

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号
特開2023-61920
(P2023-61920A)

(43)公開日 令和5年5月2日(2023.5.2)

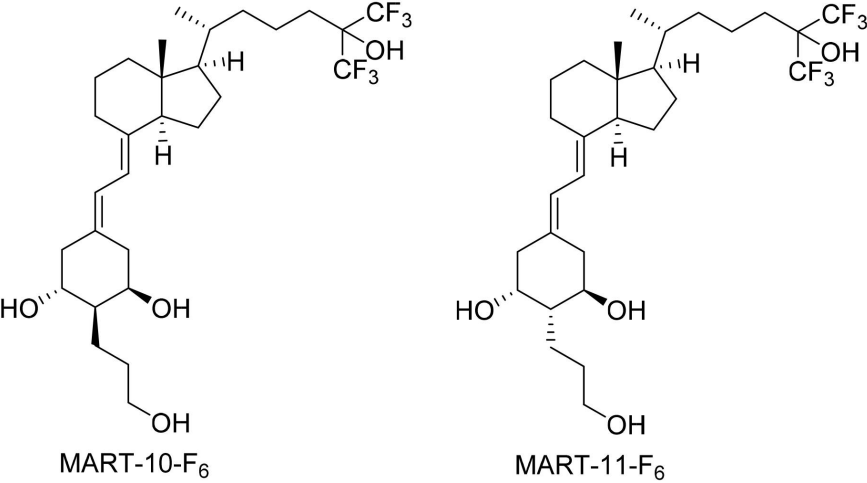
(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 C	401/00 (2006.01)	C 0 7 C	401/00	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/593(2006.01)	A 6 1 K	31/593	4 H 0 0 6
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	3/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/02	1 0 2
		審査請求	未請求	請求項の数 8 O L (全104頁)
(21)出願番号 特願2022-168144(P2022-168144)		(71)出願人	399086263	
(22)出願日 令和4年10月20日(2022.10.20)			学校法人帝京大学	
(31)優先権主張番号 特願2021-171650(P2021-171650)			東京都板橋区加賀 2 丁目 1 1 番 1 号	
(32)優先日 令和3年10月20日(2021.10.20)		(71)出願人	515157758	
(33)優先権主張国・地域又は機関			公立大学法人 富山県立大学	
日本国(JP)			富山県射水市黒河 5 1 8 0	
特許法第 3 0 条第 2 項適用申請有り 2 0 2 2 年 4 月 2		(74)代理人	100139594	
5 日、日本ビタミン学会第 7 4 回大会 プログラム・講演			弁理士 山口 健次郎	
要旨、公益社団法人日本ビタミン学会 2 0 2 2 年 6 月 2		(72)発明者	橘 高 敦史	
5 ~ 2 6 日、日本ビタミン学会第 7 4 回大会 2 0 2 2 年			東京都板橋区加賀 2 丁目 1 1 番 1 号 学	
9 月 1 3 日、第 6 6 回日本薬学会関東支部大会 日本薬学			校法人帝京大学内	
会関東支部大会若手シンポジウム 講演要旨集、第 6 6 回		(72)発明者	川越 文裕	
日本薬学会関東支部大会実行委員会・日本薬学会関東支			東京都板橋区加賀 2 丁目 1 1 番 1 号 学	
部大会若手シンポジウム実行委員会 2 0 2 2 年 9 月 1 7			校法人帝京大学内	
日、第 6 6 回日本薬学会関東支部大会		(72)発明者	榊 利之	
			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 C D環側鎖置換ビタミンD誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【課題】乾癬または癌の治療または予防に有用な新規のビタミンD誘導体を提供する。

【解決手段】本発明のビタミンD誘導体は、例えば下記の構造を有する化合物である。



【選択図】

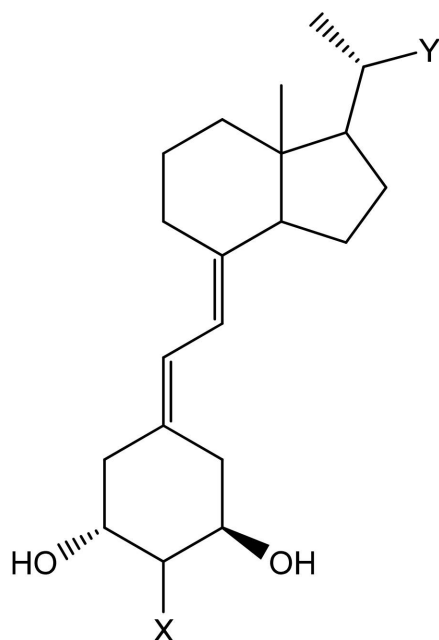
なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



(I)

10

20

(式中、Xは、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数1～8のアルキル基、又は水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数1～8のアルケニル基であり、

Yは、少なくとも1つのハロゲン原子で置換された、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数1～12のアルキル基である)

で表される化合物。

【請求項 2】

Xが、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数1～5のアルキル基、又は水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数1～5のアルケニル基であり、

30

Yが、少なくとも1つのハロゲン原子で置換された、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数3～10のアルキル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

Xが、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数1～4のアルキル基、又は水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数1～4のアルケニル基であり、

Yが、少なくとも1つのハロゲン原子で置換された、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数5～8のアルキル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

40

Xが、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数3のアルキル基、又は水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数3のアルケニル基であり、

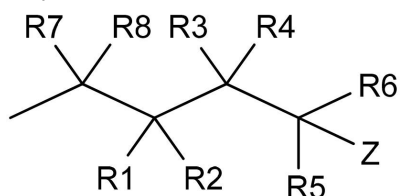
Yが、少なくとも1つのハロゲン原子で置換された4-ヒドロキシル-4-メチルペンチル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

Yが、

50

【化 2】



(式中、Zは、水素原子または水酸基であり、

R 1、R 2、R 3、R 4、R 7、及びR 8は、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲン原子であり、

10

R 5及びR 6は、それぞれ独立して、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基又はエチル基である)

で表される基である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項7】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物を有効成分として含有する、乾癬治療または予防用医薬組成物。

【請求項8】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物を有効成分として含有する、癌治療または

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、CD環側鎖置換ビタミンD誘導体及びそれを含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

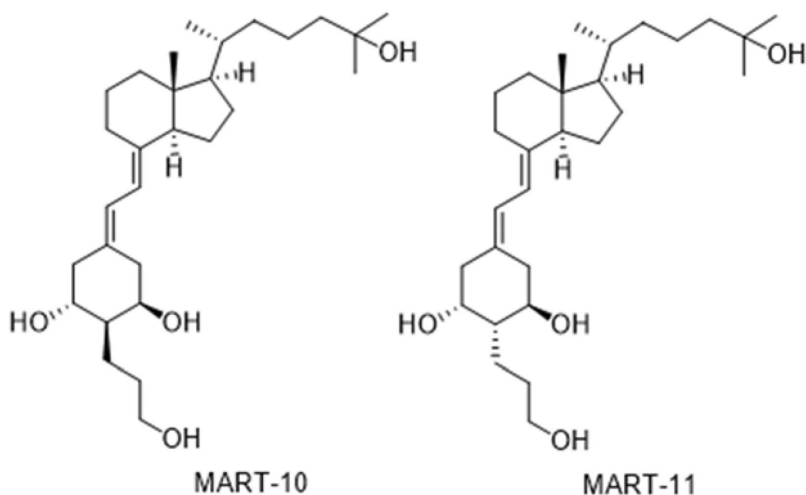
【0002】

活性型ビタミンD₃(1,25-dihydroxyvitamin D₃)は、カルシウム代謝調節作用の他、腫瘍細胞の増殖抑制作用や分化誘導作用、免疫調節作用など多くの生理活性を有することが知られている。

30

本発明者らは、2位置換ビタミン誘導体(MART-10、MART-11)を合成し、高いヒト白血病細胞HL-60分化誘導能を有することを示した(特許文献1、非特許文献1)。なお、前記MART-10及びMART-11は本発明の化合物には含まれない。

【化 1】



40

【0003】

50

本発明者は、MART - 10 及び MART - 11 の CD 環側鎖にハロゲン原子を導入した新規のビタミン D 誘導体を合成し、乾癬誘発モデルマウスにおいて乾癬治療効果があること、また、ヒト乳がん (MCF - 7) 細胞においてがん細胞増殖抑制効果があることを新たに見出した。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第2004/067504号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Ono, K.; Yoshida, A.; Saito, N.; Fujishima, T.; Honzawa, S.; Suhara, Y.; Kishimoto, S.; Sugiura, T.; Waku, K.; Takayama, H.; Kittaka, A. Efficient synthesis of 2-modified 1 β ,25-dihydroxy-19-norvitamin D3 with Julia olefination: high potency in induction of differentiation on HL-60 cells. J. Org. Chem. 2003, 68, 7407-7415.

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の課題は、乾癬または癌の治療または予防に有用な新規のビタミン D 誘導体を提供することにある。

20

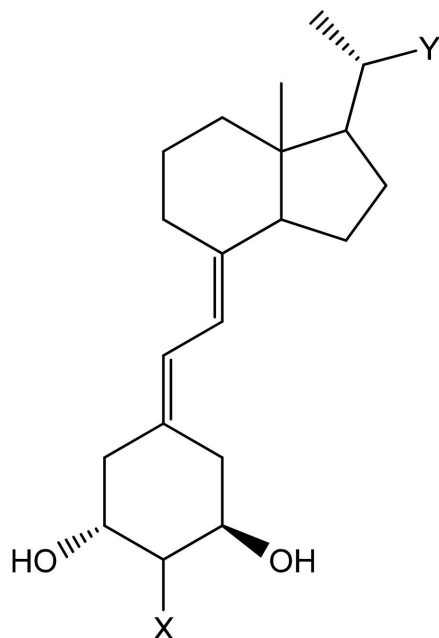
【課題を解決するための手段】

【0007】

前記課題は、以下の本発明により解決することができる：

[1] 一般式 (I)：

【化2】



(I)

30

40

(式中、Xは、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数1～8のアルキル基、又は水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数1～8のアルケニル基であり、

Yは、少なくとも1つのハロゲン原子で置換された、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数1～12のアルキル基である)で表される化合物。

[2] Xが、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数1～5のアルキル基、又は水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数1～5のアルケニ

50

ル基であり、

Y が、少なくとも 1 つのハロゲン原子で置換された、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数 3 ~ 10 のアルキル基である、[1] の化合物。

[3] X が、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、又は水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数 1 ~ 4 のアルケニル基であり、

Y が、少なくとも 1 つのハロゲン原子で置換された、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数 5 ~ 8 のアルキル基である、[1] の化合物。

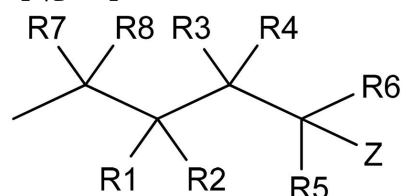
[4] X が、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数 3 のアルキル基、又は水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数 3 のアルケニル基であり、

10

Y が、少なくとも 1 つのハロゲン原子で置換された 4 - ヒドロキシル - 4 - メチルペンチル基である、[1] の化合物。

[5] Y が、

【化 3】



20

(式中、Z は、水素原子または水酸基であり、

R 1、R 2、R 3、R 4、R 7、及び R 8 は、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲン原子であり、

R 5 及び R 6 は、それぞれ独立して、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基又はエチル基である)

で表される基である、[1] ~ [4] のいずれかの化合物。

[6] [1] ~ [5] のいずれかの化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

[7] [1] ~ [5] のいずれかの化合物を有効成分として含有する、乾癬治療または予防用医薬組成物。

30

[8] [1] ~ [5] のいずれかの化合物を有効成分として含有する、癌治療または予防用医薬組成物。

【発明の効果】

【0008】

本発明によれば、乾癬または癌の治療または予防に有用な新規のビタミン D 誘導体を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図 1】イミキモド (I M Q) 誘導乾癬モデルマウスに対するビタミン D 誘導体の塗布効果を示すグラフである。I M Q のみ、もしくは I M Q に加えてビタミン D 誘導体 (カルシポトリオール (C a l c i p o t r i o l)、もしくは M A R T 10 - F 2) の各濃度のエタノール溶液を滴下し 3 日間処理した際の耳介厚を示す。

40

【図 2】各種誘導体 100 nmol / L 存在下で 3 日間培養後の細胞数比較を示すグラフである。

【図 3】各種誘導体 1、10、100 nmol / L 存在下で 7 日間培養後の細胞数比較を示すグラフである。

【図 4】24 F 2 - M A R T - 10 のがん細胞増殖抑制効果を、三次元培養細胞の面積経時変化で示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0010】

50

本明細書における一般式 (I) の基 X の定義において、「水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数 1 ~ 8 のアルキル基」とは、非置換もしくは水酸基で置換された炭素数 1 ~ 8 の直鎖もしくは分枝状のアルキル基を意味する。アルキル基の炭素数は、好ましくは 1 ~ 5 であり、より好ましくは 1 ~ 4 であり、更に好ましくは 3 である。非置換の炭素数 1 ~ 8 の直鎖もしくは分枝状のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n - プロピル基、i - プロピル基、n - ブチル基、s - ブチル基、i - ブチル基、t - ブチル基、並びに直鎖及び分岐鎖状のペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等を挙げることができる。また、水酸基で置換された炭素数 1 ~ 8 の直鎖もしくは分枝状のアルキル基とは、前記の非置換の炭素数 1 ~ 8 の直鎖もしくは分枝状のアルキル基の任意の 1 又はそれ以上の水素原子が水酸基で置換されているものであり、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、ヒドロキシヘキシル基、ヒドロキシヘプチル基、ヒドロキシオクチル基等を挙げることができる。

10

【0011】

本明細書における一般式 (I) の基 X の定義において、「水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数 1 ~ 8 のアルケニル基」とは、非置換もしくは水酸基で置換された炭素数 1 ~ 8 の直鎖もしくは分枝状のアルケニル基を意味する。アルケニル基の炭素数は、好ましくは 1 ~ 5 であり、より好ましくは 1 ~ 4 であり、更に好ましくは 3 である。非置換の炭素数 1 ~ 8 の直鎖もしくは分枝状のアルケニル基としては、例えば、メチレン基、ビニル基、アリル基、n - ブテニル基、sec - ブテニル基、ペンテニル基、ヘプテニル基、オクテニル基等を挙げることができる。また、水酸基で置換された炭素数 1 ~ 8 の直鎖もしくは分枝状のアルケニル基とは、前記の非置換の炭素数 1 ~ 8 の直鎖もしくは分枝状のアルケニル基の任意の 1 又はそれ以上の水素原子が水酸基で置換されているものであり、例えば、ヒドロキシメチレン基、ヒドロキシアリル基、ヒドロキシブテニル基、ヒドロキシペンテニル基、ヒドロキシヘプテニル基、ヒドロキシオクテニル基等を挙げることができる。

20

【0012】

本明細書における一般式 (I) の 2 位の基 X の立体配置は、R 配置であっても、S 配置であってもよい。本明細書では、一般式 (I) の 2 位の基 X の立体配置が S 配置であるものを MART - 10 の名称を付し、R 配置であるものを MART - 11 の名称を付している。

30

【0013】

本明細書における一般式 (I) の基 Y の定義において、「少なくとも 1 つのハロゲン原子で置換された、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数 1 ~ 12 のアルキル基」とは、非置換もしくは水酸基で置換された炭素数 1 ~ 12 の直鎖もしくは分枝状のアルキル基であって、前記アルキル基の任意の 1 又はそれ以上の水素原子がハロゲン原子で置換されているものを意味する。アルキル基の炭素数は、好ましくは 3 ~ 10 であり、より好ましくは 5 ~ 8 であり、更に好ましくは 6 又は 8 である。

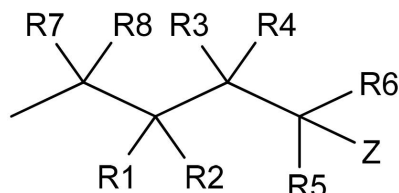
ハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等を挙げることができ、好ましくはフッ素である。

40

【0014】

基 Y は、特に好ましくは、

【化 4】



(式中、Z は、水素原子または水酸基であり、

50

R 1、R 2、R 3、R 4、R 7、及び R 8 は、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲン原子であり、

R 5 及び R 6 は、それぞれ独立して、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基又はエチル基である）で表される基である。

【0015】

C D 環側鎖におけるハロゲン原子の置換としては、以下に限定されるものではないが、例えば、26 位および 27 位の炭素原子に合計 6 個のハロゲン原子を導入した 26, 27 - ヘキサハロゲン化物（後述の製造実施例 1）、26 位および 27 位の炭素原子にそれぞれ 2 個、合計 4 個のハロゲン原子を導入した 26, 27 - テトラハロゲン化物（製造実施例 8）、26 位および 27 位の炭素原子にそれぞれ 1 個、合計 2 個のハロゲン原子を導入した 26, 27 - ジハロゲン化物（製造実施例 9）、24 位の炭素原子に 2 個のハロゲン原子を導入した 24 - ジハロゲン化物（製造実施例 2）、24 位の炭素原子に 1 個のハロゲン原子を導入した 24 R - モノハロゲン化物、24 S - モノハロゲン化物（製造実施例 3）、23 位の炭素原子に 2 個のハロゲン原子を導入した 23 - ジハロゲン化物（製造実施例 4）、23 位の炭素原子に 1 個のハロゲン原子を導入した 23 R - モノハロゲン化物、23 S - モノハロゲン化物（製造実施例 5）、22 位の炭素原子に 2 個のハロゲン原子を導入した 22 - ジハロゲン化物（製造実施例 7）、22 位の炭素原子に 1 個のハロゲン原子を導入した 22 R - モノハロゲン化物、22 S - モノハロゲン化物（製造実施例 6）を挙げることができる。

10

20

【0016】

本発明の医薬組成物は、医薬として、有効成分単独で、あるいは、好ましくは製剤学的に許容することのできる担体又は希釈剤と共に、対象（例えば、動物、好ましくは哺乳動物、特にヒト）に有効な量で投与することができるし、あるいは、飲食物の形で提供することもできる。

【0017】

本発明の医薬組成物を医薬として提供する場合には、経口剤または非経口剤として投与することができ、好ましくは経口剤である。前記経口剤としては、例えば、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エキス剤などの液剤、あるいは、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤などの固形製剤を挙げることができる。前記非経口剤としては、例えば、注

30

【0018】

製剤学的に許容することのできる担体又は希釈剤としては、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、矯味剤、発泡剤、甘味剤、香料、滑沢剤、緩衝剤、抗酸化剤、界面活性剤、流動化剤などを挙げることができる。

【0019】

本発明の医薬組成物の投与量は、例えば、対象疾患、患者の状態、体重、年齢、性別、投与経路等により適宜選択することができるが、一般に投与量の下限として、成人 1 日当たり 0.001 μ g ~ 0.1 μ g の範囲で、投与量の上限としては成人 1 日当たり 100 μ g ~ 10000 μ g の範囲内で選択でき、1 日 1 ~ 3 回に分けて投与することができる。

40

【0020】

本発明の医薬組成物は、乾癬または癌の治療または予防に使用することができる。

【実施例】

【0021】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

【0022】

《一般的手順》

^1H 及び ^{13}C スペクトルは、J E O L A L - 400 N M R (400 M H z) 及び E

50

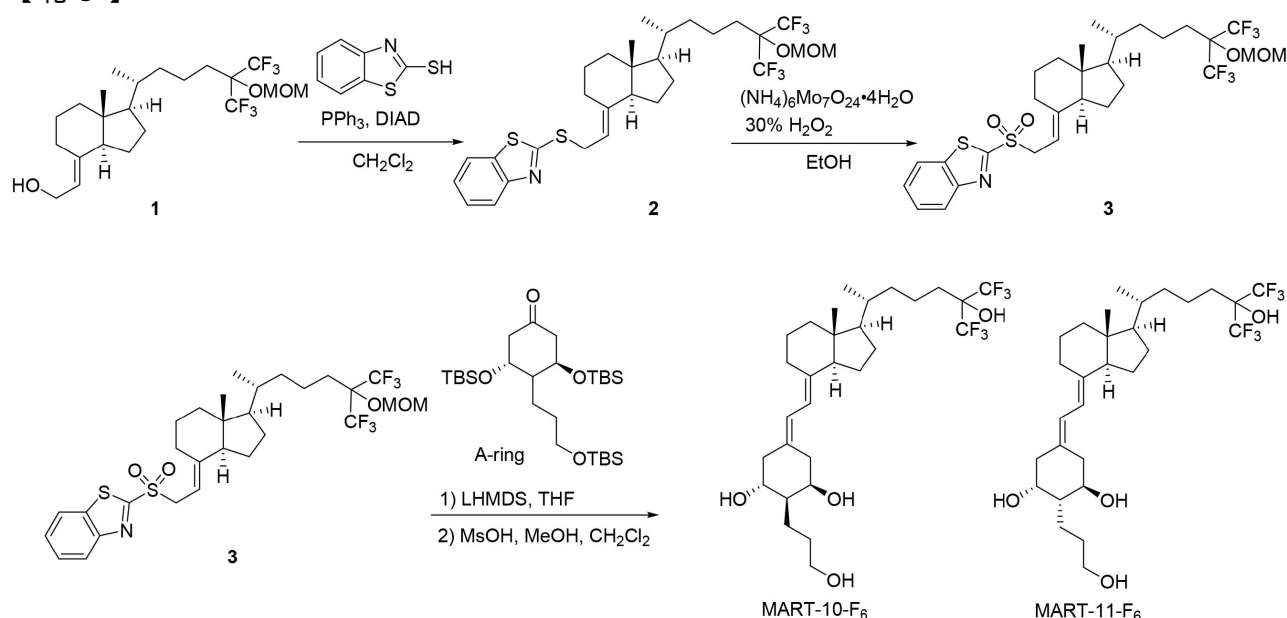
CP-600 NMR (600 MHz) 分光器により記録した。¹H NMR スペクトルは、内部標準として(CH₃)₄Si (0.00 ppm) を用いた。¹³C NMR スペクトルは、重水素化溶媒で参照した(CDC1₃の場合は77.0 ppm、CD₃ODの場合は49.3 ppm)。IR スペクトルは、JASCO FT-IR-800 フーリエ変換赤外分光光度計で記録した。高分解能質量スペクトルは、エレクトロスプレーイオン化(ESI又はAPCI)法によりSHIMADZU LCMS-IT-TOF 質量分析計で得た。旋光度はJASCO DIP-370 デジタル旋光計で測定した。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル60N (関東化学株式会社、40~50 μm) 又はシリカゲル60 (メルク、0.040~0.063 mm) を用いて実施した。分取薄層クロマトグラフィーはシリカゲル60 F₂₅₄ (メルク、0.5 mm) を用いて実施した。特に明記しない限り、すべての実験は無水条件下およびアルゴン雰囲気下で実施した。

10

【0023】

《製造実施例1: 26, 27-ヘキサフルオロ体の合成》

【化5】



20

30

MART-10-F₆及びMART-11-F₆の合成経路

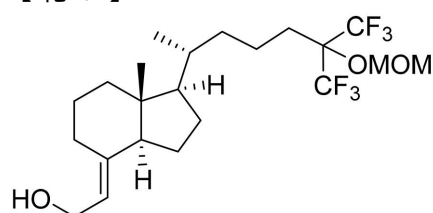
【0024】

2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-Methyl-1-[(2R)-7,7,7-trifluoro-6-(methoxymethoxy)-6-(trifluoromethyl)heptan-2-yl]octahydro-4H-inden-4-ylidene)ethan-1-ol (1) の合成

【0025】

標記の下記式:

【化6】



40

で表される化合物1は、Kawagoe, F.; Mendoza, A.; Hayata, Y.; Asano, L.; Kotake, K.; Mototani, S.; Kawamura, S.; Kurosaki, S.; Akagi, Y.; Takemoto, Y.; Nagasawa, K.; Nakagawa, H.; Uesugi, M.; Kittaka, A. Discovery of a vitamin D receptor-silent vitamin D derivative that impairs sterol regulatory element-binding protein in vivo. J. Med. Chem. 2021, 64 (9), 5689-

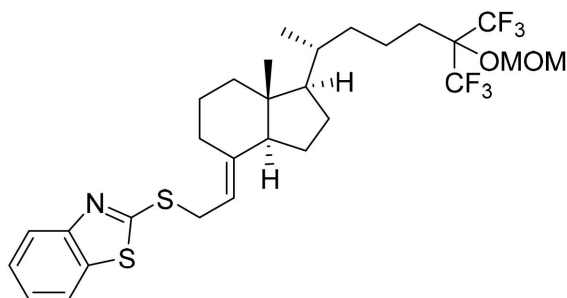
50

5709.に記載の方法により合成した。

【 0 0 2 6 】

2-[(2-[(1R,3aS,7aR,E)-7a-Methyl-1-[(2R)-7,7,7-trifluoro-6-(methoxymethoxy)-6-(trifluoromethyl)heptan-2-yl]octahydro-4H-inden-4-ylidene)ethyl]thio]benzo[d]thiazole (2) の合成

【 化 7 】



10

【 0 0 2 7 】

2-メルカプトベンゾチアゾール (25.5 mg、0.15 mmol)、Ph₃P (31.3 mg、0.119 mmol)、及びCD環1 (23.9 mg、0.05 mmol)のCH₂Cl₂ (2 mL) 溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (55 μL、1.9 mmol/L トルエン溶液、0.10 mmol) を0 で加え、その混合物を0 で10分間攪拌した。反応を0 のH₂Oで停止させた後、その混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 6:1) で精製し、分取シリカゲルTLCプレート (ヘキサン: EtOAc = 4:1) による再精製により化合物2 (24.7 mg、78%) を無色油状物として得た。

20

【 0 0 2 8 】

化合物2: [] D²⁷ +79.0 (c 1.90, CHCl₃); IR (neat) 1459, 1432, 1284, 1221, 1152, 993, 763 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.49 (s, 3H), 0.93 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.04-1.10 (m, 1H), 1.22-1.72 (m, 12H), 1.82-2.03 (m, 5H), 2.76 (dd, J = 4.5, 12.3 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 4.02 (dd, J = 7.5, 12.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 8.1, 12.3 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 6.6, 9.6 Hz, 2H), 5.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 11.7, 18.7, 19.0, 22.1, 23.5, 27.6, 28.8, 31.3, 35.9, 36.3, 40.3, 45.6, 55.7, 56.3, 56.6, 80.2 (sept, J = 27.8 Hz), 92.8, 113.3, 120.9, 121.5, 123.0 (q, J = 288.8 Hz), 124.1, 126.0, 135.3, 145.9, 153.3, 167.1; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₃₈NO₂F₆S₂ [M+H]⁺ 610.2243, found 610.2214.

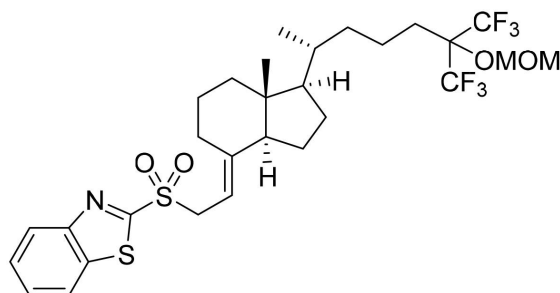
30

【 0 0 2 9 】

2-[(2-[(1R,3aS,7aR,E)-7a-Methyl-1-[(2R)-7,7,7-trifluoro-6-(methoxymethoxy)-6-(trifluoromethyl)heptan-2-yl]octahydro-4H-inden-4-ylidene)ethyl]sulfonyl]benzo[d]thiazole (3) の合成

40

【 化 8 】



50

【 0 0 3 0 】

硫化物 2 (2 8 . 4 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を E t O H (5 m L) に溶解し、その溶液に 3 0 % 過酸化水素水 (1 m L) 及び (N H ₄)₆ M o ₇ O ₂₄ · 4 H ₂ O (4 4 . 7 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を加えた。室温で 1 6 時間攪拌した後、混合物を H ₂ O に注ぎ、E t O A c で 3 回抽出した。有機層を飽和 N a ₂ S ₂ O ₃ で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣を分取シリカゲル T L C プレート (ヘキサン : E t O A c = 4 : 1) で精製し、化合物 3 (2 5 . 4 m g 、 8 4 %) を白色粉末として得た。

【 0 0 3 1 】

化合物 3: [] _D²⁷ -11.4 (c 1.95, C H C l ₃); I R (neat) 1 4 7 1 , 1 3 2 8 , 1 2 1 2 , 1 1 4 5 , 1 0 3 4 , 7 6 3 c m ⁻¹; ¹ H N M R (6 0 0 M H z , C D C l ₃) 0.26 (s , 3 H) , 0.86 (d , J = 6.6 H z , 3 H) , 1.01-1.06 (m , 1 H) , 1.17-1.60 (m , 12 H) , 1.78-2.01 (m , 5 H) , 2.54-2.57 (m , 1 H) , 3.45 (s , 3 H) , 4.20 (d d , J = 6.9 , 13.8 H z , 1 H) , 4.42 (d d , J = 6.0 , 13.8 H z , 1 H) , 4.90 (d d , J = 7.2 , 9.0 H z , 2 H) , 5.02 (t , J = 7.8 H z , 1 H) , 7.57-7.69 (m , 1 H) , 7.62-7.65 (m , 1 H) , 8.00 (d , J = 7.2 H z , 1 H) , 8.21 (d , J = 7.2 H z , 1 H) ; ¹³ C N M R (150 M H z , C D C l ₃) 11.5 , 18.6 , 18.9 , 22.0 , 23.1 , 27.4 , 28.7 , 29.0 , 35.7 , 36.2 , 39.9 , 45.72 , 53.9 , 55.9 , 56.2 , 56.5 , 80.2 (sept , J = 28.7 H z) , 92.8 , 122.2 , 123.0 (q , J = 287.3 H z) , 125.8 , 127.6 , 127.9 , 136.9 , 151.9 , 152.8 , 165.9 ; H R M S (E S I ⁺) calcd f o r C ₂₉ H ₃₇ N O ₄ F ₆ S ₂ N a [M + N a] ⁺ 664.1960 , found 664.1972 .

10

20

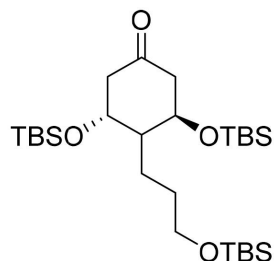
【 0 0 3 2 】

(3 R , 5 R) - 3 , 5 - bis [(tert - butyldimethylsilyl) oxy] - 4 - { 3 - [(tert - butyldimethylsilyl) oxy] propyl } cyclohexan - 1 - one (A 環) の合成

【 0 0 3 3 】

標記の下記式：

【 化 9 】



30

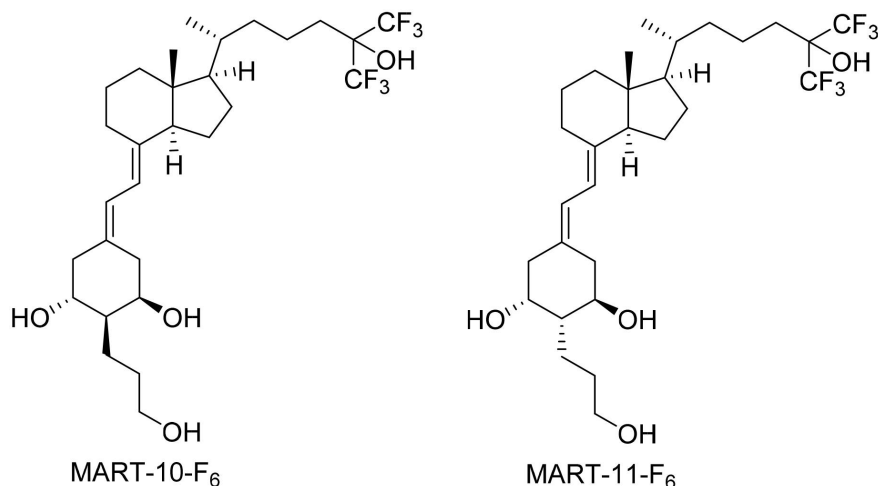
で表される化合物は、Ono, K.; Yoshida, A.; Saito, N.; Fujishima, T.; Honzawa, S.; Suhara, Y.; Kishimoto, S.; Sugiura, T.; Waku, K.; Takayama, H.; Kittaka, A. Efficient synthesis of 2-modified 1,25-dihydroxy-19-norvitamin D₃ with Julia olefination: high potency in induction of differentiation on HL-60 cells. J. Org. Chem. 2003, 68, 7407-7415.に記載の方法により合成した。

40

【 0 0 3 4 】

M A R T - 1 0 - F ₆ 及び M A R T - 1 1 - F ₆ の合成

【化 10】



10

【0035】

スルホン3 (133.2 mg、0.21 mmol) の THF (1.5 mL) 溶液に、LiHMDS (260 μ L、1.0 mmol/L THF 溶液、0.26 mmol) を -78 で加えた。混合物を同じ温度で15分間攪拌した後、THF (1.5 mL) 中のA環 (57.6 mg、0.11 mmol) を加え、混合物全体を同じ温度で90分間攪拌した。反応を飽和NH₄Cl水溶液で停止させた後、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 10:1 ~ 4:1) で精製し、保護されたカップリング生成物を、分離不能な異性体の混合物として得た。上記のカップリング化合物のMeOH (20 mL) 及びCH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に、メタンスルホン酸 (0.6 mL) を0 で加えた。その混合物を空气中、室温で一晩攪拌した。反応を室温のH₂O及び飽和NaHCO₃水溶液で停止させた後、この混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣を分取シリカゲルTLCプレート (EtOAcのみ) で精製し、MART-10-F₆ 及びMART-11-F₆ を混合物として得た。これらの異性体を、逆相HPLC (YMC-Pack ODSカラム) によりCH₃CN: H₂O = 9:1の溶媒系で分離し、MART-10-F₆ (22.0 mg、37%、2ステップ) 及びMART-11-F₆ (19.0 mg、32%、2ステップ) を、それぞれ白色粉末として得た。

20

30

【0036】

MART-10-F₆: [α]_D²⁷ +22.1 (c 0.08, EtOH); IR (neat) 3307, 1412, 1212 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.62 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.09-2.18 (m, 26H), 2.58 (dd, J = 4.6, 13.2 Hz, 1H), 2.81-2.89 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 3H), 4.12-4.13 (m, 1H), 5.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 11.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 12.7, 19.6, 20.0, 23.6, 24.5, 24.8, 29.0, 30.1, 31.6, 32.8, 36.6, 37.6, 37.8, 42.2, 46.6, 47.1, 50.3, 57.8, 58.1, 63.7, 69.2, 72.0, 77.6 (sept, J = 27.8 Hz), 117.7, 123.6, 125.4 (q, J = 286.0 Hz), 134.5, 142.1; HRMS (ESI⁻) calcd for C₂₉H₄₃O₄F₆ [M-H]⁻ 569.3071, found 569.3063.

40

【0037】

MART-11-F₆: [α]_D²⁷ +17.7 (c 0.06, EtOH); IR (neat) 3358, 1464, 1212 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 0.62 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.11-1.17 (m, 1H), 1.32-2.08 (m, 23H), 2.34-2.39 (m, 2H), 2.87 (dd, J = 4.2, 12.6 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 4.5, 13.2 Hz, 1H), 3.54 (td, J = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 3.59-3.64 (m, 2H), 4.07-4.09 (m, 1H), 5.93 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 11.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 12.7, 19.6

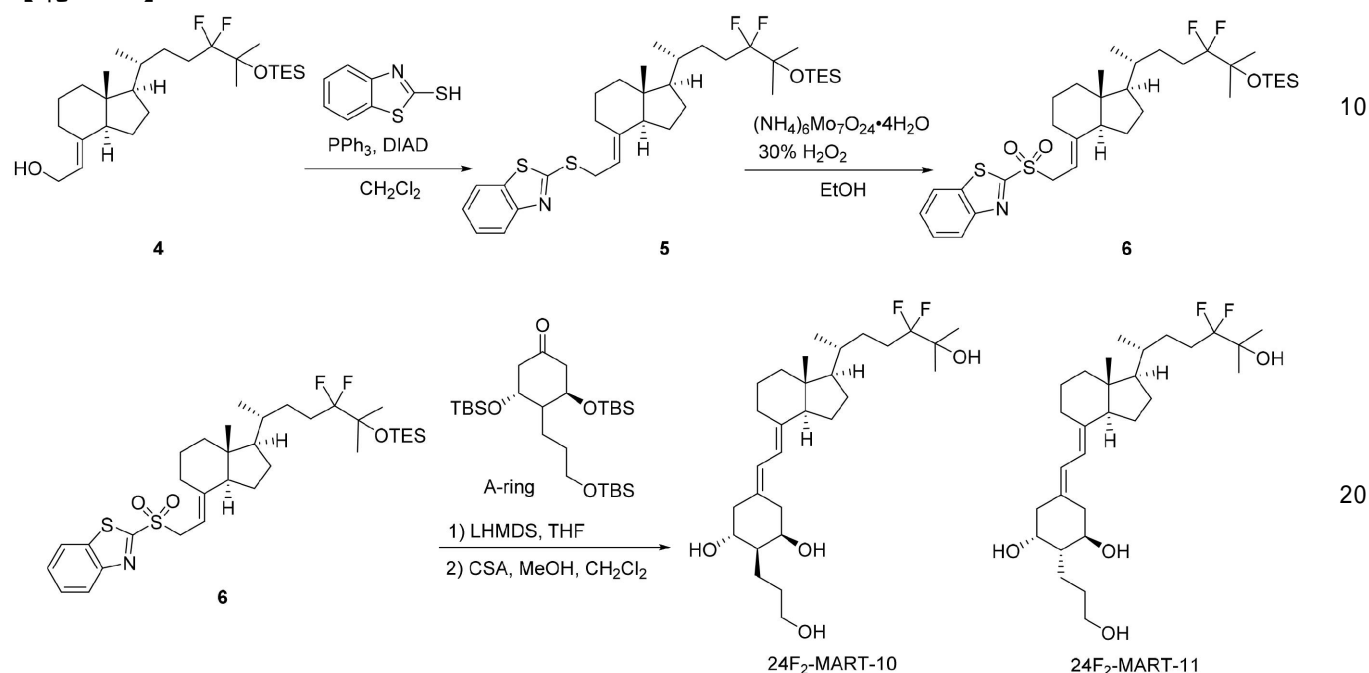
50

, 20.1, 23.6, 24.8, 24.8, 29.0, 30.2, 31.5, 32.8, 37.6, 37.8, 38.8, 42.2, 45.1, 47.1, 50.4, 57.8, 58.1, 63.7, 69.2, 71.6, 77.6 (sept, $J = 28.7$ Hz), 117.4, 123.3, 125.4 (q, $J = 284.4$ Hz), 134.3, 142.2; HRMS (ESI⁻) calcd for C₃₀H₄₅O₆F₆ [M+HCOO]⁻ 615.3126, found 615.6132.

【 0 0 3 8 】

《製造実施例 2 : 2 4 F₂ 体の合成》

【 化 1 1 】



2 4 F₂-MART-10 及び 2 4 F₂-MART-11 の合成経路

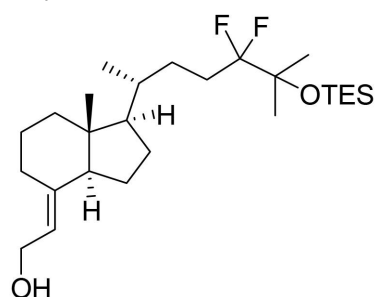
【 0 0 3 9 】

2-(1R,3aS,7aR,E)-2-(1-((2R)-5,5-Difluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl))-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)ethan-1-ol (4) の合成 30

【 0 0 4 0 】

標記の下記式：

【 化 1 2 】



で表される化合物 4 は、Kawagoe, F.; Mendoza, A.; Hayata, Y.; Asano, L.; Kotake, K.; Mototani, S.; Kawamura, S.; Kurosaki, S.; Akagi, Y.; Takemoto, Y.; Nagasawa, K.; Nakagawa, H.; Uesugi, M.; Kittaka, A. Discovery of a vitamin D receptor-silent vitamin D derivative that impairs sterol regulatory element-binding protein in vivo. J. Med. Chem. 2021, 64 (9), 5689-5709. に記載の方法により合成した。

【 0 0 4 1 】

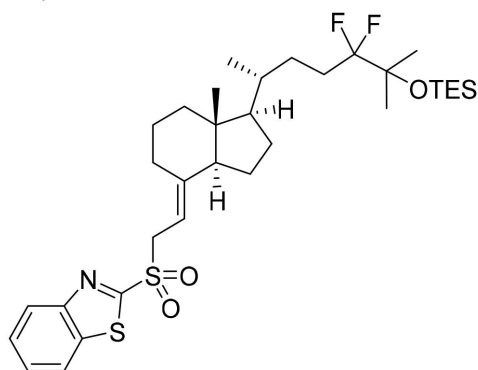
化合物 4: [] D²⁷ +42.6 (c 0.68, CHCl₃); IR (neat) 3330, 1458, 1384, 11 50

98, 1162, 1054, 738 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.56 (s, 3H), 0.60 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H), 0.93-0.96 (m, 12H), 1.24-2.05 (m, 23H), 2.61-2.64 (m, 1H), 4.17-4.23 (m, 2H), 5.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 6.6, 6.9, 11.8, 18.6, 22.1, 23.5, 24.3, 24.6, 26.8, 27.0 (t, $J = 24.5$ Hz), 27.4, 28.7, 35.7, 40.3, 45.3, 55.6, 56.3, 58.7, 75.6 (t, $J = 28.7$ Hz), 119.3, 125.3 (t, $J = 247.1$ Hz), 143.7; HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{F}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 481.3284, found 481.3254.

【0042】

2-{{[2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2R)-5,5-Difluoro-6-methyl-6-((triethylsilyl)oxy)heptan-2-yl))-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)ethyl]sulfonyl}benzo[d]thiazole (6)の合成

【化13】



20

【0043】

2-メルカプトベンゾチアゾール (455.7 mg、2.72 mmol)、 Ph_3P (510.9 mg、1.95 mmol)、及びCD環4 (497.7 mg、1.08 mmol)の CH_2Cl_2 (15 mL)溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (918 μL 、1.9 mmol/L トルエン溶液、0.918 mmol)を0 で加え、その混合物を0 で1時間撹拌した。反応を0 の H_2O で停止させた後、その混合物を CH_2Cl_2 で3回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン： $\text{EtOAc} = 10:1$)で精製し、硫化物5 (704.4 mg)を得た。

【0044】

上記の硫化物5 (704.4 mg)を EtOH (25 mL)に溶解し、その溶液に30%過酸化水素水 (5 mL)及び $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.02 g、0.83 mmol)を加えた。室温で3時間撹拌した後、混合物を H_2O に注ぎ、 EtOAc で3回抽出した。有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣を分取シリカゲルTLCプレート (ヘキサン： $\text{EtOAc} = 20:1$)で精製し、化合物6 (96.5 mg、14%、2ステップ)を無色油状物として得た。

【0045】

化合物6: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +34.8$ (c 1.82, CHCl_3); IR (neat) 1475, 1332, 1201, 1157, 1061, 1013, 759, 735 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.28 (s, 3H), 0.59 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H), 0.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 0.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 1.17-2.00 (m, 24H), 2.55-2.57 (m, 1H), 4.21 (dd, $J = 6.6, 14.4$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 9.0, 14.4$ Hz, 1H), 5.00-5.03 (m, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 6.5, 6.9, 11.6, 18.5, 22.0, 23.2, 24.3, 24.5, 26.8, 27.0 (t, $J = 24.5$ Hz), 27.3, 29.0, 35.6, 39.9, 45.7, 53.9, 56.0, 56.2, 75.6 (t, $J = 28.0$ Hz), 104.2, 122.2, 125.3 (t, $J = 247.7$ Hz), 125.3, 127.6, 127.9, 137.0, 152.0, 152.8, 166.0; HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_3\text{F}_2\text{Si}_2\text{Na}$

40

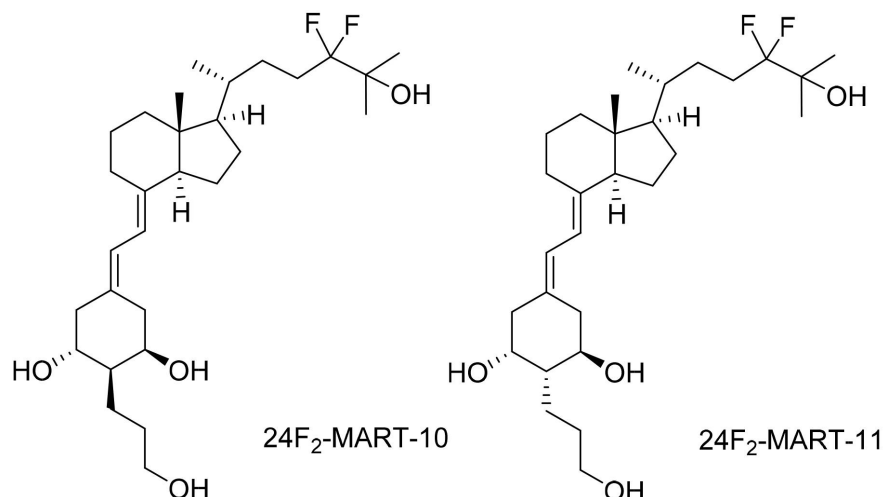
50

[M+Na]⁺ 662.2940, found 662.2954.

【0046】

24F₂-MART-10及び24F₂-MART-11の合成

【化14】



10

【0047】

スルホン6 (96.5 mg、0.154 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液に、LiHMDS (173 μL、1.0 mmol/L THF 溶液、0.173 mmol) を -78 で加えた。混合物を同じ温度で30分間攪拌した後、THF (2.0 mL) 中のA環 (23.1 mg、0.044 mmol) を加え、混合物全体を同じ温度で70分間、0で5分間攪拌した。反応を飽和NH₄Cl水溶液で停止させた後、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 10:1) で精製し、保護されたカップリング生成物を、分離不能な異性体の混合物として得た。

20

【0048】

上記のカップリング化合物のMeOH (3 mL) 及びCH₂Cl₂ (1 mL) 溶液に、10-カンファースルホン酸 (94.0 mg、0.405 mmol) を加えた。その混合物を空气中、室温で18時間攪拌した。反応を室温のH₂O及び飽和NaHCO₃水溶液で停止させた後、この混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣を分取シリカゲルTLCプレート (EtOAcのみ) で精製し、24F₂-MART-10及び24F₂-MART-11を混合物として得た。これらの異性体を、逆相HPLC (YMC-Pack ODSカラム) によりCH₃CN: H₂O = 4:1の溶媒系で分離し、24F₂-MART-10 (5.4 mg、28%、2ステップ) 及び24F₂-MART-11 (6.6 mg、34%、2ステップ) を、それぞれ白色粉末として得た。

30

【0049】

24F₂-MART-10: [α]_D²⁷ +47.0 (c 0.27, EtOH); IR (neat) 3358, 1451, 1376, 1176, 1021, 914 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.54 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.25-1.35 (m, 12H), 1.44-2.02 (m, 19H), 2.13-2.17 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 4.5, 12.9 Hz, 1H), 2.79-2.86 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 3H), 4.09-4.09 (m, 1H), 5.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 11.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 12.8, 19.3, 22.9, 24.1, 24.1, 24.3, 27.5, 28.0 (t, J = 24.5 Hz), 28.2, 29.5, 30.7, 36.2, 36.4, 41.1, 46.0, 46.4, 49.3, 56.9, 56.9, 63.5, 69.2, 72.2, 74.1 (t, J = 26.6 Hz), 116.0, 124.6, 126.2 (t, J = 245.6 Hz), 132.1, 143.7; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₈O₄F₂Na [M+Na]⁺ 521.3413, found 521.3439.

40

【0050】

50

24F₂-MART-11: [α]_D²⁷ +16.6 (c 0.29, EtOH); IR (neat) 3367, 1455, 1380, 1184, 1025 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 0.62 (s, 3H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28-2.09 (m, 29H), 2.34-2.39 (m, 2H), 2.88 (dd, J = 4.2, 12.6 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 4.5, 11.7 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 4.8, 9.9 Hz, 1H), 3.58-3.64 (m, 2H), 4.08-4.08 (m, 1H), 5.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 11.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) 12.7, 19.5, 23.6, 24.2, 24.2, 24.8, 24.8, 28.7 (t, J = 24.5 Hz), 28.9, 30.1, 31.5, 37.4, 38.8, 42.1, 45.1, 47.1, 50.2, 50.4, 57.7, 58.0, 63.7, 69.2, 71.6, 74.0 (t, J = 27.3 Hz), 117.4, 123.3, 127.1 (t, J = 245.6 Hz), 134.3, 142.1; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₈O₄F₂Na [M+Na]⁺ 521.3413, found 521.3428. 10
【 0 0 5 1 】

《製造実施例 3 : 2 4 F₁ 体の合成》

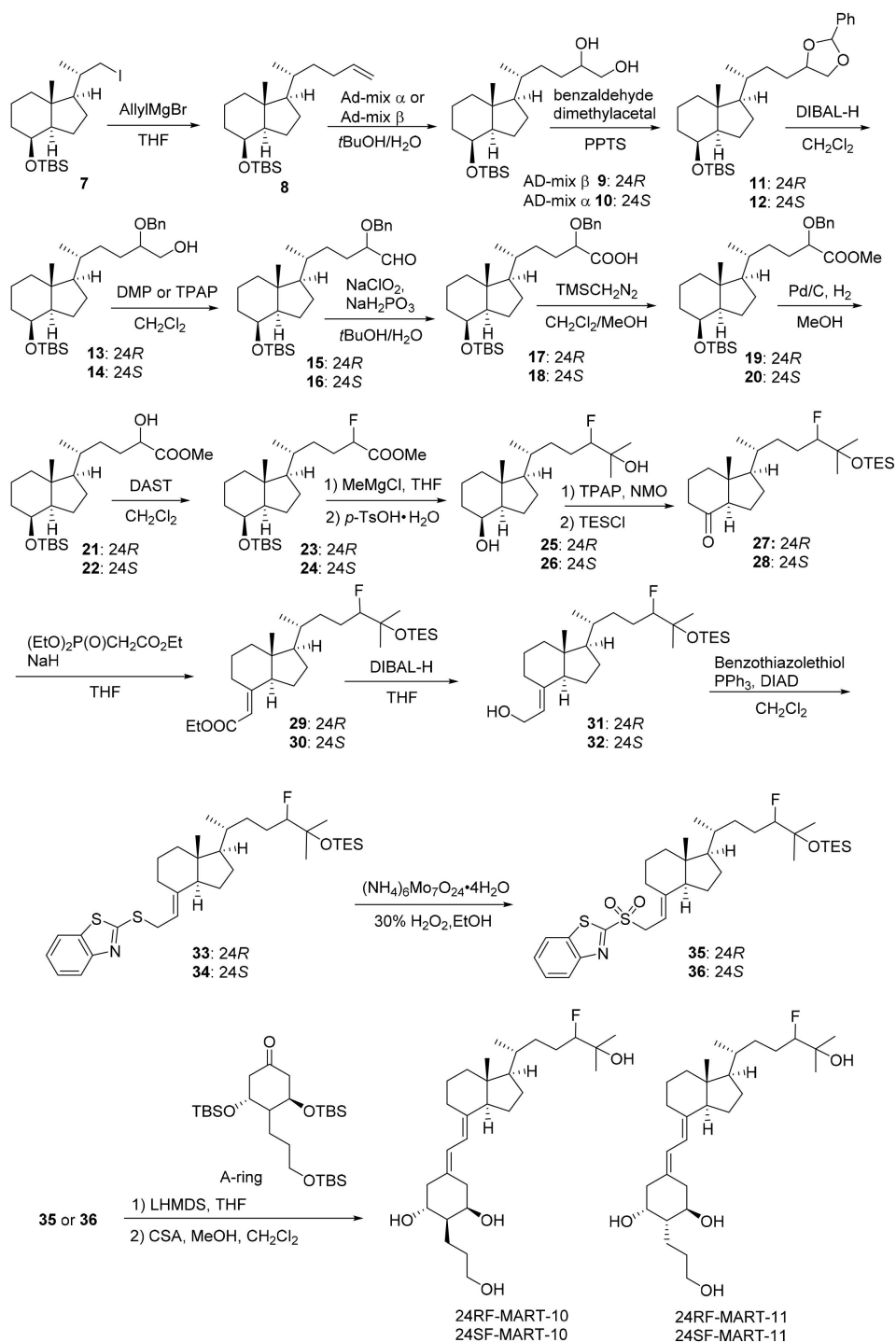
20

30

40

50

【化 1 5】



24RF-MART-10、24RF-MART-11、24SF-MART-10、及び24SF-MART-11の合成経路

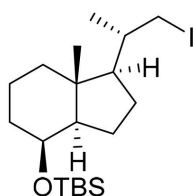
【0052】

tert-Butyl((1R,3aR,4S,7aR)-1-[(S)-1-iodopropan-2-yl]-7a-methyloctahydro-1H-inden-4-yl)oxydimethylsilane (7)の合成

【0053】

標記の下記式：

【化 16】

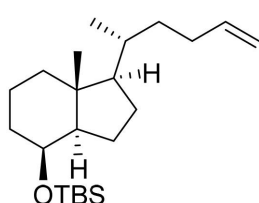


で表される化合物 7 は、Gandara, Z.; Suarez, P. L.; Gonzalez, M.; Gomez, G.; Fall, Y. Vitamin D heterocyclic analogues; part 2: synthesis of the first vitamin D analogues with a tetrazole ring at the side chain. Synthesis 2011, 23, 3887-3893. に記載の方法により合成した。

【0054】

tert-Butyl({(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(R)-hex-5-en-2-yl]-7a-methyloctahydro-1H-inden-4-yl}oxy)dimethylsilane (8)の合成

【化 17】



20

【0055】

化合物 7 (180.0 mg、0.412 mmol) の THF (4 mL) 溶液に、臭化アリルマグネシウム (3.3 mL、1.0 mol/L Et₂O 溶液、3.3 mmol) を 0 で加え、その混合物を室温で 23 時間攪拌した。反応を水および飽和 NH₄Cl 水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサンのみ) で精製し、化合物 8 (105.1 mg、73%) を無色油状物として得た。

【0056】

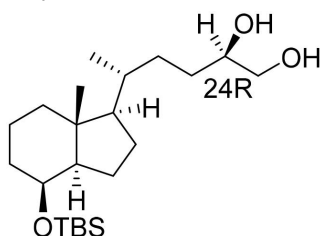
化合物 8: [α]_D²⁷ +52.7 (c 1.82, CHCl₃); IR (neat) 1471, 1371, 1252, 1162, 1085, 1027, 837, 771 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) -0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.99-1.13 (m, 3H), 1.21-1.28 (m, 2H), 1.30-1.43 (m, 4H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.08-2.14 (m, 1H), 3.99-4.00 (m, 1H), 4.90-4.92 (m, 1H), 4.97-5.04 (m, 1H), 5.80 (ddt, J = 6.0, 10.2, 16.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 13.7, 17.7, 18.0, 18.5, 23.1, 25.8, 27.3, 30.5, 34.5, 34.9, 35.1, 40.7, 42.2, 53.1, 56.8, 69.5, 113.8, 139.7; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₂H₄₂OSi [M]⁺ 350.2999, found 350.2992.

40

【0057】

(2R,5R)-5-{{(1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl}hexane-1,2-diol} (9)の合成

【化 18】



50

【 0 0 5 8 】

t B u O H (1 5 m L) 及び H ₂ O (1 5 m L) 中の A D - m i x (4 . 6 2 g) の混合物を空气中 0 で 2 5 分間攪拌し、その混合物に化合物 8 (3 0 3 . 5 m g 、 0 . 2 5 5 m m o l) を 0 で加え、同じ温度で 1 時間 3 5 分間攪拌した。反応を水で停止させた後、混合物を E t O A c で 3 回抽出した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : E t O A c = 1 : 1) で精製し、化合物 9 (4 3 3 . 1 m g 、 9 4 %) を無色油状物として得た。

【 0 0 5 9 】

化合物 9: [] _D²⁷ +41.9 (c 2.05, CHCl₃); IR (neat) 3294, 1223, 1076, 1026, 837, 764 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.88-0.90 (m, 15H), 1.01-1.58 (m, 11H), 1.65-1.67 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 4H), 3.42-3.45 (m, 1H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 2.4, 5.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 13.7, 17.7, 18.0, 18.5, 23.0, 25.8, 27.3, 29.6, 31.4, 34.4, 35.1, 40.7, 42.1, 53.0, 56.5, 67.0, 69.4, 72.7; HRMS (ESI⁻) calcd for C₂₂H₄₄O₃SiCl [M+Cl]⁻ 419.2754, found 419.2773.

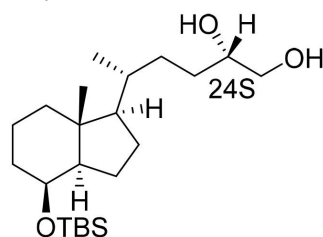
10

【 0 0 6 0 】

(2S,5R)-5-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)hexane-1,2-diol (10) の合成

20

【 化 1 9 】



【 0 0 6 1 】

t B u O H (1 0 m L) 及び H ₂ O (1 0 m L) 中の A D - m i x (4 . 0 1 g) の混合物を空气中 0 で 2 5 分間攪拌し、その混合物に化合物 8 (3 0 3 . 5 m g 、 0 . 2 5 5 m m o l) を 0 で加え、同じ温度で 5 時間攪拌し、続いて、室温で 1 5 時間攪拌した。反応を水で停止させた後、混合物を E t O A c で 3 回抽出した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : E t O A c = 1 : 1) で精製し、化合物 1 0 (2 5 3 . 9 m g 、 7 9 %) を無色油状物として得た。

30

【 0 0 6 2 】

化合物 10: [] _D²⁷ +44.4 (c 1.55, CHCl₃); IR (neat) 3402, 1645, 1469, 1374, 1265, 1160, 1066, 1032, 840, 776, 743 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.88-0.90 (m, 15H), 0.98-1.12 (m, 3H), 1.20-1.43 (m, 7H), 1.47-1.58 (m, 3H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.98-3.99 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 13.7, 17.6, 18.0, 18.6, 23.0, 25.8, 27.3, 29.7, 31.5, 34.4, 35.3, 40.7, 42.1, 53.0, 56.5, 66.7, 69.4, 73.0; HRMS (APCI⁻) calcd for C₂₂H₄₄O₃SiCl [M+Cl]⁻ 419.2754, found 419.2764.

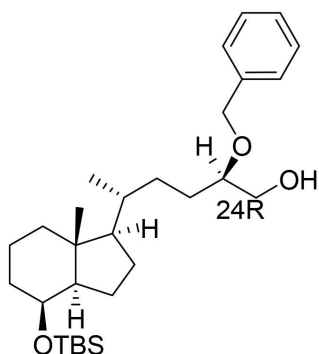
40

【 0 0 6 3 】

(2R,5R)-2-(Benzyloxy)-5-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)hexan-1-ol (13) の合成

50

【化 2 0】



10

【0064】

ベンズアルデヒドジメチルアセタール (39.3 mg、39 μ L、0.258 mmol) 及びピリジニウム p - トルエンスルホン酸 (PPTS) (4.5 mg、0.018 mmol) を、化合物 9 (49.6 mg、0.129 mmol) のトルエン (0.7 mL) 溶液に室温に加え、その混合物を同じ温度で 2 時間攪拌した。反応を水および飽和 NaHCO₃ 水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) で精製し、粗アセタール 11 を得た。得られた粗アセタールは更に精製することなく次の反応に使用した。

20

【0065】

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の上記粗アセタール 11 の混合物に、DIBAL - H (313 μ L、1.03 mol/L ヘキサン溶液、0.32 mmol) を -40 で加え、混合物を同じ温度で 1 時間攪拌し、続いて室温で 1 時間攪拌した。反応物を MeOH で希釈後、H₂O 及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を室温に加えた。その混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 4 : 1) で精製し、化合物 13 (44.4 mg、72%) を無色油状物として得た。

【0066】

化合物 13: [α]_D²⁷ +31.1 (c 0.91, CHCl₃); IR (neat) 3332, 1462, 1369, 1257, 1076, 1030, 837, 771 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.89-0.90 (m, 15H), 1.00-1.14 (m, 3H), 1.20-1.26 (m, 2H), 1.30-1.45 (m, 6H), 1.51-1.58 (m, 2H), 1.65-1.71 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.93-1.95 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.52-3.55 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 3.0, 12.0 Hz, 1H), 3.99-4.00 (m, 1H), 4.54 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.35-7.36 (m, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 13.7, 17.7, 18.0, 18.6, 23.0, 25.8, 27.2, 27.3, 31.1, 34.4, 35.3, 40.7, 42.1, 53.0, 56.4, 64.4, 69.4, 71.6, 80.3, 127.7, 127.8, 128.5, 138.5; HRMS (APCI⁺) calcd for C₂₉H₅₀NaO₃Si [M+Na]⁺ 497.3421, found 497.3450.

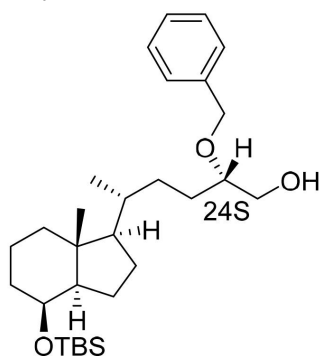
30

40

【0067】

(2S,5R)-2-(Benzyloxy)-5-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)hexan-1-ol (14) の合成

【化 2 1】



10

【0068】

ベンズアルデヒドジメチルアセタール (374.4 mg、369 μ L、2.46 mmol) 及びピリジニウム p - トルエンスルホン酸 (PPTS) (158.6 mg、0.63 mmol) を、化合物 10 (472.0 mg、1.23 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液に室温に加え、混合物を同じ温度で 2 時間攪拌した。反応を水および飽和 NaHCO₃ 水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 4 : 1) で精製し、粗アセタール 12 を得た。得られた粗アセタールは更に精製することなく次の反応に使用した。

20

【0069】

CH₂Cl₂ (15 mL) 中の上記粗アセタール 12 の溶液に、DIBAL - H (4.8 mL、1.03 mol/L ヘキサン溶液、4.92 mmol) を 0 ° で加え、混合物を同じ温度で 20 分間攪拌した。反応物を MeOH により 0 ° で希釈後、H₂O 及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を室温に加えた。その混合物を CH₂Cl₂ で 4 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 4 : 1) で精製し、化合物 14 (501.1 mg、86 %) を無色油状物として得た。

【0070】

化合物 14: [α]_D²⁷ +49.0 (c 3.62, CHCl₃); IR (neat) 3420, 1465, 1453, 1374, 1254, 1085, 1028, 840, 776, 739 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)

30

0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.90-0.91 (m, 15H), 0.99-1.13 (m, 3H), 1.21-1.60 (m, 10H), 1.66-1.68 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.94-1.96 (m, 2H), 3.45-3.48 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 3.0, 11.4 Hz, 1H), 4.00-4.00 (m, 1H), 4.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.35-7.36 (m, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃)

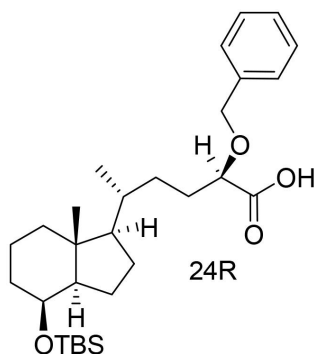
-5.2, -4.8, 13.7, 17.6, 18.0, 18.5, 23.0, 25.8, 27.1, 27.3, 31.2, 34.4, 35.3, 40.7, 42.1, 53.0, 56.5, 64.2, 69.4, 71.4, 80.4, 127.7, 127.8, 128.4, 138.5; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₅₀NaO₃Si[M+Na]⁺ 497.3421, found 497.3433.

40

【0071】

(2R,5R)-2-(Benzyloxy)-5-({1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl}hexanoic acid (17) の合成

【化 2 2】



10

【0072】

デス・マーチン試薬 (2.76 g、6.51 mmol) を、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の化合物 13 (1.03 g、2.17 mmol) 及び 4 モレキュラーシーブ (600.0 mg) の混合物に 0 で加え、その混合物を同じ温度で 2 時間攪拌した。水および飽和 NaHCO_3 水溶液をその反応物に加えた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗製残渣 15 は更に精製することなく次の反応に使用した。

【0073】

H_2O (3 mL) 及び *t*-BuOH (6 mL) 中の上記粗アルデヒド 15 の混合物に、 NaH_2PO_4 (134.8 mg、0.898 mmol) 及び NaClO_2 (24.6 mg、0.272 mmol) を空气中、0 で加え、混合物全体を同じ温度で 30 分間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合物 17 (125.3 mg、定量的収量) を無色油状物として得た。

20

【0074】

化合物 17: [α]_D²⁷ +47.1 (c 1.88, CHCl_3); IR (neat) 1720, 1469, 1250, 1085, 1028, 840, 776 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.88-0.89 (m, 15H), 0.99-1.95 (m, 17H), 3.97-4.00 (m, 2H), 4.49 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) -5.2, -4.8, 13.7, 17.6, 18.0, 18.4, 23.0, 25.8, 27.2, 28.9, 30.6, 34.4, 34.7, 40.7, 42.1, 53.0, 56.3, 69.4, 72.6, 77.8, 128.1, 128.2, 128.5, 136.9, 176.2; HRMS (ESI⁻) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{Si}$ [M-H]⁻ 487.3249, found 487.3290.

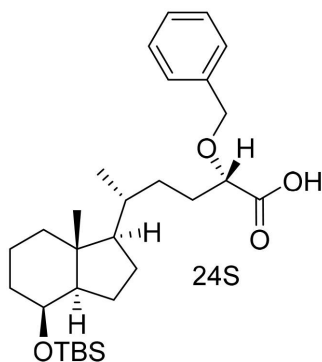
30

【0075】

(2*S*,5*R*)-2-(Benzyloxy)-5-({1*R*,3*aR*,4*S*,7*aR*)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-7*a*-methyloctahydro-1*H*-inden-1-yl}hexanoic acid (18) の合成

【化 2 3】

40



50

【 0 0 7 6 】

デス・マーチン試薬 (1 . 4 2 g 、 3 . 3 5 m m o l) を、 CH_2Cl_2 (1 0 m L) 中の化合物 1 4 (4 9 0 . 2 m g 、 1 . 0 3 m m o l) 及び 4 モレキュラーシーブ (3 2 1 . 9 m g) の混合物に 0 で加え、その混合物を同じ温度で 2 時間 5 分間攪拌した。水および飽和 NaHCO_3 水溶液をその反応物に加えた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 1 0 : 1) で精製し、粗アルデヒド 1 6 を得た。得られた粗アルデヒドは更に精製することなく次の反応に使用した。

【 0 0 7 7 】

H_2O (9 m L) 及び $t\text{-BuOH}$ (1 8 m L) 中の上記粗アルデヒド 1 6 及び NaH_2PO_4 (1 . 2 1 6 g 、 8 . 1 1 m m o l) の混合物に、 NaClO_2 (5 7 5 . 9 m g 、 6 . 3 7 m m o l) を空气中、0 で加え、混合物を同じ温度で 3 0 分間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 1 : 1) で二回精製し、化合物 1 8 (9 6 0 . 6 m g 、 9 9 %) を無色油状物として得た。

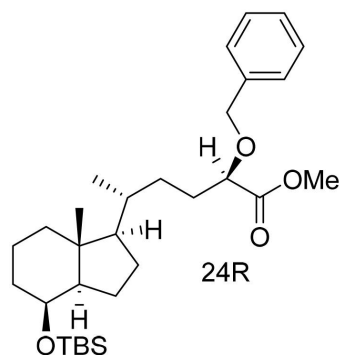
【 0 0 7 8 】

化合物 18: [^1H] D^{27} + 21.7 (c 1.32, CHCl_3); IR (neat) 1720, 1469, 1254, 1089, 1032, 840, 780 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) -0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.89-0.90 (m, 15H), 0.99-1.94 (m, 17H), 3.94-3.99 (m, 2H), 4.50 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) -5.2, -4.8, 13.7, 17.6, 18.0, 18.5, 23.0, 25.8, 27.2, 29.1, 31.1, 34.4, 35.0, 40.7, 42.1, 53.0, 56.4, 69.4, 72.5, 78.3, 128.1, 128.1, 128.5, 137.0, 176.7; HRMS (ESI $^-$) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{Si}$ [M-H] $^-$ 487.3249, found 487.3278.

【 0 0 7 9 】

Methyl (2R,5R)-2-(benzyloxy)-5-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)hexanoate (19) の合成

【 化 2 4 】



【 0 0 8 0 】

トリメチルシリルジアゾメタン (3 6 2 μL 、 2 . 0 m o l / L ジエチルエーテル溶液、0 . 7 3 m m o l) を、化合物 1 7 (1 2 5 . 3 m g 、 1 . 0 3 m m o l) の MeOH (1 . 5 m L) 及び CH_2Cl_2 (4 . 5 m L) 溶液に 0 で添加し、混合物を同じ温度で 2 0 分間攪拌した。反応を酢酸および飽和 NaHCO_3 水溶液で停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 4 : 1) で精製し、化合物 1 9 (1 2 5 . 1 m g 、 9 7 %) を無色油状物として得た。

【 0 0 8 1 】

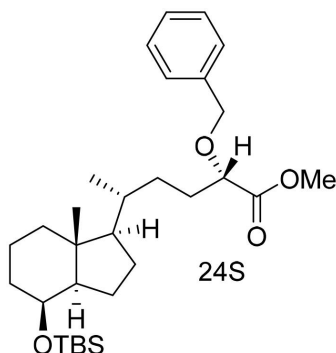
化合物19: $[\text{D}]_{\text{D}}^{27} +57.5$ (c 1.71, CHCl_3); IR (neat) 1750, 1471, 1253, 1029, 838, 774 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.86-0.89 (m, 15H), 1.90-1.95 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.90 (dd, $J = 4.6, 8.2$ Hz, 1H), 3.98-3.99 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.2, -4.8, 13.7, 17.6, 18.0, 18.4, 23.0, 25.8, 27.1, 29.5, 31.0, 34.4, 34.7, 40.7, 42.1, 51.8, 53.0, 56.4, 69.4, 72.3, 78.3, 127.8, 128.0, 128.3, 137.6, 173.6; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 525.3371, found 525.3399.

【0082】

10

Methyl (2S,5R)-2-(benzyloxy)-5-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)hexanoate (20)の合成

【化25】



20

【0083】

トリメチルシリルジアゾメタン (1.1 mL、2.0 mmol/L ジエチルエーテル溶液、2.16 mmol) を、化合物18 (490.2 mg、1.03 mmol) の MeOH (2 mL) 及び CH_2Cl_2 (6 mL) 溶液に 0 で加え、混合物を同じ温度で 17 分間撹拌した。反応を酢酸および飽和 NaHCO_3 水溶液で停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 4:1) で精製し、化合物20 (387 mg、100%) を無色油状物として得た。

30

【0084】

化合物20: $[\text{D}]_{\text{D}}^{27} +17.0$ (c 2.70, CHCl_3); IR (neat) 1750, 1465, 1254, 1028, 840, 772 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ -0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.88-0.89 (m, 15H), 1.01-1.10 (m, 3H), 1.19-1.26 (m, 2H), 1.30-1.42 (m, 2H), 1.50-1.67 (m, 4H), 1.73-1.85 (m, 3H), 1.91-1.94 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.89 (dd, $J = 5.4, 7.8$ Hz, 1H), 3.99-3.99 (m, 1H), 4.41 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ -5.2, -4.8, 13.7, 17.6, 18.0, 18.5, 23.0, 25.8, 27.1, 29.6, 31.2, 34.4, 35.0, 40.7, 42.1, 51.8, 53.0, 56.4, 69.4, 72.2, 78.9, 127.8, 127.9, 128.3, 137.6, 173.4; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 525.3371, found 525.3389.

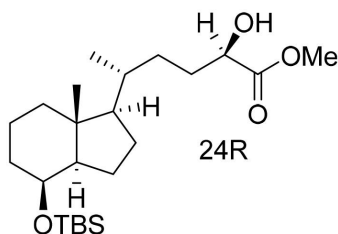
40

【0085】

Methyl (2R,5R)-5-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)-2-hydroxyhexanoate (21)の合成

50

【化 2 6】



【 0 0 8 6】

化合物 19 (219.1 mg、0.44 mmol) のイソプロパノール (10 mL) 溶液に、10% Pd/C 触媒 (62.9 mg) を加えた。混合物を 1 気圧の水素雰囲気下、室温で 45 時間、続いて 50℃ で 68 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、セライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 3:1) による精製により、化合物 21 (136.5 mg、76%) を無色油状物として得た。

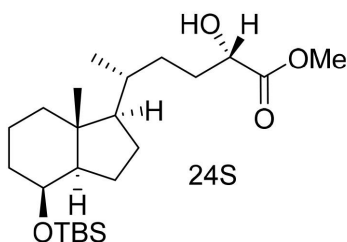
【 0 0 8 7】

化合物 21: $[\alpha]_D^{27} +33.2$ (c 0.61, CHCl₃); IR (neat) 3506, 1739, 1468, 1253, 1085, 1025, 838, 778 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.88-0.90 (m, 15H), 1.00-1.12 (m, 2H), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.30-1.45 (m, 3H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.65-1.71 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99-3.99 (m, 1H), 4.17-4.18 (dd, J = 5.6, 6.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 13.7, 17.7, 18.0, 18.5, 23.0, 25.8, 27.2, 30.5, 30.9, 34.4, 34.8, 40.7, 42.1, 52.4, 53.0, 56.4, 69.4, 70.7, 175.9; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₃H₄₄O₄Si [M+Na]⁺ 435.2901, found 435.2887.

【 0 0 8 8】

Methyl (2S,5R)-5-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)-2-hydroxyhexanoate (22) の合成

【化 2 7】



【 0 0 8 9】

化合物 20 (109.0 mg、0.22 mmol) の MeOH (10 mL) 及び EtOAc (2 mL) 溶液に、10% Pd/C 触媒 (22.6 mg) を加えた。混合物を 1 気圧の水素雰囲気下、室温で 45 時間、続いて 50℃ で 68 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、セライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 3:1) による精製により、化合物 22 (78.0 mg、87%) を無色油状物として得た。

【 0 0 9 0】

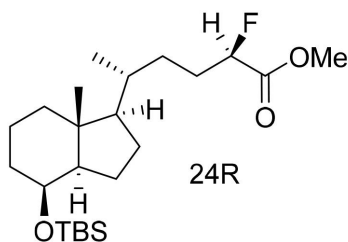
化合物 22: $[\alpha]_D^{27} +44.8$ (c 1.67, CHCl₃); IR (neat) 3488, 1742, 1461, 1370, 1257, 1081, 1020, 840, 776, 686 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.88-0.90 (m, 15H), 0.98-1.57 (m, 13H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 3H), 1.92-1.95 (m, 1H), 2.14 (brs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99-4.00 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 3.9, 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 13.7, 17.6, 18.0, 18.6, 23.0, 25.8, 2

7.2, 30.6, 31.1, 34.4, 35.0, 40.7, 42.1, 52.4, 53.0, 56.4, 69.4, 71.0, 175.9; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₃H₄₄O₄SiNa [M+Na]⁺ 435.2901, found 435.2897.

【0091】

Methyl (2R,5R)-5-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)-2-fluorohexanoate (23)の合成

【化28】



10

【0092】

DAST (195.0 mg、173 μL、1.21 mmol)を、化合物22 (99.7 mg、0.24 mmol)のCH₂Cl₂ (3 mL)溶液に0 で加え、混合物を同じ温度で2時間15分間撹拌した。反応をMeOH、H₂O、及び飽和NaHCO₃水溶液を用いて0 で停止させた後、混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：EtOAc = 8 : 1)で精製し、化合物23 (31.0 mg、31%)を無色油状物として得た。

20

【0093】

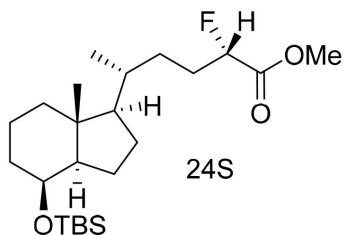
化合物23: [α]_D²⁷ +44.7 (c 2.39, CHCl₃); IR (neat) 1769, 1746, 1465, 1445, 1370, 1254, 1208, 1081, 1024, 836, 769 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.88-0.90 (m, 15H), 0.99-1.12 (m, 2H), 1.15-1.26 (m, 3H), 1.29-1.37 (m, 3H), 1.39-1.48 (m, 1H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.64-1.68 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 3H), 1.73-1.84 (m, 3H), 1.86-1.95 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.99-3.99 (m, 1H), 4.89 (ddd, J = 4.2, 8.4, 49.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 13.7, 17.6, 18.0, 18.4, 23.0, 25.8, 27.1, 29.1 (d, J = 20.1 Hz), 30.1, 34.4, 34.6, 40.7, 42.1, 52.2, 53.0, 56.3, 69.4, 89.3 (d, J = 182.4 Hz), 170.6 (d, J = 24.5 Hz); HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₃H₄₃O₃FSiNa [M+Na]⁺ 437.2858, found 437.2874.

30

【0094】

Methyl (2S,5R)-5-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)-2-fluorohexanoate (24)の合成

【化29】



40

【0095】

DAST (48.0 mg、43 μL、0.30 mmol)を、化合物21 (20.5 mg、0.05 mmol)のCH₂Cl₂ (5 mL)溶液に0 で加え、混合物を同じ温度で90分間撹拌した。反応をMeOH、H₂O、及び飽和NaHCO₃水溶液を用いて0 で停止させた後、混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥

50

し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 8 : 1）で精製し、化合物 24（15.5 mg、75%）を無色油状物として得た。

【0096】

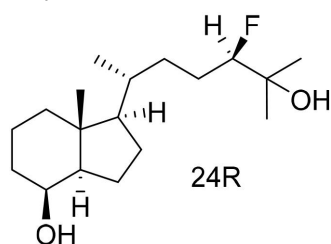
化合物 24: $[\alpha]_D^{27} +34.4$ (c 1.03, CHCl_3); IR (neat) 1766, 1746, 1469, 1442, 1378, 1254, 1212, 1089, 1024, 836, 776 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) -0.02 (s, 3H), -0.00 (s, 3H), 0.88-0.90 (m, 15H), 1.00-2.03 (m, 19H), 3.78 (s, 3H), 3.98-3.99 (m, 1H), 4.85 (ddd, $J = 4.1, 7.3, 49.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) -5.2, -4.8, 13.7, 17.6, 18.0, 18.4, 23.0, 25.8, 27.1, 29.1 (d, $J = 20.0$ Hz), 30.3 (d, $J = 2.9$ Hz), 34.4, 34.9, 40.7, 42.1, 52.2, 53.0, 56.3, 69.4, 89.6 (d, $J = 183.1$ Hz), 170.5 (d, $J = 23.8$ Hz); HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{FSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 437.2858, found 437.2869.

10

【0097】

(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(2R,5R)-5-Fluoro-6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-1H-inden-4-ol (25) の合成

【化30】



20

【0098】

化合物 23 の THF 溶液（1 mL）に、 MeMgCl （150 μL 、3.0 mmol/L THF 溶液、0.45 mmol）を 0 で加え、混合物を 0 で 10 分間撹拌した。更に、 MeMgCl （264 μL 、3.0 mmol/L THF 溶液、0.79 mmol）を 0 で混合物に加え、溶液を同じ温度で 10 分間撹拌した。反応を H_2O で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗製残渣は更に精製することなく次の反応に使用した。

30

【0099】

MeOH （10 mL）及び CH_2Cl_2 （5 mL）中の上記粗製残渣に、p-トルエンスルホン酸一水和物（380.7 mg、2.0 mmol）を加え、混合物を空气中、室温で 24 時間撹拌した。反応を H_2O 及び飽和 NaHCO_3 水溶液を用いて室温で停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 2 : 1）で精製し、化合物 25（18.8 mg、83%、2 ステップ）を白色粉末として得た。

40

【0100】

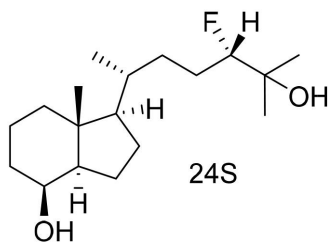
化合物 25: $[\alpha]_D^{27} +43.4$ (c 1.45, CHCl_3); IR (neat) 3402, 1469, 1374, 1168, 1073, 994 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.01-1.74 (m, 21H), 1.78-1.91 (m, 3H), 1.98-2.00 (m, 1H), 4.07-4.07 (m, 1H), 4.18 (ddd, $J = 2.1, 10.5, 48.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 13.5, 17.4, 18.3, 22.5, 24.2 (d, $J = 4.4$ Hz), 25.4 (d, $J = 4.4$ Hz), 26.0 (d, $J = 21.6$ Hz), 27.1, 31.7, 33.6, 34.9, 40.4, 41.9, 52.6, 56.4, 69.4, 72.0 (d, $J = 20.1$ Hz), 99.9 (d, $J = 170.9$ Hz); HRMS (APCI^-) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{FSi}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 299.2392, found 299.2420.

【0101】

50

(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(2R,5S)-5-Fluoro-6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-1H-inden-4-ol (26)の合成

【化 3 1】



10

【0102】

化合物24のTHF(3mL)溶液に、MeMgCl(264μL、3.0mol/L THF溶液、0.79mmol)を0 で加え、混合物を0 で10分間撹拌した。更に、MeMgCl(264μL、3.0mol/L THF溶液、0.79mmol)を0 で混合物に加え、溶液を同じ温度で5分間撹拌した。反応をH₂Oで停止させた後、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層を飽和NH₄Cl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗製残渣は更に精製することなく次の反応に使用した。

【0103】

MeOH(10mL)及びCH₂Cl₂(5mL)中の上記粗製残渣に、p-トルエンスルホン酸一水和物(399.2mg、2.10mmol)を加え、混合物を空气中、室温で24時間撹拌した。反応をH₂O及び飽和NaHCO₃水溶液を用いて室温で停止させた後、混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=1:1)で精製し、化合物26(36.3mg、61%、2ステップ)を白色粉末として得た。

20

【0104】

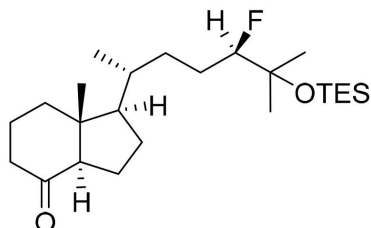
化合物26: [α]_D²⁷ +17.5 (c 1.30, CHCl₃); IR (neat) 3412, 1465, 1378, 1250, 1168, 1066, 990, 731 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.92 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.03-1.17 (m, 3H), 1.20-1.21 (m, 6H), 1.29-1.36 (m, 2H), 1.42-1.90 (m, 13H), 1.98-2.01 (m, 1H), 4.07-4.08 (m, 1H), 4.14 (ddd, J = 1.8, 10.2, 48.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 13.5, 17.4, 18.5, 22.5, 24.3 (d, J = 4.4 Hz), 25.3 (d, J = 4.4 Hz), 26.4 (d, J = 21.6 Hz), 27.1, 32.1, 33.6, 35.3, 40.4, 41.9, 52.6, 56.5, 69.4, 72.0 (d, J = 20.1 Hz), 100.7 (d, J = 172.4 Hz); HRMS (ESI⁻) calcd for C₁₈H₃₂O₂FSi [M-H]⁻ 299.2392, found 299.2388.

30

【0105】

(1R,3aR,7aR)-1-[(2R,5R)-5-Fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-one (27)の合成

【化 3 2】



40

【0106】

4-メチルモルホリンN-オキシド(56.2mg、0.48mmol)を、化合物25(90.3mg、0.30mmol)のCH₂Cl₂(3mL)溶液に加え、混合物を

50

0 に冷却した。TPAP (55.5 mg、0.16 mmol) を混合物に加え、混合物を 0 で 75 分間攪拌した。反応物を過剰量の Et₂O で希釈し、混合物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (Et₂O のみ) で直接精製し、粗ケトンを得た。この粗ケトンは、更に精製することなく次の反応に使用した。TESCl (680.5 mg、756 μL、4.52 mmol) を、0 に冷却した粗ケトン及びイミダゾール (424.0 mg、6.23 mmol) の CH₂Cl₂ (4 mL) 溶液に加え、混合物を同じ温度で 3 時間攪拌した。反応を H₂O にて 0 で停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 20:1) で精製し、化合物 27 (92.3 mg、74%、2 ステップ) を無色油状物として得た。

10

【0107】

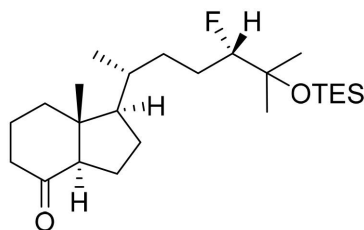
化合物 27: [α]_D²⁷ +12.2 (c 2.60, CHCl₃); IR (neat) 1715, 1464, 1383, 1235, 1174, 1077, 1046, 1015, 744 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.58 (q, J = 7.8 Hz), 0.64 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.8 Hz), 0.96 (d, J = 6.0 Hz), 1.19 (s, 3H), 1.24 (d, J = 1.8 Hz), 1.28-1.65 (m, 9H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.11-2.13 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.45 (dd, J = 7.8, 11.4 Hz), 3.97-4.07 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 6.6, 7.0, 12.5, 18.5, 19.0, 24.0, 24.6 (d, J = 2.9 Hz), 25.5 (d, J = 21.0 Hz), 27.2 (d, J = 2.9 Hz), 27.5, 31.9, 35.1, 39.0, 40.0, 49.9, 56.5, 62.0, 74.0 (d, J = 23.1 Hz), 99.4 (d, J = 175.2 Hz), 212.0; H RMS (ESI⁺) calcd for C₂₄H₄₅O₂FSiNa [M+Na]⁺ 435.3065, found 435.3051.

20

【0108】

(1R,3aR,7aR)-1-{(2R,5S)-5-Fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl}-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-one (28) の合成

【化 33】



30

【0109】

4 - メチルモルホリン N - オキシド (64.9 mg、0.55 mmol) を、化合物 26 (111.1 mg、0.38 mmol) の CH₂Cl₂ (3 mL) 溶液に加え、混合物を 0 に冷却した。TPAP (70.9 mg、0.20 mmol) を混合物に加え、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応物を過剰量の Et₂O で希釈し、混合物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (Et₂O のみ) で直接精製し、粗ケトンを得た。この粗ケトンは、更に精製することなく次の反応に使用した。TESCl (858.7 mg、954 μL、5.70 mmol) を、0 に冷却した粗ケトン及びイミダゾール (536.4 mg、7.88 mmol) の CH₂Cl₂ (4 mL) 溶液に加え、混合物を同じ温度で 3 時間攪拌した。反応を H₂O にて 0 で停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 20:1) で精製し、化合物 28 (138.1 mg、88%、2 ステップ) を無色油状物として得た。

40

【0110】

化合物 28: [α]_D²⁷ -8.7 (c 2.60, CHCl₃); IR (neat) 1715, 1460, 1379, 1235, 1174, 1077, 1054, 1015, 744 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.57 (q, J = 8.1 Hz), 0.64 (s, 3H), 0.94 (t, J = 8.1 Hz), 0.96 (d, J = 6.0 Hz), 1.00-1.11 (m, 1H), 1.18 (d, J = 1.8 Hz), 1.24 (d, J = 1.8 Hz), 1.27-1.63

50

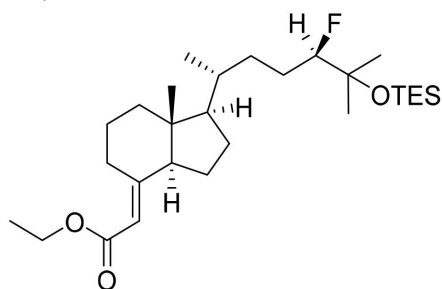
(m, 6H), 1.68-1.94 (m, 5H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.10-2.13 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.44 (dd, $J = 6.6, 11.4$ Hz), 3.98 (ddd, $J = 1.8, 10.2, 49.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 6.7, 7.0, 12.5, 18.7, 19.0, 24.0, 24.4, 25.7 (d, $J = 21.5$ Hz), 27.3 (d, $J = 2.9$ Hz), 27.4, 32.5, 35.5, 39.0, 40.9, 49.9, 56.6, 61.9, 74.0 (d, $J = 23.1$ Hz), 100.3 (d, $J = 175.2$ Hz), 12.0; HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{FSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 435.3065, found 435.3050.

【 0 1 1 1 】

Ethyl 2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-[(2R,5R)-5-fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene] acetate (29)の合成

10

【 化 3 4 】



20

【 0 1 1 2 】

NaH (85.8 mg、流動パラフィン中60% w/w、2.15 mmol) の THF (2 mL) 懸濁液に、 $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (502.1 mg、4.48 μL 、2.24 mmol) を 0 で加え、その混合物を 0 で20分間攪拌した。ケトン 27 (92.3 mg、0.22 mmol) を THF に溶解し、その溶液を同じ温度で混合物に加えた。室温で229時間攪拌した後、反応混合物に H_2O 及び飽和 NH_4Cl 水溶液を加えて反応を停止させた。混合物を EtOAc で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン： $\text{EtOAc} = 10:1$) で精製し、CD環エチルエステル 29 (64.9 mg、60%、化合物 27 の回収、33.7 mg、37%) を無色油状物として得た。

30

【 0 1 1 3 】

化合物 29: $[\text{M}]_{\text{D}}^{27} +88.9$ (c 1.14, CHCl_3); IR (neat) 1715, 1646, 1464, 1379, 1181, 1050, 744 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.59 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.59 (s, 3H), 0.93-0.96 (m, 12H), 1.20 (s, 3H), 1.25 (d, 1.8 Hz, 3H), 1.26-1.76 (m, 16H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.09-2.13 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 2H), 5.46 (brs, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 6.7, 7.0, 12.1, 14.3, 18.6, 22.1, 23.8, 24.6, 25.5 (d, $J = 20.1$ Hz), 27.2 (d, $J = 2.9$ Hz), 27.4, 29.6, 31.9, 35.5, 40.1, 47.1, 56.6, 56.8, 59.5, 74.0 (d, $J = 23.0$ Hz), 99.5 (d, $J = 175.2$ Hz), 112.0, 163.3, 167.0; HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{O}_3\text{FSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 505.3484, found 505.3475.

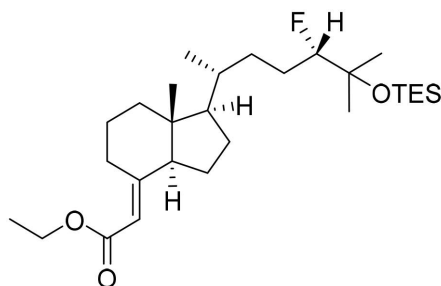
40

【 0 1 1 4 】

Ethyl 2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-[(2R,5S)-5-fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene] acetate (30)の合成

50

【化 3 5】



【 0 1 1 5 】

10

NaH (126.5 mg、流動パラフィン中60% w/w、3.16 mmol) のTHF (3 mL) 懸濁液に、0 で (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et (750 mg、670 μL、3.35 mmol) を加え、その混合物を0 で20分間撹拌した。ケトン28 (138.1 mg、0.34 mmol) をTHFに溶解し、その溶液を同じ温度で混合物に加えた。室温で164時間撹拌した後、反応混合物にH₂O及び飽和NH₄Cl水溶液を加えて反応を停止させた。混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 8:1) で精製し、CD環エチルエステル30 (142.2 mg、88%) を無色油状物として得た。

【 0 1 1 6 】

20

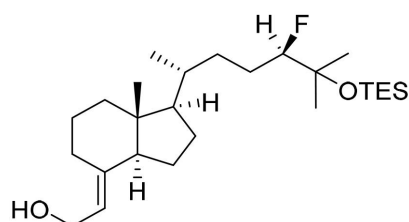
化合物30: []_D²⁷ +70.9 (c 3.82, CHCl₃); IR (neat) 1715, 1646, 1464, 1387, 1239, 1162, 1077, 1050, 741 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.58 (q, J = 5.9 Hz, 6H), 0.59 (s, 3H), 0.93-0.96 (m, 12H), 1.02-1.10 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.25 (d, 1.2 Hz, 3H), 1.28 (t, 7.2 Hz, 3H), 1.31-1.44 (m, 4H), 1.49-1.84 (m, 8H), 1.87-1.95 (m, 1H), 2.01-2.03 (m, 1H), 2.08-2.11 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.94-4.04 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 5.46 (brs, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 6.7, 7.0, 12.1, 14.3, 18.7, 22.1, 23.8, 24.4, 25.9 (d, J = 20.1 Hz), 27.2 (d, J = 2.9 Hz), 27.3, 29.6, 32.5, 36.0, 40.1, 47.1, 56.6, 56.8, 59.5, 74.0 (d, J = 21.5 Hz), 100.5 (d, J = 175.2 Hz), 112.0, 163.3, 167.0; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₈H₅₁O₃F SiNa [M+Na]⁺ 505.3484, found 505.3453.

30

【 0 1 1 7 】

2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-{(2R,5R)-5-Fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl}-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]ethan-1-ol (31)の合成

【化 3 6】



40

【 0 1 1 8 】

エチルエステル29のTHF (3 mL) 溶液に、DIBAL-H (1.57 mL、1.03 mol/L ヘキサン溶液、1.61 mmol) を-78 で加え、その混合物を同じ温度で100分間撹拌した。反応物をMeOHにて-78 で希釈した後、H₂O及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を室温に加えた。混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 5:1) で精製し、アルコール31 (49.5 mg、84%) を無色油状物として得た。

50

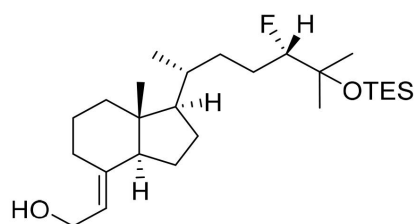
【 0 1 1 9 】

化合物31: [$]_D^{27} +67.3$ (c 1.13, CH₃OH); IR (neat) 3331, 1460, 1379, 1239, 1174, 1081, 1050, 1015, 748 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.56 (s, 3H), 0.58 (q, J = 7.9 Hz, 6H), 0.93-0.96 (m, 12H), 1.05-1.12 (m, 1H), 1.19 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.24-1.34 (m, 7H), 3.89-1.74 (m, 9H), 1.86-2.02 (m, 3H), 2.61-2.65 (m, 1H), 3.96-4.11 (m, 1H), 4.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 6.7, 7.0, 11.8, 18.6, 22.1, 23.5, 24.6, 25.5 (d, J = 21.0 Hz), 27.2 (d, J = 2.9 Hz), 27.5, 28.7, 32.0, 35.6, 40.3, 45.3, 55.6, 56.4, 58.7, 74.0 (d, J = 21.9 Hz), 99.6 (d, J = 175.4 Hz), 119.2, 143.8; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₆H₄₉O₂FSiNa [M+Na]⁺ 463.3378, found 463.3364.

10

【 0 1 2 0 】

2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-{(2R,5S)-5-Fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl}-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]ethan-1-ol (32)の合成
【化37】



20

【 0 1 2 1 】

エチルエステル30のTHF (5 mL) 溶液に、DIBAL-H (1.72 mL、1.03 mmol/L ヘキサン溶液、1.77 mmol) を -78 で加え、混合物を同じ温度で10分間攪拌した。DIBAL-H (2.0 mL、ヘキサン溶液中に1.03 mmol/L、1.94 mmol) を混合物に加え、その混合物を同じ温度で30分間攪拌した。反応をH₂O及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を用いて室温で停止させた後、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 5:1) で精製し、アルコール32 (116.1 mg、89%) を無色油状物として得た。

30

【 0 1 2 2 】

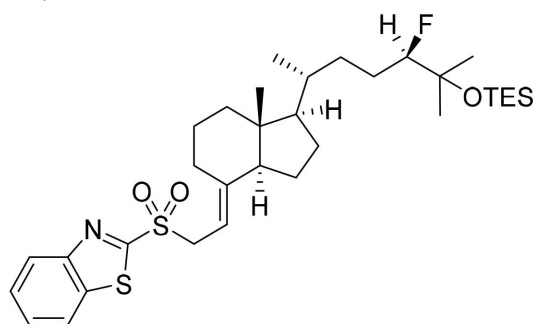
化合物32: [$]_D^{27} +43.1$ (c 3.92, CHCl₃); IR (neat) 3334, 1460, 1379, 1235, 1174, 1081, 1046, 1008, 744 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.56 (s, 3H), 0.58 (q, J = 7.9 Hz, 6H), 0.92-0.96 (m, 12H), 1.03-1.12 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.25-2.02 (m, 19H), 2.61-2.65 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 1H), 4.20 (d, 6.9 Hz, 2H), 5.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 6.7, 7.0, 11.8, 18.8, 22.1, 23.5, 24.4, 25.8 (d, 21.0 Hz), 27.2 (d, 2.9 Hz), 27.5, 28.7, 32.6, 36.1, 40.3, 45.3, 55.6, 56.4, 58.7, 74.0 (d, J = 22.9 Hz), 100.5 (d, J = 175.4 Hz), 119.2, 143.7; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₆H₄₉O₂FSiNa [M+Na]⁺ 463.3378, found 463.3369.

40

【 0 1 2 3 】

2-({2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-{(2R,5R)-5-Fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl}-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]ethyl)sulfonyl)benzo[d]thiazole (35)の合成

【化 3 8】



10

【0124】

2-メルカプトベンゾチアゾール (45.1 mg、0.27 mmol)、 Ph_3P (9.3 mg、0.26 mmol)、及び化合物 31 (49.5 mg、0.11 mmol) の CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (118 μL 、1.9 mmol/L トルエン溶液、0.23 mmol) を 0 で加え、その混合物を 0 で 10 分間攪拌した。溶液をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 10 : 1) で直接精製し、粗精製物 33 を得た。

【0125】

粗硫化物 33 を EtOH (8 mL) 及び CH_2Cl_2 (4 mL) に溶解し、その溶液に 30% 過酸化水素水 (2 mL) 及び $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (111.2 mg、0.09 mmol) を 0 で加えた。室温で 75 分間攪拌した後、その混合物を H_2O に注ぎ、 CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 4 : 1) で精製し、スルホン 35 (60.6 mg、87%、2 ステップ) を無色油状物として得た。

20

【0126】

化合物 35: $[\text{M}]_{\text{D}}^{27} + 52.6$ (c 0.95, CHCl_3); IR (neat) 1471, 1333, 1243, 1150, 1050, 744 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.28 (s, 3H), 0.57 (q, J = 7.6 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 8.1 Hz, 9H), 1.18-1.60 (m, 19H), 1.83-1.91 (m, 3H), 2.55-2.57 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 6.6, 14.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 9.0, 14.4 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 6.7, 7.0, 11.6, 18.5, 22.1, 23.2, 24.6, 25.5 (d, J = 21.6 Hz), 27.2 (d, J = 2.9 Hz), 27.4, 29.0, 31.9, 35.5, 39.9, 45.7, 53.9, 56.0, 56.2, 74.0 (d, J = 23.1 Hz), 99.5 (d, 176.7 Hz), 104.2, 122.2, 125.4, 127.6, 127.9, 137.0, 152.1, 152.8, 166.0; HR MS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{NO}_3\text{FSiS}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 644.3034, found 644.3049.

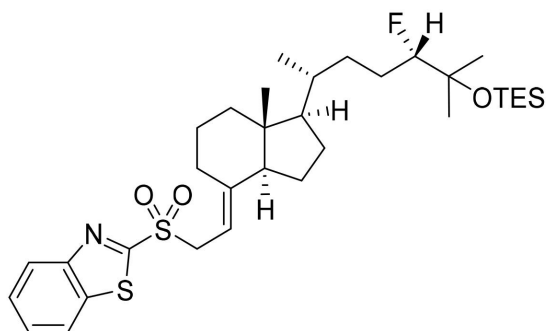
30

【0127】

2-({2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-{(2R,5S)-5-Fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl}-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]ethyl)sulfonyl)benzo[d]thiazole (36) の合成

40

【化 3 9】



10

【0128】

2-メルカプトベンゾチアゾール (120.4 mg、0.72 mmol)、 Ph_3P (148.7 mg、0.57 mmol)、及び化合物 32 (116.1 mg、0.26 mmol) の CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (280 μL 、1.9 mol/L トルエン溶液、0.53 mmol) を 0 で加え、その混合物を 0 で 7 分間攪拌した。その溶液をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 10:1) で直接精製し、粗精製物 34 を得た。

【0129】

粗硫化物 34 を EtOH (12 mL) に溶解し、その溶液に 30% 過酸化水素水 (2 mL) 及び $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (225.3 mg、0.18 mmol) を 0 で加えた。室温で 75 分間攪拌した後、 CH_2Cl_2 (6 mL) を混合物に加え、その混合物を同じ温度で 3 時間攪拌した。混合物を H_2O に注ぎ、 CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 4:1) で精製し、スルホン 36 (141.2 mg、87%、2 ステップ) を無色油状物として得た。

20

【0130】

化合物 36: $[\text{M}]_{\text{D}}^{27} +31.6$ (c 2.09, CHCl_3); IR (neat) 1475, 1336, 1235, 1154, 1077, 760, 744 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.26 (s, 3H), 0.57 (q, J = 8.0 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 0.97-1.06 (m, 1H), 1.17-1.60 (m, 17H), 1.65-1.90 (m, 4H), 2.54-2.57 (m, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 6.6, 14.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 9.0, 14.4 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 6.7, 7.0, 11.5, 18.7, 22.0, 23.2, 24.4, 25.8 (d, J = 20.1 Hz), 27.2 (d, J = 2.9 Hz), 27.3, 29.0, 32.5, 35.9, 39.9, 45.7, 53.9, 56.0, 56.3, 74.0 (d, J = 23.0 Hz), 100.4 (d, 176.7 Hz), 104.2, 122.2, 125.3, 127.5, 127.9, 136.9, 152.0, 152.8, 165.9; HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{NO}_3\text{FSi}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 644.3034, found 644.3039.

30

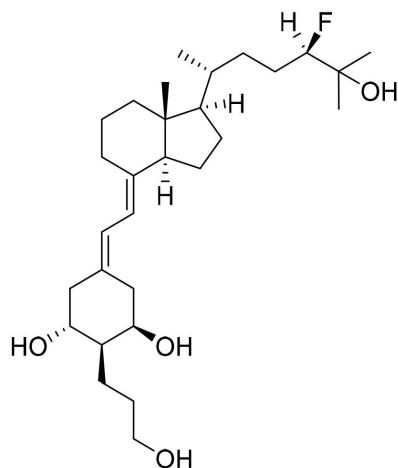
40

【0131】

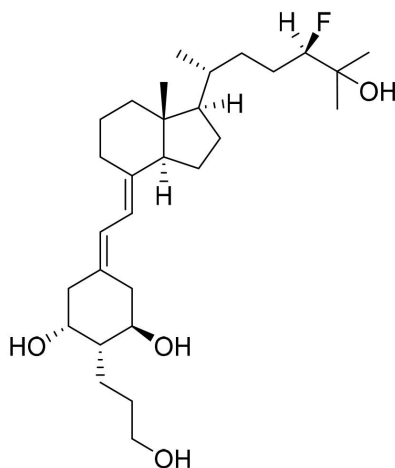
24RF-MART-10 及び 24RF-MART-11 の合成

50

【化 4 0】



24RF-MART-10



24RF-MART-11

10

【 0 1 3 2】

スルホン 35 (60.6 mg、0.097 mmol) の THF (0.5 mL) 溶液に、LiHMDS (108 μ L、1.0 mmol/L THF 溶液、0.11 mmol) を -78 で加えた。混合物を同じ温度で 25 分間攪拌した後、THF (1.0 mL) 中の A 環 (31.6 mg、0.06 mmol) を加え、混合物全体を同じ温度で 25 分間攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 10 : 1 ~ 3 : 1) で精製し、保護されたカップリング生成物を、分離不能な異性体の混合物として得た。

20

【 0 1 3 3】

p - トルエンスルホン酸一水和物 (205.1 mg、1.08 mmol) を、上記のカップリング生成物の MeOH (5 mL) 及び CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に加えた。混合物を空气中、室温で 16 時間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液を用いて室温で停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 10 : 1) で精製し、24RF - MART - 10 及び 24RF - MART - 11 を混合物として得た。これらの異性体を、逆相 HPLC (YMC - Pack ODS カラム) により CH₃CN : H₂O = 4 : 1 の溶媒系で分離し、24RF - MART - 10 (3.4 mg、12%、2 ステップ) 及び 24RF - MART - 11 (3.0 mg、10%、2 ステップ) を、それぞれ白色粉末として得た。

30

【 0 1 3 4】

24RF-MART-10: [α]_D²⁷ +66.0 (c 0.26, EtOH); IR (neat) 3350, 1522, 1393, 1153, 1063, 894 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.56 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.13 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.21-1.66 (m, 18H), 1.86-2.03 (m, 5H), 2.43 (dd, J = 4.6, 13.3 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 4.1, 13.7 Hz, 1H), 2.77-2.80 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 3H), 3.93 (brs, 1H), 4.03-4.18 (m, 1H), 4.26-4.61 (m, 4H), 5.83 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 11.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) 12.9, 19.5, 22.8, 23.9, 24.0, 25.4 (d, J = 2.9 Hz), 26.1 (d, J = 21.0 Hz), 27.1 (d, J = 2.9 Hz), 28.1, 29.2, 30.0, 31.6, 32.6, 36.1, 36.4, 46.1, 46.2, 49.5, 56.6, 56.7, 62.5, 67.5, 70.1, 70.9 (d, J = 21.0 Hz), 100.3 (d, J = 172.6 Hz), 117.3, 121.7, 136.1, 140.1; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₉O₄FNa [M+Na]⁺ 503.3507, found 503.3528.

40

【 0 1 3 5】

50

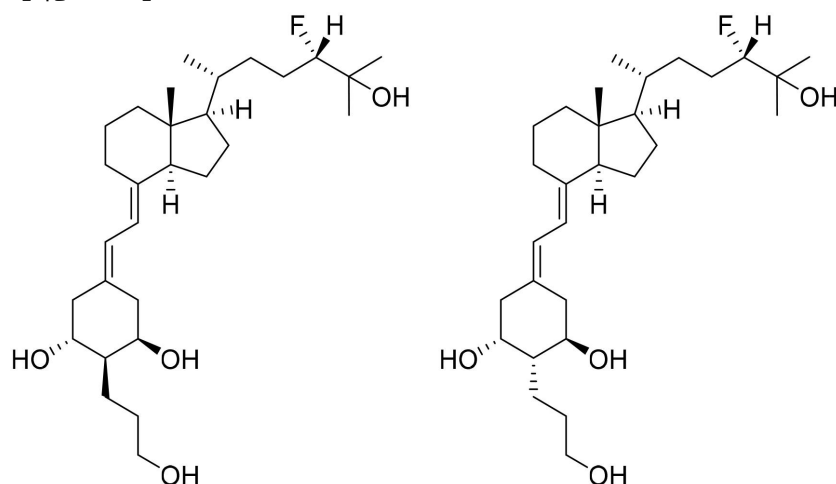
24RF-MART-11: [] $D^{27} + 26.2$ (c 0.23, EtOH); IR (neat) 3355, 1451, 1391, 1173, 1053, 985 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 0.55 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.09-1.13 (m, 6H), 1.27-1.68 (s, 18H), 1.77 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.86-2.05 (m, 3H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 3H), 3.90 (brs, 1H), 3.99-4.18 (m, 2H), 4.36-4.61 (m, 3H), 5.84 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 12.8, 19.5, 22.8, 24.1, 24.2, 25.4 (d, $J = 2.9$ Hz), 26.1 (d, $J = 20.1$ Hz), 27.1 (d, $J = 2.9$ Hz), 28.2, 29.3, 30.0, 31.4, 32.6, 36.1, 38.8, 44.9, 46.1, 49.7, 56.6, 56.7, 62.5, 67.5, 69.9, 70.9 (d, $J = 21.0$ Hz), 100.2 (d, $J = 173.5$ Hz), 116.9, 121.5, 135.8, 140.3; HRMS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{FNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 503.3507, found 503.3526.

10

【 0 1 3 6 】

24SF-MART-10及び24SF-MART-11の合成

【 化 4 1 】



24SF-MART-10

24SF-MART-11

20

【 0 1 3 7 】

スルホン 36 (141.2 mg、0.23 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液に、LiHMDS (289 μL 、1.0 mmol/L THF 溶液、0.29 mmol) を -78 で加えた。混合物を同じ温度で 20 分間攪拌した後、THF (1.0 mL) 中の A 環 (61.8 mg、0.12 mmol) を加え、混合物全体を同じ温度で 75 分間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 10:1 ~ 3:1) で精製し、保護されたカップリング生成物を、分離不能な異性体の混合物として得た。

30

【 0 1 3 8 】

p-トルエンスルホン酸一水和物 (383.8 mg、2.02 mmol) を、上記のカップリング生成物の MeOH (10 mL) 及び CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に加えた。混合物を空气中、室温で 4 時間攪拌した。反応を H_2O 及び飽和 NaHCO_3 水溶液を用いて室温で停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc のみ ~ EtOAc: MeOH = 10:1) で精製し、24SF-MART-10 及び 24SF-MART-11 を混合物として得た。これらの異性体を、逆相 HPLC (YMC-Pack ODS カラム) により $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} = 1:1$ の溶媒系で分離し、24SF-MART-10 (15.2 mg、27%、2 ステップ) 及び 24SF-MART-11 (12.8 mg、23%、2 ステップ) を、それぞれ白色粉末として得た。

40

50

【 0 1 3 9 】

24SF-MART-10: [] $D^{27} + 24.9$ (c 1.17, CH_3Cl); IR (neat) 3390, 1459, 1380, 1173, 1057, 993 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 0.62 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.10-1.18 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.36-1.83 (m, 17H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 5H), 2.58 (dd, $J = 5.1, 13.2$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 4.5, 14.4$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 3.9, 12.0$ Hz, 1H), 3.60-3.65 (m, 3H), 4.05-4.15 (m, 2H), 5.92 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 12.7, 19.7, 23.6, 24.6, 24.8, 25.0 (d, $J = 3.0$ Hz), 26.0 (d, $J = 2.9$ Hz), 27.7 (d, $J = 21.6$ Hz), 29.0, 30.1, 31.6, 34.0, 36.7, 37.8, 42.2, 46.6, 47.1, 50.3, 57.8, 58.1, 63.7, 69.3, 72.0, 72.7 (d, $J = 21.5$ Hz), 101.6 (d, $J = 173.7$ Hz), 117.7, 123.6, 134.5, 142.2; HRMS (ESI⁺) calcd for $C_{29}H_{49}O_4FNa$ $[M+Na]^+$ 503.3507, found 503.3531.

10

【 0 1 4 0 】

24SF-MART-11: [] $D^{27} + 7.6$ (c 0.99, EtOH); IR (neat) 3363, 1447, 1384, 1173, 1049, 993 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 0.54 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.07-1.14 (m, 7H), 1.25-1.82 (s, 18H), 1.87-2.04 (m, 3H), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 3H), 3.85-3.91 (m, 1H), 4.06 (ddd, $J = 1.2, 10.2, 48.0$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 5.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) 12.8, 19.7, 22.8, 24.0, 24.2, 25.2 (d, $J = 2.9$ Hz), 26.4 (d, $J = 20.1$ Hz), 27.3 (d, $J = 2.9$ Hz), 28.1, 29.3, 31.4, 33.1, 36.6, 38.7, 44.9, 46.1, 49.6, 56.6, 56.7, 62.5, 67.5, 69.9, 70.9 (d, $J = 21.6$ Hz), 101.1 (d, $J = 173.9$ Hz), 116.9, 121.4, 135.8, 140.3; HRMS (ESI⁺) calcd for $C_{29}H_{49}O_4FNa$ $[M+Na]^+$ 503.3507, found 503.3507.

20

【 0 1 4 1 】

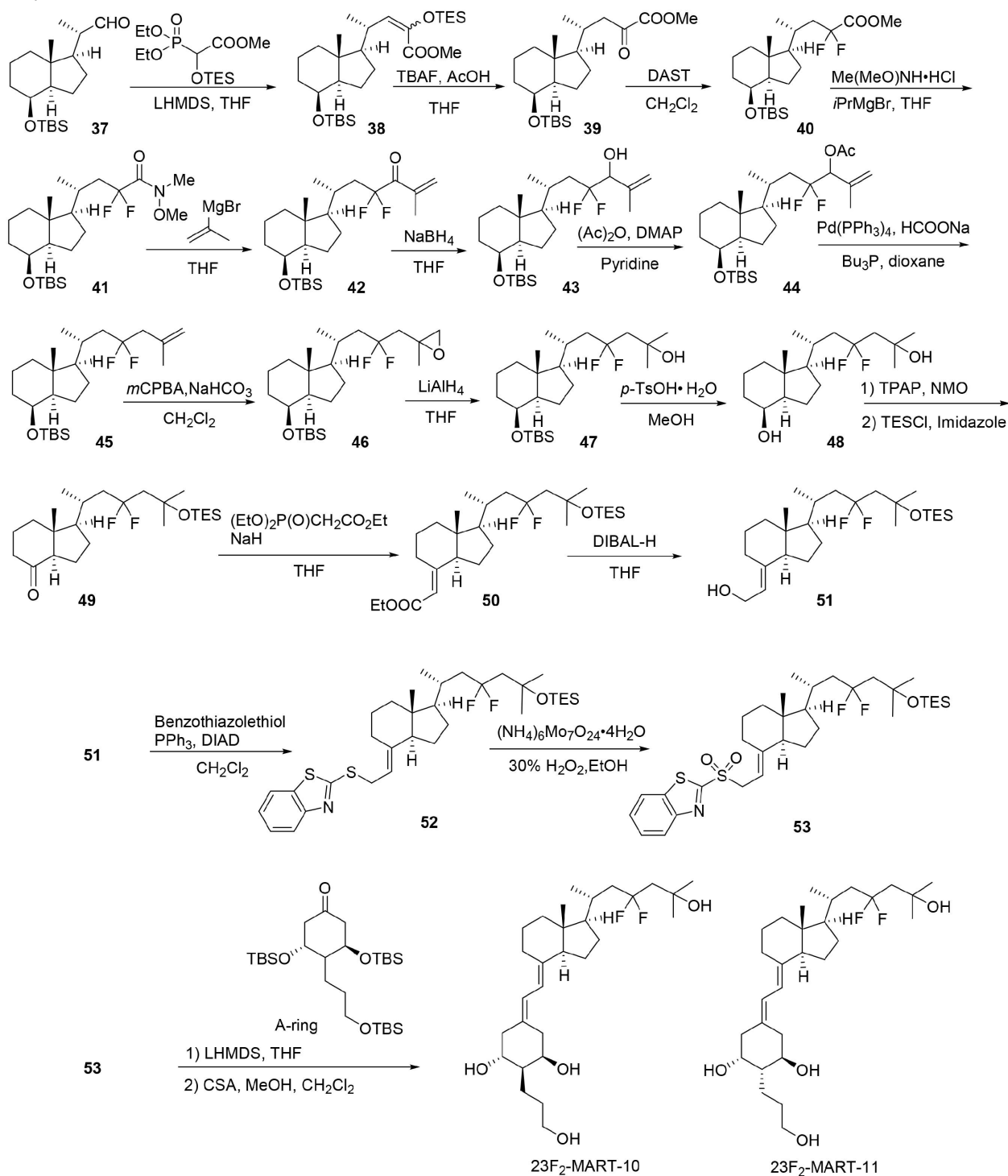
《製造実施例 4 : 2 3 F₂ 体の合成》

30

40

50

【化 4 2】

23F₂-MART-10と23F₂-MART-11の合成経路

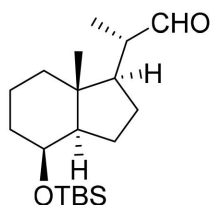
【0142】

(S)-2-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)propanal (37)の合成

【0143】

標記の下記式：

【化 4 3】



で表される化合物 37 は、Posner G. H.; Kim H. J.; Kahraman M.; Jeon H. B.; Suh B. C.; Li H.; Dolan P.; Kensler T. W. Highly antiproliferative, low-calcemic, side-chain ketone analogs of the hormone 1, 25-dihydroxyvitamin D₃, Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 5569-5580. に記載の方法により合成した。

10

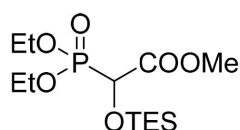
【0 1 4 4】

Methyl 2-(diethoxyphosphoryl)-2-[(triethylsilyl)oxy]acetate の合成

【0 1 4 5】

標記の下記式：

【化 4 4】



20

Horner-Emmons reagent

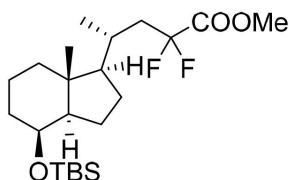
で表される化合物は、Kawagoe F.; Mototani S.; Yasuda K.; Nagasawa K.; Uesugi M.; Sakaki T.; Kittaka A. Introduction of fluorine atoms to vitamin D₃ side-chain and synthesis of 24,24-difluoro-25-hydroxyvitamin D₃. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2019, 195, 105477. に記載の方法により合成した。

【0 1 4 6】

Methyl (R)-4-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]-7a-methyl octahydro-1H-inden-1-yl)-2,2-difluoropentanoate (40) の合成

30

【化 4 5】



【0 1 4 7】

ホーナーエモンズ試薬 (2.35 g、7.24 mmol) の THF (3.5 mL) 溶液に、LDA (リチウムジイソプロピルアミド) (3.5 mL、2 mol/L THF/ヘプタン/エチルベンゼン溶液、1.75 mmol) を -40 で加え、混合物を同じ温度で 20 分間攪拌し、化合物 37 (977.0 mg、3.01 mmol) の THF (3.5 mL) 溶液を加えた。反応混合物を 0 で 20 分間攪拌した。反応を H₂O にて 0 で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 3:1、1% Et₃N) で精製し、粗カップリング生成物 38 (43.7 mg) を得た。得られた粗カップリング生成物は更に精製することなく次の反応に使用した。

40

【0 1 4 8】

CH₂Cl₂ (7 mL) 中の化合物 38 の粗製残渣に、AcOH (1.03 mL) を加

50

え、続いてテトラブチルアンモニウムフルオリド (4.8 mL、1 mol/L THF 溶液、4.8 mmol) を空气中、0 で加え、混合物を室温で15分間撹拌した。反応を H₂O にて室温で停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で3回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 10:1) で精製し、化合物39の粗製残渣を得た。

【0149】

化合物39 (1.10 g) の粗製残渣の CH₂Cl₂ (6.5 mL) 溶液に、N,N-ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST) (2.8 mL、3.4 g、21.1 mmol) を0 でゆっくりと加え、混合物を室温で16時間撹拌した。混合物を0 に冷却し、MeOH 及び H₂O をゆっくりと加えた。混合物を CH₂Cl₂ で3回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 10:1) で精製し、化合物40 (747.0 mg、59%、3ステップ) を無色油状物として得た。

10

【0150】

化合物40: [α]_D²⁷ +36.5 (c 1.90, CHCl₃); IR (neat) 1774, 1471, 1253, 1097, 1077, 1029, 838 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) -0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.03 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 1.10 (td, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 1.17-1.27 (m, 2H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.43-1.49 (m, 1H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.98-4.00 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 13.7, 17.6, 18.0, 18.3, 23.0, 25.8, 27.0, 27.1, 31.1 (t, J = 22.3 Hz), 34.4, 34.5, 40.6, 42.1, 53.0, 53.2, 56.0, 69.4, 116.8 (t, J = 248.5 Hz), 165.0 (t, J = 33.8 Hz); HRMS (ESI⁻) calcd for C₂₂H₃₉O₃F₂Si [M-H]⁻ 417.2642, found 417.2662.

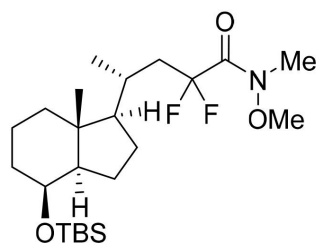
20

【0151】

(R)-4-{(1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl}-2,2-difluoro-N-methoxy-N-methylpentanamide (41) の合成

30

【化46】



【0152】

化合物40 (1.01 g、2.41 mmol) 及び Me(MeO)NH·HCl (934.3 mg、9.58 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、塩化イソプロピルマグネシウム (19.0 mL、THF 中に 1 mol/L、19.0 mmol) を0 で加え、混合物を同じ温度で23時間撹拌した。反応を水および飽和 NH₄Cl 水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で3回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 6:1) で精製し、化合物41 (933.9 mg、87%) を無色油状物として得た。

40

【0153】

化合物41: [α]_D²⁷ +39.9 (c 3.47, CHCl₃); IR (neat) 1685, 1464, 1379, 1252, 1085, 1039, 984, 837 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) -0.02 (s,

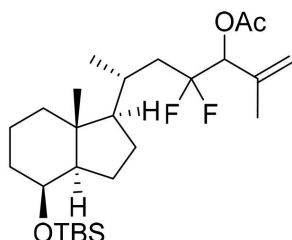
50

3H), 0.00 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.06-1.13 (m, 2H), 1.21-1.26 (m, 2H), 1.30-1.37 (m, 3H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.64-1.66 (m, 1H), 1.74-1.87 (m, 4H), 1.94-1.96 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 1H) 3.24 (brs, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.98-3.99 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) -5.2, -4.8, 13.5, 17.6, 18.0, 20.2, 23.0, 25.8, 27.4, 30.6, 33.1, 34.3, 40.1 (t, J = 20.8 Hz), 40.6, 42.2, 53.1, 56.9, 61.9, 69.4, 118.6 (t, J = 249.2 Hz), 164.7 (t, J = 27.9 Hz); HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{F}_2\text{SiNa}$ [M+Na]⁺ 470.2872, found 470.2856.

【 0 1 5 4 】

(6R)-6-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)-4,4-difluoro-2-methylhept-1-en-3-yl acetate (44)の合成

【 化 4 7 】



20

【 0 1 5 5 】

化合物 4 1 (2 5 1 . 5 m g 、 0 . 5 6 m m o l) の T H F (2 0 m L) 溶液に、臭化イソプロペニルマグネシウム (2 . 2 5 m L 、 T H F 中に 0 . 5 m o l / L 、 1 . 1 2 m m o l) を 0 で加え、混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応を水で停止させた後、混合物を E t O A c で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : E t O A c = 2 0 : 1) で精製し、粗精製物 4 2 を得た。

【 0 1 5 6 】

NaBH_4 (4 5 . 1 m g 、 1 . 1 9 m m o l) を、粗精製物 4 2 及び $\text{CeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ の E t O H (3 m L) 及び M e O H (3 m L) 溶液に 0 で加え、混合物を同じ温度で 5 分間撹拌した。反応を水で停止させた後、混合物を E t O A c で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗精製物 4 3 は更に精製することなく次の反応に使用した。

30

【 0 1 5 7 】

N , N - ジメチル - 4 - アミノピリジン (4 6 4 . 5 m g 、 3 . 6 8 m m o l) 及び (A c) ₂ O (1 . 8 5 g 、 2 m L 、 1 8 . 1 m m o l) を、粗精製物 4 3 のピリジン (4 m L) 溶液に 0 で加え、その混合物を室温で 1 0 分間撹拌した。反応を水にて室温で停止させた後、混合物を E t O A c で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : E t O A c = 2 0 : 1) で精製し、化合物 4 4 (ジアステレオマーの混合物) (2 0 1 . 8 m g 、 7 6 % 、 3 ステップ) を無色油状物として得た。

40

【 0 1 5 8 】

化合物 44: [α]_D²⁷ +33.7 (c 2.30, CHCl_3); IR (neat) 1755, 1468, 1375, 1235, 1085, 1039, 841, 775 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) -0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 1.04-1.15 (m, 5H), 1.17-1.27 (m, 2H), 1.30-1.38 (m, 3H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 1H), 1.71-2.03 (m, 7H), 2.13-2.14 (m, 3H), 3.98-4.00 (m, 1H), 5.10-5.11 (m, 2H), 5.25-5.32 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) -5.2, -4.8, 13.5, 13.5, 17.6, 18.0, 19.4, 19.7, 20.4, 20.5, 20.8, 23.0, 25.8, 27.5, 27.5, 30.3, 30.4, 34.3, 38.5 (t, J = 22.3 Hz), 38.7 (t, J = 22.3 Hz), 40.7, 42.2,

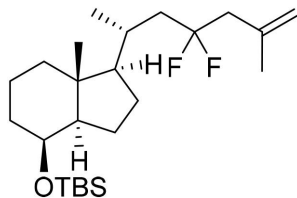
50

53.1, 57.0, 57.0, 69.4, 76.3 (t, J = 28.7 Hz), 76.8 (t, J = 27.3 Hz), 117.0, 117.4, 122.9 (t, J = 247.1 Hz), 122.9 (t, J = 246.4 Hz), 138.4, 138.5, 169.3, 169.4; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₆H₅₀O₃NF₂SiNa [M+Na]⁺ 490.3523, found 490.3543.

【0159】

tert-Butyl({(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(R)-4,4-difluoro-6-methylhept-6-en-2-yl]-7a-methyloctahydro-1H-inden-4-yl}oxy)dimethylsilane (45)の合成

【化48】



10

【0160】

ギ酸ナトリウム (155.8 mg、2.29 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (423.2 mg、0.37 mmol) のジオキサン (1.5 mL) 溶液に、nBu₃P (345.5 mg、427.0 μL、1.77 mmol) を室温に加え、その混合物を 90 10 分間攪拌した。アセチル体 44 (201.8 mg、0.43 mmol) をジオキサン (1.5 mL) に溶解し、その溶液を混合物に加えた。同じ温度で 17 時間攪拌した後、反応混合物を H₂O にて室温でクエンチした。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 100:1) で部分精製し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサンのみ) で再精製することにより、化合物 45 (111.9 mg、63%) を無色油状物として得た。

20

【0161】

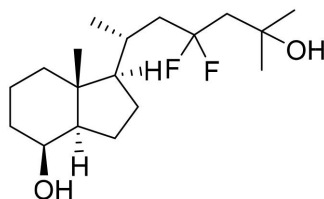
化合物 45: [α]_D²⁷ +36.0 (c 0.69, CHCl₃); IR (neat) 1471, 1379, 1255, 1166, 1085, 1023, 837, 775 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.95 (s, 3H), 1.04 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 1.12 (td, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 1.21-1.27 (m, 2H) 30, 1.31-1.38 (m, 3H), 1.46-1.61 (m, 2H), 1.66-1.68 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 6H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.48-2.59 (m, 2H), 3.99-4.00 (m, 1H), 4.84 (brs, 1H), 4.59 (brs, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 13.5, 17.6, 18.0, 20.3, 23.0, 23.3, 25.8, 27.5, 30.9, 34.4, 40.7, 41.7 (t, J = 23.0 Hz), 42.2, 45.6 (t, J = 25.9 Hz), 53.1, 57.1, 69.4, 116.3, 125.2 (t, J = 242.0 Hz), 138.7; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₄H₄₄OF₂SiNa [M+Na]⁺ 437.3022, found 437.3033.

【0162】

(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(2R)-4,4-Difluoro-6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-1H-inden-4-ol (48)の合成

40

【化49】



【0163】

mCPBA (286.1 mg、1.66 mmol) を、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の化合物 45 (111.9 mg、0.27 mmol) 及び NaHCO₃ (131.9 mg、1 50

． 57 mmol) の混合物に 0 で加え、その混合物を空气中、同じ温度で 100 分間撹拌した。反応を H_2O 及び飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を用いて室温で停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 20：1）で精製し、粗精製物 46 を得た。

【0164】

$LiAlH_4$ (14.0 mg、0.37 mmol) を、上記粗精製物 46 の Et_2O (3 mL) 溶液に 0 で加え、その混合物を同じ温度で 15 分間、室温で 20 分間撹拌した。反応を $MeOH$ 、水、および飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗アルコール 47 は更に精製することなく次の反応に使用した。

10

【0165】

p - トルエンスルホン酸一水和物 (981.0 mg、5.16 mmol) を、上記の粗アルコール 47 の $MeOH$ (20 mL) 溶液に加え、その混合物を、空气中、室温で 25 時間撹拌した。反応を H_2O 及び飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を用いて室温で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 2：1）で精製し、化合物 48 (63.8 mg、74%、3 ステップ) を無色油状物として得た。

20

【0166】

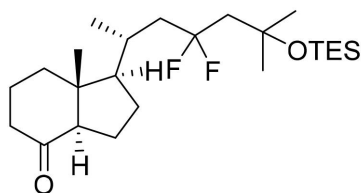
化合物 48: $[D]_D^{27} +26.9$ (c 2.20, $CHCl_3$); IR (neat) 3412, 1471, 1375, 1170, 987, 864 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 3H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.08-1.18 (m, 2H), 1.23-1.38 (m, 8H), 1.39-1.49 (m, 3H), 1.54-1.88 (m, 8H), 1.92-2.12 (m, 4H), 4.06-4.08 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 13.3, 17.4, 20.3, 22.4, 27.5, 30.2, 30.4, 31.0, 33.5, 40.3, 41.9, 44.1 (t, J = 23.0 Hz), 48.6 (t, J = 23.0 Hz), 52.7, 56.8, 69.3, 69.9, 126.6 (t, J = 241.3 Hz); HRMS (ESI⁺) calcd for $C_{18}H_{32}O_2F_2Na$ [M+Na]⁺ 341.2263 found 341.2249.

【0167】

(1R,3aR,7aR)-1-((2R)-4,4-Difluoro-6-methyl-6[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl)-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-one (49) の合成

30

【化50】



【0168】

4 - メチルモルホリン N - オキシド (36.6 mg、0.31 mmol) を、化合物 48 (63.8 mg、0.20 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液に加え、その混合物を 0 に冷却した。TPAP (37.8 mg、0.11 mmol) を混合物に加え、混合物を 0 で 1 時間撹拌した。反応物を過剰量の Et_2O で希釈した。混合物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ Et_2O のみ）で直接精製して粗ケトンを得、これを更に精製することなく次の反応に使用した。TESCl (211.0 mg、234 μ L、1.4 mmol) を、0 で冷却した粗ケトン及びイミダゾール (130.6 mg、1.92 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に加え、混合物を室温で 28 時間撹拌した。反応を H_2O にて 0 で停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッ

40

50

シュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 20 : 1 ~ 10 : 1）で精製し、化合物 49（76.1 mg、88%、2ステップ）を無色油状物として得た。

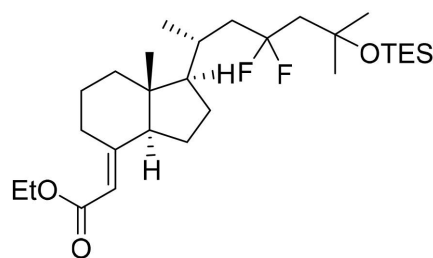
【0169】

化合物 49: $[\alpha]_D^{27} +6.4$ (c 2.36, CHCl₃); IR (neat) 1715, 1464, 1387, 1371, 1239, 1177, 1042, 748 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.58 (q, J = 7.8 Hz, 6H), 0.68 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.31-1.37 (m, 7H), 1.46 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 1.50-1.78 (m, 4H), 1.82-2.06 (m, 7H), 2.12-2.16 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.46 (dd, J = 7.8, 12.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 6.7, 7.0, 12.3, 19.1, 21.0, 23.9, 27.7, 30.7, 30.9, 38.9, 40.9, 43.1 (t, J = 23.0 Hz), 49.8, 51.2 (t, J = 23.7 Hz), 57.0, 62.0, 72.1, 125.3 (t, J = 240.6 Hz), 211.8; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₄H₄₄O₂F₂SiNa [M+Na]⁺ 453.2971 found 453.2953.

【0170】

Ethyl 2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-[(2R)-4,4-Difluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene] acetate (50) の合成

【化 5 1】



【0171】

NaH (63.8 mg、流動パラフィン中 60% w/w、1.59 mmol) の THF (2 mL) 懸濁液に、(EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et (396.7 mg、1.7 mL、1.77 mmol) を 0 で加え、その混合物を 0 で 20 分間撹拌した。ケトン 49 (76.1 mg、0.18 mmol) を THF (2 mL) に溶解し、その溶液を上記混合物に同じ温度で加えた。室温で 182 時間撹拌した後、その反応混合物を H₂O 及び飽和 NH₄Cl 水溶液を用いて室温でクエンチした。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 10 : 1 ~ 5 : 1）で精製し、化合物 50 (53.8 mg、61%、化合物 49 の回収、24.5 mg、32%) を無色油状物として得た。

【0172】

化合物 50: $[\alpha]_D^{27} +90.9$ (c 2.84, CHCl₃); IR (neat) 1717, 1642, 1461, 1386, 1164, 1040 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.58 (q, J = 7.8 Hz, 6H), 0.62 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.25-1.42 (m, 12H), 1.48-2.14 (m, 13H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.09-4.20 (m, 2H), 5.45 (brs, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 6.7, 7.1, 11.9, 14.3, 21.1, 22.1, 23.7, 27.6, 29.5, 30.7, 30.9, 31.2, 40.1, 43.3 (t, J = 23.4 Hz), 47.0, 51.2 (t, J = 24.3 Hz), 56.9, 57.0, 59.5, 72.2, 112.1, 125.4 (t, J = 240.7 Hz), 163.0, 166.9; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₈H₅₀O₃F₂SiNa [M+Na]⁺ 523.3390 found 523.3367.

【0173】

2-(1R,3aS,7aR,E)-2-(1-[(2R)-4,4-Difluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)ethan-1-ol (51) の合成

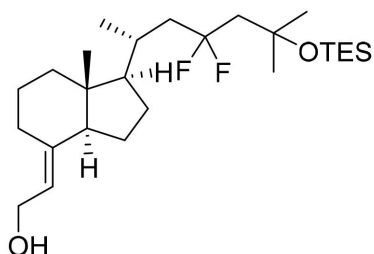
20

30

40

50

【化 5 2】



【 0 1 7 4】

10

エチルエステル 50 (73.0 mg、0.15 mmol) の THF (4 mL) 溶液に、DIBAL-H (708 μ L、1.03 mmol/L ヘキサン溶液、0.73 mmol) を -78 で加え、混合物を同じ温度で 2 時間撹拌した。反応物を MeOH にて -78 で希釈した後、H₂O 及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を室温に加えた。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 5:1) で精製し、アルコール 50 (58.5 mg、87%) を無色油状物として得た。

【 0 1 7 5】

20

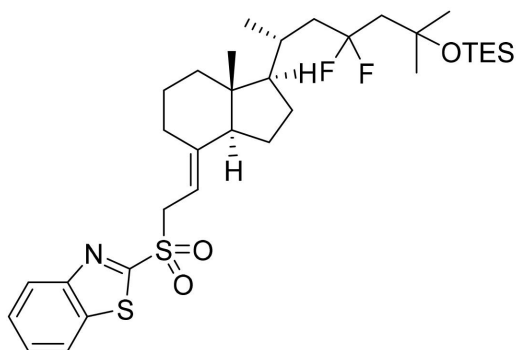
化合物 51: []_D²⁷ +64.0 (c 2.62, CHCl₃); IR (neat) 3319, 1461, 1371, 1205, 1175, 1040, 743 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.59 (q, J = 8.4 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 8.1 Hz, 9H), 1.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.15 (brs, 1H), 1.27-1.33 (m, 9H), 1.42-1.74 (m, 7H), 1.81-1.92 (m, 2H), 1.95-2.07 (m, 5H), 2.61-2.64 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H), 5.22 (t, J = 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 6.7, 7.1, 11.7, 21.1, 22.2, 23.4, 27.8, 28.6, 30.7, 30.9, 31.3, 40.3, 43.4 (t, J = 23.0 Hz), 45.3, 51.2 (t, J = 23.7 Hz), 55.7, 56.9, 58.7, 72.2, 119.4, 125.4 (t, J = 240.6 Hz), 143.5; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₆H₄₈O₂F₂SiNa [M+Na]⁺ 481.3284, found 481.3246.

【 0 1 7 6】

30

2-{{2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2R)-4,4-Difluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl)-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)ethyl)sulfonyl}benzo[d]thiazole (53) の合成

【化 5 3】



40

【 0 1 7 7】

2-メルカプトベンゾチアゾール (57.2 mg、0.34 mmol)、Ph₃P (81.8 mg、0.31 mmol) 及び CD 環 51 (58.5 mg、0.13 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (134 μ L、トルエン中 1.9 mmol/L、0.26 mmol) を 0 で加え、混合物を 0 で 1 時間撹拌した。反応を H₂O にて 0 で停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュ

50

カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 10 : 1）で精製し、粗硫化物 52 を得た。

【0178】

上記の粗硫化物 52 を EtOH（12 mL）及び CH₂Cl₂（6 mL）に溶解し、30% 過酸化水素水（3 mL）及び (NH₄)₆Mo₇O₂₄・4H₂O（131.4 mg、0.11 mmol）をその溶液に 0 で加えた。室温で 4 時間攪拌した後、混合物を H₂O に注ぎ、CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 4 : 1）で精製し、化合物 53（71.1 mg、87%、2 ステップ）を無色油状物として得た。

10

【0179】

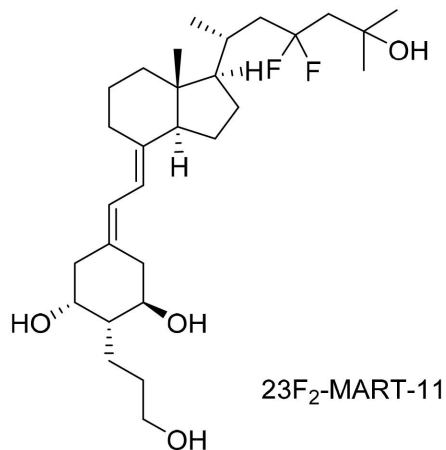
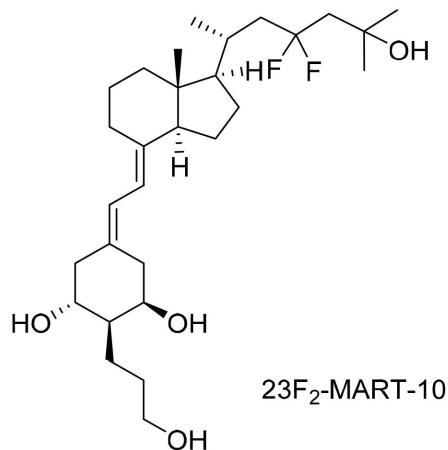
化合物 53: [α]_D²⁷ +43.8 (c 1.68, CHCl₃); IR (neat) 1472, 1330, 1205, 1149, 1037, 852, 743 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.28 (s, 3H), 0.59 (q, J = 7.8 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 1.17-2.00 (m, 24H), 2.55-2.57 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 6.6, 14.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.0, 14.4 Hz, 1H), 5.00-5.03 (m, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 6.7, 7.0, 11.4, 21.0, 22.1, 23.1, 27.7, 28.9, 30.7, 30.9, 31.1, 39.9, 43.3 (t, J = 23.0 Hz), 45.7, 51.2 (t, J = 23.7 Hz), 53.9, 56.0, 56.7, 72.1, 104.4, 122.2, 125.3 (t, J = 240.6 Hz), 125.3, 127.6, 127.9, 136.9, 151.8, 152.8, 165.9; HRMS (ESI⁺) calcd for C₃₃H₅₁NO₃F₂SiS₂Na [M+Na]⁺ 662.2940, found 662.2947.

20

【0180】

23F₂-MART-10 及び 23F₂-MART-11 の合成

【化 54】



30

【0181】

スルホン 53（71.1 mg、0.11 mmol）の THF（1.0 mL）溶液に、LiHMDS（122 μL、1.0 mmol/L THF 溶液、0.12 mmol）を -78 で加えた。その混合物を同じ温度で 25 分間攪拌した後、THF（1.0 mL）中の A 環（31.1 mg、0.059 mmol）を加え、混合物全体を同じ温度で 100 分間攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液および H₂O で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 10 : 1 ~ 3 : 1）で精製し、保護されたカップリング生成物を、分離不能な異性体の混合物として得た。

40

【0182】

p - トルエンスルホン酸一水和物（191.4 mg、1.01 mmol）を、上記の力

50

アップリング化合物の MeOH (5 mL) 及び CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に加えた。その混合物を空气中、室温で 210 分間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液を用いて室温で停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 10 : 1) で精製し、23F₂-MART-10 及び 23F₂-MART-11 を混合物として得た。これらの異性体を、逆相 HPLC (YMC-Pack ODS カラム) により CH₃CN : H₂O = 4 : 1 の溶媒系で分離し、23F₂-MART-10 (3.5 mg、13%、2 ステップ) 及び 23F₂-MART-11 (3.5 mg、13%、2 ステップ) を、それぞれ白色粉末として得た。

【0183】

23F₂-MART-10: [α]_D²⁷ +67.7 (c 0.27, EtOH); IR (neat) 3360, 1435, 1379, 1164, 1051, 914 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.58 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.27-2.23 (m, 24H), 2.43 (dd, J = 4.1, 12.8 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 4.6, 13.8 Hz, 1H), 2.77-2.80 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 4.26 (brs, 1H), 3.47 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.45-4.50 (m, 2H), 5.83 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 11.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) 12.7, 21.5, 22.7, 24.0, 24.2, 28.4, 29.2, 31.2, 31.4, 31.4, 32.0, 38.8, 43.7 (t, J = 22.2 Hz), 44.9, 46.1, 49.7, 49.9 (t, J = 23.0 Hz), 56.7, 57.2, 62.5, 67.5, 68.6, 69.9, 117.0, 121.4, 127.0 (t, J = 239.9 Hz), 135.9, 140.1; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₈O₄F₂Na [M+Na]⁺ 521.3413, found 521.3423.

【0184】

23F₂-MART-11: [α]_D²⁷ +32.8 (c 0.27, EtOH); IR (neat) 3350, 1439, 1379, 1168, 1047 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 0.57 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.25-1.80 (m, 24H), 1.88 (m, 1H), 1.99-2.26 (m, 7H), 2.77-2.85 (m, 2H), 3.35-3.41 (m, 3H), 3.90 (s, 1H), 4.16 (brs, 1H), 3.36 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.51-4.54 (m, 2H), 5.84 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) 12.7, 21.5, 22.8, 23.8, 23.9, 28.3, 29.1, 31.1, 31.4, 31.6, 32.0, 36.4, 43.7 (t, J = 22.9 Hz), 46.0, 46.2, 49.5, 50.0 (t, J = 22.9 Hz), 56.7, 57.2, 62.5, 67.5, 68.6, 70.1, 117.4, 121.7, 127.0 (t, J = 240.3 Hz), 136.1, 140.0; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₈O₄F₂Na [M+Na]⁺ 521.3413, found 521.3413.

【0185】

《製造実施例 5 : 23F₁ 体の合成》

10

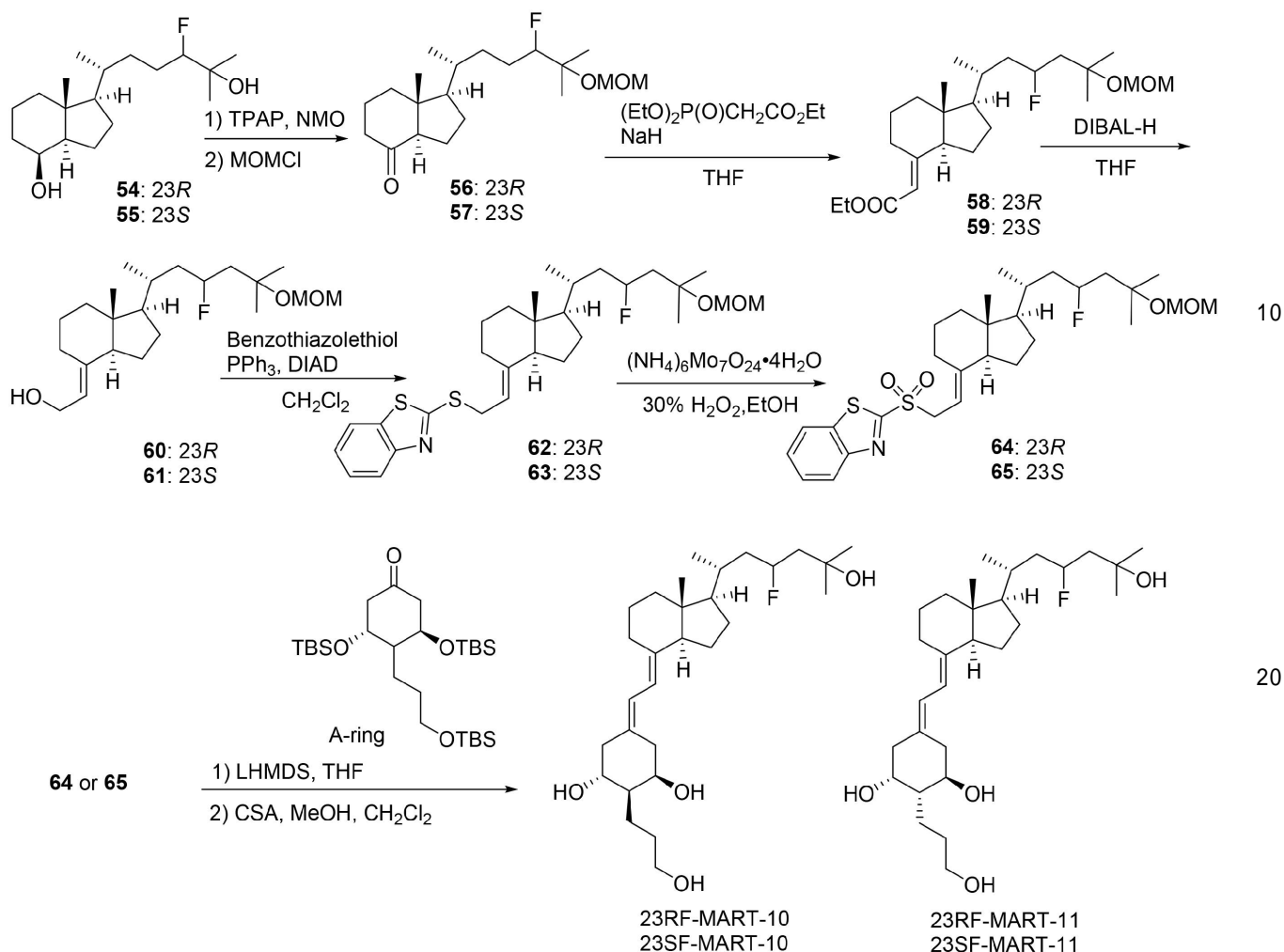
20

30

40

50

【化 5 5】



23RF-MART-10、23RF-MART-11、23SF-MART-10、及び
23SF-MART-11の合成経路

30

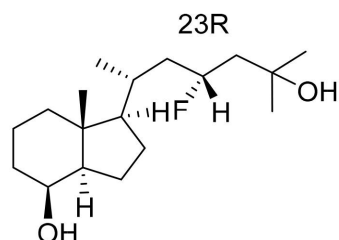
【0186】

(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(2R,4R)-4-Fluoro-6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-1H-inden-4-ol (54)の合成

【0187】

標記の下記式：

【化 5 6】



40

で表される化合物54は、Kawagoe, F.; Yasuda, K.; Mototani, S.; Sugiyama, T.; Uesugi, M.; Sakaki, T.; Kittaka, A.; Synthesis and CYP24A1-dependent metabolism of 23-fluorinated vitamin D₃ analogues, ACS Omega 2019, 4, 11332-11337.に記載の方法により合成した。

【0188】

(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(2R,4S)-4-Fluoro-6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl]-7a

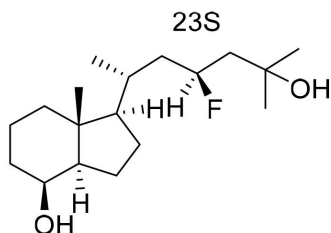
50

-methyloctahydro-1H-inden-4-ol (55)の合成

【0189】

標記の下記式：

【化57】



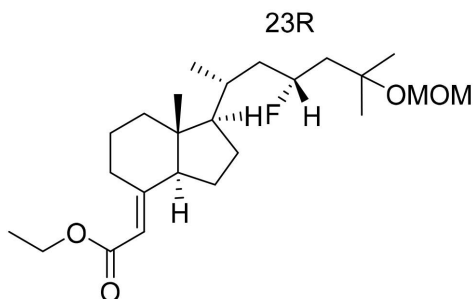
10

で表される化合物55は、Kawagoe, F.; Yasuda, K.; Mototani, S.; Sugiyama, T.; Uesugi, M.; Sakaki, T.; Kittaka, A.; Synthesis and CYP24A1-dependent metabolism of 23-fluorinated vitamin D₃ analogues, ACS Omega 2019, 4, 11332-11337.に記載の方法により合成した。

【0190】

Ethyl 2-((1R,3aS,7aR,E)-1-[(2R,4R)-4-fluoro-6-(methoxymethoxy)-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene) acetate (58)の合成

【化58】



20

【0191】

4-メチルモルホリンN-オキシド(50.7mg、0.43mmol)を、化合物54(101.8mg、0.34mmol)のCH₂Cl₂(4mL)溶液に加え、混合物を0℃に冷却した。TPAP(61.7mg、0.18mmol)を混合物に加え、混合物を0℃で90分間撹拌した。反応物を過剰量のEt₂Oで希釈した。混合物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(Et₂Oのみ)で直接精製して粗ケトンを得、これを更に精製することなく次の反応に使用した。

30

【0192】

MOMCl(136.5mg、1.29μL、1.70mmol)を、0℃に冷却した上記粗ケトン及びジイソプロピルエチルアミン(262.9mg、354μL、2.03mmol)のCH₂Cl₂(4mL)溶液に加え、混合物を室温で19時間撹拌した。反応をH₂O及び飽和NH₄Cl水溶液を用いて0℃で停止させた後、混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：EtOAc=1：1)で精製し、粗精製物MOM保護ケトン56を得た。

40

【0193】

NaH(135.6mg、流動パラフィン中60w/w、3.39mmol)のTHF(1mL)懸濁液に、(EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et(836.2mg、747μL、3.73mmol)を0℃に加え、混合物を0℃で30分間撹拌した。上記の粗ケトン56をTHF(4mL)に溶解し、その溶液を上記混合物に同じ温度で加えた。室温で120時間撹拌した後、反応をH₂O及び飽和NH₄Cl水溶液を用いて室温で停止させた。混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄

50

で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 3 : 1）で精製し、エチルエステル 58（111.6 mg、63%、3ステップ）を無色油状物として得た。

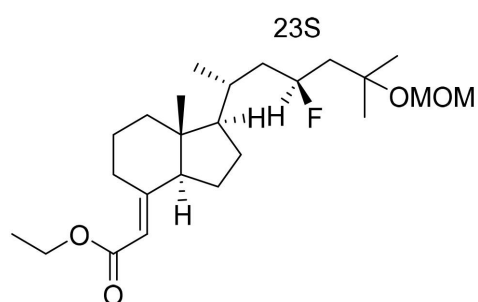
【0194】

化合物 58: $[\alpha]_D^{27} +90.5$ (c 3.11, CHCl_3); IR (neat) 1714, 1642, 1464, 1384, 1152, 1038 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.59 (s, 3H), 1.00-1.12 (m, 4H), 1.25-1.40 (m, 12H), 1.50-1.91 (m, 10H), 2.02-2.04 (m, 1H), 2.08-2.11 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.83-3.87 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 2H), 4.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.87 (dddt, $J = 2.4, 9.0, 19.2, 51.6$ Hz, 1H), 5.45 (brs, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 12.1, 14.3, 18.7, 22.1, 23.8, 25.9, 27.4, 27.5, 29.6, 32.2, 40.1, 42.8 (d, $J = 21.5$ Hz), 47.1, 47.9 (d, $J = 20.1$ Hz), 55.1, 56.8, 57.0, 59.5, 75.3, 88.5 (d, $J = 165.2$ Hz), 91.0, 112.1, 163.1, 166.9; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{FNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 435.2881 found 435.2888.

10

【0195】

Ethyl 2-((1R,3aS,7aR,E)-1-[(2R,4S)-4-fluoro-6-(methoxymethoxy)-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene) acetate (59) の合成
【化59】



20

【0196】

4-メチルモルホリン N-オキシド（87.8 mg、0.75 mmol）を、化合物 5（111.1 mg、0.37 mmol）の CH_2Cl_2 （4 mL）溶液に加え、混合物を 0 に冷却した。TPAP（72.5 mg、0.21 mmol）を混合物に加え、混合物を 0 で 90 分間撹拌した。反応物を過剰量の Et_2O で希釈した。混合物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ Et_2O のみ）で直接精製して粗ケトンを得、これを更に精製することなく次の反応に使用した。

30

【0197】

MOMCl（107.2 mg、101 μL 、1.33 mmol）を、0 に冷却した上記粗ケトン及びジイソプロピルエチルアミン（258.1 mg、348 μL 、2.00 mmol）の CH_2Cl_2 （5 mL）溶液に加え、混合物を 0 で 25 分間および室温で 19 時間撹拌した。反応を H_2O 及び飽和 NH_4Cl 水溶液を用いて 0 で停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 1 : 1）で精製し、粗精製物 MOM 保護ケトン 57 を得た。

40

【0198】

NaH （106.5 mg、流動パラフィン中 60% w/w、2.66 mmol）の THF（2 mL）懸濁液に、 $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ （671.3 mg、599 μL 、3.0 mmol）を 0 で加え、その混合物を 0 で 15 分間撹拌した。上記の粗ケトン 57 を THF（2 mL）に溶解し、その溶液を上記混合物に同じ温度で加えた。室温で 93 時間撹拌した後、反応混合物を H_2O 及び飽和 NH_4Cl 水溶液を用いて室温でクエンチした。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムク

50

ロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 2 : 1）で精製し、エチルエステル 59（64.3 mg、42%、3ステップ）を無色油状物として得た。

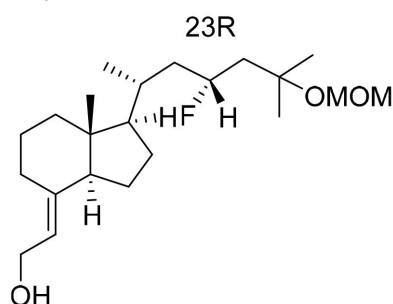
【0199】

化合物 59: $[\alpha]_D^{27} +83.8$ (c 0.59, CHCl₃); IR (neat) 1714, 1647, 1468, 1384, 1152, 1041 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.59 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.26-1.81 (m, 21H), 1.89-2.03 (m, 2H), 2.10 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.83-3.88 (m, 1H), 4.09-4.20 (m, 2H), 4.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.74-4.93 (m, 1H), 5.45 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 12.0, 14.3, 19.0, 22.1, 23.7, 25.8, 27.5, 27.6, 29.5, 34.2 (d, J = 4.8 Hz), 40.1, 42.2 (d, J = 20.0 Hz), 47.0, 47.5 (d, J = 20.0 Hz), 55.1, 56.7, 56.9, 59.4, 75.2, 90.7 (d, J = 164.9 Hz), 90.9, 112.7, 163.0, 166.9; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₄H₄₁O₄FNa [M+Na]⁺ 435.2881 found 435.2894.

【0200】

2-((1R,3aS,7aR,E)-1-[(2R,4R)-4-Fluoro-6-(methoxymethoxy)-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)ethan-1-ol (60)の合成

【化60】



【0201】

エチルエステル 58（111.6 mg、0.27 mmol）のトルエン（10 mL）溶液に、DIBAL-H（788 μL、1.03 mol/L ヘキサン溶液、0.811 mmol）を -78℃ で加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を用いて室温で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 2 : 1）で精製し、化合物 60（88.2 mg、88%）を無色油状物として得た。

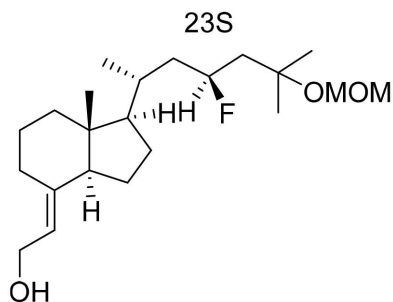
【0202】

化合物 60: $[\alpha]_D^{27} +65.8$ (c 2.19, CHCl₃); IR (neat) 3423, 1464, 1384, 1148, 1038 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.57 (s, 3H), 0.99-1.12 (m, 4H), 1.24-2.03 (m, 22H), 3.36 (s, 3H), 4.15-4.23 (m, 2H), 4.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (dddt, J = 2.4, 8.4, 10.8, 51.6 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 11.8, 18.8, 22.2, 23.4, 25.9, 27.6, 28.7, 32.4, 40.4, 42.9 (d, J = 20.1 Hz), 45.4, 47.9 (d, J = 20.1 Hz), 55.2, 55.6, 56.9, 58.7, 75.3, 88.6 (d, J = 165.2 Hz), 91.0, 119.3, 143.5; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₂H₃₉O₃FNa [M+Na]⁺ 393.2775, found 393.2789.

【0203】

2-((1R,3aS,7aR,E)-1-[(2R,4S)-4-Fluoro-6-(methoxymethoxy)-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)ethan-1-ol (61)の合成

【化 6 1】



10

【0204】

エチルエステル59 (64.3 mg、0.16 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、DIBAL-H (450 μ L、1.03 mol/L ヘキサン溶液、0.47 mmol) を -78 で加え、混合物を室温で10分間攪拌した。反応をH₂O及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を用いて室温で停止させた後、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 2:1) で精製し、化合物61 (50.3 mg、87%) を無色油状物として得た。

【0205】

化合物61: [α]_D²⁷ +51.7 (c 1.97, CHCl₃); IR (neat) 3411, 1468, 1384, 1145, 1041 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.56 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19-2.01 (m, 24H), 2.60-2.64 (m, 1H), 3.35-3.36 (m, 3H), 4.15-4.24 (m, 2H), 4.69 (dd, J = 1.0, 7.2 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 1.0, 6.6 Hz, 1H), 4.75-4.93 (m, 1H), 5.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 11.7, 19.5, 22.1, 23.4, 25.8, 27.5, 27.8, 28.6, 34.3 (d, J = 5.7 Hz), 40.3, 42.3 (d, J = 20.0 Hz), 45.3, 47.5 (d, J = 20.0 Hz), 55.1, 55.5, 56.8, 58.6, 75.3, 90.8 (d, J = 165.0 Hz), 90.9, 119.4, 143.4; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₂H₃₉O₃FNa [M+Na]⁺ 393.2775, found 393.2789.

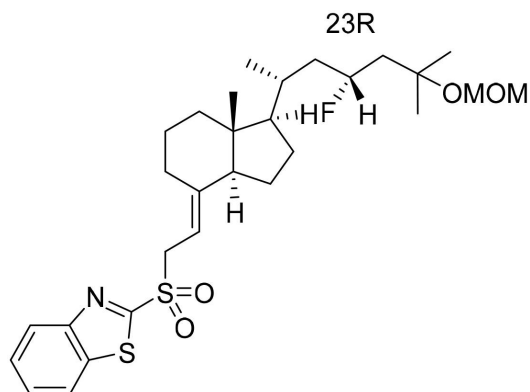
20

【0206】

2-[(2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-[(2R,4R)-4-Fluoro-6-(methoxymethoxy)-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)ethyl)sulfonyl]benzo[d]thiazole (64) の合成

30

【化 6 2】



40

【0207】

2-メルカプトベンゾチアゾール (78.7 mg、0.47 mmol)、Ph₃P (159.0 mg、0.61 mmol)、及びCD環60 (88.1 mg、0.238 mmol) のCH₂Cl₂ (8 mL) 溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (250 μ L、1.9 mol/L トルエン溶液、0.48 mmol) を0 で加え、混合物を0 で30分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮させ、残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロ

50

マトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 5 : 1）で粗精製し、粗硫化物 62 を得た。

【0208】

上記の粗硫化物 62 を EtOH（5 mL）に溶解し、その溶液に 30 % 過酸化水素水（1 mL）及び $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ （299.5 mg、0.24 mmol）を加えた。室温で 2 時間撹拌した後、混合物を H_2O に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 3 : 1）で精製し、化合物 64（103.6 mg、79 %、2 ステップ）を無色油状物として得た。

【0209】

化合物 64: $[\text{D}]^{27} + 48.9$ (c 2.03, CHCl_3); IR (neat) 1471, 1332, 1148, 1041, 918, 759, 739 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.25 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.01 (dddd, $J = 1.8, 10.2, 14.4, 40.2$ Hz, 1H), 1.16-1.90 (m, 21H), 2.53-2.55 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 4.19 (dd, $J = 6.3, 14.4$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 9.0, 14.4$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.94 (ddt, $J = 1.8, 10.8, 51.6$ Hz, 2H), 4.98-5.01 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 11.5, 18.6, 22.0, 23.1, 25.9, 27.4, 27.5, 28.9, 32.2, 39.9, 42.7 (d, $J = 5.9$ Hz), 45.7, 47.8 (d, $J = 20.1$ Hz), 53.8, 55.1, 55.9, 56.6, 75.2, 88.5 (d, $J = 165.2$ Hz), 90.9, 104.3, 122.2, 125.3, 127.5, 127.8, 136.9, 151.8, 152.8, 165.9; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{NO}_4\text{FS}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 574.2432, found 574.2460.

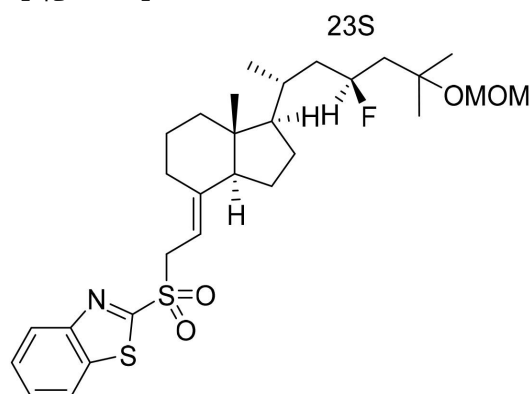
10

20

【0210】

2-[(2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-[(2R,4S)-4-Fluoro-6-(methoxymethoxy)-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)ethyl)sulfonyl]benzo[d]thiazole (65) の合成

【化 63】



30

【0211】

2-メルカプトベンゾチアゾール（27.8 mg、0.17 mmol）、 Ph_3P （39.7 mg、0.15 mmol）、及び CD 環 61（24.2 mg、0.065 mmol）の CH_2Cl_2 （5 mL）溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（69 μL 、1.9 mmol/L トルエン溶液、0.13 mmol）を 0 で加え、混合物を 0 で 15 分間撹拌した。反応を H_2O にて 0 で停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 5 : 1）で精製し、粗硫化物 63（25.8 mg）を得た。

40

【0212】

上記の粗硫化物 63（25.8 mg）を EtOH（10 mL）に溶解し、その溶液に 30 % H_2O_2 （2 mL）及び $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ （60.5 mg、0.0

50

49 mmol)を加えた。室温で20時間撹拌した後、混合物をH₂Oに注ぎ、EtOAcで3回抽出した。有機層を飽和Na₂S₂O₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣を分取シリカゲルTLCプレート(ヘキサン:EtOAc=3:1)で精製し、化合物65(26.7 mg、79%、2ステップ)を無色油状物として得た。

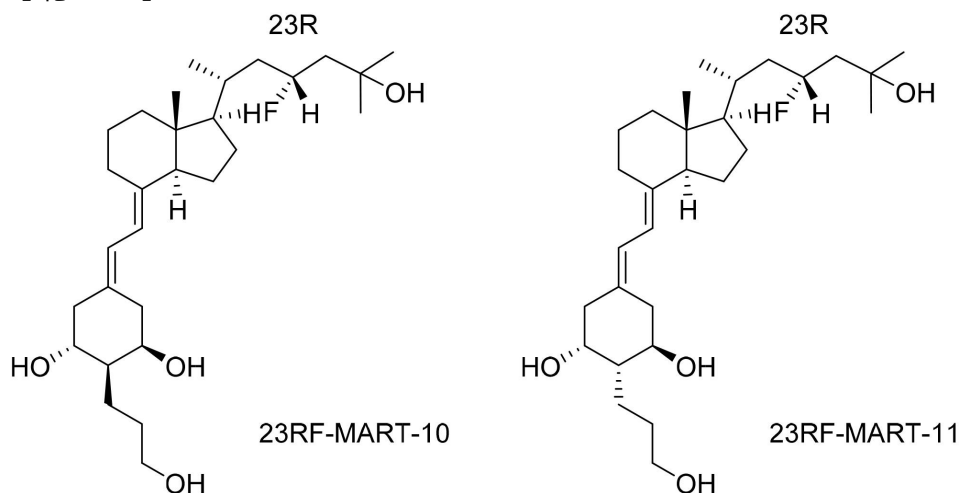
【0213】

化合物65: [α]_D²⁷ +41.2 (c 2.05, CHCl₃); IR (neat) 1471, 1380, 1324, 1141, 1089, 1041, 918, 767, 735 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.27 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.17-1.91 (m, 22H), 2.54-2.56 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 4.20 (dd, J = 6.6, 14.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 9.0, 14.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.00-5.03 (m, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 12.2, 20.1, 22.8, 23.8, 26.5, 28.2, 28.4, 29.7, 34.9 (d, J = 5.9 Hz), 40.6, 43.0 (d, J = 20.1 Hz), 46.4, 48.2 (d, J = 20.1 Hz), 54.6, 55.8, 56.6, 57.3, 76.0, 91.5 (d, J = 165.2 Hz), 91.7, 105.0, 122.9, 126.0, 128.3, 128.6, 137.6, 152.6, 153.5, 166.6; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₂NO₄FS₂Na[M+Na]⁺ 574.2432, found 574.2443.

【0214】

23RF-MART-10及び23RF-MART-11の合成

【化64】



【0215】

スルホン64(103.6 mg、0.19 mmol)のTHF(1.0 mL)溶液に、LiHMDS(289 μL、1.0 mmol/L THF溶液、0.29 mmol)を-78℃で加えた。混合物を同じ温度で20分間撹拌した後、THF(1.0 mL)中のA環(58.7 mg、0.11 mmol)を加え、混合物全体を同じ温度で1時間撹拌した。反応を飽和NH₄Cl水溶液で停止させた後、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=10:1~3:1)で精製し、保護されたカップリング生成物を、分離不能な異性体の混合物として得た。

【0216】

p-トルエンスルホン酸一水和物(1.14 g、6.0 mmol)を、上記のカップリング化合物のMeOH(50 mL)及びCH₂Cl₂(10 mL)溶液に加えた。混合物を空气中、室温で17時間撹拌した。反応をH₂O及び飽和NaHCO₃水溶液を用いて室温で停止させた後、混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣を分取シリカゲルTLCプレート(EtOAcのみ)で精製し、23RF-MART-10及び23RF-MART-11を混合物として

得た。これらの異性体を、逆相HPLC (YMC-Pack ODSカラム) によりCH₃CN : H₂O = 9 : 1の溶媒系で分離し、23RF-MART-10 (10.2 mg、19%、2ステップ) 及び23RF-MART-11 (6.6 mg、12%、2ステップ) を、それぞれ白色粉末として得た。

【0217】

23RF-MART-10: [α]_D²⁷ +58.8 (c 0.79, EtOH); IR (neat) 3379, 1615, 1440, 1384, 1157, 1049 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.56 (s, 3H), 1.00-1.30 (m, 4H), 1.26-2.17 (m, 31H), 2.60 (dd, J = 4.2, 13.2 Hz, 1H), 2.79-2.86 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 3H), 4.10 (brs, 1H), 4.95 (dt, J = 10.2, 51.0 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 11.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 12.1, 18.8, 22.3, 23.4, 27.6, 28.8, 29.8, 29.8, 30.0, 32.4, 35.5, 40.5, 42.7 (d, J = 20.1 Hz), 45.3, 45.8, 48.6, 48.7 (d, J = 18.8 Hz), 56.3, 56.8, 62.9, 68.6, 70.2, 71.6, 90.0 (d, J = 162.3 Hz), 115.3, 123.9, 131.3, 142.9; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₉O₄FNa [M+Na]⁺ 503.3507, found 503.3520.

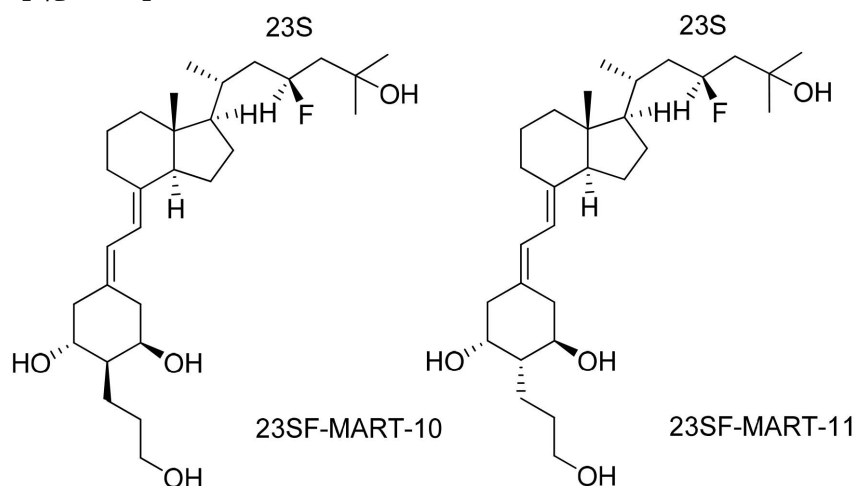
【0218】

23RF-MART-11: [α]_D²⁷ +21.4 (c 0.51, CHCl₃); IR (neat) 3355, 1615, 1451, 1376, 1157, 1053 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 0.63 (s, 3H), 1.06-1.19 (m, 4H), 1.26-2.09 (m, 32H), 2.34-2.39 (m, 2H), 2.88 (dd, J = 4.2, 12.6 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 4.2, 13.2 Hz, 1H), 3.54 (td, J = 4.2, 10.2 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 4.08-4.08 (m, 1H), 4.87-4.98 (m, 1H), 5.93 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 11.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) 12.7, 19.6, 23.6, 24.8, 24.8, 29.0, 29.1, 30.2, 31.3, 31.5, 34.1, 38.8, 42.2, 44.5 (d, J = 21.6 Hz), 45.1, 47.2, 50.4, 50.6 (d, J = 20.1 Hz), 57.8, 58.5, 63.7, 69.1, 70.9, 71.6, 90.1 (d, J = 162.3 Hz), 117.5, 123.2, 134.3, 142.1; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₉O₄FNa [M+Na]⁺ 503.3507, found 503.3512.

【0219】

23SF-MART-10及び23SF-MART-11の合成

【化65】



【0220】

スルホン65 (114.4 mg、0.21 mmol) のTHF (1.0 mL) 溶液に、LiHMDS (332 μL、1.0 mmol/L THF 溶液、0.33 mmol) を -78 で加えた。混合物を同じ温度で20分間攪拌した後、THF (1.0 mL) 中のA環 (68.7 mg、0.13 mmol) を加え、混合物全体を同じ温度で1時間攪拌した。反応を飽和NH₄Cl水溶液で停止させた後、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュ

カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 10 : 1 ~ 3 : 1）で精製し、保護されたカップリング生成物を、分離不能な異性体の混合物として得た。

【0221】

p - トルエンスルホン酸一水和物（1.24 g、6.52 mmol）を、上記のカップリング化合物の MeOH（50 mL）及び CH₂Cl₂（10 mL）溶液に加えた。混合物を空气中、室温で17時間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液を用いて室温で停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で3回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣を分取シリカゲル TLC プレート（EtOAc のみ）で精製し、23SF-MART-10 及び 23SF-MART-11 を混合物として得た。これらの異性体を、逆相 HPLC（YMC-Pack ODS カラム）により CH₃CN : H₂O = 9 : 1 の溶媒系で分離し、23SF-MART-10（14.6 mg、24%、2ステップ）及び 23SF-MART-11（14.8 mg、24%、2ステップ）を、それぞれ白色粉末として得た。

10

【0222】

23SF-MART-10: [α]_D²⁷ +37.7 (c 1.12, CH₃Cl); IR (neat) 3371, 1440, 1376, 1157, 1049, 909 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.54 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21-2.04 (m, 31H), 2.13-2.17 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 4.2, 12.3 Hz, 1H), 2.78-2.81 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 4.2, 13.8 Hz, 1H), 3.63-3.74 (m, 3H), 4.09-4.10 (m, 1H), 4.67-4.99 (m, 1H), 5.81 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 11.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 12.0, 19.4, 22.2, 23.4, 23.4, 27.9, 28.8, 29.6, 29.9, 30.0, 34.3 (d, J = 5.7 Hz), 35.5, 40.4, 42.2 (d, J = 20.1 Hz), 45.3, 45.8, 48.0 (d, J = 20.1 Hz), 48.7, 56.2, 56.8, 62.9, 68.6, 70.2, 71.5, 92.3 (d, J = 162.3 Hz), 115.4, 123.9, 131.4, 142.9; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₉O₄FNa [M+Na]⁺ 503.3507, found 503.3526.

20

【0223】

23SF-MART-11: [α]_D²⁷ +19.4 (c 1.14, EtOH); IR (neat) 3323, 1440, 1384, 1157, 1041, 993 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 0.62 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.27-1.83 (m, 18H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.97-2.09 (m, 3H), 2.33-2.39 (m, 2H), 2.87 (dd, J = 4.2, 12.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 3.54 (td, J = 3.6, 9.6 Hz, 1H), 3.58-3.63 (m, 2H), 4.08-4.08 (m, 1H), 4.80-4.93 (m, 1H), 5.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) 12.6, 20.5, 23.6, 24.8, 29.1, 29.2, 30.1, 31.2, 31.5, 36.0 (d, J = 5.7 Hz), 38.8, 42.2, 35.5, 40.4, 44.0 (d, J = 20.1 Hz), 45.1, 47.1, 50.1 (d, J = 20.1 Hz), 50.4, 57.8, 58.6, 63.7, 69.2, 70.9, 71.6, 92.4 (d, J = 163.7 Hz), 117.5, 123.2, 134.4, 142.1; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₉O₄FNa [M+Na]⁺ 503.3507, found 503.3512.

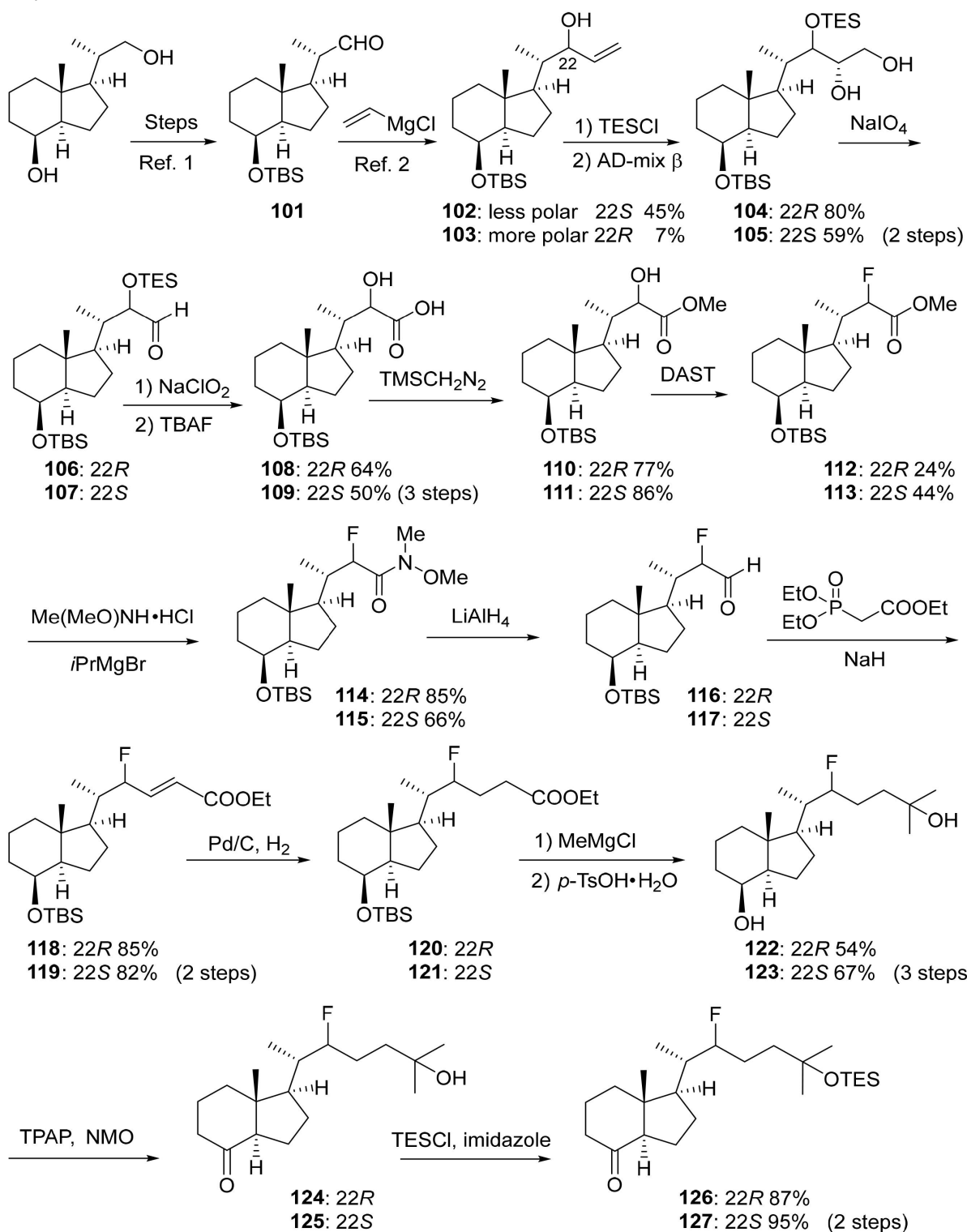
30

【0224】

《製造実施例6：22 - モノフルオロ体の合成》

40

【化 6 6 - 1】



10

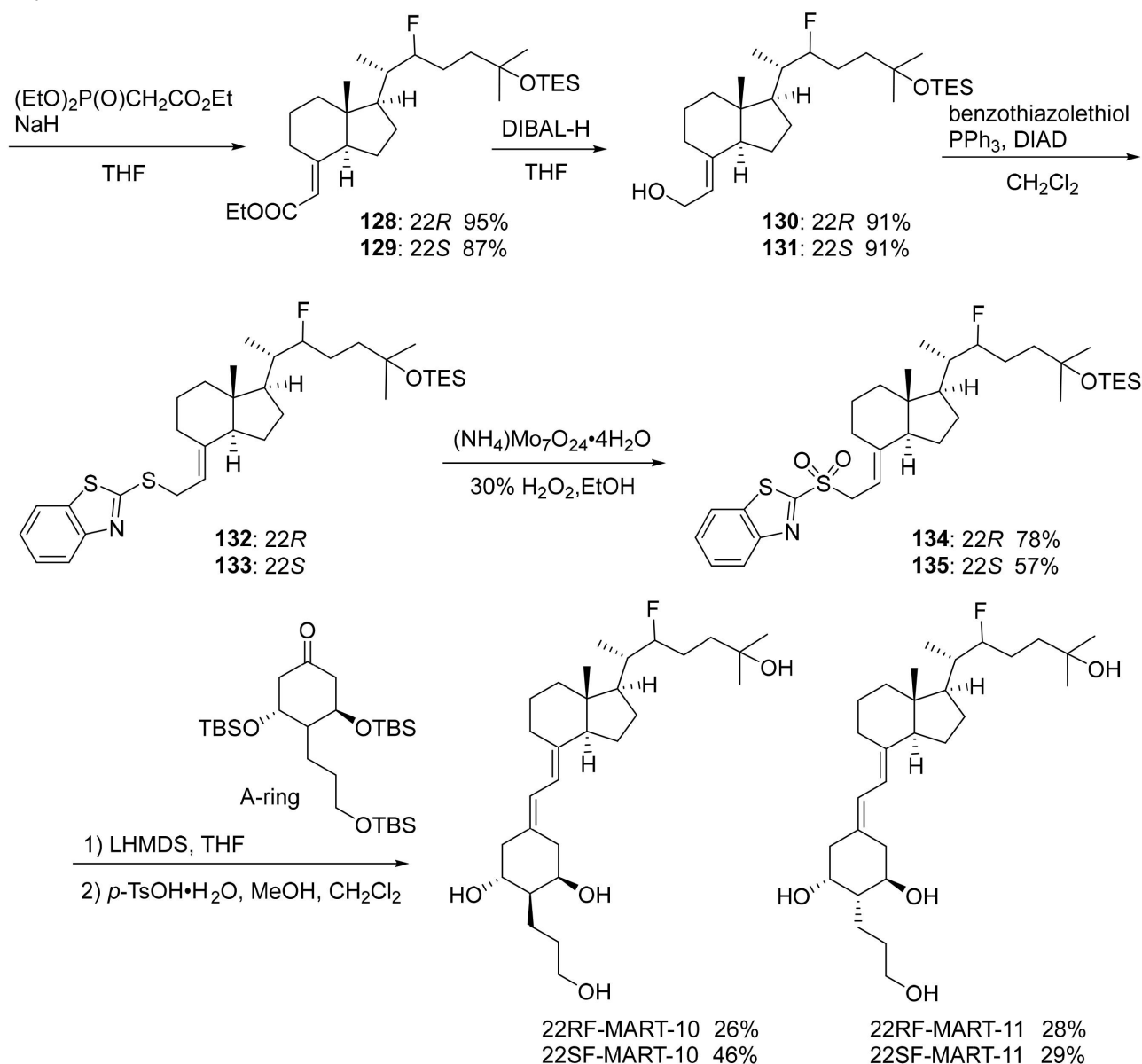
20

30

40

50

【化 6 6 - 2】



22RF-MART-10、22RF-MART-11、22SF-MART-10、及び22SF-MART-11の合成経路

【0225】

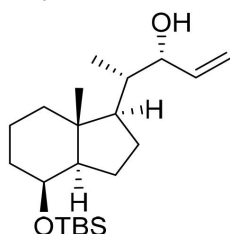
Ref. 1: Grzywacz, P.; Plum, L. A.; Sicinski, R. R.; Clagett-Dame, M.; DeLuca, H. F. Methyl substitution of the 25-hydroxy group on 2-methylene-19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D₃ (2MD) reduces potency but allows b

one selectivity. Arch. Biochem. Biophys. 2007, 460, 274-284.
 Ref. 2: Wovkulich, P. M.; Barcelos, F.; Batcho, A. D.; Sereno, J. F.; Baggolini, E. G.; Hennessy, B. M.; Uskokovic, M. R. Stereoselective total synthesis of 1,25S,26-trihydroxycholecalciferol. Tetrahedron 1984, 40 (12), 2283-2296.

【0226】

(3R,4S)-4-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methylotahydro-1H-inden-1-yl)}pent-1-en-3-ol (103)

【化 6 7】



【0 2 2 7】

化合物 101 [前記Ref. 1参照] (3.06 g、9.42 mmol) のジエチルエーテル (26 mL) 溶液に、臭化ビニルマグネシウム (28.3 mL、1.0 mol/L THF 溶液、28.3 mmol) を 0 で加え、混合物を 0 で 5 分間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NH₄Cl 水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : Et₂O = 20 : 1) で精製し、化合物 102 [前記Ref. 2参照] (1.51 g、45%) (低極性) 及び化合物 103 (243.8 mg、7%) (高極性) をそれぞれ白色粉末として得た。

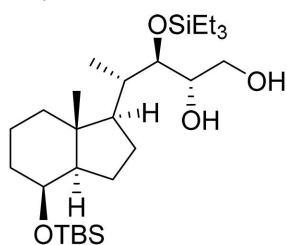
【0 2 2 8】

化合物 103: []_D²⁷ +54.7 (c 3.12, CHCl₃); IR (neat) 3368, 1471, 1253, 1169, 1085, 1021, 830, 778 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.98-1.04 (m, 1H), 1.08-1.12 (m, 1H), 1.21 (ddd, J = 3.0, 6.6, 13.2 Hz, 1H), 1.31-1.39 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 6H), 1.93 (dt, J = 3.0, 12.6 Hz, 1H), 3.98-4.00 (m, 1H), 4.18-4.19 (m, 1H), 5.15-5.17 (m, 1H), 5.22-5.25 (m, 1H), 5.85 (ddd, J = 6.0, 10.2, 17.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 12.3, 13.7, 17.6, 18.0, 23.1, 25.8, 26.7, 34.4, 40.6, 41.4, 42.3, 52.7, 53.6, 69.3, 74.7, 116.1, 137.1; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₁H₄₀O₂SiNa [M+Na]⁺ 375.2690, found 375.2683.

【0 2 2 9】

(2S,3R,4S)-4-{(1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl}-3-[(triethylsilyl)oxy]pentane-1,2-diol (104)

【化 6 8】



【0 2 3 0】

TESCl (641.0 mg、712 µL, 4.25 mmol) を、0 に冷却した化合物 102 (507.5 mg、1.44 mmol) 及びイミダゾール (387.0 mg、5.68 mmol) の CH₂Cl₂ (8 mL) 溶液に加え、混合物を室温にて 16 時間 40 分間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NH₄Cl 水溶液で停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサンのみ) で精製し、粗精製物を得た。

【0 2 3 1】

tBuOH (15 mL) 及び H₂O (15 mL) 中の AD-mix (9.9 g) の混合物を 0 で 30 分間攪拌し、先に得られた粗精製物を前記混合物に 0 で加え、同じ

10

20

30

40

50

温度で1時間、続いて、室温で一晩、空气中で攪拌した。反応をH₂Oで停止させた後、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 2：1）で精製し、化合物104（568.4 mg、80%、2ステップ）を無色油状物として得た。

【0232】

化合物104: [α]_D²⁷ +18.8 (c 1.40, CHCl₃); IR (neat) 3355, 1464, 1249, 1101, 1025, 842, 739 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) -0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.63 (q, J = 7.8 Hz, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.91 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.97 (t, J = 8.4 Hz, 9H), 1.10 (td, J = 3.6, 13.2 Hz, 1 H), 1.19-1.27 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 4H), 1.54-1.69 (m, 3H), 1.77-1.98 (m, 6H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.99-4.00 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 5.5, 7.0, 13.0, 13.3, 17.6, 18.0, 23.1, 25.8, 27.8, 34.4, 38.1, 40.7, 42.2, 53.0, 53.3, 64.4, 69.4, 73.5, 75.4; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₇H₅₆O₄Si₂Na [M+Na]⁺ 523.3609, found 523.3622.

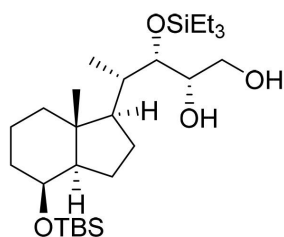
10

【0233】

(2S,3S,4S)-4-{(1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl}-3-[(triethylsilyl)oxy]pentane-1,2-diol (105)

【化69】

20



【0234】

TESCl (282.0 mg、313 μL、1.87 mmol)を、0 に冷却した化合物103 (220.9 mg、0.62 mmol) 及びイミダゾール (184.6 mg、2.71 mmol) のCH₂Cl₂ (2 mL) 溶液に加え、混合物を室温にて15分間攪拌した。反応をH₂O及び飽和NH₄Cl水溶液で停止させた後、混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 100：1）で精製し、粗精製物を得た。

30

【0235】

tBuOH (8 mL) 及びH₂O (8 mL) 中のAD-mix (4.88 g) の混合物を0 で30分間攪拌し、先に得られた粗精製物を前記混合物に0 で加え、同じ温度で1時間、続いて、室温で18時間、空气中で攪拌した。反応をH₂Oで停止させた後、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 3：1）で精製し、化合物105 (183.3 mg、59%、2ステップ) を無色油状物として得た。

40

【0236】

化合物105: [α]_D²⁷ +38.8 (c 2.98, CHCl₃); IR (neat) 3390, 1471, 1253, 1081, 1029, 838, 746 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.62 (q, J = 7.8 Hz, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 0.96-0.99 (m, 12H), 1.13 (td, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 1.21-1.39 (m, 6H), 1.54-1.62 (m, 1H), 1.66-1.72 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H), 1.92-1.96 (m, 1H), 2.19 (brs, 2H), 3.67 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 2H),

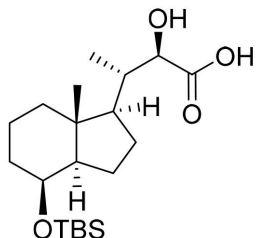
50

3.92 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.99-4.01 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) -5.1, -4.8, 5.0, 6.8, 13.1, 13.3, 17.6, 18.0, 23.0, 25.8, 26.7, 34.4, 40.6, 41.2, 42.5, 52.5, 53.7, 65.2, 69.3, 71.0, 77.3; HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 523.3609, found 523.3627.

【0237】

(2R,3S)-3-[(1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl]-2-hydroxybutanoic acid (108)

【化70】



10

【0238】

過ヨウ素酸ナトリウム (1.67 g、7.80 mmol) を、ジオール 104 (568.4 mg、1.13 mmol) の MeOH (15 mL) 及び H_2O (3 mL) 溶液に加え、混合物を空气中、室温にて3時間攪拌した。反応を室温にて H_2O で停止させた後、混合物を EtOAc で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : $\text{EtOAc} = 10 : 1$) で精製し、粗アルデヒド 106 を得た。

20

【0239】

H_2O (6 mL) 及び $t\text{BuOH}$ (12 mL) 中の前記粗アルデヒド 106 の混合物に、 NaH_2PO_4 (4.30 g、28.7 mmol)、2-メチル-2-ブテン (216.7 mg、328 μL 、3.09 mmol)、及び NaClO_2 (1.03 g、11.4 mmol) を空气中、0 で加え、混合物全体を同じ温度で20分間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、粗製残渣を得た。粗製残渣は更に精製することなく、次の反応に使用した。

30

【0240】

CH_2Cl_2 (8 mL) 中の前記粗製残渣に、フッ化テトラブチルアンモニウム (4.5 mL、1 mol/L THF 溶液、4.5 mmol) を0 で加え、混合物を室温で15分間攪拌した。反応を H_2O 及び飽和 NH_4Cl 水溶液で室温にて停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で3回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : $\text{EtOAc} = 1 : 1$) で精製し、化合物 108 (267.9 mg、64%、3ステップ) を無色油状物として得た。

40

【0241】

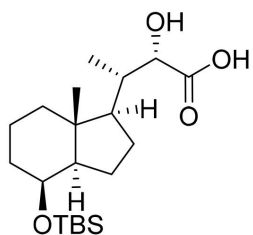
化合物 108: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +10.5$ (c 1.51, CHCl_3); IR (neat) 3450, 1714, 1253, 1093, 838, 770 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.87-0.89 (m, 12H), 0.96 (s, 3H), 1.16 (td, $J = 3.2, 12.8$ Hz, 1H), 1.29-1.51 (m, 6H), 1.57-1.69 (m, 2H), 1.74-1.99 (m, 4H), 4.00-4.01 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) -5.2, -4.8, 12.9, 13.7, 17.6, 18.0, 22.8, 25.8, 26.8, 34.3, 39.0, 40.5, 41.9, 52.4, 53.0, 69.3, 73.2, 179.9; HRMS (ESI^-) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}[\text{M}-\text{H}]^-$ 369.2467, found 369.2454.

【0242】

50

(2S,3S)-3-((1R,3aR,4S,7aR)-4-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)-2-hydroxybutanoic acid (109)

【化 7 1】



10

【0 2 4 3】

過ヨウ素酸ナトリウム (1.30 g、6.08 mmol) を、ジオール 105 (486.2 mg、0.97 mmol) の MeOH (20 mL) 及び H₂O (4 mL) 溶液に加え、混合物を空气中、室温にて 80 分間攪拌した。反応を室温にて H₂O で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 10 : 1) で精製し、粗アルデヒド 107 を得た。

【0 2 4 4】

H₂O (10 mL) 及び tBuOH (10 mL) 中の前記粗アルデヒド 107 の混合物に、NaH₂PO₄ (3.64 g、24.3 mmol)、2-メチル-2-ブテン (408.0 mg、619 µL、5.82 mmol)、及び NaClO₂ (146.4 mg、1.62 mmol) を空气中、0℃ で加え、混合物全体を同じ温度で 20 分間攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、粗製残渣を得た。粗製残渣は更に精製することなく、次の反応に使用した。

20

【0 2 4 5】

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の前記粗製残渣に、フッ化テトラブチルアンモニウム (3.9 mL、1 mol/L THF 溶液、3.9 mmol) を 0℃ で加え、混合物を室温で 15 分間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NH₄Cl 水溶液で室温にて停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合物 109 (178.2 mg、50%、3 ステップ) を無色油状物として得た。

30

【0 2 4 6】

化合物 109: [α]_D²⁷ +52.1 (c 0.42, CHCl₃); IR (neat) 3283, 1730, 1249, 1077, 834, 774 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.15 (td, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 1.25-1.41 (m, 7H), 1.46-1.51 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.66-1.68 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 3H), 4.00-4.01 (m, 1H), 4.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 13.6, 14.5, 17.6, 18.0, 23.1, 25.8, 26.6, 34.4, 40.5, 41.0, 42.3, 52.1, 52.7, 69.3, 73.6, 177.5; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₀H₃₈O₄Si [M-H]⁺ 369.2467, found 369.2467.

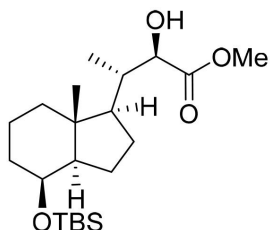
40

【0 2 4 7】

Methyl (2R,3S)-3-((1R,3aR,4S,7aR)-4-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)-2-hydroxybutanoate (110)

50

【化 7 2】



【 0 2 4 8】

トリメチルシリルジアゾメタン (574 μ L、2.0 mmol/L ジエチルエーテル溶液、1.15 mmol) を、化合物 108 (142.0 mg、0.38 mmol) の MeOH (1 mL) 及び CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液に 0 で加え、混合物を同じ温度で 1 時間撹拌した。反応を酢酸および飽和 NaHCO_3 水溶液で停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) で精製し、化合物 110 (113.6 mg、77%) を無色油状物として得た。

10

【 0 2 4 9】

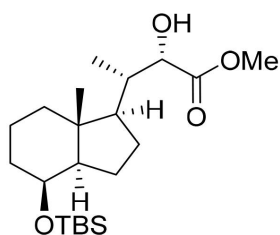
化合物 110: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +6.6$ (c 6.90, CHCl_3); IR (neat) 3526, 1734, 1253, 1097, 838, 774 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.95 (s, 3H), 1.16 (td, $J = 3.0, 13.2$ Hz, 1H), 1.31-1.50 (m, 6H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.76-1.97 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) -5.2, -4.8, 12.8, 13.8, 17.6, 18.0, 22.9, 25.8, 26.9, 34.3, 40.5, 41.0, 41.9, 52.3, 52.5, 53.0, 69.4, 73.3, 176.1; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 407.2588, found 407.2605.

20

【 0 2 5 0】

Methyl (2S,3S)-3-{(1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl}-2-hydroxybutanoate (111)

【化 7 3】



30

【 0 2 5 1】

トリメチルシリルジアゾメタン (1.24 mL、2.0 mmol/L ジエチルエーテル溶液、2.48 mmol) を、化合物 109 (306.5 mg、0.83 mmol) の MeOH (2 mL) 及び CH_2Cl_2 (6 mL) 溶液に 0 で加え、混合物を同じ温度で 15 分間撹拌した。反応を酢酸および飽和 NaHCO_3 水溶液で停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) で精製し、化合物 111 (274.1 mg、86%) を無色油状物として得た。

40

【 0 2 5 2】

化合物 111: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +61.5$ (c 2.31, CHCl_3); IR (neat) 3530, 1734, 1256, 1085, 1021, 842, 778 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.12 (td, $J = 3.6, 12.8$ Hz, 1H), 1.24-1.41 (m, 6H), 1.53-1.70 (m, 3H), 1.73-1.96 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.18 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H); ^{13}C

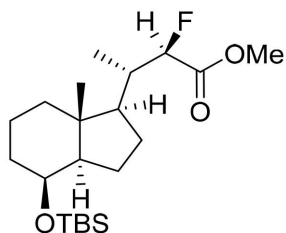
50

C NMR (100 MHz, CDCl_3) -5.2, -4.8, 13.5, 14.9, 17.6, 18.0, 23.1, 25.8, 26.5, 34.4, 40.5, 41.0, 42.3, 52.1, 52.2, 52.7, 69.3, 74.0, 175.4; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 407.2588, found 407.2589.

【0253】

Methyl (2R,3S)-3-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)-2-fluorobutanote (112)

【化74】



10

【0254】

DAST (70.1 mg、55 μL 、0.43 mmol) を、化合物 111 (23.9 mg、0.062 mmol) の THF (0.5 mL) 溶液に 0 で加え、混合物を室温で 45 時間 30 分間撹拌した。反応を MeOH、 H_2O 、及び飽和 NaHCO_3 水溶液を用いて 0 で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 7 : 1) で精製し、化合物 112 (6.0 mg、24%) を無色油状物として得た。

20

【0255】

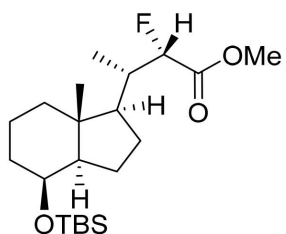
化合物 112: [] $\text{D}^{27} +17.1$ (c 2.18, CHCl_3); IR (neat) 1770, 1281, 1097, 1041, 842 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.14-1.19 (m, 1H), 1.25-1.48 (m, 5H), 1.53-2.02 (m, 7H), 3.79 (s, 3H), 4.00-4.01 (m, 1H), 4.96 (dd, $J = 1.5, 49.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) -5.2, -4.8, 13.1 (d, $J = 4.2$ Hz), 13.6, 17.6, 18.0, 22.8, 25.8, 26.7, 34.2, 38.7 (d, $J = 20.3$ Hz), 40.4, 41.9, 51.9, 52.1, 52.9, 69.2, 91.9 (d, $J = 186.8$ Hz), 170.7 (d, $J = 24.3$ Hz); HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{FSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 409.2545, found 409.2552.

30

【0256】

Methyl (2S,3S)-3-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)-2-fluorobutanoate (113)

【化75】



40

【0257】

DAST (222.3 mg、182 μL 、1.38 mmol) を、化合物 110 (23.9 mg、0.062 mmol) の CH_2Cl_2 (1.5 mL) 溶液に 0 で加え、混合物を同じ温度で 3 時間 40 分間撹拌した。反応を MeOH、 H_2O 、及び飽和 NaHCO_3 水溶液を用いて 0 で停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) で精製し、化合物 113 (33.9 mg、24%) を無色油状物として得た。

50

7 mg、44%)を無色油状物として得た。

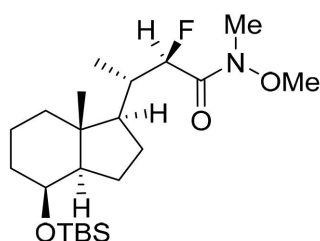
【0258】

化合物113: $[\alpha]_D^{27} +25.1$ (c 0.40, CHCl_3); IR (neat) 1742, 1253, 1089, 1021, 838 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.11-1.16 (m, 1H), 1.25-1.95 (m, 11H), 2.05-2.12 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.00-4.01 (m, 1H), 4.96 (dd, $J = 3.3, 48.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) -5.2, -4.8, 13.5, 14.6, 17.6, 18.0, 23.1, 25.8, 26.5, 34.3, 39.6 (d, $J = 18.8$ Hz), 40.4, 42.4, 51.6 (d, $J = 5.7$ Hz), 51.8, 52.5, 69.2, 92.3 (d, $J = 185.3$ Hz), 169.9 (d, $J = 24.5$ Hz); HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{FSiNa}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 409.2545, found 409.2543. 10

【0259】

(2R,3S)-3-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methylotahydro-1H-inden-1-yl)-2-fluoro-N-methoxy-N-methylbutanamide (114)

【化76】



20

【0260】

化合物112 (399.8 mg、1.03 mmol) 及び $\text{Me}(\text{MeO})\text{NH} \cdot \text{HCl}$ (416.2 mg、4.26 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、塩化イソプロピルマグネシウム (8.3 mL、1 mol/L THF 溶液、8.3 mmol) を 0 で加え、混合物を同じ温度で7分間攪拌した。反応を H_2O 及び飽和 NH_4Cl 水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で3回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 4:1) で精製し、化合物114 (337.8 mg、85%) を無色油状物として得た。 30

【0261】

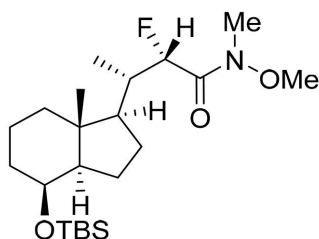
化合物114: $[\alpha]_D^{27} +2.0$ (c 1.02, CHCl_3); IR (neat) 1690, 1464, 1384, 1249, 1169, 1081, 1025, 982, 834, 770 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.17 (td, $J = 3.6, 12.8$ Hz, 1H), 1.25-2.01 (m, 13H), 3.21 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.01-4.02 (m, 1H), 5.22 (d, $J = 49.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) -5.2, -4.8, 12.5 (d, $J = 5.7$ Hz), 13.5, 14.6, 17.5, 18.0, 22.8, 25.8, 26.4, 32.3, 34.3, 37.7 (d, $J = 21.0$ Hz), 40.4, 41.9, 52.3, 52.9, 61.0, 69.2, 90.9 (d, $J = 179.3$ Hz), 170.3 (d, $J = 25.7$ Hz); HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{NO}_3\text{FSiNa}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 438.2810, found 438.2834. 40

【0262】

(2S,3S)-3-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methylotahydro-1H-inden-1-yl)-2-fluoro-N-methoxy-N-methylbutanamide (115)

50

【化 7 7】



【0 2 6 3】

化合物 113 (35.1 mg、0.091 mmol) 及び Me(MeO)NH·HCl (39.1 mg、0.40 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、塩化イソプロピルマグネシウム (1.5 mL、1 mol/L THF 溶液、1.5 mmol) を 0 で加え、混合物を同じ温度で 2 時間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NH₄Cl 水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 115 (24.8 mg、66%) を無色油状物として得た。

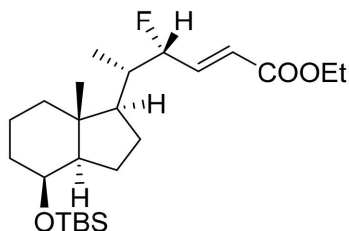
【0 2 6 4】

化合物 115: [α]_D²⁷ +33.7 (c 0.32, CHCl₃); IR (neat) 1683, 1471, 1253, 1165, 1085, 1025, 838, 774 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 1.05 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (td, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 1.21-1.25 (m, 1H), 1.31-1.41 (m, 5H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 1H), 3.21 (brs, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.99-4.00 (m, 1H), 5.02 (dd, J = 4.8, 48 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.1, -4.8, 13.4, 15.1, 17.6, 18.0, 23.3, 25.8, 26.8, 32.2, 34.4, 39.2 (d, J = 20.1 Hz), 40.5, 42.8, 52.4, 52.7, 61.4, 69.3, 92.4 (d, J = 179.6 Hz), 170.0 (d, J = 24.3 Hz); HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₂H₄₂NO₃FSiNa [M+Na]⁺ 438.2810, found 438.2823.

【0 2 6 5】

Ethyl (4R,5S,E)-5-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)-4-fluorohex-2-enoate (118)

【化 7 8】



【0 2 6 6】

化合物 115 (24.8 mg、0.06 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、水素化アルミニウムリチウム (7.3 mg、0.19 mmol) を -78 で加え、混合物を 0 で 70 分間攪拌した。反応物を MeOH で 0 にて希釈した後、H₂O 及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を室温で加えた。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 117 を無色油状物として得た。

【0 2 6 7】

NaH (7.9 mg、流動パラフィン 60% w/w、0.20 mmol) の THF (0

．5 mL) 懸濁液に、(EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et (44.0 mg、39 μL、0.20 mmol) を 0 で加え、その混合物を 0 で 10 分間攪拌した。前記粗精製物 117 を THF (1 mL) に溶解し、その溶液を前記混合物に 0 で加えた。同じ温度で 10 分間攪拌した後、反応を H₂O 及び飽和 NH₄Cl 水溶液で室温にて停止させた。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 118 (17.8 mg、85%、2 ステップ) を無色油状物として得た。

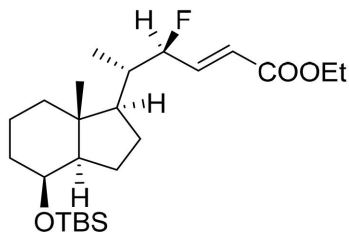
【0268】

化合物 118: []_D²⁷ +44.8 (c 1.69, CHCl₃); IR (neat) 1726, 1464, 1304, 1264, 1038, 838 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.05 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 1.12 (td, J = 4.2, 13.2 Hz, 1H), 1.19-1.42 (m, 10H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.90-1.92 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 1H), 4.00-4.01 (m, 1H), 4.22 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 5.12 (dtd, J = 1.8, 4.2, 46.8 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 4.2, 9.6, 22.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 12.7 (d, J = 2.9 Hz), 13.7, 14.2, 17.6, 18.0, 23.1, 25.8, 26.6, 34.3, 40.1 (d, J = 18.6 Hz), 40.5, 42.6, 52.5, 52.7 (d, J = 7.2 Hz), 60.6, 69.1, 93.3 (d, J = 173.9 Hz), 122.3 (d, J = 11.4 Hz), 142.5 (d, J = 18.6 Hz), 166.0; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₄H₄₃O₃FSiNa [M+Na]⁺ 449.2858, found 449.2878.

【0269】

Ethyl (4S,5S,E)-5-{(1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butylidimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl}-4-fluorohex-2-enoate (119)

【化79】



【0270】

化合物 114 (397.1 mg、0.96 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、水素化アルミニウムリチウム (112.8 mg、2.97 mmol) を -78 で加え、混合物を 0 で 50 分間攪拌した。反応物を MeOH で 0 にて希釈した後、H₂O 及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を室温で加えた。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 116 を無色油状物として得た。

【0271】

NaH (234.4 mg、流動パラフィン 60% w/w、4.13 mmol) の THF (2 mL) 懸濁液に、(EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et (864.0 mg、771 μL、3.84 mmol) を 0 で加え、その混合物を 0 で 20 分間攪拌した。前記粗精製物 116 を THF (4 mL) に溶解し、その溶液を前記混合物に 0 で加えた。同じ温度で 5 分間攪拌した後、反応を H₂O 及び飽和 NH₄Cl 水溶液で室温にて停止させた。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 119 (349.3 mg、82%、2 ステップ) を無色油状物として得た。

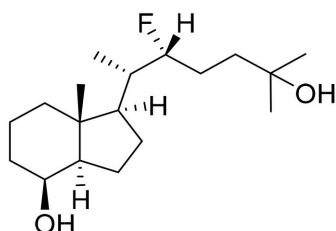
【 0 2 7 2 】

化合物119: [α]_D²⁷ +15.5 (c 0.68, CHCl₃); IR (neat) 1726, 1475, 1308, 1268, 1041, 834 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.16 (td, J = 3.0, 12.6 Hz, 1H), 1.25-1.49 (m, 11H), 1.57-1.69 (m, 6H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 1H), 4.00-4.01 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.14-5.23 (m, 1H), 6.05 (dd, J = 1.8, 15.6 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 2.7, 15.6, 24.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 12.5 (d, J = 5.7 Hz), 13.5, 14.2, 17.6, 18.0, 22.9, 25.8, 26.8, 34.3, 39.8 (d, J = 20.1 Hz), 40.5, 42.0, 52.5, 52.9, 60.5, 69.3, 93.7 (d, J = 178.2 Hz), 121.0 (d, J = 11.4 Hz), 145.6 (d, J = 18.6 Hz), 166.1; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₄H₄₃O₃FSiNa [M+Na]⁺ 449.2858, found 449.2842.

【 0 2 7 3 】

(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(2S,3R)-3-Fluoro-6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-1H-inden-4-ol (122)

【 化 8 0 】



【 0 2 7 4 】

化合物118 (197.2 mg、0.46 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に、10% Pd/C 触媒 (43.2 mg) を加えた。混合物を1気圧の水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。反応混合物を MeOH で希釈し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮し、粗精製物120を得た。粗精製物120は、更に精製することなく次の反応に使用した。

【 0 2 7 5 】

前記粗精製物120の THF (10 mL) 溶液に、MeMgCl (1.54 mL、3.0 mmol/L THF 溶液、4.62 mmol) を -78℃ で加え、混合物を -78℃ で5分間、0℃ で25分間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NH₄Cl 水溶液で停止させた後、混合物を EtOAc で3回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗製残渣は更に精製することなく次の反応に使用した。

【 0 2 7 6 】

MeOH (20 mL) 中の前記粗製残渣に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (886.6 mg、4.66 mmol) を加え、混合物を空气中、室温で21時間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で室温にて停止させた後、混合物を EtOAc で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 1:1) で精製し、化合物122 (75.4 mg、54%、3ステップ) を白色粉末として得た。

【 0 2 7 7 】

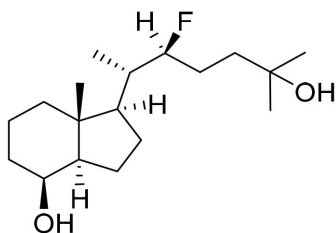
化合物122: [α]_D²⁷ +20.9 (c 0.38, CHCl₃); IR (neat) 3407, 1459, 1376, 1260, 1221, 1165, 946 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.07 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 1.15-1.25 (m, 7H), 1.30-1.72 (m, 12H), 1.75-1.86 (m, 3H), 1.93-2.00 (m, 2H), 4.08-4.09 (m, 1H), 4.41-4.51 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 12.6, 13.4, 17.3, 22.5, 23.2 (d, J = 21.6 Hz), 26.2, 28.9, 29.7, 33.6, 39.5 (d, J = 18.6 Hz)

), 40.1, 40.3, 42.2, 52.0, 53.1 (d, $J = 8.7$ Hz), 69.0, 70.6, 97.1 (d, $J = 168.0$ Hz); HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₈H₃₃O₂FNa [M+Na]⁺ 323.2357, found 323.2344.

【0278】

(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(2S,3S)-3-Fluoro-6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-1H-inden-4-ol (123)

【化81】



10

【0279】

化合物119 (349.3 mg、0.79 mmol) の MeOH (15 mL) 溶液に、10% Pd/C 触媒 (79.6 mg) を加えた。混合物を1気圧の水素雰囲気下、室温で42時間攪拌した。反応混合物を MeOH で希釈し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮し、粗精製物121を得た。粗精製物121は、更に精製することなく次の反応に使用した。

20

【0280】

前記粗精製物121の THF (10 mL) 溶液に、MeMgCl (1.3 mL、3.0 mmol/L THF 溶液、3.93 mmol) を -78 で加え、混合物を -78 で5分間、0 で1時間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NH₄Cl 水溶液で0 にて停止させた後、混合物を EtOAc で3回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗製残渣は更に精製することなく次の反応に使用した。

【0281】

MeOH (15 mL) 中の前記粗製残渣に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (943.0 mg、4.96 mmol) を加え、混合物を空气中、室温で71時間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で室温にて停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で3回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 1:1) で精製し、化合物123 (158.4 mg、67%、3ステップ) を白色粉末として得た。

30

【0282】

化合物123: [α]_D²⁷ +7.3 (c 0.19, CHCl₃); IR (neat) 3403, 1464, 1268, 1165, 950 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.91 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.17-1.64 (m, 20H), 1.75-1.87 (m, 3H), 1.92-1.97 (m, 2H), 4.06-4.07 (m, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 12.0 (d, $J = 4.4$ Hz), 13.3, 17.4, 22.4, 26.6, 27.4 (d, $J = 20.1$ Hz), 29.1, 29.4, 33.5, 39.5 (d, $J = 20.1$ Hz), 39.9 (d, $J = 4.2$ Hz), 40.3, 41.6, 52.4, 52.5, 69.2, 70.5, 96.8 (d, $J = 169.5$ Hz); HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₈H₃₄O₂F [M+H]⁺ 301.2537, found 301.2538.

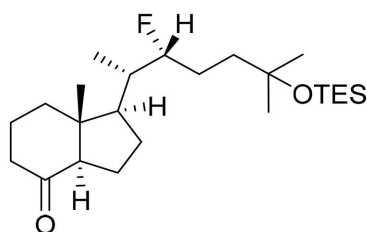
40

【0283】

(1R,3aR,7aR)-1-[(2S,3R)-3-Fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-one (126)

50

【化 8 2】



【0 2 8 4】

4 - メチルモルホリン N - オキシド (1 2 0 . 4 m g 、 1 . 0 3 m m o l) を、化合物 1 2 2 (1 5 6 . 9 m g 、 0 . 5 2 m m o l) の CH_2Cl_2 (1 2 m L) 溶液に加え、混合物を 0 に冷却した。TPAP (9 1 . 2 m g 、 0 . 2 6 m m o l) を混合物に加え、混合物を 0 で 1 時間撹拌した。反応物を過剰量の Et_2O で希釈し、混合物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (Et_2O のみ) で直接精製し、粗精製物 1 2 4 を得た。これは、更に精製することなく次の反応に使用した。

【0 2 8 5】

TESCl (1 . 1 8 g 、 1 . 3 1 m L 、 7 . 8 3 m m o l) を、0 に冷却した前記粗精製物 1 2 4 及びイミダゾール (7 2 4 . 2 m g 、 1 0 . 6 m m o l) の CH_2Cl_2 (8 m L) 溶液に加え、混合物を室温で 9 0 分間撹拌した。反応を H_2O で停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 2 0 : 1) で精製し、化合物 1 2 6 (1 8 6 . 9 m g 、 8 7 % 、 2 ステップ) を無色油状物として得た。

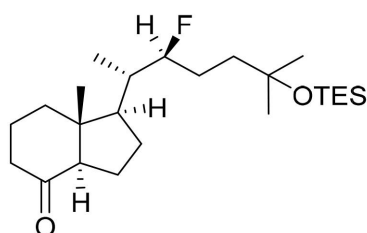
【0 2 8 6】

化合物 126: [α]_D²⁷ +6.9 (c 0.68, CHCl_3); IR (neat) 1718, 1464, 1380, 1221, 1049, 743 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.57 (q, J = 8.4 Hz, 6 H), 0.67 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.38-1.67 (m, 9H), 1.70-1.82 (m, 3H), 1.87-1.99 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 1H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.40-2.43 (m, 1H), 4.43 (ddd, J = 2.4, 3.6, 47.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 6.8, 7.1, 12.4, 12.9 (d, J = 3.0 Hz), 19.2, 23.3 (d, J = 21.6 Hz), 24.0, 26.6, 29.4, 30.5, 39.0, 39.8 (d, J = 18.8 Hz), 40.9, 41.4, 50.1, 53.5 (d, J = 8.6 Hz), 61.4, 73.0, 97.1 (d, J = 168.0 Hz), 211.5; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{FSiNa}$ [M+Na]⁺ 435.3065, found 435.3089.

【0 2 8 7】

(1R,3aR,7aR)-1-((2S,3S)-3-Fluoro-6-methyl-6-((triethylsilyl)oxy)heptan-2-yl)-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-one (127)

【化 8 3】



【0 2 8 8】

4 - メチルモルホリン N - オキシド (4 3 . 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l) を、化合物 1 2 3 (3 5 . 2 m g 、 0 . 1 2 m m o l) の CH_2Cl_2 (3 m L) 溶液に加え、混合物を 0 に冷却した。TPAP (2 3 . 2 m g 、 0 . 0 7 m m o l) を混合物に加え、混合物を 0 で 1 時間撹拌した。反応物を過剰量の Et_2O で希釈し、混合物をシリカゲルの

フラッシュカラムクロマトグラフィー (Et₂Oのみ) で直接精製し、粗精製物 125 を得た。これは、更に精製することなく次の反応に使用した。

【0289】

TESCl (264.5 mg、294 μL、1.76 mmol) を、0 に冷却した前記粗精製物 125 及びイミダゾール (158.9 mg、2.33 mmol) の CH₂Cl₂ (3 mL) 溶液に加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を H₂O で停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 20:1) で精製し、化合物 127 (45.7 mg、95%、2 ステップ) を無色油状物として得た。

10

【0290】

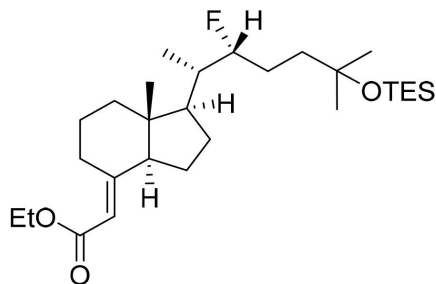
化合物 127: [α]_D²⁷ -5.0 (c 0.51, CHCl₃); IR (neat) 1714, 1464, 1380, 1240, 1053, 739 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.57 (q, J = 8.4 Hz, 6H), 0.65 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.31-1.95 (m, 12H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.10-2.12 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 2H), 2.49-2.52 (m, 1H), 4.47 (ddd, J = 3.6, 9.0, 48.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 6.7, 7.1, 12.2 (d, J = 5.7 Hz), 12.3, 19.0, 24.0, 27.0, 27.4 (d, J = 21.5 Hz), 29.7, 30.1, 38.9, 39.8 (d, J = 20.1 Hz), 41.0, 41.0, 49.7, 52.8, 61.8, 72.8, 96.8 (d, J = 170.9 Hz), 211.9; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₄H₄₅O₂FSiNa[M+Na]⁺ 435.3065, found 435.3026.

20

【0291】

Ethyl 2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-[(2S,3R)-3-fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]acetate (128)

【化 84】



30

【0292】

NaH (167.5 mg、流動パラフィン 60% w/w、4.19 mmol) の THF (3 mL) 懸濁液に、(EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et (1.02 g、909 μL、4.53 mmol) を 0 で加え、その混合物を 0 で 10 分間攪拌した。ケトン 26 (186.9 mg、0.45 mmol) を THF (3 mL) に溶解し、その溶液を前記混合物に同じ温度で加えた。室温で 19 時間攪拌した後、反応を H₂O 及び飽和 NH₄Cl 水溶液で室温にて停止させた。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 10:1) で精製し、化合物 128 (206.8 mg、95%) を無色油状物として得た。

40

【0293】

化合物 128: [α]_D²⁷ +90.7 (c 1.96, CHCl₃); IR (neat) 1714, 1647, 1464, 1388, 1236, 1193, 1157, 1045, 743 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.57 (q, J = 7.8 Hz, 6H), 0.61 (s, 3H), 0.94 (t, J = 8.1 Hz, 9H), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.44 (m, 4H), 1.47-1.78 (m, 9H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.01-2.03 (m, 1H), 2.05-2.08 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 4.38-4.49 (

50

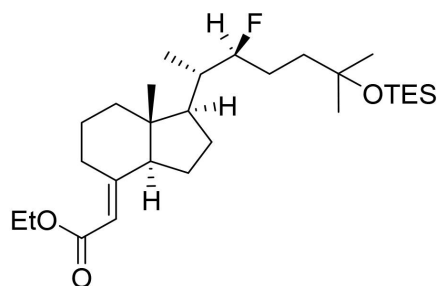
m, 1H), 5.46 (brs, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 6.8, 7.1, 12.0, 12.9 (d, $J = 2.9$ Hz), 14.3, 22.2, 23.3 (d, $J = 20.1$ Hz), 23.7, 26.5, 29.4, 29.6, 30.5, 40.1, 40.2 (d, $J = 18.8$ Hz), 41.5, 47.3, 53.5 (d, $J = 8.6$ Hz), 56.3, 59.5, 73.0, 100.5 (d, $J = 168.2$ Hz), 112.3, 162.6, 166.9; HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{O}_3\text{FSiNa}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 505.3484, found 505.3479.

【0294】

Ethyl 2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-[(2S,3S)-3-fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]acetate (129)

【化85】

10



【0295】

NaH (214.2 mg、流動パラフィン60% w/w、5.36 mmol)のTHF (4 mL)懸濁液に、 $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (1.26 g、1.13 mmol、5.6 mmol)を0 で加え、その混合物を0 で10分間撹拌した。ケトン127 (231.6 mg、0.56 mmol)をTHF (4 mL)に溶解し、その溶液を前記混合物に同じ温度で加えた。室温で43時間撹拌した後、反応を H_2O 及び飽和 NH_4Cl 水溶液で室温にて停止させた。混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 10:1)で精製し、化合物129 (234.8 mg、87%)を無色油状物として得た。

20

【0296】

化合物129: [α] $_{\text{D}}^{27} +73.8$ (c 6.28, CHCl_3); IR (neat) 1714, 1651, 1459, 1380, 1236, 1193, 1157, 1049, 743 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.56 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H), 0.59 (s, 3H), 0.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 0.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.31-1.66 (m, 12H), 1.71-1.78 (m, 4H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.15-2.18 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 2H), 4.42-4.52 (m, 1H), 5.46 (brs, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 6.7, 7.1, 11.9, 12.2 (d, $J = 4.4$ Hz), 14.3, 22.1, 23.8, 26.9, 27.4 (d, $J = 21.5$ Hz), 29.6, 29.6, 30.1, 40.1, 40.1 (d, $J = 20.1$ Hz), 41.5 (d, $J = 4.4$ Hz), 46.8, 52.7, 56.6, 59.5, 72.9, 96.9 (d, $J = 171.0$ Hz), 112.1, 163.0, 166.9; HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{O}_3\text{FSiNa}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 505.3484, found 505.3478.

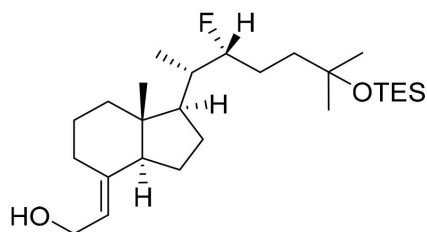
30

40

【0297】

2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-[(2S,3R)-3-Fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]ethan-1-ol (130)

【化86】



50

【 0 2 9 8 】

エチルエステル 128 (206.8 mg、0.43 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、DIBAL-H (2.5 mL、1.03 mol/L ヘキサン溶液、2.57 mmol) を -78 で加え、その混合物を同じ温度で 10 分間攪拌した。混合物を MeOH で -78 にて希釈した後、H₂O 及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を室温で加えた。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 5:1) で精製し、アルコール 130 (172.0 mg、91%) を無色油状物として得た。

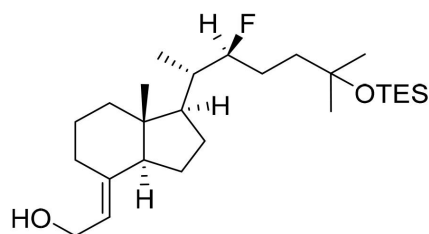
【 0 2 9 9 】

化合物 130: [α]_D²⁷ +51.4 (c 3.55, CHCl₃); IR (neat) 3240, 1464, 1240, 1045, 743 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.56 (q, J = 7.8 Hz, 6H), 0.57 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.24-1.43 (m, 5H), 1.46-1.76 (m, 9H), 1.90-2.02 (m, 3H), 2.62-2.66 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H), 4.38-4.49 (m, 1H), 5.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 6.8, 7.1, 11.7, 12.9 (d, J = 2.9 Hz), 22.2, 23.2 (d, J = 21.5 Hz), 23.4, 26.7, 28.7, 29.4, 30.5, 40.3, 40.4 (d, J = 18.6 Hz), 41.5, 45.7, 53.3 (d, J = 8.6 Hz), 55.0, 58.6, 73.0, 97.4 (d, J = 168.2 Hz), 119.5, 143.2; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₆H₄₉O₂F SiNa [M+Na]⁺ 463.3378, found 463.3367.

【 0 3 0 0 】

2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-{(2S,3S)-3-Fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl}-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]ethan-1-ol (131)

【 化 8 7 】



【 0 3 0 1 】

エチルエステル 129 (234.8 mg、2.92 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、DIBAL-H (2.8 mL、1.03 mol/L ヘキサン溶液、2.92 mmol) を -78 で加え、その混合物を同じ温度で 40 分間攪拌した。混合物を MeOH で -78 にて希釈した後、H₂O 及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を室温で加えた。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 5:1) で精製し、アルコール 131 (194.0 mg、91%) を無色油状物として得た。

【 0 3 0 2 】

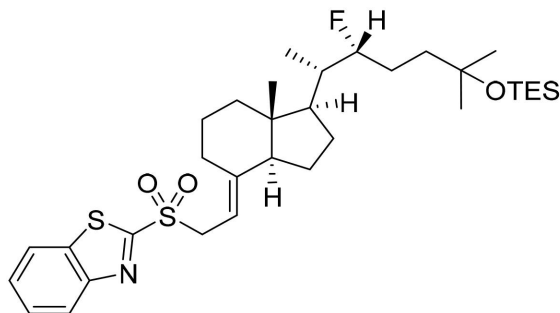
化合物 131: [α]_D²⁷ +38.8 (c 3.54, CHCl₃); IR (neat) 3363, 1468, 1236, 1049, 739 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.56 (s, 3H), 0.56 (q, J = 7.8 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.20-1.58 (m, 16H), 1.62-1.72 (m, 3H), 1.79-1.87 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 3H), 2.61-2.64 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H), 4.42-4.53 (m, 1H), 5.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 6.7, 7.1, 11.6, 12.2 (d, J = 5.7 Hz), 22.1, 23.4, 27.1, 27.4 (d, J = 21.5 Hz), 28.7, 29.6, 30.1, 40.1, 40.2, 41.0 (d, J = 4.4 Hz), 45.1, 52.5, 55.4, 58.6, 72.9, 97.0 (d, J = 169.5 Hz), 119.3, 143.4; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₆H₄₉O₂FSiNa [M+Na]⁺ 463.337

8, found 463.3336.

【0303】

2-({2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-{(2S,3R)-3-Fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl}-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]ethyl)sulfonyl)benzo[d]thiazole (134)

【化88】



10

【0304】

2-メルカプトベンゾチアゾール(175.4mg、1.05mmol)、 Ph_3P (230.7mg、0.88mmol)、及びCD環130(172.0mg、0.39mmol)の CH_2Cl_2 (4mL)溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(411 μL 、1.9mol/Lトルエン溶液、0.78mmol)を0 で加え、その混合物を0 で30分間撹拌した。混合物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン： EtOAc = 10 : 1)で直接精製し、粗硫化物132を得た。これは更に精製することなく次の反応に使用した。

20

【0305】

前記粗硫化物132を EtOH (12mL)及び CH_2Cl_2 (3mL)に溶解し、その溶液に30% H_2O_2 水溶液(3mL)及び $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (437.0mg、0.35mmol)を加えた。室温で2時間30分間撹拌した後、混合物を H_2O に注ぎ、 EtOAc で3回抽出した。有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン： EtOAc = 4 : 1)で精製し、化合物134(188.7mg、78%、2ステップ)を無色油状物として得た。

30

【0306】

化合物134: $[\text{D}]_D^{27} +36.8$ (c 2.30, CHCl_3); IR (neat) 1471, 1333, 1235, 1154, 1042, 760 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.28 (s, 3H), 0.55 (q, J = 7.9 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 1.18-1.74 (m, 19H), 1.81-1.89 (m, 3H), 2.55-2.59 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 6.8, 14.2 Hz, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 4.41-4.46 (m, 1H), 5.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 6.7, 7.1, 11.4, 12.8 (d, J = 2.9 Hz), 22.1, 23.1, 23.2 (d, J = 22.9 Hz), 26.5, 29.0, 29.4, 30.5, 39.9, 40.1 (d, J = 19.1 Hz), 41.4, 46.1, 53.1 (d, J = 8.6 Hz), 53.8, 55.4, 73.0, 97.3 (d, J = 167.8 Hz), 104.5, 122.2, 125.3, 127.6, 127.9, 136.9, 151.6, 152.8, 165.9; HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{NO}_3\text{FSi}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 644.3034, found 644.3062.

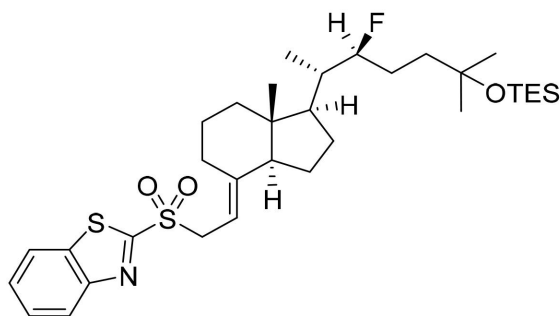
40

【0307】

2-({2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-{(2S,3S)-3-Fluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl}-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]ethyl)sulfonyl)benzo[d]thiazole (135)

50

【化 8 9】



10

【0308】

2-メルカプトベンゾチアゾール (138.7 mg、0.83 mmol)、 Ph_3P (243.6 mg、0.93 mmol)、及び化合物 131 (194.0 mg、0.44 mmol) の CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (440 μL 、1.9 mmol/L トルエン溶液、0.84 mmol) を 0 で加え、その混合物を 0 で 30 分間攪拌した。その溶液をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 10:1) で直接精製し、粗硫化物 133 を得た。

【0309】

粗硫化物 133 を EtOH (12 mL) 及び CH_2Cl_2 (3 mL) に溶解し、その溶液に 30% H_2O_2 水溶液 (3 mL) 及び $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (405.1 mg、0.33 mmol) を 0 で加えた。室温で 2 時間攪拌した後、混合物を H_2O に注ぎ、 Et_2O で 3 回抽出した。有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 4:1) で精製し、スルホン 135 (161.0 mg、57%、2 ステップ) を無色油状物として得た。

20

【0310】

化合物 135: $[\text{D}]_{\text{D}}^{27} +34.5$ (c 4.55, CHCl_3); IR (neat) 1471, 1332, 1236, 1152, 1041, 735 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.28 (s, 3H), 0.55 (q, J = 8.0 Hz, 6H), 0.90 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 1.19-1.69 (m, 18H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.54-2.57 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 6.3, 14.4 Hz, 1H), 4.37-4.47 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 9.0, 14.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 7.8, 9.0 Hz, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 6.7, 7.0, 11.3, 12.2 (d, J = 5.7 Hz), 21.9, 23.1, 26.9, 27.3 (d, J = 21.6 Hz), 29.0, 29.6, 30.0, 39.8, 40.0 (d, J = 20.1 Hz), 40.9, 41.0, 45.5, 52.4, 53.8, 55.7, 72.8, 96.8 (d, J = 171.0 Hz), 104.3, 122.2, 125.3, 127.5, 127.8, 136.9, 151.8, 152.8, 165.9; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{NO}_3\text{FSi}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 644.3034, found 644.3048.

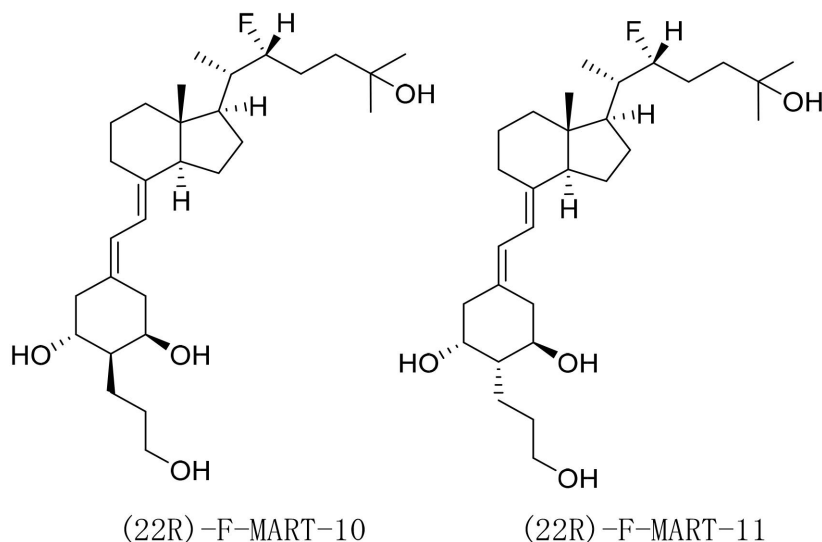
30

【0311】

40

50

【化 9 0】



10

【 0 3 1 2】

スルホン 134 (188.7 mg、0.30 mmol) の THF (1.5 mL) 溶液に、LiHMDS (331 μ L、1.0 mmol/L THF 溶液、0.33 mmol) を -78 で加えた。混合物を同じ温度で 30 分間攪拌した後、THF (1.0 mL) 中の A 環 (74.2 mg、0.14 mmol) を加え、混合物全体を同じ温度で 3 時間 30 分間攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液および H₂O で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 20 : 1 ~ 4 : 1) で精製し、保護されたカップリング生成物を、分離不能な異性体の混合物として得た。

20

【 0 3 1 3】

p - トルエンスルホン酸一水和物 (514.4 mg、2.71 mmol) を、上記のカップリング化合物の MeOH (5 mL) 及び CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に加えた。混合物を空气中、室温で 5 時間 30 分間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で室温にて停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 10 : 1) で精製し、22RF-MART-10 及び 22RF-MART-11 を混合物として得た。これらの異性体は、逆相 HPLC (YMC - Pack ODS カラム) により CH₃CN : H₂O = 4 : 1 の溶媒系で分離し、22RF-MART-10 (17.5 mg、26%、2 ステップ) 及び 22RF-MART-11 (18.9 mg、28%、2 ステップ) を、それぞれ白色粉末として得た。

30

【 0 3 1 4】

22RF-MART-10: [α]_D²⁷ +75.5 (c 1.35, EtOH); IR (neat) 3373, 1441, 1375, 1220, 1050, 906, 732 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.56 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24-1.41 (m, 10H), 1.46-1.80 (m, 17H), 1.93-2.00 (m, 3H), 2.12-2.27 (m, 4H), 2.59 (dd, J = 3.9, 13.2 Hz, 1H), 2.79-2.85 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 3H), 4.09 (brs, 1H), 4.47 (ddd, J = 3.3, 10.2, 47.4 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 11.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 12.0, 12.9 (d, J = 2.9 Hz), 22.3, 23.2 (d, J = 20.1 Hz), 23.4, 26.7, 28.9, 29.0, 29.9, 30.0, 35.5, 40.2, 40.3, 40.4, 45.3, 46.1, 48.6, 53.0 (d, J = 8.7 Hz), 55.7, 62.8, 68.5, 70.7, 71.4, 97.1 (d, J = 168.0 Hz), 115.5, 123.8, 131.7, 142.5; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₉O₄FNa [M+Na]⁺ 503.3507, found 503.3519.

40

【 0 3 1 5】

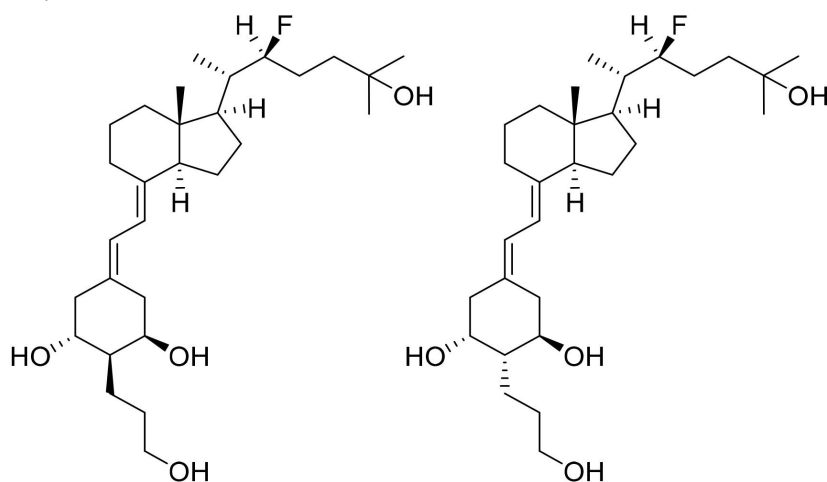
50

22RF-MART-11: [α]_D²⁷ +41.2 (c 1.45, EtOH); IR (neat) 3381, 1444, 1383, 1220, 1050, 910, 732 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.57 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.23-2.00 (m, 33H), 2.33-2.39 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 3H), 3.06 (dd, J = 4.2, 12.0 Hz), 2.52 (td, J = 4.2, 9.6 Hz, 1H), 3.62-3.69 (m, 2H), 4.03 (brs, 1H), 4.42-4.53 (m, 1H), 5.87 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 11.9, 12.9 (d, J = 2.9 Hz), 22.3, 23.2 (d, J = 21.6 Hz), 23.4, 23.6, 26.7, 28.9, 29.7, 29.8, 37.8, 40.2, 40.2, 40.3, 40.4, 43.9, 46.1, 48.8, 53.0 (d, J = 8.6 Hz), 55.7, 62.6, 68.2, 70.7, 70.8, 97.1 (d, J = 168.0 Hz), 115.6, 123.1, 131.8, 142.1; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₉O₄FNa [M+Na]⁺ 503.3507, found 503.3506.

10

【0316】

【化91】



(22S)-F-MART-10

(22S)-F-MART-11

20

【0317】

スルホン135 (161.0 mg、0.26 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液に、LiHMDS (285 μ L、1.0 mmol/L THF 溶液、0.29 mmol) を -78 で加えた。混合物を同じ温度で20分間攪拌した後、THF (1.0 mL) 中のA環 (72.9 mg、0.14 mmol) を加え、混合物全体を同じ温度で3時間攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液および H₂O で停止させた後、混合物を EtOAc で3回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 20:1 ~ 4:1) で精製し、保護されたカップリング生成物を、分離不能な異性体の混合物として得た。

30

【0318】

p-トルエンスルホン酸一水和物 (426.3 mg、2.24 mmol) を、上記のカップリング化合物の MeOH (5 mL) 及び CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に加えた。混合物を空气中、室温で3時間30分間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で室温にて停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で3回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc: MeOH = 10:1) で精製し、22SF-MART-10 及び 22SF-MART-11 を混合物として得た。これらの異性体は、逆相 HPLC (YMC-Pack ODS カラム) により CH₃CN: H₂O = 4:1 の溶媒系で分離し、22SF-MART-10 (30.6 mg、46%、2ステップ) 及び 22SF-MART-11 (19.0 mg、29%、2ステップ) を、それぞれ白色粉末として得た。

40

【0319】

22SF-MART-10: [α]_D²⁷ +40.8 (c 1.35, EtOH); IR (neat) 3363, 1451, 138

50

0, 1217, 1049, 914, 739 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.56 (s, 3H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.24-1.41 (m, 10H), 1.46-1.80 (m, 17H), 1.93-2.00 (m, 3H), 2.12-2.27 (m, 4H), 2.59 (dd, $J = 3.9, 13.2$ Hz, 1H), 2.79-2.85 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 3H), 4.09 (brs, 1H), 4.47 (ddd, $J = 3.3, 10.2, 47.4$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 11.9, 12.3 (d, $J = 4.4$ Hz), 22.2, 23.3, 23.4, 27.1, 27.5 (d, $J = 21.5$ Hz), 28.8, 29.2, 29.4, 29.8, 35.4, 39.9 (d, $J = 4.4$ Hz), 40.3 (d, $J = 17.4$ Hz), 40.3, 45.2, 45.5, 48.5, 52.5, 56.0, 62.5, 68.4, 70.6, 71.2, 96.9 (d, $J = 170.9$ Hz), 115.4, 123.6, 131.7, 142.6; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{FNa}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 503.3507, found 503.3512. 10
【 0 3 2 0 】

22SF-MART-11: [] $\text{D}^{27} + 11.1$ (c 1.46, EtOH); IR (neat) 3363, 1455, 1380, 1212, 1049, 914, 735 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.55 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz), 1.24-1.39 (m, 9H), 1.23-2.00 (m, 19H), 1.98-2.08 (m, 3H), 2.34-2.42 (m, 2H), 2.80 (dd, $J = 4.2, 11.4$ Hz), 3.09 (dd, $J = 4.2, 12.6$ Hz, 1H), 3.56 (td, $J = 4.8, 10.8$ Hz, 1H), 3.67-3.73 (m, 2H), 4.05-4.06 (m, 1H), 4.47-4.57 (m, 1H), 5.87 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 11.9 12.3 (d, $J = 5.7$ Hz), 22.2, 23.5, 23.7, 27.1, 27.5 (d, $J = 21.6$ Hz), 28.9, 29.2, 29.4, 29.8, 37.8, 39.9 (d, $J = 4.4$ Hz), 40.3, 40.4 (d, $J = 18.8$ Hz), 44.0, 45.6, 48.9, 52.5, 56.1, 62.9, 68.3, 70.7, 71.1, 96.9 (d, $J = 169.5$ Hz), 115.4, 123.4, 131.3, 142.8; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{FNa} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 503.3507, found 503.3508. 20

【 0 3 2 1 】

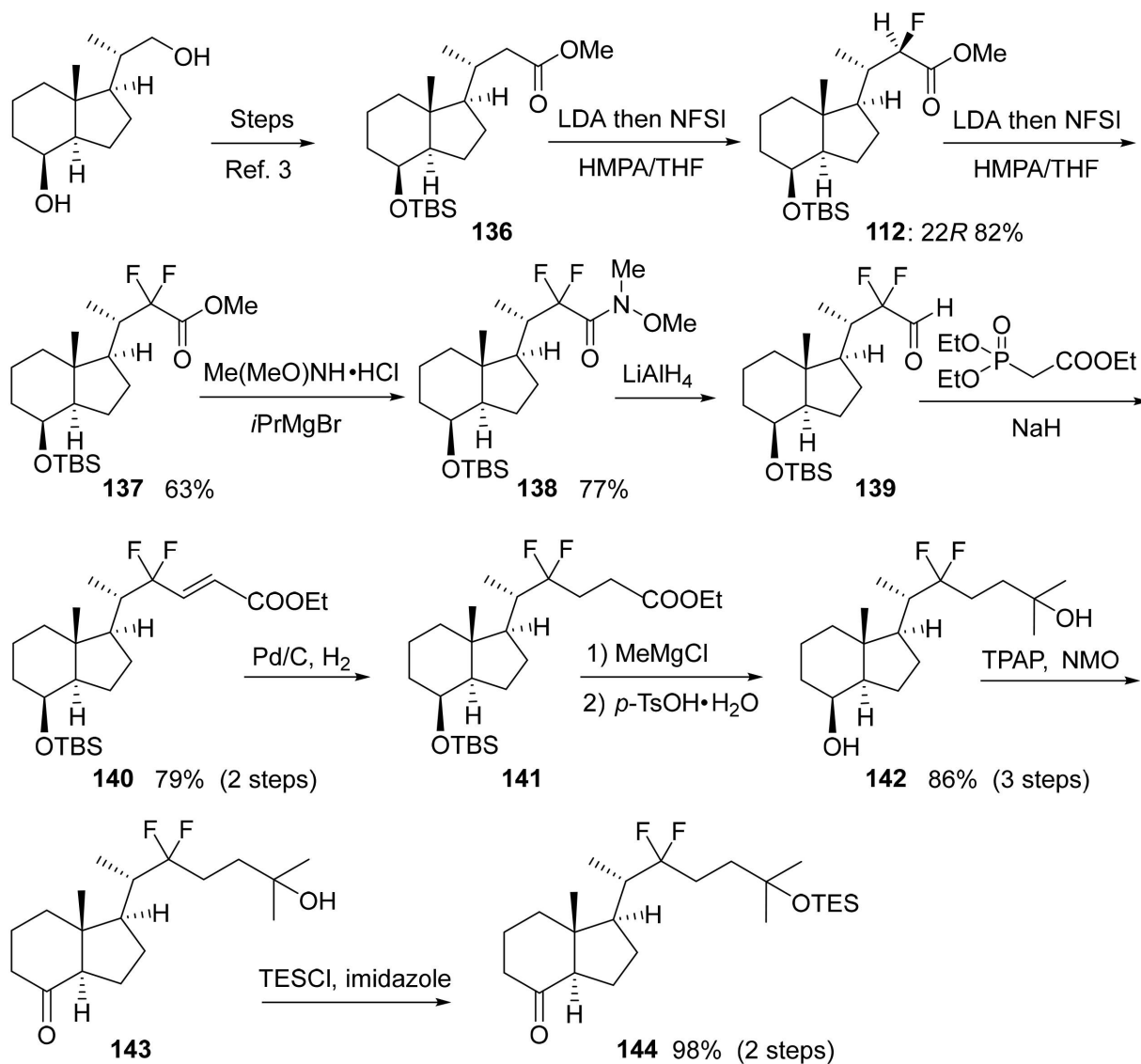
《製造実施例 7 : 2 2 F₂ 体の合成》

30

40

50

【化 9 2 - 1】



10

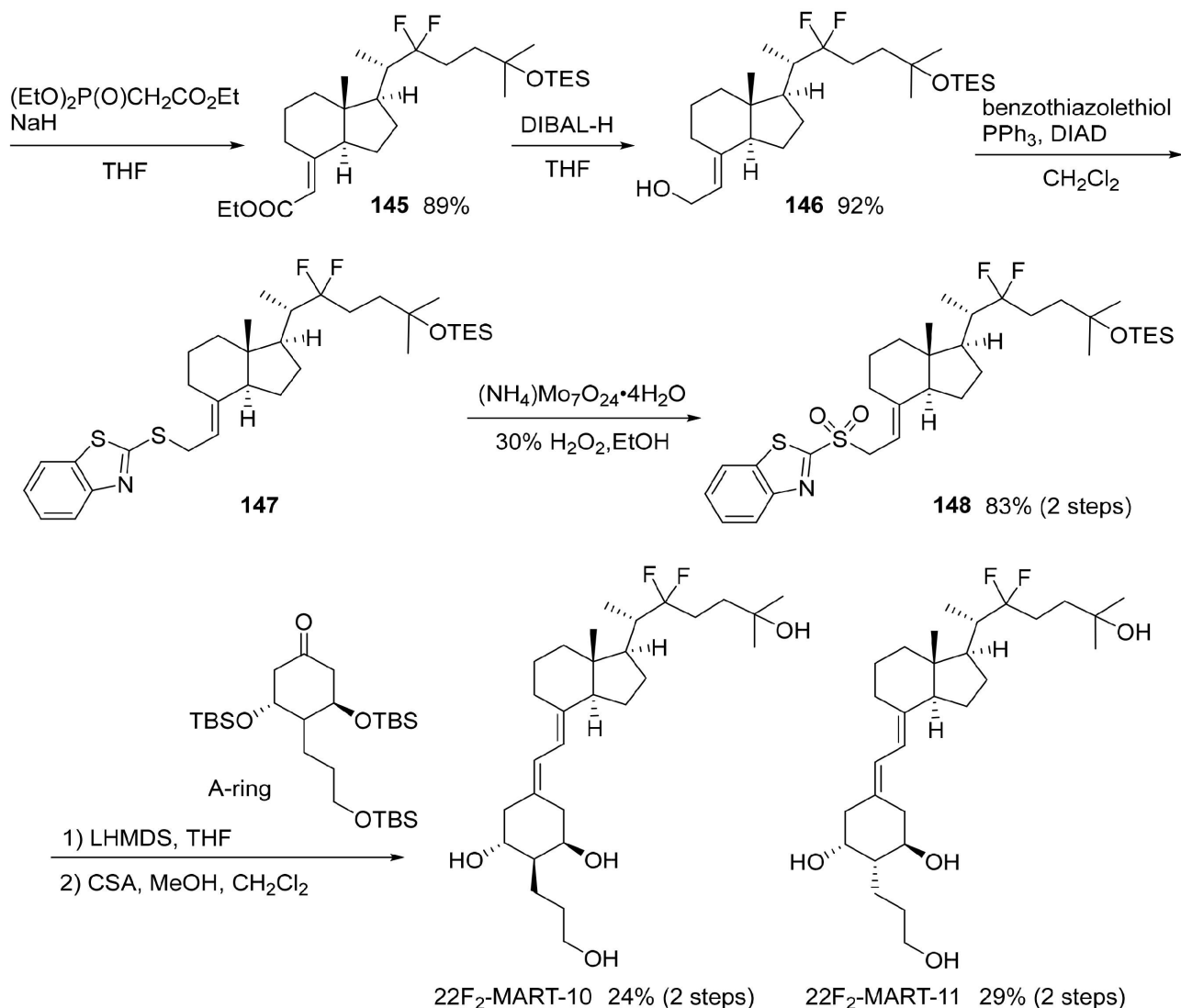
20

30

40

50

【化 9 2 - 2】

2 2 F₂-MART-1 0 及び 2 2 F₂-MART-1 1 の合成経路

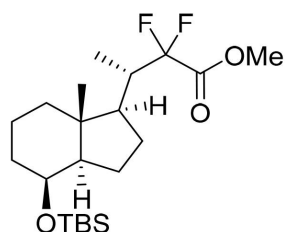
【 0 3 2 2 】

Ref. 3: Yu, O. B.; Mutchie, T. R.; Di Milo, E. S.; Arnold, L. A. Synthesis and biological evaluation of calcioic acid. Steroids 2020, 154, 108536.

【 0 3 2 3 】

Methyl (3S)-3-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)-2,2-difluorobutanoate (137)

【化 9 3】



【 0 3 2 4 】

化合物 1 3 6 [前記 Ref. 3 参照] (1 0 2 . 7 m g 、 0 . 2 8 m m o l) の T H F (4 0 0 μ L) 及びヘキサメチルリン酸トリアミド (H M P A) (2 0 0 μ L) 溶液に、 L D A (リチウムジイソプロピルアミド) (1 7 6 μ L 、 2 m o l / L T H F / ヘプタン

ノエチルベンゼン溶液、0.35 mmol) を -78 で加え、混合物を同じ温度で1時間攪拌し、N-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI) (116.5 mg、0.37 mmol) をその混合物に加えた。同じ温度で2時間攪拌した後、反応をH₂O及び飽和NH₄Cl水溶液で-78 にて停止させた。混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:CH₂Cl₂ = 2:1) で精製し、化合物112 (88.6 mg、82%) を無色油状物として得た。

【0325】

化合物112 (1.49 g、5.02 mmol) のTHF (8 mL) 及びヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA) (4 mL) 溶液に、LDA (リチウムジイソプロピルアミド) (10.9 mL、2 mol/L THF/ヘプタン/エチルベンゼン溶液、21.8 mmol) を -78 で加え、混合物を同じ温度で1時間攪拌し、N-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI) (2.18 g、6.91 mmol) をその混合物に加えた。同じ温度で2時間攪拌した後、反応をH₂O及び飽和NH₄Cl水溶液で-78 にて停止させた。混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:CH₂Cl₂ = 2:1) で精製し、化合物137 (1.28 g、63%) を無色油状物として得た。

10

【0326】

化合物137: [α]_D²⁷ +14.0 (c 0.69, CHCl₃); IR (neat) 1774, 1468, 1259, 1073, 1031, 841 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.95 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.14-1.27 (m, 2H), 1.31-1.48 (m, 5H), 1.53-1.96 (m, 5H), 2.19-2.33 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.99-4.02 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 13.2 (t, J = 6.2 Hz), 13.3, 17.6, 18.0, 23.3, 25.8, 26.2, 26.2, 40.6 (t, J = 20.0 Hz), 40.6, 43.1, 50.6, 52.1, 53.0, 69.2, 118.6 (t, J = 252.7 Hz), 165.4 (t, J = 33.9 Hz); HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₁H₃₈O₃F₂SiNa [M+Na]⁺ 427.2451, found 427.2487.

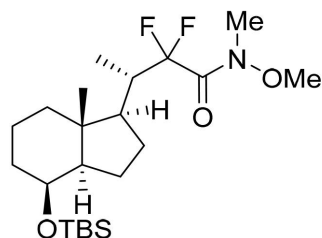
20

【0327】

(3S)-3-((1R,3aR,4S,7aR)-4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)-2,2-difluoro-N-methoxy-N-methylbutanamide (138)

30

【化94】



40

【0328】

化合物137 (69.0 mg、0.17 mmol) 及びMe(MeO)NH·HCl (67.9 mg、0.70 mmol) のTHF (2 mL) 溶液に、塩化イソプロピルマグネシウム (1.37 mL、THF溶液 1 mol/L、1.37 mmol) を0 で加え、混合物を同じ温度で13分間攪拌した。反応をH₂O及び飽和NH₄Cl水溶液で停止させた後、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:EtOAc = 5:1) で精製し、化合物138 (56.9 mg、77%) を無色油状物として得た。

【0329】

50

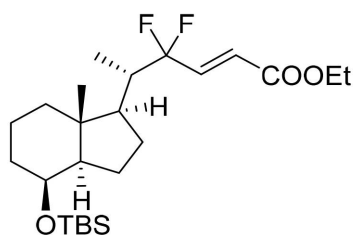
化合物138: [] $D^{27} + 16.7$ (c 2.10, $CHCl_3$); IR (neat) 1692, 1464, 1252, 1166, 1073, 1031, 841, 779 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.95 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.18 (td, $J = 3.6, 12.6$ Hz, 1H), 1.18 (ddd, $J = 2.4, 6.6, 13.8$ Hz, 1H), 1.33-1.40 (m, 4H), 1.47-1.67 (m, 3H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.65-1.82 (m, 3H), 1.86-1.90 (m, 1H), 1.92-1.95 (m, 1H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.41-2.51 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.99-4.01 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) -5.2, -4.8, 13.2, 13.3, 17.6, 18.0, 23.5, 25.8, 26.6, 26.6, 33.2, 34.3, 40.6, 40.6 (d, $J = 20.9$ Hz), 43.1, 50.2, 52.1, 61.7, 69.3, 120.1 (d, $J = 252.0$ Hz), 165.2 (d, $J = 32.3$ Hz); HRMS (ESI⁺) calcd for $C_{22}H_{41}NO_3F_2SiNa$ [M+Na]⁺ 456.2716, found 456.2717.

10

【0330】

Ethyl (5S,E)-5-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)-4,4-difluorohex-2-enoate (140)

【化95】



20

【0331】

アミド138 (1.36 g、3.14 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に、DIBAL-H (4.6 mL、1.03 mol/L ヘキサン溶液、4.71 mmol) を -78 で加え、その混合物を同じ温度で15分間攪拌した。反応物を MeOH で -78 にて希釈した後、 H_2O 及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を室温に加えた。混合物を EtOAc で3回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗アルデヒド139は更に精製することなく次の反応に使用した。

【0332】

NaH (645.6 mg、流動パラフィン60% w/w、16.1 mmol) の THF 懸濁液に、 $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$ (4.22 g、3.8 mL、18.8 mmol) を0 で加え、その混合物を0 で50分間攪拌した。前記粗アルデヒドを THF (10 mL) に溶解し、その溶液を前記混合物に0 で加えた。同じ温度で10分間攪拌した後、反応を H_2O 及び飽和 NH_4Cl 水溶液で室温にて停止させた。混合物を EtOAc で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 20:1) で精製し、化合物140 (1.10 g、79%、2ステップ) を無色油状物として得た。

30

【0333】

化合物140: [] $D^{27} + 41.5$ (c 0.41, $CHCl_3$); IR (neat) 1734, 1475, 1308, 1260, 1038, 834 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.95 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.13-1.25 (m, 3H), 1.30-1.41 (m, 6H), 1.49-1.64 (m, 4H), 1.66-1.68 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.93-1.95 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.23-6.26 (m, 1H), 6.76-6.83 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) -5.2, -4.8, 13.4, 14.1 (t, $J = 5.9$ Hz), 14.2, 17.6, 18.0, 23.3, 25.8, 27.1, 27.2, 34.3, 40.7, 43.1 (t, $J = 21.5$ Hz), 43.2, 51.5, 51.5, 52.4, 61.1, 69.2, 123.1 (t, $J = 242.7$ Hz), 125.0 (t, $J = 8.6$ Hz), 138.7 (t, $J = 27.3$ Hz), 165.3; HRMS (ESI⁺) calcd for $C_{24}H_{42}O_3F_2SiNa$ [

40

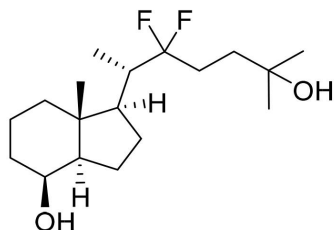
50

$M+Na]^+$ 467.2764, found 467.2766.

【0334】

(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(2S)-3,3-Difluoro-6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-1H-inden-4-ol (142)

【化96】



10

【0335】

化合物140 (1.10 g、2.47 mmol) の MeOH (20 mL) 及び EtOAc (5 mL) 溶液に、10% Pd/C 触媒 (208.8 mg) を加えた。混合物を1気圧の水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗エステル141を得た。これは、更に精製することなく次の反応に使用した。

【0336】

前記粗エステル141の THF (20 mL) 溶液に、MeMgCl (8.2 mL、3.0 mol/L THF 溶液、24.7 mmol) を0 で加え、混合物を0 で10分間攪拌した。反応をH₂O及び飽和NH₄Cl水溶液で0 にて停止させた後、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗製残渣は更に精製することなく次の反応に使用した。

20

【0337】

MeOH (50 mL) 及びCH₂Cl₂ (10 mL) 中の前記粗製残渣に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (5.03 g、26.4 mmol) を加え、混合物を空気中、室温で44時間攪拌した。反応をH₂O及び飽和NaHCO₃水溶液で室温にて停止させた後、混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 2:1) で精製し、化合物142 (674.2 mg、86%、3ステップ) を白色粉末として得た。

30

【0338】

化合物142: [] D²⁷ +8.2 (c 3.32, CHCl₃); IR (neat) 3407, 1475, 1232, 1169, 961 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.95 (s, 3H), 1.04 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.71-1.61 (m, 16H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.80-2.03 (m, 7H), 4.07-4.08 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 13.1, 14.8 (t, J = 5.7 Hz), 17.4, 22.8, 27.4 (t, J = 25.1 Hz), 29.2, 29.4, 33.5, 34.7, 40.5, 42.5 (t, J = 21.5 Hz), 42.8, 51.8, 51.8, 51.9, 69.1, 70.2, 127.6 (t, J = 243.4 Hz); HRMS (ESI⁻) calcd for C₁₉H₃₃O₄F₂ [M+HCOO]⁻ 363.2352, found 363.2345.

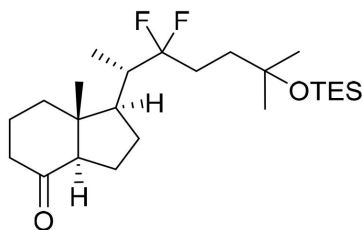
40

【0339】

(1R,3aR,7aR)-1-[(2S)-3,3-Difluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-one (144)

50

【化 9 7】



【0340】

4 - メチルモルホリン N - オキシド (120 . 9 mg、1 . 03 mmol) を、化合物 142 (219 . 8 mg、0 . 69 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液に加え、混合物を 0 に冷却した。TPAP (117 . 1 mg、0 . 33 mmol) を混合物に加え、混合物を 0 で 1 時間撹拌した。反応物を過剰量の Et_2O で希釈した。混合物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (Et_2O のみ) で直接精製し、粗ケトン 143 を得た。これは、更に精製することなく次の反応に使用した。

【0341】

TESCl (211 . 0 mg、578 μL 、3 . 45 mmol) を、0 に冷却した前記粗ケトン 143 及びイミダゾール (347 . 4 mg、5 . 10 mmol) の CH_2Cl_2 (15 mL) 溶液に加え、混合物を室温で 18 時間撹拌した。反応を H_2O で停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 144 (290 . 4 mg、98%、2 ステップ) を無色油状物として得た。

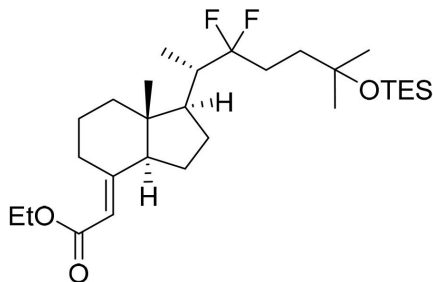
【0342】

化合物 144: [] D^{27} -12.1 (c 2.81, CHCl_3); IR (neat) 1714, 1464, 1380, 1225, 1061, 743 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.57 (q, J = 7.8 Hz, 6H), 0.67 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.49-1.67 (m, 6H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 6H), 2.13-2.17 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 2H), 2.41-2.44 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 6.7, 7.0, 12.3, 14.8 (t, J = 6.5 Hz), 19.4, 23.9, 27.5, 27.9 (d, J = 25.1 Hz), 29.9, 29.9, 36.0, 39.0, 40.9, 42.5 (t, J = 22.3 Hz), 50.4, 51.8, 51.9, 61.2, 72.4, 127.5 (t, J = 242.7 Hz), 211.5; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{F}_2\text{SiNa}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 435.3065, found 435.3026.

【0343】

Ethyl 2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-[(2S)-3,3-difluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]acetate (145)

【化 9 8】



【0344】

NaH (234 . 4 mg、流動パラフィン 60% w / w、5 . 86 mmol) の THF (3 mL) 懸濁液に、(EtO) $_2\text{P}$ (O) $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (1 . 51 g、1 . 4 mL、6 . 74 mmol) を 0 で加え、その混合物を 0 で 30 分間撹拌した。ケトン 14

4 (290.4 mg、0.64 mmol) を THF (3 mL) に溶解し、その溶液を前記混合物に同じ温度で加えた。室温で 92 時間攪拌した後、反応混合物を H₂O 及び飽和 NH₄Cl 水溶液で室温にて停止させた。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 145 (309.0 mg、89%) を無色油状物として得た。

【0345】

化合物 145: [α]_D²⁷ +68.7 (c 2.35, CHCl₃); IR (neat) 1718, 1647, 1464, 1388, 1244, 1161, 1057, 743 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.57 (q, J = 8.4 Hz, 6H), 0.62 (s, 3H), 0.94 (t, J = 8.4 Hz, 9H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (td, J = 4.2, 13.2 Hz, 1H), 1.50-1.78 (m, 9H), 1.84-2.13 (m, 6H), 3.85-3.88 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 5.48 (s, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 6.7, 7.1, 11.9, 14.3, 14.9 (t, J = 5.9 Hz), 22.4, 23.7, 27.3, 27.8 (t, J = 25.1 Hz), 29.6, 29.9, 29.9, 36.0, 40.2, 43.0 (t, J = 22.3 Hz), 47.7, 51.9, 51.9, 56.1, 59.5, 72.4, 112.4, 127.7 (t, J = 243.5 Hz), 162.6, 166.9; H RMS (ESI⁺) calcd for C₂₈H₅₀O₃F₂SiNa[M+Na]⁺ 523.3390, found 523.3363.

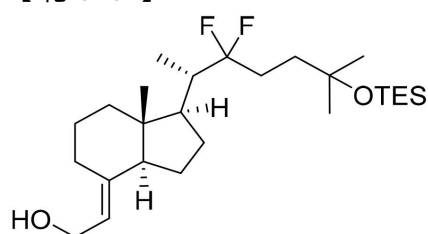
10

【0346】

2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-{(2S)-3,3-Difluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)oxy]heptan-2-yl}-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]ethan-1-ol (146)

20

【化99】



【0347】

エチルエステル 145 (300.9 mg、0.60 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、DIBAL-H (2.9 mL、1.03 mol/L ヘキサン溶液、3.0 mmol) を -78 で加え、その混合物を同じ温度で 2 時間攪拌した。反応物を MeOH で -78 にて希釈した後、H₂O 及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を室温で加えた。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) で精製し、アルコール 146 (253.9 mg、92%) を無色油状物として得た。

30

【0348】

化合物 146: [α]_D²⁷ +37.3 (c 4.18, CHCl₃); IR (neat) 3339, 1459, 1380, 1225, 1161, 1069, 746 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.57 (q, J = 7.8 Hz, 6H), 0.59 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.32-1.37 (m, 2H), 1.44-1.68 (m, 9H), 1.82-2.04 (m, 6H), 2.62-2.65 (m, 1H), 4.17-4.23 (m, 2H), 5.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 6.7, 7.0, 11.6, 14.9 (t, J = 6.5 Hz), 22.4, 23.4, 27.5, 27.8 (t, J = 25.1 Hz), 28.7, 29.9, 36.0, 40.4, 43.2 (t, J = 21.5 Hz), 46.1, 51.7, 51.8, 54.9, 58.6, 72.4, 119.7, 127.7 (t, J = 243.5 Hz), 143.1; HRMS (ESI⁻) calcd for C₂₆H₄₈O₂F₂SiCl [M+Cl]⁻ 493.3086, found 493.3080.

40

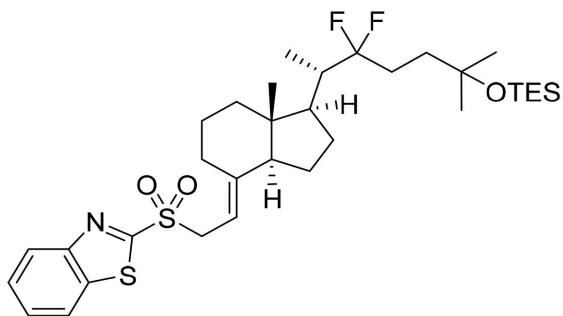
【0349】

2-({2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-{(2S)-3,3-Difluoro-6-methyl-6-[(triethylsilyl)ox

50

y]heptan-2-yl}-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]ethyl)sulfonyl)benzo[d]thiazole (148)

【化 1 0 0】



10

【0 3 5 0】

2-メルカプトベンゾチアゾール (219.7 mg、1.31 mmol)、 Ph_3P (302.1 mg、1.15 mmol)、及び CD 環 146 (253.9 mg、0.55 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (583 μL 、1.9 mmol/L トルエン溶液、1.11 mmol) を 0 で加え、その混合物を 0 で 45 分間攪拌した。混合物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 10:1) で直接精製し、粗硫化物 147 を得た。これは更に精製することなく次の反応に使用した。

20

【0 3 5 1】

前記粗硫化物 147 を EtOH (15 mL) 及び CH_2Cl_2 (15 mL) に溶解し、その溶液に 30% H_2O_2 水溶液 (6 mL) 及び $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (474.8 mg、0.38 mmol) を加えた。室温で 17 時間攪拌した後、混合物を H_2O に注ぎ、 EtOAc で 3 回抽出した。有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣を分取シリカゲル TLC プレート (ヘキサン: EtOAc = 4:1) で精製し、化合物 148 (295.4 mg、83%、2 ステップ) を無色油状物として得た。

【0 3 5 2】

化合物 148: [] $\text{D}^{27} + 27.4$ (c 3.84, CHCl_3); IR (neat) 1471, 1332, 1240, 1148, 1069, 759, 731 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.31 (s, 3H), 0.56 (q, J = 7.8 Hz, 6H), 0.93 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 0.99 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18-1.29 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.42-1.59 (m, 8H), 1.81-1.90 (m, 6H), 2.56-2.59 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.0, 14.4 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 6.7, 7.0, 11.2, 14.9 (t, J = 5.7 Hz), 22.3, 23.1, 27.3, 27.8 (t, J = 25.1 Hz), 29.0, 29.9, 36.0, 40.0, 43.0 (t, J = 21.5 Hz), 46.5, 51.5, 51.6, 53.8, 55.3, 72.4, 104.6, 122.2, 125.3, 127.6, 127.6 (t, J = 243.5 Hz), 127.9, 136.9, 151.5, 152.8, 165.9; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_3\text{F}_2\text{SiS}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 662.2940, found 662.2936.

30

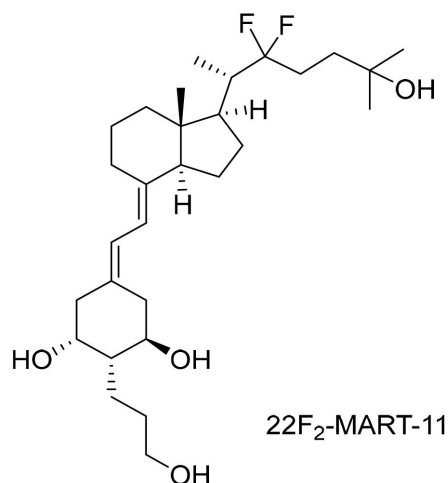
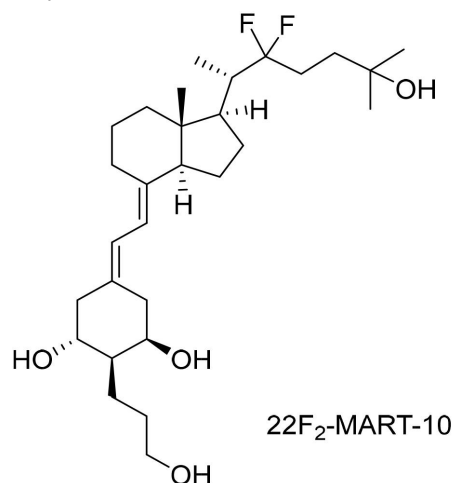
40

【0 3 5 3】

22F₂-MART-10 and 22F₂-MART-11

50

【化 1 0 1】



10

【 0 3 5 4】

スルホン 148 (294.5 mg、0.46 mmol) の THF (3.0 mL) 溶液に、LiHMDS (506 μ L、1.0 mmol/L THF 溶液、0.51 mmol) を -78 で加えた。混合物を同じ温度で 30 分間攪拌した後、THF (2.0 mL) 中の A 環 (62.5 mg、0.12 mmol) を加え、混合物全体を同じ温度で 90 分間攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液および H₂O で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 20:1 ~ 4:1) で精製し、保護されたカップリング生成物を、分離不能な異性体の混合物として得た。

20

【 0 3 5 5】

p-トルエンスルホン酸一水和物 (236.2 mg、1.24 mmol) を、前記カップリング化合物の MeOH (5 mL) 及び CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に加えた。混合物を空气中、室温で 5 時間 30 分間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で室温にて停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc: MeOH = 100:1 ~ 10:1) で精製し、22F₂-MART-10 及び 22F₂-MART-11 を混合物として得た。これらの異性体は、逆相 HPLC (YMC-Pack ODS カラム) により CH₃CN: H₂O = 4:1 の溶媒系で分離し、22F₂-MART-10 (13.7 mg、24%、2 ステップ) 及び 22F₂-MART-11 (16.9 mg、29%、2 ステップ) を、それぞれ白色粉末として得た。

30

【 0 3 5 6】

22F₂-MART-10: [α]_D²⁷ +56.6 (c 1.05, EtOH); IR (neat) 3395, 1440, 1380, 1228, 1053, 954 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 0.58 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.29-1.67 (m, 15H), 1.85-2.03 (m, 8H), 2.43 (dd, J = 3.9, 12.9 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1H), 2.78-2.81 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 4.25 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.28 (brs, 1H), 4.35 (brs, 1H), 4.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 10.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) 12.6, 15.7 (t, J = 5.8 Hz), 23.1, 23.9, 24.0, 28.2, 28.3 (t, J = 25.1 Hz), 29.2, 30.2, 30.3, 31.6, 35.6, 36.4, 43.8 (t, J = 21.5 Hz), 46.2, 46.9, 49.5, 51.9, 55.8, 62.5, 67.5, 69.0, 70.1, 117.5, 121.7, 129.1 (t, J = 242.8 Hz), 136.3, 139.8; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₈O₄F₂Na [M+Na]⁺ 521.3413, found 521.3405.

40

【 0 3 5 7】

22F₂-MART-11: [α]_D²⁷ +15.9 (c 1.30, EtOH); IR (neat) 3379, 1451, 13

50

32, 1268, 1089, 1049 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 0.58 (s, 3H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.23-1.68 (m, 16H), 1.77 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.86-2.05 (m, 6H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.33-3.50 (m, 3H), 3.91 (brs, 1H), 4.16 (brs, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.36-4.40 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) 12.5, 15.7 (t, $J = 5.8$ Hz), 23.1, 24.0, 24.2, 28.2, 28.3 (t, $J = 24.5$ Hz), 29.3, 30.2, 30.3, 31.4, 35.6, 38.8, 43.8 (t, $J = 21.6$ Hz), 44.9, 46.9, 49.6, 51.9, 55.8, 57.0, 62.5, 67.5, 69.0, 69.9, 117.2, 121.4, 129.1 (t, $J = 242.8$ Hz), 136.0, 139.9; HRMS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{F}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 521.3413, found 521.3413. 10

【 0 3 5 8 】

《製造実施例 8 : 2 6 , 2 6 , 2 7 , 2 7 - F₄ 体の合成》

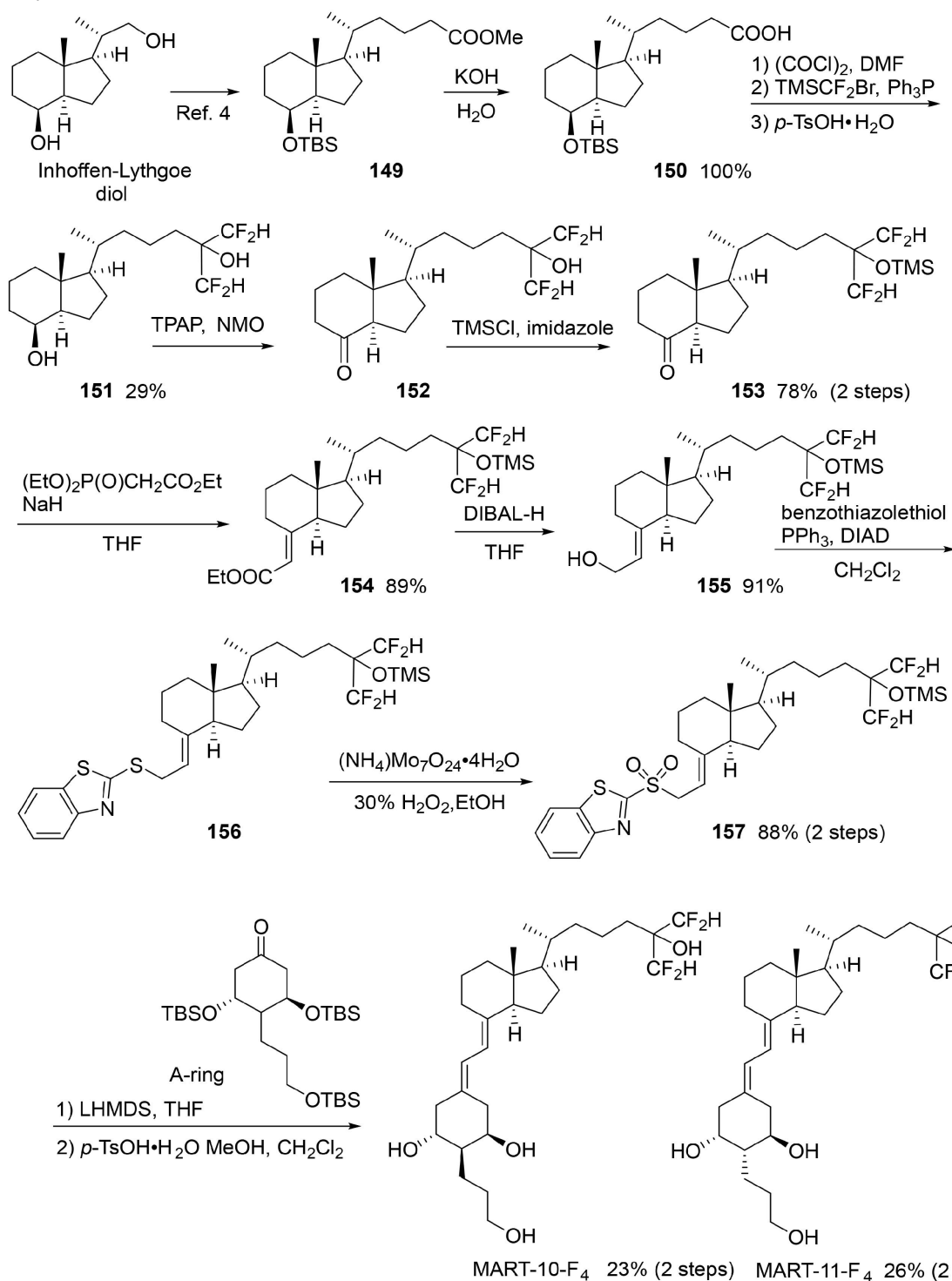
20

30

40

50

【化 1 0 2】

MART-10-F₄及びMART-11-F₄の合成経路

【0359】

Ref. 4: Nicoletti, D.; Mourino, A.; Torneiro, M. S. Synthesis of 25-hydroxyvitamin D₃ and 26,26,26,27,27,27-hexadeutero-25-hydroxyvitamin D₃ on solid support. J. Org. Chem. 2009, 74, 4782-4786.

【0360】

(5R)-5-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)hexanoic acid (150)

10

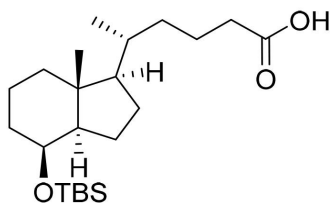
20

30

40

50

【化 1 0 3】



【0 3 6 1】

KOH水溶液(25 mL、7.1 mol/L溶液)を、メチルエステル149(2.0 g、5.05 mmol)[前記Ref. 4参照]のジオキサン(50 mL)溶液に加え、その混合物を60 で19時間攪拌した。反応をH₂O及び飽和NH₄Cl水溶液で停止させた後、混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: EtOAc = 3:1)で精製し、化合物150(1.95 g、100%)を無色油状物として得た。

10

【0 3 6 2】

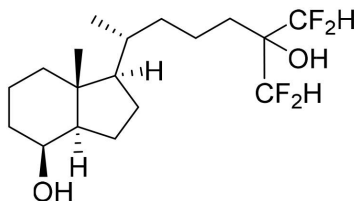
化合物150: [] D²⁷ +48.8 (c 0.95, CHCl₃); IR (neat) 1706, 1458, 1409, 1232, 1164, 1082, 1017, 950, 724 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) - 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.00-1.13 (m, 3H), 1.18-1.60 (m, 9H), 1.64-1.85 (m, 4H), 1.94 (dt, J = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 2.24-2.38 (m, 2H), 3.98-4.00 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 13.7, 17.7, 18.0, 18.5, 21.3, 23.0, 25.8, 27.2, 34.5, 35.0, 35.2, 40.7, 42.1, 53.0, 56.5, 69.4, 179.8; HRMS (ESI⁻) calcd for C₂₂H₄₁O₃Si[M-H]⁻ 381.2830, found 381.2824.

20

【0 3 6 3】

(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(2R)-6-(Difluoromethyl)-7,7-difluoro-6-hydroxyheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-1H-inden-4-ol (151)

【化 1 0 4】



30

【0 3 6 4】

化合物150(500.0 mg、1.31 mmol)のCH₂Cl₂(2.0 mL)溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド(20 µL、21.2 mg、0.29 mmol)及び塩化オキサリル(190 µL、281.9 mg、2.22 mmol)を室温に加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮させ、粗製残渣を更に精製することなく、次の反応に使用した。

40

【0 3 6 5】

Ph₃P(1.75 g、6.67 mmol)及びN,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)(1.3 mL、1.34 g、10.5 mmol)を、前記粗製残渣のCH₃CN(2 mL)溶液に加え、混合物を0 に冷却した。TMSCF₂Br(1.2 mL、1.60 g、7.68 mmol)をその混合物に0 で加えた。混合物を0 で10分間、室温で5時間攪拌した後、H₂O(1 mL)及びピリジン(423 µL、414.5 mg、5.24 mmol)を加え、80 で1時間攪拌した。反応物を過剰量のH₂Oで希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: EtOAc = 5:1)で精製し、粗精製物を得た。

50

【 0 3 6 6 】

MeOH (5 mL) 及び CH₂Cl₂ (5 mL) 中の前記粗製残渣に、p - トルエンサルホン酸一水和物 (476.0 mg、2.5 mmol) を加え、混合物を空气中、室温で 22 時間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で室温にて停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) で精製し、化合物 151 (134.8 mg、29%、3 ステップ) を白色粉末として得た。

【 0 3 6 7 】

化合物 151: [α]_D²⁷ +34.7 (c 1.52, CHCl₃); IR (neat) 3417, 1465, 1379, 1116, 1070 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.02-1.88 (m, 19H), 1.97-2.20 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 4.07-4.08 (m, 1H), 5.67-6.00 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 13.5, 17.4, 18.4, 18.4, 22.5, 27.2, 30.0, 33.5, 35.1, 36.2, 40.3, 41.9, 52.6, 56.5, 69.4, 74.2 (sext, J = 20.0 Hz), 114.7 (t, J = 246.9 Hz); HRMS (ESI⁻) calcd for C₁₉H₃₁O₄F₄ [M+HCOO]⁻ 399.2164, found 399.2155.

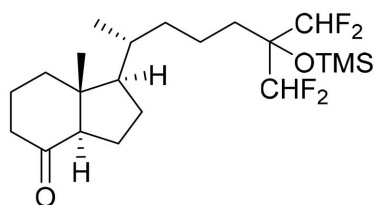
10

【 0 3 6 8 】

(1R,3aR,7aR)-1-{(2R)-6-(Difluoromethyl)-7,7-difluoro-6-[(trimethylsilyl)oxy]heptan-2-yl}-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-one (153)

【 化 1 0 5 】

20



【 0 3 6 9 】

4 - メチルモルホリン N - オキシド (33.6 mg、0.29 mmol) を、化合物 151 (55.1 mg、0.16 mmol) の CH₂Cl₂ (1 mL) 溶液に加え、混合物を 0 に冷却した。TPAP (29.4 mg、0.08 mmol) を混合物に加え、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応物を過剰量の Et₂O で希釈した。混合物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (Et₂O のみ) で直接精製し、粗ケトン 152 を得た。これは、更に精製することなく次の反応に使用した。

30

【 0 3 7 0 】

TMSCl (117.9 mg、137 μ L、1.09 mmol) を、0 に冷却した前記粗ケトン 152 及びイミダゾール (91.6 mg、1.35 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液に加え、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応を H₂O で停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 10 : 1) で精製し、化合物 153 (51.4 mg、78%、2 ステップ) を無色油状物として得た。

40

【 0 3 7 1 】

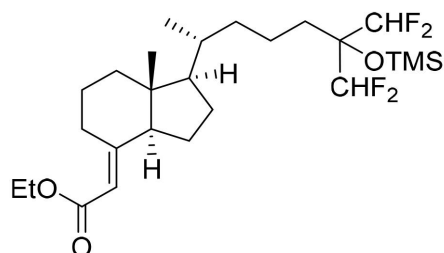
化合物 153: [α]_D²⁷ +5.0 (c 3.95, CHCl₃); IR (neat) 1715, 1468, 1383, 1252, 1116, 1081, 853 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.16 (s, 9H), 0.63 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.04-1.10 (m, 1H), 1.24-1.64 (m, 9H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.44 (dd, J = 7.8, 11.4 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 54.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 1.8, 12.4, 18.6, 18.7, 19.0, 24.0, 27.5, 29.9, 35.4, 36.3, 39.0, 40.9, 49.9, 56.6, 61.9, 77.2 (sext, J = 20.8 Hz), 114.9 (t, J = 250.7 Hz), 115.0 (t, J = 248.5 Hz), 211.9; H

50

RMS (ESI⁺) calcd for C₂₁H₃₆O₂F₄SiNa[M+Na]⁺ 447.2313, found 447.2318.
【0372】

Ethyl 2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-[(R)-6-(difluoromethyl)-7,7-difluoro-6-[(trimethylsilyl)oxy]heptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]acetate (154)

【化106】



10

【0373】

NaH (145.0 mg、流動パラフィン60% w/w、3.63 mmol) のTHF (4 mL) 懸濁液に、(EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et (926.0 mg、827 μL、4.12 mmol) を0 で加え、混合物を0 で15分間攪拌した。ケトン153 (145.1 mg、0.34 mmol) をTHF (2 mL) に溶解し、その溶液を前記混合物に同じ温度で加えた。室温で43時間攪拌した後、反応をH₂O及び飽和NH₄Cl水溶液で室温にて停止させた。混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 15:1) で精製し、化合物154 (150.8 mg、89%) を無色油状物として得た。

20

【0374】

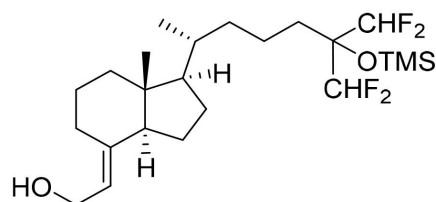
化合物154: [α]_D²⁷ +83.8 (c 4.38, CHCl₃); IR (neat) 1712, 1642, 1464, 1383, 1255, 1185, 1112, 1081, 845 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.17 (s, 9H), 0.58 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.02-1.09 (m, 1H), 1.25-1.42 (m, 9H), 1.47-1.55 (m, 3H), 1.57-1.77 (m, 5H), 1.86-1.93 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 2H), 5.45 (brs, 1H), 5.65-5.83 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 1.8, 12.1, 14.3, 18.7, 18.7, 22.1, 23.8, 27.4, 29.6, 29.9, 35.8, 36.4, 40.1, 47.1, 56.6, 56.8, 59.5, 77.3 (sext, J = 20.9 Hz), 112.0, 115.0 (t, J = 246.3 Hz), 163.2, 166.9; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₅H₄₃O₃F₄SiNa [M+H]⁺ 495.2912, found 495.2921.

30

【0375】

2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-[(R)-6-(Difluoromethyl)-7,7-difluoro-6-[(trimethylsilyl)oxy]heptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]ethan-1-ol (155)

【化107】



40

【0376】

エチルエステル154 (150.8 mg、0.31 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、DIBAL-H (1.5 mL、1.0 mol/L ヘキサン溶液、1.5 mmol) を-78 で加え、混合物を同じ温度で30分間攪拌した。反応物をMeOHで-78

50

にて希釈した後、 H_2O 及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を室温に加えた。混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :EtOAc = 10:1)で精製し、アルコール155(125.5mg、91%)を無色油状物として得た。

【0377】

化合物155: $[\text{D}]^{27} +54.9$ (c 1.78, CHCl_3); IR (neat) 3358, 1379, 1255, 1181, 1116, 1081, 845 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.16 (s, 9H), 0.55 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.02-1.08 (m, 1H), 1.23-1.41 (m, 7H), 1.45-1.53 (m, 4H), 1.59-1.74 (m, 4H), 1.82-2.00 (m, 3H), 2.60-2.63 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 5.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.72 (t, $J = 55.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 1.8, 11.8, 18.7, 22.1, 23.4, 27.6, 28.6, 29.9, 35.9, 36.4, 40.3, 45.3, 55.5, 56.4, 58.6, 77.2 (sext, $J = 20.9$ Hz), 115.0 (t, $J = 245.6$ Hz), 119.3, 143.5; HRMS (ESI $^-$) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{F}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ 497.2716, found 497.2721.

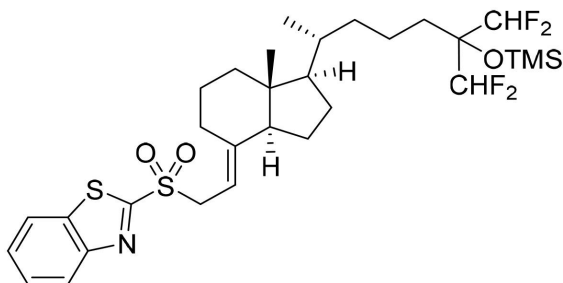
10

【0378】

2-((2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-6-(difluoromethyl)-7,7-difluoro-6-((trimethylsilyl)oxy)heptan-2-yl)-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)ethyl)sulfonyl)benzo[d]thiazole (157)

【化108】

20



【0379】

2-メルカプトベンゾチアゾール(121.1mg、0.72mmol)、 Ph_3P (147.3mg、0.56mmol)、及びCD環155(125.5mg、0.28mmol)の CH_2Cl_2 (3mL)溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(292 μL 、1.9mol/Lトルエン溶液、0.55mmol)を0で加え、混合物を0で15分間攪拌した。混合物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc = 10:1)で直接精製し、粗硫化物156を得た。これは、更に精製することなく次の反応に使用した。

30

【0380】

前記粗硫化物156をEtOH(10mL)及び CH_2Cl_2 (1mL)に溶解し、その溶液に30% H_2O_2 水溶液(1mL)及び $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (321.3mg、0.26mmol)を加えた。室温で2時間30分間攪拌した後、混合物を H_2O に注ぎ、 CH_2Cl_2 で3回抽出した。有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc = 5:1)で精製し、化合物157(155.3mg、88%、2ステップ)を無色油状物として得た。

40

【0381】

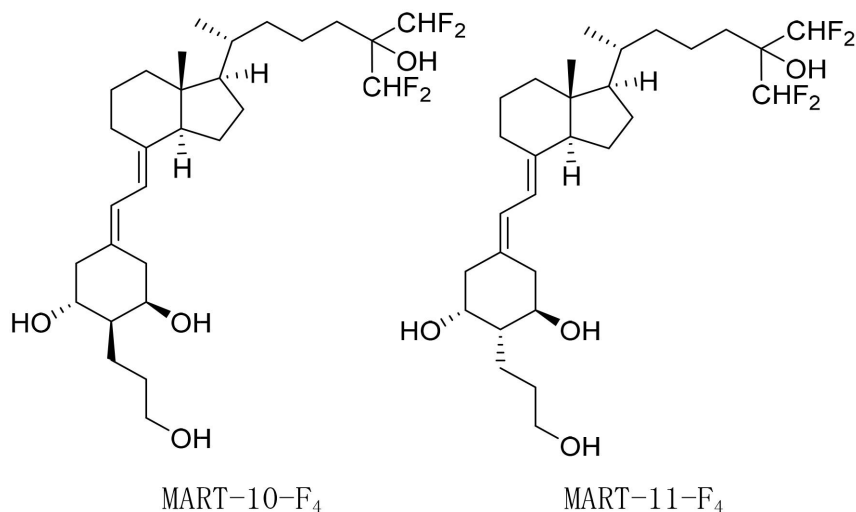
化合物157: $[\text{D}]^{27} +42.4$ (c 5.89, CHCl_3); IR (neat) 1471, 1333, 1248, 1147, 1112, 1081, 910, 849, 736 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.16 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96-1.04 (m, 1H), 1.17-1.62 (m, 13H), 1.67-1.72 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 3H), 2.54-2.57 (m, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.2, 14.4$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 9.0, 14.4$ Hz, 1H), 5.0

50

0-5.03 (m, 1H), 5.73 (t, $J = 55.8$ Hz, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 8.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 1.8, 11.5, 18.7, 18.7, 22.0, 23.2, 27.4, 29.0, 29.9, 35.8, 36.3, 39.9, 45.7, 53.9, 55.9, 56.3, 77.2 (sext, $J = 20.8$ Hz), 104.2, 115.0 (t, $J = 245.6$ Hz), 122.2, 125.3, 127.6, 127.9, 136.9, 152.0, 152.8, 165.9; HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{F}_4\text{SiS}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 656.2282, found 656.2286.

【 0 3 8 2 】

【 化 1 0 9 】



10

20

【 0 3 8 3 】

スルホン 157 (155.3 mg、0.25 mmol) の THF (1.5 mL) 溶液に、LiHMDS (264 μL 、1.0 mmol/L THF 溶液、0.26 mmol) を -78 で加えた。混合物を同じ温度で 25 分間攪拌した後、THF (2.0 mL) 中の A 環 (101.2 mg、0.19 mmol) を加え、混合物全体を同じ温度で 3 時間 30 分間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 水溶液および H_2O で停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 10 : 1) で精製し、保護されたカップリング生成物を、分離不能な異性体の混合物として得た。

30

【 0 3 8 4 】

p - トルエンスルホン酸一水和物 (782.4 mg、4.11 mmol) を、上記のカップリング化合物の MeOH (10 mL) 及び CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に加えた。混合物を空气中、室温で 19 時間攪拌した。反応を H_2O 及び飽和 NaHCO_3 水溶液で室温にて停止させた後、混合物を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 20 : 1) で精製し、MART - 10 - F₄ 及び MART - 11 - F₄ を混合物として得た。これらの異性体は、逆相 HPLC (YMC - Pack ODS カラム) により $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} = 4 : 1$ の溶媒系で分離し、MART - 10 - F₄ (29.5 mg、23%、2 ステップ) 及び MART - 11 - F₄ (34.2 mg、26%、2 ステップ) を、それぞれ白色粉末として得た。

40

【 0 3 8 5 】

MART-10-F₄: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +62.1$ (c 2.27, MeOH); IR (neat) 3350, 1441, 1375, 1104, 1069, 910, 732 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.52 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.05-1.11 (m, 1H), 1.23-1.73 (m, 19H), 1.86-1.91 (m, 1H), 1.98-2.00 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 4H), 2.56-2.59 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 2H), 3.05 (brs, 1H), 3.21 (brs, 1H), 3.60-3.69 (m, 3H), 4.07 (brs, 1H), 5.81 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.81 (t, $J = 56.1$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 12.0, 18.4, 18.7, 22.

50

2, 23.3, 23.4, 27.6, 28.8, 29.7, 29.9, 35.3, 35.9, 36.4, 40.4, 45.1, 45.7, 48.5, 56.2, 56.4, 62.5, 68.4, 71.2, 74.2 (sext, $J = 20.1$ Hz), 114.7 (t, $J = 247.7$ Hz), 115.4, 123.7, 131.6, 142.8; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₆O₄F₄Na[M+Na]⁺ 557.3224, found 557.3235.

【 0 3 8 6 】

MART-11-F₄: [] D²⁷ +28.1 (c 2.63, MeOH); IR (neat) 3373, 1441, 1379, 1112, 1069, 976 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 0.61 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.11-1.17 (m, 1H), 1.32-1.83 (m, 22H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.05-2.08 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 2H), 2.87 (dd, $J = 4.2, 12.0$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 4.5, 12.0$ Hz, 3H), 3.54 (td, $J = 3.6, 9.6$ Hz, 1H), 3.60-3.62 (m, 2H), 4.07-4.08 (m, 1H), 5.89 (t, $J = 54.6$ Hz, 2H), 5.93 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) 12.7, 19.6, 19.8, 23.6, 24.8, 24.8, 29.0, 30.2, 30.9, 31.5, 37.6, 38.1, 38.8, 42.2, 45.1, 47.1, 50.4, 57.8, 58.2, 63.7, 69.1, 71.6, 75.3 (sext, $J = 20.1$ Hz), 117.1 (t, $J = 245.6$ Hz), 117.4, 123.3, 134.3, 142.2; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₆O₄F₄Na [M+Na]⁺ 557.3224, found 557.3239.

10

【 0 3 8 7 】

《製造実施例 9 : 2 6 , 2 7 - F₂ 体の合成》

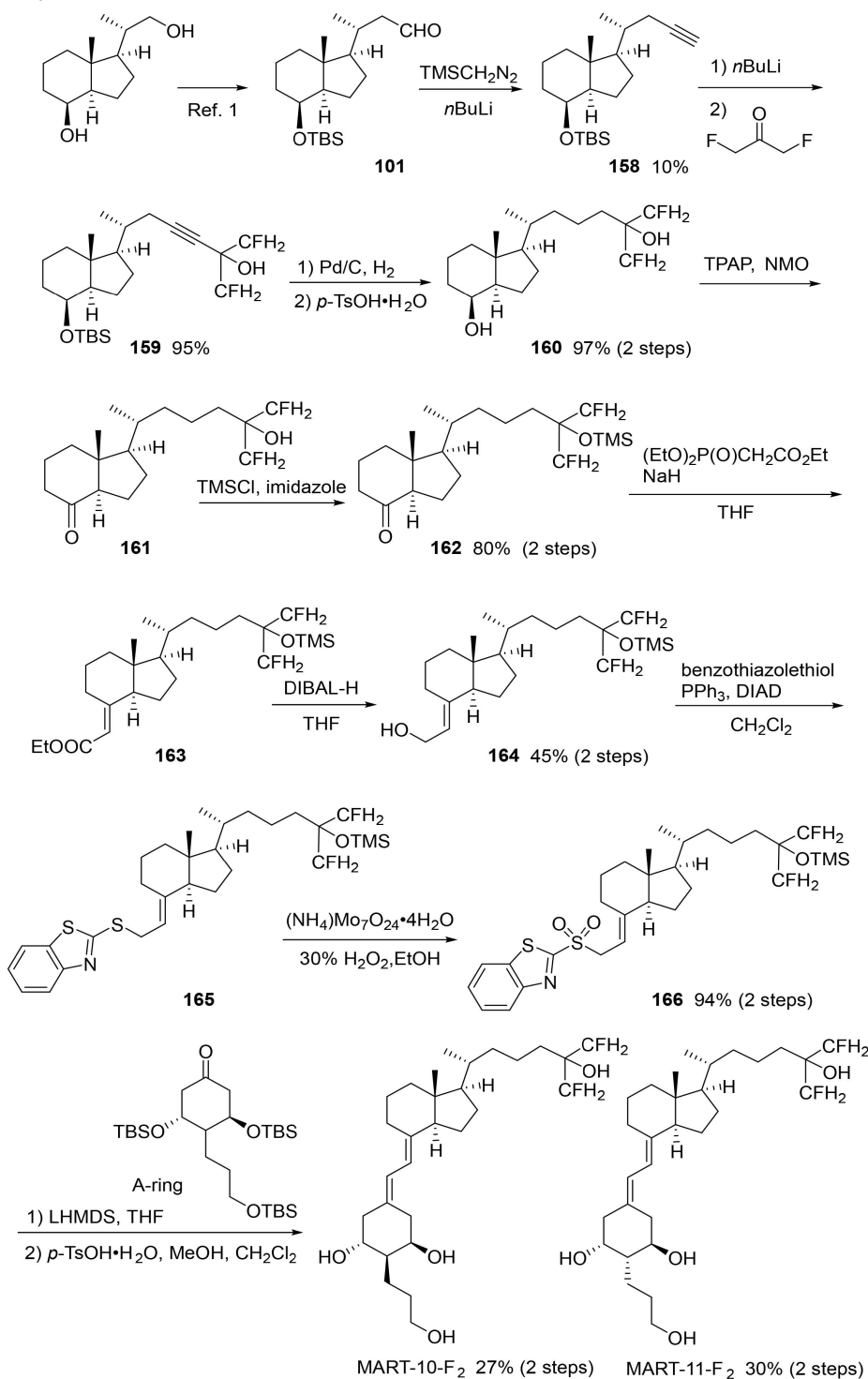
20

30

40

50

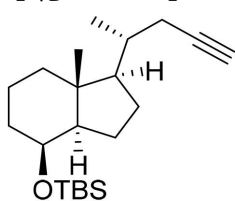
【化 1 1 0】

MART-10-F₂及びMART-11-F₂の合成経路

【0 3 8 8】

tert-Butyldimethyl(((1R,3aR,4S,7aR)-7a-methyl-1-[(2R)-pent-4-yn-2-yl]octahydro-1H-inden-4-yl)oxy)silane (158)

【化 1 1 1】



10

20

30

40

50

【0389】

トリメチルシリルジアゾメタン (8.3 mL、ヘキサン中 0.6 mol/L、4.96 mmol) の THF (15 mL) 溶液に、*n*-BuLi (2.9 mL、ヘキサン中 1.59 mol/L、4.63 mmol) を -78 で加え、混合物を同じ温度で 15 分間攪拌した。混合物に、THF (15 mL) 中アルデヒド 101 [前記 Ref. 1 参照] (1.12 g、3.31 mmol) を加え、その溶液を同じ温度で 30 分間攪拌した。反応を H₂O 及び AcOH で -78 にて停止させた後、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサンのみ) で精製し、化合物 158 (110.1 mg、10%) を無色油状物として得た。

10

【0390】

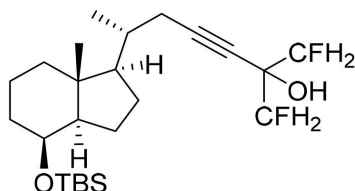
化合物 158: [α]_D²⁷ +55.9 (c 5.46, CHCl₃); IR (neat) 3315, 2192, 1468, 1379, 1252, 1166, 1089, 1023, 837, 775, 632 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) -0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.12-1.29 (m, 4H), 1.32-1.40 (m, 3H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.02 (dd, J = 2.4, 7.8, 17.4 Hz, 1H), 2.23 (dt, J = 3.0, 16.2 Hz, 1H), 3.99-4.01 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 13.9, 17.6, 18.0, 18.9, 23.0, 25.5, 25.8, 27.2, 34.4, 34.8, 40.5, 42.1, 53.0, 55.6, 69.1, 69.4, 83.5; HRMS (ESI⁻) calcd for C₂₂H₃₉O₃Si [M+HCOO]⁻ 379.2674, found 379.2675.

20

【0391】

(6R)-6-((1R,3aR,4S,7aR)-4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl)-1-fluoro-2-(fluoromethyl)hept-3-yn-2-ol (159)

【化 112】



30

【0392】

化合物 158 (148.8 mg、0.45 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、*n*-BuLi (336 μL、1.59 mol/L ヘキサン溶液、0.53 mmol) を -78 で加え、混合物を -78 で 30 分間攪拌した。1,3-ジフルオロアセトン (61 μL、83.7 mg、0.89 mmol) を前記混合物に同じ温度で加えた。-78 で 10 分間攪拌した後、反応を H₂O 及び飽和 NH₄Cl 水溶液で -78 にて停止させた。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 7:1) で精製し、化合物 159 (181.7 mg、95%) を無色油状物として得た。

40

【0393】

化合物 159: [α]_D²⁷ +46.5 (c 4.73, CHCl₃); IR (neat) 3408, 2253, 1464, 1371, 1255, 1162, 1085, 1035, 837, 775 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.91 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.09-1.13 (m, 2H), 1.19-1.26 (m, 2H), 1.32-1.39 (m, 3H), 1.52-1.68 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 1H), 2.02 (dd, J = 8.1, 16.5 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 3.2, 16.8 Hz, 1H), 2.51 (brs, 1H), 3.99-4.00 (m, 1H), 4.40-4.51 (m, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.2, -4.8, 13.8, 17.6, 18.0, 18.9, 23.0, 25.7, 25.8, 27.1, 34.3, 34.9, 40.5, 42.1, 5

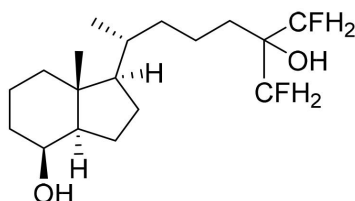
50

3.0, 55.8, 68.9 (t, $J = 20.9$ Hz), 69.3, 76.6 (t, $J = 5.8$ Hz), 84.1 (dd, $J = 2.9, 179.6$ Hz), 88.1; HRMS (ESI⁻) calcd for C₂₄H₄₂O₂F₂SiCl [M+Cl]⁻ 463.2616, found 463.2605.

【0394】

(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(2R)-7-Fluoro-6-(fluoromethyl)-6-hydroxyheptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-1H-inden-4-ol (160)

【化113】



10

【0395】

化合物159 (181.7 mg、0.42 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に、10% Pd/C 触媒 (17.0 mg) を加えた。混合物を1気圧の水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮し、粗アルコールを得た。これは、更に精製することなく次の反応に使用した。

【0396】

p-トルエンスルホン酸一水和物 (482.9 mg、2.54 mmol) を、前記粗アルコールの MeOH (10 mL) 溶液に加えた。混合物を空气中、室温で1時間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で室温にて停止させた後、混合物を EtOAc で3回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 2:1) で精製し、化合物160 (130.6 mg、97%、2ステップ) を無色油状物として得た。

20

【0397】

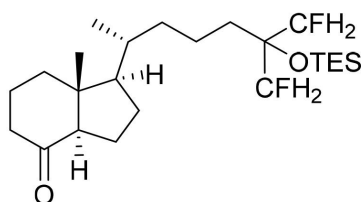
化合物160: [α]_D²⁷ +34.5 (c 1.64, CHCl₃); IR (neat) 3419, 1460, 1375, 1271, 1162, 1019, 941, 914, 736 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.01-1.09 (m, 2H), 1.14 (dt, $J = 3.6, 13.2$ Hz, 1H), 1.22-1.57 (m, 13H), 1.77-1.86 (m, 3H), 1.98-2.00 (m, 1H), 2.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.06-4.07 (m, 1H), 4.28-4.42 (m, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 13.5, 17.4, 18.4, 18.7, 22.5, 27.1, 33.0, 33.5, 35.1, 36.1, 40.3, 41.8, 52.5, 56.5, 69.4, 72.6 (t, $J = 17.3$ Hz), 83.5-84.8 (m); HRMS (ESI⁻) calcd for C₁₈H₃₁O₂F₂ [M-H]⁻ 317.2298, found 317.2285.

30

【0398】

(1R,3aR,7aR)-1-[(2R)-7-Fluoro-6-(fluoromethyl)-6-[(trimethylsilyl)oxy]heptan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-one (162)

【化114】



40

【0399】

4-メチルモルホリン N-オキシド (39.4 mg、0.34 mmol) を、化合物160 (21.3 mg、0.07 mmol) の CH₂Cl₂ (1 mL) 溶液に加え、混合物を0℃に冷却した。TPAP (14.2 mg、0.04 mmol) を混合物に加え、混合物を0℃で1時間攪拌した。反応物を過剰量の Et₂O で希釈した。混合物をシリカゲル

50

のフラッシュカラムクロマトグラフィー（Et₂Oのみ）で直接精製し、粗ケトン161を得た。これは、更に精製することなく次の反応に使用した。

【0400】

TESCl（70.7 mg、79 μL、0.47 mmol）を、0 に冷却した前記粗ケトン161及びイミダゾール（50.1 mg、0.74 mmol）のCH₂Cl₂（1 mL）溶液に加え、混合物を室温で24時間攪拌した。反応をH₂Oで停止させた後、混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 20：1）で精製し、化合物162（23.0 mg、80%、2ステップ）を無色油状物として得た。

10

【0401】

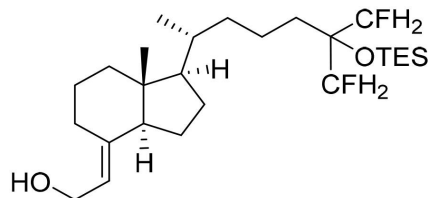
化合物162: [] D²⁷ +2.71 (c 1.77, CHCl₃); IR (neat) 1712, 1464, 1379, 1235, 1170, 1035, 744 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.60 (q, J = 7.8 Hz, 6H), 0.64 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.02-1.09 (m, 1H), 1.23-1.60 (m, 10H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.10-2.13 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.44 (dd, J = 7.8, 11.8 Hz, 1H), 4.22-4.35 (m, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 6.3, 6.9, 12.5, 18.6, 18.7, 19.0, 24.0, 27.5, 33.9, 35.4, 36.1, 39.0, 40.0, 49.9, 56.6, 62.0, 75.4 (t, J = 17.9 Hz), 83.3-84.7 (m), 212.0; HRMS (ESI⁻) calcd for C₂₄H₄₄O₂F₂SiCl [M+Cl]⁻ 465.2773, found 465.2789.

20

【0402】

2-[(1R,3aS,7aR,E)-1-{(2R)-7-Fluoro-6-(fluoromethyl)-6-[(trimethylsilyl)oxy]heptan-2-yl}-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene]ethan-1-ol (164)

【化115】



30

【0403】

NaH（179.6 mg、流動パラフィン60% w/w、4.49 mmol）のTHF（4 mL）懸濁液に、(EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et（1.12 g、1.0 mL、4.98 mmol）を0 で加え、その混合物を0 で10分間攪拌した。ケトン162（214.3 mg、0.50 mmol）をTHF（4 mL）に溶解し、その溶液を前記混合物に同じ温度で加えた。室温で40時間攪拌した後、反応をH₂O及び飽和NH₄Cl水溶液で室温にて停止させた。混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 15：1）で精製し、粗エステル163（230.0 mg）を無色油状物として得た。

40

【0404】

粗エチルエステル163（230.0 mg）のTHF（7 mL）溶液に、DIBAL-H（2.5 mL、1.0 mmol/Lヘキサン溶液、2.5 mmol）を-78 で加え、混合物を同じ温度で30分間攪拌した。反応物をMeOHで-78 にて希釈した後、H₂O及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を室温で加えた。混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂：EtOAc = 4：1）で精製し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂：EtOAc = 10：1）で再精製し、アルコール164（102.5 mg、45%

50

、2ステップ)を無色油状物として得た。

【0405】

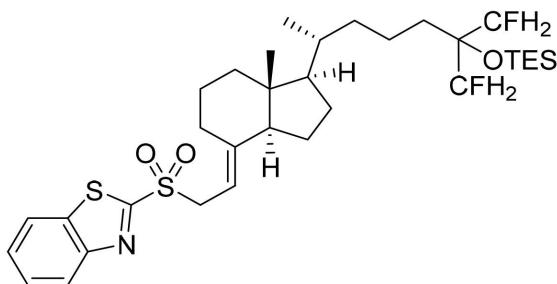
化合物164: [] $D^{27} + 63.6$ (c 1.00, $CHCl_3$); IR (neat) 3327, 1460, 1383, 1235, 1170, 1089, 1035, 744 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 0.55 (s, 3H), 0.60 (q, $J = 8.4$ Hz, 6H), 0.93-0.95 (m, 12H), 1.02-1.08 (m, 1H), 1.22-1.68 (m, 16H), 1.82-2.01 (m, 3H), 2.61-2.64 (m, 1H), 4.17-4.36 (m, 6H), 5.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 6.3, 6.9, 11.8, 18.7, 18.7, 22.1, 23.5, 27.6, 28.7, 34.0, 36.0, 36.3, 40.3, 45.3, 55.6, 56.5, 58.7, 75.4 (t, $J = 17.9$ Hz), 83.4-84.8 (m), 119.2, 143.7; HRMS (ESI⁺) calcd for $C_{26}H_{48}O_2F_2SiNa$ $[M+Na]^+$ 481.3284, found 481.3291.

10

【0406】

2-((2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2R)-7-Fluoro-6-(fluoromethyl)-7,7,6-((trimethylsilyl)oxy)heptan-2-yl)-7a-methyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)ethyl)sulfonyl)benzo[d]thiazole (166)

【化116】



20

【0407】

2-メルカプトベンゾチアゾール (102.6 mg、0.61 mmol)、 Ph_3P (121.0 mg、0.46 mmol)、及びCD環164 (102.5 mg、0.22 mmol)の CH_2Cl_2 (8 mL)溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (235 μ L、トルエン中1.9 mol/L、0.45 mmol)を0 で加え、その混合物を0 で20分間攪拌した。混合物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 10:1) で直接精製し、粗硫化物165を得た。これは更に精製することなく次の反応に使用した。

30

【0408】

前記粗硫化物165をEtOH (15 mL) 及び CH_2Cl_2 (2 mL) に溶解し、その溶液に30% H_2O_2 水溶液 (3 mL) 及び $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$ (197.9 mg、0.16 mmol) を加えた。室温で4時間攪拌した後、混合物を H_2O に注ぎ、 CH_2Cl_2 で3回抽出した。有機層を飽和 $Na_2S_2O_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 5:1) で精製し、化合物166 (134.3 mg、94%、2ステップ) を無色油状物として得た。

【0409】

化合物166: [] $D^{27} + 43.3$ (c 3.47, $CHCl_3$); IR (neat) 1471, 1325, 1235, 1150, 1031, 760, 744, 728 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 0.26 (s, 3H), 0.59 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H), 0.85 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.91-1.03 (m, 10H), 1.16-1.56 (m, 14H), 1.78-1.90 (m, 3H), 2.54-2.56 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 5H), 4.42 (dd, $J = 9.0, 14.4$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 6.3, 6.9, 11.5, 18.6, 22.0, 23.1, 27.4, 29.0, 33.9, 35.8, 36.1, 37.2, 39.9, 45.7, 53.9, 55.9, 56.3, 75.4 (t, $J = 17.9$ Hz), 83.3-84.7 (m), 104.1, 122.2, 125.3, 127.5, 127.8, 136.9, 152.0, 152.8, 165.9; HRMS (ESI⁺) calcd for $C_{33}H_{51}NO_3F_2SiS_2Na$ $[M+Na]^+$ 662.2940,

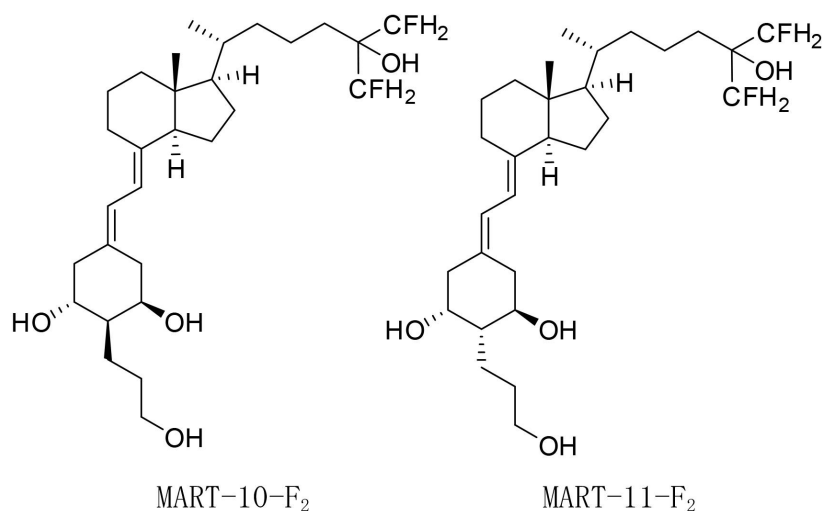
40

50

found 662.2948.

【0410】

【化117】



10

【0411】

スルホン166 (134.3 mg、0.21 mmol) の THF (1.5 mL) 溶液に、LiHMDS (210 μ L、1.0 mmol/L THF 溶液、0.21 mmol) を -78 で加えた。混合物を同じ温度で20分間攪拌した後、THF (1.5 mL) 中のA環 (81.5 mg、0.15 mmol) を加え、混合物全体を同じ温度で5時間30分間攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液および H₂O で停止させた後、混合物を EtOAc で3回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) で精製し、保護されたカップリング生成物を、分離不能な異性体の混合物として得た。

20

【0412】

p-トルエンスルホン酸一水和物 (325.3 mg、1.71 mmol) を、前記カップリング化合物の MeOH (10 mL) 及び CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に加えた。混合物を空气中、室温で15時間攪拌した。反応を H₂O 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で室温にて停止させた後、混合物を CH₂Cl₂ で3回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 20 : 1) で精製し、MART-10-F₂ 及び MART-11-F₂ を混合物として得た。これらの異性体は、逆相 HPLC (YMC-Pack ODS カラム) により CH₃CN : H₂O = 4 : 1 の溶媒系で分離し、MART-10-F₂ (20.5 mg、27%、2ステップ) 及び MART-11-F₂ (23.0 mg、30%、2ステップ) を、それぞれ白色粉末として得た。

30

【0413】

MART-10-F₂: [α]_D²⁷ +31.1 (c 0.91, EtOH); IR (neat) 3361, 1371, 1212, 1019, 899, 732 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.53 (s, 3H), 0.93 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03-1.10 (m, 1H), 1.23-2.00 (m, 24H), 2.12-2.16 (m, 2H), 2.29 (brs, 1H), 2.43 (brs, 1H), 2.59 (dd, J = 4.5, 12.9 Hz, 1H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.62-3.71 (m, 3H), 4.08 (brs, 1H), 4.29-4.42 (m, 4H), 5.81 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 10.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 12.0, 18.7, 22.2, 23.4, 23.4, 27.6, 28.9, 29.9, 33.0, 35.5, 36.0, 36.3, 40.4, 45.3, 45.8, 48.6, 56.3, 56.4, 62.7, 68.5, 71.4, 72.6 (t, J = 17.9 Hz), 84.2 (d, J = 172.4 Hz), 84.3 (d, J = 172.4 Hz), 115.3, 123.8, 131.4, 143.0; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₈O₄F₂Na [M+Na]⁺ 521.3413, found 521.3419.

40

【0414】

50

MART-11-F₂: [] D²⁷ +32.8 (c 1.04, EtOH); IR (neat) 3373, 1464, 1375, 1321, 1027, 926, 709 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.54 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.04-1.11 (m, 1H), 1.23-2.21 (m, 27H), 1.98-2.08 (m, 3H), 2.34-2.42 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 4.2, 11.4 Hz, 1H), 2.33-2.42 (m, 2H), 2.79 (dd, J = 3.4, 11.9 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 3.4, 11.9 Hz, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.64-3.73 (m, 2H), 4.04 (brs, 1H), 4.27-4.45 (m, 4H), 4.47-4.57 (m, 1H), 5.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 11.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 12.0, 18.7, 22.3, 23.5, 23.7, 27.7, 29.0, 29.8, 33.0, 36.0, 36.3, 37.8, 40.4, 44.0, 45.8, 48.9, 56.3, 56.4, 62.8, 68.3, 71.1, 72.7 (t, J = 17.6 Hz), 84.1 (dd, J = 3.8, 172.6 Hz), 84.2 (dd, J = 3.8, 172.6 Hz), 115.3, 123.4, 131.3, 142.9; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₉H₄₈O₄F₂Na [M+Na]⁺ 521.3413, found 521.3420.

【0415】

《評価実施例1：乾癬誘発モデルマウスに対するMART10-F2の効果》

Balb/cマウス（雄、6週齢）の左耳介に、5%イミキモドクリーム（商品名：ベセルナクリーム、持田製薬）を連日12.5mg塗布し、乾癬を誘発させた。5%イミキモドクリーム塗布6時間後、左耳介に0、10、50μg/gのいずれかの濃度のビタミンD誘導体エタノール溶液を5μL滴下した。ビタミンD誘導体としては、合成した誘導体のうち、製造実施例2で製造した24F₂-MART-10（以下、MART10-F2とも称する）を選択し、既に治療薬として使用されている化合物、カルシポトリオール（シグマアルドリッチ社）と比較した。上述の処置を3日間行い、3日後の耳介厚を測定した。結果を図1に示す。イミキモドにより炎症で厚くなった耳介厚が、カルシポトリオール塗布によって薄くなっていることがわかる。MART10-F2では、同量のカルシポトリオールを塗布した場合に比べ優位に薄くなっており、MART10-F2はカルシポトリオールの1/5量でも高い効果を示した。また、MART10-F2以外のビタミンD誘導体に関しても、効果の強弱はあっても、一定の治療効果が認められた。

【0416】

《評価実施例2：各誘導体のがん細胞増殖抑制効果》

ヒト乳がん（MCF-7）細胞を用いて、以下に示す方法で、ビタミンD誘導体のがん細胞増殖抑制効果を調べた。MCF-7細胞は、1%NEAA（Non-essential Amino Acids Solution）及び10%FBS（fetal bovine serum）を含むE-MEM（L-グルタミン、フェノールレッド含有）培地を用い、5%CO₂、37℃の条件下で培養した。培養したMCF-7細胞を2.0×10⁴ cell/mLになるように培地に懸濁し、96ウェルプレートに100μLずつ播種した。37℃で24時間培養した後、上清を取り除き、各ビタミンD誘導体を100nmol/L含む培地に交換した。この培地は、各ビタミンD誘導体の50μmol/Lのエタノール溶液を培地の1/500量添加することにより調製しており、エタノールが0.5%含まれている。ビタミンD誘導体添加培地に交換後、さらに3日間培養した。

【0417】

ビタミンD誘導体添加3日後の細胞数をMTTアッセイ法で測定した。MTTアッセイ法は以下のとおりである。各ウェルの培地を取り除き、ビタミンD誘導体を含まない新しい培地100μLを添加した。各ウェルに、PBS（-）（リン酸緩衝食塩水）に溶解させたMTT（3-（4,5-Dimethylthiazol-2-yl）-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide：Dojindo）5mg/mLを10μLずつ添加し、37℃で4時間培養した。4時間後、各ウェルの培地を除去し、DMSOを200μLずつ添加し、よく攪拌した後、535nmの吸光度を測定した。

【0418】

各誘導体100nmol/L存在下、3日間培養した際の細胞数を図2に示す。図2の縦軸は、誘導体が含まれない培地における細胞数を1とした場合の相対的な細胞数である。各誘導体は、天然型である1,25D₃や、EB1089（すい臓がん治療薬として

第II相臨床試験が行われたビタミンD誘導体)に比べて、高いがん細胞増殖抑制効果を有した。各誘導体としては、合成した誘導体のうち、製造実施例2で製造した24F₂-MART-10(図2におけるMART10-F₂)及び24F₂-MART-11(同MART11-F₂)、製造実施例1で製造したMART-10-F₆(同MART-10-F₆)及びMART-11-F₆(同MART-11-F₆)を選択した。

【0419】

MART10-F₂、MART10-F₆、MART11-F₂、MART11-F₆について、より低濃度での有効性を調べるために、各化合物を終濃度1、10、100nmol/Lで含有させた培地で7日間培養した後の細胞数を比較した。結果を図3に示す。

10

評価した4つの誘導体いずれも、天然型である1,25D₃に比べて、低濃度でがん細胞増殖抑制効果を発揮することがわかった。また、評価した4つの誘導体以外のビタミンD誘導体に関しても、効果の強弱はあっても、一定のがん細胞増殖抑制効果が認められた。

【0420】

《評価実施例3：三次元培養細胞を用いる24F₂-MART-10のがん細胞増殖抑制効果の評価》

本評価実施例では、生体内に近い腫瘍モデルを形成し、インビトロでインビボに近い結果を得られると期待される三次元培養細胞を用いて、評価実施例5で最も高いがん細胞増殖抑制効果を発揮した24F₂-MART-10のがん細胞増殖抑制効果を評価した。

20

【0421】

ヒト乳がん(MCF-7)細胞を用いて、以下に示す方法で3次元培養し、ビタミンD誘導体のがん細胞増殖抑制効果を調べた。評価実施例2に記載の条件で培養したMCF-7細胞を5.0×10⁴cell/mLになるように培地に懸濁し、超低接着性ポリマー加工されたU底96ウェルプレート(Cell Carrier Spheroid ULLA Plate, Perkin Elmer社)に100μLずつ播種した。37℃で3日間培養した後、上清を取り除き、活性型ビタミンD(1,25D₃)もしくは24F₂-MART-10を100nmol/L含む培地に交換した。この培地は、各評価化合物50μmol/Lのエタノール溶液を培地の1/500量添加することにより調製しており、エタノールが0.5%含まれている。コントロール群には、同量のエタノールのみを添加した。各評価化合物添加から4、7、10日後に、上記と同じ濃度で各評価化合物もしくはエタノールのみを含む培地を用いて、50μL/ウェルずつ培地交換し、14日後まで培養を続けた。各評価化合物添加0、4、7、10、14日後にイメージングアナライザー(Operetta CLS, Perkin Elmer社)を用いて明視野撮影し、3次元培養細胞の面積値を取得した。

30

【0422】

各評価化合物を添加した培地で培養した三次元培養細胞の面積経時変化を図7に示す。本評価系においても、24F₂-MART-10は、活性型ビタミンD(1,25D₃)よりも高いがん細胞増殖抑制効果を発揮した。加えて、24F₂-MART-10の方が、活性型ビタミンDよりも早い段階で前記効果を発揮した。

40

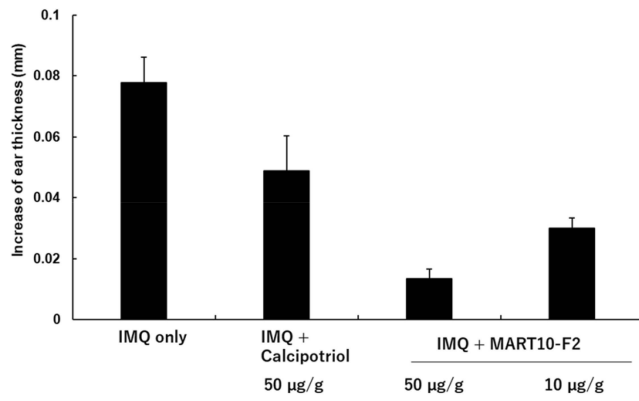
【産業上の利用可能性】

【0423】

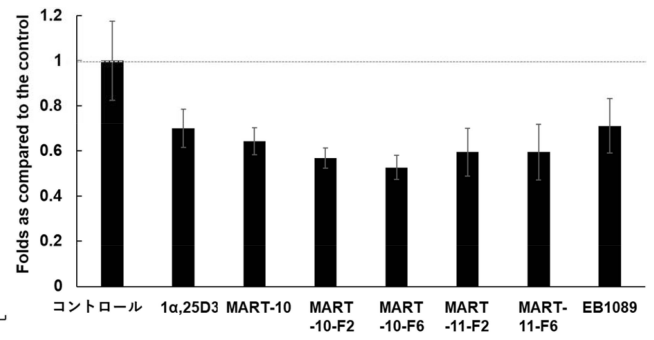
本発明は、乾癬または癌の治療または予防用医薬組成物の提供に利用することができる。

【図面】

【図 1】

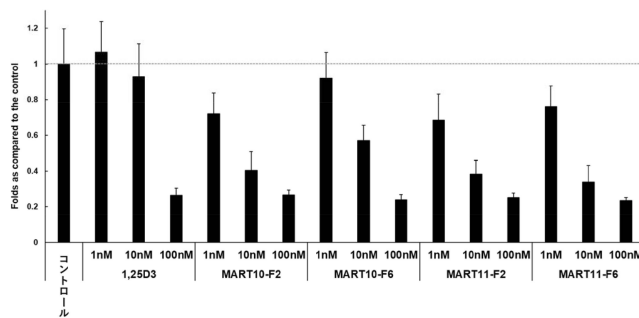


【図 2】

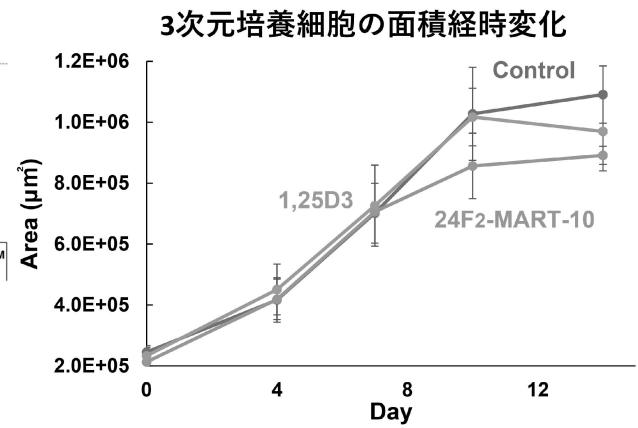


10

【図 3】



【図 4】



20

30

40

50

フロントページの続き

富山県射水市黒河 5 1 8 0 公立大学法人富山県立大学内

(72)発明者 安田 佳織

富山県射水市黒河 5 1 8 0 公立大学法人富山県立大学内

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA16 MA01 MA04 NA14 ZA89 ZB26 ZC23
 4H006 AA01 AB20