

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3869658号
(P3869658)

(45) 発行日 平成19年1月17日(2007. 1. 17)

(24) 登録日 平成18年10月20日(2006. 10. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 33/30 (2006. 01)
A 6 1 K 8/00 (2006. 01)
A 6 1 K 31/065 (2006. 01)
A 6 1 K 31/085 (2006. 01)
A 6 1 K 31/136 (2006. 01)

C O 7 C 33/30
A 6 1 K 8/00
A 6 1 K 31/065
A 6 1 K 31/085
A 6 1 K 31/136

請求項の数 16 (全 142 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-579557 (P2000-579557)
(86) (22) 出願日 平成11年10月28日(1999. 10. 28)
(65) 公表番号 特表2002-528523 (P2002-528523A)
(43) 公表日 平成14年9月3日(2002. 9. 3)
(86) 国際出願番号 PCT/FR1999/002637
(87) 国際公開番号 W02000/026167
(87) 国際公開日 平成12年5月11日(2000. 5. 11)
審査請求日 平成13年5月2日(2001. 5. 2)
(31) 優先権主張番号 98/13747
(32) 優先日 平成10年11月2日(1998. 11. 2)
(33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 599045604
ガルデルマ・リサーチ・アンド・デヴェロ
ップメント・エス・エヌ・セ
フランス・06560・ヴァルボンヌーソ
フィア・アンティポリス・ルート・デ・ル
シオール・635・カルティエ・デ・クロ
ーソンヌ
(74) 代理人 100064908
弁理士 志賀 正武
(74) 代理人 100108578
弁理士 高橋 詔男
(74) 代理人 100089037
弁理士 渡邊 隆
(74) 代理人 100101465
弁理士 青山 正和

最終頁に続く

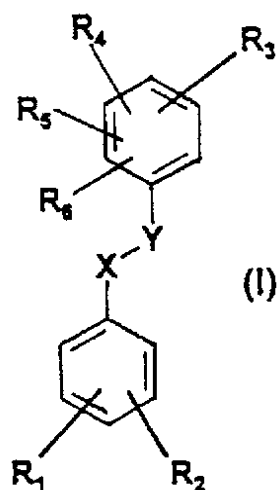
(54) 【発明の名称】 ビタミンD類似体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の一般式 (I) :

【化1】

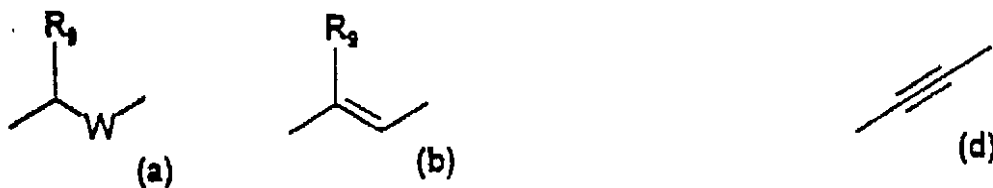


(I)

[式中、

- ・ R_1 は、水素原子、メチル基または $-(CH_2)_n-OR_7$ を表し、
- ・ R_2 は、 $-(CH_2)_n-OR_8$ を表し、 n 、 R_7 及び R_8 は下記の意味を有し、
- ・ $X-Y$ は、左から右、あるいは逆に読むことのできる、下式 (a)、(b)、または (d) :

【化 2】



10

{ R_9 及び W は、下記の意味を有する }

の結合から選択される結合を表し、

- ・ R_3 は、一以上のヒドロキシル基で置換された、4 乃至 8 の炭素原子を有する 直鎖 を表し、さらに、任意に :

- ・ 一以上の、三つの炭素原子を有する低級アルキル基 で置換され、且つ / または
- ・ 一以上の CF_3 基で置換され、且つ / または

・ 当該基において、前記鎖の一以上の炭素原子が、一以上の 酸素 もしくは 窒素 原子に置き換えられ、窒素原子は任意に低級アルキル基によって置換されていることが可能であり、且つ / または

20

・ 当該基において、前記鎖の一以上の単結合は、一以上の二重結合及び / または三重結合によって置き換えられ、

- ・ R_3 は、ベンゼン環上の、 $X-Y$ 結合に対してメタ位に位置し、

・ R_4 、 R_5 及び R_6 は、同一若しくは相違し、水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、 $-OR_{10}$ 基、ポリエーテル基を表し、 R_{10} は、下記の意味を有し、

- ・ n は 0、1 もしくは 2 であり、
- ・ R_7 及び R_8 は、同一若しくは相違し、水素原子、アセチル基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、テトラヒドロピラニル基を表し、

30

- ・ R_9 は、水素原子若しくは低級アルキル基を表し、
- ・ W は、酸素原子、硫黄原子、 $-CH_2-$ 基もしくは、低級アルキル基で任意に置換されてもよい $-NH-$ 基を表し、
- ・ R_{10} は、低級アルキル基を表す]

及び化学式 (I) の前記化合物の光学及び幾何異性体、並びにこれらの塩に相当することを特徴とし、(トリル-3-(1-ヒドロキシヘキシル) ベンジルスルホネート) を除く、化合物。

【請求項 2】

塩酸、硫酸、酢酸、フマル酸、ヘミコハク酸、マレイン酸及びマンデル酸の塩の形態で提供されることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 3】

低級アルキル基が、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル及びヘキシル基から選択されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

シクロアルキル基が、アダマンチル基または 1-メチルシクロヘキシル基に相当することを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

ハロゲン原子が、フッ素、塩素または臭素に相当することを特徴とする、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

50

ポリエーテル基が、メトキシメトキシ、メトキシエトキシまたはメトキシエトキシメトキシ基に相当することを特徴とする、請求項1乃至5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

- 3-ヒドロキシメチル-5-{2-[3-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}フェノール、
 3-ヒドロキシメチル-5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}フェノール、
 3-[3-(5-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキシル)フェノキシメチル]-5-ヒドロキシメチルフェノール、
 6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタ-3,5-ジエン-2-オール、 10
 6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘキサ-2-オール、
 6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]-2-メチルヘプタン-2-オール、
 7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]-3-エチルオクタン-3-オール、
 5-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール、
 5-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]エチル}ベンゼン-1,3-ジオール、 20
 5-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール、
 5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール、
 5-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]エチル}ベンゼン-1,3-ジオール、
 5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]エチル}ベンゼン-1,3-ジオール、
 2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-フェニル]ビニル}フェノール、 30
 2-ヒドロキシメチル-4-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-フェニル]ビニル}フェノール、
 2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-フェニル]ビニル}フェノール、
 2-ヒドロキシメチル-4-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-フェニル]ビニル}フェノール、
 2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘプチル)-フェニル]エチル}フェノール、
 2-ヒドロキシメチル-4-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-フェニル]エチル}フェノール、 40
 2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-フェニル]エチル}フェノール、
 2-ヒドロキシメチル-4-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-フェニル]エチル}フェノール、
 2-ヒドロキシメチル-5-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-フェニル]ビニル}フェノール、
 6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン-2-オール、
 4-[3-(5-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキシル)フェノキシメチル]-2-ヒドロキシ 50

メチルフェノール、
 6 - { 3 - [2 - (3 , 4 -ビス-ヒドロキシメチルフェニル) ビニル]フェニル} - 2 -メチル
 ヘキサン-2-オール、
 7 - { 4 - [2 - (3 , 4 -ビス-ヒドロキシメチルフェニル) ビニル]フェニル} - 2 -メチル
 ヘプタン-2-オール、
 6 - { 4 - [2 - (3 , 4 -ビス-ヒドロキシメチルフェニル) ビニル]フェニル} - 2 -メチル
 ヘキサン-2-オール、
 5 - { 2 - [3 - (6 -ヒドロキシ-6-メチルヘプチル) フェニル] - 1 -メチルビニル} ベンゼ
 ン-1 , 3 -ジオール、
 5 - { 2 - [3 - (5 -ヒドロキシ-5-メチルヘキシル) フェニル]ビニル} ベンゼン-1 , 3 - 10
 ジオール、
 5 - [3 - (6 -ヒドロキシ-6-メチルヘプチル) フェノキシメチル]ベンゼン-1 , 3 -ジ
 オール、
 5 - { 2 - [3 - (7 -ヒドロキシ-7-メチルオクト-1-エニル) フェニル]ビニル} -ベンゼ
 ン-1 , 3 -ジオール、
 5 - { 2 - [3 - (7 -ヒドロキシ-7-メチルオクチル) フェニル]ビニル} ベンゼン-1 , 3 -
 ジオール、
 4 - { 2 - [3 - (6 -ヒドロキシ-6-メチルヘプチル) フェニル]ビニル} ベンゼン-1 , 2 -
 ジオール、
 3 - { 2 - [3 - (6 -ヒドロキシ-6-メチルヘプチル) フェニル]ビニル} フェノール、 20
 6 - { 3 - [2 - (3 , 5 -ビス-ヒドロキシメチルフェニル) ビニル]フェニル} - 2 -メチル
 ヘキサン-2-オール、
 3 - { 2 - [3 - (7 -ヒドロキシ-7-メチルオクチル) フェニル]ビニル} フェノール、
 7 - { 3 - [2 - (3 , 5 -ビス-ヒドロキシメチルフェニル) ビニル]フェニル} - 2 -メチル
 ヘプタン-2-オール、
 7 - { 3 - [2 - (3 , 4 -ビス-ヒドロキシメチルフェニル) ビニル]フェニル} - 2 -メチル
 ヘプタン-2-オール、
 7 - { 3 - [2 - (4 -ヒドロキシメチルフェニル) ビニル]フェニル} - 2 -メチルヘプタン-
 2-オール、
 4 - { 2 - [3 - (7 -ヒドロキシ-7-メチルオクト-1-エニル) フェニル]ビニル} ベンゼン 30
 -1 , 2 -ジオール、
 7 - [3 - (3 , 4 -ビス-ヒドロキシメチルフェニルエチニル) フェニル] - 2 -メチルヘプタ
 ン-2-オール、
 5 - { 2 - [3 - (6 -ヒドロキシ-6-メチルヘプト-1-エニル) フェニル]ビニル} ベンゼン
 -1 , 3 -ジオール、
 5 - { 2 - [3 - (7 -エチル-7-ヒドロキシノン-1-エニル) フェニル]ビニル} ベンゼン-
 1 , 3 -ジオール、
 5 - { 2 - [3 - (7 -ヒドロキシ-1-メトキシ-1 , 7 -ジメチルオクチル) フェニル]ビニル
 } ベンゼン-1 , 3 -ジオール、
 5 - { 2 - [3 - (6 -ヒドロキシ-1-メトキシ-1 , 6 -ジメチルヘプチル) フェニル]ビニル 40
 } ベンゼン-1 , 3 -ジオール、
 5 - { 2 - [3 - (5 -ヒドロキシペンチル) フェニル]ビニル} ベンゼン-1 , 3 -ジオール、
 5 - { 2 - [3 - (5 -ヒドロキシ-6-メチルヘプチル) フェニル]ビニル} ベンゼン-1 , 3 -
 ジオール、
 5 - { 2 - [3 - (6 -ヒドロキシ-7-メチルオクチル) フェニル]ビニル} ベンゼン-1 , 3 -
 ジオール、
 5 - { 2 - [3 - (5 -ヒドロキシ-6-メチルヘプト-1-エニル) フェニル]ビニル} ベンゼン
 -1 , 3 -ジオール、
 5 - { 2 - [3 - (6 -ヒドロキシ-6-メチルオクト-1-エニル) フェニル]ビニル} ベンゼン
 -1 , 3 -ジオール、

5 - { 2 - [3 - (1 , 6 - ジヒドロキシ - 1 , 6 - ジメチルヘプチル) フェニル] ビニル } ベン
 ゼン - 1 , 3 - ジオール、
 5 - { 2 - [3 - (6 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ジメチルヘプト - 1 - エニル) フェニル] ビニル } ベ
 ンゼン - 1 , 3 - ジオール、
 6 - { [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] メチルアミノ } -
 2 - メチルヘキサン - 2 - オール、
 5 - { [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] メチルアミノ } -
 2 - メチルペンタン - 2 - オール、
 6 - { [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] メチルアミノ } -
 3 - エチルヘキサン - 3 - オール、
 7 - { [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] メチルアミノ } -
 3 - エチルヘプタン - 3 - オール、
 5 - { [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] エチルアミノ } -
 2 - メチルペンタン - 2 - オール、
 6 - { [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] ベンジルアミノ }
 - 3 - エチルヘキサン - 3 - オール、
 7 - { 3 - [2 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] フェニル } - 3 - エチル
 オクタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オール、
 6 - { 3 - [2 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] フェニル } - 2 - メチル
 ヘプタ - 3 , 5 - ジエン - 2 - オール、
 7 - { 3 - [2 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) ビニル] フェニル } - 3 - エチル
 オクタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オール、
 6 - { 3 - [2 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) ビニル] フェニル } - 2 - メチル
 ヘプタ - 3 , 5 - ジエン - 2 - オール、
 7 - [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニルエチニル) フェニル] - 3 - エチルオクタ
 - 4 , 6 - ジエン - 3 - オール、
 7 - [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル - 3 - オク
 タノール、
 (4 E , 6 E) - 7 - [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3
 - エチルオクタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オール、
 (4 E , 6 Z) - 7 - [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3
 - エチルオクタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オール、
 7 - [4 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル - 3 - オク
 タノール、
 (4 E , 6 E) - 7 - [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3
 - エチルノナ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オール、
 (4 E , 6 Z) - 7 - [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3
 - エチルノナ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オール、
 (E) - 6 - [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 2 - メチル
 ヘプト - 3 - エン - 2 - オール、
 (E) - 7 - [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル
 オクト - 4 - エン - 3 - オール、
 (E) - 7 - [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル
 オクト - 6 - エン - 3 - オール、
 (Z) - 7 - [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル
 オクト - 6 - エン - 3 - オール、
 (E) - 8 - [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 2 - メチル
 ノン - 7 - エン - 2 - オール、
 (Z) - 8 - [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 2 - メチル
 ノン - 7 - エン - 2 - オール、

10

20

30

40

50

(E) - 9 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル
 デク - 8 - エン - 3 - オール、
 (Z) - 9 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル
 デク - 8 - エン - 3 - オール、
 8 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 2 - メチル - 2 - ノナ
 ノール、
 9 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル - デカン -
 3 - オール、
 (E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル
 オクト - 6 - エン - 7 - イン - 3 - オール、
 (3 E, 5 E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 2
 , 7 - ジメチルオクタ - 3, 5 - ジエン - 2 - オール、
 (4 E, 6 E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェノキシメチル) - フェニル]
 - 3 - エチルオクタ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール、
 (3 E, 5 E) - 6 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェノキシメチル) - フェニル]
 - 2 - メチルヘプタ - 3, 5 - ジエン - 2 - オール、
 (Z) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル
 ノン - 6 - エン - 3 - オール、
 (Z) - 6 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 2 - メチル
 オクト - 5 - エン - 2 - オール、
 (Z) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル
 デク - 6 - エン - 3 - オール、
 (Z) - 6 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 2 - メチル
 ノン - 5 - エン - 2 - オール、
 (Z) - 8 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル
 ノン - 7 - エン - 3 - オール、
 (E) - 8 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル
 ノン - 7 - エン - 3 - オール、
 8 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチルノナン -
 3 - オール、
 7 - [5 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) - 2 - メトキシフェニル] - 3 - エ
 チルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール、
 7 - [5 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - エチ
 ルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール、
 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) - 5 - メトキシフェニル] - 3 - エ
 チルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール、
 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) - 2 - メトキシフェニル] - 3 - エ
 チルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール、
 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル] - 3 - エチ
 ルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール、
 1 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]エタノン - O - (2 -
 ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) オキシム、
 1 - {1 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]プロポキシ} -
 3 - エチルペンタン - 3 - オール、
 (E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェノキシメチル) フェニル] - 3 - エチ
 ルノン - 6 - エン - 3 - オール、
 (E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルスルファニル) フェニル] - 3 -
 エチルオクト - 6 - エン - 3 - オール、
 (E) - 7 - {3 - [(3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジル) メチルアミノ] - フェニル}
 - 3 - エチルオクト - 6 - エン - 3 - オール、

10

20

30

40

50

(E) - 6 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル - 6 - メチルヘプト - 4 - エン - 3 - オール、
 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル - 7 - メチルオクタン - 3 - オール、
 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3、7 - ジエチルノナン - 3 - オール、
 (E) - 6 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - トリフルオロメチルオクト - 5 - エン - 2 - オール、
 2 - {4 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] ヘキシル} - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール、
 (E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル - 4, 4 - ジフルオロノン - 6 - エン - 3 - オール、
 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル - 4, 4 - ジフルオロ - 7 - メチルオクタン - 3 - オール、
 (E) - 6 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 2 - メチルオクト - 5 - エン - 3 - オール、
 (E) - 4 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 1 - シクロプロピルヘキス - 3 - エン - 1 - オール、
 (E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル - 4 - メチルノン - 6 - エン - 3 - オール、
 (E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル - 4 - メチルデク - 6 - エン - 3 - オール、
 (4E, 6E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェノキシメチル) - フェニル] - 3 - エチルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール、
 (4E, 6E) - 7 - {3 - [2 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] - フェニル} - 3 - エチルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール、
 (E) - 7 - {3 - [2 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] - フェニル} - 3 - エチルノン - 6 - エン - 3 - オール、
 (E) - 3 - エチル - 7 - [3 - (3 - ヒドロキシメチルフェノキシメチル) フェニル] ノン - 6 - エン - 3 - オール、
 (E) - 3 - エチル - 7 - [3 - (4 - ヒドロキシメチルフェノキシメチル) フェニル] ノン - 6 - エン - 3 - オール、
 (E) - 3 - エチル - 7 - [(E) - 3 - (3 - ヒドロキシメチル - 4 - メチルフェノキシメチル) フェニル] ノン - 6 - エン - 3 - オール、
 (E) - 3 - エチル - 7 - [(E) - 3 - (4 - ヒドロキシメチル - 3 - メチルフェノキシメチル) フェニル] ノン - 6 - エン - 3 - オール、
 2 - {4 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 4 - メチルペンチル} - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール、
 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル - 4, 4 - ジフルオロ - 7 - メチル - オクタン - 3 - オール、
 7 - {3 - [2 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] - フェニル} - 3, 7 - ジエチルノナン - 3 - オール、
 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル - 7 - メチルオクタン - 3, 4 - ジオール、
 7 - {3 - [2 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] - フェニル} - 3, 7 - ジエチルノナン - 3, 4 - ジオール、
 7 - {3 - [2 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] - フェニル} - 3 - エチル - 7 - メチルオクタン - 3, 4 - ジオール、
 (E) - 4 - {3 - [2 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] - フェニル} - 1 - シクロプロピルヘキス - 3 - エン - 1 - オール、

10

20

30

40

50

(4E, 6E) - 7 - { 3 - [2 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] フェニル } - 3 - エチル - 4 - メチルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール、
 (4E, 6E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル - 4 - メチルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール、
 (E) - 3 - エチル - 7 - [3 - (4 - ヒドロキシメチル - 3 - メチルフェノキシ - メチル) フェニル] ノン - 6 - エン - 3 - オール、
 (E) - 3 - エチル - 7 - [3 - (3 - ヒドロキシメチル - 4 - メチルフェノキシメチル) フェニル] ノン - 6 - エン - 3 - オール、
 (E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェノキシメチル) フェニル] - 3 - エチルオクト - 6 - エン - 3 - オール、
 (E) - 3 - エチル - 7 - [3 - (3 - ヒドロキシメチルフェノキシメチル) フェニル] - ノン - 6 - エン - 3 - オール、
 (E) - 3 - エチル - 7 - [3 - (4 - ヒドロキシメチルフェノキシメチル) フェニル] - ノン - 6 - エン - 3 - オール、

からなる群より、単独又は混合物の形態で選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

下記の特徴：

- ・ R_1 は、 $-(CH_2)_n-OH$ を表す、
 - ・ R_2 は、 $-(CH_2)_n-OH$ を表す、
 - ・ $X-Y$ は、式 (a) または (c) の結合を表し、
 - ・ R_3 は、少なくとも一のヒドロキシル基及び／または一の低級アルキル基で置換された、炭素原子 4 乃至 8 の鎖を表す、
- のうち少なくとも一を示すことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

下記の特徴：

- ・ R_1 は、 $-(CH_2)_n-OH$ を表す、
 - ・ R_2 は、 $-(CH_2)_n-OH$ を表す、
 - ・ $X-Y$ は、式 (a) または (c) の結合を表し、
 - ・ R_3 は、少なくとも一のヒドロキシル基及び／または一の低級アルキル基で置換された、炭素原子 4 乃至 8 の鎖を表す、
- の全てを示すことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

医薬の製造のための、請求項 1 乃至 9 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 11】

尋常性挫瘡、コメドタイプの挫瘡、多形性挫瘡、しゅさ性挫瘡、結節性嚢胞、集簇性挫瘡、老人性挫瘡、日光挫瘡もしくは薬物性挫瘡もしくは職業性挫瘡から選択される二次性挫瘡を含む、ケラチノサイトもしくはセボサイトの、分化もしくは増殖障害に関連した皮膚症状の治療のため；魚鱗癬、魚鱗癬様状態、ダリエ病、掌蹠角皮症、白斑形成、白斑形成状態、皮膚もしくは粘膜（頬）の苔癬を含む角質生成障害の治療のため；皮膚、粘膜もしくは爪の乾癬を含む、炎症性及び／または免疫アレルギー性成分を伴う角質生成障害、さらに乾癬性リウマチもしくは湿疹を含む皮膚アトピーもしくは呼吸性アトピーもしくは歯肉肥大に関連した皮膚異常の治療のため；光誘発性か、経時性かによらない皮膚老化、色素沈着及び光線性角化症、あるいは経時的もしくは化学線老化に関連するあらゆる病理の治療のため；挫瘡の過剰脂漏症もしくは単純脂漏症もしくは脂漏性湿疹を含む皮脂機能の障害の治療のため；角膜症を含む眼科障害の治療のため；乳癌、白血病、筋ジストロフィー症候群及びリンパ腫、マルピーギ上皮の細胞の癌及び胃腸癌を含むビタミン D レセプターを呈示する、もしくはこれによって誘発されうる癌の、癌性もしくは前癌性状態の治療のため；関節炎もしくは慢性関節リウマチを含む炎症性症状の治療のため；皮膚レベルのウイルス起源の症状の治療のため；ビタミン D 不足及び、くる病、骨軟化症、骨粗鬆症

10

20

30

40

50

、並びに、閉経期の女性の場合に、腎性骨形成異常症もしくはパラチロイド機能障害を含む血漿中及び骨中の鈣物のホメオスタシスの症状の治療のため；
の薬剤の製造のための、請求項 9 に記載の化合物の使用。

【請求項 1 2】

薬学的に許容される担体中に、請求項 1 乃至 9 のいずれか一項に定義される、少なくとも一の化合物を含むことを特徴とする、薬学的組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 乃至 9 のいずれか一項に定義される化合物の濃度が、当該組成物全重量に対して 0.001 乃至 5 重量%であることを特徴とする、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

化粧品として許容される担体中に、請求項 1 乃至 9 のいずれか一項に定義される、少なくとも一の化合物を含むことを特徴とする、化粧品組成物。

【請求項 1 5】

化合物の濃度が、当該組成物全重量に対して 0.001 乃至 3 重量%であることを特徴とする、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

ボディケアもしくはヘアケアのための、請求項 1 4 または 1 5 に定義される化粧品組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規且つ有用な工業製品としての、ビタミン D の類似体である二芳香族化合物に関する。これは、その調製並びに、ヒトの若しくは獣医学の医薬における使用を企図した薬学的組成物、あるいは化粧品組成物におけるその使用にも関する。

【0002】

本発明による化合物は、細胞分化及び増殖の分野において著しい活性を有し、とりわけ、角質生成障害に関連した皮膚科症状（等）、炎症性及び／または免疫アレルギー性成分を伴う症状、及び良性か悪性化によらない、外胚葉起源の組織（皮膚、上皮等）の過剰増殖の、局所及び全身の治療において応用を見出す。これらの化合物は、さらに、光誘発性であるか経年性であるかによらない皮膚老化に対抗するため、及び瘢痕化障害を治療するために使用可能である。

【0003】

本発明による化合物を、全身及び髪のための化粧品組成物に使用することも可能である。

【0004】

【従来の技術】

ビタミン D は、軟骨の鈣化作用の欠損（くる病）、骨の鈣化作用の欠損（骨軟化症）、さらに年輩の被験者における、所定の形態の骨粗鬆症の予防及び治療のために、必須のビタミンである。しかしながら、現在では、これらの機能が骨代謝及びカルシウムホメオスタシスの制御を遙かに越えていることが認められている。これらの中でも、細胞増殖及び分化、並びに免疫防御の制御に対するその作用を挙げることができる。これらの発見が、皮膚科学、癌科学並びに、自己免疫疾患の分野並びに組織移植の分野における新規な治療アプローチに道を開いたのである。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

有効な治療用の応用は、このビタミンの毒性（時に致命的である高カルシウム尿症）によって、長年妨げられてきた。近年、ビタミン D の構造類似体が合成されており、その幾つかは分化特性のみを保持してカルシウム代謝には全く作用を及ぼさない。

【0006】

本発明の目的の一つは、ビタミン D の構造類似体である新規な化合物であり、これは、高

10

20

30

40

50

カルシウム尿症の特性を示すことなく、細胞増殖及び分化に対して選択的な活性を示すものである。

【0007】

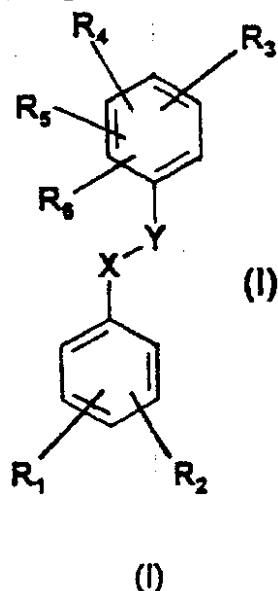
本発明の別の目的は、ビタミンDの類似体であって、合成が容易で、このため周知のものと比較してより経済的な、新規化合物を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

従って、本発明は、下記の一般式 (I) に表される化合物に関する。

【化4】



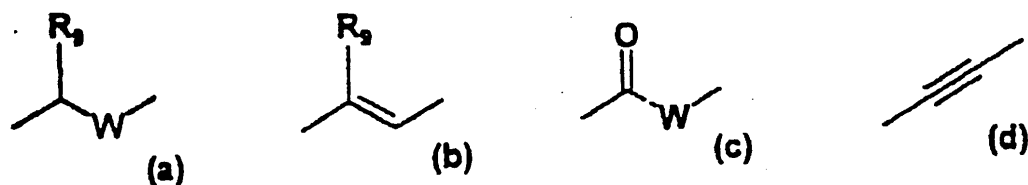
10

20

式中、

- ・ R_1 は、水素原子、メチル基または $-(CH_2)_n-OR_7$ を表し、
- ・ R_2 は、 $-(CH_2)_n-OR_8$ を表し、 n 、 R_7 及び R_8 は下記の意味を有し、
- ・ $X-Y$ は、左から右、あるいは逆に読むことのできる、下式 (a) 乃至 (d) :

【化5】



30

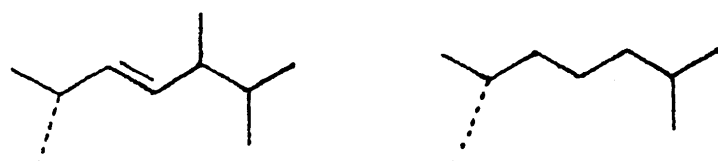
[R_9 及び W は、下記の意味を有する]

の結合から選択される結合を表し、

- ・ R_3 は、下記のビタミンD₂ もしくはビタミンD₃ 中の鎖を表し、点線は、前記鎖を図 (I) に表されるベンゼン環と結合する結合を表し、

40

【化6】



あるいは、 R_3 は、一以上のヒドロキシル基で置換された、4乃至8の炭素原子を有する鎖を表し、前記ヒドロキシル基は、アセトキシ、メトキシもしくはエトキシ、トリメチルシリルオキシ、tert-ブチルジメチルシリルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシの形態で保護されていることが可能であって、さらに、任意に：

50

- ・一以上の低級アルキル基もしくはシクロアルキル基で置換され、且つ／または
- ・一以上のハロゲン原子で置換され、且つ／または
- ・一以上の CF_3 基で置換され、且つ／または
- ・当該基において、前記鎖の一以上の炭素原子が、一以上の酸素、硫黄もしくは窒素原子に置き換えられ、窒素原子は任意に低級アルキル基によって置換されていることが可能であり、且つ／または
- ・当該基において、前記鎖の一以上の単結合は、一以上の二重結合及び／または三重結合によって置き換えられ、
- ・ R_3 は、ベンゼン環上の、 $\text{X}-\text{Y}$ 結合に対してパラまたはメタ位に位置し、
- ・ R_4 、 R_5 及び R_6 は、同一若しくは相違し、水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、 $-\text{OR}_{10}$ 基、ポリエーテル基を表し、 R_{10} は、下記の意味を有し、
- ・ n は 0、1 もしくは 2 であり、
- ・ R_7 及び R_8 は、同一若しくは相違し、水素原子、アセチル基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、テトラヒドロピラニル基を表し、
- ・ R_9 は、水素原子若しくは低級アルキル基を表し、
- ・ W は、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CH}_2-$ 基もしくは、低級アルキル基で任意に置換されてもよい $-\text{NH}-$ 基を表し、
- ・ R_{10} は、水素原子もしくは低級アルキル基を表す。

10

【0009】

本発明はまた、式 (I) の前記化合物の光学及び幾何異性体、並びに、これらの塩において、 $\text{X}-\text{Y}$ が式 (a) の結合を表し、 W が、任意に低級アルキル基で置換された $-\text{NH}-$ 基を表す場合にも関する。

20

【0010】

本発明による化合物が、酸の付加によって塩の形態で提供される場合、これらは、無機又は有機の酸、特に、塩酸、硫酸、酢酸、フマル酸、ヘミコハク酸、マレイン酸及びマンデル酸の付加によって得られる、薬学的または化粧品として許容される塩である。

【0011】

本発明によれば、低級アルキル基とは、1乃至6の炭素原子を有する、直鎖状又は分枝状の基、好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル及びヘキシル基を意味することと解される。

30

【0012】

シクロアルキル基は、3乃至10の炭素原子を含む、環式または多環式のアルカン基を意味するものと解される。好ましくは、シクロアルキル基が、アダマンチル基または1-メチルシクロヘキシル基から選択される。

【0013】

ハロゲン原子は、好ましくは、フッ素、塩素及び臭素原子を意味することと解される。ポリエーテル基は、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ及びメトキシエトキシメトキシ基等の、2乃至5の炭素原子を有し、少なくとも2の酸素原子が介在する基を意味することと解される。

【0014】

本発明の範囲に含まれる、式 (I) の化合物の中では、特に下記のものを挙げることができる。

40

3-ヒドロキシメチル-5-{2-[3-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}フェノール、

3-ヒドロキシメチル-5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプタール)フェニル]ビニル}フェノール、

3-[3-(5-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキシル)フェノキシメチル]-5-ヒドロキシメチルフェノール、

6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタ-3,5-ジエン-2-オール、

50

6-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘキサ
ン-2-オール、

6-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]-2-メチルヘプタ
ン-2-オール、

7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]-3-エチルオクタ
ン-3-オール、

5-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1, 3-
ジオール、

5-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]エチル}ベンゼン-1, 3-
ジオール、

5-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1, 3-
ジオール、

【0015】

5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1, 3-
ジオール、

5-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]エチル}ベンゼン-1, 3-
ジオール、

5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]エチル}ベンゼン-1, 3-
ジオール、

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-フェニル]ビ
ニル}フェノール、

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-フェニル]ビ
ニル}フェノール、

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-フェニル]ビ
ニル}フェノール、

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-フェニル]ビ
ニル}フェノール、

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘプチル)-フェニル]エ
チル}フェノール、

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-フェニル]エ
チル}フェノール、

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-フェニル]エ
チル}フェノール、

【0016】

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-フェニル]エ
チル}フェノール、

2-ヒドロキシメチル-5-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-フェニル]ビ
ニル}フェノール、

6-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタ
ン-2-オール、

4-[3-(5-ヒドロキシ-1, 5-ジメチルヘキシル)フェノキシメチル]-2-ヒドロキシ
メチルフェノール、

6-{3-[2-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチル
ヘキサ-2-オール、

7-{4-[2-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチル
ヘプタ-2-オール、

6-{4-[2-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチル
ヘキサ-2-オール、

5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]-1-メチルビニル}ベンゼ
ン-1, 3-ジオール、

10

20

30

40

50

5 - { 2 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 5 - メチルヘキシル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、

5 - [3 - (6 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプチル) フェノキシメチル] ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、

【 0 0 1 7 】

5 - { 2 - [3 - (7 - ヒドロキシ - 7 - メチルオクト - 1 - エニル) フェニル] ビニル } - ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、

5 - { 2 - [3 - (7 - ヒドロキシ - 7 - メチルオクチル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、

4 - { 2 - [3 - (6 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプチル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 2 - ジオール、 10

3 - { 2 - [3 - (6 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプチル) フェニル] ビニル } フェノール、

6 - { 3 - [2 - (3 , 5 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) ビニル] フェニル } - 2 - メチルヘキサン - 2 - オール、

3 - { 2 - [3 - (7 - ヒドロキシ - 7 - メチルオクチル) フェニル] ビニル } フェノール、

7 - { 3 - [2 - (3 , 5 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) ビニル] フェニル } - 2 - メチルヘプタン - 2 - オール、

7 - { 3 - [2 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) ビニル] フェニル } - 2 - メチルヘプタン - 2 - オール、

7 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) ビニル] フェニル } - 2 - メチルヘプタン - 2 - オール、 20

4 - { 2 - [3 - (7 - ヒドロキシ - 7 - メチルオクト - 1 - エニル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 2 - ジオール、

【 0 0 1 8 】

7 - [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニルエチニル) フェニル] - 2 - メチルヘプタン - 2 - オール、

5 - { 2 - [3 - (6 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプト - 1 - エニル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、

5 - { 2 - [3 - (7 - エチル - 7 - ヒドロキシノン - 1 - エニル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、 30

5 - { 2 - [3 - (7 - ヒドロキシ - 1 - メトキシ - 1 , 7 - ジメチルオクチル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、

5 - { 2 - [3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - メトキシ - 1 , 6 - ジメチルヘプチル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、

5 - { 2 - [3 - (5 - ヒドロキシペンチル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、

5 - { 2 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプチル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、

5 - { 2 - [3 - (6 - ヒドロキシ - 7 - メチルオクチル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、

5 - { 2 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプト - 1 - エニル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、 40

5 - { 2 - [3 - (6 - ヒドロキシ - 6 - メチルオクト - 1 - エニル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、

【 0 0 1 9 】

5 - { 2 - [3 - (1 , 6 - ジヒドロキシ - 1 , 6 - ジメチルヘプチル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、

5 - { 2 - [3 - (6 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ジメチルヘプト - 1 - エニル) フェニル] ビニル } ベンゼン - 1 , 3 - ジオール、

6 - { [3 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] メチルアミノ } - 2 - メチルヘキサン - 2 - オール、

5 - {[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]メチルアミノ} -
 2-メチルペンタン-2-オール、
 6 - {[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]メチルアミノ} -
 3-エチルヘキサン-3-オール、
 7 - {[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]メチルアミノ} -
 3-エチルヘプタン-3-オール、
 5 - {[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]エチルアミノ} -
 2-メチルペンタン-2-オール、
 6 - {[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]ベンジルアミノ}
 -3-エチルヘキサン-3-オール、
 7 - {3-[2 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル) エチル]フェニル} -3-エチル
 オクタ-4, 6-ジエン-3-オール、
 6 - {3-[2 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル) エチル]フェニル} -2-メチル
 ヘプタ-3, 5-ジエン-2-オール、

【0020】

7 - {3-[2 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル) ビニル]フェニル} -3-エチル
 オクタ-4, 6-ジエン-3-オール、
 6 - {3-[2 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル) ビニル]フェニル} -2-メチル
 ヘプタ-3, 5-ジエン-2-オール、
 7-[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニルエチニル) フェニル]-3-エチルオクタ
 -4, 6-ジエン-3-オール、
 7-[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3-エチル-3-オク
 タノール、

(4E, 6E) -7-[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3
 -エチルオクタ-4, 6-ジエン-3-オール、

(4E, 6Z) -7-[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3
 -エチルオクタ-4, 6-ジエン-3-オール、

7-[4 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3-エチル-3-オク
 タノール、

(4E, 6E) -7-[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3
 -エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール、

(4E, 6Z) -7-[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3
 -エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール、

(E) -6-[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-2-メチル
 ヘプト-3-エン-2-オール、

【0021】

(E) -7-[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3-エチル
 オクト-4-エン-3-オール、

(E) -7-[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3-エチル
 オクト-6-エン-3-オール、

(Z) -7-[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3-エチル
 オクト-6-エン-3-オール、

(E) -8-[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-2-メチル
 ノン-7-エン-2-オール、

(Z) -8-[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-2-メチル
 ノン-7-エン-2-オール、

(E) -9-[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3-エチル
 デク-8-エン-3-オール、

(Z) -9-[3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3-エチル
 デク-8-エン-3-オール、

10

20

30

40

50

8-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチル-2-ノナノール、

9-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-デカン-3-オール、

(E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルオクト-6-エン-7-イン-3-オール、

【0022】

(3E, 5E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2, 7-ジメチルオクタ-3, 5-ジエン-2-オール、

(4E, 6E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)-フェニル]-3-エチルオクタ-4, 6-ジエン-3-オール、 10

(3E, 5E)-6-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)-フェニル]-2-メチルヘプタ-3, 5-ジエン-2-オール、

(Z)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール、

(Z)-6-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルオクト-5-エン-2-オール、

(Z)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルデカ-6-エン-3-オール、

(Z)-6-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルノン-5-エン-2-オール、 20

(Z)-8-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルノン-7-エン-3-オール、

(E)-8-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルノン-7-エン-3-オール、

8-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルノナン-3-オール、

【0023】

7-[5-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-2-メトキシフェニル]-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール、 30

7-[5-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-2-メチルフェニル]-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール、

7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-5-メトキシフェニル]-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール、

7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-2-メトキシフェニル]-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール、

7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-4-メチルフェニル]-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール、

1-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]エタノン-O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシム、 40

1-{1-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]プロポキシ}-3-エチルペンタン-3-オール、

(E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール、

(E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルスルファニル)フェニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール、

(E)-7-{3-[(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジル)メチルアミノ]-フェニル}-3-エチルオクト-6-エン-3-オール、

【0024】

(E)-6-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル- 50

6-メチルヘプト-4-エン-3-オール、

7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-7-メチルオクタン-3-オール、

7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3、7-ジエチルノナン-3-オール、

(E)-6-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチルオクト-5-エン-2-オール、

2-{4-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]ヘキシル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、

(E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-4, 4-ジフルオロノン-6-エン-3-オール、

7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-4, 4-ジフルオロ-7-メチルオクタン-3-オール、

(E)-6-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルオクト-5-エン-3-オール、

(E)-4-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-1-シクロプロピルヘキス-3-エン-1-オール、

(E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-4-メチルノン-6-エン-3-オール、

【0025】

(E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-4-メチルデカ-6-エン-3-オール、

(4E, 6E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)-フェニル]-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール、

(4E, 6E)-7-{3-[2-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]フェニル}-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール、

(E)-7-{3-[2-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]フェニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オール、

(E)-3-エチル-7-[3-(3-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]ノン-6-エン-3-オール、

(E)-3-エチル-7-[3-(4-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]ノン-6-エン-3-オール、

(E)-3-エチル-7-[(E)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルフェノキシメチル)フェニル]ノン-6-エン-3-オール、

(E)-3-エチル-7-[(E)-3-(4-ヒドロキシメチル-3-メチルフェノキシメチル)フェニル]ノン-6-エン-3-オール、

2-{4-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-4-メチルペンチル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、

7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-4, 4-ジフルオロ-7-メチルオクタン-3-オール、

【0026】

7-{3-[2-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]フェニル}-3, 7-ジエチルノナン-3-オール、

7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-7-メチルオクタン-3, 4-ジオール、

7-{3-[2-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]フェニル}-3, 7-ジエチルノナン-3, 4-ジオール、

7-{3-[2-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]フェニル}-3-エチル-7-メチルオクタン-3, 4-ジオール、

(E)-4-{3-[2-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]フェニル}-1- 50

シクロプロピルヘキス-3-エン-1-オール、

(4E, 6E)-7-{3-[2-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]フェニル}-3-エチル-4-メチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール、

(4E, 6E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-4-メチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール、

(E)-3-エチル-7-[3-(4-ヒドロキシメチル-3-メチルフェノキシ-メチル)フェニル]ノン-6-エン-3-オール、

(E)-3-エチル-7-[3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルフェノキシメチル)フェニル]ノン-6-エン-3-オール、

(E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール、 10

(E)-3-エチル-7-[3-(3-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]-ノン-6-エン-3-オール、

(E)-3-エチル-7-[3-(4-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]-ノン-6-エン-3-オール。

【0027】

本発明によれば、式(I)の化合物は、下記の特徴：

- ・ R_1 は、 $-(CH_2)_n-OH$ を表す、
- ・ R_2 は、 $-(CH_2)_n-OH$ を表す、
- ・ $X-Y$ は、式(a)または(c)の結合を表し、
- ・ R_3 は、少なくとも一のヒドロキシル基及び／または一の低級アルキル基で置換された、炭素原子4乃至8の鎖を表す、

20

のうち少なくとも一、好ましくは全てを示すものであることがとりわけ好ましい。

【0028】

本発明の主題はまた、式(I)の化合物の調製のための方法である。

図1乃至4は、本発明による化合物の調製に使用することのできる、反応スキームを表す。

【0029】

【発明の実施の形態】

然るに、式I(a)の化合物は、アセトンまたはメチルエチルケトン等の溶媒中、 K_2CO_3 等の塩基の存在下において、ハロゲン化、好ましくは臭化された化合物(1)を、フェノール($W=OH$)、チオフェノール($W=SH$)またはアニリン($W=NH-COO-tert-ブチル$)誘導体(3)と反応させることによって得られる(図1)。

30

【0030】

式I(a)の化合物はまた、ジメチルホルムアミド(DMF)等の溶媒中、ハロゲン化、好ましくは臭化された化合物(1)を、フェノール($W=OH$)、チオフェノール($W=SH$)またはアニリン($W=NH-COO-tert-ブチル$)誘導体(3)のナトリウム又はカリウム塩と反応させることによっても得られる(図1)。

【0031】

式I(c)の化合物は、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフラン(THF)等の溶媒中、カルボニルジイミダゾールまたはジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で、安息香酸誘導体(2)を、フェノール($W=OH$)、チオフェノール($W=SH$)またはアニリン($W=NH-COO-tert-ブチル$)誘導体(3)と反応させることによって得られる(図1)。

40

【0032】

式I(c)の化合物はまた、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフラン(THF)等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下で、塩化ベンゾイル(安息香酸誘導体(2)を塩化チオニルまたは塩化オキサリルと反応させることによって得られる)を、フェノール($W=OH$)、チオフェノール($W=SH$)またはアニリン($W=NH-COO-tert-ブチル$)誘導体(3)と反応させることによっても得られる(図1)。

50

【0033】

式 I (b) の化合物は、ホスホン酸誘導体 (4) (Arbuzovタイプ反応によって、対応する臭化ベンジルから得られる) とベンズアルデヒド (5) との、Horner-Emmonsタイプ反応によって得られる (図2)。

式 I (a) の化合物は、化合物 I (b) から、パラジウムを担持する炭素の存在下での水素化によって得られる。

【0034】

式 I (b) の化合物はまた、トリエチルアミン等の溶媒中、 $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$ 等の遷移金属触媒の存在下での、エチレン性誘導体 (7) (ベンズアルデヒド (5) とメチルトリフェニルホスフィンブロミドと反応させることによって得られる) とトリフレート誘導体 (9) との、Heckタイプの反応によって得られる (図3)。

10

【0035】

式 I (d) の化合物は、トリエチルアミン等の溶媒中、遷移金属触媒 $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$ 及び CuI の存在下での、アセチレン性誘導体 (8) (ベンズアルデヒド (5) から、Corey-Fuchsタイプ反応によって得られる) とトリフレート誘導体 (9) との反応によって得られる (図3)。

【0036】

鎖 R_3 は、例えば、Medicinal Research Reviews, Vol 7, No. 2, 147-171(1987) T. KAME TANI and H. FURUYAMA, Chem. Rev. Vol 78, No. 3, 199-241 (1978) D. M. PIATAK and J. WICHA または Chem. Rev. Vol 95, No. 6, 1877-1952 (1995) G. ZHU and W. H. OKAMURA に記載の方法を利用して導入することができる。

20

【0037】

然るに、例えば、幾つかの方法の概要を図4に記載したが、ここで (a) は、テトラヒドロフラン等の溶媒中での $\text{MgBr}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}$ -テトラヒドロピランとの反応を表し、(b) は、パラ-トルエンスルホン酸または硫酸の存在下での反応を表し、(c) は、パラジウム担持-炭素触媒の存在下での水素化反応を表し、(d) は、メタノール-テトラヒドロフラン溶媒中での水素化ホウ素ナトリウムとの還元反応を表し、(e) は、ジメチルホルムアミド溶媒中、水素化カリウムの存在下での $\text{Br}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{COOR}$ との反応を表し、(f) は、テトラヒドロフラン溶媒中での MgX アルキルとの反応を表し、ここで X はハロゲン原子を表し、(g) は、テトラヒドロフラン溶媒中、水素化ナトリウムの存在下での $\text{NC}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ との反応を表し、(h) はテトラヒドロフラン溶媒中での水素化ジイソブチルアルミニウムとの反応を表し、(i) は、テトラヒドロフラン中、トリフェニルホスフィンの存在下での四臭化炭素との反応、これに次ぐ n -ブチルリチウムとの反応を表し、(j) は、テトラヒドロフラン中での n -ブチルリチウムとの反応を表し、(k) は、クロロ蟻酸アルキル $\text{Cl}-\text{COOR}$ との反応を表し、(l) は、テトラヒドロフラン溶媒中での MgX アルキルとの反応を表し、ここで X はハロゲン原子を表し、(m) は、テトラヒドロフラン中での n -ブチルリチウムとの反応を表し、(n) は、 $\text{CF}_3-\text{CO}-\text{CF}_3$ との反応を表し、(o) は、テトラヒドロフラン中、リチウムジイソプロピルアミドの存在下での、 $\text{ROOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ との反応、(p) は、テトラヒドロフラン溶媒中での MgX アルキルとの反応を表し、ここで X はハロゲン原子を表す。

30

40

【0038】

一般式 (I) の化合物は、ビタミンDと類似の生物学的特性、特に、ビタミンDまたはその誘導体のレセプターへの、アゴニスト又はアンタゴニスト活性等の、ビタミンD反応要素 (VDRE) 相互活性化特性を示す。ビタミンDまたはこれらの誘導体は、例えば、ビタミンD₂またはD₃の誘導体、特に1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃ (カルシトリオール) を意味することと解される。

【0039】

ビタミンDまたはその誘導体のレセプターに対するこのアゴニスト活性は、遺伝子転写の研究の分野において認識された方法 (Hansen et al., The Society for Investigative D

50

dermatology, vol. 1, No. 1, April 1996) により、“in vitro”と示される。

【0040】

例として、HeLa細胞系列上で、ヒトのVDRレセプター発現ベクターと、クロルアンフェニコール=アセチル=トランスフェラーゼ（CAT）遺伝子のコード相のクローン化した上流である、ラット24-ヒドロキシラーゼのプロモーターの領域-1399乃至+76を含む、レポータープラスミドp240Hase-CATとをコトランスフェクションすることによって、VDRアゴニスト活性を試験することができる。コトランスフェクションの18時間後、試験生成物を媒質に添加する。処理の18時間後、細胞溶解産物中でのCAT活性の評価をEli sa試験によって行う。結果は、通常 10^{-7} Mのカルシトリオールを用いて観察される効果に対するパーセンテージで表される。

10

【0041】

アゴニスト活性もまた、生成物の最大活性の50%を達成するために必要な用量（AC50）の決定により、このコトランスフェクションシステムに特徴付けられる。

【0042】

ビタミンDと類似の生物学的特性もまた、正常なヒトのケラチノサイト（培地中のNHK）の増殖を抑制する、生成物の能力によって測定される。該生成物は、増殖性状態を促進する条件下でNHK培地に添加される。該生成物を、細胞と接触させて5日間おく。増殖細胞の数を、DNA中へのプロモデオキシウリジン（BRdU）の導入によって測定する。

【0043】

本発明の化合物のビタミンDレセプターに対するアゴニスト活性はまた、SKHマウスにおける24-ヒドロキシラーゼの導入によって、“in vivo”に評価することができる（Vorhees et al. 1997. 108: 513-518）。使用される試験プロトコルは、本願の実施例54に記載する。

20

【0044】

本発明の主題はまた、医薬品としての、上述の式（I）の化合物である。

本発明による化合物は、下記の分野の治療に、とりわけ好適である。

1）ケラチノサイトもしくはセボサイトの、分化もしくは増殖障害に関連した皮膚症状の治療、特に尋常性痤瘡、comedoタイプの痤瘡、多形性痤瘡、しゅさ性痤瘡、結節性嚢胞、集簇性痤瘡、老人性痤瘡、日光痤瘡もしくは薬物性痤瘡もしくは職業性痤瘡等の二次性痤瘡の治療。

30

2）別のタイプの角質生成障害、特に魚鱗癬、魚鱗癬様状態、ダリエ病、掌蹠角皮症、白斑形成、白斑形成状態、皮膚もしくは粘膜（頬）の苔癬の治療。

3）炎症性及び／または免疫アレルギー性成分を伴う角質生成障害、特に、皮膚、粘膜もしくは爪のいずれかによらない全ての形態の乾癬、さらに乾癬性リウマチもしくは湿疹等の皮膚アトピーもしくは呼吸性アトピーもしくは歯肉肥大に関連した、他の皮膚異常の治療；該化合物は、角質生成障害を示さない所定の炎症性症状に使用しても良い。

【0045】

4）良性か悪性かによらず、ウィルス起源であるか否かによらない、尋常性ゆうぜい、扁平ゆうぜい及びゆうぜい状表皮発育異常症、口腔もしくは葉状の乳頭腫症及び紫外線によって誘発される増殖、特に基底細胞及び脊髄細胞の癌の場合等のあらゆる皮膚もしくは表皮の増殖の治療。

40

5）水疱性皮膚病及び膠原病等の他の皮膚障害の治療。

6）光誘発性か、経時性かによらない皮膚老化の修復またはこれとの対抗、色素沈着及び光線性角化症の軽減、あるいは経時的もしくは化学線老化に関連するあらゆる病理の治療。

7）瘢痕化障害の予防または治療、あるいはヴィビセスの予防または修復。

8）痤瘡の過剰脂漏症もしくは単純脂漏症もしくは脂漏性湿疹等の皮脂機能の障害との対抗。

【0046】

50

9) 眼科障害、特に角膜症の治療。

10) 例えば、以下に限定されるものではないが、乳癌、白血病、筋ジストロフィー (myelodysplastic) 症候群及びリンパ腫、マルピーギ上皮の細胞の癌及び胃腸癌、メラノーマ及び骨肉腫等の、ビタミンDレセプターを呈示する、もしくは誘発されてこれを呈示する癌の、癌性もしくは前癌性状態の治療または予防において。

11) 関節炎もしくは慢性関節リウマチ等の炎症性症状の治療において。

12) 皮膚レベル若しくは一般的な、ウイルス起源のあらゆる症状の治療において。

【0047】

13) 特に化学療法もしくは放射線に起因する脱毛症などの、多様な起源の脱毛症の予防または治療において。

14) 皮膚科の、もしくは一般的な症状の、免疫成分を用いる治療において。

15) 自己免疫疾患などの免疫症状 (例えば、これらに限定されるものではないが、タイプ1真性糖尿病、多発性硬化症、狼瘡及び狼瘡タイプ症状、喘息、糸状体腎炎等)、免疫系の選択的機能不全 (例えばAIDS) の治療、及び免疫拒絶反応 [例えば、移植片 (例えば腎臓、心臓、骨髄、肝臓、ランゲルハンス島もしくは膵臓全体、皮膚等) の拒絶反応または対宿主性移植片病の予防] の予防において。

【0048】

16) ビタミンD類似体が、インスリン分泌の増大またはパラチロイドホルモンの分泌の選択的抑制 (例えば慢性腎不全及び続発性上皮小体機能亢進症) 等のように、ホルモン分泌を調整することのできるホルモン性症状の治療において。

17) 細胞内カルシウムの異常制御に特徴付けられる症状の治療において。

18) ビタミンD不足及び、くる病、骨軟化症、骨粗鬆症、特に閉経期の女性の場合に、腎性骨形成異常症もしくはパラチロイド機能障害等の、他の、血漿中及び骨中の鈣物のホメオスタシスの症状の治療及び/又は予防において。

【0049】

上記の治療分野において、本発明による化合物は、レチノイドと組み合わせて、コルチコステロイドもしくはエストロゲンと組み合わせて、抗酸化剤と組み合わせて、 α -ヒドロキシ酸もしくは α -ケト酸もしくはこれらの誘導体と組み合わせて、カリウムチャンネルブロッカーと組み合わせて、あるいはまた、免疫システムを妨害することが周知の他の医薬品 (例えば、シクロスポリン、FK506、グルココルチコイド、モノクローナル抗体、サイトカインまたは成長因子等) と組み合わせて、有利に使用することができる。

【0050】

レチノイドは、天然であるか合成であるかによらず、RARもしくはRXRレセプターに対するリガンドを意味すると解される。

抗フリーラジカル剤は、例えば、 α -トコフェロール、スーパーオキシジスムターゼ、ユビキノールまたは他の金属キレート剤を意味すると解される。

α -ヒドロキシもしくは α -ケト酸またはこれらの誘導体は、例えば、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、グリコール酸、マンデル酸、酒石酸、グリセリン酸またはアスコルビン酸、あるいはサリチル酸誘導体、並びにこれらの塩、アミドもしくはエステルを意味すると解される。

カリウムチャンネルブロッカーは、例えば、ミノキシジル (2, 4-ジアミノ-6-ピペラリジノピリミジン=3-オキシド) 及びその誘導体を意味すると解される。

【0051】

本発明の主題はまた、上記の式(I)の少なくとも一の化合物を含む薬学的組成物である。

したがって、本発明の主題はまた、上記の症状の治療を特に企図した薬学的組成物である。

【0052】

本発明による化合物の投与は、経腸的、非経口的、局所的または眼からの経路により実行可能である。

10

20

30

40

50

経腸的経路によれば、薬学的組成物は、錠剤、ゼラチンカプセル、糖衣錠剤、シロップ、懸濁液、溶液、粉末、顆粒、エマルジョン、制御された放出を可能にする、脂質もしくはポリマー性のミクロスフェアもしくはナノスフェアもしくは小胞の形態で提供することができる。非経口経路によれば、該組成物は、注入又は注射のための溶液または懸濁液の形態で提供することができる。

【0053】

本発明による化合物は、一般的に、体重に対する一日投与量、約0.001 µg/kg乃至1000 µg/kg、好ましくは約0.01 µg/kg乃至100 µg/kgにて、1乃至3回の投薬にて投与される。

【0054】

局所的経路によれば、皮膚及び粘膜の治療を企図する、本発明による化合物を主成分とする薬学的組成物は、軟膏、クリーム、乳剤、軟膏剤、粉末、浸液パッド、溶液、ゲル、スプレー、ローション又は懸濁液の形態で提供することができる。これらは、制御された放出を可能にする、脂質もしくはポリマー性のミクロスフェアもしくはナノスフェアもしくは小胞の形態で提供することができる。これらの局所的経路用組成物は、臨床適応により、無水形態または水性形態のいずれで提供されても良い。

【0055】

眼からの経路によれば、これらは主に点眼薬 (collyria) である。

局所的または眼からの経路用のこれら組成物は、上記の式 (I) の少なくとも一の化合物を、組成物全重量に対して0.0001乃至5%、好ましくは0.001乃至1%の濃度で含むことが好ましい。

【0056】

本発明による式 (I) の化合物はまた、化粧品分野、特にボディケア及びヘアケアにおいて、特に挫瘡蛍光の皮膚の処理のため、髪の毛の喪失に対して髪の毛の再成長のため、皮膚又は髪の毛の脂性の外観に対抗するために、日光の有害な作用に対する保護において、及び生理的乾燥肌の処理において、光誘発性または経時的な老化の予防及び／またはこれらとの対抗のために、化粧品分野にその応用を見出す。

【0057】

化粧品分野においては、本発明による化合物は、レチノイドと組み合わせて、コルチコステロイドと組み合わせて、抗フリーラジカル剤と組み合わせて、α-ヒドロキシ酸もしくはα-ケト酸もしくはこれらの誘導体と組み合わせて、あるいはまたイオンチャンネルブロッカーと組み合わせて、有利に使用することができる。

本発明の化合物との組み合わせに取り入れられる多様な生成物は、上記の通りである。

【0058】

本発明はまた、化粧品として許容される担体中に、上記式 I の少なくとも一の化合物を含有する化粧品組成物に関する。この化粧品組成物は、特にクリーム、乳剤、ローション、ゲル、脂質もしくはポリマー性のミクロスフェアもしくはナノスフェアもしくは小胞、石鹸またはシャンプーの形態で提供することができる。

化粧品組成物中の式 I の化合物の濃度は、該組成物全重量に対して、0.001乃至3重量%であってよい。

【0059】

本発明によれば、薬学的及び化粧品組成物は、更に、不活性または更に薬学的もしくは化粧品として活性な添加剤またはこれら添加剤の組み合わせ、特に：湿潤剤；ヒドロキノン、アゼライン酸、コーヒー酸またはコウジ酸等の脱色剤；皮膚軟化剤；グリセリン、PEG 400、シアモルホリノン、その誘導体または尿素等の保湿剤；S-ベンジルシステアミン、その塩もしくはその誘導体、または過酸化ベンゾイル等の抗脂漏性または抗挫瘡性剤；エリスロマイシン及びそのエステル、ネオマイシン、クリンダマイシン及びそのエステル、テトラサイクリン等の抗生物質；ケトコナゾールまたは4, 5-ポリメチレン-3-イソチアゾリノンなどの抗菌剤；ミノキシジル (2, 4-ジアミノ-6-ピペリジノピリミジン=3-オキシド) 及びその誘導体、ジアゾキシド (7-クロロ=3-メチル-1, 2, 4-

10

20

30

40

50

ベンゾチアジアジン=1, 1-ジオキシド) 及びフェニトイン (5, 4-ジフェニル-2, 2, 4-イミダゾリジンジオン) 等の髪の新成長を促進する剤; 非ステロイド系抗炎症剤; カロテノイド、特に、 β -カロテン; アントラリン及びその誘導体等の抗乾癬剤; 及び最後に、5, 8, 11, 14-エイコサテトライン酸及び5, 8, 11-エイコサトリン酸、そのエステル及びアミド; を含有しても良い。

【0060】

本発明による組成物はまた、風味増進剤、パラヒドロキシ安息香酸エステル等の保存料、安定化剤、湿度調整剤、pH調整剤、浸透圧調整剤、乳化剤、UV-A及びUV-Bスクリーニング剤、 α -トコフェロール、ブチル化ヒドロキシアニソールまたはブチル化ヒドロキシルエン等の抗酸化剤を更に含有しても良い。

10

【0061】

本発明による式(I)の活性化合物の幾つかの製造実施例、並びにこうした化合物を主成分とする多様な具体的処方、並びに本発明による式(I)の化合物の生物学的活性を評価するための試験の例を、非限定的に詳説するため、ここに与える。

【0062】

【実施例】

(実施例1)

3-ヒドロキシメチル-5-{2-[3-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-フェニル]ビニル}フェノール

a) メチル5-ヒドロキシイソフタレート

20

30mlの濃硫酸を、500mlのメタノール中の54.6g (0.3mol)の5-ヒドロキシイソフタル酸溶液に滴下して加えた。この反応媒質を加熱して24時間還流させた。蒸発させた後、残渣をエチルアセタートに取り込み、水で抽出した。この有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をヘプタンにおいて摩砕した。

白色固体。m=59.8g。Y(収率)=95%。m.p.=162-4°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): 3.91 (6H, s) 7.71 (2H, d)、8.15-8.16 (1H, t)。

【0063】

b) 5-ヒドロキシイソフタル酸モノメチルエステル

119g (2.8mol)のリチウムヒドロキシドモノヒドラートを、500mlのTHF中の59.7g (0.28mol)のメチル5-ヒドロキシイソフタレート溶液に添加した。この混合物を加熱して24時間還流させた。室温において、これを濃塩酸に優しく注ぎ、エチルアセタートで抽出し、水で洗浄した。デカンテーション後に、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカカラムで精製した(ジクロロメタン93-ヘプタン7)。

30

白色結晶。m=40g。Y=78%。m.p.=238-40°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): 3.87 (3H, s) 7.54-7.58 (2H, m)、7.95-7.96 (1H, t)。

【0064】

c) メチル3-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルベンゾアート

40

375mlのボラン1M/THFを、200mlのTHF中の37g (0.19mol)の5-ヒドロキシイソフタル酸モノメチルエステル溶液に、0°Cにおいて滴下して加えた。この添加の後、この媒質を40°Cで12時間熱した。200mlのTHF/水溶液(1/1)を極めってゆっくりと添加した。THFを蒸発させた後、残りの水相をジクロロメタンで抽出し、炭酸カリウムを加えた。デカンテーション後、この有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。この残渣をエチルアセタートを用いてシリカで濾過した。

白色結晶。m=27g。Y=78%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): 3.87 (3H, s)、4.62-4.64 (2H, d)、7.09 (1H, s)、7.39-7.41 (1H, t)、7.51 (1H, s)、8.96 (1H, s)。

50

【0065】

d) メチル 3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチル-ベンゾアート

200 ml のジメチルホルムアミド中に 26 g (143 mmol) のメチル 3-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルベンゾアートを、100 ml の DMF 中に 11 g (344 mmol) のナトリウムヒドリド (75%) の溶液に滴下して加えた。この媒質を 1 時間攪拌し、29.1 ml (314 mmol) の塩化メトキシメチルをゆっくりと加えた。攪拌を一晩続けた。この媒質を氷冷水に注ぎ、エチルアセタートで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。この残渣をシリカカラムで精製した (ジクロロメタン 90-ヘプタン 10)。黄色油。m = 26.5 g。Y = 63%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.19-1.26 (6H, m), 3.61-3.77 (4H, m),
3.91 (3H, s), 4.61 (2H, s), 4.77 (2H, s), 5.26 (2H, s),
7.23 (1H, s), 7.61-7.62 (1H, c), 7.67 (1H, s).

10

【0066】

e) (3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチルフェニル)-メタノール

203 ml のジイソブチルアルミニウムヒドリド 1 M / トルエンを、-78°C において、150 ml のトルエン中の 20 g (68 mmol) のメチル 3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチルベンゾアート溶液に滴下して加えた。この溶液を、-78°C で 2 時間攪拌した。300 ml の水中の 32 g の酒石酸ナトリウムの溶液を添加した。形成された白色固体を濾過し、この濾液を蒸発させた。この残渣をエチルアセタートに取り込み、氷に注いだ。この有機相を水で数回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。この残渣をシリカカラムで精製した (エチルアセタート 30-ヘプタン 70)。黄色油。m = 14.5 g。Y = 79%。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.19-1.26 (6H, m), 1.94-1.98 (1H, OH, t),
3.59-3.76 (4H, m), 4.56 (2H, s), 4.64-4.66 (2H, d),
4.75 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.96-6.99 (3H, m).

30

【0067】

f) 3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチルベンズアルデヒド

4.9 ml の酢酸を、250 ml の無水ジクロロメタン中の 13.5 g (0.05 mol) の (3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチルフェニル)メタノール、28.2 g (0.075 mol) のピリジニウムジクロマートおよび 30 g のグラウンドモレキュラーシーブ (ground molecular sieve) の溶液に、10°C で滴下して加えた。室温で 15 分間攪拌した後、300 ml のエーテルを添加した。形成された沈降物をシリカで濾過し、エーテルですすぎ、濾液を蒸発させた。この残渣をシリカカラムで精製した (ジクロロメタン 20-ヘプタン 80)。

40

黄色油。m = 10 g。Y = 75%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.19-1.27 (6H, m), 3.62-3.78 (4H, m),
4.65 (2H, s), 4.79 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.29 (1H, s),
7.47 (1H, s), 7.52 (1H, s), 9.97 (1H, s).

【0068】

g) 3-ブromo-[2-(3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチル-フェニル)ビニル]フェニル

50

290 mg (8.9 mmol) のナトリウムヒドリド75%を、60 mlのTHF中の2 g (7.4 mmol) の3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチル-ベンズアルデヒドと2.7 g (8.8 mmol) のエチル(3-プロモベンジル) ホスホナートの溶液に、15-クラウン-5の液滴で、少量添加した。この混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで濃縮し、エチルエーテルに取り込み、水で数回洗浄した。デカンテーション後、この有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。この残渣をシリカカラムで精製した(エチルアセタート10-ヘプタン90)。

黄色油。m = 2.8 g。Y = 89%。

¹H NMR (CDCl₃): 1.18-1.28 (6H, m), 3.63-3.79 (4H, m),
4.60 (2H, s), 4.79 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.96 (1H, s),
7.03-7.04 (2H, d), 7.11-7.16 (1H, d, J = 12.1 Hz),
7.22-7.25 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.36-7.42 (2H, m),
7.65-7.66 (1H, t).

10

【0069】

h) メチル5-{3-[2-(3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシ-メチルフェニル)ビニル]フェニル}ペンタノアート

20

15 mlのTHF中の1.4 g (5.7 mmol) の9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン溶液を、420 mg (3.7 mmol) のメチルペンタ-4-エノアートに0℃で滴下して加えた。これを5時間室温で攪拌した。10 mlのジメチルホルムアミド中の1.25 g (3 mmol) の3-プロモ-[2-(3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチル-フェニル)ビニル]フェニル、850 mg (6 mmol) の炭酸カリウムおよび150 mg (0.18 mmol) の[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウムを添加した。この混合物を50℃で一晩攪拌した。ジクロロメタンを添加し、この有機相を水で数回洗浄した。デカンテーション後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。この残渣をシリカカラムで精製した(エチルアセタート8-ヘプタン92)。

黄色油。m = 830 mg。Y = 61%。

30

¹H NMR (CDCl₃): 1.21-1.28 (6H, m), 1.69 (4H, m), 2.35
(2H, m), 2.65 (2H, t), 3.67 (3H, s), 3.63-3.79 (4H, m),
4.60 (2H, s), 4.79 (2H, s), 5.26 (2H, s), 7.07-7.16
(5H, m), 7.25-7.32 (3H, m).

【0070】

i) 6-{3-[2-(3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチル-フェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘキサ-2-オール

40

3.6 ml (10.8 mmol) のメチルマグネシウムブロミド3M/エーテルを、20 mlのエチルエーテル中の820 mg (1.8 mmol) のメチル5-{3-[2-(3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}ペンタノアートに滴下して加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。飽和した塩化アンモニウム水溶液、および、エーテルを、ゆっくりと加えた。この有機相を水で数回洗浄し、デカンテーション後に、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮した。この残渣を、シリカカラムで精製した(エチルアセタート25-ヘプタン75)。

黄色油。m = 600 mg。Y = 73%。

^1H NMR (CDCl_3): 1.22 (6H, s), 1.18-1.25 (6H, m),
1.50-1.60 (6H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 3.57-3.86 (4H,
m), 4.60 (2H, s), 4.79 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.94 (1H,
c), 7.08-7.17 (6H, m), 7.33 (2H, c).

【0071】

j) 3-ヒドロキシメチル-5-{2-[3-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-フェニル]ビ
ニル}フェノール 10

5mlのメタノール中の0.3mlの濃硫酸溶液を、5mlのメタノールおよび5mlのTHF中
の600mg (1.3mmol)の6-{3-[2-(3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシ
メチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘキサン-2-オールに添加した。室温で4
時間後、水およびエチルアセタートを添加した。この有機相を水で数回洗浄し、硫酸マグ
ネシウムで乾燥させて濃縮した。この残渣を、シリカカラムで精製した(エチルアセター
ト50-ヘプタン50)。

白色結晶。m=300mg。Y=67%。m.p.=108-10°C。

^1H NMR (CDCl_3): 1.20 (6H, s), 1.38-1.54 (4H, m),
1.59-1.71 (2H, m), 2.61-2.67 (2H, t), 4.61 (2H, s),
6.80 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.04-7.08 (4H, m),
7.21-7.29 (3H, m), 8.74 (1H, OH, s).

20

【0072】

(実施例2)

3-ヒドロキシメチル-5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-フェニル]ビ
ニル}フェノール

a) メチル6-{3-[2-(3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシ-メチルフェニル)ビ
ニル]フェニル}ヘキサノアート 30

実施例1(h)と同様に、10mlのジメチルホルムアミド中の1.3g (3mmol)の3-
ブromo-[2-(3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチルフェニル)ビニル]フェニ
ルを、0°Cにおいて、15mlのTHF中の1.4g (5.7mmol)の9-ボラビシクロ[3.
3.1]ノナンと475mg (3.7mmol)のメチルヘキサ-5-エノアートの溶液と反応させ
ることによって、シリカカラムでの精製(エチルアセタート8-ヘプタン92)後に黄色
油(m=1.08g; Y=74%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3): 1.21-1.28 (6H, m), 1.64-1.67 (2H, m),
1.85 (4H, m), 2.29-2.35 (2H, t), 2.60-2.66 (2H, t),
3.66 (3H, s), 3.63-3.79 (4H, m), 4.60 (2H, s), 4.79
(2H, s), 5.26 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.08-7.16 (5H, m),
7.23-7.32 (3H, m).

40

【0073】

b) 7-{3-[2-(3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチル-フェニル)ビニル]フ
ェニル}-2-メチルヘプタン-2-オール

実施例1(i)と同様に、3.8ml (11.4mmol)のメチルマグネシウムブロミド3M 50

／エーテルを、20 mlのエチルエーテル中の1.08 g (2.3 mmol)のメチル6-{3-[2-(3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}ヘキサノアートと反応させることによって、黄色油 (m=480 mg; Y=44%) を、シリカカラムで精製した後に得た (エチルアセタート30-ヘプタン70)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.21 (6H, s), 1.22-1.28 (6H, m),
1.40-1.66 (8H, m), 2.60-2.66 (2H, t), 3.63-3.79 (4H,
m), 4.60 (2H, s), 4.79 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.93 (1H,
s), 7.07-7.16 (5H, m), 7.29-7.32 (3H, m).

10

【0074】

c) 3-ヒドロキシメチル-5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}フェノール

実施例1(j)と同様に、5 mlメタノール中の0.3 mlの濃硫酸を、5 mlのメタノールおよび5 mlのTHF中の470 mg (1.0 mmol)の7-{3-[2-(3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチル-フェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オールと反応させることによって、無色油 (m=109 mg; Y=31%) を、シリカカラムで精製した後に得た (エチルアセタート40-ヘプタン60)。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.21 (6H, s), 1.39-1.66 (8H, m),
2.59-2.65 (2H, t), 4.66 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.90
(1H, s), 7.03-7.09 (4H, m), 7.26-7.30 (3H, m).

【0075】

(実施例3)

3-[3-(5-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキシル)フェノキシメチル]-5-ヒドロキシメチルフェノール

30

a) (3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチルフェニル)-メタノール

135 mg (3.55 mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを、30 mlのメタノールと20 mlのTHF中の1.9 g (7.1 mmol)の3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチル-ベンズアルデヒド溶液に、少量添加した。室温で15分間攪拌した後、この媒質を水に注ぎ、エチルアセタートで抽出した。デカンテーション後に、この有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。

黄色油。m=1.9 g。Y=100%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.19-1.26 (6H, m), 3.61-3.77 (4H, m),
4.57 (2H, s), 4.66 (2H, s), 4.85 (2H, s), 5.23 (2H, s),
6.96-7.00 (3H, m).

40

【0076】

b) 1-ブロモメチル-3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシ-メチルベンゼン

0℃で、6.9 ml (15.4 mmol)のトリオクチルホスフィン、50 mlのエチルエーテル中の1.9 g (7 mmol)の(3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチルフェニル)メタノールと5.1 g (15.4 mmol)の四臭化炭素の溶液に添加した。0℃で15分した後、エーテルを添加し、この媒質を水で数回洗浄した。デカンテーション後、この有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。この残渣を、シリカカラムで精製した

50

(AcOEt 8-ヘプタン92)。
黄色油。m = 1.5 g。Y = 64%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.19-1.26 (6H, s), 3.61-3.77 (4H, m),
4.45 (2H, s), 4.54-4.57 (2H, m), 4.76 (2H, s), 5.22
(2H, s), 6.97-7.02 (3H, m)。

【0077】

c) 1-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-エタノン
250 mlのジメチルホルムアミド中の45.2 g (0.3 mol)のtert-ブチルジメチルシ
ランクロリドを、38.2 ml (0.27 mol)のトリエチルアミンと1.2 g (9.8 mmol)のジメチルアミノピリジンを含む200 mlのDMF中の34 g (0.25 mol)の3-
ヒドロキシアセトフェノンの溶液に、滴下して加えた。この混合物を室温で2時間30分
攪拌した。次いで、氷冷水に注ぎ、エーテルで抽出した。この有機相を硫酸マグネシウム
で乾燥させて、濃縮した。この残渣を、シリカカラムで精製した(ジクロロメタン40-
ヘプタン60)。

オレンジ色油。m = 57 g。Y = 91%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.01 (6H, s), 0.79 (9H, s), 2.38
(3H, s), 6.82-6.85 (1H, dd), 7.06-7.15 (1H, m),
7.20-7.22 (1H, t), 7.33-7.36 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)。

【0078】

d) 3-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ブト-2-エンニトリル
200 mlのTHF中の62 ml (0.38 mol)のジエチルシアノメチルホスホナートを、
50 mlのTHF中の12.2 g (0.38 mol)のナトリウムヒドライド溶液に0℃で滴下
して加えた。この混合物を室温で2時間混合した。200 mlのTHF中の57 g (0.2
3 mol)の1-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-エタノンを0℃で添
加した。この温度を上げて、混合物を4時間攪拌した。THFを蒸発させた後、この産物
をエチルエーテル中に取り込んだ。エーテル相を水で数回洗浄した。デカンテーション後
に、この有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。この残渣をシリカカラムで精
製した(ヘプタン)。

黄色油。m = 58.3 g。Y = 94%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.01 (6H, s), 0.79 (9H, s), 2.24 (3H, d,
 $J = 1$ Hz), 5.38-5.39 (1H, d, $J = 1$ Hz), 6.67-6.70 (2H,
m), 6.83-6.87 (1H, dd), 7.02-7.08 (1H, m)。

【0079】

e) 3-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ブト-2-エナール
実施例1(e)と同様に、280 mlのジイソブチルアルミニウムヒドライド1 M/トルエン
を、-78℃において、58.2 g (0.21 mol)の3-[3-(tert-ブチルジメチルシラ
ニルオキシ)フェニル]ブト-2-エンニトリルと反応させることによって、オレンジ色の油
(m = 28.5 g; Y = 48%)をシリカカラムで精製した後に得られた(ジクロロメタ
ン50-ヘプタン50)。

^1H NMR (CDCl_3): 0.01 (6H, s), 0.79 (9H, s), 2.34 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 6.14-6.18 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.67-6.71 (1H, dd), 6.79-6.80 (1H, t), 6.92-6.95 (1H, d), 7.03-7.10 (1H, m), 9.96-9.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

【0080】

f) エチル 5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-ヘキサ-2,4-ジエノアート 10

62 ml (154 mmol) の *n*-ブチルリチウム 2.5 M/ヘキサンを、150 ml の THF および 150 ml の HMPA に、0 °C で滴下して加えた。すぐに、-30 °C において、21.5 ml (154 mmol) のジイソプロピルアミンを添加し、次いで、-60 °C において、28.5 ml (144 mmol) のトリエチルホスホノアセタートを滴下して加えた。この混合物を -60 °C で 1 時間攪拌し、次いで、60 ml の THF 中の 28.4 g (103 mmol) の 3-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ブト-2-エナールの溶液を滴下して加えた。この温度を室温まで上昇させた。溶媒を蒸発させ、残渣をエチルエーテル中に取り込んだ。有機相を、飽和塩化アンモニウム水溶液で抽出し、水で数回洗浄した。デカンテーション後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカカラムで精製した (ヘプタン)。

オレンジ色油。m = 24 g。Y = 67%。

^1H NMR (CDCl_3): 0.21 (6H, s), 0.99 (9H, s), 1.29-1.34 (3H, t), 2.26-2.27 (3H, d), 4.19-4.27 (2H, q), 5.95-6.01 (1H, d, $J = 15$ Hz), 6.79-6.81 (1H, m), 6.93-6.94 (1H, t), 7.06-7.10 (1H, dd), 7.18-7.21 (1H, d), 7.68-7.79 (1H, q)。

30

【0081】

g) エチル 5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-ヘキサノアート
反応器において、15 g (43.3 mmol) のエチル 5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ヘキサ-2,4-ジエノアートを、200 ml のエチルアセタートに溶かし、800 mg の 5% パラジウム/カーボンを添加した。この溶液を室温かつ 4 バールの水素圧下で攪拌した。2 時間後、セライトで濾過し、蒸発させた。残渣をシリカカラムで精製した (エチルアセタート 3-ヘプタン 97)。
黄色油。m = 11.7 g。Y = 77%。

^1H NMR (CDCl_3): 0.08 (6H, s), 0.79 (9H, s), 1.01-1.07 (6H, t), 1.32-1.39 (4H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 3.86-3.95 (2H, q), 6.45-6.48 (2H, m), 6.56-6.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.90-6.97 (1H, t)。

40

【0082】

h) 6-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン-2-オール

50

実施例 1 (i) と同様に、55 ml (165 mmol) のメチルマグネシウムブロミド 3 M / エーテルを 100 ml のエーテル中の 11.6 g (33 mmol) のエチル 5-[3-tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ヘキサノアートと反応させることにより、黄色油 (m = 10.65 g; Y = 96%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (6H, s), 0.79 (9H, s), 1.01, (3H, s), 1.03-1.08 (3H, d), 1.20-1.39 (6H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 6.45-6.47 (2H, m), 6.56-6.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.90-6.97 (1H, t).

10

【0083】

i) 3-(5-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキシル)フェノール

38 ml のテトラブチルアンモニウムフルオリド 1 M / THF を、100 ml の THF 中の 10.6 g (31.5 mmol) の 6-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン-2-オールに添加した。溶液を室温で攪拌した。2 時間後、この溶媒を蒸発させた。残渣をエチルエーテル中に取り込み、水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。この産物をシリカカラムで精製した (エチルアセタート 25-ヘプタン 75)。

20

黄色油。m = 6 g。Y = 85%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.17 (6H, s), 1.20-1.23 (3H, d), 1.40-1.66 (6H, m), 2.60-2.69 (1H, m), 5.19 (1H, OH, s), 6.62-6.66 (2H, m), 6.73-6.76 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.11-7.17 (1H, t).

【0084】

30

j) 6-[3-(3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン-2-オール

10 ml のジメチルホルムアミド中の 514 mg (2.3 mmol) の 3-(5-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキシル)フェノール、81 mg (2.5 mmol) のナトリウムヒドリド 75% を、室温で 30 分間攪拌した。5 ml のジメチルホルムアミド中の 700 mg (2.1 mmol) の 1-ブロモメチル-3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチルベンゼンを添加した。この媒質を室温で一晩攪拌した。次いでこれを水に注ぎ、エーテルで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。この産物をシリカカラムで精製した (エチルアセタート 25-ヘプタン 75)。

黄色油。m = 871 mg。Y = 87%。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.15 (6H, s), 1.19-1.24 (6H, m), 1.39-1.55 (4H, m), 2.62-2.71 (2H, m), 3.61-3.77 (4H, m), 4.59 (2H, s), 4.76 (2H, s), 5.00 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.77-6.80 (3H, m), 6.99 (1H, s), 7.05-7.08 (2H, d), 7.17-7.23 (1H, t).

【0085】

50

k) 3-[3-(5-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキシル)フェノキシメチル]-5-ヒドロキシメチルフェノール

実施例1(j)と同様に、5mlのメタノール中の0.4mlの濃硫酸を、5mlのメタノールと5mlのTHF中の860mg(1.8mmol)の6-[3-(3-エトキシメトキシ-5-エトキシメトキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン-2-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート60-ヘプタン40)した後に、無色油(m=510mg。Y=79%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.14 (6H, s), 1.20-1.23 (3H, d),

1.34-1.57 (6H, m), 2.30 (1H, OH, s), 2.61-2.69 (1H, m),

4.60 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.73-6.78 (5H, m), 6.91

(1H, s), 7.14-7.20 (1H, t).

10

【0086】

(実施例4)

6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタ-3,5-ジエン-2-オール

a) (2-ヒドロキシメチル-5-ヨードフェニル)メタノール

20

10mlの水中の2.55g(37mmol)の亜硝酸ナトリウム溶液を、30mlの20%硫酸中の5g(27.6mmol)の4-アミノフタル酸に0℃で滴下して加えた。この溶液を、30mlの20%硫酸中の7.26g(43.7mmol)のヨウ化カリウム、7.35g(38.6mmol)のヨウ化銅に添加した。攪拌を室温で2時間続け、次いで50℃で3時間続けた。この媒質をエチルアセタートに注いだ。これを飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。この水相を塩酸でpH1まで酸性化し、エチルアセタートで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。得られた産物を無水THFに溶解し、0℃まで冷却した。110mlのボラン1M/THFを滴下して加えた。3時間後に、250lのTHF/水混合物(1/1)溶液を、ゆっくりと添加した。デカンテーション後に、水相をエーテルで抽出した。有機相を水で数回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。残渣をシリカカラムで精製した(エチルアセタート80-ヘプタン20)。

30

無色油。m=4.9g。Y=69%。

¹H NMR (DMSO): 4.56-4.61 (4H, m), 5.25-5.35 (2H, OH, m),

7.28-7.31 (1H, d, J = 8 Hz), 7.68-7.72 (1H, dd, J = 6.5

Hz, J' = 1.5 Hz), 7.84 (1H, s).

【0087】

40

b) 4-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル

実施例3(c)と同様に、3.86g(14.6mmol)の(2-ヒドロキシメチル-5-ヨードフェニル)メタノールを、30mlのジメチルホルムアミド中の5.08mlのトリエチルアミン、4.63g(30.7mmol)のtert-ブチルジメチルシランクロリドおよび95mg(0.78mmol)のジメチルアミノピリジンと反応させることにより、無色油(m=7g。Y=98%)を得た。

【0088】

c) 4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンズアルデヒド

50

6. 3 ml (15.75 mmol) の n-ブチルリチウム 2.5 M/ヘキサンを、50 ml の THF 中の 7 g

(14.2 mmol) の 4-ヨード-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニルに、-78 °C で滴下して加えた。10 分後、1.2 ml (15.6 mmol) の無水ジメチルホルムアミドを添加した。この混合物を1時間にわたって室温に戻した。水とエーテルを添加した。デカンテーション後、エーテル相を飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで、水で抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮した。残渣をシリカカラムで精製した (ジクロロメタン 50-ヘプタン 50)。

黄色固体。m = 3.07 g。Y = 55 %。

10

¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (12H, s), 0.83 (18H, s), 4.64 (2H, s), 4.69 (2H, s), 7.52-7.56 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.66-7.70 (1H, dd, J = 7.8 Hz, J' = 1.4 Hz), 7.80 (1H, s), 9.89 (1H, s).

【0089】

d) [4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]メタノール

20

実施例 3 (a) と同様に、290 mg (7.6 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを、30 ml のメタノールと 20 ml の THF 中の 3 g (7.6 mmol) の 4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンズアルデヒドと反応させることによって、シリカカラムで精製 (エチルアセタート 20-ヘプタン 80) した後に、黄色油 (m = 2.6 g; Y = 87 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (6H, s), 0.01 (6H, s), 0.843 (9H, s), 0.849 (9H, s), 4.58-4.60 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.651 (2H, s), 4.659 (2H, s), 7.15-7.18 (1H, m), 7.31-7.33 (2H, m).

30

【0090】

e) 4-プロモメチル-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゼン

実施例 3 (b) と同様に、4.2 ml (9.4 mmol) のトリオクチルホスフィン、3.1 g (9.4 mmol) の四臭化炭素を、30 ml のエチルエーテル中の 1.7 g (4.3 mmol) の [4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]メタノールと反応させ、シリカカラムでの精製 (AcOEt 10-ヘプタン 90) 後、黄色油 (m = 1.7 g; Y = 86 %) を得た。

40

【0091】

f) 6-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタ-3,5-ジエン-2-オール

実施例 1 (i) と同様に、31 ml (93 mmol) のメチルマグネシウムブロミド 3 M/エーテルを、100 ml のエーテル中の 8 g (23 mmol) のエチル 5-[3-tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ヘキサ-2,4-ジエノアートと反応させることにより、シリカカラムでの精製 (ジクロロメタン 70-ヘプタン 30) 後に、黄色油 (m = 4.6 g; Y = 60 %) を得た。

50

¹H NMR (CDCl₃): 0.20 (6H, s), 0.99 (9H, s), 1.39 (6H, s), 2.15 (3H, s), 5.92-5.98 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.38-6.42 (1H, d, J = 10.9 Hz), 6.58-6.68 (1H, q), 6.73-6.74 (1H, dd), 6.89-6.90 (1H, t), 7.01-7.04 (1H, dd), 7.14-7.20 (1H, t).

【0092】

10

g) 3-(5-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキサ-1,3-ジエニル)フェノール
 実施例3(i)と同様に、16mlのテトラブチルアンモニウムフルオリド1M/THFを、50mlのTHF中の4.5g(13.5mmol)の6-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタ-3,5-ジエン-2-オールと反応させることにより、シリカカラム(エチルアセタート30-ヘプタン70)で精製した後に、黄色油(m=2.2g; Y=74%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.38 (6H, s), 2.32 (3H, s), 5.90-5.96 (1H, d, J = 15 Hz), 6.39-6.44 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.57-6.68 (1H, q), 6.73-6.76 (1H, dd), 6.91-6.94 (2H, m), 7.11-7.17 (1H, t), 8.36 (1H, s).

20

【0093】

h) 6-{3-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンジルオキシ]フェニル}-2-メチルヘプタ-3,5-ジエン-2-オール
 実施例3(j)と同様に、5mlのジメチルホルムアミド中の39mg(1.2mmol)の75%ナトリウムヒドリド、218mg(1mmol)の3-(5-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキサ-1,3-ジエニル)フェノールを、5mlのジメチルホルムアミド中の460mg(1mmol)の4-ブロモメチル-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゼンと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート20-ヘプタン70)した後、黄色油(m=440mg、Y=74%)を得た。

30

¹H NMR (CDCl₃): -0.007 (6H, s), 0.000 (6H, s), 0.84 (18H, s), 1.29 (3H, s), 4.65-4.66 (4H, d), 4.98 (2H, s), 5.82-5.88 (1H, d), 6.31-6.35 (1H, d), 6.49-6.59 (1H, m), 6.93-6.96 (2H, m), 7.10-7.13 (1H, d), 7.21-7.24 (1H, d), 7.32-7.36 (1H, d), 7.41 (1H, s).

40

【0094】

i) 6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタ-3,5-ジエン-2-オール
 実施例3(i)と同様に、1.6mlのテトラブチルアンモニウムフルオリド1M/THFを、15mlのTHF中の6-{3-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンジルオキシ]フェニル}-2-メチルヘプタ-3,5-ジエン-2-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート90-ヘプタン10)した後、黄色油(

50

m = 206 mg、Y = 79%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.38 (6H, s), 2.15 (3H, s), 4.33-4.35 (2H, m), 4.70-4.74 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.92-5.98 (1H, d, J = 15 Hz), 6.40-6.44 (1H, d, J = 10.9 Hz), 6.58-6.68 (1H, q), 6.82-6.85 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.03-7.05 (2H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.37 (2H, s), 7.45 (1H, s).

10

【0095】

(実施例5)

6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘキサン-2-オール

a) 3-ブロモ-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンジルオキシ]フェニル

実施例3(j)と同様に、5mlのジメチルホルムアミド中の58mg(1.8mmol)の75%ナトリウムヒドリド、260mg(1.5mmol)の3-ブロモフェノールを、10mlのジメチルホルムアミド中の690mg(1.5mmol)の4-ブロモメチル-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゼンと反応させることにより、シリカカラムで精製した後(エチルアセタート7-ヘプタン93)、黄色油(m=790mg; Y=95%)を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (12H, s), 0.84 (18H, s), 4.65-4.66 (4H, d), 4.95 (2H, s), 6.78-6.81 (1H, dd), 6.97-7.07 (3H, m), 7.16-7.18 (1H, d), 7.33-7.39 (2H, m).

30

【0096】

b) メチル5-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンジルオキシ]フェニル}ペンタノアート

実施例1(h)と同様に、10mlのジメチルホルムアミド中の780mg(1.4mmol)の3-ブロモ-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンジルオキシ]フェニルを、0℃において、20mlのTHF中の750mg(3mmol)の9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンと230mg(2mmol)のメチルペンタ-4-エノアートの溶液と反応させることにより、シリカカラムでの精製(エチルアセタート5-ヘプタン95)後に、黄色油(m=515mg; Y=62%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 0.000 (s, 6H), 0.006 (s, 6H), 0.84 (s, 18H), 1.55-1.58 (m, 4H), 2.21-2.24 (t, 2H), 2.50-2.53 (t, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.65-4.66 (d, 4H), 4.95 (s, 2H), 6.66-6.71 (m, 3H), 7.06-7.12 (t, 1H), 7.21-7.24 (d, 1H), 7.31-7.36 (d, 1H), 7.40 (s, 1H).

40

【0097】

c) 6-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンジルオキシ]

50

]フェニル}-2-メチルヘキサン-2-オール

実施例1(i)と同様に、1.4ml(4.2mmol)のメチルマグネシウムブロミド3M/エーテルを、15mlのエーテル中の509mg(0.87mmol)の5-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンジルオキシ]フェニル}ペンタノアートと反応させることによって、黄色油(m=503mg; Y=99%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 0.000 (s, 6H); 0.005 (s, 6H); 0.847 (s, 18H); 1.115 (s, 6H); 1.29-1.56 (m, 6H); 2.47-2.54 (t, 2H); 4.65 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 4.95 (s, 2H); 6.67-6.72 (m, 3H); 7.06-7.12 (t, 1H); 7.21-7.24 (d, 1H); 7.32-7.40 (m, 2H).

10

【0098】

d) 6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘキサン-2-オール

実施例3(i)と同様に、2mlのテトラブチルアンモニウムフルオリド1M/THFを、15mlのTHF中の6-{3-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンジルオキシ]フェニル}-2-メチルヘキサン-2-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート90-ヘプタン10)した後、黄色油(m=196mg, Y=66%)を得た。

20

¹H NMR ¹H (CDCl₃): 1.17 (s, 6H); 1.31-1.64 (m, 4H); 2.56-2.62 (t, 2H); 3.16-3.18 (m, 2H); 4.71 (s, 2H); 4.72 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 6.77-6.79 (m, 3H); 7.15-7.21 (m, 1H); 7.35-7.41 (m, 3H).

30

【0099】

(実施例6)

6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]-2-メチルヘプタン-2-オール

a) 4-アミノフタル酸

1g(4.73mmol)の4-ニトロフタル酸を、10mlの無水エタノールに溶かした。この溶液を、室温で攪拌し、アルゴンで脱気した。50mgの5%パラジウム/炭素を添加し、水素を溶液にバブリングした。3時間後、この溶液をセライトで濾過し、蒸発させた。

オレンジ色油。m=820mg。Y=96%。

40

¹H NMR (DMSO): 3.32 (1H, s), 5.95 (1H, s), 6.49-6.53 (2H, m), 7.46-7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 12.33 (2H, COOH, s).

【0100】

b) ジメチル4-ヒドロキシフタラート

50mlの1M硫酸中の5g(27.6mmol)の4-アミノフタル酸溶液を0℃に冷却し、6mlの水中の2.27gの亜硝酸ナトリウム溶液をゆっくりと添加した。0℃で15分後

50

、15 mlの濃硫酸を添加し、この混合物を激しく攪拌しながら1時間、100℃に熱した。室温で、この反応媒質をエチルアセタートで抽出し、水で洗浄した。デカンテーション後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。この残渣をシリカカラムで精製した（ジクロロメタン80-メタノール20）。次いで100 mlのメタノール溶解し、2 mlの酢酸を用いて還流した。二酸が消失した後、メタノールを蒸発させ、この産物をエチルアセタートに取り込み、水で洗浄した。

M = 5.2 g. Y = 90%.

¹H NMR (DMSO): 3.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 6.79-6.86

(2H, m), 7.56-7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.51 (1H, OH,

s).

10

【0101】

c) 1-(3-クロロメチルフェニル)エタノン

30 mlのメチルリチウムを、250 mlの無水エチルエーテル中の4 g (23.4 mmol)の3-クロロメチル安息香酸に0℃で滴下して加えた。添加後に、この溶液を0℃で30分間再度攪拌した。次いで、水をゆっくりと加え、混合物を塩酸で酸性化した。有機相を水で数回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。この残渣をシリカカラムで精製した（エチルアセタート5-ヘプタン95）。

20

M = 2.7 g. Y = 69%.

¹H NMR (CDCl₃): 2.62 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.44-7.50

(1H, t), 7.59-7.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89-7.93 (1H,

d, J = 6.5 Hz), 7.97 (1H, s).

【0102】

d) 2-(3-クロロメチルフェニル)-2-メチル[[1,3]ジオキサラン

Dean-Starkシステムを備えた三首フラスコにおいて、2.5 g (14.8 mmol)の1-(3-クロロメチルフェニル)エタノンを20 mlのトルエンに溶解した。4 ml (74 mmol)のエチレングリコールと20 mg (1.48 mmol)のパラ-トルエンスルホン酸を添加した。この混合物を熱して一晩還流させた。200 mgの炭酸カリウムを添加し、この媒質を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。この産物をシリカカラムで精製した（エチルアセタート10-ヘプタン90）。油。m = 1.9 g. Y = 59%.

30

¹H NMR (CDCl₃): 1.65 (3H, s), 3.71-3.84 (2H, m),

3.97-4.11 (2H, m), 4.59 (2H, s), 7.32-7.37 (2H, m),

7.42-7.46 (1H, m), 7.50 (1H, s).

40

【0103】

e) 4-[3-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イル)ベンジルオキシ]フタラート

75 mlの2-ブタノン中の、1.83 g (8.6 mmol)の2-(3-クロロメチルフェニル)-2-メチル-[1,3]ジオキサラン、1.9 g (9.03 mmol)のジメチル4-ヒドロキシフタラート、1.25 g (9.03 mmol)の炭酸カリウムおよび200 mgのヨウ化カリウムの溶液を、還流下で熱した。3時間後、室温で、この混合物を濾過し、濃縮し、シリカ

50

カラムで精製した（エチルアセタート 20－ヘプタン 80）。
無色油。m = 3.2 g。Y = 97%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.66 (3H, s), 3.70-3.84 (2H, m), 3.87
(3H, s), 3.91 (3H, s), 4.01-4.11 (2H, m), 5.12 (2H, s),
7.04-7.08 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J' = 2.6 \text{ Hz}$), 7.16-7.17
(1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 7.35-7.41 (2H, m), 7.45-7.49 (1H,
m), 7.53 (1H, s), 7.79-7.82 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$) .

10

【0104】

f) {2-ヒドロキシメチル-5-[3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)ベンジル
オキシ]フェニル}メタノール
3.2 g (8.3 mmol) のジメチル 4-[3-(2-メチル-[1,3]-ジオキソラン-2-イル)
ベンジルオキシ]フタラートを 10 ml の THF と 3 ml のトルエンに溶解した。460 mg
(2.1 mmol) のリチウムボロヒドリドを添加し、この混合物 1 時間 30 分の間、還流下で
熱した。この反応媒質を蒸発させ、水に取り込み、1 N の塩酸で酸性化し、エチルアセタ
ートで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。
無色油。m = 2.7 g。Y = 99%。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.66 (3H, s), 3.74-3.80 (2H, m),
4.01-4.10 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.90 (1H, m), 6.99
(1H, m), 7.22 (1H, m), 7.35-7.37 (2H, m), 7.45 (1H, m),
7.54 (1H, s) .

【0105】

g) 1-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]エタノン
5 ml の水と 20 ml のアセトンにおける 200 mg (0.8 mmol) のピリジニウムパラ-ト
ルエンスルホンと 2.7 g (8.3 mmol) の {2-ヒドロキシメチル-5-[3-(2-メチル-[
1,3]ジオキソラン-2-イル)ベンジルオキシ]フェニル}メタノールを、6 時間還流下
で熱した。室温において、この混合物をエチルアセタートに取り込み、飽和重炭酸ナトリ
ウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。

30

【0106】

h) 1-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシランイルオキシメチル)フェノキシメチル]
フェニル}エタノン
実施例 3 (c) と同様に、3 g (20 mmol) の tert-ブチルジメチルシランクロリドを、
2.3 g (8 mmol) の 1-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]
エタノン、3.5 ml (24 mmol) のトリエチルアミン中の 50 mg のジメチルアミノピ
リジン、および 50 ml のジメチルホルムアミドと反応させることにより、3 g の無色油を
得た。

40

^1H NMR (CDCl_3): 0.00 (6H, s), 0.01 (6H, s), 0.84 (9H, s), 0.86 (9H, s), 2.54 (3H, s), 4.57 (2H, s), 4.68 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.72-6.77 (1H, dd, $J = 5.7$ Hz, $J' = 2.6$ Hz), 7.06-7.07 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.17-7.20 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, t), 7.56-7.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.82-7.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.94 (1H, s).

10

【0107】

i) エチル 5-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]フェニル}ヘキサ-2,4-ジエノアート

5 ml の THF 中の 2.48 ml (11 mmol) のエチル 4-(ジエトキシホスホリル)ブト-2-エノアートを、5 ml の THF と 10 ml の 1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン中の 360 mg (11.25 mmol) のナトリウムヒドリド溶液に、0℃で添加した。この混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、20 ml の THF 中の 2.89 g (5.6 mmol) の 1-{3-[3,4-ビス-tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]フェニル}エタノンを滴下して加えた。この混合物を室温で 24 時間攪拌し続けた。水を加え、混合物を 1 N 塩酸を用いて酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。残渣をシリカカラムで精製した (エチルアセタート 5-ヘプタン 95)。

20

油。m = 1.2 g。Y = 36%。

^1H NMR (CDCl_3): 0.00 (6H, s), 0.01 (6H, s), 0.84 (9H, s), 0.86 (9H, s), 1.19 (3H, s), 1.21-1.27 (3H, t), 4.57 (2H, s), 4.68 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.88-5.94 (1H, d, $J = 15$ Hz), 6.48-6.53 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.74-6.77 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz), 7.08 (1H, d), 7.17-7.20 (2H, m), 7.31 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.62-7.72 (1H, q)。

30

【0108】

j) エチル 5-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]フェニル}ヘキサノアート

350 mg の 5% ロジウム/アルミナを、50 ml のエチルアセタート中の 750 mg (1.22 mmol) のエチル 5-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]フェニル}ヘキサ-2,4-ジエノアートに添加した。水素を、1 時間 30 分にわたって媒質にバブリングした。混合物をセライトで濾過し、濃縮した。無色油。m = 665 mg。Y = 88%。

40

【0109】

k) 6-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オール

実施例 1 (i) と同様に、0.53 ml (1.6 mmol) のメチルマグネシウムブロミドを、10 ml の THF 中の 320 mg (0.52 mmol) のエチル 5-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]フェニル}ヘキサノアートと反応

50

させることにより、シリカカラムで精製した後に（エチルアセタート 10-ヘプタン 90）、無色油（ $m = 265 \text{ mg}$ ； $Y = 85\%$ ）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (6H, s), 0.01 (6H, s), 0.85 (9H, s), 0.87 (9H, s), 1.08 (6H, s), 1.15-1.18 (3H, d), 1.15-1.48 (6H, m), 2.63-2.66 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.68 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.73-6.77 (1H, dd, $J =$

10

5.6 Hz, $J' = 2.6 \text{ Hz}$), 7.05-7.07 (2H, m), 7.16-7.23

(4H, m).

【0110】

1) 6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]-2-メチルヘプタン-2-オール

実施例 3 (i) と同様に、1.25 ml のテトラブチルアンモニウムフルオリドを、7 ml の THF 中の 250 mg (0.41 mmol) の 6-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製（エチルアセタート 30-ヘプタン 70）した後、無色油（ $m = 130 \text{ mg}$ 、 $Y = 85\%$ ）を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.11 (6H, s), 1.22-1.25 (3H, d), 1.16-1.42 (4H, m), 1.51-1.60 (2H, q), 2.66-2.74 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.83-6.88 (1H, dd, $J = 5.6 \text{ Hz}$, $J' = 2.6 \text{ Hz}$), 6.97-6.98 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 7.11-7.14 (1H, d, $J = 7.26 \text{ Hz}$), 7.20-7.32 (4H, m).

30

【0111】

（実施例 7）

7-[3-{3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]-3-エチルオクタン-3-オール

a) 7-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]フェニル}-3-エチルオクタン-3-オール

40

実施例 1 (i) と同様に、370 mg (0.6 mmol) のエチル 5-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]フェニル}ヘキサノアートを、1.8 ml (1.8 mmol) のエチルマグネシウムブロミドと反応させることにより、無色油（ $m = 265 \text{ mg}$ ； $Y = 70\%$ ）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (6H, s), 0.01 (6H, s), 0.70-0.76 (6H, t), 0.84 (9H, s), 0.87 (9H, s), 1.15-1.18 (3H, d), 1.15-1.53 (10H, m), 2.63-2.66 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.69 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.74-6.77 (1H, dd, $J = 5.6 \text{ Hz}$, $J' = 2.6 \text{ Hz}$), 7.05-7.07 (2H, m), 7.16-7.22 (4H, m).

10

【0112】

b) 7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]-3-エチルオクタン-3-オール

実施例3(i)と同様に、230mg (0.36mmol)の7-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]フェニル}-3-エチルオクタン-3-オールを、1.2mlのテトラブチルアンモニウムフルオリドと反応させることにより、無色油 ($m = 110 \text{ mg}$, $Y = 75\%$)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.75-0.81 (6H, t), 1.22-1.25 (3H, d), 1.22-1.69 (10H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.84-6.89 (1H, dd, $J = 5.6 \text{ Hz}$, $J' = 2.6 \text{ Hz}$), 6.98-6.99 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 7.11-7.14 (1H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.21-7.32 (4H, m).

20

【0113】

(参照実施例8)

5-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

30

a) 6-ブロモ-2-メチルヘキサン-2-オール

340ml (476mmol)のメチルマグネシウムブロミド1.4M/THFを、 -78°C において、150mlのTHF中の25g (120mmol)のエチル5-ブロモバレレート溶液に滴下して加えた。この混合物を -78°C から -30°C の間の温度で3時間にわたって攪拌した。 -30°C において、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくりと添加した。室温において、媒質をエーテルで抽出した。エーテル相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカカラムで精製した(ジクロロメタン)。

黄色油。 $m = 21.5 \text{ g}$, $Y = 92\%$ 。

40

【数1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.23 (6H, s), 1.45-1.59 (4H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 3.40-3.45 (2H, t).

【0114】

b) 2-(5-ブロモ-1,1-ジメチルペンチルオキシ)テトラヒドロピラン

15ml (0.16mol)のジヒドロピランと100mgのパラ-トルエンスルホン酸を含む150mlのエチルエーテル中の21.5g (0.11mol)の6-ブロモ-2-メチルヘキサ

50

ン-2-オールを、室温で一晩攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、混合物をエーテルで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。残渣をシリカカラムで精製した（ジクロロメタン70-ヘプタン30）。

黄色油。m = 29.2 g。Y = 95%。

【0115】

c) 7-ブロモ-2-メチルヘプタン-2-オール

実施例8(a)と同様に、160 ml (0.48 mol) のメチルマグネシウムブロミドを、26.8 g (0.12 mol) のエチル6-ブロモヘキサノアートと反応させることにより、黄色油 (m = 25.2 g; Y = 100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.21 (6H, s), 1.37-1.50 (6H, m),

1.82-1.93 (2H, m), 3.39-3.44 (2H, t).

10

【0116】

d) 2-(6-ブロモ-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)テトラヒドロピラン

実施例8(b)と同様に、14.11 g (0.168 mol) のジヒドロピランを25.2 g (0.12 mol) の7-ブロモ-2-メチルヘプタン-2-オールと反応させることにより、黄色油 (m = 34.8 g; Y = 90%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.18-1.20 (6H, d), 1.39-1.90 (14H, m),

3.38-3.44 (2H, t), 3.38-3.48 (1H, m), 3.92-3.96 (1H,

m), 4.69-4.71 (1H, d).

20

【0117】

e) エチル(4-ブロモベンジル)ホスホナート

25 g (0.1 mol) の4-ブロモベンジルブロミドと19 ml (0.11 mol) の垂リン酸トリエチルの溶液を、24時間100°Cで熱した。室温において、残渣をシリカカラムで精製した（ジクロロメタンと、その後にエチルアセタート）。

黄色油。m = 31 g。Y = 100%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.22-1.28 (6H, t), 3.05-3.13 (2H, d),

3.96-4.08 (4H, q), 7.15-7.19 (2H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J' =$

2.4 Hz), 7.42-7.45 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$).

30

【0118】

f) 3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ベンズアルデヒド

30.25 ml (0.33 mol) のジヒドロピランを、250 ml のジクロロメタン中の11.5 g (0.083 mol) の3,5-ジヒドロキシベンズアルデヒドと1.05 g (4.18 mmol) のピリジニウムパラ-トルエンスルホナートの溶液に滴下して加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。この反応媒質を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注いだ。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカカラムで精製した（ジクロロメタン）。

黄色油。m = 22.8 g。Y = 90%。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.57-1.71 (6H, m), 1.83-2.06 (6H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.83-3.93 (2H, m), 5.46-5.49 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.20-7.21 (2H, c), 9.90 (1H, s).

【0119】

g) エチル(3-ブロモベンジル)ホスホナート

実施例 8 (e) と同様に、25.2 g (0.1 mol) の 3-ブロモベンジルブロミドを、19 ml (0.11 mol) のトリエチルホスファイトと反応させることにより、黄色油 (m = 32.6 g; Y = 100%) を得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.26-1.31 (6H, t), 3.06-3.15 (2H, d), 3.97-4.09 (4H, q), 7.14-7.23 (2H, m), 7.36-7.44 (2H, m).

【0120】

h) 4-ブロモ-{2-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル

20

実施例 1 (g) と同様に、157 mg (5.2 mmol) のナトリウムヒドリドを、30 ml の THF 中の 1.32 g (4.3 mmol) の 3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ベンズアルデヒドと 1.59 g (5.2 mmol) のエチル(4-ブロモベンジル)ホスホナートの溶液と反応させることにより、シリカカラムでの精製後に (ジクロロメタン 60-ヘプタン 40)、黄色油 (m = 1.78 g; Y = 90%) を得た。m.p. = 77-9 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.57-1.76 (6H, m), 1.83-2.07 (6H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.88-3.97 (2H, m), 5.44-5.45 (2H, d), 6.72 (1H, s), 6.86 (2H, s), 6.99 (2H, s), 7.32-7.35 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44-7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz).

30

【0121】

i) 3-ブロモ-{2-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル

実施例 1 (g) と同様に、3.08 g (0.01 mol) の 3-テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ベンズアルデヒドと 3.68 g (0.12 mol) エチル(3-ブロモベンジル)ホスホナートを、362 mg (0.012 mol) のナトリウムヒドリドと反応させることにより、黄色油 (m = 4.43; Y = 96%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.58-1.77 (6H, m), 1.83-2.07 (6H, m), 3.61-3.65 (2H, m), 3.88-3.97 (2H, m), 5.44-5.45 (2H, m), 6.72 (1H, s), 6.86 (2H, s), 6.92-7.06 (2H, q), 7.17-7.23 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, s).

【0122】

50

j) 2-[5-(4-{2-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルペンチルオキシ]テトラヒドロピラン

2. 17 g (7.8 mmol) の 2-(5-ブロモ-1,1-ジメチルペンチルオキシ)テトラヒドロピランを、ヨウ素結晶を含む 8 ml の無水 THF 中の 208 mg (8.6 mmol) のマグネシウム溶液に、35℃で添加した。このマグネシウム化合物を 35℃で 4 時間熱した。室温において、1.43 g (3.11 mmol) の 4-ブロモ-{2-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル、63 mg (0.12 mmol) の [1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニックル、および 6 ml の無水エーテルを添加し、この混合物を 35℃で一晩熱した。この反応媒質を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、エーテルで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。産物をシリカカラムで精製した (エチルアセタート 10-ヘプタン 90)。

黄色油。m = 1.75 g。Y = 97%。

¹H NMR (CDCl₃): 1.18-1.20 (6H, d), 1.26 (6H, s),

1.37-2.05 (24H, m), 2.58-2.64 (2H, t), 3.40-3.45 (1H,

m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.90-3.97 (3H, m), 4.68 (1H, m),

5.44-5.46 (2H, d), 6.69 (1H, s), 6.86 (2H, s),

6.93-7.09 (2H, q), 7.14-7.17 (2H, d, J = 8 Hz),

7.38-7.41 (2H, d, J = 8 Hz)。

【0123】

k) 5-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

50 ml の酢酸、25 ml の THF および 12 ml の水中の 1.74 g (3 mmol) の 2-[5-(4-{2-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルペンチルオキシ]テトラヒドロピランの溶液を、室温で一晩攪拌した。乾燥するまで蒸発させ、得られた残渣をエチルエーテルとヘキサンの混合物中において摩砕した。濾過後、この産物を乾燥させた。

白色結晶。m = 423 mg。Y = 55%。m.p. = 177-8℃。

¹H NMR (DMSO): 1.23 (6H, s), 1.53 (4H, m), 1.72 (2H, m),

2.72-2.75 (2H, t), 4.24 (1H, OH, s), 6.33 (1H, s), 6.61

(2H, s), 7.17 (2H, s), 7.34-7.37 (2H, d, J = 7.6 Hz),

7.64-7.67 (2H, d, J = 7.7 Hz), 9.42 (2H, OH, s)。

【0124】

(参照実施例 9)

5-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]エチル}ベンゼン-1,3-ジオール

40 ml のジオキサン中の 414 mg (1.27 mmol) の 5-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオールと 42 mg の 10% パラジウム/炭素を反応器に入れた。7 パールの水素圧を室温で 4 時間作用させた。この反応媒質をセライトで濾過し、濾液を蒸発させた。この産物をエチルアセタート/ヘキサン混合

10

20

30

40

50

物から結晶化した。

白色粉末。m = 227 mg。Y = 69%。m.p. = 144 – 5 °C。

【数2】

¹H NMR (CDCl₃): 1.19 (6H, s), 1.28-1.66 (6H, m),
2.55-2.61 (2H, t), 2.72-2.83 (4H, m), 6.20-6.24 (3H,
m), 7.07 (4H, s), 8.12 (2H, OH, s).

【0125】

10

(参照実施例10)

5-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

a) 2-[6-(4-{2-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルヘキシルオキシ]テトラヒドロピラン

参照実施例8(j)と同様に、12mlのエーテル中の4.33g(9.42mmol)の4-ブロモ-2-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニルを、193mg(0.36mmol)の[1,2-ビス-(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケルを触媒として用いて、20mlのTHF中の630mg(2.6mmol)のマグネシウム、7g(23.8mmol)の2-(6-ブロモ-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)-テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、黄色油(m=5g; Y=90%)を得た。

20

【数3】

¹H NMR (CDCl₃): 1.18-1.20 (6H, d), 1.26-1.63 (20H, m),
1.84-1.87 (4H, m), 1.97-2.01 (2H, m), 2.57-2.63 (2H,
t), 3.41-3.45 (1H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.90-3.97
(3H, m), 4.69 (1H, m), 5.45-5.46 (2H, m), 6.69 (1H, s),

30

6.86 (2H, s), 6.93-7.09 (2H, q), 7.13-7.17 (2H, d, J =
8 Hz), 7.38-7.41 (2H, d, J = 8 Hz).

【0126】

b) 5-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例8(k)と同様に、4.98g(8.4mmol)の2-[6-(4-{2-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルヘキシルオキシ]テトラヒドロピランを、100mlの酢酸、50mlのTHFおよび25mlの水の溶液と反応させることにより、白色結晶(m=1.85g; Y=65%)を得た。m.p.=158 – 60 °C

40

¹H NMR (CDCl₃): 1.19 (6H, s), 1.35-1.43 (6H, m), 1.63 (2H, m), 2.08 (1H, OH, s), 2.56-2.62 (2H, t), 6.33 (1H, s), 6.52-6.53 (2H, d), 6.86-7.03 (2H, q), 7.12-7.15 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36-7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 8.40 (2H, OH, s).

【0127】

10

(実施例11)

5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

a) 2-[6-(3-{2-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルヘキシルオキシ]テトラヒドロピラン

実施例8(j)と同様に、12mlのエーテル中の4.39g(9.56mmol)の3-ブromo-2-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニルを、193mg(0.36mmol)の[1,2-ビス-(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケルを触媒として用いて、20mlのTHF中の630mg(26mmol)のマグネシウム、7g(23.8mmol)の2-(6-ブromo-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)-テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、黄色油(m=4.5g; Y=79%)を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃): 1.18-1.20 (6H, d), 1.26-1.67 (20H, m), 1.84-1.87 (4H, m), 2.01 (2H, m), 2.58-2.64 (2H, t), 3.41-3.45 (1H, m), 3.61-3.65 (2H, m), 3.90-3.97 (3H, m), 4.69 (1H, m), 5.45-5.46 (2H, m), 6.70 (1H, s), 6.87 (2H, s), 6.96-7.08 (3H, m), 7.21-7.30 (3H, m).

30

【0128】

b) 5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例8(k)と同様に、4.50g(7.6mmol)の2-[6-(3-{2-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルヘキシルオキシ]テトラヒドロピランを、100mlの酢酸、50mlのTHFおよび25mlの水の溶液と反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート50-ヘプタン50)した後、ベージュ色の結晶(m=1.23g; Y=48%)を得た。m.p.=98-100℃。

40

¹H NMR (CDCl₃): 1.20 (6H, s), 1.35-1.44 (6H, m), 1.64-1.67 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, t), 6.35 (1H, s), 6.55 (2H, s), 6.96-6.97 (2H, d), 7.03-7.06 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.19-7.29 (3H, m), 8.22 (2H, OH, s).

【0129】

50

(実施例 12)

5-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]エチル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例 9 (a) と同様に、1 g (2.9 mmol) の 5-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオールを、100 mg の 10%パラジウム／炭素と反応させることにより、白色結晶 (m=728 mg; Y=91%) を得た。m.p.=128-30°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.19 (6H, s), 1.33-1.42 (6H, m),

1.61-1.63 (2H, m), 1.99 (1H, OH, s), 2.53-2.59 (2H, t),

2.73-2.86 (4H, m), 6.24 (3H, s), 7.05-7.12 (4H, dd, J =

8.8 Hz), 8.08 2H, OH, s).

10

【0130】

(実施例 13)

5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]エチル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例 9 (a) と同様に、600 mg (1.76 mmol) の 5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオールを、60 mg の 10%パラジウム／炭素と反応させることにより、ピンク色結晶 (m=368 mg; Y=61%) を得た。m.p.=102-3°C。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.20 (6H, s), 1.23-1.56 (8H, m), 1.99

(1H, OH, s), 2.46-2.52 (2H, t), 2.74-2.82 (4H, m),

6.14-6.18 (3H, m), 6.47 (2H, OH, s), 6.79 (1H, s),

6.92-6.97 (2H, m), 7.11-7.17 (1H, t).

30

【0131】

(実施例 14)

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}フェノール

a) 4-ブロモ-2-ヒドロキシメチルフェノール

実施例 3 (a) と同様に、190 mg (5 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを、10 ml のメタノールと 15 ml の THF 中の 1 g (5 mmol) の 5-ブロモサリチリルアルデヒドと反応させることによって、ベージュ色結晶 (m=900 mg; Y=89%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) + DMSO: 4.47 (1H, OH, s), 4.71 (2H, s),

6.73-6.76 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19-7.22 (2H, m), 8.82

(1H, OH, s).

40

【0132】

b) 6-ブロモ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン

59 ml (0.48 mol) のジメトキシプロパンと 2 g (0.01 mol) のパラ-トルエンシルホン酸を、400 ml のジメチルホルムアミド中の 42.5 g (0.2 mol) の 4-ブロモ-2-ヒドロキシメチルフェノールに添加した。この反応媒質を室温で一晩攪拌した。これ

50

を氷冷水中に注ぎ、エーテルで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。産物をシリカカラムで精製した（ジクロロメタン）。

黄色油。m = 47.2 g。Y = 93%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.52 (6H, s), 4.80 (2H, s), 6.68-6.72

(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.09-7.10 (1H, d, $J = 2.2$ Hz),

7.22-7.27 (1H, m)。

【0133】

10

c) 2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-6-カルバルデヒド

実施例4(c)と同様に、49mlのn-ブチルリチウム2.5M/ヘキサンを、 -78°C において、200mlのTHF中の27g(111mmol)の6-ブロモ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシンと反応させ、30分後に、8.5ml(111mmol)のジメチルホルムアミドと反応させることにより、シリカカラムで精製した後（ジクロロメタン70-ヘプタン30）に、白色結晶（m = 7.7g; Y = 36%）を得た。（低収率、産物は非常に急速に分解する）。m.p. = $49-51^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.57 (6H, s), 4.90 (2H, s), 6.91-6.94

(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.55 (1H, t), 7.68-7.72 (1H, dd, J

20

= 6.5 Hz, $J' = 1.9$ Hz)。

【0134】

d) 6-[2-(3-ブロモフェニル)ビニル]-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン

実施例1(g)と同様に、78mg(2.59mmol)のナトリウムヒドريدを、20mlのTHF中の775mg(2.52mmol)のエチル(3-ブロモベンジル)ホスホナートと410mg(2.14mmol)の2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-6-カルバルデヒドと反応させることにより、黄色結晶（m = 596mg; Y = 81%）を得た。m.p. = $128-9^\circ\text{C}$ 。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.56 (6H, s), 4.87 (2H, s), 6.80-6.89

(2H, m), 6.98-7.04 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 7.11 (1H, s),

7.16-7.22 (1H, m), 7.31-7.38 (3H, m), 7.62 (1H, s)。

【0135】

e) 2,2-ジメチル-6-(2-{3-[5-メチル-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘキシル]フェニル}ビニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン

40

実施例8(j)と同様に、2mlのエーテル中の500mg(1.45mmol)の6-[2-(3-ブロモフェニル)ビニル]-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシンを、31mg(0.058mmol)の[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケルを触媒として用いて、7mlのTHF中の97mg(4mmol)のマグネシウム、2.02g(7.24mmol)の2-(5-ブロモ-1,1-ジメチルペンチルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、黄色油（m = 323mg; Y = 48%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.19-1.21 (6H, d), 1.56 (6H, s),
 1.48-1.82 (12H, m), 2.60-2.66 (2H, t), 3.43-3.45 (1H,
 m), 3.91 (1H, m), 4.69 (1H, m), 4.87 (2H, s), 6.79-6.83
 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96-6.99 (1H, d, J = 7.2 Hz),
 7.05-7.07 (1H, d, J = 4.95 Hz), 7.12 (1H, s), 7.21-7.35
 (4H, m).

10

【0136】

f) 2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}フェノール

実施例8 (k)と同様に、10 mlの酢酸、5 mlのTHFおよび2.5 mlの水において、313 mg (0.67 mmol)の2,2-ジメチル-6-(2-{3-[5-メチル-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘキシル]フェニル}ビニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシンを反応させ、シリカカラムで精製(エチルアセタート40-ヘプタン60)した後に、白色結晶(m=91 mg; Y=40%)を得た。m.p.=130-1°C。

¹H NMR (CDCl₃): 1.01 (6H, s), 1.32 (4H, m), 1.51 (2H,
 m), 2.50-2.56 (2H, t), 4.04 (1H, OH, s), 4.44-4.46 (2H,
 d, J = 4.4 Hz), 4.98 (1H, OH, m), 6.70-6.74 (1H, d, J =
 8.3 Hz), 6.88-7.34 (7H, m), 7.50 (1H, s), 9.51 (1H, OH,
 s).

20

【0137】

(参照実施例15)

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}-フェノール

a) 6-[2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン

実施例1 (g)と同様に、188 mg (6.24 mmol)のナトリウムヒドريدを、10 mlのTHF中の1 g (5.2 mmol)の2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-6-カルバルデヒドと1.52 g (5.2 mmol)のエチル(4-ブロモベンジル)ホスホナートと反応させることにより、白色固体(m=1.4 g; Y=78%)を得た。

【数4】

¹H NMR (CDCl₃): 1.55 (6H, s), 4.86 (2H, s), 6.79-6.96
 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.30-7.33 (3H, m), 7.43-7.46
 (2H, d, J = 8.5 Hz).

40

【0138】

b) 2,2-ジメチル-6-(2-{4-[5-メチル-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘキシル]フェニル}ビニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン

実施例8 (j)と同様に、2 mlのエーテル中の500 mg (1.45 mmol)の6-[2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシンを、31 mg

50

(0.058 mmol) の[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケルを触媒として用いて、7 ml の THF 中の 97 mg (4 mmol) のマグネシウム、2.02 g (7.24 mmol) の 2-(5-ブロモ-1,1-ジメチルペンチルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、黄色固体 (m = 654 mg; Y = 97%) を得た。m.p. = 86 - 7 °C。

¹H NMR (CDCl₃): 1.18-1.20 (6H, d), 1.50-1.83 (18H, m),
2.58-2.61 (2H, t), 3.45 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.71
(1H, m), 4.87 (2H, m), 6.79-6.82 (1H, m), 6.96 (2H, m),
7.12-7.17 (3H, m), 7.31-7.40 (3H, m).

10

【0139】

c) 2-ヒドロキシメチル-4-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}フェノール

実施例 8 (k) と同様に、24 ml の溶液 (20 ml の酢酸 + 10 ml の THF + 5 ml の水) において、640 mg (1.38 mmol) の 2,2-ジメチル-6-(2-{4-[5-メチル-5-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘキシル]フェニル}ビニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシンを反応させ、白色粉末 (m = 140 mg; r = 50%) を得た。m.p. = 139 - 40 °C。

20

¹H NMR (DMSO): 1.11 (6H, s), 1.42 (4H, m), 1.60 (2H, m),
2.57-2.63 (2H, t), 4.14 (1H, s), 4.55-4.57 (2H, d, J =
4.6 Hz), 5.09 (1H, OH, m), 6.81-6.84 (1H, d, J =
8.3 Hz), 6.98-7.14 (2H, m), 7.21-7.24 (2H, d, J =
8.1 Hz), 7.32-7.35 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.50-7.53 (2H,
d, J = 7.8 Hz), 7.60 (1H, s), 9.61 (1H, s).

30

【0140】

(実施例 16)

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}-フェノール

a) 2,2-ジメチル-6-(2-{3-[6-メチル-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘプチル]フェニル}ビニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン

40

実施例 8 (j) と同様に、2 ml のエーテル中の 467 mg (1.35 mmol) の 6-[2-(3-ブロモフェニル)ビニル]-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシンを、29 mg (0.05 mmol) の[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケルを触媒として用いて、3.5 ml の THF 中の 90 mg (3.71 mmol) のマグネシウム、990 mg (3.37 mmol) の 2-(6-ブロモ-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、黄色油 (m = 363 mg; Y = 56%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.18-1.20 (6H, d), 1.56 (6H, s),
 1.35-1.83 (14H, m), 2.58-2.64 (2H, t), 3.41-3.45 (1H,
 m), 3.92-3.96 (1H, m), 4.69 (1H, m), 4.87 (2H, s),
 6.79-6.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.90-7.04 (2H, dd, J =
 16.3 Hz, J' = 7.4 Hz), 7.04-7.07 (1H, m), 7.13 (1H, s),
 7.21-7.35 (4H, m).

10

【0141】

b) 2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}フェノール

実施例 8 (k) と同様に、15 ml の溶液 (20 ml の酢酸 + 10 ml の THF + 5 ml の水) において、350 mg (0.73 mmol) の 2,2-ジメチル-6-(2-{3-[6-メチル-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘプチル]フェニル}ビニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシンを反応させ、白色粉末 (m = 165 mg; r = 70%) を得た。m.p. = 120 - 22 °C。

¹H NMR (DMSO): 0.85 (6H, s), 1.12 (6H, m), 1.40 (2H, m),
 2.35-2.41 (2H, t), 3.87 (1H, OH, s), 4.29-4.31 (2H, d,
 J = 4.8 Hz), 4.83 (1H, t), 6.55-6.59 (1H, d, J =
 8.2 Hz), 6.73-7.18 (7H, m), 7.35 (1H, s), 9.36 (1H, s).

20

【0142】

(参照実施例 17)

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}-フェノール 30

a) 2,2-ジメチル-6-(2-{4-[6-メチル-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘプチル]フェニル}ビニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン

参照実施例 8 (j) と同様に、2 ml のエーテル中の 467 mg (1.35 mmol) の 6-[2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシンを、29 mg (0.05 mmol) の [1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケルを触媒として用いて、3.5 ml の THF 中の 90 mg (3.71 mmol) のマグネシウム、990 mg (3.37 mmol) の 2-(6-ブロモ-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、白色結晶 (m = 563 mg; Y = 87%) を得た。m.p. = 72 °C。

40

【数 5】

¹H NMR (CDCl₃): 1.18-1.20 (6H, d), 1.55 (6H, s),
1.25-1.83 (14H, m), 2.56-2.63 (2H, t), 3.41-3.45 (1H,
m), 3.92-3.96 (1H, m), 4.69-4.71 (1H, m), 4.87 (2H, s),
6.79-6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.88-7.02 (2H, dd, J =
16.4 Hz, J' = 2.3 Hz), 7.11-7.16 (3H, m), 7.30-7.33
(1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37-7.40 (2H, d, J = 8.1 Hz).

10

【0143】

b) 2-ヒドロキシメチル-4-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}フェノール

実施例8 (k)と同様に、20mlの溶液(20mlの酢酸+10mlのTHF+5mlの水)において、548mg (1.14mmol)の2,2-ジメチル-6-(2-{4-[6-メチル-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘプチル]フェニル}ビニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシンを反応させ、白色粉末(m=290mg; r=72%)を得た。m.p.=145-6℃。

¹H NMR (DMSO): 0.87 (6H, s), 1.13 (6H, m), 1.39 (2H, m),
2.37-2.40 (2H, t), 3.88 (1H, OH, s), 4.30-4.32 (2H, d,
J = 5.1 Hz), 4.83-4.85 (1H, t), 6.57-6.6 (1H, d, J =
8.25 Hz), 6.74-6.89 (2H, m), 6.96-6.99 (2H, d, J =
8.2 Hz), 7.07-7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.26-7.29 (2H,
d, J = 8 Hz), 7.35 (1H, s), 9.36 (1H, s).

20

【0144】

(実施例18)

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘプチル)フェニル]エチル}フェノール

実施例9 (a)と同様に、50mg (0.147mmol)の2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}フェノールを、10mgの10%パラジウム/炭素と反応させることにより、白色結晶(m=26mg; Y=52%)を得た。m.p.=101-4℃。

¹H NMR (DMSO): 0.93 (6H, s), 1.23 (4H, m), 1.40 (2H, m),
2.39-2.44 (6H, m), 3.96 (1H, OH, s), 4.32-4.34 (2H, d),
4.78-4.83 (1H, t), 6.51-6.55 (1H, d, J = 8.1 Hz),
6.74-7.07 (6H, m), 8.97 (1H, OH, s).

40

【0145】

(参照実施例19)

2-ヒドロキシ-4-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]エチル}フェノール

参照実施例9 (a)と同様に、110mg (0.32mmol)の2-ヒドロキシメチル-4

50

-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}フェノールを、30 mg の10%パラジウム／炭素と反応させることにより、結晶 (m = 81 mg ; Y = 74%) を得た。m.p. = 124 – 6 °C。

【数6】

¹H NMR (DMSO): 1.12 (6H, s), 1.42 (4H, m), 1.59 (2H, m),
2.58 (6H, m), 4.52-4.54 (2H, d), 4.98-5.03 (1H, OH, t),
5.84 (1H, s), 6.71-6.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.94-6.97
(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.14-7.24 (5H, m), 9.17 (1H, OH,
s).

10

【0146】

(実施例20)

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]エチル}フェノール

実施例9(a)と同様に、97 mg (0.27 mmol) の2-ヒドロキシメチル-4-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}フェノールを、27 mg の10%パラジウム／炭素と反応させることにより、黄色結晶 (m = 70 mg ; Y = 73%) を得た。m.p. = 73 – 5 °C。

20

¹H NMR (CDCl₃): 1.21 (6H, s), 1.23-1.61 (8H, m),
2.51-2.57 (3H, t), 2.82 (4H, s), 4.80 (2H, s),
6.75-7.00 (6H, m), 7.15-7.21 (1H, t), 7.36 (1H, OH, s).

【0147】

(参照実施例21)

2-ヒドロキシメチル-4-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]エチル}フェノール

30

参照実施例9(a)と同様に、150 mg (0.42 mmol) の2-ヒドロキシメチル-4-{2-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}フェノールを、42 mg の10%パラジウム／炭素と反応させることにより、結晶 (m = 65 mg ; Y = 43%) を得た。m.p. = 110 – 1 °C。

【数7】

¹H NMR (DMSO): 0.85 (6H, s), 1.10 (6H, m), 1.34 (2H, m),
2.29-2.35 (6H, m), 3.86 (1H, s), 4.24-4.26 (2H, d),
4.70-4.74 (1H, t), 6.43-6.46 (1H, d, J = 8.09 Hz),
6.66-6.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.86-6.96 (5H, m), 8.89
(1H, s).

40

【0148】

(参照実施例22)

2-ヒドロキシメチル-5-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}フェノール

a) 2-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸

50

40 g (1 mol) の水酸化ナトリウムを、600 ml の THF、10 ml のメタノールおよび10 ml の水中の 55.6 g (0.2 mol) のメチル 4-ヨードサリチラートに加えた。この溶液を 40 °C で一晩熱した。次いで蒸発させた。残渣を水に取り込んだ。これを濃塩酸を用いて pH 1 に酸性化し、エチルアセタートで抽出した。有機相を水で数回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。この産物をジクロロメタン-ヘキサン混合物中で摩砕し、濾過した。オレンジ色粉末。m = 48.53 g。Y = 92 %。

【数 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.20-7.24 (1H, dd, $J = 6.8 \text{ Hz}$, $J' = 1.5 \text{ Hz}$), 7.36-7.37 (1H, d, $J = 1.5 \text{ Hz}$), 7.52-7.56 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 11.29 (1H, s).

10

【0149】

b) 5-ヒドロキシメチル-5-ヨードフェノール

時指令 1 (c) と同様に、300 ml のボラン 1 M / THF を、1 リットルの THF 中の 48.45 g (0.183 mol) の 2-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸と反応させることにより、シリカカラムで精製 (ジクロロメタンとその後にエチルアセタート) した後に、ベンジユ結晶 (m = 26.82 g; Y = 59 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 4.69 (2H, s), 6.80-6.83 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.12-7.16 (1H, dd, $J = 6.3 \text{ Hz}$, $J' = 1.6 \text{ Hz}$), 7.21-7.22 (1H, d, $J = 1.6 \text{ Hz}$), 8.94 (1H, s).

20

【0150】

c) 7-ヨード-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン

実施例 14 (b) と同様に、22.7 g (0.218 mol) の 2,2-ジメトキシプロパン、554 mg (2.9 mmol) のパラ-トルエンスルホン酸を、500 ml の DMF 中の 24.25 g (0.097 mol) の 5-ヒドロキシメチル-5-ヨードフェノールと反応させることにより、シリカカラムで精製 (ジクロロメタン 50-ヘプタン 50) した後に、白色結晶 (m = 21.88 g; Y = 78 %) を得た。m.p. = 50-2 °C。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.52 (6H, s), 4.77 (2H, s), 6.70 (1H, m), 7.19-7.22 (2H, m).

【0151】

d) 2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-カルバルデヒド

実施例 4 (c) と同様に、31 ml の n-ブチルリチウム 2.5 M / ヘキサンを、-78 °C において、300 ml の THF 中の 20.4 g (70 mmol) の 7-ヨード-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシンと反応させ、30 分後に、6 ml (77 mmol) のジメチルホルムアミドと反応させることにより、シリカカラムで精製した後 (ジクロロメタン 60-ヘプタン 40) に、黄色結晶 (m = 10.38 g; Y = 85 %) を得た。m.p. = 53-4 °C。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.56 (6H, s), 4.90 (2H, s), 7.11-7.14 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.31-7.32 (1H, d, $J = 1.26$ Hz), 7.40-7.44 (1H, dd, $J = 6.4$ Hz, $J' = 1.4$ Hz), 9.91 (1H, s).

【0152】

e) 7-[2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン 10

実施例1 (g)と同様に、724 mg (24 mmol) のナトリウムヒドリドを、110 mlのTHF中の7.37 g (24 mmol) のエチル(4-ブロモベンジル)ホスホナートと3.84 g (20 mmol) の2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-7-カルバルデヒドと反応させることにより、白色固体 ($m = 6.5$ g; $Y = 94\%$) を得た。 $m.p. = 137 - 9^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.55 (6H, s), 4.85 (2H, s), 6.93-7.05 (5H, m), 7.32-7.35 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.44-7.47 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

20

【0153】

f) 2,2-ジメチル-7-(2-{4-[5-メチル-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘキシル]フェニル}ビニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン

実施例8 (j)と同様に、6 mlのエーテル中の1.7 g (4.9 mmol) の7-[2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシンを、105 mg (0.199 mmol) の[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニックルを触媒として用いて、12 mlのTHF中の330 mg (13.5 mmol) のマグネシウム、3.43 g (12.3 mmol) の2-(5-ブロモ-1,1-ジメチルペンチルオキシ)テトラヒドロピ 30
ラン溶液と反応させ、その後にシリカカラムで精製して(エチルアセタート10-ヘプタン90)、白色結晶 ($m = 2.02$ g; $Y = 89\%$) を得た。 $m.p. = 70 - 4^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.11-1.14 (6H, d), 1.49 (6H, s), 1.19-1.76 (12 H, m), 2.52-2.58 (2H, t), 3.34-3.38 (1H, m), 3.85-3.89 (1H, m), 4.62-4.64 (1H, m), 4.78 (2H, s), 6.85-7.02 (6H, m), 7.08-7.11 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.32-7.35 (2H, d, $J = 8$ Hz).

40

【0154】

g) 2-ヒドロキシメチル-5-{2-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}フェノール

実施例8 (k)と同様に、50 mlの酢酸+25 mlのTHF+12.5 mlの水において、2 g (4.3 mmol) の2,2-ジメチル-7-(2-{4-[5-メチル-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘキシル]フェニル}ビニル)-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシンを反応させ、シリカカラムで精製(エチルアセタート50-ヘプタン50)した後に、白色粉末 ($m = 44$ mg; $Y = 3\%$) を得た。 $m.p. = 163 - 5^\circ\text{C}$ 。

50

¹H NMR (DMSO): 0.87 (6H, s), 1.18 (4H, m), 1.36 (2H, m),
2.40 (2H, t), 3.89 (1H, s), 4.30 (2H, s), 6.77 (1H, s),
6.88 (3H, m), 6.99-7.02 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.08-7.11
(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30-7.33 (2H, d, J = 7.8 Hz),
9.24 (1H, s).

【0155】

10

(実施例 23)

6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン-2-オール

a) 6-{3-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-4-(1,1,2,2-テトラメチルプロポキシメチル)ベンジルオキシ]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オール

実施例 3 (j) と同様に、2 ml のジメチルホルムアミド中の 3.4 mg (0.11 mmol) の 80% ナトリウムヒドリド、24 mg (0.1 mmol) の 3-(5-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキシル)フェノールを、4 ml のジメチルホルムアミド中の 50 mg (0.1 mmol) の 4-ブロモメチル-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゼンと反応させることにより、シリカカラムで精製した後 (20
エチルアセタート 20-ヘプタン 80)、黄色油 (m = 50 mg; Y = 77%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (12H, s), 0.84 (18H, s), 1.06 (6H, s),
1.11-1.14 (3H, d), 1.19-1.48 (6H, m), 2.56-2.58
(1H, m), 4.65 (2H, s), 4.66 (2H, s), 4.95 (2H, s),
6.67-6.71 (3H, m), 7.07-7.13 (1H, m), 7.21-7.25 (1H, d,
J = 8.4 Hz), 7.32-7.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.41 (1H,
s).

30

【0156】

b) 6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン-2-オール

実施例 3 (i) と同様に、50 mg (0.08 mmol) の 6-{3-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-4-(1,1,2,2-テトラメチルプロポキシメチル)ベンジルオキシ]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オールを 0.17 ml のテトラブチルアンモニウムフルオリド 1 M / THF と反応させることにより、無色油 (m = 29 mg、Y = 94%) を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃): 1.11 (6H, s), 1.20-1.23 (3H, d),
1.33-1.56 (6H, m), 2.60-2.69 (1H, m), 3.64 (2H, OH, s),
4.66 (4H, s), 5.04 (2H, s), 6.76-6.78 (3H, m),
7.15-7.38 (4H, m).

【0157】

(実施例 24)

50

4-[3-(5-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキシル)フェノキシメチル]-2-ヒドロキシメチルフェノール

a) (2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-6-イル)メタノール

実施例3(a)と同様に、115mg(3mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを、15mlのメタノールと10mlのTHF中の580mg(3mmol)の2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-6-カルバルデヒドと反応させることによって、シリアカラムで精製(エチルアセタート30-ヘプタン70)した後に、白色固体(m=500mg; Y=85%)を得た。m.p.=42-4℃。

【0158】

b) 6-ブロモメチル-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン

10

実施例3(b)と同様に、2.5ml(5.6mmol)のトリオクチルホスフィン、1.9g(5.6mmol)の四臭化炭素を、20mlのエチルエーテル中の500mg(2.6mmol)の(2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-6-イル)メタノールと反応させることにより、シリアカラムで精製(AcOEt 8-ヘプタン92)した後に、無色油(m=445mg; Y=67%)を得た。

【0159】

c) 6-[3-(2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-6-イル-メトキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン-2-オール

実施例3(j)と同様に、5mlのジメチルホルムアミド中の6.2mg(0.22mmol)の80%ナトリウムヒドリド、44mg(0.2mmol)の3-(5-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキシル)フェノールを、5mlのジメチルホルムアミド中の52mg(0.2mmol)の6-ブロモメチル-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシンと反応させることにより、シリカカラムで精製した後(エチルアセタート20-ヘプタン80)、無色油(m=43mg; Y=55%)を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.15 (6H, s), 1.21-1.23 (3H, d),

1.23-1.54 (6H, m), 2.65 (1H, m), 4.86 (2H, s), 4.93

(2H, s), 2H, s), 6.78-6.85 (4H, m), 7.07 (1H, s),

7.20-7.26 (2H, m).

30

【0160】

d) 4-[3-(5-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキシル)フェノキシメチル]-2-ヒドロキシメチルフェノール

実施例8(k)と同様に、2mlの溶液(5mlの酢酸+2.5mlのTHF+1.25mlの水)において、43mg(0.1mmol)の6-[3-(2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,3]ジオキシン-6-イル-メトキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン-2-オールを反応させることにより、無色油(m=12mg; Y=31%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.12 (6H, s), 1.19-1.22 (3H, d),

1.32-1.56 (6H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 4.81 (2H, s),

4.96 (2H, s), 6.74-6.79 (3H, m), 6.85-6.89 (1H, d, J =

8.2 Hz), 7.07 (1H, s), 7.15-7.22 (2H, m), 7.69 (1H, OH,

s).

40

【0161】

(実施例25)

50

6-{3-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘキサン-2-オール

a) 3-ブromo-[2-{3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル}ビニル]フェニル

実施例1 (g)と同様に、53mg (1.8mmol)のナトリウムヒドリドを、30mlのTHF中の600mg (1.5mmol)の4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンズアルデヒドと560mg (1.8mmol)のエチル(3-ブromoベンジル)ホスホナートと反応させることにより、無色油 (m=830mg; Y=100%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 0.00, (6H, s), 0.02 (6H, s), 0.84 (9H, s), 0.86 (9H, s), 4.64 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.86-7.04 (2H, dd, J = 16.3 Hz, J' = 11.6 Hz), 7.08-7.14 (1H, m), 7.24-7.32 (4H, m), 7.48 (1H, s), 7.55 (1H, s).

10

【0162】

b) 2-[5-(3-{3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル}ビニル)フェニル]-1,1-ジメチルペンチルオキシ]テトラヒドロピラン

実施例8 (j)と同様に、1mlのエーテル中の236mg (0.43mmol)の3-ブromo-[2-{3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル}ビニル]フェニルを、10mg (0.019mmol)の[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケルを触媒として用いて、2mlのTHF中の29mg (1.18mmol)のマグネシウム、300mg (1.07mmol)の2-(5-ブromo-1,1-ジメチルペンチルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート3-ヘプタン97)した後に、黄色油 (m=34mg; Y=12%)を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃): -0.02 (6H, s), 0.00 (6H, s), 0.82 (9H, s), 0.84 (9H, s), 0.84 (9H, s), 1.06-1.08 (6H, d), 1.13-1.70 (12H, m), 2.48-2.54 (2H, t), 3.27-3.36 (2H, m), 3.79 (1H, m), 4.62 (2H, s), 4.64 (2H, s), 6.93-6.97 (3H, m), 7.10-7.19 (3H, m), 7.27 (2H, s), 7.46 (1H, s).

30

【0163】

c) [2-ヒドロキシメチル-5-(2-{3-[5-メチル-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘキシル]フェニル}ビニル)フェニル]メタノール

実施例3 (i)と同様に、67mg (0.1mmol)の2-[5-(3-{3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル}ビニル)フェニル]-1,1-ジメチルペンチルオキシ]テトラヒドロピランを、0.2mlのテトラブチルアンモニウムフルオリド1M/THFと反応させることにより、黄色油 (m=44mg; Y=100%)を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃): 1.19-1.20 (6H, d), 1.43-1.82 (12H, m),
2.61-2.67 (2H, t), 3.42 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.69
(1H, m), 4.75 (2H, s), 4.78 (2H, s), 7.09 (3H, m), 7.26
(2H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.51
(1H, s).

【0164】

10

d) 6-{3-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘキサン-2-オール

0.09 mlの濃硫酸を、1 mlのTHFおよび1 mlの水中の44 mg (0.1 mmol)の[2-ヒドロキシメチル-5-(2-{3-[5-メチル-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘキシル]フェニル}ビニル)フェニル]メタノールに添加した。この溶液を40℃で48時間熱した。水を加えて、混合物をエーテルで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。この産物を、エーテル-ヘキサン混合物において摩砕し、濾過して乾燥させた。白色結晶。m = 15 mg。Y = 42%。m.p. = 115-7℃。

¹H NMR (CDCl₃): 1.21 (6H, s), 1.49-1.66 (6H, m),
2.62-2.65 (2H, t), 4.74 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.10-
7.51 (9H, m).

20

【0165】

(参照実施例26)

7-{4-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オール

a) 4-ブロモ-[2-{3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル}ビニル]フェニル

30

実施例1(g)と同様に、61 mg (2.03 mmol)のナトリウムヒドリドを、15 mlのTHF中の667 mg (1.69 mmol)の4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンズアルデヒドと623 mg (2.03 mmol)のエチル(4-ブロモベンジル)ホスホナートと反応させることにより、シリカカラムで精製(ジクロロメタン10-ヘプタン90)した後に、白色結晶(m = 790 mg; Y = 85%)を得た。m.p. = 80-1℃。

【数9】

¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (6H, s), 0.02 (6H, s), 0.84 (9H,
s), 0.86 (9H, s), 4.64 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.88-7.04
(2H, q), 7.25-7.30 (4H, m), 7.35-7.38 (2H, d), 7.48
(1H, s).

40

【0166】

b) 2-[6-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルヘキシルオキシ]テトラヒドロピラン

実施例8(j)と同様に、1 mlのエーテル中の390 mg (0.71 mmol)の4-ブロモ-

50

[2-{3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル}ビニル]フェニルを、15 mg (0.028 mmol) の[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケルを触媒として用いて、2 ml の THF 中の 48 mg (1.96 mmol) のマグネシウム、520 mg (1.77 mmol) の 2-(6-ブロモ-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート 3-ヘプタン 97)した後に、黄色油 (m = 347 mg; Y = 72%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (6H, s), 0.02 (6H, s), 0.84 (9H, s), 0.87 (9H, s), 1.08-1.10 (6H, d), 1.13-1.74 (14H, m), 2.48-2.54 (2H, t), 3.31-3.39 (1H, m), 3.82 (1H, m), 4.59 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.97 (2H, s), 7.04-7.08 (2H, d, J = 8 Hz), 7.29-7.34 (4H, m), 7.49 (1H, s).

10

【0167】

c) 7-{4-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オール

20

実施例 25 (d) と同様に、5 滴の濃硫酸を、5 ml の THF および 5 ml の水中の 335 mg (0.49 mmol) の 2-[6-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルヘキシルオキシ]テトラヒドロピランと反応させることにより、白色結晶 (m = 94 mg; Y = 52%) を得た。m.p. = 112 - 4 °C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.20 (6H, s), 1.38 (6H, m), 1.64 (2H, m), 2.61 (2H, t), 4.72 (2H, s), 4.75 (2H, s), 7.06-7.25 (4H, m), 7.34-7.49 (5H, m).

30

【0168】

(参照実施例 27)

6-{4-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘキサン-2-オール

a) 2-[5-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルペンチルオキシ]テトラヒドロピラン

参照実施例 8 (j) と同様に、1 ml のエーテル中の 375 mg (0.68 mmol) の 4-ブロモ-[2-{3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル}ビニル]フェニルを、15 mg (0.028 mmol) の[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケルを触媒として用いて、2 ml の THF 中の 46 mg (1.88 mmol) のマグネシウム、478 mg (1.71 mmol) の 2-(5-ブロモ-1,1-ジメチルペンチルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート 3-ヘプタン 97)した後に、黄色油 (m = 278 mg; Y = 61%) を得た。

40

【数10】

¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (6H, s), 0.02 (6H, s), 0.84 (9H, s), 0.86 (9H, s), 1.08-1.10 (6H, d), 1.18-1.73 (12H, m), 2.49-2.55 (2H, t), 3.36-3.39 (1H, m), 3.81 (1H, m), 4.59 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.97 (2H, s), 7.05-7.08 (2H, d, J = 8 Hz), 7.29-7.34 (4H, m), 7.48 (1H, s).

10

【0169】

b) 6-{4-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘキサン-2-オール

実施例25(d)と同様に、10滴の濃硫酸を、5mlのTHFおよび5mlの水中の265mg(0.4mmol)の2-[5-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルペンチルオキシ]テトラヒドロピランと反応させることにより、白色結晶(m=73mg; Y=51%)を得た。m.p.=102-4°C。

20

¹H NMR (CDCl₃): 1.20 (6H, s), 1.47 (4H, m), 1.63 (2H, m), 2.63 (2H, t), 4.72 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.99-7.15 (2H, dd, J = 16.5 Hz, J' = 5 Hz), 7.15-7.18 (2H, d, J = 8 Hz), 7.31-7.34 (1H, m), 7.40-7.44 (3H, d, J = 8 Hz), 7.50 (1H, s).

【0170】

(実施例28)

5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]-1-メチルビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

a) 1-[3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]エタノン

実施例3(c)と同様に、34.7g(0.22mmol)のtert-ブチルジメチルシランクロリドを、30.7ml(0.22mmol)のトリエチルアミンと160mlのジメチルホルムアミド中の611mgのジメチルアミノピリジンと15.68g(0.1mmol)の3,5-ジヒドロキシアセトフェノンと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート10-ヘプタン90)した後に、オレンジ色油(m=33.22g; Y=87%)を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃): 0.01 (12H, s), 0.78 (18H, s), 2.33 (3H, s), 6.32-6.33 (1H, t), 6.82 (1H, s), 6.83 (1H, s).

【0171】

b) 3-プロモ-[2-{3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル}プロペニル]フェニル

実施例1(g)と同様に、362mg(1.2mmol)のナトリウムヒドリドを、75mlのTHF中の3.8g(10mmol)の1-[3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)

50

フェニルエタノンと 3.68 g (12 mmol) のエチル(3-ブロモベンジル)ホスホナートと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート10-ヘプタン90)した後に、結晶(m=2.12 g; Y=52%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (12H, s), 0.84 (18H, s), 2.03 (3H, d), 6.14 (3H, s), 6.22 (1H, s), 6.77-6.89 (2H, m), 7.00-7.08 (2H, m).

【0172】

c) 2-[6-(3-{2-[3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]プロペニル}フェニル)-1,1-ジメチルヘキシルオキシ]テトラヒドロピラン

実施例8(j)と同様に、2.5 mlのエーテル中の1.04 g (2 mmol)の3-ブロモ-[2-{3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]プロペニル}フェニルを、43 mg (0.08 mmol)の[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケルを触媒として用いて、5 mlのTHF中の134 mg (5.5 mmol)のマグネシウム、1.47 g (5 mmol)の2-(6-ブロモ-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート3-ヘプタン97)した後に、黄色油(m=1.08 g; Y=66%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (12H, s), 0.85 (18H, s), 1.10-1.76 (20H, m), 2.04 (3H, d), 2.31-2.37 (2H, t), 3.36 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.14-6.31 (4H, m), 6.67-6.93 (4H, m).

【0173】

d) 7-(3-{2-[3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]プロペニル}フェニル)-2-メチルヘプタン-2-オール

実施例25(d)と同様に、0.28 mlの濃硫酸を、25 mlのTHFおよび25 mlの水中の1.06 g (1.1 mmol)の2-[6-(3-{2-[3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]プロペニル}フェニル)-1,1-ジメチルヘキシルオキシ]テトラヒドロピランと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート10-ヘプタン90)した後に、黄色油(m=420 mg; Y=43%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (12H, s), 0.85 (18H, s), 1.12 (6H, s), 1.19-1.51 (8H, m), 2.04 (3H, d), 2.31-2.38 (2H, t), 6.14-6.19 (3H, m), 6.31 (1H, s), 6.68-6.79 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, t).

【0174】

e) 5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]-1-メチルビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例3(i)と同様に、402 mg (0.69 mmol)の7-(3-{2-[3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]プロペニル}フェニル)-2-メチルヘプタン-2-オールを、1.4 mlのテトラブチルアンモニウムフルオリド1 M/THFと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート40-ヘプタン60)した後に、白色

10

20

30

40

50

結晶 (m = 176 mg、Y = 72%) を得た。m.p. = 113 – 4 °C。

¹H NMR (CDCl₃): 1.20 (6H, s), 1.20-1.44 (8H, m),
2.12-2.13 (3H, d), 2.33-2.39 (2H, t), 2.89 (1H, OH, s),
6.19-6.20 (2H, d, J = 2 Hz), 6.30-6.35 (2H, m),
6.80-6.90 (3H, m), 7.01-7.07 (1H, t), 7.98 (2H, OH, s).

【0175】

10

(実施例 29)

5-{2-[3-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

a) 2-{5-[3-(3,5-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルペンチルオキシ]テトラヒドロピラン

実施例 8 (j) と同様に、7 ml のエーテル中の 2.59 g (5.64 mmol) の 3-ブromo-
{2-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニルを、121 mg (0.23 mmol) の [1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケルを触媒として用いて、14 ml の THF 中の 377 mg (15.5 mmol) のマグネシウム、3.94 g (14.1 mmol) の 2-(5-ブromo-1,1-ジメチルペンチルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、シリカカラムで精製 (エチルアセタート 10-ヘプタン 90) した後に、黄色油 (m = 2.65 g; Y = 81%) を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃): 1.19-1.21 (6H, d), 1.48-1.63 (18H, m),
1.87-2.01 (6H, m), 2.60-2.66 (2H, t), 3.41-3.45 (1H, m),
3.61-3.65 (2H, m), 3.90-3.97 (3H, m), 4.69 (1H, m),
5.45-5.46 (2H, d), 6.70 (1H, s), 6.87 (2H, s),
7.03-7.08 (3H, m), 7.21-7.30 (3H, m).

30

【0176】

b) 5-{2-[3-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例 25 (d) と同様に、0.75 ml の濃硫酸を、15 ml の THF および 15 ml の水中の 2.58 g (4.46 mmol) の 2-{5-[3-(3,5-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルペンチルオキシ]テトラヒドロピランと反応させることにより、シリカカラムで精製 (エチルアセタート 40-ヘプタン 60) した後に、白色結晶 (m = 680 mg; Y = 47%) を得た。m.p. 145 – 7 °C。

40

¹H NMR (CDCl₃): 1.20 (6H, s), 1.31-1.64 (6H, m),
2.59-2.65 (2H, t), 2.83 (1H, OH, s), 6.34 (1H, s), 6.54
(2H, s), 6.96 (2H, m), 7.04-7.06 (1H, d, J = 7 Hz),
7.20-7.36 (3H, m), 8.64 (2H, OH, s).

【0177】

(実施例 30)

50

5-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェノキシメチル]ベンゼン-1,3-ジオール
a) メチル 3,5-ジヒドロキシベンゾアート

実施例 1 (a) と同様に、44 ml (0.8 mol) の濃硫酸を、600 ml のメタノール中の
61.65 g (0.4 mol) の 3,5-ジヒドロキシ安息香酸と反応させることにより、白
色粉末 (m = 63.86 g、Y = 95%) を得た。m.p. = 162-3 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.85 (3H, s), 6.59-6.61 (1H, t),

7.02-7.03 (2H, d), 8.67 (2H, s).

【0178】

10

b) 3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)ベンゾアート

実施例 3 (c) と同様に、126 g (836 mmol) の tert-ブチルジメチルシランクロリ
ドを、116.5 ml (836 mmol) のトリエチルアミンと 600 ml のジメチルホルムアミ
ド中の 63.86 g (380 mmol) のメチル-3,5-ジヒドロキシベンゾアート、2.3
2 g のジメチルアミノピリジンと反応させることにより、シリカカラムで精製 (ジクロロ
メタン 30-ヘプタン 90) した後に、黄色油 (m = 113.46 g; Y = 75%) を得
た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (12H, s), 0.78 (18H, s), 3.68 (3H,

s), 6.31-6.32 (1H, t), 6.91-6.92 (2H, d).

20

【0179】

c) [3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]メタノール

実施例 1 (e) と同様に、144 ml のジイソブチルアルミニウムヒドリド 1 M / トルエン
を、-78 °C において、18.86 g (47 mmol) のメチル 3,5-ビス(tert-ブチルジメ
チルシラニルオキシ)ベンゾアートと反応させることによって、無色油 (m = 16.97
g; Y = 98%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (12H, s), 0.78 (18H, s), 4.36-4.38

(2H, d), 6.05-6.07 (1H, t), 6.27-6.28 (2H, d).

30

【0180】

d) 1-ブロモメチル-3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)ベンゼン

実施例 3 (b) と同様に、45.6 ml (92 mmol) のトリオクチルホスフィン、33.5
6 g (101 mmol) の四臭化炭素を、300 ml のエチルエーテル中の 16.95 g (46
mmol) の [3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]メタノールと反応
させることにより、シリカカラムで精製 (ジクロロメタン 10-ヘプタン 90) した後に
、無色油 (m = 15.61 g; Y = 79%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (12H, s), 0.78 (18H, s), 4.16 (2H,

s), 6.05-6.07 (1H, t), 6.28-6.29 (2H, d).

40

【0181】

e) 3-ブロモ-3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)ベンジルオキシ]フェニ
ル

1.04 g (7.5 mmol) の炭酸カリウムと 166 mg (1 mmol) のヨウ化カリウムを、
80 ml の 2-ブタノン中の 865 mg (5 mmol) の 3-ブロモフェノールと 3.24 g (7
.5 mmol) の 1-ブロモメチル-3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)ベンゼ
ンの溶液に添加した。この反応媒質を 6 時間還流下で熱し、室温で一晩攪拌した。次いで
、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、エーテルで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸

50

マグネシウムで乾燥させて濃縮した。残渣をシリカカラムで精製した（ジクロロメタン 15-ヘプタン 85）。

黄色油。m = 1.09 g。Y = 42%。

¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (12H, s), 0.78 (18H, s), 4.76 (2H, s), 6.09-6.11 (1H, t), 6.31-6.32 (2H, d), 6.67-6.71 (1H, m), 6.87-6.98 (3H, m)。

【0182】

f) 2-(6-[3-[3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)ベンジルオキシ]フェニル]-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)テトラヒドロピラン

実施例 8 (j) と同様に、2.5 ml のエーテル中の 1.06 g (2 mmol) の 3-ブロモ-3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)ベンジルオキシ]フェニルを、45 mg (85 mmol) の [1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケルを触媒として用いて、5 ml の THF 中の 135 mg (5.56 mmol) のマグネシウム、1.47 g (5 mmol) の 2-(6-ブロモ-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、シリカカラムで精製（エチルアセタート 3-ヘプタン 97）した後に、黄色油（m = 793 mg；Y = 60%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (12H, s), 0.79 (18H, s), 1.00-1.02 (6H, d), 1.08-1.66 (14H, m), 2.35-2.42 (2H, t), 3.23-3.28 (1H, m), 3.74-3.78 (1H, m), 4.51 (1H, m), 4.76 (2H, s), 6.08-6.09 (1H, t), 6.34-6.35 (2H, d), 6.57-6.60 (3H, m), 6.95-7.02 (1H, t)。

【0183】

g) 5-{3-[6-メチル-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘプチル]フェノキシメチル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例 3 (i) と同様に、777 mg (1.18 mmol) の 2-(6-{3-[3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)ベンジルオキシ]フェニル}-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)テトラヒドロピランを、2.4 ml の テトラブチルアンモニウムフルオリド 1 M / THF と反応させることにより、シリカカラムで精製（エチルアセタート 30-ヘプタン 70）した後に、黄色油（m = 505 mg、Y = 99%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.17-1.19 (6H, d), 1.29-1.84 (14H, m), 2.51-2.57 (2H, t), 3.50 (1H, m), 3.96 (1H, m), 4.73 (1H, m), 4.98 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.45 (2H, s), 6.72-6.75 (3H, m), 7.12-7.18 (1H, t)。

【0184】

h) 5-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェノキシメチル]ベンゼン-1,3-ジオール

実施例 25 (d) と同様に、0.07 ml の濃硫酸を、4 ml の THF および 4 ml の水中の 505 mg (1.18 mmol) の 5-{3-[6-メチル-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘプチル]フェノキシメチル}ベンゼン-1,3-ジオールと反応させることにより、シリカ

10

20

30

40

50

カラムで精製（エチルアセタート40－ヘプタン60）した後に、黄色ペースト（ $m = 342 \text{ mg}$ ； $Y = 84\%$ ）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.05 (6H, s), 1.30-1.55 (8H, m), 2.50 (2H, m), 4.07 (1H, OH, s), 4.89 (2H, s), 6.12 (1H, s), 6.26 (2H, s), 6.74-6.78 (3H, m), 7.13-7.16 (1H, t).

【0185】

10

（実施例31）

5-{2-[3-(7-ヒドロキシ-7-メチルオクト-1-エニル}フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

a) メチルヘプト-6-エノアート

320 mg (2.6 mmol) のジメチルアミノピリジンと 8 ml (197 mmol) のメタノールを、100 ml のジクロロメタン中の 4 g (31.2 mmol) のヘプテン酸 (heptenoic acid) に添加した。この溶液を 0 °C まで冷却し、7.2 g (34.9 mmol) の N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドを添加し、混合物を室温まで戻した。5 時間後、沈降物を濾過し、濾液を蒸発させてからエーテル中に取り込んだ。エーテル相を 0.5 N の塩酸を用いて洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。デカンテーション後、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。残渣をシリカカラムで精製し（ジクロロメタン）た。この産物は非常に揮発性であった。

20

無色油。 $m = 4.1 \text{ g}$ 。 $Y = 92\%$ 。

$^1\text{H NMR}$: 1.36-1.47 (2H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.29-2.34 (2H, t), 3.67 (3H, s), 4.93-5.04 (2H, m), 5.71-5.87 (1H, m).

【0186】

30

b) メチル7-(3-{2-[3,5-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)ヘプト-6-エノアート

実施例1(h)と同様に、15 ml のジメチルホルムアミド中の 1.41 g (3.07 mmol) の 3-ブromo-{2-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニルを、0 °C において、6 ml の THF 中の 567 mg (4 mmol) のメチルヘプト-6-エノアートと 8 ml (4 mmol) の 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン 0.5 M / THF の溶液と反応させることにより、シリカカラムでの精製（エチルアセタート10－ヘプタン90）後に、黄色油（ $m = 971 \text{ mg}$ ； $Y = 61\%$ ）を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.46-1.93 (20H, m), 3.67 (3H, s), 3.61-3.67 (2H, m), 3.89-3.98 (2H, m), 5.45-5.46 (2H, d), 6.18-6.43 (2H, m), 6.70 (1H, s), 6.87-6.89 (2H, t), 6.97-7.04 (2H, m), 7.20-7.34 (3H, m), 7.45 (1H, s).

【0187】

c) 8-(3-{2-[3,5-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェ

50

ニル)-2-メチルオクト-7-エン-2-オール

実施例1(i)と同様に、10mlのエーテル中の859mg(1.65mmol)の7-(3-{2-[3,5-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)ヘプト-6-エノアートを、2.2ml(6.6mmol)の臭化メチルマグネシウム3M/エーテルと反応させることにより、シリカカラムでの精製(エチルアセタート20-ヘプタン80)後に、黄色油(m=306mg; Y=36%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.22 (6H, s), 1.46-1.87 (20H, m),
3.61-3.67 (2H, m), 3.89-3.98 (2H, m), 5.45-5.46 (2H,

10

m), 6.20-6.43 (2H, m), 6.70 (1H, s), 6.87-6.88 (2H,
m), 7.04-7.06 (2H, m), 7.21-7.34 (3H, m), 7.45 (1H, s).

【0188】

d) 5-{2-[3-(7-ヒドロキシ-7-メチルオクト-1-エニル}フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例25(d)と同様に、0.037mlの濃硫酸を、4mlのTHFおよび2mlの水中の374mg(0.72mmol)の8-(3-{2-[3,5-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-2-メチルオクト-7-エン-2-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート40-ヘプタン60)した後に、ベージュ色粉末(m=40mg; Y=16%)を得た。m.p.=152-4°C。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.21 (6H, s), 1.48 (6H, m), 2.24-2.26
(2H, m), 2.36 (1H, OH, s), 6.23-6.42 (3H, m), 6.53-6.54
(2H, d), 6.97 (2H, d), 7.23-7.29 (3H, m), 7.42 (1H, s),
8.57 (2H, OH, s).

30

【0189】

(実施例32)

5-{2-[3-(7-ヒドロキシ-7-メチルオクタール)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

a) メチル7-(3-{2-[3,5-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)ヘプタノアートを

実施例1(h)と同様に、15mlのジメチルホルムアミド中の1.51g(3.28mmol)の3-ブロモ-{2-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニルを、0°Cにおいて、5mlのTHF中の520mg(3.61mmol)のメチルヘプト-6-エノアートと9.85ml(4.92mmol)の9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン0.5M/THFの溶液と反応させることにより、シリカカラムでの精製(エチルアセタート20-ヘプタン80)後に、黄色油(m=1.75g; Y=100%)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.34-1.92 (22H, m), 2.57-2.64 (2H, t),
3.66 (3H, s), 3.61-3.66 (2H, m), 3.89-3.98 (2H, m),
5.45-5.46 (2H, d), 6.69-6.70 (1H, d), 6.87-6.88 (2H,
t), 7.03-7.10 (3H, m), 7.21-7.35 (3H, m).

【0190】

b) 8-(3-{2-[3,5-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-2-メチルオクタン-2-オール 10

実施例 1 (i) と同様に、20 ml のエーテル中の 1.73 g (3.31 mmol) のメチル 7-(3-{2-[3,5-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)ヘプタノアートを、4.45 ml (13.3 mmol) の臭化メチルマグネシウム 3 M / エーテルと反応させることにより、シリカカラムでの精製 (エチルアセタート 20-ヘプタン 80) 後に、黄色油 (m = 1.2 g; Y = 69%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.20 (6H, s), 1.28-1.87 (22H, m),
2.57-2.60 (2H, t), 3.65 (2H, m), 3.93 (2H, m), 5.46
(2H, m), 6.50-6.78 (2H, m), 6.88 (1H, s), 6.98-7.08
(3H, m), 7.25-7.29 (3H, m).

20

【0191】

c) 5-{2-[3-(7-ヒドロキシ-7-メチルオクチル}フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例 25 (d) と同様に、0.06 ml の濃硫酸を、20 ml の THF および 10 ml の水中の 1.15 g (2.21 mmol) の 8-(3-{2-[3,5-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-2-メチルオクタン-2-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製 (エチルアセタート 40-ヘプタン 60) した後に、ピンク色結晶 (m = 331 mg; Y = 42%) を得た。m.p. = 127-8 °C.

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.16 (6H, s), 1.40 (8H, m), 1.70 (2H,
m), 2.66-2.69 (2H, t), 4.16 (1H, OH, s), 6.27 (1H, s),
6.55 (2H, s), 7.13-7.20 (3H, m), 7.33-7.39 (1H, t),
7.47-7.51 (2H, m), 9.37 (2H, OH, s).

40

【0192】

(実施例 33)

4-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,2-ジオール

a) 3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)ベンズアルデヒド

実施例 3 (c) と同様に、68.36 g (0.44 mmol) のトリブチルジメチルシランクロリドを、61.5 ml (0.44 mmol) のトリエチルアミンと 900 ml のジメチルホルムアミド中の 27.62 g (0.2 mmol) の 3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド、1.23 g のジメチルアミノピリジンと反応させることにより、シリカカラムで精製 (エチルアセタート 5-ヘプタン 95) した後に、オレンジ色油 (m = 69.82 g; Y = 95%)

50

を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.01 (6H, s), 0.02 (6H, s), 0.79 (18H, s), 6.72-6.75 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J' = 1.9 \text{ Hz}$), 7.14-7.18 (2H, m), 9.60 (1H, s).

【0193】

b) 3-ブromo-[2-{3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル}ビニル]フェニル

10

実施例1 (g)と同様に、543mg (18mmol)のナトリウムヒドリドを、120mlのTHF中の5.53g (18mmol)のエチル(3-ブromoベンジル)ホスホナートと5.5g (15mmol)の3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)ベンズアルデヒドと反応させることにより、シリカカラムで精製(ジクロロメタン10-ヘプタン90)した後に、無色油($m = 5.38 \text{ g}$; $Y = 69\%$)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.20 (6H, s), 0.21 (6H, s), 0.99 (9H, s), 1.01 (9H, s), 6.76-6.83 (2H, m), 6.94-7.00 (3H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.61-7.62 (1H, m).

20

【0194】

c) 2-[6-(3-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルヘキシルオキシ]テトラヒドロピラン

実施例8 (j)と同様に、4mlのエーテル中の1.73g (3.32mmol)の3-ブromo-[2-{3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル}ビニル]フェニルを、72mg (0.14mmol)の[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケルを触媒として用いて、8mlのTHF中の222mg (9.13mmol)のマグネシウム、2.43g (8.3mmol)の2-(6-ブromo-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート3-ヘプタン97)した後に、無色油($m = 1.4 \text{ g}$; $Y = 65\%$)を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.21 (6H, s), 0.23 (6H, s), 0.99 (9H, s), 1.01 (9H, s), 1.18-1.20 (6H, d), 1.26-1.83 (14H, m), 2.58-2.64 (2H, t), 3.38-3.47 (1H, m), 3.92-3.98 (1H, m), 4.69-4.71 (1H, m), 6.78-7.06 (6H, m), 7.20-7.32 (3H, m).

40

【0195】

d) 4-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,2-ジオール

実施例25 (d)と同様に、0.118mlの濃硫酸を、20mlのTHFおよび10mlの水中の1.38g (2.11mmol)の2-[6-(3-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルヘキシルオキシ]テトラヒドロピランと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート45-ヘプタン55)した後に、綿のような外観を備えた固体($m = 522 \text{ mg}$; $Y = 77\%$)を得た。

50

m.p. = 138 – 9 °C。

¹H NMR (CDCl₃): 1.20 (6H, s), 1.37-1.44 (6H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 2.58-2.64 (2H, t), 6.82-6.95 (4H, m), 7.01-7.08 (2H, m), 7.19-7.30 (3H, m), 7.58 (1H, OH, s), 7.69 (1H, OH, s).

【0196】

10

(実施例34)

3-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}フェノール

a) 3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)ベンズアルデヒド

実施例3(c)と同様に、42.72 g (0.275 mol) のtert-ブチルジメチルシランクロリドを、38.5 ml (0.275 mmol) のトリエチルアミンと300 mlのジメチルホルムアミド中の1.52 gのジメチルアミノピリジン、30.53 g (0.2 mol) の3-ヒドロキシベンズアルデヒドと反応させることにより、シリカカラムで精製(ジクロロメタン20-ヘプタン80)した後に、黄色油(m=55.86 g; Y=95%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 0.20 (6H, s), 0.98 (9H, s), 7.06-7.10

20

(1H, m), 7.24-7.48 (3H, m), 9.93 (1H, s).

【0197】

b) {3-[2-(3-ブロモフェニル)ビニル]フェノキシ}-tert-ブチルジメチルシラン

実施例1(g)と同様に、543 mg (18 mmol) のナトリウムヒドリドを、100 mlのTHF中の3.55 g (15 mmol) の3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)ベンズアルデヒドと5.53 g (18 mmol) のエチル(3-ブロモベンジル)ホスホナートと反応させることにより、シリカカラムで精製(ジクロロメタン10-ヘプタン90)した後に、無色油(m=3.73 g; Y=64%)を得た。

30

¹H NMR (CDCl₃): 0.22 (6H, s), 1.00 (9H, s), 6.74-6.78

(1H, dd, J = 4.7 Hz, J' = 1.5 Hz), 6.92-7.01 (3H, m),

7.08-7.25 (3H, m), 7.35-7.42 (2H, t), 7.65-7.66 (1H,

t).

【0198】

c) tert-ブチルジメチル-[3-(2-{3-[6-メチル-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘプチル]フェニル}ビニル)フェノキシ]シラン

40

実施例8(j)と同様に、4 mlのエーテル中の1.30 g (3.32 mmol) の{3-[2-(3-ブロモフェニル)ビニル]フェノキシ}-tert-ブチルジメチルシランを、72 mg (0.14 mmol) の[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケルを触媒として用いて、8 mlのTHF中の222 mg (9.13 mmol) のマグネシウム、2.43 g (8.3 mmol) の2-(6-ブロモ-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート3-ヘプタン97)した後に、無色油(m=1.28 g; Y=74%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3): 0.22 (6H, s), 1.00 (9H, s), 1.18-1.20 (6H, d), 1.25-1.83 (14H, m), 2.59-2.65 (2H, t), 3.38-3.47 (1H, m), 3.92-3.98 (1H, m), 4.69-4.71 (1H, m), 6.71-6.76 (1H, dd), 6.97-6.99 (1H, t), 7.06-7.34 (6H, m).

【0199】

10

d) 3-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}フェノール
 実施例 25 (d) と同様に、0.133 ml の濃硫酸を、20 ml の THF および 10 ml の水中の 1.25 g (2.39 mmol) の tert-ブチルジメチル-[3-(2-{3-[6-メチル-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘプチル]フェニル}ビニル)フェノキシ]シランと反応させることにより、ヘプタン/酢酸エチル混合物から結晶化した後に、白色結晶 (m = 697 mg; Y = 90%) を得た。m.p. = 96-7 °C。

^1H NMR (CDCl_3): 1.22 (6H, s), 1.31-1.45 (6H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.59-2.65 (2H, t), 5.46 (1H, OH, s), 6.71-6.75 (1H, dd, $J = 6.2$ Hz, $J' = 1.7$ Hz), 6.99-7.08 (5H, m), 7.18-7.33 (4H, m).

20

【0200】

(実施例 35)

6-{3-[2-(3,5-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘキサン-2-オール

a) 5-ブロモイソフタル酸

33.23 g (0.2 mol) のイソフタル酸と 37.42 g (0.12 mol) の硫酸銀を、330 ml の硫酸に溶かした。13.3 ml (0.26 mol) の臭素を 1 時間にわたって添加した。この溶液を 55 °C で 24 時間熱した。この溶媒を氷に注ぎ、不溶性物質を濾過し、酢酸エチルに取り込んだ。残りの固体を水に取り込み、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性化した。不溶性物質を濾過し、濾液を酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮した。

30

白色粉末。m = 42.1 g。Y = 86%。m.p. = 285-7 °C。

^1H NMR (DMSO): 8.40 (2H, s), 8.57 (1H, t), 13.76 (2H, COOH, s).

40

【0201】

b) (3-ブロモ-5-ヒドロキシメチルフェニル)メタノール

実施例 1 (c) と同様に、690 ml のボラン (boran) 1 M / THF を、420 ml の 42.06 g (0.172 mol) の 5-ブロモイソフタル酸と反応させることにより、ヘプタン中で摩砕した後に、白色粉末 (m = 28.19 g; Y = 76%) を得た。m.p. = 85-8 °C。

^1H NMR (DMSO): 4.65 (4H, s), 5.48 (2H, OH, s), 7.41 (1H, s), 7.52 (2H, s).

50

【0202】

c) 1-ブロモ-3,5-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゼン
実施例3(c)と同様に、44.43g(0.286mol)のtert-ブチルジメチルシランクロリドを、40ml(0.286mmol)のトリエチルアミンと700mlのジメチルホルムアミド中の794mgのジメチルアミノピリジン、28.18g(0.13mol)の(3-ブロモ-5-ヒドロキシメチルフェニル)メタノールと反応させることにより、シリカカラムで精製(ジクロロメタン10-ヘプタン90)した後に、黄色油(m=50.84g; Y=98%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (12H, s), 0.84 (18H, s), 4.59 (4H, s), 7.10 (1H, s), 7.22 (2H, s).

10

【0203】

d) 3,5-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンズアルデヒド
実施例4(c)と同様に、13.5ml(33.75mmol)のn-ブチルリチウム2.5M/ヘキサンを、-78°Cにおいて、140mlのTHF中の13.4g(30mmol)の1-ブロモ-3,5-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンゼンと反応させ、30分後に、2.55ml(33mmol)のジメチルホルムアミドと反応させることにより、シリカカラムで精製した後(ジクロロメタン60-ヘプタン40)に、黄色油(m=9.5g; Y=80%)を得た。m.p.=53-4°C。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (12H, s), 0.84 (18H, s), 4.68 (4H, s), 7.48 (1H, s), 7.58 (2H, s), 9.89 (1H, s).

【0204】

e) 3-ブロモ-[2-{3,5-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル}ビニル]フェニル

実施例1(g)と同様に、362mg(12mmol)のナトリウムヒドリドを、80mlのTHF中の3.61g(12mmol)のエチル(3-ブロモベンジル)ホスホナートと3.95g(10mmol)の3,5-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンズアルデヒドと反応させることにより、シリカカラムで精製(ジクロロメタン10-ヘプタン90)した後に、黄色油(m=4.93g; Y=90%)を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (12H, s), 0.84 (18H, s), 4.63 (4H, s), 6.84-7.01 (2H, q), 7.05-7.12 (2H, m), 7.21-7.30 (4H, m), 7.52-7.53 (1H, t).

【0205】

f) メチル5-(3-{2-[3,5-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]ビニル}フェニル)ペンタノアート

40

実施例1(h)と同様に、20mlのジメチルホルムアミド中の1.64g(3mmol)の3-ブロモ-[2-{3,5-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル}ビニル]フェニルを、0°Cにおいて、5mlのTHF中の397mg(3.3mmol)のメチルペント-4-エノアートと9ml(4.5mmol)の9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン0.5M/THFの溶液と反応させることにより、シリカカラムでの精製(ジクロロメタン40-ヘプタン80)後に、黄色油(m=1.14g; Y=65%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (12H, s), 0.84 (18H, s), 1.37-1.77 (6H, m), 2.50-2.55 (2H, t), 3.54 (3H, s), 4.63 (4H, s), 6.93-6.96 (3H, m), 7.08-7.22 (6H, m).

【0206】

g) 6-(3-{2-[3,5-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]ビニル}フェニル)-2-メチルヘキサン-2-オール

実施例1(i)と同様に、10mlのエーテル中の1.13g(1.93mmol)のメチル5-(3-{2-[3,5-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]ビニル}フェニル)ペンタノートを、2.6ml(7.73mmol)の臭化メチルマグネシウム3M/エーテルと反応させることにより、シリカカラムでの精製(エチルアセタート15-ヘプタン85)後に、黄色油(m=886mg; Y=79%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (12H, s), 0.84 (18H, s), 1.09 (6H, s), 1.14-1.60 (6H, m), 2.50-2.56 (2H, t), 4.63 (4H, s), 6.94-6.96 (3H, m), 7.08-7.22 (6H, m).

20

【0207】

h) 6-{3-[2-(3,5-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘキサン-2-オール

実施例3(i)と同様に、858mg(1.47mmol)の6-(3-{2-[3,5-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]ビニル}フェニル)-2-メチルヘキサン-2-オールを、3.25mlのテトラブチルアンモニウムフルオリド1M/THFと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート)した後に、白色ペースト(m=460mg; Y=88%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.20 (6H, s), 1.37-1.71 (6H, m), 2.61-2.67 (2H, t), 4.69 (4H, s), 7.03-7.17 (3H, m), 7.23-7.34 (4H, m), 7.42 (2H, s).

30

【0208】

(実施例36)

3-{2-[3-(7-ヒドロキシ-7-メチルオクチル)フェニル]ビニル}フェノール

a) メチル7-(3-{2-[tert-ブチルジメチルシラニルオキシ]フェニル]ビニル}フェニル)ヘプタノート

実施例1(h)と同様に、12mlのジメチルホルムアミド中の1.17g(3mmol)の{3-[2-(3-プロモフェニル)ビニル]フェノキシ}-tert-ブチルジメチルシランを、0℃において、5mlのTHF中の470mg(3.3mmol)のメチルヘクス-5-エノアートと9ml(4.5mmol)の9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン0.5M/THFの溶液と反応させることにより、シリカカラムでの精製(ジクロロメタン40-ヘプタン80)後に、黄色油(m=270mg; Y=20%)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.22 (6H, s), 1.00 (9H, s), 1.33-1.39 (4H, m), 1.55-1.63 (4H, m), 2.27-2.33 (2H, t), 2.58-2.64 (2H, t), 3.66 (3H, s), 6.72-6.76 (1H, m), 6.97-6.99 (1H, t), 7.08-7.34 (8H, m).

【0209】

b) 8-(3-{2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-2-メチルオクタン-2-オール 10

実施例1(i)と同様に、3mlのエーテル中の259mg(0.57mmol)のメチル7-(3-{2-[tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)ヘプタノートを、0.77ml(2.29mmol)の臭化メチルマグネシウム3M/エーテルと反応させることにより、シリカカラムでの精製(エチルアセタート20-ヘプタン80)後に、黄色ペースト(m=219mg; Y=81%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.21 (6H, s), 1.00 (9H, s), 1.20 (6H, s), 1.28-1.43 (8H, m), 1.61-1.65 (2H, m), 2.59-2.65 (2H, t), 6.72-6.76 (1H, m), 6.97-6.99 (1H, t), 7.06-7.35 (8H, m).

20

【0210】

c) 3-{2-[3-(7-ヒドロキシ-7-メチルオクチル)フェニル]ビニル}フェノール

実施例3(i)と同様に、207mg(0.46mmol)の8-(3-{2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-2-メチルオクタン-2-オールを、0.5mlのテトラブチルアンモニウムフルオリド1M/THFと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート30-ヘプタン70)した後に、白色粉末(m=203mg、Y=32%)を得た。m.p.=142-3°C。

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): 1.05 (6H, s), 1.30 (8H, m), 1.59 (2H, m), 2.55-2.61 (2H, t), 4.03 (1H, OH, s), 6.66-6.69 (1H, dd, J = 6.3 Hz, J' = 1.6 Hz), 6.96-7.28 (7H, m), 7.36-7.39 (2H, d, J = 7.7 Hz).

【0211】

(実施例37)

7-{3-[2-(3,5-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オール

a) 2-[6-(3-{2-[3,5-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルヘキシルオキシ]テトラヒドロピラン

実施例8(j)と同様に、2.40g(4.38mmol)の3-ブロモ-[2-{3,5-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]ビニル}フェニルを、94mg(0.178mmol)の[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニックルを触媒として用いて、10mlのTHF中の293mg(12mmol)のマグネシウム、3.12g(10.6mmol)の2-(6-ブロモ-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)テトラヒドロピラン溶

40

50

液と反応させることにより、シリカカラムで精製（エチルアセタート 3-ヘプタン 97）した後に、無色油（ $m = 2.05 \text{ g}$ ； $Y = 69\%$ ）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.00 (12H, s), 0.84 (18H, s), 1.06-1.08 (6H, d), 1.13-1.71 (14H, m), 2.47-2.53 (2H, t), 3.29-3.33 (1H, m), 3.80-3.84 (1H, m), 4.57-4.59 (1H, m), 4.63 (4H, s), 6.94-6.97 (3H, m), 7.08-7.22 (6H, m).

10

【0212】

b) 7-{3-[2-(3,5-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オール

実施例 25 (d) と同様に、0.5 ml の濃硫酸を、30 ml の THF および 10 ml の水中の 2.04 g (3 mmol) の 2-[6-(3-{2-[3,5-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルヘキシルオキシ]テトラヒドロピランと反応させることにより、シリカカラムで精製（エチルアセタート 80-ヘプタン 20）した後に、白色結晶（ $m = 646 \text{ mg}$ ； $Y = 58\%$ ）を得た。m.p. = 108-9 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.18 (6H, s), 1.37-1.43 (6H, m), 1.63-1.68 (2H, m), 2.59-2.65 (2H, t), 4.29-4.34 (2H, OH, t), 4.64 (2H, s), 4.67 (2H, s), 7.06-7.11 (3H, m), 7.18-7.30 (4H, m), 7.42-7.43 (2H, d).

20

【0213】

(実施例 38)

7-{3-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オール

30

a) 2-[6-(3-{2-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルヘキシルオキシ]テトラヒドロピラン

実施例 8 (j) と同様に、2.40 g (4.38 mmol) の 3-ブロモ-[2-{3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル}ビニル]フェニルを、94 mg (0.178 mmol) の [1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニックルを触媒として用いて、10 ml の THF 中の 293 mg (12 mmol) のマグネシウム、3.12 g (10.6 mmol) の 2-(6-ブロモ-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、シリカカラムで精製（エチルアセタート 3-ヘプタン 97）した後に、無色油（ $m = 2.31 \text{ g}$ ； $Y = 77\%$ ）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): -0.02 (6H, s), 0.00 (6H, s), 0.83 (9H, s), 0.84 (9H, s), 1.06-1.08 (6H, d), 1.13-1.71 (14H, m), 2.47-2.53 (2H, t), 3.28-3.33 (1H, m), 3.80-3.84 (1H, m), 4.57 (1H, m), 4.62 (2H, s), 4.64 (2H, s), 6.93-6.97 (3H, m), 7.10-7.27 (5H, m), 7.46 (1H, s).

40

【0214】

50

b) 7-{3-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オール

実施例 25 (d) と同様に、0.56 ml の濃硫酸を、30 ml の THF および 10 ml の水中の 2.30 g (3.37 mmol) の 2-[6-(3-{2-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]ビニル}フェニル)-1,1-ジメチルヘキシルオキシ]テトラヒドロピランと反応させることにより、シリカカラムで精製 (エチルアセタート 80-ヘプタン 20) した後に、白色結晶 (m = 475 mg; Y = 38%) を得た。m.p. = 93-5 °C。

¹H NMR (CDCl₃): 1.19 (6H, s), 1.28-1.42 (6H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 2.59-2.65 (2H, t), 3.50 (2H, OH, s), 4.66 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.00-7.14 (3H, m), 7.22-7.32 (4H, m), 7.39-7.44 (1H, dd, J = 6.2 Hz, J' = 1.55 Hz), 7.47 (1H, s).

10

【0215】

(実施例 39)

7-{3-[2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オール

20

a) (4-ブロモベンジルオキシ)-tert-ブチルジメチルシラン

実施例 3 (c) と同様に、54.3 g (0.36 mol) の tert-ブチルジメチルシランクロリドを、100 ml のトリエチルアミンと 150 ml のジメチルホルムアミド中の 8.8 g (72 mmol) のジメチルアミノピリジン、56.1 g (0.3 mol) の (4-ブロモフェニル)メタノールと反応させることにより、シリカカラムで精製 (ヘプタン) した後に、黄緑油 (m = 81 g; Y = 90%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (6H, s), 0.84 (9H, s), 4.58 (2H, s), 7.08-7.11 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.33-7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz).

30

【0216】

b) 4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンズアルデヒド

実施例 4 (c) と同様に、13.2 ml の n-ブチルリチウム 2.5 M/ヘキサンを、-78 °C において、90 ml の THF 中の 9.04 g (30 mmol) の (4-ブロモベンジルオキシ)-tert-ブチルジメチルシランと反応させ、30 分後に、2.55 ml (33 mmol) のジメチルホルムアミドと反応させることにより、シリカカラムで精製した後 (エチルアセタート 5-ヘプタン 60) に、黄色油 (m = 3.64 g; Y = 48%) を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (6H, s), 0.83 (9H, s), 4.69 (2H, s), 7.35-7.38 (2H, d, J = 8.07 Hz), 7.71-7.75 (2H, d, J = 8.2 Hz).

【0217】

c) {4-[2-(3-ブロモフェニル)ビニル]ベンジルオキシ}-tert-ブチルジメチルシラン

実施例 1 (g) と同様に、513 mg (17 mmol) のナトリウムヒドリドを、90 ml の T

50

HF中の5.36 g (17 mmol)のエチル(3-ブロモベンジル)ホスホナートと3.64 g (14 mmol)の4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンズアルデヒドと反応させることにより、シリカカラムで精製(ジクロロメタン5-ヘプタン95)した後に、白色結晶(m=4.61 g; Y=82%)を得た。m.p.=65-7°C。

¹H NMR (CDCl₃): 0.10 (6H, s), 0.93 (9H, s), 4.74 (2H, s), 6.95-7.13 (2H, dd, J = 11.9 Hz, J' = 16.3 Hz), 7.17-7.25 (1H, m), 7.30-7.48 (6H, m), 7.64-7.66 (1H, t).

10

【0218】

d) tert-ブチルジメチル-[4-(2-{3-[6-メチル-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘプチル]フェニル}ビニル)ベンジルオキシ]シラン

実施例8(j)と同様に、1.77 g (4.38 mmol)の{4-[2-(3-ブロモフェニル)ビニル]ベンジルオキシ}-tert-ブチルジメチルシランを、94 mg (0.178 mmol)の[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニックルを触媒として用いて、10 mlのTHF中の293 mg (12 mmol)のマグネシウム、3.12 g (10.6 mmol)の2-(6-ブロモ-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート3-ヘプタン97)した後に、無色油(m=1 g; Y=43%)を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.07-1.09 (6H, d), 1.24-1.53 (14H, m), 2.48-2.54 (2H, t), 3.30-3.34 (1H, m), 3.81-3.85 (1H, m), 4.58 (1H, m), 4.63 (2H, s), 6.94-6.97 (3H, m), 7.11-7.21 (5H, m), 7.35-7.38 (2H, d, J = 8.2 Hz).

30

【0219】

e) 7-{3-[2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オール

実施例25(d)と同様に、0.2 mlの濃硫酸を、20 mlのTHFおよび10 mlの水中の1 g (1.86 mmol)のtert-ブチルジメチル-[4-(2-{3-[6-メチル-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ヘプチル]フェニル}ビニル)ベンジルオキシ]シランと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート50-ヘプタン50)した後に、白色結晶(m=350 mg; Y=56%)を得た。m.p.=105-7°C。

¹H NMR (CDCl₃): 1.19 (6H, s), 1.28-1.43 (6H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 2.59-2.65 (2H, t), 4.67 (2H, s), 7.06-7.09 (3H, m), 7.23-7.36 (5H, m), 7.48-7.51 (2H, d, J = 8.2 Hz).

40

【0220】

(実施例40)

4-{2-[3-(7-ヒドロキシ-7-メチルオクト-1-エニル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,

50

2-ジオール

a) メチル 7-(3-{2-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)ヘプト-6-エノアート

0.43 ml のトリエチルアミンと 72 mg (0.077 mmol) の [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムを、20 ml のジメチルホルムアミド中の 1.33 g (2.56 mmol) の 3-ブロモ-[2-{3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル}ビニル]フェニルおよび 444 mg (3.1 mmol) のメチルヘプト-6-エノアートの溶液に添加した。この媒質を 75°C で 3 日間熱した。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、エーテルで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液、次いで、水で洗浄した。デカンテーション後、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮した。残渣をシリカカラムで精製した(エチルアセタート 5-ヘプタン 95)。

黄色油。m = 318 mg。Y = 21%。

¹H NMR (CDCl₃): 0.21 (6H, s), 0.23 (6H, s), 1.00 (9H, s), 1.03 (9H, s), 1.48-1.55 (2H, m), 1.64-1.78 (2H, m), 2.21-2.29 (2H, m), 2.32-2.41 (2H, t), 3.67 (3H, s), 6.18-6.30 (1H, m), 6.37-6.44 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.79-7.02 (6H, m), 7.14-7.43 (2H, m), 7.62 (1H, s).

【0221】

b) 8-(3-{2-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-2-メチルオクト-7-エン-2-オール

実施例 1 (i) と同様に、6 ml のエーテル中の 305 mg (0.52 mmol) のメチル 7-(3-{2-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)ヘプト-6-エノアートを、1 ml (3 mmol) の臭化メチルマグネシウム 3 M/エーテルと反応させることにより、シリカカラムでの精製(エチルアセタート 20-ヘプタン 80)後に、黄色油 (m = 190 mg; Y = 63%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 0.21 (6H, s), 0.23 (6H, s), 0.99 (9H, s), 1.01 (9H, s), 1.23 (6H, s), 1.38-1.62 (6H, m), 2.24-2.26 (2H, m), 6.20-6.32 (1H, m), 6.37-6.44 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.79-7.02 (5H, m), 7.20-7.34 (3H, m), 7.44 (1H, s).

【0222】

c) 4-{2-[3-(7-ヒドロキシ-7-メチルオクト-1-エニル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,2-ジオール

実施例 3 (i) と同様に、166 mg (0.286 mmol) の 8-(3-{2-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ビニル}フェニル)-2-メチルオクト-7-エン-2-オールを、0.63 ml のテトラブチルアンモニウムフルオリド 1 M/THF と反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート 45-ヘプタン 55)した後に、白色結晶 (m = 65 mg、Y = 64%) を得た。m.p. = 116-8°C。

¹H NMR (CDCl₃): 1.21 (6H, s), 1.47-1.54 (6H, m), 2.23-2.25 (2H, m), 6.19-6.31 (1H, m), 6.36-6.42 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.82-7.33 (8H, m), 7.41 (1H, s).

【0223】

(実施例41)

7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェニルエチニル)フェニル]-2-メチルヘプタン-2-オール

10

a) 1,2-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-4-エチニルベンゼン 7.5 ml (18.4 mmol) の n-ブチルリチウム 2.5 M/ヘキサンを、-78℃において、50 ml の THF 中の 2.62 ml (18.4 mmol) のジイソプロピルアミンに添加した。この溶液を1時間攪拌し、依然として-78℃において、9.2 ml (18.4 mmol) の (トリメチルシリル) ジアゾメタン 2 M/ヘキサンを滴下して加えた。40分後、40 ml の THF 中の 3.64 g (9.2 mmol) の 4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンズアルデヒドを添加した。この媒質をさらに1時間-78℃において攪拌し、12時間かけて室温まで戻した。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、エーテルで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮した。残渣をシリカカラムで精製した (ジクロロメタン20-ヘプタン80)。

20

黄色油。m = 952 mg。Y = 26%。

¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (6H, s), 0.01 (6H, s), 0.83 (18H, s), 2.94 (1H, s), 4.59 (2H, s), 4.63 (2H, s), 7.29-7.30 (2H, d), 7.44 (1H, s)。

【0224】

b) 3-ブromo-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニルエチニル]フェニル

30

949 mg (2.42 mmol) の 1,2-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-4-エチニルベンゼンと 707 mg (2.42 mmol) の 3-ヨード-1-ブromoベンゼンを、20 ml の トリエチルアミンに溶解した。この溶液を、1時間30分にわたって窒素で脱気し、136 mg (0.19 mmol) の PdCl₂(PPh₃)₂ および 56 mg (0.29 mmol) の ヨウ化銅を添加した。この混合物を室温で12時間攪拌し続けた。トリエチルアミンを蒸発させ、残渣をシリカカラムで精製した (ジクロロメタン20-ヘプタン80)。

黄色油。m = 1.27 g。Y = 96%。

¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (6H, s), 0.01 (6H, s), 0.84 (18H, s), 4.61 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.07-7.14 (1H, t), 7.33-7.37 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.57-7.58 (1H, t)。

40

【0225】

c) メチル 6-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニルエチニル]フェニル}ヘキサノアート

実施例1(h)と同様に、12 ml の ジメチルホルムアミド中の 663 mg (1.12 mmol) の 3-ブromo-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニルエチ

50

ニル]フェニルを、0℃において、5mlのTHF中の259mg (2.02mmol)のメチルヘクス-5-エノアートと10mlのTHF中の985mg (4.04mmol)の9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン溶液と反応させることにより、シリカカラムでの精製(エチルアセタート5-ヘプタン95)後に、黄色油(m=326mg; Y=45%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): -0.01 (6H, s), 0.00 (6H, s), 0.83 (18H, s), 1.21-1.81 (6H, m), 2.17-2.23 (2H, t), 2.46-2.52 (2H, t), 3.55 (3H, s), 4.61 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.00-7.03 (1H, d), 7.10-7.17 (1H, t), 7.23-7.24 (2H, t), 7.31-7.32 (2H, d), 7.44 (1H, s).

10

【0226】

d) 7-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニルエチニル]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オール

実施例1(i)と同様に、6mlのエーテル中の314mg (0.53mmol)の6-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニルエチニル]フェニル}ヘキサノアートを、0.7ml (2.11mmol)の臭化メチルマグネシウム3M/エーテルと反応させることにより、シリカカラムでの精製(エチルアセタート10-ヘプタン90)後に、黄色油(m=252mg; Y=80%)を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃): -0.01 (6H, s), 0.00 (6H, s), 0.83 (18H, s), 1.14-1.66 (8H, m), 2.46-2.53 (2H, t), 4.61 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.01-7.04 (1H, d), 7.11-7.17 (1H, m), 7.23-7.25 (2H, d), 7.31-7.32 (2H, d), 7.44 (1H, s).

【0227】

30

e) 7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェニルエチニル)フェニル]-2-メチルヘプタン-2-オール

実施例3(i)と同様に、250mg (0.42mmol)の7-{3-[3,4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニルエチニル]フェニル}-2-メチルヘプタン-2-オールを、0.93mlのテトラブチルアンモニウムフルオリド1M/THFと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート70-ヘプタン30)した後に、白色結晶(m=132mg、Y=86%)を得た。m.p.=52-5℃。

¹H NMR (CDCl₃): 1.19 (6H, s), 1.37-1.64 (8H, m), 2.57-2.63 (2H, t), 3.18 (2H, OH, s), 4.71 (4H, s), 7.13-7.16 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.22-7.35 (4H, m), 7.45-7.51 (2H, m).

40

【0228】

(実施例42)

5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプト-1-エニル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

a) メチル3,5-ビス-エトキシメトキシベンゾアート

50

実施例 1 (d) と同様に、400 ml のジメチルホルムアミド中の 42.04 g (0.25 mol) のメチル 3,5-ジヒドロキシベンゾアートを、18.09 g (0.6 mol) のナトリウムヒドリドと 51.26 g (0.515 mol) のメトキシメチルクロリドと反応させることにより、シリカカラムで精製（ジクロロメタン）した後に、黄色油（m = 37.72 g ; Y = 62 %）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.19-1.25 (6H, t), 3.68-3.77 (4H, q),
3.89 (3H, s), 5.23 (4H, s), 6.92-6.94 (1H, t), 7.35-
7.36 (2H, d).

10

【0229】

b) (3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)メタノール

実施例 1 (e) と同様に、400 ml のジイソブチルアルミニウムヒドリド 1 M / トルエンを、-78 °C において、37.7 g (0.133 mmol) のメチル 3,5-ビス-エトキシメトキシベンゾアートと反応させることによって、シリカカラムで精製（エチルアセタート 20-ヘプタン 80）した後に、黄色油（m = 38.1 g ; Y = 86 %）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.19-1.24 (6H, t), 3.67-3.76 (4H, q),
4.61 (2H, s), 5.19 (4H, s), 6.64-6.66 (1H, t), 6.69-
6.70 (2H, d).

20

【0230】

c) 3,5-ビス-エトキシメトキシベンズアルデヒド

97 g (1.11 mol) の二酸化マンガンと、400 ml のジクロロメタン中の 40.78 g (0.159 mol) の (3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)メタノールの溶液に添加した。この媒質を室温で 5 日間攪拌した。次いで、シリカで濾過し、固体をジクロロメタンで洗浄した。濾液を蒸発させた。黄色油。m = 36.51 g。Y = 90 %。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.20-1.25 (6H, t) 3.69-3.78 (4H, q),
5.25 (4H, s), 6.98-6.99 (1H, t), 7.20-7.21 (2H, d).

30

【0231】

d) 3-プロモ-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル

実施例 1 (g) と同様に、2.05 g (68 mmol) のナトリウムヒドリドを、350 ml の THF 中の 20.88 g (68 mmol) のエチル 3-プロモベンジルホスホナートと 14.5 g (57 mmol) の 3,5-ビス-エトキシメトキシベンズアルデヒドと反応させることにより、シリカカラムで精製（ジクロロメタン 30-ヘプタン 70）した後に、黄色油（m = 22.83 g ; Y = 98 %）を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.21-1.27 (6H, t), 3.70-3.79 (4H, q),
5.23 (4H, s), 6.68-6.69 (1H, t), 6.85-6.86 (2H, d),
6.93-7.07 (2H, dd, J = 16.3 Hz, J' = 2.55 Hz), 7.17-
7.24 (1H, t), 7.35-7.41 (2H, t), 7.64-7.65 (1H, t).

【0232】

50

e) メチル 6-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル-ヘキス-5-エノアート

実施例 40 (a) と同様に、50 ml のトリエチルアミン中の 4.07 g (0.01 mol) の 3-プロモ-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニルを、1.54 g (0.012 mol) のメチルヘキス-5-エノアートと、触媒として 112 mg (0.5 mmol) の酢酸パラジウムと 262 mg (1 mmol) のトリフェニルホスフィンと反応させることにより、シリカカラムで精製 (エチルアセタート 10-ヘプタン 90) した後に、黄色油 (m = 2 g; Y = 44%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.22-1.27 (6H, t), 1.78-1.89 (2H, m),
2.23-2.41 (4H, m), 3.67 (3H, s), 3.63-3.79 (4H, m),
5.24 (4H, s), 6.17-6.28 (1H, m), 6.38-6.45 (1H, d,
J = 15.9 Hz), 6.67 (1H, s), 6.87 (2H, d), 7.05-7.07
(2H, d), 7.22-7.36 (3H, m), 7.47 (1H, s).

10

【0233】

f) 7-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル-2-メチルヘプト-6-エン-2-オール

20

実施例 1 (i) と同様に、20 ml のエーテル中の 935 mg (2.06 mmol) のメチル 6-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ヘキス-5-エノアートを、6.9 ml (21 mmol) の臭化メチルマグネシウム 3 M / エーテルと反応させることにより、シリカカラムでの精製 (エチルアセタート 30-ヘプタン 70) 後に、黄色油 (m = 352 mg; Y = 36%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.23 (6H, s), 1.18-1.28 (6H, m), 1.51-
1.69 (4H, m), 2.21-2.26 (2H, m), 3.71-3.79 (4H, q),
5.24 (4H, s), 6.21-6.33 (1H, m), 6.38-6.44 (1H, d, J =
15.9 Hz), 6.66-6.67 (1H, t), 6.87-6.88 (2H, d), 7.04-
7.05 (2H, d), 7.22-7.36 (3H, m), 7.47 (1H, s).

30

【0234】

g) 5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプト-1-エニル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

40

実施例 1 (j) と同様に、3 ml のメタノール中の 0.15 ml の濃硫酸を、3 ml のメタノールと 3 ml の THF 中の 314 mg (0.67 mmol) の 7-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル-2-メチルヘプト-6-エン-2-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製 (エチルアセタート 50-ヘプタン 50) した後に、白色結晶 (m = 206 mg, Y = 91%) を得た。m.p. = 60-4 °C。

¹H NMR (CDCl₃): 1.24 (6H, s), 1.53-1.61 (4H, m), 2.17-
2.22 (2H, m), 6.18-6.30 (1H, m), 6.35-6.36 (2H, d),
6.57 (2H, d), 6.89-7.03 (2H, m), 7.21-7.30 (3H, m),
7.40 (1H, s), 7.96 (2H, OH, s).

50

【0235】

(実施例43)

5-{2-[3-(7-エチル-7-ヒドロキシノン-1-エニル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

a) メチル7-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ヘプト-6-エノアート

実施例40(a)と同様に、30mlのジメチルホルムアミド中の1.03g(2.5mmol)の3-ブromo-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニルを、430mg(3mmol)のメチルヘプト-6-エノアートと700mg(5mmol)の炭酸カリウム、そして触媒として82mg(0.1mmol)の[1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェ

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.22-1.27 (6H, t), 1.47-1.85 (4H, m),

2.21-2.42 (4H, m), 3.66 (3H, s), 3.67-3.79 (4H, q),

5.24 (4H, s), 6.19-6.30 (1H, m), 6.37-6.44 (1H, d, J =

15.9 Hz), 6.66-6.67 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.05-7.07

20

(2H, m), 7.21-7.41 (3H, m), 7.47 (1H, s).

【0236】

b) 9-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}-3-エチルノン-8-エン-3-オール

実施例1(i)と同様に、20mlのエーテル中の824mg(1.76mmol)のメチル7-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ヘプト-6-エノアートを、7mlの臭化エチルマグネシウム1M/THFと反応させることにより、シリカカラムでの精製(エチルアセタート15-ヘプタン85)後に、黄色油(m=728mg; Y=83%)を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.81-0.89 (6H, m), 1.22-1.27 (6H, m),

1.34-1.51 (10H, m), 2.17-2.29 (2H, m), 3.71-3.79 (4H,

q), 5.24 (4H, s), 6.21-6.32 (1H, m), 6.37-6.43 (1H, d,

J = 15.9 Hz), 6.66-6.67 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.05-

7.07 (2H, m), 7.22-7.36 (3H, m), 7.47 (1H, s).

【0237】

40

c) 5-{2-[3-(7-エチル-7-ヒドロキシノン-1-エニル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例1(j)と同様に、7mlのメタノール中の0.3mlの濃硫酸を、7mlのメタノールと7mlのTHF中の700mg(1.41mmol)の9-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}-3-エチルノン-8-エン-3-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート40-ヘプタン60)した後に、ベージュ色結晶(m=477mg, Y=77%)を得た。m.p.=98-102°C。

^1H NMR (CDCl_3): 0.67-0.73 (6H, m), 1.25-1.31 (8H, m),
2.10-2.12 (2H, m), 2.76-2.79 (2H, m, 1H, OH, s), 6.16-
6.35 (3H, m), 6.45 (2H, s), 6.96 (2H, s), 7.14-7.15
(2H, m), 7.27 (1H, m), 7.45 (1H, s), 8.16 (1H, s).

【0238】

(実施例44)

10

5-{2-[3-(7-ヒドロキシ-1-メトキシ-1,7-ジメチルオクチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

a) 1,3-ビス-エトキシメトキシ-5-ビニルベンゼン

0℃において、18ml (36mmol) のフェニルリチウム 2M/シクロヘキサノーエーテルを、14.3g (0.04mol) のメチルトリフェニルホスホニウムブロミドに滴下して加えた。この溶液を、室温で4時間30分間にわたって攪拌した。これを-70℃まで冷却し、50mlのTHF中の5.10g (0.02mol) の3,5-ビス-エトキシメトキシベンズアルデヒドを滴下して加えた。この媒質を-70℃で2時間、次いで、室温で12時間にわたって攪拌した。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、エーテルで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮した。残渣をシリカカラムで精製した(ジクロロメタン30-ヘプタン70)。黄色油。m=4.4g。Y=87%

20

^1H NMR (CDCl_3): 1.20-1.25 (6H, t), 3.68-3.77 (4H, q),
5.22 (4H, s), 5.69-5.76 (1H, dd, J = 16.9 Hz, J' =
0.55 Hz), 6.58-6.69 (2H, m), 6.75-6.76 (2H, d).

【0239】

b) 1-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}エタノン
実施例40(a)と同様に、100mlのジメチルホルムアミド中の2.5g (12.5mmol) の3-ブロモアセトフェノンを、3.47g (13.7mmol) の1,3-ビス-エトキシメトキシ-5-ビニルベンゼンと3.47g (25mmol) の炭酸カリウム、そして触媒として408mg (0.5mmol) の[1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート15-ヘプタン85)した後に、黄色油(m=3.88g; Y=84%)を得た。

30

^1H NMR (CDCl_3): 1.22-1.28 (6H, t), 2.64 (3H, s), 3.71-
3.80 (4H, m), 5.25 (4H, s), 6.68-6.70 (1H, t), 6.88-
6.89 (2H, d), 7.11 (2H, s), 7.42-7.48 (1H, t), 7.68-
7.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.82-7.85 (1H, d, J =
7.7 Hz), 8.08 (1H, s).

40

【0240】

c) 2-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}-8-メチル-8-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ノナン-2-オール

実施例8(j)と同様に、1.85g (5mmol) の1-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}エタノンを、107mg (0.2mmol) の[1,2-ビス

50

(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニックルを触媒として用いて、12 mlのTHF中の344 g (13.7 mmol)のマグネシウム、3.67 g (12.5 mmol)の2-(6-ブロモ-1,1-ジメチルヘキシルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート15-ヘプタン85)した後に、黄色油(m=1.16 g; Y=40%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.14-1.16 (6H, d), 1.22-1.27 (6H, m),
1.58 (3H, s), 1.39-1.81 (16H, m), 3.38-3.43 (1H, m),
3.71-3.79 (4H, m), 4.89-4.94 (1H, m), 4.66 (1H, m),
5.24 (4H, s), 6.65-6.67 (1H, t), 6.87-6.88 (2H, d),
7.01-7.15 (2H, dd, J = 16.3 Hz, J' = 2.4 Hz), 7.30-7.39
(3H, m), 7.58 (1H, s).

10

【0241】

d) 5-{2-[3-(7-ヒドロキシ-1-メトキシ-1,7-ジメチルオクチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例1(j)と同様に、3 mlのメタノール中の0.2 mlの濃硫酸を、3 mlのメタノールと3 mlのTHF中の350 mg (0.6 mmol)の2-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}-8-メチル-8-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ノナン-2-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート60-ヘプタン40)した後に、白色結晶(m=76 mg, Y=32%)を得た。m.p.=65-75°C。

20

¹H NMR (acetone): 0.91 (6H, s), 1.03-1.16 (8H, m), 1.34
(3H, s), 1.59 (2H, m), 2.70 (2H, OH, s), 2.88 (3H, s),
6.11 (1H, s), 6.40-6.41 (2H, d), 6.93 (2H, s), 7.12-
7.18 (2H, m), 7.26-7.29 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.39 (1H,
s), 8.11 (1H, s).

30

【0242】

(実施例45)

5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-1-メトキシ-1,6-ジメチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

a) 2-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}-7-メチル-7-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)オクタン-2-オール

実施例8(j)と同様に、1.18 g (3.18 mmol)の1-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}エタノンを、68 mg (0.13 mmol)の[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニックルを触媒として用いて、8 mlのTHF中の213 mg (8.75 mmol)のマグネシウム、2.15 g (7.7 mmol)の2-(5-ブロモ-1,1-ジメチルペンチルオキシ)テトラヒドロピラン溶液と反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート25-ヘプタン75)した後に、黄色油(m=768 mg; Y=42%)を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃): 0.94-0.96 (6H, d), 1.02-1.09 (6H, m),
1.38 (3H, s), 1.21-1.64 (14H, m), 3.18-3.25 (1H, m),
3.51-3.60 (4H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 4.46-4.48 (1H,
m), 5.04 (4H, s), 6.46-6.47 (1H, t), 6.67-6.68 (2H, d),
6.81-6.95 (2H, dd, J = 16.4 Hz, J' = 2.4 Hz), 7.11-7.19
(3H, m), 7.38 (1H, s).

10

【0243】

b) 5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-1-メトキシ-1,6-ジメチルヘプチル)フェニル]ビニル}
ベンゼン-1,3-ジオール

実施例1(j)と同様に、3mlのメタノール中の0.2mlの濃硫酸を、3mlのメタノール
と3mlのTHF中の340mg(0.6mmol)の2-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメト
キシフェニル)ビニル]フェニル}-7-メチル-7-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)オ
クタン-2-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート60
-ヘプタン40)した後に、白色結晶(m=72mg, Y=32%)を得た。m.p.=65
-75℃。

20

¹H NMR (CDCl₃): 1.17 (6H, s), 1.26-1.40 (6H, m), 1.55
(3H, s), 1.76-1.82 (2H, t), 3.10 (3H, s), 6.35 (1H, t),
6.60-6.61 (2H, d), 6.93-7.09 (2H, dd, J = 16.3 Hz, J' =
5 Hz), 7.20-7.39 (5H, m), 7.47 (1H, s).

【0244】

(実施例46)

5-{2-[3-(5-ヒドロキシペンチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

a) メチル5-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ペンタ
ノアート

実施例1(h)と同様に、15mlのジメチルホルムアミド中の1.54g(3.77mmol)
の3-ブromo-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニルを、0℃に
おいて、10mlのTHF中の502mg(4.4mmol)のメチルペンタ-4-エノアートと
40mlのTHF中の1.61g(6.6mmol)の9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンの
溶液と反応させることにより、シリカカラムでの精製(エチルアセタート15-ヘプタン
85)後に、黄色油(m=1.19g; Y=71%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.21-1.27 (6H, t), 1.33-1.87 (4H, m),
2.32-2.38 (2H, t), 2.64 (2H, t), 3.66 (3H, s), 3.70-
3.84 (4H, m), 5.24 (4H, s), 6.65-6.67 (1H, t), 6.86-
6.87 (2H, d), 7.03-7.09 (3H, m), 7.23-7.34 (3H, m).

40

【0245】

b) 5-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ペンタン-1-
オール

実施例1(e)と同様に、5mlのジイソブチルアルミニウムヒドリド1M/トルエンを、

50

−78℃において、738mg (1.67mmol) のメチル5-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ペンタノアートと反応させることによって、シリカカラムで精製(エチルアセタート40-ヘプタン60)した後に、黄色油(m=259mg; Y=37%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.21-1.27 (6H, t), 1.38-1.84 (6H, m),
2.61-2.67 (2H, t), 3.62-3.67 (2H, t), 3.70-3.85 (4H,
m), 5.24 (4H, s), 6.65-6.67 (1H, t), 6.86-6.87 (2H, d),
7.03-7.09 (3H, m), 7.22-7.31 (3H, m).

10

【0246】

c) 5-{2-[3-(5-ヒドロキシペンチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール
実施例1(j)と同様に、1mlのメタノール中の0.1mlの濃硫酸を、1mlのメタノール
と1mlのTHF中の90mg (0.2mmol) の5-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシ
フェニル)ビニル]フェニル}ペンタン-1-オールと反応させることにより、シリカカ
ラムで精製(エチルアセタート60-ヘプタン40)した後に、白色粉末(m=33mg。
Y=55%)を得た。m.p.=144-6℃。

¹H NMR (CDCl₃): 1.46-1.80 (6H, m), 2.68-2.74 (2H, t),
3.58-3.63 (2H, m), 6.38-6.39 (1H, t), 6.66 (2H, d),
7.16 (3H, s), 7.30-7.36 (1H, t), 7.44-7.50 (2H, m),
8.37 (1H, OH, s).

20

【0247】

(実施例47)

5-{2-[3-(5-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

a) 5-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ペンタナール
586mg (1.55mmol) のピリジニウムジクロマートを2mlのジクロロメタン中の1
62mg (0.39mmol) の5-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]
フェニル}ペンタン-1-オールの溶液に添加した。この反応媒質を室温で一晩攪拌した。
蒸発させた後、残渣をシリカカラムで精製した(ジクロロメタン)。黄色油。m=76mg。
Y=47%。

30

¹H NMR (CDCl₃): 1.21-1.27 (6H, t), 1.66-1.72 (4H, m),
2.47 (2H, m), 2.65 (2H, m), 3.71-3.79 (4H, m), 5.24
(4H, s), 6.65-6.67 (1H, t), 6.86-6.87 (2H, d), 7.04-
7.08 (3H, m), 7.20-7.35 (3H, m), 9.76-9.77 (1H, t).

40

【0248】

b) 7-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘ
プタン-3-オール

0.18ml (0.38mmol) の2Mイソプロピルマグネシウムクロリドを、1.5mlのエ
ーテル中の74mg (0.18mmol) の5-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェ
ニル)ビニル]フェニル}ペンタナールに添加した。この媒質を30-35℃で一晩熱した
。次いで、エーテル/水混合物中に注いだ。デカンテーション後、有機相を1Nの塩酸溶

50

液で洗浄し、その後、水で洗浄した。次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮した。残渣をシリカカラムで精製した（エチルアセタート 20－ヘプタン 80）。黄色油。m = 62 mg。Y = 75 %。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.89-0.93 (6H, dd), 1.22-1.27 (6H, t),
1.39-1.69 (6H, m), 2.61-2.67 (2H, t), 3.37 (1H, m),
3.71-3.79 (4H, m), 5.24 (4H, s), 6.66-6.67 (1H, t),
6.86-6.87 (2H, d), 6.97-7.09 (3H, m), 7.23-7.31 (3H,
m) .

10

【0249】

c) 5-{2-[3-(5-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例 1 (j) と同様に、1 ml のメタノール中の 0.1 ml の濃硫酸を、1 ml のメタノールと 1 ml の THF 中の 60 mg (0.13 mmol) の 7-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘプタン-3-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製（エチルアセタート 40－ヘプタン 60）した後に、黄色油 (m = 7 mg。Y = 16 %) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.90-0.93 (6H, d), 1.43-1.81 (6H, m),
2.60-2.66 (2H, t), 3.38 (1H, m), 6.32-6.38 (3H, m),
6.58 (2H, s), 6.90-7.05 (2H, dd, $J = 16.3 \text{ Hz}$, $J' =$
4.8 Hz), 7.05-7.08 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.21-7.27 (3H,
m) .

【0250】

(実施例 48)

5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-7-メチルオクチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

a) メチル 6-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ヘキサノアート

実施例 1 (h) と同様に、30 ml のジメチルホルムアミド中の 1.50 g (3.68 mmol) の 3-ブロモ-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニルを、0 °C において、10 ml の THF 中の 564 mg (4.4 mmol) のメチルヘキサ-5-エノアートと 30 ml の THF 中の 1.61 g (6.6 mmol) の 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンの溶液と反応させることにより、シリカカラムでの精製（エチルアセタート 10－ヘプタン 90）後に、黄色油 (m = 430 mg ; Y = 26 %) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.22-1.27 (6H, t), 1.34-1.87 (6H, m),
2.29-2.35 (2H, t), 2.59-2.65 (2H, t), 3.66 (3H, s),
3.71-3.81 (4H, m), 5.24 (4H, s), 6.65-6.67 (1H, t),
6.86-6.87 (2H, d), 6.97-7.11 (3H, m), 7.23-7.34 (3H,
m) .

50

【0251】

b) 6-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ヘキサン-1-オール

実施例1(e)と同様に、2.1mlのジイソブチルアルミニウムヒドリド1M/トルエンを、-78℃において、315mg(0.69mmol)のメチル6-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ヘキサノアートと反応させることによって、シリカカラムで精製(エチルアセタート40-ヘプタン60)した後に、黄色ペースト(m=198mg; Y=66%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.21-1.27 (6H, t), 1.38-1.40 (4H, m),
1.52-1.68 (4H, m), 2.59-2.65 (2H, t), 3.61-3.66 (2H,
t), 3.70-3.85 (4H, m), 5.24 (4H, s), 6.66-6.67 (1H, t),
6.86-6.87 (2H, d), 6.97-7.11 (3H, m), 7.22-7.33 (3H,
m).

10

【0252】

c) 6-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ヘキサナール
実施例47(a)と同様に、692mg(1.83mmol)のピリジニウムジクロマートを
3mlのジクロロメタン中の197mg(0.46mmol)の6-{3-[2-(3,5-ビス-エ
トキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ヘキサン-1-オールと反応させることにより
、シリカカラムで精製(ジクロロメタン)した後に、黄色ペースト(m=76mg; Y=75%)を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃): 1.22-1.27 (6H, t), 1.39-1.45 (2H, m),
1.62-1.73 (4H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 2.60-2.66 (2H,
t), 3.71-3.80 (4H, m), 5.24 (4H, s), 6.65-6.67 (1H, t),
6.86-6.87 (2H, d), 6.97-7.12 (3H, m), 7.20-7.34 (3H,
m), 9.76 (1H, t).

30

【0253】

d) 8-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルオ
クタン-3-オール

実施例47(b)と同様に、0.35ml(0.7mmol)のイソプロピルマグネシウムクロ
リド2M/エーテルを、2mlのエーテル中の148mg(0.35mmol)の6-{3-[2-(
3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ヘキサナールと反応させること
により、シリカカラムで精製(エチルアセタート15-ヘプタン85)した後に、黄色油
(m=130mg; Y=79%)を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃): 0.88-0.92 (6H, dd), 1.22-1.27 (6H, t),
1.37-1.68 (8H, m), 2.60-2.66 (2H, t), 3.35 (1H, m),
3.71-3.79 (4H, m), 5.24 (4H, s), 6.66-6.67 (1H, t),
6.86-6.87 (2H, d), 6.97-7.09 (3H, m), 7.23-7.31 (3H,
m).

50

【0254】

e) 5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-7-メチルオクチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例1(j)と同様に、1mlのメタノール中の0.2mlの濃硫酸を、1mlのメタノールと1mlのTHF中の130mg(0.27mmol)の8-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルオクタン-3-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート40-ヘプタン60)した後に、黄色油(m=12mg。Y=13%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 0.90-0.93 (6H, d), 1.36-2.17 (8H, m),
2.57-2.63 (2H, t), 3.38 (1H, m), 6.34-6.38 (1H, t),
6.58-6.59 (2H, d), 6.89-7.04 (2H, dd, J = 16.3 Hz, J' =
3.6 Hz), 7.04-7.06 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.14-7.29 (3H,
m).

10

【0255】

(実施例49)

5-{2-[3-(5-ヒドロキシ-6-メチルヘプト-1-エニル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

20

a) メチル5-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ペント-4-エノアート

実施例40(a)と同様に、30mlのジメチルホルムアミド中の1.5g(3.68mmol)の3-ブromo-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニルを、502mg(4.4mmol)のメチルペント-4-エノアートと1.02g(7.36mmol)の炭酸カリウム、そして触媒として120mg(0.15mmol)の[1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート10-ヘプタン90)した後に、黄色ペースト(m=883mg; Y=54%)を得た。

30

¹H NMR (CDCl₃): 1.22-1.27 (6H, t), 2.47-2.59 (4H, m),
3.70 (3H, s), 3.67-3.79 (4H, q), 5.24 (4H, s), 6.19-
6.30 (1H, m), 6.42-6.48 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.66-6.67
(1H, t), 6.86-6.87 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.04 (2H, s),
7.21-7.37 (3H, m), 7.46 (1H, s).

【0256】

40

b) 5-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ペント-4-エン-1-オール

実施例1(e)と同様に、6mlのジイソブチルアルミニウムヒドリド1M/トルエンを、-78℃において、20mlのトルエン中の869mg(1.97mmol)のメチル5-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ペント-4-エノアートと反応させることによって、シリカカラムで精製(エチルアセタート30-ヘプタン70)した後に、黄色ペースト(m=381mg; Y=47%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.22-1.27 (6H, t), 1.72-1.83 (2H, m),
2.29-2.38 (2H, m), 3.71-3.79 (6H, m), 5.24 (4H, s),
6.22-6.34 (1H, m), 6.41-6.47 (1H, d, $J = 15.9$ Hz),
6.66-6.67 (1H, t), 6.86-6.87 (2H, d, $J = 1.94$ Hz), 7.05
(2H, s), 7.22-7.36 (3H, m), 7.47 (1H, s).

【0257】

10

c) 5-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ペント-4-エナール

実施例47(a)と同様に、1.38g (3.68mmol)のピリジニウムジクロマートを、10mlのジクロロメタン中の380mg (0.92mmol)の5-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ペント-4-エン-1-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製(ジクロロメタン)した後に、黄色ペースト($m = 245$ mg; $Y = 65\%$)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.22-1.27 (6H, t), 2.56-2.66 (4H, m),
3.71-3.79 (4H, q), 5.24 (4H, s), 6.19-6.31 (1H, m),
6.42-6.48 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.66-6.68 (1H, t),
6.86-6.87 (2H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.04 (2H, s), 7.20-7.37
(3H, m), 7.46 (1H, s), 9.84 (1H, s).

20

【0258】

d) 7-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘプト-6-エン-3-オール

実施例47(b)と同様に、0.58ml (1.16mmol)のイソプロピルマグネシウムクロリド2M/エーテルを、2.5mlのエーテル中の239mg (0.58mmol)の5-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ペント-4-エナールと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート15-ヘプタン85)した後に、黄色油($m = 137$ mg; $Y = 52\%$)を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.92-0.94 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.62-
1.73 (2H, m), 2.26-2.45 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.71-
3.79 (4H, q), 5.24 (4H, s), 6.24-6.35 (1H, m), 6.42-
6.48 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.66-6.67 (1H, t), 6.86-6.87
(2H, d, $J = 2.08$ Hz), 7.05 (2H, s), 7.22-7.36 (3H, m),
7.47 (1H, s).

40

【0259】

e) 5-{2-[3-(5-ヒドロキシ-6-メチルヘプト-1-エニル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例1(j)と同様に、2.8mlのメタノール中の0.3mlの濃硫酸を、2.8mlのTHF中の140mg (0.31mmol)の7-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェ

50

ニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘプト-6-エン-3-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製（エチルアセタート40-ヘプタン60）した後に、白色粉末（ $m = 80 \text{ mg}$ ； $Y = 77\%$ ）を得た。 $m.p. = 51 - 61^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.85-0.88 (6H, d), 1.58-1.63 (2H, m),
2.23-2.37 (2H, m), 3.37-3.46 (1H, m), 6.16-6.37 (3H,
m), 6.52 (2H, s), 6.88 (2H, m), 7.13-7.22 (3H, m), 7.31
(2H, s).

10

【0260】

（実施例50）

5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-7-メチルオクト-1-エニル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

a) 6-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ヘキサ-5-エン-1-オール

実施例1(e)と同様に、3.9mlのジイソブチルアルミニウムヒドリド1M/トルエンを、 -78°C において、15mlのトルエン中の581mg (1.28mmol)のメチル6-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ヘキサ-5-エノアート
と反応させることによって、シリカカラムで精製（エチルアセタート30-ヘプタン70）した後に、黄色油（ $m = 290 \text{ mg}$ ； $Y = 53\%$ ）を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.22-1.27 (6H, t), 1.57-1.68 (4H, m),
2.23-2.31 (2H, m), 3.71-3.79 (6H, m), 5.24 (4H, s),
6.20-6.32 (1H, m), 6.38-6.45 (1H, d, $J = 15.9 \text{ Hz}$),
6.66-6.67 (1H, t), 6.86-6.87 (2H, d, $J = 2 \text{ Hz}$), 7.05
(2H, s), 7.22-7.36 (3H, m), 7.47 (1H, s).

30

【0261】

b) 6-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ヘキサ-5-エナール

実施例47(a)と同様に、1.02g (2.7mmol)のピリジニウムジクロマートを、10mlのジクロロメタン中の290mg (0.68mmol)の6-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ヘキサ-5-エン-1-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製（ジクロロメタン）した後に、黄色ペースト（ $m = 202 \text{ mg}$ ； $Y = 70\%$ ）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.22-1.27 (6H, t), 1.78-1.90 (2H, m),
2.24-2.33 (2H, m), 2.49-2.54 (2H, m), 3.71-3.79 (4H,
q), 5.24 (4H, s), 6.16-6.28 (1H, m), 6.39-6.45 (1H, d,
 $J = 15.9 \text{ Hz}$), 6.66-6.68 (1H, t), 6.87 (2H, d, $J =$
2.1 Hz), 7.05 (2H, s), 7.20-7.37 (3H, m), 7.47 (1H, s),
9.80 (1H, s).

40

50

【0262】

c) 8-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルオクト-7-エン-3-オール

実施例47(b)と同様に、0.47ml(0.94mmol)のイソプロピルマグネシウムクロリド2M/エーテルを、2mlのエーテル中の198mg(0.47mmol)の6-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}ヘキス-5-エン-1-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート15-ヘプタン85)した後に、黄色油(m=107mg; Y=49%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 0.90-0.94 (6H, dd), 1.22-1.27 (6H, t),
1.42-1.74 (4H, m), 2.23-2.28 (2H, m), 3.40 (1H, s),
3.71-3.79 (4H, q), 5.24 (4H, s), 6.21-6.33 (1H, m),
6.38-6.44 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.66-6.67 (1H, t),
6.86-6.87 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.05 (2H, s), 7.22-7.36
(3H, m), 7.47 (1H, s).

10

【0263】

d) 5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-7-メチルオクト-1-エニル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例1(j)と同様に、2.5mlのメタノール中の0.3mlの濃硫酸を、2.5mlのTHF中の126mg(0.27mmol)の8-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルオクト-7-エン-3-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート40-ヘプタン60)した後に、ベージュ色粉末(m=60mg; Y=63%)を得た。m.p.=115-20°C。

¹H NMR (CDCl₃): 0.91-0.94 (6H, d), 1.50-1.69 (4H, m),
2.24 (2H, m), 3.43-3.54 (1H, m), 6.17-6.40 (3H, m),
6.59 (2H, s), 6.95 (2H, s), 7.20-7.31 (3H, m), 7.38
(1H, s), 7.59 (2H, s).

30

【0264】

(実施例51)

5-{2-[3-(1,6-ジヒドロキシ-1,6-ジメチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例1(j)と同様に、7.5mlのメタノール中の0.6mlの濃硫酸を、7.4mlのTHF中の369mg(0.65mmol)の2-{3-[2-(3,5-ビス-エトキシメトキシフェニル)ビニル]フェニル}-7-メチル-7-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)オクタン-2-オールと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート70-ヘプタン30)した後に、黄色ペースト(m=220mg; Y=92%)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.16 (6H, s), 1.28-1.39 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.77-1.84 (2H, m), 6.35-6.37 (1H, t), 6.58-6.59 (2H, d), 6.92-7.06 (2H, dd, $J = 16.4$ Hz), 2.4 Hz), 7.27-7.38 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.83 (2H, OH, s).

【0265】

(実施例52)

5-{2-[3-(6-ヒドロキシ-1,6-ジメチルヘプト-1-エニル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオール

実施例1(j)と同様に、3mlのTHF中の0.09mlの濃硫酸を、1.5mlのTHF中の152mg(0.41mmol)の5-{2-[3-(1,6-ジヒドロキシ-1,6-ジメチルヘプチル)フェニル]ビニル}ベンゼン-1,3-ジオールと反応させることにより、シリカカラムで精製(エチルアセタート50-ヘプタン50)した後に、黄色粉末($m = 65$ mg; $Y = 45\%$)を得た。 $m.p. = 55-60^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.21 (3H, s), 1.24 (6H, s), 1.45-1.55 (4H, m), 2.23 (1H, m), 2.54 (1H, m), 5.80 (1H, t), 6.34 (1H, s), 6.59 (2H, s), 6.92-7.08 (2H, dd, $J = 16.3$ Hz, $J' = 6$ Hz), 7.28-7.33 (3H, m), 7.45 (1H, m).

【0266】

(実施例53)

6-{[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]メチルアミノ}-2-メチルヘキサン-2-オール

a) エチル6-{[3-(p-トルエンスルホニルオキシ)フェニル]カルボメトキシアミノ}ペンタノアート

1g(3.1mmol)の3-p-トルエンスルホニルオキシ-N-カルボメトキシアニリンと1.9ml(12mmol)のエチル5-ブロモバレートを、25mlの無水DMFに溶かした。140mg(4.5mmol)の75%ナトリウムヒドリドを加え、この反応媒質を6時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で処理し、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させて有機相の溶媒を蒸発させた後、残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーで精製した。無色油が得られた($m = 1.35$ g; $Y = 97\%$)。

【0267】

b) 6-{[3-(p-トルエンスルホニルオキシ)フェニル]カルボメトキシアミノ}-2-メチルヘキサン-2-オール

500mgのエチル6-{[3-(p-トルエンスルホニルオキシ)フェニル]カルボメトキシアミノ}ペンタノアート(1.2mmol)を、20mlのTHFに溶かした。メチルマグネシウムブロミド(3.0mmol)の1mlの3.0M溶液を加え、反応媒質を室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で処理し、乾燥させて、有機相の溶媒を蒸発させ、シリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製することにより、無色油が得られた($m = 480$ mg; $Y = 92\%$)。

【0268】

c) 6-{[3-(ヒドロキシフェニル)メチルアミノ]-2-メチルヘキサン-2-オール

300mgの6-{[3-(p-トルエンスルホニルオキシ)フェニル]カルボメトキシアミノ}-2-メチルヘキサン-2-オール(0.69mmol)を、10mlのTHFに溶かした。80m

10

20

30

40

50

g (2.1 mmol) の水素化アルミニウムリチウムを加え、反応媒質を熱して2時間還流させた。冷却後、80 lの水、次いで80 lの15% NaOH溶液、次いで240 lの水を加えた；1時間攪拌した後、反応媒質を濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた残渣を5 mlの水と5 mlのエタノールからなる混合物中にとかし、200 mgのKOHを加えた。反応媒質を70℃で12時間熱し、冷却後、1N HClとジクロロメタンの混合物で処理した。分離後、有機相を乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカカラムでのクロマトグラフィーによる精製後、無色油が得られた (m = 125 mg ; Y = 79%)。

【0269】

d) 6-{[3-(3,4-ビス-カルボキシメチルベンジルオキシ)フェニル]メチルアミノ}-2-メチルヘキサン-2-オール

10

90 mg (0.38 mmol) の6-[(3-(ヒドロキシフェニル)メチルアミノ)-2-メチルヘキサン-2-オールを、2-ブタノン中の3-(3,4-ジカルボキシメチル)ベンジルブロミド (132 mg, 0.46 mmol) の溶液に加えた。64 mg (0.46 mmol) の炭酸カリウムを加え、その後、反応媒質を還流下で6時間熱した。濾過、溶媒の蒸発、およびシリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製 (ヘプタン60-エチルアセタート40) の後、黄色油を得た (m = 67 mg ; Y = 40%)。

【0270】

e) 6-{[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]メチルアミノ}-2-メチルヘキサン-2-オール

30 mg の6-{[3-(3,4-ビス-カルボキシメチルベンジルオキシ)フェニル]メチルアミノ}-2-メチルヘキサン-2-オール (0.07 mmol) を3 mlの無水THFに溶かし、20 mg (1 mmol) のリチウムボロヒドリドを添加し、反応媒質を還流させて3時間熱した。この反応媒質を飽和塩化アンモニウム溶液で処理し、乾燥させ、蒸発させ、シリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製 (ヘプタン30-エチルアセタート70) した後に、透明油が得られた (m = 19 mg ; Y = 72%)。

20

¹H NMR (CDCl₃): 1.19 (s, 6H), 1.26-1.59 (m, 6H), 2.89

(s, 3H), 3.27 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 4.70 (s, 4H), 5.04

(s, 2H), 6.28-6.34 (m, 3H), 7.11 (t, 1H, J = 7.9 Hz),

30

7.34 (s, 2H), 7.40 (s, 1H).

【0271】

(実施例54)

5-{[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]メチルアミノ}-2-メチルペンタン-2-オール

実施例53 (e) と同様に、80 mg (0.18 mmol) の5-{[3-(3,4-ビス-カルボキシメチルベンジルオキシ)フェニル]メチルアミノ}-2-メチルペンタン-2-オール (実施例53 (a-d) と同様に調製) を、16 mg (0.75 mmol) のリチウムボロヒドリドと反応させることにより、シリカカラムでの精製後、無色油を得た (m = 50 mg ; Y = 76%)。

40

¹H NMR (CDCl₃): 1.18 (s, 6H), 1.37-1.43 (m, 2H), 1.54-

1.63 (m, 2H), 1.70 (bs, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.25 (t, 2H,

$J = 7.4 \text{ Hz}$), 3.38 (bs, 2H), 4.69 (s, 4H), 5.05 (s, 2H),
6.28-6.34 (m, 3H), 7.11 (t, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.35 (s,
2H), 7.39 (s, 1H).

【0272】

(実施例55)

6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]メチルアミノ}-3-エチルヘキサン-3-オール

10

実施例53(e)と同様に、250mg (0.45mmol)の6-[3-(3,4-ビス-カルボキシメチルベンジルオキシ)フェニル]メチルアミノ}-3-エチルヘキサン-3-オール(実施例53(a-d)と同様に調製)を、40mg (1.8mmol)のリチウムボロヒドリドと反応させることにより、シリカカラムでの精製後、無色油を得た($m = 160 \text{ mg}$; $Y = 88\%$)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.82 (t, 6H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.26-1.56 (m, 8H), 2.89 (s, 3H), 3.25 (t, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.46 (bs, 2H), 4.67 (s, 4H), 5.04 (s, 2H), 6.27-6.33 (m, 3H),
7.11 (t, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.33 (m, 2H), 7.38 (s, 1H).

20

【0273】

(実施例56)

7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]メチルアミノ}-3-エチルヘプタン-3-オール

実施例53(e)と同様に、370mg (0.8mmol)の7-[3-(3,4-ビス-カルボキシメチルベンジルオキシ)フェニル]メチルアミノ}-3-エチルヘプタン-3-オール(実施例53(a-d)と同様に調製)を、80mg (3.5mmol)のリチウムボロヒドリドと反応させることにより、シリカカラムでの精製後、無色油を得た($m = 266 \text{ mg}$; $Y = 80\%$)。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.84 (t, 6H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.23-1.55 (m, 10H), 1.7 (bs, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.26 (t, 2H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.35 (bs, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.29-6.34 (m, 3H), 7.11 (t, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.34 (m, 2H), 7.39 (s, 1H).

40

【0274】

(実施例57)

5-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]エチルアミノ}-2-メチルペンタン-2-オール

a) 5-[(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル]エチルアミノ-5-オキソペンタン-2-オン

1g (4mmol)の(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-N-エチルアニリンを、0℃で40mlのジクロロメタンに溶かし、511mg (4.4mmol)のレブリン酸と595mg (4.4mmol)の1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを、反応媒質に添加した。908m

50

g (4.4 mmol) のジシクロヘキシルカルボジイミドを分けて添加した。反応媒質を室温まで熱し、1時間攪拌して濾過した。濾液を12時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液で処理し、ジクロロメタンで抽出した。乾燥し、シリカカラムで精製した後、無色油を得た ($m = 1.27 \text{ g}$; $Y = 91\%$)。

【0275】

b) 5-[(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)エチルアミノ]-5-オキソ-2-メチルペンタン-2-オール

700 mg (2 mmol) の 5-[(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)エチルアミノ]-5-オキソペンタン-2-オンを20 mlの無水THFに溶かし、反応媒質を0℃まで冷却した。0.66 ml (2 mmol) のメチルマグネシウムブロミド溶液を、ゆっくりと添加し、反応媒質をこの温度で4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で処理し、エチルアセタートで抽出し、乾燥させ、蒸発させた後、残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製して、無色油を得た ($m = 610 \text{ mg}$; $Y = 86\%$)。

10

【0276】

c) 5-{[3-(3,4-ビス-カルボキシメチルベンジルオキシ)フェニル]エチルアミノ}-5-オキソ-2-メチルペンタン-2-オール

710 mg の 5-[(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)エチルアミノ]-5-オキソ-2-メチルペンタン-2-オール (2 mmol) を、20 mlのTHFにとかし、2.4 mlのテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (THF中に1 M) を滴下して加えた。室温で1時間攪拌した後に、反応媒質を塩化アンモニウム溶液で処理し、エチルアセタートで抽出した。減圧下で濃縮した後、得られた残渣を、2-ブタノン (25 ml) 中の3-(3,4-ジカルボキシメチル)ベンジルブロミド (750 mg、2.6 mmol) の溶液に添加した。305 mg (2.2 mmol) の炭酸カリウムを添加し、反応媒質を還流下で6時間熱した。濾過、溶媒の蒸発、シリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製 (ヘプタン60-エチルアセタート40) 後、黄色油を得た ($m = 760 \text{ mg}$; $Y = 83\%$)。

20

【0277】

d) 5-{[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]エチルアミノ}-2-メチルペンタン-2-オール

350 mg (0.76 mmol) の 5-{[3-(3,4-ビス-カルボキシメチルベンジルオキシ)フェニル]エチルアミノ}-5-オキソ-2-メチルペンタン-2-オールを10 mlの無水THFに溶かし、120 mgの水素化アルミニウムリチウム (3.1 mmol) を二等分に分けて加えた。4時間還流下で熱した後、この反応媒質を冷却し、120 lの水、120 lの15% NaOH溶液、および360 lの水で処理した。1時間攪拌した後、反応媒質を濾過し、濃縮し、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製した。無色油を得た ($m = 280 \text{ mg}$; $Y = 95\%$)。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.12 (t, 3H, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.18 (s, 6H), 1.38-1.45 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 3H), 3.20 (t, 2H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 3.31 (q, 2H, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 4.69 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.24-6.32 (m, 3H), 7.10 (t, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.34 (m, 2H), 7.40 (s, 1H).

40

【0278】

(実施例58)

6-{[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]アミノ}-3-エチルヘキサン-3-オール

a) 6-{[3-(3,4-ビス-カルボキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-N-ベンゾイルアミノ}-3-エチルヘキサン-3-オール

50

実施例 53 (d) と同様に、130mg (0.38mmol) の 6-[(3-ヒドロキシフェニル)-N-ベンゾイルアミノ-3-エチルヘキサン-3-オール (実施例 53 (a-c) と同様に調製) を、60mg (0.42mmol) の炭酸カリウムと 2-ブタノン (5ml) 中の 3-(3,4-ジカルボキシメチル)ベンジルブロミド (133mg, 0.46mmol) と反応させることにより、濾過し、溶媒を蒸発させ、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製 (ヘプタン 60-エチルアセタート 40) した後に、黄色油を得た (m=104mg; Y=50%)。

【0279】

b) 6-{[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]アミノ}-3-エチルヘキサン-3-オール

10

実施例 57 (d) と同様に、6-{[3-(3,4-ビス-カルボキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-N-ベンゾイルアミノ}-3-エチルヘキサン-3-オール (100mg, 0.18mmol) を、40mg (1mmol) の水素化アルミニウムリチウムと反応させることにより、シリカカラムで精製した後に、無色油を得た (m=75mg; Y=87%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.86 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz), 1.43-1.70 (m,

9H), 3.1 (bs, 1H), 3.2 (bs, 1H), 3.90 (t, 2H, $J =$

6.3 Hz), 4.31 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 6.14-6.28 (m, 3H),

20

7.04 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (s, 2H), 7.34 (s, 1H)。

【0280】

(実施例 59)

(4E, 6E) -7-{3-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]フェニル}-3-エチルオクタ-4,6-ジエン-3-オール

a) 3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)ベンズアルデヒド

5g (25mmol) の 3-ブロモアセトフェノンを、40ml のトルエンに溶解させ、15ml のエチレングリコール及び 500mg のパラ-トルエンスルホン酸を加えた。反応媒質を Dean-Stark 蒸留装置を装備した還流下で加熱した。12 時間後、媒質を冷却し、その後水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。乾燥及び濃縮の後、残渣をシリカカラムにて精製し、所望の 3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-1-ブロモベンゼン (Y=85%) を得た。この生成物 (4g, 16.4mmol) を、その後、無水 THF 中に溶解させ、混合物を -78°C に冷却した。7.2ml (18mmol) のブチルリチウムの 2.5M 溶液を、滴々と加えた。同一温度で 1 時間攪拌した後、1.9ml (18mmol) のジメチルホルムアミドを添加した。該混合物を、-78°C に 30 分間維持し、その後室温とした。その後、反応媒質を塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、ジクロロメタンで抽出した。シリカカラムでのクロマトグラフィー (酢酸エチル 10-ヘプタン 90) による精製の後、無色のオイルが得られた (m=3.09g; Y=98%)。

30

【0281】

40

b) ジメチル=4-{(E)-2-[3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-フェニル]ビニル}フタレート

ジメチル=4-(ジエトキシホスホリルメチル)-フタレート (2g, 5.8mmol) を、30ml の無水 THF に溶解させ、混合物を 0°C に冷却した。2.8ml (5.6mmol) のリチウムジイソプロピルアミドの 2M 溶液を滴々と添加した後、反応媒質を室温にて 30 分間攪拌した。次に、10ml の THF 中の溶液とした 3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)ベンズアルデヒド (1.02g, 5.3mmol) を、小さなチューブを用いて添加した。媒質を、室温にし、12 時間室温で攪拌した。塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した後、有機相を乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカカラム (酢酸エチル 30-ヘプタン 70) での精製の後、無色のオイルが得られた (m=1.68g; Y=83%)。

50

【0282】

c) ジメチル=4 - { 2 - [3 - (2 - メチル - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル) - フェニル] エチル } フタレート

1.8g(4.7mmol)のジメチル=4 - { (E) - 2 - [3 - (2 - メチル - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル) - フェニル] ビニル } フタレートを、50mlの酢酸エチルに溶解させた。該溶液を、30分間脱気した後、5%のPd/C(200mg)を添加した。その後、装置に水素フラスコ(1バル)を取り付け、反応媒質を4時間攪拌した。TLC分析の際の蛍光(=254nm)の喪失は、反応の終了を示している：反応媒質を濾過した後、減圧下で濃縮し、無色のオイル(m=1.78g; Y=98%)を得た。

【0283】

d) 1 - { 3 - [2 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] - フェニル } エタノン

ジメチル=4 - { 2 - [3 - (2 - メチル - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル) - フェニル] エチル } フタレート(1.78g、4.6mmol)を、20mlの無水THFに溶解させた。530mgの水素化リチウムアルミニウム(14mmol)を、3等分のフラクションに添加し、反応媒質を還流下で4時間加熱した。該媒質を冷却した後、連続的に530lの水、530lの15%NaOH及びさらに1.6mlの水で処理した。1時間攪拌した後、該混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、5mlの水及び100mgのパラ-トルエンスルホン酸を添加した10mlのアセトンに溶解させた。反応媒質を、70℃にて12時間攪拌した後、50mlの酢酸エチル中に注入した。有機相を分離及び乾燥させた後、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー(酢酸エチル50-ヘプタン50)により精製し、白色の半固体を得た(m=1.18g; Y=90%)。

【0284】

e) 1 - (3 - { 2 - [3 , 4 - ビス (tert - ブチルジメチルシラニルオキシメチル) フェニル] - エチル } フェニル) エタノン

1.15gの1 - { 3 - [2 - (3 , 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] フェニル } エタノン(4.04mmol)を、20mlのDMF及び20mlのジクロロメタンに溶解させた。混合物を0℃に冷却した後、1.7mlのトリエチルアミン(12mmol)を、次いで1.35gのtert-ブチルジメチルシランクロライド(8.9mmol)を添加した。媒質を室温で12時間攪拌した後、塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した。有機相を水で洗い、乾燥させ、減圧下で濃縮して、無色のオイルを得た(m=2.07g; Y=100%)。

【0285】

f) エチル= (2 E , 4 E) - 5 - (3 - { 2 - [3 , 4 - ビス (tert - ブチルジメチルシラニルオキシメチル) フェニル] エチル } フェニル) ヘキサ - 2 , 4 - ジエノアート

850ml(3.9mmol)のエチル=4 - ジエチルホスホノクロトネートを、5mlのTHFに溶解させた。この混合物に、10mlのDMPU(1, 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン)を、さらに0℃に冷却した後に1.85ml(3.7mmol)のリチウムジイソプロピルアミドの2M溶液を添加した。該混合物を同一温度で30分間攪拌し、5mlのTHF中とした1g(1.95mmol)の1 - (3 - { 2 - [3 , 4 - ビス (tert - ブチルジメチルシラニルオキシメチル) フェニル] エチル } フェニル) エタノエートを滴々と添加した。該混合物を室温にし、48時間攪拌した。塩化アンモニウムの溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した後、有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカカラムでのクロマトグラフィーの後、明黄色のオイルが得られた(m=1.46g; Y=81%)。

【0286】

g) (4 E , 6 E) - 7 - (3 - { 2 - [3 , 4 - ビス (tert - ブチルジメチルシラニルオキシメチル) フェニル] エチル } フェニル) - 3 - エチルオクタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オール

500mgのエチル(2E, 4E) - 5 - (3 - { 2 - [3 , 4 - ビス (tert - ブチルジメチルシラニルオキシメチル) フェニル] エチル } フェニル) ヘキサ - 2 , 4 - ジエノエート(0.82mmol)を、10mlの無水THFに溶解させ、混合物を-78℃に冷却した。5.4ml(4mmol)の新たに調製したエチルリチウム溶液(0.75M)を滴々と添加し、該混合物を0℃とした。1時間攪

10

20

30

40

50

拌した後、反応媒質を塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。シリカカラムでのクロマトグラフィー（酢酸エチル 5－ヘプタン 9 5）による精製の後、純粋な全トランス異性体が、無色のオイルの形態で得られた（ $m=350\text{mg}$ ； $Y=70\%$ ）。

【0287】

h) (4 E, 6 E) -7 - {3 - [2 - (3, 4 -ビス-ヒドロキシメチルフェニル) -エチル]フェニル} -3 -エチルオクタ-4, 6 -ジエン-3 -オール

340mlの(4 E, 6 E) -7 - (3 - {2 - [3, 4 -ビス (tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル) フェニル]エチル} フェニル) -3 -エチルオクタ-4, 6 -ジエン-3 -オール (0.5mmol) を、10mlのTHFに溶解させ、1.5ml (1.5mmol) のフッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (THF中、1M) を滴々と添加した。30分後、10mlのメタノールを添加し、混合物を減圧下で濃縮した。シリカカラムでのクロマトグラフィーによる残渣の精製の後、無色のオイルが得られた（ $m=163\text{mg}$ ； $Y=88\%$ ）。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.90 (t, 6H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.61 (q, 4H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.17 (s, 3H), 2.92 (bs, 2H), 2.92 (s, 4H), 4.71 (s, 4H), 5.77 (d, 1H, $J = 15.1 \text{ Hz}$), 6.42 (d, 1H, $J = 11 \text{ Hz}$), 6.63 (dd, 1H, $J_1 = 15.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 11 \text{ Hz}$), 7.08-7.29 (m, 7H).

【0288】

(実施例60)

(3 E, 5 E) -6 - {3 - [2 - (3, 4 -ビス-ヒドロキシメチルフェニル) エチル]フェニル} -3 -メチルヘプタ-3, 5 -ジエン-2 -オール

実施例59 (h) と類似の方法で、410mg (0.7mmol) の (3 E, 5 E) -6 - {3 - [2 - (3, 4 -ビス - (tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル) フェニル) エチル]フェニル} -2 -メチルヘプタ-3, 5 -ジエン-2 -オール (実施例53 (a-g) と類似の方法にて調製) を、2ml (2mmol) のフッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (THF中、1M) と反応させることにより、無色のオイルが得られた（ $m=230\text{mg}$ ； $Y=96\%$ ）。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.39 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.91 (s, 4H), 2.92 (bs, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.94 (d, 1H, $J = 15.1 \text{ Hz}$), 6.36 (d, 1H, $J = 10.9 \text{ Hz}$), 6.62 (dd, 1H, $J_1 = 15.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.9 \text{ Hz}$), 7.06-7.28 (m, 7H).

【0289】

(実施例61)

(4 E, 6 E) -7 - {3 - [2 - (3, 4 -ビス-ヒドロキシメチルフェニル) ビニル]フェニル} -3 -エチルオクタ-4, 6 -ジエン-3 -オール

実施例59 (h) と類似の方法で、320mg (0.5mmol) の (4 E, 6 E) -7 - (3 - {2 - [3, 4 -ビス - (tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル) フェニル]ビニル} フェニル) -3 -エチルオクタ-4, 6 -ジエン-3 -オール (実施例53 (a-b, d-g) と類似の方法にて調製) を、1.5ml (1.5mmol) のフッ化テトラブチルアンモニウムの1M溶液と反応させることにより、無色のオイルが得られた（ $m=184\text{mg}$ ； $Y=100\%$ ）。

¹H NMR (CDCl₃): 0.91 (t, 6H, J = 7.4 Hz), 1.62 (q, 4H, J = 7.4 Hz), 2.22 (s, 3H), 4.13 (bs, 1H), 4.21 (bs, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.82 (d, 1H, J = 14.9 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 11 Hz), 6.65 (dd, 1H, J1 = 14.9 Hz, J2 = 11 Hz), 7.13 (s, 2H), 7.29-7.57 (m, 7H).

【0290】

10

(実施例62)

(3E, 5E)-6-{3-[2-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘプタ-3, 5-ジエン-2-オール

実施例59(h)と類似の方法で、450mg(0.75mmol)の(3E, 5E)-6-{3-[2-(3, 4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)ビニル]フェニル}-2-メチルヘプタ-3, 5-ジエン-2-オール(実施例59(a-b, d-g)と類似の方法にて調製)を、2ml(2mmol)のフッ化テトラブチルアンモニウム溶液(THF中、1M)と反応させることにより、無色のオイルが得られた(m=270mg; Y=99%)。

¹H NMR (CDCl₃): 1.40 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.35 (bs, 1H), 4.20-4.40 (bs, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.98 (d, 1H, J = 15 Hz), 6.47 (d, 1H, J = 10.9 Hz), 6.67 (dd, 1H, J1 = 15.0 Hz, J2 = 10.9 Hz), 7.13 (s, 2H), 7.31-7.55 (m, 7H).

20

【0291】

(実施例63)

(4E, 6E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェニルエチニル)フェニル]-3-エチルオクタ-4, 6-ジエン-3-オール

30

a) 1-(3-エチニルフェニル)エタノン

4gの3-ブromoアセトフェノン(20mmol)及び4.23ml(30mmol)のトリメチルシリルアセチレンを、50mlのトリエチルアミン中に溶解させた。CuI(760mg、4mmol)を添加し、反応媒質を、アルゴン気流によって10分間脱気した。その後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(1.4g、2mmol)を、一度に添加し、該反応媒質を室温にて12時間攪拌した。その後、該媒質を、水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。乾燥させ、減圧下で濃縮した後、残渣を、100mlのエタノール及び10mlの水を加えた、100mlのTHF中に溶解させた。1.4g(24mmol)のフッ化カリウムの二つのフラクションを、9時間間隔で添加し、該反応媒質を、減圧下での濃縮の前に24時間攪拌した。残渣を、ジクロロメタンと塩化アンモニウム飽和溶液との混合物中に取り出した。有機相を乾燥させ、濃縮した。シリカカラムでのクロマトグラフィー(酢酸エチル10-ヘプタン90)の後、透明なオイルが得られた(m=2.68g; Y=93%)。

40

【0292】

b) 1-{3-[3, 4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニルエチニル]フェニル}エタノン

100mg(0.1mmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、35mg(0.2mmol)のCuI及び250mg(1.7mmol)の1-(3-エチニルフェニル)エタノンを、連続的に、6mlのピロリジン中とした850mg(1.7mmol)の1, 2-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-4-ヨードベンゼンに添加した。室温にて30分後、反応媒質を濾過し

50

、濾液をジクロロメタン中にとり出し、水で洗った。黄色オイルが得られた ($m = 770\text{mg}$; $Y = 89\%$)。

【0293】

c) エチル = (2E, 4E) - 5 - {3 - [3, 4 - ビス (tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル) フェニルエチニル]フェニル} ヘキサ - 2, 4 - ジエノエート

0.6ml (2.7mmol) のエチル = 4 - ジエチルホスホノクロトネートを、20mlの無水THFに溶解させ、該混合物を0°Cに冷却した。1.27ml (2.54mmol) のリチウムジイソプロピルアミドの2M溶液を、滴々と添加した。同一温度で1時間攪拌した後、5mlのTHF中とした、680mg (1.34mmol) の1 - {3 - [3, 4 - ビス (tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル) フェニルエチニル]フェニル} エノアートの溶液を、小さなチューブを使用してゆっくりと添加した。反応媒質を室温とし、18時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した後、有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製し：黄色のオイルが得られた ($m = 480\text{mg}$; $Y = 60\%$)。

【0294】

d) (4E, 6E) - 7 - [3 - [3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルフェニルエチニル) - フェニル] - 3 - エチルオクタ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール

470mgのエチル = (2E, 4E) - 5 - {3 - [3, 4 - ビス (tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル) フェニルエチニル]フェニル} ヘキサ - 2, 4 - ジエノエート (0.77mol) を、10mlの無水THFに溶解させた。0.8ml (2.4mmol) の臭化エチルマグネシウムの3M溶液を滴々と添加した。室温にて30分後、反応媒質を塩化アンモニウム溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相の乾燥及び濃縮の後に得られた残渣を、10mlのTHFに溶解させ、3ml (3mmol) のフッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (THF中、1M) を添加した。15分後、反応媒質を10mlのエタノールで希釈し、その後減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルのクロマトグラフィー (酢酸エチル40 - ヘプタン60) によって精製した。無色のオイルが得られた ($m = 55\text{mg}$; $Y = 18\%$)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.93 (t, 6H, $J = 6.7\text{ Hz}$), 1.58 (q, 4H, $J = 6.7\text{ Hz}$), 2.07 (s, 3H), 2.92 (bs, 2H), 4.75 (s, 4H), 5.81 (d, 1H, $J = 14.8\text{ Hz}$), 6.51 (d, 1H, $J = 10.9\text{ Hz}$), 6.65 (dd, 1H, $J_1 = 14.8\text{ Hz}$, $J_2 = 10.9\text{ Hz}$), 7.26-7.62 (m, 7H)。

【0295】

(実施例64)

7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチル - 3 - オクタノール

a) エチル = 5 - [3 - (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) フェニル] - ヘキサ - 2, 4 - ジエノエート

4.3gのエチル = 4 - ジエチルホスホノクロトネートを、0°Cに冷却した、150mlの無水THF中の19mmolのリチウムジイソプロピルアミド溶液に滴々と添加した。この温度で1時間攪拌した後、20mlのTHFに溶解させた2g (8mmol) の3 - (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) アセトフェノンを、小さなチューブを用いて滴々と添加した。反応媒質を室温とし、15時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、ジクロロメタンで抽出した後、有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。黄色オイルが得られた ($m = 1.39\text{g}$; $Y = 50\%$)。

【0296】

b) エチル = 5 - [3 - (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) フェニル] - ヘキサノエート

600mg(1.7mmol)のエチル=5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ヘキサ-2, 4-ジエノエートを、40mlの酢酸エチルに溶解させ、該溶液を10分間、アルゴン気流で脱気した。100mgの5% Pd/Cを添加した後、反応媒質に水素フラスコ(1パール)を取り付けた。室温にて6時間後、反応媒質をシーライトパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して無色のオイル(m=580mg; Y=97%)を得た。

【0297】

c) 3-(5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプチル)フェノール

580mg(1.66mmol)のエチル=5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ヘキサノエートを、25mlのエチルエーテルに溶解させ、混合物を0℃に冷却した。1.9mlの臭化エチルマグネシウムの3M溶液(5.8mmol)を滴々と添加し、媒質を3時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した後、有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。反応媒質を、20mlのTHFに溶解させた後、2.5ml(2.5mmol)のフッ化テトラブチルアンモニウム溶液(THF中、1M)を一度に加え、反応媒質を室温にて1時間攪拌した。その後、反応媒質を減圧下で濃縮し、残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製した。無色のオイルが得られた(m=400mg; Y=96%)。

【0298】

d) ジメチル=4-[3-(5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプチル)-フェノキシメチル]フタレート

450mgの3-(5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプチル)フェノール(1.8mmol)及び620mg(2.16mmol)のジメチル=4-ブロモメチルフタレートを、20mlの2-ブタノンに溶解させた。18-クラウン-6の触媒量を、次いで300mg(2.16mmol)の炭酸カリウムを添加した。反応媒質を、還流下で15時間加熱した後冷却して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。黄色オイルが得られた(m=220mg; Y=27%)。

【0299】

e) 7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-3-オクタノール

220mg(0.48mmol)のジメチル=4-[3-(5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプチル)フェノキシメチル]フタレートを15mlの無水THFに溶解させた。42mg(1.9mmol)の水素化ホウ素リチウムを添加し、反応媒質を還流下で12時間加熱した。冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。無色のオイルが得られた(m=132mg; Y=75%)。

¹H NMR (CDCl₃): 0.79 (t, 6H, J = 7.5 Hz), 1.13-1.57 (m, 13H), 1.72 (bs, 1H), 1.65 (m, 1H), 3.44 (bs, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.77-6.79 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.40 (s, 1H).

【0300】

(実施例65)

(4E, 6E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルオクタ-4, 6-ジエン-3-オール

a) 7-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-3-エチルオクタ-4, 6-ジエン-3-オール

実施例63(d)と類似の方法で、700mg(2mmol)のエチル=5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ヘキサ-2, 4-ジエノエート(実施例64(a)で調製)

を、2.7ml(8mmol)の臭化エチルマグネシウム溶液(3M)と反応させることにより、シリカカラム(ペンタン-酢酸エチル 90-10)でのクロマトグラフィーの後、121mg(17%)の(Z)-7-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-3-エチルオクタ-4,6-ジエン-3-オール及び146mg(20%)の(E)-7-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-3-エチルオクタ-4,6-ジエン-3-オールが得られた。

【0301】

b) (4E, 6E)-7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-フェニル]-3-エチルオクタ-4,6-ジエン-3-オール

実施例59(h)と類似の方法で、205mg(0.57mmol)の(E)-7-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-3-エチルオクタ-4,6-ジエン-3-オールから出発し、140mg(100%)の所望の生成物がオイルの形態で得られた。

10

【0302】

c) ジメチル=4-[3-((1E, 3E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチル-ヘプタ-1,3-ジエニル)フェノキシメチル]フタレート

実施例64(d)と類似の方法で、140mg(0.57mmol)の前述の生成物を、196mg(0.68mmol)のジメチル=4-ブロモメチルフタレートと反応させることにより、154mg(60%)の所望の生成物がオイルの形態で得られた。

【0303】

d) (4E, 6E)-7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-フェニル]-3-エチルオクタ-4,6-ジエン-3-オール

20

実施例53(e)と類似の方法で、150mg(0.34mmol)のジメチル=4-[3-((1E, 3E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプタ-1,3-ジエニル)-フェノキシメチル]フタレートを、30mg(1.35mmol)の水素化ホウ素リチウムと反応させることにより、無色のオイルが得られた(m=56mg; Y=42%)。

¹H NMR (CDCl₃): 0.89 (t, 6H, J = 7.5 Hz), 1.59 (q, 4H, J = 7.5 Hz), 2.15 (s, 3H), 3.57 (bs, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.76 (d, 1H, J = 14.9 Hz), 6.46 (d, 1H, J = 10.9 Hz), 6.62 (dd, 1H, J₁ = 14.9 Hz, J₂ = 10.9 Hz), 6.82 (dd, 1H, J₁ = 1.9 Hz, J₂ = 7.6 Hz), 7.05 (m, 2H), 7.22 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.30-7.38 (m, 3H).

30

【0304】

(実施例66)

(4E, 6Z)-7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルオクタ-4,6-ジエン-3-オール

40

a) (4E, 6Z)-7-[3-ヒドロキシフェニル]-3-エチルオクタ-4,6-ジエン-3-オール

実施例59(h)と類似の方法で、202mg(0.56mmol)の(Z)-7-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-3-エチルオクタ-4,6-ジエン-3-オール(実施例66(a)で調製)から出発し、138mg(100%)の所望の生成物が、オイルの形態で得られた。

【0305】

b) ジメチル=4-[3-((1Z, 3E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチル-ヘプタ-1,3-ジエニル)フェノキシメチル]フタレート

50

実施例 64 (d) と類似の方法で、138mg(0.56mmol)の前述の生成物を、196mg(0.68mmol)のジメチル=4-ブロモメチルフタレートと反応させることにより、152mg (60%) の所望の生成物がオイルの形態で得られた。

【0306】

c) (4E, 6Z) -7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3-エチルオクタ-4, 6-ジエン-3-オール

実施例 53 (e) と類似の方法で、106mg(0.23mmol)のジメチル=4-[3-((1Z, 3E) -5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプタ-1, 3-ジエニル) フェノキシメチル]フタレートを、20mg (0.94mmol) の水素化ホウ素リチウムと反応させることにより、無色のオイルが得られた (m=50mg; Y=55%)。

10

¹H NMR (CDCl₃): 0.80 (t, 6H, J = 7.5 Hz), 1.49 (q, 4H, J = 7.5 Hz), 2.10 (s, 3H), 3.21 (bs, 1H), 4.73 (s, 4H), 5.10 (s, 2H), 5.61 (d, 1H, J = 14.9 Hz), 6.12 (d, 1H, J = 10.9 Hz), 6.24 (dd, 1H, J₁ = 14.9 Hz, J₂ = 10.9 Hz), 6.83-6.98 (m, 3H), 7.18-7.42 (m, 4H).

20

【0307】

(参照実施例 67)

7-[4-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3-エチル-3-オクタノール

実施例 53 (e) と類似の方法で、607mg(1.33mmol)のジメチル=4-[4-(5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプチル) フェノキシメチル]フタレート (実施例 64 (a-d) と類似の方法にて調製) を、116mg (5.32mmol) の水素化ホウ素リチウムと反応させることにより、無色のオイルが得られた (m=421mg; Y=79%)。

【数11】

¹H NMR (CDCl₃): 0.73 (t, 6H, J = 7.5 Hz), 1.09-1.47 (m, 13H), 2.56 (m, 1H), 3.2 (bs, 1H), 4.62 (s, 4H), 4.94 (s, 2H), 6.80 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.01 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.24-7.30 (m, 3H).

30

【0308】

(実施例 68)

(4E, 6E) -7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール

実施例 53 (e) と類似の方法で、122mg(0.26mmol)のジメチル=4-[3-((1E, 3E) -5-エチル-5-ヒドロキシ-1-エチルヘプタ-1, 3-ジエニル) フェノキシメチル]フタレート (実施例 65 (a-c) と類似の方法で調製) を、17mg (0.78mmol) の水素化ホウ素リチウムと反応させることにより、無色のオイルが得られた (m=91mg; Y=85%)。

40

¹H NMR (CDCl₃): 0.81 (t, 6H, J = 7.6 Hz), 0.96 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.52 (q, 4H, J = 7.6 Hz), 2.56 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.21 (bs, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.67 (d, 1H, J = 15.1 Hz), 6.25 (d, 1H, J = 11 Hz), 6.53 (dd, 1H, J₁ = 15.1 Hz, J₂ = 11 Hz), 6.75 (dd, 1H, J₁ = 1.7 Hz, J₂ = 8.0 Hz), 6.94-6.96 (m, 2H), 7.14 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.26-7.30 (m, 3H).

10

【0309】

(実施例69)

(4E, 6Z) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール

実施例53(e)と類似の方法で、72mg(0.15mmol)のジメチル=4-[3-(1Z, 3E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-エチルヘプタ-1, 3-ジエニル)フェノキシメチル]フタレート(実施例66(a-b)と類似の方法にて調製)を、10mg(0.46mmol)の水素化ホウ素リチウムと反応させることにより、無色のオイルが得られた(m=62mg; Y=100%)

20

¹H NMR (CDCl₃): 0.80 (t, 6H, J = 7.6 Hz), 0.99 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.48 (q, 4H, J = 7.6 Hz), 2.41 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.71 (bs, 2H), 4.64 (s, 4H), 5.06 (s, 2H), 5.63 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 6.08 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 6.19 (dd, 1H, J₁ = 14.7 Hz, J₂ = 10.8 Hz), 6.78-6.88 (m, 3H), 7.23 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.29-7.37 (m, 3H).

30

【0310】

(実施例70)

(E) - 6 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 2 - メチルヘプト - 3 - エン - 2 - オール

a) エチル=3-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-ブチレート 20ml中、3g(12mmol)の3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)アセトフェノンを、0℃にて、100mlのTHF中、5g(26.4mmol)のジエチルホスホノ酢酸エチル及び24mmolのリチウムジイソプロピルアミドの溶液中に滴々と添加した。反応媒質を、室温にて15時間攪拌した後、塩化アンモニウム溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、100mlの酢酸エチル中に溶解させた。該混合物をアルゴン気流で脱気した後、300mgの5% Pd/Cを添加した。該装置に水素フラスコ(1パール)を取り付け、反応媒質を4時間攪拌した。濾過及び濃縮の後、残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。無色のオイルが得られた(m=3.15g; Y=82%)。

40

【0311】

b) メチル=(E)-5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-フェニル]ヘキス-

50

2-エノエート

3.15g(9.8mmol)のエチル=3-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ブチレートを、150mlの無水エチルエーテルに溶解させた。該混合物を0℃に冷却した後、水素化リチウムアルミニウム(1.12g、29.4mmol)を、4等分にして添加した。反応媒質を還流下で4時間加熱した後、室温とした。1.12mlの水、1.12mlの15%NaOH溶液及びさらに3.4mlの水で処理した後、媒質を1時間攪拌して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、50mlのジクロロメタンに溶解させた。

500mlの丸底フラスコ中で、2.28gの塩化オキサリル(18mmol)を、100mlのジクロロメタンに溶解させ、該混合物を-78℃に冷却した。10mlのジクロロメタン中とした2.6ml(36mmol)のDMSOを添加し、該混合物を15分間、-78℃にて攪拌した。上記の通り得られたアルコールの溶液を、小さなチューブを用いてゆっくりと添加し、反応媒質を再度30分間攪拌した。10ml(72mmol)のトリエチルアミンを添加し、反応媒質を室温とした。1時間攪拌した後、媒質を塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した。有機相を水で洗った後乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られたアルデヒドは、即時にそのまま使用した。

残渣を、120mlの無水THFに溶解させ、6.4g(19mmol)の(トリフェニルホスファニリデン)酢酸メチルを添加した。反応混合物を、還流下で12時間攪拌し、塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。シリカカラムでのクロマトグラフィーによる精製の後、黄色のオイルが得られた(m=2.67g; Y=82%)。

【0312】

c) 3-((E)-5-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキサ-3-エニル)フェノール

800mg(2.4mmol)のメチル=(E)-5-[3(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]ヘキサ-2-エノエートを、50mlの無水THFに溶解させた。混合物を0℃に冷却した後、4.5ml(7.2mmol)のメチルリチウムの1.6M溶液を滴々と添加した。反応媒質を、0℃にて2時間攪拌し、塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した後、残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。得られたアルコール(600mg、1.8mmol)を10mlのTHFに溶解させ、2ml(2mmol)のフッ化テトラブチルアンモニウム溶液(THF中、1M)を添加した。15分後、反応媒質を減圧下で濃縮し、残渣をシリカカラムのクロマトグラフィーにより精製した。黄色オイルが得られた(m=358mg; Y=63%)。

【0313】

d) (E)-6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプト-3-エン-2-オール

実施例53(e)と類似の方法で、517mg(1.2mmol)のジメチル=4-[3-(E)-ヒドロキシ-1,5-ジメチルヘキサ-3-エニル)フェノキシメチル]フタレート(前記生成物を、実施例64(d)と類似の方法によってジメチル=4-ブロモメチルフタレートと反応させることにより調製)を、80mg(3.6mmol)の水素化ホウ素リチウムと反応させることにより、無色のオイルが得られた(m=430mg; Y=97%)。

¹H NMR (CDCl₃): 1.18 (s, 6H), 1.22 (d, 3H, J = 3.7 Hz), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.43-5.46 (m, 2H), 6.71-6.77 (m, 3H), 7.14 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.28-7.34 (m, 3H).

【0314】

(実施例71)

(E)-7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルオクト-4-エン-3-オール

実施例 53 (e) と類似の方法で、63mg(0.14mmol)のジメチル=4-[3-((E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプト-3-エニル)-フェノキシメチル]フタレート(実施例 70 と類似の方法にて調製)を、10mg(0.4mmol)の水素化ホウ素リチウムと反応させることにより、無色のオイルが得られた(m=54mg; Y=97%)。

¹H NMR (CDCl₃): 0.70 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.73 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.25 (d, 3H, J = 3.7 Hz), 1.42 (m, 4H), 2.29 (t, 2H, J = 7 Hz), 2.74 (m, 1H), 3.8 (bs, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.23-5.47 (m, 2H), 6.74-6.78 (m, 3H), 7.17 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.30-7.38 (m, 3H).

10

【0315】

(実施例 72)

(E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

a) メチル=5-(3-ヒドロキシフェニル)ヘキサ-4-エノエート

20

3.54gの(3-カルボキシプロピル)トリフェニル-ホスホニウムブロミド(8.25mmol)を、15mlのDMSO中とした水酸化ナトリウム溶液(400mg、16.5mmol)に添加した。20分後、5mlのDMSO中とした1g(5.5mmol)の1-(3-メトキシメトキシフェニル)エタノンを、小さなチューブを用いて添加し、反応媒質を室温にて、15時間攪拌した。50mlの水及び50mlのトルエンで処理した後、水相を分離し、HClの2M溶液で酸性化し、最後に酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を50mlのエタノールに溶解させ、該混合物を、1mlの硫酸の添加の後に還流温度に加熱した。2時間攪拌した後、反応媒質を水/ジクロロメタン混合物に注入し、相を分離させた。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。無色のオイルが得られた(m=260mg; Y=22%)。

30

【0316】

b) 3-エチル-7-(3-ヒドロキシフェニル)オクト-6-エン-3-オール

実施例 65 (a) と類似の方法にて、443mg(2mmol)の前述の生成物から出発し、237mg(48%)の(Z)-3-エチル-7-(3-ヒドロキシフェニル)オクト-6-エン-3-オール及び112mg(23%)の(E)-3-エチル-7-(3-ヒドロキシフェニル)-オクト-6-エン-3-オールを得た。

【0317】

c) ジメチル=4-[3-((E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプト-1-エニル)フェノキシメチル]フタレート

実施例 64 (d) と類似の方法にて、112mg(0.39mmol)の(E)-3-エチル-7-(3-ヒドロキシフェニル)オクト-6-エン-3-オールを145mg(0.51mmol)のジメチル=4-ブロモメチルフタレートと反応させ、113mg(74%)の所望の生成物を、オイルの形態で得た。

40

【0318】

d) (E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

実施例 53 (e) と類似の方法で、131mg(0.29mmol)のジメチル=4-[3-((E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプト-1-エニル)フェノキシメチル]フタレートを、25mg(1.15mmol)の水素化ホウ素リチウムと反応させることにより、無色のオイルが得られた(m=89mg; Y=78%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.88 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz), 1.45-1.57 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 2.03-2.20 (m, 2H), 3.78 (bs, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.76 (t, 1H, 7.1 Hz), 6.79 (m, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H) 7.15-7.36 (m, 4H).

【0319】

10

(実施例73)

(Z)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

a) ジメチル=4-[3-((Z)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプト-1-エニル)フェノキシメチル]フタレート

実施例64(d)と類似の方法で、234mg(0.95mmol)の(Z)-3-エチル-7-(3-ヒドロキシフェニル)オクト-6-エン-3-オールを、356mg(1.24mmol)のジメチル=4-ブロモメチルフタレートと反応させることにより、398mg(92%)の所望の生成物がオイルの形態で得られた。

【0320】

20

b) (Z)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

実施例53(e)と類似の方法で、431mg(0.95mmol)のジメチル=4-[3-((Z)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプト-1-エニル)フェノキシメチル]フタレートを、83mg(3.8mmol)の水素化ホウ素リチウムと反応させることにより、無色のオイルが得られた(m=286mg; Y=76%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.74 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz), 1.22-1.42 (m, 6H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 4 (bs, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.41 (t, 1H, 7.1 Hz), 6.75-6.84 (m, 3H), 7.17-7.35 (m, 4H).

30

【0321】

(実施例74)

(E)-8-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルノン-7-エン-2-オール

実施例53(e)と類似の方法で、204mg(0.46mmol)のジメチル=4-[3-((E)-7-ヒドロキシ-1, 7-ジメチルオクト-1-エニル)フェノキシメチル]フタレート(実施例72(a-c)と類似の方法により調製)を、30mg(1.4mmol)の水素化ホウ素リチウムと反応させることにより、無色のオイルが得られた(m=146mg; Y=82%)。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.18 (s, 6H), 1.18-1.51 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 2H), 3.7 (bs, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.76 (t, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.15-7.35 (m, 4H).

50

【0322】

(実施例75)

(Z)-8-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチル
ノン-7-エン-2-オール

実施例53(e)と類似の方法で、790mg(1.8mmol)のジメチル=4-[3-((Z)-7-ヒド
ロキシ-1,7-ジメチルオクト-1-エニル)フェノキシメチル]フタレート(実施例73
(a)と類似の方法により調製)を、118mg(5.4mmol)の水素化ホウ素リチウムと反応さ
せることにより、無色のオイルが得られた(m=621mg; Y=86%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.11 (s, 6H), 1.17-1.36 (m, 6H), 1.98

10

(s, 3H), 1.90-1.99 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.57 (s, 2H),

4.98 (s, 2H), 5.41 (t, 1H), 6.75-6.82 (m, 3H), 7.17-

7.35 (m, 4H).

【0323】

(実施例76)

(E)-9-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル
デク-8-エン-3-オール

実施例53(e)と類似の方法で、397mg(0.85mmol)のジメチル=4-[3-((E)-7-エ
チル-7-ヒドロキシ-1-メチルノン-1-エニル)フェノキシメチル]フタレート(実施例
72(a-c)と類似の方法により調製)を、55mg(2.5mmol)の水素化ホウ素リチウム
と反応させることにより、無色のオイルが得られた(m=323mg; Y=92%)。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.78 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz), 1.20-1.42 (m,

10H), 1.99 (s, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H), 4.38 (bs, 2H),

4.57 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.42 (t, 1H,

$J = 6.9$ Hz), 6.76-6.82 (m, 3H), 7.17-7.35 (m, 4H).

30

【0324】

(実施例77)

(Z)-9-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル
デク-8-エン-3-オール

実施例53(e)と類似の方法で、1.21g(2.58mmol)のジメチル=4-[3-((Z)-7-エ
チル-7-ヒドロキシ-1-メチルノン-1-エニル)フェノキシメチル]フタレート(実施例
73(a)と類似の方法により調製)を、170mg(7.76mmol)の水素化ホウ素リチウムと
反応させることにより、無色のオイルが得られた(m=865mg; Y=81%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.84 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz), 1.30-1.48 (m,

40

10H), 1.99 (s, 3H), 2.16-2.23 (m, 2H), 4.1 (bs, 2H),

4.60 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.76 (t, 1H,

$J = 6.2$ Hz), 6.76-6.82 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H),

7.15-7.35 (m, 4H).

【0325】

(実施例78)

8-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチル-2-ノナ

50

ノール

a) 3-(7-ヒドロキシ-1, 7-ジメチルオクチル)フェノール

125mg(0.32mmol)の(Z)-8-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルノン-7-エン-2-オール(実施例75で得られたもの)を、25mlのメタノールに溶解させた。NaNO₂(620mg、9mmol)を該溶液に、次いで50mgの5%Pd/Cを添加した。その後、装置に水素フラスコ(1パール)を取り付け、反応媒質を5時間攪拌した。反応媒質を濾過し、濾液を50mlの水に添加し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラム(酢酸エチル20-ヘプタン80、その後酢酸エチル50-ヘプテート50)でのクロマトグラフィーにより精製した。無色のオイルが得られた(m=50mg; Y=95%)。

10

【0326】

b) 8-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチル-2-ノナノール

実施例53(e)と類似の方法で、97mg(0.21mmol)のジメチル=4-[3-(7-ヒドロキシ-1, 7-ジメチルオクチル)フェノキシメチル]フタレート(実施例64(d)に類似の方法にて、前記生成物から調製)を、14mg(0.63mmol)の水素化ホウ素リチウムと反応させることにより、無色のオイルが得られた(m=83mg; Y=99%)。

¹H NMR (CDCl₃): 1.09 (s, 6H), 1.10-1.18 (m, 9H), 1.26-

1.31 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 2H), 2.51-2.58 (m, 1H), 3.0

20

(bs, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.96 (s, 2H),

6.68-6.73 (m, 3H), 7.08-7.32 (m, 4H).

【0327】

(実施例79)

9-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-エチル-デカン-3-オール

実施例78と類似の方法にて、(Z)-9-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルデカ-8-エン-3-オール(実施例77で調製)から出発し、9-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-エチル-デカン-3-オールが、オイルの形態で得られた。

30

¹H NMR (CDCl₃): 0.74 (t, 6H, J = 7.6 Hz), 1.12-1.38 (m,

15H), 1.44-1.47 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 1H), 4.70 (bs,

2H), 4.56 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.66-

6.72 (m, 3H), 7.07-7.29 (m, 4H).

40

【0328】

(実施例80)

(E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルオクト-6-エン-4-イン-3-オール

a) 1-メトキシメトキシ-3-(E)-1-メチルブト-1-エン-3-イニルベンゼン2.47g(9.9mmol)のジエチル(3-トリメチルシラニルプロプ-2-イニル)ホスホネートを、20mlの無水THFに溶解させ、溶液を-78°Cに冷却した。10mlの無水THF中とした1.94g(10.6mmol)のリチウム=ビス-トリメチルシリルアミドの溶液を滴々と添加した。-78°Cにて30分間攪拌した後、10mlの無水THF中とした1.2g(6.6mmol)の3-メトキシメト

50

キシアセトフェノン小さなチューブを利用して滴々と添加した。反応媒質を -78°C にて30分間攪拌した後、室温として24時間攪拌した。反応媒質を水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した後、残渣をシリカパッドで濾過した。得られた残渣を25mlのTHFに溶解させ、8ml (8mmol) のフッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (THF中、1M) を添加した。室温にて15分間おいた後、反応媒質を濃縮し、残渣をシリカカラム (酢酸エチル5-ヘプタン95) でのクロマトグラフィーにより精製した。黄色オイルが得られた ($m=1.1\text{g}$; $Y=83\%$)。

【0329】

b) エチル=(E)-5-(3-メトキシメトキシフェニル)ヘキサ-4-エン-2-イノエート 10
764mg (3.78mmol) の1-メトキシメトキシ-3-((E)-1-メチルブト-1-エン-3-イニル)ベンゼンを、20mlの無水THFに溶解させ、溶液を -78°C に冷却した。1.8ml (4.5mmol) のブチルリチウムの2M溶液を滴々と添加し、反応媒質を、この温度にて30分間攪拌した。0.43ml (4.5mmol) のクロル蟻酸エチルを滴々と添加し、反応媒質を室温として2時間攪拌した。反応媒質を塩化アンモニウムの飽和溶液で処理し、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカカラム (酢酸エチル10-ヘプタン90) でのクロマトグラフィーによる精製の後、黄色オイルが得られた ($m=836\text{mg}$; $Y=81\%$)。

【0330】

c) エチル=(E)-5-(3-ヒドロキシフェニル)ヘキサ-4-エン-2-イノエート 20
800mg (2.9mmol) のエチル=(E)-5-(3-メトキシメトキシフェニル)ヘキサ-4-エン-2-イノエートを、50mlのエタノールに溶解させ、1mlの硫酸を該溶液に添加した。反応媒質を14時間攪拌し、水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をシリカカラム (酢酸エチル10-ヘプタン90、その後酢酸エチル20-ヘプタン80) でクロマトグラフィーにより精製した。黄色オイルが得られた ($m=676\text{mg}$; $Y=100\%$)。

【0331】

d) (E)-7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-フェニル]-3-エチルオクト-6-エン-4-イン-3-オール
実施例53(e)と類似の方法で、390mg (0.87mmol) のジメチル=4-[3-((E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプト-1-エン-3-イニル)フェノキシメチル]フタレート (実施例64(d)と類似の方法にて前記生成物より調製) を、56mg (2.6mmol) の水素化ホウ素リチウムと反応させることにより、無色のオイルが得られた ($m=248\text{mg}$; $Y=72\%$)。 30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.09 (t, 6H, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.70-1.79 (m, 4H), 2.27 (d, 3H, $J=1\text{ Hz}$), 3.14 (bs, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.89 (d, 1H, $J=1\text{ Hz}$), 6.86-6.91 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.21-7.41 (m, 4H). 40

【0332】

(実施例81)

(3E, 5E)-7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2、7-ジメチルオクタ-3、5-ジエン-2-オール

a) メチル=2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-フェニル]-2-メチルプロピオネート

2g (7.1mmol) のメチル=[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]アセテートを、 0°C にて100mlのTHF中としたリチウム=ジイソプロピルアミド溶液 (20.6mmol) に添加し、媒質を30分間攪拌した。2.2ml (35.5mmol) のヨウ化メチルを滴々と添加し、 50

反応媒質を室温とし、18時間攪拌した。反応媒質を塩化アンモニウムの飽和溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した。得られた残渣を上記と同様の条件においた。12時間後、反応媒質を塩化アンモニウムの飽和溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製し、無色のオイルが得られた ($m=1.526\text{g}$; $Y=70\%$)。

【0333】

b) 2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-フェニル]-2-メチルプロピオンアルデヒド

1.53g(4.9mmol)のメチル=2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-フェニル]-2-メチルプロピオネートを、無水エチルエーテルに溶解させた。該混合物を0℃に冷却した後、水素化リチウムアルミニウム(760mg、20mmol)を、2等分にして添加した。反応媒質を還流下で4時間加熱した後、室温とした。0.76mlの水、0.76mlの15%NaOH溶液及びさらに2.3mlの水で処理した後、媒質を1時間攪拌して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、20mlのジクロロメタンに溶解させた。

100mlの丸底フラスコ中で、0.95gの塩化オキサリル(7.5mmol)を、20mlのジクロロメタンに溶解させ、該混合物を-78℃に冷却した。5mlのジクロロメタン中とした1.06ml(15mmol)のDMSOを添加し、該混合物を15分間、-78℃にて攪拌した。上記の通り得られたアルコールの溶液を、小さなチューブを用いてゆっくりと添加し、反応媒質を再度30分間攪拌した。4.2ml(30mmol)のトリエチルアミンを添加し、反応媒質を室温とした。1時間攪拌した後、媒質を塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した。有機相を水で洗った後乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカカラム(酢酸エチル5-ヘプタン95)でのクロマトグラフィーによって精製した。無色のオイルが得られた ($m=1.08\text{g}$; $Y=75\%$)。

【0334】

c) エチル=(2E, 4E)-6-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-6-メチルヘプタ-2, 4-ジエノエート

1.7ml(7.5mmol)のエチル=4-ジエチル-ホスホノクロトネートを、50mlのTHFに溶解させ、混合物を0℃に冷却した。3.4ml(6.8mmol)のリチウム=ジイソプロピルアミドの2M溶液を、滴々と添加し、反応媒質を30分間攪拌した。10mlのTHF中とした2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-2-メチルプロピオンアルデヒドを、小さなチューブを利用してゆっくりと添加した。反応媒質を室温とし、4時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液で処理した後、有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカパッドで濾過した。黄色オイルが得られた ($m=1.26\text{g}$; $Y=99\%$)。

【0335】

c) エチル=(2E, 4E)-6-[3-ヒドロキシフェニル]-6-メチルヘプタ-2, 4-ジエノエート

実施例59(h)と類似の方法にて、568mg(1.5mmol)の前記生成物から出発して、284mg(75%)の所望の生成物が、オイルの形態で得られた。

【0336】

d) (3E, 5E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-フェニル]-2, 7-ジメチルオクタ-3, 5-ジエン-2-オール

実施例53(e)と類似の方法で、360mg(0.8mmol)のジメチル=4-[3-((2E, 4E)-6-ヒドロキシ-1, 1, 6-トリメチルヘプタ-2, 4-ジエニル)フェノキシメチル]フタレート(実施例64(d)と類似の方法にて前記生成物から調製)を、70mg(3.2mmol)の水素化ホウ素リチウムと反応させることにより、無色のオイルが得られた ($m=220\text{mg}$; $Y=70\%$)。

^1H NMR (CDCl_3): 1.33 (s, 6H), 1.40 (s, 6H), 2.27 (bs, 2H), 4.35 (bs, 1H), 4.71 (s, 4H), 5.04 (s, 2H), 5.75-5.87 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 10$ Hz), 6.22 (dd, 1H, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 10$ Hz), 6.78 (dd, 1H, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.21 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.37 (s, 2H), 7.44 (s, 1H).

10

【0337】

(実施例82)

(4E, 6E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシ-メチル)-フェニル]-3-エチルオクタ-4, 6-ジエン-3-オール

a) (4E, 6E)-7-{3-[3, 4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]フェニル}-3-エチルオクタ-4, 6-ジエン-3-オール

エチル=5-{3-[3, 4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]フェニル}ヘキサ-2, 4-ジエノエート(実施例6(i)で調製)(800mg、1.3mmol)を、10mlのTHFに溶解させ、0℃に冷却した。9ml(13mmol)のエチルリチウムの1.5M溶液をゆっくりと添加し、攪拌を3時間続けた。塩化アンモニウムの飽和溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した後、有機相を混合し、乾燥させた後に、減圧下で濃縮した。シリカカラム(ヘプタン溶離剤)でのクロマトグラフィーの後、所望の生成物が無色のオイルの形態で得られた($m=410\text{mg}$; $Y=50\%$)。

20

【0338】

b) (4E, 6E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)フェニル]-3-エチルオクタ-4, 6-ジエン-3-オール

実施例57(c)と類似の方法で、520mg(0.83mmol)の(4E, 6E)-7-{3-[3, 4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]フェニル}-3-エチルオクタ-4, 6-ジエン-3-オールを、2.5mlのフッ化テトラブチルアンモニウム溶液(THF中、1M)と反応させることにより、無色のオイルが得られた($m=164\text{mg}$; $Y=50\%$)。

30

^1H NMR (CDCl_3): 0.90 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz), 1.57 (q, 4H, $J = 7.4$ Hz), 2.19 (s, 3H), 2.6 (bs, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.79 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz), 6.49 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz), 6.65 (dd, 1H, $J_1 = 14.9$ Hz, $J_2 = 10.9$ Hz), 6.90 (dd, 1H, $J_1 = 2.6$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz), 7.03 (m, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H).

40

【0339】

(実施例83)

(3E, 5E)-6-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシ-メチル)フェニル]-3-メチルヘプタ-3, 5-ジエン-2-オール

a) (3E, 5E)-6-{3-[3, 4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]フェニル}-2-メチルヘプタ-3, 5-ジエン-2-オール

エチル=5-{3-[3, 4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシ

50

メチル]フェニル} ヘキサ-2, 4-ジエノエート (実施例 6 (i) で調製) (4.17mg, 0.7 mmol) を、6ml の THF に溶解させ、0 °C に冷却した。2ml (2.8mmol) のメチルリチウムの 1.4M 溶液をゆっくりと添加し、攪拌を 3 時間続けた。塩化アンモニウムの飽和溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した後、有機相を混合し、乾燥させた後に、減圧下で濃縮した。シリカカラム (ヘプタン溶離剤) でのクロマトグラフィーの後、所望の生成物が無色のオイルの形態で得られた (m = 120mg; Y = 30%)。

【0340】

b) (3E, 5E) -6-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル) フェニル]-2-メチルヘプタ-3, 5-ジエン-2-オール

実施例 57 (c) と類似の方法で、120mg (0.2mmol) の (3E, 5E) -6-{3-[3, 4-ビス-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル) フェノキシメチル]フェニル}-2-メチルヘプタ-3, 5-ジエン-2-オールを、0.6ml のフッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (THF 中、1M) と反応させることにより、無色のオイルが得られた (m = 30mg; Y = 41%)。

¹H NMR (CDCl₃): 1.39 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.9 (bs, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.96 (d, 1H, J = 15 Hz), 6.44 (d, 1H, J = 10.9 Hz), 6.64 (dd, 1H, J₁ = 15 Hz, J₂ = 10.9 Hz), 6.89 (dd, 1H, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 8.2 Hz), 7.02 (m, 1H), 7.24-7.49 (m, 5H).

【0341】

(実施例 84)

(Z) -7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール

a) エチル = (Z) -5-(3-ヒドロキシフェニル) ヘキサ-4-エノエート

5.3g (12.4mmol) の (3-カルボキシプロピル) トリ-フェニルホスホニウムブロミドを、真空中で 1 時間、130 °C に加熱することによって乾燥させ、その後室温とし、100ml の無水 THF 中に溶解させた。50ml の THF 中とした 2.75g (25mmol) のカリウム tert-ブトキシドをゆっくりと添加し、橙赤色の混合物を 15 分間攪拌した。50ml の THF 中とした 1.2g (6.2mmol) の 1-(3-メトキシメトキシフェニル)-1-プロパノンを、滴々と添加し、反応媒質を 15 時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液で処理し、酢酸エチルで抽出し、その後有機相の溶媒を乾燥させて蒸発させ、残渣を 50ml のエタノールに溶解させ、1ml の硫酸を添加した。反応媒質を還流温度に加熱し、2 時間攪拌した。水で処理した後、媒質を酢酸エチルで抽出し、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラム (溶離剤: ヘプタン 95-酢酸エチル 5) でのクロマトグラフィーにより精製し、黄色のオイルを得た (m = 670mg; Y = 43%)。

【0342】

b) エチル = (Z) -5-{3-[3, 4-ビス(1-フェニルメタノイルオキシメチル)]フェニル} ヘプト-4-エノエート

670mg (2.7mmol) のエチル = (Z) -5-(3-ヒドロキシフェニル) ヘキサ-4-エノエート、1.42g (3.2mmol) の (3, 4-ビス-ベンゾイルオキシメチル) ベンジル=プロミド及び 450mg (3.2mmol) の炭酸カリウムを、20ml のブタノンに溶解させた。混合物を加熱還流 (80 °C) し、4 時間攪拌した。冷却後、反応媒質を濾過して減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製した (m = 1.18g; Y = 73%)。

【0343】

c) (Z) -7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル]-3-エ

10

20

30

40

50

チルノン-6-エン-3-オール

800mg (1.32mmol) のエチル= (Z) - 5 - { 3 - [3 , 4 -ビス (1 -フェニルメタノイルオキシシメチル)]フェニル } ヘプト-4-エノエートを、30mlの無水THFに溶解させ、混合物を0℃に冷却した。4.4ml(13mmol)の臭化エチルマグネシウムの3M溶液を添加し、反応媒質を室温として1時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した後、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製したところ、無色のオイルが得られた (m=309mg; Y=57%)。

¹H NMR (CDCl₃): 0.74 (t, 6H, J = 7.5 Hz), 0.95 (t, 3H, 7.4 Hz), 1.25-1.40 (m, 6H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.29 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 3.5 (bs, 2H), 4.68 (s, 4H), 5.07 (s, 2H), 5.38 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 6.70-6.85 (m, 2H); 7.18-7.39 (m, 5H).

10

【0344】

(実施例85)

(Z) - 6 - [3 - (3 , 4 -ビス-ヒドロキシシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 2 -メチルオクト-5-エン-2-オール

20

実施例84(c)と類似の方法にて、380mg (0.63mmol) のエチル= (Z) - 5 - { 3 - [3 , 4 -ビス (1 -フェニルメタノイルオキシシメチル)]フェニル } ヘプト-4-エノエート (実施例84(a-b)にて調製) を、2.1ml(6.3mmol)の臭化メチルマグネシウムの3M溶液と反応させることにより、無色のオイルが得られた (m=178mg; Y=74%)。

¹H NMR (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, 7.4 Hz), 0.98 (s, 6H), 1.32-1.39 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 2.17-2.24 (m, 2H), 3.7 (bs, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.28 (t, 1H), 6.63-6.78 (m, 2H), 7.11-7.30 (m, 5H).

30

【0345】

(実施例86)

(Z) - 7 - [3 - (3 , 4 -ビス-ヒドロキシシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 -エチルデク-6-エン-3-オール

実施例84(c)と類似の方法にて、1g (1.6mmol) のエチル= (Z) - 5 - [3 - (3 , 4 -ビス-ヒドロキシシメチルベンジルオキシ) フェニル] オクト-4-エノエート (実施例84(a-b)にて調製) を、5.4ml(16mmol)の臭化エチルマグネシウムの3M溶液と反応させることにより、無色のオイルが得られた (m=480mg; Y=70%)。

40

¹H NMR (CDCl₃): 0.70 (t, 6H, J = 7.5 Hz), 0.81-0.91 (m, 5H), 1.25-1.37 (m, 6H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.40-2.45 (m, 2H), 3.5 (bs, 1H), 3.69 (bs, 1H), 4.66 (s, 4H), 5.06 (s, 2H), 5.39 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 6.70-6.85 (m, 2H), 7.18-7.39 (m, 5H).

50

【0346】

(実施例87)

(Z)-6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-メチル
ノン-5-エン-2-オール

実施例84(c)と類似の方法にて、1g(1.6mmol)のエチル=(Z)-5-[3-(3,4-
ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]オクト-4-エノエート(実施例84(
a-b))にて調製)を、5.4ml(16mmol)の臭化メチルマグネシウムの3M溶液と反応させる
ことにより、無色のオイルが得られた(m=516mg; Y=81%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.84 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.06 (s, 6H),
1.28-1.47 (m, 4H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.26 (t, 2H, J =
6.7 Hz), 3.5 (bs, 2H), 4.69 (s, 4H), 5.08 (s, 2H), 5.38
(t, 1H), 6.70-6.85 (m, 2H), 7.18-7.40 (m, 5H).

10

【0347】

(実施例88)

(Z)-8-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル
ノン-7-エン-3-オール

20

a) エチル=6-(3-ヒドロキシフェニル)ヘプト-5-エノエート

21.6g(48.7mmol)の(4-カルボキシブチル)トリ-フェニルホスホニウムブロミドを、真
空中で1時間、130°Cに加熱することによって乾燥させ、その後室温とし、300mlの無水T
H F中に溶解させた。100mlのT H F中とした10.9g(97mmol)のカリウム=tert-ブトキシド
をゆっくりと添加し、橙赤色の混合物を15分間攪拌した。50mlのT H F中とした6.3g(3
2.5mmol)の1-(3-メトキシメトキシフェニル)-1-エタノンを、滴々と添加し、反応媒
質を15時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液で処理し、酢酸エチルで抽出し、そ
の後有機相の溶媒を乾燥させて蒸発させ、残渣を50mlのエタノールに溶解させ、1mlの硫
酸を添加した。反応媒質を還流温度に加熱し、2時間攪拌した。水で処理した後、媒質を
酢酸エチルで抽出し、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラ
ム(溶離剤:ヘプタン80-酢酸エチル20)でのクロマトグラフィーにより精製し、1g
(12%)のエチル=(Z)-6-(3-ヒドロキシフェニル)ヘプト-5-エノエート及び1.3g(16
%)のエチル=(Z)-6-(3-ヒドロキシフェニル)ヘプト-5-エノエートを得た。

30

【0348】

b) エチル=(Z)-6-{3-[3,4-ビス(1-フェニルメタノイルオキシメチル)]フェ
ニル}ヘプト-5-エノエート

1g(4mmol)のエチル=(Z)-6-(3-ヒドロキシフェニル)ヘプト-5-エノエートを、2
0mlのDMF中に溶解させ、180mgのNaH(オイル中、60%)を添加した。反応媒質を、
気体発生が止まるまで攪拌し、100mlのDMF中とした、1.9g(4.4mmol)の臭化(3,4-
ビス-ベンゾイルオキシメチル)ベンジルの溶液を添加した。該混合物を、14時間攪拌
し、水と酢酸エチルで抽出し、落ち着かせた後に分離した。有機相を硫酸マグネシウムで
乾燥させた後に蒸発させた。得られた残渣を、シリカカラム(ヘプタン80-酢酸エチル
20)でのクロマトグラフィーによって精製した(m=2.2g; Y=90%)。

40

【0349】

c) (Z)-8-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エ
チルノン-7-エン-3-オール

実施例84(c)と類似の方法で、2.2g(3.6mmol)のエチル=(Z)-6-{3-[3,4-
ビス(1-フェニルメタノイルオキシメチル)]フェニル}ヘプト-5-エノエートを、9.7m
l(29mmol)の臭化エチルマグネシウムの3M溶液と反応させることにより、無色のオイルが
得られた(m=1.1g; Y=74%)。

50

^1H NMR (CDCl_3): 0.82 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz), 1.23-1.28 (m, 4H), 1.41 (q, 4H, $J = 7.5$ Hz), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 3.1 (bs, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.42 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz), 6.76-6.88 (m, 3H), 7.22-7.43 (m, 4H).

【0350】

10

(実施例89)

(E)-8-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルノン-7-エン-3-オール

a) ジメチル=4-ヒドロキシメチルフタレート

1, 2, 4-ベンゼントリカルボン酸無水物 (50g, 260mmol) を、800ml の無水ジオキサンに室温にて溶解させた。BH₃・THF (260mmol, 1 当量) を、滴下漏斗を用いて、約 1 時間 30 分間に渡って滴々と添加した。攪拌を 12 時間継続し、反応媒質を、600ml の飽和 NH₄Cl 溶液と 2l のジクロロメタンを含有する混合物に注入した。分離後、有機相を乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、1l のメタノールに溶解させ、5ml の硫酸を添加した後に還流温度に加熱した。18 時間還流させた後、反応媒質を室温に冷却し、水/エチルエーテル混合物 (1l/2l) 中に直接注入した。分離後、水相をエチルエーテルのフラクション二つ (約 700ml) で再度抽出し、有機相を混合して乾燥させ、減圧下で濃縮した。65% の所望の生成物を含有する、トリエステル/ジエステル/アルコール混合物が、80% の収率で得られた。

20

【0351】

b) ジメチル=4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-フタレート

所望の生成物を約 135mmol 含有する、上記の通り得られた混合物を、400ml の無水 DMF に溶解させた。tert-ブチルジメチルシラン=クロライド (22.5g, 150mmol) を、一度に加えた。次に、総量 13.5g (195mmol) のイミダゾールを、3 回に分けて添加した (やや発熱性)。反応媒質を 36 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を 500ml のエチルエーテルに溶解させた後、濾過して、生成する塩酸イミダゾールを除去した。塩を、2 つのフラクションとした 150ml のエチルエーテルで洗い、有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーで精製した：回収した第一生成物 (溶離剤: AcOEt 10-ヘプタン 90) が、所望のジメチル=4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-フタレートであった。収率 87%、最初の酸からの総収率: 45%。

30

【0352】

c) [5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2-ヒドロキシ-メチルフェニル]メタノール

上記の通り得られたジエステル (75g, 220mmol) を、1l のエチルエーテルに溶解させ、正の窒素圧力下で 0℃ に冷却した。4 つのフラクションとした 5g の LiAlH₄ (527mmol) を、注意深く添加し、混合物を 50℃ に加熱した。1 時間 30 分間攪拌した後、反応媒質を再度 0℃ に冷却し、連続的に 20ml の水、20ml の 15% NaOH 及びさらに 60ml の水で処理した。反応媒質を、灰色のアルミニウム塩が完全に喪失し、その沈殿が、白色の綿状沈殿として観察されるまで、30 分間攪拌した。媒質を濾過し、塩を 3 フラクションとした酢酸エチル (200ml) で洗った後、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた生成物の収率は、97% であった。

40

【0353】

d) 2-ベンゾイルオキシメチル-4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンジル=ベンゾエート

上記のように得られた粗製のジオール (60g, 212mmol) を、600ml の無水 THF 中に溶解

50

させ、0℃に冷却した。74ml(530mmol)のトリエチルアミンを、次いで52ml(448mmol)の塩化ベンゾイルを添加した。DMA P (500mg)を、一度に加え、混合物を0℃にて30分間、次に室温にて12時間攪拌した。反応媒質を濾過して沈殿したトリエチルアンモニウム塩を除去し、該塩を2フラクションとした200mlの酢酸エチルで洗い、有機相の混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン中に取り出し、飽和NH₄Cl溶液で、最後に少量の水で洗った。乾燥後、有機相を減圧下で濃縮したところ、暗黄色の残渣が得られ、これをそのまま次の工程に使用した。

【0354】

e) 2-ベンゾイルオキシメチル-4-ヒドロキシメチルベンジル=ベンゾエート

上記の通り得られた残渣を、600mlの酢酸エチルに溶解させ、220mlのフッ化テトラブチルアンモニウム (THF中、1M) を一度に添加した。室温にて30分間攪拌した後、反応媒質を、1lの飽和NH₄Clを収容する分液漏斗に注入した。分離後、水相を、500mlの酢酸エチルで再度抽出し、有機相を混合し、乾燥させて蒸発させた。生成物をクロマトグラフィー (酢酸エチル30-ヘプタン70) により精製した。白色固体が得られた (融点: 91-93℃)。

10

【0355】

f) (3, 4-ビス-ベンゾイルオキシメチル) ベンジル=ブロミド

上記のアルコール (65g、172mmol) を、350mlのジクロロメタンに溶解させ、CBr₄ (67.7g、202mmol) を添加した。媒質を0℃に冷却し、250mlのジクロロメタン中としたトリフェニルホスフィン (53g、202mmol) の溶液を滴々と添加した。反応媒質を室温に加熱し、2時間攪拌した。その後、媒質を500mlの水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。乾燥させ、有機相を濃縮した後、生成物をクロマトグラフィー (溶離剤: CH₂Cl₂/EtOAc) により精製し、白色固体 (融点: 83℃) を収率93%にて得た。

20

【0356】

g) エチル= (E) - 6 - { 3 - [3, 4-ビス (1-フェニルメタノイルオキシメチル)] フェニル } ヘプト-5-エノエート

500mg(2mmol)のエチル= (E) - 6 - (3-ヒドロキシフェニル) ヘプト-5-エノエート (実施例88(a)にて得られたもの) を、20mlのDMFに溶解させ、90mlのNaH (オイル中、60%) を添加した。反応媒質を、気体発生が止まるまで攪拌し、50mlのDMF中とした、950mg(2.2mmol)の臭化 (3, 4-ビス-ベンゾイルオキシメチル) ベンジル (上記の通り得られたもの) の溶液を添加した。該混合物を、14時間攪拌し、水と酢酸エチルで抽出し、落ち着かせた後に分離した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させた後に蒸発させた。得られた残渣を、シリカカラム (ヘプタン80-酢酸エチル20) でのクロマトグラフィーによって精製した (m=1.1g; Y=90%)。

30

【0357】

h) (E) - 8 - [3 - (3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] - 3 - エチルノン-7-エン-3-オール

実施例84(c)と類似の方法で、1.1g (1.8mmol) のエチル= (E) - 6 - { 3 - [3, 4-ビス (1-フェニルメタノイルオキシメチル)] フェニル } ヘプト-5-エノエートを、4.8ml(14.5mmol)の臭化エチルマグネシウムの3M溶液と反応させることにより、無色のオイルが得られた (m=470mg; Y=64%)。

40

¹H NMR (CDCl₃): 0.86 (t, 6H, J = 7.5 Hz), 1.38-1.57 (m, 8H), 2.00 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 2H), 2.8 (bs, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.76 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.22 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.39 (s, 2H), 7.45 (s, 1H).

【0358】

(実施例90)

8-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルノナン-3-オール

a) エチル=6-(3-ヒドロキシフェニル)ヘプタノエート

実施例64(b)と類似の方法で、エチル=6-(3-ヒドロキシフェニル)ヘプト-5-エノエートから出発し、エチル=6-(3-ヒドロキシフェニル)ヘプタノエートが、オイルの形態で得られた。

【0359】

b) エチル=6-{3-[3,4-ビス(1-フェニルメタノイルオキシメチル)]-フェニル}ヘプタノエート 10

実施例89(a)と類似の方法で、エチル=6-(3-ヒドロキシフェニル)ヘプタノエートを、(3,4-ビス-ベンゾイルオキシメチル)ベンジル=プロミドと反応させることにより、エチル=6-{3-[3,4-ビス(1-フェニルメタノイルオキシメチル)]-フェニル}ヘプタノエートがオイルの形態で得られた。

【0360】

b) 8-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチルノナン-3-オール

実施例84(c)と類似の方法で、4.5mlの臭化エチルマグネシウムの3M溶液を1g(1.6mmol)のエチル=6-{3-[3,4-ビス(1-フェニルメタノイルオキシメチル)]フェニル}ヘプタノエートに添加することにより、生成物を得た。無色のオイルが得られた(m=490mg; Y=66%)。 20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.82 (t, 6H, J = 7.5 Hz), 1.14-1.33 (m, 9H), 1.42 (q, 4H, J = 7.5 Hz), 1.46-1.62 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 3.08 (bs, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.77-6.80 (m, 3H), 7.20 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.37 (s, 2H), 7.42 (s, 1H). 30

【0361】

(実施例91)

(4E, 6E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フベンジルオキシ)-2-メトキシフェニル]-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール

a) 5-メトキシメトキシ-2-メトキシベンズアルデヒド

3g(7.6mmol)のNaH(オイル中、60%)を、150mlのDMF中とした、9.6g(63mmol)の5-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒドに添加し、該混合物を、気体発生が停止するまで攪拌した。5.3ml(70mmol)の塩化メトキシメチルを添加し、該混合物を室温にて2時間攪拌した。通常の処理及びシリカでのクロマトグラフィーにより、12.3gの所望の生成物が得られた(100%)。 40

【0362】

b) 3-(5-メトキシメトキシ-2-メトキシフェニル)-3-プロパノール

THF中とした12.3g(63mmol)の上記生成物を、31mlの臭化エチルマグネシウム(93mmol)の3M溶液と反応させた。1時間の攪拌及び通常の処理の後、残渣をシリカのクロマトグラフィー(酢酸エチル20-ヘプタン80)にて精製した。13.2g(92%)の3-(5-メトキシメトキシ-2-メトキシフェニル)-3-プロパノールが得られた。

【0363】

c) 3-(5-メトキシメトキシ-2-メトキシフェニル)-3-プロパノン

4.04ml(43.3mmol)の塩化オキサリルを、150mlのジクロロメタンに溶解させ、混合物を-78 50

℃に冷却した。20mlのジクロロメタン中とした6.58ml(92.7mmol)のDMSOを、ゆっくりと添加した。気体発生が終了した時点(約15分後)で、50mlのジクロロメタン中とした5.3g(23.1mmol)の3-(5-メトキシメトキシ-2-メトキシフェニル)-3-プロパノール及び3.3mlのトリエチルアミン(23mmol)の溶液を、滴々と添加した。20分後、22.5ml(162mmol)のトリエチルアミンを添加し、反応媒体を室温として、1時間攪拌した。該媒質を、塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した。有機相を水で洗い、乾燥させ減圧下で濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィー(酢酸エチル20-ヘプタン80)により精製した。5.2g(100%)の所望のケトンが回収された。

【0364】

d) エチル=5-(5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)ヘプタ-2, 4-ジエノエート
 実施例63(c)と類似の方法で、3.9g(17mmol)の3-(5-メトキシメトキシ-2-メトキシフェニル)-3-プロパノンを、8.7g(34.8mmol)のエチル=4-ジエチルホスホノクロトネートと反応させることにより、エチル=5-(5-メトキシ-メトキシ-2-メトキシフェニル)ヘプタ-2, 4-ジエノエートが得られ、これを、エタノール800mg中とした濃硫酸(17%)を用いて、エチル=5-(5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)ヘプタ-2, 4-ジエノエートに変換した。

【0365】

e) (4E, 6E)-7-(5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール

実施例82(a)と類似の方法で、520mg(1.9mmol)のエチル=5-(5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)ヘプタ-2, 4-ジエノエートから出発し、350mg(64%)の(4E, 6E)-7-(5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オールが、オイルの形態で得られた。

【0366】

f) (4E, 6E)-7-[5-(3, 4-ビス-ベンゾイルオキシメチルベンジルオキシ)-メトキシフェニル]-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール

実施例89(g)と類似の方法で、350mg(1.2mmol)の上記生成物を、630mg(1.44mmol)の(3, 4-ビス-ベンゾイルオキシメチル)ベンジル=プロミドと反応させることにより、581mg(75%)の所望の生成物が得られた。

【0367】

g) (4E, 6E)-7-[5-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-2-メトキシフェニル]-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール

581mgの7-[5-(3, 4-ビス-ベンゾイルオキシメチルベンジルオキシ)-2-メトキシフェニル]-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール(0.89mmol)を、メタノール中2%の、20mlの炭酸カリウム溶液に溶解させ、その後、反応媒質を5時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した後、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。黄色オイルが得られた(m=284mg; Y=72%)。

¹H NMR (CDCl₃): 0.80 (t, 6H, J = 7.6 Hz), 0.97 (t, 3H, J

= 7.4 Hz), 1.47 (q, 4H, J = 7.6 Hz), 2.41 (q, 2H, J =

7.4 Hz), 3.25 (bs, 1H), 3.35 (bs, 1H), 3.73 (s, 3H),

4.71 (s, 4H), 5.05 (s, 2H), 5.60 (d, 1H, J = 15.3 Hz),

5.94 (dd, 1H, J₁ = 15.3 Hz, J₂ = 10.7 Hz), 6.14 (d, 1H,

J = 10.7 Hz), 6.67-6.88 (m, 3H), 7.34-7.56 (m, 3H).

【0368】

(実施例 9 2)

(4 E, 6 E) - 7 - [5 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチル - ベンジルオキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - エチルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール

実施例 9 1 と類似の方法にて、5 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンズアルデヒドから出発し、(4 E, 6 E) - 7 - [5 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチル - ベンジルオキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - エチルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オールが、透明なオイルの形態で得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.83-0.97 (m, 9H), 1.60 (q, 4H, $J = 7.6$ Hz), 2.20 (s, 3H), 2.49 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.83 (bs, 2H), 3.10 (bs, 1H), 4.75 (s, 4H), 5.03 (s, 2H), 5.65 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz), 5.87 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 6.58 (dd, 1H, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 11$ Hz), 6.74-6.81 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 3H).

10

【0369】

(実施例 9 3)

(4 E, 6 E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチル - ベンジルオキシ) - 5 - メトキシフェニル] - 3 - エチルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール

実施例 9 1 (c - g) と類似の方法にて、(3 - メトキシ - 5 - メトキシメトキシフェニル) - エタノンから出発し、(4 E, 6 E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチル - ベンジルオキシ) - 5 - メトキシフェニル] - 3 - エチルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オールが、透明なオイルの形態で得られた。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.87 (t, 6H, $J = 7.6$ Hz), 1.60 (q, 4H, $J = 7.6$ Hz), 2.16 (m, 3H), 2.88 (bs, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.78 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 6.44-6.68 (m, 5H), 7.33-7.45 (m, 3H).

30

【0370】

(実施例 9 4)

(4 E, 6 E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチル - ベンジルオキシ) - 2 - メトキシフェニル] - 3 - エチルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オール

実施例 9 1 と類似の方法にて、3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシベンズアルデヒドから出発し、(4 E, 6 E) - 7 - [3 - (3, 4 - ビス - ヒドロキシメチル - ベンジルオキシ) - 2 - メトキシフェニル] - 3 - エチルノナ - 4, 6 - ジエン - 3 - オールが、透明なオイルの形態で得られた。

40

^1H NMR (CDCl_3): 0.90-1.01 (m, 9H), 1.61 (q, 4H, $J = 7.6$ Hz), 2.66 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.75 (bs, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.78 (s, 4H), 5.12 (s, 2H), 5.68 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz), 6.09 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 6.62 (dd, 1H, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 11$ Hz), 6.77-6.96 (m, 3H), 7.40-7.46 (m, 3H).

【0371】

10

(実施例95)

(4E, 6E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチル-ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル]-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オール

実施例91(c-g)と類似の方法にて、(3-メトキシメトキシ-4-メチルフェニル)-エタノンから出発し、(4E, 6E)-7-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチル-ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル]-3-エチルノナ-4, 6-ジエン-3-オールが、透明なオイルの形態で得られた。

^1H NMR (CDCl_3): 0.90 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz), 1.49 (bs, 1H), 1.60 (q, 4H, $J = 7.5$ Hz), 2.04 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.08 (bs, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.76 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 6.41 (d, 1H, 10.9 Hz), 6.62 (dd, 1H, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 10.9$ Hz), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.11 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.35-7.45 (m, 3H).

20

【0372】

(実施例96)

30

1-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]エタノン-O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシム

a) 1-(3-メトキシメトキシフェニル)エタノン=オキシム

360mg(2mmol)の1-(3-メトキシメトキシフェニル)エタノンを、30mlの無水エタノールに溶解させた。417mg(6mmol)の塩酸ヒドロキシルアミンを、次いで6mlの水酸化ナトリウム1N溶液を添加した。該混合物を、2時間加熱還流させた後、反応媒質を減圧下で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテルと塩化アンモニウム溶液との混合物中に取り出した。エーテルで抽出後、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。黄色オイルが得られた ($m = 342\text{mg}$; $Y = 88\%$)。

【0373】

40

b) 1-(3-メトキシメトキシフェニル)エタノン=O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシム

330mgの1-(3-メトキシメトキシフェニル)エタノンオキシム(1.7mmol)を、10mlの無水THFに溶解させた。180mg(1.87mmol)のナトリウム=tert-ブトキシドを添加し、混合物を1時間攪拌した。690l(7.6mmol)のイソブチレンオキシドを添加し、混合物を15時間加熱還流した。水で処理した後、反応媒質を酢酸エチルで抽出した後、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。黄色のオイルが得られた ($m = 215\text{mg}$; $Y = 48\%$)。

【0374】

c) 1-(3-ヒドロキシフェニル)エタノン=O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)

50

オキシム

210mg(0.78mmol)の1-(3-メトキシメトキシフェニル)エタノン=O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシムを、10mlのエタノールに溶解させた。200lの硫酸を添加し、反応媒質を18時間室温にて攪拌した。水で処理し、エチルエーテルで抽出した後、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。暗黄色のオイルが得られた(m=175mg; Y=100%)。

【0375】

d) 1-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]エタノン-O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシム

実施例84b及び91bと類似の方法にて、170mg(0.76mmol)の1-(3-ヒドロキシフェニル)エタノン=O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシムから出発して、197mg(74%)の1-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]エタノン-O-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシムを、無色のオイルの形態で得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.22 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.44 (bt, 1H), 3.58 (s, 1H), 4.71 (t, 4H, J = 5.6 Hz), 5.15 (s, 2H), 6.99-7.15 (m, 3H), 7.25-7.39 (m, 4H)。

【0376】

(実施例97)

1-{1-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]プロポキシ}-3-エチルペンタン-3-オール

a) 1-(3-メトキシメトキシフェニル)プロパン-1-オール

11.6g(69.8mmol)の3-メトキシメトキシベンズアルデヒドを、40mlの無水THFに溶解させた。混合物を0℃に冷却し、100mlのエチルエーテル中とした臭化エチルマグネシウム溶液(139mmol)を添加した。反応媒質を室温とし、4時間攪拌した。塩化アンモニウム溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した後、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカ層で濾過し、再度濃縮して、黄色オイルを得た(m=12.9g; Y=94%)。

30

【0377】

b) エチル=3-[1-(3-メトキシメトキシフェニル)プロポキシ]-プロピオネート

2.9g(9.8mmol)の1-(3-メトキシメトキシフェニル)プロパン-1-オール及び4.24ml(39mmol)のエチルアクリレート、10mlの無水THFに溶解させた。この溶液を、5mlのTHF中として0℃に維持した、水素化ナトリウムの60%懸濁液(390mg、9.8mmol)に添加した。該媒質を室温とし、48時間攪拌した。媒質を塩化アンモニウム溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラム(溶離剤:ヘプタン)でのクロマトグラフィーにより精製した。黄色オイルが得られた(m=700mg; Y=24%)。

【0378】

c) エチル=3-[1-(3-ヒドロキシフェニル)プロポキシ]-プロピオネート

1.09g(36.8mmol)のエチル=3-[1-(3-メトキシメトキシフェニル)プロポキシ]-プロピオネートを、30mlのエタノールに溶解させた。500lの硫酸を添加し、媒質を、室温にて15分間攪拌した。加水分解及び酢酸エチルでの抽出の後、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。黄色オイルが得られた(m=520mg; Y=56%)。

【0379】

d) 1-{1-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]プロポキシ}-3-エチルペンタン-3-オール

実施例84(b, c)と類似の方法にて、520mgのエチル=3-[1-(3-ヒドロキシフ

50

エニル) プロポキシ]-プロピオネート (2.06mmol) を、暗黄色オイルの形態である、1 - {1 - [3 - (3, 4 -ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ) フェニル] プロポキシ} - 3 - エチルペンタン - 3 - オールに転化させた (m = 260mg; Y = 30%)。

¹H NMR (CDCl₃): 0.64-0.74 (m, 9H), 1.24-1.42 (m, 4H),
1.47-1.63 (m, 4H), 3.16 (bs, 3H), 3.32-3.38 (m, 2H),
3.90-4.00 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.94 (s,
2H), 6.69-6.78 (m, 3H), 7.08-7.29 (m, 4H)。

10

【0380】

(実施例 98)

(E) - 7 - [3 - (3, 4 -ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル) フェニル] - 3 - エチル
ルノン - 6 - エン - 3 - オール

a) メチル = (E) - 5 - (3 - ブロモフェニル) ヘキサ - 4 - エノエート

19.3g(44.9mmol)の(3 - カルボキシプロピル) - トリフェニルホスホニウム = ブロミドを、真空中で1時間、130℃に加熱することによって乾燥させ、その後室温とし、200mlの無水THF中に溶解させた。100mlのTHF中とした10.1g(89.8mmol)のカリウム = tert - ブトキシドをゆっくりと添加し、橙赤色の混合物を15分間攪拌した。100mlのTHF中とした6.4g(29.9mmol)の1 - (3 - ブロモフェニル) プロパノンを、滴々と添加し、反応媒質を15時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液で処理し、酢酸エチルで抽出し、その後乾燥させて有機相の溶媒を蒸発させ、残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。黄色のオイルを得た (m = 6.2g; Y = 74%)。この生成物を、100mlのメタノールに溶解させ、2mlの硫酸を転化した。反応媒質を、2時間加熱還流させた。水で処理した後、媒質を酢酸エチルで抽出し、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラム (溶離剤: ヘプタン95 - 酢酸エチル5) でのクロマトグラフィーにより精製し、黄色オイルの形態で、純粋なトランス異性体を得られた (m = 6.5g; Y = 74% (合計))。

20

【0381】

b) (E) - 7 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - エチルノン - 6 - エン - 3 - オール

6.49gのエチル = (E) - 5 - (3 - ブロモフェニル) ヘプト - 4 - エノエート (21.8mmol) を、100mlのエチルエーテル中に溶解させた。29mlの臭化エチルマグネシウム (87mmol) の3M溶液を滴々と添加し、反応媒質を室温にて1時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した後、乾燥させ、有機相の溶媒を蒸発させ、残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製した; 無色のオイルが得られた (m = 6.79g; Y = 97%)。

【0382】

c) [(E) - 5 - (3 - ブロモフェニル) - 1, 1 - ジエチルヘプト - 4 - エニルオキシ] - トリエチルシラン

6.79g(20.9mmol)の(E) - 7 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - エチルノン - 6 - エン - 3 - オールを、100mlのジクロロメタンに溶解させた。75mg(0.6mmol)の4 - ジメチルアミノピリジン及び14.5mlのトリエチルアミン (104mmol) を添加し、反応媒質を0℃に冷却した。11.8ml(52mmol)のトリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを滴々と添加した。添加の後、反応媒質を室温とし、水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。有機相の乾燥及び減圧下での濃縮の後、残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製した; 黄色オイルが得られた (m = 9.1g; Y = 99%)。

40

【0383】

d) [3 - ((E) - 1, 5 - ジエチル - 5 - トリエチルシラニルオキシヘプト - 1 - エニル) フェニル]メタノール

50

9.1g(20.5mmol)の[(E)-5-(3-ブロモフェニル)-1,1-ジエチルヘプト-4-エチルオキシ]トリエチルシランを、130mlの無水THF中に溶解させ、混合物を-78℃に冷却した。9.18ml(23mmol)のブチルリチウムの2.5M溶液を添加し、該反応媒質を15分間攪拌した。1.78mlの無水DMF(23mmol)を添加し、該反応媒質を室温として1時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した後、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。所望の(E)-5-エチル-1-エチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)ベンゼン-2-カルボアルデヒドを含有する残渣を、100mlの無水メタノールに溶解させた後、760mg(20mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを、二度に分けて加えた。10分間攪拌した後、媒質を塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した。有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカカラムでのクロマトグラフィーによる精製の後、黄色オイルが得られた(m=2g; Y=25%)。

10

【0384】

e) ジメチル=4-[3-(E)-1,5-ジエチルトリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)フェニル]メトキシ]フタレート

300mg(0.77mmol)の[3-(E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)フェニル]メタノールを、20mlのジクロロメタンに溶解させ、0℃に冷却した。1.16ml(1.1mmol)のトリエチルアミンを、次いで65lのメチルスルホネートクロライド(0.85mmol)を添加した。20分間攪拌した後、反応媒質を塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、20mlの2-ブタノンに溶解させ、244mgの4-ヒドロキシフタル酸ジメチル(1.16mmol)、160mgの炭酸カリウム(1.16mmol)及び10mgのヨウ化ナトリウムを添加した。該混合物を、6時間加熱還流させ、冷却して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製した。黄色オイルが得られた(m=355mg; Y=79%)。

20

【0385】

f) {4-[3-(E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラノキシヘプト-1-エニル)フェノキシメチル]-2-ヒドロキシメチルフェニル}メタノール

1.28g(2.2mmol)のジメチル=4-[3-(E)-1,5-ジエチル-5-ヒドロキシヘプト-1-エニル)フェニル]メトキシ]フタレートを、40mlの無水エチルエーテルに溶解させた。200mg(5.3mmol)の水素化リチウムアルミニウムを添加し、反応媒質を室温にて30分間攪拌した。200lの水、200lの15%NaOH溶液及び600lの水をゆっくりと添加し、媒質を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカカラム(酢酸エチル70-ヘプタン30)でのクロマトグラフィーによって精製した。無色のオイルが得られた(m=1.03g; Y=89%)。

30

【0386】

g) (E)-7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシメチル)-フェニル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール

1.03g(1.96mmol)の{4-[3-(E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラノキシヘプト-1-エニル)フェノキシメチル]-2-ヒドロキシメチルフェニル}メタノールを、30mlのTHFに溶解させた。3.9ml(3.9mmol)のフッ化テトラブチルアンモニウム溶液(THF中、1M)を添加し、反応媒質を60℃に3時間加熱した。塩化アンモニウム溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した後、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製した。無色のオイルが得られた(m=198mg; Y=24%)。

40

¹H NMR (CDCl₃): 0.69 (t, 6H, J = 7.6 Hz), 0.91 (t, 3H, 7.5 Hz), 1.40-1.50 (m, 6H), 2.14 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 2.45 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 2.8 (bs, 1H), 3.15 (bs, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.57 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 6.79-6.95 (m, 2H), 7.10-7.31 (m, 5H).

【0387】

10

(実施例99)

(E)-7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジル-スルファニル)-フェニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

a) (E)-5-(3-ジメチルカルバモイルスルファニルフェニル)ヘキサ-4-エン酸 4g(17.9mmol)のジメチルチオカルバミン酸=S-(3-アセチルフェニル)エステルを、実施例98(a)に上記したものと同様の条件におき、シリカゲルでのクロマトグラフィーの後、懸かる酸が、粘性のオイルの形態で得られた(m=3g; Y=56%)。

【0388】

b) メチル=(E)-5-{3-[3-(4-メトキシカルボニル-1-メチルブト-1-エニル)フェニル]ジスルファニル}フェニル}ヘキサ-4-エノエート

20

1.5gの(E)-5-(3-ジメチルカルバモイルスルファニルフェニル)ヘキサ-4-エン酸を、水とエタノールとの1:1混合物30mlに溶解させた。400mgのNaOHを添加し、反応媒質を18時間加熱還流した。媒質を、塩化水素の1N溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、30mlのメタノールに溶解させ、1mlの硫酸を添加した。反応媒質を、15時間加熱還流し、冷却して水で処理した。酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥及び濃縮した後、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製した(m=360mg; Y=30%)。

【0389】

c) メチル=(E)-5-[3-(3,4-ビスヒドロキシメチルベンジルスルファニル)フェニル]ヘキサ-4-エノエート

30

200mg(0.4mmol)のメチル=(E)-5-{3-[3-(4-メトキシカルボニル-1-メチルブト-1-エニル)フェニル]ジスルファニル}フェニル}ヘキサ-4-エノエート及び370mg(0.84mmol)のジメチル=4-ブロモメチルフタレートと、10mlのジクロロメタンに溶解させた。140mg(2.1mmol)の亜鉛粉末を添加し、100lの酢酸を添加した。反応媒質を24時間室温にて攪拌し、水で処理して、ジクロロメタンで抽出した。有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製の後、黄色オイルが得られた(m=100mg; Y=40%)。

【0390】

d) (E)-7-[3-(3,4-ビスヒドロキシメチルベンジルスルファニル)フェニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

40

実施例84(c)と類似の方法にて、140mg(0.24mmol)のメチル=(E)-5-[3-(3,4-ビスヒドロキシメチルベンジルスルファニル)フェニル]ヘキサ-4-エノエートを、1ml(2mmol)の塩化エチルマグネシウム溶液で処理した。シリカカラムでの精製後、無色のオイルが得られた(m=70mg; Y=70%)。

¹H NMR (DMSO): 0.84 (t, 6H, J = 7.3 Hz), 1.37-1.48 (m, 6H), 1.98 (s, 3H), 2.14-2.19 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.53 (t, 4H, J = 5.2 Hz), 5.08 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 5.14 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 5.83 (t, 1H), 7.20-7.48 (m, 7H).

【0391】

10

(実施例100)

(E)-7-{3-[(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジル)メチルアミノ]フェニル}-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

a) ジメチル=4-{[メトキシカルボニル-[3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)フェニル]アミノ]メチル}フタレート

4g(22.3mmol)の3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)フェニルアミンを30mlの無水トルエンに溶解させた。1.85ml(24mmol)のクロロ蟻酸メチル及び1.57g(24mmol)の亜鉛粉末を、30mlのトルエン中に懸濁させ、室温で攪拌した。

上記の通り調製した溶液を、小さなチューブを使用して滴々と添加し、反応媒質を1時間攪拌した。その後、反応媒質を濾過し、固体残渣を酢酸エチルで洗った。有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗い、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、50mlの無水DMFに溶解させ、混合物を0℃に冷却した。1.04g(24mmol)の水素化ナトリウムを添加し、30分間攪拌を続けた。10mlのDMF中としたジメチル=4-ブromoメチルフタレート(26mmol)を添加し、反応媒質を室温にて2時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液で処理し、エーテルで抽出した。有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製した。黄色オイルが得られた(m=6.5g; Y=67%)。

20

【0392】

b) 1-{3-[(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジル)メチルアミノ]フェニル}エタノン

30

6.5gのジメチル=4-{[メトキシカルボニル-[3-(2-メチル[1,3]ジオキソラン-2-イル)フェニル]アミノ]メチル}フタレート(14.6mmol)を、200mlの無水THFに溶解させ、0℃に冷却した。2.8g(74mmol)の水素化リチウムアルミニウムを3回に分けて添加し、混合物を4時間加熱還流させた。冷却後、反応媒質を、連続的に2.8mlの水、2.8mlの15%NaOH及びさらに8.4mlの水で処理した。媒質を、200mlのエチルエーテルで希釈し、1時間攪拌した後濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、残渣を、100mlのメタノールに溶解させた。5gのシリカゲル並びに100mlの硫酸を添加し、反応媒質を24時間攪拌した後、濾過し、NaOHの0.5M溶液で洗った。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。無色のオイルが得られた(m=3.98mg; Y=91%)。

【0393】

40

c) 1-(3-{(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ベンジル)メチルアミノ}フェニル)エタノン

3.89g(13mmol)の1-{3-[(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジル)メチルアミノ]フェニル}エタノンを、20mlの無水THFに溶解させた。tert-ブチルジメチルシラン=クロライド(4.7g; 31mmol)を添加し、2.48g(36.4mmol)のイミダゾールを添加した。媒質を室温で4時間攪拌した後、100mlのエチルエーテルで希釈し、濾過した。濾液を、塩化アンモニウム溶液で、次いで水で洗い、有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製し、非常に粘性の無色のオイルが得られた(m=5.83g; Y=85%)。

【0394】

50

d) (E)-5-{3-[(3, 4-ビス (tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル) ベンジル) メチルアミノ]フェニル} ヘキサ-4-エン酸

2.85g(6.6mmol)の(3-カルボキシプロピル)トリフェニルホスホニウム=ブロミドを、真空中、130℃にて1時間乾燥させ、50mlの無水THFに溶解させた。1.48g(13.3mmol)のカリウム=tert-ブトキシドを添加し、橙赤色の混合物を15分間攪拌した。

1g(1.9mmol)の1-(3-{[3, 4-ビス (tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル) ベンジル]メチルアミノ}フェニル)エタノンを、10mlのTHFに溶解させ、上記懸濁液に滴々と添加した。媒質を、5時間攪拌し、塩酸の1N溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製した。無色のオイルが得られた (m=570mg; Y=49%)。 10

【0395】

e) (E)-7-{3-[(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジル) メチルアミノ]フェニル}-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

550mg(0.9mmol)の(E)-5-{3-[(3, 4-ビス (tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル) ベンジル) メチルアミノ]フェニル}ヘキサ-4-エン酸を、20mlの無水メタノールに溶解させ、0.5mlの硫酸を添加し、該混合物を24時間加熱還流させた。反応媒質を、水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、10mlのTHFに溶解させ、1.5ml(4.5mmol)の臭化エチルマグネシウム溶液で処理した。反応媒質を、室温にて1時間攪拌した後、塩化アンモニウム溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製した。無色のオイルが得られた (m=277mg; Y=71%)。 20

¹H NMR (DMSO): 0.66 (t, 6H, J = 7.3 Hz), 1.19-1.28 (m, 6H), 1.76 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 4.09 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 4.37 (t, 4H, J = 5.2 Hz), 4.88 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 4.94 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 5.60 (t, 1H), 6.05 (t, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.27 (s, 1H). 30

【0396】

(実施例101)

(E)-6-[3-(3, 4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-6-メチルヘプト-4-エン-3-オール

a) メチル=2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-2-メチルプロピオネート

10gのメチル=[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]アセテート (35.6mmol) を、200mlの無水THFに溶解させた。35.6mlのリチウム=ジイソプロピルアミドの2.0M溶液を添加した後、媒質を30分間攪拌した。8.9ml (143mmol) のヨウ化メチルを添加し、反応媒質を、室温にて40時間攪拌した。塩化アンモニウム溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した後、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。無色のオイルが得られた (m=10.8g; Y=98%)。 40

【0397】

b) 2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-2-メチルプロパン-1-オール

10.8gのメチル=2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-2-メチルプロピオネート (35mmol) を、150mlの無水THFに溶解させた。無水リチウムアルミニウム 50

ムの各500mgの4フラクション(52.5mmol)を添加し、媒質を室温にて3時間攪拌した。連続的に2mlの水、2mlの15%NaOH及びさらに6mlの水で処理した後、反応媒質を、200mlのエチルエーテルで希釈して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。無色のオイルが得られた($m=9.7g$; $Y=99\%$)。

【0398】

c) エチル=(E)-4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-4-メチルペント-2-エノエート

4.04ml(43.3mmol)の塩化オキサリルを、150mlのジクロロメタンに溶解させ、混合物を-78℃に冷却した。20mlのジクロロメタン中とした6.58ml(92.7mmol)のDMSOを、ゆっくりと添加した。気体発生が終了した時点(約15分後)で、50mlのジクロロメタン中とした6.5g(23.1mmol)の2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-2-メチル-プロパン-1-オール及び3.3mlのトリエチルアミン(23mmol)の溶液を、滴々と添加した。20分後、22.5ml(162mmol)のトリエチルアミンを添加し、反応媒体を室温として、1時間攪拌した。該媒質を、塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した。有機相を水で洗い、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、100mlの無水THFに溶解させた。

別の丸底フラスコ中で、9.2ml(46.3mmol)のトリエチルホスホノアセテートを、100mlの無水THFに溶解させ、該混合物を0℃に冷却した。22ml(44mmol)のリチウム=ジイソプロピルアミドの2.0M溶液を添加し、媒質を0℃にて30分間攪拌した。上記の通り調製された溶液を、小さなチューブを用いて添加し、反応媒質を、室温として15時間攪拌した。塩化アンモニウム溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した後、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製した。無色のオイルが得られた($m=6.28g$; $Y=78\%$)。

【0399】

d) エチル=(E)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチルペント-2-エノエート

400mg(1.14mmol)のエチル=(E)-4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-4-メチルペント-2-エノエートを、20mlのTHFに溶解させ、1.5mlのフッ化テトラブチルアンモニウム溶液(THF中、1M)(1.5mmol)を添加した。反応媒質を減圧下で即座に濃縮し、クロマトグラフィーによって精製した。無色のオイルが得られた($m=262mg$; $Y=98\%$)。

【0400】

e) (E)-6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-6-メチルヘプト-4-エン-3-オール

実施例84(b、c)と類似の方法で、262mgのエチル=(E)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチルペント-2-エノエート(1.12mmol)から出発して、(E)-6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-6-メチルヘプト-4-エン-3-オールを、無色のオイルの形態で得た($m=355mg$; $Y=79\%$)。

¹H NMR (DMSO): 0.71 (t, 6H, $J=7.3$ Hz), 1.25 (s, 6H),

1.36 (q, 4H, $J=7.3$ Hz), 4.03 (s, 1H), 4.47 (t, 4H,

$J=4.7$ Hz), 4.96 (s, 2H), 5.02 (t, 1H, $J=4.7$ Hz),

5.06 (t, 1H, $J=4.7$ Hz), 5.23 (d, 1H, $J=15.9$ Hz),

5.64 (d, 1H, $J=15.9$ Hz), 6.72-6.87 (m, 3H), 7.13

(t, 1H, $J=7.8$ Hz) 7.22 (d, 1H, 7.7 Hz), 7.31 d, 1H,

$J=7.7$ Hz), 7.40 (s, 1H).

【0401】

(実施例 102)

7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-7-メチルオクタン-3-オール

a) 4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-4-メチルペンタン-1-オール

6.15g(17.6mmol)のエチル=(E)-4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]-4-メチルペンタ-2-エノエート(101c)を、150mlの無水メタノールに溶解させ、混合物を0℃に冷却した。1.28g(52.8mmol)のマグネシウムチップを添加し、反応媒質を、0℃にて4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した後、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を100mlの無水THFに溶解させ、1g(26.4mmol)の水素化リチウムアルミニウムを添加した。室温にて1時間攪拌した後、媒質を、連続的に1mlの水、1mlの15%NaOH及びさらに3mlの水で処理した後、150mlのエチルエーテルで希釈した。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。無色のオイルが得られた(m=3.8g; Y=70%)。

10

【0402】

b) tert-ブチル-[3-(4-[1,3]ジチアン-2-イリデン-1,1-ジメチルブチル)フェノキシ]ジメチルシラン

1.94ml(22.2mmol)の塩化オキサリルを、100mlのジクロロメタンに溶解させ、混合物を-78℃に冷却した。10mlのジクロロメタン中とした3.15ml(44.4mmol)のDMSOを、ゆっくりと添加した。気体発生が終了した時点(約15分後)で、50mlのジクロロメタン中とした3.43g(11.1mmol)の4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)フェニル]-4-メチル-プロパン-1-オール及び1.6mlのトリエチルアミン(11.1mmol)の溶液を、滴々と添加した。20分後、10.8ml(77.7mmol)のトリエチルアミンを添加し、反応媒体を室温として、1時間攪拌した。該媒質を、塩化アンモニウム飽和溶液で処理し、エチルエーテルで抽出した。有機相を、2フラクションの塩化アンモニウムで、次いで水で洗い、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、100mlの無水THFに溶解させた。

20

別の丸底フラスコ中で、2.31ml(12.2mmol)のトリメチルシリル-1,3-ジチアンを、50mlの無水THFに溶解させ、該混合物を-78℃に冷却した。4.88mlのブチルリチウム(12.2mmol)のリチウム=ジイソプロピルアミドの2.5M溶液を添加し、媒質を-78℃にて30分間攪拌した。上記の通り調製された溶液を、滴々と添加した。媒質を、再度-78℃にて30分間攪拌した後、室温とし、塩化アンモニウム溶液で処理した。エチルエーテルで抽出した後、有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製した。黄色オイルが得られた(m=3.54g; Y=78%)。

30

【0403】

c) メチル=5-(3-ヒドロキシフェニル)-5-メチルヘキサノエート

3.4g(8.4mmol)のtert-ブチル[3-(4-[1,3]ジチアン-2-イリデン-1,1-ジメチルブチル)フェノキシ]ジメチルシランを、200mlのアセトニトリル及び50mlの水に溶解させた。2.1g(21mmol)の炭酸カルシウムと、次いで5g(18.5mmol)の二塩化水銀を添加した。室温にて48時間攪拌した後、反応媒質を、飽和塩化アンモニウム溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を混合し、1N塩酸溶液で、次いで水で洗い、最後に乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、150mlのメタノールに溶解させ、2mlの硫酸を添加した。反応媒質を15時間加熱還流させ、エチルエーテルで抽出した。有機相を混合し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカカラムでのクロマトグラフィーによって精製した。無色のオイルが得られた(m=1.1g; Y=56%)。

40

【0404】

d) 7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-7-メチルオクタン-3-オール

実施例101(e)と類似の方法で、1gのメチル=5-(3-ヒドロキシフェニル)-5-メチルヘキサノエート(4.2mmol)を、白色結晶性固体の形態の、7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-7-メチルオクタン-3-オールに

50

転化させた。(融点 = 88 - 89 °C ; m = 700mg ; Y = 40%)。

¹H NMR (DMSO) : 0.50 (t, 6H, J = 7.3 Hz), 0.78-0.84 (m, 2H), 0.96-1.07 (m, 12H), 1.30-1.36 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 4.35 (t, 4H, J = 4.9 Hz), 4.86 (s, 2H), 4.90 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 4.94 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 6.60-6.73 (m, 3H), 7.01 (t, 1H, J = 7.8 Hz) 7.11 (d, 1H, 7.7 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.29 (s, 1H).

10

【0405】

(実施例103)

(E)-3-エチル-7-[3-(4-ヒドロキシメチル-3-メチルフェノキシ-メチル)フェニル]-3-エチル-6-メチルヘプト-4-エン-3-オール

a) 4-ヨード-3-メチルフェノール

15g(122mmol)の4-ヒドロキシ-2-メチルアラニン(180ml)の20%硫酸に溶解させ、反応媒質を0°Cに溶解させた。60mlの水の中とした硝酸ナトリウム(11.3g、163mmol)の溶液を滴々と添加し、媒質を20分間攪拌した。この溶液を、180mlの20%硫酸中で0°Cとし、CuI(32.5g、170mmol)及びKI(31.9g、193mmol)にゆっくりと添加した。反応媒質を3時間加熱還流し、1lの水に注入し、エチルエーテルで抽出した。有機相を、飽和チオ硫酸ナトリウムの水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカカラム(酢酸エチル30-ヘプタン70)で精製し、褐色オイルが得られた(m=4.2g; Y=15%)。

20

【0406】

b) メチル=4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート

4.2g(18mmol)の4-ヨード-3-メチルフェノールを、90mlの無水メタノールに溶解させ、スチール反応器中においた。5ml(35mmol)のトリエチルアミン及び400mg(1.8mmol)の二酢酸パラジウムを添加し、反応媒質に3バールの一酸化炭素圧をかけ、80°Cにて5時間加熱した。媒質を環境温度及び環境圧とし、ジクロロメタンに溶解させ、シーライトで濾過した。蒸発後、残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。橙色粉末が得られた(m=1.8g; Y=61%)。

30

【0407】

c) (E)-3-エチル-7-[3-(4-ヒドロキシメチル-3-メチルフェノキシメチル)フェニル]ノン-6-エン-3-オール

実施例98e、f、gと同様の方法にて、メチル=4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエートを、[3-(E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル]フェニル]メタノール(実施例98dによって得られたもの)と反応させ、連続的に水素化リチウムアルミニウムと、さらにフッ化テトラブチルアンモニウムで処理することにより、粘性の白色オイルが得られた。

40

^1H NMR (DMSO): 0.64 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz), 0.77 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.18-1.29 (m, 6H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.28-2.38 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 4.24 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 4.73 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz), 4.90 (s, 2H), 5.52 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.60-6.65 (m, 2H), 7.03-7.17 (m, 4H), 7.26 (s, 1H).

10

【0408】

(実施例104)

(E)-3-エチル-7-[3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチル-フェノキシメチル)フェニル]ノン-6-エン-3-オール

a) メチル=2-メチル-5-ニトロベンゾエート

23.2g(88mmol)の2-ヨード-4-ニトロトルエンを、400mlの無水メタノールに溶解させ、スチール反応器中においた。25ml(177mmol)のトリエチルアミン、1.97g(8.8mmol)の二酢酸パラジウム及び7.3gのジフェニホスホプロパンを添加し、反応媒質に4バールの一酸化炭素圧をかけ、110℃にて18時間加熱した。媒質を環境温度及び環境圧とし、ジクロロメタンに溶解させ、シーライトで濾過した。蒸発後、残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。橙色粉末が得られた ($m=6.3\text{g}$; $Y=37\%$)。

20

【0409】

b) メチル=3-アミノ-6-メチルベンゾエート

6.3g(32mmol)のメチル=2-メチル-5-ニトロベンゾエートを、80mlの無水メタノールに溶解させ、スチール反応器に移した。該混合物を、窒素で脱気した後、630mgのPd/C(5%)を添加した。反応媒質に4バールの水素圧をかけ、80℃にて14時間加熱し、その後環境温度及び環境圧として濾過した。蒸発後、残渣をシリカカラムでのクロマトグラフィーにより精製した。褐色オイルが得られた ($m=4.6\text{g}$; $Y=86\%$)。

c) メチル=3-ヒドロキシ-6-メチルベンゾエート

4.6g(28mmol)の3-アミノ-6-メチルベンゾエートを、50mlのTHF及び50mlの1M硫酸に溶解させ、反応媒質を0℃に冷却した。10mlの水の中とした硝酸ナトリウム(2.3g、33.6mmol)の溶液を滴々と加え、媒質を20分間攪拌した。15mlの純粋硫酸を添加し、反応媒質を2時間加熱還流し、500mlの水に注入し、エチルエーテルで抽出した。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮し、得られた残渣を100mlのメタノールに溶解させた。3mlの硫酸を添加し、反応媒質を14時間加熱還流させ、冷却し、水及びエチルエーテルで処理した。エチルエーテルで抽出した後、有機相を混合し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカカラム(酢酸エチル30-ヘプタン70)で精製したところ、褐色オイルが得られた ($m=1.2\text{g}$; $Y=25\%$)。

30

【0410】

c) (E)-3-エチル-7-[3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルフェノキシメチル)フェニル]ノン-6-エン-3-オール

実施例98e、f、gと同様の方法にて、メチル=3-ヒドロキシ-3-メチルベンゾエートを、[3-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)フェニル]メタノール(実施例98dによって得られたもの)と反応させ、連続的に水素化リチウムアルミニウムと、さらにフッ化テトラブチルアンモニウムで処理することにより、無色のオイルが得られた。

40

¹H NMR (DMSO): 0.73 (t, 6H, J = 7.5 Hz), 0.85 (s, 3H, J = 7.3 Hz), 1.26-1.38 (m, 6H), 2.02-2.12 (m, 5H), 2.38-2.46 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 4.36 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 4.98-5.03 (m, 3H), 5.61 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.93-6.96 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.35 (s, 1H).

10

【0411】

(実施例105)

(E)-7-エチル-7-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルフェノキシ-メチル)フェニル]-3-エチルオクト-6-ト-4-エン-3-オール

実施例98と類似の方法にて、(E)-7-[3-(3,4-ジヒドロキシメチル)フェノキシメチル]フェニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オールが、白色粉末の形態で得られた(融点=89-91°C)。

¹H NMR (DMSO): 0.67 (t, 6H, J = 7.4 Hz), 1.21-1.33 (m, 6H), 1.86 (d, 3H, J = 2.2 Hz), 1.94-2.06 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 4.30 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 4.40 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 4.80 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 4.95-5.00 (m, 3H), 5.70 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 6.69-6.73 (m, 1H), 6.94-6.95 (m, 1H), 7.09-7.20 (m, 4H), 7.33 (s, 1H).

20

【0412】

(実施例106)

(E)-3-エチル-7-[3-(3-ヒドロキシメチルフェノキシ-メチル)フェニル]ノン-6-エン-3-オール

実施例98e、f、gと同様の方法にて、3-ヒドロキシベンズアルデヒドを、[3-(E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル]フェニル]メタノール(実施例98dによって得られたもの)と反応させ、連続的に水素化リチウムアルミニウムと、さらにフッ化テトラブチルアンモニウムで処理することにより、無色のオイルが得られた。

¹H NMR (CDCl₃): 0.88 (t, 6H, J = 7.5 Hz), 0.98 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.26 (s, 1H), 1.48-1.60 (m, 6H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.53 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 4.62 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.65 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 5H), 7.39 (s, 1H).

40

【0413】

(実施例107)

(E)-3-エチル-7-[3-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ-メチル)フェニル]ノン-6

50

-エン-3-オール

実施例 98 e、f、g と同様の方法にて、4-ヒドロキシベンズアルデヒドを、[3-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル) フェニル] メタノール (実施例 98 d によって得られたもの) と反応させ、連続的に水素化リチウム アルミニウムと、さらにフッ化テトラブチルアンモニウムで処理することにより、白色粉末 (融点=67-70°C) が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.86 (t, 6H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 0.98 (t, 3H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.26 (s, 1H), 1.47-1.60 (m, 6H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.53 (q, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.66 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.65 (t, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 5H), 7.40 (s, 1H).

【0414】

【発明の効果】

(実施例 108 : 処方例)

1) 経口経路

(a) 下記の組成物を、0.2gの錠剤の形態で調製した。

実施例 1 の化合物	0.005g
予め糊化させたデンプン	0.065g
ミクロクリスタリンセルロース	0.075g
ラクトース	0.050g
ステアリン酸マグネシウム	0.005g

魚鱗癬の処理のため、成人の個体に、一日当たり 1 乃至 3 の錠剤を、処理しようとする症例の深刻さに応じて 1 乃至 12 ヶ月間投与した。

【0415】

(b) 5mlのバイアル中に実装することを意図した、経口懸濁液を調製した。

実施例 2 の化合物	0.050mg
グリセリン	0.500g
ソルビトール (70%)	0.500g
サッカリン酸ナトリウム	0.010g
パラ-ヒドロキシ安息香酸メチル	0.040g
風味剤	適量

純水 5mlとする残量

挫瘡の処理のため、成人の個体に、一日当たり 1 バイアルを、処理しようとする症例の深刻さに応じて 1 乃至 12 ヶ月間投与した。

【0416】

(c) ゼラチンカプセル中に実装することを意図した以下の製剤を調製した。

実施例 4 の化合物	0.0001mg
コーンスターチ	0.060g
ラクトース	0.300gとする残量

使用したゼラチンカプセルは、ゼラチン、酸化チタン及び保存料からなるものであった。乾癬の処理において、成人の個体に、一日当たりゼラチンカプセル 1 つを、1 乃至 12 ヶ月間投与した。

【0417】

(d) ゼラチンカプセル中に実装することを意図した以下の製剤を調製した。

実施例 5 の化合物	0.02mg
シクロスポリン	0.050g

コーンスターチ 0.060g

ラクトース 0.300gとする残量

使用したゼラチンカプセルは、ゼラチン、酸化チタン及び保存料からなるものであった。乾癬の処理において、成人の個体に、一日当たりゼラチンカプセル1つを、1乃至12ヶ月間投与した。

【0418】

2) 局所的経路

(a) 下記の非イオン性油中水型クリームを調製した。

実施例9の化合物 0.100g

乳剤質ラノリンアルコールとワックスと

10

精製油との混合物、BDF社により、

“Eucerine anhydre” (商標) の名で市販 39.900g

パラ-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.075g

パラ-ヒドロキシ安息香酸プロピル 0.075g

滅菌脱塩水 100.000gとする残量

このクリームを、乾癬の皮膚に、一日1または2回、1乃至12ヶ月間適用した。

【0419】

(b) 下記の処方により、ゲルを調製した。

実施例18の化合物 0.001g

エリスロマイシンベース 4.000g

20

ブチル化ヒドロキシトルエン 0.050g

Hercules社により、

“KLUGEL HF” (商標) の名で市販の

ヒドロキシプロピルセルロース 2.000g

エタノール (95%) 100.000gとする残量

このゲルを、皮膚病に冒された皮膚または挫瘍のできた皮膚に、一日当たり1乃至3回、処理する症例の深刻さによって6乃至12週間適用した

【0420】

(c) 抗脂漏性ローションを、下記の成分を混合することにより調製した。

実施例12の化合物 0.030g

30

プロピレングリコール 5.000g

ブチル化ヒドロキシトルエン 0.100g

エタノール (95%) 100.000gとする残量

このローションを、一日当たり2回、脂漏症の頭皮に適用し、2乃至6週間の期間内に著しい改善が観察された。

【0421】

d) 日光の有害な作用に対抗する化粧品組成物を、下記の成分を混合することによって調製した。

実施例27の化合物 1.000g

ベンジリデンショウノウ 4.000g

40

脂肪酸トリグリセリド 31.000g

グリセリンモノステアレート 6.000g

ステアリン酸 2.000g

セチルアルコール 1.200g

ラノリン 4.000g

保存料 0.300g

プロピレングリコール 2.000g

トリエタノールアミン 0.500g

香料 0.400g

脱塩水 100.000gとする残量

50

この組成物を、毎日適用した。光誘発性老化に対抗することができた。

【0422】

(e) 下記の非イオン性水中油型クリームを調製した。

実施例38の化合物	0.500g	
レチノイン酸	0.020g	
セチルアルコール	4.000g	
グリセリンモノステアレート	2.500g	
P E G 5 0 ステアレート	2.500g	
シェーバター	9.200g	
プロピレングリコール	2.000g	10
パラ-ヒドロキシ安息香酸メチル	0.075g	
パラ-ヒドロキシ安息香酸プロピル	0.075g	

滅菌脱塩水 100.000gとする残量

このクリームを、集中的治療のために、一日当たり1または2回、30日間、または維持のため不定期に、乾癬症の皮膚に適用した。

【0423】

(f) 局所用ゲルを、下記の成分を混合することによって調製した。

実施例49の化合物	0.050g	
エタノール	43.000g	
α -トコフェロール	0.050g	20
カルボキシビニルポリマー、“Goodrich”社より、 “Carbopol (商標) 941”の名で市販	0.500g	
トリエタノールアミン、20重量%の水性溶液として	3.800g	
水	9.300g	

プロピレングリコール 100.000gとする残量

このゲルを、挫瘡の処理において、一日当たり1乃至3回、処理しようとする症例の深刻さに応じて6乃至12週間適用した。

【0424】

(g) 髪の毛の喪失に対抗する、再生のためのヘアローションを、下記の成分を混合することによって調製した。

実施例33の化合物	0.05g	
“Minoxidil” (商標) の名で市販の化合物	1.00g	
プロピレングリコール	20.00g	
エタノール	34.92g	
ポリエチレングリコール (分子量=400)	40.00g	
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.01g	
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.02g	

水 100.00gとする残量

このローションを、髪の毛の喪失が見られる頭皮に、一日当たり1または2回、3ヶ月間、及び維持のために不定期に、適用した。

【0425】

(h) 抗挫瘡クリームを、下記の成分を混合することにより調製した。

実施例51の化合物	0.050g	
レチノイン酸	0.010g	
グリセリンステアレートとポリエチレングリコール との混合物 (75mol)、“GATTEFOSSE”社により、 “Gelot 64” (商標) の名で市販	15.000g	
6molのエチレンオキシドを含む、 ポリオキシエチレン化ストーンオイル、 “GATTEFOSSE”社により、		50

“Labrafil M2130 CS” (商標) の名で市販 8.000g
 ペルヒドロスクアレン 10.000g
 保存料 適量
 ポリエチレングリコール (分子量=400) 8.000g
 エチレンジアミンテトラ酢酸の二ナトリウム塩 0.050g
 純水 100.000gとする残量
 このクリームを、皮膚病に冒された皮膚または挫瘡のある皮膚に、一日当たり 1 乃至 3 回、6 乃至 12 週間適用した。

【0426】

(i) 水中油型クリームを、下記の製剤を行うことにより調製した。

10

実施例 44 の化合物 0.020g
 17-吉草酸ベタメタゾン 0.050g
 S-カルボキシメチルシステイン 3.000g
 ポリオキシエチレン化ステアレート (40molのエチレンオキシド)、
 “ATLAS” 社により、“Myrj 52” (商標) の名で市販 4.000g
 モノラウリン酸ソルビタン、
 20molのエチレンオキシドを含むポリオキシエチレン、
 “ATLAS” 社により、“Tween 20” (商標) の名で市販 1.800g
 グリセリンモノステアレート及びグリセリンジステアレートの
 混合物、“GATTEFOSSE” 社により、
 “Geleol” (商標) の名で市販 4.200g
 プロピレングリコール 10.000g
 ブチル化ヒドロキシアニソール 0.01g
 ブチル化ヒドロキシトルエン 0.02g
 セチルステアリルアルコール 6.200g
 保存料 適量
 ペルヒドロスクアレン 18.000g
 カプリル酸-カプリン酸のトリグリセリド混合物、
 “DYNAMIT NOBEL” 社により、
 “Miglyol 812” (商標) の名で市販 4.000g
 トリエタノールアミン (99重量%) 2.500g
 水 100.00gとする残量
 このクリームを、炎症性皮膚病に冒された皮膚に、一日当たり 2 回、30日間適用した。

20

30

【0427】

(j) 水中油型の、下記のクリームを調製した。

乳酸 5.000g
 実施例 8 の化合物 0.020g
 ポリオキシエチレン化ステアレート (40molのエチレンオキシド)
 “ATLAS” 社により、
 “Myrj 52” (商標) の名で市販 4.000g
 モノラウリン酸ソルビタン、
 20molのエチレンオキシドを含むポリオキシエチレン、
 “ATLAS” 社により、“Tween 20” (商標) の名で市販 1.800g
 グリセリンモノステアレート及びグリセリンジステアレートの
 混合物、“GATTEFOSSE” 社により、
 “Geleol” (商標) の名で市販 4.200g
 プロピレングリコール 10.000g
 ブチル化ヒドロキシアニソール 0.010g
 ブチル化ヒドロキシトルエン 0.020g
 セチルステアリルアルコール 6.200g

40

50

保存料	適量	
ペルヒドロスクアレン	18.000g	
カプリル酸－カプリン酸のトリグリセリド混合物、 “ DYNAMIT NOBEL ” 社により、 “ Miglyol 812 ” (商標) の名で市販	4.000g	
水	100.00gとする残量	
このクリームを、一日に1回適用した。これは、光誘発性及び経年性のいずれの老化に対しても有用であった。		
【0428】		
(k) 下記の無水軟膏を調製した。		10
実施例19の化合物	5.000g	
流動パラフィン	50.00g	
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.050g	
ワセリン	100gとする残量	
この軟膏を、鱗皮膚症に冒された皮膚に30日間適用した。		
【0429】		
3) 病変内局注経路 (INTRALESION ROUTE)		
(a) 以下の組成物を調製した。		
実施例6の化合物	0.002g	
オレイン酸エチル	10gとする残量	20
悪性黒色腫の治療において、成人の個体に、該組成物を、1週間に1乃至7回の頻度で、1乃至12ヶ月間に渡って注射した。		
【0430】		
(b) 下記の組成物を調製した。		
実施例11の化合物	0.050g	
オリーブオイル	2gとする残量	
基底細胞の癌の治療において、成人の個体に、該組成物を、1週間に1乃至7回の頻度で、1乃至12ヶ月間に渡って注射した。		
【0431】		
(c) 下記の組成物を調製した。		30
実施例36の化合物	0.1mg	
ゴマ油	2gとする残量	
脊髄細胞の癌の治療において、成人の個体に、該組成物を、1週間に1乃至7回の頻度で、1乃至12ヶ月間に渡って注射した。		
【0432】		
(d) 下記の組成物を調製した。		
実施例24の化合物	0.001mg	
安息香酸メチル	10gとする残量	
結腸癌の治療において、成人の個体に、該組成物を、1週間に1乃至7回の頻度で、1乃至12ヶ月間に渡って注射した。		40
【0433】		
4) 静脈内経路		
(a) 以下の注射用脂質エマルジョンを調製した。		
実施例47の化合物	0.001mg	
大豆油	10.000g	
卵リン脂質	1.200g	
グリセリン	2.500g	
注射用の水	100.000gとする残量	
乾癬の治療において、成人の個体に、該組成物を、1週間に1乃至7回の頻度で、1乃至12ヶ月間に渡って注射した。		50

【0434】

(b) 以下の注射用脂質エマルジョンを調製した。

実施例13の化合物	0.010g
綿実油	10.000g
大豆レシチン	0.750g
ソルビトール	5.000g
(DL)- α -トコフェロール	0.100g
注射用の水	100.000gとする残量
魚鱗癬の治療において、成人の個体に、該組成物を、1週間に1乃至7回の頻度で、1乃至12ヶ月間に渡って注射した。	

10

【0435】

(c) 以下の注射用脂質エマルジョンを調製した。

実施例29の化合物	0.001g
大豆油	15.000g
アセチル化モノグリセリド	10.000g
Pluronic F-108	1.000g
グリセリン	2.500g
注射用の水	100.000gとする残量
白血病の治療において、成人の個体に、該組成物を、1週間に1乃至7回の頻度で、1乃至12ヶ月間に渡って注射した。	

20

【0436】

(d) 以下の混合ミセル性組成物を調製した。

実施例22の化合物	0.001g
レシチン	16.930g
グリココール酸	8.850g
注射用の水	100.000gとする残量
悪性黒色腫の治療において、成人の個体に、該組成物を、1週間に1乃至7回の頻度で、1乃至12ヶ月間に渡って注射した。	

【0437】

(e) 以下のシクロデキストリン組成物を調製した。

実施例31の化合物	0.1mg
β -シクロデキストリン	0.100g
注射用の水	100.000gとする残量
移植片拒絶の治療において、成人の個体に、該組成物を、1週間に1乃至7回の頻度で、1乃至12ヶ月間に渡って注射した。	

30

【0438】

(f) 以下のシクロデキストリン組成物を調製した。

実施例4の化合物	0.010g
2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン	0.100g
注射用の水	100.000gとする残量
腎臓癌の治療において、成人の個体に、該組成物を、1週間に1乃至7回の頻度で、1乃至12ヶ月間に渡って注射した。	

40

【0439】

(実施例109：本発明の化合物の生物学的活性を評価するための試験例)

本発明の化合物の、ビタミンDレセプターに対するアゴニスト活性は、SKHマウスへの24-ヒドロキシラーゼの導入によって、“in vivo”評価することができる (Voorhees et al. 1997, 108:513-518)。

【0440】

用いた試験プロトコルは、下記の通りであった。

SKHマウスに、増加する濃度にてエタノール中に溶液とした、本発明による化合物の局所

50

適用を一度行った。体積50 μ lの、試験しようとする生成物または単独の担体を、ピペットを用いてマウスの背中に適用した。

【0441】

他のSKHマウスには、増加する濃度にてエタノール中に溶液とした、1, 25-(OH)₂-ビタミンD₃の局所適用を一度行った。体積50 μ lの、試験しようとする生成物または単独の担体を、ピペットを用いてマウスの背中に適用した。

【0442】

局所適用の8時間後に、マウスを人間的に屠殺し、処置した皮膚を取り除いて表皮を真皮から分離させた。24-ヒドロキシラーゼに対するmRNAの定量は、半定量PCRによって行った。結果を、GAPDHに対するmRNAの放出に関して標準化し、試験した1, 25-(OH)₂-ビタミンD₃の様々な濃度及び試験した本発明の様々な化合物に対する値を、媒体に関するインダクション係数として表した。

結果を下記の表にまとめた。

【0443】

24-ヒドロキシラーゼに対するmRNAの表出

【表1】

試験化合物	濃度 % (重量/体積)	エタノールについての インダクション係数
1,25-(OH) ₂ -ビタミン D ₃	0.0001	6.7
1,25-(OH) ₂ -ビタミン D ₃	0.001	10.3
1,25-(OH) ₂ -ビタミン D ₃	0.01	20.1
1,25-(OH) ₂ -ビタミン D ₃	0.1	26
実施例 4	1	11
実施例 59	0.1	20.5
実施例 61	1	10
実施例 65	1	15
実施例 68	0.1	25
実施例 72	0.1	17
実施例 82	0.1	21

【0444】

これらの結果は、一回の局所適用として投与された1, 25-(OH)₂-ビタミンD₃が、マウスにおいて、用量依存式に、表皮において、24-ヒドロキシラーゼに対するmRNAの表出を誘発することを示した。

本発明の化合物の生物学的活性を、本発明の化合物について得られたインダクション係数と、1, 25-(OH)₂-ビタミンD₃について得られたインダクション係数との間の比較によって評価した。

【0445】

このように、化合物、6-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)フェニル]-2-エチルヘプタ-3,5-ジエン-2-オール(実施例4)は、濃度1%にて、0.001%での1, 25-(OH)₂-ビタミンD₃の活性と適合性の活性を示した。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は、本発明による化合物の調製に使用することのできる、反応スキームを表す。

【図 2】 図 2 は、本発明による化合物の調製に使用することのできる、反応スキームを表す。

【図 3】 図 3 は、本発明による化合物の調製に使用することのできる、反応スキームを表す。

【図 4】 図 4 は、本発明による化合物の調製に使用することのできる、反応スキームを表す。

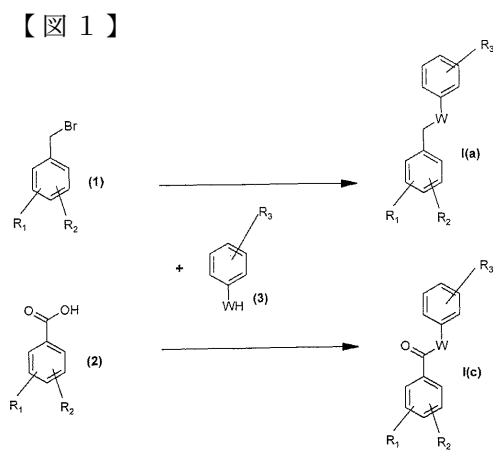


FIGURE 1

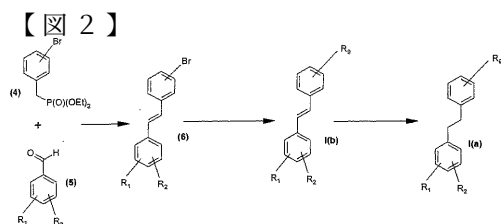


FIGURE 2

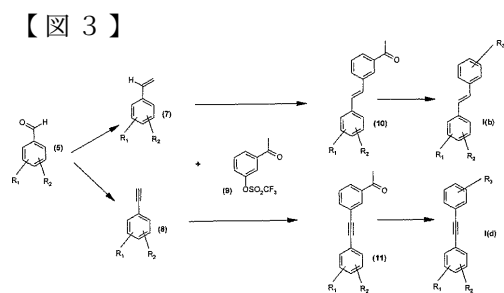


FIGURE 3

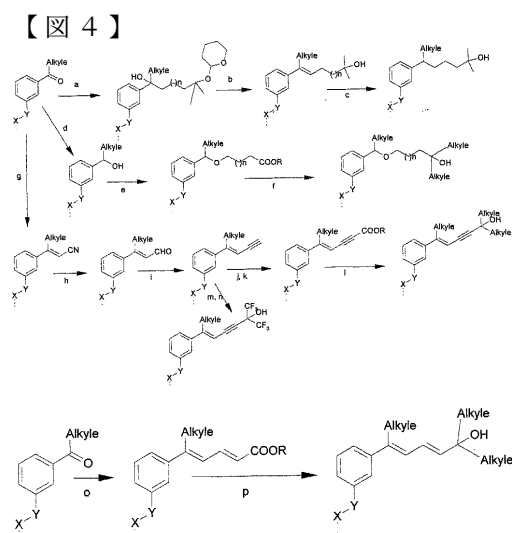


FIGURE 4

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/137 (2006.01)
A 6 1 P 3/14 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/02 (2006.01)
A 6 1 P 17/04 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 17/08 (2006.01)
A 6 1 P 17/16 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 19/08 (2006.01)
A 6 1 P 19/10 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)
C 0 7 C 39/15 (2006.01)
C 0 7 C 39/21 (2006.01)
C 0 7 C 43/23 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/137
 A 6 1 P 3/14
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 17/08
 A 6 1 P 17/16
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 37/02
 C 0 7 C 39/15
 C 0 7 C 39/21
 C 0 7 C 43/23

D

(74)代理人 100094400

弁理士 鈴木 三義

(74)代理人 100107836

弁理士 西 和哉

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(72)発明者 ジャンーミシエル・ベルナルドン

フランス・F-06650・ル・ルーレ・シュマン・プラン・ベルジェ・21

審査官 吉良 優子

(56)参考文献 特開平03-197422 (JP, A)

特開昭59-116241 (JP, A)

特開昭51-125236 (JP, A)

特表平06-509558 (JP, A)

DREFAHL,V.G. et al., Ann., 1956年, Vol.598, p.167-173

GUNTER.M.J. et al., THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 195

0年, Vol.99, No.4, p.465-478

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 33/30

A61K 8/00

A61K 31/065
A61K 31/085
A61K 31/136
A61K 31/137
A61P 3/14
A61P 11/06
A61P 13/12
A61P 17/00
A61P 17/02
A61P 17/04
A61P 17/06
A61P 17/08
A61P 17/16
A61P 19/02
A61P 19/08
A61P 19/10
A61P 21/00
A61P 27/02
A61P 31/12
A61P 35/00
A61P 35/02
A61P 37/02
C07C 39/15
C07C 39/21
C07C 43/23
CA(STN)
REGISTRY(STN)