

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 8 月 12 日 (12.08.2004)

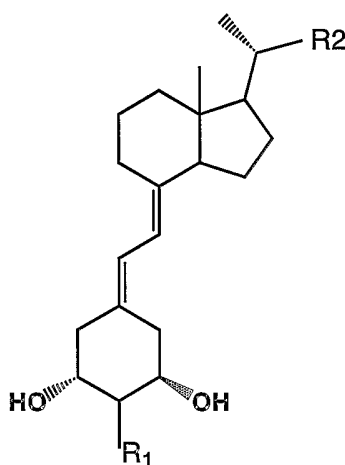
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/067504 A1

- (51) 国際特許分類: **C07C 401/00**, A61K 31/593, A61P 3/02, 3/14, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/001003
- (22) 国際出願日: 2004 年 2 月 2 日 (02.02.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-024225 2003 年 1 月 31 日 (31.01.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高山 浩明 (TAKAYAMA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷 2-6-12 Tokyo (JP). 橘高 敦史 (KITAKA, Atsushi) [JP/JP]; 〒1860002 東京都国立市東 1-8-2-404 Tokyo (JP). 藤島 利江 (FUJISHIMA, Toshie) [JP/JP]; 〒1930834 東京都八王子市東浅川町 3 2 1-2-201 Tokyo (JP). 齋藤 望 (SAITO, Nozomi) [JP/JP]; 〒1810013 東京都三鷹市下連雀 3-29-9-602 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 206 区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 2-SUBSTITUTED VITAMIN D DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 2 位置換ビタミン D 誘導体



(1)

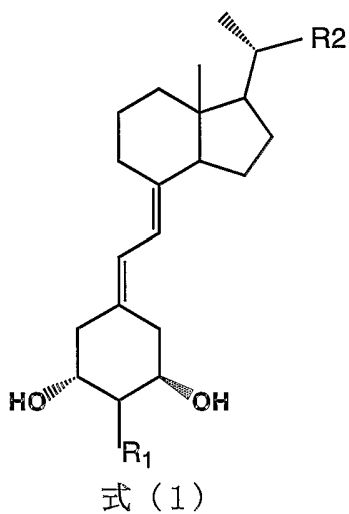
(57) Abstract: A novel vitamin D derivative. It is a compound represented by the general formula (1); wherein R₁ represents optionally hydroxylated, linear or branched C₃₋₈ alkyl or optionally hydroxylated, linear or branched C₃₋₈ alkenyl; and R₂ represents optionally hydroxylated, linear or branched C₁₋₁₂ alkyl.



(57) 要約:

本発明の目的は、新規なビタミンD誘導体を合成することである。

本発明により、一般式（１）：



（式中、

R_1 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-8} アルキル基または水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-8} アルケニル基を表し；

R_2 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{1-12} アルキル基を表す）

で表される化合物が提供される。

明細書

2 位置換ビタミンD誘導体

5 技術分野

本発明は、新規なビタミンD誘導体、より詳細には、新規な2位置換-19-ノルビタミンD誘導体および2位置換ビタミンD誘導体に関する。

背景技術

- 10 活性型ビタミンD₃ (1 α ,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。しかしながら、活性型ビタミンD₃は、長期かつ連続的な投与により、高カルシウム血症を起こしやすいため、抗腫瘍剤、抗リウマチ剤等として使用することは難しかった。したがって、これらの作用の分離を目的として数多くのビタミンD誘導体の合成が研究されている。

- 15 10,19-エキソメチレンを活性型ビタミンD₃の構造から取り去った1 α ,25-ジヒドロキシ-19-ノルビタミンD₃ (1 α ,25-dihydroxy-19-norvitamin D₃) は、細胞分化誘導能を保持しつつカルシウム作用 (bone calcification activity) の低い化合物である。しかし、1 α ,25-ジヒドロキシ-19-ノルビタミンD₃のVDR結合活性は活性型ビタミンD₃の約30%と低いため、さらにVDR結合活性が高い化合物の開発が望まれていた。

- 本発明者らによるこれまでの研究により、活性型ビタミンD₃のA環部分に2 α -メチル基を導入すると、ビタミンD受容体 (VDR) 結合能が上昇することが判明している (Konno, K. et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 4247; 25 Suhara, Y. et al. J. Org. Chem. 2001, 66, 6760; Kittaka, A. et al. Org. Lett. 2000, 2, 2619.)。また、現在までに、2位に種々の置換基を含むビタミンD誘導体や19-ノルビタミンD誘導体が合成されている (Sicinski R. R., Perlman K. L., DeLuca H. F., J. Med. Chem.,

- 1994, 37, 3730-3738.; Sicinski R. R., Prahl J. M., Smith C. M., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 1998, 41, 4662-4674.; Sicinski R. R., Rotkiewicz P., Kolinski A., Sicinska W., Prahl J. M., Smith C. M., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 2002, 45, 3366-3380; 吉田彰宏ら、日本薬学会第 121 年会要旨集 3、p.17、29[P]II-014、2001 年; 岩崎由紀子ら、日本薬学会第 122 年会要旨集 2、p.180、28[P]I-183、2002 年; 吉田彰宏ら、日本薬学会第 122 年会要旨集 2、p.180、28[P]I-184、2002 年; 清水正人ら、日本ビタミン学会第 54 回大会、要旨、ビタミン、2002, 76, 155-156、025、2002 年; 清水正人ら、第 28 回反応と合成の進歩シンポジウム講演要旨集、2002 年(東京)、pp 234-235; 藤島利江ら、日本薬学会第 122 年会要旨集 2、p.381、28 [P] I-186 (千葉) 2002 年)。

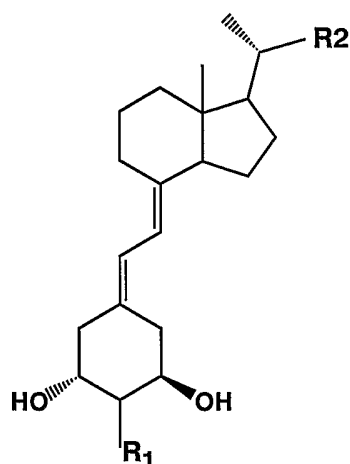
- しかしながら、2 位に三炭素以上の官能基を有する 19-ノルビタミン D 誘導体や 2 位にスピロ環を有するビタミン D 誘導体の合成については報告はなく、その生理活性も検討されていない。

発明の開示

- すなわち、本発明は、新規な 2 位置換-19-ノルビタミン D 誘導体や 2 位置換ビタミン D 誘導体を合成し、提供することを目的とするものである。本発明はまた、合成した 2 位置換-19-ノルビタミン D 誘導体や 2 位置換ビタミン D 誘導体の生物活性を評価することを目的とするものである。

- 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、2 位に三炭素以上の官能基を有する 19-ノルビタミン D 誘導体や 2 位にスピロ環を有するビタミン D 誘導体により、所期の目的が達成されることを知得し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明によれば、一般式 (1) :



式 (1)

5 R_1 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-8} アルキル基または水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-8} アルケニル基を表し；

R_2 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{1-12} アルキル基を表す)

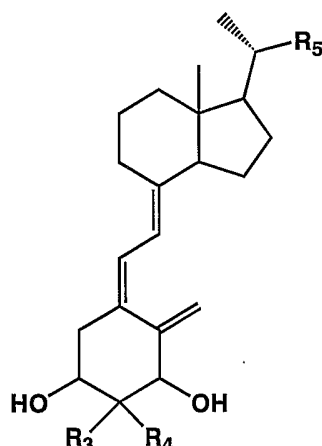
で表される化合物が提供される。

10 一般式 (1) において、好ましくは、 R_1 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-5} アルキル基または水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-5} アルケニル基を表し、 R_2 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-10} アルキル基を表す。

15 さらに好ましくは、 R_1 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-4} アルキル基または水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-4} アルケニル基を表し、 R_2 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{5-8} アルキル基を表す。

20 いっそう好ましくは、 R_1 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_3 アルキル基または水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_3 アルケニル基を表し、 R_2 は 4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基を表す。

本発明の別の側面によれば、一般式 (2) :



式 (2)

(式中、

5 R_3 および R_4 は、一緒になって、置換されていてもよい C_{3-6} スピロ環状アルキル基を形成し；

R_5 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{1-12} アルキル基を表す)

で表される化合物が提供される。

10 好ましくは、一般式 (2) において、 R_3 および R_4 は、一緒になって、非置換の C_{3-5} スピロ環状アルキル基を形成し、 R_5 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{5-8} アルキル基を表す。

本発明のさらに別の側面によれば、上記一般式 (1) または (2) で表される化合物を含む医薬組成物が提供される。こうした医薬組成物は、一般式 (1) または (2) で表される化合物とともに、薬学的に許容可能な担体あるいは
15 希釈剤を含むことが好ましい。

発明を実施するための好適な形態

なお、本出願が主張する優先権の基礎となる出願である特願 2003-24225 号の開示は全て引用により本明細書の中に取り込まれる。

以下に、本発明の一般式 (1) で表される化合物の実施態様および実施方法についてより詳細に説明する。

本発明において、「ビタミン D 誘導体」とは、9,10-セコ-5,7,10(19)-コ

レスタトリエン構造を有する化合物を指す。本発明において、「19-ノル-1,25-ジヒドロキシビタミン D 誘導体」とは、9,10-セコ-5,7,10(19)-コレスタトリエン構造を有する化合物から 10(19)-エキソメチレン基が除去された化合物を意味する。

- 5 本発明の一般式 (1) の R_1 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岐鎖状の C_{3-8} 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 3～8 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基を意味する。炭素数は 3～5 であることが好ましく、3～4 であることが更に好ましい。非置換の炭素数 3～8 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基としては、例えば、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、オクチル基等が挙げられる。また、水酸基で置換された炭素数 3～8 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基とは、上述の非置換の炭素数 3～8 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基の任意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が挙げられる。
- 10
- 15

- 本発明の一般式 (1) の R_1 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岐鎖状の C_{3-8} 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 3～8 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルケニル基を意味し、少なくとも 1 つの二重結合を有する。炭素数は 3～5 であることが好ましく、3～4 であることが更に好ましい。非置換の炭素数 3～8 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルケニル基としては、例えば、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、オクテニル基などが挙げられる。また、水酸基で置換された炭素数 3～8 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルケニル基とは、上述
- 20
- 25
- の非置換の炭素数 3～8 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキニル基の任意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が挙げられる。

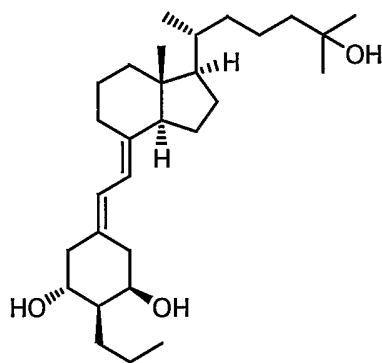
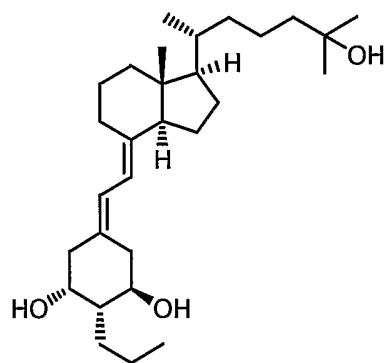
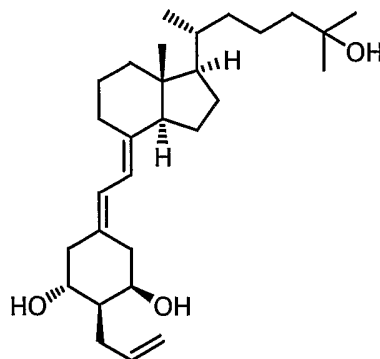
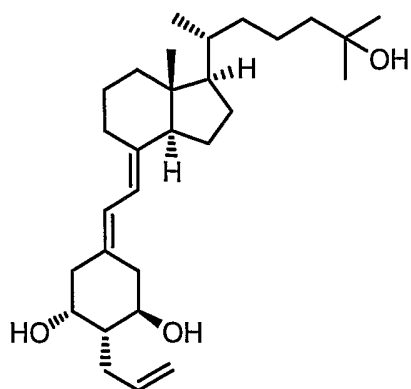
特に、 R_1 としては、 n -プロピル基、 n -ブチル基、直鎖状のペンチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、アリル基、 n -ブテニル基、ペンテニル基、ヒドロシアリル基、ヒドロキシブテニル基、ヒドロキシペンテニル基等が挙げられ、更に特に、 n -プロピル基、 n -ブチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、アリル基、 n -ブテニル基、ヒドロシアリル基、ヒドロキシブテニル基等が挙げられる。

R_2 の定義における「水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{1-12} 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の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基を意味する。炭素数3～10であることが好ましく、5～8であることがいっそう好ましく、7であることがよりいっそう好ましい。非置換の炭素数1～12の直鎖もしくは分岐鎖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、ノニル基、デカニル基等が挙げられる。また、水酸基で置換された炭素数1～12の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基とは、上述の非置換の炭素数1～12の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基の任意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、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシプロピル基、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、ヒドロキシノニル基、ヒドロキシデカニル基、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、1,4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基、6-ヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチル基、7-ヒドロキシ-7-メチル-2-オクチル基、5,6-ジヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチル基等が挙げられる。好ましくは、 R_2 は4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である。

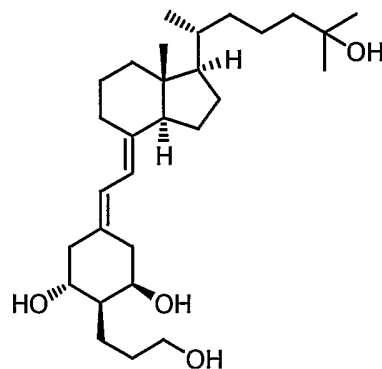
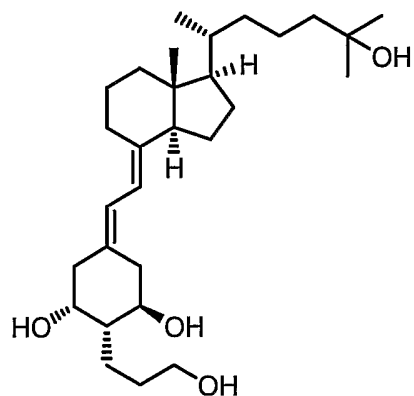
本発明の一般式(1)における2位の立体配置は、 R 配置であっても S 配置であってもよい。

本発明の一般式(1)の化合物のうち具体的化合物としては、下記が挙げら

れる。



5



一般式(2)の R_3 および R_4 の定義における「置換されていてもよい C_{3-6} スピロ環状アルキル基」とは、非置換もしくは置換された炭素数3～6のスピロ環状アルキル基を意味する。炭素数は3～5であることが好ましく、さらには3
10 ～4であることが好ましい。非置換の炭素数3～6のスピロ環状アルキル基と

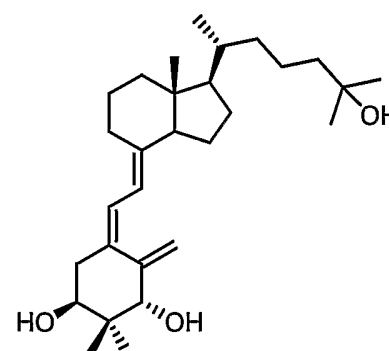
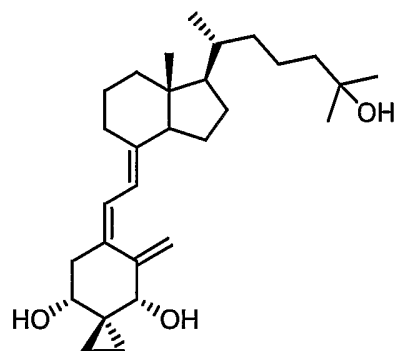
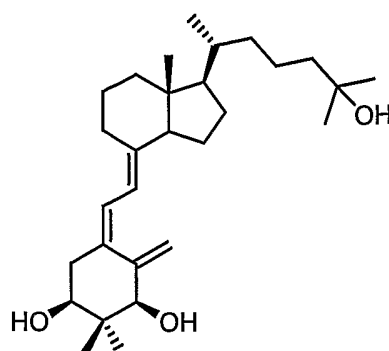
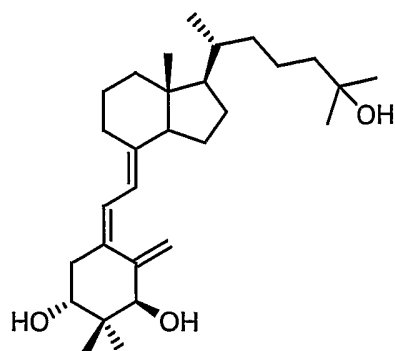
- しては、例えば、スピロシクロプロピル基、スピロシクロブチル基、スピロシクロペンチル基、スピロシクロヘキシル基等が挙げられる。また、置換された炭素数 3～6 のスピロ環状アルキル基とは、上記の非置換の炭素数 3～6 のスピロ環状アルキル基の 1 以上の水素原子が置換されているものであり、置換基
- 5 としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基等が挙げられる。

- R_5 の定義における「水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{1-12} 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 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基を意味する。炭素数 3～10 であることが
- 10 好ましく、5～8 であることがいっそう好ましく、7 であることがよりいっそう好ましい。非置換の炭素数 1～12 の直鎖もしくは分岐鎖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、ノニル基、デカニル基等
- 15 が挙げられる。また、水酸基で置換された炭素数 1～12 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基とは、上述の非置換の炭素数 1～12 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基の任意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、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシプロピル基、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
- 20 プチル基、ヒドロキシオクチル基、ヒドロキシノニル基、ヒドロキシデカニル基、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、1, 4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基、6-ヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチル基、7-ヒドロキシ-7-メチル-2-オクチル基、5, 6-ジヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチル基等が挙げられる。好ましくは、 R_5 は 4-ヒ
- 25 ドロキシ-4-メチルペンチル基である。

本発明の一般式 (2) における 1、2、3 位の立体配置は、それぞれ、R 配置であっても S 配置であってもよい。

本発明の一般式 (2) の化合物のうち具体的化合物としては、下記が挙げら

れる。



- 本発明の一般式（１）または（２）で表される化合物は、医薬組成物（例えば
- 5 カルシウム代謝調節剤等）の有効成分として使用することもできる。

本発明の化合物は、製薬上許容しうる担体、賦型剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、香料、着色剤等とともに、適当な剤型に製剤化して用いるのが好ましく、そのような剤型としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、溶液剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、坐剤等が挙げられる。

- 10 本発明の化合物の投与経路は特に限定されず、経口投与でも非経口投与（静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与など）でもよい。

本発明の化合物の投与量は、対象疾患、患者の状態、体重、体質、年齢、性別、また投与経路、剤型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 $0.001 \mu\text{g}$ - $0.1 \mu\text{g}$ の範囲、好ましくは

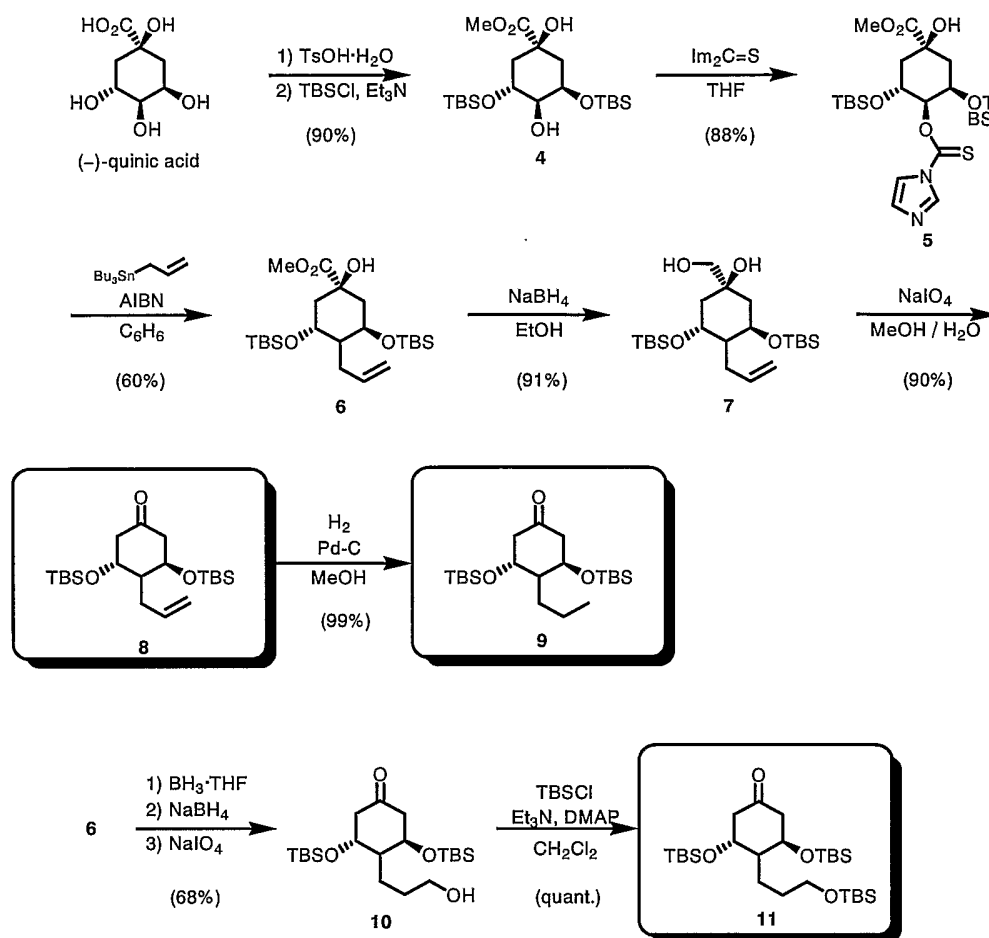
0.01 μ g 前後で、投与量の上限としては成人1日当たり100 μ g - 1000 μ g の範囲、好ましくは200 μ g - 1000 μ g の範囲内で選択でき、1日1 - 3回に分けて投与することができる。

5 本発明の一般式(1)で表される化合物は新規化合物であり、その合成法は何ら限定されないが、例えば、下記のスキーム1～3に示すようにして合成することができる。

一般式(1)の化合物のA環前駆体は、スキーム1に示すような方法で、合成することができる。

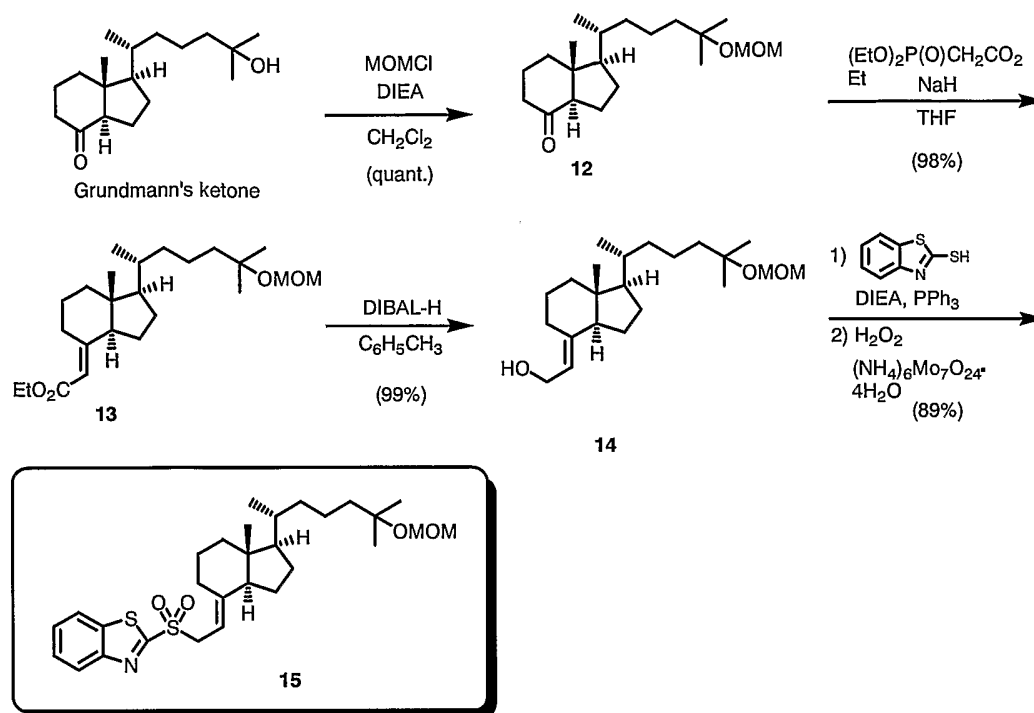
10 1位と3位とにそれぞれ所望の立体化学配置を有する最終化合物を得るために、出発原料として(-)-キナ酸を用いる。まず、出発原料のカルボキシル基をエステル化し、キナ酸3位と5位の両水酸基を嵩高いシリル系保護基(tert-ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基など)で保護する。このとき、4位には、3位と5位の保護された水酸基の立体障害により、保護基がつけられないので、4位水酸基をイミダゾリルチオカルボニル化する(またはフェ
15 ノキシチオカルボニル化してもよい)。次いで錫ラジカル(AIBN-アリルトリブチル錫を加熱)により、C4炭素ラジカルを発生させ、アリル錫とのラジカルカップリングにより、4位にアリル基を導入する。得られた化合物をハイドロボレーションに付し、4位をヒドロキシプロピル基に変換する。あるいは、得られた化合物の1位の官能基をNaBH₄(あるいはLiAlH₄でもよ
20 い)で還元してジオールとし、次いで、過ヨウ素酸ナトリウムで酸化的に開裂させてケトン基としてもよく、さらに、その後4位のアリル基を水素化してプロピル基に変換してもよい。

Scheme 1



一般式 (1) の化合物の CD 環前駆体は、スキーム 2 に示すような方法で 25-ヒドロキシグランドマンケトン体から合成することができる。すなわち、25-ヒドロキシグランドマンケトン体の 25 位水酸基をメトキシメチル化し（あるいはトリメチルシリル化してもよい）、8 位をジエチルホスホノ酢酸エステルによりエトキシエチリデン化する。得られたエステルを DIBAL-H により還元し、得られたアリルアルコールを光延反応により 2-メルカプトベンゾチアゾールと脱水縮合後、Mo 触媒-過酸化水素水を用いる酸化反応によりスルホンとし、CD 環前駆体を得る。

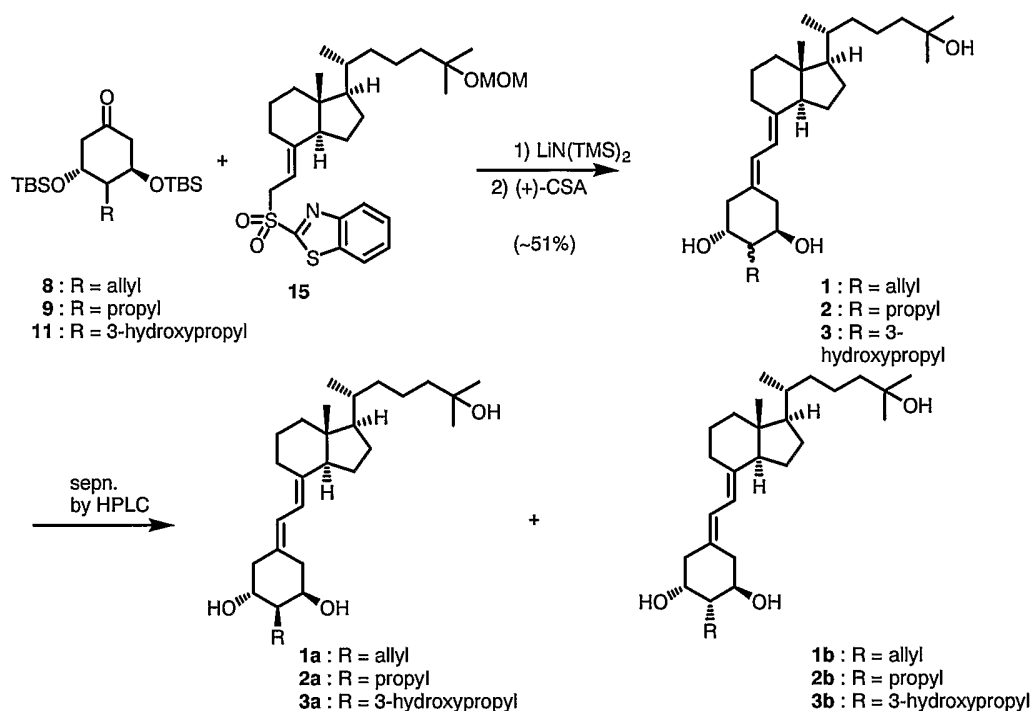
Scheme 2



なお、25-ヒドロキシグランドマンケトン体は、所望の CD 環を有する文献公知のビタミンD誘導体をオゾン分解することで合成することができる (Sandina, F. J., Mourino, S., Castedo, L., J. Org. Chem., 1986, 51, 1264-1269.; Kiegiel, J., Wovkulich, P. M., Uskokovic, M. R., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 6057-6060.; Fernandez, B., Perez, J. A. Granja, J. R., Castefo, L., Mourino, A., J. Org. Chem., 1992, 57, 3173-3178.; Fujishima, T., Konno, K., Nakagawa, K., Kurobe, M., Okano, T., Takayama, H., Bioorg. Med. Chem., 2000, 8, 123-134.)

合成したA環前駆体とCD環前駆体とを、スキーム3に示す方法でJulia型カップリングさせることによって、所望の本願の化合物を得ることができる。

Scheme 3



一般に、25 位のヒドロキシ基を保護することなくカップリング反応を行うと、収率が低下するため、CD環前駆体の 25 位のヒドロキシ基を、アシル基、置換シリル基、置換アルキル基などの適当な保護基（例えば、トリエチルシリル基、メトキシメチル基等）で保護しておくことが好ましい。CD環前駆体を強塩基（ブチリチウム等）で処理し、A環前駆体と反応させる。得られた保護体を脱保護操作に付し、逆相HPLCあるいは薄層クロマトグラフィーなどの常法により精製することによって、目的とする化合物を得る。あるいは、保護体を精製後に脱保護に付してから更に精製してもよい。

本発明の一般式（2）で表される化合物は新規化合物であり、その合成法は何ら限定されないが、例えば、下記のスキーム 4 あるいはスキーム 5、6 に示すようにして合成することができる。

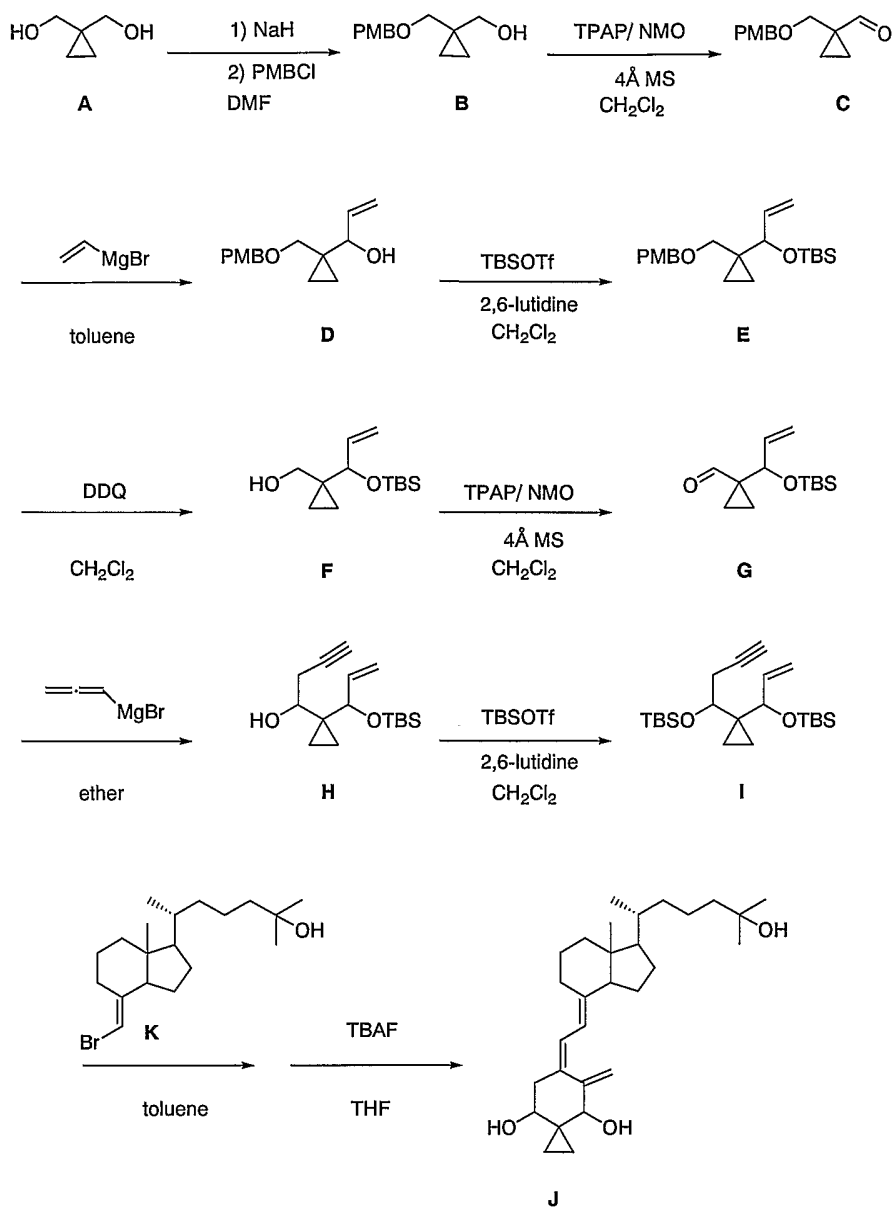
出発原料としては、市販の 1,1-ビス（ヒドロキシメチル）シクロプロパン（Aldrich など）やジエチル 1, 1-シクロアルカンカルボキシレート、例えばジエチル 1, 1-シクロブタンカルボキシレート（4員環、和光純薬）、ジ

エチル 1, 1-シクロペンタンカルボキシレート (5員環)、ジエチル 1, 1-シクロヘキサンカルボキシレート (6員環、和光純薬) 等を用いることができる。1,1-ビス (ヒドロキシメチル) シクロアルカンの一方の水酸基を保護して、p-メトキシベンジルエーテル保護体とし、TPAP 酸化に付してアルデヒドとする。このアルデヒドをビニルマグネシウムブロミドと反応させて、アリルアルコール誘導体とし、その2級水酸基をシリル化後、1級水酸基上の保護基を脱保護してアルコールとする。このアルコールを TPAP 酸化等に付してアルデヒドとした後、アレニルマグネシウムブロミドと反応させて所望のエンイン体とし、その2級水酸基をシリル化してA環部前駆体とする。

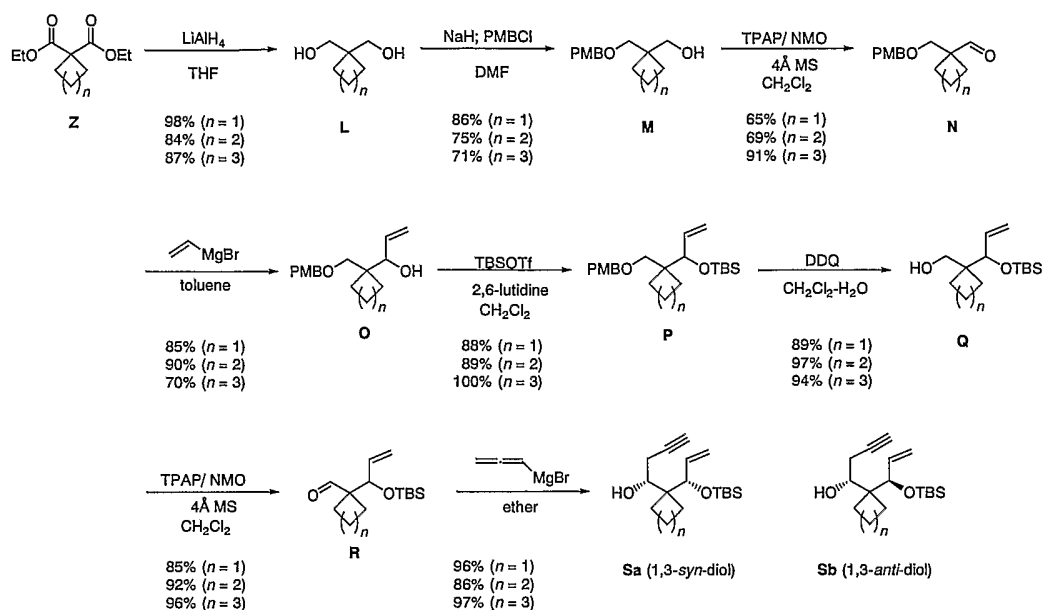
- 10 得られたA環部前駆体と CD 環プロモオレフィンとを、好適な溶媒中でパラジウムを使用して反応させることにより、2位にシクロアルカンをもつビタミン D 骨格を有する化合物を得ることができる。得られた化合物を脱保護操作に付し、逆相 HPLC あるいは薄層クロマトグラフィーなどの常法により分離精製することによって、目的とするビタミン D 誘導体を得る。

15

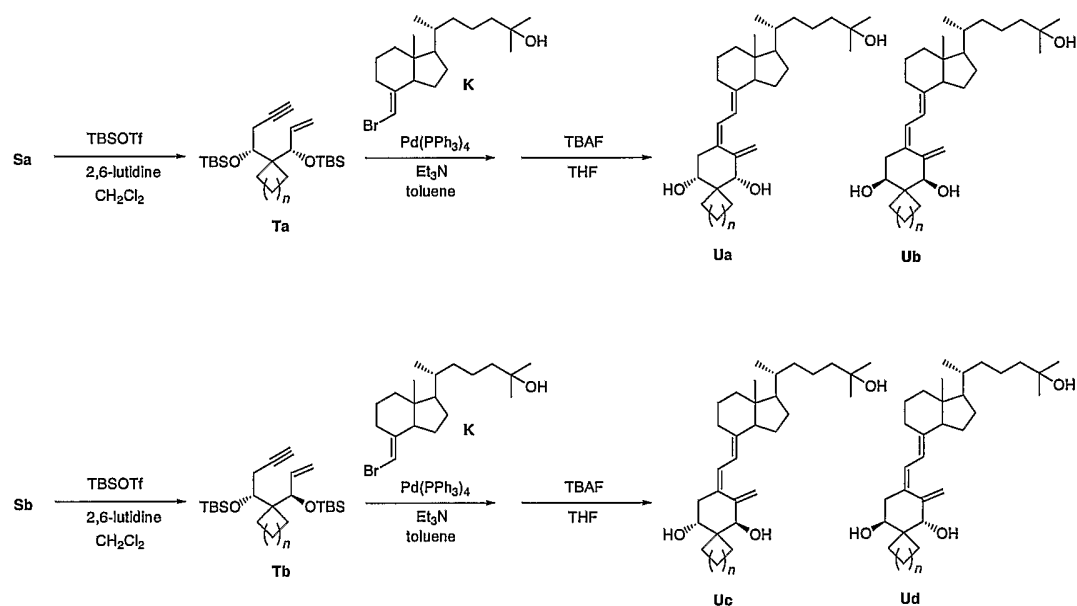
Scheme 4



Scheme 5



Scheme 6



5

ここで、ビタミン D 誘導体の CD 環部分の化合物としては、(E)-de-A,B-8-(ブROMOMETHYLEN)コレスタン-25-オール等の公知の化合物を使用することができる。あるいは、公知の CD 環化合物から出発して、側鎖を適宜修飾して所望の

CD 環化合物を得てもよい。あるいは、所望の CD 環化合物に対応する側鎖を有する公知のビタミン D 誘導体から、合成することもできる。

実施例

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実

5 施例によって限定されることはない。

以下の実施例においては、下記の略語を用いた。

MeOH : メタノール

TsOH : p-トルエンスルホン酸

Et₃N : トリエチルアミン

10 DMF : ジメチルホルムアミド

TBSCl : tert-ブチルジメチルシリルクロリド

AcOEt : 酢酸エチル

AIBN : 2,2'-アゾビスイソブチロニトリル

EtOH : エタノール

15 Pd-C : 炭素担持パラジウム

THF : テトラヒドロフラン

DMAP : ジメチルアミノピリジン

MOMCl : メトキシメチルクロリド

DIEA : ジイソプロピルエチルアミン

20 DIBAL-H : ジイソブチルアルミニウムハイドライド

PPh₃ : トリフェニルホスフィン

LiHMDS : リチウムビス(トリメチルシリル)アミド

CSA : カンファースルホン酸

PMBCl : p-メトキシベンジルクロリド

25 4 Å MS : モレキュラーシーブ 4 Å

NMO : N-メチルモルホリンN-オキシド

TPAP : テトラプロピルアンモニウムパールテネイト

TBSOTf : tert-ブチルジメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート

DDQ : 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン

TBAF : テトラブチルアンモニウムフルオリド

なお、試薬、溶媒類は、特に断りのない限り、購入後そのまま使用した。

核磁気共鳴スペクトルは、J E O L A L - 4 0 0 あるいは J E O L E C
5 P - 6 0 0 を使用して測定した。

EIMS 及び HREIMS は、J E O L J M S - S X 1 0 2 A を使用して E I 法
で測定した。

赤外線吸収 (IR) は J A S C O F T - I R 8 0 0 0 にて測定した。

紫外線吸収 (UV) は Shimadzu UV-1600 にて測定した。

10 旋光度 (Optical rotations) は J A S C O D I P - 3 7 0 にて測定した。

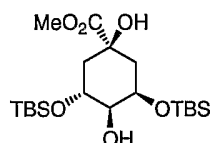
シリカゲルカラムクロマトグラフィーはメルクシリカゲル 6 0 (Merck sili
ca gel 60、70-230 mesh) を使用した。分取用薄層クロマトグラフィーはメ
ルクシリカゲル 5744 を使用した。

リサイクル逆相 H P L C は、Y M C - p a c k O D S c o l u m n (2
15 0 x 1 5 0 mm)、ウォータース 5 1 0 H P L C ポンプを使用し、流速 9 . 9 m
L / 分で行った。検出にはウォータース 4 8 4 t u n a b l e a b s o r b
a n c e d e t e c t o r を使用した。

(実施例 1) メチル (1R,3R,4S,5R)-3,5-ビス[(tert-ブチルジメチル
20 シリル) オキシ]-1,4-ジヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート (Methy
l (1R,3R,4S,5R)-3,5-Bis[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-1,4-di
hydroxycyclohexanecarboxylate、化合物 4)

(-)-キナ酸 (1.92 g、10 mmol) を MeOH (30 mL) に溶解させ、TsOH・H
2O (57 mg、0.3 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応溶液に Et₃N (2
25 mL) を加え反応を停止させ、溶媒を減圧下で留去し、粗生成物を得た。得ら
れた粗生成物を脱水 DMF (10 mL) に溶解させ、Et₃N (5.6 mL、40 mmol)
と TBSCl (3.77 g、25 mmol) とを順に加え、室温で 1 日攪拌した。反応溶液
を飽和 NH₄Cl 水溶液の中へ注ぎ、AcOEt で抽出した。有機層を飽和 NH₄Cl 水溶

液と飽和食塩水とで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/ AcOEt = 6 : 1）により精製し、化合物 4 を 3.91 g（収率 90%）得た。



5 $[\alpha]_D^{22} -32.2$ (c 1.00, CHCl_3)

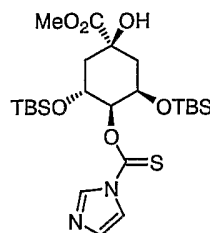
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.89 (dd, J = 10.0, 13.2 Hz, 1H), 1.98 (ddd, J = 2.3, 4.5, 14.3 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 2.6, 14.3 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J = 2.3, 4.5, 13.2 Hz, 1H), 2.33 (br. s, 1H) 3.40 (dd, J = 2.6, 8.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 4.08 (ddd, J = 4.5, 8.2, 10.0 Hz, 1H), 4.34 (dt, J = 4.5, 2.6 Hz, 1H), 4.48 (br. s, 1H).

10 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.2, -4.9, -4.7, -4.4, 17.9, 18.0, 25.6, 25.7, 37.7, 42.4, 52.5, 68.5, 71.3, 75.8, 76.0, 173.9.

15 IR (neat) 3465, 2955, 2932, 2896, 2859, 2359, 2342, 1742, 1472, 1256, 1098, 1055, 1017, 938, 903, 880, 837, 779, 671 cm^{-1} .

(実施例 2) メチル (1R,3R,4S,5R)-3,5-ビス[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ]-1-ヒドロキシ-4-[(1-イミダゾリルカルボチオイル) オキシ]シクロヘキサンカルボキシレート (Methyl (1R,3R,4S,5R)-3,5-Bis[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]-1-hydroxy-4-[(1-imidazolylcarbothioyl)oxy]cyclohexanecarboxylate、化合物 5)

ジオールである化合物 4 (2.34 g、5.38 mmol) を脱水 THF (18 mL) に溶解させ、チオカルボニル-1,1'-ジイミダゾール (1.25 g、7.01 mmol) を加え攪拌し、80 $^{\circ}\text{C}$ にて 11 時間加熱還流した。室温に戻した後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン： AcOEt = 2 : 1）により精製し、化合物 5 を 2.595 g（収率 88%）得た。



30

$[\alpha]_D^{22} -41.5$ (c 1.00, CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.11 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.00 (dd, $J = 9.8, 13.5$ Hz, 1H), 2.08 (ddd, $J = 3.0, 4.3, 14.7$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 2.2, 14.7$ Hz, 1H), 2.32 (ddd, $J = 3.0, 4.7, 13.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.43 (br. s, 1H), 4.57 (dt, $J = 4.7, 9.8$ Hz, 1H), 4.64-4.66 (m, 1H), 5.51 (dd, $J = 2.6, 4.7$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.6, -4.8, -4.6, -4.0, 17.8, 17.9, 25.5, 25.6, 25.7, 37.9, 43.7, 52.8, 65.2, 68.8, 75.5, 86.5, 117.7, 130.8, 137.0, 173.1, 183.6.

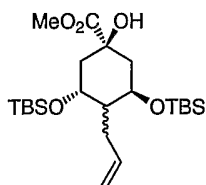
IR (neat) 3135, 2955, 2932, 2889, 2859, 1744, 1472, 1389, 1335, 1287, 1250, 1233, 1105, 1061, 999, 947, 903, 862, 837, 779, 735 cm^{-1} .

EIMS = 487 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$)

HREIMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2$ ($\text{M}^+ - \text{tBu}$) 487.1754, found 487.1751.

(実施例3) メチル (1R,3R,4RS,5R)-4-アリル-3,5-ビス[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ]-1-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート (Methyl (1R,3R,4RS,5R)-4-Allyl-3,5-bis[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-1-hydroxycyclohexanecarboxylate、化合物6)

化合物5 (1.53 g、2.82 mmol) を脱水ベンゼン(4 mL) に溶解させ、トリブチル錫 (1.9 mL、8.46 mmol) を加え、加熱還流した。そこへ脱水ベンゼン (10 mL) に溶解した AIBN (462 mg、2.81 mmol) を3時間かけて滴下した。さらに3時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ AcOEt = 10 : 1) により精製し、化合物6を775 mg (収率 60%) 得た。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) major isomer: δ 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.7-1.8 (m, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.09 (dd, $J = 1.8, 9.8$ Hz, 1H), 2.59 (dm, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 5.0-5.1 (m, 2H), 5.7-5.8 (m, 1H). minor isomer: 3.76 (s, 3H).

IR (neat) 3484, 2955, 2930, 2859, 1740, 1642, 1464, 1389,

1362, 1256, 1103, 876, 837, 777, 669 cm^{-1} .

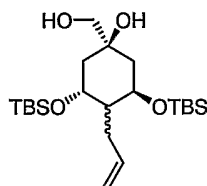
EIMS = 361 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$).

HREIMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Si}_2$ ($\text{M}^+ - \text{tBu}$) 401.2180, found 401.2186.

5

(実施例4) (1R,3R,4RS,5R)-4-アリル-3,5-ビス[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-ヒドロキシメチル-シクロヘキサン-1-オール ((1R,3R,4RS,5R)-4-Allyl-3,5-bis[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-1-hydroxymethyl-cyclohexan-1-ol、化合物7)

- 10 エステルである化合物6 (1.52 g, 3.31 mmol) を EtOH (30 mL) に溶解させ、0 °C にて NaBH_4 (375 mg, 9.93 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液に注ぎ、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ AcOEt = 5 : 1) により精製し、化合物7
- 15 を 1.29 g (収率 91%) 得た。

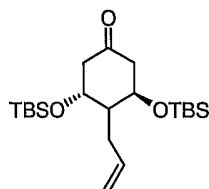


- ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 3H), 1.5-1.8 (m, 4H), 1.9-2.2 (m, 3H), 2.55 (dm, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.46 (dt, $J = 11.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.58 (br. s, 1H), 5.0-5.1 (m, 2H), 5.7-5.8 (m, 1H).
- 20 IR (neat) 3486, 3079, 2932, 2859, 1640, 1470, 1391, 1362, 1226, 1111, 1051, 911, 874, 833, 802, 777, 667 cm^{-1} .
- 25 EIMS = 430 (M^+).
- HREIMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}_2$ (M^+) 430.2935, found 430.2939.

- (実施例5) (3R,5R)-4-アリル-3,5-ビス[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]シクロヘキサノン ((3R,5R)-4-Allyl-3,5-bis[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]cyclohexanone、化合物8)
- 30

ジオールである化合物7 (41 mg, 95 μmol) を MeOH (2 mL) と H_2O (1 mL) との混液に溶解させ、0 °C にて NaIO_4 (31 mg, 0.14 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、AcOEt で抽出した。有

機層を飽和食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/ AcOEt = 9 : 1）により精製し、化合物 8 を 34 mg（収率 90%）得た。



5 $[\alpha]_D^{24} -33.6$ (c 1.23, CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 12H), 0.86 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 1.7-1.9 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.43 (dd, J = 3.6, 14.4 Hz, 1H), 2.49 (ddd, J = 1.5, 5.7, 14.4 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 1.5, 4.8, 14.4 Hz, 1H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.2-4.3 (m, 1H), 5.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.09 (br. d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.81 (ddt, J = 10.5, 17.7, 6.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.7, -4.3, -4.0, 18.1, 25.9, 29.8, 30.9, 48.8, 49.2, 67.9, 69.6, 116.4, 136.9, 212.0.

10 IR (neat) 2955, 2932, 2896, 2859, 2361, 1725, 1641, 1472, 1389, 1362, 1333, 1256, 1161, 1094, 980, 938, 889, 837, 777 cm^{-1} .

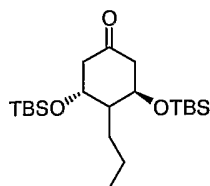
EIMS = 398 (M^+).

HREIMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2$ (M^+) 398.2673, found 398.2675.

20

（実施例 6） (3R,5R)-3,5-ビス[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ]-4-プロピルシクロヘキサノン ((3R,5R)-3,5-Bis[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4-propylcyclohexanone、化合物 9)

アリル体である化合物 8 (527 mg、1.32 mmol) を脱水 MeOH (15 mL) に溶解させ、Pd-C (50 mg) を加えた。 H_2 気流下とした後、室温で 15 時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン： AcOEt = 5 : 1）により精製し、化合物 9 を 524 mg（収率 99%）得た。



30

$[\alpha]_D^{24} -29.5$ (c 1.08, CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.036 (s, 3H), 0.045 (s, 3H), 0.050 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.40-1.54 (m, 3H), 1.71 (ddt, $J = 5.1, 8.0, 2.6$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 8.0, 14.3$ Hz, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.62 (dd, $J = 4.7, 14.3$ Hz, 1H), 4.02 (dt, $J = 4.7, 8.0$ Hz, 1H), 4.31 (dt, $J = 2.8, 5.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.9, -4.8, -4.7, -4.3, -4.2, 14.5, 18.1, 20.8, 25.8, 25.9, 28.7, 48.5, 48.8, 49.3, 68.2, 70.3, 207.7.

IR (neat) 2957, 2932, 2896, 2859, 1725, 1464, 1362, 1335, 1256, 1171, 1088, 1005, 953, 920, 884, 835, 777, 666 cm^{-1} .

EIMS = 400 (M^+).

HREIMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2$ (M^+) 400.2829, found 400.2822.

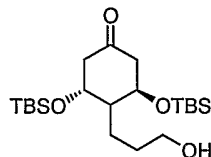
(実施例7) (3R,5R)-3,5-ビス[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-(3'-ヒドロキシプロピル)シクロヘキサノン ((3R,5R)-3,5-Bis[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]-4-(3'-hydroxypropyl)cyclohexanone、化合物10)

アリル体である化合物6 (50 mg、0.11 mmol) を脱水 THF (1 mL) に溶解させ、0 °Cにて $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.27 mL、0.27 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を再度0 °Cに冷却し、3 N NaOH (1 mL) と30% H_2O_2 (2 mL) とを加え、さらに室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和 Na_2SO_3 水溶液を加え反応を停止させ、AcOEt で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物を EtOH (1 mL) に溶解し、0 °Cにて NaBH_4 (13 mg、34 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液に注ぎ、Et₂O で抽出した。有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液と飽和食塩水とで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を得た。

得られた粗生成物を MeOH (2 mL) と H_2O (1 mL) との混液に溶解させ、0 °Cにて NaIO_4 (70 mg、327 mmol) を加え、室温にて14時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、AcOEt で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラ

フイー (ヘキサン/ AcOEt = 2 : 1) により精製し、化合物 10 を 31 mg (収率 68%) 得た。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.051 (s, 3H), 0.056 (s, 6H), 0.063 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 1.52-1.75 (m, 5H), 2.33 (dd, $J = 7.9, 14.4$ Hz, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.64 (dd, $J = 4.6, 14.4$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.04 (dt, $J = 4.6, 7.9$ Hz, 1H), 4.33 (dt, $J = 2.9, 5.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.8, -4.7, -4.3, -4.2, 18.1, 18.2, 22.7, 25.8, 25.9, 30.9, 48.7, 48.8, 49.2, 63.1, 68.3, 70.3, 207.5.

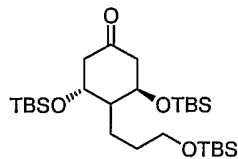
IR (neat) 3426, 2955, 2930, 2894, 2859, 1719, 1472, 1362, 1256, 1096, 1061, 835, 775 cm^{-1} .

EIMS = 359 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$).

HREIMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{Si}_2$ ($\text{M}^+ - \text{tBu}$) 359.2074, found 359.2078.

(実施例 8) (3R,5R)-3,5-ビス[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ]-4-[3'-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]シクロヘキサノン ((3R,5R)-3,5-Bis[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[3'-(tert-butyldimethylsilyloxy)propyl]cyclohexanone、化合物 11)

アルコール体である化合物 10 (204 mg、0.49 mmol) を脱水 CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解させ、0 °C にて、 Et_3N (0.1 mL、0.72 mmol) と TBSCl (88 mg、0.58 mmol) と DMAP (6 mg、50 μmol) とを加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液の中へ注ぎ、AcOEt で抽出した。有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液と飽和食塩水とで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ AcOEt = 10 : 1) により精製し、化合物 11 を 259 mg (定量的に) 得た。



$[\alpha]_D^{27} -29.47$ (c 1.38, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.043 (s, 3H), 0.047 (s, 6H), 0.052 (s, 9H), 0.851 (s, 9H), 0.877 (s, 9H), 0.896 (s, 9H),

1.52-1.70 (m, 5H), 2.32 (dd, $J = 7.9, 14.6$ Hz, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.63 (dd, $J = 4.6, 14.6$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.03 (dt, $J = 4.6, 7.9$ Hz, 1H), 4.32 (dt, $J = 2.4, 4.8$ Hz, 1H).

5 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.11, -5.08, -4.78, -4.64, -4.26, -4.20, 18.11, 18.13, 18.52, 23.10, 25.84, 25.93, 26.12, 31.16, 48.82, 48.87, 49.35, 63.52, 68.30, 70.31, 207.7.

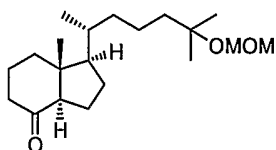
IR (neat) 2955, 2930, 2894, 2859, 1725, 1472, 1256, 1098, 909, 835, 775 cm^{-1} .

10 EIMS = 530 (M^+).

HREIMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{Si}_3$ (M^+) 530.3643, found 530.3649.

(実施例 9) (1R,6R,7R)-7-[(R)-6-メトキシメトキシ-6-メチルヘプタン-2-イル]-6-メチル-ビスクロ[4.3.0]ノナン-2-オン ((1R,6R,7R)-7-[(R)-6-Methoxymethoxy-6-methylheptan-2-yl]-6-methyl- bicyclo[4.3.0]nonan-2-one、化合物 12)

25-ヒドロキシグランドマンケトン体 (946 mg, 3.376 mmol) を CH_2Cl_2 (30 mL) に溶解させ、0 $^\circ\text{C}$ にて MOMCl (1.087 g, 13.504 mmol) と DIEA (3.0 mL, 16.9 mmol) とを加え、室温で 1 日間攪拌した。反応溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液の中に注ぎ、AcOEt で抽出した。有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液と飽和食塩水とで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ AcOEt = 4 : 1) により精製し、化合物 12 を 1.10 g (定量的に) 得た。



25 $[\alpha]_D^{23} +4.90$ (c 1.00, CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.64 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 1.07 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.31-1.62 (m, 10H), 1.71-1.75 (m, 1H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.12 (br. d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.45 (dd, $J = 7.4, 11.4$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.70 (s, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.7, 18.9, 19.2, 20.6, 24.2, 26.4, 26.5, 27.6, 35.6, 36.4, 39.1, 41.1, 42.3, 50.0, 55.1, 56

.8, 62.0, 76.3, 91.0, 211.7.

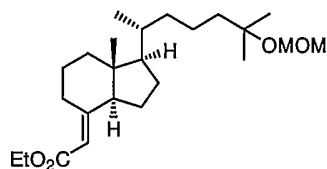
EIMS = 324 (M^+).

HREIMS calcd for $C_{20}H_{36}O_3$ (M^+) 324.2655, found 324.2659.

5 (実施例 10) エチル [(1R,2E,6R,7R)-7-[(R)-6-メトキシメトキシ-6-メチルヘプタン-2-イル]-6-メチル-ビスクロ[4.3.0]ノナン-2-イリデン]アセテート (Ethyl [(1R,2E,6R,7R)-7-[(R)-6-Methoxymethoxy-6-methylheptan-2-yl]-6-methyl-bicyclo[4.3.0]nonan-2-ylidene]acetate、化合物 13)

10 NaH (675 mg, 20.256 mmol) を THF (20 mL) に溶解させ、0 °C にてジエチルホスホノ酢酸エステル (3.7 mL, 23.6 mmol) を加えて、室温で 1 日間攪拌した。THF (10 mL) に溶解させた化合物 12 (1.10 g, 3.38 mmol) を加えてさらに 1 日間攪拌した。反応溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液の中に注ぎ、AcOEt 抽出した。有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液と飽和食塩水とで洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ AcOEt = 8 : 1) により精製し、化合物 13 を 1.31 g (収率 98 %)

15 %) 得た。



^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) major δ 0.57 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.276 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.46-1.31 (m, 7H), 1.48-1.55 (m, 3H), 1.60-1.75 (m, 4H), 1.87-1.89 (m, 1H), 2.01 (br. d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.09 (dt, J = 1.2, 10.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.84 (br. d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.14 (dq, J = 1.8, 7.2 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.45 (s, 1H). minor δ 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.269 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 5.65 (s, 1H).

20

25

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 12.3, 14.5, 18.9, 20.7, 22.3,

24.0, 26.4, 26.5, 27.6, 29.7, 29.8, 36.1, 36.4, 40.2, 42.4, 47.2, 55.1, 56.8, 56.9, 59.5, 76.3, 91.0, 111.9, 163.1, 166.7.

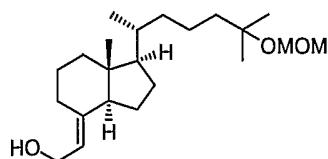
IR (neat) 2944, 2870, 2774, 2124, 2060, 1958, 1717, 1647, 1466, 1381, 1368, 1308, 1271, 1254, 1146, 1096, 1042, 918, 866, 754 cm^{-1} .

EIMS = 394 (M^+).

HREIMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_4$ (M^+) 394.3083, found 394.3091.

10 (実施例 11) 2-[(1R,2E,6R,7R)-7-[(R)-6-メトキシメトキシ-6-メチルヘプタン-2-イル]-6-メチルビスクロ[4.3.0]ノナン-2-イリデン]エタノール (2-[(1R,2E,6R,7R)-7-[(R)-6-Methoxymethoxy-6-methylheptan-2-yl]-6-methylbicyclo[4.3.0]nonan-2-ylidene]ethanol、化合物 14)

15 エステルである化合物 13 (751 mg、1.90 mmol) をトルエン (14 mL) に溶解させ、 -78°C にて DIBAL-H (4.6 mL、4.78 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応溶液に $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ と飽和 Na_2SO_4 水溶液とを順に加え反応を停止させ、セライトを用いてろ過した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ AcOEt = 5 : 1) により精製し、化合物 14 を 666 mg (収率 99%) 得た。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) major δ 0.55 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.03 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.25-1.30 (m, 3H), 1.32-1.41 (m, 4H), 1.44-1.56 (m, 5H), 1.65-1.68 (m, 3H), 1.84-2.05 (m, 3H), 2.63 (dd, J = 4.2, 12.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H). minor δ 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 5.41 (t, J = 7.0 Hz, 1H).

).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 18.9, 20.7, 22.3, 23.6, 26.4, 26.5, 27.7, 28.8, 36.2, 36.5, 40.5, 42.3, 45.4, 55.1, 55.7, 56.7, 58.7, 76.4, 90.9, 119.1, 143.5.

5

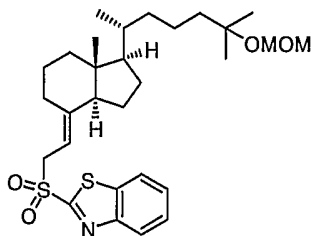
(実施例 1 2) (1R, 2E, 6R, 7R)-7-[(R)-6-メトキシメトキシ-6-メチルヘプタン-2-イル]-6-メチル-2-[2-(ベンゾチアゾール-2-スルフォニル)エチリデン]ビスクロ[4.3.0]ノナン ((1R, 2E, 6R, 7R)-7-[(R)-6-Methoxymethoxy-6-methylheptan-2-yl]-6-methyl-2-[2-(benzothiazole-2-sulfonyl)ethylidene]bicyclo[4.3.0]nonane、化合物 1 5)

10

2-メルカプトベンゾチアゾール (451 mg、2.70 mmol) を脱水 CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解させ、0 °C にて、 PPh_3 (707 mg、2.70 mmol) と、脱水 CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解させた化合物 1 4 (633 mg、1.80 mmol) と、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.52 mL、1.80 mmol) とを順に加え、1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、EtOH (10 mL) に再度溶解し、0 °C にて $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (444 mg、0.36 mmol) と 30% H_2O_2 水溶液 (1 mL) とを順に加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を飽和 Na_2SO_3 水溶液の中に注ぎ、AcOEtで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ Et_2O = 3 : 1) により精製し化合物 1 5 を 849 mg (収率 89%) 得た。

15

20



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) major δ 0.26 (s, 3H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (m, 1H), 1.20 (s, 6H), 1.22-1.53 (m, 14H), 1.81-1.91 (m, 3H), 2.55 (br. d, J = 12.4 Hz, 1H),

25

3.36 (s, 3H), 4.21 (dd, $J = 6.8, 14.0$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 8.8, 14.0$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 5.02 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H). minor δ
 5 0.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 3.37 (s, 3H), 4.71 (s, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 11.7, 18.9, 20.6, 22.2, 23.2, 26.4, 26.5, 27.6, 29.1, 36.0, 36.4, 40.0, 42.3, 45.8, 53.9, 55.1, 56.0, 56.4, 76.3, 90.9, 104.0, 122.0, 125.2, 127.4,
 10 127.7, 136.8, 151.9, 152.6, 165.7.

IR (neat) 2948, 2874, 2363, 1657, 1599, 1567, 1472, 1424, 1381, 1327, 1240, 1148, 1090, 1040, 916, 853, 762, 731, 689, 639 cm^{-1} .

EIMS = 533 (M^+).

15 HREIMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{NS}_2$ (M^+) 533.2634, found 533.2637.

(実施例 1 3) (aRS, 1R, 3R, 7E)-2-アリル-9,10-セコ-19-ノルコレスタ-5,7-ジエン-1,3,25-トリオール ((aRS, 1R, 3R, 7E)-2-Allyl-9,10-seco-19-norcholes
 20 ta-5,7-diene-1,3,25-triol、化合物 1)

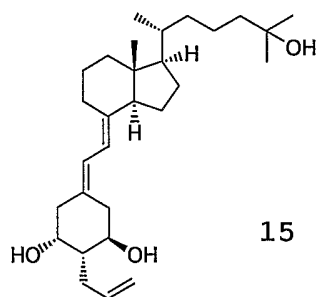
スルホン誘導体である化合物 1 5 (65 mg、122 μmol) を脱水THF (1 mL) に溶解させ、 -78°C にて LiHMDS (120 μL 、120 μmol) を加え、1 時間攪拌した。化合物 8 (34 mg、85 μmol) を脱水THF (1 mL) に溶解し、反応溶液に加え、2 時間攪拌した。反応溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液の中へ注ぎ、 Et_2O で抽出した。有機層を
 25 飽和食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ $\text{AcOEt} = 30 : 1$) により精製し、表題化合物の保護体を含む粗生成物を 10 mg (収率 16%) 得た。

得られた粗生成物 (9 mg、13 μmol) を脱水MeOH (2 mL) に溶解させ、 0°C にて

(+)-CSA (10 mg, (23 μ mol) を加え、室温で19時間攪拌した。反応溶液にAcOEt
を加え、飽和NaHCO₃水溶液と飽和食塩水とで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶
媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ AcOEt =
3 : 2) により精製し、化合物 1 a と化合物 1 b との混合物 4 mg (収率72%) を得
た。

化合物 1 a と化合物 1 b との混合物を逆相HPLC (YMC-Pack ODS column, 20 X
150 mm, 9.9 mL / min, CH₃CN / H₂O = 85 : 15) により分離精製した。

(a*S*, 1*R*, 3*R*, 7*E*)-2-アリル-9,10-セコ-19-ノルコレスタ-5,7-ジエン-1,
3,25-トリオール (化合物 1 b、2 β -アリル)



$t_R = 16.0$ min.

$[\alpha]_D^{22} +13.76$ (c 0.131, CHCl₃)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 0.55 (s, 3H, 18-H₃), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 21-H₃), 1.07 (m, 1H), 1.22 (s, 6H, 26-H₃ and 27-H₃), 1.24-1.33 (m, 5H), 1.37-1.57 (m, 11H), 1.66-1.70 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.99-2.02 (m, 2H), 2.28 (ddd, $J = 7.4, 7.7, 14.6$ Hz, 1H, -CH₂CH=CH₂), 2.34 (ddd, $J = 1.4, 3.4, 14.0$ Hz, 1H, 4 β -H), 2.40 (br. d, $J = 14.0$ Hz, 1H, 4 α -H), 2.53 (ddd, $J = 6.7, 7.4, 14.6$ Hz, 1H, -CH₂CH=CH₂), 2.80 (dd, $J = 4.2, 12.9$ Hz, 1H, 9 β -H), 3.11 (ddd, $J = 1.4, 4.7, 12.8$ Hz, 1H, 10 β -H), 3.62 (ddd, $J = 4.7, 10.3, 10.3$ Hz, 1H, 1 β -H), 4.02 (ddd, $J = 3.4, 6.3, 6.9$ Hz, 1H, 3 α -H), 5.07 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, -CH₂CH=CH₂), 5.16 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, -CH₂CH=CH₂), 5.87 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 7-H), 5.93 (dddd, $J = 7.3, 7.3, 10.2, 17.0$ Hz, 1H, -CH₂CH=CH₂), 6.26 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 6-H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 18.8, 20.8, 22.3, 23.5, 27.7, 29.0, 29.2, 29.4, 33.2, 36.1, 36.4, 37.7, 40.4, 44.0, 44.4, 45.8, 49.2, 56.3, 56.5, 68.8, 71.0, 71.1, 115.3,

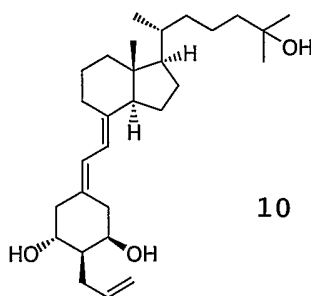
116.5, 123.5, 131.1, 137.6, 143.1.

IR (neat) 3420, 2928, 2868, 1640 cm^{-1} .

EIMS = 444 (M^+).

HREIMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3$ (M^+) 444.3603, found 444.3609.

- 5 (aR,1R,3R,7E)-2-アリル-9,10-セコ-19-ノルコレスタ-5,7-ジエン-1,3,25-トリオール (化合物 1 a、2 α -アリル)



$t_R = 16.6$ min.

$[\alpha]_D^{23} +22.29$ (c 0.162, CHCl_3)

- ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (s, 10 3H, 18- H_3), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 21- H_3), 1.06 (m, 1H), 1.22 (s, 6H, 26- H_3 and 27- H_3), 1.24-1.32 (m, 6H), 1.36-1.58 (m, 10H), 1.67 (m, 2H), 1.86-1.93 (m, 2H), 1.99-2.01 (m, 2H), 2.13-2.17 (m, 2H), 2.30 (ddd, $J = 6.0, 7.0, 14.2$ Hz, 1H, - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.50 (ddd, $J = 7.0, 8.4, 14.2$ Hz, 1H, - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.61 (dd, $J = 4.7, 12.9$ Hz, 1H, 4 α -H), 2.80 (dd, $J = 4.4, 12.9$ Hz, 1H, 9 β -H), 2.86 (dd, $J = 4.1, 13.8$ Hz, 1H, 10 α -H), 3.70 (ddd, $J = 4.7, 9.6, 9.6$ Hz, 1H, 3 α -H), 4.08 (ddd, $J = 4.1, 7.1, 7.1$ Hz, 1H, 1 β -H), 5.07 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.15 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.81 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 7-H), 5.92 (dddd, $J = 6.9, 6.9, 10.2, 17.0$ Hz, 1H, - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.34 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 6-H).

- ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 18.8, 20.8, 22.2, 23.4, 27.6, 28.9, 29.1, 29.3, 32.8, 35.5, 36.1, 36.4, 40.4, 44.4, 25 45.2, 45.8, 48.9, 56.3, 56.5, 68.7, 71.0, 71.2, 115.2, 116.5, 124.1, 131.2.

IR (neat) 3353, 2936, 1644 cm^{-1} .

EIMS = 444 (M^+).

HREIMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3$ (M^+) 444.3603, found 444.3597.

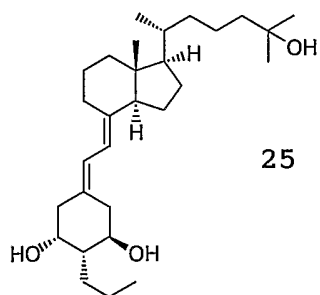
(実施例 1 4) (aRS, 1R, 3R, 7E)-2-プロピル-9, 10-セコ-19-ノルコレスタ-5, 7-ジエン-1, 3, 25-トリオール ((aRS, 1R, 3R, 7E)-2-Propyl-9, 10-seco-19-norchol esta-5, 7-diene-1, 3, 25-triol, 化合物 2)

- 5 スルホン誘導体である化合物 1 5 (74 mg, 139 μ mol) を脱水THF (1 mL) に溶解させ、-78 $^{\circ}$ CにてLiHMDS 130 μ L (130 μ mol) を加え、1時間攪拌した。化合物 9 (43 mg, 107 μ mol)を脱水THF (1 mL)に溶解してから、反応溶液に加え、6時間攪拌した。反応溶液を飽和NH₄Cl水溶液の中へ注ぎ、Et₂Oで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲル
- 10 カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ AcOEt = 40 : 1) により精製し、表題化合物の保護体を含む粗生成物を51 mg (収率 66%) を得た。

- 得られた粗生成物 (46 mg, 64 μ mol)を脱水MeOH (2 mL) に溶解させ、0 $^{\circ}$ Cにて(+)-CSA 45 mg (194 μ mol) を加え、室温で22時間攪拌した。反応溶液にAcOEtを加え、飽和NaHCO₃水溶液と飽和食塩水とで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶
- 15 媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ AcOEt = 3 : 2) により精製し、化合物 2 a と化合物 2 b との混合物22 mg (収率 77%) を得た。

化合物 2 a と化合物 2 b との混合物を逆相のHPLC (YMC-Pack ODS column, 20 X 150 mm, 9.9 mL / min, CH₃CN / H₂O = 90 : 10) により分離精製した。

- 20 (aR, 1R, 3R, 7E)-2-プロピル-9, 10-セコ-19-ノルコレスタ-5, 7-ジエン-1, 3, 25-トリオール (化合物 2 b、2 β -プロピル体)



25

$t_R = 13.8 \text{ min.}$

$[\alpha]_D^{21} +15.17$ (c 0.323, CHCl₃)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 0.55 (s, 3H, 18-H₃), 0.94 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H, 21-H₃), 0.95 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H, -CH₂CH₂CH₃), 1.07 (m, 1H), 1.219 (s, 6H, 26-H₃ and 27-H₃),

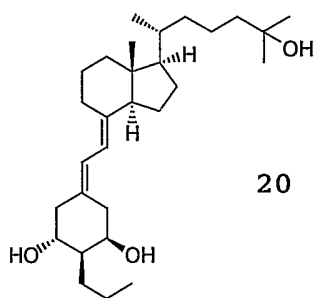
1.24-1.33 (m, 5H), 1.37-1.53 (m, 11H), 1.66-1.67 (m, 3H),
 1.88-1.91 (m, 2H), 1.99-2.02 (m, 2H), 2.35 (ddd, $J = 1.2$,
 3.8, 12.9 Hz, 1H, 4 β -H), 2.40 (br. d, $J = 13.9$ Hz, 1H, 4 α -
 H), 2.80 (dd, $J = 4.7$, 12.6 Hz, 1H, 9 β -H), 3.10 (ddd, $J =$
 5 1.2, 4.4, 12.7 Hz, 1H, 10 β -H), 5.34 (dt, $J = 4.4$, 9.8 Hz,
 1H, 1 β -H), 4.05 (br. s, 1H, 3 α -H), 5.87 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H,
 7-H), 6.26 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 6-H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 14.4, 18.8, 20.2, 20.8,
 22.3, 23.5, 27.7, 29.0, 29.2, 29.4, 29.6, 36.1, 36.4, 37.8,
 10 40.5, 44.1, 44.4, 45.8, 49.1, 56.3, 56.5, 68.0, 71.1, 71.2,
 115.3, 123.4, 131.3, 143.0.

IR (neat) 3382, 2942, 2872, 1613 cm^{-1} .

EIMS = 446 (M^+).

HREIMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_3$ (M^+) 446.3760, found 446.3757
 15 (aS, 1R, 3R, 7E)-2-プロピル-9,10-セコ-19-ノルコレスタ-5,7-ジエン-1,3,25-
 トリオール (化合物 2 a、2 α -プロピル体)



$t_R = 14.2$ min.

$[\alpha]_D^{21} +21.30$ (c 0.362, CHCl_3)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (s, 3H,
 20 18- H_3), 0.936 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 21- H_3),
 0.955 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 1.07 (m, 1H), 1.218 (s, 6H, 26- H_3 and 27-
 H_3), 1.24-1.32 (m, 5H), 1.36-1.40 (m, 4H), 1.45-1.56 (m, 7H),
 1.60-1.68 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.99-2.01 (m, 2H), 2.12-
 25 2.17 (m, 2H), 2.60 (dd, $J = 4.5$, 12.5 Hz, 1H, 4 α -H), 2.80
 (dd, $J = 4.7$, 12.6 Hz, 1H, 9 β -H), 2.84 (dd, $J = 4.7$, 14.0
 Hz, 1H, 10 α -H), 3.64 (dt, $J = 4.5$, 9.2 Hz, 1H, 3 α -H), 4.09
 (br. s, 1H, 1 β -H), 5.82 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 7-H), 6.37 (d,
 $J = 11.3$ Hz, 1H, 6-H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 14.4, 18.8, 20.4, 20.8, 22.2, 23.5, 27.6, 28.9, 29.2, 29.3, 29.4, 35.5, 36.1, 36.4, 40.5, 44.4, 45.2, 45.8, 48.9, 56.3, 56.5, 68.3, 71.1, 71.6, 115.2, 124.0, 131.3, 143.2.

5 IR (neat) 3384, 2955, 2872, 1613 cm^{-1} .

EIMS = 446 (M^+).

HREIMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_3$ (M^+) 446.3760, found 446.3763

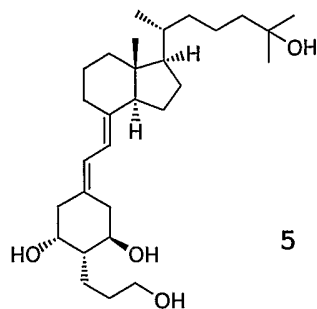
(実施例 15) (aRS, 1R, 3R, 7E)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-9,10-セコ-19-
10 ノルコレスタ-5,7-ジエン-1,3,25-トリオール ((aRS, 1R, 3R, 7E)-2-(3-Hydroxypropyl)-9,10-seco-19-norcholesta-5,7-diene-1,3,25-triol、化合物 3)

スルホン誘導体である化合物 15 (109 mg、203 μmol) を脱水THF (1 mL) に溶解させ、 -78°C にてLiHMDS (200 μL 、200 μmol) を加え、1時間攪拌した。化合物 11 (56 mg、105 μmol) を脱水THF (1 mL) に溶解させ、反応溶液に加え、
15 、6時間攪拌した。反応溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液の中へ注ぎ、 Et_2O で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ AcOEt = 10 : 1) により精製し、表題化合物の保護体を含む粗生成物9.6 mg (収率11%) を得た。

得られた粗生成物 (9.6 mg、11 μmol) を脱水 MeOH (1 mL) に溶解させ、 0°C にて(+)-CSA (10 mg、43 μmol) を加え、室温で23時間攪拌した。反応溶液に AcOEt を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液と飽和食塩水とで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ AcOEt / MeOH = 5 : 15 : 2) により精製し、化合物 3 a と化合物 3 b との混合物4.6 mg (収率88%) を得た。

25 化合物 3 a と化合物 3 b との混合物を逆相HPLC (YMC-Pack ODS column, 20 X 150 mm, 9.9 mL / min, CH_3CN / H_2O = 80 : 20) により分離精製した。

(aR, 1R, 3R, 7E)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-9,10-セコ-19-ノルコレスタ-5,7-ジエン-1,3,25-トリオール (化合物 3 b、2- β ヒドロキシプロピル体)



$t_R = 10.1$ min.

$[\alpha]_D^{21} +6.81$ (c 0.162, CHCl_3)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.55 (s, 3H, 18- H_3), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 21- H_3), 1.07 (m, 1H), 1.22 (s, 6H, 26- H_3 and 27- H_3), 1.24-1.33 (m, 5H), 1.37-1.48 (m, 5H), 1.53-1.60 (m, 6H), 1.66-1.68 (m, 2H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.99-2.02 (m, 2H), 2.36 (ddd, $J = 1.5, 3.6, 13.7$ Hz, 1H, 4 β -H), 2.41 (br. d, $J = 13.7$ Hz, 1H, 4 α -H), 2.80 (dd, $J = 4.7, 12.9$ Hz, 1H, 9 β -H), 3.10 (dd, $J = 1.5, 4.8, 12.9$ Hz, 1H, 10 β -H), 3.56 (ddd, $J = 4.8, 10.2, 10.2$ Hz, 1H, 1 β -H), 3.69-3.71 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.05 (m, 1H, 3 α -H), 5.87 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 7-H), 6.26 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 6-H).

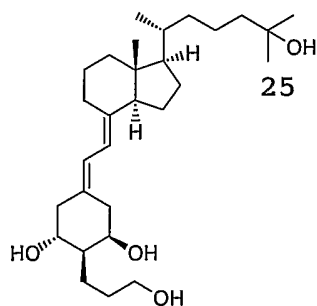
^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 18.8, 20.8, 22.3, 23.5, 23.8, 27.7, 29.0, 29.2, 29.4, 29.9, 36.1, 36.4, 37.9, 40.4, 44.1, 44.4, 45.8, 49.0, 56.3, 56.5, 63.0, 68.3, 71.1, 71.2, 115.2, 123.5, 131.0, 143.2.

IR (neat) 3360, 2924, 2855, 1653 cm^{-1} .

EIMS = 462 (M^+).

HREIMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_4$ (M^+) 462.3709, found 462.3723.

(aS, 1R, 3R, 7E)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-9,10-セコ-19-ノルコレスタ-5,7-ジエン-1,3,25-トリオール (化合物 3 a、2- α ヒドロキシプロピル体)



$t_R = 10.8$ min.

$[\alpha]_D^{22} +11.37$ (c 0.185, CHCl_3)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (s, 3H, 18- H_3), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 21- H_3), 1.07 (m, 1H), 1.22 (s, 6H, 26- H_3 and 27- H_3),

1.24-1.33 (m, 5H), 1.36-1.42 (m, 4H), 1.44-1.56 (m, 5H),
 1.59-1.61 (m, 3H), 1.66-1.70 (m, 2H), 1.77-1.78 (m, 2H),
 1.89 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 2H), 2.60
 (dd, $J = 4.7, 12.7$ Hz, 1H, 4 α -H), 2.80 (dd, $J = 4.7, 12.6$
 5 Hz, 1H, 9 β -H), 2.86 (dd, $J = 4.3, 13.9$ Hz, 1H, 10 α -H), 3.66
 (ddd, $J = 4.7, 9.6, 9.6$ Hz, 1H, 3 α -H), 3.70-3.72 (m, 2H, -
 CH₂CH₂CH₂OH), 4.10 (ddd, $J = 4.3, 7.1, 7.1$ Hz, 1H, 1 β -H),
 5.82 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, 7-H), 6.38 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H,
 6-H).

10 ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 12.4, 18.8, 20.8, 22.2, 23.5,
 27.7, 28.9, 29.2, 29.4, 30.2, 35.6, 36.1, 36.4(2C), 40.5,
 44.4, 45.3, 45.8, 48.8, 56.3, 56.5, 63.0, 68.6, 71.1, 71.7,
 115.2, 124.1, 131.1, 143.3.

IR (neat) 3362, 2924, 2855, 1635 cm⁻¹.

15 EIMS = 462 (M⁺).

HREIMS calcd for C₂₉H₅₀O₄ (M⁺) 462.3709, found 462.3712.

(実施例 16) 3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2,2-エタノプロパン-1-
 オール (3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,2-ethanopropan-1-ol、化合物B)

20 NaH (392 mg, ミネラル油中60%, 9.79 mmol)のDMF (10 mL)中の懸濁液を攪
 拌しつつ、ジオール体である化合物A (1,1-ビス (ヒドロキシメチル) シクロ
 プロパン) (1.00 g, 9.79 mmol)の DMF (10 mL)中溶液を、0℃で加えた。反
 応混合物を 0℃で10分間攪拌し、次いで室温で40分間攪拌した。反応混合
 物に、PMBCl (1.4 mL, 1.05 eq)を0℃で加えた。反応混合物を、0℃で30分間攪
 25 拌し、次いで室温で8時間攪拌した。反応混合物に0℃で水を加えた後、全体を
 酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し
 、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 3)により精製し、化合物B (1.88 g

)を無色の油状物として得た(収率86%)。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.47 (2 H, m), 0.54 (2 H, m), 2.49 (1 H, br.s), 3.42 (2 H, s), 3.54 (2 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.47 (2 H, s), 6.88 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 8.9 (t), 22.5 (s), 55.3 (q), 69.3 (t), 72.8 (t), 76.4 (t),
 5 113.9 (d), 129.3 (d), 130.1 (s), 159.3 (s); MS 222 $[\text{M}]^+$, 203 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3]$ 222.1256, found 222.1251.

(実施例 17) 3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2,2-エタノプロパナール (3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,2-ethanopropanal、化合物C)

10 化合物B (1.88 g, 8.46 mmol)と、粉末状 4 Å MS (188 mg)と、NMO (2.97 g, 3 eq)との CH_2Cl_2 (20 mL)中の混合物を撹拌しつつ、アルゴン雰囲気下で0℃で、TPAP (289 mg, 0.82 mmol, 0.097 eq)で処理した。反応混合物を0℃で15分間撹拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル n-ヘキサン = 1: 5)で精製して、アルデヒドである化合物C (1.47 g) を無色の油状物として得た(収率79%)。この無色の油状物をそのまま次の工程に使用した。
 15

(実施例 18) 5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4,4-エタノペント-1-エン-3-オール (5-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-4,4-ethanopent-1-en-3-ol、化合物D)

20 化合物C (1.47 g, 6.67 mmol)の乾燥トルエン(15 mL)中の溶液を撹拌しつつ、アルゴン雰囲気下で-78℃で、ビニルマグネシウムブロミド(THF中0.97 M, 7.6 mL, 1.1 eq)を滴下した。反応混合物を35分間撹拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液を加えて反応を停止させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 9)で精製し、化合物D (1.59 g) を無色の油状物として得た(収率 96%)。
 25

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.37 (1 H, ddd, $J = 9.3, 6.0, 4.9$ Hz), 0.51 (1 H, dt, $J = 9.1, 4.9$ Hz), 0.58 (1 H, ddd, $J = 9.1, 5.8, 4.7$ Hz), 0.72 (1 H, dddd, $J = 9.1, 6.0, 4.9, 1.4$

Hz), 3.03 (1 H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.41 (1 H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.69 (1 H, br.t, $J = 6.0$ Hz), 3.76 (1 H, dd, $J = 9.6, 1.4$ Hz), 3.81 (3 H, s), 4.43 (2 H, s), 5.17 (1 H, dt, $J = 10.4, 1.7$ Hz), 5.33 (1 H, dt, $J = 17.0, 1.7$ Hz), 5.89 (1 H, ddd, $J = 17.0, 10.4, 4.9$ Hz), 6.88 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.24 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 7.2 (t), 10.4 (t), 24.4 (s), 55.3 (q), 72.9 (t), 75.6 (t), 78.2 (d), 113.8 (d), 115.2 (t), 129.4 (d), 129.8 (s), 138.5 (d), 159.3 (s); FTIR (neat) 3441, 3076, 3005, 2937, 2862, 1736, 1713, 1612, 1512, 1464, 1365, 1302, 1246, 1174, 1074, 1033, 933, 925, 823 cm^{-1} ; MS 248 $[\text{M}]^+$, 230 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3]$ 248.1412, found 248.1409.

10 (実施例 19) 3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4,4-エタノペント-1-エン (3-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,4-ethanopent-1-ene、化合物 E)

化合物 D (1.00 g, 4.03 mmol) と 2,6-ルチジン (0.75 mL, 2 eq) との 乾燥 $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}_2$ (10 mL) 中の混合物を攪拌しつつ、 0°C でアルゴン雰囲気下で、TBSOTf (1.4 mL, 1.2 eq) を加えた。得られた混合物を 15 分間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水、次いで食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 11) により精製し、化合物 E (1.40 g) を無色の油状物として得た (収率 96%)。

20 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (3 H, s), 0.04 (3 H, s), 0.29 (1 H, m), 0.43 (1 H, m), 0.51 (1 H, dt, $J = 9.3, 4.1$ Hz), 0.64 (1 H, dt, $J = 9.1, 4.4$ Hz), 0.88 (9 H, s), 3.14 (1 H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.53 (1 H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.80 (3 H, s), 4.12 (1 H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.37 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.44 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 5.05 (1 H, d, $J = 10.7$ Hz), 5.12 (1 H, d, $J = 17.3$ Hz), 5.80 (1 H, ddd, $J = 17.0, 10.2, 6.9$ Hz), 6.87 (2 H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (2 H, d, $J = 8.5$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ -4.8 (q), -4.3 (q), 6.92 (t), 6.94 (t), 18.2 (s), 24.9 (s), 25.6 (q), 55.3 (q), 72.3 (t), 73.5 (t), 74.6 (d), 113.7 (d), 114.7 (t), 129.2 (d), 130.8 (s), 139.8 (d), 159.0 (s); FTIR (neat) 3078, 3003, 2955, 2895, 2856, 1614, 1514, 1464,

1361, 1302, 1250, 1174, 1082, 1037, 922, 837, 775 cm^{-1} ; MS 362 $[\text{M}]^+$, 305 $[\text{M}-\text{tBu}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}]$ 362.2257, found 362.2267.

(実施例 20) 3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2,2-エタノペン
5 ト-4-エン-1-オール (3-[(3-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,2-ethanopent-4-en-1-ol、化合物F)

化合物E (1.40 g, 3.86 mmol)を CH_2Cl_2 (19 mL)と水 (2 mL)との混合物に溶解した。得られた溶液を攪拌しつつ、0℃で、DDQ (1.31 g, 1.5 eq)で処理した。25分間室温で攪拌後、反応混合物をエーテル (150 mL)で希釈した。有機層
10 を飽和 NaHCO_3 溶液と食塩水とで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 9)で精製し、化合物F (644 mg)を無色の油状物として得た(収率69%)。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (3 H, s), 0.08 (3 H, s), 0.39 (1 H, dt, $J = 9.1, 4.6$ Hz), 0.46 (1 H, dt, $J = 9.1, 4.6$ Hz), 0.56 (1 H, dt, $J = 9.1, 4.6$ Hz), 0.69 (1 H, dt, $J = 9.1, 4.6$ Hz), 0.92 (9 H, s), 2.93 (1 H, dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz), 3.01 (1 H, dd, $J = 11.2, 8.2$ Hz), 3.64 (1 H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (1 H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.17 (1 H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.27 (1 H, d, $J = 17.0$ Hz), 5.97 (1 H, ddd, $J = 17.0, 10.5, 5.5$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ -4.6 (q), -3.0 (q), 7.9 (t), 10.8 (t), 18.1 (s), 25.8 (q), 26.5 (s), 67.6 (t), 80.5 (d), 115.1 (t),
20 138.7 (d); FTIR (neat) 3422, 3078, 2957, 2932, 2885, 2858, 1471, 1417, 1390, 1361, 1253, 1115, 1033, 924 cm^{-1} ; MS 242 $[\text{M}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}]$ 242.1702, found 242.1691.

(実施例 21) 3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2,2-エタノペン
25 ト-4-エナール (3-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,2-ethanopent-4-enal、化合物G)

化合物F (648 mg, 2.67 mmol)と粉末状4 Å MS (100 mg)とNMO (795 mg, 2.5 eq)との CH_2Cl_2 (20 mL)中の混合物を攪拌しつつ、0℃ アルゴン雰囲気下で

、TPAP (94 mg, 0.1 eq) で処理した。反応混合物を0℃で10分間攪拌し、室温で40分間攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン = 1：9) で精製して、アルデヒドである化合物G (530 mg) を無色の油状物として得た(収率 83%)。この無色の油状物をそのまま次の工程に使用した

5 。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (3 H, s), 0.06 (3 H, s), 0.89 (9 H, s), 1.02 (1 H, m), 1.09 (2 H, m), 1.16 (1 H, m), 4.53 (1 H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.13 (1 H, d, $J = 10.6$ Hz), 5.29 (1 H, d, $J = 17.3$ Hz), 5.88 (1 H, ddd, $J = 17.3, 10.6, 5.5$ Hz), 9.17 (1 H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ -4.9 (q), -2.9 (q), 11.8 (t), 12.1 (t), 18.2 (s), 25.8 (q), 36.9 (s), 70.6 (d), 115.0 (t), 138.8 (d), 201.7 (d); FTIR (neat) 2957, 2932, 2887, 2858, 2733, 1713, 1471, 1402, 1361, 1255, 1134, 1080, 1032, 929, 904, 837, 777 cm^{-1} ; MS 183 $[\text{M}-^t\text{Bu}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Si}]$ 183.0841, found 183.0841.

(実施例 2 2) 6-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5,5-エタノオクト-7-エン-1-イン-4-オール (6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-5,5-ethanooc
15 t-7-en-1-yn-4-ol、化合物H)

化合物G (1.20 g, 5.01 mmol)の乾燥エーテル(30 mL)中溶液を攪拌しつつ、-78℃でアルゴン雰囲気下で、プロパギルマグネシウムブロミド(エーテル中 2M, 7.6 mL, 3 eq)を加えた。反応混合物を50分間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液を加えて反応を停止させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン = 1：9)で精製し、化合物H (979 mg) を無色の油状物として得た(収率 70%)。

低極性異性体: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (3 H, s), 0.08 (3 H, s), 0.44 (1 H, quint, $J = 5.2$ Hz), 0.50 (1 H, quint, $J = 5.2$ Hz), 0.68 (1 H, quint, $J = 5.2$ Hz), 0.75 (1 H, quint, $J = 5.2$ Hz), 0.91 (9 H, s), 2.01 (1 H, t, $J = 2.5$ Hz), 2.18 (1 H, ddd, $J = 16.5, 5.8, 2.5$ Hz), 2.27 (1 H, ddd, $J = 16.5, 7.7, 2.5$ Hz), 3.70 (1 H, br.s), 3.72 (1 H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (1 H, br.t, $J = 6.6$ Hz), 5.19 (1 H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.26 (1 H, d, $J = 17.3$ Hz), 5.89 (1

H, ddd, $J = 17.3, 10.5, 5.5$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ -4.9 (q), -4.3 (q), 8.0 (t), 8.2 (t), 18.0 (s), 23.3 (t), 25.8 (q), 28.0 (s), 69.8 (s), 71.6 (d), 80.9 (d), 81.6 (d), 116.1 (t), 138.0 (d); FTIR (neat) 3414, 3017, 2934, 2860, 1699, 1651, 1522, 1471, 1419, 1361, 1255, 1116, 1045, 922, 837, 775 cm^{-1} ; MS 223 $[\text{M}^{\text{-tBu}}]^+$, 223 $[\text{M}^{\text{-tBu-H}_2\text{O}}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Si}]$ 223.1154, found 223.1150.

高極性異性体: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.02 (3 H, s), 0.07 (3 H, s), 0.51 (2 H, m), 0.70 (2 H, m), 0.92 (9 H, s), 2.01 (1 H, t, $J = 2.5$ Hz), 2.45 (1 H, ddd, $J = 16.8, 8.3, 2.5$ Hz), 2.58 (1 H, ddd, $J = 16.8, 5.3, 2.5$ Hz), 3.02 (1 H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.60 (1 H, dt, $J = 8.5, 5.3$ Hz), 3.72 (1 H, d, $J = 5.8$ Hz), 5.15 (1 H, d, $J = 10.7$ Hz), 5.26 (1 H, d, $J = 17.0$ Hz), 5.99 (1 H, ddd, $J = 17.3, 10.5, 5.5$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ -4.8 (q), -4.5 (q), 7.1 (t), 10.4 (t), 18.1 (s), 25.8 (q), 26.0 (t), 27.9 (s), 70.0 (s), 73.5 (d), 79.5 (d), 82.1 (d), 115.1 (t), 139.4 (d); FTIR (neat) 3460, 3312, 3013, 2955, 2932, 2893, 2858, 2120, 1645, 1471, 1419, 1361, 1253, 1126, 1032, 924, 839, 777 cm^{-1} ; MS 223 $[\text{M}^{\text{-tBu}}]^+$, 223 $[\text{M}^{\text{-tBu-H}_2\text{O}}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Si}]$ 223.1154, found 223.1150.

(実施例 2 3) 3,5-Bis[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4,4-エタノオクト-1-エン-7-イン (3,5-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4,4-ethanoct-1-en-7-yne、化合物 I)

化合物 H (72 mg, 0.26 mmol) と 2,6-ルチジン (48 μL , 2 eq) との乾燥 CH_2Cl_2 (3 mL) 中の混合物を攪拌しつつ、 0°C でアルゴン雰囲気下で、TBSOTf (75 μL , 1.2 eq) を加えた。得られた混合物を 10 分間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を除去した。得られた残渣を シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1: 10) で精製し、化合物 I (89 mg) を無色の油状物として得た (収率 86%)。

低極性異性体: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ -0.01 (3 H, s), 0.03 (3 H, s), 0.05 (3 H, s), 0.08 (3 H, s), 0.44 (1 H, m), 0.49 (1 H, m), 0.54 (1 H, m), 0.57 (1 H, m), 0.88 (9 H, s), 0.89 (9 H, s), 1.92 (1 H, t, $J = 2.5$ Hz), 2.48 (1 H, ddd, $J = 17.1, 7.2, 2.5$ Hz), 2.55 (1 H, ddd, $J = 17.1, 4.4, 2.5$ Hz), 3.58 (1 H, dd, $J = 7.2, 4.4$ Hz), 3.91 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.06

(1 H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.12 (1 H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.92 (1 H, ddd, $J = 17.1, 10.2, 7.2$ Hz);
 ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ -4.7 (q), -4.5 (q), -4.31 (q), -4.29 (q), 7.1 (t), 7.4 (t), 18.2
 (s), 25.86 (q), 25.88 (q), 27.0 (t), 29.5 (s), 69.4 (s), 73.4 (d), 76.0 (d), 83.4 (d), 114.6 (t),
 141.1 (d); FTIR (neat) 3314, 3076, 3011, 2957, 2932, 2887, 2858, 2121, 1643, 1471,
 5 1419, 1388, 1361, 1253, 1072, 1005, 937, 837, 775 cm^{-1} ; MS 394 $[\text{M}]^+$; HRMS calcd. for
 $[\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}_2]$ 394.2724, found 394.2721.

高極性異性体: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ -0.01 (3 H, s), 0.04 (3 H, s), 0.06 (3 H,
 s), 0.09 (3 H, s), 0.41 (2 H, m), 0.54 (1 H, m), 0.61 (1 H, m), 0.89 (9 H, s), 0.90 (9 H, s),
 1.90 (1 H, t, $J = 2.5$ Hz), 2.41 (1 H, ddd, $J = 16.8, 7.4, 2.5$ Hz), 2.65 (1 H, ddd, $J = 16.8,$
 10 3.6, 2.5 Hz), 3.78 (1 H, dd, $J = 7.4, 3.8$ Hz), 4.00 (1 H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.09 (1 H, d, $J =$
 10.4 Hz), 5.17 (1 H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.80 (1 H, ddd, $J = 17.1, 10.4, 5.5$ Hz); ^{13}C NMR
 (150 MHz, CDCl_3) δ -4.7 (q), -4.33 (q), -4.30 (q), -4.2 (q), 6.7 (t), 7.4 (t), 18.16 (s), 18.18
 (s), 25.90 (q), 25.94 (q), 26.9 (t), 29.3 (s), 69.3 (s), 71.6 (d), 75.9 (d), 83.4 (d), 114.8 (t),
 139.4 (d); FTIR (neat) 3314, 3080, 3011, 2955, 2930, 2893, 2858, 2121, 1471, 1388,
 15 1361, 1253, 1093, 1032, 1005, 937, 837, 775 cm^{-1} ; MS 394 $[\text{M}]^+$; HRMS calcd. for
 $[\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}_2]$ 394.2724, found 394.2729.

(実施例 24) (5Z,7E)-2,2-エタノ-9,10-セコ-5,7,10(19)-コレス
 タトリエン-1,3,25-トリオール ((5Z,7E)-2,2-Ethano-9,10-seco-
 20 5,7,10(19)-cholestatriene-1,3,25-triol、化合物 J)

化合物 I (55 mg, 140 μmol) と (E)-de-A,B-8-(プロモメチレン)コレ
 スタン-25-オール (化合物 K) (10 mg, 28 μmol) と トリエチルアミン
 (0.5 mL) とのトルエン (2 mL) 中の混合物に、室温でアルゴン雰囲気下で、
 (Ph₃P)₄Pd (16 mg, 14 μmol) を加えた後、室温で 10 分間攪拌した。加
 25 熱下で 70 分間還流後、反応混合物をエーテルで希釈し、全体をシリカゲルパ
 ッド (メルクシリカゲル 60) でろ過し、次いで溶媒を留去した。得られた粗
 混合物をシリカゲル分取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン
 = 1: 3) で精製し、表題化合物の保護体を含む粗生成物 (7.8 mg) を得た。

得られた粗生成物 (7.8 mg) の THF (3 mL) 中溶液を攪拌しつつ、0℃でアルゴ

ン雰囲気下で、TBAF (THF中1.0 M, 90 μ L, 90 μ mol)を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌し、食塩水を加え、全体を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗混合物をシリカゲル分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 2)

- 5 で精製し、化合物 J (5.9 mg, 2工程から48%) を白色固体として得た。この白色固体を逆相リサイクルHPLC (YMC-Pack ODS column, 20 x 150 mm, 9.9 mL/min, アセトニトリル: 水 = 85: 15) により更に分離精製し、生物学的活性評価を行った。得られた精製化合物を、分析用逆相HPLC (Lichrosorb RP-18 column, 4 x 250 mm, 1.0 mL/min, アセトニトリル: 水 = 75: 25)に付し、
- 10 化合物 J a-d をそれぞれ単一の均一ピークとして得た。

10a: t_R = 10.441 min; UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 266 nm, $\lambda_{\min}$ 228 nm; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.48-0.58 (2 H, m), 0.55 (3 H, s), 0.62 (2 H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.22 (6 H, s), 2.36 (1 H, dd, J = 12.9, 7.7 Hz), 2.66 (1 H, dd, J = 13.2, 3.6 Hz), 2.84 (1 H, dd, J = 12.9, 4.4 Hz), 3.86 (1 H, dt, J = 7.2, 4.4 Hz), 3.93 (1 H, d, J = 4.1 Hz), 5.01 (1 H, s),

15 5.23 (1 H, s), 6.05 (1 H, d, J = 11.3 Hz), 6.43 (1 H, d, J = 11.0 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 5.9, 6.0, 12.0, 18.8, 20.8, 22.3, 23.6, 27.6, 29.1, 29.22, 29.25, 29.36, 36.1, 36.4, 40.5, 44.4, 45.5, 45.9, 56.4, 56.5, 70.6, 71.1, 76.3, 112.5, 117.1, 124.9, 133.2, 143.1, 146.6; MS 442 $[\text{M}]^+$, 424 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 406 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 442.3447, found 442.3459.

20 **10b:** t_R = 10.805 min; UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 267 nm, $\lambda_{\min}$ 228 nm; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.46 (1 H, m), 0.55 (3 H, s), 0.58 (2 H, m), 0.60 (1 H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.22 (6 H, s), 2.37 (1 H, dd, J = 13.2, 6.3 Hz), 2.66 (1 H, dd, J = 13.2, 3.0 Hz), 2.84 (1 H, dd, J = 12.6, 4.1 Hz), 3.73 (1 H, m), 4.07 (1 H, d, J = 5.0 Hz), 5.01 (1 H, s), 5.24 (1 H, s), 6.06 (1 H, d, J = 11.3 Hz), 6.41 (1 H, d, J = 11.3 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3)

25 δ 5.7, 6.2, 12.0, 18.8, 20.8, 22.3, 23.6, 29.1, 29.19, 29.22, 29.37, 36.1, 36.4, 40.5, 44.2, 44.4, 45.9, 56.4, 56.5, 71.1, 71.8, 111.7, 117.1, 124.9, 133.3, 144.4, 147.0; MS 442 $[\text{M}]^+$, 424 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 406 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 442.3447, found 442.3448.

- 10c:** $t_R = 14.133$ min; UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 268 nm, $\lambda_{\min}$ 227 nm; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.45 (2 H, m), 0.56 (3 H, s), 0.80 (2 H, m), 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.22 (6 H, s), 2.47 (1 H, d, $J = 4.7$ Hz), 2.57 (1 H, dd, $J = 13.8, 2.8$ Hz), 2.69 (1 H, d, $J = 13.7$ Hz), 2.86 (1 H, dd, $J = 12.7, 4.4$ Hz), 3.02 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.16 (1 H, m), 3.38 (1 H, d, $J =$
 5 3.6 Hz), 5.03 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz), 5.19 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.12 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 6.54 (1 H, d, $J = 11.0$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 10.0, 10.6, 11.9, 18.8, 20.8, 22.4, 23.7, 27.63, 27.67, 29.1, 29.25, 29.36, 36.1, 36.4, 40.5, 44.2, 44.4, 46.0, 56.4, 56.5, 71.1, 76.2, 82.7, 114.7, 116.9, 126.6, 130.8, 143.3, 145.9; MS 442 $[\text{M}]^+$, 424 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 406 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 388 $[\text{M}-3\text{H}_2\text{O}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 442.3447, found 442.3441.
- 10d:** $t_R = 16.448$ min; UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 267 nm, $\lambda_{\min}$ 227 nm; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.45 (2 H, m), 0.54 (3 H, s), 0.80 (2 H, m), 0.93 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.22 (6 H, s), 2.42 (1 H, d, $J = 4.7$ Hz), 2.57 (1 H, dd, $J = 14.0, 2.8$ Hz), 2.69 (1 H, d, $J = 13.7$ Hz), 2.87 (1 H, dd, $J = 14.0, 4.1$ Hz), 3.08 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.18 (1 H, m), 3.38 (1 H, d, $J =$
 15 4.7 Hz), 5.00 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 5.17 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.07 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 6.55 (1 H, d, $J = 11.0$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 9.9, 12.1, 14.7, 18.8, 20.8, 22.2, 23.4, 27.7, 29.1, 29.19, 29.38, 36.1, 36.4, 40.6, 44.2, 44.4, 45.9, 55.4, 56.5, 71.1, 76.4, 82.7, 114.2, 114.6, 117.1, 126.7, 130.5, 148.0; MS 442 $[\text{M}]^+$, 424 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 406 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 388 $[\text{M}-3\text{H}_2\text{O}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 442.3447, found 442.3445.

- 20** (実施例 2 5) 1,1-ビス (ヒドロキシメチル) シクロブタン (1,1-Bis (hydroxymethyl) cyclobutane、化合物 L 1)

- LiAlH_4 (3.79 g, 97.5 mmol) の THF (50 mL) 中の懸濁液に、ジエチル 1, 1-シクロブタンカルボキシレート (13.0 g, 64.9 mmol) の THF (50 mL) 中溶液を、 0°C で滴下した。滴下後、反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌した。 0°C に
 25 て反応混合物に水を (4 mL)、次いで、2 N HCl 水溶液を (20 mL) 加えた。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、セライト濾過後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 1) により精製し、化合物 L 1 (7.40 g) を無色の油

状物として得た（収率98%）。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.80 (4 H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.94 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.30 (2 H, br.s), 3.75 (4 H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 15.4 (t), 25.7 (t), 43.2 (s), 70.0 (t); MS 116 $[\text{M}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2]$
 5 116.0837, found 116.0840.

（実施例 2 6） 3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2,2-プロパノプロパン-1-オール (3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,2-propanopropan-1-ol、化合物M 1)

NaH (1.38 g, ミネラル油中60%, 34.4 mmol)のDMF (20 mL)中の懸濁液を攪拌しつつ、ジオール体である化合物L 1 (1,1-ビス(ヒドロキシメチル)シクロブタン) (4.00 g, 34.4 mmol)のDMF (40 mL)中溶液を、0℃で加えた。反応混合物を 0℃で10分間攪拌し、次いで室温で20分間攪拌した。反応混合物に、PMBCl (5.6 mL, 1.2 eq)を0℃で加えた。反応混合物を室温で130分間攪拌した。反応混合物に0℃で水を加えた後、全体をエーテルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 3)により精製し、化合物M 1 (1.88 g)を無色の油状物として得た（収率86%）。

10

15

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.75-1.95 (6 H, m), 2.57 (1 H, br.s), 3.53 (2 H, s), 3.67 (2 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.46 (2 H, s), 6.88 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 15.7 (t), 26.3 (t), 42.5 (s), 55.3 (q), 69.8 (t), 73.2 (t), 77.6 (t), 129.2 (d), 130.1 (s), 159.3 (s); MS 236 $[\text{M}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3]$ 236.1413, found 236.1412.

20

25

（実施例 2 7） 3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2,2-プロパノプロパナール (3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,2-propanopropanal、化合物N 1)

化合物M 1 (1.09 g, 4.61 mmol)と、粉末状 4 Å MS (250 mg)と、NMO (1.

24 g, 10.6 mmol) との CH_2Cl_2 (20 mL) 中の混合物を撹拌しつつ、アルゴン雰囲気下で 0°C で、TPAP (140 mg, 0.40 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 20 分間撹拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル n -ヘキサン = 1: 9) で精製して、アルデヒドである化合物 N 1 (644 mg) を無色の油状物として得た (収率 65%)。この無色の油状物をそのまま次の工程に使用した。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.85–2.00 (6 H, m), 2.37–2.40 (2 H, m), 3.69 (2 H, s), 3.83 (3 H, s), 4.48 (2 H, s), 6.90 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.25 (2 H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.67 (1 H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 15.7 (t), 24.4 (t), 27.2 (t), 52.4 (s), 55.3 (q), 72.1 (t), 73.0 (t), 113.8 (d), 129.2 (d), 130.1 (s), 159.3 (s), 203.1 (d); FTIR (neat) 2945, 2856, 2716, 1722, 1612, 1585, 1514, 1462, 1359, 1302, 1248, 1174, 1089, 1033, 817 cm^{-1} ; MS 234 $[\text{M}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3]$ 234.1256, found 234.1253.

(実施例 28) 5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4,4-プロパノペント-1-エン-3-オール (5-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-4,4-propanopent-1-en-3-ol、化合物 O 1)

化合物 N 1 (622 mg, 2.65 mmol) の乾燥トルエン (6 mL) 中の溶液を撹拌しつつ、アルゴン雰囲気下で -78°C で、ビニルマグネシウムブロミド (THF 中 1.0 M, 2.9 mL, 1.1 eq) を滴下した。反応混合物を 55 分間撹拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液を加えて反応を停止させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n -ヘキサン = 1: 9) で精製し、化合物 O 1 (592 mg) を無色の油状物として得た (収率 85%)。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.55–1.60 (1 H, m), 1.85–1.95 (4 H, m), 2.10–2.15 (1 H, m), 3.32 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.53 (1 H, dd, $J = 9.1, 1.1$ Hz), 3.60 (1 H, dd, $J = 9.1, 1.1$ Hz), 3.81 (3 H, s), 4.15 (1 H, br. t, $J = 6.3$ Hz), 4.43 (2 H, s), 5.18 (1 H, dt, $J = 10.7, 1.4$ Hz), 5.32 (1 H, dt, $J = 17.0, 1.6$ Hz), 5.88 (1 H, ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.3$ Hz), 6.88 (2 H, d

, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (2 H, d, $J = 8.5$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 15.2 (t), 25.7 (t), 27.3 (t), 44.4 (s), 55.3 (q), 73.3 (t), 75.9 (t), 79.2 (d), 113.8 (d), 115.6 (t), 129.3 (d), 129.8 (s), 137.3 (d), 159.3 (s); FTIR (neat) 3489, 3072, 2978, 2943, 2858, 2060, 1884, 1720, 1697, 1684, 1612, 1514, 1464, 1359, 1302, 1248, 1174, 1035, 993, 924, 821 cm^{-1} ; MS 262 $[\text{M}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3]$ 262.1569, found 262.1563.

(実施例 29) 3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4,4-プロパノペン-1-エン (3-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,4-propanopent-1-ene、化合物 P 1)

化合物 O 1 (582 mg, 2.22 mmol) と 2,6-ルチジン (0.6 mL, 2 eq) との 乾燥 CH_2Cl_2 (6 mL) 中の混合物を攪拌しつつ、 0°C でアルゴン雰囲気下で、TBSOTf (0.8 mL, 1.2 eq) を加えた。得られた混合物を 15 分間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水、次いで食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 10) により精製し、化合物 P 1 (735 mg) を無色の油状物として得た (収率 88%)。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (3 H, s), 0.05 (3 H, s), 0.89 (1 H, m), 1.55-1.60 (1 H, m), 1.70-1.85 (3 H, m), 1.97-2.07 (2 H, m), 3.34 (1 H, d, $J = 9.1$ Hz), 3.46 (1 H, d, $J = 9.1$ Hz), 3.81 (3 H, s), 4.12 (1 H, d, $J = 7.1$ Hz), 4.40 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.46 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 5.07 (1 H, dq, $J = 10.4, 1.1$ Hz), 5.14 (1 H, dq, $J = 17.3, 1.1$ Hz), 5.78 (1 H, ddd, $J = 17.3, 10.4, 7.1$ Hz), 6.88 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ -3.9 (q), -2.9 (q), 15.2 (t), 18.2 (s), 24.5 (t), 24.8 (t), 25.9 (q), 46.4 (s), 55.3 (q), 72.9 (t), 73.9 (t), 76.4 (d), 113.7 (d), 115.6 (t), 129.0 (d), 131.0 (s), 138.4 (d), 158.9 (s); FTIR (neat) 3080, 2955, 3934, 2887, 2856, 1614, 1514, 1462, 1359, 1302, 1250, 1172,

1078, 1039, 924, 837, 775 cm^{-1} ; MS 319 $[\text{M}-\text{tBu}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}]$ 319.1730, found 319.1731.

(実施例 30) 3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2,2-プロパノペン
5 ト-4-エン-1-オール (3-[(3-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,2-propanopent-4-en-1-ol、化合物Q1)

化合物P1 (735 mg, 1.95 mmol)を CH_2Cl_2 (10 mL)と水 (1 mL)との混合物に溶解した。得られた溶液を攪拌しつつ、0℃で、DDQ (664 mg, 1.5 eq)で処理した。20分間0℃で攪拌後、反応混合物を酢酸エチル (80 mL)で希釈した。有機
10 層を飽和 NaHCO_3 溶液と食塩水とで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 11)で精製し、化合物Q1 (444 mg)を無色の油状物として得た (収率89%)。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (3 H, s), 0.11 (3 H, s), 0.90 (9
15 H, s), 1.43-1.48 (1 H, m), 1.72-1.77 (1 H, m), 1.81-1.87 (1 H, m), 1.89-1.96 (2 H, m), 2.07-2.13 (1 H, m), 3.12 (1 H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 3.59 (1 H, ddd, J = 11.0, 8.6, 1.0 Hz), 3.83 (1 H, ddd, J = 11.0, 1.8, 1.2 Hz), 4.25 (1 H, dd, J = 6.4, 1.0 Hz), 5.18 (1 H, dt, J = 10.5, 1.5 Hz), 5.24 (1 H, dt, J = 17.
20 3, 1.6 Hz), 5.85 (1 H, ddd, J = 17.1, 10.6, 6.5 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) -5.1, -4.2, 15.1, 18.0, 25.9, 27.5, 45.4, 67.2, 82.4, 116.3, 136.8; FTIR (neat) 3447, 3079, 2955, 2932, 2859, 1643, 1471, 1253, 1074, 1028, 924, 837, 777 cm^{-1} ; MS 199 $[\text{M}-\text{tBu}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Si}]$ 199.1154, found 199.1162
25 .

(実施例 31) 3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2,2-プロパノペン
ント-4-エナール (3-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,2-propanopent-4-enal、化合物R1)

30 化合物Q1 (238 mg, 0.93 mmol)と粉末状4 Å MS (50 mg)とNMO (273 mg,

2.5 eq)とのCH₂Cl₂ (7 mL)中の混合物を撹拌しつつ、0℃ アルゴン雰囲気下で、TPAP (33 mg, 0.1 eq) で処理した。反応混合物を室温で2時間15分間撹拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン = 1: 9)で精製して、アルデヒドである化合物R 1 (201 mg) を無色の油状物として得た (収率 85%)。この無色の油状物をそのまま次の工程に使用した。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (3 H, s), 0.08 (3 H, s), 0.89 (9 H, s), 1.82 (2 H, m), 1.95 (1 H, m), 2.03 (1 H, m), 2.20 (2 H, m), 4.33 (1 H, d, *J* = 6.9 Hz), 5.18 (1 H, dt, *J* = 10.3, 1.4 Hz), 5.25 (1 H, dt, *J* = 17.3, 1.4 Hz), 5.80 (1 H, ddd, *J* = 17.3, 10.3, 6.9 Hz), 9.72 (1 H, s); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -5.0 (q), -4.1 (q), 14.9 (t), 18.1 (s), 23.2 (t), 24.7 (t), 25.7 (q), 56.5 (s), 76.9 (d), 116.8 (t), 136.7 (d), 203.7 (d); FTIR (neat) 2955, 2932, 2895, 2858, 2712, 1720, 1471, 1255, 1080, 1026, 989, 929, 837, 777 cm⁻¹; MS 239 [M-Me]⁺; HRMS calcd. for [C₁₃H₂₃O₂Si] 239.1479, found 239.1468.

(実施例 3 2) (4*RS*, 6*SR*)-6-[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5, 5-プロパノオクト-7-エン-1-イン-4-オール ((4*RS*, 6*SR*)-6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-5, 5-propanooct-7-en-1-yn-4-ol、化合物 Sa 1) と (4*RS*, 6*RS*)-6-[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5, 5-プロパノオクト-7-エン-1-イン-4-オール ((4*RS*, 6*RS*)-6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-5, 5-propanooct-7-en-1-yn-4-ol、化合物 Sb 1)

化合物R 1 (201 mg, 0.79 mmol)の乾燥エーテル(4 mL)中溶液を撹拌しつつ、-78℃でアルゴン雰囲気下で、プロパギルマグネシウムブロミド(エーテル中 2M, 1.2 mL, 3 eq)を加えた。反応混合物を20分間撹拌し、飽和NH₄Cl水溶液を加えて反応を停止させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂: n-ヘキサン = 1: 2) で精製し、化合物 Sa 1 (78 mg, the less polar isomer) と化合物 Sb 1 (144 mg, th

e more polar isomer)を無色の油状物として得た(収率 96%)。

- 化合物 S_a1: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (3 H, s), 0.10 (3 H, s), 0.91 (9 H, s), 1.76-1.94 (4 H, m), 2.00-2.10 (2 H, m), 2.03 (1 H, t, $J = 2.8$ Hz), 2.37 (1 H, ddd, $J = 16.8, 9.6, 2.8$ Hz), 2.60 (1 H, dt, $J = 16.8, 2.8$ Hz), 2.65 (1 H, d, $J = 4.7$ Hz), 3.79 (1 H, ddd, $J = 8.0, 4.4, 3.3$ Hz), 4.26 (1 H, dt, $J = 6.9, 1.4$ Hz), 5.17 (1 H, dt, $J = 10.4, 1.4$ Hz), 5.24 (1 H, dt, $J = 17.3, 1.4$ Hz), 5.90 (1 H, dt, $J = 17.3, 10.4, 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ -5.0 (q), -3.9 (q), 14.8 (t), 18.1 (s), 23.6 (t), 24.3 (t), 24.4 (t), 25.9 (q), 49.0 (s), 70.0 (s), 73.2 (d), 79.1 (d), 82.6 (d), 116.3 (t), 137.6 (d); FTIR (neat) 3412, 3312, 2955, 2891, 2858, 2130, 1471, 1421, 1361, 1253, 1074, 1043, 925, 835, 775 cm^{-1} ; MS 237 $[\text{M}-^t\text{Bu}]^+$, 219 $[\text{M}-^t\text{Bu}-\text{H}_2\text{O}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}]$ 237.1310, found 237.1326.
- 化合物 S_b1: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.07 (3 H, s), 0.12 (3 H, s), 0.89 (9 H, s), 1.74-1.90 (5 H, m), 2.04 (1 H, t, $J = 2.8$ Hz), 2.12-2.17 (1 H, m), 2.51 (1 H, ddd, $J = 16.5, 8.3, 2.8$ Hz), 2.55 (1 H, dddd, $J = 16.5, 4.4, 2.8, 0.8$ Hz), 3.98 (1 H, ddd, $J = 8.3, 4.4, 1.9$ Hz), 4.11 (1 H, s), 4.31 (1 H, d, $J = 6.6$ Hz), 5.24 (1 H, dt, $J = 10.7, 1.7$ Hz), 5.27 (1 H, dt, $J = 17.3, 1.1$ Hz), 5.92 (1 H, dt, $J = 17.3, 10.7, 6.6$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ -5.1 (q), -4.0 (q), 14.8 (t), 18.0 (s), 22.8 (t), 24.5 (t), 25.4 (t), 25.8 (q), 47.4 (s), 69.4 (s), 72.9 (d), 82.5 (d), 82.6 (d), 117.4 (t), 136.0 (d); FTIR (neat) 3478, 3314, 2955, 2932, 2885, 2858, 2121, 1471, 1419, 1361, 1255, 1043, 1005, 925, 837, 777 cm^{-1} ; MS 237 $[\text{M}-^t\text{Bu}]^+$, 219 $[\text{M}-^t\text{Bu}-\text{H}_2\text{O}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}]$ 237.1310, found 237.1307.

- (実施例 33) (3*RS*, 5*SR*)-3,5-Bis[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4,4-プロパノオクト-1-エン-7-イン ((3*RS*, 5*SR*)-3,5-Bis[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4-propanooct-1-en-7-yne、化合物 T_a1)

化合物Sa1 (95 mg, 0.32 mmol)と 2,6-ルチジン(60 μ L, 2 eq)との 乾燥
 CH_2Cl_2 (6 mL) 中の混合物を撹拌しつつ、0℃でアルゴン雰囲気下で、TBSOTf (110 μ L, 1.2 eq) を加えた。得られた混合物を2時間撹拌し、酢酸エチルで希
 5 釈し、水と食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、
 溶媒を除去した。得られた残渣を シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢
 酸エチル: n-ヘキサン = 1: 10) で精製し、化合物Ta1 (124 mg) を無色の油
 状物として得た (収率95%)。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (3 H, s), 0.07 (3 H, s), 0.08 (3
 H, s), 0.15 (3 H, s), 0.90 (9 H, s), 0.94 (9 H, s), 1.64-1.87
 10 (4 H, m), 1.92 (1 H, t, J = 2.8 Hz), 2.03 (1 H, dt, J = 11.8,
 9.4 Hz), 2.08 (1 H, dt, J = 11.6, 8.5 Hz), 2.30 (1 H, ddd, J =
 17.3, 6.3, 2.7 Hz), 2.53 (1 H, ddd, J = 17.3, 4.1, 2.7 Hz), 3
 .84 (1 H, dd, J = 6.3, 4.1 Hz), 4.25 (1 H, d, J = 7.2 Hz), 5.1
 4 (1 H, ddd, J = 10.4, 1.9, 1.1 Hz), 5.21 (1 H, ddd, J = 17.0,
 15 1.9, 1.1 Hz), 5.94 (1 H, ddd, J = 17.0, 10.4, 6.9 Hz); ^{13}C NMR
 (150 MHz, CDCl_3) δ -4.6 (q), -3.7 (q), -3.6 (q), 14.9 (t), 18
 .2 (s), 18.3 (s), 23.2 (t), 23.6 (t), 25.9 (q), 26.0 (q), 50.
 7 (s), 69.7 (s), 73.2 (d), 76.4 (d), 83.6 (d), 115.8 (t), 138
 .4 (d); FTIR (neat) 3314, 2955, 2932, 2889, 2858, 2121, 1471,
 20 1361, 1255, 1061, 924, 837, 775 cm^{-1} ; MS 408 $[\text{M}]^+$, 393 $[\text{M}-\text{Me}]^+$
 , 369 $[\text{M}-^t\text{Bu}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Si}_2]$ 408.2880, found 40
 8.2872.

(3*RS*, 5*RS*)-3,5-Bis[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4,4-プロパノ
 25 オクト-1-エン-7-イン ((3*RS*, 5*RS*)-3,5-Bis[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4
 ,4-propanooct-1-en-7-yne、化合物Tb1)

同様に、化合物Tb1は化合物Sb1より合成した。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (3 H, s), 0.08 (6 H, s), 0.15 (3
 H, s), 0.915 (9 H, s), 0.918 (9 H, s), 1.68-1.91 (4 H, m), 1
 30 .94 (1 H, t, J = 2.8 Hz), 2.00-2.10 (2 H, m), 2.32 (1 H, ddd,

$J = 17.6, 6.3, 2.8 \text{ Hz}$), 2.44 (1 H, ddd, $J = 17.6, 3.9, 2.8 \text{ Hz}$),
 , 2.79 (1 H, dd, $J = 6.3, 3.9 \text{ Hz}$), 4.16 (1 H, d, $J = 7.7 \text{ Hz}$),
 5.06 (1 H, ddd, $J = 10.2, 1.9, 0.8 \text{ Hz}$), 5.12 (1 H, ddd, $J = 17$
 .3, 1.9, 1.1 Hz), 5.88 (1 H, ddd, $J = 17.3, 10.2, 8.0 \text{ Hz}$); ^{13}C
 5 NMR (150 MHz, CDCl_3) δ -4.9 (q), -4.6 (q), -3.9 (q), -3.8 (q),
 15.0 (t), 18.2 (s), 18.3 (s), 24.0 (t), 24.7 (t), 25.7 (t), 2
 5.9 (q), 26.0 (q), 51.0 (s), 69.7 (s), 75.8 (d), 77.8 (d), 83
 .7 (d), 115.6 (t), 138.9 (d); FTIR (neat) 3314, 2955, 2932, 2
 889, 2858, 2121, 1471, 1361, 1255, 1064, 925, 835, 775 cm^{-1} ; M
 10 S 408 $[\text{M}]^+$, 393 $[\text{M-Me}]^+$, 369 $[\text{M-}^t\text{Bu}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_2$
 $\text{Si}_2]$ 408.2880, found 408.2880.

(実施例 3 4) (5Z, 7E)-(1*S*, 3*R*)-2, 2-プロパノ-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コ
 レスタトリエン-1, 3, 25-トリオール ((5Z, 7E)-(1*S*, 3*R*)-2, 2-Propano-9, 10-sec
 15 o-5, 7, 10(19)-cholestatriene-1, 3, 25-triol、化合物Ua 1) と(5Z, 7E)-(1*R*, 3
S)-2, 2-プロパノ-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオー
 ル ((5Z, 7E)-(1*R*, 3*S*)-2, 2-Propano-9, 10-seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-1,
 3, 25-triol、化合物Ub 1)

化合物Ta 1 (30 mg, 73 μmol) と(E)-de-A, B-8-(ブromoメチレン)コレスタ
 20 ン-25-オール (化合物K) (29 mg, 81 μmol) とトリエチルアミン(1.5 mL) と
 のトルエン(4.5 mL)中の混合物に、室温でアルゴン雰囲気下で、 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (43
 mg, 37 μmol) を加えた後、室温で10分間攪拌した。加熱下で45分間還流後
 、反応混合物をエーテルで希釈し、全体をシリカゲルパッド (メルクシリカゲ
 ル60) でろ過し、次いで溶媒を留去した。得られた粗混合物をシリカゲル分
 25 取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 3) で精製し、表
 題化合物の保護体を含む粗生成物 (24 mg) を得た。

得られた粗生成物 (24 mg) のTHF (3 mL) 中溶液を攪拌しつつ、0℃でアルゴ
 ン雰囲気下で、TBAF (THF中1.0 M, 350 μL , 350 μmol) を加えた。反応混合
 物を室温で20時間攪拌し、食塩水を加え、全体を酢酸エチルで抽出した。有機

層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗混合物をシリカゲル分取用薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 2: 3) で精製し、化合物Ua 1, Ub 1 (12 mg, 2工程から36%) を白色固体として得た。この白色固体を逆相リサイクルHPLC (YMC-Pack ODS column, 20 x 150 m, 9.9 mL / min, アセトニトリル: 水 = 90: 10) により更に分離精製し、生物学的活性評価を行った。

化合物Ua 1: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.55 (3 H, s), 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.22 (6 H, s), 1.99 (2 H, m), 2.17 (2 H, m), 2.39 (1 H, dd, $J = 14.3, 3.0$ Hz), 2.40 (1 H, s), 2.54 (1 H, d, $J = 14.0$ Hz), 2.84 (1 H, dd, $J = 12.9, 4.9$ Hz), 2.96 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.49 (1 H, s), 3.97 (1 H, m), 4.23 (1 H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.06 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz), 5.29 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.08 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 6.46 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 11.9, 14.5, 18.5, 20.8, 22.4, 23.7, 26.7, 27.6, 28.1, 29.1, 29.2, 29.3, 36.1, 36.4, 40.4, 40.6, 44.4, 45.9, 46.1, 56.3, 56.5, 71.1, 75.9, 81.9, 115.8, 116.9, 125.9, 131.1, 143.0, 144.8; MS 456 $[\text{M}]^+$, 438 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 420 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 410 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$, 402 $[\text{M}-3\text{H}_2\text{O}]^+$, 392 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3]$ 456.3604, found 456.3605.

化合物Ub 1: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (3 H, s), 0.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.21 (6 H, s), 1.99 (2 H, m), 2.17 (2 H, m), 2.35 (1 H, d, $J = 4.7$ Hz), 2.38 (1 H, dd, $J = 14.0, 3.6$ Hz), 2.53 (1 H, d, $J = 14.3$ Hz), 2.84 (1 H, dd, $J = 13.6, 4.1$ Hz), 3.02 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.49 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 3.94 (1 H, m), 4.21 (1 H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.01 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz), 5.27 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.02 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 6.45 (1 H, d, $J = 11.0$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 12.1, 14.6, 18.8, 20.8, 22.2, 23.4, 26.5, 27.7, 28.0, 29.0, 29.2, 29.4, 36.1, 36.4, 40.5, 40.6, 44.4, 45.9, 46.2, 56.3, 56.5, 71.1, 75.9, 81.8, 115.6, 116.9, 125.9, 130.9, 142.9, 144.7; MS 456 $[\text{M}]^+$, 438 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 420 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 410 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$, 402 $[\text{M}-3\text{H}_2\text{O}]^+$, 392 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3]$ 456.3604, f

ound 456.3590.

(5Z, 7E)-(1*R*, 3*R*)-2, 2-プロパノ-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コlestatrien-1, 3, 25-トリオール ((5Z, 7E)-(1*R*, 3*R*)-2, 2-Propano-9, 10-seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-1, 3, 25-triol、化合物Uc 1) と (5Z, 7E)-(1*S*, 3*S*)-2, 2-プロパノ-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コlestatrien-1, 3, 25-トリオール ((5Z, 7E)-(1*S*, 3*S*)-2, 2-Propano-9, 10-seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-1, 3, 25-triol、化合物Ud 1)

同様に、化合物Uc 1, Ud 1は化合物Tb 1より合成した。

- 10 化合物Uc 1: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (3 H, s), 0.93 (3H, d, $U = 6.3$ Hz), 1.21 (6 H, s), 2.19 (1 H, d, $J = 13.5, 7.7$ Hz), 2.49 (1 H, dd, $J = 13.8, 3.6$ Hz), 2.81 (1 H, dd, $J = 12.7, 4.4$ Hz), 3.49 (1 H, s), 4.00 (1 H, m), 4.20 (1 H, d, $J = 3.3$ Hz), 5.03 (1 H, d, $J = 0.6$ Hz), 5.34 (1 H, d, $J = 1.4$ Hz), 6.01 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 6.35 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 11.9, 14.5, 18.8, 20.8, 22.3, 23.6, 23.7, 24.4, 27.6, 29.1, 29.2, 29.4, 36.1, 36.4, 40.46, 40.49, 44.4, 45.9, 49.0, 56.3, 56.5, 71.1, 72.6, 76.3, 113.1, 116.9, 124.4, 133.2, 142.9, 145.4; MS 456 $[\text{M}]^+$, 438 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 420 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 410 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$, 402 $[\text{M}-3\text{H}_2\text{O}]^+$, 392 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3]$ 456.3604, found 456.3602.
- 20 化合物Ud 1: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (3 H, s), 0.93 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.21 (6 H, s), 2.19 (1 H, d, $J = 13.5, 7.7$ Hz), 2.49 (1 H, dd, $J = 13.8, 3.6$ Hz), 2.81 (1 H, dd, $J = 12.7, 4.4$ Hz), 3.49 (1 H, s), 4.00 (1 H, m), 4.20 (1 H, d, $J = 3.3$ Hz), 5.03 (1 H, d, $J = 0.6$ Hz), 5.34 (1 H, d, $J = 1.4$ Hz), 6.01 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 6.35 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 11.9, 14.5, 18.8, 20.8, 22.3, 23.6, 23.9, 27.6, 29.0, 29.2, 29.4, 36.1, 36.4, 40.5, 40.6, 44.4, 45.9, 48.9, 56.3, 56.5, 71.1, 72.0, 113.8, 116.9, 124.4, 133.1, 143.0, 145.1; MS 456 $[\text{M}]^+$, 438 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 420 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 410 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$, 402 $[\text{M}-3\text{H}_2\text{O}]^+$, 392 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$
- 25

$_{4}]^{+}$; HRMS calcd. for $[C_{30}H_{48}O_3]$ 456.3604, found 456.3602.

(実施例 3 5) 1,1-ビス (ヒドロキシメチル) シクロペンタン (1,1-Bis(hydroxymethyl)cyclopentane、化合物 L 2)

- 5 LiAlH₄ (2.21 g, 2.5 eq) の THF (40 mL) 中の懸濁液に、ジエチル 1, 1-シクロペンタンカルボキシレート (5.00 g, 23.3 mmol) の THF (40 mL) 中溶液を、0℃で滴下した。滴下後、反応混合物を 0℃で2時間30分、室温にて2時間攪拌した。0℃にて反応混合物に水を、次いで、2 N HCl 水溶液を加えた。反応混合物をセライト濾過後、水層をエーテルで抽出した。有機層を食塩水で
- 10 洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 3:1) により精製し、化合物 L 2 (2.55 g) を無色結晶として得た (収率84%)。酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶し針状結晶を得た。

- 15 Mp 94.0 - 94.5 °C (recryst. from ethyl acetate - n-hexane); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 1.41-1.45 (4 H, m), 1.59-1.63 (4 H, m), 2.65 (2 H, br. s), 3.59 (2 H, s), 3.59 (2 H, s); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 25.2, 31.8, 48.4, 70.6; IR (neat) 3304, 2948, 2865, 1456, 1105, 1036 cm⁻¹; MS m/z 112 (M - H₂O)⁺; HRMS calcd for C₇H₁₂O 112.0888, found 112.0895; Anal. calcd for C₇H₁₄O₂: C, 64.58; H, 10.84; found: C, 64.71; H, 10.98.

20

(実施例 3 6) 3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2,2-ブタノプロパン-1-オール (3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,2-butanopropan-1-ol、化合物 M 2)

- 25 NaH (307 mg, ミネラル油中60%, 7.68 mmol) の DMF (10 mL) 中の懸濁液を攪拌しつつ、ジオール体である化合物 L 2 (1,1-ビス (ヒドロキシメチル) シクロペンタン) (1.00 g, 7.68 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液を、0℃で加えた。反応混合物を 0℃で10分間攪拌し、次いで室温で50分間攪拌した。反応混合物に、PMBCl (1.12 mL, 1.1 eq) を0℃で加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、室温で75分間攪拌した。反応混合物に0℃で水を加えた後、全体を

酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 4)により精製し、化合物M 2 (1.45 g)を無色の油状物として得た(収率75%)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34-1.41 (2 H, m), 1.46-1.60 (6 H, m), 2.83 (1 H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.39 (2 H, s), 3.51 (2 H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.81 (3 H, s), 4.45 (2 H, s), 6.81 (2 H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.2, 32.3, 47.8, 55.3, 70.5, 73.2, 78.3, 113.8, 129.1, 130.1, 159.1; IR (neat) 3422, 2950, 2865, 1613, 1512, 1458, 1302, 1245, 1175, 1090, 1036, 820 cm^{-1} ; MS m/z 250 (M) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 250.1569, found 250.1568.
- 10

(実施例 3 7) 3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2,2-ブタノプロパナール (3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,2-butanopropanal、化合物N 2)

- 15 化合物M 2 (400 mg, 1.60 mmol)と、粉末状 4 Å MS (36 mg)と、NMO (562 mg, 2.9 eq.)との CH_2Cl_2 (4 mL)中の混合物を攪拌しつつ、アルゴン雰囲気下、0°CにてTPAP (55 mg, 0.1 eq.)で処理した。反応混合物を0°Cで45分間攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル n-ヘキサン = 1: 6)で精製して、アルデヒドである化合物N 2 (275 mg)を無色の油状物として得た(収率69%)。この無色の油状物をそのまま次の工程に使用した。
- 20

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47-1.64 (6 H, m), 1.90-1.97 (2 H, m), 3.50 (2 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.44 (2 H, s), 6.87 (2 H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22 (2 H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.59 (1 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.6, 30.4, 55.3, 58.6, 73.0, 73.1, 113.7, 129.0, 130.1, 159.1, 204.2; IR (neat) 2951, 2867, 2359, 2342, 2330, 1727, 1613, 1514, 1248, 1092, 1036, 818 cm^{-1} ; MS m/z 248 (M) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 248.1413, found 248.1410.
- 25

(実施例 3 8) 5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4,4-ブタノペント-1-エ

ン-3-オール (5-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-4,4-butanopent-1-en-3-ol、化合物
O 2)

- 化合物N 2 (3.20 g, 12.8 mmol)の乾燥トルエン(35 mL)中の溶液を撹拌し
つつ、アルゴン雰囲気下で-78℃で、ビニルマグネシウムブロミド(THF中1.0 M
5 , 14 mL, 1.1 eq)を滴下した。反応混合物を65分間撹拌し、飽和 NH₄Cl 水溶液
を加えて反応を停止させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗
浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗成生
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 12
)で精製し、化合物O 2 (3.20 g)を無色の油状物として得た (収率 90%)。
- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.26 (1 H, m), 1.46-1.66 (6 H, m), 1.71-1.
77 (1 H, m), 3.25 (1 H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.47 (1 H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.60
(1 H, br.d, *J* = 3.5 Hz), 3.81 (3 H, s), 3.94 (1 H, t, *J* = 6.3 Hz), 4.41
(2 H, s), 5.17 (1 H, dt, *J* = 10.5, 1.7 Hz), 5.31 (1 H, dt, *J* = 17.1, 1.7
Hz), 5.91 (1 H, ddd, *J* = 16.7, 10.7, 6.0 Hz), 6.88 (2 H, d, *J* = 8.5 Hz)
15 , 7.23 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 25.4, 25.5, 31.7,
33.2, 50.1, 55.3, 73.3, 76.5, 80.0, 113.8, 115.8, 129.2, 130.0, 138.3,
159.2; IR (neat) 3501, 2951, 2869, 1613, 1514, 1456, 1248, 1175, 1084, 1
034, 995, 924, 820 cm⁻¹; MS *m/z* 276 (M)⁺, 258 (M - H₂O)⁺; HRMS calcd for C
17H₂₄O₃ 276.1725, found 276.1726.

20

(実施例 3 9) 3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5-[(4-メトキシ
ベンジル)オキシ]-4,4-ブタノペン-1-エン (3-[(tert-Butyldimethysilyl)ox
y]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,4-butanopent-1-ene、化合物P 2)

- 化合物O 2 (192 mg, 0.70 mmol)と 2,6-ルチジン(0.13 mL, 2 eq)との乾
25 燥CH₂Cl₂(2 mL)中の混合物を撹拌しつつ、0℃でアルゴン雰囲気下で、TBSOTf(0
.24 mL, 1.2 eq)を加えた。得られた混合物を30分間撹拌し、酢酸エチルで希
釈し、水、次いで食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、
ろ過し、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

一(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 25) により精製し、化合物 P 2 (241 mg) を無色の油状物として得た (収率89%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.01 (3 H, s), 0.03 (3 H, s), 0.88 (9 H, s), 1.23-1.67 (8 H, m), 3.18 (1 H, d, J = 8.8 Hz),
5 3.27 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 3.81 (3 H, s), 4.17 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 4.35 (1 H, d, J = 11.7 Hz), 4.43 (1 H, d, J = 11.7 Hz), 5.07 (1 H, d, J = 10.3 Hz), 5.12 (1 H, d, J = 17.3 Hz), 5.79 (1 H, ddd, J = 17.6, 10.1, 7.5 Hz), 6.87 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (2 H, d, J = 9.5 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)
10 δ -4.9, -3.7, 18.1, 26.0, 26.2, 26.2, 31.1, 31.2, 51.3, 55.3, 72.8, 74.9, 113.6, 115.8, 128.9, 131.0, 139.4, 158.8; IR (neat) 2955, 2857, 1615, 1514, 1462, 1250, 1080, 1040, 835, 775 cm^{-1} ; MS m/z 390 (M)⁺, 333 ($\text{M} - \text{tBu}$)⁺; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ 390.2591, found 390.2605.

15

(実施例 40) 3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2,2-ブタノペン
ト-4-エン-1-オール (3-[(3-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,2-butanopent-
4-en-1-ol、化合物 Q 2)

化合物 P 2 (3.70 g, 9.48 mmol) を CH_2Cl_2 (50 mL) と水 (5 mL) との混合物に溶
20 解した。得られた溶液を攪拌しつつ、0℃で、DDQ (3.22 g, 1.5 eq) で処理し
た。35分間室温で攪拌後、反応混合物をエーテル (400 mL) で希釈した。有機
層を飽和 NaHCO_3 溶液と食塩水とで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し
、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢
酸エチル: n-ヘキサン = 1: 10) で精製し、化合物 Q 2 (2.50 g) を無色の油
25 状物として得た (収率97%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (3 H, s), 0.09 (3 H, s), 0.90 (9 H, s), 1.06-1.13 (1 H, m), 1.30-1.37 (1 H, m), 1.49-1.66 (5 H, m), 1.88-1.94 (1 H, m), 3.25-3.36 (2 H, m), 3.72 (1 H,

d, $J = 10.5$ Hz), 4.01 (1 H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.19 (1 H, d, $J = 10.3$ Hz), 5.22 (1 H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.93 (1 H, ddd, $J = 17.3, 10.4, 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.0, -3.9, 18.1, 25.0, 25.0, 25.9, 32.0, 33.1, 51.2, 67.6, 83.0, 116.5, 138.2; IR (neat) 3449, 2955, 2859, 1472, 1254, 1057, 837, 775 cm^{-1} ; MS m/z 213 ($\text{M} - \text{tBu}$) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$ 213.1311, found 213.1313.

(実施例 4 1) 3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2,2-ブタノペン
ト-4-エナール (3-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,2-butanopent-4-enal、
化合物 R 2)

化合物 Q 2 (2.17 g, 8.03 mmol) と粉末状 4 Å MS (1.60 g) と NMO (1.84 g, 1.9 eq) との CH_2Cl_2 (30 mL) 中の混合物を攪拌しつつ、0°C アルゴン雰囲気下で、TPAP (291 mg, 0.1 eq) で処理した。反応混合物を 0°C で 15 分間攪拌し、
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 9) で精製して、アルデヒドである化合物 R 2 (1.99 g) を無色の油状物として得た (収率 92%)。この無色の油状物をそのまま次の工程に使用した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (3 H, s), 0.06 (3 H, s), 0.87 (9 H, s), 1.44-1.63 (6 H, m), 1.88-1.96 (2 H, m), 4.22 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.16 (1 H, ddd, $J = 10.3, 1.6, 1.0$ Hz), 5.20 (1 H, ddd, $J = 17.3, 1.6, 1.1$ Hz), 5.79 (1 H, ddd, $J = 17.3, 10.3, 7.3$ Hz), 9.66 (1 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.0, -3.8, 18.2, 25.5, 25.8, 28.7, 30.5, 63.0, 78.2, 117.0, 137.6, 205.0; IR (neat) 2957, 2859, 1725, 1472, 1256, 1080, 839, 777 cm^{-1} ; MS m/z 211 ($\text{M} - \text{tBu}$) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Si}$ 211.1154, found 211.1132.

(実施例 4 2) (4*RS*, 6*SR*)-6-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5,5-ブタノオクト-7-エン-1-イン-4-オール ((4*RS*, 6*SR*)-6-[(tert-Butyldimethylsilyl

yl)oxy]-5,5-butanooct-7-en-1-yn-4-ol、化合物Sa2)と(4*RS*, 6*RS*)-6-[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5,5-ブタノオクト-7-エン-1-イン-4-オール((4*RS*, 6*RS*)-6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-5,5-butanooct-7-en-1-yn-4-ol、化合物Sb2)

- 5 化合物R2 (949 mg, 3.53 mmol)の乾燥エーテル(20 mL)中溶液を撹拌しつつ、-78℃でアルゴン雰囲気下で、プロパギルマグネシウムブロミド(エーテル中2M, 5.3 mL, 3 eq)を加えた。反応混合物を10分間撹拌し、飽和NH₄Cl水溶液を加えて反応を停止させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗混合
- 10 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂: n-ヘキサン = 1: 2)で精製し、化合物Sa2, Sb2 (936 mg)を無色の油状物として得た(収率 86%)。

化合物Sa2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.02 (3 H, s), 0.07 (3 H, s), 0.90 (9 H, s), 1.47-1.66 (8 H, m), 2.03 (1 H, t, *J* = 2.7 Hz), 2.31 (1 H, ddd, *J* = 16.6, 10.0, 2.7 Hz), 2.54 (1 H, dt, *J* = 16.8, 2.7 Hz), 2.71 (1 H, br.d, *J* = 3.7 Hz), 3.79 (1 H, dt, *J* = 9.9, 3.4 Hz), 4.07 (1 H, d, *J* = 7.5 Hz), 5.17 (1 H, d, *J* = 10.1 Hz), 5.19 (1 H, d, *J* = 17.4 Hz), 5.85 (1 H, ddd, *J* = 17.4, 10.1, 7.5 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.8, -3.6, 18.2, 24.0, 26.0, 26.4, 26.7, 30.1, 30.9, 54.1, 69.9, 74.8, 80.1, 16.9, 138.6; IR (neat) 2955, 2859, 2116, 1460, 1254, 1074, 837, 775 cm⁻¹; MS *m/z* 308 (M)⁺, 290 (M-H₂O)⁺, 251 (M - ^tBu)⁺; HRMS calcd for C₁₈H₃₂O₂Si 308.2172, found 308.2180.

15

20

化合物Sb2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (3 H, s), 0.10 (3 H, s), 0.90 (9 H, s), 1.34-1.78 (8 H, m), 2.03 (1 H, t, *J* = 2.6 Hz), 2.31 (2 H, dd, *J* = 2.7, 6.6 Hz), 3.98 (1 H, d, *J* = 7.3 Hz), 4.02 (1 H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.42 (1 H, s), 5.24 (1 H, d, *J* = 16.6 Hz), 5.24 (1 H, d, *J* = 11.0 Hz), 5.92-6.01 (1 H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.1, -3.8, 23.0, 25.9, 26.3, 26.4, 29.6, 32.3, 53.2, 69.2, 74.6, 82.7, 82.8, 117.8,

25

137.0; IR (neat) 2955, 2859, 2118, 1460, 1254, 1057, 926, 837, 777 cm^{-1} ; MS m/z 308 (M)⁺, 290 ($M-H_2O$)⁺, 251 ($M - t\text{Bu}$)⁺; HRMS calcd for $C_{18}H_{32}O_2Si$ 308.2172, found 308.2169.

- 5 (実施例 4 3) (3*RS*, 5*SR*)-3, 5-Bis[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4, 4-ブタノオクト-1-エン-7-イン ((3*RS*, 5*SR*)-3, 5-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4, 4-butanooct-1-en-7-yne、化合物 Ta 2)

化合物 Sa 2 (530 mg, 1.72 mmol) と 2, 6-ルチジン (0.32 mL, 2 eq) との 乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の混合物を攪拌しつつ、0℃でアルゴン雰囲気下で、TBSOTf (0.59 mL, 1.2 eq) を加えた。得られた混合物を40分間攪拌したのち、2, 6-ルチジン (0.08 mL, 0.5 eq) と TBSOTf (0.25 mL, 0.5 eq) を追加した。得られた混合物を10分間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1: 100) で精製し、化合物 Ta 2 (723 mg) を無色の油状物として得た (収率100%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (3 H, s), 0.05 (3 H, s), 0.09 (3 H, s), 0.17 (3 H, s), 0.89 (9 H, s), 0.91 (9 H, s), 1.46-1.65 (8 H, m), 1.96 (1 H, t, $J = 2.7$ Hz), 2.28 (1 H, ddd, $J = 17.5, 6.0, 2.6$ Hz), 2.65 (1 H, dt, $J = 17.5, 3.1$ Hz), 3.89 (1 H, dd, $J = 5.9, 3.7$ Hz), 4.13 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.13 (1 H, d, $J = 9.3$ Hz), 5.16 (1 H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.83 (1 H, ddd, $J = 17.5, 10.3, 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.7, -4.5, -3.5, -3.4, 18.3, 18.4, 24.4, 26.0, 26.2, 26.7, 26.8, 29.0, 31.8, 56.0, 70.0, 75.7, 78.1, 84.1, 116.3, 138.9; IR (neat) 3316, 2955, 2932, 2859, 2120, 1638, 1472, 1360, 1254, 1074, 835, 775 cm^{-1} ; MS m/z 422 (M)⁺, 365 ($M - t\text{Bu}$)⁺; HRMS calcd for $C_{24}H_{46}O_2Si_2$ 422.3036, found 422.3036.

(3*RS*, 5*RS*)-3, 5-Bis[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4, 4-ブタノオクト-1-エン-7-イン ((3*RS*, 5*RS*)-3, 5-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4, 4-butanooct-1-en-7-yne、化合物Tb2)

同様に、化合物Tb2は化合物Sb2より合成した。

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (3 H, s), 0.04 (3 H, s), 0.08 (3 H, s), 0.15 (3 H, s), 0.89 (9 H, s), 0.90 (9 H, s), 1.35-1.42 (1 H, m), 1.49-1.64 (6 H, m), 1.69-1.76 (1 H, m), 1.98 (1 H, t, $J = 2.7$ Hz), 2.33 (1 H, ddd, $J = 17.7, 6.2, 2.7$ Hz), 2.63 (1 H, dt, $J = 17.6, 3.3$ Hz), 3.78 (1 H, dd, $J = 6.2, 3.8$ Hz), 4.05 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.07 (1 H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.08 (1 H, d, $J = 16.6$ Hz), 5.93 (1 H, ddd, $J = 16.8, 10.7, 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.7, -4.5, -3.6, -3.5, 18.3, 18.4, 25.1, 26.0, 26.2, 26.4, 26.4, 31.6, 32.3, 56.1, 69.9, 77.5, 79.3, 84.3, 115.7, 139.9; IR (neat) 3314, 2957, 2932, 2959, 2120, 1638, 1472, 1360, 1254, 1067, 835, 775 cm^{-1} ; MS m/z 422 (M)⁺, 365 (M - *t*Bu)⁺; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{Si}_2$ 422.3036, found 422.3025.

(実施例44) (5*Z*, 7*E*)-(1*S*, 3*R*)-2, 2-ブタノ-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレ
20 スタトリエン-1, 3, 25-トリオール ((5*Z*, 7*E*)-(1*S*, 3*R*)-2, 2-Butano-9, 10-seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-1, 3, 25-triol、化合物Ua2) と(5*Z*, 7*E*)-(1*R*, 3*S*)-2, 2-ブタノ-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール ((5*Z*, 7*E*)-(1*R*, 3*S*)-2, 2-Butano-9, 10-seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-1, 3, 25-triol、化合物Ub2)

25 化合物Ta2 (128 mg, 302 μmol)と化合物K (90 mg, 252 μmol)とトリエチルアミン(2 mL)とのトルエン(8 mL)中の混合物に、室温でアルゴン雰囲気下で、 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (144 mg, 126 μmol)を加えた後、室温で10分間攪拌した。加熱下で50分間還流後、反応混合物をエーテルで希釈し、全体をシリカゲルパッド(メルクシリカゲル60)でろ過し、次いで溶媒を留去した。得られた粗混合
30 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1: 10)

で精製し、表題化合物の保護体を含む粗生成物 (103 mg)を得た。

得られた粗生成物 (103 mg) のTHF (6 mL)中溶液を撹拌しつつ、0℃でアルゴン雰囲気下で、TBAF (THF中1.0 M, 0.76 mL, 0.76 mmol)を加えた。さらにTBAF (THF中1.0 M, 1.02 mL, 1.02 mmol)を加え、反応混合物を室温で23時間撹拌し、食塩水を加え、全体を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 7) で精製し、化合物Ua 2, Ub 2 (60 mg, 2工程から50%) を白色固体として得た。この白色固体を逆相リサイクルHPLC (YMC-Pack ODS column, 20 x 150 mm, 9.9 mL / min, アセトニトリル: 水 = 95: 5) により更に分離精製し、生物学的活性評価を行った。

化合物Ua 2: $[\alpha]_D^{27} = -90.6$ ($c = 0.28$, CHCl_3); UV (EtOH) λ_{max} 268 nm, λ_{min} 228 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.55 (3 H, s), 0.94 (3 H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.02-2.02 (27 H, m), 1.21 (6 H, s), 2.44 (1 H, d, $J = 4.4$ Hz), 2.44 (1 H, dd, $J = 14.4, 3.2$ Hz), 2.65 (1 H, d, $J = 14.4$ Hz), 2.84 (1 H, dd, $J = 12.1, 3.8$ Hz), 3.11 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.62-3.65 (1 H, m), 3.87 (1 H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.06 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz), 5.23 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.10 (1 H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.47 (1 H, dd, $J = 11.4, 1.1$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 18.9, 20.9, 22.4, 23.8, 25.3, 25.6, 27.7, 29.2, 29.3, 29.4, 32.6, 34.6, 36.1, 36.4, 40.5, 42.3, 44.4, 46.0, 51.6, 56.4, 56.5, 71.1, 76.5, 81.8, 115.4, 116.8, 126.0, 131.1, 142.9, 145.7; IR (neat) 3368, 2948, 2870, 2361, 2332, 1699, 1509, 1040, 756 cm^{-1} ; MS m/z 470 (M)⁺, 452 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O}$)⁺; HRMS calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_3$ 470.3760, found 470.3745.

化合物Ub 2: $[\alpha]_D^{27} = +100.7$ ($c = 0.52$, CHCl_3); UV (EtOH) λ_{max} 268 nm, λ_{min} 228 nm; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (3 H, s), 0.93 (3 H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.02-2.01 (27 H, m), 1.21 (6 H,

s), 2.36 (1 H, d, $J = 3.3$ Hz), 2.44 (1 H, dd, $J = 14.3, 3.6$ Hz), 2.64 (1 H, d, $J = 14.3$), 2.85 (1 H, dd, $J = 13.2, 3.3$ Hz), 3.17 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.63 (1 H, br.s), 3.87 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz), 5.01 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 5.21 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.04 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 6.47 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 12.1, 18.8, 20.8, 22.2, 23.4, 25.3, 25.6, 27.7, 29.0, 29.2, 29.4, 32.3, 34.5, 36.1, 36.4, 40.5, 42.3, 44.4, 45.9, 51.6, 56.3, 56.5, 71.1, 76.4, 81.8, 115.3, 117.0, 126.1, 131.0, 142.9, 145.8; IR (neat) 3320, 2940, 2865, 2363, 1642, 1470, 1036, 905 cm^{-1} ; MS m/z 470 (M)⁺, 452 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O}$)⁺; HRMS calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_3$ 470.3760, found 470.3764.

(5Z, 7E)-(1*R*, 3*R*)-2, 2-ブタノ-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール ((5Z, 7E)-(1*R*, 3*R*)-2, 2-Butano-9, 10-seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-1, 3, 25-triol、化合物Uc 2) と (5Z, 7E)-(1*S*, 3*S*)-2, 2-ブタノ-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール ((5Z, 7E)-(1*S*, 3*S*)-2, 2-Butano-9, 10-seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-1, 3, 25-triol、化合物Ud 2)

同様に、化合物Uc 2, Ud 2は化合物Tb 2より合成した。

化合物Uc 2: $[\alpha]_D^{27} = +2.5$ ($c = 0.67$, CHCl_3); UV (EtOH) λ_{max} 268 nm, λ_{min} 229 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (3 H, s), 0.93 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.04-2.02 (27 H, m), 1.21 (6 H, s), 2.27 (1 H, dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz), 2.58 (1 H, dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz), 2.81 (1 H, dd, $J = 11.7, 3.7$ Hz), 3.84 (1 H, br.s), 4.06 (1 H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.02 (1 H, s), 5.29 (1 H, s), 6.02 (1 H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.36 (1 H, d, $J = 11.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.1, 18.9, 20.9, 22.3, 23.7, 26.6, 27.0, 27.7, 29.1, 29.3, 29.4, 31.2, 31.3, 36.1, 36.4, 40.5,

42.0, 44.4, 45.9, 53.6, 56.4, 56.6, 71.1, 73.3, 77.6, 112.9, 116.9, 124.6, 133.1, 142.9, 146.3; IR (neat) 3422, 2946, 2869, 2338, 1651, 1441, 1377, 1067, 911, 733 cm^{-1} ; MS m/z 470 (M)⁺, 452 ($M - H_2O$)⁺; HRMS calcd for $C_{31}H_{50}O_3$ 470.3760, found 470.3760.

化合物Ud2: $[\alpha]_D^{28} = +24.4$ ($c = 0.89$, $CHCl_3$); UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 268 nm, $\lambda_{\min}$ 229 nm; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.53 (3 H, s), 0.93 (3 H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.03-2.01 (27 H, m), 1.21 (6 H, s), 2.27 (1 H, dd, $J = 13.6, 8.2$ Hz), 2.56 (1 H, dd, $J = 13.6, 3.8$ Hz), 2.81 (1 H, dd, $J = 11.6, 3.5$ Hz), 3.88 (1 H, dd, $J = 7.8, 3.9$ Hz), 4.02 (1 H, s), 5.02 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz), 5.28 (1 H, s), 6.02 (1 H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.37 (1 H, d, $J = 11.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 12.1, 18.9, 20.9, 22.4, 23.6, 26.6, 26.9, 27.7, 29.1, 29.3, 29.4, 30.6, 31.6, 36.1, 36.4, 40.5, 42.2, 44.4, 45.9, 53.5, 56.4, 56.5, 71.1, 72.8, 78.2, 113.6, 116.9, 124.6, 133.0, 142.9, 146.0; IR (neat) 3422, 2946, 2870, 2359, 1651, 1472, 1377, 1051, 911, 731 cm^{-1} ; MS m/z 470 (M)⁺, 452 ($M - H_2O$)⁺; HRMS calcd for $C_{31}H_{50}O_3$ 470.3760, found 470.3768.

20

(実施例45) 1,1-ビス(ヒドロキシメチル)シクロヘキサン (1,1-Bis(hydroxymethyl)cyclohexane、化合物L3)

LiAlH₄ (416 mg, 2.5 eq)のTHF (10 mL)中の懸濁液に、ジエチル 1, 1-シクロヘキサンカルボキシレート (1.00 g, 4.38 mmol)の THF (10 mL)中溶液を、0℃で滴下した。滴下後、反応混合物を 0℃で4時間攪拌した。0℃にて反応混合物に水を、次いで、2 N HCl水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1~酢酸エチル:メタノール = 95:5)により精製し、化合

物L 3 (549 mg)を無色結晶として得 (収率87%)、酢酸エチル-*n*-ヘキサンで再結晶し針状結晶を得た。

Mp 98.5 - 99.5 °C (recryst. from ethyl acetate - *n*-hexane);
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33-1.36 (4 H, m), 1.42-1.46 (6 H, m), 2.42 (2 H, s), 3.61 (4 H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 26.5, 29.6, 38.3, 70.3; IR (neat) 3378, 2932, 2863, 1468, 1449, 1399, 1020 cm⁻¹; MS m/z 144 (M)⁺; HRMS calcd for C₈H₁₆O₂ 144.1150, found 144.1149; Anal. calcd for C₈H₁₆O₂: C, 66.63; H, 11.18; found: C, 66.57; H, 11.14.

10

(実施例 4 6) 3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2,2-ペンタノプロパン-1-オール (3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,2-pentanopropan-1-ol、化合物M 3)

NaH (286 mg, ミネラル油中60%, 7.14 mmol)のDMF (5 mL)中の懸濁液を撹拌しつつ、ジオール体である化合物L 3 (1,1-ビス (ヒドロキシメチル) シクロヘキサン) (515 mg, 3.57 mmol)の DMF (5 mL)中溶液を、0℃で加えた。反応混合物を 0 °Cで10分間撹拌し、次いで室温で45分間撹拌した。反応混合物に、PMBCl (642 μL, 1.3 eq)を0℃で加えた。反応混合物を0 °Cで2時間撹拌した。反応混合物に0℃で水を加えた後、全体を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1: 5)により精製し、化合物M 3 (666 mg)を無色の油状物として得た (収率71%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.46 (10 H, m), 3.38 (2 H, s), 3.55 (2 H, s), 4.44 (2 H, s), 6.88 (2 H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.23 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 26.5, 30.2, 38.2, 55.3, 70.0, 73.2, 78.3, 113.8, 129.0, 130.1, 159.1; IR (neat) 3461, 2930, 2859, 1613, 1512, 1453, 1453, 1248, 1089, 1034, 826 cm⁻¹; MS m/z 264 (M)⁺; HRMS

calcd for $C_{16}H_{24}O_3$ 264.1726, found 264.1722.

(実施例 4 7) 3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2,2-ペンタノプロパナール (3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,2-pentanopropanal、化合物 N 3)

- 5 化合物 M 3 (635 mg, 2.40 mmol) と、粉末状 4 Å MS (250 mg) と、NMO (725 mg, 2.5 eq) との CH_2Cl_2 (6 mL) 中の混合物を攪拌しつつ、アルゴン雰囲気下、0℃にて TPAP (87 mg, 0.1 eq) で処理した。反応混合物を 0℃で 35 分間攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル n-ヘキサン = 1: 6) で精製して、アルデヒドである化合物 N 3 (571 mg) を無色の油状物として得た (10 収率 91%)。この無色の油状物をそのまま次の工程に使用した。

- ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24-1.53 (8 H, m), 1.89-1.95 (2 H, m), 3.40 (2 H, s), 3.80 (3 H, s), 4.39 (2 H, s), 6.85-6.89 (2 H, m), 7.18-7.22 (2 H, m), 9.57 (1 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 22.2, 25.8, 28.5, 50.6, 55.3, 73.0, 74.2, 113.7, 128.9, 130.0, 159.0, 206.4; IR (neat) 2932, 2857, 1723, 1613, 1512, 1455, 1360, 1248, 1090 cm^{-1} ; MS m/z 262 (M) $^+$; HRMS calcd for $C_{16}H_{22}O_3$ 262.1569, found 262.1567.
- 15

- (実施例 4 8) 5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4,4-ペンタノペント-1-エン-3-オール (5-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-4,4-pentanopent-1-en-3-ol、化合物 O 3)
- 20

- 化合物 N 3 (719 mg, 2.74 mmol) の乾燥トルエン (8 mL) 中の溶液を攪拌しつつ、アルゴン雰囲気下で -78℃で、ビニルマグネシウムブロミド (THF 中 1.0 M, 3.0 mL, 1.1 eq) を滴下した。反応混合物を 50 分間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液を加えて反応を停止させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗淨し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 9) で精製し、化合物 O 3 (555 mg) を無色の油状物として得た (収率 70%)
- 25

。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.16-1.71 (10 H, m), 3.37 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.48 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.61 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz), 3.81 (3 H, s), 3.98 (1 H, br.t, $J = 7.2$ Hz), 4.39
 5 (1 H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.43 (1 H, d, $J = 11.5$ Hz), 5.17 (1 H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.26 (1 H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.92 (1 H, ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.5$ Hz), 6.88 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J = 8.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.3, 21.5, 26.2, 30.0, 30.7, 40.2, 55.2, 73.3, 74.7, 79.3, 113.7,
 10 115.9, 129.1, 129.7, 137.7, 159.1; IR (neat) 3476, 2934, 2863, 1651, 1613, 1512, 1248 cm^{-1} ; MS m/z 290 (M) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 290.1882, found 290.1882.

(実施例 4 9) 3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5-[(4-メトキシ
 15 ベンジル)オキシ]-4,4-ペンタノペント-1-エン (3-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,4-pentanopent-1-ene、化合物 P 3)

化合物 O 3 (1.16 g, 4.01 mmol) と 2,6-ルチジン (0.93 mL, 2.5 eq) との乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の混合物を撹拌しつつ、0℃でアルゴン雰囲気下で、TBSOTf (1.73 mL, 1.5 eq) を加えた。得られた混合物を30分間撹拌し、酢酸エチルで
 20 希釈し、水、次いで食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 50) により精製し、化合物 P 3 (1.62 g) を無色の油状物として得た (収率100%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.02 (3 H, s), 0.02 (3 H, s), 0.88
 25 (9 H, s), 1.15-1.58 (10 H, m), 3.34 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.43 (1 H, d, $J = 9.3$ Hz), 3.81 (3 H, s), 4.06 (1 H, br.d, $J = 7.8$ Hz), 4.36 (1 H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.42 (1 H, d, $J = 11.7$ Hz), 5.06 (1 H, dd, $J = 9.6, 1.2$ Hz), 5.07 (1 H, dd, J

= 17.6, 1.0 Hz), 5.84 (1 H, ddd, J = 17.6, 9.9, 7.1 Hz), 6.86-6.89 (2 H, m), 7.24-7.26 (2 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.9, -3.7, 18.3, 21.8, 26.0, 26.4, 28.3, 28.4, 41.8, 55.3, 70.5, 72.8, 77.9, 113.6, 115.6, 128.8, 131.2, 139.0, 158.8; IR (neat) 2934, 2859, 1613, 1514, 1464, 1250, 1078 cm^{-1} ; MS m/z 404 (M) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$ 404.2747, found 404.2736.

(実施例 50) 3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2,2-ペンタノペ
ント-4-エン-1-オール (3-[(3-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,2-pentanope
nt-4-en-1-ol、化合物Q3)

化合物P3 (1.38 g, 3.41 mmol)を CH_2Cl_2 (19 mL)と水 (2 mL)との混合物に溶解した。得られた溶液を攪拌しつつ、0℃で、DDQ (1.29 g, 1.5 eq)で処理した。40分間0℃で攪拌後、反応混合物をエーテルで希釈し、セライト濾過した。
。有機層を飽和 NaHCO_3 溶液と食塩水とで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 50 ~ 1: 20)で精製し、化合物Q3 (911 mg)を無色の油状物として得た(収率94%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (3 H, s), 0.09 (3 H, s), 0.90 (9 H, s), 1.03-1.92 (10 H, m), 3.46-3.55 (2 H, m), 3.68 (1 H, d, J = 10.7 Hz), 4.01 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 5.18 (1 H, dd, J = 17.5, 0.7 Hz), 5.21 (1 H, dd, J = 10.5, 1.0 Hz), 5.92 (1 H, ddd, J = 17.4, 10.3, 7.3 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.0, -4.0, 18.1, 21.4, 21.5, 25.9, 26.3, 30.4, 30.5, 40.5, 66.0, 83.2, 117.0, 137.4; IR (neat) 3436, 2930, 2859, 1462, 1254, 1047, 837 cm^{-1} ; MS m/z 227 ($\text{M} - \text{tBu}$) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$ 227.1468, found 227.1462.

(実施例 51) 3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2,2-ペンタノペ

ント-4-エナール (3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,2-pentanopent-4-enal、化合物 R 3)

化合物 Q 3 (129 mg, 0.45 mmol) と粉末状 4 Å MS (65 mg) と NMO (110 mg, 2.0 eq) との CH₂Cl₂ (3 mL) 中の混合物を攪拌しつつ、0℃ アルゴン雰囲気下で、TPAP (291 mg, 0.1 eq) で処理した。反応混合物を 0℃ で 55 分間攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 9) で精製して、アルデヒドである化合物 R 3 (123 mg) を無色の油状物として得た (収率 96%)。この無色の油状物をそのまま次の工程に使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.02 (3 H, s), 0.03 (3 H, s), 0.87 (9 H, s), 1.11-1.36 (6 H, m), 1.56-1.65 (2 H, m), 1.95-1.96 (1 H, m), 2.07-2.11 (1 H, m), 3.97 (1 H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.12 (1 H, ddd, *J* = 17.2, 1.6, 1.0 Hz), 5.17 (1 H, ddd, *J* = 10.4, 1.6, 0.8 Hz), 5.74 (1 H, ddd, *J* = 17.6, 9.9, 7.2 Hz), 9.62 (1 H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.0, -3.9, 18.2, 22.5, 22.8, 25.8, 27.5, 28.9, 54.0, 80.1, 117.3, 137.1; IR (neat) 2934, 2857, 1725, 1455, 1254, 1065 cm⁻¹; MS *m/z* 282 (M)⁺; HRMS calcd for C₁₆H₃₀O₂Si 282.2015, found 282.2013.

(実施例 5 2) (4*RS*, 6*SR*)-6-[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5,5-ペンタノオクト-7-エン-1-イン-4-オール ((4*RS*, 6*SR*)-6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-5,5-pentanooct-7-en-1-yn-4-ol、化合物 Sa 3) と (4*RS*, 6*RS*)-6-[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5,5-ペンタノオクト-7-エン-1-イン-4-オール ((4*RS*, 6*RS*)-6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-5,5-pentanooct-7-en-1-yn-4-ol、化合物 Sb 3)

化合物 R 3 (888 mg, 3.14 mmol) の乾燥エーテル (20 mL) 中溶液を攪拌しつつ、-78℃ でアルゴン雰囲気下、プロパギルマグネシウムブロミド (エーテル中 2 M, 4.7 mL, 3 eq) を加えた。反応混合物を 25 分間攪拌し、飽和 NH₄Cl 水溶液を加えて反応を停止させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗

浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂: n-ヘキサン = 2: 3) で精製し、化合物 S a 3, S b 3 (982 mg) を無色の油状物として得た (収率 97%)。

化合物 S a 3: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (3 H, s), 0.08 (3 H, s), 0.90 (9 H, s), 1.24-1.69 (10 H, m), 2.02 (1 H, t, *J* = 2.7 Hz), 2.45 (1 H, ddd, *J* = 16.7, 10.1, 2.4 Hz), 2.62 (1 H, dt, *J* = 16.8, 2.6 Hz), 3.35 (1 H, d, *J* = 6.1 Hz), 3.81 (1 H, ddd, *J* = 10.1, 6.1, 2.6 Hz), 4.30 (1 H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.15 (1 H, dd, *J* = 17.3, 0.5 Hz), 5.17 (1 H, dd, *J* = 9.8, 0.7 Hz), 5.93 (1 H, ddd, *J* = 17.7, 10.0, 7.3 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.0, -3.7, 18.2, 21.4, 21.5, 23.9, 25.9, 26.0, 29.9, 30.3, 43.1, 69.3, 75.1, 79.4, 83.5, 116.7, 138.5; IR (neat) 3457, 2928, 2118, 1462, 1254, 1067, 837 cm⁻¹; MS *m/z* 322 (M)⁺; HRMS calcd for C₁₉H₃₄O₂Si 322.2328, found 322.2325.

化合物 S b 3: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.07 (3 H, s), 0.10 (3 H, s), 0.88 (9 H, s), 1.18-1.31 (4 H, m), 1.35-1.68 (5 H, m), 1.93-1.98 (1 H, m), 2.03 (1 H, t, *J* = 2.7 Hz), 2.36 (1 H, ddd, *J* = 16.6, 8.8, 2.7 Hz), 2.42 (1 H, dt, *J* = 16.6, 2.7 Hz), 3.94 (1 H, ddd, *J* = 8.7, 3.8, 1.6 Hz), 4.57 (1 H, d, *J* = 8.0 Hz), 4.64 (1 H, s), 5.20 (1 H, d, *J* = 17.3 Hz), 5.26 (1 H, dd, *J* = 10.4, 1.3 Hz), 5.99 (1 H, ddd, *J* = 17.8, 9.8, 8.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.1, -3.6, 18.1, 20.8, 21.1, 22.0, 25.3, 25.8, 26.3, 29.5, 42.6, 69.2, 74.6, 78.0, 83.1, 117.8, 137.0; IR (neat) 3486, 2932, 2859, 2118, 1458, 1254, 1053, 837 cm⁻¹; MS *m/z* 322 (M)⁺; HRMS calcd for C₁₉H₃₄O₂Si 322.2328, found 322.2345.

(実施例 5 3) (3*RS*, 5*SR*)-3, 5-Bis[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]

] -4,4-ペンタノオクト-1-エン-7-イン ((3*RS*,5*SR*)-3,5-Bis[(*tert*-butyldimethysilyl)oxy]-4,4-pentanooct-1-en-7-yne、化合物Ta3)

- 化合物Sa3 (277 mg, 8.59 mmol)と 2,6-ルチジン(0.2 mL, 2.5 eq)との乾燥CH₂Cl₂ (5 mL) 中の混合物を攪拌しつつ、0℃でアルゴン雰囲気下、TBSOTf (0.37 mL, 1.5 eq) を加えた。得られた混合物を45分間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を除去した。得られた残渣を シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 100) で精製し、化合物Ta3 (351 mg) を無色の油状物として得た (収率94%)。
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.02 (3 H, s), 0.06 (3 H, s), 0.07 (3 H, s), 0.17 (3 H, s), 0.89 (9 H, s), 0.92 (9 H, s), 1.23-1.70 (10 H, m), 1.95 (1 H, t, *J* = 2.7 Hz), 2.29 (1 H, ddd, *J* = 17.6, 6.6, 2.4 Hz), 3.04 (1 H, dt, *J* = 17.6, 2.9 Hz), 3.79 (1 H, dd, *J* = 6.5, 2.8 Hz), 4.39 (1 H, d, *J* = 8.3 Hz), 5.07 (1 H, dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz), 5.13 (1 H, dd, *J* = 10.3, 1.8 Hz), 5.83 (1 H, ddd, *J* = 17.1, 9.8, 7.8 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.8, -4.5, -3.4, -3.1, 18.3, 18.5, 21.5, 21.9, 23.9, 25.2, 26.0, 26.3, 29.1, 45.2, 69.5, 74.4, 75.5, 85.0, 116.2, 138.8; IR (neat) 2932, 2859, 2120, 1472, 1254, 1067, 938, 835 cm⁻¹; MS *m/z* 436 (M)⁺; HRMS calcd for C₂₅H₄₈O₂Si₂ 436.3193, found 436.3191.

((3*RS*,5*SR*)-3,5-Bis[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4,4-ペンタノオクト-1-エン-7-イン ((3*RS*,5*SR*)-3,5-Bis[(*tert*-butyldimethysilyl)oxy]-4,4-pentanooct-1-en-7-yne、化合物Tb3)

同様に、化合物Tb3は化合物Sb3より合成した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (3 H, s), 0.03 (3 H, s), 0.07 (3 H, s), 0.12 (3 H, s), 0.88 (9 H, s), 0.90 (9 H, s),

1.37-1.63 (10 H, m), 1.95 (1 H, t, $J = 2.7$ Hz), 2.35 (1 H, ddd, $J = 17.8, 7.1, 2.6$ Hz), 2.99 (1 H, dt, $J = 17.7, 3.1$ Hz), 3.87 (1 H, dd, $J = 7.1, 3.2$ Hz), 4.08 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.96 (1 H, dd, $J = 16.6, 2.0$ Hz), 4.97 (1 H, dd, $J =$
 5 10.7, 2.0 Hz), 6.02-6.11 (1 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.0, -4.4, -3.6, -3.6, 18.3, 18.5, 21.7, 21.8, 24.6, 26.0, 26.2, 26.3, 31.0, 31.6, 44.7, 69.3, 77.7, 79.7, 85.5, 114.0, 140.7; IR (neat) 2930, 2859, 2120, 1472, 1254, 1082, 939, 837 cm^{-1} ; MS m/z 436 (M) $^{+}$; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{Si}_2$ 436.3193,
 10 found 436.3187.

(実施例 5 4) (5*Z*, 7*E*)-(1*S*, 3*R*)-2, 2-ペンタノ-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール ((5*Z*, 7*E*)-(1*S*, 3*R*)-2, 2-Pentano-9, 10-sec
 o-5, 7, 10(19)-cholestatriene-1, 3, 25-triol、化合物Ua 3) と(5*Z*, 7*E*)-(1*R*, 3
 15 *S*)-2, 2-ペンタノ-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール ((5*Z*, 7*E*)-(1*R*, 3*S*)-2, 2-Pentano-9, 10-seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-1, 3, 25-triol、化合物Ub 3)

化合物Ta 3 (128 mg, 293 μmol)と化合物K (71 mg, 199 μmol)とトリエチルアミン(2 mL)とのトルエン(8 mL)中の混合物に、室温でアルゴン雰囲気下で、
 20 (Ph₃P)₄Pd (199 mg, 100 μmol)を加えた後、室温で10分間攪拌した。加熱下で90分間還流後、反応混合物をエーテルで希釈し、全体をシリカゲルパッド(メルクシリカゲル60)でろ過し、次いで溶媒を留去した。得られた粗混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 9)で精製し、表題化合物の保護体を含む粗生成物 (92 mg, 65 %)を得た。

25 得られた粗生成物 (87 mg) のTHF (1.3 mL)中溶液を攪拌しつつ、0℃でアルゴン雰囲気下で、TBAF (THF中1.0 M, 0.77 mL, 0.77 mmol)を加えた。さらにTBAF (THF中1.0 M, 2.19 mL, 2.19 mmol)を加え、反応混合物を室温で27時間攪拌し、食塩水を加え、全体を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウ

ムで乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗混合物をシリカゲルカラム分取薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 3)で精製し、化合物Ua3, Ub3 (33 mg, 56 %) を白色固体として得た。この白色固体を逆相リサイクルHPLC (YMC-Pack ODS column, 20 x 150 mm, 9.9 mL / min, アセトニトリル: 水 = 98: 2)により更に分離精製し、生物学的活性評価を行った。

化合物Ua3: $[\alpha]_D^{20} = -57.5$ ($c = 0.52$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.56 (3 H, s), 0.94 (3 H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.05-2.02 (28 H, m), 2.34 (1 H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.38 (1 H, dd, $J = 14.8, 2.6$ Hz), 2.75 (1 H, d, $J = 14.4$ Hz), 2.85 (1 H, dd, $J = 12.0, 3.9$ Hz), 3.09 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 3.79 (1 H, br.d, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (1 H, d, $J = 2.9$ Hz), 5.06 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz), 5.23 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.11 (1 H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.48 (1 H, dd, $J = 11.2, 2.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.1, 18.9, 20.9, 20.9, 21.5, 22.5, 23.8, 26.1, 27.7, 29.2, 29.3, 29.4, 30.3, 32.3, 36.1, 36.4, 40.5, 40.6, 40.9, 44.4, 46.0, 56.4, 56.5, 71.1, 77.2, 115.7, 116.8, 126.2, 131.2, 142.9, 145.2; IR (neat) 3349, 2942, 2865, 1453, 1377, 1213, 1040, 909, 756 cm^{-1} ; MS m/z 484 (M) $^+$, 466 (M - H_2O) $^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_3$ 484.3916, found 484.3903.

化合物Ub3: $[\alpha]_D^{21} = +116.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (3 H, s), 0.93 (3 H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.03-2.01 (28 H, m), 1.21 (6 H, s), 2.34 (1 H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.38 (1 H, dd, $J = 14.8, 2.6$ Hz), 2.74 (1 H, br.d, $J = 14.4$ Hz), 2.84 (1 H, dd, $J = 12.1, 3.1$ Hz), 3.22 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 3.79 (1 H, br.s, $J = 6.3$ Hz), 4.12 (1 H, br.d, $J = 3.2$ Hz), 5.01 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz), 5.20 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.04 (1 H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.48 (1 H, dd, $J = 11.2, 1.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.1, 18.9, 20.9, 20.9, 21.4, 22.3, 23.5, 26.1, 27.7, 29.1, 29.2, 29.4, 30.3, 32.3, 36.1, 36.5,

40.6, 40.6, 40.9, 44.4, 45.9, 56.3, 56.5, 71.1, 75.1, 80.8, 115.6, 116.9, 126.2, 142.8, 145.2; IR (neat) 3364, 2924, 2867, 2326, 1699, 1451, 1038, 899 cm^{-1} ; MS m/z 484 (M)⁺, 466 ($M - H_2O$)⁺; HRMS calcd for $C_{32}H_{52}O_3$ 484.3916, found 484.3905.

5

(5*Z*, 7*E*)-(1*R*, 3*R*)-2, 2-ペンタノ-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール ((5*Z*, 7*E*)-(1*R*, 3*R*)-2, 2-Pentano-9, 10-seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-1, 3, 25-triol、化合物Uc 3) と (5*Z*, 7*E*)-(1*S*, 3*S*)-2, 2-ペンタノ-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール ((5*Z*, 7*E*)-(1*S*, 3*S*)-2, 2-Pentano-9, 10-seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-1, 3, 25-triol、化合物Ud 3)

10

同様に、化合物Uc 3, Ud 3は化合物Tb 3より合成した。

15

20

25

化合物Uc 3: $[\alpha]_D^{22} = +9.7$ ($c = 0.36$, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.54 (3 H, s), 0.93 (3 H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.02-2.02 (28 H, m), 1.21 (6 H, s), 2.35 (1 H, dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz), 2.57 (1 H, dd, $J = 13.9, 3.7$ Hz), 2.83 (1 H, br.d, $J = 12.7$ Hz), 3.72 (1 H, dt, $J = 12.7, 6.1$ Hz), 4.05 (1 H, dd, $J = 10.4, 6.7$ Hz), 4.29 (1 H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.03 (1 H, s), 5.29 (1 H, s), 6.03 (1 H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.38 (1 H, d, $J = 11.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 12.1, 18.9, 20.9, 21.1, 21.2, 22.3, 23.6, 26.2, 26.8, 27.3, 27.7, 29.1, 29.3, 29.4, 36.1, 36.4, 40.2, 40.5, 43.1, 44.4, 45.9, 56.4, 56.5, 70.5, 71.1, 75.2, 113.3, 116.9, 124.6, 132.8, 143.0, 145.4; IR (neat) 3405, 2944, 2870, 2359, 1611, 1451, 1373, 1047, 857 cm^{-1} ; MS m/z 484 (M)⁺, 466 ($M - H_2O$)⁺; HRMS calcd for $C_{32}H_{52}O_3$ 484.3916, found 484.3905.

化合物Ud 3: $[\alpha]_D^{19} = -6.5$ ($c = 0.46$, $CHCl_3$); ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 0.55 (3 H, s), 0.94 (3 H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.05-2.01 (28 H, m), 2.37 (1 H, dd, $J = 13.6, 8.7$ Hz), 2.53 (1 H, dd,

$J = 13.1, 4.3 \text{ Hz}$), 2.82 (1 H, dd, $J = 12.0, 3.7 \text{ Hz}$), 4.00
 (1 H, dt, $J = 8.5, 4.4 \text{ Hz}$), 4.34 (1 H, d, $J = 4.7 \text{ Hz}$), 5.04
 (1 H, d, $J = 1.9 \text{ Hz}$), 5.29 (1 H, d, $J = 1.1 \text{ Hz}$), 6.03 (1 H,
 d, $J = 11.3 \text{ Hz}$), 6.39 (1 H, d, $J = 11.3 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (150
 5 MHz, CDCl_3) δ 12.1, 18.8, 20.8, 21.0, 21.1, 22.3, 23.6, 27.5,
 27.6, 29.1, 29.2, 29.4, 36.1, 36.4, 40.2, 40.5, 42.9, 44.4,
 45.9, 56.3, 56.5, 70.9, 71.1, 75.1, 114.0, 116.9, 124.7,
 132.8, 143.0, 145.3; IR (neat) 3447, 2938, 2865, 2355, 1539,
 1455, 1375, 1215, 1046 cm^{-1} ; MS m/z 484 (M)⁺, 466 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O}$)⁺;
 10 HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_3$ 484.3916, found 484.3918.

(試験例) ウシ胸腺ビタミンD受容体 (VDR) への結合実験

本発明のビタミンD誘導体の、ウシ胸腺VDRに対する結合能を試験した。

本発明のビタミンD誘導体としては、上記の実施例13、14、15、24、
 15 34、44、54で合成された化合物1a、1b、2a、2b、3a、3b、J
 a、Jb、Jc、Jd、Ua1、Ub1、Uc1、Ud1、Ua2、Ub2、U
 c2、Ud2、Ua3、Ub3、Uc3、Ud3を使用した。

ウシ胸腺VDRはヤマサ醤油株式会社 (Yamasa Biochemical
 、日本千葉県銚子) より購入し (lot.113931、lot.114431)、1アンプル
 20 (約25mg) を0.05Mリン酸0.5Mカリウムバッファー (pH7.4)
 75mlに溶解した。

本発明のビタミンD誘導体または1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃のエ
 タノール溶液50 μ lと受容体溶液500 μ lとを試験管に入れ、室温で1時間
 プレインキュベートした後、 $[\text{}^3\text{H}]$ 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃溶液
 25 50 μ lを最終濃度0.1nMとなるように加え、4℃で一晩インキュベートし
 た。反応液にデキストラン被覆チャコール (dextran coated c
 harcoal) を加えて混合した後、4℃で30分間放置し、3000rpm
 で10分間遠心分離することによって、受容体に結合した $[\text{}^3\text{H}]$ 1 α , 25ジ

ヒドロキシビタミンD₃と遊離した [³H] 1 α, 25 ジヒドロキシビタミンD₃ とを分離した。上清 (500 μl) を ACS-II (9.5 ml) (Amers ham, England) と混合し、放射活性を測定した。

5 1 α, 25 -ジヒドロキシビタミンD₃ の VDR への結合性を 100 としたときの、本発明のビタミンD誘導体の VDR への相対的結合性を以下の計算式に従って算出した。

$$X = (y / x) \times 100$$

X : 本発明のビタミンD誘導体の VDR への相対的結合性

10 y : 1 α, 25 -ジヒドロキシビタミンD₃ が、 [³H] 1 α, 25 -ジヒドロキシビタミンD₃ と VDR との結合を 50 % 阻害する濃度

x : 本発明のビタミンD誘導体が、 [³H] 1 α, 25 -ジヒドロキシビタミンD₃ と VDR との結合を 50 % 阻害する濃度

結果を下記の表に示す。

(表 1)

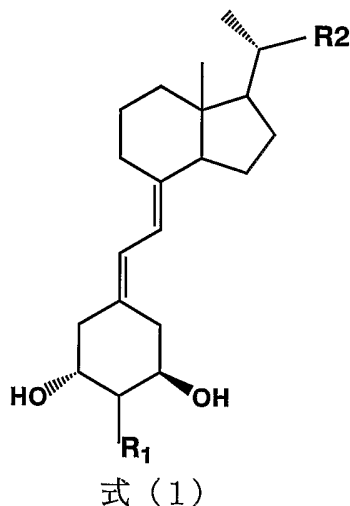
本発明のビタミンD誘導体	VDR結合性
化合物 1 a	3
化合物 1 b	0. 1 5
化合物 2 a	3
化合物 2 b	0. 3
化合物 3 a	1 0 0
化合物 3 b	3
化合物 J a	0. 6
化合物 J b	7 0
化合物 J c	0. 0 4
化合物 J d	0. 0 2
化合物 U a 1	0. 0 0 0 8
化合物 U b 1	0. 0 0 4
化合物 U c 1	3
化合物 U d 1	0. 0 3
化合物 U a 2	0. 0 0 0 1
化合物 U b 2	0. 0 0 3
化合物 U c 2	0. 3
化合物 U d 2	0. 0 0 7
化合物 U a 3	0. 0 0 0 1
化合物 U b 3	0. 0 0 0 1
化合物 U c 3	0. 0 2
化合物 U d 3	0. 0 0 0 1

産業上の利用の可能性

- 5 本発明の一般式 (1) または (2) で表される化合物は、新規化合物であり、カルシウム代謝調節剤等の医薬としての有用性が期待される。

請求の範囲

1. 一般式（1）：



5 （式中、

R_1 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-8} アルキル基または水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-8} アルケニル基を表し；

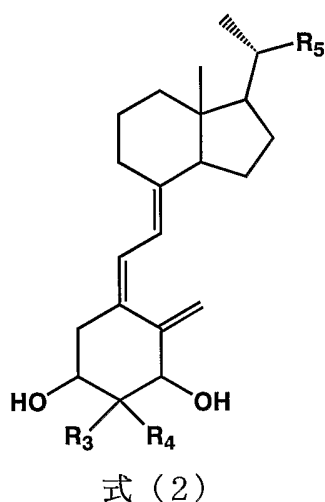
10 R_2 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{1-12} アルキル基を表す）
で表される化合物。

2. 一般式（1）において、 R_1 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-5} アルキル基または水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-5} アルケニル基を表し、 R_2 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-10} アルキル基を表す、請求項 1 記載の化合物。

3. 一般式（1）において、 R_1 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-4} アルキル基または水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{3-4} アルケニル基を表し、 R_2 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{5-8} アルキル基を表す、請求項 1 記載の化合物。

4. 一般式(1)において、 R_1 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_3 アルキル基または水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_3 アルケニル基を表し、 R_2 は4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基を表す、請求項1記載の化合物。

5. 一般式(2)：



(式中、

R_3 および R_4 は、一緒になって、置換されていてもよい C_{3-6} スピロ環状アルキル基を形成し；

R_5 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{1-12} アルキル基を表す)

で表される化合物。

6. 一般式(2)において、 R_3 および R_4 は、一緒になって、非置換の C_{3-5} スピロ環状アルキル基を形成し、 R_5 は、水酸基で置換されていてもよい直鎖もしくは分岐鎖状の C_{5-8} アルキル基を表す、請求項5記載の化合物。

7. 請求項1乃至6記載の化合物を、薬学的に許容可能な担体あるいは希釈剤とともに含む医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C401/00, A61K31/593, A61P3/02, 3/14, 43/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C401/00, A61K31/593, A61P3/02, 3/14, 43/00

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

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 98/41500 A1 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION), 24 September, 1998 (24.09.98), Full text & US 5945410 A & EP 971888 A1 & JP 2000-513010 A	1-4, 7 1-4, 7 5, 6
Y	WO 01/92221 A1 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION), 06 December, 2001 (06.12.01), Full text & US 2003/0013691 A1 & EP 1286962 A1	1-4, 7
Y	JP 6-41059 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 October, 1995 (31.10.95), Full text (Family: none)	1-4, 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 April, 2004 (13.04.04)

Date of mailing of the international search report
27 April, 2004 (27.04.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C401/00, A61K31/593, A61P3/02, 3/14, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C401/00, A61K31/593, A61P3/02, 3/14, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 98/41500 A1	1-4, 7
Y	(WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION)	1-4, 7
A	1998.09.24, 全文 & US 5945410 A & EP 971888 A1 & JP 2000-513010 A	5, 6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.04.2004

国際調査報告の発送日

27.4.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

4H

3235

電話番号 03-3581-1101 内線 3441

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/92221 A1 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION) 2001. 12. 06, 全文 & US 2003/0013691 A1 & EP 1286962 A1	1-4, 7
Y	JP 6-41059 A (中外製薬株式会社) 1995. 10. 31, 全文 (ファミリーなし)	1-4, 7