

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(10) 国際公開番号

WO 2010/041681 A1

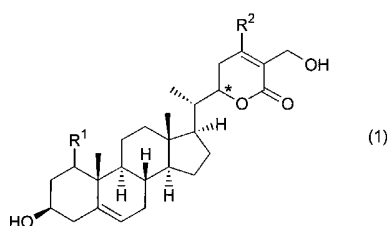
(43) 国際公開日  
2010 年 4 月 15 日(15.04.2010)

- (51) 国際特許分類:  
C07J 17/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61K 31/585 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)  
A61P 21/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/067483
- (22) 国際出願日: 2009 年 10 月 7 日(07.10.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2008-263236 2008 年 10 月 9 日(09.10.2008) JP  
特願 2009-176369 2009 年 7 月 29 日(29.07.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について):  
リードケミカル株式会社(LEAD CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒9300912 富山県富山市日俣 7 7 番 3 Toyama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 根本 英雄 (NEMOTO, Hideo) [JP/JP]; 〒9398216 富山県富山市黒瀬北町 2-7-4 Toyama (JP). 東田 千尋 (TOHDA, Chihiro) [JP/JP]; 〒9390351 富山県射水市戸破 2 0 4 3-2 Toyama (JP). 松谷 裕二 (MATSUYA, Yuji) [JP/JP]; 〒9390319 富山県射水市東太閤山 3-1 5 Toyama (JP). 山田 昌司 (YAMADA, Masashi) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町 1-2 7 大鵬薬品工業株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 萼 経夫, 外(HANABUSA, Tsuneo et al.); 〒1010062 東京都千代田区神田駿河台 3 丁目 2 番地 新御茶ノ水アーバントリニティ 萼特許事務所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: NOVEL SOMINONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規ソミノン誘導体



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は  $\cdots$ OH を示し、

R<sup>2</sup>は水素原子又はメチル基を示し、

AA

\*部の結合は  $\cdots$ O 又は  $\text{---}$ O であることを示す。

ただし、R<sup>1</sup>が  $\cdots$ OH であり、\*部が  $\text{---}$ O であり、

かつ R<sup>2</sup>がメチル基である場合を除く。)

(57) Abstract: Provided is a novel compound which is a sominone derivative represented by formula (1) or a salt thereof and which is useful as an agent for the prevention and treatment of neurological disease.

(57) 要約: 【課題】神経疾患の予防治療剤として有用な新規化合物を提供することを目的とする。【解決手段】次式 (1) で表されるソミノン誘導体又はその塩。

AA - (Therein, R<sup>1</sup> represents a hydrogen atom or  $\text{|||||OH}$ , R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom or a methyl group, and the bond represented by \* is  $\text{|||||OH}$  or  $\text{<OH}$ , with the exception of compounds wherein R<sup>1</sup> is  $\text{|||||OH}$ , \* is  $\text{<OH}$  and R<sup>2</sup> is a methyl group.)



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,

CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

**発明の名称：**新規ソミノン誘導体

### 技術分野

[0001] 本発明は、神経疾患の予防治療剤として有用な新規ソミノン誘導体に関する。

### 背景技術

[0002] 神経細胞は、他の神経細胞から情報を受け取る樹状突起と他の神経細胞へ情報を送り出す軸索の２種類の神経突起を有している。種々の原因による神経細胞の死滅や神経突起の萎縮は、神経細胞間の正常な情報伝達を阻害するため、障害を受けた神経系の部位に応じ様々な疾患が生じる。具体的な中枢神経系（脳、脊髄）の障害による疾患としては、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症など、末梢神経系の障害による疾患としては、多発性神経炎、ギラン・バレー症候群などが挙げられる。特に中枢神経系疾患は進行性であり、未だ有効な治療法がない。また、神経栄養因子様作用物質が中枢神経系疾患の治療剤として研究されているが、いずれも神経保護作用が主であり、神経変性環境下における神経突起伸展作用は明確に示されていない。中枢神経系疾患の治療としては、神経細胞死の抑制だけではなく、残された神経細胞の神経突起を伸展させ、神経細胞間の情報伝達を正常化させる必要があるため、神経突起伸展作用を有する中枢神経系疾患の治療剤の開発が切望されている。

[0003] 一方、インドニンジンから抽出された化合物であるウィタノシドの代謝物であるソミノンに優れた神経突起伸展作用があること（特許文献１）及びウィタノシドⅣに脊髄細胞の軸索伸展作用があること（特許文献２）が知られている。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0004] 特許文献１：特開２００６－１７６４２８号公報

特許文献2：国際公開第2006/094166号パンフレット

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、神経疾患の予防治療剤として有用な新規化合物を提供することを目的とする。

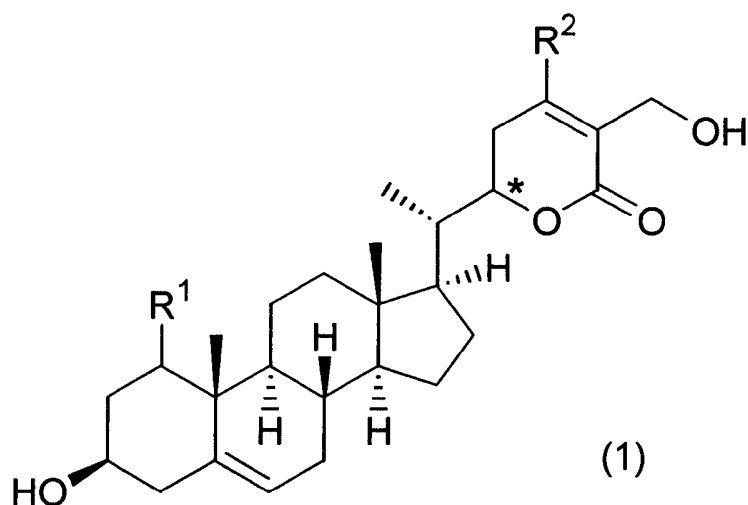
### 課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、前記ソミノンに代表される植物に含まれる生理活性物質の全合成方法を見出すべく種々検討してきたところ、天然に存在するソミノンだけでなく、ソミノンとは化学構造が相違する新規化合物の合成に成功した。そして、得られた新規化合物の薬理作用を検討したところ、当該新規化合物が、ラット大脳皮質神経細胞や脊髄神経細胞において、軸索及び／又は樹状突起を伸展させること、及び脊髄損傷モデルにおいて顕著に症状を軽減することを見出した。このことは、この新規化合物により、神経突起の萎縮に起因する神経疾患の治療が可能であることを示すものである。以上の知見から、本発明者らは、本発明を完成するに至った。

[0007] すなわち、本発明は、次式（1）

[0008]

[化1]



(式中、 $R^1$ は水素原子又は  $\cdots\cdots\cdots$  OHを示し、 $R^2$ は水素原子又はメチル基を示し、  
 \*部の結合は  $\cdots\cdots\cdots$  O又は  $\text{—O—}$ であることを示す。  
 ただし、 $R^1$ が  $\cdots\cdots\cdots$  OHであり、\*部が  $\text{—O—}$ であり、  
 かつ $R^2$ がメチル基である場合を除く。)

[0009] で表されるソミノン誘導体又はその塩及びこれを含有する医薬を提供するものである。

### 発明の効果

[0010] 本発明化合物(1)は、天然には存在しない新規化合物であり、本発明者らが見出した全く新しい合成方法により初めて合成された化合物である。また、本発明化合物(1)は、神経突起を伸展させ、例えばアルツハイマー病などの神経疾患の治療薬として有用である。

### 図面の簡単な説明

[0011] [図1]ラット大脳皮質神経細胞における化合物(1-d)、化合物(1-f)、化合物(1-g)の樹状突起伸展作用を(A)及び軸索伸展作用(B)を示す。

[図2] ラット脊髄神経細胞における化合物（1-c）及び（1-d）の軸索伸展作用を示す。

[図3]  $A\beta$ （1-42）処置したラット大脳皮質神経細胞における化合物（1-b）及び（1-d）の樹状突起伸展作用及び軸索伸展作用を示す。

[図4] ラット大脳皮質神経細胞における化合物（1-d）及びソミノンの神経細胞死抑制作用を示す。

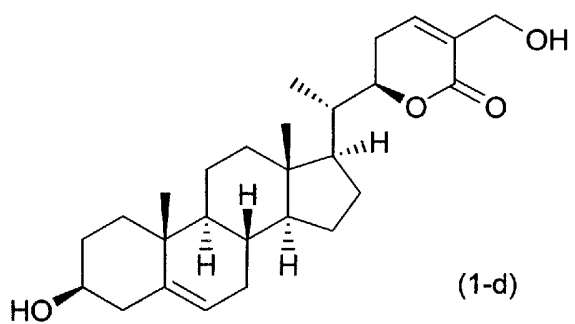
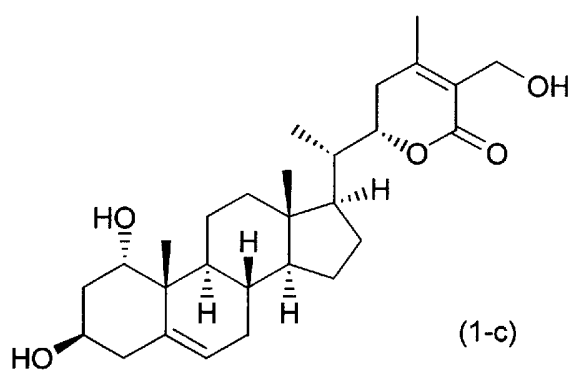
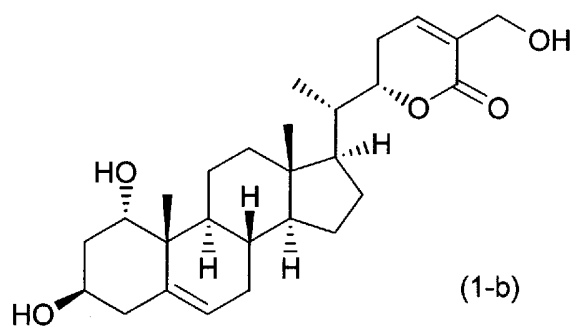
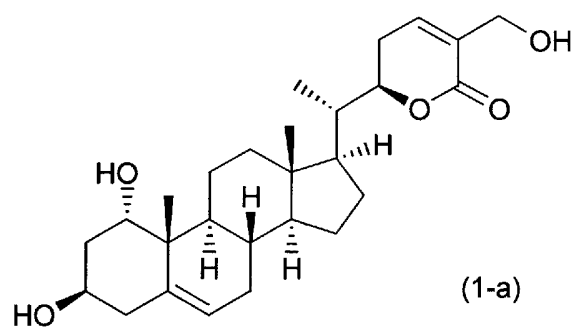
[図5] 脊髄損傷マウスにおける化合物（1-d）の後肢運動機能回復効果を示す。

### 発明を実施するための形態

[0012] 本発明化合物は、上記式（1）で表されるものであるが、具体的には次の式（式1-a）～（1-g）で表される化合物が含まれる。

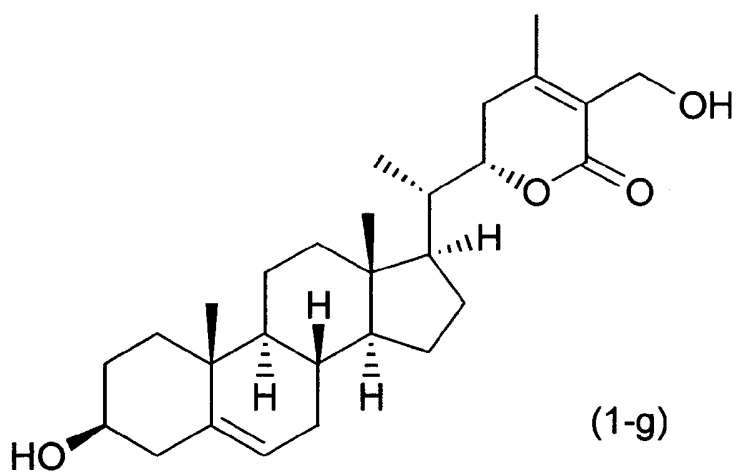
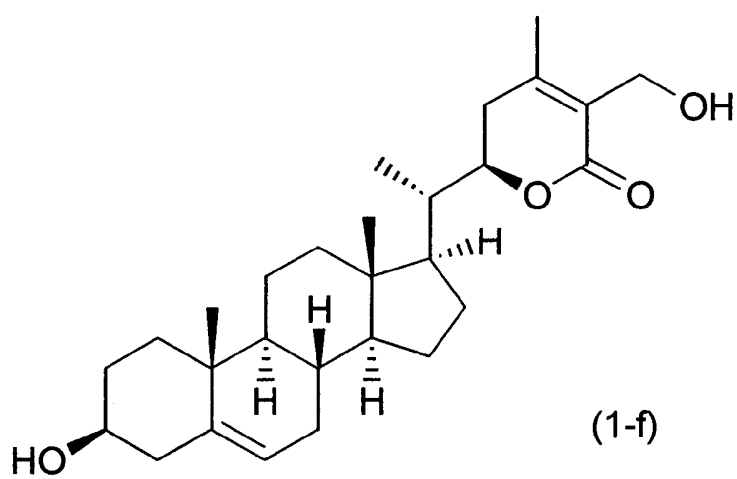
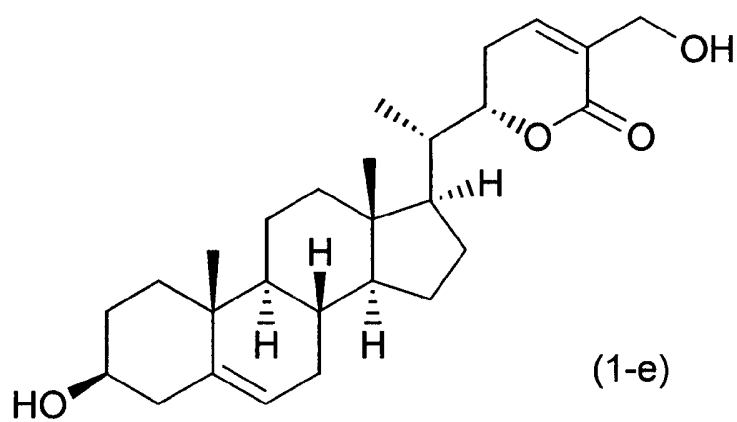
[0013]

[化2]



[0014]

[化3]



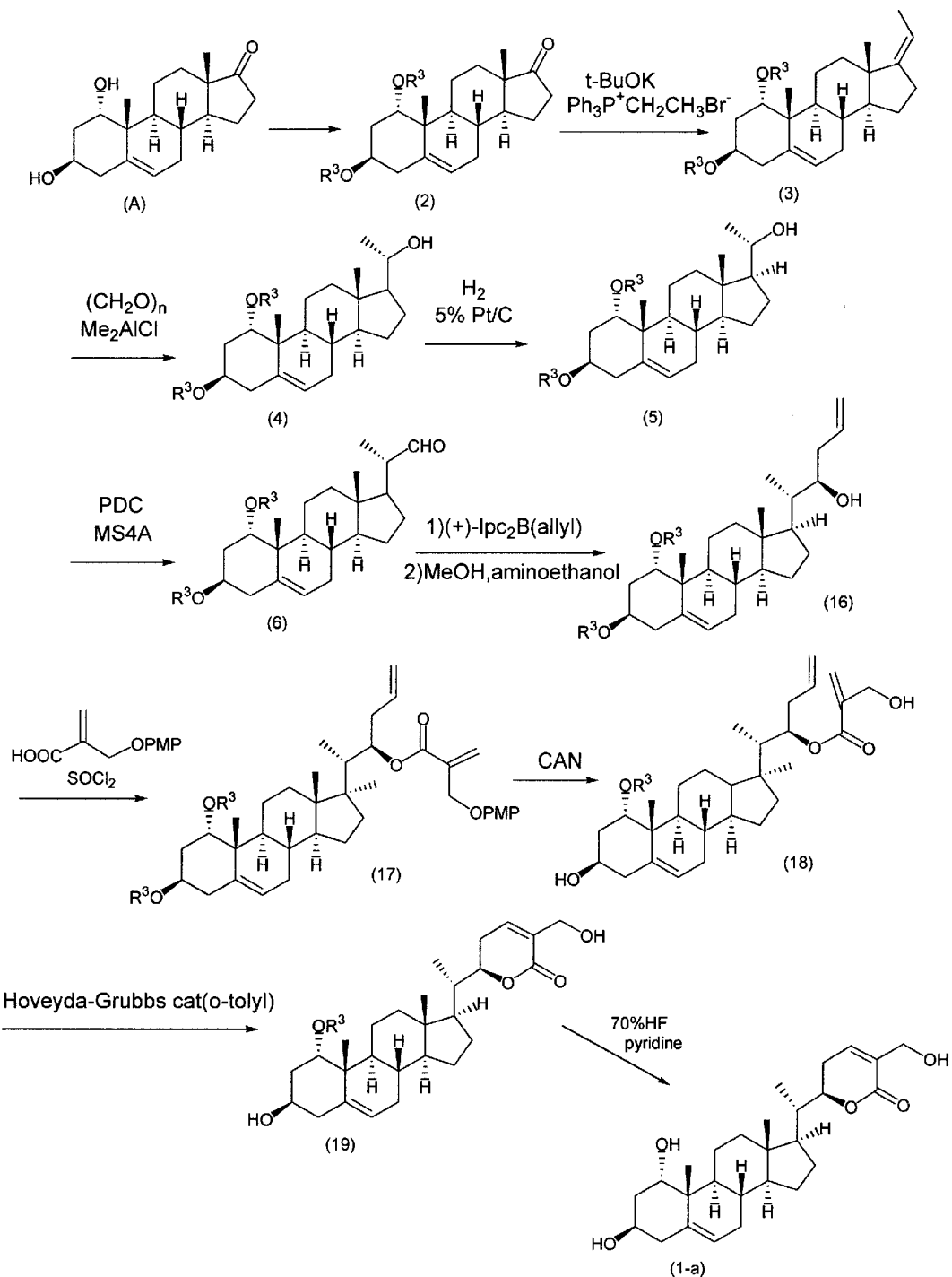
[0015] 本発明化合物（１）は、薬学的に許容される塩を形成してもよく、また水和物等の形態として存在することもある。

[0016] 本発明化合物（１）は、例えば、下記の反応式に従って製造することがで



きる。

[0017] [化4]



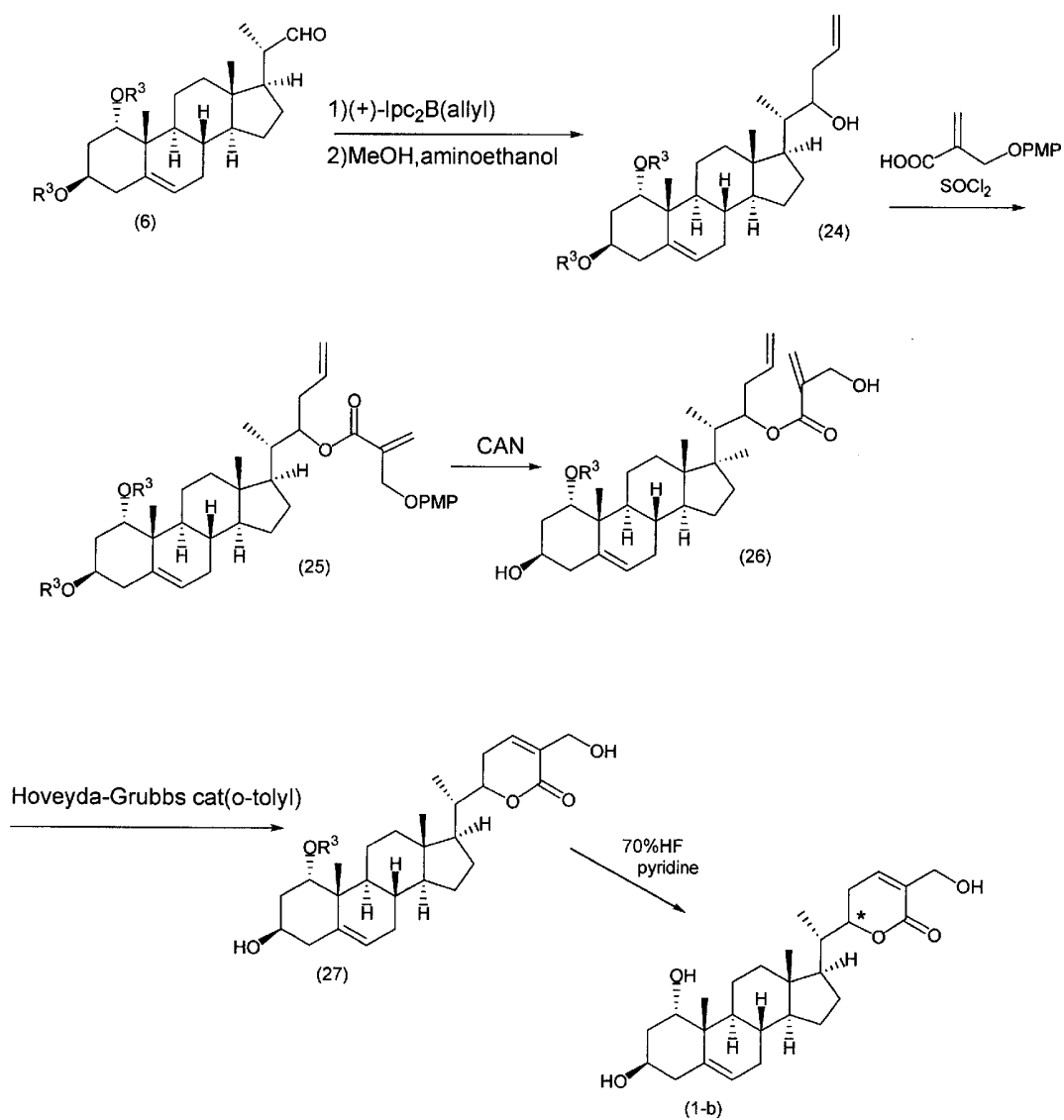
[0018] 原料化合物 (A) にtert-ブチルジメチルシリルオキシトリフラート等のシリル化剤を反応させて化合物 (2) を得、これにエチルトリフェニルホスホ

ニウムブロミド等のアルキルトリフェニルホスホニウムハライドを反応させて化合物（３）を得る。化合物（３）にパラホルムアルデヒド等のヒドロキシメチル化剤を反応させて化合物（４）を得、これを水素添加等により還元して化合物（５）を得、次いでピリジニウムジクロリド、モレキュラーシーブス等の脱水剤を反応させて化合物（６）を得る。この化合物（６）にジイソピノカンフェイルアリルボラン（ $I p C_2 B (allyl)$ ）等の不斉アリル化剤やグリニヤール試薬を反応させて化合物（１６）を得、次いでこれに２－（４－メトキシフェノキシメチル）アクリル酸を反応させて化合物（１７）を得る。この化合物（１７）に $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ 等の酸化剤を反応させて化合物（１８）を得、これにグラブス触媒、Hoveyda-Grubbs触媒によるメタセシスを行い化合物（１９）を得、次いで保護基を脱離させることにより化合物（１－a）が得られる。

[0019] 上記反応式における化合物（６）から化合物（１－a）までの反応は、前記化合物（１－b）～化合物（１－g）の合成法にも応用できる。従って、他の本発明化合物は、次の反応式に従って製造できる。

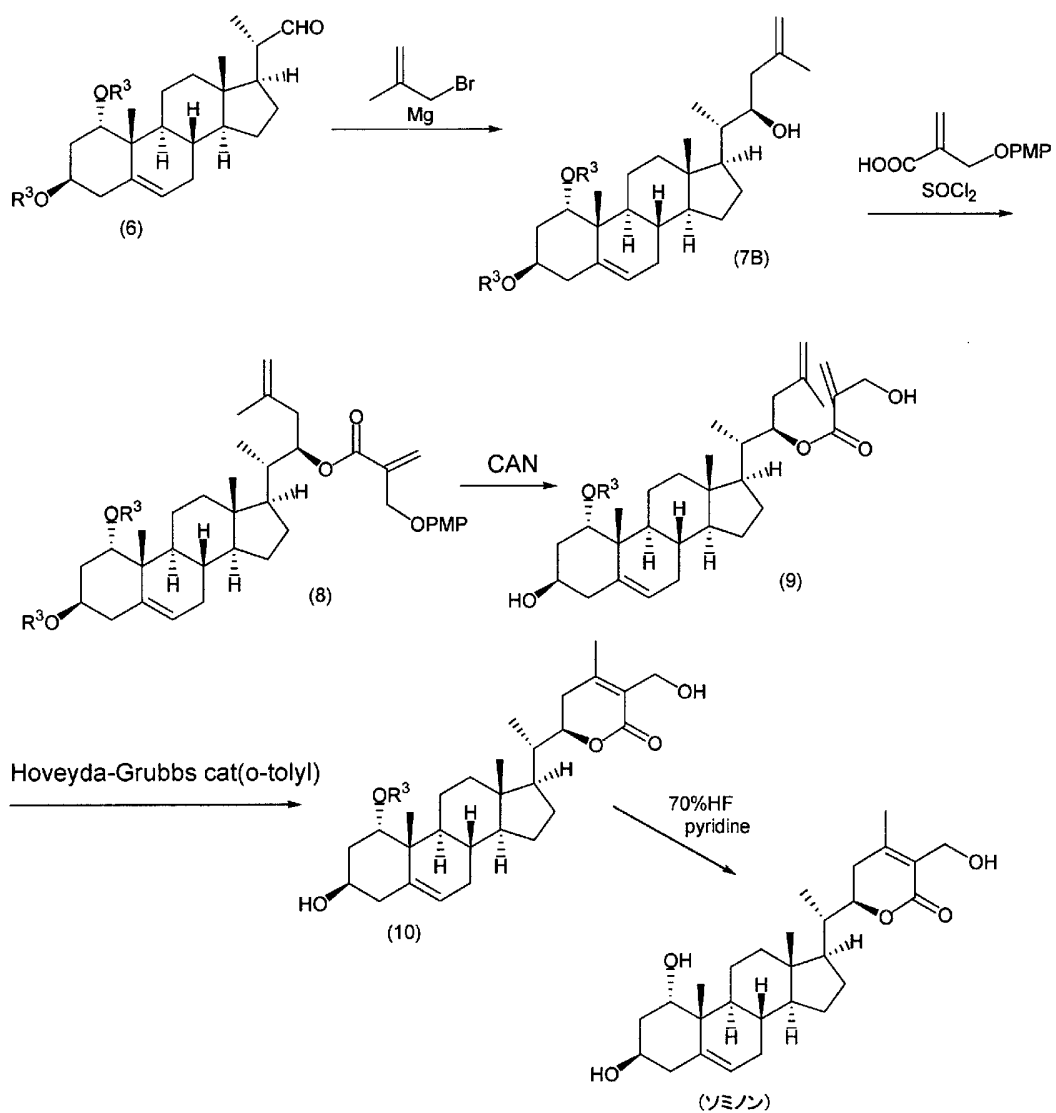
[0020]

[145]



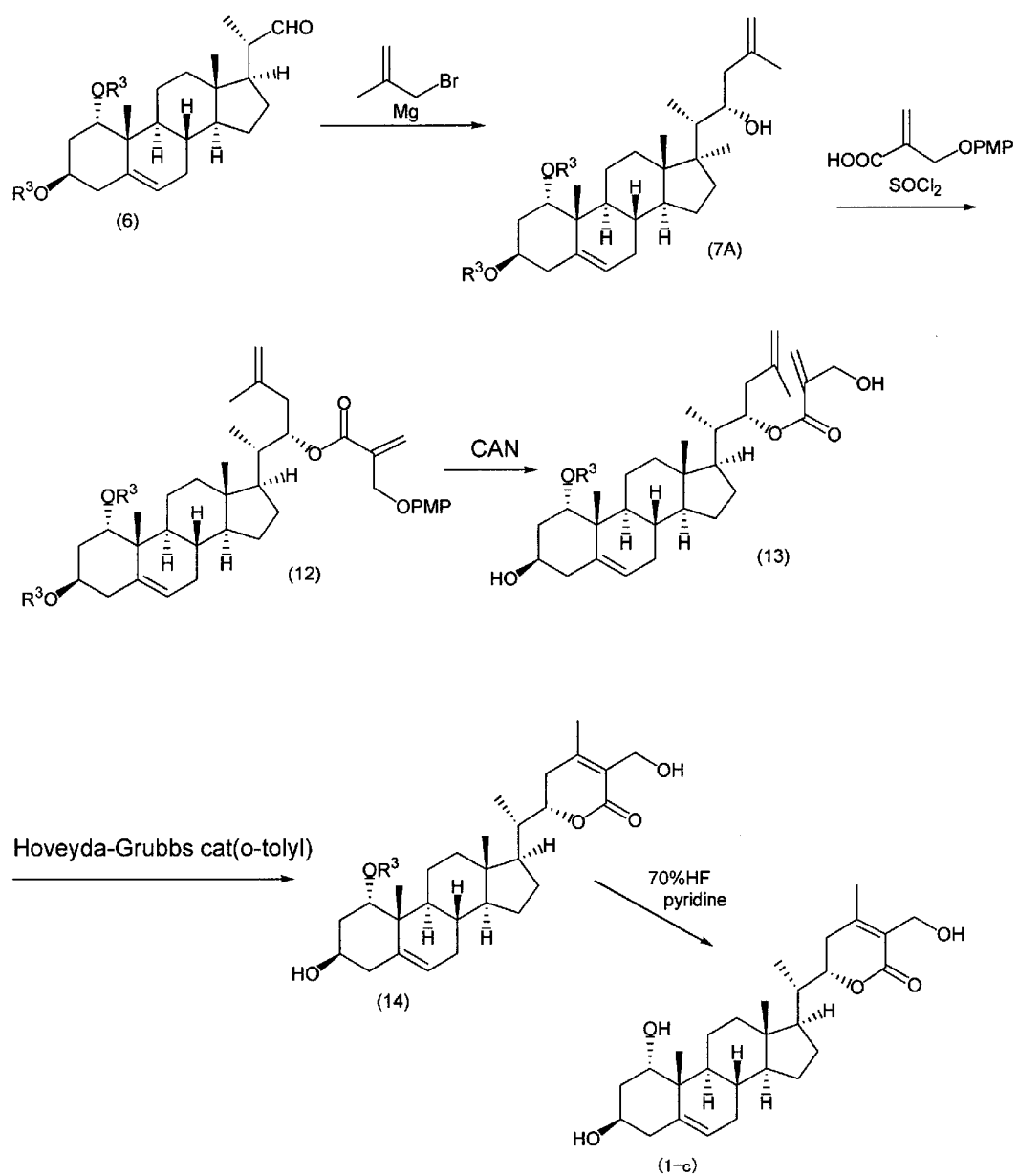
[0021]

[化6]



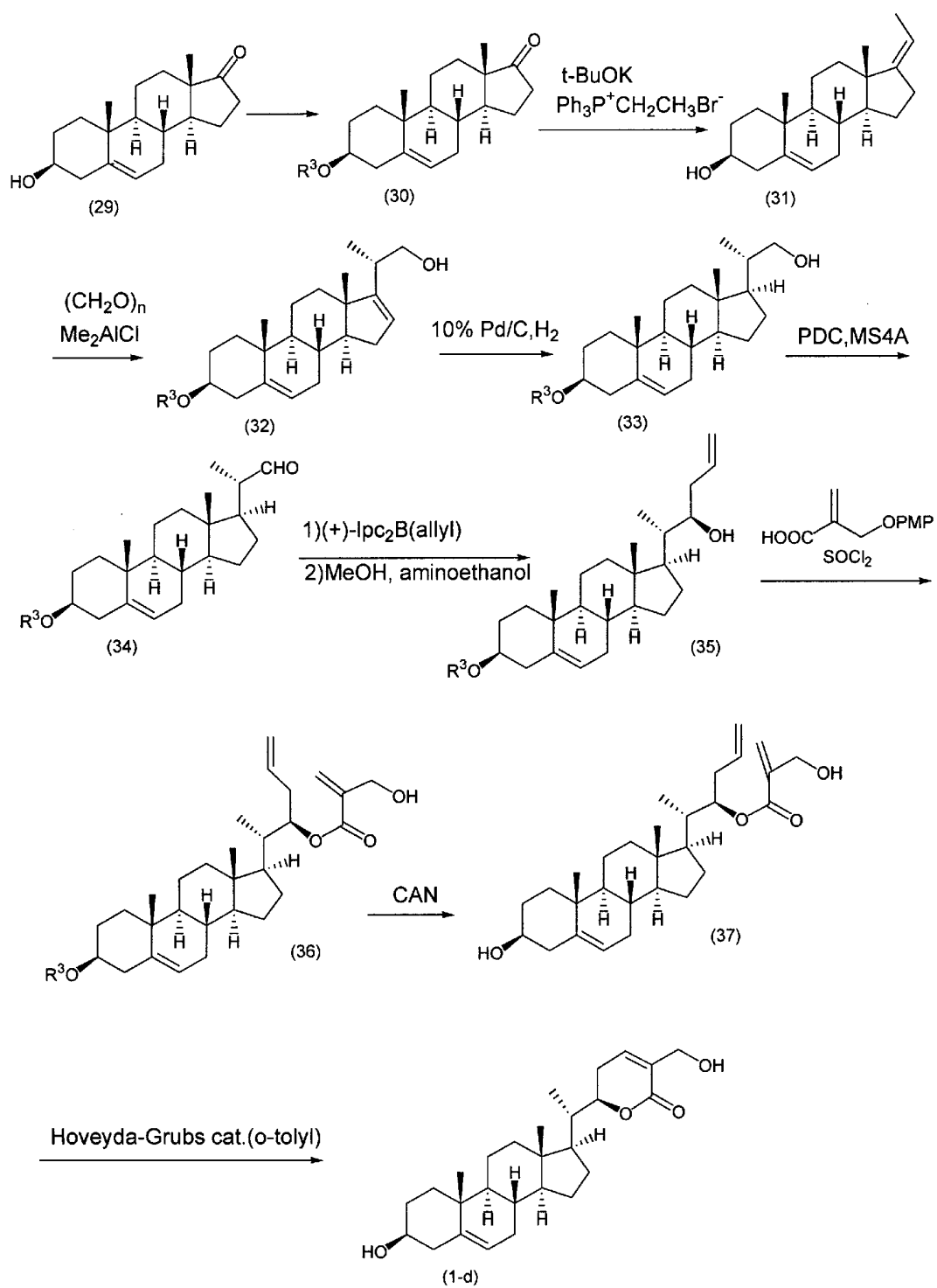
[0022]

[化7]



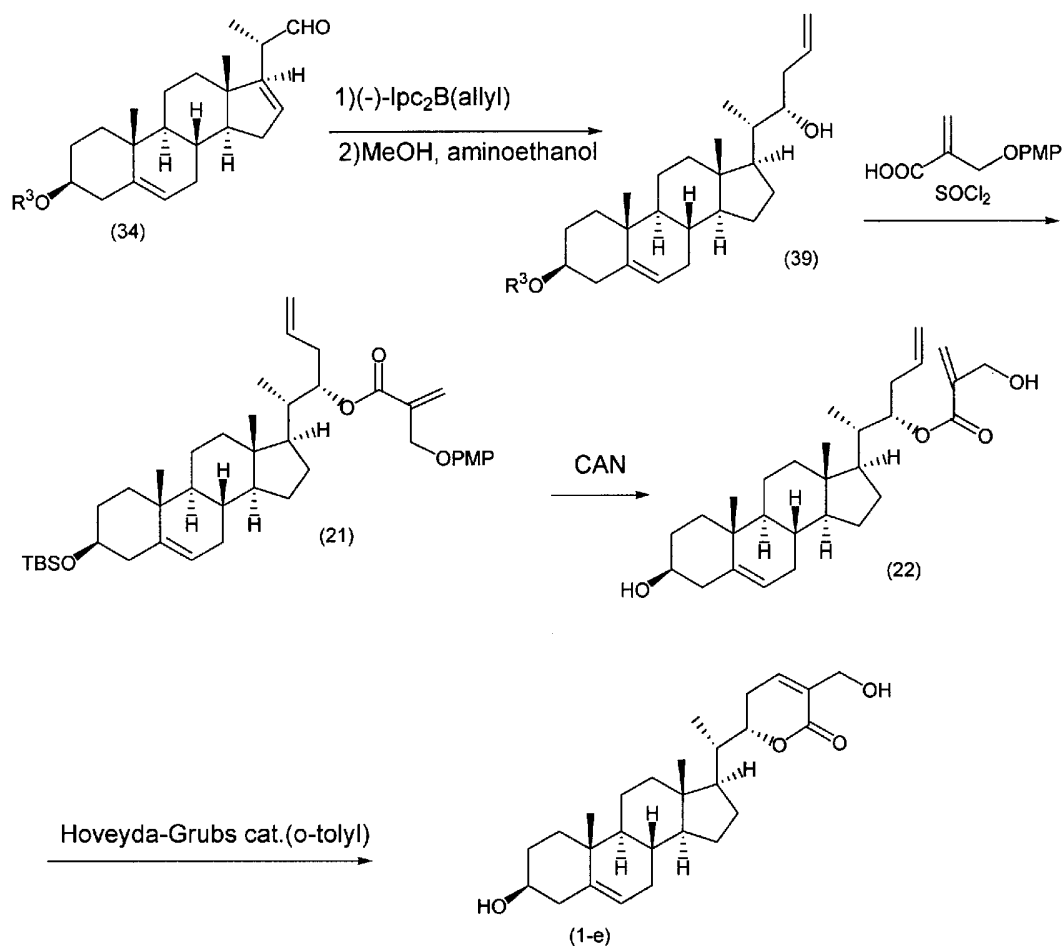
[0023]

[118]



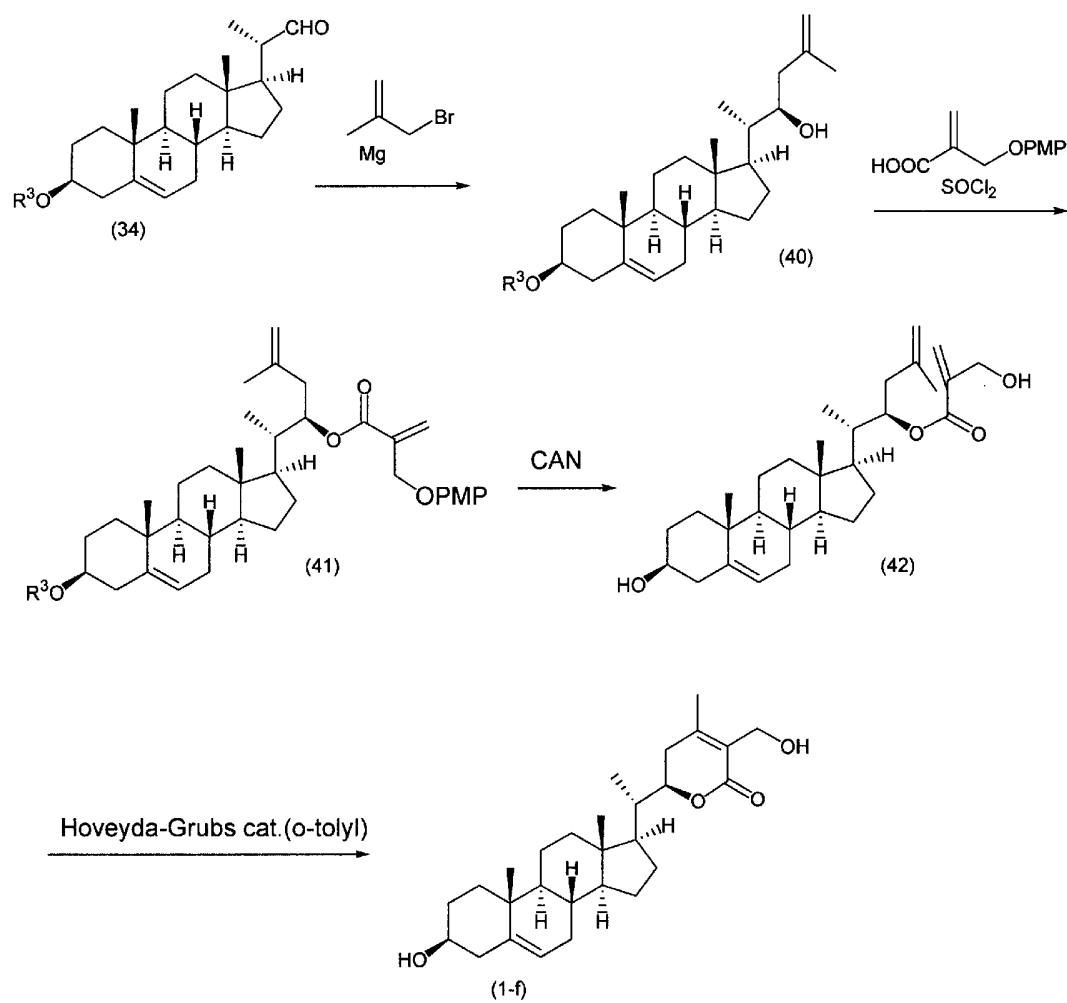
[0024]

[119]



[0025]

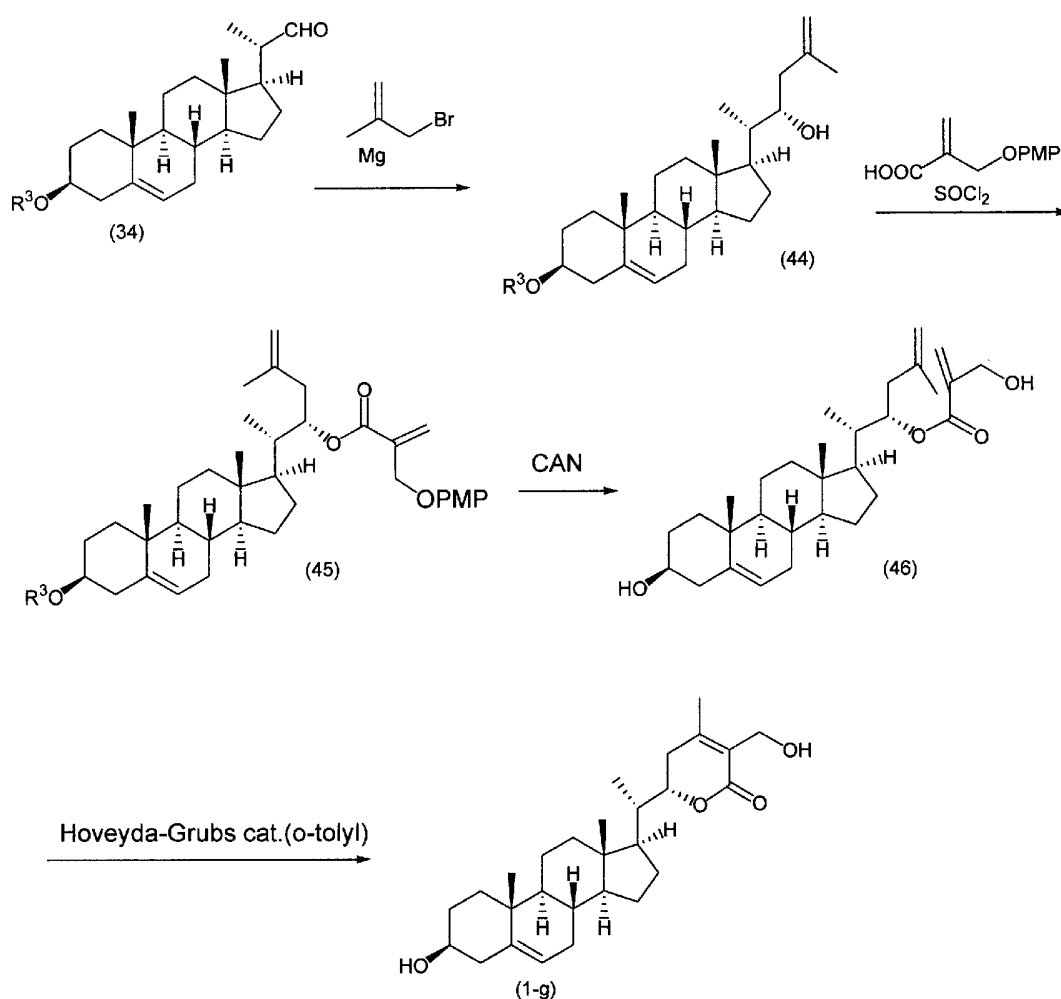
[化10]



[0026]



[化11]



[0027] 上記反応式中、化合物（６）から化合物（７Ｂ）又は化合物（７Ａ）への反応は通常、グリニヤール反応を行えばよい。

[0028] 上記工程により製造された本発明化合物（１）は、通常公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等を用いることにより単離精製可能である。

[0029] 神経疾患の予防及び／又は治療剤としては、神経細胞死を抑制するだけでなく、残された神経細胞の神経突起を伸展させ、神経細胞間の情報伝達を正常化する化合物が望ましく、化合物（１）は神経突起伸展作用を有しており、神経細胞死や神経突起の萎縮に起因する神経疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。本発明の医薬の適用対象となる神

経疾患としては特に制限されないが、例えば、アルツハイマー病、脳血管性痴呆、老年性痴呆、前頭側頭型痴呆、レビー小体痴呆、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、神経因性膀胱、過活動膀胱、神経性頻尿、切迫性尿失禁、反射性尿失禁、溢流性尿失禁、筋萎縮性側索硬化症、脳出血、脳梗塞、脳腫瘍、脳外傷、脊髄損傷、ダウン症候群、多動性障害などを挙げることができる。

[0030] 本発明により提供される医薬の有効成分としては、化合物（１）及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を用いることができる。一般的には、本発明の医薬は、上記有効成分と製剤用添加物（担体、賦形剤など）とを含む医薬組成物の形態で提供される。

[0031] 本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口投与または非経口投与（例えば、筋肉内投与、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与、鼻腔などへの粘膜投与、または吸入投与など）の何れでもよい。本発明の医薬の形態は特に限定されず、経口投与のための製剤としては、例えば、錠剤、カプセル剤、細粒剤、粉末剤、顆粒剤、液剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口投与のための製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、経粘膜吸収剤、経皮吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤などが挙げられる。

[0032] 本発明の医薬の形態、使用すべき製剤用添加物、製剤の製造方法などは、いずれも当業者が適宜選択可能である。本発明の医薬の投与量は、患者の性別、年齢または体重、症状の重症度、予防または治療などの投与目的、あるいは他の合併症状の有無などを総合的に考慮して適宜選択することができる。化合物（１）の投与量は、一般的には、経口投与の場合、成人１日あたり約０．０５ｍｇ～２ｇ、好ましくは、約０．１ｍｇ～１ｇを、１～５回に分けて投与すればよい。非経口投与の場合、成人１日あたり約０．０１ｍｇ～１ｇ、好ましくは、約０．０５ｍｇ～０．５ｍｇを、１～５回に分けて投与することができる。

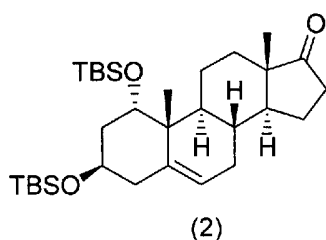
[0033] 以下、実施例及び参考例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明

はこれらに限定されるものではない。

## 実施例

[0034] 実施例 1

[0035] [化12]

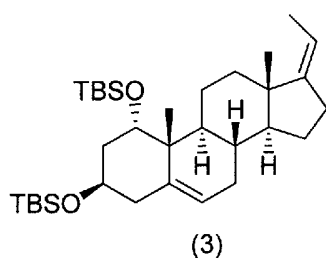


[0036] (1) 1,3-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-テトラデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-17-オン(2)

Ar雰囲気下、化合物(A)(1.48 g, 4.88 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(35 ml)溶液に0℃でEt<sub>3</sub>N(3.2 ml, 23.9 mmol)を加えた後、TBSOTf(3.9 ml, 17.0 mmol)を加え1時間攪拌した。その後反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、10%塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 10 → 1 : 4)で分離し、白色固体物質(2.91 g, quant., mp 147 ~ 149 °C)として化合物(2)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.48(1H, d, J = 5.5 Hz), 4.03 ~ 3.93 (1H, m), 3.78 ~ 3.77 (1H, m), 2.46 (1H, dd, J = 19.1, 8.7 Hz), 2.30 ~ 1.02 (16H, m), 0.98 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.86 (9H, s), 0.07 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.01 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 138.63, 122.46, 73.42, 67.38, 51.95, 47.52, 42.27, 42.24, 41.32, 38.82, 35.76, 31.60, 31.29, 30.46, 25.89, 25.87, 21.88, 19.76, 19.34, 18.07, 18.06, 13.61, -3.76, -4.44, -4.55, 5.31; IR (KBr): 1738 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 532 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>56</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>: 532.3768 (M<sup>+</sup>), found: 532.3783; [α]<sub>D</sub><sup>26.6</sup> = +48.77 (c = 1.050, CHCl<sub>3</sub>)

[0037] [化13]



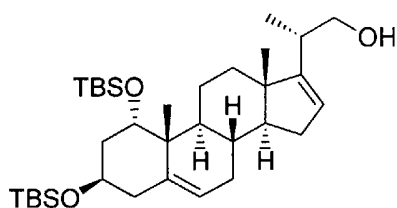
[0038] (2) 1,3-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-17-エチリデン-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン(3)

Ar雰囲気下、エチルトリフェニルホスホニウムブロミド(1.96 g, 1.32 mmol)のTHF (20 ml)溶液にt-BuOK (596 mg, 5.28 mmol)を加え室温で1時間撹拌した後、化合物(2) (705 mg, 1.32 mmol)を加え17時間加熱還流した。その後反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 20)で分離し、白色固体物質(752 mg, quant.)、mp 107 ~ 109 °C)として化合物(3)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.47 (1H, d, J = 5.7 Hz), 5.16 ~ 5.11 (1H, m), 4.03 ~ 3.96 (1H, m), 3.79 ~ 3.77 (1H, m), 2.02 ~ 1.02 (17H, m), 0.98 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.88 (18H, s), 0.87 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 150.49, 138.38, 123.12, 113.41, 73.48, 67.55, 56.71, 44.05, 42.29, 42.24, 41.00, 38.90, 36.79, 31.57, 31.48, 31.43, 25.95, 25.91, 24.57, 20.65, 19.31, 18.10, 16.73, 14.12, 13.16, -3.78, -4.42, -4.54, -5.18; MS (EI): m/z 544 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>60</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: 544.4132 (M<sup>+</sup>), found: 544.4146; [α]<sub>D</sub><sup>26.2</sup> = +16.16 (c = 1.000, CHCl<sub>3</sub>)

[0039]

[化14]



(4)

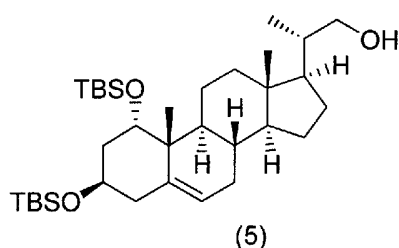
[0040] (3) 2-[1,3-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-ドデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-プロパン-1-オール(4)

Ar雰囲気下、化合物(3) (212 mg, 0.389 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 ml)溶液に、-60~-50℃でパラホルムアルデヒド(249 mg, 7.78 mmol)を加えた後Me<sub>2</sub>AlCl in hexane (ヘキサン) (3.9 ml, 3.90 mmol)を加え、1時間攪拌した。その後反応液に飽和重曹水を加え、セライトろ過し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で分離し、白色固体物質(162 mg, 73 %, mp 162 ~ 164 °C)として化合物(4)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.47 (1H, d, J = 5.8 Hz), 5.45 ~ 5.44 (1H, m), 4.02 ~ 3.95 (1H, m), 3.78 ~ 3.77 (1H, m), 3.63 ~ 3.50 (2H, m), 2.43 ~ 1.08 (17H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.00 (3H, s), 0.88 (18H, s), 0.82 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.03 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 157.60, 138.60, 123.06, 122.96, 73.54, 67.52, 66.50, 57.59, 47.00, 42.36, 42.32, 41.72, 38.86, 35.25, 34.66, 31.30, 31.28, 30.71, 25.93, 25.88, 20.18, 19.32, 18.11, 18.07, 16.37, -3.75, -4.41, -4.53, -5.21; IR (KBr): 3392 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 574 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>62</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>: 574.4238 (M<sup>+</sup>), found: 574.4243; [α]<sub>D</sub><sup>26.4</sup> = +4.45 (c = 1.000, CHCl<sub>3</sub>)

[0041]

[化15]



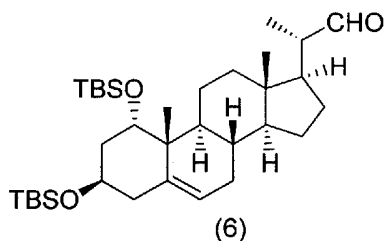
[0042] (4) 2-[1,3-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-プロパン-1-オール(5)

化合物(4) (39.5 mg, 0.069 mmol)のTHF溶液(1.0 ml)に5 % Pt/C (6.0 mg)を加えた後、水素を充填して室温で22時間攪拌した。その後反応液をセライトろ過し、溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 4)で分離し、白色固体物質(38.9 mg, 98 %, mp 172 ~ 174 °C)として化合物(5)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.45 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 4.03 ~ 3.95 (1H, m), 3.77 ~ 3.76 (1H, m), 3.66 ~ 3.61 (1H, m), 3.40 ~ 3.35 (1H, m), 2.29 ~ 1.08 (20H, m), 1.05 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.96 (3H, s), 0.88 (18H, s), 0.70 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.02 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.32, 123.17, 73.47, 67.98, 67.58, 56.65, 52.36, 42.39, 42.26, 42.13, 40.87, 39.47, 38.88, 38.77, 32.05, 31.54, 27.75, 25.94, 25.89, 24.43, 20.48, 19.30, 18.08, 16.73, 12.01, -3.77, -4.44, -4.55, -5.23; IR (KBr):  $3290\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  576 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{O}_3\text{Si}_2$ : 576.4394 ( $\text{M}^+$ ), found: 576.4384;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24.5} = +10.02$  ( $c = 1.000$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0043]

[化16]



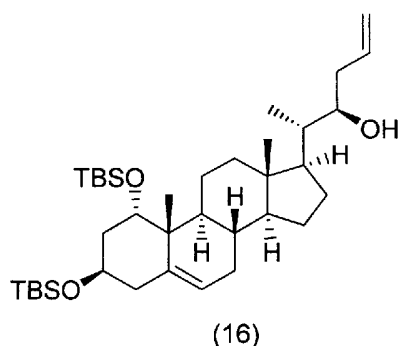
[0044] (5) 2-[1,3-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-プロピオンアルデヒド(6)

Ar雰囲気下、化合物(5) (115 mg, 0.199 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.0 ml)溶液にMS4A (37.0 mg)、PDC (380 mg, 1.01 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。その後反応液をセライトろ過し、溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 6)で分離し、白色固体物質(98.0 mg, 85 %, mp 154 ~ 155 °C)として化合物(6)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.57 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.45 (1H, d, J = 5.7 Hz), 4.02 ~ 3.95 (1H, m), 3.77 ~ 3.76 (1H, m), 2.39 ~ 1.15 (19H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.97 (3H, s), 0.88 (18H, s), 0.73 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.03 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 205.10, 138.30, 123.03, 73.48, 67.50, 56.18, 50.97, 49.53, 42.93, 42.25, 42.13, 40.93, 39.33, 38.87, 32.01, 31.50, 27.06, 25.92, 25.88, 24.70, 20.43, 19.29, 18.09, 18.07, 13.41, 12.31, -3.76, -4.44, -4.56, -5.25; IR (KBr): 1725 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 574 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>62</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>: 574.4238 (M<sup>+</sup>), found: 574.4284; [α]<sub>D</sub><sup>25.8</sup> = +9.93 (c = 1.000, CHCl<sub>3</sub>)

[0045]

[化17]



[0046] (6) 2-[1,3-ビス-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-ヘキサ-5-エン-3-オール(16)

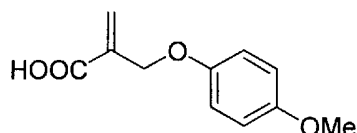
Ar雰囲気下、化合物(6) (168 mg, 0.292 mmol)のEt<sub>2</sub>O (3.0 ml)溶液に-78℃で(+)-Ipc<sub>2</sub>B(allyl) in pentane (ペンタン) (0.44 ml, 0.44 mmol)を加え1.5時間攪拌した後、メタノール (0.12 ml, 2.96 mmol)を加え室温に昇温し、アミノエタノール(0.18 ml, 2.94 mmol)を加えて13.5時間攪拌した。その後反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(AcOEt : hexane = 1 : 5)で分離し、白色固体物質(109 mg, 61 %, mp 89 ~ 91 °C)として化合物(16)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.91 ~ 5.77 (1H, m), 5.45 (1H, d, J = 5.8 Hz), 5.17 ~ 5.12 (2H, m), 4.02 ~ 3.93 (1H, m), 3.77 (1H, br), 3.71 ~ 3.67 (1H, m), 2.29 ~ 1.00 (22H, m), 0.96 (3H, s), 0.94 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.89 (9H, s), 0.88 (9H, s), 0.71 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.03 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 138.35, 136.27, 123.13, 117.81, 73.48, 72.19, 67.57, 56.55, 53.16, 42.66, 42.25, 42.15, 41.15, 40.89, 39.65, 38.88, 34.91, 32.08, 31.56, 27.42, 25.94, 25.89, 24.43, 20.48, 19.29, 18.09, 18.08, 12.45, 11.95, -3.78, -4.44, -4.59, -5.20; IR (KBr): 3449 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 616 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>37</sub>H<sub>68</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>: 616.4707 (M<sup>+</sup>), found: 616.4748; [α



$$[\alpha]_D^{25.4} = +13.70 \quad (c = 1.000, \text{CHCl}_3)$$

[0047] [化18]



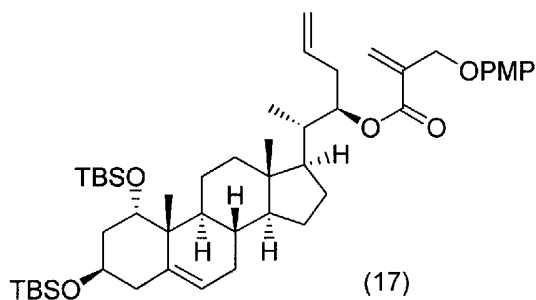
(48)

[0048] (7) 2-(4-メトキシフェノキシメチル)アクリル酸(48)

Ar雰囲気下、水素化ナトリウム(60%, dispersion in paraffin liquid, 6.05 g, 151 mmol)のTHF (60 ml)溶液に、0°Cでp-メトキシフェノール(18.8 g, 151 mmol)を加え15分撹拌した後 2-(ブロモメチル)-アクリル酸(5.00 g, 30.3 mmol)を加え、室温に昇温して19時間撹拌した。その後反応液にH<sub>2</sub>Oを加え、10%塩酸で洗浄、飽和重曹水で抽出した。水層に10%塩酸を加えpH3~4にし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。残留物(6.06 g, 96%)の<sup>1</sup>H-NMR測定により化合物(48)であることを確認後、これ以上の精製は行わず次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.88 ~ 6.82 (4H, m), 6.53 (1H, d, J = 1.1 Hz), 6.14 (1H, d, J = 1.1 Hz) 4.72 ~ 4.71 (2H, m), 3.78 (3H, s)

[0049] [化19]



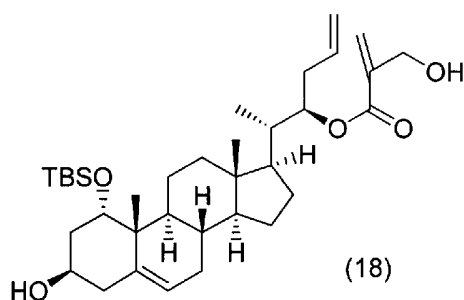
(17)

[0050] (8) 1-[1-[1,3-ビス-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-ブタ-3-エニル-2-(4-メトキシフェノキシメチル)-アクリレート(17)

Ar雰囲気下、カルボン酸(48) (83.7 mg, 0.402 mmol)のベンゼン(1.0 ml)溶液に塩化チオニル(0.29 ml, 4.02 mmol)を加え、80°Cで1時間攪拌した後ベンゼンと過剰の塩化チオニルを留去した。次に、Ar雰囲気下、アルコール体(16) (82.8 mg, 0.134 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 ml)溶液に室温で、ピリジン(0.16 ml, 2.01 mmol)を加えた後、先ほど調製した酸塩化物を加え30分攪拌した。その後反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、10%塩酸、飽和重曹水で順次洗浄した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 5)で分離し、無色の油状物質(76.2 mg, 70 %)として化合物(17)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.89 ~ 6.81 (4H, m), 6.37 (1H, d, J = 1.5 Hz), 5.95 (1H, d, J = 1.5 Hz), 5.80 ~ 5.71 (1H, m), 5.45 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.11 ~ 4.99 (3H, m), 4.69 (2H, s), 4.01 ~ 3.97 (1H, m), 3.79 ~ 3.77 (1H, m), 3.77 (3H, s), 2.30 ~ 1.00 (21H, m), 0.98 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.96 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.88 (9H, s), 0.70 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.03 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 165.03, 154.03, 152.45, 138.29, 136.55, 135.04, 125.83, 123.13, 116.98, 115.73, 114.58, 76.58, 73.49, 67.53, 66.80, 56.55, 55.65, 53.10, 42.73, 42.26, 42.14, 40.87, 39.64, 39.14, 38.89, 32.05, 31.56, 31.54, 27.14, 25.95, 25.88, 24.40, 20.47, 19.29, 18.10, 14.11, 13.19, 12.00, -3.78, -4.44, -4.55, -5.20; IR (neat): 1711 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 806 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>48</sub>H<sub>78</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>: 806.5337 (M<sup>+</sup>), found: ; [α]<sub>D</sub><sup>26.7</sup> = +16.32 (c = 1.000, CHCl<sub>3</sub>)

[0051] [化20]

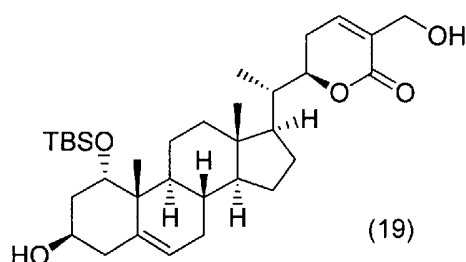


[0052] (9) 1-[1-[1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-ブタ-3-エニル-2-ヒドロキシメチルアクリレート(18)

Ar雰囲気下、化合物(17) (24.3 mg, 0.030 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (drops)溶液にMeCN (1.5 ml)を加えた後、室温でCAN (49.3 mg, 0.090 mmol)を加え室温で1.5時間攪拌した。その後反応液に飽和重曹水を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 2)で分離し、白色固体物質(10.1 mg, 57 %, mp175 ~ 177 °C)として化合物(18)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.25 (1H, d, J = 1.4 Hz), 5.79 (1H, d, J = 1.4 Hz), 5.77 ~ 5.67 (1H, m), 5.48 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.10 ~ 5.00 (3H, m), 4.31 (2H, dd, 19.4, 13.9 Hz), 4.03 ~ 3.95 (1H, m), 3.81 ~ 3.80 (1H, m), 2.35 ~ 1.02 (23H, m), 0.97 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.96 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.69 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.04 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 165.79, 139.71, 137.70, 135.08, 125.55, 123.65, 117.11, 76.62, 73.48, 66.85, 62.71, 56.47, 53.07, 42.71, 42.05, 41.83, 40.87, 39.56, 39.07, 38.41, 32.09, 31.97, 31.59, 27.12, 25.91, 24.39, 20.37, 19.24, 18.12, 13.17, 11.96, -3.95, -5.26; IR (KBr): 3293, 1709 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 586 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>35</sub>H<sub>58</sub>O<sub>5</sub>Si: 586.4054 (M<sup>+</sup>), found: 586.4007; [α]<sub>D</sub><sup>24.5</sup> = +16.03 (c = 0.830, CHCl<sub>3</sub>)

[0053] [化21]



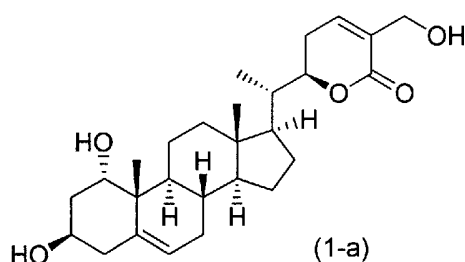
[0054] (10) 6-[1-[1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヒドロキシ-10,13-

ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-ヒドロキシメチル-5,6-ジヒドロピラン-2-オン(19)

Ar雰囲気下、化合物(18) (31.6 mg, 0.054 mmol)のトルエン(5.4 ml)溶液に改良型Hoveyda-Grubbs触媒(o-tolyl型, 9.1 mg, 0.016 mmol)を加え、80°Cで2時間攪拌した。その後反応溶液の溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 2 : 1)で分離し、白色固体物質(25.5 mg, 85 %, mp 128 ~ 130 °C)として化合物(19)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.85 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz), 5.47 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz), 4.50 (1H, dt,  $J = 13.2, 3.6$  Hz), 4.31 (2H, s), 4.04 ~ 3.93 (1H, m), 3.81 ~ 3.80 (1H, m), 2.60 ~ 1.06 (23H, m), 1.03 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.97 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.72 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.04 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.02, 140.81, 137.80, 131.29, 123.52, 80.51, 73.48, 66.84, 61.78, 56.48, 52.01, 42.76, 42.05, 41.83, 40.87, 39.52, 38.89, 38.41, 31.98, 31.58, 27.33, 25.91, 24.39, 23.10, 20.35, 19.25, 18.13, 13.41, 11.76, -3.93, -5.26; IR (KBr): 3285, 1709  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  558 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}$ : 558.3741 ( $\text{M}^+$ ), found: 558.3711;  $[\alpha]_D^{25.1} = +35.19$  ( $c = 0.460$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0055] [化22]



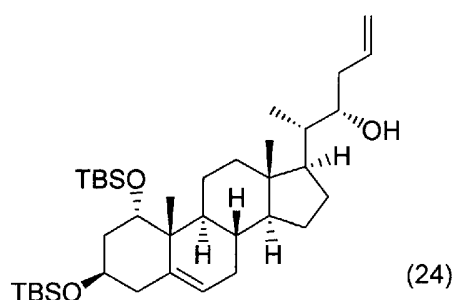
[0056] (11) (6R)-6-[(1S)-1-[(1S,3R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-1,3-ジヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-ヒドロキシメチル-5,6-ジヒドロピラン-2-オン (1-a)

Ar雰囲気下、化合物(19) (14.3 mg, 0.026 mmol)のTHF (2.0 ml)溶液に70 % HF ピリジン(excessive amount)を加え、80℃で4時間攪拌した。その後反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、10%塩酸、飽和重曹水で順次洗浄した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt only → AcOEt : acetone = 1 : 1)で分離し、白色固体物質(8.5 mg, 75 %, mp 238 ~ 240 °C)として化合物(1-a)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.98 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.49 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.51 (1H, dt, J = 12.3, 4.0 Hz), 4.23 (2H, s), 3.91 ~ 3.85 (1H, m), 3.81 ~ 3.80 (1H, m), 3.45 ~ 3.43 (1H, m), 2.42 ~ 1.08 (23H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.03 (3H, s), 0.78 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (CD<sub>3</sub>OD): δ 167.18, 141.90, 139.20, 132.41, 125.00, 81.78, 73.51, 66.93, 60.54, 57.62, 53.26, 43.94, 42.63, 42.56, 42.48, 40.86, 40.41, 39.26, 33.29, 32.90, 28.27, 27.58, 25.54, 21.33, 20.12, 13.87, 12.22; IR (KBr): 3437, 1699 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 444 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>: 444.2876 (M<sup>+</sup>), found: 444.2856; [α]<sub>D</sub><sup>27.0</sup> = +29.60 (c = 0.305, MeOH)

## [0057] 実施例 2

### [0058] [化23]



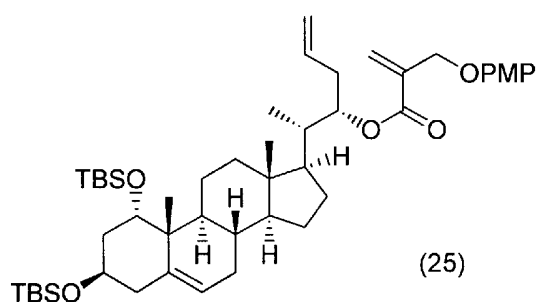
[0059] (1) 2-[1,3-ビス-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-ヘキサ-5-エン-3-オール(24)

Ar雰囲気下、化合物(6) (515 mg, 0.895 mmol)のEt<sub>2</sub>O (9.0 ml)溶液に-78℃で(-)-Ipc<sub>2</sub>B(allyl) in pentane (1.35 ml, 1.35 mmol)を加え1.5時間攪拌し

た後、メタノール(0.36 ml, 8.86 mmol)を加え室温に昇温し、アミノメタノール(0.54 ml, 8.82 mmol)を加えて12時間攪拌した。その後反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 5)で分離し、白色固体物質(358 mg, 65 %, mp 58 ~ 60 °C)として化合物(24)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.87 ~ 5.73 (1H, m), 5.45 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.14 ~ 5.08 (2H, m), 4.02 ~ 3.95 (1H, m), 3.77 ~ 3.70 (2H, m), 2.33 ~ 1.01 (22H, m), 0.96 (3H, s), 0.93 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.88 (18H, s), 0.68 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.02 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 138.21, 135.60, 123.10, 117.32, 73.47, 72.44, 67.60, 56.81, 52.67, 42.33, 42.20, 40.92, 40.21, 39.69, 38.98, 32.18, 31.60, 27.83, 26.03, 26.00, 24.35, 20.65, 19.42, 18.20, 11.97, 11.76, -3.62, -4.29, -4.38, -5.06; IR (KBr): 3453 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 616 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>37</sub>H<sub>68</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>: 616.4707 (M<sup>+</sup>), found:; [α]<sub>D</sub><sup>27.9</sup> = +17.67 (c = 1.000, CHCl<sub>3</sub>)

[0060] [化24]



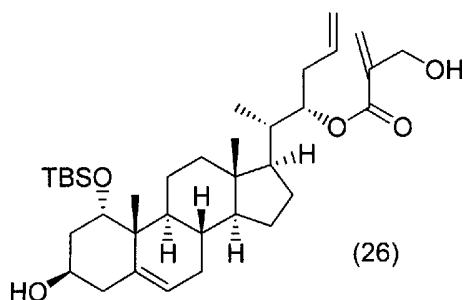
[0061] (2) 1-[1-[1,3-ビス-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-ブタ-3-エニル-2-(4-メトキシフェノキシメチル)-アクリレート (25)

Ar雰囲気下、カルボン酸(48) (132 mg, 0.636 mmol)のベンゼン (2.0 ml)

溶液に塩化チオニル(0.46 ml, 6.36 mmol)を加え、80℃で1時間攪拌した後ベンゼンと過剰の塩化チオニルを留去した。次に、Ar雰囲気下、アルコール体(24) (131 mg, 0.212 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 ml)溶液に室温で、ピリジン(0.26 ml, 3.18 mmol)を加えた後、先ほど調製した酸塩化物を加え30分攪拌した。その後反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、10%塩酸、飽和重曹水で順次洗浄した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 5)で分離し、無色の油状物質(144 mg, 84 %)として化合物(25)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.89 ~ 6.81 (4H, m), 6.38 (1H, d, J = 1.5 Hz), 5.98 (1H, d, J = 1.5 Hz), 5.80 ~ 5.66 (1H, m), 5.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.15 ~ 5.03 (3H, m), 4.70 (2H, d, J = 1.5 Hz), 4.03 ~ 3.94 (1H, m), 3.79 ~ 3.77 (1H, m), 3.77 (3H, s), 2.44 (1H, q, J = 7.0 Hz), 2.34 ~ 1.05 (20H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.96 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.87 (9H, s), 0.68 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.03 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 164.92, 153.92, 152.30, 138.14, 136.43, 133.94, 125.83, 123.13, 117.51, 115.64, 114.52, 75.97, 73.49, 67.54, 66.86, 56.63, 55.66, 52.72, 42.38, 42.31, 42.25, 40.84, 40.21, 39.66, 38.96, 38.78, 36.99, 32.23, 31.58, 28.14, 26.02, 25.99, 24.43, 20.55, 19.40, 18.17, 13.06, 11.91, -3.67, -4.29, -4.40, -4.98; IR (neat): 1713 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 806 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>48</sub>H<sub>78</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>: 806.5337 (M<sup>+</sup>), found: ; [α]<sub>D</sub><sup>24.9</sup> = +2.66 (c = 1.000, CHCl<sub>3</sub>)

[0062] [化25]

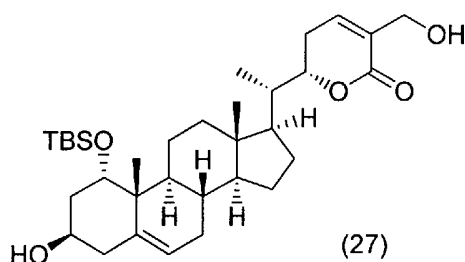


[0063] (3) 1-[1-[1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-ブタ-3-エニル-2ヒドロキシメチルアクリレート (26)

Ar雰囲気下、化合物(25) (59.2 mg, 0.073 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 ml)溶液にMeCN (2.5 ml)を加えた後、室温でCAN (120 mg, 0.219 mmol)を加え室温で1.5時間攪拌した。その後反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、飽和重曹水で洗浄した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 2)で分離し、白色固体物質(20.0 mg, 47 %, mp129 ~ 131 °C)として化合物(26)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.24 (1H, d, J = 1.4 Hz), 5.82 (1H, d, J = 1.4 Hz), 5.77 ~ 5.64 (1H, m), 5.46 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.14 ~ 5.02 (3H, m), 4.33 (1H, s), 4.04 ~ 3.93 (1H, m), 3.79 ~ 3.78 (1H, m), 2.48 (23H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.96 (3H, s), 0.86 (9H, s), 0.67 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.03 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 165.70, 139.58, 137.58, 133.87, 125.28, 123.61, 117.58, 76.03, 73.46, 66.82, 62.57, 56.52, 52.67, 42.34, 42.13, 41.84, 40.82, 39.56, 38.69, 38.44, 36.91, 32.12, 31.62, 28.09, 25.97, 24.40, 20.44, 19.35, 18.20, 13.08, 11.85, -3.85, -5.06; IR (KBr): 3309, 1712 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 586 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>35</sub>H<sub>58</sub>O<sub>5</sub>Si: 586.4054 (M<sup>+</sup>), found:; [α]<sub>D</sub><sup>25.5</sup> = -2.44 (c = 1.000, CHCl<sub>3</sub>)

[0064] [化26]



[0065] (4) 6-[1-[1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヒドロキシ-10,13-ジ

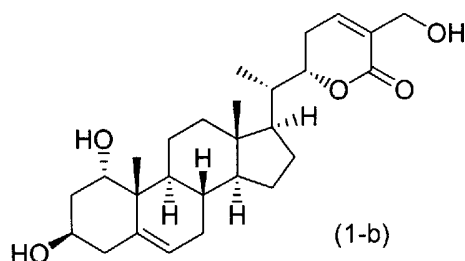


メチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-ヒドロキシメチル]-5,6-ジヒドロピラン-2-オン(27)

Ar雰囲気下、化合物(26) (43.5 mg, 0.074 mmol)のtoluene (15 ml)溶液に改良型Hoveyda-Grubbs触媒(o-tolyl型, 8.6 mg, 0.015 mmol)を加え、80°Cで10時間攪拌した。その後反応溶液の溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 2 : 1)で分離し、白色固体物質(24.2 mg, 58 %, mp 104 ~ 106 °C)として化合物(27)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.85 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz), 5.48 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 4.53 (1H, dd,  $J = 12.9, 3.3$  Hz), 4.30 (2H, s), 4.05 ~ 3.94 (1H, m), 3.80 ~ 3.79 (1H, m), 2.68 ~ 2.58 (1H, m), 2.37 ~ 1.10 (22H, m), 1.06 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.96 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.69 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.04 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.83, 141.01, 137.61, 131.10, 123.57, 80.27, 73.42, 66.89, 61.78, 56.58, 51.26, 42.25, 42.09, 41.89, 40.86, 39.69, 39.35, 38.48, 32.10, 31.60, 27.83, 27.49, 26.00, 24.30, 20.53, 19.34, 18.22, 13.29, 11.89, -3.80, -5.10; IR (KBr): 3333, 1706  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  558 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}$ : 558.3741 ( $\text{M}^+$ ), found:;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27.6} = -12.91$  ( $c = 0.735$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0066] [化27]



[0067] (5) (6S)-6-[(1S)-1-[(1S,3R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-1,3-ジヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-ヒドロキシメチル

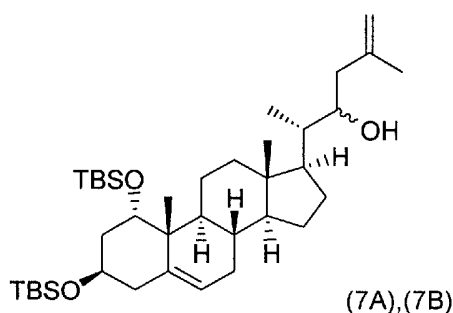
## -5, 6-ジヒドロピラン-2-オン(1-b)

Ar雰囲気下、化合物(27) (13.0 mg, 0.023 mmol)のTHF (1.5 ml)溶液に70 % HF ピリジン(excessive amount)を加え、80°Cで4.5時間攪拌した。その後反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、10%塩酸、飽和重曹水で順次洗浄した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : acetone = 1 : 1)で分離し、白色固体物質(11.3 mg, quant. , mp 251 ~ 253 °C)として化合物(1-b)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.99 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.50 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 4.23 (2H, s), 3.95 ~ 3.84 (1H, m), 3.81 ~ 3.80 (1H, m), 3.45 ~ 3.44 (1H, m), 2.67 ~ 2.57 (1H, m), 2.32 ~ 1.14 (22H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.02 (3H, s), 0.76 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (CD<sub>3</sub>OD): δ 167.16, 142.42, 139.15, 132.21, 125.08, 81.72, 73.51, 66.93, 60.59, 58.01, 53.16, 43.40, 42.59, 42.48, 40.94, 40.67, 39.23, 33.32, 32.89, 28.58, 28.29, 27.58, 25.36, 21.37, 20.10, 13.83, 12.18; IR (KBr): 3301, 1700 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 444 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>: 444.2876 (M<sup>+</sup>), found:; [α]<sub>D</sub><sup>27.7</sup> = -32.36 (c = 0.195, MeOH)

## [0068] 実施例 3

## [0069] [化28]



[0070] (1) 2-[1,3-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-5-メチルヘキサ-5-エン-3-オール(7A), (7B)

Ar雰囲気下、化合物(6) (984 mg, 1.71 mmol)のTHF (30 mL)溶液にMg powder (207 mg, 8.50 mmol)を加えた後、0°Cで3-ブromo-2-メチルプロペン(0.85 mL, 8.50 mmol)を加え1.5時間攪拌した。その後塩化アンモニウム水溶液を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : hexane = 1 : 1 → 2 : 1 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> only)で分離し、白色固体物質として化合物(7A) (351 mg, 32 %, mp 122 ~ 124 °C)と化合物(7B) (454 mg, 42 %, mp 75 ~ 77 °C)を得た。

[0071] 低極性側 (7A)

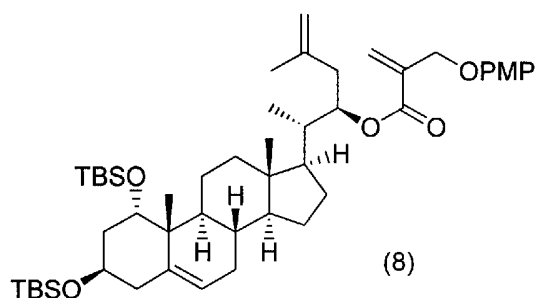
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.45 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.85 (1H, s), 4.78 (1H, s), 4.02 ~ 3.95 (1H, m), 3.83 (1H, br), 3.77 ~ 3.76 (1H, m), 2.32 ~ 1.00 (22H, m), 1.75 (3H, m), 0.96 (3H, s), 0.93 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.88 (18H, s), 0.69 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.01 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 143.00, 138.19, 123.11, 112.92, 73.46, 70.17, 67.60, 56.79, 52.81, 44.14, 42.33, 42.20, 40.90, 40.39, 39.67, 38.98, 32.18, 31.62, 27.90, 26.03, 26.00, 24.37, 22.54, 20.66, 19.42, 18.19, 11.94, 11.89, -3.62, -4.29, -4.38, -5.08; IR (KBr): 3399 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 630 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>38</sub>H<sub>70</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>: 630.4864 (M<sup>+</sup>), found: 630.4817; [α]<sub>D</sub><sup>24.6</sup> = +14.86 (c = 1.000, CHCl<sub>3</sub>)

高極性側 (7B)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.46 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.89 (1H, s), 4.81 (1H, s), 4.01 ~ 3.97 (1H, m), 3.79 ~ 3.77 (2H, m), 2.31 ~ 0.98 (22H, m), 1.76 (3H, s), 0.96 (3H, s), 0.94 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.89 (9H, s), 0.88 (9H, s), 0.71 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.03 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 143.22, 138.19, 123.02, 113.21, 73.47, 69.64, 67.54, 56.57, 53.14, 42.72, 42.33, 42.20, 40.95, 40.65, 39.71, 38.95, 38.82, 32.17, 31.65, 27.44, 26.03, 25.

97, 24.55, 22.25, 20.58, 19.39, 18.19, 18.16, 12.51, 12.09, -3.64, -4.29; IR (KBr): 3510  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  630 ( $M^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $C_{38}H_{70}O_3Si_2$ : 630.4864 ( $M^+$ ), found: 630.4850;  $[\alpha]_D^{26.2} = +16.02$  ( $c = 1.000$ ,  $CHCl_3$ )

[0072] [化29]



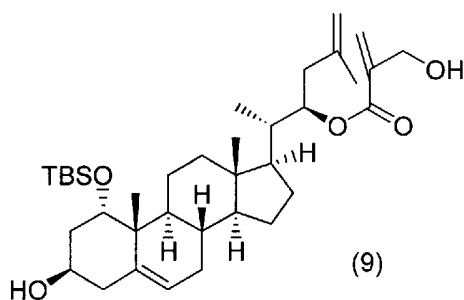
(2) 1-[1-[1,3-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-メチルブタ-3-エニル-2-(4-メトキシフェノキシメチル)アクリレート(8)

Ar雰囲気下、カルボン酸(48) (130 mg, 0.624 mmol)のベンゼン(1.0 ml)溶液に塩化チオニル(0.45 ml, 6.18 mmol)を加え、60°Cで1時間攪拌した後ベンゼンと過剰の塩化チオニルを留去した。次に、Ar雰囲気下、アルコール体(7B) (131 mg, 0.208 mmol)の $CH_2Cl_2$  (1.0 ml)溶液に室温で、ピリジン(0.25 ml, 3.11 mmol)を加えた後、先ほど調製した酸塩化物を加え30分攪拌した。その後反応液を $CH_2Cl_2$ で希釈し、10%塩酸、飽和重曹水で順次洗浄した有機層を $MgSO_4$ で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 8)で分離し、白色固体物質(133 mg, 78 %, mp 126 ~ 128 °C)として化合物(8)を得た。

$^1H$ -NMR (300 MHz) ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.88 ~ 6.80 (4H, m), 6.36 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 5.94 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 5.46 (1H, d,  $J = 4.7$  Hz), 5.25 ~ 5.22 (1H, m), 4.75 (1H, s), 4.69 (3H, s), 4.03 ~ 3.94 (1H, m), 3.78 ~ 3.77 (1H, m), 3.77 (3H, s), 2.34 ~ 1.00 (21H, m), 1.74 (3H, s), 0.99 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.97 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.

71 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.81, 153.89, 152.33, 142.04, 138.19, 136.46, 125.64, 123.05, 115.64, 114.52, 112.71, 74.90, 73.52, 67.57, 66.79, 56.61, 55.71, 53.20, 42.80, 42.34, 42.23, 40.95, 39.74, 39.29, 38.98, 35.99, 32.15, 31.65, 27.22, 26.07, 26.00, 24.53, 22.44, 20.58, 19.42, 18.22, 18.19, 13.25, 12.19, -3.62, -4.27, -4.38, -5.03; IR (KBr):  $1709\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  820 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{49}\text{H}_{80}\text{O}_6\text{Si}_2$ : 820.5494 ( $\text{M}^+$ ), found: 820.5478;  $[\alpha]_D^{24.5} = +18.21$  ( $c = 1.000$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0073] [化30]



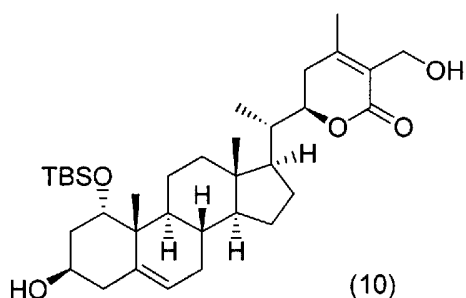
[0074] (3) 1-[1-[1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-メチルブタ-3-エニル-2-ヒドロキシメチルアクリレート (9)

Ar雰囲気下、化合物(8) (25.0 mg, 0.030 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (drops)溶液にMeCN (2.0 ml)を加えた後、室温でCAN (49.0 mg, 0.089 mmol)を加え室温で1時間攪拌した。その後反応液に飽和重曹水を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 2)で分離し、白色固体物質(11.2 mg, 64%, mp189 ~ 191 °C)として化合物(9)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.23 (1H, d,  $J = 0.9\text{ Hz}$ ), 5.77 (1H, d,  $J = 0.9\text{ Hz}$ ), 5.47 (1H, d,  $J = 5.2\text{ Hz}$ ), 5.22 ~ 5.18 (1H, m), 4.74 (1H, s), 4.69 (1H, s), 4.29 (2H, dd,  $J = 22.6, 13.8\text{ Hz}$ ), 4.01 ~ 3.91 (1H

, m), 3.80 ~ 3.79 (1H, m), 2.36 ~ 1.00 (23H, m), 1.71 (3H, s), 0.96 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 0.95 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.69 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.03 (3H, s);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.53, 142.19, 139.63, 137.59, 125.44, 123.52, 112.76, 74.85, 73.47, 66.81, 62.60, 56.48, 53.14, 42.75, 42.10, 41.86, 40.92, 39.63, 39.12, 38.44, 35.94, 32.04, 31.67, 27.15, 25.99, 24.48, 22.25, 20.45, 19.34, 18.20, 13.19, 12.10, -3.82, -5.11; IR (KBr): 3307, 1707  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  600 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}$ : 600.4210 ( $\text{M}^+$ ), found: 600.4226;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26.0} = +18.96$  ( $c = 1.000$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0075] [化31]

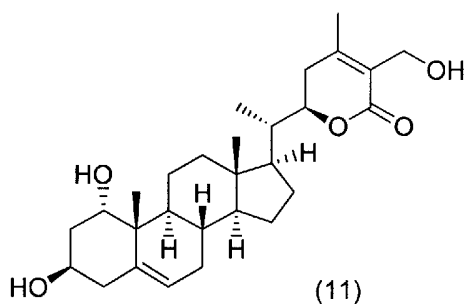


[0076] (4) 6-[1-[1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-ヒドロキシメチル-4-メチル-5,6-ジヒドロピラン-2-オン(10)

Ar雰囲気下、化合物(9) (69.0 mg, 0.115 mmol)のトルエン(8.0 ml)溶液に改良型Hoveyda-Grubbs触媒(o-tolyl型, 13.5 mg, 0.024 mmol)を加え、80°Cで3時間攪拌した。その後反応溶液の溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 1 → 4 : 1)で分離し、白色固体物質(14.9 mg, 22 %, mp 110 ~ 112 °C)として化合物(10)を得た。  
 $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.47 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz), 4.45 (1H, dt,  $J = 13.5, 3.6$  Hz), 4.37 ~ 4.31 (2H, m), 4.02 ~ 3.95 (1H, m), 3.81 ~ 3.80 (1H, m), 2.91 ~ 2.89 (1H, m), 2.57 ~ 2.46 (1H, m), 2.37 ~

1.06 (21H, m), 2.04 (3H, s), 1.02 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.97 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.72 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.04 (3H, s);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.93, 152.82, 137.72, 125.54, 123.40, 78.84, 73.49, 66.82, 57.47, 56.53, 52.08, 42.81, 42.12, 41.87, 40.94, 39.59, 38.88, 38.47, 32.07, 31.68, 29.89, 27.47, 26.02, 24.48, 20.45, 20.11, 19.35, 18.24, 13.46, 11.86, -3.78, -5.10; IR (KBr): 3445, 1699  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  572 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}$ : 572.3897 ( $\text{M}^+$ ), found: 572.3884;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25.0} = +47.85$  ( $c = 0.895$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0077] [化32]



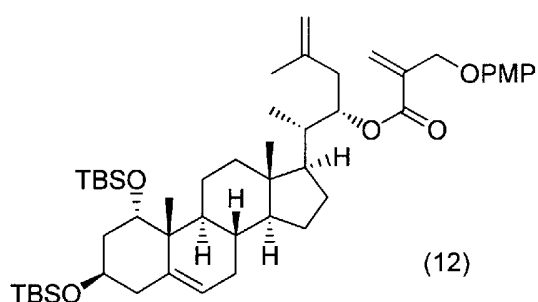
[0078] (5) 6-[1-(1,3-ジヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)-エチル]-3-ヒドロキシメチル-4-メチル-5,6-ジヒドロピラン-2-オン(11)

Ar雰囲気下、化合物(10) (9.8 mg, 0.017 mmol)のTHF (1.0 ml)溶液に70 % HF pyridine (excessive amount)を加え、80°Cで3.5時間攪拌した。その後反応液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し、10%塩酸、飽和重曹水で順次洗浄した有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : acetone = 1 : 1)で分離し、白色固体物質(6.2 mg, 79 % , mp 133 ~ 135 °C)として化合物(11)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.59 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 4.45 (1H, dt,  $J = 13.2, 3.3$  Hz), 4.37 (2H, s), 4.02 ~ 3.93 (1H, m), 3.86 ~ 3.85 (1H, m), 2.89 (1H, br), 2.56 ~ 2.45 (1H, m), 2.42 ~ 1.07 (22H, m), 2.05 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.03 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 0.73 (3H, s);  $^{13}\text{C}$

<sup>1</sup>H-NMR (75 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 166.91, 152.85, 137.24, 125.52, 125.28, 78.81, 72.89, 66.39, 57.46, 56.26, 52.00, 42.81, 41.71, 41.60, 41.41, 39.45, 38.83, 38.33, 31.91, 31.78, 29.87, 27.41, 24.45, 20.32, 20.11, 19.51, 13.50, 11.78; IR (KBr): 3445, 1698 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 458 (M<sup>+</sup>); H RMS (EI) Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>: 458.3032 (M<sup>+</sup>), found: 458.3051; [α]<sub>D</sub><sup>26.3</sup> = +37.65 (c = 0.725, CHCl<sub>3</sub>)

[0079] [化33]



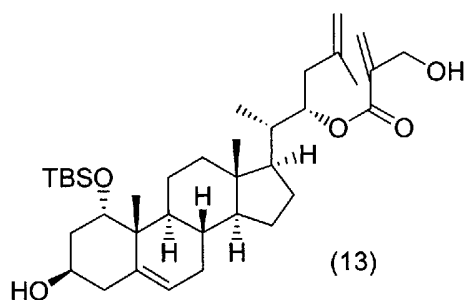
[0080] (6) 1-[1-[1,3-ビス-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-メチルブタ-3-エニル-2-(4-メトキシフェノキシメチル)-アクリレート (12)

Ar雰囲気下、カルボン酸(48) (306 mg, 1.47 mmol)のベンゼン(2.5 ml)溶液に塩化チオニル(1.07 ml, 14.7 mmol)を加え、80°Cで1時間撹拌した後ベンゼンと過剰の塩化チオニルを留去した。次に、Ar雰囲気下、アルコール体(7A) (309 mg, 0.490 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 ml)溶液に室温で、ピリジン(0.59 ml, 7.35 mmol)を加えた後、先ほど調製した酸塩化物を加え30分撹拌した。その後反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、10%塩酸、飽和重曹水で順次洗浄した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 7)で分離し、白色固体物質(307 mg, 76%, mp 41 ~ 43 °C)として化合物(12)を得た。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.89 ~ 6.81 (4H, m), 6.38 (1H, d, J = 1.5 Hz), 5.98 (1H, d, J = 1.5 Hz), 5.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.31 ~ 5.26 (1H, m), 4.78 ~ 4.70



(4H, m), 4.01 ~ 3.95 (1H, m), 3.79 ~ 3.77 (1H, m), 3.77 (3H, s), 2.40 (1H, dd,  $J = 13.4, 7.4$  Hz), 2.29 ~ 1.06 (20H, m), 1.78 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.97 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.87 (9H, s), 0.69 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.03 (3H, s);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.87, 153.90, 152.32, 141.61, 138.18, 136.43, 125.73, 123.14, 115.62, 114.54, 113.44, 76.58, 74.54, 73.51, 67.55, 66.84, 56.63, 55.69, 52.76, 42.41, 42.33, 42.26, 40.95, 40.86, 39.66, 38.98, 38.91, 32.25, 31.62, 28.25, 26.03, 25.99, 24.47, 22.33, 20.55, 19.43, 18.20, 14.24, 13.14, 11.89, -3.66, -4.27, -4.40, -4.97; IR (KBr): 1712  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  820 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{49}\text{H}_{80}\text{O}_6\text{Si}_2$ : 820.5494 ( $\text{M}^+$ ), found: 820.5519;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25.7} = +4.94$  ( $c = 1.000$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0081] [化34]

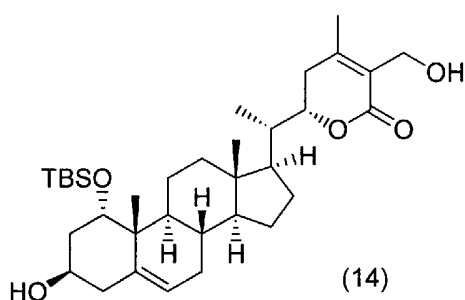


[0082] (7) 1-[1-[1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-メチルブタ-3-エニル-2-ヒドロキシメチルアクリレート (13)

Ar雰囲気下、化合物(12) (128 mg, 0.156 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 ml)溶液にMeCN (3.0 ml)を加えた後、室温でCAN (257 mg, 0.468 mmol)を加え室温で2時間攪拌した。その後反応液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 2)で分離し、白色固体物質(50.7 mg, 54 %, mp 136 ~ 138  $^{\circ}\text{C}$ )として化合物(13)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.24 (1H, d,  $J = 1.4\text{ Hz}$ ), 5.81 (1H, d,  $J = 1.4\text{ Hz}$ ), 5.46 (1H, d,  $J = 5.5\text{ Hz}$ ), 5.27 ~ 5.22 (1H, m), 4.76 (1H, s), 4.71 (1H, s), 4.32 (2H, s), 4.02 ~ 3.94 (1H, m), 3.79 ~ 3.78 (1H, m), 2.42 ~ 1.07 (23H, m), 1.75 (3H, s), 1.03 (3H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ), 0.95 (3H, s), 0.86 (9H, s), 0.67 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.02 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.63, 141.56, 139.57, 137.58, 125.26, 123.63, 113.47, 74.62, 73.46, 66.82, 62.62, 60.42, 56.52, 52.72, 42.38, 42.15, 41.86, 40.82, 39.54, 38.82, 38.46, 32.13, 31.63, 28.19, 25.99, 24.43, 22.27, 20.45, 19.37, 18.22, 13.17, 11.83, -3.83, -5.05; IR (KBr): 3355, 1708  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  600 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{Si}$ : 600.4210 ( $\text{M}^+$ ), found: 600.4231;  $[\alpha]_D^{27.4} = -3.68$  ( $c = 1.000$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0083] [化35]



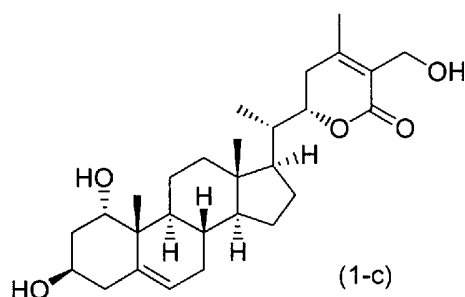
[0084] (8) 6-[1-[1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-ヒドロキシメチル-4-メチル-5,6-ジヒドロピラン-2-オン(14)

Ar雰囲気下、化合物(13) (88.6 mg, 0.147 mmol)のtoluene (10 ml)溶液に改良型Hoveyda-Grubbs触媒(o-tolyl型, 11.4 mg, 0.022 mmol)を加え、80°Cで5時間攪拌した。その後反応溶液の溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 2 : 1)で分離し、白色固体物質(20.0 mg, 24 %, mp 119 ~ 121 °C)として化合物(14)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.48 (1H, d,  $J = 5.5\text{ Hz}$ ), 4.50 ~ 4.46 (

1H, m), 4.39 ~ 4.33 (2H, m), 4.03 ~ 3.96 (1H, m), 3.81 ~ 3.80 (1H, m), 2.91 ~ 2.87 (1H, m), 2.79 ~ 2.66 (1H, m), 2.37 ~ 1.07 (21H, m), 2.04 (3H, s), 1.05 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.96 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.69 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.04 (3H, s);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.94, 153.17, 137.63, 125.41, 123.57, 78.70, 73.42, 66.87, 57.49, 56.58, 51.19, 42.23, 42.07, 41.89, 40.86, 39.54, 39.35, 38.48, 34.17, 32.09, 31.60, 27.83, 25.99, 24.30, 20.53, 19.92, 19.34, 18.22, 13.22, 11.88, -3.80, -5.10; IR (KBr): 3445, 1699  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI): m/z 572 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}$ : 572.3897 ( $\text{M}^+$ ), found: 572.3878;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28.7} = -28.90$  (c = 1.000,  $\text{CHCl}_3$ )

[0085] [化36]



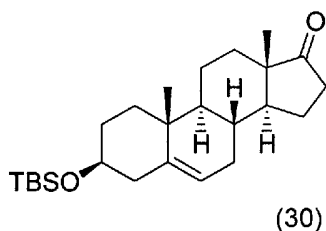
[0086] (9) (6S)-6-[(1S)-1-[(1S,3R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-1,3-ジヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-ヒドロキシメチル-4-メチル-5,6-ジヒドロピラン-2-オン(1-c)

Ar雰囲気下、化合物(14) (13.4 mg, 0.023 mmol)のTHF (2.0 ml)溶液に70% HF ピリジン(excessive amount)を加え、80°Cで3時間攪拌した。その後反応液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し、10%塩酸、飽和重曹水で順次洗浄した有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(AcOEt only  $\rightarrow$  AcOEt : MeOH = 10 : 1)で分離し、白色固体物質(9.0 mg, 84 %, mp 120 ~ 122 °C)として化合物(1-c)を得た。 $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.58 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 13.1, 1.9 Hz

), 4.36 (2H, dd,  $J = 16.1, 12.8$  Hz), 4.04 ~ 3.93 (1H, m), 3.85 ~ 3.84 (1H, m), 2.97 (1H, br), 2.78 ~ 2.65 (1H, m), 2.17 ~ 1.08 (22H, m), 2.04 (3H, s), 1.04 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.03 (3H, s), 0.69 (3H, s);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.93, 153.19, 137.20, 125.41, 125.34, 78.72, 72.86, 66.37, 57.49, 56.29, 51.23, 42.25, 41.71, 41.52, 41.41, 39.40, 39.27, 38.27, 34.14, 31.99, 31.73, 27.73, 24.30, 20.36, 19.94, 19.51, 13.33, 11.81; IR (KBr): 3460, 1686  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  458 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_5$ : 458.3032 ( $\text{M}^+$ ), found: 458.3067;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26.3} = -68.45$  ( $c = 0.860$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

## [0087] 実施例 4

## [0088] [化37]



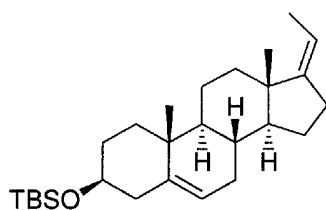
(1) 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-テトラデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-17-オン(30)

Ar雰囲気下、市販のtrans-デヒドロアンドロステロン(29) (4.83 g, 16.7 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml)溶液に $0^\circ\text{C}$ で $\text{Et}_3\text{N}$  (6.56 ml, 46.0 mmol)を加えた後、TBSOTf (5.77 ml, 46.0 mmol)を加え40分撹拌した。その後反応液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し、10%塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )で分離し、白色固体物質(6.53 g, 97 %, mp  $151 \sim 153^\circ\text{C}$ )として化合物(30)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (270 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.35 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 3.52 ~ 3.45 (1H, m), 2.51 ~ 1.06 (19H, m), 1.03 (3H, s), 0.89 (12H, s), 0.06 (6H,

s);  $^{13}\text{C}$ -NMR (67.5 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  221.03, 141.76, 120.37, 72.41, 51.79, 50.31, 47.51, 42.76, 37.29, 36.69, 35.81, 32.00, 31.50, 31.44, 30.80, 25.90, 21.86, 20.33, 19.43, 18.21, 13.52, -4.61; IR (KBr): 1748  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  345 ( $\text{M}^+-57$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}$ : 345.2250 ( $\text{M}^+-57$ ), found: 345.2271;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25.3} = +6.10$  ( $c = 1.000$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0089] [化38]



(31)

[0090] (2) tertブチル-(17-エチリデン-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-3-イルオキシ)-ジメチルシラン(31)

Ar雰囲気下、エチルトリフェニルホスホニウムブロミド(12.5 g, 33.8 mmol)のTHF (100ml)溶液にt-BuOK (3.81 g, 33.8 mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、(30) (3.40 g, 8.44 mmol)を加え20時間加熱還流した。その後反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリ

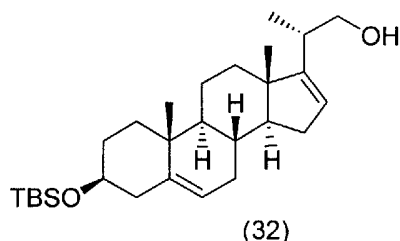
カゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : hexane = 1 : 9)で分離し、白色固体物質(3.48 g, 99 %, mp 127 ~ 130  $^{\circ}\text{C}$ )として化合物(31)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (270 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.32 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 5.13 (1H, tq,  $J = 2.2, 7.0$  Hz), 3.52 ~ 3.41 (1H, m), 3.47 ~ 1.02 (19H, m), 0.99 (3H, s), 0.87 (15H, m), 0.04 (6H, s);

$^{13}\text{C}$ -NMR (67.5 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.28, 141.58, 121.02, 113.45, 72.59, 56.57, 50.24, 44.05, 42.83, 37.34, 37.02, 36.64, 32.09, 31.76, 31.44, 25.94, 24.49, 21.22, 19.40, 18.25, 16.61, 13.13, -4.59; MS (EI):  $m/z$  357 ( $\text{M}^+-57$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{OSi}$ : 357.2614 ( $\text{M}^+-57$ ), found: 357

. 2581;  $[\alpha]_D^{28.1} = -45.19$  ( $c = 1.000$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0091] [化39]



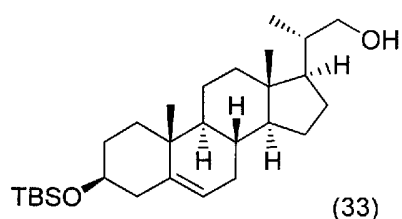
[0092] (3) 2-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-13-メチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15-ドデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-プロパン-1-オール(32)

Ar雰囲気下、化合物(31) (2.03 g, 4.89 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml)溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ でパラホルムアルデヒド(3.13 g, 97.8 mmol)を加えた後 $\text{Me}_2\text{AlCl}$  in hexane (46.9 ml, 48.9 mmol)を加え、30分撹拌した。その後反応液に飽和重曹水を加え、セライトろ過し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )で分離し、白色固体物質(1.69 g, 78 %, mp  $154 \sim 157^\circ\text{C}$ )として化合物(32)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.41 (1H, s), 5.32 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 3.62 ~ 3.39 (3H, m), 2.39 ~ 1.07 (19H, m), 1.03 ~ 1.00 (6H, m), 0.87 (9H, s), 0.80 (3H, s), 0.04 (6H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (67.5 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.59, 141.85, 122.99, 120.93, 72.57, 66.54, 57.39, 50.81, 47.01, 42.84, 37.32, 36.83, 35.37, 34.88, 32.07, 31.61, 31.23, 30.58, 25.93, 20.79, 19.35, 18.24, 18.07, 16.20, -4.59; IR (KBr):  $3389\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  387 ( $\text{M}^+-57$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{Si}$ : 387.2720 ( $\text{M}^+-57$ ), found: 387.2712;  $[\alpha]_D^{28.1} = -50.67$  ( $c = 1.000$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0093]

[化40]

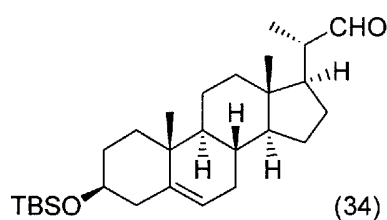


[0094] (4) 2-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-プロパン-1-オール(33)

化合物(32) (1.75 g, 3.93 mmol)のTHF溶液 (40 ml)に10% Pd/C (295 mg)を加えた後、水素を充填して室温で14時間攪拌した。その後反応液をセライトろ過し、溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 2)で分離し、白色固体物質(1.48 g, 85 %, mp 159 ~ 161 °C)として化合物(33)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.30 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 3.59 (1H, dd,  $J = 3.5, 10.5$  Hz), 3.49 ~ 3.42 (1H, m), 3.36 (1H, dd,  $J = 7.0, 10.5$  Hz), 2.25 ~ 1.05 (19H, m), 1.02 (3H, d,  $J = 4.3$  Hz), 0.98 (3H, s), 0.867 (9H, s), 0.68 (3H, s), 0.04 (6H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (67.5 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141.59, 121.07, 72.63, 68.03, 56.54, 52.45, 50.20, 42.82, 42.43, 39.66, 38.75, 37.39, 36.58, 32.08, 31.93, 27.72, 25.93, 24.38, 21.05, 19.42, 18.25, 16.75, 11.92, -4.59; IR (KBr):  $3306\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  389 ( $\text{M}^+-57$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{Si}$ : 389.2876 ( $\text{M}^+-57$ ), found: 389.2871;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24.4} = -37.87$  ( $c = 1.000$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0095] [化41]

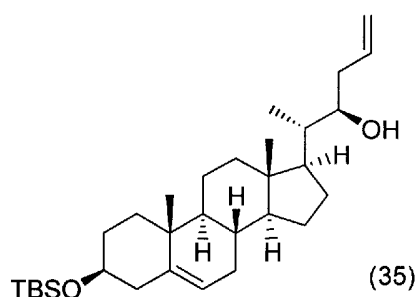


[0096] (5) 2-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-プロピオンアルデヒド(34)

Ar雰囲気下、化合物(33) (1.48 g, 3.32 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml)溶液にMS4A (614 mg)、PDC (6.25 g, 16.6 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。その後反応液をセライトろ過し、溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 9)で分離し、白色固体物質(1.35 g, 92 %, mp 127 ~ 131 °C)として化合物(34)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.58 (1H, d, J = 3.2 Hz) 5.32 (1H, d, J = 5.1 Hz), 3.48 ~ 3.46 (1H, m), 2.36 ~ 1.17 (21H, m), 1.12 (3H, d, J = 4.6 Hz), 1.00 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.73 (3H, s), 0.06 (6H, s); <sup>13</sup>C-NMR (67.5 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 204.94, 141.49, 120.91, 72.53, 56.01, 51.92, 51.01, 50.16, 49.45, 42.93, 42.78, 39.47, 37.35, 32.04, 31.87, 31.84, 27.02, 25.90, 24.63, 20.97, 19.39, 18.21, 13.55, 12.19, -4.61; IR (KBr): 1730 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 387 (M<sup>+</sup>-57); HRMS (EI) Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>Si: 387.2720 (M<sup>+</sup>-57), found: 387.2742; [α]<sub>D</sub><sup>24.9</sup> = -42.36 (c = 1.000, CHCl<sub>3</sub>)

[0097] [化42]



[0098] (6) 2-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-ヘキサ-5-エン-3-オール(35)

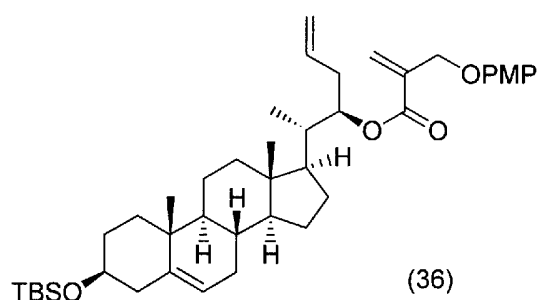
Ar雰囲気下、化合物(34) (445 mg, 1.00 mmol)のTHF (5.0 ml)溶液に-78°C



で(+)-Ipc<sub>2</sub>B(allyl) in heptane (1.50ml, 1.50 mmol)を加え2時間攪拌した後, methanol (0.40 ml, 9.88 mmol)を加え室温に昇温し、aminoethanol (0.61ml, 9.97 mmol)を加えて21時間攪拌した。その後反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 5)で分離し、白色固体物質(381 mg, 78 %, mp 125 ~ 127 °C)として化合物(35)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.85 ~ 5.80 (1H, m), 5.32 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.17 ~ 5.14 (2H, m), 3.71 ~ 3.67 (1H, m), 3.51 ~ 3.43 (1H, m), 2.27 ~ 1.01 (24H, m), 0.99 (3H, s), 0.93 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.88 (9H, s), 0.70 (3H, s), 0.05 (6H, s); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 141.33, 136.09, 120.88, 117.63, 72.58, 72.16, 56.39, 53.10, 50.17, 42.76, 42.65, 41.16, 39.79, 37.38, 36.57, 34.89, 32.05, 31.94, 27.44, 27.35, 25.97, 24.40, 21.08, 19.45, 18.28, 12.54, 11.89, -4.50; IR (KBr) : 3586 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 486 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>54</sub>O<sub>2</sub>Si: 486.3893 (M<sup>+</sup>), found: 486.3862; [α]<sub>D</sub><sup>26.8</sup> = -15.49 (c = 1.000, CHCl<sub>3</sub>)

[0099] [化43]



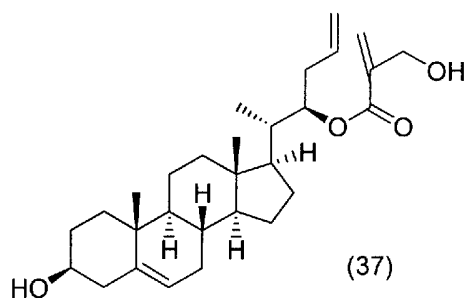
[0100] (7) 1-[1-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-ブタ-3-エニル-2-(4-メトキシフェノキシメチル)アクリレート (36)

Ar雰囲気下、カルボン酸(48) (642 mg, 3.08 mmol)のベンゼン(5.0 ml)溶

液に塩化チオニル (2.24 ml, 30.8 mmol) を加え、60°C で1時間攪拌した後ベンゼンと過剰の塩化チオニルを留去した。次に、Ar 雰囲気下、アルコール体 (35) (500 mg, 1.03 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 ml) 溶液に室温で、ピリジン (1.24 ml, 15.4 mmol) を加えた後、先ほど調製した酸塩化物を加え30分攪拌した。その後反応液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、10%塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt : hexane = 1 : 6) で分離し、無色の油状物質 (521 mg, 75 %) として化合物 (36) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.89 ~ 6.81 (4H, m), 6.37 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 5.95 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 5.80 ~ 5.71 (1H, m), 5.32 ~ 5.31 (1H, m), 5.12 ~ 4.99 (3H, m), 4.69 (2H, d,  $J = 1.4$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.50 ~ 3.44 (1H, m), 2.29 ~ 1.02 (23H, m), 1.00 (3H, s), 0.98 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 0.89 (9H, s), 0.69 (3H, s), 0.06 (6H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.84, 153.89, 152.32, 141.36, 136.44, 134.91, 125.77, 120.93, 116.92, 115.75, 115.65, 114.50, 72.57, 66.82, 56.45, 55.68, 53.07, 50.21, 47.46, 42.83, 42.78, 39.84, 39.19, 37.43, 36.60, 32.23, 32.13, 31.96, 27.23, 26.02, 24.42, 21.13, 19.50, 18.33, 13.35, 11.99, -4.45; IR (neat):  $1712\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  676 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{Si}$ : 676.4523 ( $\text{M}^+$ ), found: 676.4539;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26.3} = -14.54$  ( $c = 1.355$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0101] [化44]



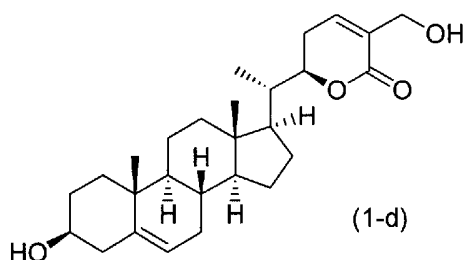
[0102] (8) 1-[1-(3-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15

, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)-エチル]-ブタ-3-エニル-2-ヒドロキシメチルアクリレート (37)

Ar雰囲気下、化合物 (36) (107 mg, 0.158 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 ml) 溶液に MeCN (3.0 ml) を加えた後、室温で CAN (217 mg, 0.395 mmol) を加え室温で1時間攪拌した。その後反応液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、飽和重曹水で洗浄した有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt : hexane = 1 : 2) で分離し、白色固体物質 (48.7 mg, 67 %, mp 120 ~ 122 °C) として化合物 (37) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.24 (1H, s), 5.79 (1H, s), 5.75 ~ 5.66 (1H, m), 5.34 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 5.09 ~ 5.03 (3H, m), 4.31 (2H, dd,  $J = 18.9, 14.0$  Hz), 3.62 ~ 3.48 (1H, m), 2.27 ~ 1.11 (25H, m) 1.09 (3H, d,  $J = 5.8$  Hz), 1.00 (3H, s), 0.69 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.60, 140.59, 139.62, 134.94, 125.36, 121.43, 117.03, 71.69, 62.57, 56.39, 53.04, 50.08, 43.03, 42.76, 42.26, 39.77, 39.11, 37.28, 36.50, 35.48, 32.18, 31.92, 31.63, 27.18, 24.38, 21.12, 19.45, 13.30, 11.97; IR (KBr): 3422, 1708  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  456 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_4$ : 456.3240 ( $\text{M}^+$ ), found: 456.3289;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25.5} = -16.20$  ( $c = 1.200$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0103] [化45]



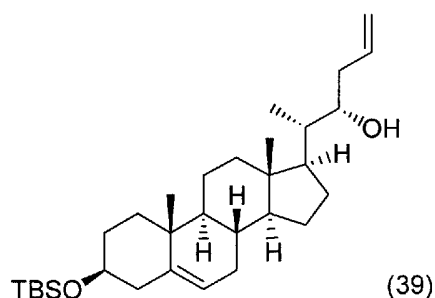
[0104] (9) (6R)-6-[(1S)-1-[(3R, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-ヒドロキシメチル-5, 6-ジヒドロピラン-2-オン (1-d)

Ar雰囲気下、化合物(37) (55.4 mg, 0.121 mmol)のトルエン(12 ml)溶液に改良型Hoveyda-Grubbs触媒(o-tolyl型, 13.7 mg, 0.024 mmol)を加え、80°Cで1.5時間攪拌した。その後反応溶液の溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 2 : 1)で分離し、白色固体物質(29.7 mg, 57 %, mp 244 ~ 245 °C)として化合物(1-d)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.84 (1H, d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ), 5.34 (1H, d,  $J = 5.2\text{ Hz}$ ), 4.49 (1H, dt,  $J = 12.9, 3.7\text{ Hz}$ ), 4.30 (2H, s), 3.52 ~ 3.50 (1H, m), 2.58 ~ 1.08 (25H, m), 1.03 (3H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ), 1.01 (3H, s), 0.72 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.85, 140.70, 140.65, 131.22, 121.32, 80.48, 71.73, 61.71, 56.39, 52.00, 50.06, 42.83, 42.28, 39.72, 38.91, 37.28, 36.52, 31.95, 31.89, 31.67, 27.38, 24.40, 23.16, 21.12, 19.47, 13.54, 11.81; (KBr): 3419, 1708  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  428 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4$ : 428.2927 ( $\text{M}^+$ ), found: 428.2931;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27.2} = +16.32$  ( $c = 1.230$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0105] 実施例 5

[0106] [化46]



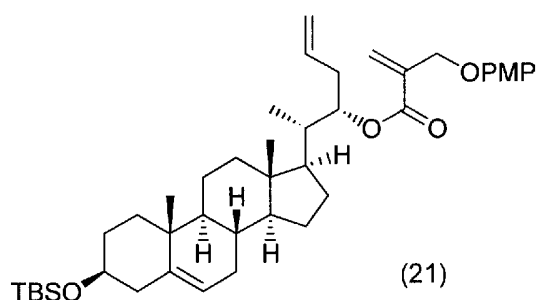
[0107] (1) 2-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-ヘキサ-5-エン-3-オール(39)

Ar雰囲気下、化合物(34) (262 mg, 0.589 mmol)の $\text{Et}_2\text{O}$  (6.0 ml)溶液に-78°Cで(-)-Ipc<sub>2</sub>B(allyl) in ペンタン(0.89 ml, 0.890 mmol)を加え1.5時間攪拌した後、メタノール(0.25 ml, 5.87 mmol)を加え室温に昇温し、アミノエタ

ノール (0.35 ml, 5.72 mmol) を加えて 19 時間攪拌した。その後反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt : hexane = 1 : 5) で分離し、白色固体物質 (209 mg, 73 %, mp 150 ~ 154 °C) として化合物 (39) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (270 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.80 ~ 5.77 (1H, m), 5.30 (1H, d,  $J$  = 5.1 Hz), 5.12 ~ 5.06 (2H, m), 3.70 (1H, dd,  $J$  = 5.1, 8.6 Hz), 3.52 ~ 3.45 (1H, m), 2.25 ~ 1.02 (24H, m), 0.98 (3H, s), 0.90 (3H, d,  $J$  = 5.1 Hz), 0.87 (9H, s), 0.66 (3H, s), 0.04 (6H, s);  $^{13}\text{C}$ -NMR (67.5 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141.57, 135.74, 121.09, 117.37, 72.62, 72.47, 56.67, 52.62, 50.16, 42.82, 42.28, 40.13, 40.09, 39.81, 37.37, 36.56, 32.08, 31.96, 31.88, 27.70, 25.94, 24.20, 21.09, 19.42, 18.25, 11.74, 11.69, -4.60; IR (KBr):  $3607\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  429 ( $\text{M}^+ - 57$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{Si}$ : 429.3174 ( $\text{M}^+ - 57$ ), found: 429.3174;  $[\alpha]_D^{24.9} = -28.11$  ( $c$  = 1.000,  $\text{CHCl}_3$ )

[0108] [化47]



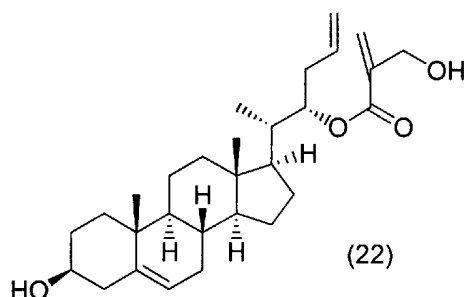
[0109] (2) 1-[1-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-ブタ-3-エニル-2-(4-メトキシフェノキシメチル)アクリレート (21)

Ar雰囲気下、カルボン酸 (29) (252 mg, 1.21 mmol) のベンゼン (2.5 ml) 溶液に塩化チオニル (0.88 ml, 12.1 mmol) を加え、60°C で 1 時間攪拌した後ベン

ゼンと過剰の塩化チオニルを留去した。次に、Ar雰囲気下、アルコール体(39) (196 mg, 0.403 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 ml)溶液に室温で、ピリジン(0.49 ml, 6.05 mmol)を加えた後、先ほど調製した酸塩化物を加え30分攪拌した。その後反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、10%塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 5)で分離し、無色の油状物質(241 mg, 88 %)として化合物(21)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.89 ~ 6.81 (4H, m), 6.36 (1H, d, J = 1.3 Hz), 5.96 (1H, d, J = 1.3 Hz), 5.80 ~ 5.66 (1H, m), 5.31 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.16 ~ 5.03 (3H, m), 4.69 (2H, t, J = 15.3 Hz), 3.77 (3H, s), 3.53 ~ 3.44 (1H, m), 2.45 (1H, dd, J = 14.0, 7.3 Hz), 2.31 ~ 1.06 (22H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.99 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.67 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 164.94, 153.87, 152.27, 141.27, 136.51, 133.87, 125.94, 120.98, 117.50, 115.57, 114.50, 75.92, 72.53, 66.82, 56.53, 55.66, 52.57, 50.09, 42.81, 42.26, 39.72, 38.77, 37.38, 36.89, 36.57, 32.10, 31.94, 31.86, 28.09, 25.99, 24.27, 21.10, 19.48, 18.31, 12.91, 11.72, -4.46; IR (neat): 1713 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z 676 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) Calcd for C<sub>42</sub>H<sub>64</sub>O<sub>5</sub>Si: 676.4523 (M<sup>+</sup>), found: ; [α]<sub>D</sub><sup>28.1</sup> = -24.28 (c = 1.000, CHCl<sub>3</sub>)

[0110] [化48]



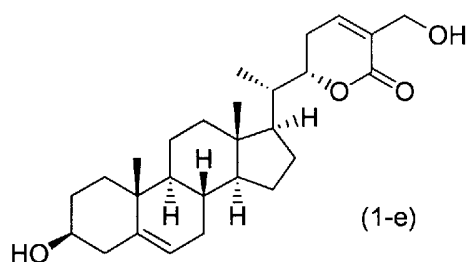
[0111] (3) 1-[1-(3-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)-エ

チル]-ブタ-3-エニル-2-ヒドロキシメチルアクリレート (22)

Ar雰囲気下、化合物 (21) (110 mg, 0.163 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 ml) 溶液に MeCN (4.0 ml) を加えた後、室温で CAN (268 mg, 0.489 mmol) を加え室温で 1.5 時間攪拌した。その後反応液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、飽和重曹水で洗浄した有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt : hexane = 2 : 1) で分離し、白色固体物質 (55.1 mg, 74 %, mp 59 ~ 61 °C) として化合物 (22) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.23 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 5.81 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 5.75 ~ 5.66 (1H, m), 5.33 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 5.14 ~ 5.01 (3H, m), 4.31 (2H, s), 3.52 ~ 3.47 (1H, m), 2.46 ~ 1.06 (25H, m), 1.02 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 0.99 (3H, s), 0.67 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.65, 140.51, 139.60, 133.81, 125.18, 121.46, 117.56, 75.93, 71.63, 62.44, 56.52, 52.60, 50.00, 42.28, 42.21, 39.74, 38.77, 37.23, 36.86, 36.47, 31.91, 31.79, 31.58, 28.09, 24.26, 21.10, 19.43, 12.96, 11.72; IR (KBr): 3325, 1710  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  456 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_4$ : 456.3240 ( $\text{M}^+$ ), found: ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25.2} = -43.03$  ( $c = 1.000$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0112] [化49]



[0113] (4) (6S)-6-[(1S)-1-[(3R, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-ヒドロキシメチル-5, 6-ジヒドロピラン-2-オン (1-e)

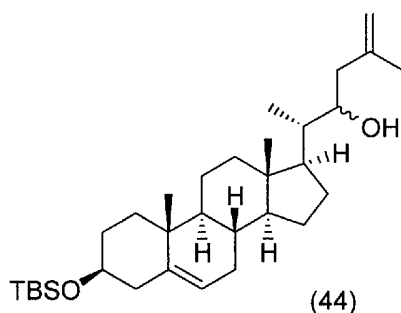
Ar雰囲気下、化合物 (22) (34.6 mg, 0.076 mmol) の toluene (7.5 ml) 溶液

に改良型Hoveyda-Grubbs触媒(o-tolyl型, 8.6 mg, 0.015 mmol)を加え、80℃で5時間攪拌した。その後反応溶液の溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 2 : 1)で分離し、白色固体物質(17.0 mg, 52 %, mp 236 ~ 238 °C)として化合物(1-e)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.85 (1H, d,  $J = 4.7$  Hz), 5.34 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 4.55 ~ 4.50 (1H, m), 4.30 (2H, s), 3.56 ~ 3.48 (1H, m), 2.68 ~ 1.08 (25H, m), 1.06 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.00 (3H, s), 0.69 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.83, 141.00, 140.60, 131.10, 121.46, 80.28, 71.73, 61.79, 56.47, 51.28, 49.96, 42.26, 39.61, 39.56, 37.25, 36.52, 32.02, 31.86, 31.67, 30.60, 27.77, 27.47, 24.24, 21.15, 19.48, 13.35, 11.83; (KBr): 3372, 1702  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  428 ( $\text{M}^+$ ); HR MS (EI) Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4$ : 428.2927 ( $\text{M}^+$ ), found: ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26.2} = -63.07$  ( $c = 1.000$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0114] 実施例 6

[0115] [化50]



[0116] (1) 2-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-5-メチルヘキサ-5-エン-3-オール(40), (44)

Ar雰囲気下、化合物(34) (624 mg, 1.40 mmol)のTHF (46 mL)溶液にMg powder (170 mg, 7.00 mmol)を加え、0℃で3-bromo-2-methylpropene (0.71 mL, 7.00 mmol)を加え30分攪拌した。その後塩化アンモニウム水溶液を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシ



リカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt : hexane = 1 : 20) で精製し、白色固体物質として化合物 (40) (306 mg, 44 %, mp 130 ~ 132 °C) と化合物 (44) (299 mg, 43 %, mp 148 - 151 °C) を得た。

[0117] 高極性側 (40)

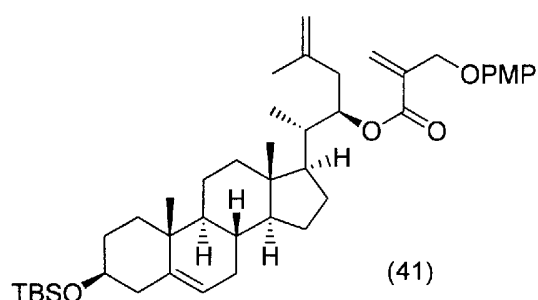
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.31 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 4.88 (1H, s), 4.81 (1H, s), 3.79 ~ 3.75 (1H, m), 3.53 ~ 3.43 (1H, m), 2.31 ~ 1.04 (24H, m), 1.76 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.94 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.88 (9H, s), 0.71 (3H, s), 0.06 (6H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143.26, 141.46, 120.93, 113.29, 72.60, 69.67, 56.45, 53.09, 50.26, 42.85, 42.73, 40.58, 39.85, 38.80, 37.44, 36.63, 32.13, 32.01, 27.43, 26.02, 24.48, 22.27, 21.15, 19.51, 18.37, 12.53, 12.46, 11.97, -4.45; IR (KBr):  $3649\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  500 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{O}_2\text{Si}$ : 500.4050 ( $\text{M}^+$ ), found: 500.4030;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27.9} = -19.27$  ( $c = 1.000$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

低極性側 (44)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.32 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 4.84 (1H, s), 4.78 (1H, s), 3.83 ~ 3.81 (1H, m), 3.56 ~ 3.43 (1H, m), 2.31 ~ 1.04 (24H, m), 1.75 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.93 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 0.89 (9H, s), 0.69 (3H, s), 0.06 (6H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  142.95, 141.31, 120.98, 112.87, 72.57, 70.14, 56.63, 52.72, 50.14, 44.09, 42.83, 42.28, 40.31, 39.80, 37.39, 36.57, 32.12, 31.99, 31.92, 27.81, 25.99, 24.27, 22.52, 21.15, 19.50, 18.30, 11.89, 11.81, -4.48; IR (KBr):  $3609\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  500 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{O}_2\text{Si}$ : 500.4050 ( $\text{M}^+$ ), found: 500.4045;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27.1} = -20.00$  ( $c = 1.000$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0118]

[化51]



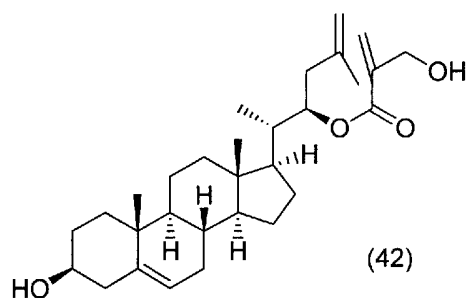
[0119] (2) 1-[1-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]エチル]-3-メチルブタ-3-エニル-2-(4-メトキシフェノキシメチル)アクリレート (41)

Ar雰囲気下、カルボン酸(48) (106 mg, 0.509 mmol)のベンゼン(2.0 ml)溶液に塩化チオニル(0.37 ml, 5.10 mmol)を加え、60°Cで1時間攪拌した後ベンゼンと過剰の塩化チオニルを留去し、酸塩化物を得た。次に、Ar雰囲気下、アルコール体(40) (85.0 mg, 0.170 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 ml)溶液に室温で、ピリジン(0.21 ml, 2.55 mmol)を加えた後、先ほど調製した酸塩化物を加え30分攪拌した。その後反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、10%塩酸、飽和重曹水で順次洗浄した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 5)で分離し、無色の油状物質(98.3 mg, 84 %)として化合物(41)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.88 ~ 6.81 (4H, m), 6.36 (1H, d, J = 1.4 Hz), 5.94 (1H, d, J = 1.4 Hz), 5.32 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.25 ~ 5.21 (1H, m), 4.75 ~ 4.69 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.56 ~ 3.43 (1H, m), 2.31 ~ 1.04 (23H, m), 1.74 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.98 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.89 (9H, s), 0.70 (3H, s), 0.06 (6H, s); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 164.82, 153.89, 152.33, 142.04, 141.41, 136.44, 125.68, 120.94, 115.64, 114.52, 112.76, 74.88, 72.60, 66.79, 56.47, 55.71, 53.12, 50.22, 42.85, 42.80, 39.85, 39.25, 37.44, 36.63, 35.99, 35.56, 32.

13, 31.97, 27.22, 26.02, 24.45, 22.46, 21.15, 19.51, 18.37, 13.27, 12.04, -4.45; IR (neat): 1710  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  690 ( $M^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{66}\text{O}_5\text{Si}$ : 690.4680 ( $M^+$ ), found: 690.4644;  $[\alpha]_D^{27.8} = -9.47$  ( $c = 0.910$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0120] [化52]



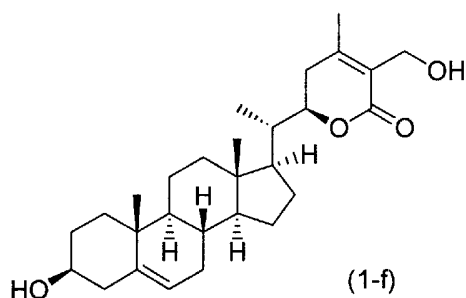
[0121] (3) 1-[1-(3-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)エチル]-3-メチルブタ-3-エニル-2-ヒドロキシメチルアクリレート (42)

Ar雰囲気下、化合物(41) (60.5 mg, 0.088 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 ml)溶液にMeCN (5.0 ml)、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ - $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  buffer (pH 6.7, 1 M, 0.05 ml)を加えた後、室温でCAN (145 mg, 0.264 mmol)を加え室温で40分撹拌した。その後反応液に飽和重曹水を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt : hexane = 1 : 1)で分離し、白色固体物質 (26.8 mg, 65 %, mp 156 ~ 158  $^{\circ}\text{C}$ )として化合物(42)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.23 (1H, s), 5.77 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 5.35 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 5.23 ~ 5.18 (1H, m), 4.76 (1H, s), 4.71 (1H, s), 4.30 (2H, dd,  $J = 24.4, 14.0$  Hz), 3.62 ~ 3.47 (1H, m), 2.32 ~ 1.03 (25H, m), 1.72 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.97 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 0.70 (3H, s);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.55, 142.20, 140.60, 139.63, 125.49, 121.45, 112.81, 74.85, 71.73, 62.67, 56.40, 53.22, 53.10, 50.11, 42.78, 42.30, 39.80, 39.12, 37.30, 36.54, 35.94, 31.94, 31

. 67, 27.17, 24.42, 22.28, 21.15, 19.48, 13.24, 12.01; IR (KBr): 3390, 1703  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  470 ( $M^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_4$ : 470.3396 ( $M^+$ ), found: 470.3367;  $[\alpha]_{\text{D}}^{29.3} = -10.62$  ( $c = 0.820$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0122] [化53]



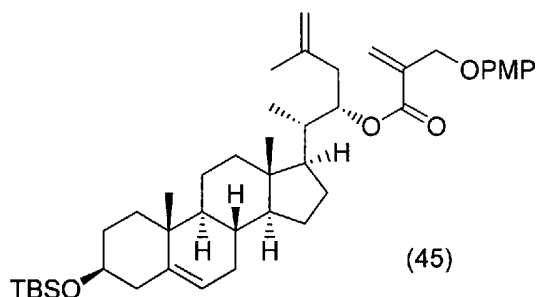
[0123] (4) (6R)-6-[(1S)-1-[(3R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-ヒドロキシメチル-4-メチル-5,6-ジヒドロピラン-2-オン(1-f)

Ar雰囲気下、化合物(42) (20.0 mg, 0.042 mmol)のトルエン(3.0 ml)溶液に改良型Hoveyda-Grubbs触媒(o-tolyl型, 12.0 mg, 0.021 mmol)を加え、80 °Cで14時間撹拌した。その後反応溶液の溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 2 : 1)で分離し、白色固体物質(3.2 mg, 17 %, mp 210 ~ 211 °C)として化合物(1-f)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.35 (1H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 4.47 ~ 4.42 (1H, m), 4.37 (2H, s), 3.77 ~ 3.52 (1H, m), 2.88 ~ 2.79 (1H, m), 2.56 ~ 2.45 (1H, m), 2.32 ~ 1.06 (23H, m), 2.05 (3H, s), 1.03 (3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.02 (3H, s), 0.72 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.91, 152.74, 140.72, 125.54, 121.32, 78.84, 71.74, 57.50, 56.42, 52.04, 50.09, 42.30, 39.74, 38.83, 37.30, 36.54, 31.96, 31.92, 31.68, 29.87, 29.77, 27.46, 24.40, 21.12, 20.11, 19.48, 13.50, 11.81; IR (KBr): 3320, 1698  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  442 ( $M^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_4$ : 442.3083 ( $M^+$ ), found: 442.3080;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26.6} = +35.34$  ( $c = 0.270$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0124] 実施例 7

[0125] [化54]



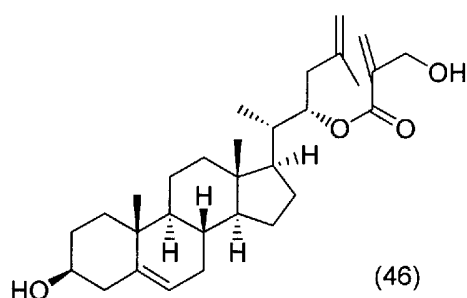
[0126] (1) 1-[1-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]エチル]-3-メチルブタ-3-エニル- 2-(4-メトキシフェノキシメチル)アクリレート (45)

Ar雰囲気下、カルボン酸(48) (411 mg, 1.97 mmol)のベンゼン(3.0 ml)溶液に塩化チオニル(1.44 ml, 19.7 mmol)を加え、60°Cで1時間攪拌した後ベンゼンと過剰の塩化チオニルを留去した。次に、Ar雰囲気下、アルコール体(44) (320 mg, 0.658 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 ml)溶液に室温で、ピリジン(0.79 ml, 9.87 mmol)を加えた後、先ほど調製した酸塩化物を加え30分攪拌した。その後反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、10%塩酸、飽和重曹水で順次洗浄した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 5)で分離し、無色の油状物質(378 mg, 86%)として化合物(45)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.89 ~ 6.80 (4H, m), 6.35 (1H, d, 1.4 Hz), 5.96 (1H, d, 1.4 Hz), 5.30 ~ 5.26 (2H, m), 4.78 (1H, s), 4.73 (1H, s), 4.69 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.52 ~ 3.45 (1H, m), 2.45 ~ 1.08 (23H, m), 1.78 (3H, s), 1.03 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.00 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.68 (3H, s), 0.07 (6H, s); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 164.86, 153.84, 152.27, 141.51, 141.25, 136.48, 125.80, 120.98, 115.54, 114.47, 113.40, 74.46, 72.52, 66.79, 56.53, 55.63, 52.62, 50.08, 42.8

1, 42.28, 40.82, 39.71, 38.88, 37.38, 36.55, 32.10, 31.94, 31.86, 28.19, 25.99, 24.29, 22.31, 21.10, 19.48, 18.30, 12.98, 11.68, -4.48; IR (neat): 1712  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  692 ( $M^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{Si}$ : 676.4523 ( $M^+-15$ ), found: 676.4511;  $[\alpha]_D^{26.3} = -13.59$  ( $c = 1.010$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0127] [化55]



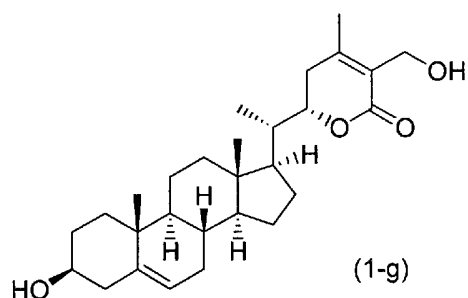
[0128] (2) 1-[1-(3-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)エチル]-3-メチルブタ-3-エニル-2-ヒドロキシメチルアクリレート (46)

Ar雰囲気下、化合物(45) (163 mg, 0.235 mmol)のMeCN (3.0 ml)溶液に $\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{-Na}_2\text{HPO}_4$  buffer (PH 6.7, 1 M, 0.3 ml)を加えた後、 $0^\circ\text{C}$ でCAN (386 mg, 0.704 mmol)を加え室温で7.5時間撹拌した。その後反応液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し、飽和重曹水で洗浄した有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥、ろ過後溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt : hexane = 2 : 1) で分離し、白色固体物質 (66.5 mg, 60 %, mp  $135 \sim 137^\circ\text{C}$ ) として化合物(46)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.22 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 5.80 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 5.32 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 5.27 ~ 5.22 (1H, m), 4.75 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 4.70 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 4.30 (2H, s), 3.54 ~ 3.45 (1H, m), 2.41 ~ 1.08 (25H, m), 1.75 (3H, s), 1.03 (3H,  $J = 6.9$  Hz), 0.99 (3H, s), 0.67 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.62, 141.52, 140.52, 139.60, 125.20, 121.49, 113.47, 74.54, 71.66, 62.52, 56.53, 52.68, 50.01, 42.31, 42.25, 40.81, 39.74, 38.90, 37.26, 36.49, 31.9

4, 31.83, 31.60, 28.20, 24.29, 22.28, 21.12, 19.47, 13.06, 11.70; IR (neat): 3384, 1703  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  442 ( $M^+-28$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_3$ : 442.3447 ( $M^+-28$ ), found: 442.3445;  $[\alpha]_D^{25.4} = -43.93$  ( $c = 1.430$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0129] [化56]



[0130] (3) (6S)-6-[(1S)-1-[(3R, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]-エチル]-3-ヒドロキシメチル-4-メチル-5, 6-ジヒドロピラン-2-オン(1-g)

Ar雰囲気下、化合物(46) (64.1 mg, 0.136 mmol)のtoluene (13.5 ml)溶液に改良型Hoveyda-Grubbs触媒(o-tolyl型, 15.5 mg, 0.027 mmol)を加え、80 °Cで3時間攪拌した。その後反応溶液の溶媒を留去した。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 2 : 1)で分離し、白色固体物質(9.2 mg, 15 %, 252 ~ 254 °C)として化合物(1-g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.35 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz), 4.49 ~ 4.45 (1H, m), 4.36 (2H, s), 3.60 ~ 3.45 (1H, m), 2.93 ~ 2.84 (1H, m), 2.78 ~ 2.64 (1H, m), 2.31 ~ 2.23 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.00 ~ 1.09 (20H, m), 1.05 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.01 (3H, s), 0.69 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.94, 153.11, 140.60, 125.41, 121.48, 78.72, 71.73, 57.55, 56.47, 51.21, 49.96, 42.30, 39.56, 39.46, 37.25, 36.52, 34.17, 32.02, 31.86, 31.68, 29.77, 27.78, 24.24, 21.15, 19.92, 19.48, 13.27, 11.83; IR (KBr): 3372, 1690  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  442 ( $M^+$ ); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_4$ : 442.3083 ( $M^+$ ), found: 442.3056;  $[\alpha]_D^{27.1} = -72.03$

( $c = 0.3350$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0131] 実施例 8

(方法)

S D ラット (胎生 19 日齢) の大脳皮質神経細胞を初代培養した。8 well culture slide 上に  $2.0 \times 10^5 \text{ cells/cm}^2$  の密度で細胞をまき、10 日後に化合物を  $1 \cdot l$  の濃度で処置しさらに 4 日後に免疫染色を行った。1 次抗体は樹状突起のマーカータンパク質である MAP2a2b に対するウサギポリクローナル抗体 (希釈倍率 500 倍; Chemicon, Temecula, USA) と、軸索のマーカータンパク質であるリン酸化 NF-H に対するマウスモノクローナル抗体 (希釈倍率 500 倍; Sternberger Monoclonals, Lutherville, USA) を用いた。2 次抗体は、Alexa Fluor 488 標識ヤギ抗マウス IgG と Alexa Fluor 568 標識ヤギ抗ウサギ IgG を用いた (希釈倍率 300 倍; Molecular Probes, Carlsbad, USA)。蛍光顕微鏡 AX-80 (Olympus, Tokyo, Japan) により細胞を観察し蛍光画像を取得した。神経細胞あたりの樹状突起および軸索の平均長を Neurocyte Ver. 1.5 (Toyobo, Osaka Japan) で計測した。

[0132] (結果)

ラット大脳皮質神経細胞の培養開始 10 日後に化合物を  $1 \cdot l$  で処置し、その 4 日後の樹状突起の長さを計測した。化合物 (1-d)、化合物 (1-g) 処置により樹状突起 (Dendrite) がコントロール群 (Cont) に比して有意に伸展した。化合物 (1-f) にも伸展傾向が見られた。また、同様の処置で軸索 (axon) の長さを計測したところ、化合物 (1-f)、化合物 (1-d) に有意に伸展活性が見られた (図 1)。

[0133] 実施例 9

(方法)

S D ラット (胎生 18 日齢) の脊髄神経細胞を初代培養した。8 well culture dish 上に  $3.6 \times 10^5 \text{ cells/cm}^2$  の密度で細胞をまき、3 日後に化合物を  $1 \cdot l$  の濃度で処置しさらに 4 日後に免疫染色を行った。1 次抗体は軸索のマーカータンパク質であるリン酸化 NF-H に対するマウスモノクローナル



抗体（希釈倍率500倍；Sternberger Monoclonals）を用いた。2次抗体は、Alexa Fluor 488標識ヤギ抗マウスIgGを用いた（希釈倍率300倍；Molecular Probes,）。蛍光顕微鏡BZ-800（Keyence, Tokyo, Japan）により細胞を観察し蛍光画像を取得した。1mm<sup>2</sup>あたりの軸索の長さをATTO Densitograph（Toyobo, Osaka Japan）を用いて計測した。

[0134] （結果）

化合物（1-c）、化合物（1-d）処置により、コントロール群（Control）に比して有意な脊髄神経細胞の軸索伸展が見られた（図2）。

[0135] 実施例10

（方法）

SDラット（胎生18日齢）の脳皮質神経細胞を初代培養した。8 well culture slide上に $2.6 \times 10^5$  cells/cm<sup>2</sup>の密度で細胞をまき、5日後に5  $\mu$ M A $\beta$ （1-42）を処置し、その3日後に化合物（1  $\mu$ M）で処置しさらに5日後に免疫染色を行った。1次抗体は樹状突起のマーカータンパク質であるMAP2に対するウサギポリクローナル抗体（希釈倍率500倍；Chemicon, Temecula, CA, USA）と軸索のマーカータンパク質であるリン酸化ニューロフィラメントHに対するマウスモノクローナル抗体（希釈倍率500倍；Sternberger Monoclonals, MD, USA）をそれぞれ用いた。2次抗体は、Alexa Fluor 568標識ヤギ抗ウサギIgG及びAlexa Fluor 488標識ヤギ抗マウスIgGを用いた（希釈倍率300倍；Molecular Probes, Carlsbad, CA, USA）。蛍光顕微鏡AX-80（Olympus, Tokyo, Japan）により細胞を観察し蛍光画像を取得した。神経細胞あたりの樹状突起及び軸索の平均長をNeurocyte Ver. 1.5（Toyobo, Osaka, Japan）で計測した。なお、A $\beta$ （1-42）処置及び被検化合物添加を行わなかった群をコントロール群（Control）とし、A $\beta$ （1-42）処置を行ったものの、被検化合物添加を行わなかった群をVehicle

i c l e 群 (V e h) とした。

[0136] (結果)

V e h i c l e 群では樹状突起及び軸索の萎縮が確認された。一方、化合物 (1-b) 及び (1-d) 処置群において、V e h i c l e 群に比して有意に高い樹状突起及び軸索伸展作用が確認された (図 3)。

[0137] 実施例 1 1

(方法)

S D ラット (胎生 18 日齢) の大脳皮質神経細胞を初代培養した。培養 4 日目に  $20 \mu\text{M}$   $A\beta$  (25-35) を処置し、同時に  $0.01 \mu\text{M}$  の化合物 (1-d) とソミノンをそれぞれ添加した。添加処置 2 日後に C e l l T i t e r - G l o L u m i n e s c e n t C e l l V i a b i l i t y A s s a y (P r o m e g a) を用いて生細胞数を測定した。なお、 $A\beta$  (25-35) 処置及び被検化合物添加を行わなかった群をコントロール群 (C o n t) とし、 $A\beta$  (25-35) 処置を行ったものの、被検化合物添加を行わなかった群を V e h i c l e 群 (V e h) とした。

[0138] (結果)

V e h i c l e 群では顕著な生細胞数の減少が確認され、ソミノン投与群 (S o m i n o n e) では V e h i c l e 群と比べほぼ同等の生細胞数であった。一方、化合物 (1-d) 処置群においては、V e h i c l e 群及びソミノン投与群に比して有意に高い生細胞数が確認でき、化合物 (1-d) の顕著な神経細胞死抑制作用が示された (図 4)。

[0139] 実施例 1 2

(方法)

d d Y マウス (雄性 7 週齢) の第 10 胸椎椎弓を切除し、露出した脊髄を圧挫によって損傷させた。損傷 1 時間後に化合物 (1-d) を  $10 \mu\text{mol/kg}$  で経口投与し、その後は 1 日 1 回 7 日間同量を経口投与した。損傷翌日から毎日、B a s s o M o u s e S c a l e (B M S s c o r e) によって後肢運動機能を評価した (J N e u r o t r a u m a . 2006

May ; 23 ( 5 ) : 635 - 59. ) 。なお、脊髄損傷処置及び被検化合物添加を行わなかった群をコントロール群とし、脊髄損傷処置を行ったものの、被検化合物添加を行わなかった群をVehicle群とした。

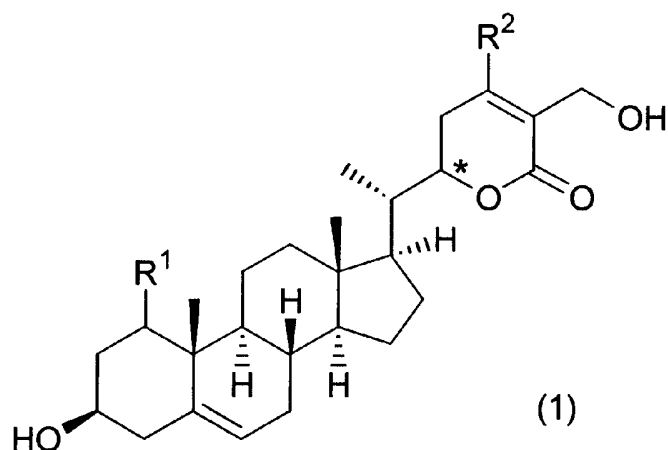
[0140] (結果)

コントロール群では、実験期間中を通してBMS scoreが9であった。一方、Vehicle群及び化合物(1-d)処置群では、損傷後1日目でBMS scoreがそれぞれ0.6及び0.8と著しく後肢運動機能が障害を受けていた。しかしその後、化合物(1-d)処置群では、Vehicle群と比してBMS scoreが有意に改善し、化合物(1-d)の脊髄損傷に対する顕著な治療効果が示された(図5)。

## 請求の範囲

[請求項1] 次式 (1)

[化57]



(式中、 $R^1$ は水素原子又は  $\cdots\cdots OH$ を示し、  
 $R^2$ は水素原子又はメチル基を示し、  
 \*部の結合は  $\cdots\cdots O$ 又は  $\text{—}O$ であることを示す。  
 ただし、 $R^1$ が  $\cdots\cdots OH$ であり、\*部が  $\text{—}O$ であり、  
 かつ  $R^2$ がメチル基である場合を除く。)

で表されるソミノン誘導体又はその塩。

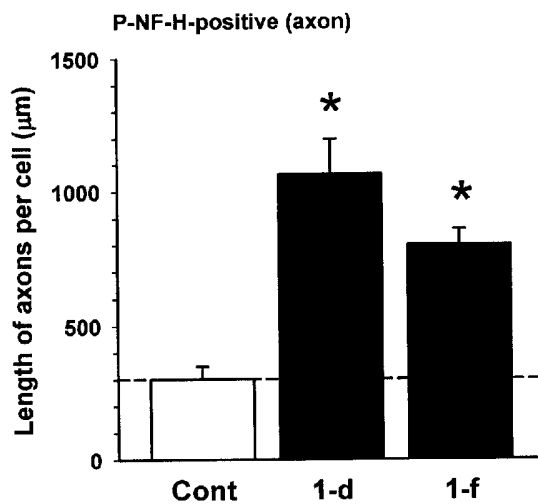
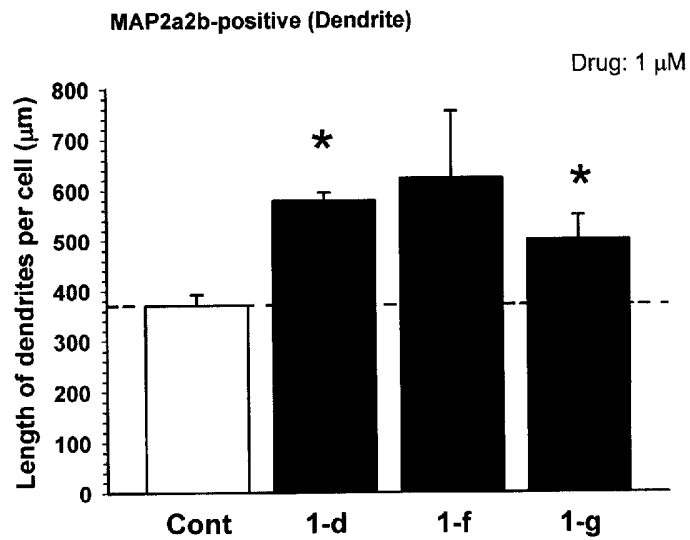
[請求項2] 請求項1記載のソミノン誘導体又はその塩を含有する医薬。

[請求項3] 請求項1又は2記載のソミノン誘導体又はその塩を含有する神経疾患の治療及び／又は予防剤。

[請求項4] 請求項1又は2記載のソミノン誘導体又はその塩を含有する脊髄損傷の治療及び／又は予防剤。

[図1]

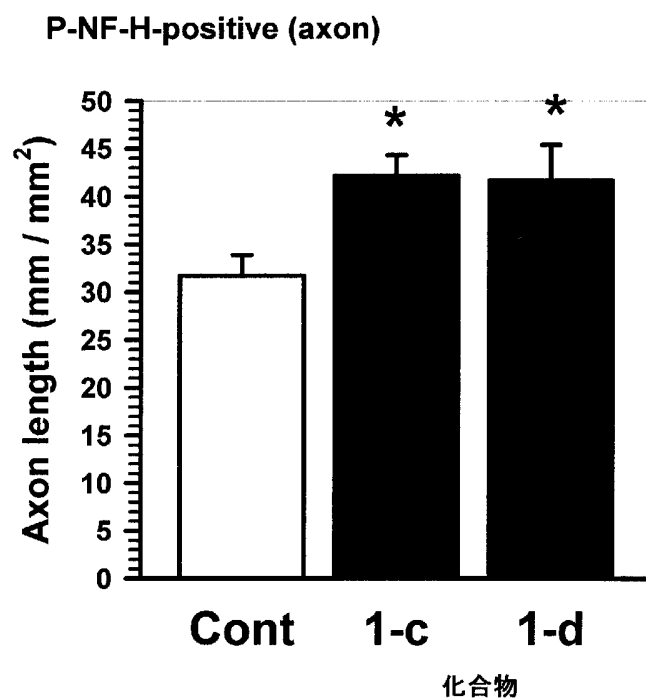
Cortical neuron:  
SD rat embryo E19 ( $1.4 \times 10^5$  cells/well =  $2.0 \times 10^5$  cells/cm<sup>2</sup>)



\*  $P < 0.05$  vs Cont,  $n = 3 - 4$   
Student's t-test

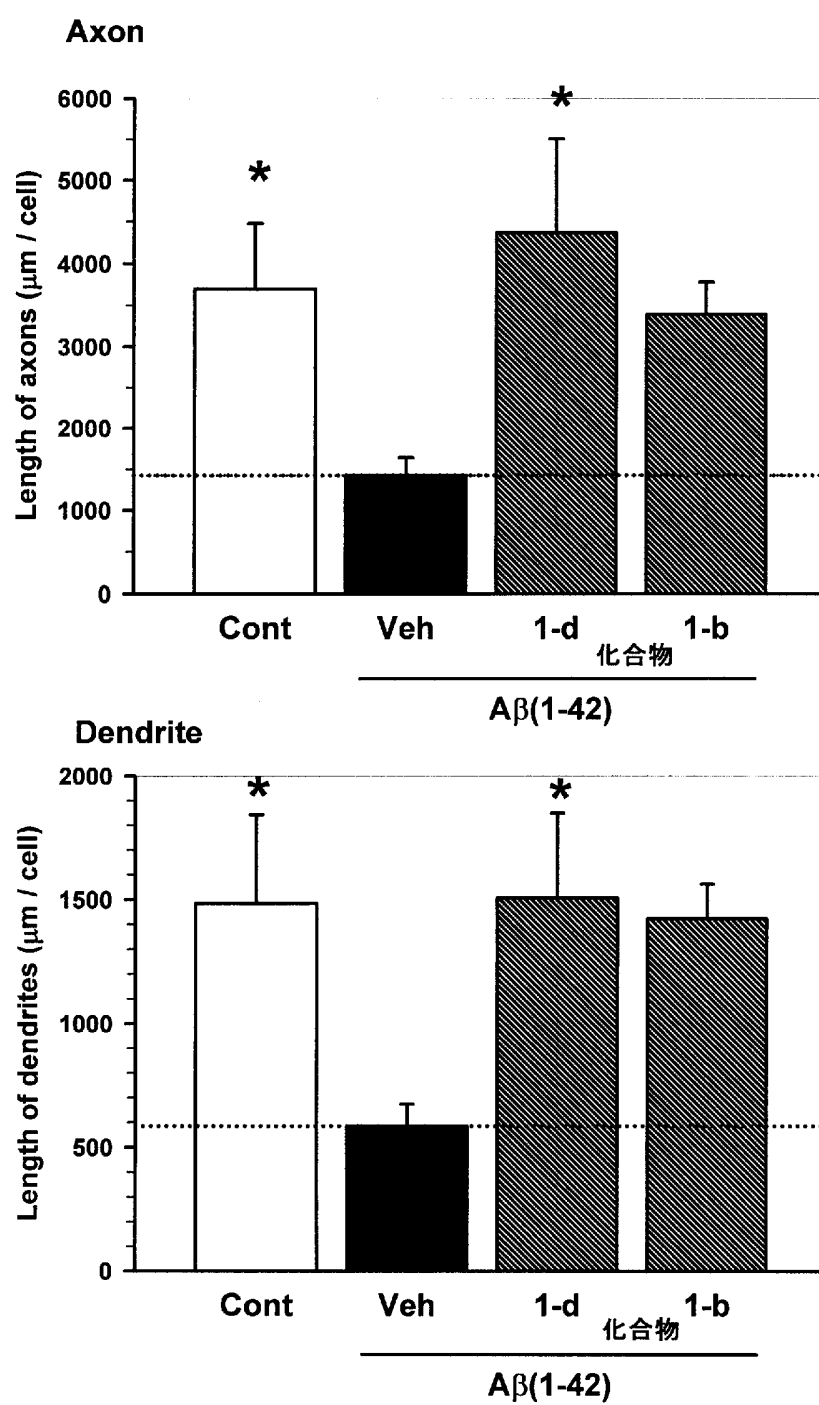
[図2]

Spinal cord neuron:  
SD rat embryo E18 ( $2.5 \times 10^5$  cells/well =  $3.6 \times 10^5$  cells/cm<sup>2</sup>)



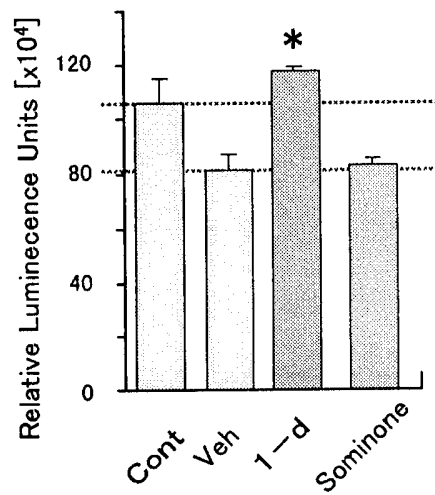
\* $P < 0.05$  vs Cont,  $n = 8 - 10$

[図3]



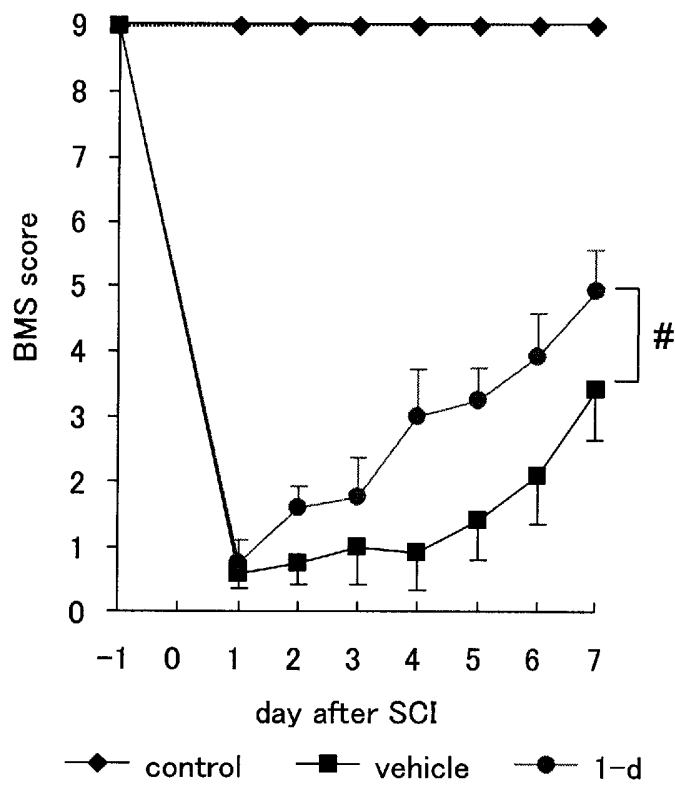
\*  $P < 0.05$  vs Aβ(1-42) / Veh,  $n = 5 - 11$   
(one way ANOVA, post hoc Holm-Sidak test)

[図4]



\*P < 0.05 vs Veh, n = 3  
One way ANOVA, post hoc Bonferroni test

[図5]



# : Repeated measures two-way ANOVA followed by post hoc Bonferroni test, significant time x score interaction was shown during day-1 to day7 after SCI ( $F(7,154) = 2.33$ ,  $P = 0.0274$ ).  
Values represent mean  $\pm$  SE (n = 6).



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067483

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J17/00(2006.01)i, A61K31/585(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J17/00, A61K31/585, A61P21/00, A61P25/00, A61P25/16, A61P25/28

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YAMAKAWA et al., "Ninchisho Chiryoyaku Kaihatsu o Mezashita sominone Oyobi Ruien Kagobutsu no Gosei", Dai 38 Kai Book of Abstracts, Congress of Heterocyclic Chemistry, 10 October 2008 (10.10.2008), pages 213 to 214	1-4
X	Masashi ONO et al., "Withanolide-rui no Gosei Kenkyu:Sominone Model Kagobutsu no Gosei", Dai 127 Nenkai The Pharmaceutical Society of Japan TOYAMA2007 Yoshishu 4, 05 March 2007 (05.03.2007), page 87, Title number:30Pl-am383	1-4
X	Yuichiro YAMAKAWA et al., "Withanolide-rui no Kanben Goseiho no Kaihatsu", Dai 128 Nenkai The Pharmaceutical Society of Japan YOKOHAMA 2008 Yoshishu 2, 05 March 2008 (05.03.2008), page 153, Title number:26PW-am136	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 January, 2010 (04.01.10)Date of mailing of the international search report  
19 January, 2010 (19.01.10)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067483

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-176428 A (UNIV TOYAMA), 06 July 2006 (06.07.2006), (Family: none)	1-4
A	WO 2007/094166 A1 (MEIJI DAIRIES CORP., JP), 23 August 2007 (23.08.2007), & JP 2009-102226 A	1-4
P,X	WO 2008/136199 A1 (MEIJI DAIRIES CORP., JP), 13 November 2008 (13.11.2008), (Family: none)	1-4

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07J17/00(2006.01)i, A61K31/585(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07J17/00, A61K31/585, A61P21/00, A61P25/00, A61P25/16, A61P25/28

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 年

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

REGISTRY(STN), CAplus(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	山川ら, 認知症治療薬開発を目指した sominone および類縁化合物の合成, 第 3 8 回 複素環化学討論会講演要旨集, 2008.10.10, p. 213-214	1 - 4
X	小野雅士ら, Withanolide 類の合成研究: Sominone モデル化合物の合成, 第 127 年会日本薬学会 TOYAMA2007 要旨集 4, 2007.03.05, p. 87, 演題番号: 3 0 P 1 - a m 3 8 3	1 - 4
X	山川祐一郎ら, Withanolide 類の簡便合成法の開発, 第 128 年会日本	1 - 4

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 4 . 0 1 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

1 9 . 0 1 . 2 0 1 0

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官（権限のある職員）

齋藤 恵

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

9 1 6 4

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	薬学会 YOKOHAMA2008 要旨集 2, 2008.03.05, p.153, 演題番号: 2 6 P W - a m 1 3 6	
A	JP 2006-176428 A (UNIV TOYAMA) 2006.07.06, (ファミリーなし)	1 - 4
A	WO 2007/094166 A1 (MEIJI DAIRIES CORP, JP) 2007.08.23, & JP 2009-102226 A	1 - 4
P X	WO 2008/136199 A1 (MEIJI DAIRIES CORP, JP) 2008.11.13, (ファミリーなし)	1 - 4