9$  Hz, 2'-H), 2.11 (1H, ddd,  $J = 12.8, 4.5, 1.9$  Hz, 6'-H), 2.46 及び 2.66 (1H 及び 1H, 各 m, =C-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>), 3.35 及び 3.47 (1H 及び 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ 後: 2 x d,  $J = 10.8$  Hz, 1-H<sub>2</sub>), 3.68 (2H, m,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 4.46 (1H, ~t,  $J = 3.3$  Hz, 3'-H), 4.88 (1H,  $\text{D}_2\text{O}$ 後: dd,  $J = 10.2$ , 50

4.5 Hz, 5' -H), 5.45 (1H, t, J = 8.6 Hz, =CH);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz) -5.6 (Si-CH<sub>3</sub>), -5.38 (Si-CH<sub>3</sub>), -5.36 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.5 (Si-CH<sub>3</sub>), 17.9 [ $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ], 18.4 [ $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ], 25.7 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 26.0 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 29.2 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 40.4 (C<sub>2</sub>·), 44.1 (C<sub>6</sub>·), 62.2 (0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 66.2 (C<sub>5</sub>·), 70.3 (C<sub>1</sub>), 73.8 (C<sub>1</sub>·), 74.1 (C<sub>3</sub>·), 121.9 (=C-CH<sub>2</sub>), 145.0 (C<sub>4</sub>·), HRMS (ESI) C<sub>22</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup> + Na)について計算した正確な質量 469.2824, 測定値 469.2781。

D. [(E)-及び(Z)-*(3R,5R)*-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5-ヒドロキシ-4-[3' -[((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピリデン]シクロヘキサノン(10a及び10b)]

過ヨウ素酸ナトリウム-飽和水(1.6mL)を0°でメタノール(8mL)中のトリオール8a及び8b(104mg, 0.233mmol)の溶液に添加した。溶液を0°で1時間攪拌し、食塩水中に注ぎ、酢酸エチルとエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバポレートした。油性残留物をヘキサン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶かし、Sep-Pakカートリッジに適用した。ヒドロキシケトン10a及び10b(85mg, 88%)がヘキサン/酢酸エチル(8:2)で油として溶出し、冷蔵庫内で緩徐に結晶化した。

10a(主成分): [ ]<sup>24D</sup> +55° (c 1.17 CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.042, 0.065 及び 0.074 (3H, 6H 及び 3H, 各 s, 4 x SiCH<sub>3</sub>), 0.849 及び 0.880 (9H 及び 9H, 各 s, 2 x Si-t-Bu), 2.28 (1H, m, 1つの=C-CH<sub>2</sub>), 2.50 (1H, dd, J = 16.2, 5.4 Hz, 2' -H), 2.55-2.70 (3H, m, 6-Hと=C-CH<sub>2</sub>の1つと重なっている2' -H), 2.77 (1H, dd, J = 16.2, 2.5 Hz, 1つの6-H), 3.62 (1H, dt, J = 2.6, 10.2 Hz, 1つのCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.85 (1H, m, 1つのCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.60 (1H, m, 3' -H), 4.90 (1H, narr m, 5' -H), 5.66 (1H, dd, J = 10.5, 6.0 Hz, =CH);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz) -5.6 (Si-CH<sub>3</sub>), -5.4 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.9 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.6 (Si-CH<sub>3</sub>), 18.0 [ $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ], 18.5 [ $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ], 25.7 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 26.0 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 30.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 45.1 (C<sub>2</sub>), 47.9(C<sub>6</sub>), 63.0 (C<sub>5</sub>), 61.8 (0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 70.8 (C<sub>3</sub>), 127.5 (=C-CH<sub>2</sub>), 142.9 (C<sub>4</sub>), 208.9 (C<sub>1</sub>); MS m/z (相対強度) M<sup>+</sup>なし, 399 (M<sup>+</sup> - Me, 2), 357 (69), 339 (12), 327 (41), 299 (9), 265 (10), 225 (81), 73 (100); HRMS (ESI) C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup> + Na)について計算した正確な質量 437.2519, 測定値 437.2537。

E. [(3R,5R)-3,5-ビス[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[3' -[((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピリデン]シクロヘキサノン(12)]

-50°の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.2mL)中のヒドロキシケトン10a及び10b(22mg, 53μmol)の溶液に2,6-ルチジン(14.5μL, 124μmol)とt-ブチルジメチルシリルトリフラーート(25μL, 106μmol)を添加した。混合物を50°で50分攪拌した。冷たくかつ湿ったCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を加え、混合物を水中に注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。抽出液を飽和CuSO<sub>4</sub>と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバポレートした。油性残留物を再びヘキサンに溶かし、シリカ上フラッシュクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン/酢酸エチル(95:5)による溶出で無色油として純粋な保護されたケトン12(18mg, 64%;回収された基材に基づいて74%)と、未反応10a及び10bの混合物(3mg)を得た。

12: [ ]<sup>24D</sup> -17° (c 1.35 CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.008 (3H, s, SiCH<sub>3</sub>), 0.061 (15H, s, 5 x SiCH<sub>3</sub>), 0.833, 0.900 及び 0.910 (3 x 9H, 各 s, 3 x Si-t-Bu), 2.32 (1H, dd, J = 14.2, 10.4 Hz, 2' -H), 2.32-2.43 (2H, br m, =C-CH<sub>2</sub>), 2.43 (1H, dd, J = 14.4, 2.8 Hz, 6' -H), 2.52 (1H, ddd, J = 14.4, 3.4, 2.2 Hz, 6' -H), 2.75 (1H, ddd, J = 14.2, 5.6, 2.2 Hz, 2' -H), 3.65 及び 3.71 (各 1H, 各 m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.76 (1H, ddd, J = 10.4, 5.6, 1.7 Hz, 3' -H), 5.01 (1H, ~ t, J = 3.2 Hz, 5' -H), 5.70 (1H, dt, J = 1.7, 7.6 Hz, =CH);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz) -5.27 (Si-CH<sub>3</sub>), -5.25 (Si-CH<sub>3</sub>), -5.01 (Si-CH<sub>3</sub>), -5.00 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.95 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.89 (Si-CH<sub>3</sub>), 17.9 [ $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ], 18.3 [ $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ], 18.4 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 25.6 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 25.8 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 26.0 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 29.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 50.4 (C<sub>6</sub>), 52.5 (C<sub>2</sub>), 62.8 (0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 65.9 (C<sub>3</sub>), 67.9 (C<sub>5</sub>), 119.1 (=C-CH<sub>2</sub>), 141.1 (C<sub>4</sub>), 207.5 (C<sub>1</sub>); MS (EI) m/z (相対強度) M<sup>+</sup>なし, 513 (M<sup>+</sup> - Me, 2), 471 (74), 381 (5), 339 (63), 73 (100); C<sub>27</sub>H<sub>56</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>3</sub>

10

30

40

50

(M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)について計算した正確な質量 471.2782, 測定値 471.2796。

F. [(E)-及び(Z)-(3'R,5'R)-3',5'-ビス[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4'-[3','-[((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピリデン]シクロヘキシリデン]酢酸メチルエステル(14a及び14b)

無水THF(0.37mL)中のジイソプロピルアミン(49 μL, 0.363mmol)の溶液に、n-BuLi(ヘキサン中2.5M, 146 μL, 0.365mmol)をアルゴン下-78 °Cで攪拌しながら添加してからメチル(トリメチルシリル)アセテート(60.5 μL, 0.366mmol)を加えた。15分後、無水THF(0.45mL)中のケトン12(76.5mg, 0.145 μmol)を添加した。溶液を-78 °Cでさらに70分攪拌し、反応混合物を湿潤エーテルでクエンチし、食塩水中に注ぎ、エーテルとベンゼンで抽出した。混ぜ合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバポレートした。油性残留物をヘキサンに再び溶かしSep-Pakカートリッジに適用した。純粋なアリルエステル14a及び14b(60mg, 68%; 異性体比14a:14b=約6:1)がヘキサン/酢酸エチル(98.5:1.5)で溶出した。

14a(主成分) : [ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> : -33 (c 0.48 CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.014, 0.054, 0.059, 0.070, 0.080 及び 0.109 (各 3H, 各 s, 6 x SiCH<sub>3</sub>), 0.830, 0.845 及び 0.926 (各 9H, 各 s, 3 x Si-t-Bu), 1.87 (1H, ~ t, J = 12 Hz, 2' -H), 2.26 (1H, br d, J = 13.2 Hz, 6' -H), 2.33 (1H, br d, J = 13.2 Hz, 6' -H), 2.3 -2.4 (2H, m, =C-CH<sub>2</sub>), 3.6 -3.7 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.71 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 4.15 (1H, dd, J = 12.7, 4.9, 1.5 Hz, 2' -H), 4.46 (1H, dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 3' -H), 4.88 (1H, ~ t, J = 3 Hz, 5' -H), 5.54 (1H, dt, J = 1.5, 7.3 Hz, =CH), 5.65 (1H, br s, 2-H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ -5.26 (Si-CH<sub>3</sub>), -5.22 (Si-CH<sub>3</sub>), -5.14 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.92 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.87 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.77 (Si-CH<sub>3</sub>), 17.95 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.38 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.41 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.6 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.9 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.0 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 30.8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 40.7 (C<sub>6</sub>·), 46.5 (C<sub>2</sub>·), 50.9 (CH<sub>3</sub>CO), 63.1 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 66.5 (C<sub>5</sub>·), 69.6 (C<sub>3</sub>·), 117.0 (=C-CH<sub>2</sub>), 116.9 (C<sub>2</sub>), 142.7 (C<sub>4</sub>·), 156.0 (C<sub>1</sub>·), 166.6 (C<sub>1</sub>); 選択された微量異性体(Z) : 5.50 (1H, dt, J = 1.5, 7.3 Hz, =CH), 5.80 (1H, br s, 2-H)。

G. 2-[(E)-及び(Z)-(3'R,5'R)-3',5'-ビス[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4'-[3','-[((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピリデン]-シクロヘキシリデン]エタノール(16a及び16b)

ジイソブチルアルミニウムヒドリド(ヘキサン中1.0M, 616 μL, 616 μmol)を、トルエン/塩化メチレン(2:1, 2.25mL)中のアリルエステル14a及び14b(6:1, 60mg, 103 μmol)の攪拌溶液に-78 °Cでアルゴン下ゆっくり添加した。-78 °Cで1時間攪拌を続けてから酒石酸カリウムナトリウム(2N, 2mL)、HCl水溶液(2N, 2mL)及びH<sub>2</sub>O(24mL)を添加して混合物をクエンチし、エーテルとベンゼンで希釈した。有機層を希NaHCO<sub>3</sub>と食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバポレートした。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン/酢酸エチル(95:5)による溶出の結果49mgの生成物16aと16bの混合物となった(収率86%)。ヘキサン/酢酸エチル(9:1)溶媒系を用いるHPLC(10mm × 25cm Zorbax-Silカラム, 4mL/分)後、分析用試料を得た。純粋な油性化合物16a及び16bがそれぞれR<sub>f</sub> 28mL及び29mLで溶出した。

16a(主成分) : <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.016, 0.055, 0.059, 及び 0.068 (3H, 6H, 6H 及び 3H, 各 s, 6 x SiCH<sub>3</sub>), 0.831, 0.888 及び 0.911 (各 9H, 各 s, 3 x Si-t-Bu), 1.80 (1H, t, J = 11.8 Hz, 2' -H), 2.16 (1H, br d, J = 13.2 Hz, 6' -H), 2.26 (1H, br d, J = 13.2 Hz, 6' -H), 2.34 (2H, m, =C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.86 (1H, dd, J = 12.4, 4.4, 1.5 Hz, 2' -H), 3.62 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.19 (2H, t, J ~ 6 Hz); D<sub>2</sub>O後: d, J = 7.0 Hz, 1-H), 4.37 (1H, D<sub>2</sub>O後: dm, J = 10.4 Hz, 3' -H), 4.80 (1H, t, J = 3 Hz, 5' -H), 5.47 (2H, m, 2 x =CH); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ -5.28 (2 x Si-CH<sub>3</sub>), -5.06 (Si-CH<sub>3</sub>), -5.00 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.85 (Si-CH<sub>3</sub>), -4.79 (Si-CH<sub>3</sub>), 18.0 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 18.4 [2 x C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.6 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25.9 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 26.0 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 30.8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 40.0 (C<sub>2</sub>·), 45.5 (C<sub>6</sub>·), 58.7 (C<sub>1</sub>), 63.2 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 66.5 (C<sub>5</sub>·), 70.0 (C<sub>3</sub>·), 116.6 (=C-CH<sub>2</sub>), 125.4 (C<sub>2</sub>), 137.2 (C<sub>1</sub>·), 143.4 (C<sub>4</sub>·); MS (EI) m/z (相対強度) M<sup>+</sup>なし, 538 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O, 9), 499 (12), 471 (7), 424 (39), 407

10

20

30

40

50

(11), 349 (23), 73 (100), HRMS (ESI)  $C_{29}H_{60}O_4Si_3Na$  ( $M^+ + Na$ )について計算した正確な質量 579.3697, 測定値 579.3704。

16b(微量成分) :  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 0.029, 0.055, 0.060, 0.064 及び 0.069 (3H, 6H, 3H, 3H 及び 3H, 各 s, 6 x  $SiCH_3$ ), 0.849, 0.898 及び 0.918 (各 9H, 各 s, 3 x  $Si-t-Bu$ ), 1.87 (1H, br d,  $J = 13.8$  Hz, 2' -H), 2.03 (1H, br t,  $J = 11.5$  Hz, 6' -H), 2.34 (2H, m, =C-CH<sub>2</sub>), 2.51 (1H, ddd,  $J = 12.0, 5.0, 1.6$  Hz, 6' -H), 2.76 (1H, br d,  $J = 13.8$  Hz, 2' -H), 3.64 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.02 及び 4.13 (1H 及び 1H, 各 m;  $D_2O$ 後: 各 dd,  $J = 11.8, 7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>-OH), 4.39 (1H, dm,  $J = 10.6$  Hz, 5' -H), 4.89 (1H, br s, 3' -H), 5.52 (1H, dt,  $J = 1.3, 7.5$  Hz, =CH-CH<sub>2</sub>), 5.71 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz, =CH-CH<sub>2</sub>-OH); MS (EI) m/z (相対強度)  $M^+$ なし, 538 ( $M^+ - H_2O$ , 4), 499 (6), 471 (4), 424 (12), 407 (6), 349 (11), 73 (100); HRMS (ESI)  $C_{29}H_{60}O_4Si_3$  ( $M^+ - H_2O$ )について計算した正確な質量 538.3694, 測定値 538.3689。

H . [2-[(E)-及び(Z)-(3'R,5'R)-3',5'-ビス[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4'--[3',5'-[((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピリデン]-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(18a及び18b)

無水THF(0.8mL)中のアリルアルコール16a及び16b(5.5:1, 40.5mg, 70.2  $\mu mol$ )に、n-BuLi(ヘキサン中2.5M, 35  $\mu L$ , 87.5  $\mu mol$ )をアルゴン下0°で攪拌しながら添加した。新たに再結晶させた塩化トシリル(14.0mg, 73  $\mu mol$ )を無水THF(190  $\mu L$ )に溶かし、アリルアルコール-BuLi溶液に加えた。混合物を0°で5分攪拌して0°で取っておいた。空気をアルゴンで置き換えた別の乾燥フラスコ内で、n-BuLi(ヘキサン中2.5M, 140  $\mu L$ , 0.35mmol)を無水THF(420  $\mu L$ )中のPh<sub>2</sub>PH(62  $\mu L$ , 0.34mmol)に0°で攪拌しながら添加した。この赤色溶液をアルゴン圧下でトシラートの溶液に橙色が持続するまでサイフォンで移した(約1/4の溶液を添加した)。結果の混合物をさらに40分0°で攪拌し、H<sub>2</sub>O(40  $\mu L$ )を添加してクエンチした。減圧下で溶媒を除去し、残留物を塩化メチレン(1.0mL)に溶かし、10%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(0.5mL)と共に0°で1時間攪拌した。有機層を分け、冷却亜硫酸ナトリウム水溶液とH<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバポレートした。残留物をフラッシュクロマトグラフィーに供した。ヘキサン/酢酸エチル(95:5)による溶出が未反応アリルアルコール(16.3mg)を与えた。その後のヘキサン/酢酸エチル(7:3)の溶出が生成物の混合物: 18a及び18b(25mg, 49%; 回収された基材16a,bに基づいて81%)をもたらした。

18a(主異性体) :  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) -0.044, -0.022, 0.011, 0.020, 0.030, 及び 0.035 (各 3H, 各 s, 6 x  $SiCH_3$ ), 0.787, 0.878 及び 0.894 (各 9H, 各 s, 3 x  $Si-t-Bu$ ), 1.47 (1H, br t,  $J \sim 11$  Hz, 2' -H), 2.04 (1H, m, 6' -H), 2.22 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz, 6' -H), 2.28 (2H, m, =C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.62 (1H, dd,  $J = 12.8, 4.2$  Hz, 2' -H), 3.58 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.32 (1H, dm,  $J \sim 10$  Hz, 3' -H), 3.17 (2H, dd,  $J = 15.2, 7.6$  Hz, CH<sub>2</sub>-PO), 4.73 (1H, br s, 5' -H), 5.27 (1H, m, =CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 5.43 (1H, br t,  $J \sim 7$  Hz, =CH-CH<sub>2</sub>-PO), 7.46, 7.51 及び 7.72 (4H, 2H 及び 4H, 各 m, Ar-H); HRMS (ESI)  $C_{41}H_{69}O_4Si_3PNa$  ( $M^+ + Na$ )について計算した正確な質量 763.4139, 測定値 763.4157。

I . 1 -[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-[3' -[((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピリデン]-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルビタミンD<sub>3</sub>tert-ブチルジメチルシリルエーテル(22a及び22b)

-78°の無水THF(0.3mL)中のホスフィンオキシド18a及び18b(6:1, 20.3mg, 27.6  $\mu mol$ )の溶液にゆっくりフェニルリチウム(シクロヘキサン中1.56M, 19  $\mu L$ , 30  $\mu mol$ )をアルゴン下で攪拌しながら添加した。溶液は深橙色に変わった。混合物を-78°で20分攪拌し、公表されている手順[Sicinski et al., J. Med. Chem. 37, 3730 (1994)]に従って調製した保護されたヒドロキシケトン19a(15.4mg, 39  $\mu mol$ )の無水THF(80  $\mu L$ )中の予冷(-78°)溶液をゆっくり加えた。混合物をアルゴン下-78°で3時間、6°で19時間攪拌した。酢酸エチル、ベンゼン及び水を加え、有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバポレートした。残留物を再びヘキサンに溶かし、シリカゲルカラムに適用した。ヘキサン/酢酸エチル(99.5:0.5)による溶出で19-ノルビタミン誘導体22a及び22b(8.6mg, 回収された基材に基

づいて47%)を得た。カラムをヘキサン/酢酸エチル(96:4)で洗浄して多少の未反応C,D-環ケトン19aを回収し(7mg)、酢酸エチルで未反応ジフェニルホスフィンオキシド(5.5mg)を回収した。主生成物22aの分析用試料は、ヘキサン/酢酸エチル(99.8:0.2)溶媒系を用いるHPLC(10mm×25cm Zorbax-Siカラム, 4mL/分)精製で得た。純粋化合物22aはR<sub>v</sub>28mLで無色油として溶出した。22a: UV (EtOH中) <sub>max</sub> 244.0, 252.5, 262.5 nm; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -0.023, 0.052, 0.056, 0.061, 0.063, 及び 0.070 (各 3H, 各 s, 6 x SiCH<sub>3</sub>), 0.555 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.565 (6H, q, J = 7.9 Hz, 3 x SiCH<sub>2</sub>), 0.819, 0.897, 及び 0.923 (9H 及び 9H, 各 s, 3 x Si-t-Bu), 0.878 (3H, d, J = 7.1 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.947 (9H, t, J = 7.9 Hz, 3 x SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.190 及び 1.191 (3H 及び 3H, 各 s, 26- 及び 27-H<sub>3</sub>), 1.79 (1H, t, J = 11.6 Hz, 10 -H), 1.90 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.19 (1H, br d, J ~ 14 Hz, 4 -H), 2.27 (1H, br d, J ~ 14 Hz, 4 -H), 2.33 (2H, m, =CH-CH<sub>2</sub>), 2.79 (1H, br d, J ~ 13 Hz, 9 -H), 3.05 (1H, dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 10 -H), 3.62 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.34 (1H, m, w/2 = 20 Hz, 1 -H), 4.81 (1H, t, J ~ 2.8 Hz, 3 -H), 5.47 (1H, dt, J ~ 1.5, ~ 7.5 Hz, HC=C-CH<sub>2</sub>), 5.88 及び 6.12 (1H 及び 1H, 各 d, J = 11.0 Hz, 7- 及び 6-H); HRMS (ESI) C<sub>53</sub>H<sub>104</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>4</sub>Na (M<sup>+</sup> + Na)について計算した正確な質量 939.6909, 測定値 939.6900。

J. (20S)-1 -[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-[3' -[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピリデン]-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルビタミンD<sub>3</sub>, tert-ブチルジメチルシリルエーテル (23a及び23b)

保護された19-ノルビタミンD<sub>3</sub>化合物23a及び23bは、(20R)-異性体22a及び22bの調製について上述したプロセスと同様に行われる、保護された25-ヒドロキシグルントマンケトン19bのホスフィンオキシド18a及び18bとのウィッティッヒ-ホルナーカップリングによって得た。シリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル(99.5:0.5)溶媒系を用いて、保護されたビタミンを精製し、約47%の収率で得た。保護されたビタミン23aの分析用試料は、ヘキサン/酢酸エチル(99.7:0.3)溶媒系を用いてHPLC(10mm×25cm Zorbax-Siカラム, 4mL/分)精製により得た。純粋化合物23aはR<sub>v</sub>25mLで無色油として溶出した。23a: UV (EtOH中) <sub>max</sub> 243.5, 252.5, 262.5 nm; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -0.024, 0.057, 0.059, 及び 0.069 (3H, 3H, 6H, 及び 6H, 各 s, 6 x SiCH<sub>3</sub>), 0.550 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.560 (6H, q, J = 7.5 Hz, 3 x SiCH<sub>2</sub>), 0.818, 0.895, 及び 0.923 (各 9H, 各 s, 3 x Si-t-Bu), 0.867 (3H, d, J = 7.0 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.943 (9H, t, J = 7.5 Hz, 3 x SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.191 (6H, s, 26- 及び 27-H<sub>3</sub>), 1.79 (1H, t, J ~ 12 Hz, 10 -H), 1.90 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.19 (1H, br d, J ~ 13 Hz, 4 -H), 2.27 (1H, br d, J ~ 13 Hz, 4 -H), 2.33 (2H, m, =CH-CH<sub>2</sub>), 2.79 (1H, br d, J ~ 11.5 Hz, 9 -H), 3.05 (1H, dm, J ~ 12 Hz, 10 -H), 3.62 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.34 (1H, m, w/2 = 20 Hz, 1 -H), 4.80 (1H, br s, 3 -H), 5.47 (1H, t, J = 7.0 Hz, HC=C-CH<sub>2</sub>), 5.88 及び 6.11 (1H 及び 1H, 各 d, J = 11.2 Hz, 7- 及び 6-H); HRMS (ESI) C<sub>53</sub>H<sub>104</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>4</sub>Na (M<sup>+</sup> + Na)について計算した正確な質量 939.6909, 測定値 939.6907。

K. 2-(3' -ヒドロキシプロピリデン)-19-ノル-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> (1AGR E 及びZ異性体) (24a及び24b)

無水THF(4.3mL)中の保護されたビタミン22a及び22b(5.7mg, 6.2 μ mol)の溶液に臭化テトラブチルアンモニウム(THF中1.0M, 372 μ L, 372 μ mol)を添加した。混合物をアルゴン下室温で18時間攪拌し、食塩水中に注ぎ、酢酸エチルとジエチルエーテルで抽出した。有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、エバポレーした。残留物をHPLC(10mm×25cm Zorbax-Siカラム, 4mL/分)でヘキサン/2-プロパノール(8:2)溶媒系を用いて精製した。19-ノルビタミン24a及び24bの純粋混合物はR<sub>v</sub>37.5mLで収集された。両異性体の分離は、逆相HPLC(6.2mm×25cm Zorbax-ODSカラム, 2mL/分)でメタノール/水(8:2)溶媒系を用いて容易に達成された。分析的に純粋なE-異性体24a(2.8mg, 97%)はR<sub>v</sub>23mL、Z-異性体24b(11 μ g)はR<sub>v</sub>29mLで収集された。

24a: UV (EtOH中) <sub>max</sub> 243.0, 251.0, 261.5 nm; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.549 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.940 (3H, d, J = 6.3 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 1.22 (6H, s, 26- 及び 27-H<sub>3</sub>)

, 2.33 及び 2.55 (1H 及び 1H, 各 m, =CH-CH<sub>2</sub>), 2.47 (2H, narr m, 4 - 及び 4 -H), 2.82 (1H, br d, J ~ 13 Hz, 9 -H), 3.16 (1H, dd, J = 13.0, 4.8 Hz, 10 -H), 3.66 及び 3.76 (1H 及び 1H, 各 m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.45 (1H, m, w/2 = 20 Hz, 1 -H), 4.85 (1H, narr m, 3 -H), 5.66 (1H, t, J = 7.3 Hz, HC=C-CH<sub>2</sub>), 5.88 及び 6.31 (1H 及び 1H, 各 d, J = 11.2 Hz, 7- 及び 6-H); HRMS (ESI) C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>Na (M<sup>+</sup> + Na)について計算した正確な質量 483.3450, 測定値 483.3461。

24b:UV (EtOH中) <sub>max</sub> 243.0, 251.5, 262.0 nm; <sup>1</sup>H NMR (800 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.553 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.939 (3H, d, J = 6.6 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 1.22 (6H, s, 26- 及び 27-H<sub>3</sub>), 2.19 (1H, t, J = 11.0 Hz, 4 -H), 2.25 (1H, br d, J = 14.6 Hz, 10 -H), 2.40 及び 2.56 (1H 及び 1H, 各 m, =CH-CH<sub>2</sub>), 2.74 (1H, dd, J = 13.0, 4.8 Hz, 4 -H), 2.81 (1H, br d, J = 12.5 Hz, 9 -H), 2.93 (1H, dd, J = 14.6, 3.8 Hz, 10 -H), 3.67 及び 3.76 (1H 及び 1H, 各 m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.48 (1H, m, w/2 = 19 Hz, 3 -H), 4.89 (1H, narr m, 1 -H), 5.65 (1H, t, J = 8.1 Hz, HC=C-CH<sub>2</sub>), 5.85 及び 6.40 (1H 及び 1H, 各 d, J = 11.0 Hz, 7- 及び 6-H)。 10

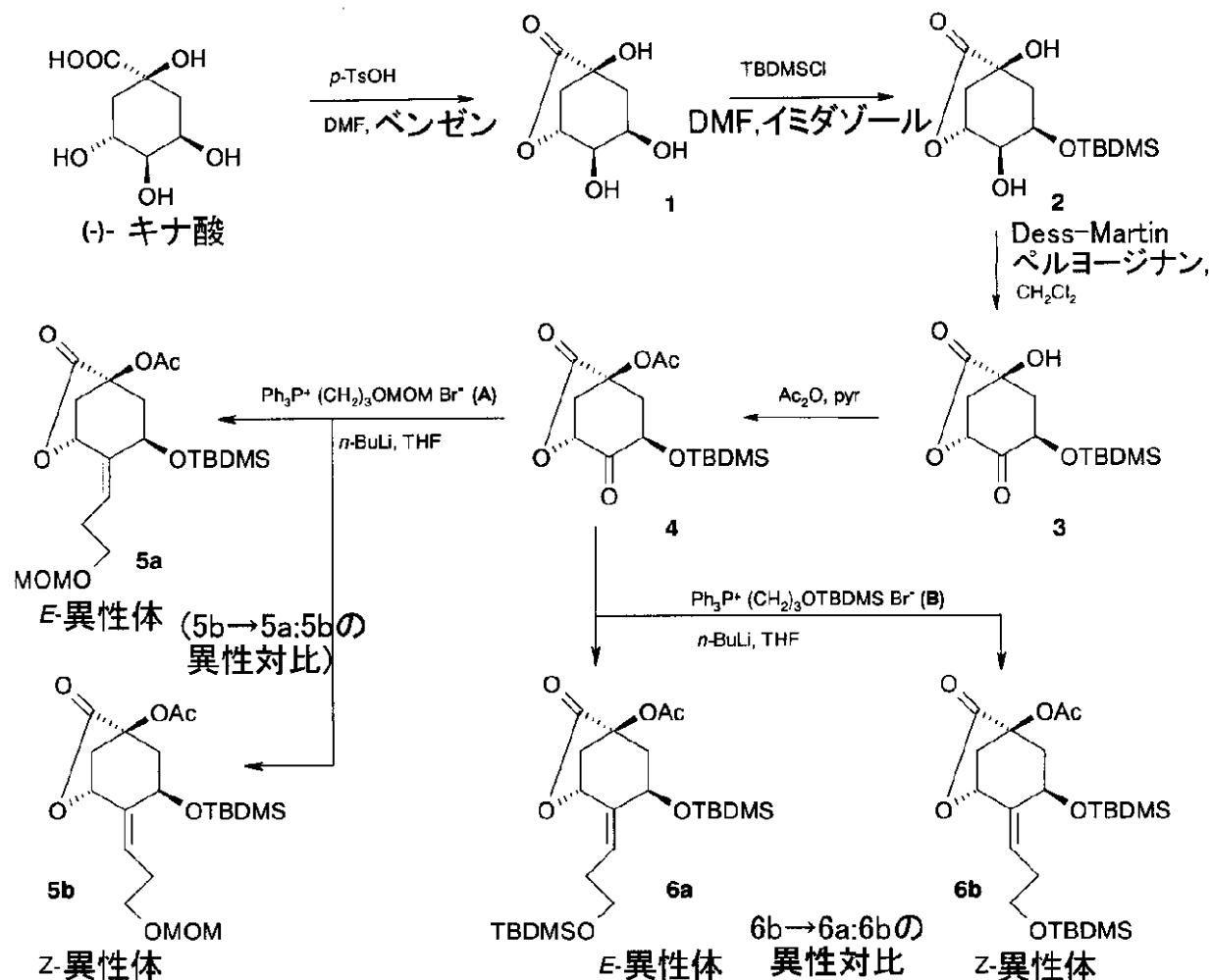
L . 2-(3'-ヒドロキシプロピリデン)-19-ノル-(20S)-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> (1AGR E及びZ異性体)(25a及び25b)

ビタミン25a及び25bは、(20R)-異性体24a及び24bの調製について上述したプロセスと同様に行われる、19-ノルビタミン誘導体23a及び23b中のシリル保護基の加水分解によって得た。ヘキサン/2-プロパノール(8:2)溶媒系を用いてHPLC(10mm × 25cm Zorbax-Siカラム, 4mL/分)で残留物を精製した。19-ノルビタミン25a及び25bの純粋混合物(95%収率)はR<sub>v</sub>36.5mLで収集された。両異性体の分離は、逆相HPLC(6.2mm × 25cm Zorbax-ODSカラム, 2mL/分)でメタノール/水(8:2)溶媒系を用いて容易に達成された。分析的に純粋なE-異性体25aはR<sub>v</sub>18mLで収集され、Z-異性体25bはR<sub>v</sub>28mLで収集された(25a:25bの比=160:1)。 20

25a : UV (EtOH中) <sub>max</sub> 243.0, 251.5, 261.0 nm; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.548 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.858 (3H, d, J = 6.4 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 1.21 (6H, s, 26- 及び 27-H<sub>3</sub>), 2.35 及び 2.54 (1H 及び 1H, 各 m, =CH-CH<sub>2</sub>), 2.47 (2H, narr m, 4 - 及び 4 -H), 2.82 (1H, br d, J = 12.7 Hz, 9 -H), 3.16 (1H, dd, J = 13.1, 4.9 Hz, 10 -H), 3.65 及び 3.76 (1H 及び 1H, 各 m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.45 (1H, m, w/2 = 25 Hz, 1 -H), 4.85 (1H, narr m, 3 -H), 5.66 (1H, t, J = 7.4 Hz, HC=C-CH<sub>2</sub>), 5.88 及び 6.31 (1H 及び 1H, 各 d, J = 11.4 Hz, 7- 及び 6-H); HRMS (ESI) C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>Na (M<sup>+</sup> + Na)について計算した正確な質量 483.3450, 測定値 483.3427。 30

25b : UV (EtOH中) <sub>max</sub> 243.0, 251.5, 262.0 nm; <sup>1</sup>H NMR (800 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.550 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.854 (3H, d, J = 6.6 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 1.21 (6H, s, 26- 及び 27-H<sub>3</sub>), 2.19 (1H, t, J ~ 12 Hz, 4 -H), 2.24 (1H, br d, J = 14.6 Hz, 10 -H), 2.40 及び 2.56 (1H 及び 1H, 各 m, =CH-CH<sub>2</sub>), 2.74 (1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 4 -H), 2.82 (1H, br d, J = 12.4 Hz, 9 -H), 2.92 (1H, dd, J = 14.6, 3.7 Hz, 10 -H), 3.61 及び 3.72 (1H 及び 1H, 各 m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.47 (1H, m, w/2 = 18 Hz, 3 -H), 4.88 (1H, narr m, 1 -H), 5.65 (1H, t, J ~ 7.5 Hz, HC=C-CH<sub>2</sub>), 5.85 及び 6.40 (1H 及び 1H, 各 d, J = 11.0 Hz, 7- 及び 6-H)。 40

【0114】  
スキーム XVIA  
【化78】



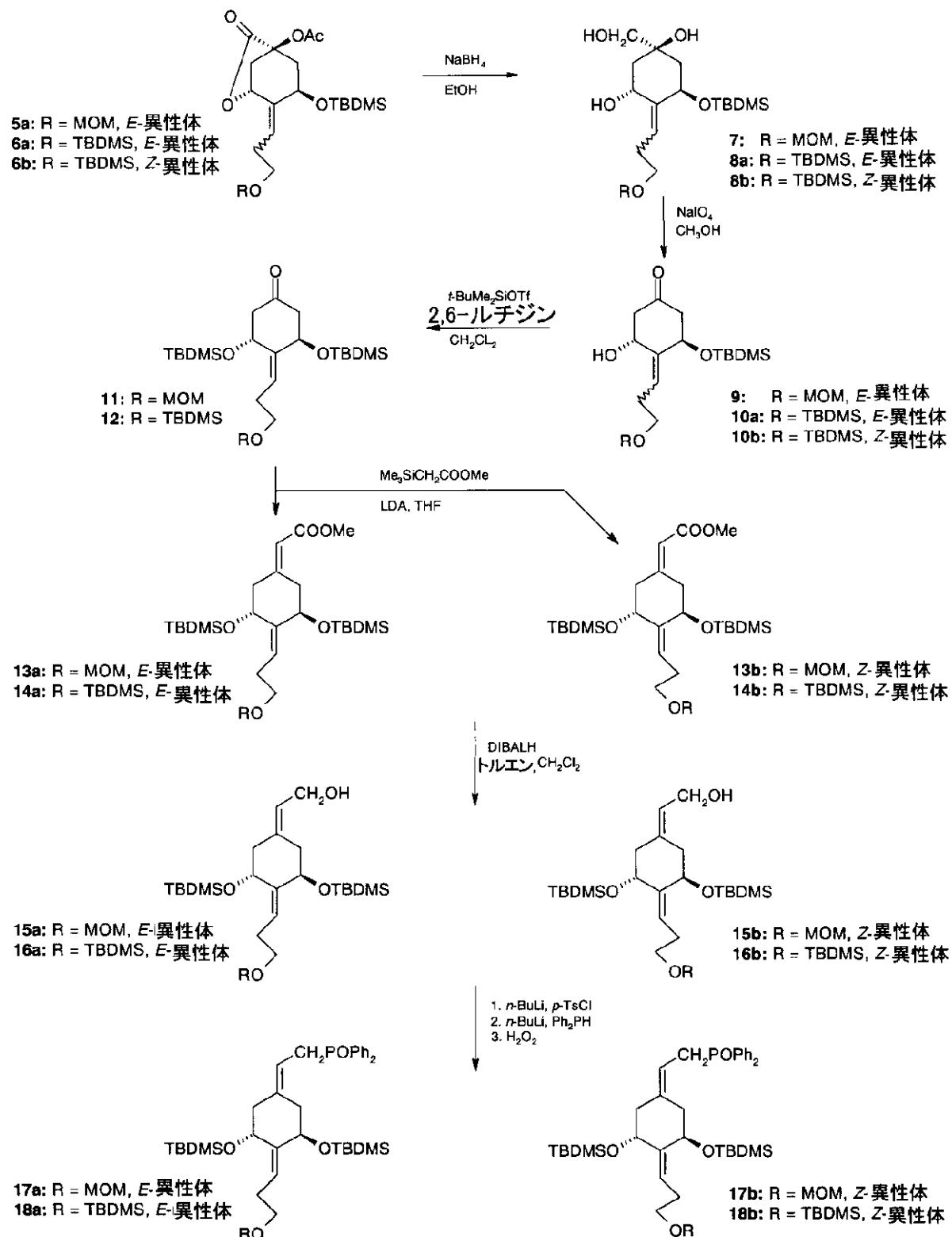
MOM =  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$

TBDMS =  $-\text{Si}(\text{i-Bu})_2\text{Me}_2$

【0 1 1 5】

スキーム XVIB

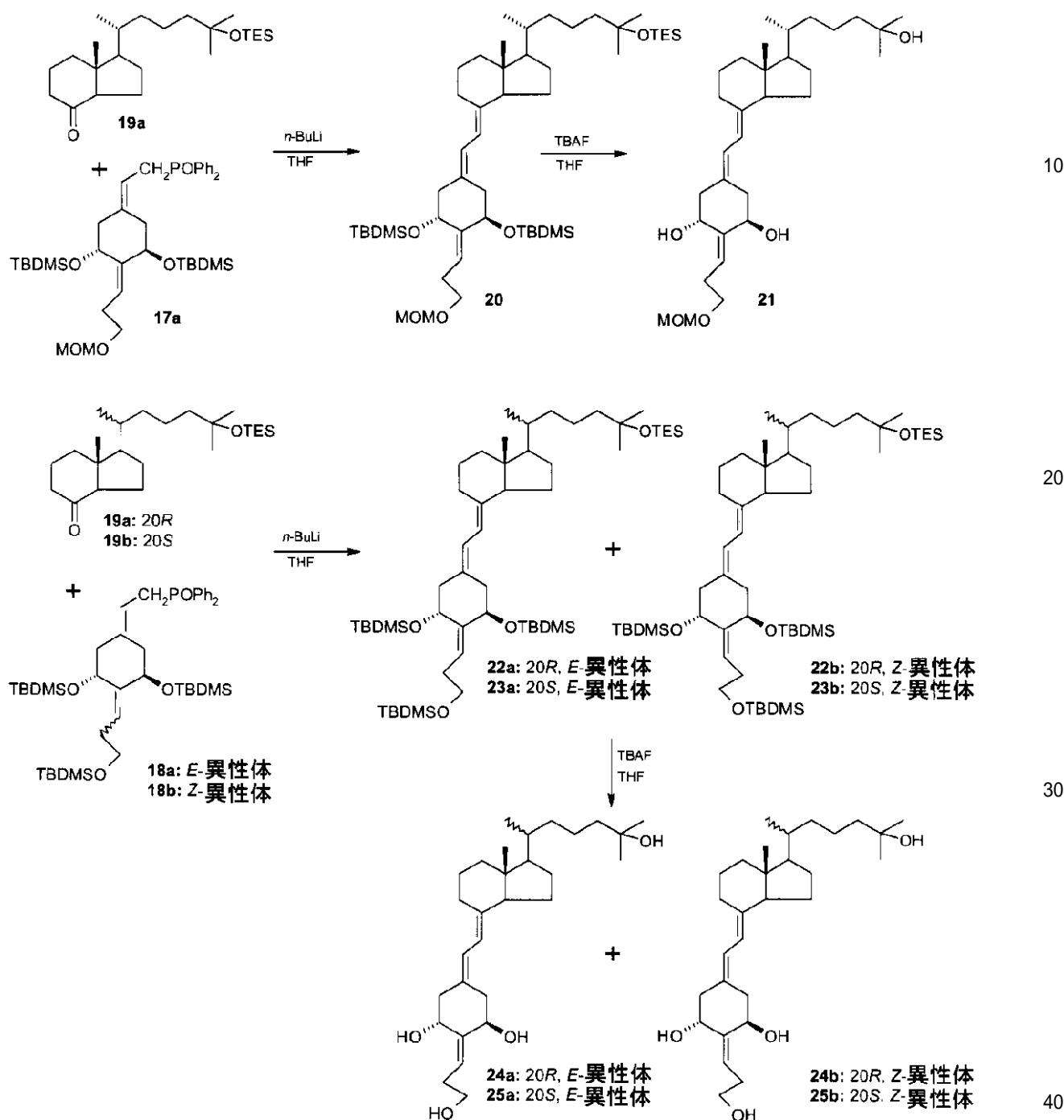
【化79】



【0116】

スキームXVIC

【化80】



【0117】

〔ビタミンD類似体の生物学的活性〕

ビタミンDレセプター結合、HL-60細胞分化、腸カルシウム輸送、骨カルシウム動員、PTH抑制及び高カルシウム血症に関する生物学的活性について以下の化合物を試験した：(20R)-1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビスホモプレグナカルシフェロール((20R)2MbisP);2-メチル-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール((20S)2 MbisP);2-メチル-19-ノル-1-ヒドロキシ-ホモプレグナカルシフェロール(2-メチルMP);2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロール(2MtrisP);2-メチル-19,26,27-トリノル-(20S)-1-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-

メチル-19,26,27-トリノル);2-メチレン-19,21-ジノル-1-ヒドロキシビスホモブレグナカルシフェロール(19,21-ジノル);2-メチレン-19-ノル-1-ヒドロキシ-17-エン-ホモブレグナカルシフェロール(VIT-I);及び2-メチレン-18,19-ジノル-1-ヒドロキシホモブレグナカルシフェロール(18,19-ジノル-2MP)。

## 【0118】

[ビタミンDレセプター結合]

[試験材料]

(タンパク質源)

全長組換えラットレセプターをE. coli BL21(DE3) Codon Plus RIL細胞内で発現させ、2種の異なるカラムクロマトグラフィーシステムで精製して均質にした。第1システムは、このタンパク質上のC-末端ヒスチジンタグを利用するニッケル親和性樹脂である。この樹脂から溶出したタンパク質をイオン交換クロマトグラフィー(S-Sepharose Fast Flow)でさらに精製した。一定分量の精製タンパク質を液体窒素で即時凍結して、使用するまで-80°Cで保管した。結合アッセイで使用するため、タンパク質を0.1%のChaps界面活性剤と共にTEDK<sub>50</sub>(50mM Tris、1.5mM EDTA、pH 7.4、5mM DTT、150mM KCl)に希釈した。レセプタータンパク質及びリガンドの濃度は、最高20%の付加放射標識リガンドがレセプターに結合するように最適化した。

(試験薬)

非標識リガンドをエタノールに溶かし、UV分光光度法で濃度を決定した(1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>:モル吸光係数 = 18,200及び<sub>max</sub> = 265nm;類似体:モル吸光係数 = 42,000及び<sub>max</sub> = 252nm)。放射標識リガンド(<sup>3</sup>H-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、~159Ci/mmol)をエタノールに最終濃度1nMで添加した。

(アッセイ条件)

放射標識リガンド及び非標識リガンドを100mciの希釈タンパク質に10%以下の最終エタノール濃度で添加し、混合し、一晩氷上でインキュベートして結合平衡状態にした。次の日、100mciのヒドロキシルアパタイトスラリー(50%)を各管に添加し、10分間隔で30分間混合した。ヒドロキシルアパタイトを遠心分離で収集してから、0.5%のTitron X-100を含有するTris-EDTA緩衝液(50mM Tris、1.5mM EDTA、pH 7.4)で3回洗浄した。最後の洗浄後、4mlのBiosafe IIシンチレーション混液を含有するシンチレーションバイアルにペレットを移し、混合し、シンチレーションカウンターに入れた。放射標識リガンドのみを含有する管から全結合を決定した。

[HL-60分化]

[試験材料]

(試験薬)

試験薬をエタノールに溶かし、UV分光光度法で濃度を決定した。段階希釈物を調製して、細胞培養中に存在するエタノールの最終濃度(0.2%)を変えずに一連の薬物濃度を試験できるようにした。

(細胞)

10%のウシ胎児血清を含有するRPMI-1640培地内でヒト前骨髄球性白血病(HL60)細胞を成長させた。5%のCO<sub>2</sub>の存在下、37°Cで細胞をインキュベートした。

(アッセイ条件)

HL60細胞を $1.2 \times 10^5$ 細胞/mlで塗布した。塗布18時間後、薬物について二通りの細胞を試験した。4日後、細胞を収集してニトロブルーテトラゾリウム還元アッセイを行った(Collins et al., 1979; J. Exp. Med. 149:969-974)。全部で200個の細胞を数え、細胞内の黒-青ホルマザン沈殿を含む数を記録することによって分化した細胞の割合を決定した。単球細胞への分化の検証は食作用活性を測定して決定した(データ示さず)。

## 【0119】

[インビトロ転写アッセイ]

ルシフェラーゼリポーター遺伝子の24-ヒドロキシラーゼ(24hase)遺伝子プロモーターの上流で安定してトランスフェクトされたROS 17/2.8(骨)細胞内で転写活性を測定した(

10

20

30

40

50

Arbour et al., 1998)。一連の用量で細胞を与えた。投与16時間後に細胞を収集し、ルミノメーターでルシフェラーゼ活性を測定した。RLU = 相対ルシフェラーゼ単位。

#### 【0120】

##### 〔腸カルシウム輸送及び骨カルシウム動員〕

離乳したばかりのオスのSprague-Dawleyラットを1週間Diet 11(0.47% Ca)規定食 + AEK後、3週間Diet 11(0.02% Ca) + AEKに置いた。ラットを1週間0.47%のCaを含有する規定食後、3週間0.02%のCaを含有する規定食に切り換えた。最後の週の際、0.02%のカルシウム規定食のときに投薬を開始した。約24時間離して連続4回のip用量を与えた。最終投与の24時間後に切斷した首から採血し、骨カルシウム動員の尺度として血清カルシウム濃度を決定した。反転腸管法を用いて腸のカルシウム輸送分析のため腸の最初の10cmも収集した。

10

#### 【0121】

##### 〔PTH抑制及び高カルシウム血症〕

###### (種)

成熟したメスのSprague-DawleyラットをHarlan(Madison, WI)から入手した。

###### (動物管理)

受領したら直ちに個別テイルマーカーで動物を識別した。動物を吊り式のステンレススチール製ワイヤー底ケージに収容した。各ケージに1匹の動物を入れた。動物の部屋は20~22(68~72°F)の温度と25~75%の相対湿度で維持した。保持室は1日12時間光を与えた。水と0.47%及び0.3%のリンと脂溶性ビタミンA、D、E及びKを含有する精製げっ歯類用規定食(Suda et al., Purified Rodent Diet-Diet 11)を適宜与えた。

20

###### (処理群)

動物をランダムに処理群(6匹の動物/群)に割り当てた。全用量を100マイクロタイマーのプロピレングリコール中で腹腔内投与した。4~7回の連続用量は約24時間離して投与した。少なくとも1週間動物が順応できた後に投与を開始した。

###### (用量調製)

##### 対照材料

###### A. 負対照材料

エタノール(<5%)とプロピレングリコールを容積測定し、混合してから2~8で保管することによって負対照材料を調製した。

30

###### B. 正対照材料

UV分光光度法でエタノール原液の濃度を決定することによって(分光係数 = 18,200;  $\lambda_{max}$  = 265nm) 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>を調製した。最終溶液中のエタノールが5%未満になるように必要量の1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>をプロピレングリコール中に容積測定した。溶液を混合して2~8で保管した。

40

##### 試験材料

まずUV分光光度法でエタノール原液の濃度を決定することによって(分光係数 = 42,000;  $\lambda_{max}$  = 252nm)類似体を調製した。最終溶液中のエタノールが5%未満になるように、類似体溶液を容積測定してプロピレングリコールに添加した。溶液を混合し、2~8で保管した。

###### (用量投与法)

両対照と試験品は、約24時間間隔で4~7日連続的に100マイクロタイマーの腹腔内注射によって投与した。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>は連続4日間投与し、試験薬は連続7日間投与した。

###### (血清PTHレベル)

最終投与後24時間で尾動脈から採血し、Immutopics, Inc. (San Clemente, CA)製のラットのBioActive Intact PTH ELISA Kitで生物活性血清PTHの濃度を測定した。

###### (血清カルシウム分析)

最終投与後24時間で各実験動物の尾動脈から約1mlの血液を採取した。室温で血液を凝固させてから3000xgで15分間遠心分離した。血清をポリプロピレン管に移して-20で凍結保存した。0.1%の塩化ランタン(lanthum chloride)に血清を希釈し、原子吸光光度計(

50

Perkin Elmer Model 3110, Shelton, CT)で吸光度を測定することによってカルシウムのレベルを決定した。

【0122】

上記実験を行い、2-メチレン-19,21-ジノル-1 -ヒドロキシ-ビスホモブレグナカルシフェロール(19,21-ジノル)は組換えビタミンDレセプターに結合するが、この点では1 , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>より5倍活性が低いことが分かった。さらに、19,21-ジノルは、Ros17/2.8(骨)細胞内で安定してトランスフェクトされているレセプター遺伝子の転写を刺激する際に活性であり、有意な生物学的活性を示した。19,21-ジノルは、HL-60細胞の分化を誘導する際には1 , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>より約15倍活性が低かった。19,21-ジノルは、腸カルシウム輸送又は骨カルシウム動員のどちらかで測定した場合、1

10

,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の用量の100倍で投与したときでさえ、血漿カルシウム上昇活性がなかった。しかし、19,21-ジノルは正常ラットの副甲状腺ホルモンレベルの抑制では有意な活性を有した。従って、9,21-ジノルは、多発性硬化症、I型糖尿病、リウマチ性関節炎WU-BLAST-2、ループス、及び他の同様の変性疾患のような自己免疫疾患の治療での用途を見出しうる。19,21-ジノルは、結腸直腸癌、乳癌及び前立腺癌のような悪性腫瘍の治療でも有意な活性を有するだろう。これらすべての活性は血清カルシウム濃度の上昇がないことで明白だろう。19,21-ジノルは、血液透析や腹膜透析に関する機能のような腎機能を失った患者で見られる続発性副甲状腺機能亢進症の治療でも役立つだろう。

【0123】

上記実験を行い、2-メチレン-19-ノル-(20R)-1 -ヒドロキシ-ビスホモブレグナカルシフェロール((20R)2MbisP)が、組換えビタミンDレセプターへの結合において1 , 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>とほぼ同等に有効であることが分かった。しかし、(20R)2MbisPは培養内でHL-60細胞の分化を引き起こすことでは1 , 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>より約5倍活性が低い。同様に、CYP-24プロモーターに結合したレセプター遺伝子の転写に反抗することにおいて、(20R)2MbisPは1 , 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>より約5倍活性が低い。インビトロ試験は、非常に高濃度でさえ(20R)2MbisPは腸カルシウム輸送又は骨カルシウム動員をどちらも補助しないことを実証した。さらに、45nmol/日の(20R)2MbisPという高用量でも成熟ラットの高カルシウム血漿症を引き起こし損ねた。他方、(20R)2MbisPは、ラットの血漿中の副甲状腺ホルモン(PTH)の抑制においてかなりの活性を示しており、カルシウム輸送又は骨からのカルシウムの動員に関してではないが有意なインビトロ活性を有することを実証した。これら特性は、(20R)2MbisPが血清カルシウムの上昇が望ましくない疾患の治療で非常に有用であることを示している。従って、(20R)2MbisPは慢性腎不全に苦しむ患者の続発性副甲状腺機能亢進症の治療での有用性を見出すだろう。これら患者において血清カルシウムが正常を超えることは心臓、大動脈及び他の生命の維持に重要な器官の石灰化の恐れのため望ましくなく、(20R)2MbisPは副甲状腺増殖及びブレプロ副甲状腺遺伝子の転写を抑制するからである。(20R)2MbisPは、乳癌、結腸直腸癌及び前立腺癌のような悪性腫瘍の治療、又は多発性硬化症、ループス、リウマチ性関節炎、I型糖尿病、及び炎症性腸疾患のような自己免疫疾患の治療でも有用だろう。(20R)2MbisPは、移植片拒絶反応の予防にも役立つだろう。

20

30

30

【0124】

上記実験を行い、2-メチレン-19-ノル-(20S)-1 -ヒドロキシ-トリスホモブレグナカルシフェロール(2-MtrisP)がビタミンDレセプターへの結合において天然のホルモンとほとんど同等であることが分かった。2-MtrisPはHL-60細胞の分化を誘導するときも1 , 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と同等の活性である。2-MtrisPは転写を引き起こすことでは1 , 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>ほどには有効でないが、この点では2-MtrisPは1 , 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の活性の大きさの1桁以内である。2-MtrisPは、2340pmol/日という非常に高用量でさえ骨カルシウム動員活性をほとんど持たない。しかし、2-MtrisPは腸カルシウム輸送を高める多少の能力を保持する。2-MtrisPは、成熟ラットにおける副甲状腺ホルモンの抑制では著しく有効でありながら、血清カルシウム濃度を高めない。2-MtrisPは、透析患者の続発性副甲状腺機能亢進症の効率的な療法としての用途を見つけるだろう。2-MtrisPは、結腸癌、前立腺癌、及び乳癌のような悪性腫瘍の治療でも使用でき、かつ多発性硬化症、I型糖尿病と2型糖尿病、炎症性腸疾

40

50

患、ループス、リウマチ性関節炎及び筋萎縮性側索硬化症(Lou Gehrig's Disease)のような自己免疫疾患の治療でも使用しうる。

【0125】

上記実験を2-メチル-19-ノル-1-ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール((20S)2 MbisP)について行った。2位でのメチル基の導入、及び側鎖の炭素24、25、26及び27の除去は、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>に比し、全長組換えラットビタミンDレセプターへの結合に及ぼす効果はほとんど或いは全くなかった。化合物(20S)2 MbisPは、標準的な1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と同様に該レセプターによく結合した。これら結果から化合物(20S)2 MbisPが同等の生物学的活性を有すると予測できる。しかし、驚くべきことに、化合物(20S)2 MbisPはユニークな生物学的活性を有する非常に選択的な類似体である。例えば、(20S)2 MbisPは、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に比べて腸カルシウム輸送を刺激する活性をほとんど持たない。(20S)2 MbisPは、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に比し、骨カルシウム動員活性をもほとんど持たない。従って、(20S)2 MbisPは、たとえあったとしてもほんのわずかしか血漿カルシウム上昇活性を持たないと特徴づけすることができる。(20S)2 MbisPはHL-60分化については1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>とほぼ同じ効力があり、乾癬や癌、特に白血病、結腸癌、乳癌及び前立腺癌の治療の優れた候補になる。さらに、その相対的に高い細胞分化活性のため、(20S)2 MbisPは、しわ、皮膚の十分な水分補給の欠如、すなわち乾燥皮膚、皮膚の十分な堅固さの欠如、すなわち皮膚のたるみ、及び不十分な皮脂分泌といった種々の皮膚の状態の処置用治療薬を提供する。従って、この化合物を使用すると、皮膚に潤いを与えるのみならず、皮膚のバリア機能をも高めることになる。(20S)2 MbisPは、骨細胞内で1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>とほぼ同じ転写活性をも有する。この結果は、細胞分化活性と共に(20S)2 MbisPが乾癬に非常に有効であることを示唆している。(20S)2 MbisPが、細胞分化を引き起こす際及び細胞増殖を抑制する際の直接的な細胞活性を有するからである。これらデータは、(20S)2 MbisPが抗癌薬として、特に白血病、結腸癌、乳癌、皮膚癌及び前立腺癌に対する抗癌薬として有意な活性を有しうることも示している。

【0126】

上記実験を2-メチル-19-ノル-1-ヒドロキシ-ホモプレグナカルシフェロール(2-メチルMP)について行った。2位でのメチル基の導入、及び側鎖の炭素23、24、25、26及び27の除去は、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>に比し、全長組換えラットビタミンDレセプターへの結合に及ぼす効果はほとんど或いは全くなかった。化合物2-メチルMPは、標準的な1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と同様に該レセプターによく結合した。これら結果から化合物2

-メチルMPが同等の生物学的活性を有すると予測できる。しかし、驚くべきことに、化合物2-メチルMPはユニークな生物学的活性を有する非常に選択的な類似体である。例えば、2-メチルMPは、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に比べて腸カルシウム輸送を刺激する活性をほとんど持たない。2-メチルMPは、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に比し、骨カルシウム動員活性をもほとんど持たない。従って、2-メチルMPは、たとえあったとしてもほんのわずかしか血漿カルシウム上昇活性を持たないと特徴づけすることができる。2-メチルMPはHL-60分化については1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>とほぼ同じ効力があり、乾癬や癌、特に白血病、結腸癌、乳癌及び前立腺癌の治療の優れた候補になる。さらに、その相対的に高い細胞分化活性のため、2

-メチルMPは、しわ、皮膚の十分な水分補給の欠如、すなわち乾燥皮膚、皮膚の十分な堅固さの欠如、すなわち皮膚のたるみ、及び不十分な皮脂分泌といった種々の皮膚の状態の処置用治療薬を提供する。従って、この化合物を使用すると、皮膚に潤いを与えるのみならず、皮膚のバリア機能をも高めることになる。2-メチルMPは、骨細胞内で1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>とほぼ同じ転写活性をも有する。この結果は、細胞分化活性と共に2-メチルMPが乾癬に非常に有効であることを示唆している。2-メチルMPが、細胞分化を引き起こす際及び細胞増殖を抑制する際の直接的な細胞活性を有するからである。これらデータは、2

-メチルMPが抗癌薬として、特に白血病、結腸癌、乳癌、皮膚癌及び前立腺癌に対する抗癌薬として有意な活性を有しうることも示している。

【0127】

上記実験を2-メチル-19,26,27-トリノル-1-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-メ

10

20

30

40

50

チル19,26,27-トリノル)について行った。2位への配向のメチル基の導入及び側鎖の26及び27位での2個のメチル基の除去は、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>に比し、全長組換えラットビタミンDレセプターへの結合に及ぼす効果はほとんど或いは全くなかった。2-メチル19,26,27-トリノルは、標準的な1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と同様に該レセプターによく結合した。これら結果から2-メチル19,26,27-トリノルが同等の生物学的活性を有すると予測できる。しかし、驚くべきことに、この化合物はユニークな生物学的活性を有する非常に選択的な類似体である。2-メチル19,26,27-トリノルは、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に比し、骨カルシウム動員活性をほとんど持たない。従って、2-メチル19,26,27-トリノルは、たとえあったとしてもほんのわずかしか血漿カルシウム上昇活性を持たないと特徴づけすることができる。2-メチル19,26,27-トリノルはHL-60分化については1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>とほぼ同じ効力があり、乾癬や癌、特に白血病、結腸癌、乳癌及び前立腺癌の治療の優れた候補になる。さらに、その相対的に高い細胞分化活性のため、この化合物は、しわ、皮膚の十分な水分補給の欠如、すなわち乾燥皮膚、皮膚の十分な堅固さの欠如、すなわち皮膚のたるみ、及び不十分な皮脂分泌といった種々の皮膚の状態の処置用治療薬を提供する。従って、この化合物を使用すると、皮膚に潤いを与えるのみならず、皮膚のバリア機能をも高めることになる。2-メチル19,26,27-トリノルは、骨細胞内で1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>と同様の転写活性を有する。この結果は、細胞分化活性と共に2-メチル19,26,27-トリノルが乾癬に非常に有効であることを示唆している。2-メチル19,26,27-トリノルが、細胞分化を引き起こす際及び細胞増殖を抑制する際の直接的な細胞活性を有するからである。これらデータは、2-メチル19,26,27-トリノルが抗癌薬として、特に白血病、結腸癌、乳癌、皮膚癌及び前立腺癌に対する抗癌薬として有意な活性を有しうることも示している。

## 【0128】

上記実験を2-メチレン-18,19-ジノル-1-ヒドロキシホモプレグナカルシフェロール(18,19-ジノル2MP)について行った。2位へのメチレン基の導入、18位で通常見られるメチルとの水素の置換、及び側鎖の炭素23、24、25、26及び27の除去は、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>に比し、全長組換えラットビタミンDレセプターへの結合に及ぼす効果はほとんど或いは全くなかった。化合物18,19-ジノル2MPは、標準的な1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と同様に該レセプターによく結合した。これら結果から化合物18,19-ジノル2MPが同等の生物学的活性を有すると予測できる。しかし、驚くべきことに、18,19-ジノル2MPはユニークな生物学的活性を有する非常に選択的な類似体である。18,19-ジノル2MPは、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に比べて腸カルシウム輸送を刺激する活性をほとんど持たない。18,19-ジノル2MPは1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に比し、骨カルシウム動員活性をほとんど持たない。従って、18,19-ジノル2MPは、たとえあったとしてもほんのわずかしか血漿カルシウム上昇活性を持たないと特徴づけすることができる。18,19-ジノル2MPは、HL-60分化については1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>とほぼ同じ効力があり、乾癬や癌、特に白血病、結腸癌、乳癌及び前立腺癌の治療の優れた候補になる。さらに、その相対的に高い細胞分化活性のため、この化合物は、しわ、皮膚の十分な水分補給の欠如、すなわち乾燥皮膚、皮膚の十分な堅固さの欠如、すなわち皮膚のたるみ、及び不十分な皮脂分泌といった種々の皮膚の状態の処置用治療薬を提供する。従って、この化合物を使用すると、皮膚に潤いを与えるのみならず、皮膚のバリア機能をも高めることになる。18,19-ジノル2MPは骨細胞内で1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と同様の転写活性を有する。この結果は、細胞分化活性と共に18,19-ジノル2MPが乾癬に非常に有効であることを示唆している。18,19-ジノル2MPが、細胞分化を引き起こす際及び細胞増殖を抑制する際の直接的な細胞活性を有するからである。これらデータは、18,19-ジノル2MPが抗癌薬として、特に白血病、結腸癌、乳癌、皮膚癌及び前立腺癌に対する抗癌薬として有意な活性を有しうることも示している。

## 【0129】

上記実験を2-メチレン-19-ノル-1-ヒドロキシ-17-エン-ホモプレグナカルシフェロール(VIT-1)について行った。2位へのメチレン基の導入、17位と20位との間の二重結合の導入、及び側鎖の炭素23、24、25、26及び27の除去は、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に比し、全長組換

10

20

30

40

50

えラットビタミンDレセプターへの結合に及ぼす効果はほとんど或いは全くなかった。VIT-Iは、標準的な $1,25-(OH)_2D_3$ と同様に該レセプターによく結合した。これら結果から化合物VIT-Iが同等の生物学的活性を有すると予測できる。しかし、驚くべきことに、化合物VIT-Iはユニークな生物学的活性を有する非常に選択的な類似体である。VIT-Iは $1,25(OH)_2D_3$ に比べて腸カルシウム輸送を刺激する活性をほとんど持たない。VIT-Iは $1,25(OH)_2D_3$ に比し、骨カルシウム動員活性をもほとんど持たない。従って、VIT-Iは、たとえあつたとしてもほんのわずかしか血漿カルシウム上昇活性を持たないと特徴づけすることができる。VIT-Iは、HL-60分化については $1,25(OH)_2D_3$ とほぼ同じ効力があり、乾癬や癌、特に白血病、結腸癌、乳癌及び前立腺癌の治療の優れた候補になる。さらに、その相対的に高い細胞分化活性のため、この化合物は、しわ、皮膚の十分な水分補給の欠如、すなわち乾燥皮膚、皮膚の十分な堅固さの欠如、すなわち皮膚のたるみ、及び不十分な皮脂分泌といった種々の皮膚の状態の処置用治療薬を提供する。従って、この化合物を使用すると、皮膚に潤いを与えるのみならず、皮膚のバリア機能をも高めることになる。VIT-Iは、骨細胞内で $1,25(OH)_2D_3$ と同様の転写活性を有する。この結果は、細胞分化活性と共にVIT-Iが乾癬に非常に有効であることを示唆している。VIT-Iが、細胞分化を引き起こす際及び細胞増殖を抑制する際の直接的な細胞活性を有するからである。これらデータは、VIT-Iが抗癌薬として、特に白血病、結腸癌、乳癌、皮膚癌及び前立腺癌に対する抗癌薬として有意な活性を有しうることも示している。

10

20

## 【0130】

上記実験を2-メチレン-19,26,27-トリノル-(20S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(OM)について行った。2位へのメチレン基の導入及び側鎖の26位及び27位の2個のメチル基の除去は、 $1,25-(OH)_2D_3$ に比し、全長組換えラットビタミンDレセプターへの結合に及ぼす効果はほとんど或いは全くなかった。化合物OMは、標準的な $1,25-(OH)_2D_3$ と同様に該レセプターによく結合した。これら結果から化合物OMが同等の生物学的活性を有すると予測できる。しかし、驚くべきことに、化合物OMはユニークな生物学的活性を有する非常に選択的な類似体である。OMは $1,25(OH)_2D_3$ に比べて腸カルシウム輸送を刺激する活性をほとんど持たない。OMは、 $1,25(OH)_2D_3$ に比し、骨カルシウム動員活性をもほとんど持たない。従って、OMは、たとえあつたとしてもほんのわずかしか血漿カルシウム上昇活性を持たないと特徴づけすることができる。OMは、HL-60分化については $1,25(OH)_2D_3$ とほぼ同じ効力があり、乾癬や癌、特に白血病、結腸癌、乳癌及び前立腺癌の治療の優れた候補になる。さらに、その相対的に高い細胞分化活性のため、この化合物は、しわ、皮膚の十分な水分補給の欠如、すなわち乾燥皮膚、皮膚の十分な堅固さの欠如、すなわち皮膚のたるみ、及び不十分な皮脂分泌といった種々の皮膚の状態の処置用治療薬を提供する。従って、この化合物を使用すると、皮膚に潤いを与えるのみならず、皮膚のバリア機能をも高めることになる。OMは、骨細胞内で $1,25(OH)_2D_3$ と同様の転写活性を有する。この結果は、細胞分化活性と共にOMが乾癬に非常に有効であることを示唆している。OMが、細胞分化を引き起こす際及び細胞増殖を抑制する際の直接的な細胞活性を有するからである。これらデータは、OMが抗癌薬として、特に白血病、結腸癌、乳癌、皮膚癌及び前立腺癌に対する抗癌薬として有意な活性を有しうることも示している。

30

40

## 【0131】

上記実験を2-メチレン-18,19-ジノル-(20S)-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(VD-03)について行った。この化合物は、全長組換えラットビタミンDレセプターへの結合において $1,25(OH)_2D_3$ に比べて非常に活性である。VD-03は、悪性細胞の分化の促進で高い効力を有する生物学的活性、相対的に高い腸カルシウム輸送活性及び骨からカルシウムを動員する相対的に低い能力というパターンを示した。VD-03は、骨細胞内で $1,25$ -ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>より高い転写活性を示した。この結果は、細胞分化活性と共に、VD-03が乾癬に非常に有効であることを示唆している。VD-03が、細胞分化を引き起こす際及び細胞増殖を抑制する際の直接的な細胞活性を有するからである。これらデータは、VD-03が抗癌薬として、特に白血病、結腸癌、乳癌、皮膚癌及び前立腺癌に対する抗癌薬として有意な活性を有しうることも示している。VD-03は、腸カルシウム輸送活性において $1,25$ -ジ

50

ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>とほぼ同じ活性である。VD-03は骨からカルシウムを動員する多少の的能力を有するが、この点に関しては明らかに1',25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>ほど活性でない。従って、VD-03は、悪性細胞の分化の誘導での高い効力、相対的に高い腸カルシウム輸送活性及び相対的に低い骨カルシウム動員活性を併せ持つ選択的な活性プロファイルを示す。

#### 【0132】

上記実験を1AGR、1AGS、及びF-Witについて行った。F-Wit、1AGR、及び1AGSは、すべて1',25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>ラットレセプターへの結合において非常に活性である。2-プロピリデン-19-ノル化合物は、悪性細胞の分化の促進で高い効力を有する生物学的活性、相対的に高い腸カルシウム輸送活性及び骨からカルシウムを動員する相対的に高い能力というパターンを示した。これは、F-Wit、1AGR、1AGS、及び1AGSについて得られた生物学的アッセイの結果によって実証される。培養内のヒト白血病細胞(HL-60細胞)の単球への分化活性は、NBT還元(ニトロブルーテトラゾリウム還元)と略称される標準的分化アッセイで評価した。その結果は、類似体F-Wit、1AGR、及び1AGSがすべて白血病細胞の分化の促進で1',25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び2MDと同じ効力があることを示した。従って、NBTアッセイでは、90%近くの細胞が $1 \times 10^{-7}$  Mの濃度の1',25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>によって分化誘導され、 $1 \times 10^{-7}$  Mの濃度のF-Wit、1AGR、及び1AGSで同程度の分化が観察された。F-Wit、1AGR、及び1AGSはすべて骨細胞内で有意な転写活性を有する。この結果は、細胞分化活性と共に、F-Wit、1AGR、及び1AGSが乾癬に非常に有効であることを示唆している。これら類似体が、細胞分化を引き起こす際に細胞増殖を抑制する際に直接的な細胞活性を有するからである。これら結果は、F-Wit、1AGR、及び1AGSが抗癌薬、特に白血病、結腸癌、乳癌及び前立腺癌に対する抗癌薬として有意な活性を有しうることをも示している。F-Wit、1AGR、及び1AGSはすべて相対的に高い腸カルシウム輸送活性を示し、これらは腸カルシウム輸送活性では2MDより活性が高い。F-Wit、1AGR、及び1AGSはすべて、骨からカルシウムを動員する有意な能力を示し、この点に関しては2MDより活性が低かった。従って、要約すると、F-Wit、1AGR、及び1AGSは、悪性細胞の分化の誘導での高い効力、相対的に高い腸カルシウム輸送活性及び適度な骨カルシウム動員活性を併せ持つ選択的な活性プロファイルを示した。

#### 【0133】

種々の19-ノルビタミンD類似体を試験し、前脂肪細胞の成熟脂肪細胞への分化を阻害し、体脂肪を低減し、PPAR、C/EBP、及び/又はSCD-1遺伝子転写の増加を阻害し、またインビポ及びインビトロの両方で肥満症を治療及び予防するのに有用であることが分かった。未分化の前脂肪細胞3T3-L1亜系統、すなわち元のマウス線維芽細胞系統の誘導体は、脂質生成プロセスを調査するために最も一般に認められているモデルの1つであり、分析のため使用した。コンフルエンスに到達2日後、cAMPホスホジエステラーゼインヒビター、デキサメタゾン(グルココルチコイド)、及びインスリンを添加して3T3-L1細胞を誘導して脂肪細胞に分化させることができる(Mackall, J.C. et al. J. Biol. Chem., 251(20), 6462-6464 (1976)参照)。この処理の開始後、細胞は脂肪特異的遺伝子の誘導に関する転写因子PPAR及びC/EBP発現の増加(脂肪滴の蓄積、究極的には最終的に分化した脂肪細胞への成熟につながる)を示し或いは示すだろう(Green, H. et al., Cell, 3(2), 127-33 (1974); Mandrup, S.及びLane, M. D., J. Biol. Chem. 272, 5367-70 (1997);及びYeh, W. et al., Genes Dev. 9, 168-181 (1995))。PPAR及びC/EBPの誘導は脂肪細胞分化に必要である。脂肪細胞特異的マーカー遺伝子、ステアロイル-CoAデサチュラーゼ遺伝子1(SCD-1)の発現は、誘導物質によるコンフルエンント細胞の処理後3~4日で最高に増える(Casimir, D. A. et al., J. Biol. Chem., 271(47), 29847-29853 (1996))。SCD-1は脂肪細胞内で見られる飽和脂肪酸(C16及びC18)をその一不飽和形態(C16:1及びC18:1)に変換する酵素である。また、3日という初期にトリグリセリドの沈殿を検出することができ、コンフルエンス後7日目~14日目までに、オイルレッドOで正の単層染色内で80%を超える細胞を検出できる。

#### 【0134】

10

20

30

40

50

## 〔細胞培養〕

10%の胎児ウシ血清又は子ウシ血清及び1%のペニシリン/ストレプトマイシンを含有するDMEM(高グルコース)培地内、37<sup>°</sup>にて10%のCO<sub>2</sub>で3T3-L1細胞系を成長させた。細胞がコンフルエンスに到達(日0と表す)2日後、それらにデキサメタゾン(390ng/mL)、インスリン(10μg/mL)、及び3-イソブチル-1-メチルキサンチン(115μg/mL)(MDIと称する)を与えた。2日後、実験の残りについては、インスリンと胎児ウシ血清を含有する培地を細胞に与えた。日0に開始するとき、細胞はビタミンD類似体(1<sup>α</sup>,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール(カルシトリオール);(20S)-2-メチレン-19-ノル-1<sup>α</sup>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2-MD);(20S)-1<sup>α</sup>-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-25-メチルビタミンD<sub>3</sub>(TMM);(20S)-1<sup>α</sup>-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビスホモプレグナカルシフェロール(2-MbisP);1<sup>α</sup>-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ホモプレグナカルシフェロール(2-MP);(20R)-1<sup>α</sup>-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビスホモプレグナカルシフェロール((20R)2MbisP);2<sup>α</sup>-メチレン-19-ノル-1<sup>α</sup>-ヒドロキシ-プレグナカルシフェロール(2-Mpregna);2<sup>α</sup>-メチル-19-ノル-(20S)-1<sup>α</sup>-ヒドロキシ-ビスホモプレグナカルシフェロール((20S)2<sup>α</sup>MbisP);2<sup>α</sup>-メチル-19-ノル-1<sup>α</sup>-ヒドロキシ-ホモプレグナカルシフェロール(2<sup>α</sup>-メチルMP);2<sup>α</sup>-メチレン-19-ノル-(20S)-1<sup>α</sup>-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロール(2MtrisP);2<sup>α</sup>-メチレン-19,26,27-トリノル-(20S)-1<sup>α</sup>-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>((20S)OM);2<sup>α</sup>-(3<sup>α</sup>-ヒドロキシプロピリデン)-19-ノル-(20S)-1<sup>α</sup>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(1AGS);2<sup>α</sup>-(3<sup>α</sup>-ヒドロキシプロピリデン)-19-ノル-1<sup>α</sup>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(1AGR);2<sup>α</sup>-(3<sup>α</sup>-メトキシメトキシ)-プロピリデン]-19-ノル-1<sup>α</sup>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(F-Wit);2<sup>α</sup>-メチレン-19-ノル-1<sup>α</sup>-ヒドロキシ-17-エン-ホモプレグナカルシフェロール(ビタミンI又はVIT-I);2<sup>α</sup>-メチレン-18,19-ジノル-(20S)-1<sup>α</sup>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(VD-03);2<sup>α</sup>-メチレン-19-ノル-24-エピ-1<sup>α</sup>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>((24epi)D<sub>2</sub>);19-ノル-1<sup>α</sup>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>(1<sup>α</sup>,25(OH)<sub>2</sub>(19nor)D<sub>2</sub>又はZemplar);又は(20S)-1<sup>α</sup>-ヒドロキシ-2<sup>α</sup>-メチレン-19-ノル-ビスホモ-プレグナカルシフェロール(1<sup>α</sup>,20S)2MbisP))でも処理した。組織培養基を2日毎に薬物と共に補充した。日4又は5に、SCD-1 mRNAの分析のため細胞を収集した。日10に、細胞の追加プレートをオイルレッドOで染色した(Qiu, Z, et al., J. Biol. Chem., 276(15), 11988-11995, (2001))。

## 【0135】

10%の胎児ウシ血清又は子ウシ血清と1%のペニシリン/ストレプトマイシンを含有するDMEM(高グルコース)培地内、37<sup>°</sup>で10%のCO<sub>2</sub>で3T3-L1細胞系を成長させる。細胞がコンフルエンスに到達(日0と表す)2日後、それらにデキサメタゾン(390ng/mL)、インスリン(10μg/mL)及び3-イソブチル-1-メチルキサンチン(115μg/mL)(MDIと称する)を与える。2日後、実験の残りについては、インスリンと胎児ウシ血清を含有する培地を細胞に与える。日0に開始するとき、細胞はビタミンD類似体(2<sup>α</sup>-メチル-19,26,27-トリノル-(20S)-1<sup>α</sup>-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(2<sup>α</sup>-メチル-19,26,27-トリノル);2<sup>α</sup>-メチレン-19,21-ジノル-1<sup>α</sup>-ヒドロキシビスホモプレグナカルシフェロール(19,21-ジノル);又は2<sup>α</sup>-メチレン-18,19-ジノル-1<sup>α</sup>-ヒドロキシホモプレグナカルシフェロール(18,19-ジノル-2MP))でも処理する。組織培養基を2日毎に薬物と共に補充する。日4又は5に、SCD-1 mRNAの分析のため細胞を収集する。日10に、細胞の添加プレートをオイルレッドOで染色した(Qiu, Z, et al., J. Biol. Chem., 276(15), 11988-11995, (2001))。オイルレッドO染色で評価されるように、各ビタミンD化合物は、脂肪細胞分化を阻害し、SCD-1遺伝子転写を阻害し、PPAR<sub>2</sub>及びC/EBP<sub>2</sub>遺伝子転写を阻害し、かつ肥満症の治療と予防に有用であり、体重増加を予防し、及び/又は減量に有用であることが分かる。

## 【0136】

## 〔SCD-1 mRNAの分析〕

## (RNAの単離)

少し修正したChomczynski及びSacchiの方法で細胞から全RNAを単離した(Chomczynski, P. et al., Anal. Biochem. 162(1) 156-159 (1987))。要するに、細胞の各プレート(100mm皿)をリン酸緩衝食塩水ですすいだ後、リーシス(lysis)緩衝液(4mL, 4Mのチオシアノ酸

10

20

30

30

40

40

50

グアニジン; 25mMのクエン酸ナトリウム, pH 7; 0.5%サルコシル(sarkosyl)(ラウリルサルコシン酸ナトリウム); 及び0.1Mの2-メルカプトエタノールを含有する)を各プレートに添加した。3T3-L1細胞を含有するリーシス緩衝液を50mLのコニカルチューブに移した後、0.1体積の酢酸ナトリウム(2M, pH 4.0)を添加して混合した。これに、等体積の水飽和フェノールを添加後、0.3体積のクロロホルム:イソアミルアルコール(49:1, v:v)を加えた。混合物を即座にガラスのCorexチューブに移し、氷上で15分間冷却し、10,000rpmにて30分間の遠心分離に供した(Sorvall RC5B Plus遠心機; SS-34-ローター)。水層を新鮮なCorexチューブに移してからイソプロパノール(4mL)を添加した。一晩-20 10 でRNAを沈殿させて遠心分離で収集した。このペレットを2mLの均質化緩衝液に再懸濁させ、等体積のイソプロパノールを添加後、沈殿させて遠心分離した。RNAペレットを75%のエタノールで洗浄後、遠心分離して水(200 μL)を加えてRNAペレットを再懸濁させた。

### 【0137】

#### 〔定量的PCR(RT-PCR)による逆転写と分析〕

全RNA(1 μg)を15単位のAMV逆転写酵素、100pmolのランダムヘキサマー、28単位のRnase nリボヌクレアーゼインヒビター、AMV逆転写酵素反応緩衝液(50mM Tris-HCl, pH 8.3, 25; 50mM KCl; 10mM MgCl<sub>2</sub>; 0.5mM スペルミジン; 及び10mM ジチオスレイトール)、及び0.4mMのそれぞれdATP、dCTP、dGTP、及びdTTPを用いて最終体積25 μLで逆転写させた。他の試薬の添加前にRNAとランダムヘキサマーを65 20 で3分加熱した。反応を20 で10分インキュベート後、42 で1時間インキュベートした。反応を100 μLのDEPC-処理H<sub>2</sub>Oで希釈し、5分間90 で加熱した。

脂肪細胞分化の分析は、マウスSCD-1(Stearoyl-CoAデサチュラーゼ1)プライマー(SCD-1上流 = AGT TTC TTT CGT GGC TGG G (配列番号1); 下流 = ATG AGT TGG AGG TAG GGA GGA (配列番号2))によるPCRで決定した。ラットグルセルアルデヒド-3-ホスフェートデヒドロゲナーゼ(GAPDH)をハウスキーピング遺伝子として実験を行い、等量のcDNA (GAPDH 上流 = TGA AGG TCG GTG TGA ACG GAT TTG GC (配列番号3); 下流 = CAT GTA GGC CAT GAG GTC CAC CAC (配列番号4))を正規化した。Roche LightCyclerを用いてRT-PCRを行った。5 μLのcDNAと上流及び下流PCRプライマー、MgCl<sub>2</sub>、及びSYBR Greenを含有するマスターミックスを用いてキャピラリーチューブ内LightCycler PCR反応を設定した。反応成分の最終濃度は0.5 μMの各プライマー、4mM MgCl<sub>2</sub>(SCD-1)又は2mM MgCl<sub>2</sub>(GAPDH)及び1X SYBR Greenマスターミックスだった。マウスSCD-1プライマーは63 30 のアニーリング温度と20秒の伸長時間を有する。ラットGAPDHプライマーは58 のアニーリング温度と40秒の伸長時間を有する。SCD-1又はGAPDH用のDNAの希釈系列を各実験の標準曲線として用い; LightCycler入力スクリーンで濃度標準として希釈値を入れた。鋳型なしの対照も各実験に含め、これらはすべての場合にネガティブだった。各試料について二通りの実験を行い、各セットの鋳型について2実験行った。

### 【0138】

PPAR 2の分析は、マウスプライマー(上流 = TGC TGT TAT GGG TGA AAC TCT G (配列番号5); 下流 = GAA ATC AAC TGT GGT AAA GGG C (配列番号6))を用いてPCRで決定した。上述したように、0.5 μMの各プライマー、2mM MgCl<sub>2</sub>、及び1X SYBR GreenマスターミックスでRT-PCRを行った。マウスPPAR 2プライマーは62 のアニーリング温度と10秒の伸長時間を有する。

C/EBP の分析は、マウスプライマー(上流 = CGA GTA GGG GGA GCA AAA A (配列番号7); 下流 = GCA AAA AGC AAG GGA TTA GGA G (配列番号8))を用いてPCRで決定した。上述したように、0.5 μMの各プライマー、2mM MgCl<sub>2</sub>、及び1X SYBR GreenマスターミックスでRT-PCRを行った。マウスC/EBP プライマーは60 アニーリング温度と12秒の伸長時間を有する。

### 【0139】

#### 〔げっ歯類及び動物の研究〕

標準的なげっ歯類及び動物対象の肥満モデル及びプロトコールに従って、本明細書で述べた化合物をげっ歯類及び他の動物対象に投与した。式IA及びIB、IIA、及びIIB並びに他

のビタミンD類似体、例えば、式IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、II0、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、及びIIWの化合物の動物対象への投与は、食物摂取量の減少又はエネルギー利用の変化をもたらし、前脂肪細胞の脂肪細胞への分化を阻害し、体脂肪を低減し、SCD-1遺伝子転写の増加を阻害し、PPAR 2及びC/EBP 遺伝子転写を阻害し、かつ肥満症の治療と予防及び体重増加の予防及び/又は減量に有用であることが分かる。

## 【0140】

## 〔データの解釈〕

データは、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の類似体、例えば19-ノルビタミンD類似体が成熟脂肪細胞への3T3-L1細胞の分化を阻害することにおいて非常に効力があることを示す。総じて、10日目のオイルレッドO染色(図2)、及び4日目のSCD-1 mRNAの分析(図3)は、2-MDによる阻害のEC<sub>50</sub>値が約 $2.9 \times 10^{-12}$  Mであることを実証する。従って、2-MDは、天然ホルモンカルシトリオールよりも70倍効力が高い(図2及び図3)。オイルレッド染色で評価した場合、2-MbisP及びTMMが脂肪細胞分化を阻害することも分かった(図2、5、及び6)。SCD-1 mRNA誘導の2-MbisPによる阻害のEC<sub>50</sub>値は、約 $5.4 \times 10^{-10}$  M、つまり天然ホルモン1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の2~3倍の効力である。

ビタミンD側鎖を短縮する効果及び19-ノル類似体の25-ヒドロキシ基を除去する効果を図7~10に示す。図7は、(20S)-2-MbisP、2-MP及び2-Mpregnaが、オイルレッド染色及びSCD-1 mRNAの阻害で評価した場合、分化の阻害において天然ホルモンとほぼ同じ効力であることを示す。従って、側鎖に2~4個だけの炭素を含み、かつ側鎖上にヒドロキシル基がないこれらの短縮側鎖19-ノル、2-メチレン類似体又は1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>は、脂肪細胞分化の阻害に活性である。図8及び9は、2-メチル置換を含む化合物(2-メチルbisP、2-メチルP)がそのそれぞれの2-メチレン等価物(2-MbisP、2-MP)とほぼ同等であることを示す。さらに、2-MBisPの20Rエピマーは、20Sエピマーにほぼ等価である(図8)。図9は、17-エン化合物VIT-Iも活性を有することを示す。図10A及び10Bは、側鎖がヒドロキシのない5炭素を含む場合(2-MtrisP)又は6炭素を含む場合(OM)、最大の分化を示すMDI誘導物質で処理した試料と比較したオイルレッドO染色の減少、及びSCD-1 mRNA誘導の減少によって評価されるように、より側鎖が短い類似体に比べて該類似体の効力がわずかに増加することを示す。

図11は、(20S)-2-メチレン-18,19-ジノル-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、VD-03が、阻害オイルレッド染色で天然ホルモン、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>より約10倍活性が高いことを示す。1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>の他の19-ノル類似体は、以下に述べるような良い活性も示す。

エルゴステロール系列の1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>類似体の19-ノル誘導体(すなわち19-ノル-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>(1,25(OH)<sub>2</sub>(19nor)D<sub>2</sub>))も、天然ホルモン1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に等価な効力の脂肪細胞分化の阻害活性を示す(図12)。この19-ノルビタミンD<sub>2</sub>類似体の効力は2位でのメチレン基の付加及び24-エピ配置(2-メチレン-19-ノル-24-エピ-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>(24epi)D<sub>2</sub>)によって向上する。従って、19-ノル1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>類似体の24Sと24Rの両誘導体が活性を有する。

2-(3'-ヒドロキシプロピリデン)-19-ノル-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>化合物(1A GR及び1AGS)は、オイルレッドO染色及びSCD-1 mRNA誘導の阻害によって評価した場合、3T3-L1前脂肪細胞の成熟脂肪細胞への分化において非常に強力な2-MD化合物とほぼ効力が等しい。20S配置の化合物(1AGS)は、20R配置の化合物(1AGR)よりわずかに活性が高い。2位に(3'-メトキシメトキシ)プロピリデン基がある化合物(F-Wit)も活性であるが、この化合物の活性は、3'-ヒドロキシプロピリデン変形で観察される活性より低い。

従って、本明細書で述べる2-MD、2-MbisP、TMM、及び他のビタミンD類似体は、3T3-L1細胞の分化の阻害で有効であり、かつ2-MD及び1AGS化合物は、今までのところ最も活性が高いことが分かった。脂肪細胞分化に先行するSCD-1遺伝子転写の増加を阻害する19-ノルビタミンD類似体の能力は、この遺伝子の損失が脂肪過多症に対してマウスを保護することが分かっているので(Ntambi, J.M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99(17), 11

10

20

30

40

50

482-11486 (2002))、非常に意義がある。さらに、脂肪細胞誘導ホルモンであるレプチン（その損失が肥満症の出現と関連する）もSCD-1 mRNAのインビオレベルを特異的に抑制する(Cohen, P. et al., *Science*, 297(5579), 240-243 (2002))。驚くべきかつ予想外の19-ノルビタミンDのSCD-1を抑制する能力と、明白な脂肪細胞分化及び脂肪滴蓄積を阻止する能力の両者が、これら化合物が肥満症の治療で有効な薬剤であることを強く支持する。

1 - (20S)2-MbisP類似体は、MDI-誘導3T3-L1細胞内でオイルレッドO染色を阻害できず(図14A)或いはSCD-1 mRNAの誘導を阻害できない(図14B)が、1 - (20S)2-MbisP及び天然ホルモンはこの分化の阻害においてほぼ等しい効力(<0.5対数単位の差)だったので、1配置は脂肪細胞分化の活性に好み深い。このことは、1 - (20S)2-MbisP類似体がラット組換えビタミンDレセプターに仮に結合しても不十分にしか結合しないが、1 - (20S)2-MbisP類似体は天然の1 ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>ホルモンとほぼ同じ親和性で結合するので意義深い。1 ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>が組換えヒトビタミンDレセプターに非常に不十分な結合を示すことは以前にも実証されている(Peleg, S. Chapter 60: Molecular Basis for Differential Action of Vitamin D Analogs, In: Vitamin D (Feldman, Glorieux and Pike) 1977 pp. 1011-1025)。

2-MD(Sicinski, R. et al., J. Med. Chem. 41(23), 4662-4674 (1998))、VD-03、VIT-I、及び19-ノル-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>化合物は、ビタミンDレセプターのみならず天然ホルモン、カルシトリオール(1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)に結合するトリチウム化ホルモンと競合し、2-メチレン-19-ノル-24-エピ-1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>類似体は事实上天然ホルモン(約0.5対数単位)が結合するより高い親和性を示す。AGS、AGR及びF-Wit類似体はすべて天然ホルモンに比べてビタミンDレセプターに結合するトリチウム化ホルモンとの競合で5倍効力が低い。2-Mpregna(米国特許第6,566,352号)、2-MP(米国特許第6,579,861号)、(20S)2-MbisP(米国特許第6,627,622 B2号)、2-MtrisP、及び(20S)OMといった短縮側鎖類似体は、ビタミンDレセプターへの結合においてカルシトリオールと同じ又はほぼ同じ有効性であるが、TMM、2 $\beta$ -メチルP、2 $\beta$ -メチルbisP、及び(20R)2-MbisPは、レセプターへの結合で約7~10倍低い有効性である。従って、ビタミンDレセプター結合親和性だけでは、脂肪細胞分化を阻害する化合物の効力の差異を説明できない。

【 0 1 4 1 】

上述したように、2-MbisP、2-MP(米国特許第6,579,861号)、2-Mpregna(米国特許第6,566,352号)は、骨からカルシウムを動員する活性又は腸カルシウム輸送を促進する活性があるとしてもわずかしかないが、天然ホルモンカルシトリオール(1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)は、ビタミンD欠乏ラットモデルによるこれら両効果が非常に強力である。上記引用特許はすべてその全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる。Plum L. A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(18), 6900-9004 (2004)も参考されたい。同様に、2 $\beta$ -メチルP、(20R)2-MbisP、2 $\beta$ -メチルbisP、2-MtrisP、(20S)-OM、及びVIT-Iは、天然ホルモン1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に比べてほんの少ししか骨カルシウム動員活性を持たない。さらに、これら化合物は、腸カルシウム輸送の刺激においても1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に比べて活性が低い。ビタミンDが十分な正常ラットでは、非常に高い経口用量の2-MP及び2-MbisPを血清カルシウムの増加を生じさせずに投与することができるが、同用量の天然ホルモンは明白な高カルシウム血症を生じさせ、死をもたらすことさえある。従って、2-MP、2 $\beta$ -メチルP、(20S)2-MbisP、(20R)2-MbisP、2 $\beta$ -メチルbisP、2MtrisP、OM及び特定の他のビタミンD類似体は、天然ホルモンをヒト及び他の動物対象の肥満症の治療で実行可能にできるよりずっと高用量で使用することができる。

上述したように、VD-03は、骨からカルシウムを動員する相対的に低い能力を示すが、腸カルシウム輸送の促進では天然ホルモン、 $1,25-(OH)_2D_3$ とほぼ同じ活性を保持する。このアルキリデン-18,19-ジノル化合物は、脂肪細胞分化の阻害において $1,25-(OH)_2D_3$ より約10倍効力が高く、骨からカルシウムを動員する活性は低いので、アルキリデン-18,19-ジノル化合物、及び他の化合物は、天然ホルモンをヒト及び他の動物対象の肥満症の治療で実行可能にできるよりずっと高用量で使用することができる。

ンD<sub>2</sub>は、非常に低い骨カルシウム動員活性を示し、2-メチレン-19-ノル-24-エピ-1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>は、ビタミンD欠乏ラットモデルにおける骨カルシウム動員の促進及び腸カルシウム輸送で等モル量の1<sub>1</sub>,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>より低活性である。D<sub>2</sub>類似体は、脂肪細胞分化の促進で天然ホルモン活性が高く、かつ血漿カルシウム上昇性が低いので、ヒト及び他の動物対象の肥満症の治療で使うその可能性を天然ビタミンが高めることができることにより高量で使用することができる。

2-MD、TMM、1AGS、1AGR、及びF-Witは、カルシトリオールと同様、骨カルシウム動員の促進及び腸カルシウム輸送において活性である(Sicinski, R. R. et al., J. Med. Chem., 41, 4662-4674 (1998)参照)。しかし、2-MD、1AGR、及び1AGSの脂肪細胞分化を阻害する活性(図2及び図13)は、上述した効果を生じる各用量に対するカルシトリオールの活性よりも高いので、2-MD、1AGS、及び/又は1AGRは、インビボで血漿カルシウム上昇性でない用量で、肥満症の予防のために使用することができる。

究極的に脂肪細胞分化につながるMDI誘導によって3T3-L1細胞内で活性化される提案経路、及び本発明のビタミンD類似体を作用させる提案部位は、PPAR<sub>2</sub>及びC/EBP mRNAの誘導を阻止するためである。転写因子、PPAR<sub>2</sub>及びC/EBP mRNAの増加は、成熟脂肪細胞表現型の確立のため下流遺伝子(例えばSCD-1)の発現に必須である。図16は、1<sub>1</sub>,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>が1×10<sup>-8</sup> Mで存在すると、PPAR<sub>2</sub>及びC/EBP mRNAがMDIによって誘導されないことを示す。さらに、(20S)2M-bisPが1×10<sup>-8</sup> Mで存在すると、PPAR<sub>2</sub>及びC/EBP mRNAはMDIによって誘導されない。2-MDについての試験も1×10<sup>-10</sup> Mの濃度で使用すると、これらmRNAが上方制御されるのを2-MDが阻止することを示した。

これら結果は、1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>及び1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>の類似体が以下の理由のため肥満症の治療で有用であることを実証している:(1)これら類似体は脂肪細胞分化の有意な阻害を示し;(2)SCD-1遺伝子転写を阻害し;(3)PPAR<sub>2</sub>及びC/EBP mRNAの誘導を阻止し、かつ(4)天然ホルモン1<sub>1</sub>,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール(カルシトリオール)と異なり、化合物によっては高カルシウム血性負担のない用量で使用することができる。

本明細書で引用したすべての参考文献は、その全体の参照によってかつすべての目的のため本明細書で完全に述べたかのように本明細書に取り込まれる。

本発明は、説明のために本明細書で述べた実施態様に限定されないが、添付の請求項の範囲に入る限り、このようなすべての形態を包含するものと解釈される。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0142】

【図1】オイルレッドO染色で評価した場合、ビヒクルで処理したマウス3T3-L1細胞は分化しないが(図1A)誘導物質混液で処理したマウス3T3-L1細胞は10日後に成熟脂肪細胞に分化する(図1B)ことを示すマウス3T3-L1細胞の走査画像である。左側の図は右側の画像の拡大図を表す。

【図2】種々のビタミンD類似体(1<sub>1</sub>,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、2-MD、TMM、及び2-MbisP)がオイルレッドO染色で評価した場合マウス3T3-L1細胞の成熟脂肪細胞への分化を阻害することを示す走査画像である。

【図3】SCD-1 mRNAのマウス3T3-L1発現の1<sub>1</sub>,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>阻害のEC<sub>50</sub>が2.0×10<sup>-10</sup> Mであり、SCD-1 mRNAのマウス3T3-L1発現の(20S)2MbisP阻害のEC<sub>50</sub>が5.4×10<sup>-10</sup> Mであり、かつSCD-1 mRNAのマウス3T3-L1発現の2MD阻害のEC<sub>50</sub>が2.9×10<sup>-12</sup> Mであることを示す代表的な2~3の独立実験のグラフである。

【図4】MDI処理マウス3T3-L1細胞の成熟脂肪細胞への種々濃度における1<sub>1</sub>,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>阻害を示す走査画像である(10<sup>-8.5</sup> M、10<sup>-9.0</sup> M、(上列左から右)、10<sup>-10.0</sup> M、10<sup>-11.0</sup> M(下列右から左))。MDIはメチルイソブチルキサンチン、デキサメタゾン、及びインスリンを含有する混合物を表す。

【図5】MDI処理マウス3T3-L1細胞の成熟脂肪細胞への種々濃度における(20S)2MbisP阻害を示す走査画像である(10<sup>-8</sup> M、10<sup>-9</sup> M、(上列左から右)、10<sup>-10.0</sup> M(下列))。

【図6】MDI-処理マウス3T3-L1細胞の成熟脂肪細胞への種々濃度における(20S)2MbisP阻

10

20

30

40

50

害を示す走査画像である ( $10^{-7.5}$  M、 $10^{-8.0}$  M、 $10^{-8.5}$  M (上列左から右)、 $10^{-9.0}$  M、 $10^{-9.5}$  M、 $10^{-10.0}$  M (下列左から右))。

【図 7】2MbisP側鎖の 1 個の炭素原子を除去する修飾で生じる化合物(2MP)及び 2 個の炭素原子を除去する修飾で生じる化合物(2Mpregna)が、オイルレッドO染色及びSCD1 mRNA誘導の阻害で評価した場合MDI処理3T3-L1細胞の成熟脂肪細胞への分化の阻害において未だ活性であることを示す走査画像である (SCD1 mRNAの発現はMDIのみで処理した細胞で見られる割合のとおりに発現され、かっこ内に示される)。

【図 8】この化合物の20Sと20Rの両2MbisP及び2 -メチル(20S)配置がオイルレッドO染色及びSCD1 mRNA誘導の阻害で評価した場合MDI処理3T3-L1細胞の成熟脂肪細胞への分化の阻害において活性であることを示す走査画像である (SCD1 mRNAの発現はMDIのみで処理した細胞で見られる割合のとおりに発現され、かっこ内に示される)。 $1 \times 10^{-8.5}$  Mの濃度すべての化合物を試験した。

【図 9】2-MP、(20S)2MbisP、(20R)2MbisP、2 -メチルMP、2 -メチル(20S)bisP、2-Mpregna、及びビタミンDがオイルレッドO染色及びSCD1 mRNA誘導の阻害で評価した場合MDI処理3T3-L1細胞の成熟脂肪細胞への分化の阻害において活性であることを示す走査画像である (SCD1 mRNAの発現はMDIのみで処理した細胞で見られる割合のとおりに発現され、かっこ内に示される)。 $1 \times 10^{-8.5}$  Mの濃度すべての化合物を試験した。

【図 10 A】(20S)2MbisP化合物で見られるビタミンD側鎖を 1 個の炭素原子で伸長して生じる化合物(20S)2MtrisP、及び 2 個の炭素原子で伸長して生じる化合物(20S)OMがオイルレッドO染色で評価した場合MDI処理3T3-L1細胞の成熟脂肪細胞への分化の阻害において未だ活性を有することを示す走査画像である。

【図 10 B】(20S)2MbisP化合物で見られるビタミンD側鎖を 1 個の炭素原子で伸長して生じる化合物(20S)2MtrisP、及び 2 個の炭素原子で伸長して生じる化合物(20S)OMがSCD1 mRNA誘導で評価した場合MDI処理3T3-L1細胞の成熟脂肪細胞への分化の阻害において未だ活性を有することを示す走査画像である。

【図 11】VD-03のような2-メチレン-18,19-ジノルビタミンD類似体がオイルレッドO染色及びSCD1 mRNA誘導で評価した場合MDI処理3T3-L1細胞の成熟脂肪細胞への分化の阻害において活性であることを示す走査画像である (SCD1 mRNAの発現はMDIのみで処理した細胞で見られる割合のとおりに発現され、かっこ内に示される)。

【図 12】(24epi)D<sub>2</sub>及び1 , 25(OH)<sub>2</sub>(19nor)D<sub>2</sub>のようなビタミンD<sub>2</sub>類似体がオイルレッドO染色の阻害で評価した場合MDI処理3T3-L1細胞の成熟脂肪細胞への分化の阻害において活性であることを示す走査画像である。

【図 13】3' -ヒドロキシプロピリデン基の付加によってさらに 2 位で修飾した20S及び20Rの両配置の19-ノル1 , 25-ジヒドロキシビタミンD化合物(1AGS及び1AGR)、並びに(3' -メトキシメトキシ)プロピリデン基の付加によってさらに 2 位で修飾した20R19-ノル1 , 25-ジヒドロキシビタミン化合物(F-Wit)がオイルレッドO染色及びSCD1 mRNA誘導の阻害で評価した場合MDI処理3T3-L1細胞の成熟脂肪細胞への分化の阻害において活性であることを示す走査画像である (SCD1 mRNAの発現はMDIのみで処理した細胞で見られる割合のとおりに発現され、かっこ内に示される)。

【図 14 A】1 , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>及び(1 , 20S)2MbisPによるオイルレッドO染色の阻害を示す。種々の濃度の化合物にさらした後( $10^{-7.0}$  M、 $10^{-8.0}$  M、 $10^{-9.0}$  M、 $10^{-10.0}$  M、 $10^{-11.0}$  M)オイルレッドO染色で評価した場合マウスMDI-処理3T3-L1細胞の成熟脂肪細胞への1 , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>及び(1 OH,20S)2M-bisP阻害を示す走査画像であり、対照的に、(1 OH,20S)2MBisP化合物は、試験したいずれの濃度でもオイルレッド染色の阻害を引き起こすのに無効である。

【図 14 B】1 , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>及び(1 , 20S)2MbisPによるSCD1 mRNA誘導の阻害を示す。種々の濃度の化合物にさらした後( $10^{-7.0}$  M、 $10^{-8.0}$  M、 $10^{-9.0}$  M、 $10^{-10.0}$  M、 $10^{-11.0}$  M)SCD1 mRNA発現で評価した場合マウスMDI-処理3T3-L1細胞の成熟脂肪細胞への1 , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>及び(1 OH,20S)2M-bisP阻害を示す走査画像であり、対照的に、(1 OH,20S)2MBisP化合物は、試験したいずれの濃度でもSCD1 mRNA発現の阻害を引き起こすのに無効である。

10

20

30

40

50

【図15】3T3-L1細胞内において脂肪細胞の分化につながるMDI誘導で活性化されると提案する経路、及びこのプロセスを阻害すると提案するビタミンD類似体の部位を示す。MDI誘導物質の添加がC/EBP ( )の誘導を促進し、これが標的転写因子、PPAR 及びC/EBP

の転写につながり、ひいては成熟脂肪細胞表現型、例えばSCD1やGlut4の確立に関与する遺伝子の発現をもたらす。活性なビタミンD類似体は、分化に必須である初期の転写因子PPAR 及びC/EBP の発現を妨げる(図16~18参照)。

【図16】 $1\alpha,25(OH)_2D_3$ が $1 \times 10^{-8} M$ で存在するとPPAR 及びC/EBP mRNAがMDIで誘導されないことを示す(誘導物質のない試料に転写因子mRNAの値を正規化してある)。

【図17】(20S)2MbsPが $1 \times 10^{-8} M$ で存在するとPPAR 及びC/EBP mRNAがMDIで誘導されないことを示す(誘導物質のない試料に転写因子mRNAの値を正規化してある)。

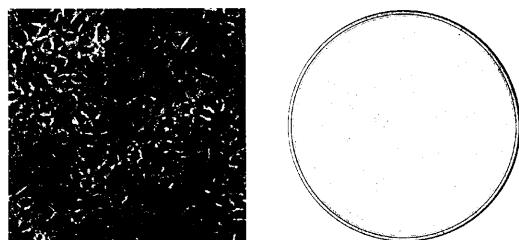
【図18】2-MDが $1 \times 10^{-10} M$ で存在すると、PPAR 及びC/EBP mRNAがMDIで誘導されないことを示す(誘導物質のない試料に転写因子mRNAの値を正規化してある)。

10

【図1A】

FIG. 1A

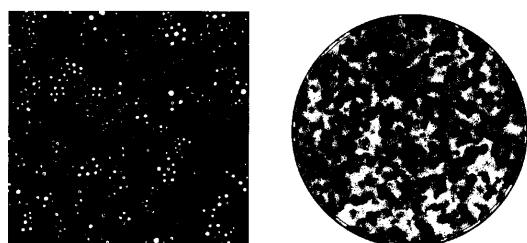
誘導物質なし



【図1B】

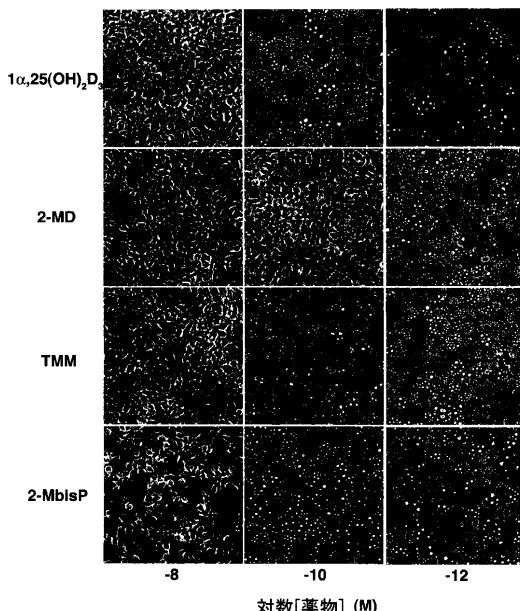
FIG. 1B

+ 誘導物質 (MDI)



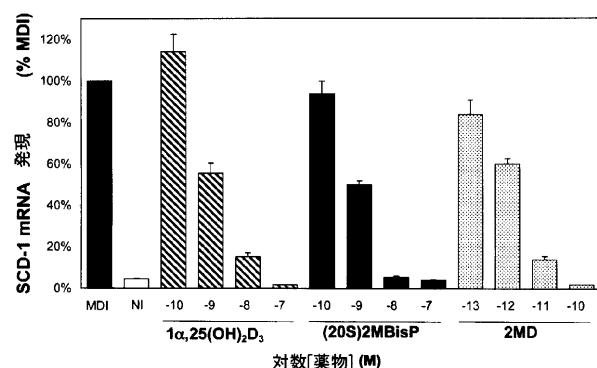
【図2】

FIG. 2



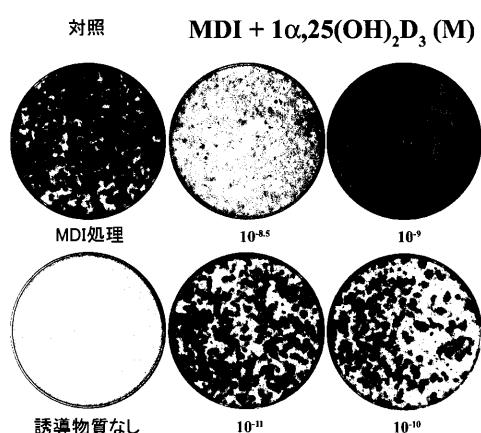
【図3】

FIG. 3



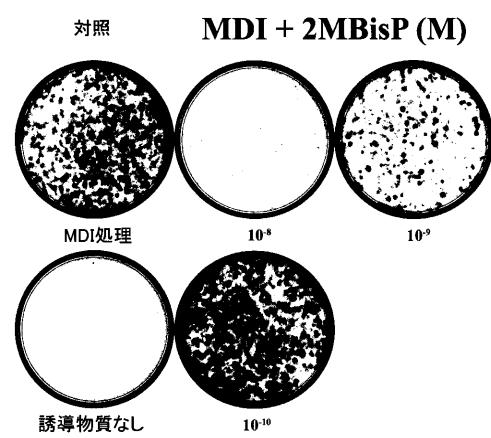
【図4】

FIG. 4



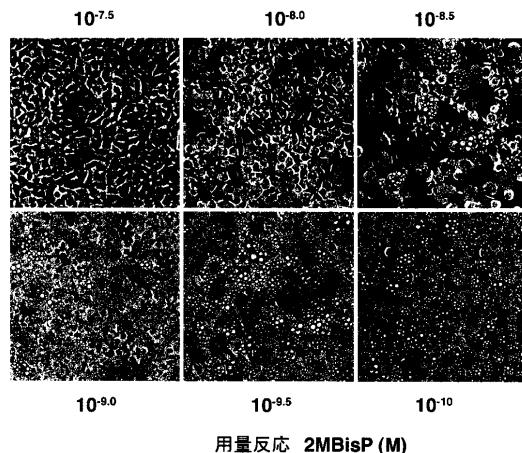
【図5】

FIG. 5

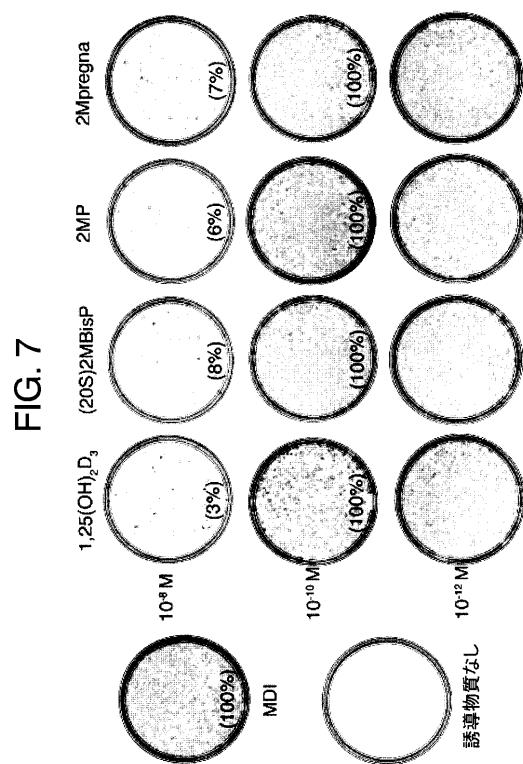


【図6】

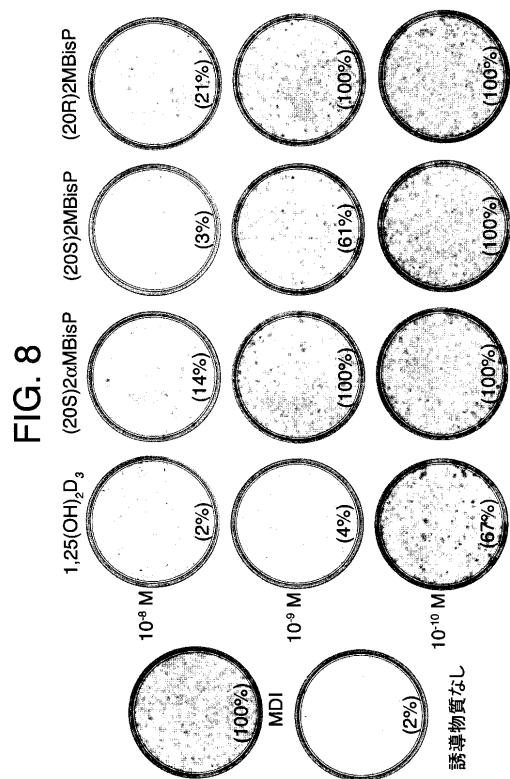
FIG. 6



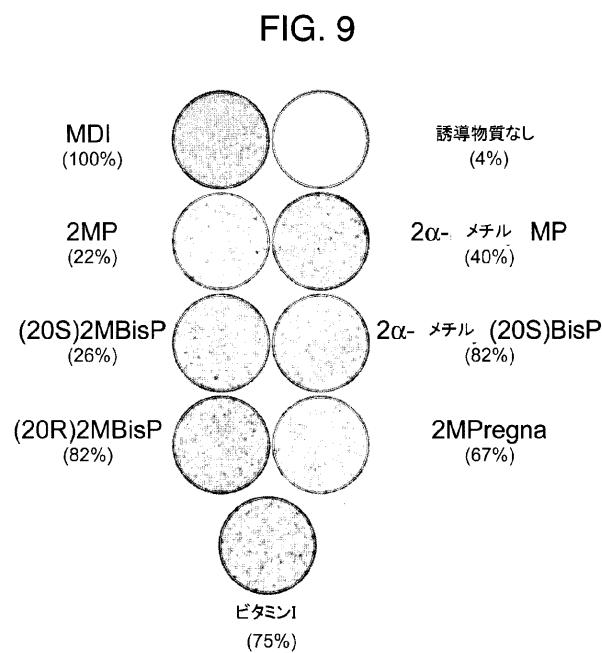
【図7】



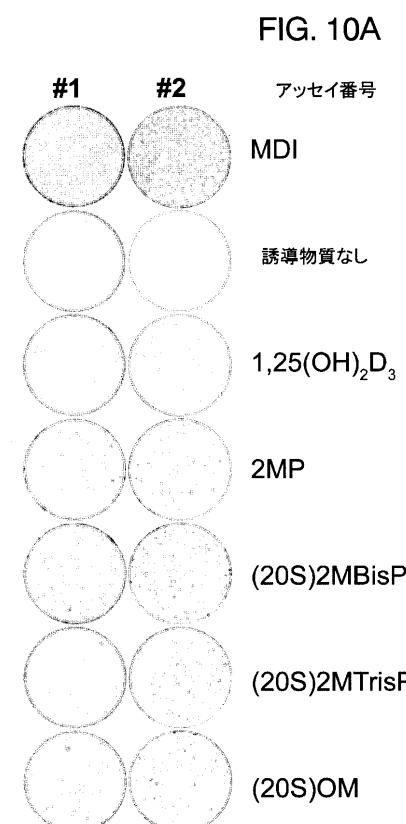
【図8】



【図9】

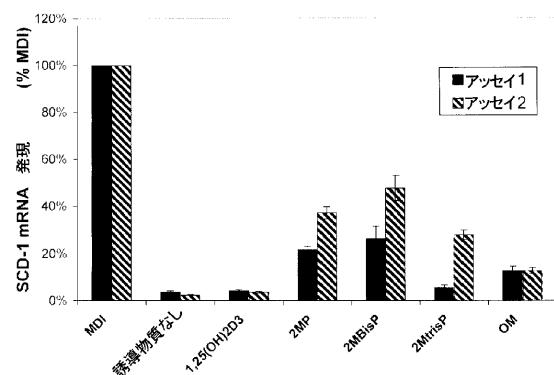


【図10A】

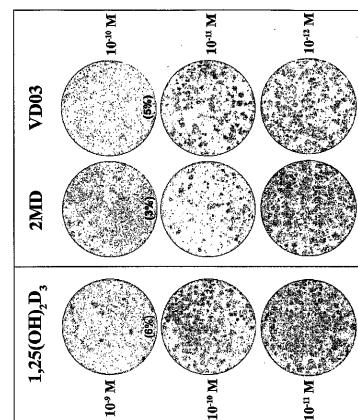


【図 10B】

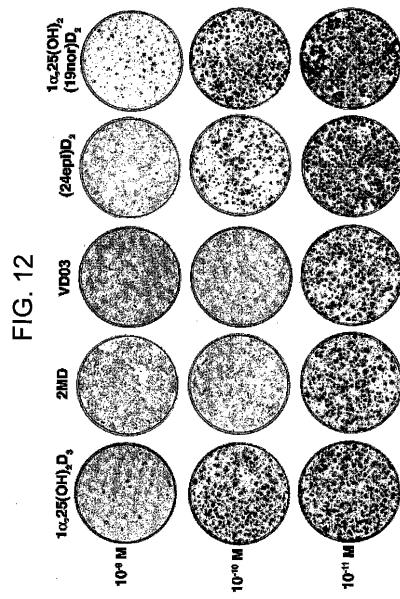
FIG. 10B



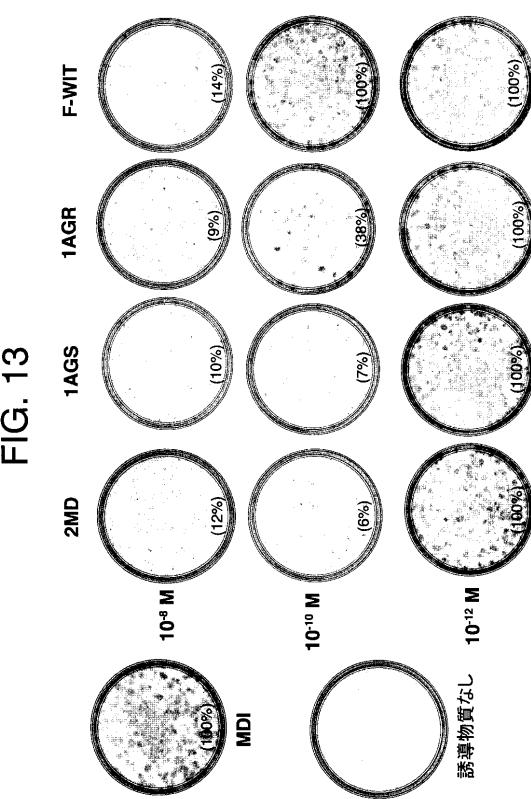
【図 11】



【図 12】

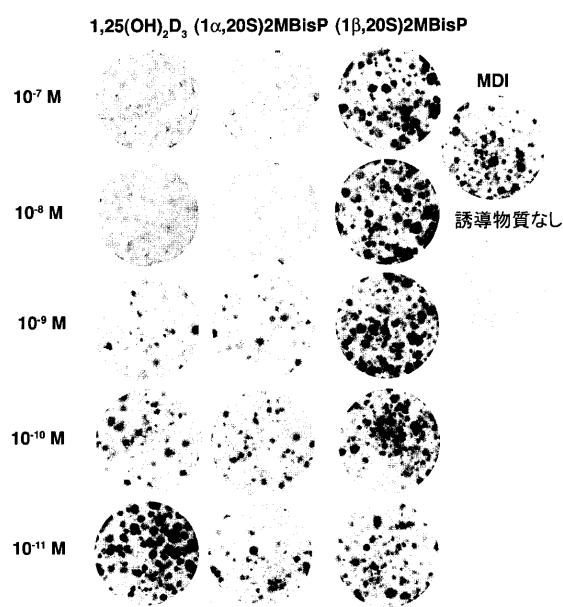


【図 13】



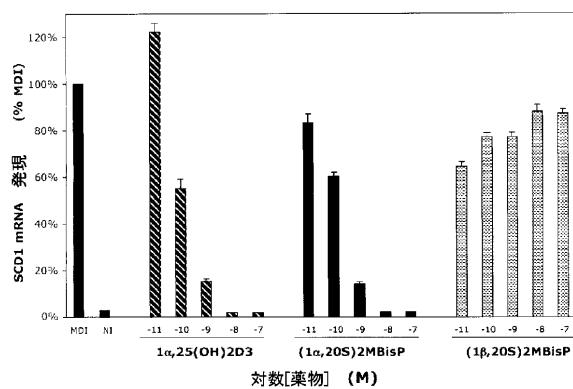
【図 14 A】

FIG. 14A



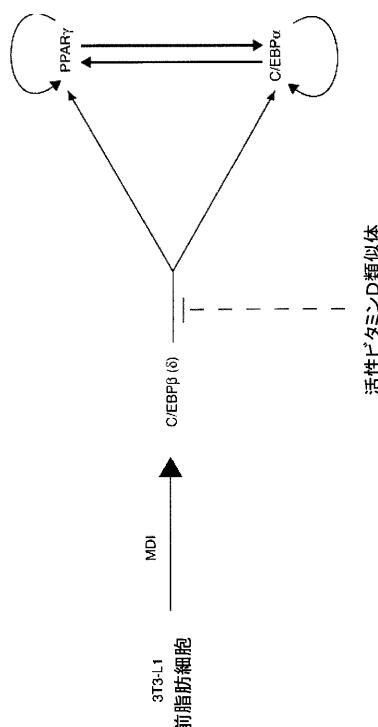
【図 14 B】

FIG. 14B



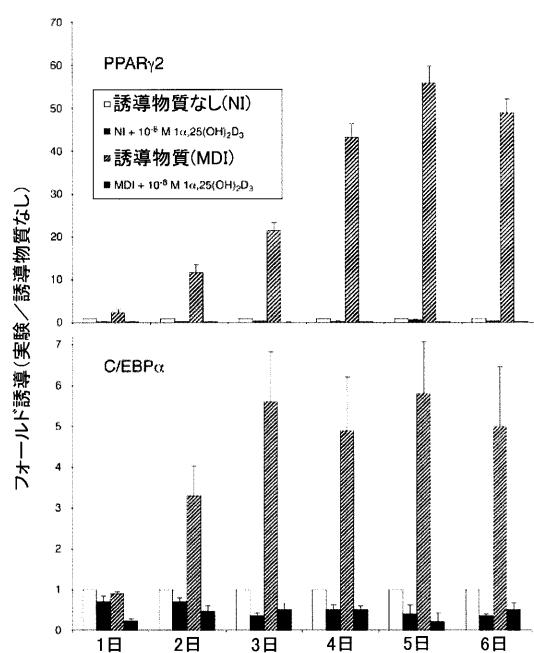
【図 15】

FIG. 15



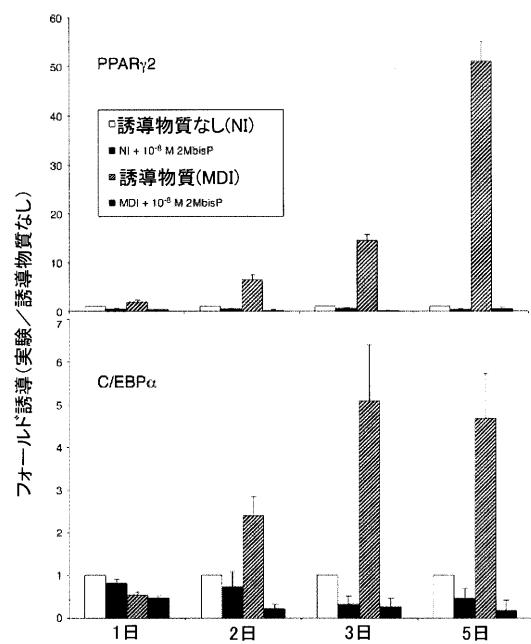
【図 16】

FIG. 16



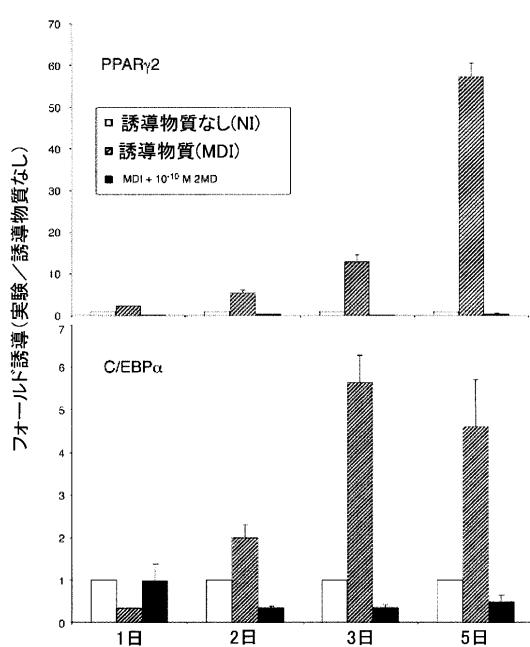
【図 17】

FIG. 17

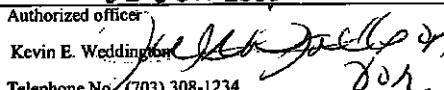


【図 18】

FIG. 18



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/39625						
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 31/59 US CL : 514/167, 909 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/167, 909								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE								
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS-ONLINE, EAST								
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 6,384,087 B1 (ZEMEL et al.) 07 May 2002 (07.05.2002), see the entire document.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-40</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6,384,087 B1 (ZEMEL et al.) 07 May 2002 (07.05.2002), see the entire document.	1-40
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	US 6,384,087 B1 (ZEMEL et al.) 07 May 2002 (07.05.2002), see the entire document.	1-40						
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.						
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed								
Date of the actual completion of the international search 15 May 2005 (15.05.2005)		Date of mailing of the international search report <b>01 JUN 2005</b>						
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer  Kevin E. Weddington Telephone No. (703) 308-1234						

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	1 0 3
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
<b>A 6 1 P 3/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 3/02	1 0 2

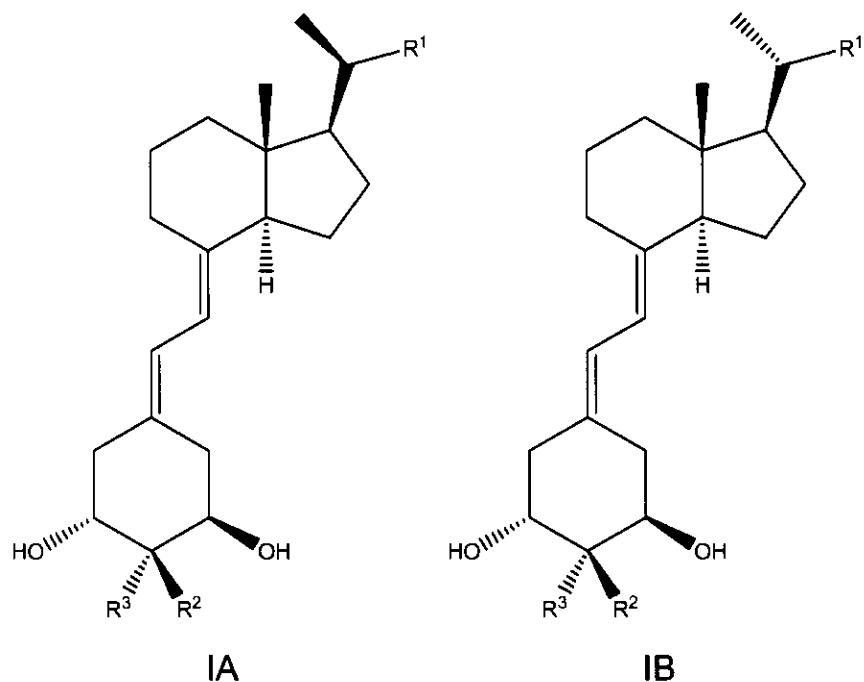
(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(特許庁注:以下のものは登録商標)

1. パイレックス

(74)代理人	100114007	
	弁理士 平山 孝二	
(72)発明者	クラゲット デイム マーガレット	
	アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53531 ディアフィールド ハイウェイ ビービー 1	
	809	
(72)発明者	デルーカ ヘクター エフ	
	アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53531 ディアフィールド ハイウェイ ビービー 1	
	809	
(72)発明者	アーレンズ ジェイミー エム	
	アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53572 マウント ホーレブ フィールド コート 1	
	348	
(72)発明者	ンタンビ ジェイムズ エム	
	アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53705 マディソン ウォーキシャ ストリート 47	
	30	
(72)発明者	トムソン ブライアン	
	アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53711 マディソン ガーフィールド ストリート 1	
	107 アパートメント #2	
F ターム(参考)	4C086 AA01 AA02 DA14 MA01 MA04 MA52 MA59 MA60 MA63 MA66	
	NA14 ZA40 ZA42 ZA59 ZA70 ZA75 ZA96 ZB26 ZC23 ZC33	
	ZC35 ZC41 ZC61	

【要約の続き】



【選択図】図1A及び図1B