

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4961562号
(P4961562)

(45) 発行日 平成24年6月27日(2012.6.27)

(24) 登録日 平成24年4月6日(2012.4.6)

(51) Int.Cl.		F I	
C07C 401/00	(2006.01)	C O 7 C 401/00	C S P
A61K 31/59	(2006.01)	A 6 1 K 31/59	
A61P 3/02	(2006.01)	A 6 1 P 3/02	1 O 2
A61P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A61P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	

請求項の数 5 (全 103 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-506036 (P2007-506036)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月3日(2006.3.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2006/304150
 (87) 国際公開番号 W02006/093291
 (87) 国際公開日 平成18年9月8日(2006.9.8)
 審査請求日 平成21年1月29日(2009.1.29)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-61634 (P2005-61634)
 (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)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-93284 (P2005-93284)
 (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)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-238876 (P2005-238876)
 (32) 優先日 平成17年8月19日(2005.8.19)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 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
 (74) 代理人 100106002
 弁理士 正林 真之
 (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

審査官 前田 憲彦

最終頁に続く

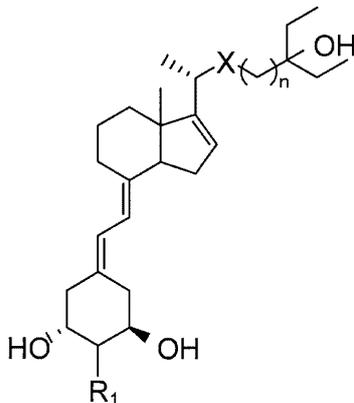
(54) 【発明の名称】 19-ノルビタミンD誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

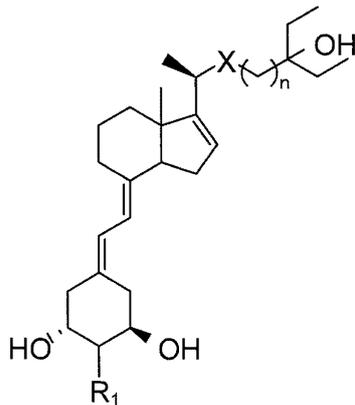
下記一般式(1)又は(2)で表される、2位に置換基、22位にヘテロ原子を有し、D環部の16-17位に2重結合を有する19-ノルビタミンD誘導体。

【化1】



.....(1)

【化 2】



.....(2)

10

(但し、 R_1 は、ヒドロキシアлкоキシル基、ヒドロキシアルキリデン基、 X は硫黄原子、又は、酸素原子、 n は 1 から 4 の整数を示す。)

【請求項 2】

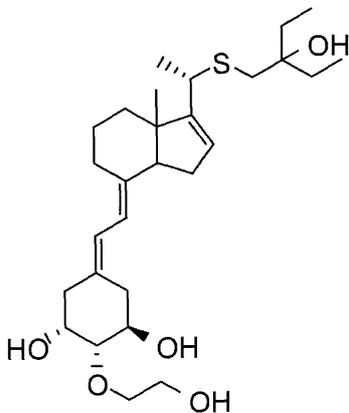
前記一般式 (1) 又は (2) 中の R_1 が、ヒドロキシエトキシ基、又は、ヒドロキシエチリデン基である請求項 1 記載の 19 - ノルビタミン D 誘導体。

【請求項 3】

下記構造式 (12a) で表される、請求項 1 又は 2 記載の 19 - ノルビタミン D 誘導体。

20

【化 3】



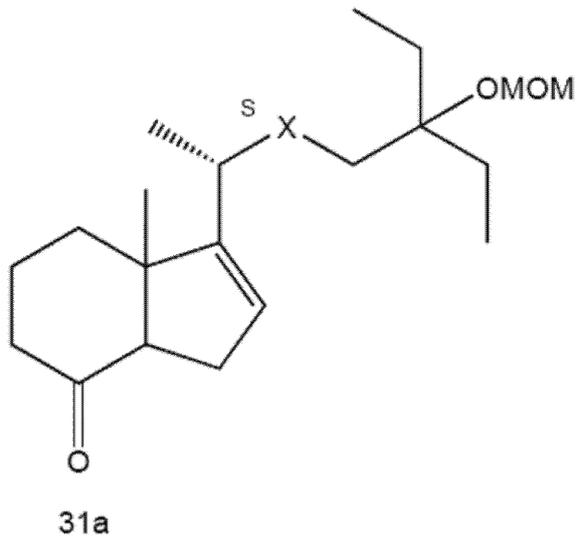
.....(12a)

30

【請求項 4】

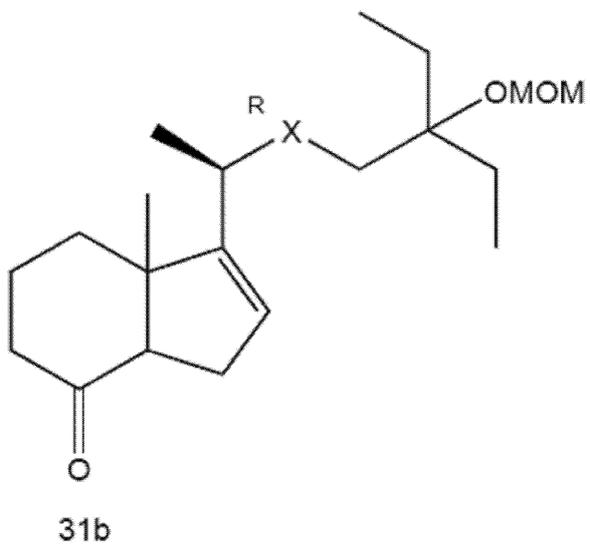
下記一般式 (31a) 又は (31b) で表される CD 環シントンと下記構造式 (32) で表される A 環ホスフィンオキソ体とのカップリング反応により式 (33a) 又は (33b) で示される中間体を製造した後、2 位に構造修飾する、請求項 1 から 3 いずれか記載の 19 - ノルビタミン D 誘導体の製造方法。

【化 4】



10

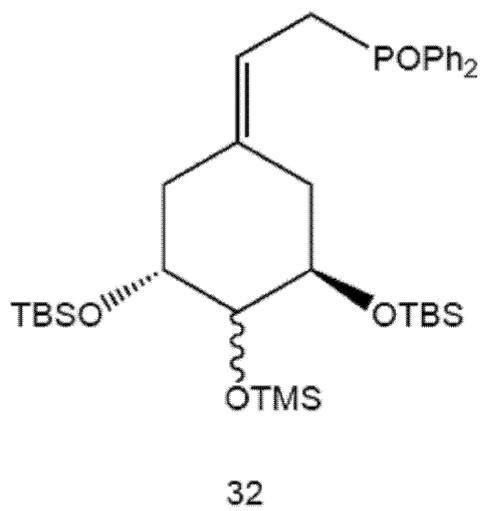
【化 5】



20

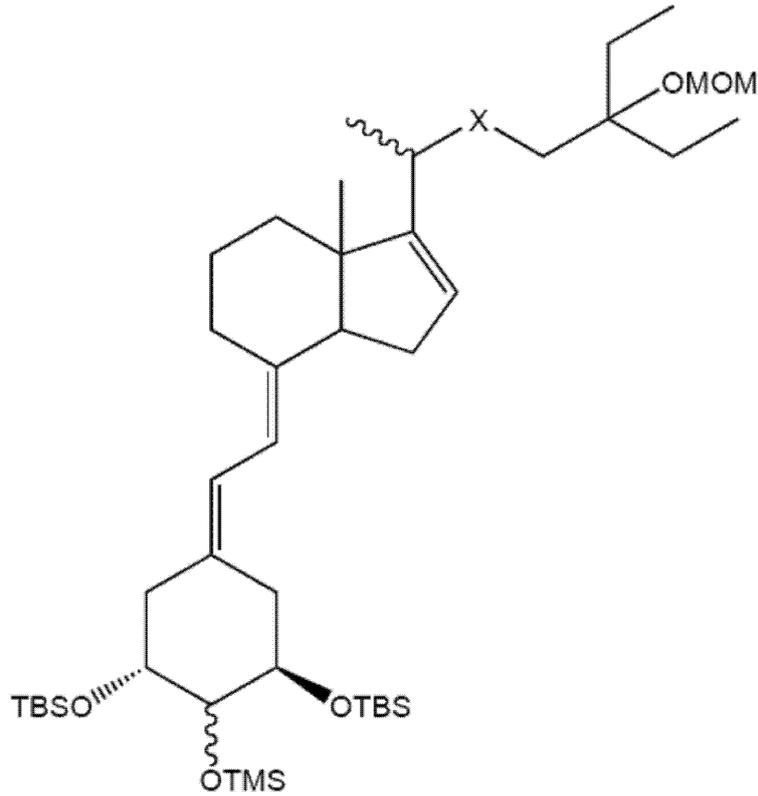
30

【化 6】



40

【化 7】



33a(20S)
33b(20R)

10

20

(但し、上記各式における X は硫黄原子、又は、酸素原子を示す。)

【請求項 5】

請求項 1 から 3 いずれか記載の 19 - ノルビタミン D 誘導体を有効成分とする、骨粗鬆症治療薬、制癌剤、自己免疫疾患治療薬、くる病治療薬、又は、骨軟化症治療薬。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品として有用である、22位にヘテロ原子を有する、16 - エン - 19 - ノルビタミン D 誘導体に関する。

【背景技術】

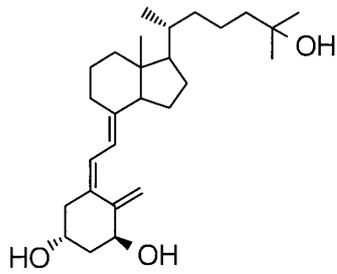
【0002】

下記の構造式 (a) で表される活性型 1,25 - ジヒドロキシビタミン D₃ (1,25 - (OH)₂D₃) は、核内に存在するビタミン D 受容体を介して、カルシウムの代謝調節作用、細胞の分化誘導・増殖抑制作用等の多彩な生物作用を発現する。また、1,25 - (OH)₂D₃ は腫瘍細胞に対して強い分化誘導・増殖抑制作用を有することから制癌剤としての適用が検討されている。

40

【0003】

【化1】



.....(a)

10

【0004】

しかし、 $1,25-(OH)_2D_3$ は、制癌作用を発現する濃度で血清のカルシウム濃度も上昇させ、高カルシウム血症を誘発する。したがって、腫瘍細胞の分化誘導作用をもつ反面、血中カルシウム上昇作用は弱い特徴をもつビタミンD誘導体の開発が望まれている。

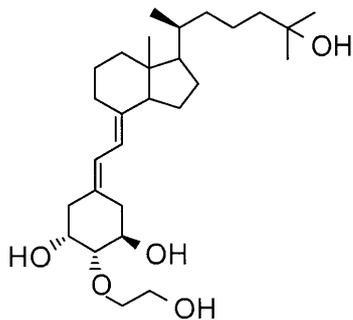
【0005】

これに関して、下記の非特許文献1には、A環部2位にヒドロキシエトキシ基を導入したビタミンD誘導体の生物活性が、天然リガンドより強力な活性を有することが開示されている。例えば、下記の構造式(b)で表される20-エピ-2-ヒドロキシエトキシ体では、 $1,25-(OH)_2D_3$ は、VDR親和性が $1,25-(OH)_2D_3$ の5倍、COS-7中での転写活性化能が30倍、さらに破骨細胞分化誘導作用においては、約100倍の活性を示す。

20

【0006】

【化2】



.....(b)

30

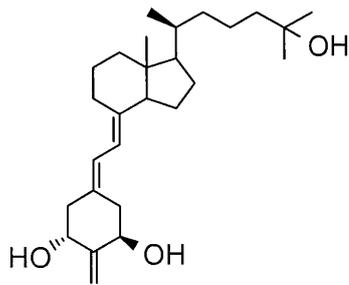
【0007】

また、下記の構造式(c)で表される、ビタミンDの19-エキソメチレン基が2位に移動した構造を持つ2MDは、VDR親和性が $1,25-(OH)_2D_3$ に比べてやや弱い、COS-7細胞中での転写活性、RANKLの転写促進、および破骨細胞誘導作用においては約100倍の強力な活性をもつ19-ノルビタミンD誘導体である。

40

【0008】

【化3】



.....(c)

10

【0009】

【非特許文献1】Shimizu M et al, J Steroid Biochem Mol Biol, 2004, 89/90, 75-81

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

しかし、非特許文献1の化合物、又は、上記の部分構造をもつビタミンD誘導体では、未だ生物活性が不十分である。このため、更に低薬量で、より高い生物活性を示す化合物の開発が望まれている。

20

【0011】

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、その目的は、 $1,25-(OH)_2D_3$ 誘導体の薬理効果の増強と、高カルシウム血症の副作用とが明確に分離できる、ビタミンD誘導体およびその製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者は、上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、血中カルシウム上昇活性が弱く、細胞の分化誘導作用を増強させるビタミンD誘導体は、構造的に以下の特徴を有することを見出した。[1] ビタミンDの側鎖部22位へのヘテロ原子(酸素やイオウ原子)の導入、[2] 22-23位への二重結合の導入、[3] D環部16-17位への二重結合の導入、[4] 19-エキソメチレン基の除去。

30

【0013】

そして、上記の4つのうちの[1]、[3]、[4]の3つの部分構造を併せもったノルビタミンD誘導体が、強い活性を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。より具体的には、本発明は以下のものを提供する。

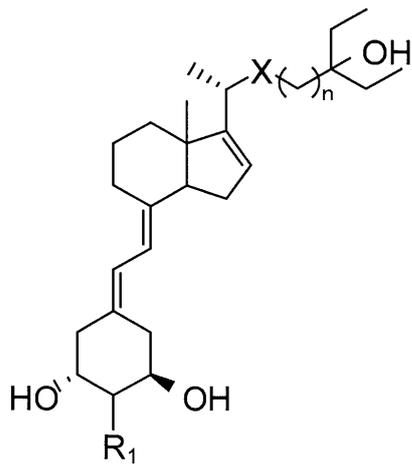
【0014】

(1) 下記一般式(1)又は(2)で表される、2位に置換基、22位にヘテロ原子を有し、D環部の16-17位に二重結合を有する19-ノルビタミンD誘導体。

【0015】

40

【化4】

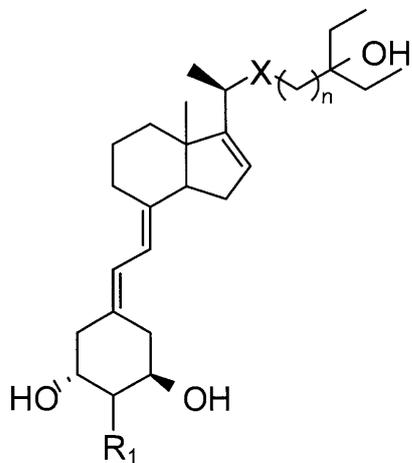


.....(1)

10

【0016】

【化5】



.....(2)

20

30

(但し、R₁は、ヒドロキシアлкоキシル基、ヒドロキシアルキリデン基、Xはヘテロ原子、nは1から4の整数を示す。)

【0017】

(2) 前記ヘテロ原子が硫黄原子、又は、酸素原子である(1)記載の19-ノルビタミンD誘導体。

40

【0018】

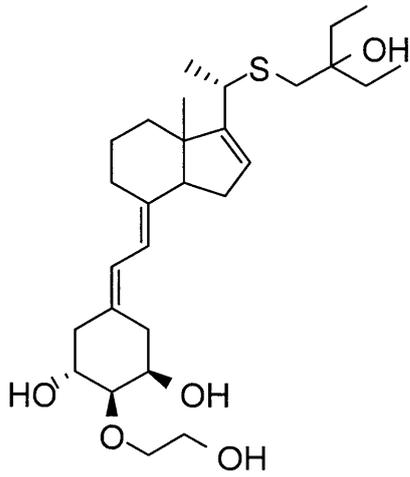
(3) 前記一般式(1)又は(2)中のR₁が、ヒドロキシエトキシ基、又は、ヒドロキシエチリデン基である(1)又は(2)記載の19-ノルビタミンD誘導体。

【0019】

(4) 下記構造式(11a)、(12a)、(11b)、(12b)で表される19-ノルビタミンD誘導体。なかでも、構造式(12a)で表される19-ノルビタミンD誘導体が特に好ましい。

【0020】

【化6】

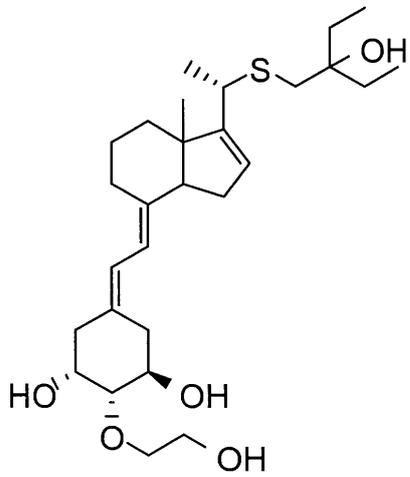


.....(11a)

10

【0021】

【化7】



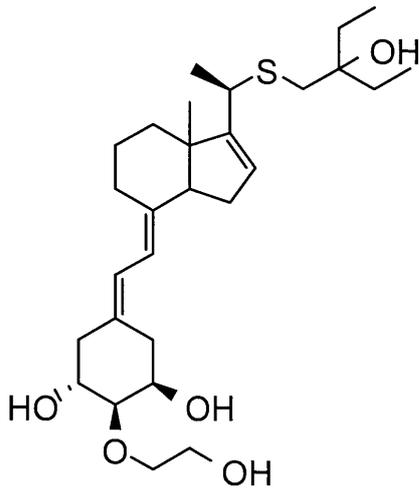
.....(12a)

20

30

【0022】

【化 8】



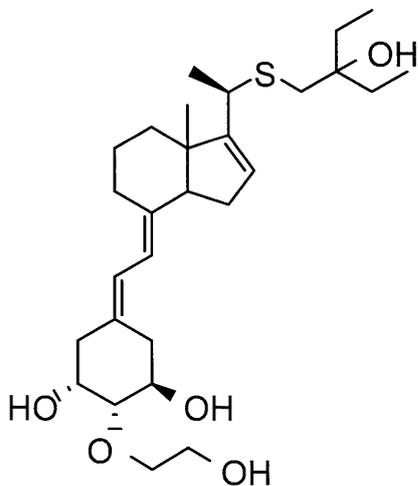
.....(11b)

10

【 0 0 2 3 】

【化 9】

20



.....(12b)

30

【 0 0 2 4 】

(5) CD環シントンとA環ホスフィンオキシド体とをそれぞれ合成し、カップリング反応により19-ノルビタミンD骨格を製造した後、2位に構造修飾する、(1)から(4)いずれか記載の19-ノルビタミンD誘導体の製造方法。

40

【 0 0 2 5 】

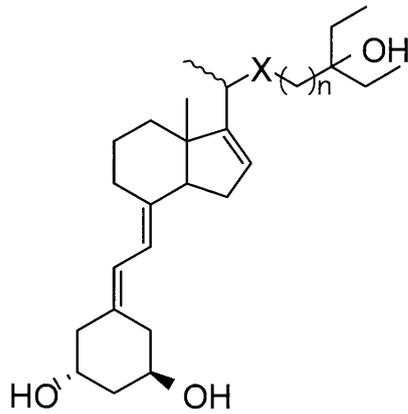
(6) (1)から(4)いずれか記載の19-ノルビタミンD誘導体を有効成分とする、骨粗鬆症治療薬、制癌剤、自己免疫疾患治療薬、くる病治療薬、又は、骨軟化症治療薬。

【 0 0 2 6 】

(7) 下記一般式(3)で表される、22位にヘテロ原子を有し、D環部の16-17位に2重結合を有する19-ノルビタミンD誘導体。

【 0 0 2 7 】

【化10】



.....(3)

10

(但し、Xはヘテロ原子、nは1から4の整数を示す。)

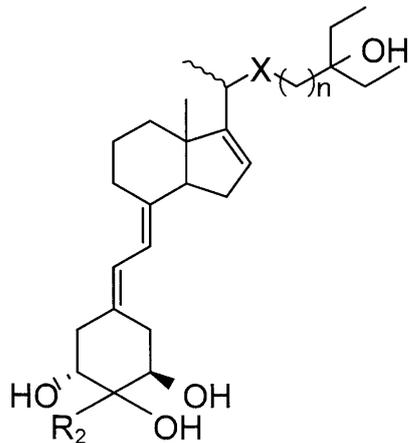
【0028】

(8) 下記一般式(4)で表される、2位に置換基、22位にヘテロ原子を有し、D環部の16-17位に2重結合を有する19-ノルビタミンD誘導体。

20

【0029】

【化11】



.....(4)

30

(但し、 R_2 は、炭素数1から4の直鎖状又は分岐状のアルキル基、Xはヘテロ原子、nは1から4の整数を示す。)

40

【0030】

(9) 前記ヘテロ原子が硫黄原子、又は、酸素原子である(7)または(8)記載の19-ノルビタミンD誘導体。

【0031】

(10) (7)から(9)いずれか記載の19-ノルビタミンD誘導体を有効成分とする、骨粗鬆症治療薬、制癌剤、自己免疫疾患治療薬、くる病治療薬、又は、骨軟化症治療薬。

【発明の効果】

【0032】

50

本発明の19-ノルビタミンD誘導体は、上記のように、構造的に[1]ビタミンDの側鎖部22位へのヘテロ原子(酸素やイオウ原子)の導入、[3]D環部16-17位への二重結合の導入、[4]19-エキソメチレン基の除去、の3つの部分構造を併せもった構造である。これにより、転写活性、破骨細胞分化促進活性、成熟樹状細胞への分化抑制活性が向上する。なかでも、上記の構造式(1b)の化合物は、特に強力な活性を有する。

【0033】

したがって、本発明の19-ノルビタミンD誘導体は、骨粗鬆症治療薬、制癌剤、自己免疫疾患治療薬、くる病治療薬、又は、骨軟化症治療薬として、特に好ましく用いることができる。

10

【0034】

また、本発明の製造方法によれば、CD環シントンとA環部分をそれぞれ別途に合成し、カップリング反応により19-ノルビタミンD骨格を製造した後、2位に構造修飾することにより、上記の2位に置換基を有する19-ノルビタミンD誘導体を容易に製造することができる。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】構造式(11a)、(12a)で表されるビタミンD誘導体の転写活性化能の評価を示す図である。

【図2】構造式(11b)、(12b)で表されるビタミンD誘導体の転写活性化能の評価を示す図である。

20

【図3】1,25-(OH)₂D₃、2MDの破骨細胞分化に対する評価を示す図である。

【図4】構造式(11a)、(12a)で表されるビタミンD誘導体の破骨細胞分化に対する評価を示す図である。

【図5】構造式(11b)、(12b)で表されるビタミンD誘導体の破骨細胞分化に対する評価を示す図である。

【図6】2-置換-19-ノルビタミンD誘導体の成熟樹状細胞への分化抑制作用を示す図である。

【図7】2-置換-19-ノルビタミンD誘導体の生物活性を示す図である。

30

【図8】構造式(15a)、(15b)で表されるビタミンD誘導体のVDR結合活性の評価を示す図である。

【図9】構造式(16a)、(16b)で表されるビタミンD誘導体のVDR結合活性の評価を示す図である。

【図10】構造式(17a)、(17b)で表されるビタミンD誘導体のVDR結合活性の評価を示す図である。

【図11】構造式(15a)、(15b)で表されるビタミンD誘導体の転写活性化能の評価を示す図である。

【図12】構造式(16a)、(16b)で表されるビタミンD誘導体の転写活性化能の評価を示す図である。

40

【図13】構造式(17a)、(17b)で表されるビタミンD誘導体の転写活性化能の評価を示す図である。

【図14】19-ノルビタミンD誘導体の生物活性を示す図

【発明を実施するための形態】

【0036】

【一般式(1)、(2)で表されるビタミンD誘導体の合成方法】

本発明の19-ノルビタミンD誘導体(以下、単にビタミンD誘導体ともいう)において、一般式(1)、(2)で表されるビタミンD誘導体は、CD環シントンとA環部分をそれぞれ別途に合成し、カップリング反応により19-ノルビタミンD骨格を構築後、2位を構造修飾し製造することができる。

50

【 0 0 3 7 】

以下、一般式(1)及び(2)の化合物について、その製造方法の一例を具体的に説明する。

【 0 0 3 8 】

< CD環シントンの合成方法 >

構造式(31a)及び(31b)で表されるCD環シントンは、ビタミンD₂を出発原料として、11工程、又は、12工程により、製造することができる。

【 0 0 3 9 】

出発原料にビタミンD₂を用いてオゾン分解後、水素化ホウ素ナトリウムにより還元してジオール体(21)を得る。ジオール体(21)は一級の水酸基をトシル化、続いて8位の水酸基をTBSにて保護して化合物(22)とした後、DMSO酸化にてアルデヒド体(23)とする。アルデヒド体(23)を酸素酸化に付し20-ケト体(24)とし、ケト基を還元して20-アルコール体(7)を得る。異性体の比率は約8:1で20-エピ型が多く合成された。20-アルコール体(25a)をホスホリルクロリドにて脱水後、二酸化セレン/TBHPにて16位に立体選択的に水酸基を導入し化合物(27a)とする。化合物(27a)をフェニルクロロチオノフォルメートにて処理すると[3,3]-シグマトロピー転位反応がスムーズに進行し、チオカーボネート体の20S体(28a)を単一の立体として得ることができる。

10

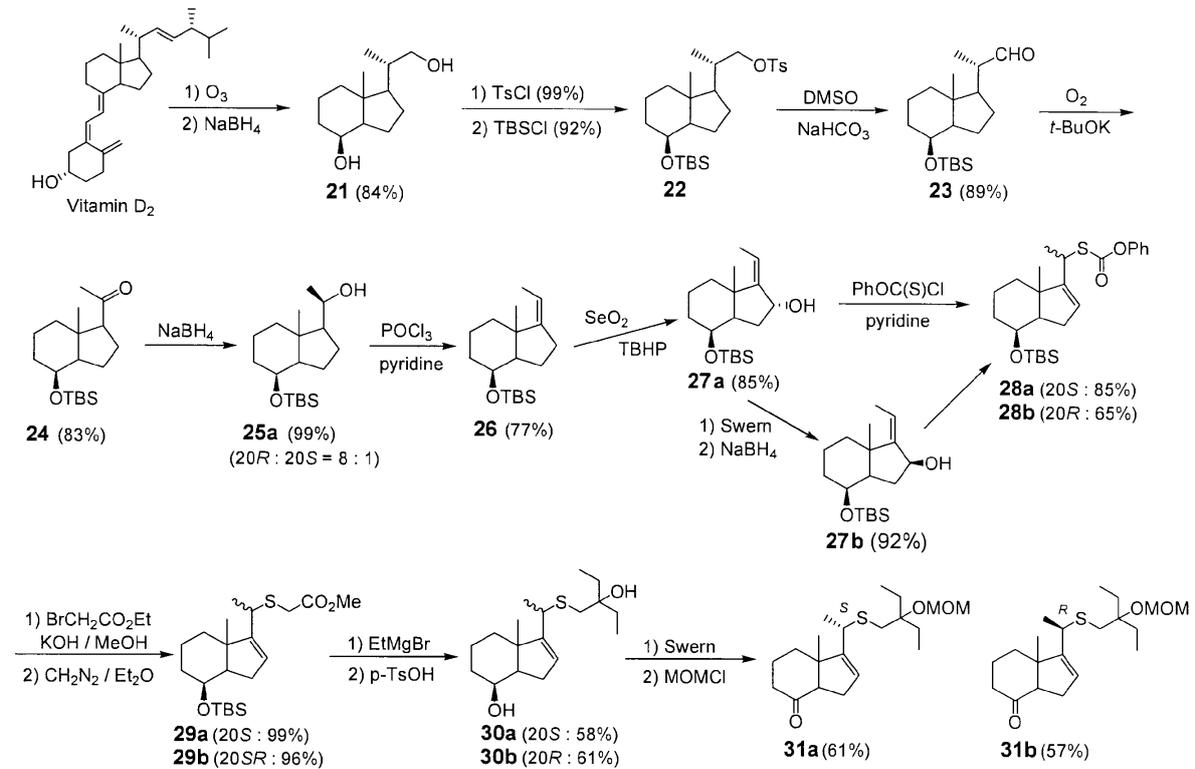
【 0 0 4 0 】

チオカーボネート体の20R体(28b)は、化合物(27a)をSwern酸化、続くNaBH₄還元を付し16-アルコール体(27b)とした後、化合物(27a)と同様に処理して得る。チオカーボネート体の20S体(28a)はアルコリシス条件下、プロモ酢酸エチルにて側鎖ユニットを導入し、得られたカルボン酸をジアゾメタンにて処理し、メチルエステル体(29a)へと導く。メチルエステル体はGrignard反応にてジエチル基を導入後、8位の保護基を除去しジオール体(30a)とする。8位のアルコールをSwern酸化しケトン体とし、最後に25位の水酸基を保護して20S体(31a)を得る。チオカーボネート体の20R体(28b)も同様に処理し20R体(31b)を得る。

20

【 0 0 4 1 】

【化 1 2】



10

20

【0042】

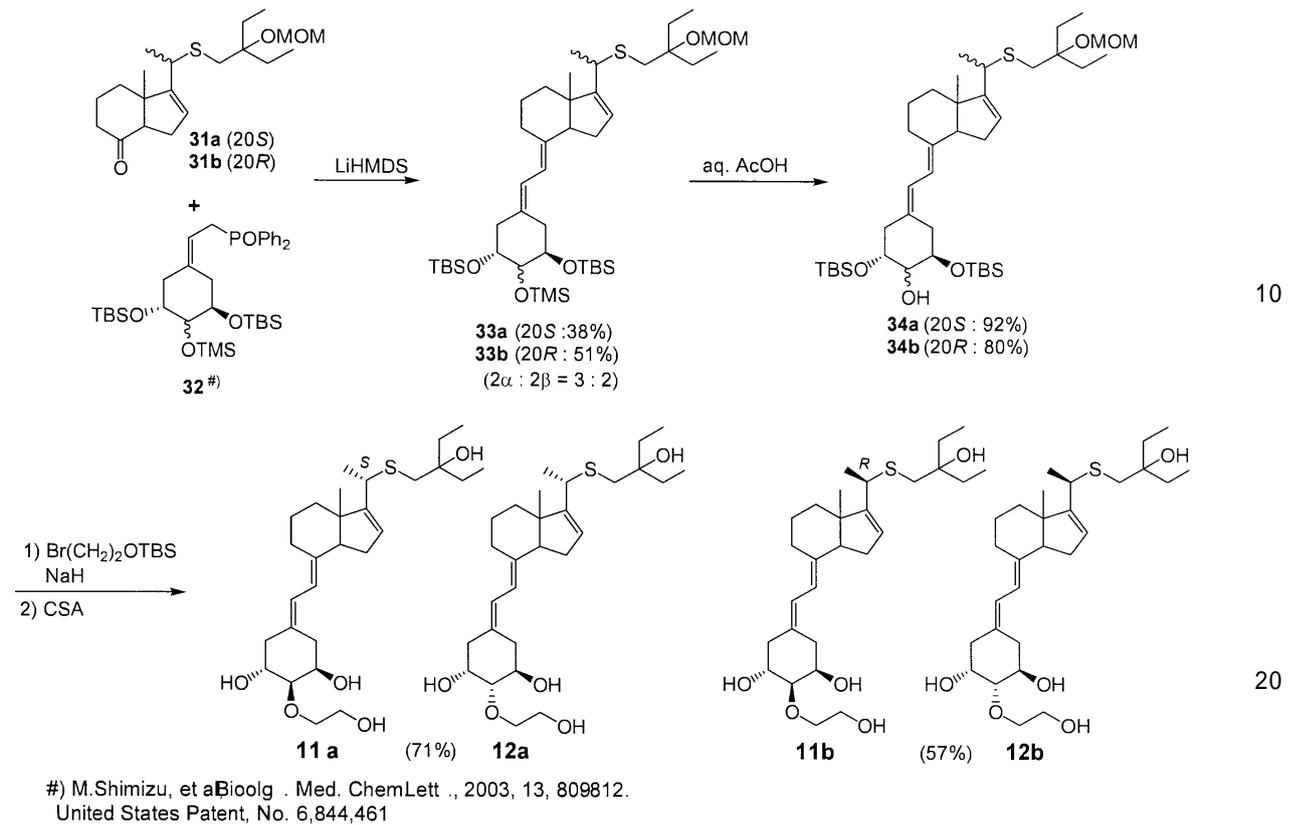
< 22 - チア - 19 - ノルビタミン D 誘導体の合成方法 >

次に、合成した CD 環シントンと A 環ホスフィンオキシド体とのカップリング反応により 22 - チア - 19 - ノルビタミン D アナログの合成を行なう。CD 環シントンの 20S 体 (31a) と A 環ホスフィンオキシド体 (32) のカップリングは Base に LiHMDS を用いて行なうことにより、19 - ノル体 (2 位の異性体比 : 約 3 : 2) (33a) が得られる。19 - ノル体 (33a) は、酢酸酸性条件下選択的に TMS 基を除去し、2 - アルコール体 (34a) へ誘導する。2 - アルコール体 (34a) をエーテル化、続く脱保護反応に付し (20S) - 2 - ヒドロキシエトキシ - 19 - ノルビタミン D 誘導体 (11a)、(12a) を得る。二種の立体異性体は ODS 系のカラムを用いた HPLC にて分離する。同様に、CD 環シントンの 20R 体 (31b) より (20R) - 2 - ヒドロキシエトキシ - 19 - ノルビタミン D 誘導体 (11b)、(12b) を得る。

30

【0043】

【化 1 3】



【0044】

なお、上記は R₁ が、ヒドロキシエトキシ基の場合であるが、本発明においては、R₁ は、例えば、下記に示す(20S) - 2 - ヒドロキシエチリデン - 19 - ノルビタミン D 誘導体(13a)(14a)のように2重結合を介して結合するヒドロキシエチリデン基であってもよく、この場合には、上記の構造式(33a)から、6工程により、以下の方法で製造することができる。

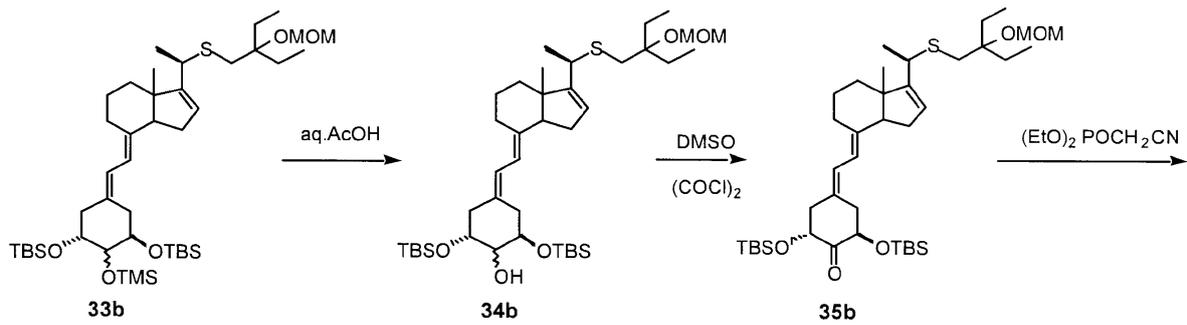
【0045】

10

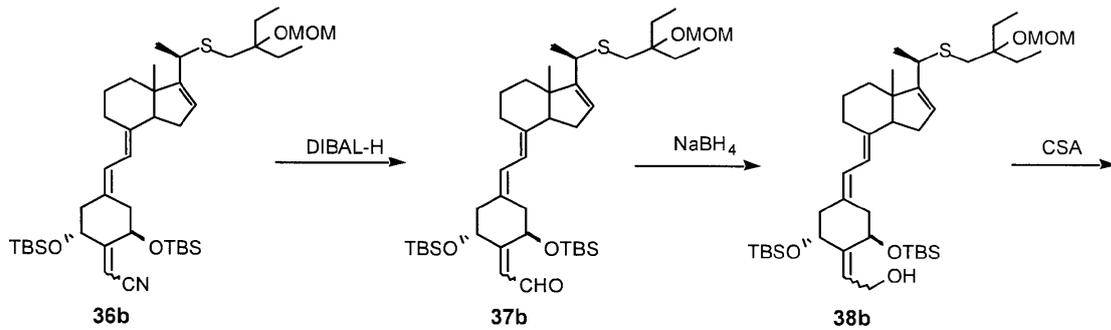
20

30

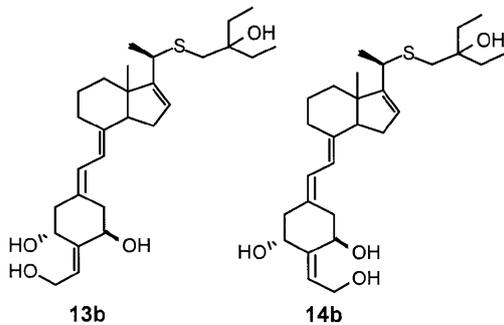
【化 15】



10



20



30

【 0 0 4 8 】

[一般式 (3) 、 (4) で表されるビタミン D 誘導体の合成方法]

一般式 (3) 、 (4) で表されるビタミン D 誘導体についても同様に、C D 環シントンと A 環部分をそれぞれ別途に合成し、カップリング反応により 19 - ノルビタミン D 誘導体を製造することができる。以下、製造方法の一例を具体的に説明する。

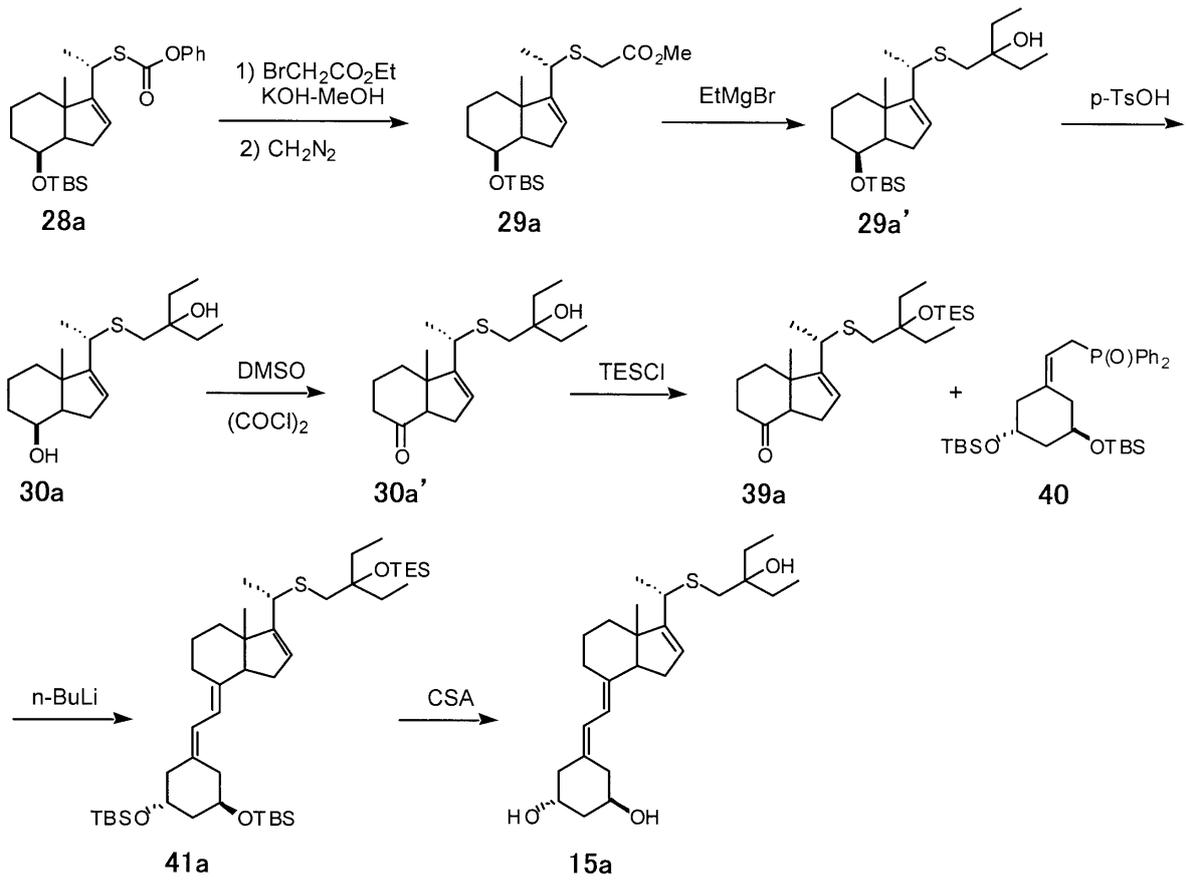
【 0 0 4 9 】

(20 S) - 22 - チア - 19 , 24 - ジノルビタミン D 誘導体 (15 a) は、構造式 (28 a) から 7 工程により、(20 R) - 22 - チア - 19 , 24 - ジノルビタミン D 誘導体 (15 b) は、構造式 (28 b) から、7 工程により、以下の方法で製造することができる。

40

【 0 0 5 0 】

【化 1 6】

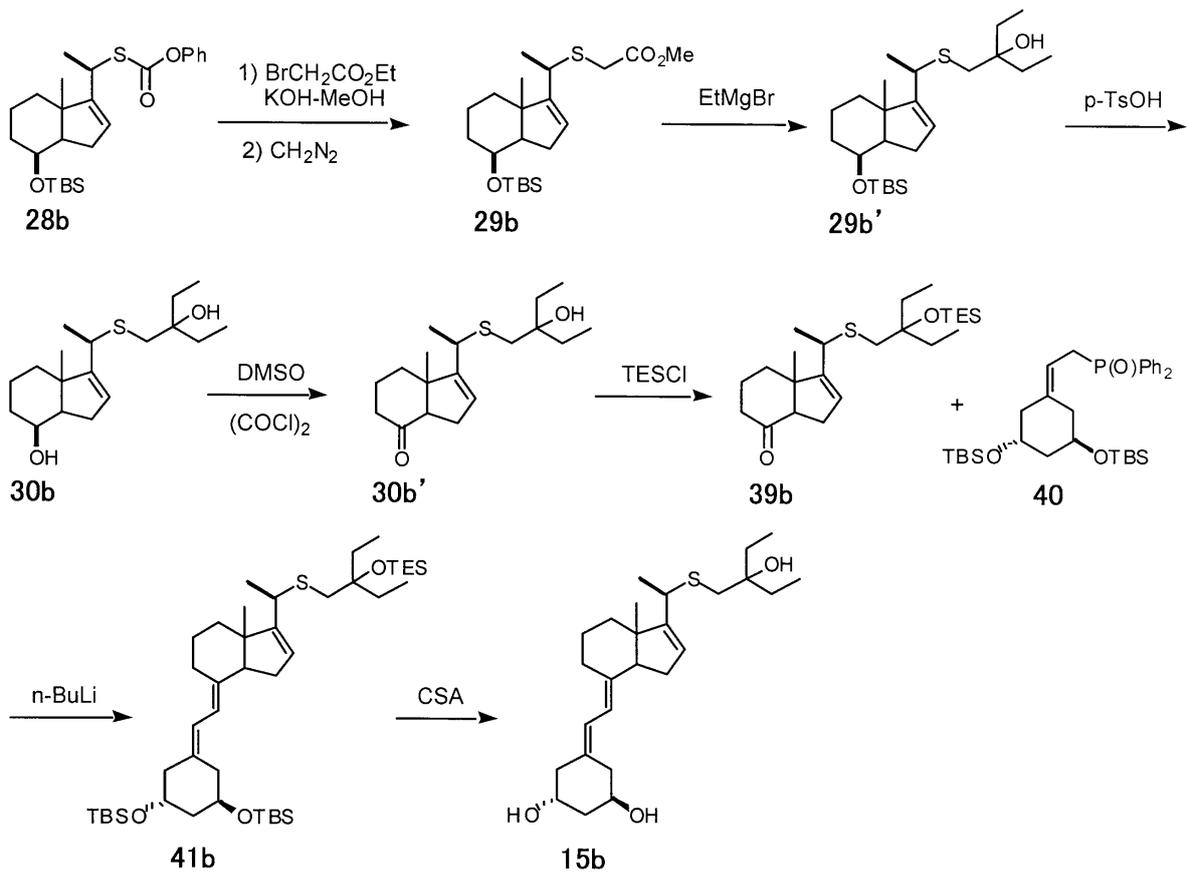


10

20

【 0 0 5 1 】

【化 17】



10

20

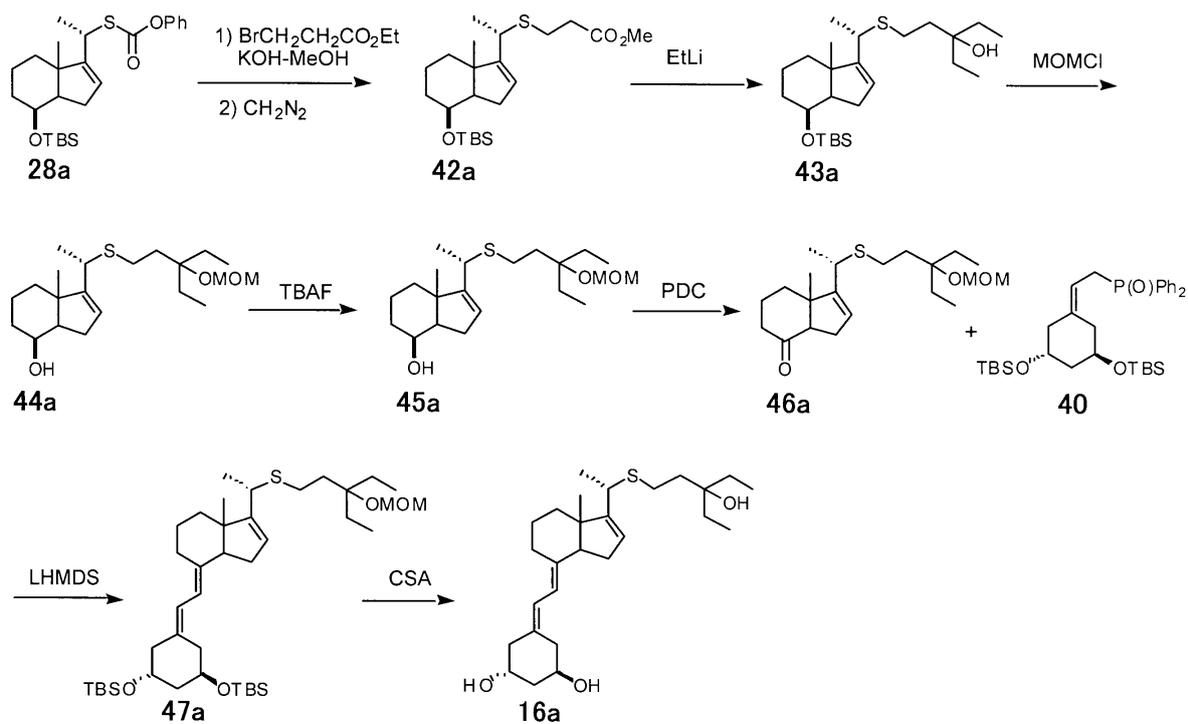
【0052】

(20S)-22-チア-19-ノルビタミンD誘導体(16a)は、構造式(28a)から7工程により、(20R)-22-チア-19-ノルビタミンD誘導体(16b)は、構造式(28b)から、7工程により、以下の方法で製造することができる。

30

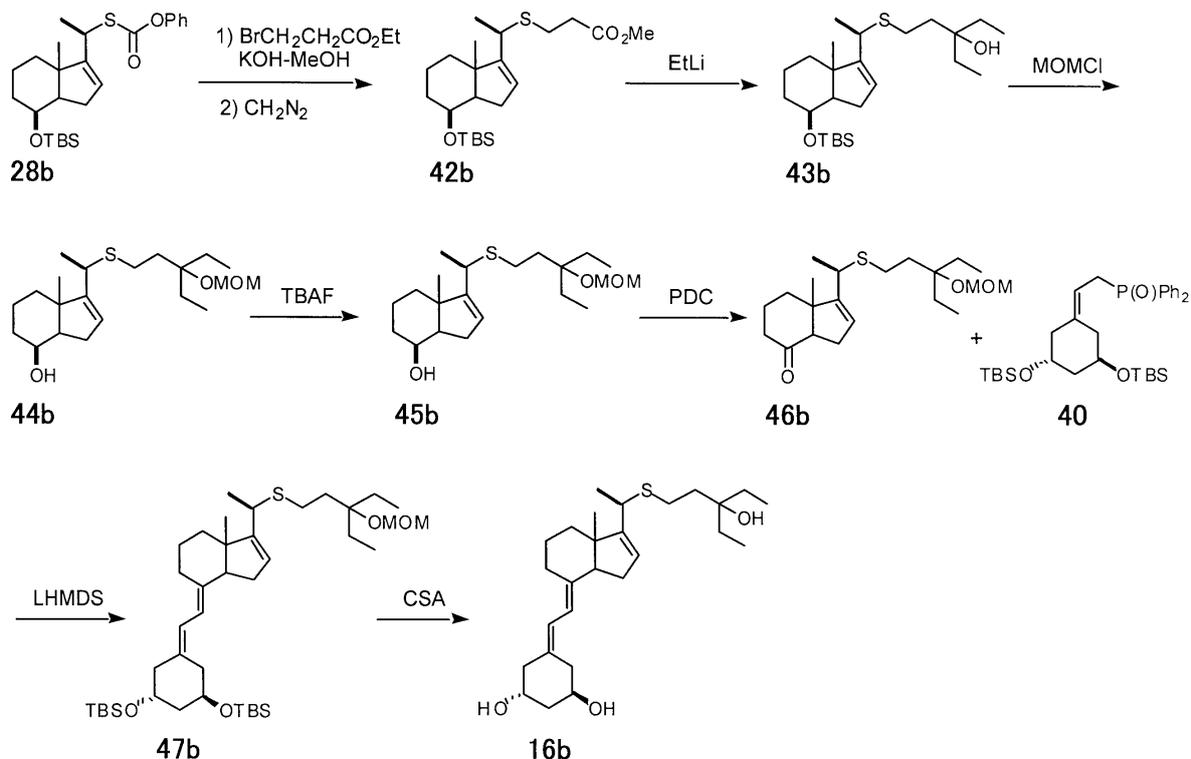
【0053】

【化18】



【0054】

【化19】

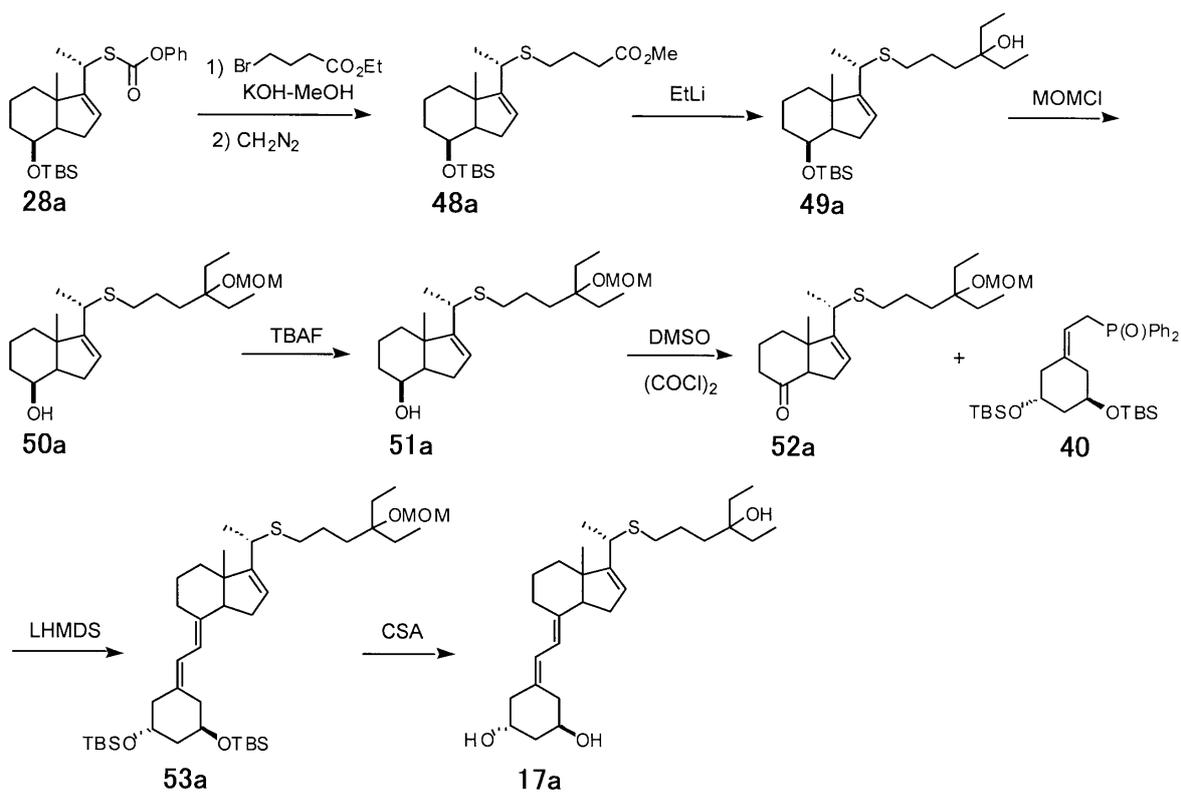


【0055】

(20S)-22-チア-24-ホモ-19-ノルビタミンD誘導体(17a)は、構造式(28a)から7工程により、(20R)-22-チア-24-ホモ-19-ノルビタミンD誘導体(17b)は、構造式(28b)から、7工程により、以下の方法で製造することができる。

【 0 0 5 6 】

【 化 2 0 】

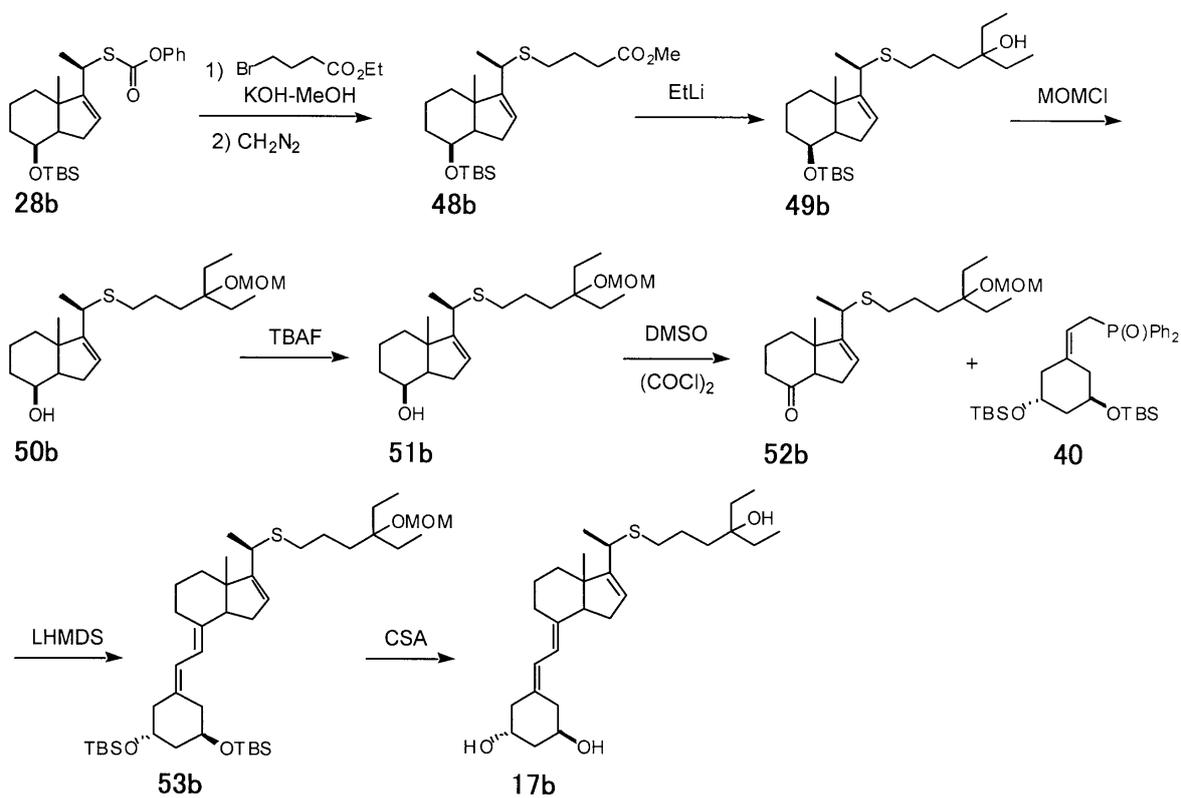


10

20

【 0 0 5 7 】

【 化 2 1 】



30

40

50

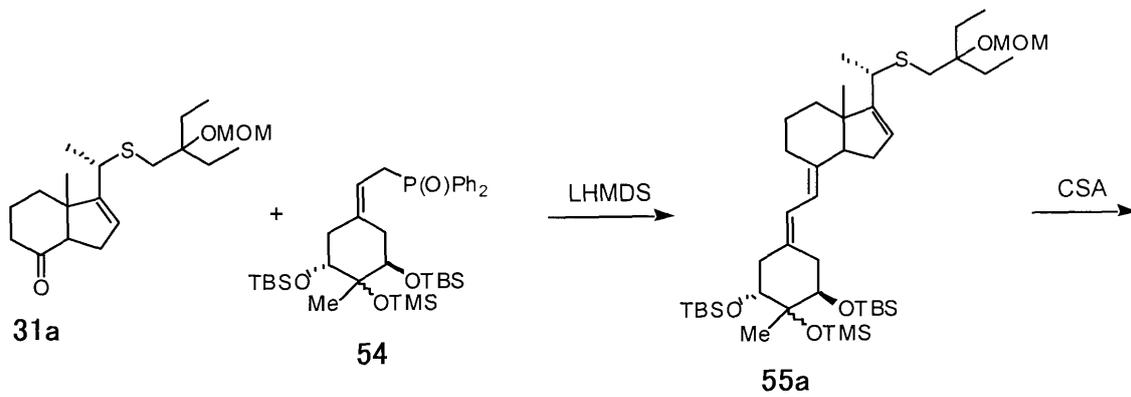
【 0 0 5 8 】

(20S)-2-メチル-2-ヒドロキシ-19-ノルビタミンD誘導体(18a)、(20S)-2-メチル-2-ヒドロキシ-19-ノルビタミンD誘導体(19a)は、CD環シントンの20S体(31a)とA環ホスフィンオキシド体(54)のカップリング反応により以下の方法で製造することができる。また、(20R)-2-メチル-2-ヒドロキシ-19-ノルビタミンD誘導体(18b)、(20R)-2-メチル-2-ヒドロキシ-19-ノルビタミンD誘導体(19b)は、CD環シントンの20R体(31b)とA環ホスフィンオキシド体(54)のカップリング反応により以下の方法で製造することができる。

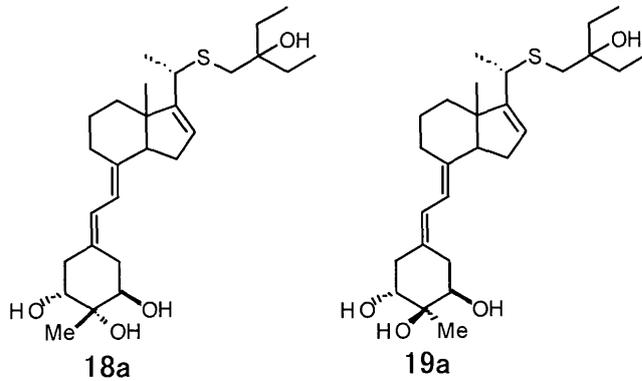
【 0 0 5 9 】

【 化 2 2 】

10



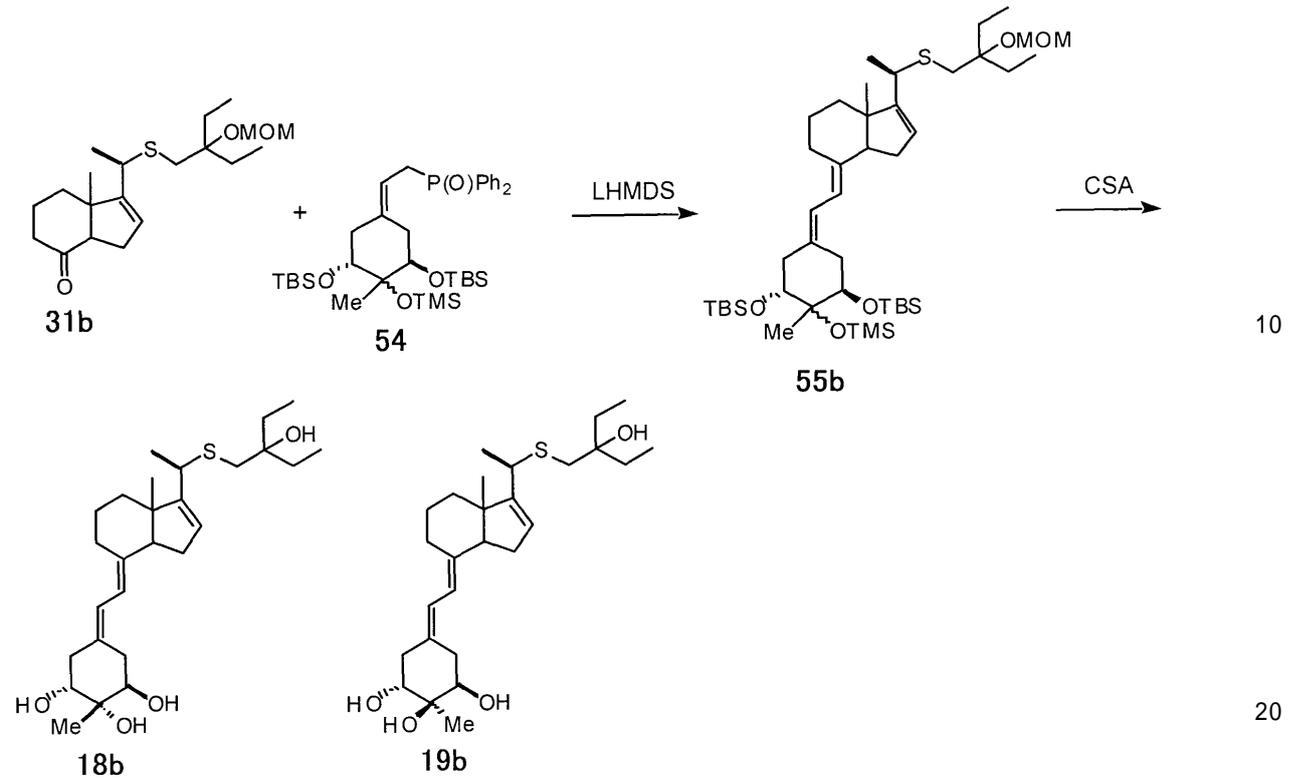
20



30

【 0 0 6 0 】

【化 2 3】



【0061】

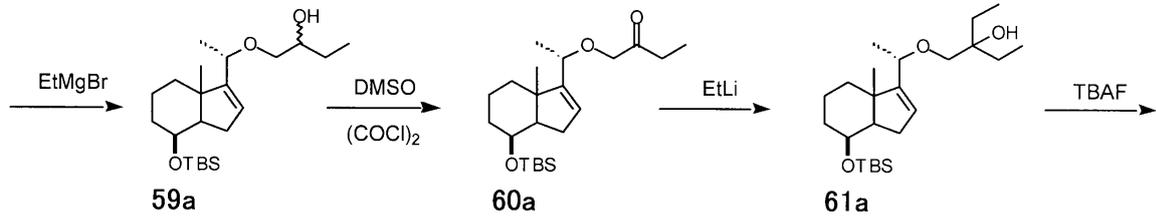
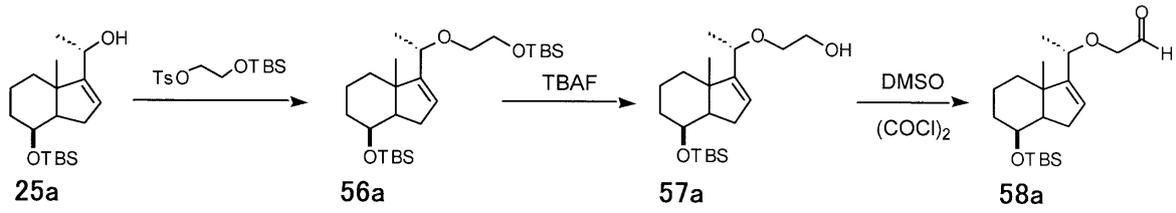
< 22 - オキシ - 19 - ノルビタミン D 誘導体の合成方法 >

20 - アルコール体の 20 S 体 (25 a)、20 R 体 (25 b) から以下に示す 9 工程により、C D 環シントンの 20 S 体 (64 a)、20 R 体 (64 b) を製造した。A 環ホスフィンオキシド体 (40) とのカップリング反応により、(20 S) - 22 - オキサ - 19 - ノルビタミン D 誘導体 (20 a)、(20 R) - 22 - オキサ - 19 - ノルビタミン D 誘導体 (20 b) を製造する。

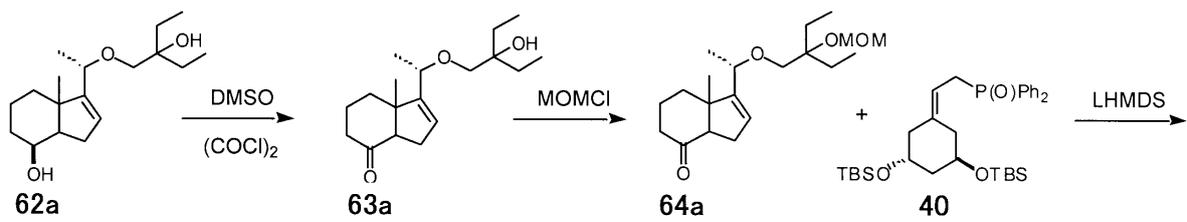
30

【0062】

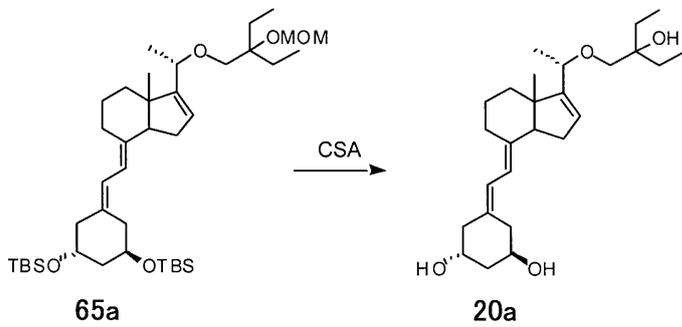
【化 2 4】



10



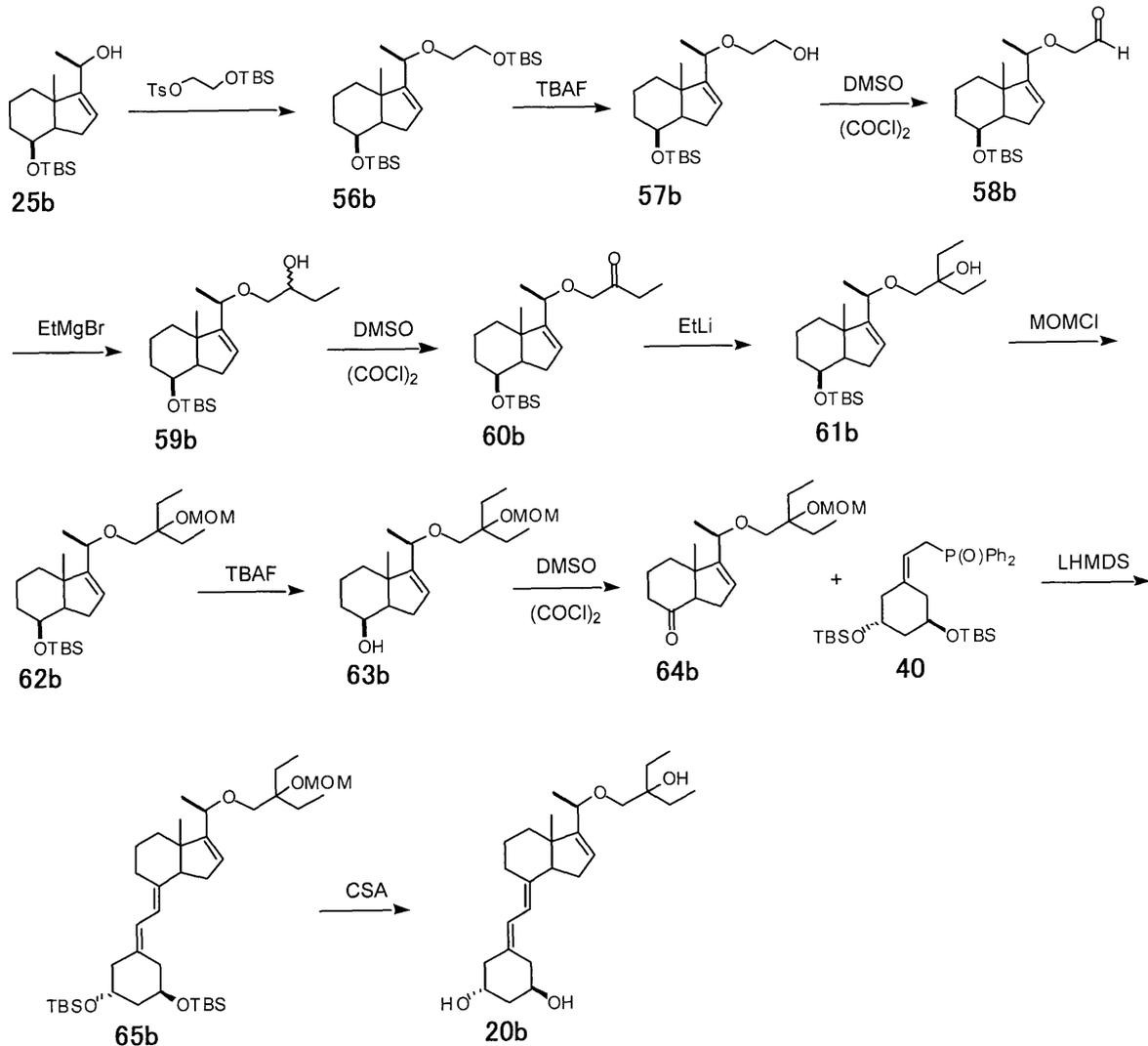
20



30

【 0 0 6 3 】

【化25】



10

20

30

【0064】

[薬剤]

本発明のビタミンD誘導体は、骨粗鬆症治療薬、制癌剤、自己免疫疾患治療薬、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。

【0065】

<剤型>

治療薬は、本発明のビタミンD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。

40

【0066】

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

50

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。

【0067】

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。

【0068】

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。

10

【0069】

<有効投与量>

本発明のビタミン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。

20

【実施例】

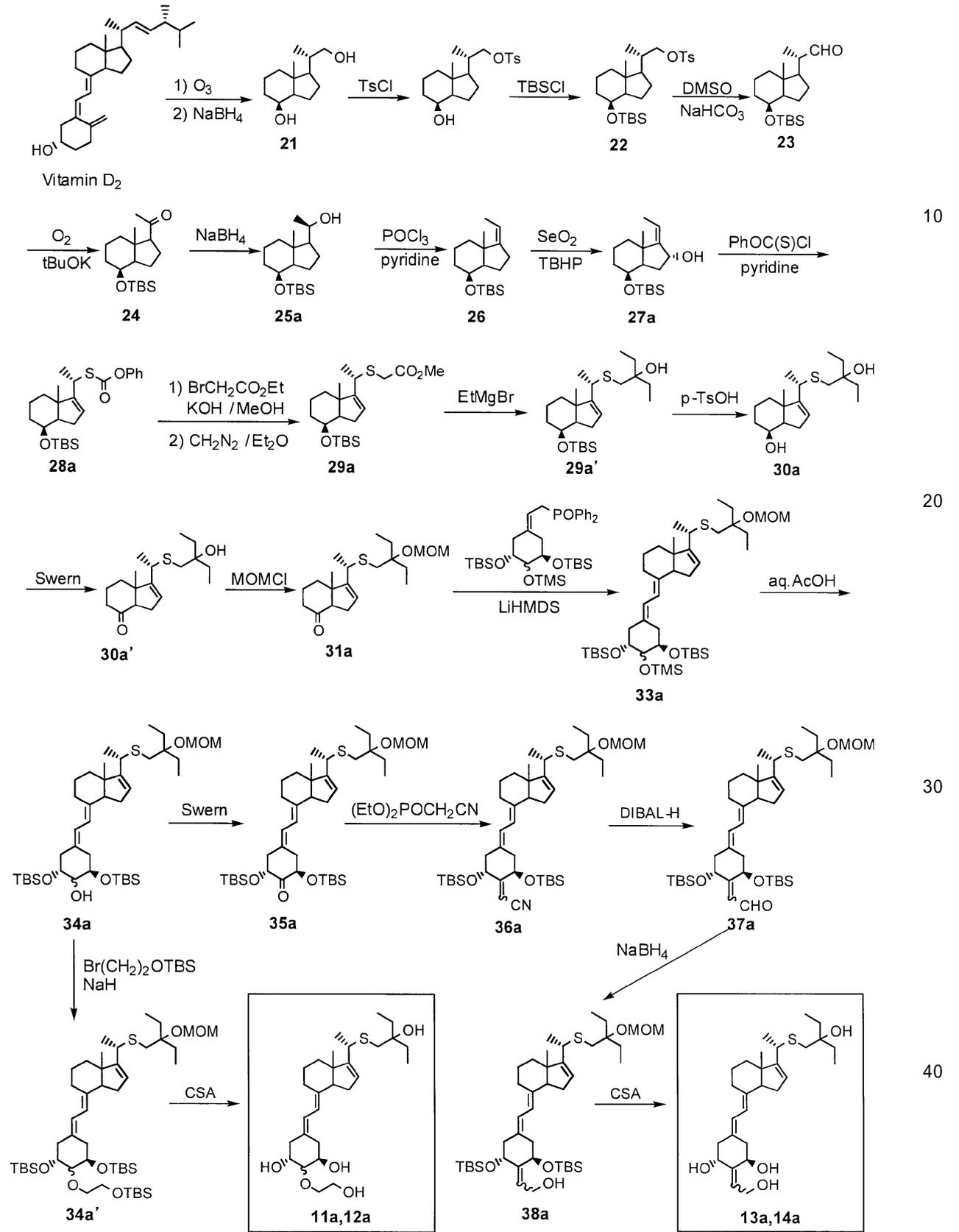
【0070】

<(20S)-2-ヒドロキシエトキシ-19-ノルビタミンD誘導体(11a)、(12a)、(20S)-2-ヒドロキシエチリデン-19-ノルビタミンD誘導体(13a)、(14a)合成>

以下のスキームに従って、下記の手順で合成した。

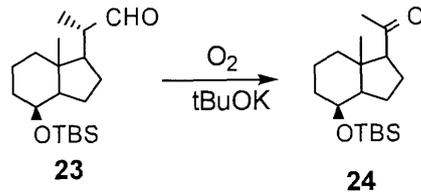
【0071】

【化 2 6】



【 0 0 7 2 】

【化27】



10

【0073】

カリウム *t*-ブトキシド (205.1 mg, 1.83 mmol, 1.25 eq) の無水 *t*-ブタノール (20 ml) 溶液に酸素ガスを15分間バブルさせた後、アルデヒド体 23 (474.3 mg, 1.46 mmol) の無水 *t*-ブタノール (5 ml) 溶液をゆっくり加え、さらに15分間酸素ガスをバブルしながら攪拌した。反応チェック後アルゴンガスを10分間バブルさせた。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を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、5% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より、20-ケト体 24 (375.8 mg, 83%) を得た。

【0074】

化合物 23 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : -0.01, 0.01 (each 3H, s, SiMe_x 2), 0.88 (9H, s, tBuSi), 0.96 (3H, s, H-18), 1.08 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-21), 2.35 (1H, ddd, *J* = 11.5, 6.8, 3.2 Hz, H-20), 4.02 (1H, m, H-8), 9.57 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, CHO).

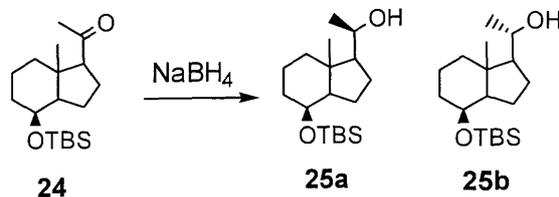
化合物 24 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.00, 0.01 (each 1H, s, SiMe_x 2), 0.87 (9H, s, tBuSi), 0.85 (3H, s, H-18), 2.09 (3H, s, H-21), 4.04 (1H, m, H-8).

Mass *m/z* (%): 310 (*M*⁺, 2), 253 (100), 161 (29), 145 (23), 119 (43), 75 (57).

20

30

【化28】



【0075】

0 に冷却した 20-ケト体 24 (1.90 g, 6.131 mmol) のメタノール (20 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (231.9 mg, 6.131 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 (70 g) にて精製し、2% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より 20-アルコール体 25a (20S体、1.67 g) および 25b (20R体、208.0 mg) を得た。(Total 98%)

【0076】

化合物 25a : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : -0.003, 0.01 (each 3H, s, SiMe_x 2), 0.89 (9H, s, tBuSi), 1.01 (3H,

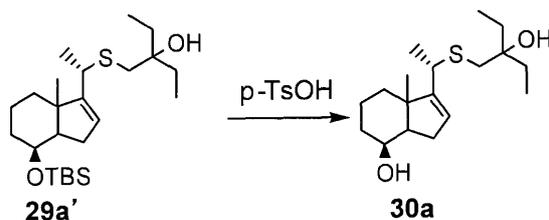
40

50

Mass m/z (%) : 426 (M⁺, 38), 408 (20), 235 (91), 161 (100), 75 (62).

【0092】

【化34】



10

【0093】

0 に冷却した化合物 29a' (541.0 mg, 1.268 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に p-トルエンスルホン酸一水和物 (723.4 mg, 3.803 mmol, 3 eq) を加えた。室温にて 5 時間攪拌したのち反応液を氷水に移し酢酸エチルにて抽出した。有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液および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、20% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部よりアルコール体 30a (328.8 mg, 83%) を得た。

20

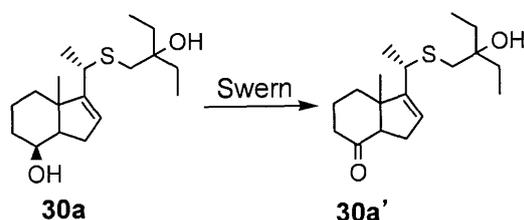
【0094】

化合物 30a : ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.87 (6H, t, J = 7.4 Hz, H-26a, 27a), 1.19 (3H, s, H-18), 1.39 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-21), 2.57 (2H, s, H-23), 3.38 (1H, q, J = 6.9 Hz, H-20), 4.18 (1H, m, H-8), 5.67 (1H, m, H-16)。

Mass m/z (%) : 312 (M⁺, 1), 294 (6), 276 (16), 160 (73), 145 (100)。

【0095】

【化35】



30

【0096】

-78 に冷却した二塩化オキサリル (187 μl, 2.145 mmol, 2.2 eq) の無水ジクロロメタン (2 ml) 溶液にジメチルスルホキシド (303 μl, 4.29 mmol, 4.4 eq) の無水ジクロロメタン (0.5 ml) 溶液を加え 10 分攪拌した後、化合物 30a (304.7 mg, 0.975 mmol) の無水ジクロロメタン (3 ml) 溶液を加えた。-78 で 15 分攪拌した後、トリエチルアミン (1.36 ml, 9.75 mmol, 10 eq) を加え、-78 で 15 分、0 で 30 分攪拌した。反応混合物に氷水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。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 (15 g) にて精製し、15% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 30a' (251.2 mg, 83%) を得た。

40

【0097】

50

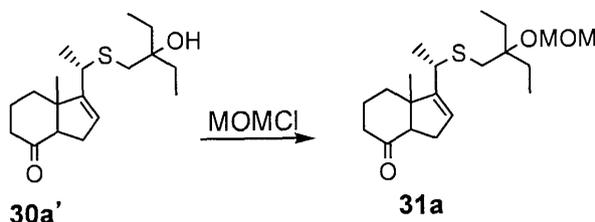
化合物 30a' : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.87, 0.88 (each 3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$, H-26a, 27a), 0.97 (3H, s, H-18), 1.44 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-21), 2.54, 2.58 (each 1H, d, $J = 12.9\text{ Hz}$, H-23), 2.87 (1H, dd, $J = 10.5, 6.3\text{ Hz}$, H-14), 3.46 (1H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-20), 5.59 (1H, m, H-16).

Mass m/z (%): 310 (M^+ , 13), 292 (49), 209 (29), 177 (100), 115 (49).

【0098】

【化36】

10



0 に冷却した化合物 30a' (98.9 mg, 0.319 mmol) の無水ジクロロメタン (1 ml) 溶液に (iso-Pro) $_2$ NEt (278 μ l, 1.595 mmol, 5 eq) と MOMCl (60 μ l, 0.796 mmol, 2.5 eq) を加え、0 から室温にて 19 時間攪拌した。反応液を氷水に移し 2 N HCl を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液および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 (7 g) にて精製し、10% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 31a (82.1 mg, 73%) を得、さらに 30% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応原料 30a' (26.7 mg, 26%) を回収した。

20

【0099】

化合物 31a : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.86, 0.87 (each 3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$, H-26a, 27a), 0.97 (3H, s, H-18), 1.44 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-21), 2.49 (1H, m, H-15), 2.58, 2.64 (each 1H, d, $J = 12.2\text{ Hz}$, H-23), 2.86 (1H, m, H-14), 3.40 (3H, s, OMe, overlapped with H-20), 4.69 (2H, s, OCH_2O), 5.58 (1H, m, H-16).

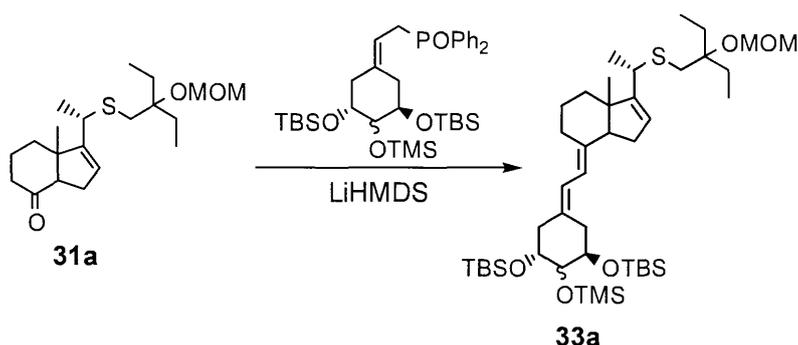
30

Mass m/z (%): 354 (M^+ , 1), 292 (8), 252 (13), 176 (100), 117 (92).

【0100】

【化37】

40

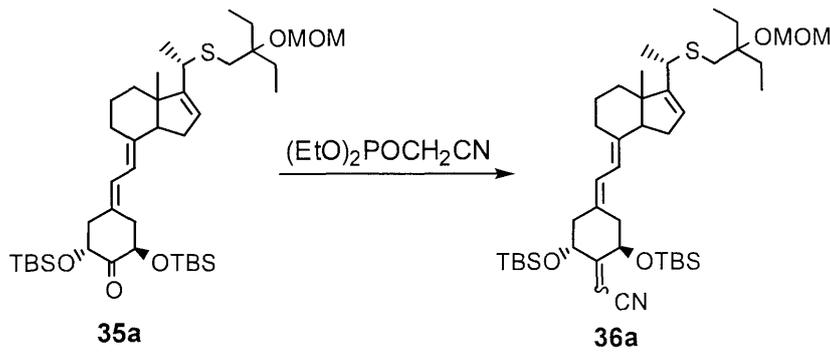


【0101】

- 78 に冷却した A 環ホスフィンオキシド体 (380.4 mg, 0.577 mmol

50

【化40】



10

【0110】

-40 に冷却したジエチルシアノメチルホスホナート (39 μl , 0.238 mmol, 2 eq) の無水THF (1 ml) 溶液に n-ブチルリチウム (150 μl , 0.238 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35a (86.1 mg, 0.119 mmol) の無水THF (1 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 (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36a (80.9 mg, 91%, 約1:1の混合物) を得た。

20

【0111】

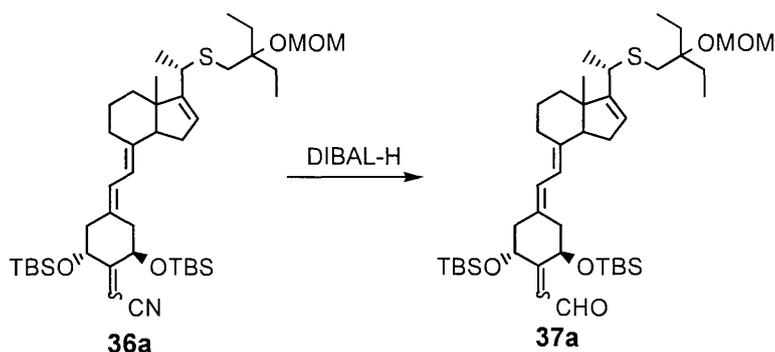
化合物36a: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.06 ~ 0.13 (12H, Si-Me x 4), 0.82, 0.84 (1:1) (9H, s, Si-tBu, overlapped with H-18, 26a, 27a), 0.926, 0.930 (9H, s, tBu-Si), 1.43 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-21), 2.79 (1H, m, H-9), 3.00, 3.11 (1:1) (1H, m, H-10), 3.40 (3H, s, OMe, overlapped with H-20), 4.690, 4.694 (1:1) (2H, s, OCH_2O), 4.47, 5.00 (1:1) (1H, m, H-1), 4.58, 5.05 (1:1) (1H, m, H-3), 5.48 (1H, d, $J = 1.7\text{ Hz}$, $\text{C}=\text{CHCN}$), 5.62 (1H, m, H-16), 5.88, 5.91 (1:1) (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$, H-7), 6.18, 6.31 (1:1) (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$, H-6) .

30

Mass m/z (%): 743 (M^+ , 1), 681 (2), 565 (60), 508 (79), 481 (60), 73 (100) .

【0112】

【化41】



40

【0113】

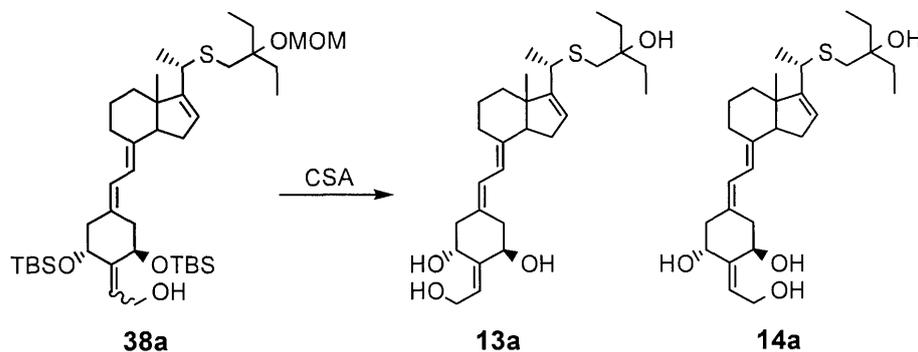
50

2, overlapped with H - 18, 26a, 27a), 1.42 (3H, d, J = 7.0 Hz, H - 21), 3.40 (3H, s, OMe, overlapped with H - 20), 4.69 (2H, s, OCH₂O), 4.17 ~ 4.34 (2H, m, CH₂OH), 4.38 (1H, m, H - 1), 4.82 (1H, m, H - 3), 5.61 (1H, m, H - 16), 5.72 (1H, m, C = CH), 5.94 (1H, d, J = 11.0 Hz, H - 7), 6.14 (1H, d, J = 11.0 Hz, H - 6).

化合物 38a (Z体): ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.01 ~ 0.10 (12H, Si-Me x 4), 0.82, 0.93 (each 9H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H - 18, 26a, 27a), 1.42 (3H, d, J = 7.0 Hz, H - 21), 3.40 (3H, s, OMe, overlapped with H - 20), 4.69 (2H, s, OCH₂O), 4.17 ~ 4.34 (2H, m, CH₂OH), 4.48 (1H, m, H - 3), 4.88 (1H, m, H - 1), 5.61 (1H, m, H - 16), 5.72 (1H, m, C = CH), 5.90 (1H, d, J = 11.0 Hz, H - 7), 6.25 (1H, d, J = 11.0 Hz, H - 6).

【0118】

【化43】



b

【0119】

化合物 38a (55.3 mg, 0.074 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 (102.9 mg, 0.443 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 13a および化合物 14a の混合物 (28.3 mg, 80%, 約 1 : 1 の混合物) を得た。混合物は、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 13a (E 体) を 11.8 mg および化合物 14a (Z 体) を 11.5 mg 得た。

【0120】

化合物 13a (E 体): ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.83 (3H, s, H - 18), 0.866, 0.874 (each 3H, t, J = 7.4 Hz, H - 26a, 27a), 1.42 (3H, d, J = 6.9 Hz, H - 21), 2.56, 2.57 (each 1H, d, J = 12.8 Hz, H - 23), 2.79 (1H, m, H - 9), 3.16 (1H, dd, J = 12.6, 4.7 Hz, H - 10), 3.43 (1H, q, J = 6.9 Hz, H - 20), 4.11 (1H, dd, J = 12.4, 5.3 Hz, CH₂OH), 4.36 (2H, m, H - 1, CH₂OH), 4.82 (1H, m, H - 3), 5.64 (1H, m, H - 16), 5.77 (1H, m, C = CH), 5.97 (1H, d

, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H - 7), 6.27 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H - 6).

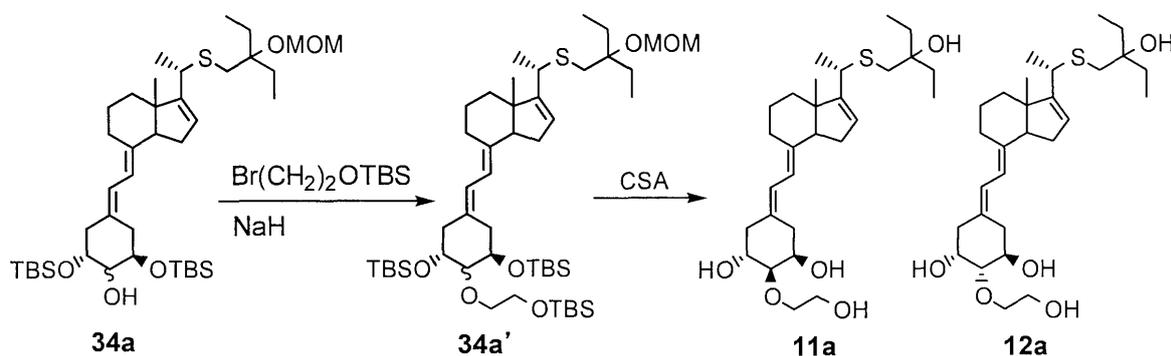
UV max (EtOH): 245 nm ($\epsilon = 31600$), 254 nm ($\epsilon = 35800$), 263 nm ($\epsilon = 24100$).

化合物 14a (Z体): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 0.85 (3H, s, H - 18), 0.865, 0.873 (each 3H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, H - 26a, 27a), 1.42 (3H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H - 21), 2.54, 2.57 (each 1H, d, $J = 12.9 \text{ Hz}$, H - 23), 2.69 (1H, dd, $J = 12.7, 4.7 \text{ Hz}$, H - 4), 2.80 (1H, m, H - 9), 2.88 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0 \text{ Hz}$, H - 10), 3.43 (1H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H - 20), 4.16 (1H, dd, $J = 12.5, 5.7 \text{ Hz}$, CH₂OH), 4.36 (1H, dd, $J = 12.5, 8.1 \text{ Hz}$, CH₂OH), 4.45 (1H, m, H - 3), 4.85 (1H, m, H - 1), 5.63 (1H, m, H - 16), 5.77 (1H, m, C = CH), 5.94 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H - 7), 6.37 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H - 6).

UV max (EtOH): 245 nm, 254 nm, 263 nm.

【0121】

【化44】



【0122】

0 に冷却した化合物 34a (72.4 mg, 0.100 mmol, 約 3 : 2 の混合物) の無水 DMF (1.0 ml) 溶液に水素化ナトリウム (120.1 mg, 3.003 mmol, 30 eq, 60% oil disp.) および Br(CH₂)₂OTBS (104 μl, 0.500 mmol, 5 eq) を加え 0 で 2 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、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 (7 g) にて精製し、2% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 34a' (94.7 mg, 試薬を含む) を得た。

【0123】

次に化合物 34a' をメタノール (1.5 ml) に溶解し、カンファースルホン酸 (139.4 mg, 0.600 mmol, 6 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、2% メタノール/酢酸エチル溶出部より化合物 11a および化合物 12a の混合物 (35.2 mg, 71%, 約 2 : 1 の混合物) を得た。混合物は、さらに HPLC [YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 25% H₂O/MeOH, 8 ml/min] にて精製し、化合物 11a (体) を 14.6 mg および化合物 12a (体) を 6.7 mg 得た。

【0124】

化合物 11a (体): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 0.84 (3H, s, H - 18), 0.86, 0.87 (each 3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H - 26a, 27a

10

20

30

40

50

) , 1 . 4 2 (3 H , d , J = 7 . 0 H z , H - 2 1) , 2 . 5 3 , 2 . 5 8 (e a c h
 1 H , d , J = 1 2 . 9 H z , H - 2 3) , 2 . 6 2 (1 H , m , H - 4) , 2 . 7 9
 (1 H , m , H - 9) , 2 . 8 7 (1 H , d d , J = 1 4 . 4 , 5 . 0 H z , H - 1 0)
 , 3 . 3 2 (1 H , d d , J = 8 . 0 , 2 . 8 H z , H - 2) , 3 . 4 3 (1 H , q , J
 = 7 . 0 H z , H - 2 0) , 3 . 6 2 ~ 3 . 8 4 (4 H , m , O C H ₂ C H ₂ O) , 3 .
 9 5 (1 H , m , H - 3) , 4 . 1 6 (1 H , m , H - 1) , 5 . 6 2 (1 H , m , H -
 1 6) , 5 . 9 1 (1 H , d , J = 1 1 . 2 H z , H - 7) , 6 . 3 2 (1 H , d , J =
 1 1 . 2 H z , H - 6) .

UV max (EtOH) : 2 4 3 nm (= 2 8 4 0 0) , 2 5 1 nm (= 3 3
 2 0 0) , 2 6 1 nm (= 2 2 3 0 0) .

化合物 1 2 a (体) : ¹H - NMR (C D C l ₃) : 0 . 8 3 (3 H , s , H - 1
 8) , 0 . 8 5 6 , 0 . 8 6 6 (e a c h 3 H , t , J = 7 . 5 H z , H - 2 6 a , 2
 7 a) , 1 . 4 2 (3 H , d , J = 6 . 9 H z , H - 2 1) , 2 . 4 9 (1 H , m , H -
 4) , 2 . 5 6 , 2 . 5 7 (e a c h 1 H , d , J = 1 2 . 9 H z , H - 2 3) , 2 .
 7 8 (1 H , m , H - 9) , 3 . 0 9 (1 H , d d , J = 1 3 . 5 , 3 . 4 H z , H - 1
 0) , 3 . 3 0 (1 H , d d , J = 8 . 7 , 2 . 8 H z , H - 2) , 3 . 4 3 (1 H , q
 , J = 6 . 9 H z , H - 2 0) , 3 . 6 5 ~ 3 . 8 9 (5 H , m , H - 1 , O C H ₂ C H
₂ O) , 4 . 1 8 (1 H , m , H - 3) , 5 . 6 3 (1 H , m , H - 1 6) , 5 . 9 4 (1
 H , d , J = 1 1 . 3 H z , H - 7) , 6 . 2 7 (1 H , d , J = 1 1 . 3 H z , H -
 6) .

UV max (EtOH) : 2 4 3 nm , 2 5 1 nm , 2 6 1 nm .

【 0 1 2 5 】

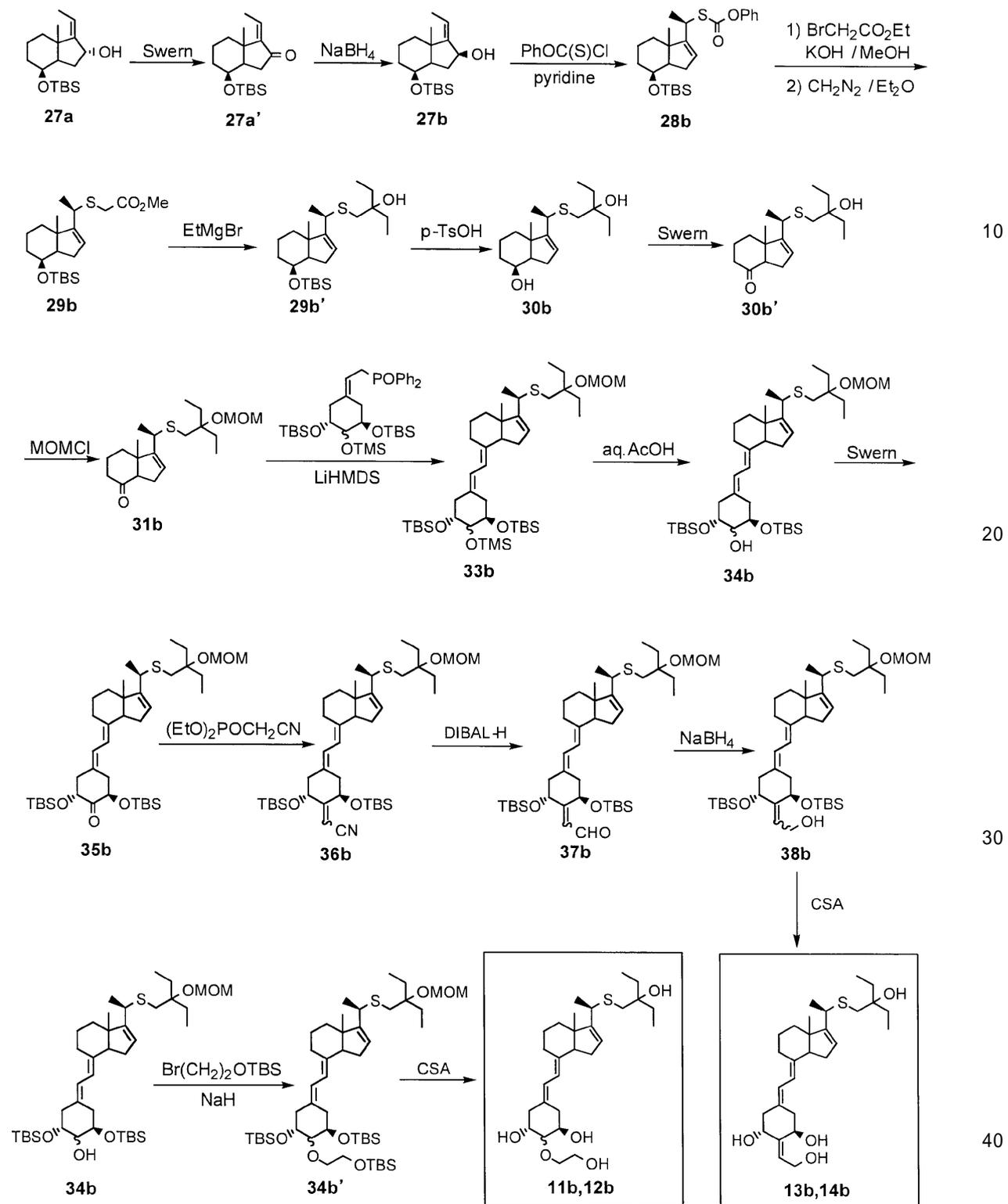
< (2 0 R) - 2 - ヒドロキシエトキシ - 1 9 - ノルビタミン D 誘導体 (1 1 b) 、 (1
 2 b) 、 (2 0 R) - 2 - ヒドロキシエチリデン - 1 9 - ノルビタミン D 誘導体 (1 3 b
) 、 (1 4 b) の化合物の合成 >

以下のスキームに従って、下記の手順で合成した。

10

20

【化45】



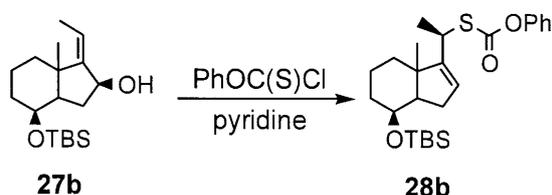
【0126】

4.35 (1H, m, H-16), 5.44 (1H, qd, J = 7.1, 1.7 Hz, H-20).

Mass m/z (%): 310 (M⁺, 5), 292 (9), 253 (17), 235 (51), 161 (100), 75 (49).

【0132】

【化48】



10

【0133】

0 に冷却した化合物 27b (385.5 mg, 1.241 mmol) の無水ピリジン (4 ml) 溶液にフェニルクロロチオフォルメート (PhOC(S)Cl, 336 μl, 2.483 mmol, 2 eq) を加えた。6 時間攪拌したのち反応液を氷水に移し 2 N HCl 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 (25 g) にて精製し、3%ジクロロメタン/ヘキサン溶出部より化合物 28b (361.4 mg, 65%) を得た。

20

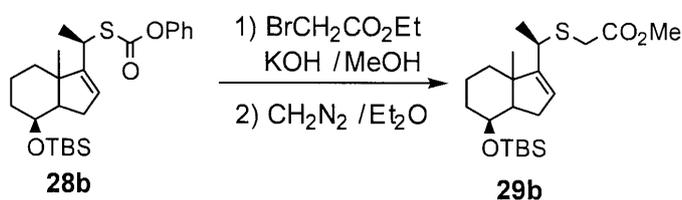
【0134】

化合物 28b: ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.026, 0.033 (each 3H, s, SiMe₂ × 2), 0.89 (9H, s, tBuSi), 1.07 (3H, s, H-18), 1.60 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-21), 2.27 (1H, m, H-15), 4.04 (1H, q, J = 6.9 Hz, H-20), 4.10 (1H, m, H-8), 5.70 (1H, m, H-16), 7.16 ~ 7.39 (5H, m, arom H).

Mass m/z (%): 446 (M⁺, 3), 431 (1), 389 (4), 293 (17), 235 (13), 161 (100).

30

【化49】



40

【0135】

化合物 28b (345.3 mg, 0.773 mmol) の 10% KOH / MeOH (4 ml) 溶液にブromo酢酸エチル (258 μl, 2.319 mmol, 3 eq) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を氷水に移し 2 N HCl 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。残渣をジクロロメタン (4 ml) で溶解したのち 0 に冷却し、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液 (約 0.5 M, 4.6 ml) を加えた。0 で 30 分攪拌したのち溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12 g) にて精製し、5%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 29b (296.3 mg, 96%) を得た。

【0136】

50

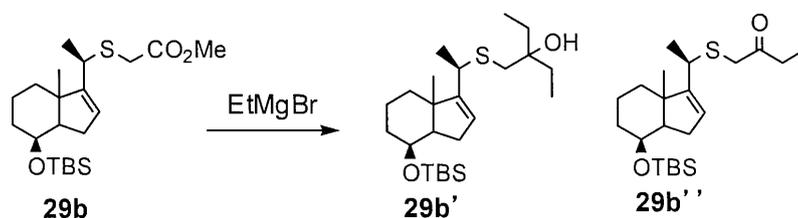
化合物 29b : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.02, 0.03 (each 3H, s, SiMe₃ × 2), 0.89 (9H, s, tBuSi), 1.05 (3H, s, H-18), 1.46 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-21), 2.26 (1H, m), 3.16, 3.23 (each 1H, d, $J = 14.7\text{ Hz}$, H-23), 3.47 (1H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-20), 3.72 (3H, s, OMe), 4.07 (1H, m, H-8), 5.59 (1H, m, H-16).

Mass m/z (%): 398 (M^+ , 37), 383 (16), 341 (24), 292 (7), 235 (62), 161 (100), 75 (48).

【0137】

【化50】

10



【0138】

0 に冷却した化合物 29b (355.7 mg, 0.892 mmol) の無水 THF (3 ml) 溶液にエチルマグネシウムブロミド (2.68 ml, 2.68 mmol, 3 eq, 1.0 M THF 溶液) を加えた。0 で 4 時間攪拌したのちさらに室温にて 2 時間攪拌した。反応液を氷水に移し 2 N HCl 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、1% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部よりケトン体 29b'' (97.0 mg, 27%) およびアルコール体 29b' (264.9 mg, 70%) を得た。

20

【0139】

化合物 29b'' : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.018, 0.024 (each 3H, s, SiMe₃ × 2), 0.88 (9H, s, tBuSi), 1.08 (3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$, H-26), 1.03 (3H, s, H-18), 1.42 (3H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$, H-21), 2.53 - 2.74 (2H, m, H-25), 3.18, 3.23 (each 1H, d, $J = 14.0\text{ Hz}$, H-23), 3.32 (1H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$, H-20), 4.08 (1H, m, H-8), 5.58 (1H, m, H-16).

30

Mass m/z (%): 396 (M^+ , 5), 339 (1), 324 (4), 267 (6), 235 (60), 161 (69), 75 (100).

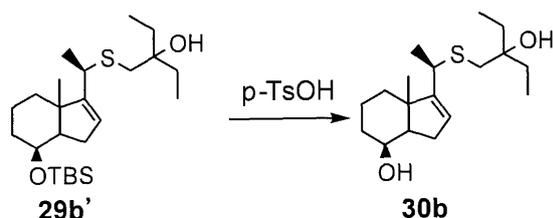
化合物 29b' : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.02, 0.03 (each 3H, s, SiMe₃ × 2), 0.89 (9H, s, tBuSi, overlapped with H-26a, 27a), 1.04 (3H, s, H-18), 1.45 (3H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$, H-21), 2.57, 2.63 (each 1H, d, $J = 12.7\text{ Hz}$, H-23), 3.30 (1H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-20), 4.09 (1H, m, H-8), 5.55 (1H, m, H-16).

40

Mass m/z (%): 426 (M^+ , 8), 408 (6), 235 (79), 161 (46), 75 (100).

【0140】

【化51】



【0141】

10

0 に冷却した化合物 29b' (286.4 mg, 0.671 mmol) のメタノール (3 ml) 溶液に p-トルエンスルホン酸一水和物 (255.3 mg, 1.342 mmol, 2 eq) を加えた。室温にて 5 時間攪拌したのち反応液を氷水に移し酢酸エチルにて抽出した。有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液および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、15% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部よりアルコール体 30b (181.5 mg, 87%) を得た。

【0142】

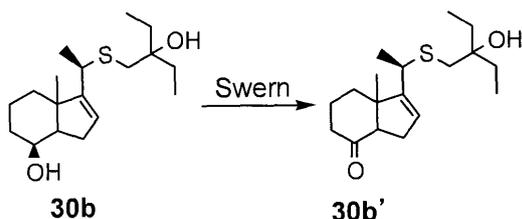
化合物 30b: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.86, 0.88 (each 3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.07 (3H, s, H-18), 1.46 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$, H-21), 2.57, 2.63 (each 1H, d, $J=12.7\text{ Hz}$, H-23), 3.31 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$, H-20), 4.18 (1H, m, H-8), 5.59 (1H, m, H-16).

20

Mass m/z (%): 312 (M^+ , 8), 294 (2), 276 (15), 160 (71), 145 (100).

【0143】

【化52】



30

【0144】

-78 に冷却した二塩化オキサリル (113 μl , 1.298 mmol, 2.5 eq) の無水ジクロロメタン (1 ml) 溶液にジメチルスルホキシド (184 μl , 2.595 mmol, 5 eq) の無水ジクロロメタン (0.3 ml) 溶液を加え 10 分攪拌した後、化合物 30b (162.3 mg, 0.519 mmol) の無水ジクロロメタン (2 ml) 溶液を加えた。-78 で 15 分攪拌した後、トリエチルアミン (723 μl , 5.19 mmol, 10 eq) を加え、-78 で 15 分、0 で 30 分攪拌した。反応混合物に氷水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。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 (7 g) にて精製し、15% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 30b' (125.6 mg, 78%) を得た。

40

【0145】

化合物 30b': $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.88, 0.89 (each 3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$, H-26a, 27a), 0.85 (3H, s, H-18), 1.48 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$, H-21), 2.60, 2.63 (each 1H

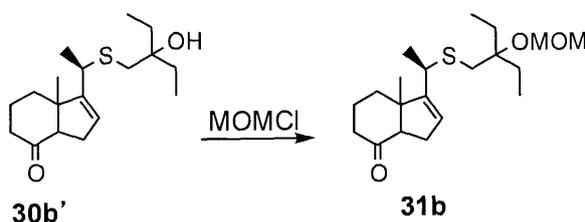
50

, d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, H - 23), 2.91 (1H, dd, $J = 10.7, 6.6 \text{ Hz}$), 3.35 (1H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H - 20), 5.55 (1H, m, H - 16).

Mass m/z (%): 310 (M^+ , 16), 292 (24), 209 (29), 176 (100), 161 (63).

【0146】

【化53】



10

【0147】

0 に冷却した化合物 30b' (125.6 mg, 0.405 mmol) の無水ジクロロメタン (1 ml) 溶液に (iso-Pro)₂NEt (564 μl, 3.236 mmol, 8 eq) と MOMCl (123 μl, 1.618 mmol, 4 eq) を加え、0 から室温にて 15 時間攪拌した。反応液を氷水に移し 2NHCl を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液および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 31b (127.0 mg, 89%) を得た。

20

【0148】

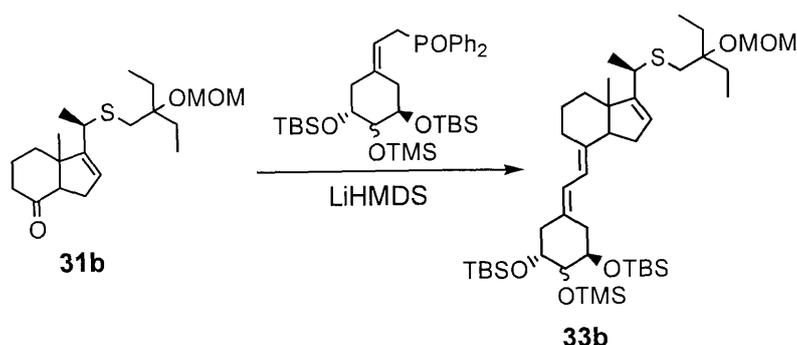
化合物 31b: ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.88 (6H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H - 26a, 27a), 0.85 (3H, s, H - 18), 1.48 (3H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H - 21), 2.49 (1H, m, H - 15), 2.65 (2H, s, H - 23), 2.90 (1H, dd, $J = 10.7, 6.6 \text{ Hz}$, H - 14), 3.31 (3H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H - 20), 3.41 (3H, s, OMe), 4.692 - 4.697 (each 1H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, OCH₂O), 5.53 (1H, m, H - 16).

30

Mass m/z (%): 354 (M^+ , 6), 322 (6), 292 (19), 222 (16), 176 (100), 161 (61).

【0149】

【化54】



40

【0150】

- 78 に冷却した A 環ホスフィンオキシド体 (299.3 mg, 0.454 mmol, 2 eq) の無水 THF (2 ml) 溶液に LiHMDS (454 μl, 0.454 mmol

50

、1.0 M THF 溶液、2 eq) を加え、30 分攪拌した後ケトン体 31b (80.5 mg, 0.227 mmol) の無水 THF (1 ml) 溶液をゆっくり加えた。-78 で 2 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 (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 33b (92.7 mg, 51%, 約 3:2 の混合物) を得、10% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応原料 17 (28.4 mg, 35%) を回収し、さらに 30% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より A 環ホスフィンオキシド体 (196.8 mg) を回収した。

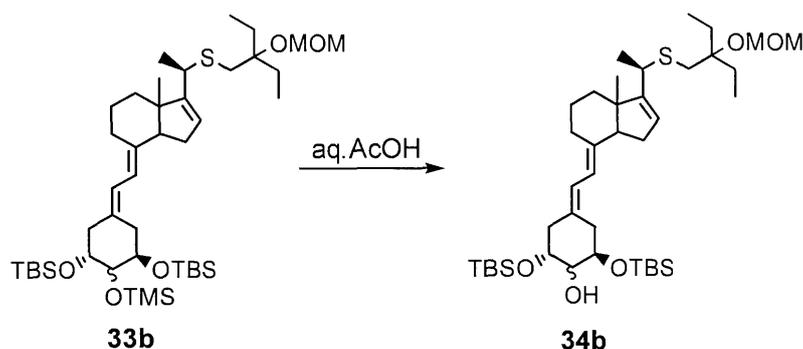
【0151】

化合物 33b : $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.04 ~ 0.07 (12H, s, SiMe x 4), 0.124, 0.127 (2:3) (9H, s, SiMe x 3), 0.71, 0.72 (2:3) (3H, s, H-18), 0.85 ~ 0.90 (24H, m, H-26a, 27a, tBuSi x 2), 1.45 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-21), 2.65 (2H, s, H-23), 2.79 (1H, m, H-9), 3.32 (1H, q, J = 7.0 Hz, H-20), 3.41 (3H, s, OMe), 3.54, 3.60 (3:2) (1H, m, H-2), 3.80 (1H, m), 3.88, 3.93 (3:2) (1H, m), 4.69 (2H, s, OCH₂O), 5.57 (1H, m, H-16), 5.88, 5.90 (2:3) (1H, d, J = 11.1 Hz, H-7), 6.10, 6.13 (3:2) (1H, d, J = 11.1 Hz, H-6).

Mass m/z (%): 794 (no M⁺), 616 (18), 559 (4), 484 (36), 427 (18), 309 (53), 75 (10).

【0152】

【化55】



【0153】

0 に冷却した化合物 33b (128.9 mg, 0.162 mmol, 約 3:2 の混合物) の THF / 酢酸 / 水 (8:8:1, 4.25 ml) 溶液を、0 から室温にて 24 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 (5 g) にて精製し、2% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応原料 20 (20.0 mg, 16%, 約 3:2 の混合物) を回収し、10% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 34b (93.8 mg, 80%, 約 2:1 の混合物) を得た。

【0154】

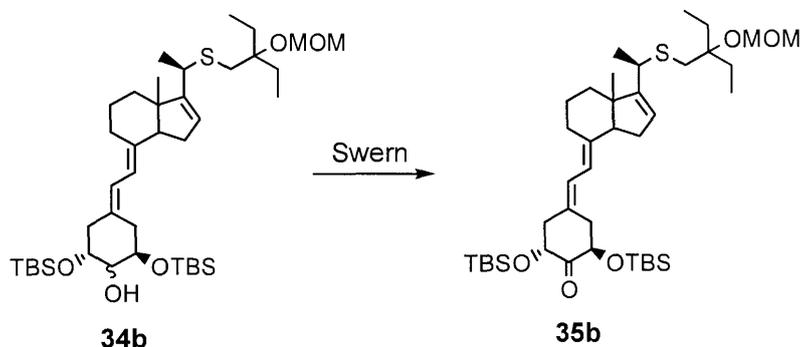
化合物 34b : $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.06 ~ 0.10 (12H, s, SiMe x 4), 0.71, 0.72 (1:2) (3H, s, H-18), 0.85 ~ 0.90 (24H, m, H-26a, 27a, tBuSi x 2), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-21), 2.65 (2H, s, H-23), 2.78 (1H, m, H-9), 3.32 (1H, q, J = 7.0 Hz, H-20), 3.41 (3H, s

, OMe), 3.52, 3.60 (2:1) (1H, m, H-2), 3.90~4.02 (2H, m, H-1, 3), 4.69 (2H, s, OCH₂O), 5.58 (1H, m, H-16), 5.89 (1H, d, J = 11.1 Hz, H-7), 6.15, 6.18 (2:1) (1H, d, J = 11.1 Hz, H-6).

Mass m/z (%): 722 (no M⁺), 660 (1), 544 (54), 487 (20), 412 (19), 355 (100).

【0155】

【化56】



10

【0156】

-78 に冷却した二塩化オキサリル (15 μl, 0.166 mmol, 2 eq) の無水ジクロロメタン (0.5 ml) 溶液にジメチルスルホキシド (24 μl, 0.332 mmol, 4 eq) の無水ジクロロメタン (0.2 ml) 溶液を加え10分撹拌した後、化合物34b (60.3 mg, 0.0831 mmol, 約3:2の混合物) の無水ジクロロメタン (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 (116 μl, 0.831 mmol, 10 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、ジクロロメタンにて抽出した。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、3%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物35b (57.5 mg, 96%) を得た。

20

30

【0157】

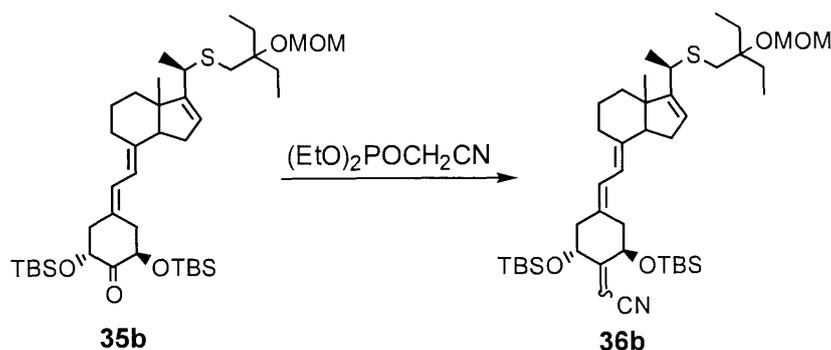
化合物35b: ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.058, 0.068, 0.069, 0.100 (each 3H, s, Si-Me x 4), 0.73 (3H, s, H-18), 0.87, 0.90 (each 9H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-26a, 27a), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-21), 2.65 (2H, s, H-23), 2.82 (1H, m, H-9), 3.32 (1H, q, J = 7.0 Hz, H-20), 3.41 (3H, s, OMe), 4.36 (1H, dd, J = 6.3, 4.1 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 8.7, 5.5 Hz), 4.694, 4.496 (each 1H, d, J = 7.4 Hz, OCH₂O), 5.58 (1H, m, H-16), 5.90 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-7), 6.35 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-6).

Mass m/z (%): 720 (M⁺, 1), 601 (13), 542 (8), 485 (100), 353 (38).

40

【0158】

【化57】



10

【0159】

-40 に冷却したジエチルシアノメチルホスホナート (26 μl , 0.159 mmol, 2 eq) の無水THF (0.5 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (100 μl , 0.159 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液, 2 eq) を加え、15分撹拌した後、化合物35b (57.5 mg, 0.0795 mmol) の無水THF (0.5 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 (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36b (54.6 mg, 92%, 約1:1の混合物) を得た。

20

【0160】

化合物36b (E体) : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.06, 0.08, 0.11, 0.13 (each 3H, s, Si-Me x 4), 0.72 (3H, s, H-18), 0.84, 0.93 (each 9H, s, Si-tBu x 2), 0.87 (6H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.46 (3H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-21), 2.65 (2H, s, H-23), 2.79 (1H, m, H-9), 3.12 (1H, m, H-10), 3.32 (1H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-20), 3.41 (3H, s, OMe), 4.69 (2H, s, OCH_2O), 4.47 (1H, m, H-1), 5.00 (1H, m, H-3), 5.47 (1H, d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, C=CH), 5.58 (1H, m, H-16), 5.91 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-7), 6.18 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-6)。

30

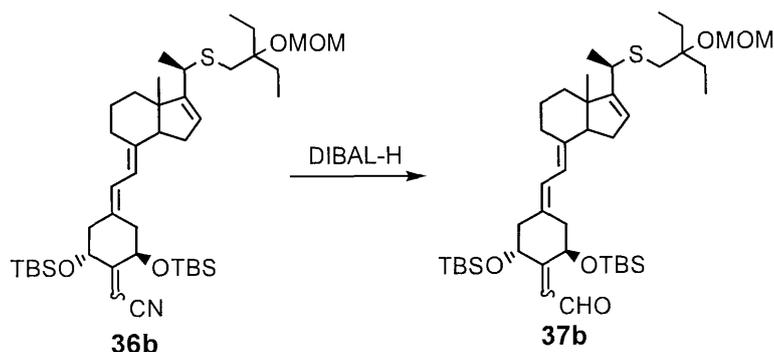
化合物36b (Z体) : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.06, 0.08, 0.11, 0.13 (each 3H, s, Si-Me x 4), 0.71 (3H, s, H-18), 0.82, 0.93 (each 9H, s, Si-tBu x 2), 0.87 (6H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.47 (3H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-21), 2.65 (2H, s, H-23), 2.79 (1H, m, H-9), 3.00 (1H, m, H-10), 3.32 (1H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-20), 3.41 (3H, s, OMe), 4.69 (2H, s, OCH_2O), 4.59 (1H, m, H-3), 5.04 (1H, m, H-1), 5.47 (1H, d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, C=CH), 5.58 (1H, m, H-16), 5.88 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-7), 6.31 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-6)。

40

Mass m/z (%) : 743 (no M^+), 681 (1), 565 (56), 508 (100), 481 (72), 433 (37), 376 (19)。

【0161】

【化58】



10

【0162】

-78 に冷却した化合物36b (51.1 mg, 0.0685 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(DIBAL-H)(103 μl, 0.103 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37b(45.6 mg, 89%, 約1:1の混合物)を得た。

【0163】

化合物37b(E体): $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.02, 0.08, 0.09, 0.10 (each 3H, s, Si-Me x 4), 0.73 (3H, s, H-18), 0.85, 0.93 (each 9H, s, Si-tBu x 2), 0.89 (6H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.46 (3H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H-21), 2.65 (2H, s, H-23), 2.79 (1H, m, H-9), 3.05 (1H, m, H-10), 3.32 (1H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H-20), 3.41 (3H, s, OMe), 4.69 (2H, s, OCH_2O), 4.58 (1H, m, H-1), 5.46 (1H, m, H-3), 5.58 (1H, m, H-16), 5.94 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-7), 6.16 (1H, m, C=CH), 6.19 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-6), 10.19 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, CHO).

20

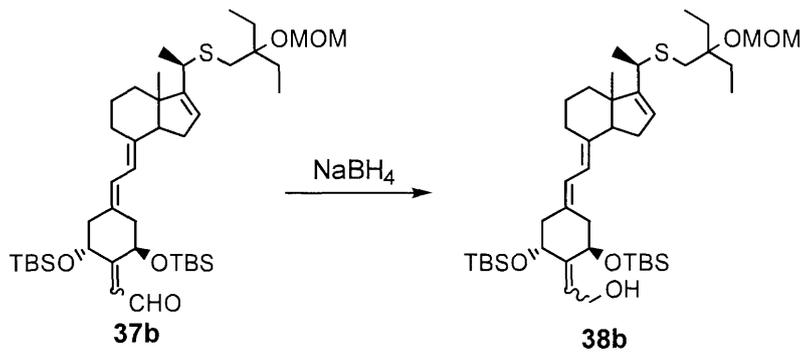
30

化合物37b(Z体): $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.02, 0.08, 0.10, 0.11 (each 3H, s, Si-Me x 4), 0.72 (3H, s, H-18), 0.83, 0.93 (each 9H, s, Si-tBu x 2), 0.89 (6H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.47 (3H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H-21), 2.65 (2H, s, H-23), 2.79 (1H, m, H-9), 3.00 (1H, m, H-10), 3.32 (1H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H-20), 3.41 (3H, s, OMe), 4.69 (2H, s, OCH_2O , overlapped with H-3), 5.54 (1H, m, H-1), 5.58 (1H, m, H-16), 5.89 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-7), 6.16 (1H, m, C=CH), 6.31 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-6), 10.16 (1H, d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, CHO).

40

【0164】

【化59】



10

【0165】

0 に冷却したアルデヒド体37b(45.6mg, 0.0609mmol, 約1:1の混合物)のエタノール(1ml)溶液に $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2.3mg, 0.0061mmol, 0.1eq)と水素化ホウ素ナトリウム(2.3mg, 0.0609mmol)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(5g)にて精製し、15%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物38b(38.8mg, 85%, 約1:1の混合物)を得た。

20

【0166】

化合物38b(E体): $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.01~0.10(12H, Si-Me x 4), 0.73(3H, s, H-18), 0.85, 0.92(each 9H, s, Si-tBu x 2), 0.87(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$, H-26a, 27a), 1.46(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$, H-21), 2.65(2H, s, H-23), 2.79(1H, m, H-9), 2.88(1H, dd, $J=12.8, 4.4\text{Hz}$, H-10), 3.32(1H, q, $J=6.9\text{Hz}$, H-20), 3.41(3H, s, OMe), 4.69(2H, s, OCH_2O), 4.17~4.33(2H, m, CH_2OH), 4.38(1H, m, H-1), 4.82(1H, m, H-3), 5.58(1H, m, H-16), 5.72(1H, m, C=CH), 5.94(1H, d, $J=11.1\text{Hz}$, H-7), 6.14(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$, H-6)。

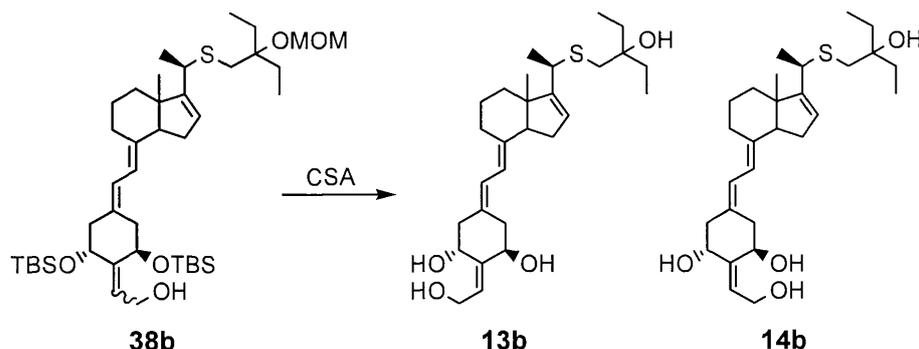
30

化合物38b(Z体): $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.01~0.10(12H, Si-Me x 4), 0.72(3H, s, H-18), 0.83, 0.93(each 9H, s, Si-tBu x 2), 0.87(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$, H-26a, 27a), 1.46(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$, H-21), 2.65(2H, s, H-23), 2.79(1H, m, H-9), 3.32(1H, q, $J=6.9\text{Hz}$, H-20), 3.41(3H, s, OMe), 4.69(2H, s, OCH_2O), 4.17~4.33(2H, m, CH_2OH), 4.48(1H, m, H-3), 4.86(1H, m, H-1), 5.58(1H, m, H-16), 5.72(1H, m, C=CH), 5.90(1H, d, $J=11.1\text{Hz}$, H-7), 6.25(1H, d, $J=11.1\text{Hz}$, H-6)。

40

【0167】

【化60】



10

【0168】

化合物38b (38.8 mg, 0.0516 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 (72.0 mg, 0.310 mmol, 6 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13bおよび化合物14bの混合物 (24.3 mg, 98%, 約1:1の混合物) を得た。混合物はさらにHPLC [YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 25% H₂O / MeOH, 8 ml/min] にて精製し、化合物13b (E体) を11.8 mg および化合物14b (Z体) を9.4 mg 得た。

20

【0169】

化合物13b (E体) : ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.72 (3H, s, H-18), 0.87, 0.88 (each 3H, t, J = 7.4 Hz, H-26a, 27a), 1.46 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-21), 2.59, 2.64 (each 1H, d, J = 12.8 Hz, H-23), 2.79 (1H, m, H-9), 3.16 (1H, dd, J = 12.6, 4.6 Hz, H-10), 3.35 (1H, q, J = 6.9 Hz, H-20), 4.10 (1H, dd, J = 12.5, 5.3 Hz, CH₂OH), 4.36 (2H, m, H-1, CH₂OH), 4.82 (1H, m, H-3), 5.61 (1H, m, H-16), 5.76 (1H, m, C=CH), 5.98 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-7), 6.27 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-6) .

30

UV max (EtOH) : 245 nm, 254 nm, 263 nm .

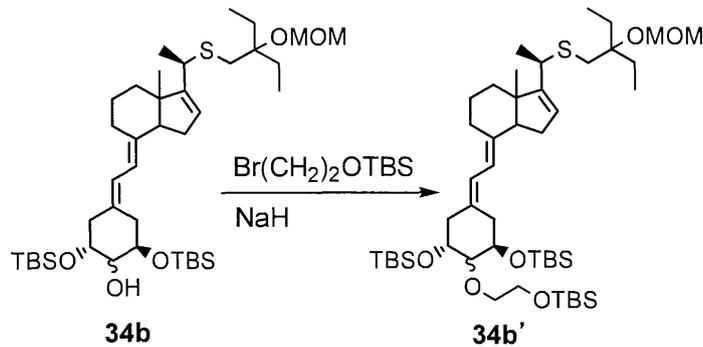
化合物14b (Z体) : ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.74 (3H, s, H-18), 0.87, 0.88 (each 3H, t, J = 7.4 Hz, H-26a, 27a), 1.46 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-21), 2.58, 2.63 (each 1H, d, J = 12.8 Hz, H-23), 2.68 (1H, dd, J = 12.8, 4.5 Hz, H-4), 2.79 (1H, m, H-9), 2.88 (1H, m, H-10), 3.35 (1H, q, J = 6.9 Hz, H-20), 4.15 (1H, dd, J = 12.4, 5.3 Hz, CH₂OH), 4.36 (1H, dd, J = 12.4, 8.3 Hz, CH₂OH), 4.44 (1H, m, H-3), 4.85 (1H, m, H-1), 5.60 (1H, m, H-16), 5.76 (1H, m, C=CH), 5.93 (1H, d, J = 11.1 Hz, H-7), 6.37 (1H, d, J = 11.1 Hz, H-6) .

40

UV max (EtOH) : 245 nm, 254 nm, 263 nm .

【0170】

【化61】



10

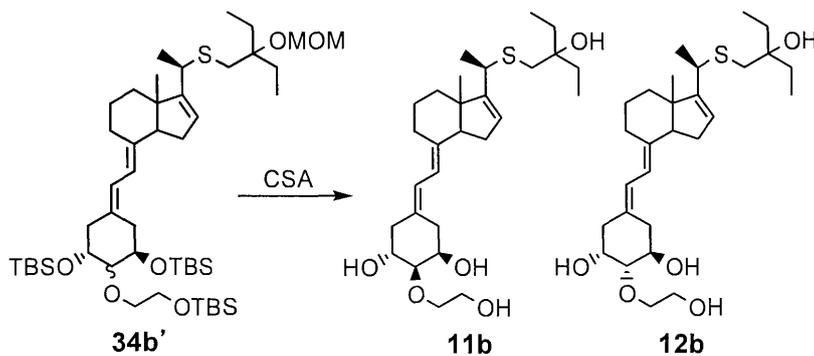
【0171】

0 に冷却した化合物 34b (25.0 mg, 0.0483 mmol, 約 3 : 2 の混合物) の無水 DMF (1.0 ml) 溶液に水素化ナトリウム (57.9 mg, 1.448 mmol, 30 eq, 60% oil disp.) および Br(CH₂)₂OTBS (50 μl, 0.241 mmol, 5 eq) を加え 0 で 2 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、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 (5 g) にて精製し、2% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より 34b' (30.6 mg, 72%) を得た。

20

【0172】

【化62】



30

【0173】

化合物 34b' (30.6 mg, 0.0346 mmol, 約 2 : 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 (48.3 mg, 0.208 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 11b および化合物 12b の混合物 (13.5 mg, 79%, 約 2 : 1 の混合物) を得た。混合物は、さらに HPLC [YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 25% H₂O / MeOH, 8 ml/min] にて精製し、化合物 11b (体) を 6.0 mg および化合物 12b (体) を 3.5 mg 得た。

40

【0174】

化合物 11b (体) : ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.73 (3H, s, H-18), 0.87, 0.88 (each 3H, t, J = 7.5 Hz, H-26a, 27a), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-21), 2.59, 2.63 (each 1H, d, J = 12.8 Hz, H-23, overlapped with H-4)

50

, 2.78 (1H, m, H-9), 2.87 (1H, dd, $J = 14.4, 5.0$ Hz, H-10), 3.35 (2H, m, H-2, 20), 3.69~3.84 (4H, m, OCH₂CH₂O), 3.94 (1H, m, H-3), 4.16 (1H, m, H-1), 5.60 (1H, m, H-16), 5.91 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-7), 6.33 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-6).

UV max (EtOH): 243 nm, 251 nm, 261 nm.

化合物 12b (体) ¹H-NMR (CDCl₃): 0.72 (3H, s, H-18), 0.87, 0.88 (each 3H, t, $J = 7.5$ Hz, H-26a, 27a), 1.46 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-21), 2.58, 2.63 (each 1H, d, $J = 12.8$ Hz, H-23), 2.78 (1H, m, H-9), 3.09 (1H, dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, H-10), 3.31 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, H-2), 3.35 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, H-20), 3.66~3.90 (5H, m, H-1, OCH₂CH₂O), 4.18 (1H, m, H-3), 5.61 (1H, m, H-16), 5.93 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, H-7), 6.28 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, H-6).

UV max (EtOH): 243 nm, 251 nm, 261 nm.

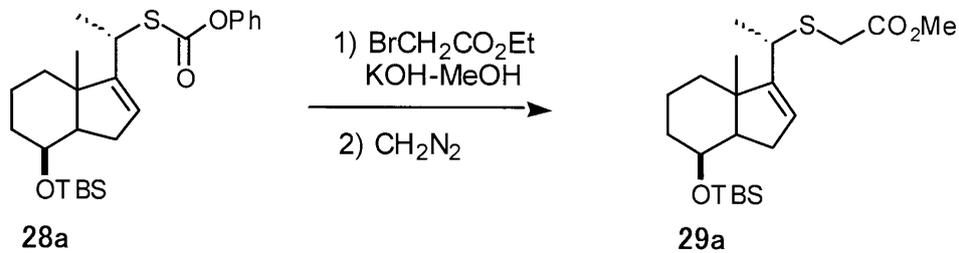
【0175】

<(20S)-22-チア-19,24-ジノルビタミンD誘導体(15a)の合成>

以下のスキームに従って、下記の手順で合成した。

【0176】

【化63】

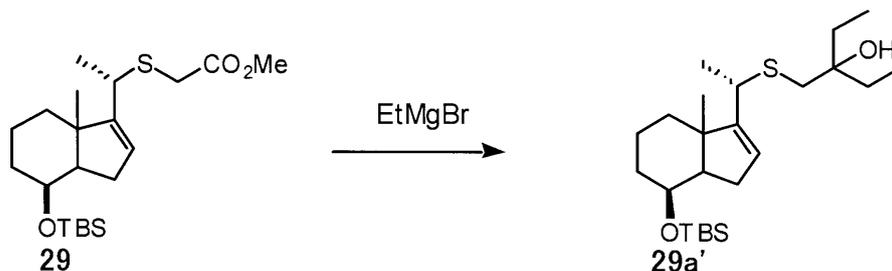


【0177】

化合物 29a: ¹³C NMR (CDCl₃): -4.95, -4.63, 18.1, 18.2, 19.3, 21.9, 23.9, 26.0, 31.0, 33.1, 34.7, 35.7, 38.6, 46.8, 52.5, 55.5, 69.2, 125.9, 155.1, 171.6.

【0178】

【化64】



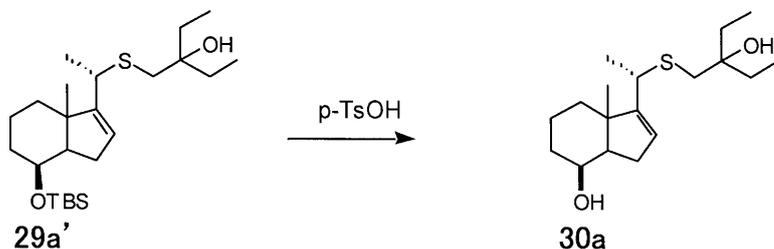
【0179】

化合物 29a': ¹³C NMR (CDCl₃): -4.95, -4.65, 8. 50

22.18.16, 18.22, 19.6, 22.7, 26.0, 31.0, 34.7, 35.8, 39.5, 41.6, 46.9, 55.5, 69.2, 74.0, 125.3, 156.3.

【0180】

【化65】



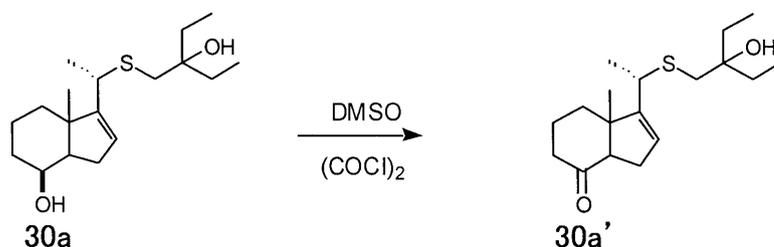
10

【0181】

化合物 30a : ^{13}C NMR (CDCl_3) : 8.20, 8.22, 17.9, 19.0, 22.6, 30.5, 31.0, 31.1, 34.0, 35.5, 39.4, 41.5, 46.5, 54.9, 69.3, 74.0, 125.4, 156.0.

【0182】

【化66】



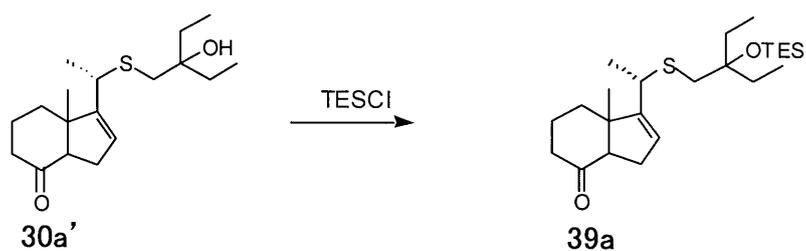
30

【0183】

化合物 30a' : ^{13}C NMR (CDCl_3) : 8.21, 18.2, 21.8, 24.1, 27.4, 31.0, 34.2, 39.2, 40.6, 41.1, 74.0, 125.6, 153.6, 210.7.

【0184】

【化67】



40

【0185】

0 に冷却した化合物 30a' (38.7 mg, 0.125 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (0.8 ml) 溶液にイミダゾール (50.9 mg, 0.745 mmol) およびクロロトリエチルシラン (TESCI, 62.8 μl , 0.374 mmol) を加

50

え、室温にて5時間攪拌した。イミダゾール(6等量)とクロロトリエチルシラン(3等量)を追加し、さらに16時間攪拌した。反応液を5%酢酸エチル/ヘキサンにて抽出し、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(6g)にて精製し、5%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物47a(35.4mg, 67%)を得た。また、20%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応化合物39a(3.8mg, 10%)を回収した。

【0186】

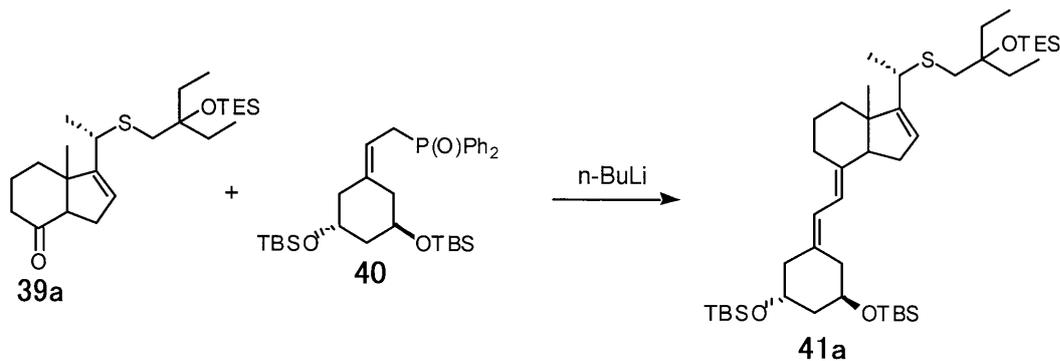
化合物39a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.58 (6H, q, $J = 7.9\text{ Hz}$, $3 \times \text{Si-CH}_2\text{CH}_3$), 0.85, 0.86 (each 3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$, H-26a, 27a), 0.95 (9H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$, $3 \times \text{Si-CH}_2\text{CH}_3$), 0.97 (3H, s, H-18), 1.42 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-21), 1.51 (4H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-26, 27), 2.51 (2H, m, H-23), 3.43 (1H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$, H-20), 5.57 (1H, m, H-16).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : 7.20, 7.43, 8.28, 8.45, 18.0, 21.5, 23.9, 24.1, 27.3, 31.9, 32.3, 34.4, 39.3, 40.1, 40.6, 53.4, 63.9, 125.1, 153.8, 210.9.

Mass m/z (%): 424 (M^+ , 1), 395 (3), 338 (8), 292 (10), 263 (1), 201 (100), 177 (14), 115 (20), 75 (9).

【0187】

【化68】



【0188】

-78 に冷却した化合物40(85.2mg, 0.149mmol)の無水テトラヒドロフラン(0.7ml)溶液にn-ブチルリチウム(95.7 μl , 0.149mmol, 1.56Mヘキサン溶液)を加えて15分攪拌した後、化合物39a(31.7mg, 0.075mmol)の無水テトラヒドロフラン(0.8ml)溶液を加え、-78で1時間攪拌した。反応液は約2.5時間かけて-40まで昇温した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチ後、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(5g)にて精製し、2%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物41a(22.8mg, 39%)を得、未反応化合物39a(8.5mg, 27%)を回収し、40%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物40(33.2mg)を回収した。

【0189】

化合物41a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.04~0.06 (12H, $4 \times \text{Si-Me}$), 0.60 (6H, q, $J = 7.9\text{ Hz}$, $3 \times \text{Si-CH}_2\text{CH}_3$), 0.83 (3H, s, H-18), 0.85~0.88 (18H, $2 \times \text{Si-t-Bu}$), 0.88 (6H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$, H-26a, 27a), 0.95 (9

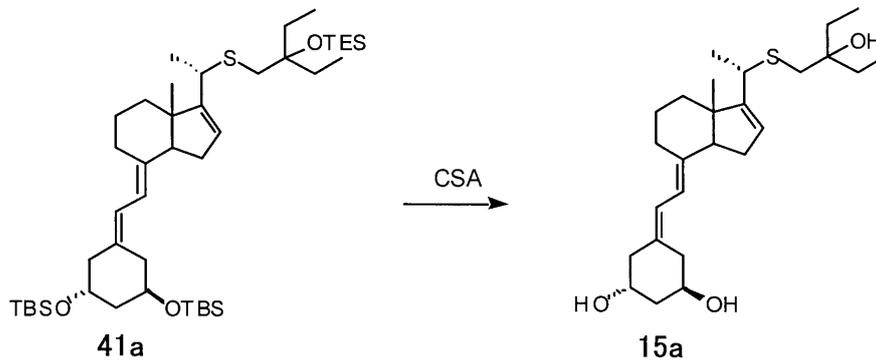
H, t, J = 7.9 Hz, 3 x Si-CH₂CH₃), 1.40 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-21), 2.53 (2H, m, H-23), 3.41 (1H, q, J = 6.8 Hz, H-20), 4.04 ~ 4.11 (2H, m, H-1, 3), 5.60 (1H, m, H-16), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-7), 6.17 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃) : -4.70, -4.62, -4.52, -4.43, 7.23, 7.47, 8.27, 8.43, 17.7, 18.3, 18.4, 21.7, 23.5, 26.0, 28.5, 29.6, 31.9, 32.3, 35.4, 36.9, 39.5, 40.1, 43.9, 46.3, 49.6, 59.1, 68.2, 68.3, 78.5, 116.6, 121.8, 125.1, 134.3, 140.0, 155.8.

Mass m/z (%): 776 (M+, 3), 747 (1), 719 (1), 644 (6), 615 (1), 560 (3), 528 (18), 471 (5), 429 (2), 396 (31), 339 (15), 301 (6), 265 (9), 201 (100), 159 (7), 103 (15), 75 (28), 73 (23).

【0190】

【化69】



【0191】

化合物41a (22.2 mg, 0.029 mmol) のメタノール (1 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (39.8 mg, 0.171 mmol) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に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、80% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物15a (12.2 mg, 98%) を得た。

【0192】

化合物15a: ¹H NMR (CDCl₃) : 0.84 (3H, s, H-18), 0.87, 0.88 (each 3H, t, J = 7.5 Hz, H-26a, 27a), 1.43 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-21), 2.56, (2H, d, J = 3.7 Hz, H-23), 3.44 (1H, q, J = 6.9 Hz, H-20), 4.06, 4.13 (1H, m, H-1, 3), 5.63 (1H, m, H-16), 5.95 (1H, d, J = 11.3 Hz, H-7), 6.30 (1H, d, J = 11.3 Hz, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃) : 8.23, 17.7, 21.9, 23.6, 28.7, 29.7, 31.0, 35.3, 37.4, 39.9, 41.1, 42.4, 44.8, 49.7, 59.0, 67.4, 67.6, 74.0, 115.8, 123.9, 125.6, 131.8, 141.9, 155.5.

【0193】

<(20R)-22-チア-19, 24-ジノルピタミンD誘導体(15b)の合成>
以下のスキームに従って、下記の手順で合成した。

【0194】

10

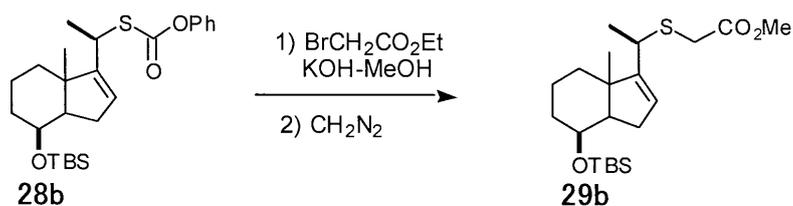
20

30

40

50

【化70】



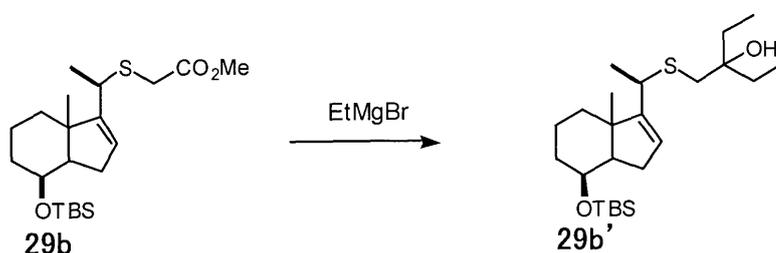
10

【0195】

化合物 29b : ¹³C NMR (CDCl₃) : -5.0, -4.6, 18.2, 19.6, 22.0, 26.0, 31.1, 32.5, 34.7, 35.6, 37.1, 47.0, 52.5, 54.8, 69.1, 125.4, 154.7, 166.5.

【0196】

【化71】



20

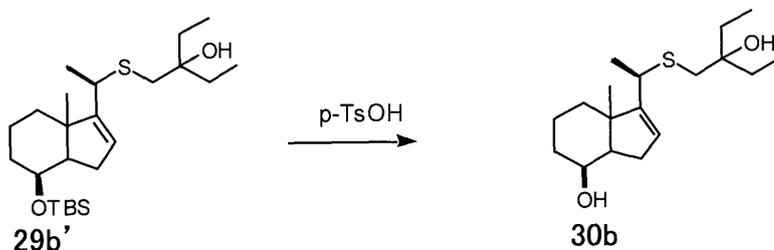
【0197】

化合物 29b' : ¹³C NMR (CDCl₃) : -5.0, -4.6, 8.2, 8.3, 18.2, 19.6, 22.7, 26.0, 31.0, 34.7, 35.9, 37.7, 40.6, 47.0, 54.8, 69.1, 73.8, 124.5, 155.6.

30

【0198】

【化72】



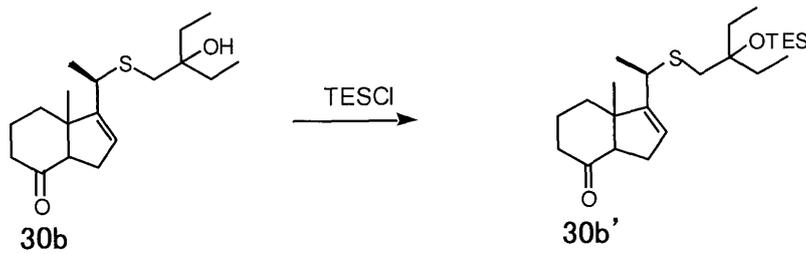
40

【0199】

化合物 30b : ¹³C NMR (CDCl₃) : 8.20, 8.25, 17.9, 19.0, 22.6, 30.6, 31.0, 31.1, 34.0, 35.7, 37.6, 40.5, 46.7, 54.2, 69.2, 73.8, 124.5, 155.3.

【0200】

【化73】



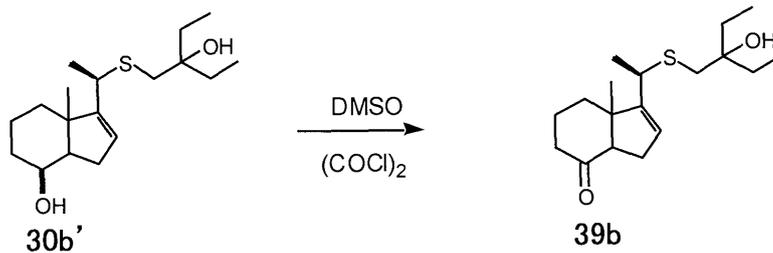
10

【0201】

化合物 30b' : ^1C NMR (CDCl₃) : 8.20, 8.23, 17.7, 22.5, 24.2, 27.4, 31.0, 31.1, 34.8, 38.5, 40.5, 40.6, 53.9, 62.8, 74.0, 124.6, 153.3, 210.9.

【0202】

【化74】



20

【0203】

0 に冷却した化合物 30b' (21.3 mg, 0.069 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液にイミダゾール (56.0 mg, 0.823 mmol) およびクロロトリエチルシラン (69.1 μl, 0.412 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。イミダゾール (28.0 mg, 0.412 mmol) およびクロロトリエチルシラン (34.5 μl, 0.206 mmol) を追加し、さらに室温で 6 時間攪拌した後、50% 酢酸エチル/ヘキサンにて抽出した。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、3% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 39b (17.7 mg, 60%) を得、30% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応化合物 30b' (2.0 mg, 9%) を回収した。

30

【0204】

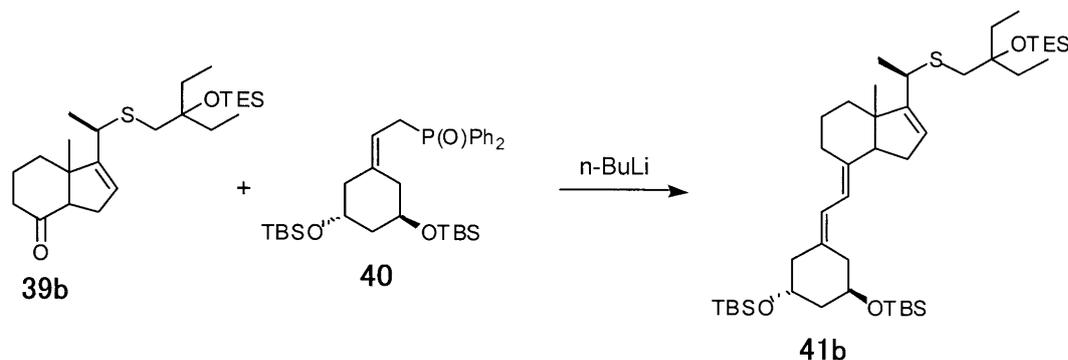
化合物 39b : ^1H NMR (CDCl₃) : 0.60 (6H, q, J = 8.0 Hz, 3 x Si-CH₂CH₃), 0.86 (3H, s, H-18), 0.867, 0.873 (each 3H, t, J = 7.3 Hz, H-26a, 27a), 0.96 (9H, t, J = 7.9 Hz, 3 x Si-CH₂CH₃), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-21), 2.56 (2H, m, H-23), 3.32 (1H, q, J = 6.8 Hz, H-20), 5.50 (1H, m, H-16).

40

^1C NMR (CDCl₃) : 7.2, 7.5, 8.3, 8.4, 17.8, 22.1, 24.3, 27.4, 32.1, 34.7, 37.9, 39.3, 40.7, 54.0, 62.9, 78.4, 123.9, 153.5, 211.0.

【0205】

【化75】



10

【0206】

-78 に冷却した化合物40 (69.4 mg, 0.122 ml) の無水テトラヒドロフラン (0.3 ml) 溶液に n-ブチルリチウム (77.9 μ l, 0.122 mmol、1.56 Mヘキサン溶液) を加えて15分攪拌後、化合物39b (10.4 mg, 0.025 mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.3 ml) 溶液を加え、-78 にて1時間攪拌した。約2.5時間をかけて-30 まで昇温した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした後、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

20

【0207】

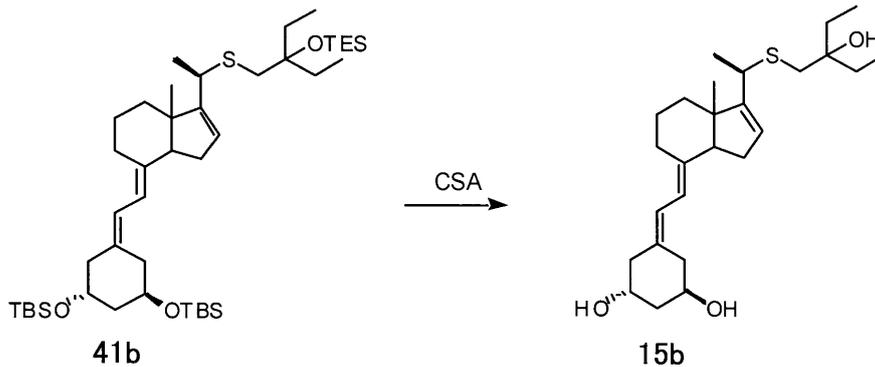
化合物41b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.05 ~ 0.07 (12H, 4 x Si-Me), 0.59 (6H, q, $J = 7.9\text{ Hz}$, 3 x Si- CH_2CH_3), 0.72 (3H, s, H-18), 0.84 ~ 0.88 (6H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$, H-26a, 27a), 0.86, 0.88 (each 9H, 2 x Si-t-Bu), 0.96 (9H, t, $J = 7.9\text{ Hz}$, 3 x Si- CH_2CH_3), 1.44 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-21), 2.56 (2H, s, H-23), 3.33 (1H, q, $J = 6.8\text{ Hz}$, H-20), 4.05 ~ 4.10 (2H, m, H-1, 3), 5.56 (1H, m, H-16), 5.91 (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$, H-7), 6.17 (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$, H-6).

30

Mass m/z (%): 776 (M^+ , 7), 644 (7), 528 (38), 513 (9), 471 (13), 396 (65), 339 (34), 309 (18), 264 (23), 201 (100), 185 (20), 103 (35), 75 (77), 73 (52).

【0208】

【化76】



10

【0209】

化合物41b(4.4mg, 0.0057mmol)のメタノール(0.2ml)溶液に、カンファースルホン酸(7.9mg, 0.0340mmol)を加えて室温で1.5時間撹拌した。反応液に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(5g)にて精製し、90%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物15b(2.4mg, 96%)を得た。

20

【0210】

化合物15b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.73 (3H, s, H-18), 0.87, 0.88 (each 3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.46 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$, H-21), 2.56 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$, H-23), 3.35 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$, H-20), 4.06, 4.13 (1H, m, H-1, 3), 5.60 (1H, m, H-16), 5.94 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$, H-7), 6.30 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$, H-6).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : 8.3, 17.4, 22.6, 23.7, 23.9, 28.8, 31.1, 35.5, 37.4, 38.9, 40.8, 42.4, 44.8, 49.6, 50.2, 58.1, 67.5, 67.6, 73.9, 115.6, 123.9, 124.8, 131.6, 142.2, 155.4.

30

Mass m/z (%): 434 (M^+ , 1), 398 (10), 380 (9), 300 (100), 282 (51), 264 (48), 159 (52), 145 (32), 91 (57), 55 (50).

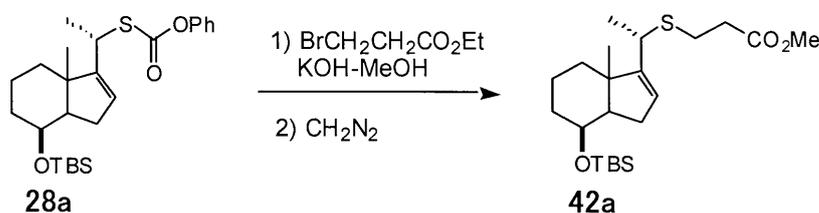
【0211】

<(20S)-22-チア-19-ノルビタミンD誘導体(16a)の合成>

以下のスキームに従って、下記の手順で合成した。

【0212】

【化77】



40

【0213】

50

△ (6 3 8 . 0 μ l , 0 . 6 3 8 m m o l , 1 . 0 M テトラヒドロフラン溶液) を追加し、さらに 5 0 にて 2 4 時間攪拌した。反応液を氷水に移し、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にて乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1 5 g) にて精製し、8 % 酢酸エチル / ヘキサン溶出部より原料 (1 5 . 8 m g , 5 %) を回収し、3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン溶出部より 4 5 a (2 0 7 . 9 m g , 8 8 %) 得た。

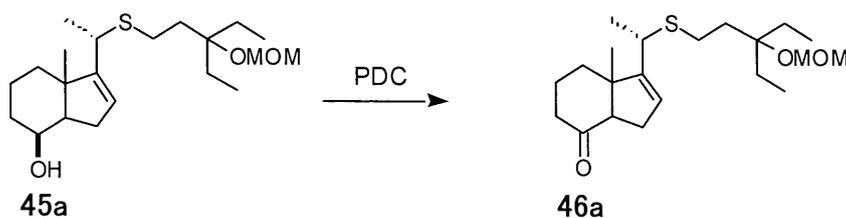
【 0 2 2 3 】

化合物 4 5 a : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 8 3 (6 H , t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, H - 2 6 a , H - 2 7 a) , 1 . 1 9 (3 H , s , H - 1 8) , 1 . 3 8 (3 H , d , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$, H - 2 1) , 2 . 3 3 (1 H , m , H - 1 5) , 2 . 4 2 (2 H , m , H - 2 3) , 3 . 3 8 (3 H , s , - O M e) , 3 . 4 1 (1 H , q , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$, H - 2 0) , 4 . 1 8 (1 H , m , H - 8) , 4 . 6 5 (2 H , s , OCH_2O) , 5 . 6 6 (1 H , m , H - 1 6) .

10

【 0 2 2 4 】

【 化 8 1 】



20

【 0 2 2 5 】

化合物 4 5 a (9 8 . 7 m g , 0 . 2 6 6 3 m m o l) の無水塩化メチレン (2 . 5 m l) 溶液にセライト (4 0 0 . 8 m g) 、ニクロム酸ピリジニウム (PDC 、 2 0 0 . 4 m g) を加え 3 時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルクロマトグラフィー (1 5 g) にて精製し、5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン溶出部より化合物 4 6 a (7 5 . 3 m g , 7 7 %) 得た。

30

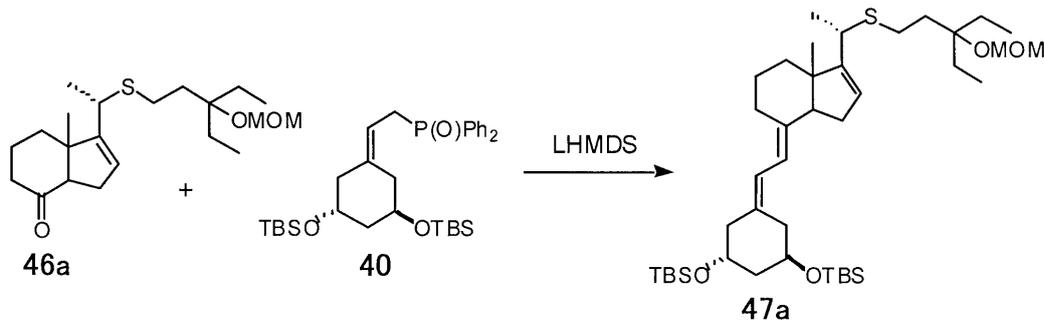
【 0 2 2 6 】

化合物 4 6 a : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 8 2 9 , 0 . 8 3 2 (e a c h 3 H , t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, H - 2 6 a , H - 2 7 a) , 0 . 9 7 (3 H , s , H - 1 8) , 1 . 4 4 (3 H , d , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$, H - 2 1) , 1 . 5 4 (4 H , m , H - 2 6 , H - 2 7) , 2 . 8 6 (1 H , m , H - 1 5) , 3 . 3 8 (3 H , s , - O M e) , 3 . 4 6 (1 H , q , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$, H - 2 0) , 4 . 6 4 (2 H , s , OCH_2O) , 5 . 5 7 (1 H , m , H - 1 6) .

【 0 2 2 7 】

40

【化82】



10

【0228】

-78 に冷却したホスフィンオキド体40 (125.8 mg, 0.220 mmol) の無水テトラヒドロフラン (800 μ l) 溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (LHMDS、209.0 μ l, 1.908 mmol, 1.0 Mテトラヒドロフラン溶液) を加え、30分攪拌した後、化合物46a (40.6 mg, 0.11 mmol) の無水テトラヒドロフラン (500 μ l) 溶液をゆっくり加えた。-78 にて1時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、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。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5 g) にて精製し、7%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物47a (33.5 mg, 42.2%) を得、3%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物40 (45.7 mg) を回収した。

20

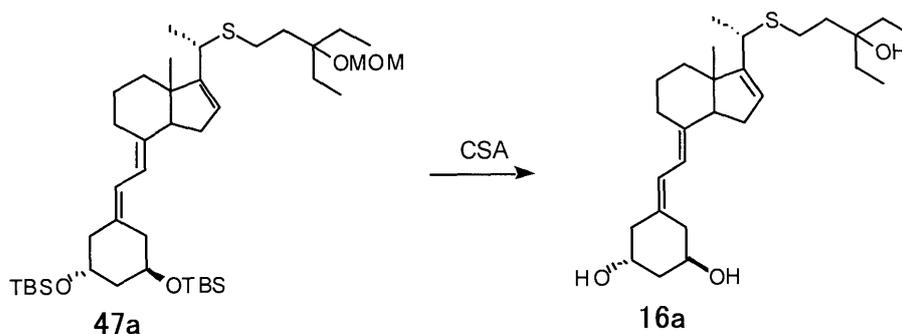
【0229】

化合物47a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.046, 0.054, 0.062 (6H, 3H, 3H, s, 3 x Si-Me), 0.83 (3H, s, H-18) 0.85, 0.88 (each 9H, s, 2 x Si-t-Bu), 1.19 (3H, s, H-18), 1.42 (3H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-21), 1.52 (4H, m, H-26, H-27), 2.80 (1H, m, H-9), 3.38 (3H, s, -OMe), 3.46 (1H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-20), 4.08 (each 1H, m, H-1, H-3), 4.65 (2H, s, OCH_2O), 5.60 (1H, m, H-16), 5.90 (1H, d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, H-7), 6.17 (1H, d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, H-6) .

30

【0230】

【化83】



40

【0231】

化合物47a (26.5 mg, 0.0367 mmol) のメタノール (2.5 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (51.2 mg, 0.220 mmol) 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た。

50

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。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（5 g）にて精製し、80%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より16a（14.6 mg, 89%）を得た。

【0232】

化合物16a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.83 (3H, s, H-18), 0.829, 0.832 (each 3H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, H-26a, H-27a), 1.42 (3H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H-21), 1.48 (4H, m, H-26, H-27), 2.76 (1H, m, H-9), 3.48 (1H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H-20), 4.07 (each 1H, m, H-1, H-3), 5.62 (1H, m, H-16), 5.95 (1H, d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, H-7), 6.31 (1H, d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, H-6).

10

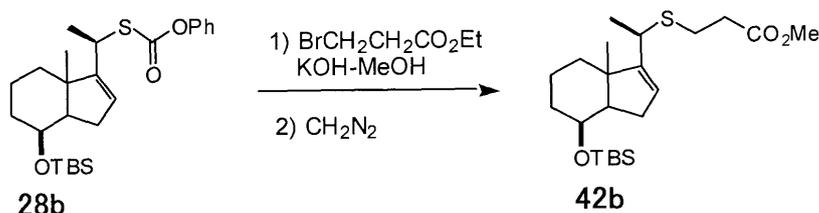
【0233】

<(20R)-22-チア-19-ノルビタミンD誘導体(16b)の合成>

以下のスキームに従って、下記の手順で合成した。

【0234】

【化84】



20

【0235】

化合物28b（207.2 mg, 0.464 mmol）の10%水酸化カリウム/メタノール（3 ml）溶液に3-プロモプロピオン酸エチル（178 μl , 1.391 mmol）を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を氷水に移し2N塩酸溶液を加え、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。残渣を塩化メチレン（2 ml）で溶解した後0 $^\circ\text{C}$ に冷却し、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液（約0.5 M, 3 ml）を加えた。0 $^\circ\text{C}$ で30分攪拌した後、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、1%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物42b（142.2 mg, 74%）を得た。

30

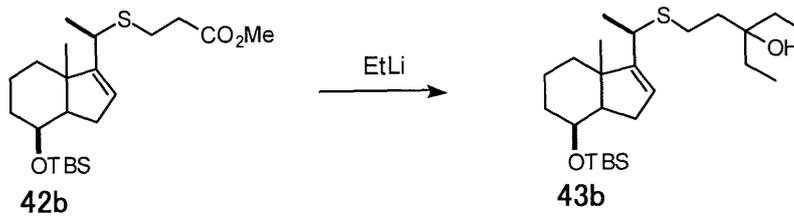
【0236】

化合物42b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.02, 0.03 (each 3H, s, 2 x Si-Me), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 1.04 (3H, s, H-18), 1.46 (3H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-21), 2.24 (1H, m, H-15), 2.58 (2H, m, H-24), 2.72 (2H, m, H-23), 3.32 (1H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-20), 3.67 (3H, s, OMe), 4.08 (1H, m, H-8), 5.54 (1H, m, H-16).

40

【0237】

【化 8 5】



10

【 0 2 3 8】

- 78 に冷却した化合物 42b (142.2 mg, 0.344 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液にエチルリチウム (690 μl, 1.034 mmol、約 1.5 M ジエチルエーテル溶液) を加えた。1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム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 (8 g) にて精製し、3% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 43b (141.1 mg, 93%) を得た。

20

【 0 2 3 9】

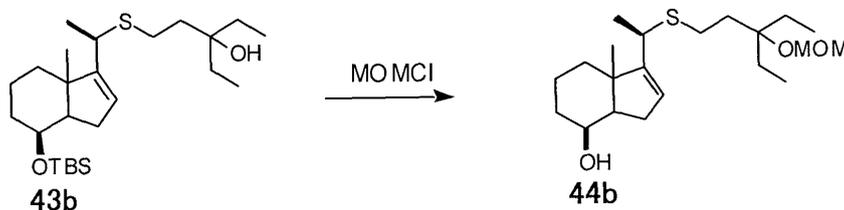
化合物 43b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.02, 0.03 (each 3H, s, 2 x Si-Me), 0.89 (9H, s, Bu-t-Si), 0.86 (6H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.05 (3H, s, H-18), 1.46 (3H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-21, overlapped with H-26, 27), 2.25 (1H, m, H-15), 2.51 (2H, m, H-23), 3.34 (1H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-20), 4.09 (1H, m, H-8), 5.54 (1H, m, H-16) .

Mass m/z (%): 440 (M^+ , 15), 422 (11), 293 (4), 235 (42), 161 (100) .

30

【 0 2 4 0】

【化 8 6】



40

【 0 2 4 1】

0 に冷却した化合物 43b (113.7 mg, 0.258 mmol) の無水塩化メチレン (1.5 ml) 溶液にジイソブチルエチルアミン (180 μl, 1.032 mmol) とクロロメチルメチルエーテル (39 μl, 0.516 mmol) を加え、0 から室温にて 24 時間攪拌した。反応液を氷水に移し 2N 塩酸溶液を加え、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水溶液および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

50

て精製し、1%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物44b(124.0mg, 99%)を得た。

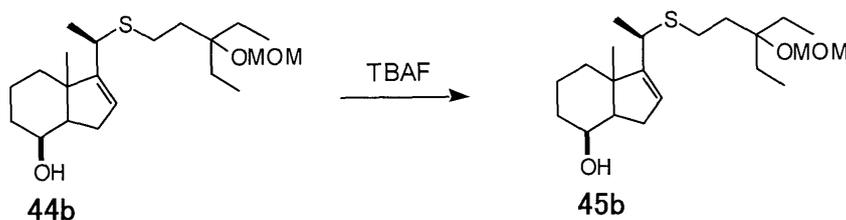
【0242】

化合物44b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.02, 0.03 (each 3H, s, 2 x Si-Me), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 0.84 (6H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.05 (3H, s, H-18), 1.44 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-21), 2.25 (1H, m, H-15), 2.47 (2H, m, H-23), 3.32 (1H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-20), 3.39 (3H, s, OMe), 4.09 (1H, m, H-8), 4.65 (2H, s, OCH_2O), 5.53 (1H, m, H-16).

Mass m/z (%): 484 (M^+ , 7), 422 (11), 292 (15), 235 (100), 160 (86).

【0243】

【化87】



【0244】

化合物44b(120.0mg, 0.247mmol)の無水テトラヒドロフラン(1ml)溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム(742 μl , 0.742mmol、1.0Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、60にて48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(6g)にて精製し、20%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物45b(87.5mg, 95%)を得た。

【0245】

化合物45b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.84 (6H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.09 (3H, s, H-18), 1.47 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-21), 2.29 (1H, m, H-15), 2.44 (2H, m, H-23), 3.32 (1H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-20), 3.39 (3H, s, OMe), 4.17 (1H, m, H-8), 4.65 (2H, s, OCH_2O), 5.56 (1H, m, H-16).

【0246】

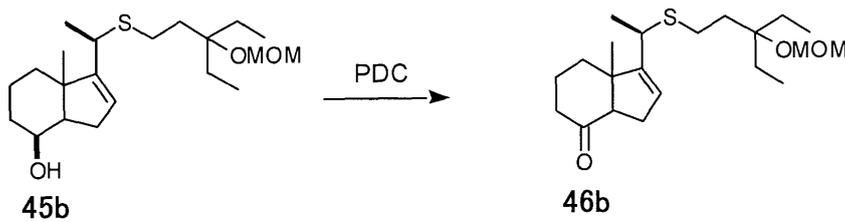
10

20

30

40

【化88】



10

【0247】

化合物45b (48.7 mg, 0.131 mmol) の無水塩化メチレン (1.5 ml) 溶液にセライトとニクロム酸ピリジニウム (98.9 mg, 0.263 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) にて精製し、50%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物46b (39.0 mg, 81%) を得た。

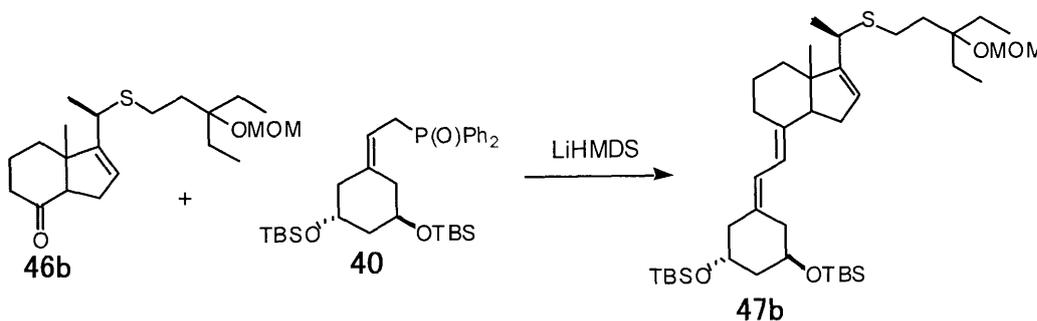
【0248】

化合物46b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.84 (6H, t, $J = 7.5$ Hz, H-26a, 27a), 0.86 (3H, s, H-18), 1.48 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-21), 2.90 (1H, m, H-14), 3.39 (3H, s, OMe, overlapped with H-20), 4.66 (2H, s, OCH_2O), 5.53 (1H, m, H-16).

Mass m/z (%): 368 (M^+ , 4), 336 (3), 306 (18), 176 (84), 161 (78), 131 (100).

【0249】

【化89】



30

【0250】

-78 に冷却した化合物40 (25.8 mg, 0.140 mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (140 μl , 0.140 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、20分攪拌した後、化合物46b (25.8 mg, 0.070 mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液をゆっくり加えた。2時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、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、3%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物47b (25.6 mg, 50%) を得、8%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応化合物46b (9.0 mg, 35%) を回収し、さらに30%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物40 (35 mg) を回収した。

40

50

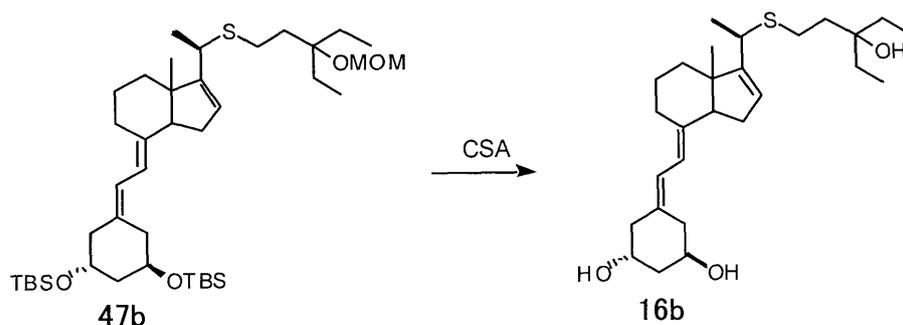
【0251】

化合物47b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.048, 0.052, 0.062 (3H, 6H, 3H, s, 4 x Si-Me), 0.73 (3H, s, H-18), 0.84 (6H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$, H-26a, 27a), 0.86, 0.88 (each 9H, s, 2 x Si-t-Bu), 1.46 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-21), 2.80 (1H, m, H-9), 3.39 (3H, s, OMe, overlapped with H-20), 4.09 (2H, m, H-1, 3), 4.65 (2H, s, OCH_2O), 5.58 (1H, m, H-16), 5.91 (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$, H-7), 6.17 (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$, H-6).

Mass m/z (%): 720 (no M^+), 528 (19), 471 (5), 396 (30), 339 (17), 264 (13), 75 (100).

【0252】

【化90】



10

20

【0253】

化合物47b (25.6 mg, 0.0035 mmol) のメタノール (1 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (49.5 mg, 0.213 mmol) を加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応液を氷水に移し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、70%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物16b (15.2 mg, 96%) を得た。

30

【0254】

化合物16b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.74 (3H, s, H-18), 0.86 (6H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.47 (3H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$, H-21), 1.48 (4H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$, H-26, 27), 2.75 (1H, m, H-10), 2.79 (1H, m, H-9), 3.39 (1H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$, H-20), 4.05 (1H, m, H-1), 4.10 (1H, m, H-3), 5.60 (1H, m, H-16), 5.95 (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$, H-7), 6.30 (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$, H-6).

Mass m/z (%): 448 (M^+ , 1), 430 (9), 412 (7), 394 (5), 300 (100), 282 (33), 249 (23).

UV max (EtOH): 244 nm, 252 nm ($\epsilon = 28, 650$), 262 nm.

40

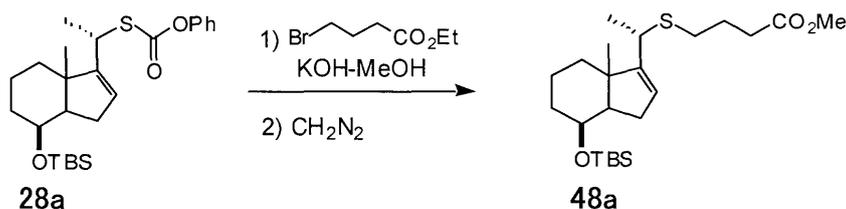
【0255】

<(20S)-22-チア-24-ホモ-19-ノルピタミンD誘導体(17a)の合成>

以下のスキームに従って、下記の手順で合成した。

【0256】

【化 9 1】



10

【0257】

化合物 28a (124.5 mg, 0.279 mmol) の 10% 水酸化カリウム / メタノール混合溶液 (1 ml) に 4-ブロモ酪酸エチル (127 μ l, 0.836 mmol) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を氷水に移し 2 N 塩酸溶液を加え、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。残渣を塩化メチレン (2 ml) で溶解した後 0 $^{\circ}$ C に冷却し、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液 (約 0.5 M, 3 ml) を加えた。0 $^{\circ}$ C で 30 分攪拌した後、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 48a (118.5 mg, 99%) を得た。

20

【0258】

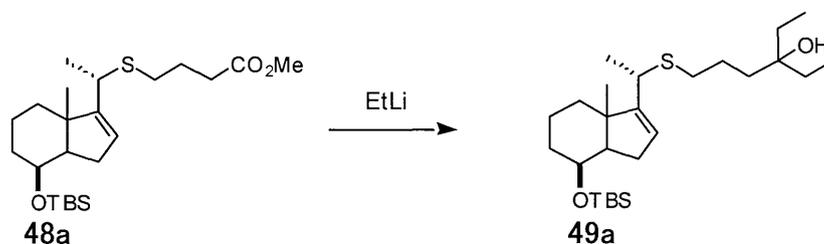
化合物 48a : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.03 (6H, s, 2 x Si-Me), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 1.13 (3H, s, H-18), 1.37 (3H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H-21), 1.89 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H-24), 2.28 (1H, m, H-15), 2.43, 2.46 (each 2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H-23, 24a), 3.38 (1H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H-20), 3.67 (3H, s, OMe), 4.08 (1H, m, H-8), 5.61 (1H, m, H-16) .

Mass m/z (%): 426 (M^+ , 20), 369 (10), 292 (9), 235 (100), 161 (86) .

30

【0259】

【化 9 2】



40

【0260】

-78 $^{\circ}$ C に冷却した化合物 48a (470.3 mg, 1.102 mmol) の無水テトラヒドロフラン (4 ml) 溶液にエチルリチウム (2.2 ml, 3.306 mmol, 約 1.5 M ジエチルエーテル溶液) を加えた。1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム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 (12 g) にて精製

50

し、5%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物49a(498.3mg, 99%)を得た。

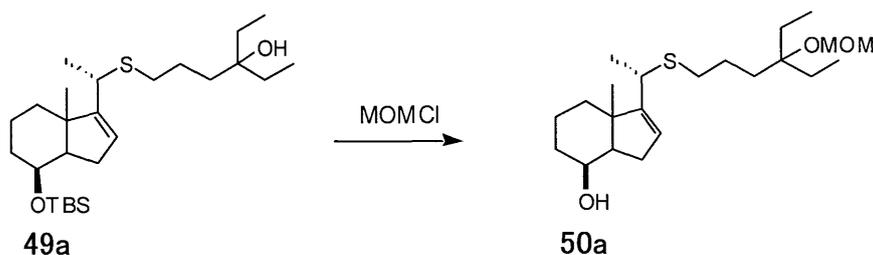
【0261】

化合物49a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.03 (6H, s, 2 x Si-Me), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 0.86 (6H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.15 (3H, s, H-18), 1.35 (3H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$, H-21), 1.45 (4H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$, H-26, 27), 2.29 (1H, m, H-15), 2.44 (2H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-23), 3.39 (1H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$, H-20), 4.08 (1H, m, H-8), 5.62 (1H, m, H-16).

Mass m/z (%): 454 (M^+ , 6), 436 (4), 292 (5), 235 (76), 161 (86), 143 (100).

【0262】

【化93】



【0263】

0 に冷却した化合物49a(469.4mg, 1.032mmol)の無水塩化メチレン(5ml)溶液にジイソプロピルエチルアミン(1.08ml, 6.192mmol)とクロロメチルメチルエーテル(235 μ l, 3.096mmol)を加え、0 から室温にて17時間攪拌した。反応液を氷水に移し2N塩酸溶液を加え、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水溶液および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(20g)にて精製し、1%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物50a(492.1mg, 96%)を得た。

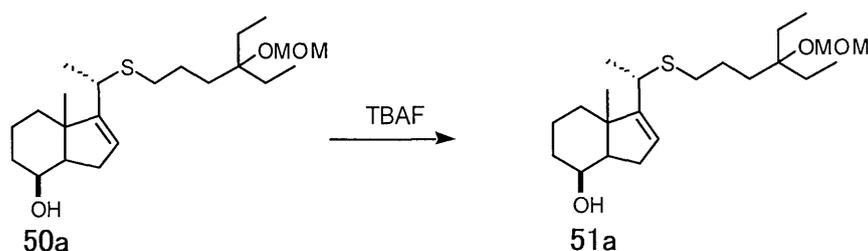
【0264】

化合物50a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.03 (6H, s, 2 x Si-Me), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 0.83 (6H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.13 (3H, s, H-18), 1.35 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-21), 1.49 (4H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$, H-26, 27), 2.28 (1H, m, H-15), 2.41 (2H, m, H-23), 3.39 (3H, s, OMe, overlapped with H-20), 4.08 (1H, m, H-8), 4.65 (2H, s, OCH_2O), 5.61 (1H, m, H-16).

Mass m/z (%): 498 (M^+ , 4), 436 (7), 292 (5), 235 (100), 161 (61).

【0265】

【化94】



10

【0266】

化合物50a (476.3 mg, 0.955 mmol) の無水テトラヒドロフラン (4 ml) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム (2.86 μ l, 2.864 mmol、1.0 Mテトラヒドロフラン溶液) を加え、50 にて48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 (15 g) にて精製し、25%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物51a (360.0 mg, 98%) を得た。

20

【0267】

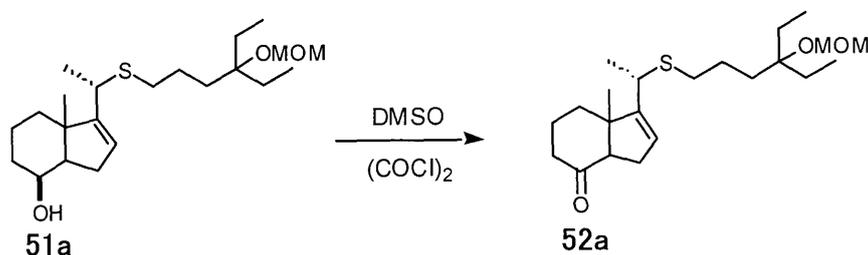
化合物51a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.83 (6H, t, $J = 7.5$ Hz, H-26a, 27a), 1.18 (3H, s, H-18), 1.37 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-21), 1.51 (4H, q, $J = 7.5$ Hz, H-26, 27), 2.33 (1H, m, H-15), 2.41 (2H, m, H-23), 3.39 (3H, s, OMe, overlapped with H-20), 4.17 (1H, m, H-8), 4.65 (2H, s, OCH_2O), 5.61 (1H, m, H-16).

Mass m/z (%): 384 (M^+ , 2), 322 (2), 252 (21), 145 (100).

【0268】

30

【化95】



【0269】

40

-78 に冷却した二塩化オキサリル (82 μ l, 0.945 mmol) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液にジメチルスルホキシド (134 μ l, 1.891 mmol) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液を加え10分攪拌した後、化合物51a (303.0 mg, 0.788 mmol) の無水塩化メチレン (3 ml) 溶液を加えた。-78 で15分攪拌した後、トリエチルアミン (549 μ l, 3.94 mmol) を加え、-78 で15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ー (12 g) にて精製し、10%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物52a (287.4 mg, 95%) を得た。

【0270】

50

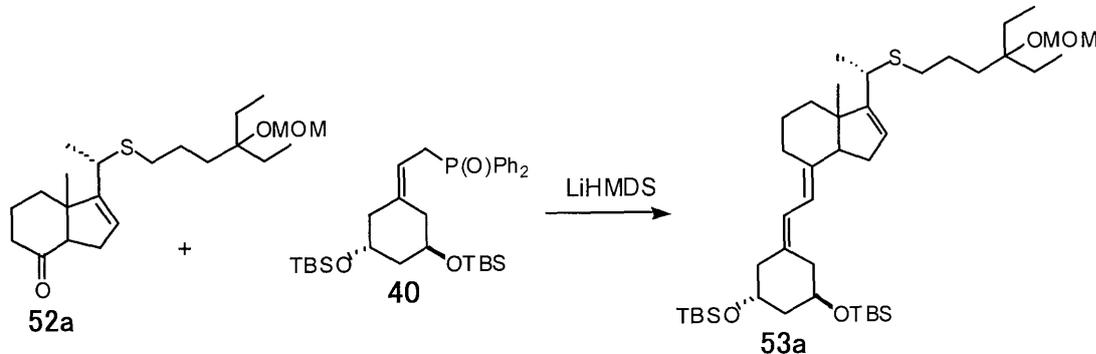
化合物 52a : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.83 (6H, t, $J = 7.5$ Hz, H-26a, 27a), 0.96 (3H, s, H-18), 1.43 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-21), 1.51 (4H, q, $J = 7.5$ Hz, H-26, 27), 2.87 (1H, dd, $J = 10.6, 6.4$ Hz, H-14), 3.38 (3H, s, OMe), 3.45 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, H-20), 4.65 (2H, s, OCH_2O), 5.56 (1H, m, H-16).

Mass m/z (%): 382 (M^+ , 15), 320 (50), 236 (16), 177 (100).

【0271】

【化96】

10



20

【0272】

-78 に冷却した化合物 40 (89.5 mg, 0.157 mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.8 ml) 溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (157 μl , 0.157 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え 20 分攪拌した後、化合物 52a (40.0 mg, 0.104 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。反応混合物は -78 で 1 時間攪拌した後、徐々に昇温した。2 時間後 (-40)、反応液に飽和塩化アンモニウム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、3% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 53a (33.6 mg, 44%) を得、7% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応化合物 52a (22.0 mg, 55%) を回収し、さらに 30% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 40 (48.2 mg) を回収した。

30

【0273】

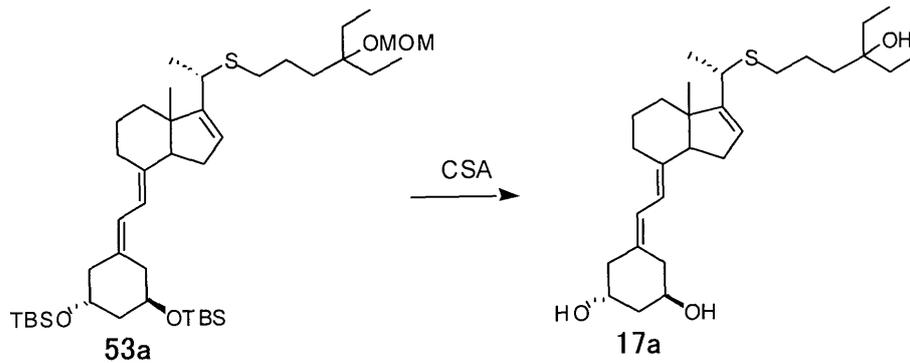
化合物 53a : $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) : 0.048, 0.052, 0.061 (3H, 6H, 3H, s, 4 x Si-Me), 0.82 (6H, t, $J = 7.5$ Hz, H-26a, 27a, overlapped with H-18), 0.86, 0.88 (each 9H, s, 2 x Si-t-Bu), 1.41 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-21), 1.51 (4H, q, $J = 7.5$ Hz, H-26, 27), 2.80 (1H, m, H-9), 3.38 (3H, s, OMe), 3.45 (1H, m, H-20), 4.08 (2H, m, H-1, 3), 4.65 (2H, s, OCH_2O), 5.59 (1H, m, H-16), 5.90 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-7), 6.17 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-6).

40

Mass m/z (%): 734 (no M^+), 528 (28), 471 (8), 396 (50), 339 (26), 264 (16), 75 (100).

【0274】

【化97】



10

【0275】

0 に冷却した化合物 53a (30.3 mg, 0.0412 mmol) のメタノール (1 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (57.4 mg, 0.247 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を氷水に移し 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、溶媒除去した。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 17a (18.6 mg, 98%) を得た。

【0276】

化合物 17a : $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) : 0.83 (3H, s, H-18), 0.85 (6H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.41 (3H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-21), 1.47 (4H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-26, 27), 2.75 (1H, m, H-10), 2.79 (1H, m, H-9), 3.45 (1H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-20), 4.05 (1H, m, H-1), 4.12 (1H, m, H-3), 5.60 (1H, m, H-16), 5.95 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-7), 6.30 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-6) .

Mass m/z (%) : 462 (no M^+), 444 (3), 426 (3), 408 (3), 300 (46), 282 (28), 264 (33), 249 (31), 143 (100) .

UV max (EtOH) : 244 nm, 252 nm ($\epsilon = 29, 660$), 262 nm .

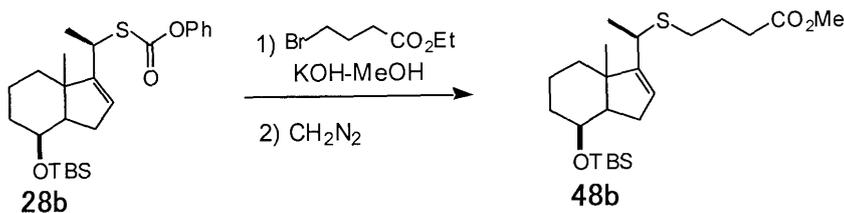
【0277】

< (20R) - 22 - チア - 24 - ホモ - 19 - ノルピタミン D 誘導体 (17b) の合成 >

以下のスキームに従って、下記の手順で合成した。

【0278】

【化98】



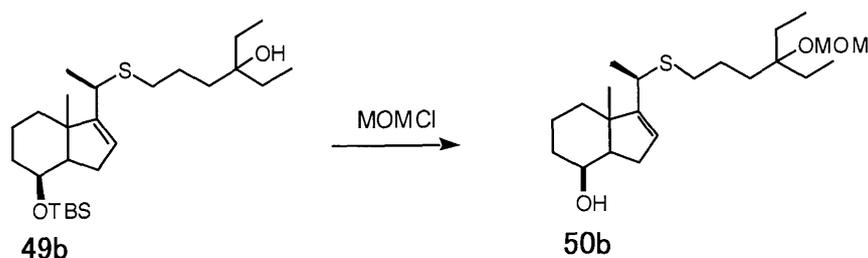
40

【0279】

化合物 28b (331.2 mg, 0.741 mmol) の 10% 水酸化カリウム/メタ

50

【化100】



10

【0285】

0 に冷却した化合物49b (290.1 mg, 0.638 mmol) の無水塩化メチレン (3 ml) 溶液にジイソプロピルエチルアンモニウム (556 μ l, 3.190 mmol) とクロロメチルメチルエーテル (121 μ l, 1.595 mmol) を加え、0 から室温にて17時間攪拌した。反応液を氷水に移し2 N塩酸溶液を加え、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水溶液および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、2%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物50b (294.8 mg, 93%) を得た。

20

【0286】

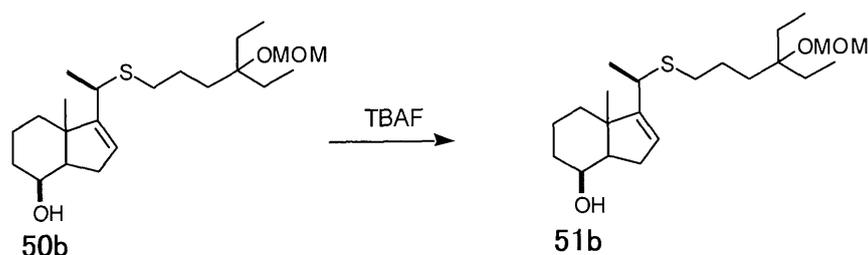
化合物50b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.02, 0.03 (each 3H, s, 2 x Si-Me), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 0.83 (6H, t, $J = 7.5$ Hz, H-26a, 27a), 1.05 (3H, s, H-18), 1.44 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-21), 1.51 (4H, q, $J = 7.5$ Hz, H-26, 27), 2.24 (1H, m, H-15), 2.45 (2H, m, H-23), 3.30 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, H-20), 3.39 (3H, s, OMe), 4.08 (1H, m, H-8), 4.65 (2H, s, OCH_2O), 5.53 (1H, m, H-16) .

30

Mass m/z (%): 498 (M^+ , 4), 436 (9), 292 (4), 235 (74), 161 (73), 75 (100) .

【0287】

【化101】



40

【0288】

化合物50b (294.8 mg, 0.591 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム (1.77 ml, 1.773 mmol, 1.0 Mテトラヒドロフラン溶液) を加え、50 にて66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

50

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、15%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物51b（222.5 mg, 98%）を得た。

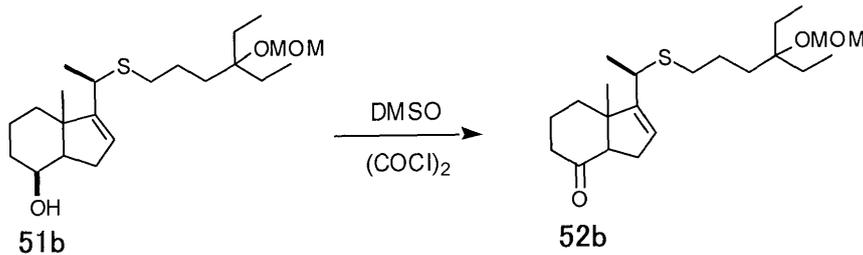
【0289】

化合物51b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.83 (6H, t, $J = 7.5$ Hz, H-26a, 27a), 1.08 (3H, s, H-18), 1.46 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-21), 1.53 (4H, q, $J = 7.5$ Hz, H-26, 27), 2.29 (1H, m, H-15), 2.45 (2H, m, H-23), 3.30 (1H, q, $J = 6.9$ Hz, H-20), 3.39 (3H, s, OMe), 4.18 (1H, m, H-8), 4.65 (2H, s, OCH_2O), 5.56 (1H, m, H-16).

Mass m/z (%): 384 (M^+ , 1), 322 (2), 252 (13), 160 (58), 145 (100).

【0290】

【化102】



【0291】

-78 に冷却した二塩化オキサリル（57 μl , 0.656 mmol）の無水塩化メチレン（2 ml）溶液にジメチルスルホオキシド（93 μl , 1.313 mmol）の無水塩化メチレン（0.5 ml）溶液を加え10分撹拌した後、化合物51b（210.4 mg, 0.547 mmol）の無水塩化メチレン（2 ml）溶液を加えた。-78 で15分撹拌した後、トリエチルアミン（381 μl , 2.735 mmol）を加え、-78 で15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（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52b（178.5 mg, 85%）を得た。

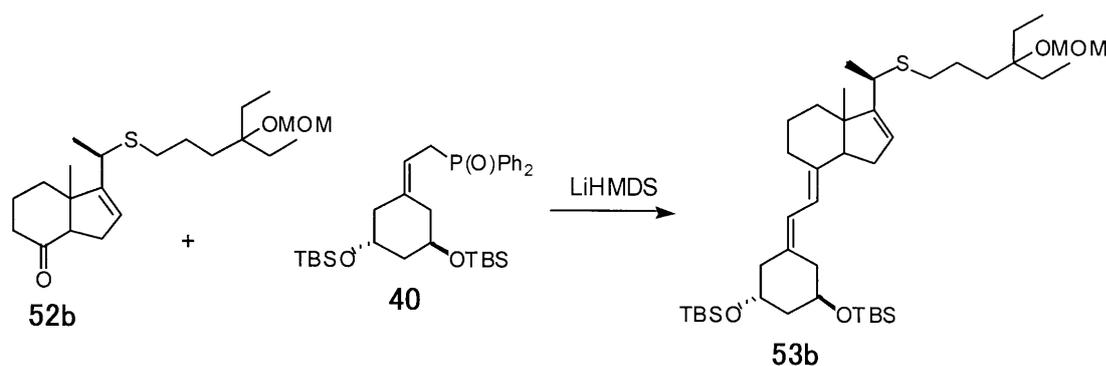
【0292】

化合物52b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.84 (6H, t, $J = 7.5$ Hz, H-26a, 27a), 0.86 (3H, s, H-18), 1.47 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-21), 1.52 (4H, q, $J = 7.5$ Hz, H-26, 27), 2.91 (1H, dd, $J = 10.7, 6.5$ Hz, H-14), 3.39 (3H, s, OMe), 3.34 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, H-20), 4.66 (2H, s, OCH_2O), 5.53 (1H, m, H-16).

Mass m/z (%): 382 (M^+ , 10), 320 (30), 236 (10), 177 (100).

【0293】

【化103】



【0294】

- 78 に冷却した化合物 40 (92.4 mg, 0.162 mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.8 ml) 溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (162 μ l, 0.162 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え 20 分攪拌した後、化合物 52b (41.3 mg, 0.108 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。2 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム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、3% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 53b (22.5 mg, 28%) を得、7% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応化合物 52b (26.8 mg, 65%) を回収し、さらに 30% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 40 (60 mg) を回収した。

20

【0295】

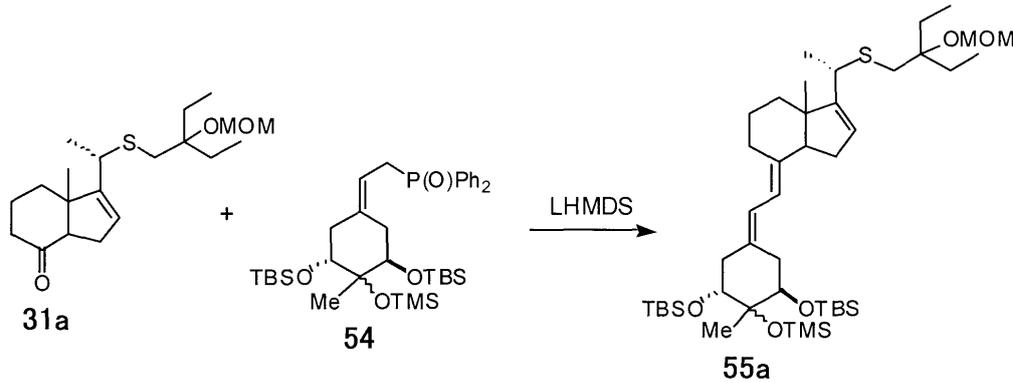
化合物 53b : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.05, 0.06 (9H, 3H, s, 4 x Si-Me), 0.72 (3H, s, H-18), 0.83 (6H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-26a, 27a), 0.86, 0.88 (each 9H, s, 2 x Si-t-Bu), 1.45 (3H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H-21), 1.51 (4H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-26, 27), 2.80 (1H, m, H-9), 3.39 (3H, s, OMe), 3.36 (1H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, H-20), 4.09 (2H, m, H-1, 3), 4.65 (2H, s, OCH_2O), 5.58 (1H, m, H-16), 5.91 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-7), 6.17 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-6) .

30

Mass m/z (%): 734 (no M^+), 528 (57), 471 (16), 396 (86), 339 (38), 264 (20), 75 (100) .

【0296】

【化105】



10

【0301】

-78 に冷却した化合物 54 (312.5 mg, 0.464 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 (464 μ l, 0.464 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え 20 分攪拌した後、化合物 31a (82.3 mg, 0.232 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 (15 g) にて精製し、3% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 55a (59.2 mg, 32%, 約 3:2 の混合物) を得、15% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応化合物 31a (43.6 mg, 53%) を回収し、さらに 50% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 54 (220.0 mg) を回収した。

20

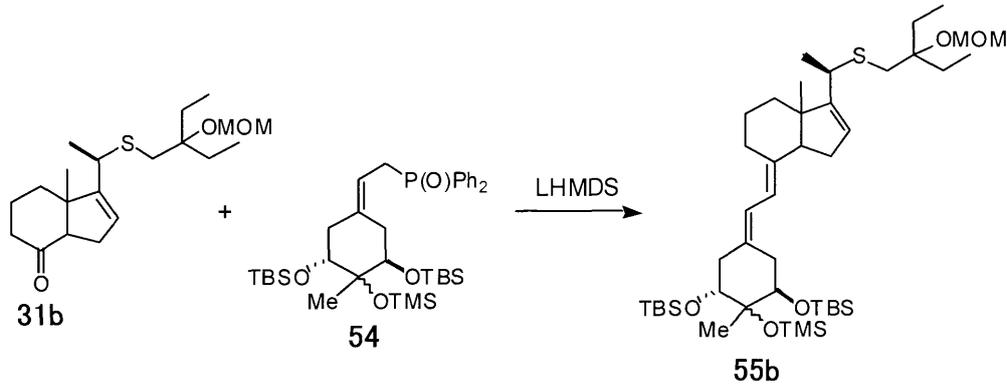
【0302】

化合物 55a: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) : 0.03 ~ 0.09 (12H, 4 x Si-Me), 0.11, 0.12 (3:2) (9H, s, 3 x Si-Me), 0.82 ~ 0.93 (27H, m, H-18, 26a, 27a, 2 x Si-t-Bu), 1.23, 1.24 (2:3) (3H, s, 2-Me), 1.42 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-21), 2.60, 2.66 (each 1H, d, $J = 12.3\text{ Hz}$, H-23), 3.399, 3.403 (3H, s, OMe), 3.57 ~ 3.73 (2H, m, H-1, 3), 4.69 (2H, s, OCH_2O), 5.61 (1H, m, H-16), 5.87, 5.92 (3:2) (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$, H-7), 6.09, 6.14 (2:3) (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$, H-6) .

30

【0303】

【化 1 0 7】



10

【 0 3 0 9】

- 78 に冷却した化合物 54 (78.2 mg, 0.116 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (116 μ l, 0.116 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、20 分撹拌した後、化合物 31b (20.6 mg, 0.058 mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.5 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 (15 g) にて精製し、3% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 55b (19.0 mg, 40%, 約 1:5 の混合物) を得、7% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応化合物 31b (12.0 mg) を回収し、さらに 50% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 54 (47.0 mg) を回収した。

20

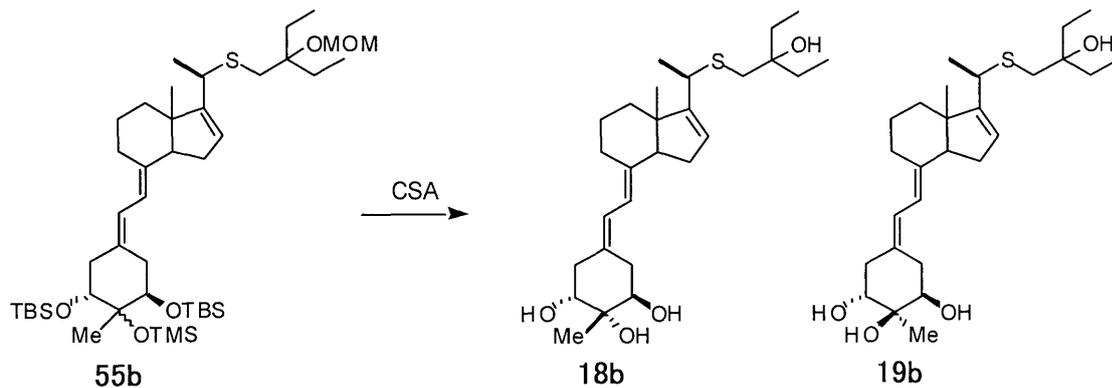
【 0 3 1 0】

化合物 55b: ^1H NMR (CD_3OD) : 0.03 ~ 0.09 (12H, 4 x Si-Me), 0.11, 0.12 (5:1) (9H, s, 3 x Si-Me), 0.71, 0.72 (5:1) (3H, s, H-18), 0.82 ~ 0.93 (24H, m, H-26a, 27a, 2 x Si-t-Bu), 1.23, 1.24 (1:5 (3H, s, 2-Me), 1.46 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-21), 2.65 (2H, s, H-23), 3.34 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, H-20), 3.41 (3H, s, OMe), 3.61 (1H, m), 3.70 (1H, dd, $J = 11.3, 4.6$ Hz), 4.69 (2H, s, OCH_2O), 5.58 (1H, m, H-16), 5.87, 5.93 (5:1) (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H-7), 6.02, 6.13 (1:5) (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H-6)。

30

【 0 3 1 1】

【化108】



10

【0312】

化合物55b (19.0 mg, 0.0235 mmol, 約1:5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 (43.6 mg, 0.188 mmol) を加え室温にて6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、70%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物18bおよび化合物19bの混合物 (9.1 mg, 83%, 約1:5の混合物) を得た。混合物はHPLC [LiChrosorb Si 60、hexane : CHCl₃ : MeOH = 20 : 80 : 2.5, 1 ml/min] にて精製し、化合物18bを5.0 mgおよび化合物19bを1.1 mg得た。

20

【0313】

化合物18b: ¹H NMR (CDCl₃) : 0.72 (3H, s, H-18), 0.87, 0.88 (each 3H, t, J = 7.4 Hz, H-26a, 27a), 1.27 (3H, s, 2-Me), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-21), 2.78 (1H, m, H-9), 2.95 (1H, dd, J = 13.5, 4.4 Hz, H-10), 3.35 (1H, q, J = 7.0 Hz, H-20), 3.74 (2H, m, H-1, 3), 5.61 (1H, m, H-16), 5.94 (1H, d, J = 11.3 Hz, H-7), 6.29 (1H, d, J = 11.3 Hz, H-6)。

30

【0314】

化合物19b: ¹H NMR (CDCl₃) : 0.73 (3H, s, H-18), 0.87, 0.88 (each 3H, t, J = 7.5 Hz, H-26a, 27a), 1.31 (3H, s, 2-Me), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-21), 2.79 (1H, m, H-9), 3.35 (1H, q, J = 7.0 Hz, H-20), 3.72, 3.78 (each 1H, m, H-3, 1), 5.61 (1H, m, H-16), 5.91 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-7), 6.33 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-6)。

40

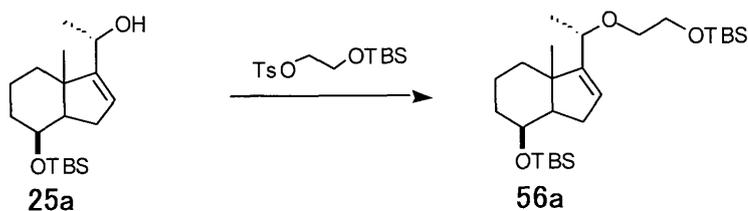
【0315】

<(20S)-22-オキサ-19-ノルビタミンD誘導体(20a)の合成>

以下のスキームに従って、下記の手順で合成した。

【0316】

【化109】



【0317】

化合物25a (170.0 mg, 0.547 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に水素化ナトリウム (437.9 mg, 10.948 mmol, 60% dispersion in mineral oil) を加え、30分攪拌した後、TsOCH₂CH₂OTBS (723.2 mg, 2.188 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を加えた。17時間後、反応液に氷水を加え反応を止め、50%酢酸エチル/ヘキサンにて抽出した。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 (10 g) にて精製し、1%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物56a (148.5 mg, 58%) を得、10%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応化合物25a (20.0 mg, 6%) を回収した。

10

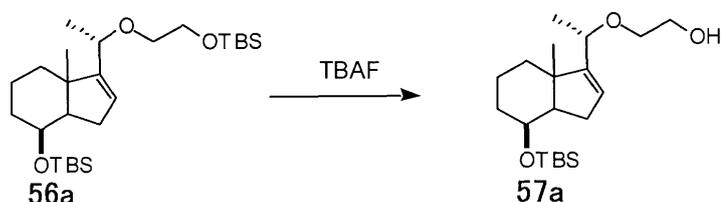
20

【0318】

化合物56a: ¹H NMR (CDCl₃) : 0.03, 0.06 (each 6H, s, 4 x Si-Me), 0.89 (18H, s, Si-t-Bu), 1.11 (3H, s, H-18), 1.25 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-21), 3.31, 3.50, 3.74 (1H, 1H, 2H, m, H-23, 24), 3.88 (1H, m, H-20), 4.09 (1H, m, H-8), 5.56 (1H, m, H-16).

【0319】

【化110】



30

【0320】

0 に冷却した化合物56a (220.0 mg, 0.469 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム (704 μl, 0.704 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) 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、15%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物57a (146.4 mg, 88%) を得た。

40

【0321】

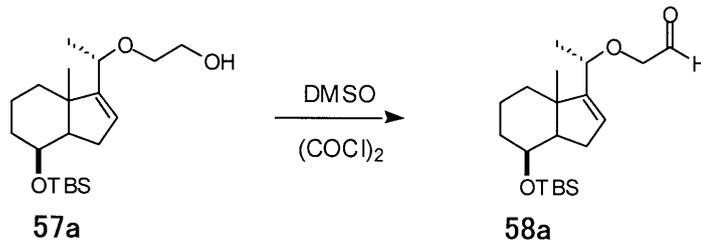
化合物57a: ¹H NMR (CDCl₃) : 0.03 (6H, s, 2 x Si-Me), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 1.12 (3H, s, H-18), 1.28 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-21), 2.27 (1H, m, H-15), 3.36, 3.57, 3.71 (1H, 1H, 2H, m, H-23, 24), 3.89 (1H, q, J = 6.4 Hz, H-20), 4.09 (1H, m, H-8), 5.56 (1H

50

, m, H - 16) .

【0322】

【化111】



10

【0323】

-78 に冷却した二塩化オキサリル (7 μ l, 0.080 mmol) の無水塩化メチレン (0.2 ml) 溶液にジメチルスルホキシド (11 μ l, 0.160 mmol) の無水塩化メチレン (0.1 ml) 溶液を加え10分撹拌した後、化合物57a (23.7 mg, 0.067 mmol) の無水塩化メチレン (0.3 ml) 溶液を加えた。-78 で15分撹拌した後、トリエチルアミン (47 μ l, 0.334 mmol) を加え、-78 で10分、0 で15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 (3 g) にて精製し、10%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物58a (22.4 mg, 95%) を得た。

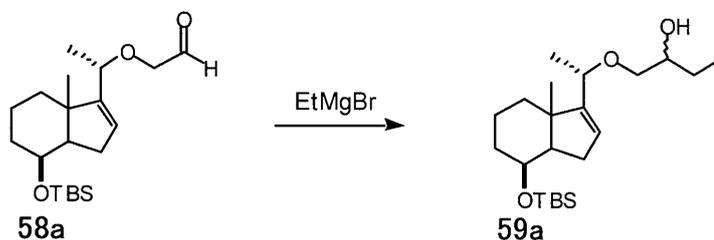
20

【0324】

化合物58a: ^1H NMR (CDCl₃) : 0.03 (6H, s, 2 x Si-Me), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 1.10 (3H, s, H-18), 1.35 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-21), 2.27 (1H, m, H-15), 3.91, 4.07 (each 1H, d, J = 8.0 Hz, H-23), 3.95 (1H, q, J = 6.5 Hz, H-20), 4.10 (1H, m, H-8), 5.58 (1H, m, H-16) .

【0325】

【化112】



40

【0326】

0 に冷却した化合物58a (117.0 mg, 0.332 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液にエチルマグネシウムブロミド (498 μ l, 0.498 mmol, 1.0 Mテトラヒドロフラン溶液) を加えた。0 にて1時間撹拌した後、さらに室温にて3時間撹拌した。反応液に2N塩酸溶液を加え、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 (6 g) にて精製し、10%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物59a (115.3 mg, 91%, 約1:1の混合物) を得た。

50

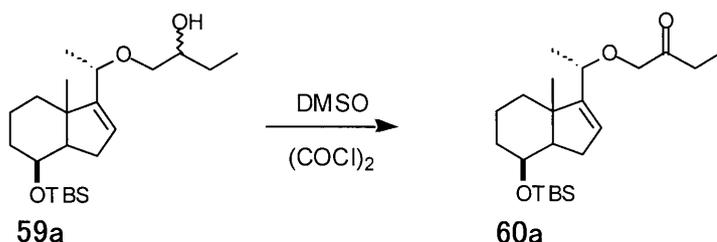
【0327】

化合物59a: ^1H NMR (CDCl₃) : 0.03 (6H, s, 2 x Si-Me), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 0.96 (3H, t, J = 7.5 Hz, H-26), 1.11 (3H, s, H-18), 1.27 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-21), 2.27 (1H, m, H-15), 2.38 (1H, dd, J = 12.5, 3.2 Hz), 3.06, 3.29 (1:1) (1H, m, H-23), 3.48, 3.29 (1:1) (1H, m, H-23), 3.67 (1H, m, H-24), 3.87 (1H, m, H-20), 4.09 (1H, m, H-8), 5.55 (1H, m, H-16).

【0328】

10

【化113】



20

【0329】

-78 に冷却した二塩化オキサリル (32 μl , 0.362 mmol) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液にジメチルスルホキシド (51 μl , 0.724 mmol) 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59a (115.3 mg, 0.301 mmol) の無水塩化メチレン (1.5 ml) 溶液を加えた。-78 で15分撹拌した後、トリエチルアミン (210 μl , 1.505 mmol) を加え、-78 で10分、0 で15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 (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60a (103.0 mg, 90%) を得、10%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応化合物659a (11.5 mg, 10%) を回収した。

30

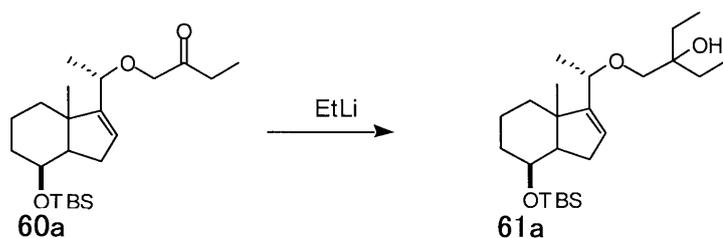
【0330】

化合物60a: ^1H NMR (CDCl₃) : 0.03 (6H, s, 2 x Si-Me), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 1.06 (3H, t, J = 7.3 Hz, H-26), 1.08 (3H, s, H-18), 1.32 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-21), 2.27 (1H, m, H-15), 2.52 (2H, q, J = 7.3 Hz, H-25), 3.91 (1H, m, H-20), 3.86, 4.03 (each 1H, d, J = 17.0 Hz, H-23), 4.10 (1H, m, H-8), 5.55 (1H, m, H-16).

40

【0331】

【化 1 1 4】



10

【0 3 3 2】

- 78 に冷却した化合物 60a (103.0 mg, 0.271 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液にエチルリチウム (271 μ l, 0.406 mmol, 約 1.5 M ジエチルエーテル溶液) を加えた。1 時間後、エチルリチウム (1.5 等量) を追加し、反応温度を徐々に昇温し、室温にした。4 時間後、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、2% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 61a (111.0 mg, 99%) を得た。

20

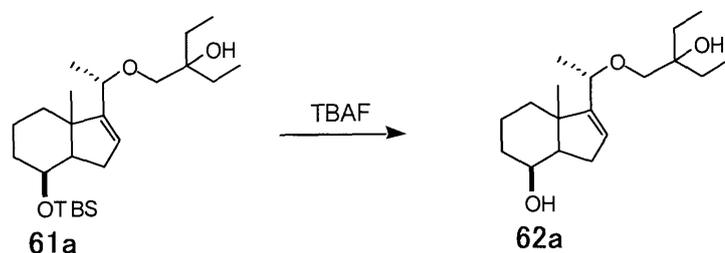
【0 3 3 3】

化合物 61a : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.03 (6H, s, 2 x Si-Me), 0.858, 0.863 (each 3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, H-26a, 27a), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 1.11 (3H, s, H-18), 1.25 (3H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, H-21), 2.27 (1H, m, H-15), 3.08, 3.31 (each 1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, H-23), 3.83 (1H, q, $J = 6.5 \text{ Hz}$, H-20), 4.09 (1H, m, H-8), 5.53 (1H, m, H-16) .

【0 3 3 4】

30

【化 1 1 5】



40

【0 3 3 5】

化合物 61a (20.5 mg, 0.050 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム (150 μ l, 0.150 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え環流した。11 時間後、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 (3 g) にて精製し、20% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より 62a (10.0 mg, 68%) を得た。

【0 3 3 6】

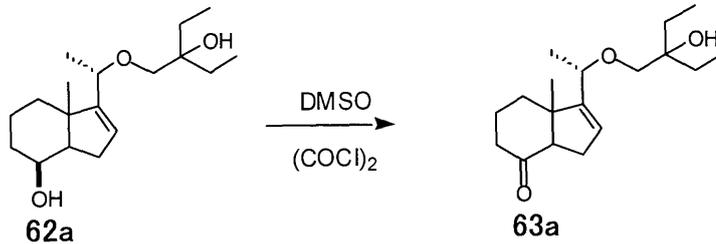
化合物 62a : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) ; 0.857, 0.863 (each 3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.15 (3H, s, H-18)

50

, 1.27 (3H, d, J = 6.4 Hz, H - 21), 2.32 (1H, m, H - 15),
 3.09, 3.31 (each 1H, d, J = 9.0 Hz, H - 23), 3.83 (1H, q, J = 6.4 Hz, H - 20), 4.18 (1H, m, H - 8), 5.58 (1H, m, H - 16).

【0337】

【化116】



10

【0338】

-78 に冷却した二塩化オキサリル (37 μ l, 0.419 mmol) の無水塩化メチレン (0.4 ml) 溶液にジメチルスルホキシド (59 μ l, 0.836 mmol) の無水塩化メチレン (0.1 ml) 溶液を加え10分撹拌した後、62a (56.4 mg, 0.190 mmol) の無水塩化メチレン (0.5 ml) 溶液を加えた。-78 で15分撹拌した後、トリエチルアミン (265 μ l, 1.90 mmol) を加え、-78 で20分、0 で10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 (3 g) にて精製し、10% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より63a (45.0 mg, 80%) を得た。

20

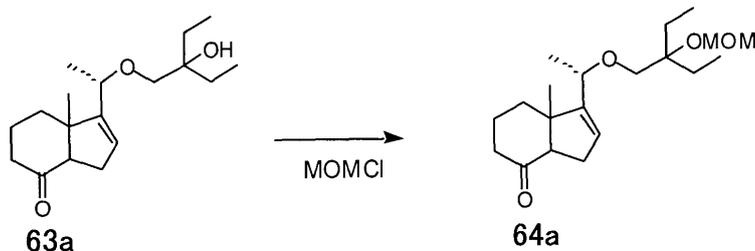
【0339】

化合物63a: ^1H NMR (CDCl₃) ; 0.87 (6H, t, J = 7.5 Hz, H - 26a, 27a), 0.91 (3H, s, H - 18), 1.33 (3H, d, J = 6.5 Hz, H - 21), 2.49 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J = 10.7, 6.4 Hz), 3.13, 3.29 (each 1H, d, J = 8.9 Hz, H - 23), 3.93 (1H, q, J = 6.5 Hz, H - 20), 5.56 (1H, m, H - 16).

30

【0340】

【化117】



40

【0341】

0 に冷却した化合物63a (45.0 mg, 0.153 mmol) の無水塩化メチレン (0.5 ml) 溶液にイソプルピルエチルアミン (133 μ l, 0.764 mmol) とクロロメチルメチルエーテル (29 μ l, 0.383 mmol) を加え、0 から室温にて21時間撹拌した。反応液に2N塩酸溶液を加え、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水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム

50

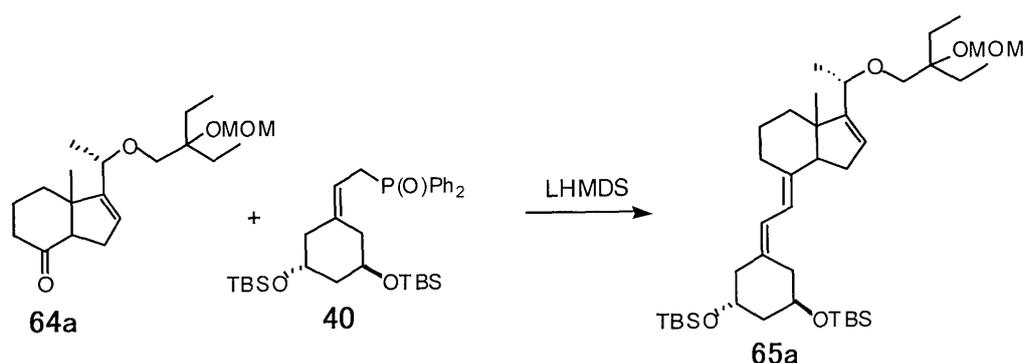
乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（3 g）にて精製し、10%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物64a（44.8 mg, 87%）を得、さらに15%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応化合物63a（3.7 mg, 8%）を回収した。

【0342】

化合物64a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) ; 0.86 (6H, t, $J = 7.5$ Hz, H-26a, 27a), 0.91 (3H, s, H-18), 1.30 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-21), 2.49 (1H, m), 2.87 (1H, dd, $J = 10.6, 6.5$ Hz), 3.23, 3.36 (each 1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-23), 3.39 (3H, s, OMe), 3.86 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, H-20), 4.73, 4.76 (each 1H, d, $J = 7.1$ Hz, OCH_2O), 5.56 (1H, m, H-16).

【0343】

【化118】



【0344】

-78 に冷却した化合物40（142.8 mg, 0.250 mmol）の無水テトラヒドロフラン（1 ml）溶液にリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（250 μl , 0.250 mmol, 1.0 Mテトラヒドロフラン溶液）を加え20分撹拌した後、化合物64a（43.1 mg, 0.127 mmol）の無水テトラヒドロフラン（0.5 ml）溶液をゆっくり加えた。-78 で1時間撹拌した後、徐々に昇温した。2時間後（-40）、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65a（44.2 mg, 50%）を得、7%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応化合物64a（5.5 mg, 13%）を回収し、さらに40%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物40（70 mg）を回収した。

【0345】

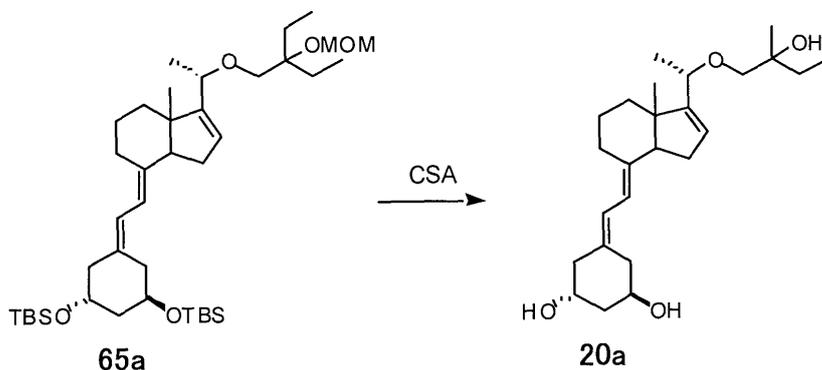
化合物65a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) ; 0.053, 0.054, 0.061 (3H, 6H, 3H, m, 4 x Si-Me), 0.76 (3H, s, H-18), 0.86, 0.88 (each 9H, s, 2 x Si-t-Bu, overlapped with H-26a, 27a), 1.28 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-21), 2.80 (1H, m, H-9), 3.20, 3.37 (each 1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-23), 3.39 (3H, s, OMe), 3.83 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, H-20), 4.06 (2H, m, H-1, 3), 4.74, 4.77 (each 1H, d, $J = 7.0$ Hz, OCH_2O), 5.57 (1H, m, H-16), 5.91 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-7), 6.16 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-7)

z, H - 6) .

Mass m/z (%) : no M+, 528 (50), 471 (20), 396 (100), 339 (46), 264 (24) .

【0346】

【化119】



10

【0347】

化合物65a (43.0 mg, 0.0622 mmol) のメタノール (1 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (86.7 mg, 0.373 mmol) を加え室温にて1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、70%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物20a (25.5 mg, 98%) を得た。

20

【0348】

化合物20a : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) ; 0.78 (3H, s, H-18), 0.86 (6H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-26a, 27a), 1.30 (3H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, H-21), 2.77 (2H, m, H-9, 10), 3.11, 3.30 (each 1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, H-23), 3.90 (1H, q, $J = 6.5 \text{ Hz}$, H-20), 4.06 (1H, m, H-3), 4.12 (1H, m, H-1), 5.58 (1H, m, H-16), 5.95 (1H, d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, H-7), 6.30 (1H, d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, H-6) .

30

Mass m/z (%) : 418 (M+, 5), 400 (3), 300 (100), 282 (42) .

【0349】

<(20R)-22-オキサ-19-ノルビタミンD誘導体(20b)の合成>

以下のスキームに従って、下記の手順で合成した。

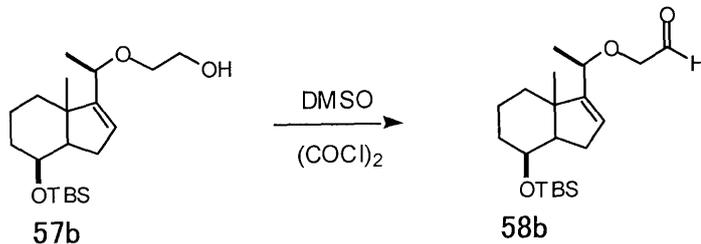
【0350】

40

化合物 57b : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.02, 0.03 (each 3H, s, Si-Me), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 1.08 (3H, s, H-18), 1.33 (3H, d, $J = 6.5\text{ Hz}$, H-21), 3.50, 3.70 (each 2H, m, H-23, 24), 3.98 (1H, q, $J = 6.4\text{ Hz}$, H-20), 4.10 (1H, m, H-8), 5.63 (1H, m, H-16).

【0356】

【化122】



10

【0357】

-78 に冷却した二塩化オキサリル (121.2 μl 、1.39 mmol) の無水塩化メチレン (1.5 ml) 溶液に、ジメチルスルホキシド (197.2 μl 、2.78 mmol) の無水塩化メチレン (0.5 ml) 溶液を加えて10分撹拌した。化合物 57b (411.2 mg, 1.32 mmol) の無水塩化メチレン (4 ml) 溶液を加え、15分後にトリエチルアミン (806.8 μl 、5.79 mmol) をゆっくりと加えて -78 で15分、0 で30分撹拌後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 (16 g) にて精製し、7%酢酸エチル/ヘキサン溶出部よりアルデヒド体 58b (360.2 mg, 88%) を得た。

20

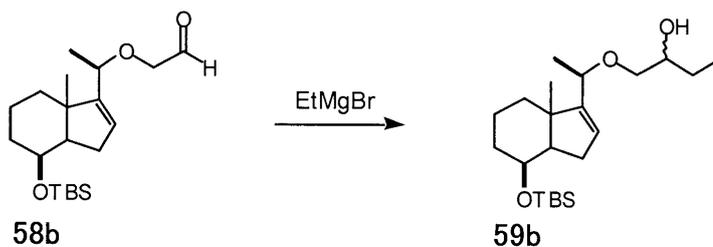
【0358】

化合物 58b : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.025, 0.030 (each 3H, s, Si-Me), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 1.09 (3H, s, H-18), 1.37 (3H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$, H-21), 3.98 (2H, dd, $J = 4.5, 0.9\text{ Hz}$, H-23), 4.09 (1H, m, H-20), 4.10 (1H, m, H-8), 5.67 (1H, m, H-16), 9.73 (1H, t, $J = 0.9\text{ Hz}$, -CHO).

30

【0359】

【化123】



40

【0360】

0 に冷却した化合物 58b (360.2 mg, 1.02 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液にエチルマグネシウムブロミド (2.04 ml, 2.04 mmol) を加え、1時間撹拌した。反応液に2N塩酸溶液を加え、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、5%酢酸エチル/ヘキサン溶出

50

部より化合物 59b (398.2 mg) を定量的に得た。

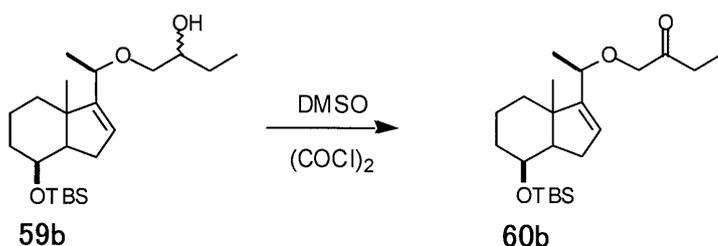
【0361】

化合物 59b : ^1H NMR (CDCl₃) : 0.02, 0.03 (each 3H, s, Si-Me), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, H-27), 1.07 (3H, s, H-18), 1.32 (3H, dd, $J = 6.5, 2.7$ Hz, H-21), 3.19, 3.44, 3.66 (each 1H, m, H-23, 24), 3.97 (1H, m, H-20), 4.09 (1H, m, H-8), 5.62 (1H, m, H-16) .

【0362】

【化124】

10



20

【0363】

-78 に冷却した二塩化オキサリル (99.2 μl , 1.14 mmol) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液に、ジメチルスルホキシド (161.4 μl , 2.27 mmol) の無水塩化メチレン (0.5 ml) 溶液を加えて10分撹拌した。化合物 59b (362.6 mg, 0.948 mmol) の無水塩化メチレン (3 ml) 溶液を加え、15分後にトリエチルアミン (660.4 μl , 4.74 mmol) を加えた。-78 で15分、0 で1時間撹拌後、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、2.5% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 60b (349.0 mg, 97%) を得た。

30

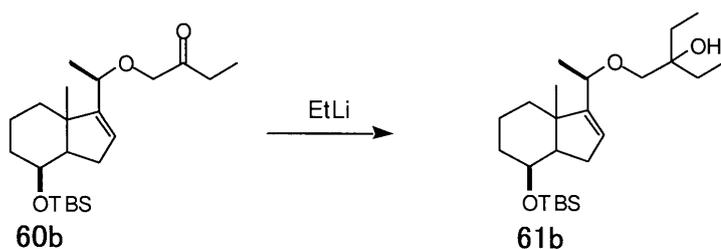
【0364】

化合物 60b : ^1H NMR (CDCl₃) : 0.02, 0.03 (each 3H, s, Si-Me), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 1.04 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, H-26), 1.09 (3H, s, H-18), 1.35 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-21), 2.52 (1H, q, $J = 7.3$ Hz, H-26), 3.91, 3.98 (each 1H, d, $J = 16.8$ Hz, H-23), 4.03 (1H, q, $J = 6.4$ Hz, H-20), 4.09 (1H, m, H-8), 5.63 (1H, m, H-16) .

【0365】

40

【化125】



10

【0366】

-78 に冷却した化合物 60b (347.3 mg, 0.912 mmol) の無水テトラヒドロフラン (3 ml) 溶液にエチルリチウム (817.1 μ l, 1.37 mmol, 約 1.7 M ジエチルエーテル溶液) を加え、1 時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、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 (12 g) にて精製し、2% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 61b (364.1 mg, 97%) を得た。

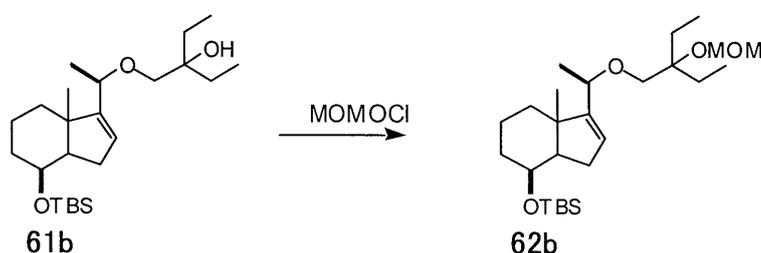
20

【0367】

化合物 61b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 0.02, 0.03 (each 3H, s, Si-Me), 0.85 (6H, t, J = 7.5 Hz, H-27, 27a), 0.89 (9H, s, Si-t-Bu), 1.08 (3H, s, H-18), 1.30 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-21), 3.23 (2H, s, H-23), 3.95 (1H, q, J = 6.4 Hz, H-20), 4.09 (1H, m, H-8), 5.60 (1H, m, H-16) .

【0368】

【化126】



30

40

【0369】

0 に冷却し化合物 61b (343.0 mg, 0.835 mmol) の無水塩化メチレン (4 ml) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (872.8 μ l, 5.01 mmol)、クロロメチルメチルエーテル (190.3 μ l, 2.51 mmol) を加え、室温で 20 時間撹拌した。反応液に 2 N 塩酸溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、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、1% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 62b (304.6 mg, 80%) を得た。

【0370】

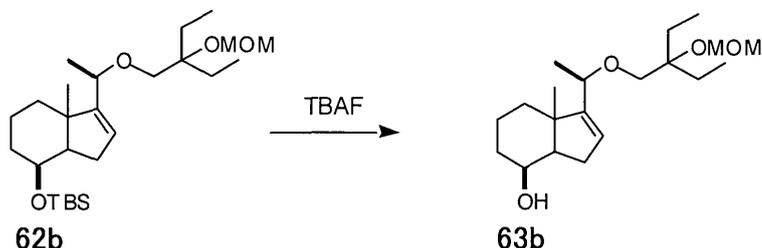
化合物 62b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 0.02, 0.03 (each 3

50

H, s, Si - Me), 0.85 (6 H, t, J = 7.5 Hz, H - 27, 27a), 0.89 (9 H, s, Si - t - Bu), 1.08 (3 H, s, H - 18), 1.28 (3 H, d, J = 6.4 Hz, H - 21), 3.27, 3.31 (each 1 H, d, J = 9.7 Hz, H - 23), 3.39 (3 H, s, - OMe), 3.89 (1 H, q, J = 6.4 Hz, H - 20), 4.09 (1 H, m, H - 8), 4.74 (2 H, s, - OCH₂O -), 5.60 (1 H, m, H - 16).

【0371】

【化127】



10

【0372】

化合物 62b : (304.6 mg, 0.670 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2.5 ml) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム (2.01 ml, 2.01 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、50 で 30 時間攪拌した。フッ化テトラブチルアンモニウム (1.34 ml, 1.34 mmol) を追加し、50 で 24 時間攪拌後、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、20% 酢酸エチル / ヘキサン 溶出部より化合物 63b (221.5 mg, 97%) を得た。

20

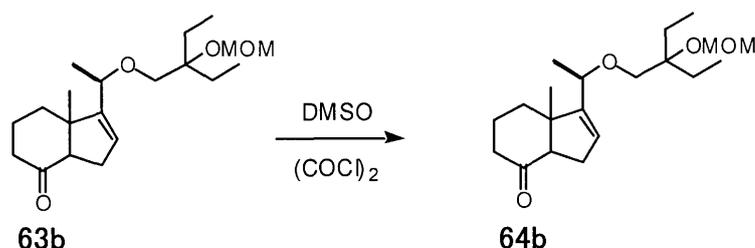
【0373】

化合物 63b : ¹H NMR (CDCl₃) : 0.85 (6 H, t, J = 7.5 Hz, H - 27, 27a), 1.11 (3 H, s, H - 18), 1.29 (3 H, d, J = 6.5 Hz, H - 21), 3.30 (2 H, d, J = 1.7 Hz, H - 23), 3.39 (3 H, s, - OMe), 3.90 (1 H, q, J = 6.4 Hz, H - 20), 4.18 (1 H, m, H - 8), 4.74 (2 H, s, - OCH₂O -), 5.62 (1 H, m, H - 16).

30

【0374】

【化128】



40

【0375】

-78 に冷却した二塩化オキサリル (123.8 μl, 1.42 mmol) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液に、ジメチルスルホキシド (201.5 μl, 2.84 mmol) の無水塩化メチレン (0.5 ml) 溶液を加えて 10 分攪拌した。化合物 63b (219.7 mg, 0.645 mmol) の無水塩化メチレン (3.5 ml) 溶液を加え、15

50

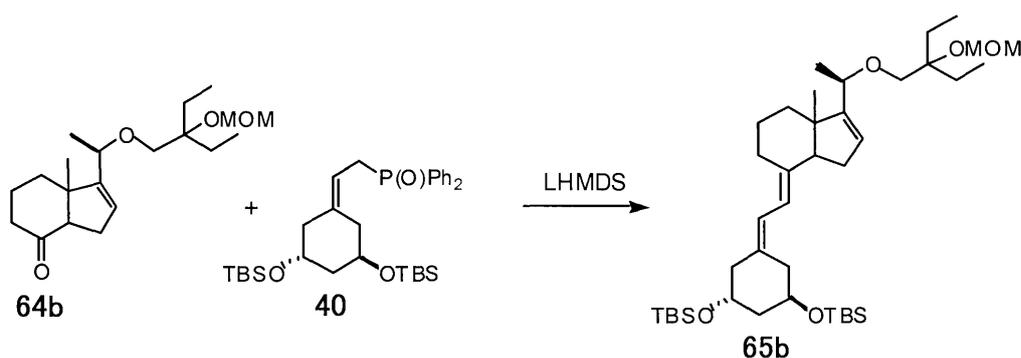
分後にトリエチルアミン (899.3 μ l, 6.45 mmol) を加えた。-78 で15分、0 で30分攪拌後、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g) にて精製し、30% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 64b (216.6 mg, 99%) を得た。

【0376】

化合物 64b : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.86, 0.87 (each 3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-27, 27a), 0.87 (3H, s, H-18), 1.31 (3H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, H-21), 1.59, 1.61 (each 2H, q, $J = 7.4 \text{ Hz}$, H-26, 26a), 3.34 (2H, d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, H-23), 3.39 (3H, s, -OMe), 3.96 (1H, q, $J = 6.4 \text{ Hz}$, H-20), 4.74 (2H, s, -OCH₂O-), 5.57 (1H, m, H-16).

【0377】

【化129】



【0378】

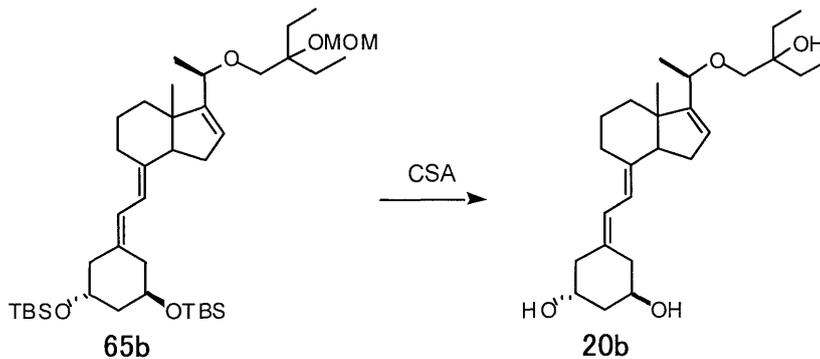
-78 に冷却した化合物 40 (61.0 mg, 0.107 mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.3 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (67.6 μ l, 0.107 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液) を加えて15分攪拌した後、化合物 64b (8.9 mg, 0.0263 mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.3 ml) 溶液を加え、-78 で1時間攪拌した。約2時間かけて-20 まで昇温し、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) にて精製し、2% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 65b (7.3 mg, 40%) を得、30% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応化合物 64b (2.9 mg, 33%)、60% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 40 (27.3 mg) を回収した。

【0379】

化合物 65b : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.047, 0.050, 0.052, 0.061 (each 3H, s, Si-Me), 0.73 (3H, s, H-18), 0.86, 0.88 (each 9H, s, Si-t-Bu), 0.86 (6H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, H-27, 27a), 1.29 (3H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, H-21), 1.59, 1.61 (each 2H, q, $J = 7.4 \text{ Hz}$, H-26, 26a), 3.31, 3.37 (each 1H, d, $J = 9.8 \text{ Hz}$, H-23), 3.39 (3H, s, -OMe), 3.92 (1H, q, $J = 6.3 \text{ Hz}$, H-20), 4.04~4.11 (2H, m, H-1, 3), 4.75 (2H, s, -OCH₂O-), 5.60 (1H, m, H-16), 5.91 (1H, d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, H-7), 6.17 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, H-6).

【0380】

【化130】



10

【0381】

化合物65b(7.3mg, 0.0106mmol)のメタノール(0.5ml)溶液に、カンファースルホン酸(14.7mg, 0.0634mmol)を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応液に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(5g)にて精製し、酢酸エチル溶出部より化合物20b(4.2mg, 95%)を得た。

20

【0382】

化合物20b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.74 (3H, s, H-18), 0.86 (6H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$, H-27, 27a), 1.31 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$, H-21), 3.26 (2H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$, H-23), 3.97 (1H, q, $J = 6.4\text{ Hz}$, H-20), 4.06, 4.13 (each 1H, m, H-1, 3), 5.63 (1H, m, H-16), 5.95 (1H, d, $J = 11.3\text{ Hz}$, H-7), 6.31 (1H, d, $J = 11.3\text{ Hz}$, H-6).

【0383】

<評価>

[転写活性化能の評価]

30

上記の構造式(11a)、(12a)、(11b)、(12b)、(15a)、(15b)、(16a)、(16b)、(17a)、(17b)で表されるビタミンD誘導体及び、比較例として、1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 、2MDについて、以下の評価を行った。

【0384】

5%ウシ胎児血清を含むDulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)でサルの腎臓由来であるCOS-7細胞を培養した。1well当たり 2×10^4 個の細胞を含むように24wellプレートに1mlずつ撒き、37、5%CO $_2$ 加湿インキュベーター内に静置した。24時間後、マウスオステオポンチンVDRE(5'-GGTTCAcgaGGTTCA、Spp-TK-Luc)の3コピーを含むレポータープラスミド(0.28 $\mu\text{g/well}$)、野生型ヒトVDR発現プラスミド[pCMX-hVDR](0.20 $\mu\text{g/well}$)、シーバンジールシフェラーゼ発現遺伝子(pCMV-Luc)を含む内在性コントロールプラスミド(0.02 $\mu\text{g/well}$)をTrans-IT-LT-1試薬を用いたりポフェクション法によりCOS-7細胞にトランスフェクトした。4時間培養後、培養液を、5%活性炭処理血清を含む新鮮なDMEM培地に交換した。翌日、プラスミドを形質移入した細胞に、10 μl に溶かした1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 、サンプルあるいはエタノール(コントロール)を加え、16時間培養した。それぞれの細胞はルシフェラーゼアッセイキット(Toyo Ink Inc.)に基づいて処理し、Luminous CT-9000D(Dia-intron)によりルシフェラーゼ活性を測定した。転写活性化能は内部標準コントロールにより補正した。実験は各サンプルについて3回行った。

40

50

【0385】

構造式(11a)、(12a)で表されるビタミンD誘導体の結果を図1、構造式(11b)、(12b)で表されるビタミンD誘導体の結果を図2、構造式(15a)、(15b)で表されるビタミンD誘導体の結果を図11、構造式(16a)、(16b)で表されるビタミンD誘導体の結果を図12、構造式(17a)、(17b)で表されるビタミンD誘導体の結果を図13に示す。

【0386】

2-ヒドロキシエトキシ基を持つYI-690A(12a)が天然リガンドの250倍強力な活性を示した。また、2-体であるYI-690B(11a)でも10倍以上の強い活性があった。20R体は、20S体に比べ活性が弱いものの、2-および2-ヒドロキシエトキシ誘導体は1,25-(OH)₂D₃の5~50倍強い活性を示した。

10

【0387】

また、構造式(15a)で表されるビタミンD誘導体は、天然リガンドの約7.5倍、構造式(15b)で表されるビタミンD誘導体は、天然リガンドと同程度の活性を示した。構造式(16a)、(16b)、(17a)、(17b)で表されるビタミンD誘導体は、20R体である(16b)、(17b)については、天然リガンドより活性は低かったが、20S体である(16a)、(17a)については、天然リガンドより、20倍強力な活性を示した。

【0388】

[破骨細胞分化に対する評価]

20

構造式(11a)、(12a)、(11b)、(12b)で表されるビタミンD誘導体、対照として1,25-(OH)₂D₃と2MDを用い、10⁻¹²~10⁻⁸Mの各濃度で活性を比較した。1,25-(OH)₂D₃と2MD(構造式(c))の結果を図3に、構造式(11a)、(12a)で表されるビタミンD誘導体の結果を図4に、構造式(11b)、(12b)で表されるビタミンD誘導体の結果を図5に示す。2MDは1,25-(OH)₂D₃と比較して、破骨細胞分化を約100倍強い促進活性を示した。YI-690A(12a)は2MDより強い破骨細胞分化促進活性を示した。YI-690B(11a)は2MDと同等の活性であった。YI-725A(11b)、725B(12b)も1,25-(OH)₂D₃に比べて強い分化誘導活性を有していた。

【0389】

30

[成熟樹状細胞への分化に対する効果]

成熟樹状細胞への分化に対する効果は、マウス骨髄由来のマクロファージを用いて、GM-CSF(顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子)およびビタミンD誘導体存在下、LPS(リボ多糖)未刺激または刺激によるCD86の発現量を蛍光抗体で標識し、FACS(蛍光抗体法)で測定して評価した。結果を図6に示す。

【0390】

YI-690A(12a)は1,25-(OH)₂D₃より100倍以上強い成熟樹状細胞への分化抑制を示し、その他の異性体も10~40倍強い活性を示した。

【0391】

[VDR結合活性(VDR親和性)の評価]

40

ラットビタミンD受容体リガンド結合ドメインは大腸菌タンパク発現系を用いてLB培地中で大量合成した。タンパクを強発現させた菌体を集菌し、超音波処理後に超遠心分離(17,000rpm,20min,6℃)により上清部を得た。約0.025μgのラットビタミンD受容体リガンド結合ドメインを含む上清部を600μlの50mM Tris buffer[50mM Tris,100mM KCl,5mM DTT(dithiothreitol),0.5%CHAPS,BSA(Bovine serum albumin)100μg/ml,pH7.5]に溶かし、レセプター溶液とした。この溶液570μlをカルチャーチューブに入れ、局方エタノール(15μl)に溶解した1,25-(OH)₂D₃(最終濃度:0.01nM~1μM)または各サンプルを添加しボルテックス後、室温にてインキュベートした。30分後、局方エタノール(15μl)

50

1) に溶解した $[^3\text{H}] - 1, 25 - (\text{OH})_2 \text{D}_3$ (2, 000 ~ 3, 000 cpm) を各チューブに添加およびボルテックス後、4、遮光下でインキュベートした。20時間後、各チューブに200 μl のDCC (デキストラン被覆チャコール、ヤマサ醤油株式会社より購入) を添加、ボルテックス後、室温で30分間インキュベートした。遠心分離 (3, 000 rpm、10 min、0) により受容体に結合した $[^3\text{H}] - 1, 25 - (\text{OH})_2 \text{D}_3$ と遊離の $[^3\text{H}] - 1, 25 - (\text{OH})_2 \text{D}_3$ とを分離後、各チューブから500 μl を取り、液体シンチレーター (ACS-II、9.5 ml) を加え、放射活性を測定した。実験は各サンプルについて2回行った。

【0392】

構造式 (15a)、(15b) で表されるビタミンD誘導体の結果を図8、構造式 (16a)、(16b) で表されるビタミンD誘導体の結果を図9、構造式 (17a)、(17b) で表されるビタミンD誘導体の結果を図10に示す。

10

【0393】

VDR結合活性については、20S体である構造式 (15a)、(16a)、(17a) については、天然リガンドと同等、またはやや弱い程度であった。20R体である構造式 (15b)、(16b)、(17b) については、天然リガンドの活性の1/10以下であり、弱い活性を示した。

【0394】

構造式 (11a)、(12a)、(11b)、(12b) で表されるビタミンD誘導体の結果を図7に示す。1, 25 - $(\text{OH})_2 \text{D}_3$ の活性を1としたときの相対値で、新規2-置換-19-ノルビタミンD誘導体と2MDの生物活性の比較を示す。いずれの作用についても20S-2-ヒドロキシエトキシ体YI-690Aは2MDを超える活性を示し、19-ノルビタミンDアナログ中で最も活性が高かった。

20

【0395】

構造式 (15a)、(15b)、(16a)、(16b)、(17a)、(17b) で表されるビタミンD誘導体の結果を図14に示す。数値は、1, 25 - $(\text{OH})_2 \text{D}_3$ の活性を1としたときの相対値で示す。20S体である構造式 (15a)、(16a)、(17a) で表されるビタミンD誘導体については、天然リガンドと同等のVDR親和性、同等以上の転写活性を示した。しかし、20R体である構造式 (15b)、(16b)、(17b) で表されるビタミンD誘導体については、VDR親和性、転写活性ともに弱い活性を示した。

30

【0396】

なお、図7、14における数値は、以下の方法により算出した。

【0397】

(VDR親和性の算出方法)

以下の式により算出した。なお、値が大きい程活性が強いことを示す。

$$X = y / x$$

X: 各サンプルのVDRへの相対的結合性 (VDR親和性)

y: 1, 25 - $(\text{OH})_2 \text{D}_3$ が $[^3\text{H}] - 1, 25 - (\text{OH})_2 \text{D}_3$ とVDRとの結合を50%阻害する濃度

40

x: 各サンプルが $[^3\text{H}] - 1, 25 - (\text{OH})_2 \text{D}_3$ とVDRとの結合を50%阻害する濃度

【0398】

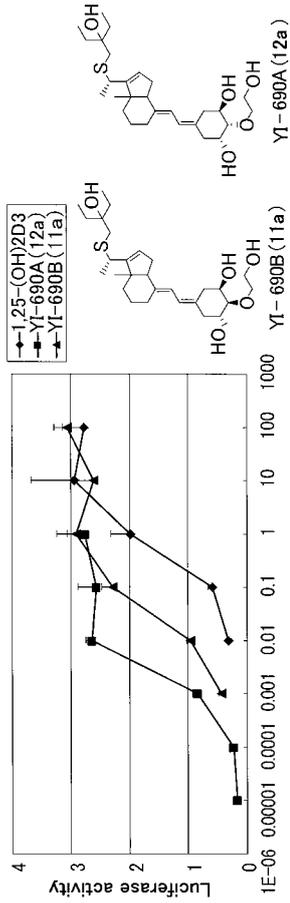
(転写活性、樹状細胞の分化抑制活性および破骨細胞の分化誘導活性における相対活性の算出方法)

一つのサンプルについてドースリスponseカーブ (濃度を変えて測定) を作成し、ED₅₀ 値 (各サンプルの最大活性の50%を示す濃度) を求める。1, 25 - $(\text{OH})_2 \text{D}_3$ のED₅₀ 値を1として、各サンプルのED₅₀ との相対値で示す。値が大きい程活性が強いことを示す。

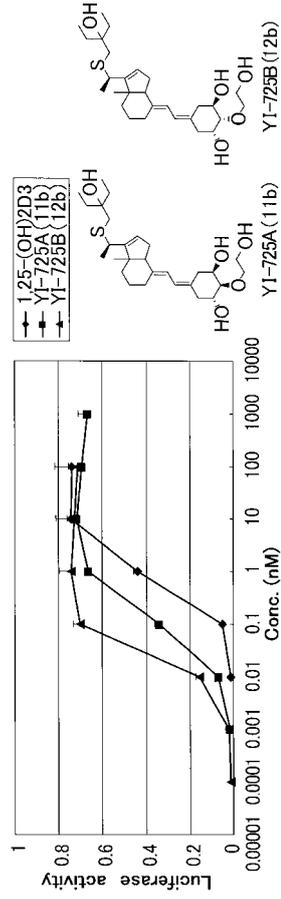
である。

50

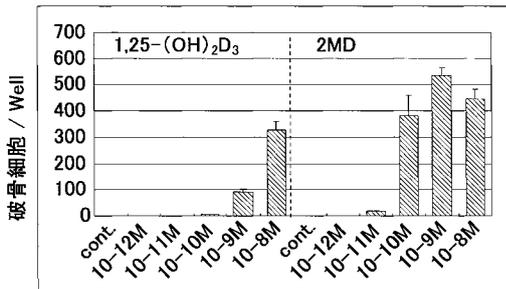
【 図 1 】



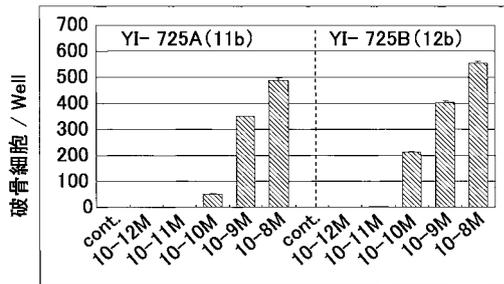
【 図 2 】



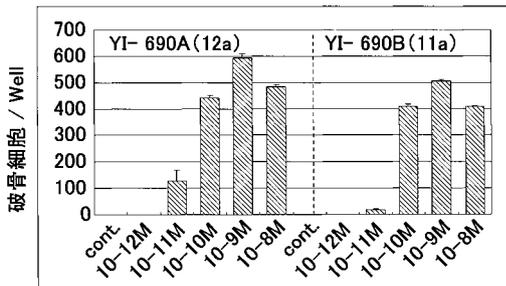
【 図 3 】



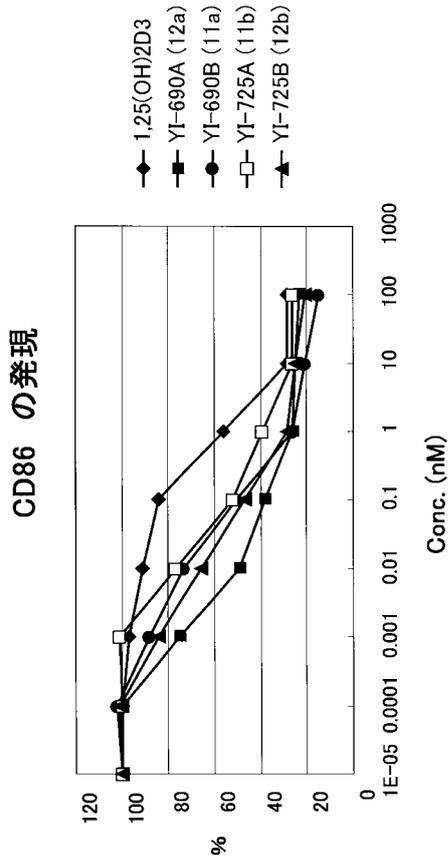
【 図 5 】



【 図 4 】



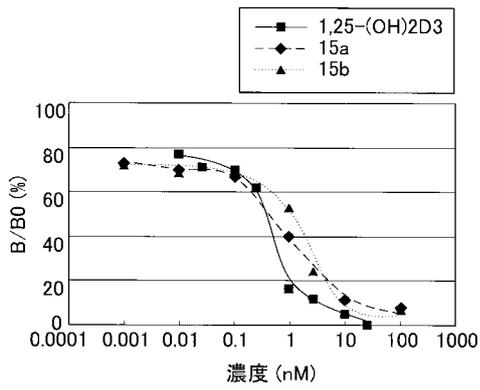
【 図 6 】



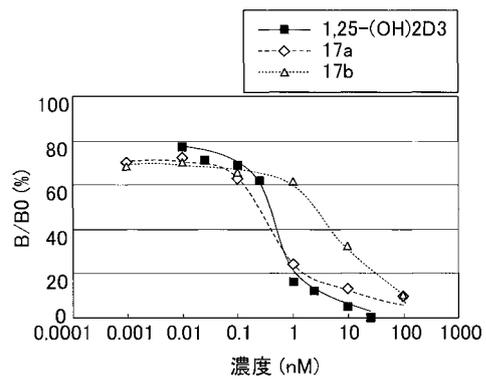
【 図 7 】

	YI-690B (11a)	YI-690A (12a)	YI-725A (11b)	YI-725B (12b)	2MD
VDR 親和性					0.8
転写活性	16	250	5	50	~ 100
樹状細胞の分化抑制	12	200	17	40	~ 60
破骨細胞分化誘導能	~ 100	> 100	~ 10	~ 10	~ 100

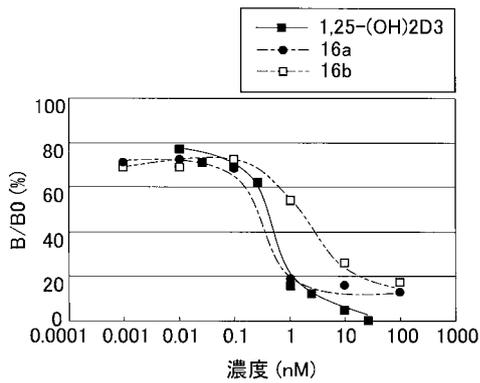
【 図 8 】



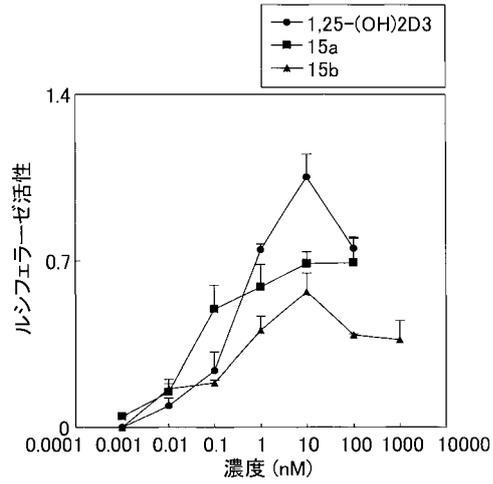
【 図 10 】



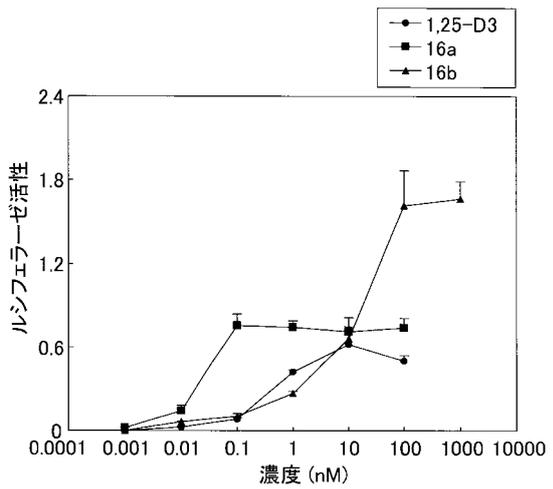
【 図 9 】



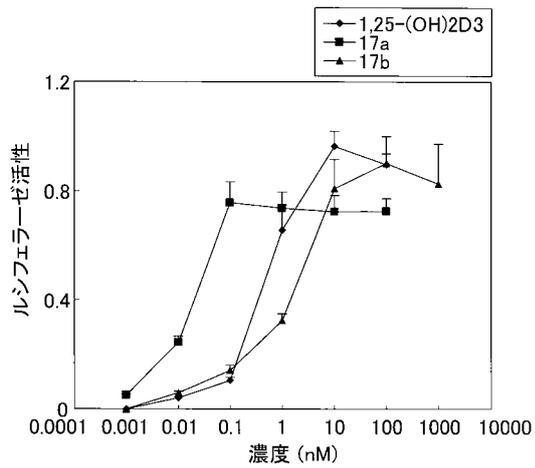
【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



【 図 1 3 】



【 図 1 4 】

	VDR 親和性	転写活性
1,25-(OH) ₂ D ₃	1	1
15a	0.6	7.5
15b	0.06	1
16a	1	20
16b	0.04	0.02
17a	1	20
17b	0.08	0.2

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)		A 6 1 P 37/02	
C 0 7 B 53/00	(2006.01)		C 0 7 B 53/00	G
C 0 7 B 57/00	(2006.01)		C 0 7 B 57/00	3 8 0

(56)参考文献 特表平 1 0 - 5 0 2 9 4 0 (J P , A)
 特開平 1 0 - 2 3 1 2 8 4 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 1 / 0 9 6 2 9 3 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 0 1 / 0 7 9 1 6 6 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 2 - 5 3 7 2 2 2 (J P , A)
 特表 2 0 0 1 - 5 1 5 8 8 1 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 401/00
 A61K 31/00
 CA/REGISTRY(STN)