

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02006/093290

発行日 平成20年8月7日(2008.8.7)

(43) 国際公開日 平成18年9月8日(2006.9.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 401/00 (2006.01)	C07C 401/00	CSP 4C086
A61K 31/59 (2006.01)	A61K 31/59	4H006
A61P 3/02 (2006.01)	A61P 3/02	102
A61P 19/08 (2006.01)	A61P 19/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 56 頁)

出願番号 特願2007-506035 (P2007-506035)	(71) 出願人 504179255 国立大学法人 東京医科歯科大学 東京都文京区湯島 1-5-45
(21) 国際出願番号 PCT/JP2006/304149	
(22) 国際出願日 平成18年3月3日(2006.3.3)	
(31) 優先権主張番号 特願2005-61633 (P2005-61633)	(74) 代理人 100106002 弁理士 正林 真之
(32) 優先日 平成17年3月4日(2005.3.4)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(72) 発明者 清水 正人 東京都文京区湯島 1丁目5番45号 国立 大学法人東京医科歯科大学内
(31) 優先権主張番号 特願2005-93329 (P2005-93329)	Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA04 DA16 MA01 MA04 NA14 ZA96 ZC23 4H006 AA01 AB27 UA13 UA42
(32) 優先日 平成17年3月28日(2005.3.28)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 9-置換-19-ノルビタミンD誘導体

(57) 【要約】

変異ビタミンD受容体(W286R VDR)の機能を活性化する転写活性化能を有するビタミンD誘導体、その製造方法およびこれらを含む医薬品を提供する。

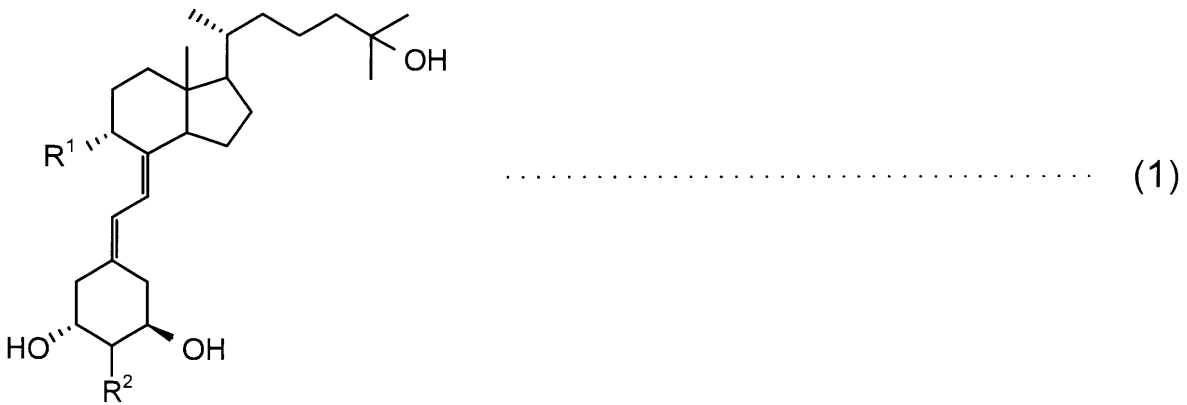
本発明のビタミンD誘導体は、9位に置換基を有するため、変異ビタミンD受容体の結合ポケットに適合することができる。9位の置換基は、アリル基が好ましい。また、最も好ましいビタミンD誘導体は2位にヒドロキシエチルデン基を有する2-ヒドロキシエチリデン-9-アリル-19-ノルビタミンD誘導体である。転写活性化能が向上するため、例えば、くる病、又は骨軟化症治療薬として用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(1)で表される9-置換-19-ノルビタミンD誘導体。

【化1】



10

(但し、R¹はアルキル基、アルケニル基、ヒドロキシアルキル基を表し、R²は水素、又は二重結合を介して結合するヒドロキシアルキリデン基を示す。)

【請求項 2】

前記一般式(1)中のR¹が、メチル基、ブチル基、ヒドロキシプロピル基、アリル基、又は、trans-CH₂CH=CHCH₃基である請求項1記載の9-置換-19-ノルビタミンD誘導体。

20

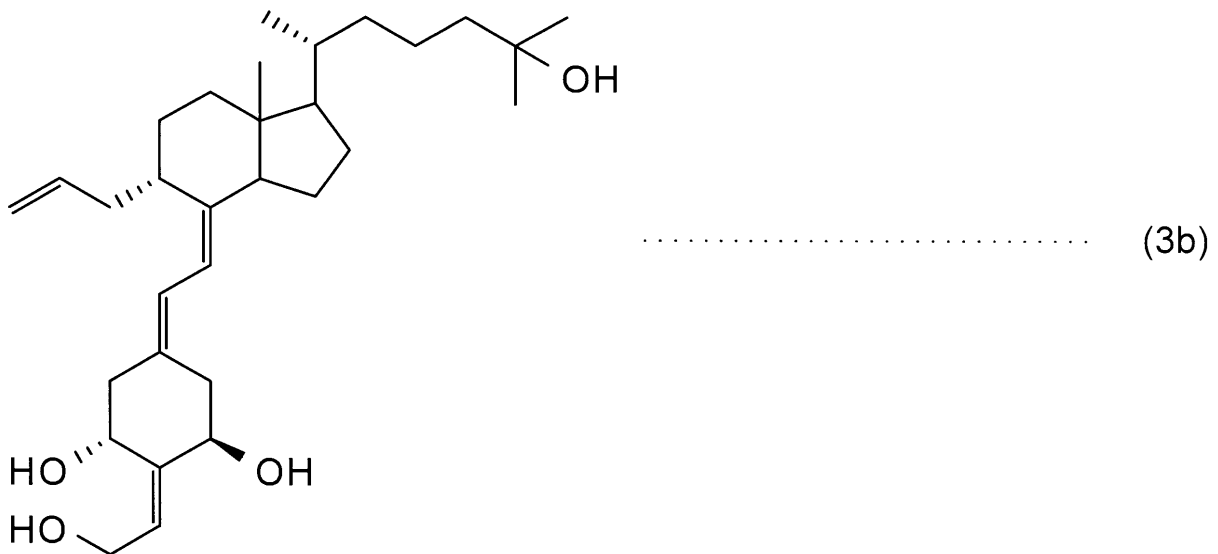
【請求項 3】

上記一般式(1)中のR²が、ヒドロキシエチリデン基である請求項1又は2記載の9-置換-19-ノルビタミンD誘導体。

【請求項 4】

下記構造式(3b)で表される請求項1から3いずれか記載の9-置換-19-ノルビタミンD誘導体。

【化2】



30

40

【請求項 5】

請求項1から4いずれか記載の9-置換-ノルビタミンD誘導体を有効成分とする、くる病、又は、骨軟化症治療薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、先天性ビタミン依存症II型くる病に有効な9-置換-19-ノルビタミン

50

D誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

活性型ビタミンD誘導体は、骨軟化症、骨粗鬆症、くる病等の骨疾患治療薬として、臨床的に広く使われている。また、ビタミンDの細胞増殖抑制・分化誘導作用や免疫調節作用が注目され、皮膚病乾癬の特効薬として広く用いられている他、癌治療薬、免疫調節剤としての開発も行われている。

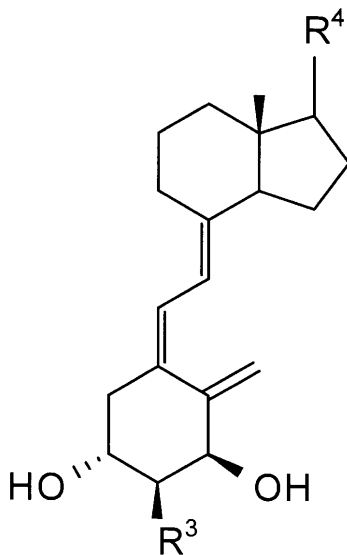
【0003】

これに関して、下記の特許文献1には、下記の一般式(a)で表される、2位に置換基を有し、1位及び3位の水酸基がそれぞれ配置及び配置であるビタミンD誘導体が開示されている。このビタミンD誘導体は、医薬として使用することができ、例えば、カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤、抗腫瘍剤または免疫調節剤等の目的で使用することができる。

10

【0004】

【化1】



20

(a)

30

【0005】

(但し、R³及びR⁴はヒドロキシ基で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の低級アルキル基を示す。)

【0006】

【特許文献1】W001/062723号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

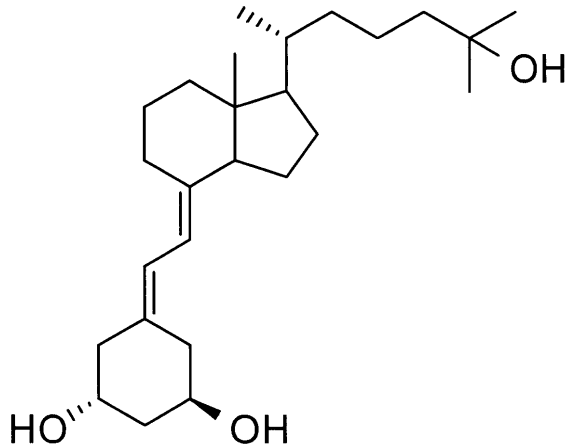
【0007】

しかし、活性型ビタミンD誘導体に抵抗性を示す常染色体劣性遺伝であるII型くる病(HVDRR)は、ビタミンD受容体(VDR)の変異により発症する。VDRの286番目のトリプトファン(W)がアルギニン(R)に変異したVDR(W286R VDR)は、下記の構造式(b)で表される天然リガンド、又は、上記特許文献1のビタミンD誘導体に対して全く応答しないため、重篤なくる病を引き起こすことが知られている。

40

【0008】

【化2】



(b)

10

【0009】

本発明は、以上のような課題に鑑みてなされたものであり、変異ビタミンD受容体の機能を活性化させる転写活性化能を有し、先天性ビタミン依存症II型くる病に有効な9-置換-19-ノルビタミンD誘導体、その製造方法およびそれらを含む医薬組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

20

【0010】

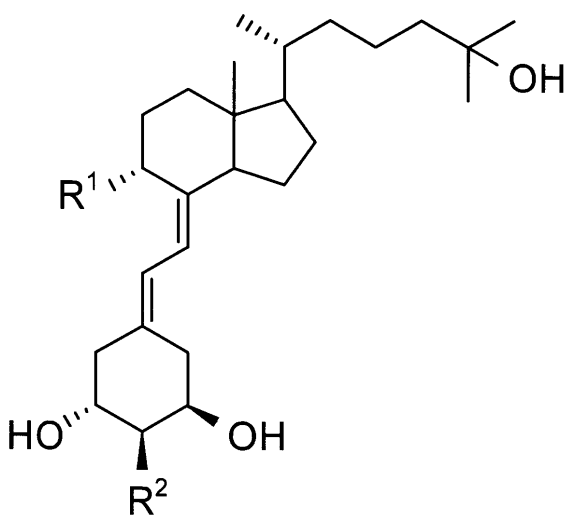
本発明者は、上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記一般式(1)で表される9-置換-19-ノルビタミンD誘導体が、変異ビタミンD受容体に対して、転写活性化能を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0011】

すなわち、本発明の化合物は、下記一般式(1)で表される9-置換-19-ノルビタミンD誘導体である。

【0012】

【化3】



(1)

30

40

【0013】

(但し、R¹はアルキル基、アルケニル基、又はヒドロキシアルキル基を表し、R²は水素、又は二重結合を介して結合するヒドロキシアルキリデン基を表す。)

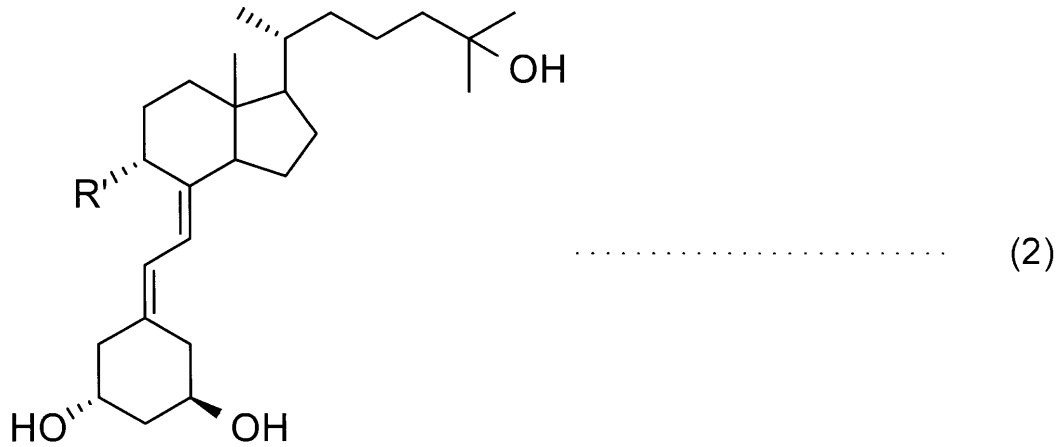
【0014】

また、本発明においては、下記一般式(2)、(3)で表される9-置換-19-ノルビタミンD誘導体であることが好ましい。

【0015】

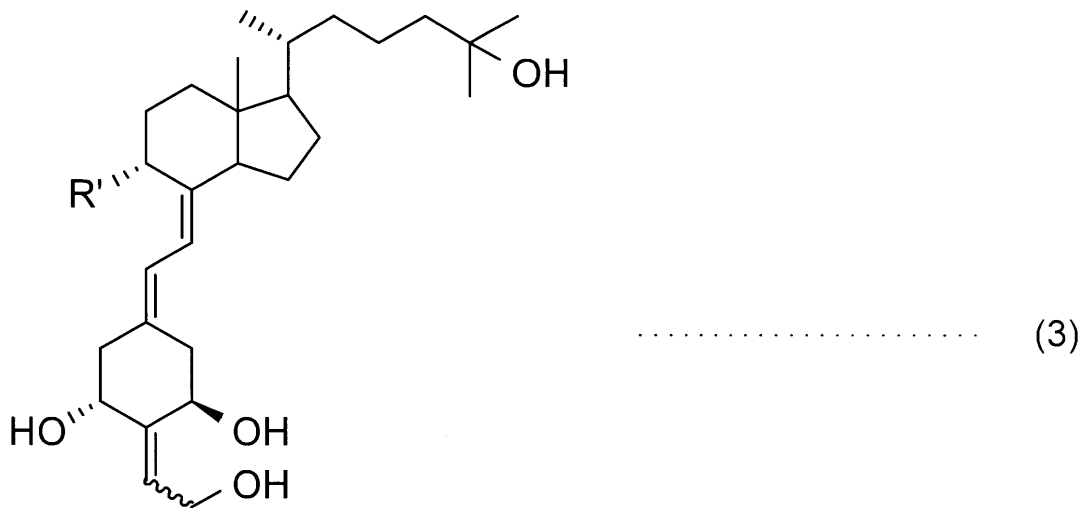
50

【化4】



【0016】

【化5】



【0017】

(但し、R¹は、ブチル基、ヒドロキシプロピル基、アリル基、又は、trans - C₂H₂CH = CHCH₃を表す。)

【0018】

更に、本発明においては、下記構造式(3b)で表される9 - 置換19 - ノルビタミンD誘導体であることが好ましい。

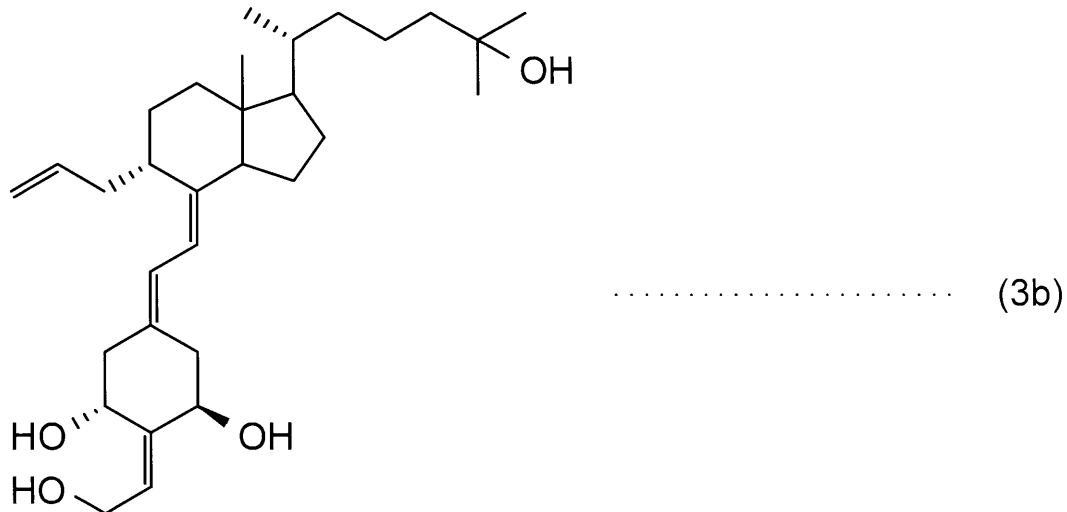
【0019】

10

20

30

【化 6】



10

【0020】

本発明の化合物によれば、9位に置換基を有するため、変異型VDR (W286R VDR)の結合ポケットに適合することができる。これは、変異型VDRは、野生型のVDRと比較し、リガンド結合ポケットが、大きくなっている。そのため、天然のリガンドでは、大きくなった部位にスペースができてしまうが、本発明の化合物によれば、このスペースに、9位の置換基が適合するため、変異型VDRに対しても転写活性化能を示すことができる。

20

【0021】

上記一般式(2)で表される9-置換-19-ノルビタミンD誘導体は、A環ケトン体と、9位に置換基を有するC/D環ホスフィンオキシド体とを、Wittig-Horn erカップリング法により合成することができる。また、上記一般式(3)で表される9-置換-19-ノルビタミンD誘導体は、A環ケトン体と、9位に置換基を有するC/D環アリルスルホン体とを、ジュリアカップリング法により合成することができる。

【0022】

本発明の化合物は、くる病、又は、骨軟化症治療薬として用いることができる。

30

【発明の効果】

【0023】

本発明の化合物によれば、先天性ビタミン依存症II型くる病に有効な9-置換ビタミンD誘導体、その製造方法およびそれらを含む医薬組成物を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】9-アリル誘導体(3b)と天然のリガンドの転写活性を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0025】

上記一般式(2)で表される9-置換-19-ノルビタミンD誘導体は、A環ケトン体と、9位に置換基を有するC/D環ホスフィンオキシド体とを、Wittig-Horn erカップリング法により合成することができる。また、上記一般式(3)で表される9-置換-19-ノルビタミンD誘導体は、A環部ケトン体と、9位に置換基を有するC/D環部アリルスルホン体とを、ジュリアカップリング法により合成することができる。

40

【0026】

以下、一般式(2)、及び(3)の9-置換-19-ノルビタミンD誘導体について、その製造方法を具体的に説明する。

【0027】

< A環ケトン体の合成方法 >

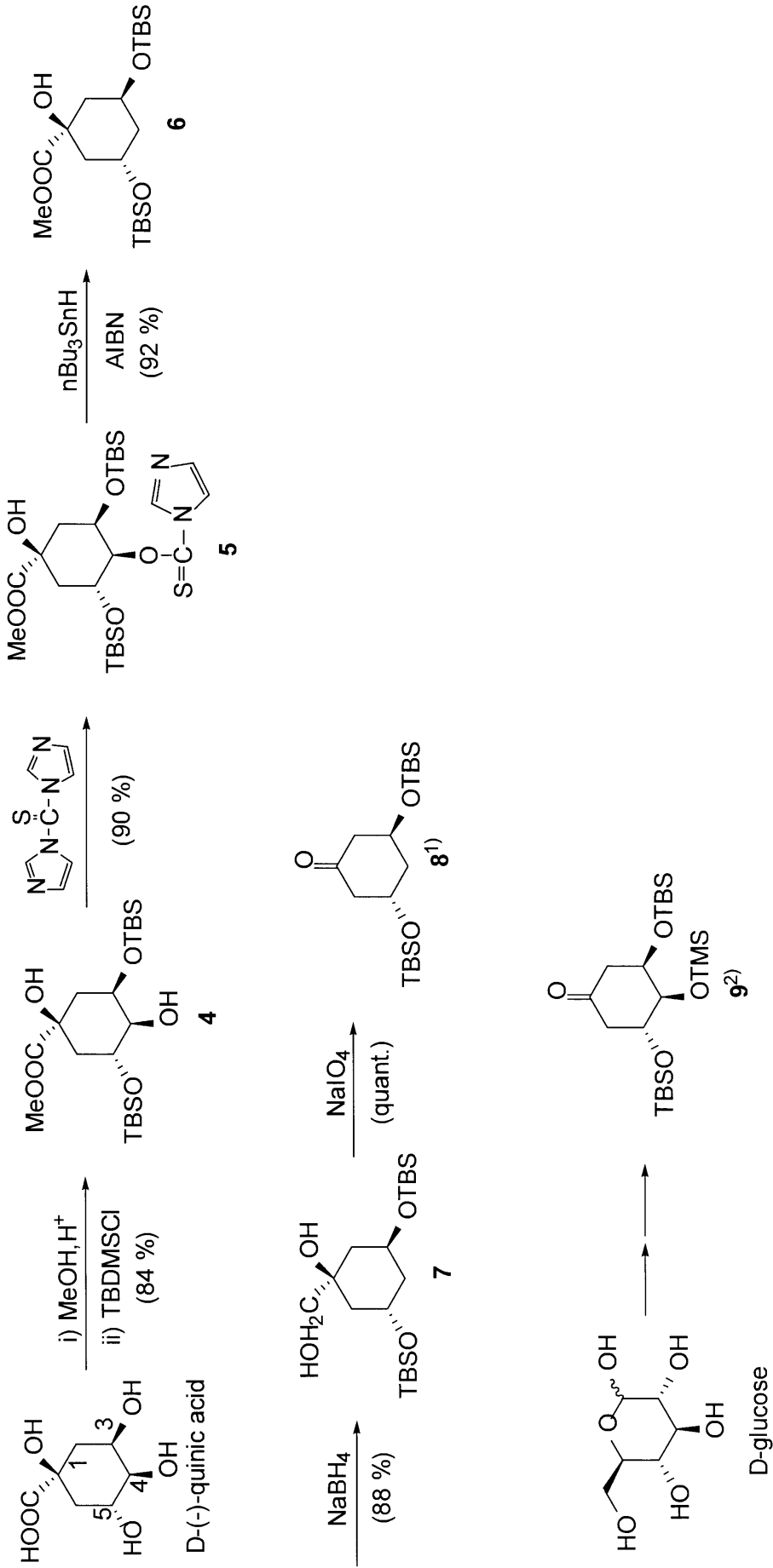
A環部ケトン体(8)は、DeLuca H.F. et al, Tetrahedr

50

on Lett, 1991, 32, 7663 - 7666に記載されている(-)-キナ酸を用いる合成法により容易に得ることができる。(-)-キナ酸をメチルエステル体へと導いた後、水酸基を位置選択的に保護しシリルエーテル体(4)を得る。続いて、4位の水酸基はBarton法により除去し、4-デオキシ体(6)を得る。エステルの還元、続いて、過ヨウ素酸ナトリウム酸化により、1-ケト体(8)を得る。TMSエーテル体(9)は、グルコースより、Shimizu M et.al, Bioorg Med .Chem .Lett、2003、13、809 - 812に記載されている方法により、得ることができる。

【0028】

【化7】



10

20

30

40

< C / D 環シントンの合成方法 >

構造式 (1 5)、(2 0) で表される C / D 環ホスフィンオキシド体は、ビタミン D₃ を出発原料として、6 工程により、構造式 (2 2)、(2 3) で表される C / D 環アリルスルホン体は、7 工程により合成することができる。

【 0 0 3 0 】

出発原料にビタミン D₃ を用いて、公知の方法により化合物 (1 0) を得る。9 - ブチル - 8 ケト体 (1 1) は化合物 (1 0) を速度論条件下、シリルエノールエーテル体へと変換し、続いてヨウ化ブチルで処理することにより合成する。9 - ブチル - 8 - ケト体 (1 1) にビニルマグネシウムプロミドを付加させ、3 級アルコール体 (1 2) へ導き、続いて P C C 酸化を行い、アリルアルデヒド体 (1 3) を得る。Na B H₄ により還元し、アリルアルコール体 (1 4) を得たのち、トシル化、ジフェニルホスフィン化および酸化反応を一気に行い、ホスフィンオキシド体 (1 5) を得る。同様にして、9 - アリル - ホスフィンオキシド体 (2 0) も得ることができる。

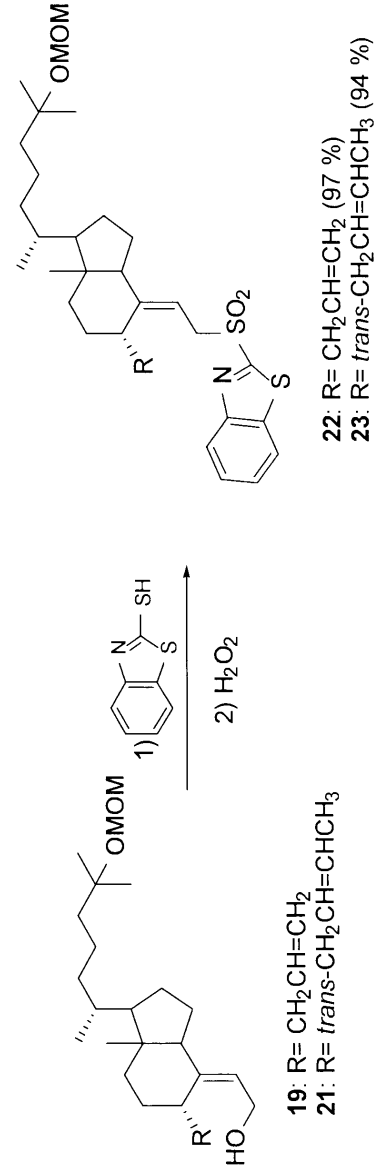
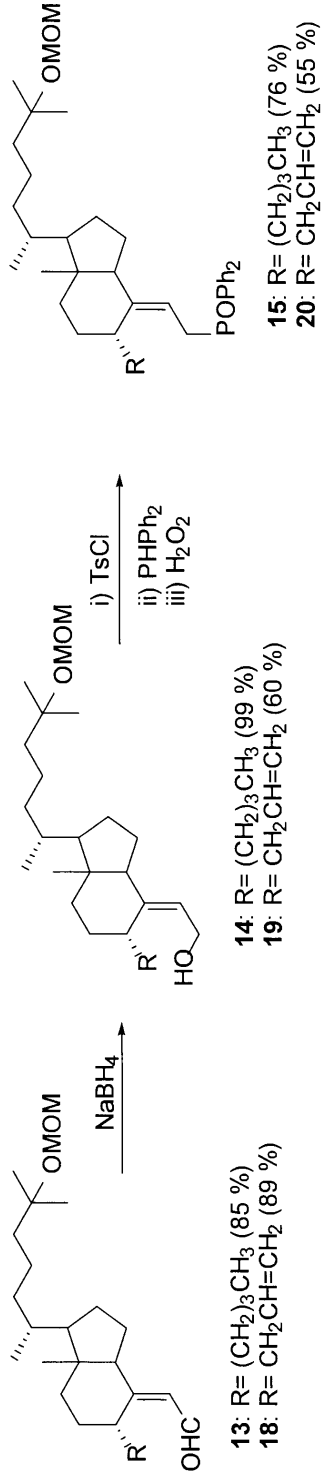
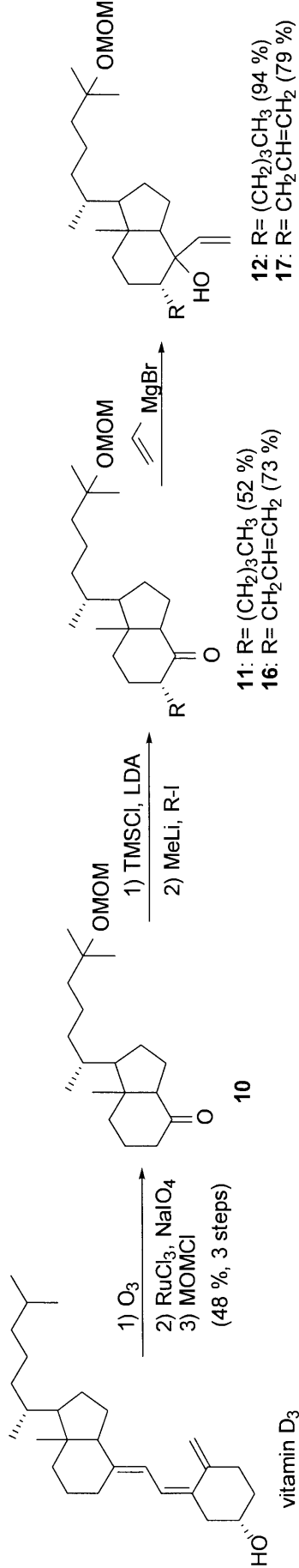
10

【 0 0 3 1 】

アリルスルホン体は、アリルアルコール体 (1 9)、及び、(2 1) をベンゾチアゾール化、続いて、酸化反応を行いアリルスルホン体 (2 2)、及び、(2 3) を得ることができる。

【 0 0 3 2 】

【化 8】



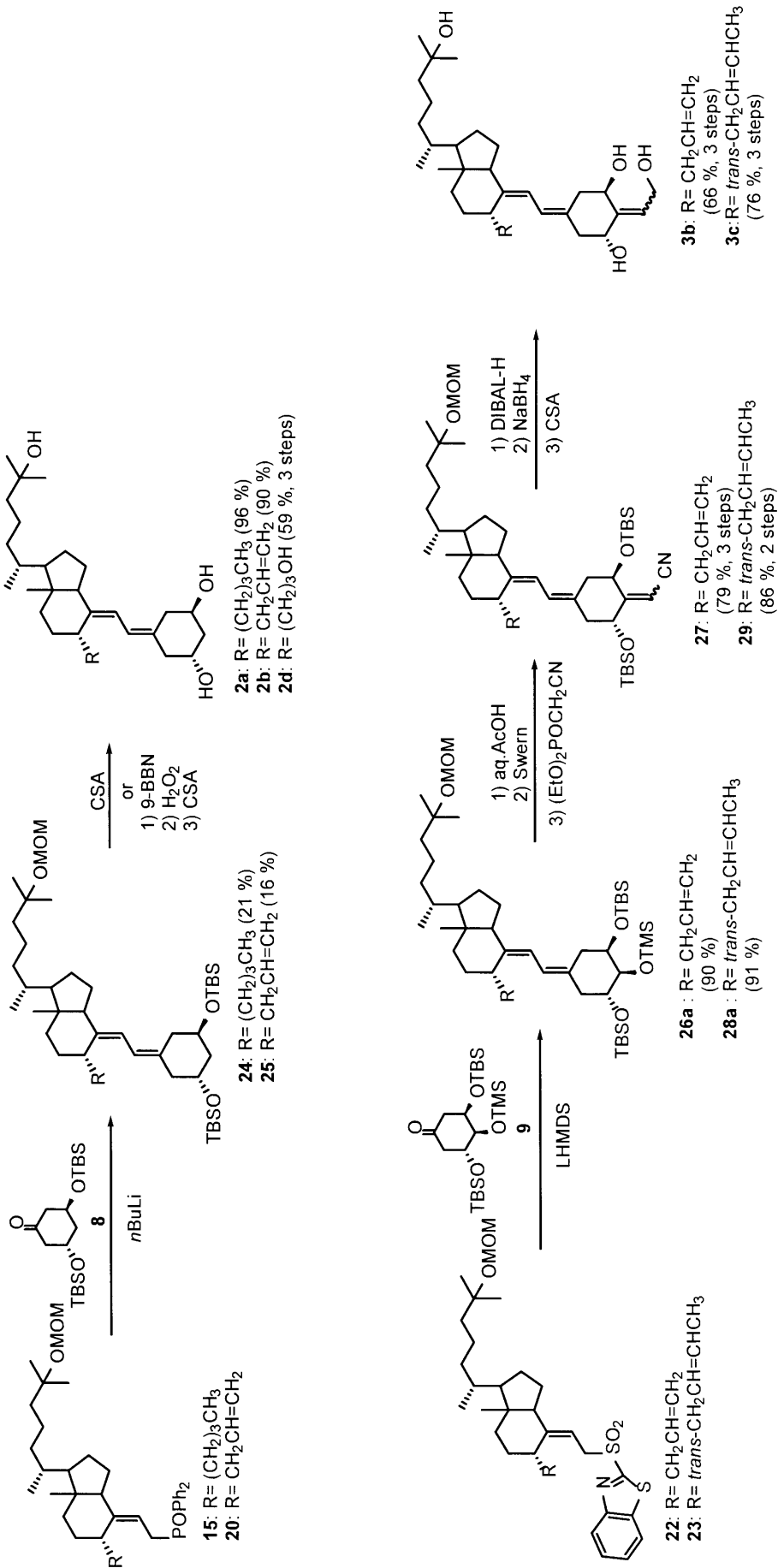
< 9 - 置換 - 19 - ノルピタミンD誘導体の合成方法 >

9 - 置換 - 19 - ノルピタミンD誘導体の合成は、先ず、C/D環ホスフィンオキシド体(15)、及び、(20)と、A環ケトン体(8)とを反応させることで、9 - 置換 - 19 - ノル体(24)、及び、(25)を得る。さらに、カンファースルホン酸(CSA)で保護基を除去し、9 - ブチル体(2a)、及び、9 - アリル体(2b)を得る。9 - ヒドロキシブチル体(2d)は、中間体(25)を9 - BBNによりヒドロホウ素化し、アルカリ性過酸化水素水処理し、脱保護することにより得る。

【0034】

ヒドロキシエチリデン誘導体(3)は、先ず、C/D環アリルスルフォン体(22)と、A環ケトン体(9)との、ジュリアカップリング法により、化合物(26)を合成する。続いて、TMS基を選択的に除去し、2位の水酸基をSwern酸化した後、ジエチルシアノメチルホスホナートによりシアノメチレン化し、化合物(27)を得る。シアノ体を二段階還元によりアリルアルコール体へと変換し、さらに、CSAで脱保護することにより9 - アリル体(3b)を得る。同様の方法により、9 - ブチレン体(3c)も得る。

【0035】



10

20

30

40

50

【薬剤】

本発明の9-置換-19-ノルビタミンD誘導体は、くる病治療薬、または、骨軟化症治療薬（以下、「治療薬」ともいう）として用いることができる。

【0037】

<剤型>

治療薬は、本発明の9-置換-19-ノルビタミンD誘導体を有効成分として含有する以外に、必要な添加剤を配合して、常法に従って、固形経口製剤、経口用液体製剤、又は、注射剤等の非経口製剤として調製することができる。最も好ましいのは、固形経口製剤である。

【0038】

固形経口製剤を調製する場合、賦形剤、例えば、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、微結晶セルロース、デンプン、コーンスターチ等を加えた後、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等とすることができる。また、賦形剤以外に必要に応じて、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）等の結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、スターチ、タルク等の潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウム、カルメロースカルシウム等の崩壊剤、ラクトース等の安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸等の溶解補助剤、ポリエチレングリコール等の可塑剤、酸化チタン、タルク、黄色酸化鉄等の着色剤を混合し、調整することができる。また、錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、寒天、ペクチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

10

20

【0039】

経口用液体製剤を調製する場合、精製水、エタノール等の不活性な希釈剤、矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて内服液剤、シロップ剤、ジェリー剤、エリキシル剤等とすることができる。

【0040】

注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁液、乳濁剤等とし、皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤等とすることができる。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、注射用蒸留水、生理食塩水を挙げることができる。また、非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類等を挙げることができる。更に、必要に応じて、pH調整剤、緩衝剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えばラクトース）、等張化剤、局所麻酔剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）等を添加してもよい。

30

40

【0041】

<有効投与量>

本発明の9-置換-19-ノルビタミンD誘導体の有効投与量は、患者の体重、年齢、性別、投与方法、体調、症状、剤型等により異なるが、成人に対する経口の場合、1日当たり0.001 μ g以上50 μ g以下、より好ましくは0.01 μ g以上10 μ g以下であり、1回又は2～数回に分けて服用することが好ましい。

【実施例】

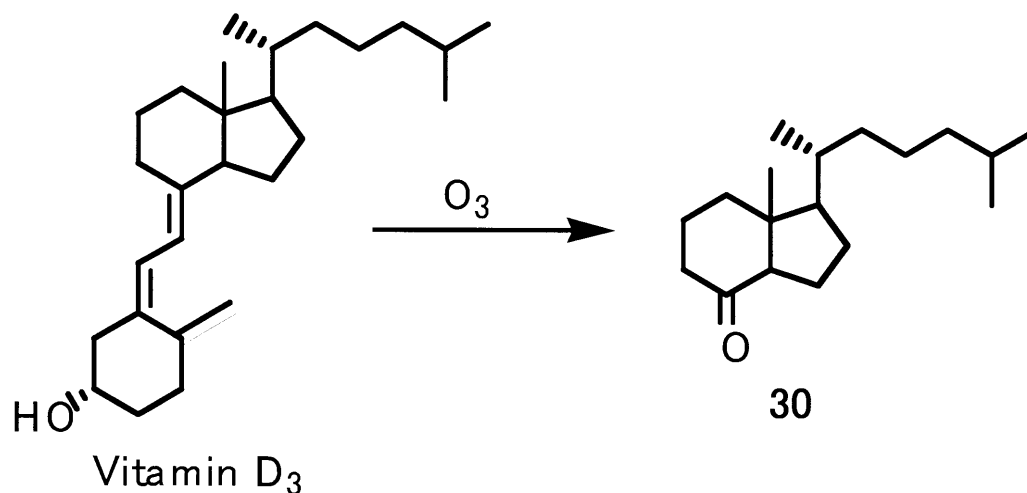
【0042】

<9-メチル-19-ノルビタミンD誘導体の合成>

下記の手順で合成した。

【0043】

【化10】



10

【0044】

-78 に冷却したビタミンD₃ (10.0 g, 0.026 mol) のメタノール (200 ml) 溶液にオゾンガスを8時間導入した。次に酸素ガスを1時間導入し、-78 のままジメチルスルフィド (0.6 ml) を加え、徐々に昇温し、室温になるまで撹拌した。溶媒を濃縮したのち氷水を加え酢酸エチル/ヘキサン (1:1) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (180 g, 5% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物30 (6.8 g) を定量的に得た。

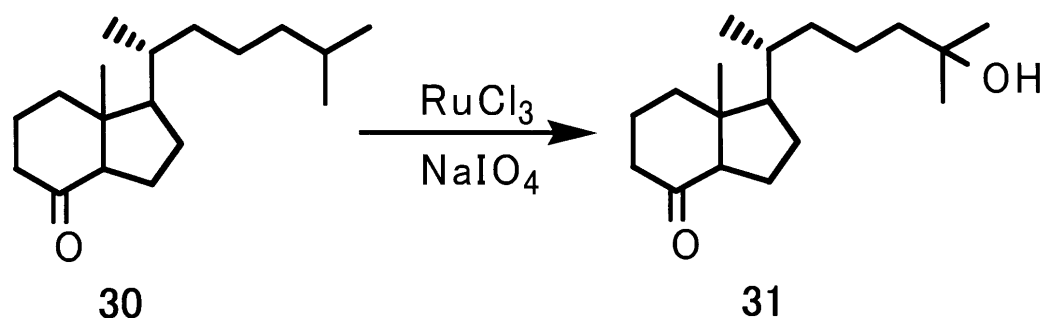
20

【0045】

化合物30: ¹H NMR (CDCl₃) : 0.64 (3H, s, H-18), 0.868, 0.871 (each 3H, d, J = 6.6 Hz, H-26, 27), 0.95 (3H, d, J = 6.2 Hz, H-21), 2.45 (1H, dd, J = 11.6, 7.3 Hz, H-14) .

【0046】

【化11】



30

【0047】

化合物30 (6.8 g, 0.0257 mol) を四塩化炭素、アセトニトリル、pH 7 リン酸緩衝液 (105 ml, 105 ml, 126 ml) の順に加え溶解した後、塩化ルテニウム一水和物 (RuCl₃ · H₂O, 533.9 mg, 2.57 mmol) と過ヨウ素酸ナトリウム (19.2 g, 0.090 mol) を加え40 にて5日間撹拌した。反応液に氷水を加え塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, 20% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物31 (2.96 g, 41%) を得た。

40

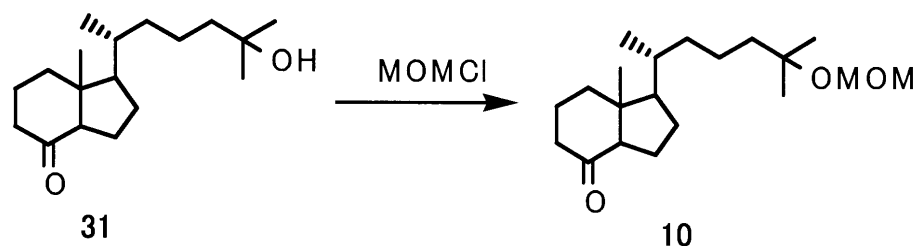
【0048】

化合物31: ¹H NMR (CDCl₃) : 0.64 (3H, s, H-18), 0.97 (3H, d, J = 6.1 Hz, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 2.45 (1H, dd, J = 11.6, 7.5 Hz, H-14) .

50

【0049】

【化12】



【0050】

10

-20 に冷却した化合物31 (2.7 g, 9.62 mmol) の無水塩化メチレン (35 ml) 溶液にジイソプロピルアミン (5.03 ml, 0.0289 mol) およびクロロメチルメチルエーテル (1.46 ml, 0.0192 mol) を加え、-20 で1時間、0 にて6.5時間攪拌した。途中、6時間後にジイソプロピルアミン (2.51 ml, 0.0145 mol) およびクロロメチルメチルエーテル (730 μ l, 9.62 mmol) を追加した。7.5時間後、反応溶液に1N塩酸を加え塩化メチレンにて抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 g, 10%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物10 (2.65 g, 85%) を得た。

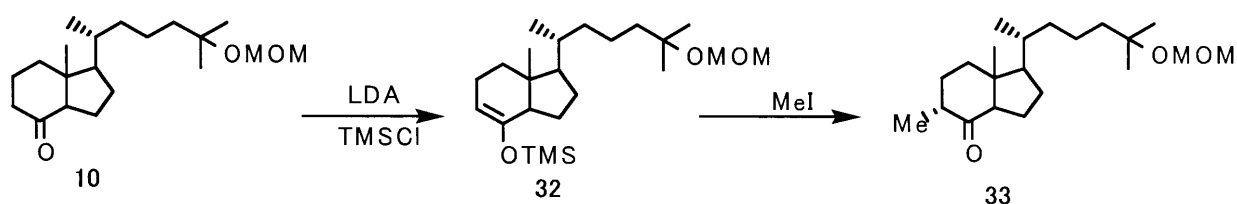
【0051】

20

化合物10: ^1H NMR (CDCl_3) : 0.64 (3H, s, H-18), 0.95 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 2.45 (1H, dd, $J = 11.6, 7.5$ Hz, H-14), 3.37 (3H, s, OMe), 4.70 (2H, s, OCH_2O).

【0052】

【化13】



30

【0053】

-20 に冷却したジイソプロピルアミン (594 μ l, 4.24 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (2.32 ml, 3.67 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液) を加え、15分攪拌した。リチウムジイソプロピルアミド (LDA) を -78 に冷却し、化合物10 (917.0 mg, 2.83 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加えた。20分攪拌した後、クロロトリメチルシラン (717 μ l, 5.65 mmol) とトリエチルアミン (788 μ l, 5.65 mmol) の混合液の上澄み液を加えた。徐々に昇温し、0 になるまで1.5時間攪拌した。反応溶媒を留去後、ヘキサンに再溶解し、セライト濾過して精製し、化合物32 (1.12 g) を得た。

40

【0054】

0 に冷却した化合物32 (1.12 g, 2.82 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、メチルリチウム (2.82 ml, 3.39 mmol, 1.20 Mジエチルエーテル溶液) を加え、室温で1.5時間攪拌した。別の容器にヨウ化メチル (351 μ l, 5.64 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を作り、-78 に冷却後、上記のリチウムエノラートをゆっくり加えた。-78 から徐々に昇温し0 になるまで2.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後

50

、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30 g）にて精製し、5%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物33（770.2 mg, 81%）を得た。

【0055】

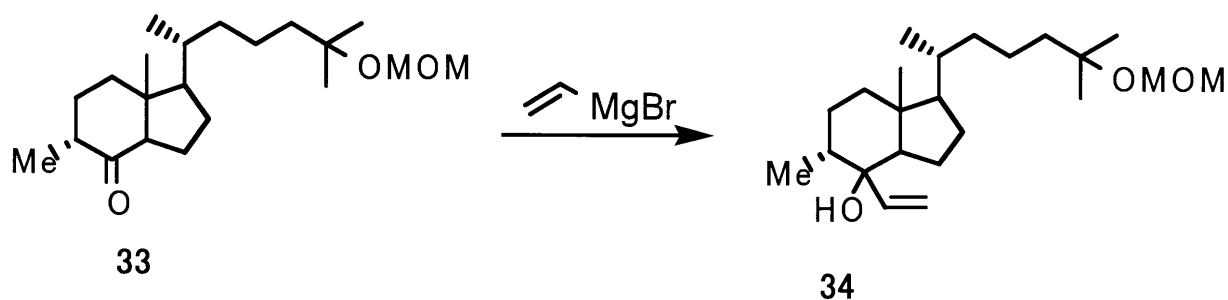
化合物32：¹H NMR (CDCl₃) : 0.17 (9H, s, SiMe₃ × 3), 0.73 (3H, s, H-18), 0.94 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-21), 1.21 (6H, s, H-26, 27), 3.37 (3H, s, OMe), 4.62 (1H, m, H-9), 4.71 (2H, s, OCH₂O).

化合物33：¹H NMR (CDCl₃) : 0.65 (3H, s, H-18), 0.95 (3H, d, J = 6.2 Hz, H-21), 1.18 (3H, d, J = 7.4 Hz, Me), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 2.45 (1H, m, H-9), 2.66 (1H, dd, J = 11.5, 7.4 Hz, H-14), 3.37 (3H, s, OMe), 4.71 (2H, s, OCH₂O).

Mass m/z (%): 338 (M⁺, 1), 323 (9), 276 (82), 261 (24), 235 (50), 219 (37), 191 (21), 163 (38), 103 (100).

【0056】

【化14】



【0057】

0 に冷却した化合物33（761.4 mg, 2.25 mmol）の無水テトラヒドロフラン（8 ml）溶液に、ビニルマグネシウムブロミド（3.37 ml, 3.37 mmol, 1.0 Mテトラヒドロフラン溶液）を加えた。3時間撹拌した後、反応液に1 N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30 g）にて精製し、5%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物34（766.6 mg, 93%）を得た。

【0058】

化合物34 ¹H NMR (CDCl₃) : 0.91 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-21), 0.95 (3H, s, H-18), 0.97 (3H, d, J = 7.3 Hz, Me), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 2.18 (1H, m, H-14), 3.37 (3H, s, OMe), 5.02 (1H, dd, J = 10.8, 1.5 Hz, H-6), 5.22 (1H, dd, J = 17.2, 1.5 Hz, H-6), 5.90 (1H, dd, J = 17.2, 10.8 Hz, H-7).

Mass m/z (%): 366 (no M⁺), 304 (57), 286 (49), 271 (23), 247 (92), 191 (49), 175 (100)

【0059】

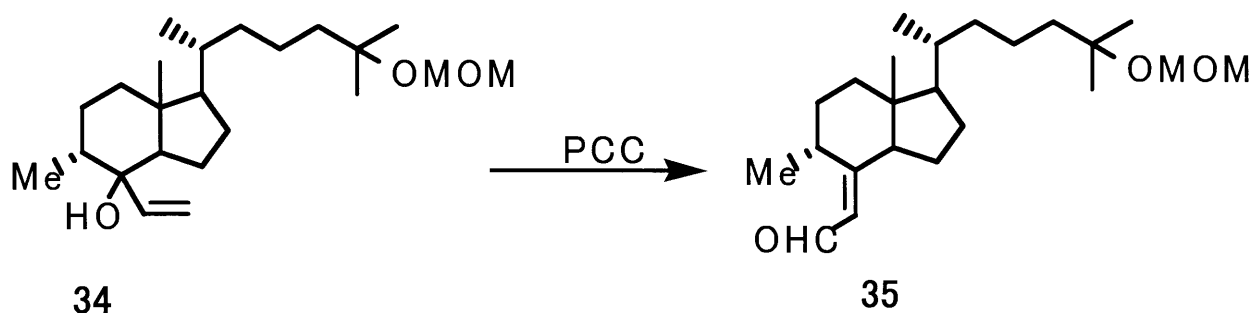
10

20

30

40

【化15】



10

【0060】

化合物34 (704.7 mg, 1.92 mmol) の無水塩化メチレン (20 ml) 溶液にピリジニウムクロクロメート (PCC, 1.48 g, 6.73 mmol) およびセライト (1.0 g) を加え、室温で23時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35 g) にて精製し、5%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物35 (567.4 mg, 81%) を得た。

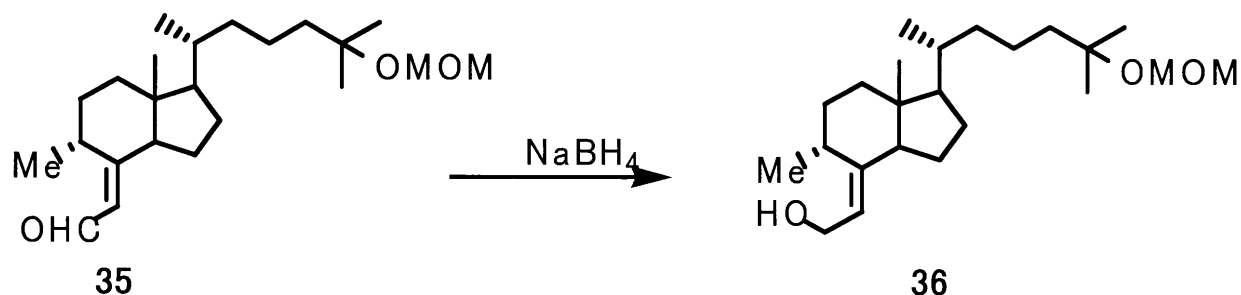
【0061】

化合物35: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.60 (3H, s, H-18), 0.95 (3H, d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 1.24 (3H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, Me), 2.44 (1H, m, H-14), 3.66 (1H, m, H-9), 3.37 (3H, s, OMe), 4.71 (2H, s, OCH_2O), 5.67 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5 \text{ Hz}$, H-7), 10.09 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, CHO) .

20

【0062】

【化16】



30

【0063】

0 に冷却したアルデヒド体化合物35 (557.0 mg, 1.53 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (57.8 mg, 1.53 mmol) を加え、1時間撹拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) にて精製し、15%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物36 (473.8 mg, 85%) を得た。

40

【0064】

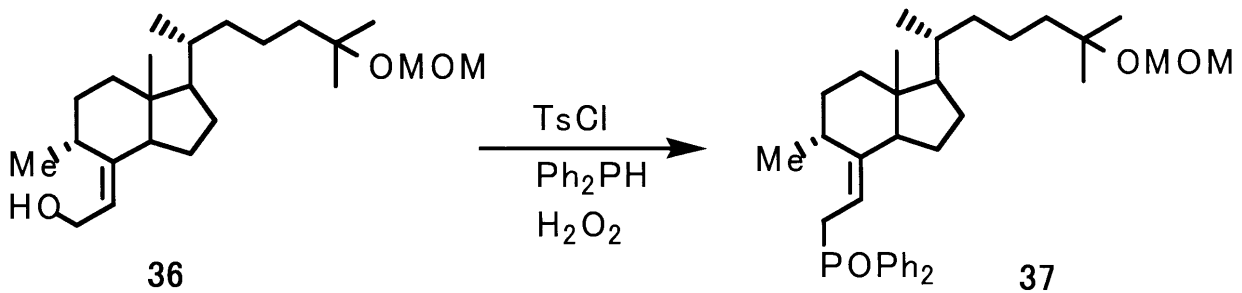
化合物36: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.55 (3H, s, H-18), 0.95 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, H-21), 1.06 (3H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, Me), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 2.20 (1H, m, H-14), 2.86 (1H, m, H-9), 3.37 (3H, s, OMe), 4.24 (2H, m, H-6), 4.71 (2H, s, OCH_2O), 5.16 (1H, dt, $J = 6.9, 1.8 \text{ Hz}$, H-7) .

Mass m/z (%): 366 (no M^+), 304 (18), 286 (50), 271 (20), 243 (8), 217 (13), 191 (29), 175 (100) .

50

【0065】

【化17】



10

【0066】

0 に冷却した化合物 36 (510.8 mg, 1.39 mmol) の無水テトラヒドロフラン (6 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (970 μ l, 1.53 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液)、およびトシルクロリド (318.7 mg, 1.67 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を加え 5 分間撹拌した。別の容器にジフェニルホスフィン (485 μ l, 2.79 mmol) の無水テトラヒドロフラン (3 ml) 溶液を作り、0 に冷却後、*n*-ブチルリチウム (1.76 ml, 2.79 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液) を加えた。(濃赤色になる)

【0067】

0 下、トシル体の中にホスフィン溶液を赤色が消えなくなるぐらいまでゆっくり加え、30分間撹拌し、水 (50 μ l) を加え反応を止め、溶媒留去した。次に残渣を塩化メチレン (6 ml) で溶解し、10%過酸化水素水 (9 ml) を加え 0 にて1時間撹拌した。反応液に 2 Nチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) にて精製し、40%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 37 (670.5 mg, 88%) を得た。

20

【0068】

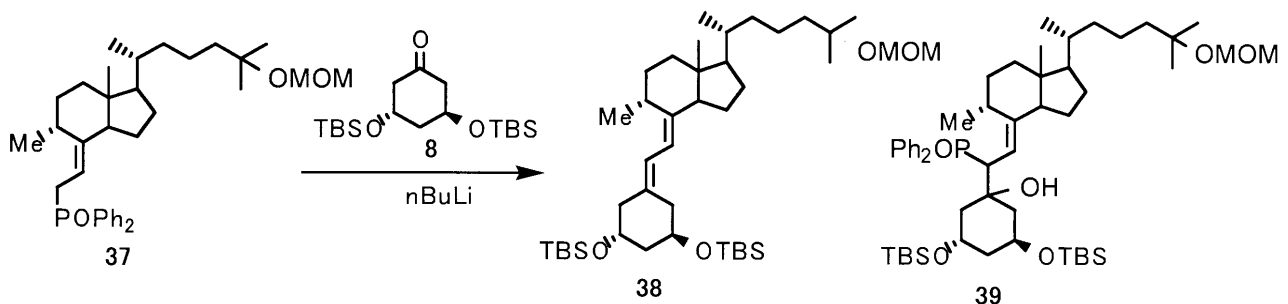
化合物 37: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.27 (3H, s, H-18), 0.88 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, H-21), 0.91 (3H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, Me), 1.20 (6H, s, H-26, 27), 2.09 (1H, m, H-14), 2.70 (1H, m, H-9), 3.05, 3.26 (each 1H, m, H-6), 3.36 (3H, s, OMe), 4.67 (2H, s, OCH_2O), 4.95 (1H, m, H-7), 7.43 ~ 7.78 (10H, m, arom-H).

30

Mass m/z (%): 550 (M^+ , 1), 488 (83), 473 (14), 377 (3), 216 (56), 202 (100).

【0069】

【化18】



40

【0070】

- 78 に冷却したホスフィンオキシド体 37 (90.6 mg, 0.165 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (104 μ l, 0.165 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液) を加え、15分撹拌した後ケトン体 8 (29.6

50

mg, 0.083 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液をゆっくり加えた。-78 で1.5時間攪拌した後、徐々に昇温し、0 で2.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g) にて精製し、2%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物38 (8.3 mg, 15%) を、25%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より付加体39 (約3:1の混合物, 13.7 mg, 16%) を得、40%酢酸エチル/ヘキサン溶出部よりホスフィンオキシド体37 (61.3 mg) を回収した。

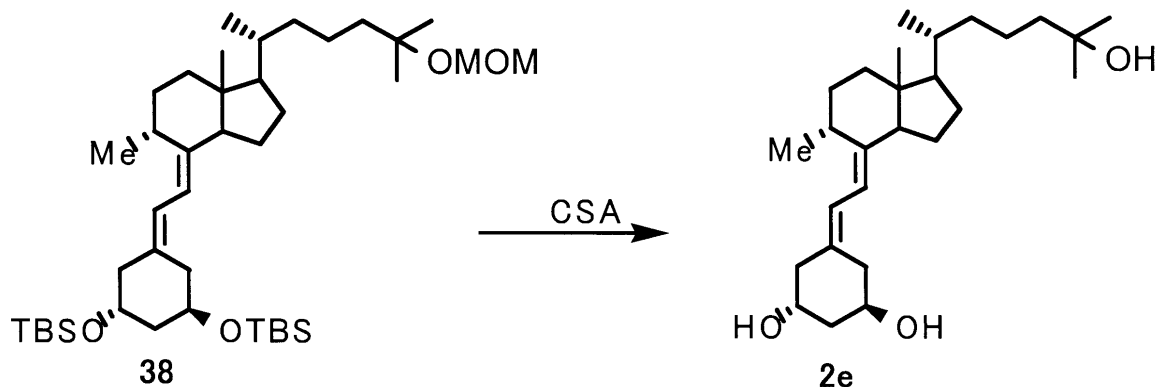
【0071】

化合物38: $^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$: 0.046, 0.13 (each 6H, s, SiMe_x 4), 0.53 (3H, s, H-18), 0.87, 0.90 (each 9H, s, tBuSix 2), 0.93 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-21), 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz, Me), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 3.06 (1H, m), 3.37 (3H, s, OMe), 4.07 (2H, m, H-1, 3), 4.71 (2H, s, OCH₂O), 5.77 (1H, d, J = 11.3 Hz, H-7), 6.16 (1H, d, J = 11.3 Hz, H-6).

化合物39: $^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$: -0.08, -0.04, -0.01, 0.03; -0.07, 0.00, 0.009, 0.0014 (3:1) (each 3H, s, SiMe_x 4), 0.44, 1.04 (3:1) (3H, d, J = 7.1 Hz, Me), 0.54 (3H, s, H-18), 0.78, 0.81; 0.69, 0.84 (3:1) (each 9H, s, tBuSix 2), 0.89 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-21), 1.20, 1.21 (3:1) (6H, s, H-26, 27), 3.36, 3.37 (1:3) (3H, s, OMe), 3.43, 3.64 (3:1) (1H, m, H-6), 4.16, 4.28 (each 1H, m, H-1, 3), 4.69, 4.70 (1:3) (2H, s, OCH₂O), 5.06, 5.15 (1:3) (1H, m, H-7).

【0072】

【化19】



【0073】

化合物38 (23.0 mg, 0.033 mmol) のメタノール (1 ml) 溶液に、カンファースルホン酸 (46.3 mg, 0.200 mmol) を加え室温にて1.5時間攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4 g) にて精製し、70%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より2e (13.3 mg, 96%) を得た。

【0074】

化合物2e: $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: 0.54 (3H, s, H-18), 0.94 (3H, d, J = 6.3 Hz, H-21), 1.06 (3H, d, J = 7.2 Hz, Me), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 2.49 (1H, dd, J = 13.3

, 3.3 Hz, H - 4), 2.68 (1H, dd, J = 13.3, 3.6 Hz, H - 10), 3.05 (1H, m, H - 9), 4.07 (2H, m, H - 1, 3), 5.80 (1H, d, J = 11.2 Hz, H - 7), 6.31 (1H, d, J = 11.2 Hz, H - 6).

UV max (EtOH): 244 nm ($\epsilon = 27600$), 252 nm ($\epsilon = 31500$), 261 nm ($\epsilon = 21000$).

Mass m/z (%): 418 (M^+ , 35), 400 (100), 382 (20), 357 (11), 289 (35), 271 (24), 253 (18), 194 (42).

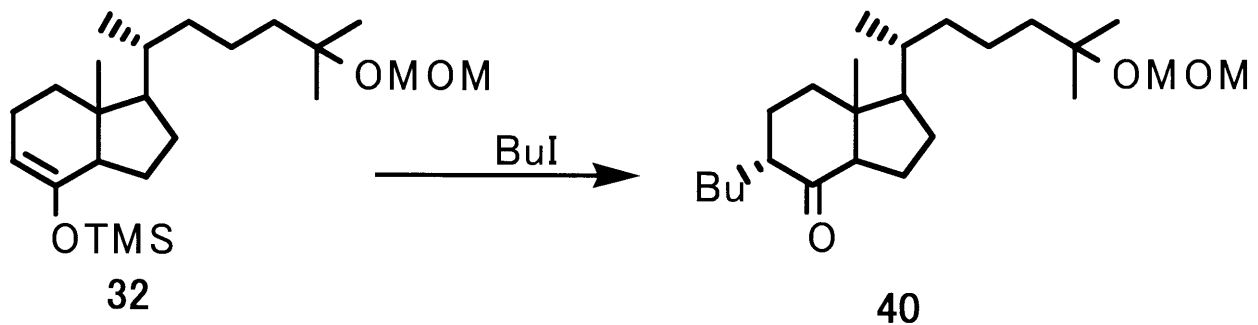
【0075】

< 9 - ブチル - 19 - ノルピタミン D 誘導体の合成 >

下記の手順で合成した。

【0076】

【化20】



10

20

【0077】

0 に冷却した化合物 32 (500.5 mg, 1.262 mmol) の無水テトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、メチルリチウム (1.16 ml, 1.388 mmol, 1.2 M ジエチルエーテル溶液) を加え、室温で 1 時間攪拌した。別の容器に 1 - ヨードブタン (718 μ l, 6.310 mmol) とヘキサメチルホスホラストリアミド (HMPA, 439 μ l, 2.524 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を作り、0 に冷却後、上記のリチウムエノラートをゆっくり加えた。0 で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) にて精製し、5% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 40 (249.2 mg, 52%) および化合物 10 (85.8 mg, 20%) を得た。

30

【0078】

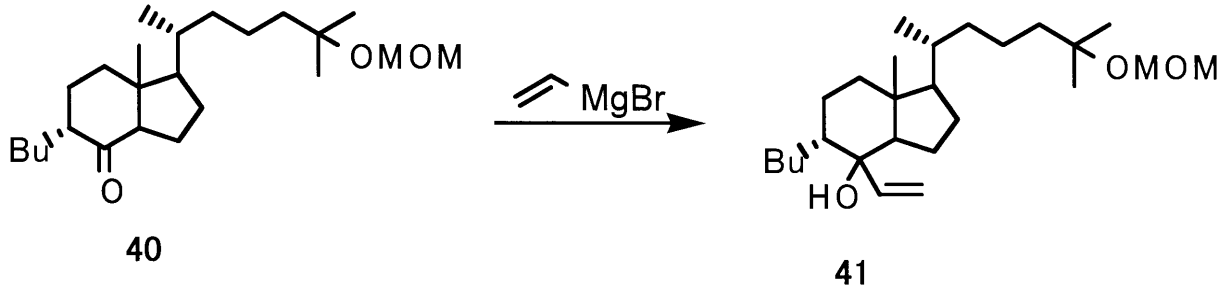
化合物 40: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.64 (3H, s, H - 18), 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.95 (3H, d, J = 6.1 Hz, H - 21), 1.21 (6H, s, H - 26, 27), 2.02 (1H, m, H - 9), 2.60 (1H, dd, J = 11.6, 7.4 Hz, H - 14), 3.37 (3H, s, OMe), 4.70 (2H, s, OCH_2O).

40

Mass m/z (%): 380 (M^+ , 2), 365 (7), 318 (45), 227 (24), 262 (100), 219 (20), 103 (41).

【0079】

【化21】



【0080】

10

0 に冷却した化合物40 (250.1mg, 0.830mmol)の無水テトラヒドロフラン(3ml)溶液に、ビニルマグネシウムブロミド(1.66ml, 1.662mmol, 1.0Mテトラヒドロフラン溶液)を加えた。6時間攪拌した後、反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(12g)にて精製し、5%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物41(297.5mg, 88%)を得た。

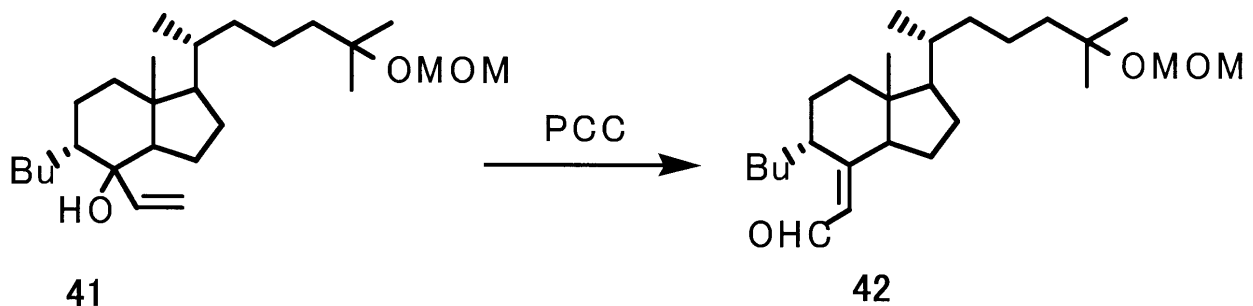
【0081】

化合物41: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.91 (3H, d, $J = 6.5\text{ Hz}$, H-21), 0.96 (3H, s, H-18), 1.21 (6H, s, H-26, 27), 2.03 (1H, m, H-14), 3.37 (3H, s, OMe), 4.70 (2H, s, OCH_2O), 5.02 (1H, dd, $J = 10.8, 1.6\text{ Hz}$, H-6), 5.23 (1H, dd, $J = 17.2, 1.6\text{ Hz}$, H-6), 5.94 (1H, dd, $J = 17.2, 10.8\text{ Hz}$, H-7)。

20

【0082】

【化22】



30

【0083】

化合物41(268.7mg, 0.657mmol)の無水塩化メチレン(10ml)溶液にピリジニウムクロロクロメート(PCC, 723.0mg, 3.288mmol)およびセライト(800mg)を加え、室温で20時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g)にて精製し、5%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物42(215.0mg, 80%)および15%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より保護基のはずれたアルデヒド体(24.6mg, 10%)を得た。

40

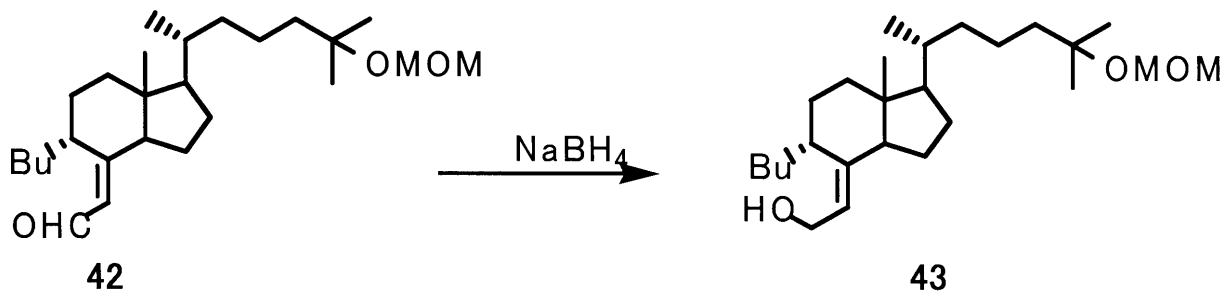
【0084】

化合物42: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.61 (3H, s, H-18), 0.88 (3H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.94 (3H, d, $J = 5.7\text{ Hz}$, H-21), 1.21 (6H, s, H-26, 27), 2.36 (1H, m, H-14), 3.37 (3H, s, OMe), 3.39 (1H, m, H-9), 4.71 (2H, s, OCH_2O), 5.78 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$, H-7), 10.06 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$, CHO)。

50

【0085】

【化23】



10

【0086】

0 に冷却したアルデヒド体 42 (200.5 mg, 0.493 mmol) のエタノール (2 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (13.9 mg, 0.367 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g) にて精製し、15% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より 43 (172.8 mg, 86%) を得た。

【0087】

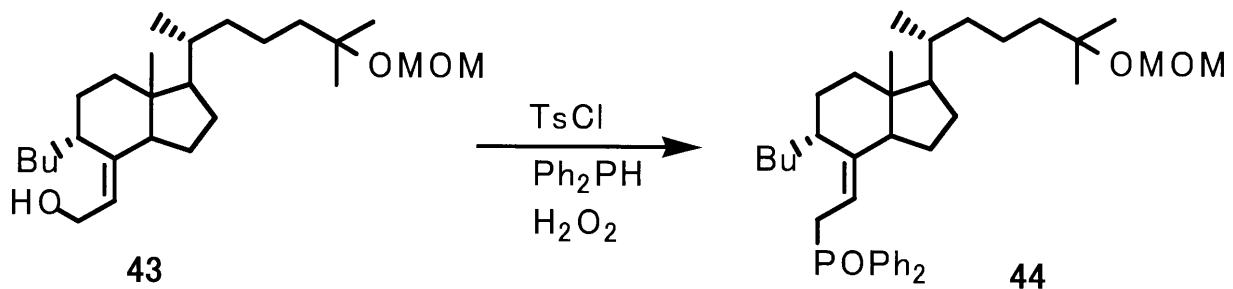
化合物 43 : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.56 (3H, s, H-18), 0.88 (3H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.92 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, H-21), 1.21 (6H, s, H-26, 27), 2.12 (1H, m, H-14), 2.62 (1H, m, H-9), 3.37 (3H, s, OMe), 4.15, 4.25 (each 1H, m, H-6), 4.71 (2H, s, OCH_2O), 5.23 (1H, m, H-7).

20

Mass m/z (%): 408 (no M^+), 346 (11), 328 (58), 313 (23), 271 (19), 243 (33), 217 (100).

【0088】

【化24】



30

【0089】

0 に冷却した化合物 43 (156.0 mg, 0.382 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (266 μl , 0.420 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液)、およびトシルクロリド (87.4 mg, 0.458 mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.2 ml) 溶液を加え 5 分間攪拌した。別の容器にジフェニルホスフィン (133 μl , 0.764 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を作り、0 に冷却後、*n*-ブチルリチウム (484 μl , 0.764 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液) を加えた。(濃赤色になる)

40

【0090】

0 下、トシル体の中にホスフィン溶液を赤色が消えなくなるぐらいまでゆっくり加え、30 分間攪拌し、水 (20 μl) を加え反応を止め、溶媒留去した。次に残渣を塩化メチレン (2 ml) で溶解し、10% 過酸化水素水 (3 ml) を加え 0 にて 1 時間攪拌した。反応液に 2 N チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去し

50

た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（8 g）にて精製し、40%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物44（173.7 mg, 77%）を得た。

【0091】

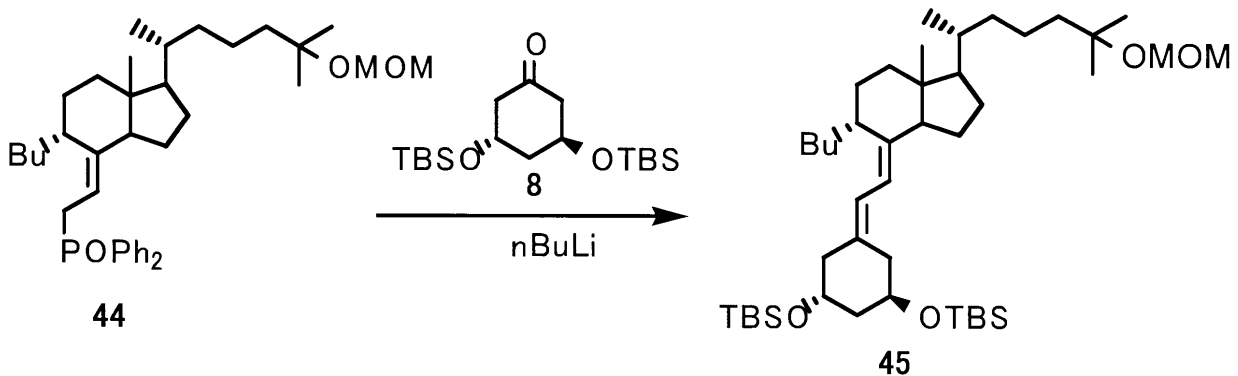
化合物44：¹H NMR (CDCl₃) : 0.23 (3H, s, H-18), 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz, (CH₂)₃CH₃, overlapped with H-21), 1.20, (6H, s, H-26, 27), 2.02 (1H, m, H-14), 2.49 (1H, m, H-9), 2.98, 3.34 (each 1H, m, H-6), 3.36 (3H, s, OMe), 4.70 (2H, s, OCH₂O), 5.04 (1H, m, H-7), 7.43~7.78 (10H, m, arom-H).

Mass m/z (%): 592 (M⁺, 2), 530 (100), 473 (33), 419 (4), 216 (74), 202 (91).

10

【0092】

【化25】



20

【0093】

-78 に冷却したホスフィンオキシド体44（124.1 mg, 0.209 mmol）の無水テトラヒドロフラン（2 ml）溶液にヘキサメチルホスホラストリアミド（36 μl, 0.209 mmol）およびn-ブチリチウム（132 μl, 0.209 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液）を加え、15分撹拌した後ケトン体8（37.5 mg, 0.105 mmol）の無水テトラヒドロフラン（1 ml）溶液をゆっくり加えた。-78 で1時間撹拌した後、徐々に昇温し、室温で3時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（8 g）にて精製し、2%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物45（15.7 mg, 21%）を得、40%酢酸エチル/ヘキサン溶出部よりホスフィンオキシド体44（91.3 mg）を回収した。

30

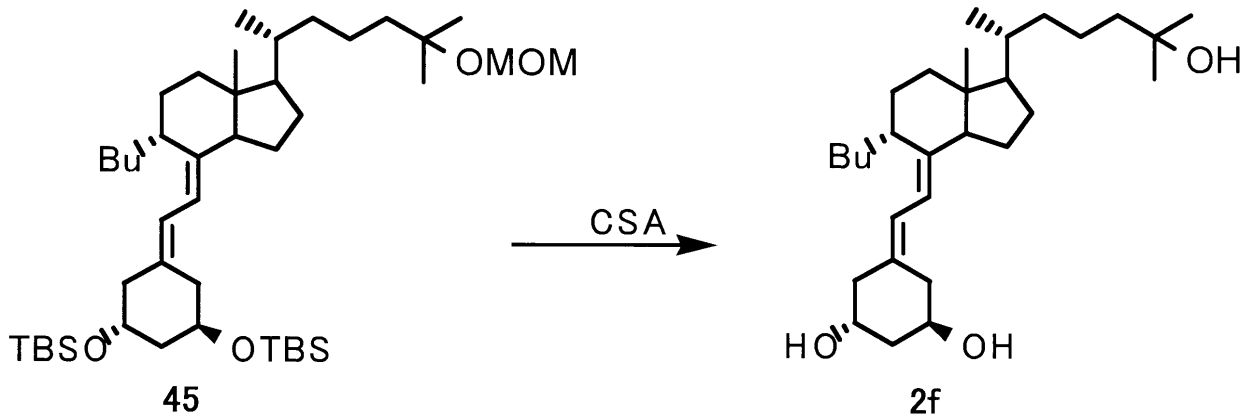
【0094】

化合物45：¹H NMR (CD₃OD) : 0.048, 0.053 (each 6H, s, SiMe₂ x 2), 0.54 (3H, s, H-18), 0.865, 0.871 (each 9H, tBuSi x 2, overlapped with (CH₂)₃CH₃), 0.92 (3H, d, J = 6.3 Hz, H-21), 1.21 (6H, s, H-26, 27), 2.83 (1H, m), 3.37 (3H, s, OMe), 4.71 (2H, s, OCH₂O), 4.07 (2H, m, H-1, 3), 5.83 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-7), 6.14 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-6).

40

【0095】

【化26】



10

【0096】

化合物45 (28.5 mg, 0.039 mmol) のメタノール (1 ml) 溶液に、カンファースルホン酸 (54.2 mg, 0.233 mmol) を加え室温にて1.5時間撹拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (4 g) にて精製し、70%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より2f (17.2 mg, 96%) を得た。このサンプルをさらにHPLC [YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 15% H₂O / MeOH, 8 ml / min] にて精製し、2f (11.8 mg) を得た。

20

【0097】

化合物2f: ¹H NMR (CDCl₃) : 0.54 (3H, s, H-18), 0.87 (3H, d, J = 7.2 Hz, (CH₂)₃CH₃), 0.93 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 2.19 (2H, m, H-4, OH), 2.27 (1H, dd, J = 13.2, 7.8 Hz, H-10), 2.49 (1H, dd, J = 13.3, 3.5 Hz, H-4), 2.68 (1H, dd, J = 13.2, 3.7 Hz, H-10), 2.82 (1H, m, H-9), 4.07 (2H, m, H-1, 3), 5.87 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-7), 6.31 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-6) .

30

UV max (EtOH) : 244 nm (ε = 27000), 252 nm (ε = 31000), 261 nm (ε = 21000) .

Mass m/z (%) : 460 (M⁺, 21), 442 (100), 424 (36), 406 (15), 331 (31), 313 (32), 295 (21) .

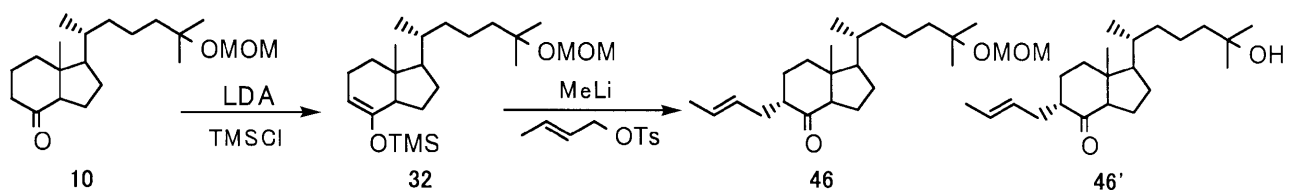
【0098】

< 9-CH₂CH=CHCH₃-19-ノルビタミンD誘導体の合成 >

下記の手順で合成した。

【0099】

【化27】



40

【0100】

-78 に冷却したジイソプロピルアミン (314 μl, 2.237 mmol, 1.5 eq) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に n-ブチルリチウム (1.22 ml, 1.938 mmol, 1.59 Mヘキサン溶液, 1.3 eq) を加え15分撹拌した後、化合物10 (510.8 mg, 1.491 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5 ml

50

) 溶液を加えた。20分攪拌した後、クロロトリメチルシラン(284 μ l, 2.237 mmol, 1.5 eq)とトリエチルアミン(312 μ l, 2.237 mmol, 1.5 eq)を加えた。徐々に昇温し、0 になるまで2時間攪拌した。反応溶媒を留去後、ヘキサンに再溶解し、セライト濾過して精製し、化合物32(590 mg)を得た。

【0101】

0 に冷却した化合物32の無水テトラヒドロフラン(5 ml)溶液に、メチルリチウム(1.36 ml, 1.640 mmol, 1.20 Mジエチルエーテル溶液, 1.1 eq)を加え、0 で1時間攪拌した。別の容器にクロチルアルコール(253 μ l, 2.982 mmol, 2 eq)の無水テトラヒドロフラン(5 ml)溶液を作り、0 に冷却後、n-ブチルリチウム(1.85 ml, 2.982 mmol, 1.59 Mヘキサン溶液, 2 eq)、トシル体(568.5 mg, 2.982 mmol, 2 eq)の無水テトラヒドロフラン(1 ml)溶液を加えた。10分攪拌した後、上記のリチウムエノラートをゆっくり加え、0 にて1.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30 g)にて精製し、10%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物46(338.3 mg, 60%)を得、25%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より保護基のはずれた化合物46'(91.5 mg, 18%)を得た。

10

【0102】

化合物46: $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 0.65(3H, s, H-18), 0.95(3H, d, J = 6.1 Hz, H-21), 1.22(6H, s, H-26, 27), 1.64(3H, d, J = 6.3 Hz, CH₃CH=CH), 2.56(1H, dd, J = 11.6, 7.4 Hz, H-14), 3.37(3H, s, OMe), 4.71(2H, s, OCH₂O), 5.29, 5.47(each 1H, m, CH=CH).

20

Mass m/z (%): 378 (no M⁺), 316 (100), 246 (35), 219 (25), 135 (26).

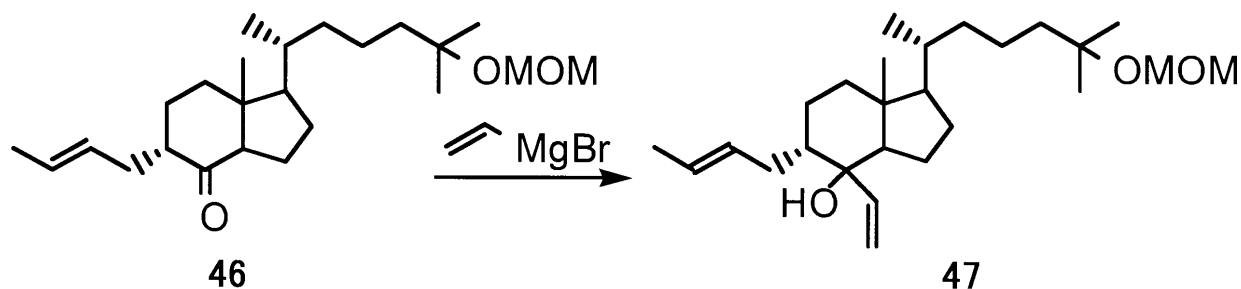
化合物46': $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 0.65(3H, s, H-18), 0.96(3H, d, J = 6.1 Hz, H-21), 1.22(6H, s, H-26, 27), 1.64(3H, d, J = 6.3 Hz, CH₃CH=CH), 2.56(1H, dd, J = 11.5, 7.4 Hz, H-14), 5.29, 5.48(each 1H, m, CH=CH).

30

Mass m/z (%): 334 (M⁺, 13), 316 (100), 246 (52), 219 (32), 135 (41).

【0103】

【化28】



40

【0104】

-20 に冷却した化合物46(316.3 mg, 0.835 mmol)の無水テトラヒドロフラン(3 ml)溶液に、ビニルマグネシウムブロミド(1.67 ml, 1.671 mmol, 1.0 Mテトラヒドロフラン溶液)を加えた。5時間攪拌した後、反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20 g)にて精製し、8%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物47(298.7 mg, 8

50

8%)を得た。

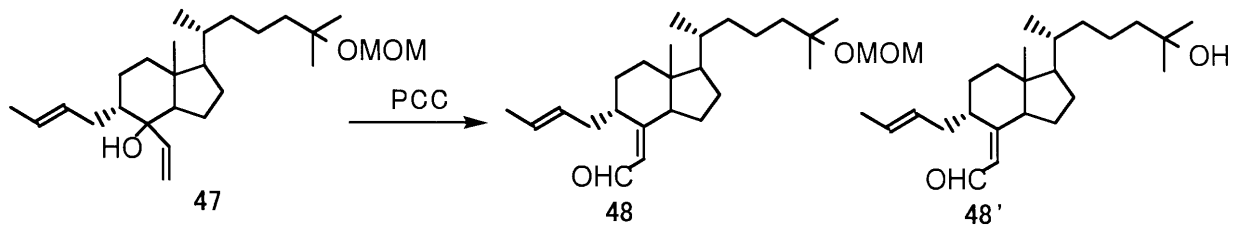
【0105】

化合物47: $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: 0.91 (3H, d, $J = 6.5\text{ Hz}$, H-21), 0.96 (3H, s, H-18), 1.21 (6H, s, H-26, 27), 1.64 (3H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 3.37 (3H, s, OMe), 4.71 (2H, s, OCH_2O), 5.04 (1H, dd, $J = 10.8, 1.5\text{ Hz}$, H-6), 5.24 (1H, dd, $J = 17.3, 1.5\text{ Hz}$, H-6), 5.30, 5.40 (each 1H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.91 (1H, dd, $J = 17.3, 10.8\text{ Hz}$, H-7).

Mass m/z (%): 406 (M^+ , 1), 388 (2), 344 (65), 326 (100), 215 (16).

【0106】

【化29】



【0107】

化合物47 (260.5 mg, 0.641 mmol) の無水ジクロロメタン (15 ml) 溶液にピリジニウムクロクロメート (563.6 mg, 2.562 mmol) およびセライト (560 mg) を加え、室温で22時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) にて精製し、10%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物48 (205.2 mg, 79%) および15%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より保護基のはずれたアルデヒド体48' (34.2 mg, 15%) を得た。

【0108】

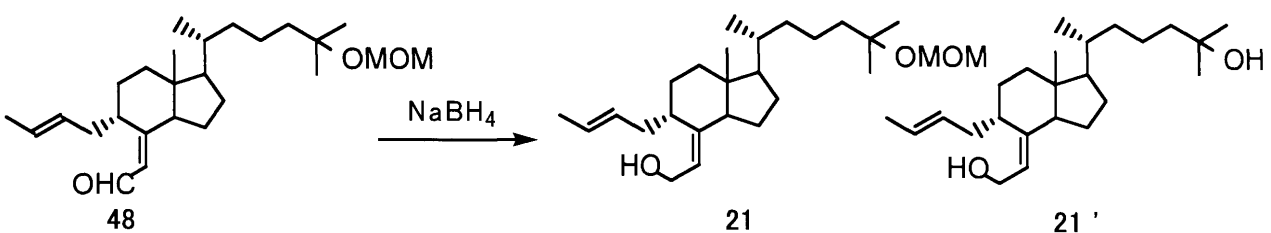
化合物48: $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: 0.61 (3H, s, H-18), 0.94 (3H, d, $J = 5.6\text{ Hz}$, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 3.37 (3H, s, OMe), 3.39 (1H, m, H-9), 4.71 (2H, s, OCH_2O), 5.29, 5.41 (each 1H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.75 (1H, m, H-7), 9.98 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$, CHO).

Mass m/z (%): 404 (M^+ , 16), 342 (100), 287 (27), 229 (10), 135 (20).

化合物48': $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: 0.61 (3H, s, H-18), 0.95 (3H, d, $J = 5.8\text{ Hz}$, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 3.39 (1H, m, H-9), 5.29, 5.41 (each 1H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.75 (1H, dd, $J = 8.2, 1.6\text{ Hz}$, H-7), 9.98 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$, CHO).

【0109】

【化30】



【0110】

0 に冷却したアルデヒド体化合物48 (198.1 mg, 0.490 mmol) のエ

10

20

30

40

50

タノール (2 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (18.5 mg, 0.490 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) にて精製し、10%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 21 (148.5 mg, 75%) を得、30%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より保護基のはずれた化合物 21' (8.2 mg, 5%) を得た。

【0111】

化合物 21: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.56 (3H, s, H-18), 0.93 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 1.65 (3H, d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 2.67 (1H, m, H-9), 3.37 (3H, s, OMe), 4.10 (2H, m, H-6), 4.71 (2H, s, OCH_2O), 5.27 (1H, dt, $J = 7.1, 1.7 \text{ Hz}$, H-7), 5.38 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$).

10

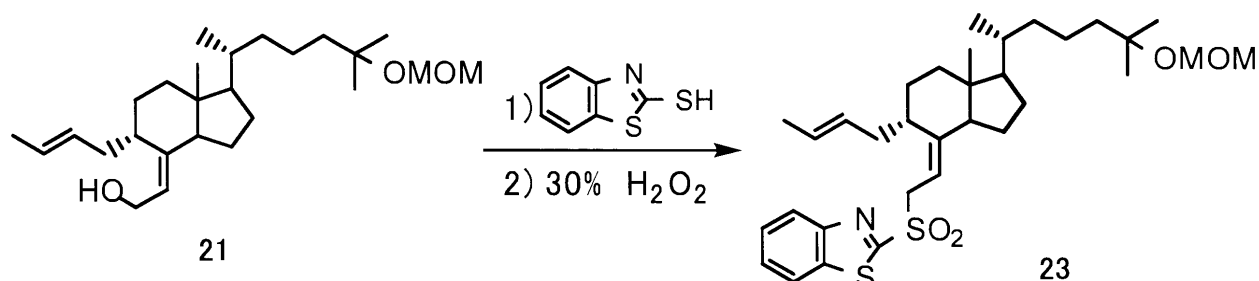
Mass m/z (%): 406 (no M^+), 388 (9), 326 (97), 311 (31), 271 (43), 215 (100).

化合物 21': $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.56 (3H, s, H-18), 0.93 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 1.65 (3H, d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 2.67 (1H, m, H-9), 4.10 (2H, m, H-6), 5.27 (1H, dt, $J = 7.1, 1.7 \text{ Hz}$, H-7), 5.38 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$).

20

【0112】

【化31】



30

【0113】

0 に冷却した化合物 21 (127.2 mg, 0.313 mmol) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (123.1 mg, 0.469 mmol, 1.5 eq)、2-メルカプトベンゾチアゾール (78.5 mg, 0.469 mmol, 1.5 eq) およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD, 64 μl , 0.313 mmol, 1 eq) を加え1時間攪拌した。溶媒留去した後、残渣をエタノール (2 ml) に溶解し0 に冷却した。この中に30%過酸化水素水 (400 μl) およびアンモニウムヘプタモリブデート四水和物 (NH_4)₆Mo₇O₂₄·4H₂O (77.4 mg, 0.063 mmol, 0.2 eq) を加え、室温にて2時間攪拌した。

【0114】

40

反応液に2N亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) にて精製し、10%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 23 (176.5 mg, 94%) を得た。

【0115】

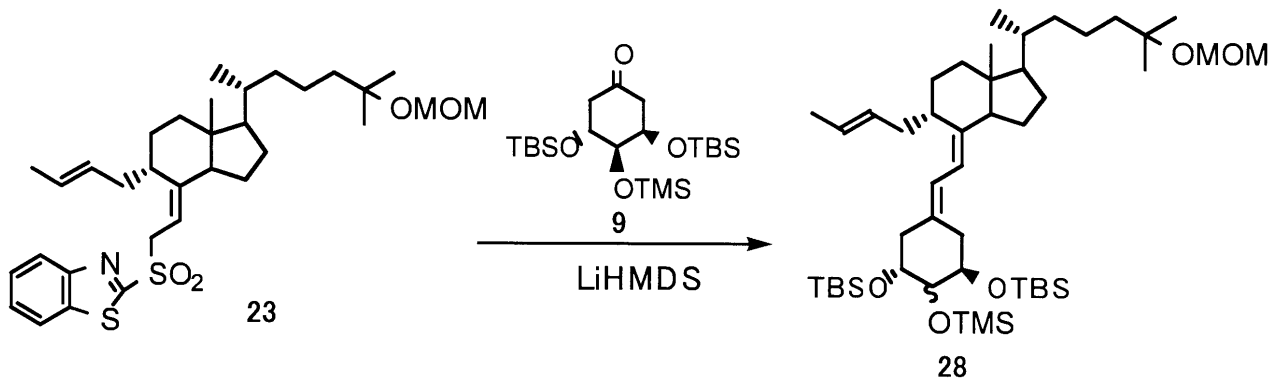
化合物 23: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.13 (3H, s, H-18), 0.83 (3H, d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, H-21), 1.19 (6H, s, H-26, 27), 1.62 (3H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 2.61 (1H, m, H-9), 3.36 (3H, s, OMe), 4.03 (1H, ddd, $J = 14.5, 5.9, 2.0 \text{ Hz}$, H-6), 4.55 (1H, dd, $J = 14.5, 10.0 \text{ Hz}$, H

50

- 6), 4.69 (2H, s, OCH₂O), 5.03 (1H, m, H-7), 5.28, 5.36 (each 1H, m, CH=CH), 7.58, 7.63, 7.97, 8.21 (each 1H, m, arom-H).

【0116】

【化32】



【0117】

- 78 に冷却した化合物 23 (163.7 mg, 0.278 mmol, 1.5 eq) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (242 μl, 0.242 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 1.3 eq) を加え、30 分攪拌した後ケトン体 9 (83.0 mg, 0.186 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液をゆっくり加えた。- 78 で 1 時間攪拌した後、徐々に昇温し、0 で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) にて精製し、2% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 28 (139.0 mg, 91%, 約 5:4 の混合物) を得、10% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 23 (48.3 mg) を回収した。

20

【0118】

化合物 28: ¹H NMR (CD₃OD) : 0.042, 0.056, 0.065 (12H, s, SiMe₃ x 4), 0.12 (9H, s, SiMe₃ x 3), 0.53, 0.55 (4:5) (3H, s, H-18), 0.86, 0.89; 0.87, 0.88 (4:5) (each 9H, tBuSi x 2), 0.93 (3H, d, J = 6.3 Hz, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 1.64 (3H, d, J = 4.2 Hz, CH₃CH=CH), 2.82 (1H, m), 3.37 (3H, s, OMe), 3.54, 3.59 (5:4) (1H, m, H-2), 3.80 (1H, m), 3.88, 3.93 (5:4) (1H, m), 4.71 (2H, s, OCH₂O), 5.39 (2H, m, CH=CH), 5.79 (1H, m, H-7), 6.09 (1H, m, H-6).

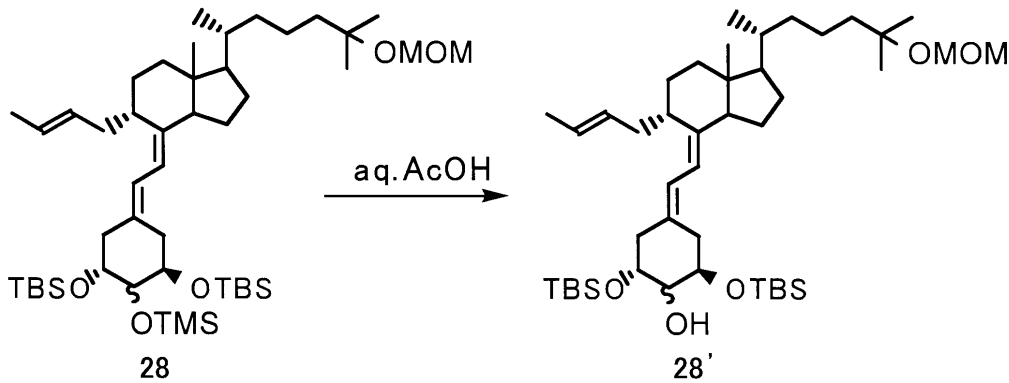
Mass m/z (%): 818 (no M⁺), 756 (15), 624 (26), 569 (100), 479 (28).

30

【0119】

40

【化 3 3】



10

【0120】

化合物 28 (129.3 mg, 0.158 mmol, 約 5 : 4 の混合物) をテトラヒドロフラン / 酢酸 / 水 (8 : 8 : 1, 8.5 ml) に溶解し、室温で 15 時間攪拌した。反応液は酢酸エチルにて希釈し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水にて洗浄した。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g) にて精製し、5% 酢酸エチル / ヘキサン溶出部より化合物 28' (106.0 mg, 90%, 約 5 : 4 の混合物) を得た。

【0121】

化合物 28' a (major : 2 体) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.06 ~ 0.10 (12H, Si-Me x 4), 0.55 (3H, s, H-18), 0.88, 0.89 (each 9H, s, Si-tBu x 2), 0.93 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 1.64 (3H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 2.83 (1H, m, H-9), 3.37 (3H, s, OMe), 3.52 (1H, m, H-2), 3.99 (1H, m, H-3), 4.12 (1H, m, H-1), 4.74 (2H, s, OCH_2O), 5.37 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.79 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-7), 6.16 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-6) .

20

化合物 28' b (minor : 2 体) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.06 ~ 0.10 (12H, Si-Me x 4), 0.54 (3H, s, H-18), 0.86, 0.90 (each 9H, s, Si-tBu x 2), 0.93 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 1.64 (3H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 2.83 (1H, m, H-9), 3.37 (3H, s, OMe), 3.89 (1H, m, H-2), 4.12 (2H, m, H-1, 3), 4.74 (2H, s, OCH_2O), 5.37 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.79 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-7), 6.15 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-6) .

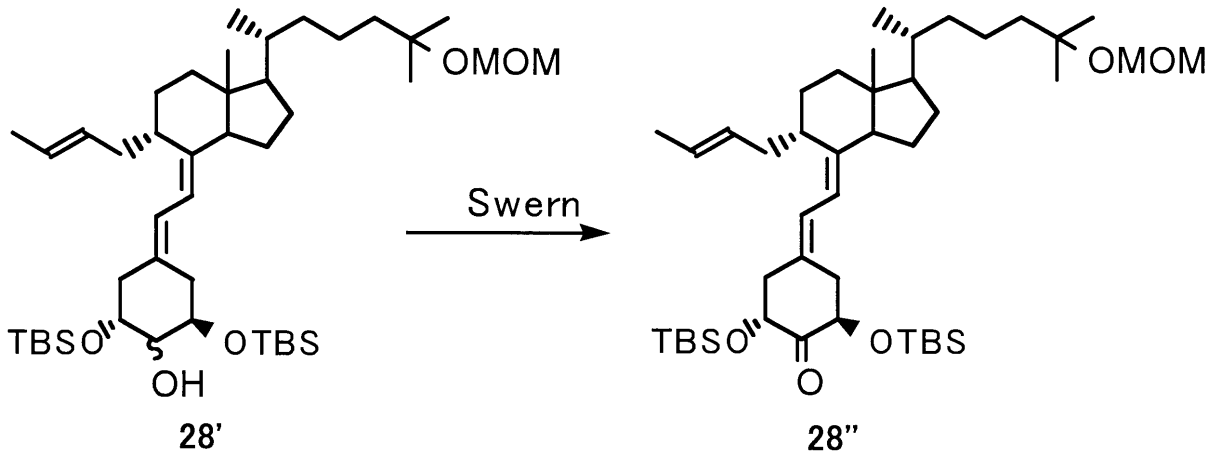
30

化合物 28' Mass m/z (%) : 746 (M^+ , 14), 684 (30), 629 (39), 497 (94), 365 (54), 75 (100) .

【0122】

40

【化34】



10

【0123】

-78 に冷却した二塩化オキサリル (14 μ l, 0.161 mmol, 1.2 eq) の無水塩化メチレン (0.5 ml) 溶液にジメチルスルホキシド (23 μ l, 0.322 mmol, 2.4 eq) の無水塩化メチレン (0.3 ml) 溶液を加え10分撹拌した後、化合物 28' (100.3 mg, 0.134 mmol, 約5:4の混合物) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液を加えた。-78 で15分撹拌した後、トリエチルアミン (93 μ l, 0.670 mmol, 5 eq) を加え、-78 で10分、0 で30分撹拌した。反応混合物に氷水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) にて精製し、5%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 28'' (98.5 mg, 99%) を得た。

20

【0124】

化合物 28'' : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.056, 0.066, 0.070, 0.099 (each 3H, s, Si-Me \times 4), 0.55 (3H, s, H-18), 0.87, 0.90 (each 9H, s, Si-tBu \times 2), 0.93 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 1.64 (3H, d, $J = 5.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 2.45 (1H, dd, $J = 13.6, 8.6$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 14.1, 4.1$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 13.6, 5.6$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 14.1, 6.4$ Hz), 2.85 (1H, m, H-9), 3.37 (3H, s, OMe), 4.36 (1H, dd, $J = 6.4, 4.1$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz), 4.74 (2H, s, OCH_2O), 5.39 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.81 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H-7), 6.35 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H-6) .

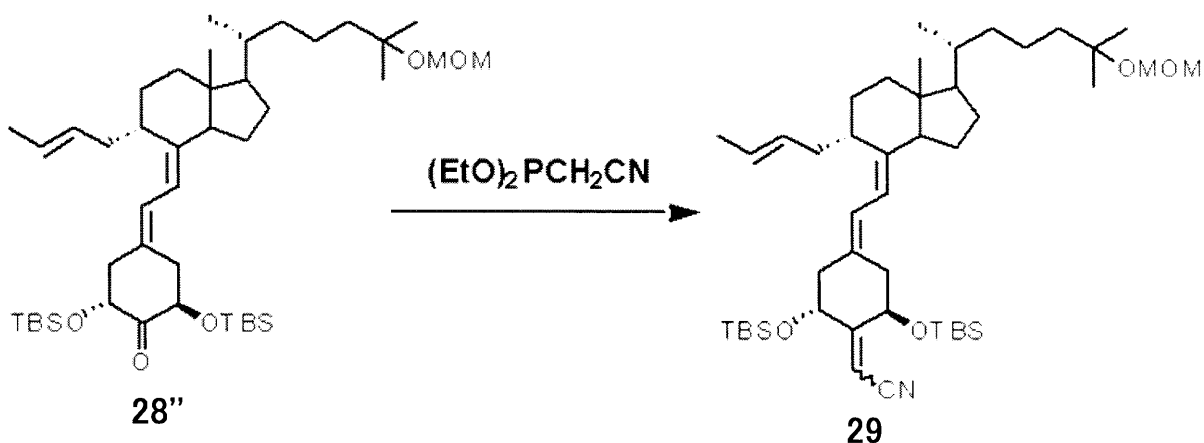
30

Mass m/z (%) : 744 (no M^+), 626 (100), 494 (29), 325 (15) .

40

【0125】

【化 3 5】



10

【0126】

- 40 に冷却したジエチルシアノメチルホスホナート (43 μ l, 0.264 mmol, 2 eq) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に n-ブチルリチウム (167 μ l, 0.264 mmol, 1.59 Mヘキサン溶液, 2 eq) を加え、15分撹拌した後化合物 28'' (98.5 mg, 0.132 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液をゆっくり加えた。- 40 で2時間撹拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g) にて精製し、1%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 29 (97.5 mg, 96%, 約 1:1 の混合物) を得た。

20

【0127】

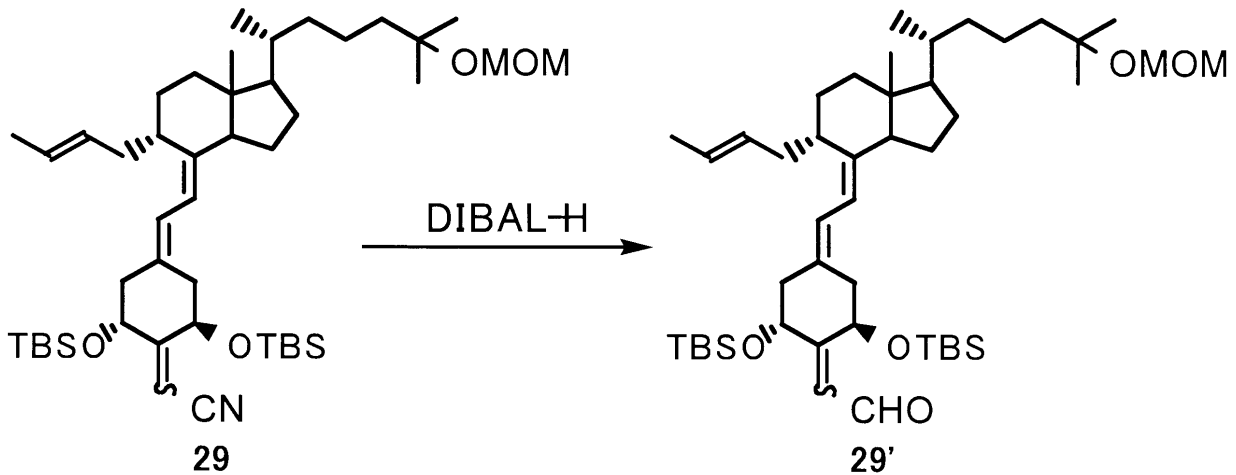
化合物 29: ¹H NMR (CDCl₃) : 0.06 - 0.12 (12H, Si-Me x 4), 0.54, 0.55 (1:1) (3H, s, H-18), 0.83, 0.92 (1:1) (9H, s, Si-tBu), 0.93 (9H, s, tBu-Si, overlapped with H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 1.63, 1.65 (1:1) (3H, d, J = 5.5 Hz, CH₃CH=CH), 2.85 (1H, m, H-9), 3.00, 3.14 (1:1) (1H, m, H-10), 3.37 (3H, s, OMe), 4.71 (2H, s, OCH₂O), 4.48, 5.00 (1:1) (1H, m, H-1), 4.57, 5.03 (1:1) (1H, m, H-3), 5.40 (2H, m, CH=CH), 5.47, 5.48 (1:1) (1H, d, J = 2.0 Hz, C=CHCN), 5.79, 5.83 (1:1) (1H, d, J = 11.1 Hz, H-7), 6.19, 6.27 (1:1) (1H, d, J = 11.2 Hz, H-6)

30

Mass m/z (%): 768 (M⁺, 5), 706 (18), 651 (60), 626 (79), 518 (68), 73 (100) .

【0128】

【化 3 6】



10

【0129】

- 78 に冷却した化合物 29 (97.5 mg, 0.127 mmol, E : Z = 1 : 1 の混合物) の無水トルエン (1 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム (190 μ l, 0.190 mmol, 1.0 M トルエン溶液, 1.5 eq) を加えた。1 時間後反応液をヘキサンにて希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) にて精製し、5 % 酢酸エチル / ヘキサン 溶出部より化合物 29' (87 mg, 89%, 約 1 : 1 の混合物) を得た。

20

【0130】

化合物 29' (E 体) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.02, 0.07, 0.09, 0.10 (each 3H, s, Si-Me x 4), 0.56 (3H, s, H-18), 0.83, 0.92 (each 9H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 1.65 (3H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 2.84 (1H, m, H-9), 3.08 (1H, m, H-10), 3.37 (3H, s, OMe), 4.71 (2H, s, OCH_2O), 4.58 (1H, m, H-1), 5.40 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.47 (1H, m, H-3), 5.84 (1H, d, $J = 11.0 \text{ Hz}$, H-7), 6.16 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}$), 6.19 (1H, d, $J = 11.0 \text{ Hz}$, H-6), 10.19 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, CHO) .

30

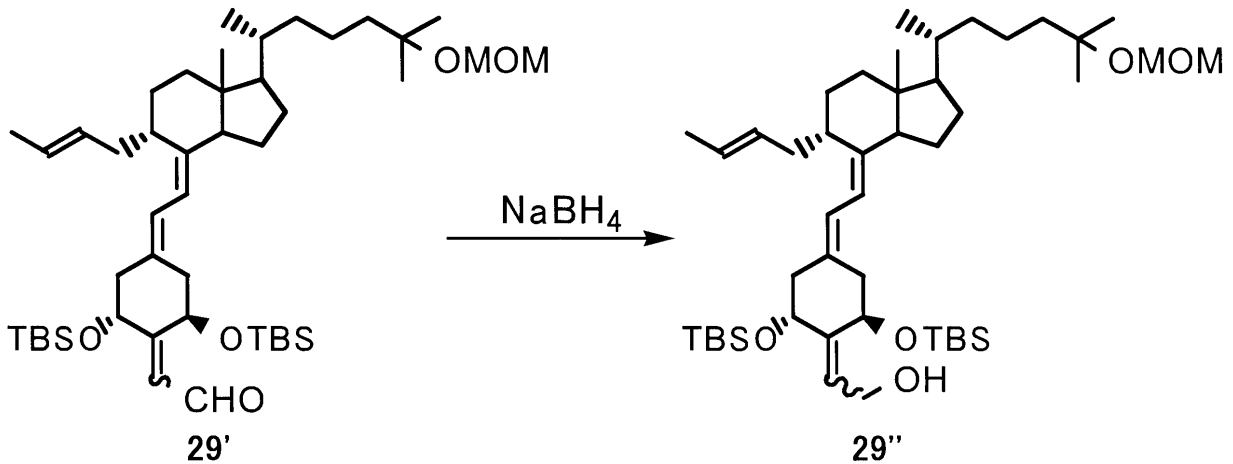
化合物 29' (Z 体) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.02, 0.07, 0.10, 0.11 (each 3H, s, Si-Me x 4), 0.55 (3H, s, H-18), 0.84, 0.93 (each 9H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 1.63 (3H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 2.84 (1H, m, H-9), 3.00 (1H, m, H-10), 3.37 (3H, s, OMe), 4.71 (2H, s, OCH_2O), 4.67 (1H, m, H-3), 5.40 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.53 (1H, m, H-1), 5.80 (1H, d, $J = 11.0 \text{ Hz}$, H-7), 6.16 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}$), 6.28 (1H, d, $J = 11.0 \text{ Hz}$, H-6), 10.17 (1H, d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, CHO) .

40

化合物 29' : Mass m/z (%) : 770 (M^+ , 1), 708 (8), 651 (18), 576 (30), 521 (64), 75 (100) .

【0131】

【化 3 7】



10

【0132】

0 に冷却したアルデヒド体 29' (87.0 mg, 0.113 mmol, 約 1 : 1 の混合物) のエタノール (1 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (4.2 mg, 0.113 mmol, 1 eq) を加え、1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g) にて精製し、5% 酢酸エチル / ヘキサン溶出部より化合物 29'' (75.8 mg, 87%, 約 1 : 1 の混合物) を得た。

20

【0133】

化合物 29'' (E 体) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.01 - 0.10 (12 H, Si-Me x 4), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.84, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.63 (3 H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 2.29 (2 H, m, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.89 (1 H, m, H-10), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 4.20, 4.29 (2 H, m, CH_2OH), 4.30 (1 H, m, H-1), 4.81 (1 H, m, H-3), 5.37 (2 H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.70 (1 H, m, $\text{C}=\text{CH}$), 5.84 (1 H, d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, H-7), 6.13 (1 H, d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, H-6).

30

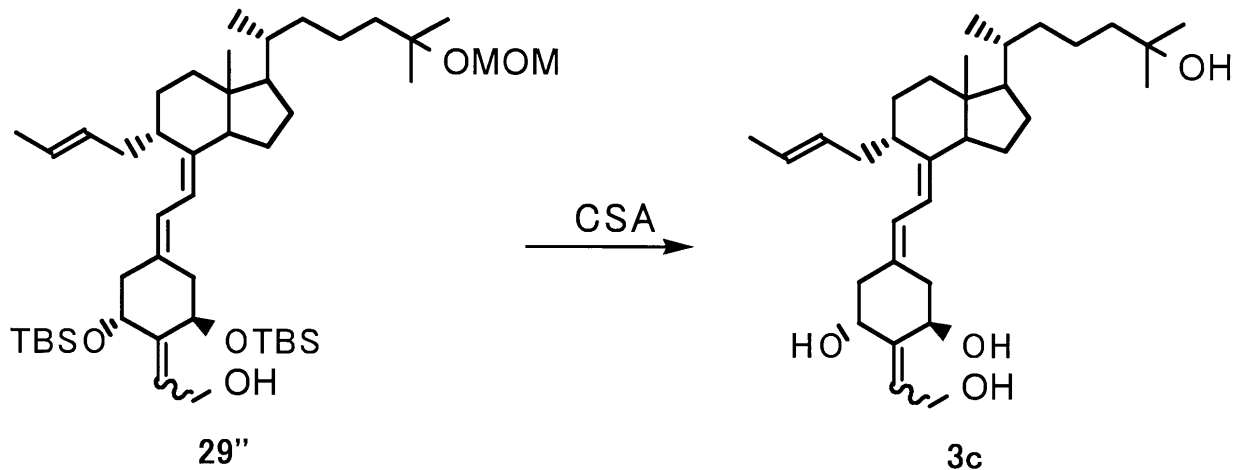
化合物 29'' (Z 体) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.01 - 0.10 (12 H, Si-Me x 4), 0.53 (3 H, s, H-18), 0.82, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.62 (3 H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 2.55 (1 H, dd, $J = 12.5, 5.0 \text{ Hz}$, H-4), 2.83 (2 H, m, H-9, 10), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 4.20, 4.29 (2 H, m, CH_2OH), 4.47 (1 H, m, H-3), 4.84 (1 H, m, H-1), 5.37 (2 H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.70 (1 H, m, $\text{C}=\text{CH}$), 5.80 (1 H, d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, H-7), 6.20 (1 H, d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, H-6).

40

化合物 29'' : Mass m/z (%) : 772 (M^+ , 5), 710 (6), 692 (8), 640 (37), 585 (87), 523 (100), 391 (24).

【0134】

【化 3 8】



10

【0135】

化合物 29'' (16.0 mg, 0.0207 mmol, 約 1:1 の混合物) のメタノール (0.5 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (28.8 mg, 0.124 mmol, 6 eq) を加え室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g) にて精製し、2% メタノール / 酢酸エチル 溶出部より化合物 3c (10.9 mg, 98%, 約 1:1 の混合物) を得た。化合物 3c はさらに HPLC [YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 15% H₂O / MeOH, 8 ml / min] にて精製し、化合物 3c (E 体) (3.8 mg) および化合物 3c (Z 体) (4.3 mg) を得た。

20

【0136】

化合物 3c (E 体) : ¹H NMR (CDCl₃) : 0.55 (3H, s, H-18), 0.93 (3H, d, J = 6.3 Hz, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 1.63 (3H, d, J = 5.6 Hz, CH₃CH=CH), 2.44 (2H, m, H-4), 2.84 (1H, m, H-9), 3.13 (1H, dd, J = 13.1, 5.0 Hz, H-10), 4.19 (1H, dd, J = 12.4, 6.1 Hz, CH₂OH), 4.38 (1H, dd, J = 12.4, 7.9 Hz, CH₂OH), 4.41 (1H, m, H-1), 4.84 (1H, m, H-3), 5.38 (2H, m, CH=CH), 5.84 (1H, m, C=CH), 5.89 (1H, d, J = 11.1 Hz, H-7), 6.27 (1H, d, J = 11.1 Hz, H-6).

30

UV max (EtOH) : 247 nm, 255 nm, 264 nm.

【0137】

化合物 3c (Z 体) : ¹H NMR (CDCl₃) : 0.56 (3H, s, H-18), 0.93 (3H, d, J = 6.3 Hz, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 1.62 (3H, d, J = 5.6 Hz, CH₃CH=CH), 2.70 (1H, dd, J = 12.7, 4.7 Hz, H-4), 2.85 (2H, m, H-9, 10), 3.37 (3H, s, OMe), 4.19 (1H, dd, J = 12.5, 6.0 Hz, CH₂OH), 4.38 (1H, dd, J = 12.5, 7.9 Hz, CH₂OH), 4.45 (1H, m, H-3), 4.87 (1H, m, H-1), 5.38 (2H, m, CH=CH), 5.82 (1H, m, C=CH), 5.84 (1H, d, J = 11.1 Hz, H-7), 6.37 (1H, d, J = 11.1 Hz, H-6).

40

UV max (EtOH) : 247 nm, 255 nm, 264 nm.

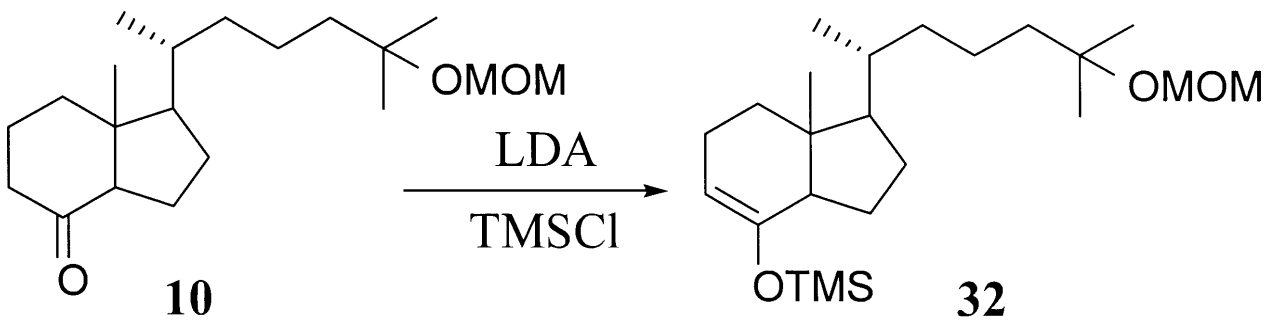
【0138】

< 9-CH₂CH=CH₂-19-ノルピタミン D 誘導体の合成 >
下記の手順で合成した。

50

【0139】

【化39】



10

【0140】

-20 に冷却したジイソプロピルアミン (706 μ l, 5.04 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に n-ブチルリチウム (2.8 ml, 4.37 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液) を加え、15分撹拌した。リチウムジイソプロピルアミドを -78 に冷却し、グランドマンケトン体 10 (1.09 g, 3.36 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を加えた。1時間撹拌した後、クロロトリメチルシラン (436 μ l, 5.04 mmol) とトリエチルアミン (702 μ l, 5.04 mmol) の混合物を加えた。徐々に昇温し、-20 になるまで 1.5時間撹拌した。反応溶媒を留去後、ヘキサンに再溶解し、セライト濾過して精製し、化合物 32 (1.34 g)

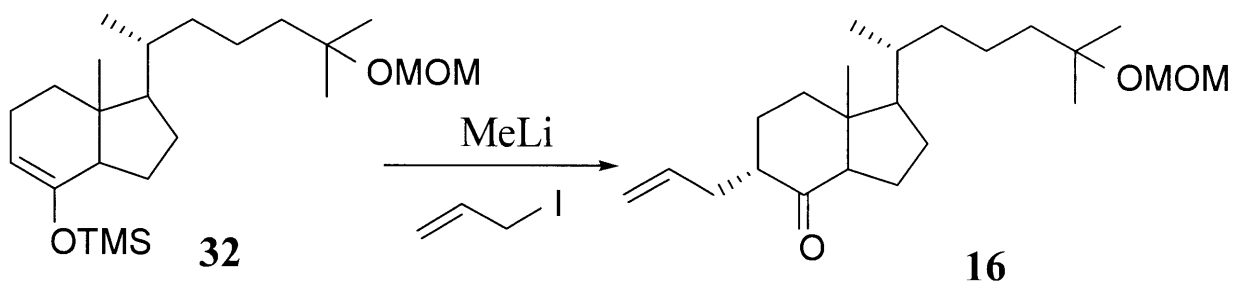
20

【0141】

化合物 32 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.17 (9H, s, SiMe₃ x 3), 0.73 (3H, s, H-18), 0.94 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 3.37 (3H, s, OCH₃), 4.63 (1H, m, H-9), 4.71 (2H, s, OCH₂O).

【0142】

【化40】



30

【0143】

0 に冷却したシリルエノラート体 32 (1.34 mg, 3.38 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にメチルリチウム (3.4 ml, 4.06 mmol, 1.2 M ジエチルエーテル溶液) を加え、1時間撹拌した。別の容器にヨウ化アリル (631 μ l, 6.77 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を作り -78 に冷却後、上記のリチウムエノラートをゆっくり加え、徐々に昇温した。1時間撹拌後 (-45)、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) にて精製し、8~10% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 16 (887.7 mg, 73%) を得た。

40

【0144】

化合物 16 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.66 (3H, s, H-18), 0.96 (3H, d, J = 6.2 Hz, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 2.57 (1H, dd, J = 11.5, 7.4 Hz, H-14), 3.37 (3H, s

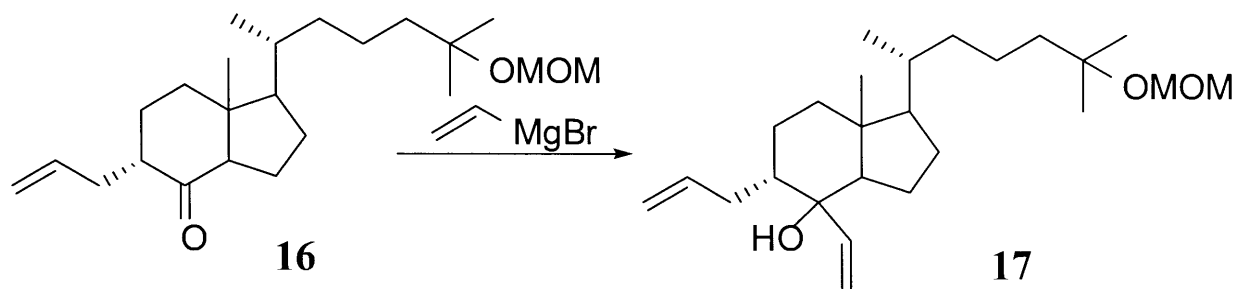
50

, OCH₃), 4.70 (2H, s, OCH₂O), 5.09 (2H, m, CH₂CH=CH₂), 5.68 (1H, m, CH₂CH=CH₂).

Mass m/z (%): 364 (M⁺, 6), 323 (8), 302 (76), 261 (17), 219 (68), 191 (25), 55 (100).

【0145】

【化41】



10

【0146】

0 に冷却した 9 - アリル体 16 (887.7 mg, 2.43 mmol) の無水テトラヒドロフラン (7 ml) 溶液にビニルマグネシウムブロミド (4.87 ml, 4.87 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、2.5 時間撹拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) にて精製し、10% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 17 (759.1 mg, 79%) を得た。

20

【0147】

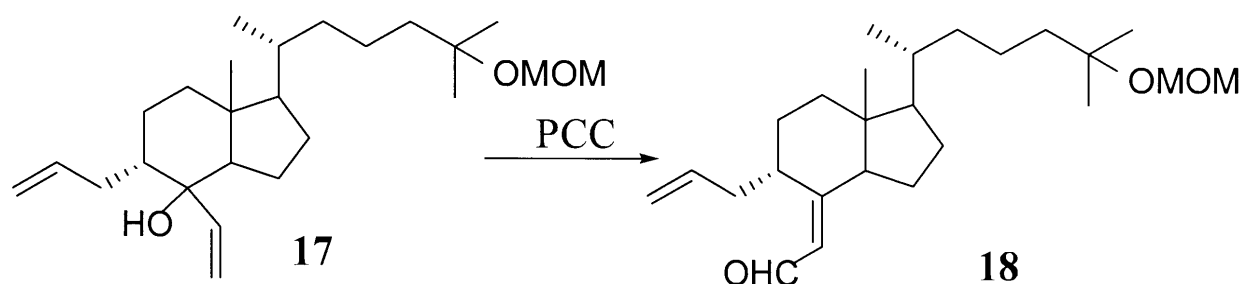
化合物 17: ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.91 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-21), 0.97 (3H, s, H-18), 1.21 (6H, s, H-26, 27), 3.37 (3H, s, OCH₃), 4.71 (2H, s, OCH₂O), 4.99 (2H, m, CH₂CH=CH₂), 5.05 (1H, dd, J = 10.8, 1.5 Hz, H-6), 5.25 (1H, dd, J = 17.2, 1.5 Hz, H-6), 5.69 (1H, m, CH₂CH=CH₂), 5.91 (1H, dd, J = 17.2, 10.8 Hz, H-7).

30

Mass m/z (%): 392 (no M⁺), 330 (53), 312 (50), 297 (14), 271 (20), 247 (87), 219 (20), 201 (49), 55 (100).

【0148】

【化42】



40

【0149】

ビニルアルコール体 17 (759.1 mg, 1.93 mmol) の無水塩化メチレン (30 ml) 溶液にピリジニウムクロロクロメート (1.67 g, 7.73 mmol) およびセライト (1.7 g) を加え、室温にて 23 時間撹拌した。反応液をカラムクロマトグラフィー (20 g) にて精製し、2% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 18 (669.3 mg, 89%) を得た。

【0150】

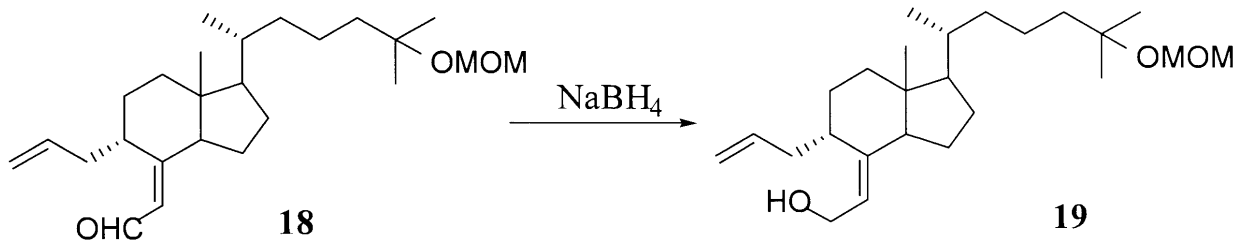
50

化合物 18 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.62 (3H, s, H-18), 0.95 (3H, d, $J = 5.7\text{ Hz}$, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.47 (1H, m, H-9), 4.71 (2H, s, OCH_2O), 5.03 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.68 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.76 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{ Hz}$, H-7), 10.01 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$, CHO).

Mass m/z (%): 390 (M^+ , 6), 328 (71), 287 (52), 217 (28), 215 (100).

【0151】

【化43】



【0152】

0 に冷却したアリルアルデヒド体 18 (660.1 mg, 1.69 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (63.9 mg, 1.69 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) にて精製し、20~25% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 19 (400.6 mg, 60%) を得た。

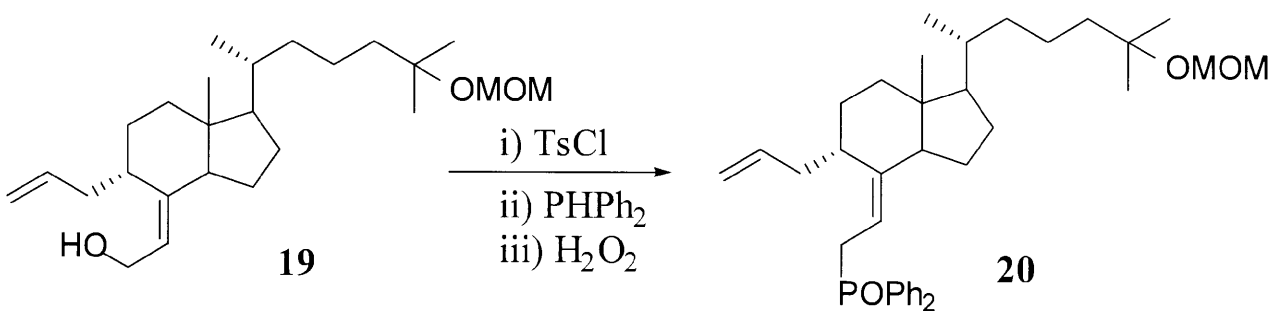
【0153】

化合物 19 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.56 (3H, s, H-18), 0.93 (3H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 2.73 (1H, dd, $J = 13.9, 7.1\text{ Hz}$, H-9), 3.37 (3H, s, OCH_3), 4.14 (2H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$, H-6), 4.71 (2H, s, OCH_2O), 4.97 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.28 (1H, dd, $J = 7.1, 1.6\text{ Hz}$, H-7), 5.70 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

Mass m/z (%): 392 (no M^+), 330 (100), 312 (53), 299 (64), 289 (19), 271 (41), 245 (47), 219 (32), 217 (49), 201 (72).

【0154】

【化44】



【0155】

0 に冷却したアリルアルコール体 19 (400.6 mg, 1.02 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (710 μl , 1.12 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液) およびトシルクロリド (252.9 mg, 1.33 mmol) の無水テトラヒドロフラン (500 μl) 溶液を加え、7分攪拌した。別の容器にジ

10

20

30

40

50

フェニルホスフィン (355 μ l, 2.04 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を作り、0 に冷却した後、*n*-ブチルリチウム (1.3 ml, 2.04 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液) を加えた。0 下、トシル体の中にホスフィン溶液を赤色が消えなくなるまでゆっくり加え、0 にて30分撹拌し、水 (10 μ l) を加え反応をとめ、溶媒留去した。次に、残渣を塩化メチレン (4 ml) に再溶解し、10%過酸化水素水 (6 ml) を加え0 にて1時間撹拌した。反応液に2N亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g) にて精製し、40~50%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物20 (319.0 mg, 54%) を得た。

10

【0156】

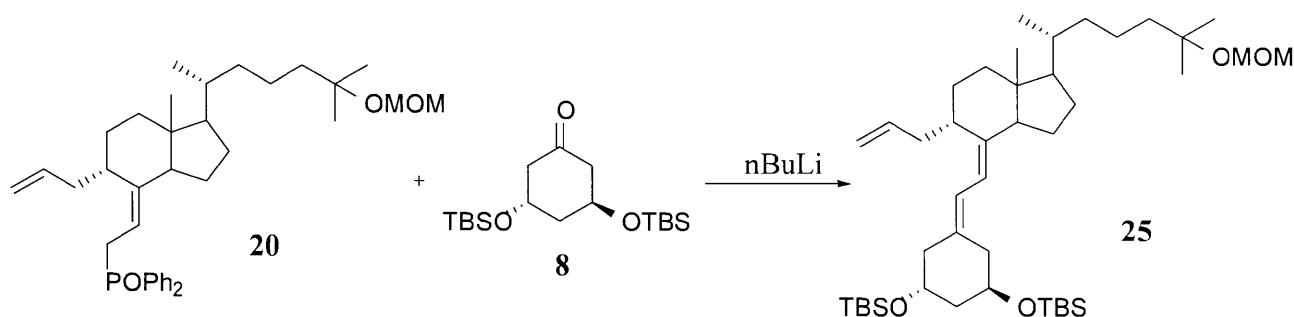
化合物20: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.26 (3H, s, H-18), 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 2.58 (1H, m, H-9), 2.99, 3.29 (each 1H, m, H-6), 3.36 (3H, s, OCH_3), 4.70 (2H, s, OCH_2O), 4.94 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.05 (1H, m, H-7), 5.66 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.43~7.78 (10H, m, arom-H).

Mass m/z (%): 576 (M^+ , 3), 514 (51), 499 (45), 473 (56), 313 (27), 202 (100).

20

【0157】

【化45】



30

【0158】

-78 に冷却したホスフィオキシド体20 (217.3 mg, 0.377 mmol) の無水THF (2 ml) 溶液にヘキサメチルホスホラストリアミド (66 μ l, 0.377 mmol) および *n*-ブチルリチウム (237 μ l, 0.377 mmol, 1.59 Mヘキサン溶液) を加え、15分撹拌した後、ケト体8 (120.0 mg, 0.335 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を加えた。-78 で1時間撹拌した後、2時間かけて徐々に昇温し、室温で1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g) にて精製し、2%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物25 (28.3 mg, 12%) を得、30%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物25' (49.2 mg, 16%) を得、50%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応原料20 (96.9 mg, 45%) を回収した。

40

【0159】

化合物25: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.048, 0.053 (each 6H, s, Si-Me x 4), 0.55 (3H, s, H-18), 0.865, 0.874 (each 9H, s, Si-tBu x 2), 0.93 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$, H-21), 1.21 (6H, s, H-26, 27), 2.92 (1H, dd, $J=12.7, 7.1\text{ Hz}$, H-9), 3.37 (3H, s, OCH_3), 4.06 (2H, m, H-1, 3), 4.71 (2H, s, OCH_2O), 4.97 (2H, m, CH_2

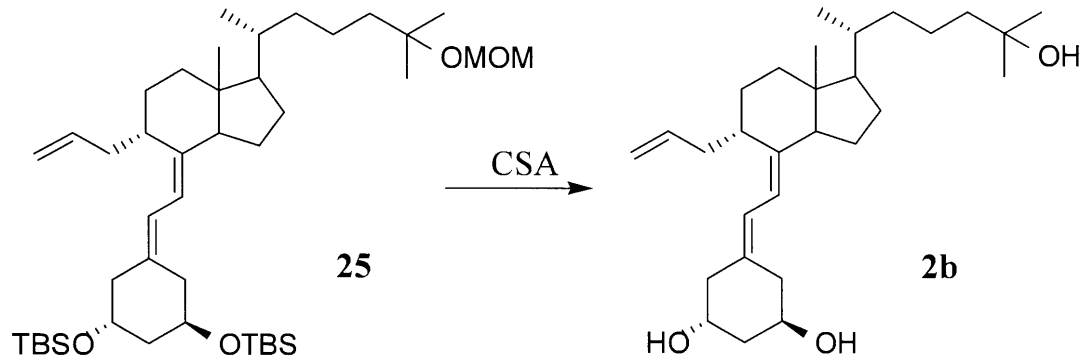
50

CH=CH₂), 5.73 (1H, m, CH₂CH=CH₂), 5.84 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-7), 6.14 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-6).

Mass m/z (%): 716 (M⁺, 3), 654 (81), 613 (21), 597 (16), 522 (46), 481 (90), 390 (8), 349 (100).

【0160】

【化46】



10

【0161】

19-ノル体 25 (12.2 mg, 0.0170 mmol) のメタノール (500 μl) 溶液にカンファースルホン酸 (23.7 mg, 0.102 mmol) を加え、室温にて 1.5 時間撹拌した。反応液に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g) にて精製し、80% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 2b (6.8 mg, 90%) を得た。

20

【0162】

化合物 2b: ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.55 (3H, s, H-18), 0.94 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 2.49 (1H, dd, J = 13.2, 3.3 Hz, H-4), 2.70 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz, H-10), 2.91 (1H, dd, J = 13.6, 7.1 Hz, H-9), 4.05 (1H, m, H-3), 4.10 (1H, m, H-1), 4.97 (2H, m, CH₂CH=CH₂), 5.71 (1H, m, CH₂CH=CH₂), 5.88 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-7), 6.29 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-6).

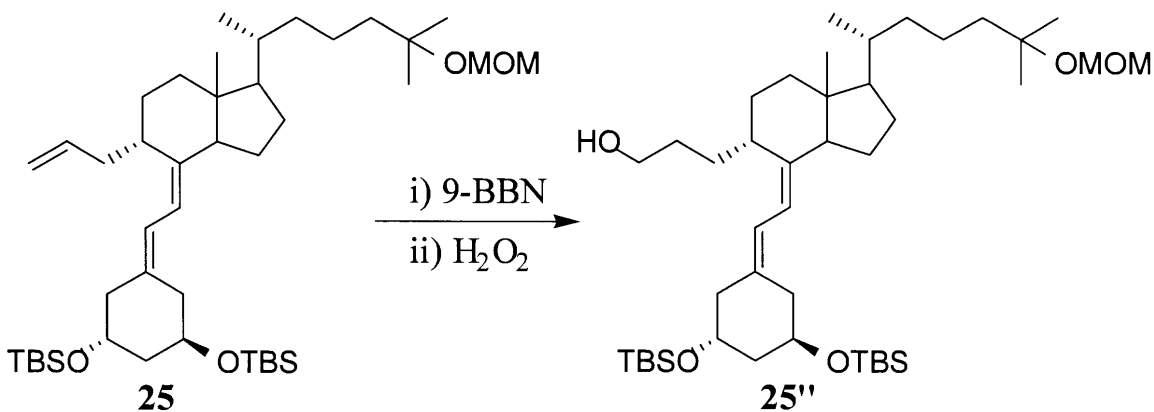
30

Mass m/z (%): 444 (M⁺, 23), 426 (74), 408 (16), 385 (100), 367 (52), 349 (23).

UV max (EtOH): 245 nm, 253 nm, 262 nm.

【0163】

【化47】



40

【0164】

50

19 - ノル体 25 (22 . 2 m g , 0 . 0310 m m o l) の無水テトラヒドロフラン (300 μ l) 溶液に 9 - ボロピシクロ - [3 . 3 . 1] ノナン (9 - B B N、619 μ l , 0 . 310 m m o l) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液にメタノール (150 μ l) を加え反応を止め、15 分攪拌した。次に、この溶液を 0 に冷やし、6 M 水酸化ナトリウム (103 μ l , 0 . 260 m m o l) および 30 % 過酸化水素水 (150 μ l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4 g) にて精製し、8 % 酢酸エチル / ヘキサン溶出部より化合物 25'' (18 . 5 m g , 81 %) を得た。

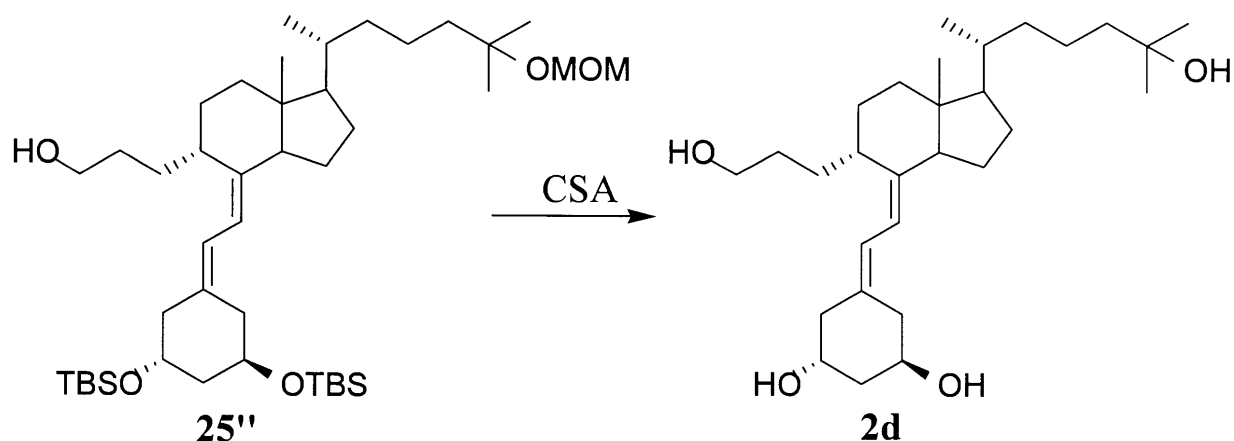
【 0165】

化合物 25'' : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 049 , 0 . 054 (each 6 H , s , Si - Me x 4) , 0 . 54 (3 H , s , H - 18) , 0 . 86 , 0 . 87 (each 9 H , s , Si - tBu x 2) , 0 . 92 (3 H , d , J = 6 . 4 \text{ Hz} , H - 21) , 1 . 22 (6 H , s , H - 26 , 27) , 2 . 34 (1 H , m , H - 9) , 3 . 37 (3 H , s , OCH₃) , 3 . 60 (2 H , m , CH₂CH₂CH₂OH) , 4 . 06 (2 H , m , H - 1 , 3) , 4 . 71 (2 H , s , OCH₂O) , 5 . 88 (1 H , d , J = 11 . 2 \text{ Hz} , H - 7) , 6 . 14 (1 H , d , J = 11 . 2 \text{ Hz} , H - 6) .

Mass m / z (%) : 735 (no M⁺) , 673 (20) , 655 (20) , 598 (31) , 541 (52) , 523 (20) , 466 (15) , 75 (100) .

【 0166】

【化 48】



【 0167】

19 - ノル体 25' (5 . 2 m g , 7 . 07 μ m o l) のメタノール (250 μ l) 溶液にカンファースルホン酸 (9 . 9 m g , 42 . 4 μ m o l) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g) にて精製し、3 % メタノール / 酢酸エチル溶出部より化合物 2d (2 . 4 m g , 73 %) を得た。

【 0168】

化合物 2d : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 55 (3 H , s , H - 18) , 0 . 93 (3 H , d , J = 6 . 4 \text{ Hz} , H - 21) , 1 . 22 (6 H , s , H - 26 , 27) , 2 . 46 (1 H , m , H - 4) , 2 . 70 (1 H , m , H - 10) , 2 . 91 (1 H , m , H - 9) , 3 . 61 (2 H , m , CH₂OH) , 4 . 04 (1 H , m , H - 3) , 4 . 12 (1 H , m , H - 1) , 5 . 92 (1 H , d , J = 11 . 1 \text{ Hz} , H - 7) , 6 . 28 (1 H , d , J = 11 . 1 \text{ Hz} , H - 6) .

Mass m / z (%) : 462 (M⁺ , 17) , 444 (100) , 426 (39) , 408 (16) .

10

20

30

40

50

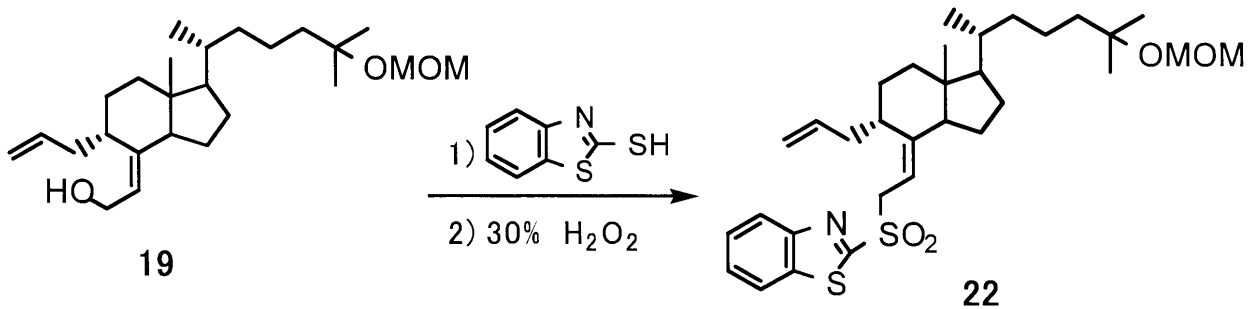
UV max (EtOH) : 244 nm, 252 nm, 262 nm.

【0169】

< 2 - ヒドロキシエチリデン - 9 - アリル - 19 - ノルビタミン D 誘導体の合成 >

【0170】

【化49】



10

【0171】

0 に冷却した化合物 19 (100.0 mg, 0.255 mmol) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (100.2 mg, 0.382 mmol, 1.5 eq)、2-メルカプトベンゾチアゾール (63.9 mg, 0.382 mmol, 1.5 eq) およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート (52 μl, 0.255 mmol, 1 eq) を加え 1 時間攪拌した。

20

溶媒留去した後、残渣をエタノール (2 ml) に溶解し 0 に冷却した。この中に 30% 過酸化水素水 (300 μl) およびアンモニウムヘプタモリブデート四水和物 (63.0 mg, 0.051 mmol, 0.2 eq) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。

反応液に 2 N 亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g) にて精製し、10% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 22 (133.5 mg, 91%) を得た。

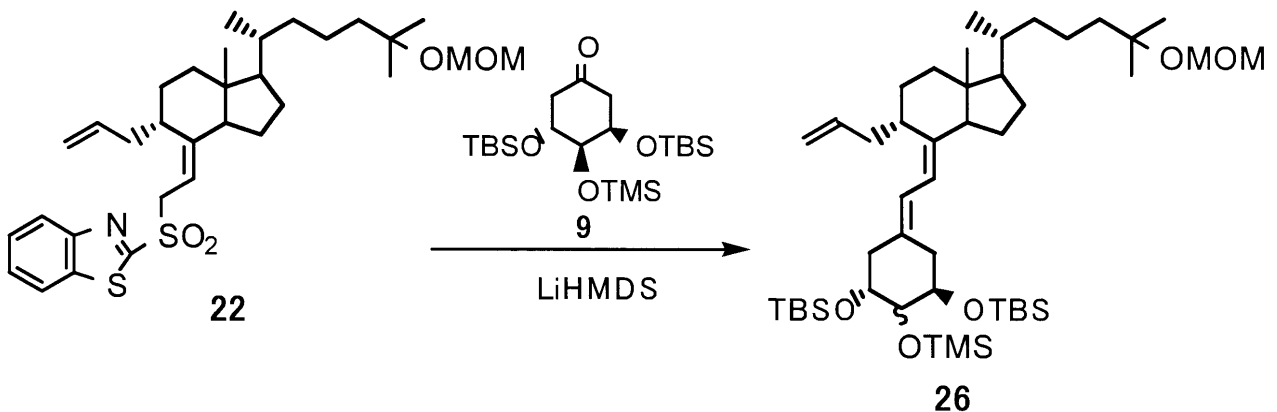
【0172】

化合物 22 : ¹H NMR (CDCl₃) : 0.17 (3H, s, H-18), 0.84 (3H, d, J = 6.2 Hz, H-21), 1.20 (6H, s, H-26, 27), 2.70 (1H, m, H-9), 3.36 (3H, s, OMe), 4.07 (1H, dd, J = 14.5, 5.9, 2.0 Hz, H-6), 4.12 (1H, dd, J = 14.3, 7.1 Hz, H-6), 4.69 (2H, s, OCH₂O), 4.95 (2H, m, CH=CH₂), 5.06 (1H, m, H-7), 5.64 (1H, m, CH=CH₂), 7.60, 7.63, 8.00, 8.21 (each 1H, m, arom-H).

30

【0173】

【化50】



40

【0174】

50

- 78 に冷却した化合物 22 (133.5 mg, 0.233 mmol, 1.5 eq) の無水テトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (230 μ l, 0.230 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 1.5 eq) を加え、30分撹拌した後ケトン体 9 (69.3 mg, 0.155 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液をゆっくり加えた。- 78 で1時間撹拌した後、徐々に昇温し、0 で1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g) にて精製し、2% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より 26 (112.4 mg, 90%, 約 5:4 の混合物) を得、10% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より 22 (26.1 mg) を回収した。

10

【0175】

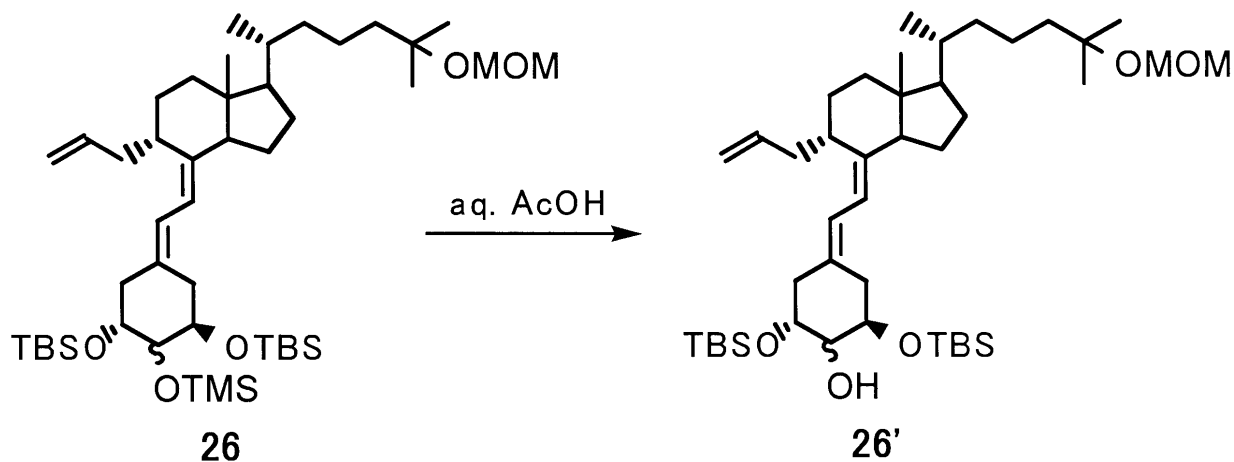
化合物 26 : ^1H NMR (CD_3OD) : 0.03 - 0.07 (12 H, SiMe_x 4), 0.12, 0.13 (9 H, s, SiMe_x 3), 0.54, 0.55 (4:5) (3 H, s, H-18), 0.86, 0.89; 0.87, 0.88 (4:5) (each 9 H, tBuSi_x 2), 0.93 (3 H, d, J = 6.4 Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.90 (1 H, m, H-9), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.56 (1 H, m, H-2), 3.80 - 3.94 (2 H, m, H-1, 3), 4.71 (2 H, s, OCH₂O), 4.95 (2 H, m, CH=CH₂), 5.73 (1 H, m, CH=CH₂), 5.81, 5.84 (4:5) (1 H, d, J = 11.1 Hz, H-7), 6.04, 6.07 (5:4) (1 H, d, J = 11.1 Hz, H-6).

20

Mass m/z (%): 804 (M⁺, 3), 742 (53), 672 (7), 610 (100), 569 (84).

【0176】

【化51】



30

【0177】

化合物 26 (107.4 mg, 0.133 mmol, 約 5:4 の混合物) をテトラヒドロフラン/酢酸/水 (8:8:1, 8.5 ml) に溶解し、室温で15時間撹拌した。反応液は酢酸エチルにて希釈し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水にて洗浄した。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g) にて精製し、5% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 26' (82.8 mg, 85%, 約 5:4 の混合物) を得た。

40

【0178】

化合物 26' a (major: 2) : ^1H NMR (CDCl_3) : 0.07 ~ 0.10 (12 H, Si-Me_x 4), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.87, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu_x 2), 0.93 (3 H, d, J = 6.3 Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.92 (1 H, m,

50

H - 9), 3.37 (3H, s, OMe), 3.53 (1H, m, H - 2), 3.91 (1H, m, H - 3), 4.01 (1H, m, H - 1), 4.71 (2H, s, OCH₂O), 4.95 (2H, m, CH=CH₂), 5.74 (1H, m, CH=CH₂), 5.82 (1H, d, J = 11.2 Hz, H - 7), 6.12 (1H, d, J = 11.2 Hz, H - 6).

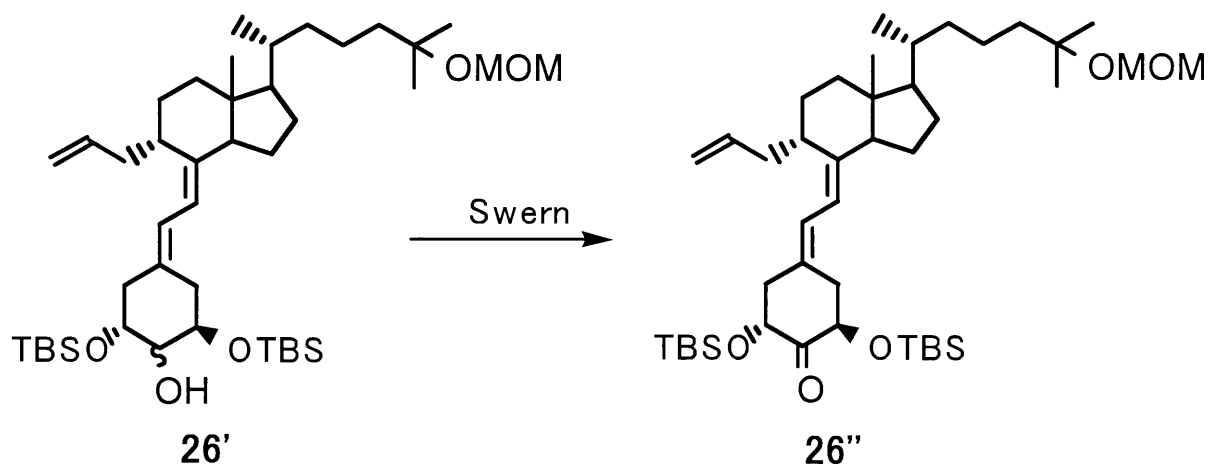
化合物 26' b (minor: 2): ¹H NMR (CDCl₃): 0.07 ~ 0.10 (12H, Si-Me x 4), 0.54 (3H, s, H - 18), 0.86, 0.90 (each 9H, s, Si-tBu x 2), 0.93 (3H, d, J = 6.3 Hz, H - 21), 1.22 (6H, s, H - 26, 27), 2.92 (1H, m, H - 9), 3.37 (3H, s, OMe), 3.58 (1H, m, H - 2), 4.01 (2H, m, H - 1, 3), 4.71 (2H, s, OCH₂O), 4.95 (2H, m, CH=CH₂), 5.74 (1H, m, CH=CH₂), 5.82 (1H, d, J = 11.2 Hz, H - 7), 6.15 (1H, d, J = 11.2 Hz, H - 6).

10

化合物 26': Mass m/z (%): 732 (M⁺, 8), 670 (24), 613 (28), 538 (9), 481 (100).

【0179】

【化52】



20

30

【0180】

-78 に冷却した二塩化オキサリル (10 μl, 0.119 mmol, 1.2 eq) の無水塩化メチレン (0.3 ml) 溶液にジメチルスルホキシド (17 μl, 0.238 mmol, 2.4 eq) の無水塩化メチレン (0.2 ml) 溶液を加え10分攪拌した後、化合物 26' (72.5 mg, 0.099 mmol, 約5:4の混合物) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液を加えた。-78 で15分攪拌した後、トリエチルアミン (69 μl, 0.495 mmol, 5 eq) を加え、-78 で10分、0 で30分攪拌した。反応混合物に氷水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (5 g) にて精製し、3%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 26'' (71.6 mg, 99%) を得た。

40

【0181】

化合物 26'': ¹H NMR (CDCl₃): 0.06, 0.07, 0.09 (3H, 6H, 3H, s, Si-Me x 4), 0.56 (3H, s, H - 18), 0.88, 0.90 (each 9H, s, Si-tBu x 2), 0.95 (3H, d, J = 6.3 Hz, H - 21), 1.22 (6H, s, H - 26, 27), 2.45 (1H, dd, J = 13.5, 8.4 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 14.2, 4.1 Hz), 2.67 (2H, m), 2.95 (1H, m, H - 9), 3.37 (3H, s, OMe), 4.38 (1H, dd, J = 6.6, 4.4 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 8.4, 5.4 Hz), 4.71 (2H, s, OCH₂O), 4.95 (2H, m, CH=

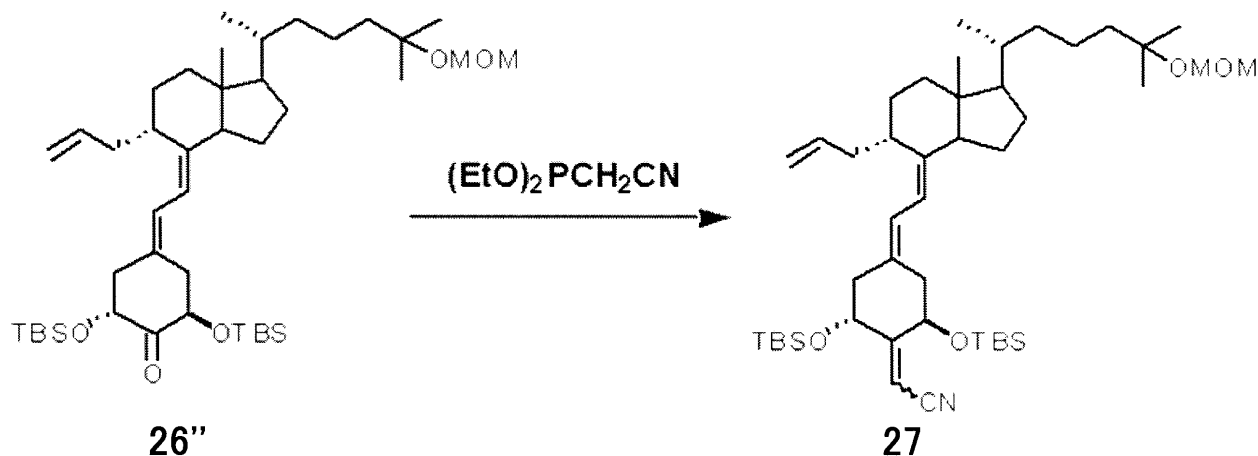
50

CH₂), 5.74 (1H, m, CH=CH₂), 5.85 (1H, d, J = 11.0 Hz, H-7), 6.33 (1H, d, J = 11.0 Hz, H-6).

Mass m/z (%): 730 (no M⁺), 673 (6), 611 (100), 479 (52).

【0182】

【化53】



10

【0183】

20

-40 に冷却したジエチルシアノメチルホスホナート (30 μl, 0.184 mmol, 2 eq) の無水テトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液に n-ブチルリチウム (115 μl, 0.184 mmol, 1.59 Mヘキサン溶液, 2 eq) を加え、15分搅拌した後、化合物 26'' (67.3 mg, 0.092 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液をゆっくり加えた。-40 で2時間搅拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) にて精製し、3%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 27 (65.2 mg, 94%, 約1:1の混合物) を得た。

【0184】

30

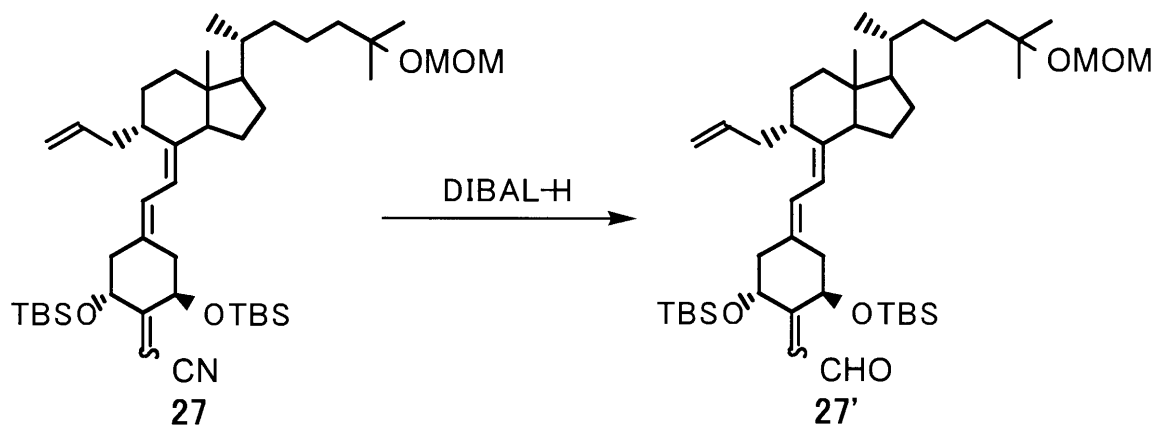
化合物 27: ¹H NMR (CDCl₃) : 0.05 - 0.13 (12H, Si-Me x 4), 0.54, 0.56 (1:1) (3H, s, H-18), 0.83, 0.85 (1:1) (9H, s, Si-tBu), 0.92, 0.93 (1:1) (9H, s, tBu-Si, overlapped with H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 2.91 (1H, m, H-9), 2.99, 3.14 (1:1) (1H, m, H-10), 3.37 (3H, s, OMe), 4.71 (2H, s, OCH₂O), 4.49, 4.57 (1:1) (1H, m), 4.93 - 5.52 (3H, m, H-3 or 1, CH=CH₂), 5.47, 5.48 (1H, d, J = 3.6 Hz, C=CH), 5.71 (1H, m, CH=CH₂), 5.81, 5.84 (1:1) (1H, d, J = 11.3 Hz, H-7), 6.19, 6.28 (1:1) (1H, d, J = 11.3 Hz, H-6).

40

Mass m/z (%): 753 (M⁺, 2), 691 (24), 634 (90), 607 (58), 518 (57), 73 (100).

【0185】

【化54】



10

【0186】

- 78 に冷却した化合物 27 (62.3 mg, 0.083 mmol, E : Z = 1 : 1 の混合物) の無水トルエン (1 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム (124 μ l, 0.124 mmol, 1.0 M トルエン溶液, 1.5 eq) を加えた。2 時間後反応液をヘキサンにて希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) にて精製し、5 % 酢酸エチル / ヘキサン 溶出部より化合物 27' (54.8 mg, 88%, 約 1 : 1 の混合物) を得た。

20

【0187】

化合物 27' (E 体) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 0.01 - 0.11 (12 H, Si - Me x 4), 0.56 (3 H, s, H - 18), 0.85, 0.93 (each 9 H, s, Si - tBu x 2, overlapped with H - 21), 1.22 (6 H, s, H - 26, 27), 2.92 (1 H, m, H - 9), 3.09 (1 H, m, H - 10), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.71 (2 H, s, OCH₂O), 4.59 (1 H, m, H - 1), 5.00 (2 H, m, CH = CH₂), 5.47 (1 H, m, H - 3), 5.71 (1 H, m, CH = CH₂), 5.82 (1 H, d, J = 11.3 Hz, H - 7), 6.16 (1 H, m, C = CH), 6.19 (1 H, d, J = 11.3 Hz, H - 6), 10.18 (1 H, d, J = 7.9 Hz, CHO) .

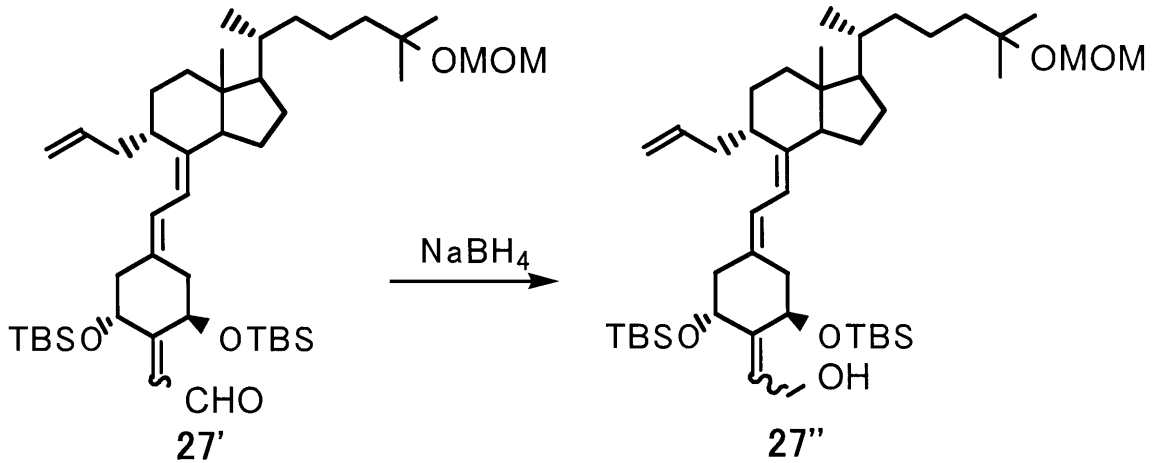
30

化合物 27' (Z 体) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 0.01 - 0.11 (12 H, Si - Me x 4), 0.55 (3 H, s, H - 18), 0.84, 0.93 (each 9 H, s, Si - tBu x 2, overlapped with H - 21), 1.22 (6 H, s, H - 26, 27), 2.92 (1 H, m, H - 9), 3.00 (1 H, m, H - 10), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.71 (2 H, s, OCH₂O), 4.68 (1 H, m, H - 3), 5.00 (2 H, m, CH = CH₂), 5.52 (1 H, m, H - 1), 5.71 (1 H, m, CH = CH₂), 5.88 (1 H, d, J = 11.3 Hz, H - 7), 6.16 (1 H, m, C = CH), 6.27 (1 H, d, J = 11.3 Hz, H - 6), 10.17 (1 H, d, J = 7.9 Hz, CHO) .

40

【0188】

【化55】



10

【0189】

0 に冷却したアルデヒド体 27' (50.3 mg, 0.066 mmol, 約 1 : 1 の混合物) のエタノール (1 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.5 mg, 0.066 mmol, 1 eq) を加え、1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) にて精製し、5 % 酢酸エチル / ヘキサン溶出部より化合物 27'' (42.0 mg, 83%, 約 1 : 1 の混合物) を得た。

20

【0190】

化合物 27'' (E 体) : $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: 0.01 - 0.10 (12 H, Si-Me x 4), 0.552 (3 H, s, H-18), 0.84, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.71 (2 H, s, OCH₂O), 4.20, 4.30 (2 H, m, CH₂OH), 4.38 (1 H, m, H-1), 4.81 (1 H, m, H-3), 4.96 (2 H, m, CH=CH₂), 5.72 (2 H, m, CH=CH₂, C=CH), 5.88 (1 H, d, J = 11.0 Hz, H-7), 6.13 (1 H, d, J = 11.0 Hz, H-6) .

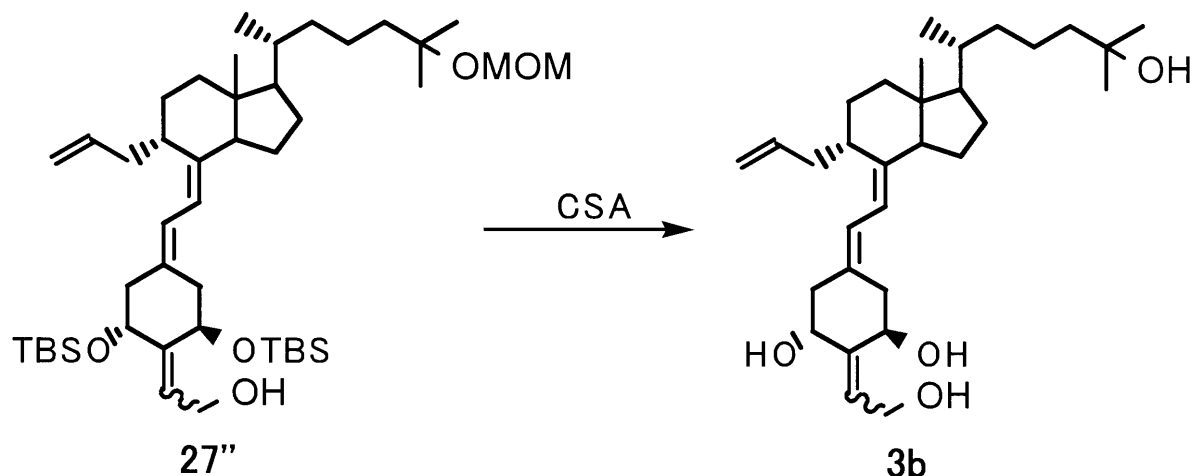
30

化合物 27'' (Z 体) : $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: 0.01 - 0.10 (12 H, Si-Me x 4), 0.547 (3 H, s, H-18), 0.83, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.71 (2 H, s, OCH₂O), 4.20, 4.30 (2 H, m, CH₂OH), 4.46 (1 H, m, H-3), 4.84 (1 H, m, H-1), 4.96 (2 H, m, CH=CH₂), 5.72 (2 H, m, CH=CH₂, C=CH), 5.83 (1 H, d, J = 11.0 Hz, H-7), 6.22 (1 H, d, J = 11.0 Hz, H-6) .

【0191】

40

【化56】



10

【0192】

化合物 27'' (42.0 mg, 0.055 mmol, 約 1 : 1 の混合物) のメタノール (1 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (77.0 mg, 0.332 mmol, 6 eq) を加え室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g) にて精製し、2% メタノール / 酢酸エチル溶出部より化合物 3b (24.2 mg, 90%, 約 1 : 1 の混合物) を得た。化合物 3b をさらに HPLC [YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 20% H₂O / MeOH, 8 ml / min] にて精製し、化合物 3b (E 体) (8.4 mg) および化合物 3b (Z 体) (4.8 mg) を得た。

20

【0193】

化合物 3b (E 体) : ¹H NMR (CDCl₃) : 0.01 - 0.10 (12 H, Si-Me x 4), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.84, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.63 (3 H, d, J = 5.5 Hz, CH₃ CH=CH), 2.29 (2 H, m, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.89 (1 H, m, H-10), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.71 (2 H, s, OCH₂O), 4.20, 4.29 (2 H, m, CH₂OH), 4.30 (1 H, m, H-1), 4.81 (1 H, m, H-3), 5.37 (2 H, m, CH=CH), 5.70 (1 H, m, C=CH), 5.84 (1 H, d, J = 11.1 Hz, H-7), 6.13 (1 H, d, J = 11.1 Hz, H-6).

30

UV max (EtOH) : 247 nm (ε = 30800), 255 nm (ε = 34500), 264 nm (ε = 22400).

化合物 3b (Z 体) : ¹H NMR (CDCl₃) : 0.01 - 0.10 (12 H, Si-Me x 4), 0.53 (3 H, s, H-18), 0.82, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.62 (3 H, d, J = 5.5 Hz, CH₃ CH=CH), 2.55 (1 H, dd, J = 12.5, 5.0 Hz, H-4), 2.83 (2 H, m, H-9, 10), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.71 (2 H, s, OCH₂O), 4.20, 4.29 (2 H, m, CH₂OH), 4.47 (1 H, m, H-3), 4.84 (1 H, m, H-1), 5.37 (2 H, m, CH=CH), 5.70 (1 H, m, C=CH), 5.80 (1 H, d, J = 11.1 Hz, H-7), 6.20 (1 H, d, J = 11.1 Hz, H-6).

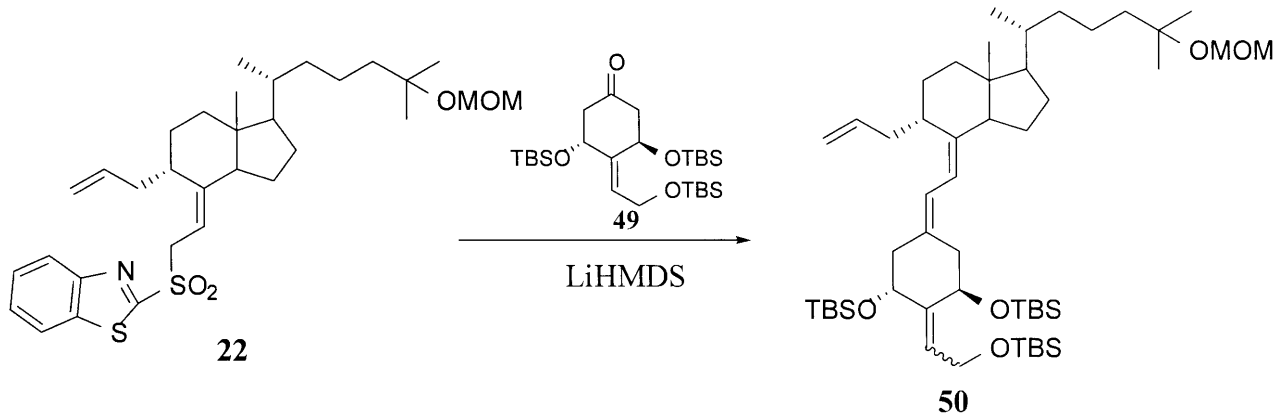
40

UV max (EtOH) : 247 nm, 255 nm, 264 nm.

【0194】

50

【化57】



10

【0195】

- 78 に冷却した化合物 22 (158.0 mg, 0.269 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (230 μ l, 0.230 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 化合物 22 に対して 1.0 eq) を加え、30 分撹拌した後、ケトン体 49 (69.3 mg, 0.155 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液をゆっくり加えた。- 78 で 1 時間撹拌した後、徐々に昇温し、0 で 1 時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) にて精製し、3% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 50 (112.4 mg, 57%, E:Z = 5:3) を得、10% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 22 (64.8 mg, 41%) を回収した。

20

【0196】

化合物 50 a (E 体): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.05 ~ 0.09 (18 H, Si-Me x 6), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.82 ~ 0.94 (30 H, Si-tBu x 3, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 3.37 (3 H, s, OCH_3), 4.25 ~ 4.45 (3 H, m, H-1, CH_2OTBS), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 4.78 (1 H, m, H-3), 4.97 (2 H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.61 (1 H, m, $\text{C}=\text{CH}$), 5.72 (1 H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.89 (1 H, d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, H-7), 6.12 (1 H, d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, H-6)。

30

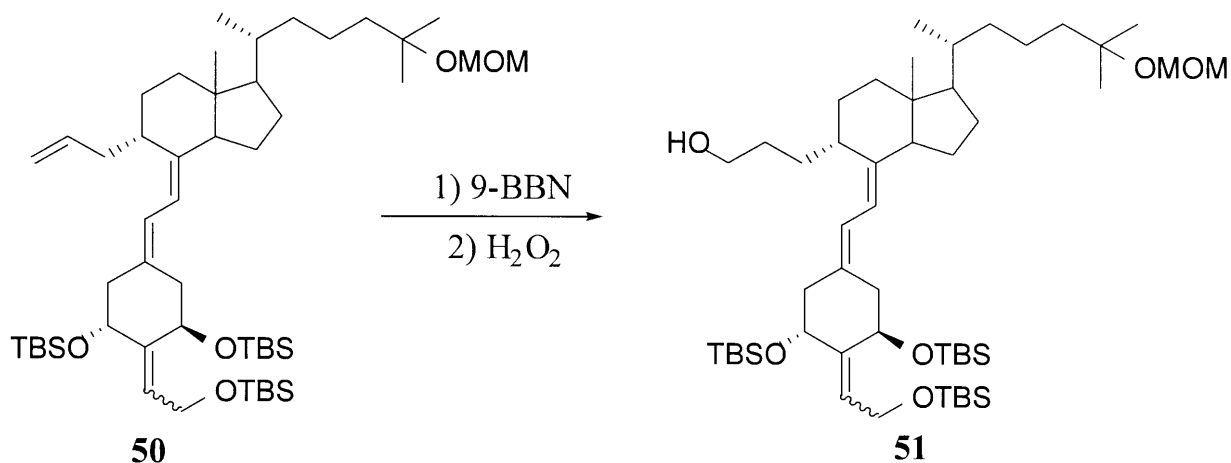
化合物 50 b (Z 体): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.05 ~ 0.09 (18 H, Si-Me x 6), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.82 ~ 0.94 (30 H, Si-tBu x 3, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 3.37 (3 H, s, OCH_3), 4.25 ~ 4.45 (3 H, m, H-3, CH_2OTBS), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 4.78 (1 H, m, H-1), 4.97 (2 H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.61 (1 H, m, $\text{C}=\text{CH}$), 5.72 (1 H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.83 (1 H, d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, H-7), 6.22 (1 H, d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, H-6)。

40

Mass m/z (%): 872 (M^+ , 3), 740 (68), 678 (100), 621 (8)。

【0197】

【化58】



10

【0198】

19-ノル体50 (57.7 mg, 0.0661 mmol) の無水テトラヒドロフラン (300 μ l) 溶液に9-ボロビシクロ-[3.3.1]ノナン (1.32 ml, 0.661 mmol, 10.0 eq) を加え、室温にて1.5時間撹拌した。反応液にメタノール (220 μ l) を加え反応を止め、15分撹拌した。次に、この溶液を0 に冷やし、6 M水酸化ナトリウム (220.2 μ l, 1.32 mmol, 20.0 eq) および30%過酸化水素水 (220 μ l) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に2 N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) にて精製し、8%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物51a (E体, 13.1 mg, 22%) を得、10%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物51b (Z体, 11.1 mg, 19%) を得た。

20

【0199】

化合物51a: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.05 ~ 0.08 (18H, Si-Me x 6), 0.55 (3H, s, H-18), 0.83, 0.89, 0.93 (each 9H, s, Si-tBu x 3, overlapped with H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 2.86 (1H, m, H-9), 3.00 (1H, dd, $J = 12.7, 4.7 \text{ Hz}$, H-10), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.61 (2H, m, CH_2OH), 4.25 ~ 4.38 (3H, m, H-1, CH_2OTBS), 4.71 (2H, s, OCH_2O), 4.78 (1H, m, H-3), 5.61 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}$), 5.93 (1H, d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, H-7), 6.11 (1H, d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, H-6).

30

Mass m/z (%): 890 (M^+ , 2), 828 (5), 758 (52), 696 (100), 626 (10), 75 (93).

化合物51b: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.06 ~ 0.09 (18H, Si-Me x 6), 0.54 (3H, s, H-18), 0.82, 0.90, 0.93 (each 9H, s, Si-tBu x 3, overlapped with H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.61 (2H, m, CH_2OH), 4.30 (2H, m, CH_2OTBS), 4.44 (1H, m, H-3), 4.71 (2H, s, OCH_2O), 4.83 (1H, m, H-1), 5.61 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}$), 5.87 (1H, d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, H-7), 6.22 (1H, d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, H-6).

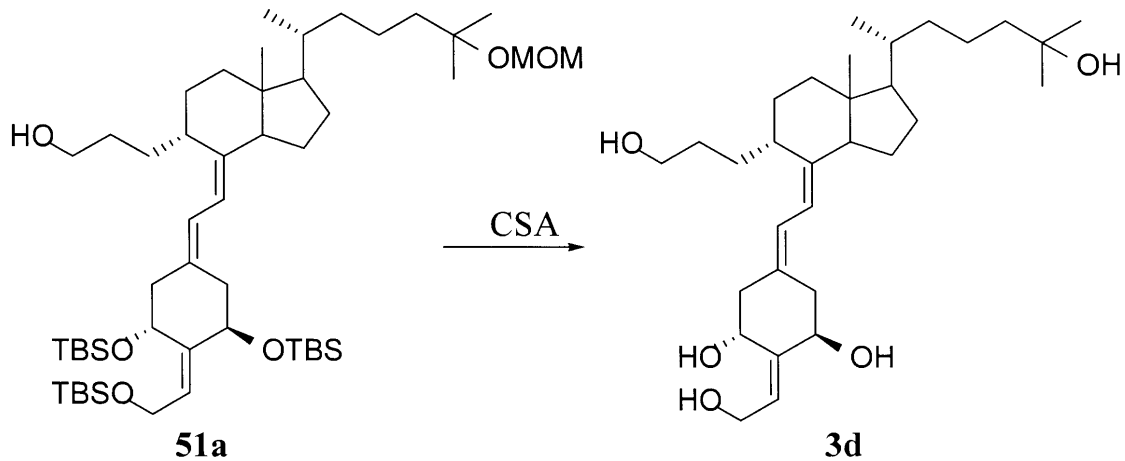
40

Mass m/z (%): 890 (M^+ , 1), 828 (1), 758 (20), 696 (22), 626 (4), 75 (100).

【0200】

50

【化59】



10

【0201】

19-ノル体51a (E体, 13.1 mg, 0.0147 mmol) のメタノール (300 μ l) 溶液にカンファースルホン酸 (34.1 mg, 0.147 mmol, 10.0 eq) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) にて精製し、5%メタノール/酢酸エチル溶出部より化合物3d (5.7 mg, 77%) を得た。

20

【0202】

化合物3d: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.56 (3H, s, H-18), 0.94 (3H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, H-21), 1.22 (6H, s, H-26, 27), 2.17 (1H, t, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 2.29, 2.41 (each 1H, m, H-4), 2.89 (1H, m, H-9), 3.16 (1H, m, H-10), 3.48, 3.60 (each 1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.09 (1H, m, CH_2OH), 4.31 (3H, m, H-1, CH_2OH , OH), 4.40 (1H, br. s, OH), 4.80 (1H, m, H-3), 5.74 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}$), 5.97 (1H, d, $J = 10.6 \text{ Hz}$, H-7), 6.11 (1H, d, $J = 10.6 \text{ Hz}$, H-6).

30

Mass m/z (%): 504 (M^+ , 1), 486 (10), 468 (34), 450 (57), 432 (24), 386 (100), 339 (14).

UV max (EtOH): 246 nm, 254 nm, 264 nm.

【0203】

[転写活性化能の評価]

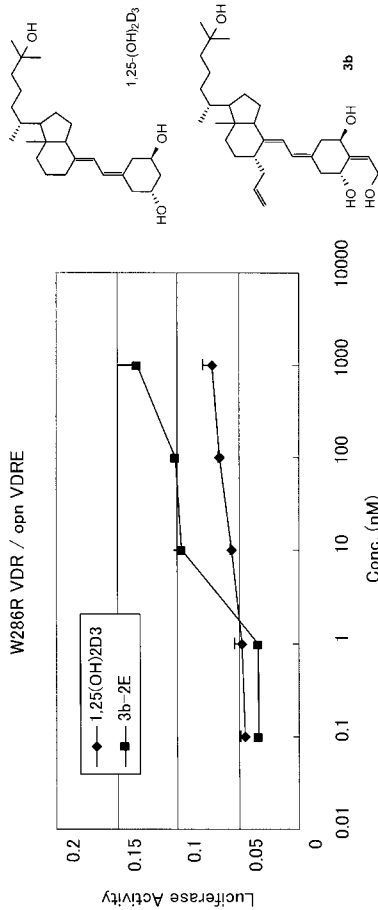
9-アрил誘導体(3b)のE体(3b-2E)と、比較例として、天然のリガンドである1,25-(OH) $_2$ D $_3$ を用いて評価を行った。測定は、COS-7細胞中で、9-置換体アナログによる部位特異的変異誘発により作成したW286R VDRを組み込んだルシフェラーゼレポーター遺伝子を用いて行い、各リガンドによる転写活性化能を測定した。結果を図1に示す。

40

【0204】

1,25-(OH) $_2$ D $_3$ は1 μ Mの濃度においてもまったく活性を示さなかったが、9-アрил誘導体(3b)のE体(3b-2E)は弱いながらも、変異VDRの転写を誘導することが確認された。

【 図 1 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成18年12月28日 (2006.12.28)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

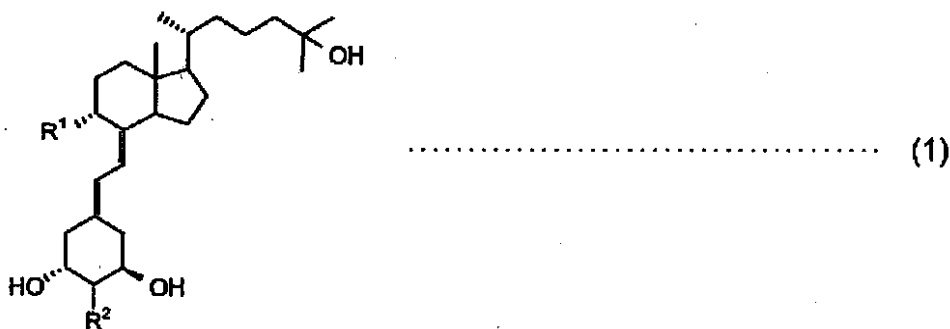
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

下記一般式 (1) で表される 9 - 置換 - 19 - ノルビタミン D 誘導体。

【 化 1 】



(但し、R¹ はアルキル基、アルケニル基、ヒドロキシアルキル基を表し、R² は水素、又は二重結合を介して結合するヒドロキシアルキリデン基を示す。)

【 請求項 2 】

前記一般式 (1) 中の R¹ が、メチル基、ブチル基、ヒドロキシプロピル基、アリル基

、又は、 $\text{trans-CH}_2\text{CH=CHCH}_3$ 基である請求項 1 記載の 9 - 置換 - 19 - ノルビタミン D 誘導体。

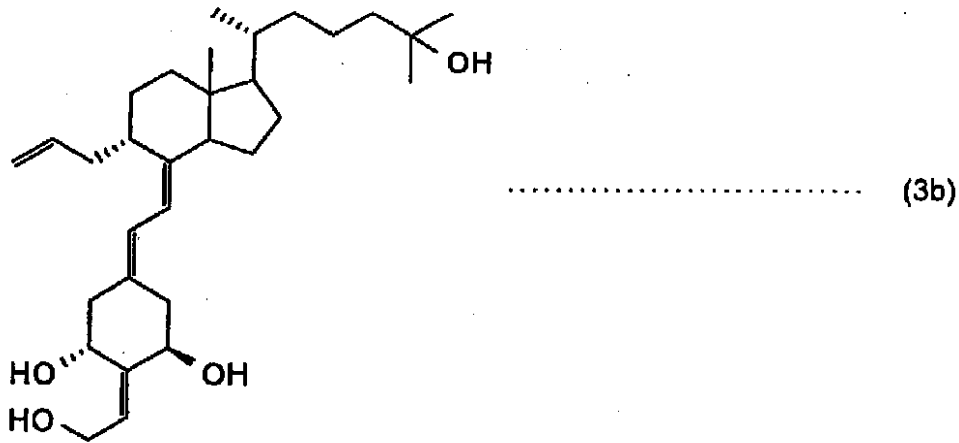
【請求項 3】

上記一般式 (1) 中の R^2 が、ヒドロキシエチリデン基である請求項 1 又は 2 記載の 9 - 置換 - 19 - ノルビタミン D 誘導体。

【請求項 4】

下記構造式 (3b) で表される請求項 1 から 3 いずれか記載の 9 - 置換 - 19 - ノルビタミン D 誘導体。

【化 2】



【請求項 5】

請求項 1 から 4 いずれか記載の 9 - 置換 - ノルビタミン D 誘導体を有効成分とする、ビタミン D 受容体変異の関連疾患の治療薬。

【請求項 6】

前記ビタミン D 受容体変異は、前記ビタミン D 受容体の 286 番目のトリプトファンがアルギニンに置換されるものである請求項 5 記載の治療薬。

【請求項 7】

前記関連疾患は、II 型くる病である請求項 5 又は 6 記載の治療薬。

【請求項 8】

前記関連疾患は、骨軟化症である請求項 5 又は 6 記載の治療薬。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2006/304149
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C401/00(2006.01), A61K31/59(2006.01), A61P3/02(2006.01), A61P19/08(2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C401/00(2006.01), A61K31/00(2006.01), A61P3/00(2006.01), A61P19/00(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D'HALLEWEYN, C. et al., Synthesis of (C-11)-substituted analogs of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D ₃ , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1992, 2(5), pages 477 to 480	1-5
X	BOUILLON, Roger et al., Structure function analysis of vitamin D analogs with C-ring modifications, Journal of Biological Chemistry, 1992, 267(5), pages 3044 to 3051	1-5
X	JP 2-262555 A (IRE Medgenix S.A.), 25 October, 1990 (25.10.90), Pages 7 to 20 & EP 341158 A2 & US 5093519 A & US 5232836 A	1-5
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 April, 2006 (27.04.06)		Date of mailing of the international search report 16 May, 2006 (16.05.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2006/304149									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C401/00(2006.01), A61K31/59(2006.01), A61P3/02(2006.01), A61P19/08(2006.01)											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C401/00(2006.01), A61K31/00(2006.01), A61P3/00(2006.01), A61P19/00(2006.01)											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2006年	日本国実用新案登録公報	1996-2006年	日本国登録実用新案公報	1994-2006年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2006年										
日本国実用新案登録公報	1996-2006年										
日本国登録実用新案公報	1994-2006年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X	D' HALLEWEYN, C. et al., Synthesis of (C-11)-substituted analogs of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D ₃ , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1992, 2(5), p.477-480	1-5									
X	BOUILLON, Roger et al., Structure function analysis of vitamin D analogs with C-ring modifications, Journal of Biological Chemistry, 1992, 267(5), p.3044-3051	1-5									
☞ C欄の続きにも文献が列挙されている。		☞ パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 27.04.2006		国際調査報告の発送日 16.05.2006									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 前田 憲彦 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H 8318								

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2006/304149

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2-262555 A(イエルエーメドジュエニツクス、ソシエテ、アノニ ム)1990.10.25 第7-20頁 & EP 341158 A2 & US 5093519 A & US 5232836 A	1-5

フロントページの続き

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

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。