(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5665848号
(P5665848)

(45)発行日　平成27年2月4日(2015.2.4)　(24)登録日　平成26年12月19日(2014.12.19)

(51)Int.Cl.		F I		
C07C 401/00	(2006.01)	C07C	401/00	CSP
A61K 31/593	(2006.01)	A61K	31/593	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111
A61P 3/14	(2006.01)	A61P	3/14	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	

請求項の数 35　(全 106 頁)　最終頁に続く

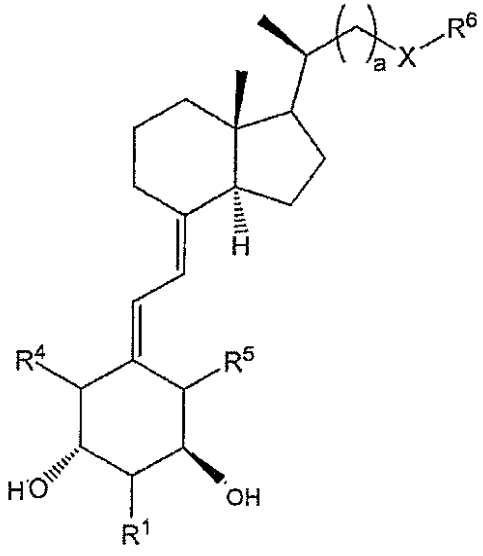
(21)出願番号	特願2012-506099 (P2012-506099)
(86)(22)出願日	平成22年4月12日 (2010.4.12)
(65)公表番号	特表2012-524091 (P2012-524091A)
(43)公表日	平成24年10月11日 (2012.10.11)
(86)国際出願番号	PCT/US2010/030777
(87)国際公開番号	WO2010/120698
(87)国際公開日	平成22年10月21日 (2010.10.21)
審査請求日	平成25年3月29日 (2013.3.29)
(31)優先権主張番号	61/170,160
(32)優先日	平成21年4月17日 (2009.4.17)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　513217908
ヴィダシム・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国イリノイ州６００４８，リバティヴィル，シーダー・グレン・ドライブ　１６７３
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100101373
弁理士　竹内　茂雄
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修
(74)代理人　100107386
弁理士　泉谷　玲子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ビタミンD受容体アゴニストとその使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩：
【化１】



(I)

［式中：
R^1は、$=CH_2$であるか；又は
R^1とそれが結合する炭素は、一緒にシクロプロピルを形成し；
R^4とR^5は、同じであるか又は異なって、H、置換されていてもよいC_{1-12}アルキル、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_{1-12}アルコキシ、及びハロからなる群よりそれぞれ選択され；
R^6は、置換されていてもよいC_{1-12}アルキル、又は置換されていてもよいアリールであり；
Xは、酸素又はイオウであり；そして
ａは、０～５である；
但し、ａが１～５であるとき、R^6は、置換されていてもよいアリールであり；そしてａが０であるとき、R^6は、置換されていてもよいC_{1-12}アルキルである］。
【請求項２】
Xが酸素である、請求項１に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項３】
Xがイオウである、請求項１に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項４】
R^1が$=CH_2$である、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項５】
R^1とそれが結合する炭素が、一緒にシクロプロピルを形成する、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項６】
R^4とR^5がそれぞれHである、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項７】
ａが０であり、R^6は、置換されていてもよいC_{1-12}アルキルである、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項８】
R^6がC_{1-12}アルキル又はヒドロキシC_{1-12}アルキルである、請求項７に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項９】
R^6が、イソペンチル、３－ヒドロキシ－３－メチルブチル、２，３－ジメチルブチル、２，３－ジメチル－３－ヒドロキシブチル、３－エチルペンチル、３－エチル－３－ヒドロキシペンチル、４－エチルヘキシル、又は４－エチル－４－ヒドロキシヘキシルである、請求項８に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１０】
ａが１～５であり、R^6は、置換されていてもよいアリールである、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１１】
R^6が、C_{1-12}アルキル又はC_{1-12}ヒドロキシアルキルで置換されたアリールである、請求項１０に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１２】
R^6が、イソプロピル又は２－ヒドロキシプロパン－２－イルで置換されたアリールである、請求項１１に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１３】
ａが１である、請求項１～６及び１０～１２のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１４】
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（（

Ｓ）－３－ヒドロキシ－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－５）；

（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－エチル－３－ヒドロキシペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－１０）；

（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（４－エチル－４－ヒドロキシヘキシルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－２０）；

（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－エチル－３－ヒドロキシペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－１１）；

（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（４－エチル－４－ヒドロキシヘキシルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－２１）；

（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－１）；

（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－４）；

（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－５７）；

（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニルチオ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－５８）；

（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－３７）；

（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニルチオ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－４３）；

（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－メチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－８１）；

（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オク

タン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－８４）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－８５）；
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－エチル－ペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－９０）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－エチル－ペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－９１）；
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（４－エチル－ヘキシルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－１００）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（４－エチル－ヘキシルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－１０１）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－イソプロピルフェノキシ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－１１７）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－イソプロピルフェニルチオ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－１２３）；
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－イソプロピルフェノキシ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－１３７）；及び
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－イソプロピルフェニルチオ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－１３８）；
からなる群より選択される、請求項１に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項１５】
（ｉ）請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩と、（ｉｉ）医薬的に許容される担体とを含んでなる医薬組成物。

【請求項１６】
薬剤として用いるための、及び／又は、ビタミンＤ受容体の調節が有効な疾患の治療において用いるための、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項１７】
薬剤として用いるための、及び／又は、疾患のための治療方法において用いるための、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩であって、前記疾患が、低カルシウム血症、癌、乾癬、副甲状腺機能亢進症、骨粗鬆症、二次性副甲状腺機能亢進症、タンパク尿／腎疾患進行、内皮機能不全、左心室肥大、老化、メタボリ

ックシンドローム、インスリン抵抗性、肥満、ウイルス感染症、細菌感染症、筋骨格障害、高血圧、高トリグリセリド血症、免疫障害、多発性硬化症、骨髄異形成症候群、近位筋障害、季節性情動障害、老人性いぼ、皮膚色素沈着障害、及び血栓症からなる群より選択される、上記化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項１８】

式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩において、

R^2、R^3、R^4、及びR^5がそれぞれ水素であり、

Ｘは、酸素であり、

ａは、０であり、そして

R^6は、C_{1-12}ヒドロキシアルキルである、請求項１６又は１７に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項１９】

R^1とそれが結合する炭素が、一緒にシクロプロピルを形成する、請求項１８に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項２０】

R^1が＝CH_2である、請求項１８に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項２１】

前記疾患が低カルシウム血漿である、請求項１６～２０のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項２２】

前記疾患がタンパク尿である、請求項１６～２０のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項２３】

前記疾患が内皮機能不全である、請求項１６～２０のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項２４】

前記疾患が左心室肥大である、請求項１６～２０のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項２５】

前記疾患が血栓症である、請求項１６～２０のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項２６】

ビタミンＤ受容体の調節が有効な疾患を治療するための薬剤を製造するための、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項２７】

前記疾患が、低カルシウム血症、癌、乾癬、副甲状腺機能亢進症、骨粗鬆症、二次性副甲状腺機能亢進症、タンパク尿／腎疾患進行、内皮機能不全、左心室肥大、老化、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、肥満、ウイルス感染症、細菌感染症、筋骨格障害、高血圧、高トリグリセリド血症、免疫障害、多発性硬化症、骨髄異形成症候群、近位筋障害、季節性情動障害、老人性いぼ、皮膚色素沈着障害、及び血栓症からなる群より選択される、請求項２６に記載の使用。

【請求項２８】

式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩において、

R^2、R^3、R^4、及びR^5がそれぞれ水素であり、

Ｘは、酸素であり、

ａは、０であり、そして

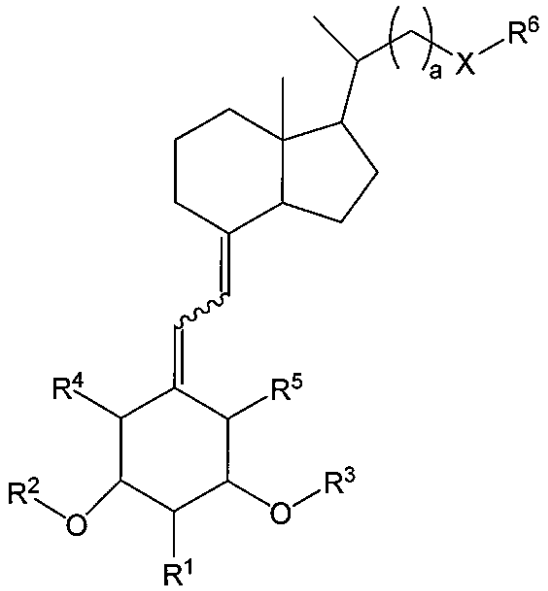
R^6は、C_{1-12}ヒドロキシアルキルである、請求項２６又は２７に記載の使用。

【請求項２９】

R^1とそれが結合する炭素が、一緒にシクロプロピルを形成する、請求項２８に記載の使用。

【請求項３０】
R^1が＝CH_2である、請求項２８に記載の使用。
【請求項３１】
前記疾患が低カルシウム血漿である、請求項２６～３０のいずれか１項に記載の使用。
【請求項３２】
前記疾患がタンパク尿である、請求項２６～３０のいずれか１項に記載の使用。
【請求項３３】
前記疾患が内皮機能不全である、請求項２６～３０のいずれか１項に記載の使用。
【請求項３４】
前記疾患が左心室肥大である、請求項２６～３０のいずれか１項に記載の使用。
【請求項３５】
前記疾患が血栓症である、請求項２６～３０のいずれか１項に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
[0001] 本特許出願は、その開示が参照により組み込まれる、米国仮特許出願番号６１／１７０，１６０（２００９年４月１７日出願）の利益を主張する。
【背景技術】
【０００２】
[0002] ビタミンD_3は、紫外線への曝露後の皮膚において７－デヒドロコレステロールより作られ、肝臓中でビタミンD_3－２５－ヒドロキシラーゼによって修飾されて２５（ＯＨ）D_3を生成してから、腎臓中で２５－ヒドロキシビタミンD_3－１α－ヒドロキシラーゼによって修飾されて、活性ホルモンである１，２５－ジヒドロキシビタミンD_3（カルシトリオール）を生成する。カルシトリオールは、核内受容体のビタミンＤ受容体（ＶＤＲ）を活性化することによって機能する。活性化されたＶＤＲは、補助因子を動員して複合体を生成し、これが標的遺伝子のプロモーター領域中のビタミンＤ応答エレメントへ結合して、遺伝子転写を調節する。ＶＤＲの標的遺伝子の１つが、カルシトリオールのさらなる代謝の原因となる酵素である２５－ヒドロキシビタミンＤ－２４－ヒドロキシラーゼをコードする遺伝子、ＣＹＰ２４Ａ１である（Meyer et al., 2007, J Biol Chem, 282: 22344-22352）。加えて、カルシトリオールは、ＶＤＲ発現を誘導することが知られている（Solvsten et al., 1997, Arch Dermatol Res, 289: 367-372; Hulla et al., 1995, Int J Cancer, 62: 711-716）。
【０００３】
[0003] カルシトリオール（内因性ＶＤＲアゴニスト）とそのある種の類似体は、慢性腎疾患（ＣＫＤ）に関連した低カルシウム血症及び二次性副甲状腺機能亢進症、骨粗鬆症、タンパク尿、ウイルス感染症、細菌感染症、筋骨格障害、及び乾癬といった、様々な疾患を治療するために考慮されてきた。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００４】
【非特許文献１】Meyer et al., 2007, J Biol Chem, 282: 22344-22352
【非特許文献２】Solvsten et al., 1997, Arch Dermatol Res, 289: 367-372
【非特許文献３】Hulla et al., 1995, Int J Cancer, 62: 711-716
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
[0004] しかしながら、心臓血管系、免疫系、腎臓系、又は骨格系のような生理系を標的とした、それらに関連した疾患を治療するための新たなビタミンＤ受容体アゴニストが望まれている。

【課題を解決するための手段】
【０００６】
[0005] 本発明は、ＶＤＲを活性化して、ＶＤＲを調節することによって影響を受ける障害を治療するのに有用である化合物を提供する。より特別には、本発明は、内皮機能不全、左心室肥大、及びタンパク尿を標的とする潜在能力があり、ＣＫＤ患者集団における心臓血管系の合併症と疾患の進行の治療に有用であり得る化合物を提供する。
【０００７】
[0006] 本発明は、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩を提供する：
【０００８】
【化１】



(I)

【０００９】
［式中：
R^1は、$=CH_2$であるか；又は
R^1とそれが結合する炭素は、一緒にC_{3-7}シクロアルキルを形成し；
R^2とR^3は、同じであるか又は異なって、Ｈ、及び置換されていてもよいC_{1-12}アルキルからなる群よりそれぞれ選択され；
R^4とR^5は、同じであるか又は異なって、Ｈ、置換されていてもよいC_{1-12}アルキル、ヒドロキシル、置換されていてもよいC_{1-12}アルコキシ、及びハロからなる群よりそれぞれ選択され；
R^6は、置換されていてもよいC_{1-12}アルキル、又は置換されていてもよいアリールであり；
Ｘは、酸素又はイオウであり；そして
ａは、０～５（即ち、０、１、２、３、４、又は５）である；
但し、ａが１～５であるとき、R^6は、置換されていてもよいアリールであり；そしてａが０であるとき、R^6は、置換されていてもよいC_{1-12}アルキルである］。
【００１０】
[0007] 加えて、本発明は、（ｉ）式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩と、（ｉｉ）医薬的に許容される担体とを含んでなる医薬組成物を提供する。
[0008] さらに本発明は、ビタミンＤ受容体の調節が有効な疾患を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に式（Ｉ）の化合物又は塩の有効量を投与することを含んでなる、上記方法を提供する。
【図面の簡単な説明】

【００１１】
[0009]
【図１】図１は、Ｖｉｄａ－５の吸光度プロファイルを示すグラフである。Ｖｉｄａ－５の最大吸収波長（$ＯＤ_{ｍａｘ}$）は２５３ｎｍにあり、その消衰係数は４８３６０である。
【００１２】
[0010]
【図２】図２Ａ及び２Ｂは、ＨＬ－６０前骨髄球性白血病細胞においてＣＹＰ２４Ａ１（図２Ａ）及びＣＤ１４（図２Ｂ）の発現を誘導することに対するＶｉｄａ－５の効果を示すグラフである。ＣＹＰ２４Ａ１及びＣＤ１４へのＶｉｄａ－５の$ＥＣ_{５０}$（半最大有効濃度）は、それぞれ５．６及び４．１ｎＭである。
【００１３】
[0011]
【図３】図３Ａ及び３Ｂは、正常マウス中の血清Ｃａ（図３Ａ）及び血清ＰＴＨ（図３Ｂ）に対するＶｉｄａ－５の効果を示すグラフである。対照（薬物なし）に対して＊ｐ＜０．０５，＊＊ｐ＜０．０１，＊＊＊ｐ＜０．００１。
【００１４】
[0012]
【図４】図４は、正常マウス中の血清カルシウムに対するＶｉｄａ－１対Ｖｉｄａ－４の効果を示すグラフである。対照（薬物なし）に対して＊ｐ＜０．０５，＊＊ｐ＜０．０１。白色のバー：対照；黒色のバー：Ｖｉｄａ－１；及び、縞模様のバー：Ｖｉｄａ－４。
【００１５】
[0013]
【図５】図５Ａ及び５Ｂは、ヒト冠動脈平滑筋細胞の初代培養においてＣＹＰ２４Ａ１及びＶＤＲの発現を誘導することに対するＶｉｄａ－５の効果を示すグラフである。ＣＹＰ２４Ａ１及びＶＤＲに対するＶｉｄａ－５の$ＥＣ_{５０}$は、それぞれ２．９及び１．３ｎＭである。
【００１６】
[0014]
【図６】図６Ａ及び６Ｂは、５／６腎摘出尿毒症ラット中の血清クレアチニン（図６Ａ）及び血清ＢＵＮ（図６Ｂ）に対するＶｉｄａ－５の効果を示すグラフである。白色のバー：術後６週、処置前。黒色のバー：術後８週、薬物処置後。処置前の同群に対して＊ｐ＜０．０５，＊＊ｐ＜０．０１。
【００１７】
[0015]
【図７】図７Ａ及び７Ｂは、５／６腎摘出尿毒症ラット中の血清クレアチニン（図７Ａ）及び血清ＢＵＮ（図７Ｂ）に対するＶｉｄａ－１１の効果を示すグラフである。白色のバー：術後６週、処置前。黒色のバー：術後８週、薬物処置後。処置前の同群に対して＊＊ｐ＜０．０１。
【００１８】
[0016]
【図８】図８Ａ及び８Ｂは、５／６腎摘出尿毒症ラット中の血清カルシウム（図８Ａ）及び血清リン（図８Ｂ）に対するＶｉｄａ－５の効果を示すグラフである。白色のバー：術後６週、処置前。黒色のバー：術後８週、薬物処置後。
【００１９】
[0017]
【図９】図９Ａ及び９Ｂは、５／６腎摘出尿毒症ラット中の血清カルシウム（図９Ａ）及び血清リン（図９Ｂ）に対するＶｉｄａ－１１の効果を示すグラフである。白色のバー：術後６週、処置前、黒色のバー：術後８週、薬物処置後。処置前の同群に対して＊＊ｐ＜０．０１，＊＊＊ｐ＜０．００１。
【００２０】

[0018]
【図１０】図１０Ａ及び１０Ｂは、５／６腎摘出尿毒症ラット中の血清ＰＴＨに対するＶｉｄａ－５（図１０Ａ）及びＶｉｄａ－１１（図１０Ｂ）の効果を示すグラフである。白色のバー：術後６週、処置前。黒色のバー：術後８週、薬物処置後。処置前の同群に対して＊ｐ＜０．０５，＊＊＊ｐ＜０．００１。
【００２１】
[0019]
【図１１】図１１Ａ及び１１Ｂは、Ｃ－２位での１つの変化（「Ｖｉｄａ－１１ではＣ－２のメチレン基」対「Ｖｉｄａ－１０ではＣ－２のシクロプロパン基」）により、５／６腎摘出尿毒症ラット中の血清Ｃａ（図１１Ａ）及びＰＴＨ（図１１Ｂ）に対するＶｉｄａ－１０及びＶｉｄａ－１１の効果が変化することを示すグラフである。白色のバー：術後６週、処置前。黒色のバー：術後８週、薬物処置後。処置前の同群に対して＊＊ｐ＜０．０１，＊＊＊ｐ＜０．００１。
【００２２】
[0020]
【図１２】図１２Ａ及び１２Ｂは、Ｖｉｄａ－５が５／６腎摘出尿毒症ラットにおいて内皮依存性アセチルコリン（Ａｃｈ）誘発性の大動脈弛緩を用量依存的な方法で改善する（図１２Ａ）が、内皮非依存性ナトリウムニトロプルシッド（ＳＮＰ）誘発性の弛緩には影響を及ぼさない（図１２Ｂ）ことを示すグラフである。シャム：■；５／６ＮＸ－ビヒクル：○；Ｖｉｄａ－５（０．００４μｇ／ｋｇ）：◆；Ｖｉｄａ－５（０．０１μｇ／ｋｇ）：●；Ｖｉｄａ－５（０．１６μｇ／ｋｇ）：□；５／６ＮＸ－ビヒクルに対して＊ｐ＜０．０５，＊＊ｐ＜０．０１，＊＊＊ｐ＜０．００１。
【００２３】
[0021]
【図１３】図１３Ａ及び１３Ｂは、Ｖｉｄａ－１１が５／６腎摘出尿毒症ラットにおいて内皮依存性アセチルコリン（Ａｃｈ）誘発性の大動脈弛緩を用量依存的な方法で改善して（図１３Ａ）、ナトリウムニトロプルシッド（ＳＮＰ）誘発性の弛緩には影響を及ぼさない（図１３Ｂ）ことを示すグラフである。シャム：■；５／６ＮＸ－ビヒクル：○；Ｖｉｄａ－１１（０．０１μｇ／ｋｇ）：●；Ｖｉｄａ－１１（０．０４μｇ／ｋｇ）：ｒ；Ｖｉｄａ－１１（０．１６μｇ／ｋｇ）：□；５／６ＮＸ－ビヒクルに対して＊ｐ＜０．０５，＊＊ｐ＜０．０１。
【００２４】
[0022]
【図１４】図１４は、Ｖｉｄａ－１０が５／６腎摘出尿毒症ラットにおいて内皮機能を改善させることを示すグラフである。シャム：■；５／６ＮＸ－ビヒクル：○；Ｖｉｄａ－１０（０．０４μｇ／ｋｇ）：ｒ；Ｖｉｄａ－１０（０．１６μｇ／ｋｇ）：□；Ｖｉｄａ－１１（０．６４μｇ／ｋｇ）：◇；０．０４μｇ／ｋｇ群中の４．５及び５のＡｃｈ［ｌｏｇ，Ｍ］での２点を除き、３つの処置群中すべてのＡｃｈ用量で、５／６ＮＸ－ビヒクルに対して＊＊＊ｐ＜０．００１。
【００２５】
[0023]
【図１５】図１５Ａ及び１５Ｂは、Ｖｉｄａ－５が、処置２週後の５／６腎摘出尿毒症ラットにおいてＬＶＷ／ＢＷ（図１５Ａ）の比、及びＬＶＷ／ＨＷ（図１５Ｂ）の比を用量依存的な方法で有意に低下させることを示すグラフである。シャムに対して＃＃ｐ＜０．０１；５／６ＮＸ－ビヒクルに対して＊ｐ＜０．０５，＊＊ｐ＜０．０１。縞模様のバー：対照；格子縞のバー：Ｖｉｄａ－５。
【００２６】
[0024]
【図１６】図１６Ａ及び１６Ｂは、処置２週後の５／６腎摘出尿毒症ラット中のＬＶＷ／ＢＷ（図１６Ａ）の比、及びＬＶＷ／ＨＷ（図１６Ｂ）の比に対するＶｉｄａ－１１の効

果を示すグラフである。シャムに対して＃＃ｐ＜０．０１；５／６ＮＸ－ビヒクルに対して＊ｐ＜０．０５，＊＊ｐ＜０．０１。白色のバー：シャム；黒色のバー：ＮＸ－ビヒクル；縞模様のバー：Ｖｉｄａ－１１。

【００２７】

[0025]

【図１７】図１７は、５／６腎摘出尿毒症ラットのＬＶＷ／ＢＷに対する、０．０４μｇ／ｋｇでのＶｉｄａ－５（週３回、ｉ．ｐ．２週間）の単独又はロサルタン（飲料水１ｍｌにつき０．０２５ｍｇ、２週間）との組み合わせと、さらに０．０４、０．１６、及び０．６４μｇ／ｋｇでのＶｉｄａ－１０の効果を示すグラフである。シャムに対して＃＃＃ｐ＜０．００１；ビヒクルに対して＊＊＊ｐ＜０．００１。白色のバー：シャム；黒色のバー：ＮＸ－ビヒクル；格子縞のバー：Ｖｉｄａ－５（単独又はロサルタンとともに）；縞模様のバー：Ｖｉｄａ－１０。

【００２８】

[0026]

【図１８】図１８Ａ～Ｄは、シャムラット（図１８Ａ）、ビヒクル（図１８Ｂ）又は０．０１μｇ／ｋｇのＶｉｄａ－５（図１８Ｃ）又は０．１６μｇ／ｋｇのＶｉｄａ－５（図１８Ｄ）で週３回、ｉ．ｐ．２週間処置した５／６ＮＸラットにおける心筋細胞の形態を示す写真である。

【００２９】

[0027]

【図１９】図１９は、Ｖｉｄａ－５が０．０１、０．０４、０．１６、及び０．６４μｇ／ｋｇで、処置２週後の５／６腎摘出尿毒症ラット中の心筋細胞の直径を減少させることを示すグラフである。シャムに対して＃＃＃ｐ＜０．００１；ビヒクルに対して＊＊＊ｐ＜０．００１。白色のバー：シャム；黒色のバー：ＮＸ－ビヒクル；縞模様のバー：Ｖｉｄａ－５。

【００３０】

[0028]

【図２０】図２０Ａ及び２０Ｂは、０．０４及び０．１６μｇ／ｋｇでのＶｉｄａ－１１と０．１６μｇ／ｋｇでのＶｉｄａ－５（週３回、ｉ．ｐ．２週間）の効果が５／６腎摘出尿毒症ラットにおいてタンパク濃度（ｍｇ／ｍｌ，図２０Ａ）又は１日総タンパク量（図２０Ｂ）により測定されるタンパク尿を減少させることを示すグラフである。白色のバー：術後６週、処置前。黒色のバー：術後８週、薬物処置後。シャム－６週（処置前）に対して＃ｐ＜０．０５，＃＃ｐ＜０．０１；自身の処置前群に対して＊ｐ＜０．０５，＊＊ｐ＜０．０１，＊＊＊ｐ＜０．００１。

【００３１】

[0029]

【図２１Ａ】図２１Ａ及び２１Ｂは、ヒト冠動脈平滑筋細胞の初代培養において、Ｖｉｄａ－５及びＶｉｄａ－２１の効果によりトロンボスポンジン－１タンパク質の発現が抑制される（図２１Ａ）が、トロンボモジュリンタンパク質の発現は誘導される（図２１Ｂ）ことを示すグラフである。Ｃ：対照（薬物なし）。

【図２１Ｂ】図２１Ａ及び２１Ｂは、ヒト冠動脈平滑筋細胞の初代培養において、Ｖｉｄａ－５及びＶｉｄａ－２１の効果によりトロンボスポンジン－１タンパク質の発現が抑制される（図２１Ａ）が、トロンボモジュリンタンパク質の発現は誘導される（図２１Ｂ）ことを示すグラフである。Ｃ：対照（薬物なし）。

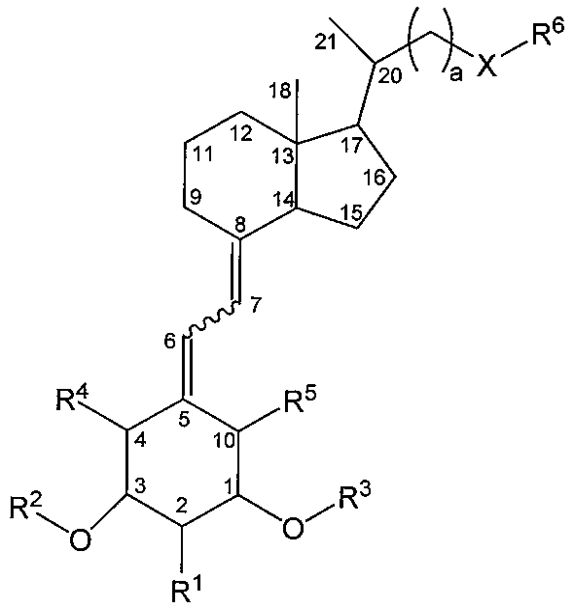
【発明を実施するための形態】

【００３２】

[0030] １つの側面において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩を提供する：

【００３３】

【化２】



(I)

【００３４】

［式中：

Ｒ^{1}は、＝ＣＨ$_{2}$であるか；又は

Ｒ^{1}とそれが結合する炭素は、一緒にＣ$_{3-7}$シクロアルキルを形成し；

Ｒ^{2}とＲ^{3}は、同じであるか又は異なって、Ｈ、及び置換されていてもよいＣ$_{1-12}$アルキルからなる群よりそれぞれ選択され；

Ｒ^{4}とＲ^{5}は、同じであるか又は異なって、Ｈ、置換されていてもよいＣ$_{1-12}$アルキル、ヒドロキシル、置換されていてもよいＣ$_{1-12}$アルコキシ、及びハロからなる群よりそれぞれ選択され；

Ｒ^{6}は、置換されていてもよいＣ$_{1-12}$アルキル、又は置換されていてもよいアリールであり；

Ｘは、酸素又はイオウであり；そして

ａは、０～５（例えば、０、１、２、３、４、又は５）であり；

ａが０であるとき、Ｒ^{6}は、置換されていてもよいＣ$_{1-12}$アルキルである］。

【００３５】

[0031] 式（Ｉ）の化合物は、炭素－炭素二重結合及び／又は炭素－窒素二重結合をＺ又はＥの立体配置で含有していてもよく（例えば、５位及び６位の炭素の間と７位及び８位の炭素の間）、ここで「Ｚ」は、２つのより高い優先性の置換を炭素－炭素二重結合又は炭素－窒素二重結合の同じ側に有する化合物を表現し、一方「Ｅ」という用語は、２つのより高い優先性の置換を炭素－炭素二重結合又は炭素－窒素二重結合の反対側に有する化合物を表す。式（Ｉ）の化合物又はその塩はまた、「Ｚ」及び「Ｅ」異性体の混合物であってもよい。

【００３６】

[0032] また、式（Ｉ）の化合物又はその塩は、化合物のプロトンがある原子から別の原子へ移動する、互変異性体又はその平衡混合物として存在してもよい。互変異性体の例には、限定されないが、ケト－エノール、フェノール－ケト、オキシム－ニトロソ、ニトロ－アシ、及びイミン－エナミンが含まれる。

【００３７】

[0033] 本明細書において使用するように、他に特定しなければ、「アルキル」という用語は、指定数の炭素原子（例えば、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$等）を有する、飽和の直鎖又は分岐鎖の非環式ヒドロカービル基を意味する。アルキル基は、未置換

であっても置換されていてもよい。飽和の直鎖未置換アルキルの例には、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、及びｎ－デシルが含まれ、一方、飽和の分岐鎖アルキルの例には、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル、２－メチルブチル、３－メチルブチル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、４－メチルペンチル、２－メチルヘキシル、３－メチルヘキシル、４－メチルヘキシル、５－メチルヘキシル、２，３－ジメチルブチル、２，３－ジメチルペンチル、２，４－ジメチルペンチル、２，３－ジメチルヘキシル、２，４－ジメチルヘキシル、２，５－ジメチルヘキシル、２，２－ジメチルペンチル、２，２－ジメチルヘキシル、３，３－ジメチルペンチル、３，３－ジメチルヘキシル、４，４－ジメチルヘキシル、２－エチルペンチル、３－エチルペンチル、２－エチルヘキシル、３－エチルヘキシル、４－エチルヘキシル、２－メチル－２－エチルペンチル、２－メチル－３－エチルペンチル、２－メチル－４－エチルペンチル、２－メチル－２－エチルヘキシル、２－メチル－３－エチルヘキシル、２－メチル－４－エチルヘキシル、２，２－ジエチルペンチル、３，３－ジエチルヘキシル、２，２－ジエチルヘキシル、３，３－ジエチルヘキシル等が含まれる。

【００３８】

[0034] 本明細書において使用する「シクロアルキル」という用語は、例えば、３～７の炭素原子（例えば、３、４、５、６、又は７の炭素原子）を含有する環式アルキル部分を意味する。そのような部分の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが含まれる。

【００３９】

[0035] 本明細書において使用するように、他に特定しなければ、「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－（アルキル）を意味し、ここでアルキルは、上記で定義される。

[0036] 本明細書において使用するように、他に特定しなければ、「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを意味する。

【００４０】

[0037] 「アリール」という用語は、当該技術分野で通常理解されるように、未置換又は置換の芳香族炭素環式部分を意味して、例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニル、ピレニル等のような、縮合しても非縮合でもよい、単環式及び多環式の芳香族化合物が含まれる。アリール部分は、一般に、例えば、６～３０の炭素原子、好ましくは６～１８の炭素原子、より好ましくは６～１４の炭素原子、そして最も好ましくは６～１０の炭素原子を含有する。アリールという用語には、平面状である炭素環式部分が含まれて、ヒュッケル則に従って、４ｎ＋２π（ここでｎ＝１、２、又は３）の電子を含むと理解される。置換されるとき、置換基は、任意の利用可能な位置（例えば、１、２、３、４、５、又は６位）にあってよい。分子の残りが１位にあれば、他の置換基は、好ましくは、３、４、及び／又は５位にある。

【００４１】

[0038] 本明細書において使用するように、他に特定しなければ、「置換アルキル」という用語は、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アロイル、ハロ、ハロアルキル（モノ、ジ、又はトリハロアルキル、例えば、トリフルオロメチル）、ハロアルコキシ（モノ、ジ、又はトリハロアルコキシ、例えば、トリフルオロメトキシ）、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシ、オキソ（＝Ｏ）、アルカノイル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールオキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ（モノ、ジ、及びトリアルキルアミノ）、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロチオ、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールアルキルチオノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、スルファメート（例えば、NH_2

SO_2O-）、アルキルスルファメート、スルホンアミド（$-SO_2NH_2$）、アルキルスルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル（例えば、NH_2CO-）、及び置換カルバミル（例えば、アルキル－ＮＨ－ＣＯ、アリール－ＮＨ－ＣＯ、アリールアルキル－ＮＨ－ＣＯ、又は、アルキル又はアリールアルキルより選択される２つの置換基が窒素上にある例）からなる群より選択される１以上（例えば、１～５、１～４、１～３、１又は２）の置換基によって置換されたアルキル基を意味する。いくつかの態様において、C_{1-12}アルキルは、ヒドロキシル、及び／又はスルファメート（例えば、NH_2SO_2O-）で置換されていてもよい。

【００４２】

[0039] 本明細書において使用するように、他に特定しなければ、「置換アルコキシ」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アロイル、ハロ、ハロアルキル（モノ、ジ、又はトリハロアルキル、例えば、トリフルオロメチル）、ハロアルコキシ（モノ、ジ、又はトリハロアルコキシ、例えば、トリフルオロメトキシ）、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシ、オキソ（＝Ｏ）、アルカノイル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールオキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ（モノ、ジ、及びトリアルキルアミノ）、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロチオ、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールアルキルチオノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、スルファメート（例えば、NH_2SO_2O-）、アルキルスルファメート、スルホンアミド（$-SO_2NH_2$）、アルキルスルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル（例えば、NH_2CO-）、及び置換カルバミル（例えば、アルキル－ＮＨ－ＣＯ、アリール－ＮＨ－ＣＯ、アリールアルキル－ＮＨ－ＣＯ、又は、アルキル又はアリールアルキルより選択される２つの置換基が窒素上にある例）からなる群より選択される１以上（例えば、１～５、１～４、１～３、１又は２）の置換基によって置換されたアルコキシ基を意味する。

【００４３】

[0040] 本明細書において使用するように、他に特定しなければ、「置換アリール」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アロイル、ハロ、ハロアルキル（モノ、ジ、又はトリハロアルキル、例えば、トリフルオロメチル）、ハロアルコキシ（モノ、ジ、又はトリハロアルコキシ、例えば、トリフルオロメトキシ）、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシ、オキソ（＝Ｏ）、アルカノイル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールオキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ（モノ、ジ、及びトリアルキルアミノ）、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロチオ、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールアルキルチオノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、スルファメート（例えば、NH_2SO_2O-）、アルキルスルファメート、スルホンアミド（$-SO_2NH_2$）、アルキルスルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル（例えば、NH_2CO-）、及び置換カルバミル（例えば、アルキル－ＮＨ－ＣＯ、アリール－ＮＨ－ＣＯ、アリールアルキル－ＮＨ－ＣＯ、又は、アルキル又はアリールアルキルより選択される２つの置換基が窒素上にある例）からなる群より選択される１以上（例えば、１～５、１～４、１～３、１又は２）の置換基によって置換されたアリール基を意味する。他の態様において、アリールは、本明細書に記載のように、アルキル及び／又はヒドロキシルで置換されていてもよい。

【００４４】

[0041] 基又は部分中の原子の数の範囲が示されるときはいつでも（例えば、C_1－C_{12}、C_1－C_8、C_1－C_4、又はC_1－C_3アルキル、ハロアルキル、アルキルアミノ、アルケニル等）、その指定範囲に該当する任意のサブ範囲又は個別数の炭素原子を使用し得ることを具体的に意図する。従って、例えば、本明細書で言及される任意の化学基（例えば、アルキル、ハロアルキル、アルキルアミノ、アルケニル等）に関しても使用されるような、１～１２の炭素原子、１～８の炭素原子、１～４の炭素原子、１～３の炭素原子、又は２～８の炭素原子の範囲の引用には、適宜、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２の炭素原子だけでなく、そのあらゆるサブ範囲（例えば、適宜、１～２の炭素原子、１～３の炭素原子、１～４の炭素原子、１～５の炭素原子、１～６の炭素原子、１～８の炭素原子、１～１０の炭素原子、１～１２の炭素原子、２～３の炭素原子、２～４の炭素原子、２～５の炭素原子、２～８の炭素原子、２～１２の炭素原子、３～４の炭素原子、３～５の炭素原子、３～８の炭素原子、３～１０の炭素原子、３～１２の炭素原子、４～５の炭素原子、４～６の炭素原子、４～８の炭素原子、４～１２の炭素原子、５～６の炭素原子、５～８の炭素原子、５～１２の炭素原子、６～８の炭素原子、又は６～１２の炭素原子等）が含まれて、具体的に記載される。

【００４５】

[0042] 本発明の化合物は、不斉置換炭素原子をＲ又はＳ配置で含有してもよく、ここで「Ｒ」及び「Ｓ」という用語は、Pure Appl. Chem., 1976, 45: 11-30 に定義される通りである。不斉置換炭素原子を等量のＲ及びＳ配置で含む化合物は、その原子上でラセミ体である。一方の配置を他方の配置より過剰に有する原子は、その配置が過剰、好ましくは約８５～９０％の過剰、より好ましくは約９５～９９％の過剰、よりさらに好ましくは９９％より多い過剰と定められる。従って、本発明には、その化合物のラセミ混合物と相対的及び絶対的なジアステレオ異性体が含まれるものとする。

【００４６】

[0043] 本発明には、式（Ｉ）によって記載されるすべての化合物とその塩が制限なく含まれる。しかしながら、さらなる例示の目的のために、本発明の側面及び態様について本明細書で考察する。

【００４７】

[0044] 上記の態様において、Ｘは、酸素である。他の態様において、Ｘは、イオウである。

[0045] 上記の態様において、R^1は、＝CH_2である。これらの態様のいくつかの例において（例えば、ａは０である、及び／又はａは１～５である）。

【００４８】

[0046] 他の態様において、R^1とそれが結合する炭素は、一緒に、C_{3-7}シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル）を形成する。好ましくは、シクロアルキルは、シクロプロピルである。

【００４９】

[0047] 上記の態様のいずれにおいても、R^2とR^3は、それぞれＨである。

[0048] 上記の態様のいずれにおいても、R^4とR^5は、それぞれＨである。

[0049] １つの態様において、ａは０であり、そしてR^6は、C_{1-12}アルキル又は置換C_{1-12}アルキルである。R^6に適したC_{1-12}アルキル部分の例には、イソペンチル、２，３－ジメチルブチル、３－エチルペンチル、及び４－エチルヘキシルが含まれる。好適な置換C_{1-12}アルキルの例には、３－ヒドロキシ－３－メチルブチル、２，３－ジメチル－３－ヒドロキシブチル、３－エチル－３－ヒドロキシペンチル、及び４－エチル－４－ヒドロキシヘキシルのようなヒドロキシC_{1-12}アルキル部分が含まれる。

【００５０】

[0050] 他の態様において、ａは、１～５（即ち、１、２、３、４、又は５）であり、そしてR^6は、アリール（例えば、フェニル）又は置換アリールである。好ましくは、R^6は、C_{1-12}アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル）で置換されたアリ

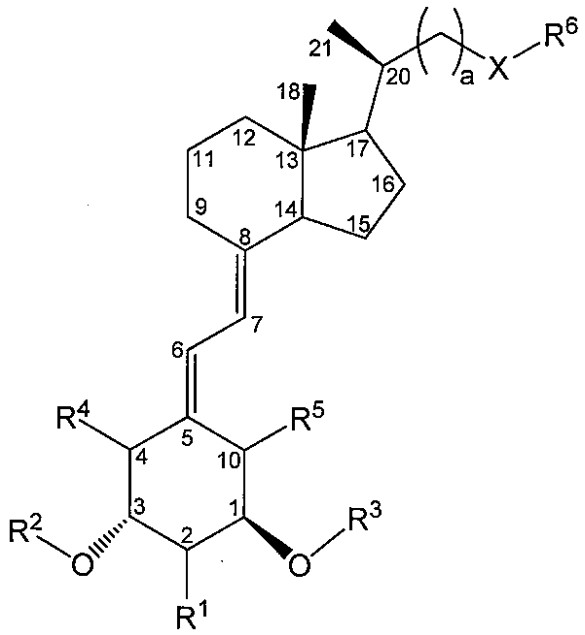
ール、又はＣ１－１２ヒドロキシアルキル（例えば、２－ヒドロキシプロパン－２－イル）である。好ましくは、ａは１である。

【００５１】

[0051] 好ましくは、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩は、式（Ｉａ）：

【００５２】

【化３】



（Ｉａ）

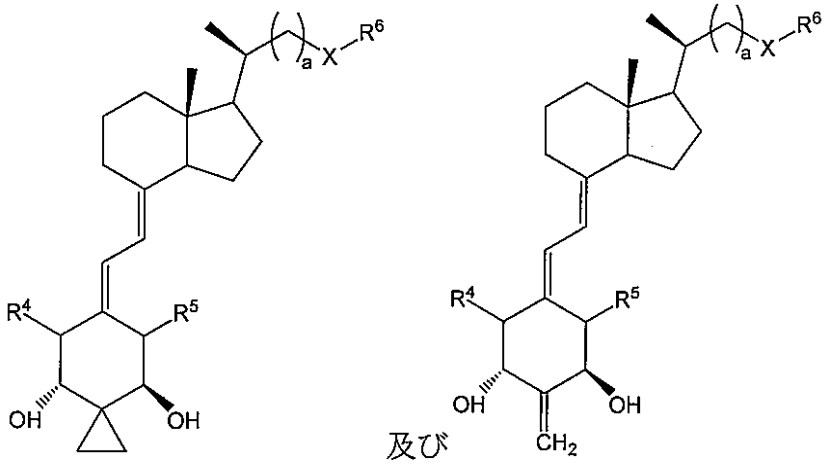
【００５３】

の構造を有する。

[0052] 好ましい態様において、式（Ｉ）の化合物又はその塩は、

【００５４】

【化４】



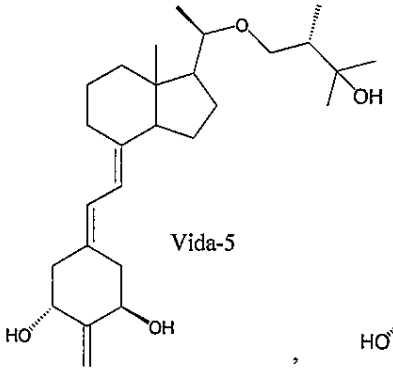
（ＩＩ）　　及び　（ＩＩＩａ）

【００５５】

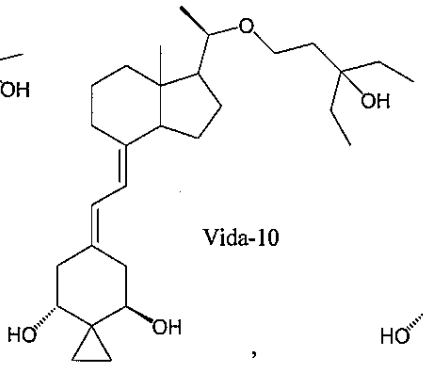
［式中、（ＩＩ）と（ＩＩＩａ）で、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｘ、及びａは、上記で定義される通りである］からなる群より選択される構造を有する。

[0053] 好ましい態様において、式（Ｉ）の化合物又はその塩は、

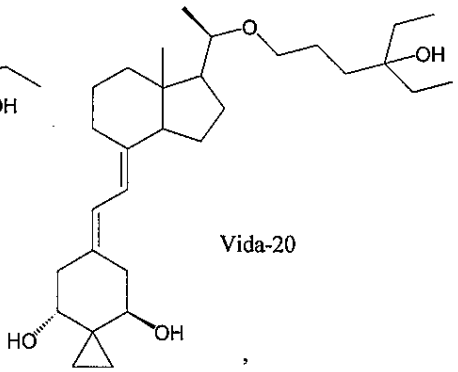
【００５６】
【化５－１】



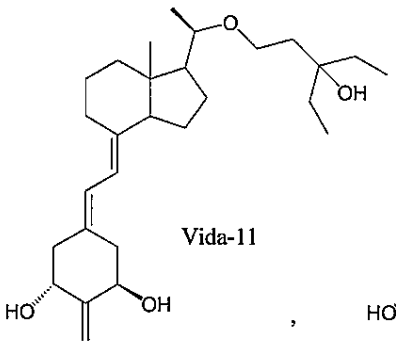
Vida-5 ,



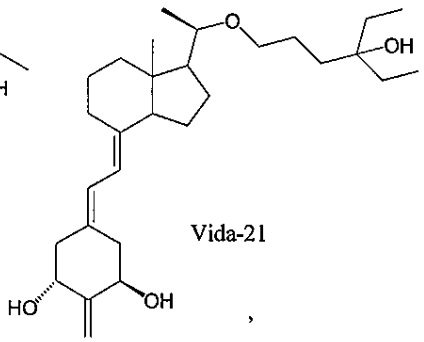
Vida-10 ,



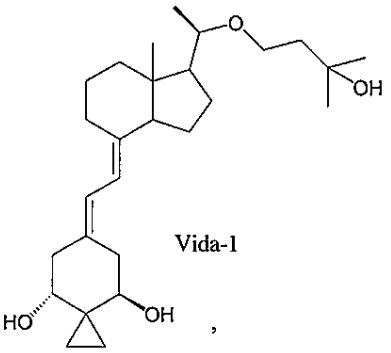
Vida-20 ,



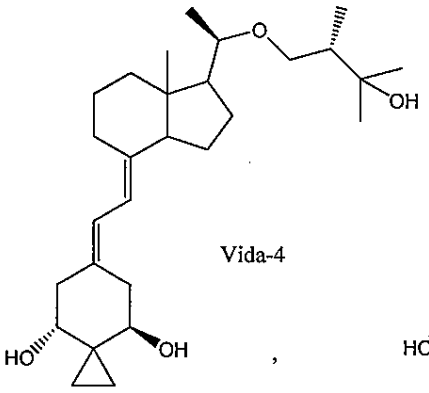
Vida-11 ,



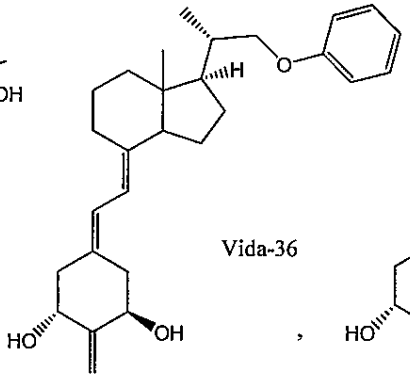
Vida-21 ,



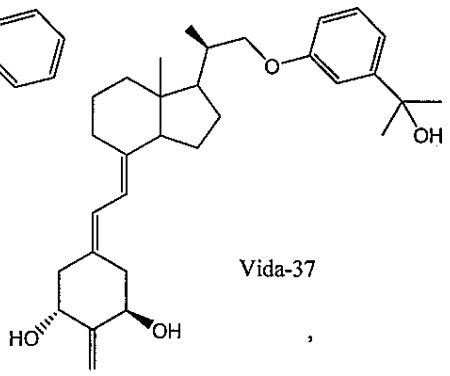
Vida-1 ,



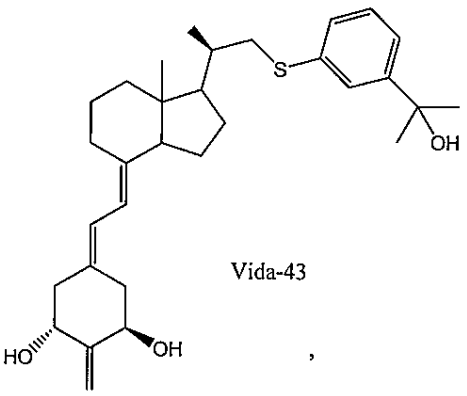
Vida-4 ,



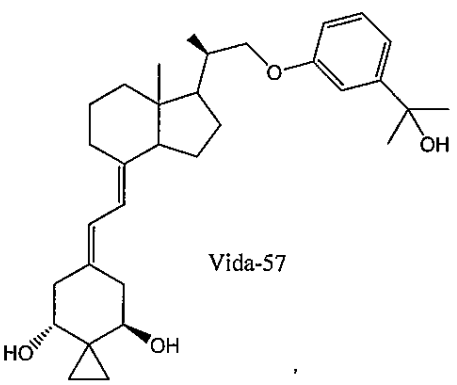
Vida-36 ,



Vida-37 ,



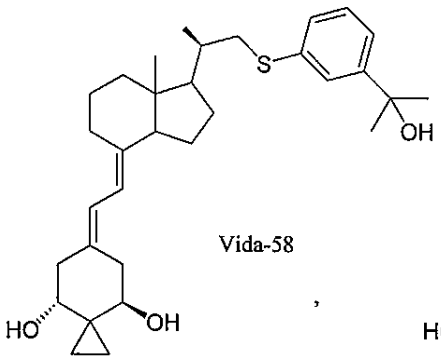
Vida-43 ,



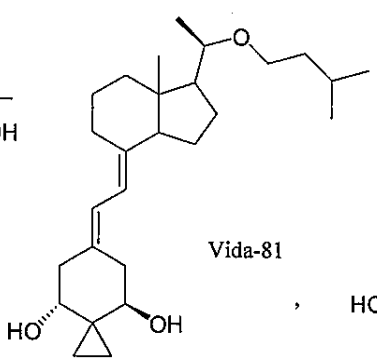
Vida-57 ,

【００５７】

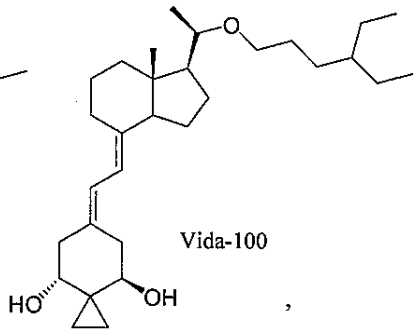
【化５－２】



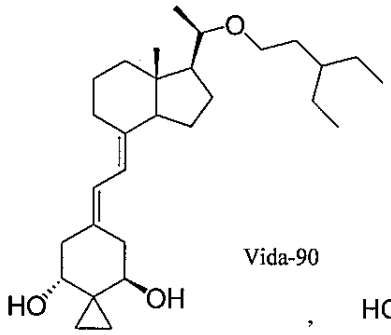
Vida-58 ,



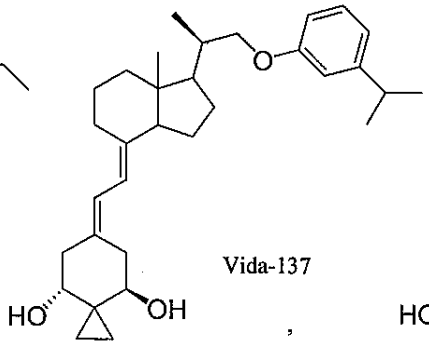
Vida-81 ,



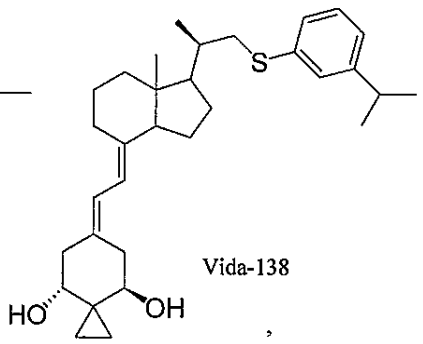
Vida-100 ,



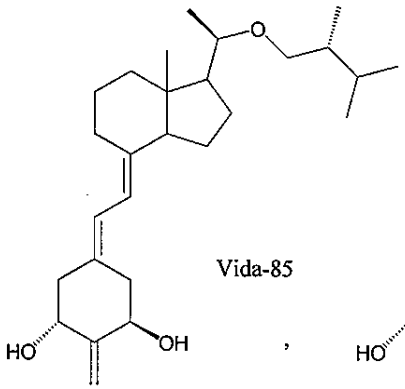
Vida-90 ,



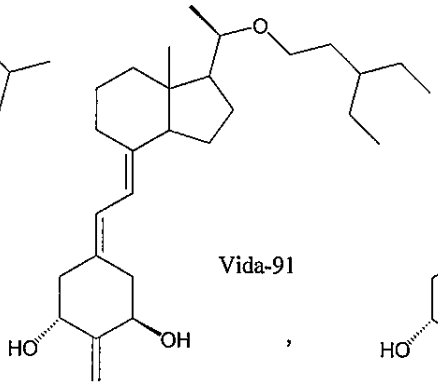
Vida-137 ,



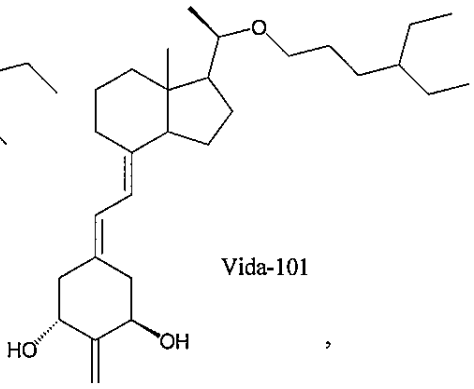
Vida-138 ,



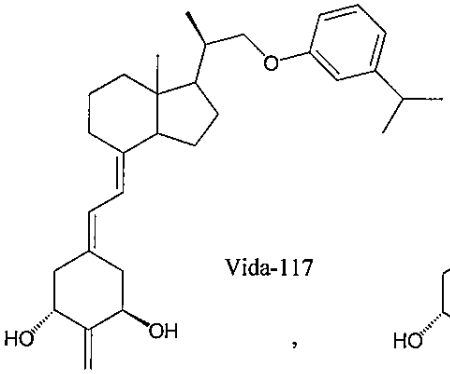
Vida-85 ,



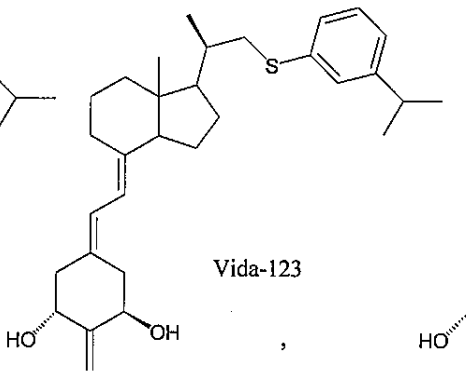
Vida-91 ,



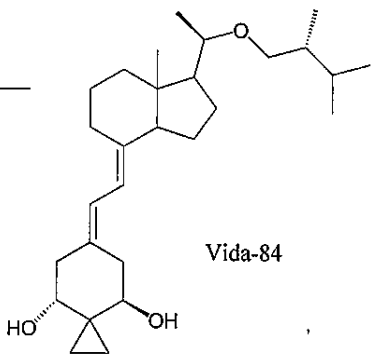
Vida-101 ,



Vida-117 ,



Vida-123 ,



Vida-84 ,

【００５８】

及びこれらの医薬的に許容される塩からなる群より選択される。

[0054] 式（Ｉ）の化合物の具体例には：

（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２

－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－５）；
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－エチル－３－ヒドロキシペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－１０）；
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（４－エチル－４－ヒドロキシヘキシルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－２０）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－エチル－３－ヒドロキシペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－１１）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（４－エチル－４－ヒドロキシヘキシルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－２１）；
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－１）；
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－４）；
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－５７）；
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニルチオ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－５８）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（１Ｒ，３αＳ，７αＲ）－７α－メチル－１－（（Ｓ）－１－フェノキシプロパン－２－イル）ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－３６）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－３７）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニルチオ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－４３）；
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－メチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－８１）；
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（（

Ｓ）－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－８４）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－８５）；
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－エチル－ペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－９０）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－エチル－ペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－９１）；
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（４－エチル－ヘキシルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－１００）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（４－エチル－ヘキシルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－１０１）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－イソプロピルフェノキシ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－１１７）；
（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－イソプロピルフェニルチオ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－１２３）；
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－イソプロピルフェノキシ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－１３７）；及び
（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－イソプロピルフェニルチオ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－１３８）；
が含まれる。

【００５９】

[0055] 式（Ｉ）の化合物のいずれの医薬的に許容される塩も、任意の方法で製造される、任意の医薬的に許容される塩であってよい。典型的には、そのような塩は、ある化合物より、その特別な出発の「親」化合物に依存して、比較的非毒性の酸又は塩基を使用して製造することができる。比較的酸性の官能基との親化合物の塩基付加塩は、溶媒なしで（neat）、又は好適な不活性溶媒中で、そのような化合物の遊離酸型を十分量の所望の塩基と接触させることによって製造することができる。医薬的に許容される塩基付加塩の例には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、マグネシウム塩等が含まれる。比較的塩基性の官能基を有する親化合物の酸付加塩は、溶媒なしで、又は好適な不活性溶媒中で、そのような化合物の遊離塩基型を十分量の所望の酸と接触させる

ことによって入手することができる。医薬的に許容される酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、又はリン酸等のような無機酸より導かれるもの、並びに、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸等のような比較的非毒性の有機酸より導かれる塩が含まれる。また含まれるのは、アルギン酸塩等のようなアミノ酸の塩と、グルクロン酸又はガラクツロン酸のような有機酸の塩である（例えば、Berge et al., 1977, Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 を参照のこと）。１つの態様において、このアニオンは、ＦＤＡ承認された５３種のアニオンのいずれでもよい。本発明の化合物は、塩基性官能基と酸性官能基の両方を含有していてもよく、それにより該化合物を塩基付加塩又は酸付加塩のいずれか一方へ変換することが可能である。該化合物の中性型は、該塩を塩基又は酸と接触させて、親化合物を慣用の方法で単離することによって再生することができる。

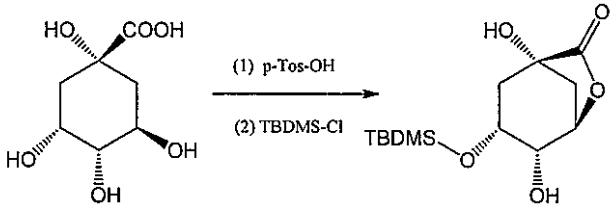
【００６０】

[0056] （Ｉａ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩａ）、及び（ＩＩＩｂ）が含まれる、式（Ｉ）の化合物又はその塩は、いくつかの技術のいずれによっても製造することができる。例えば、該化合物は、本明細書で説明するスキーム１～３９と実施例に従って製造することができる。提供される合成中の工程の順序は、変えることができ、試薬、溶媒、及び反応条件を置き換えることができ、易損性（vulnerable）の部分は、必要に応じて、保護化及び脱保護化することができると理解されるはずである。ヒドロキシル保護基には、限定されないが、アセチル、アリル、アリオキシカルボニル、ベンゾイル、ベンジル（フェニルエチルメチル）、ベンジリデン、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）、ベンジル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル、３，４－ジメトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシアセチル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、パラ－メトキシベンジル、メトキシカルボニル、メチル、パラ－トルエンスルホニル、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、２，２，２－トリクロロエチル、トリエチルシリル、トリ－イソプロピルシリル、トリフルオロアセチル、２－（トリメチルシリル）エトキシカルボニル、トリメチルシリルエチル、トリフェニルメチル、２－（トリフェニルホスフィノ）エトキシカルボニル等が含まれる。

【００６１】

【化６】

スキーム１



(1)

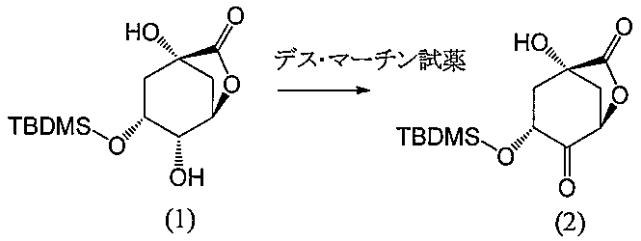
【００６２】

[0057] （－）－キナ酸をｐ－トルエンスルホン酸一水和物と反応させることによって、前者を化合物１へ変換することができる。水を共沸的に除去する（例えば、Elliot et al., 1981, J. Chem. Soc. Perkin trans 1, 1782-1789 を参照のこと）。この反応は、典型的には、トルエンにおいて還流で行う。得られた生成物は、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）クロリドのような好適な保護基とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中の塩基によって周囲温度で保護化することができる。好適な塩基は、イミダゾールである。

【００６３】

【化７】

スキーム２



(1) (2)

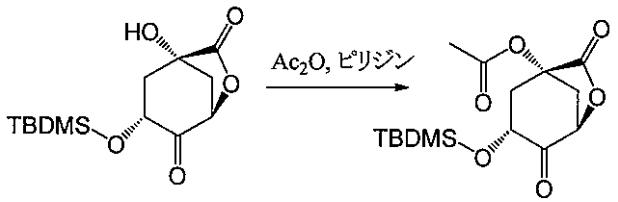
【００６４】

[0058] 化合物１を酸化剤と反応させる（Glebocka et al., 2006, J. Med. Chem., 49: 2909-2920 に記載のように）ことによって、前者を化合物２へ変換することができる。酸化剤には、デス・マーチン試薬（ペルヨージナン）等が含まれる。この反応は、典型的には、塩化メチレンにおいて周囲温度で、好ましくは約２０～２５℃の温度で行う。

【００６５】

【化８】

スキーム３



(2) (3)

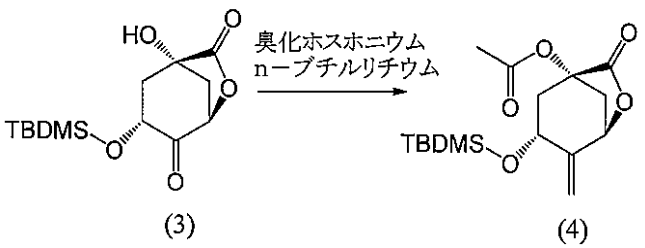
【００６６】

[0059] 化合物２、アシル化試薬、及び塩基を反応させることによって、前者を化合物３へ変換することができる。好適なアシル化試薬には、無水酢酸、塩化アセチル、臭化アセチル、及びヨウ化アセチルが含まれる。好適な塩基には、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチル）ピリジン（ＤＭＡＰ）、ピリジン、及び／又はトリエチルアミンが含まれる。この反応は、典型的には、周囲温度で、好ましくは約２０～２５℃の温度で行う。

【００６７】

【化９】

スキーム４



(3) (4)

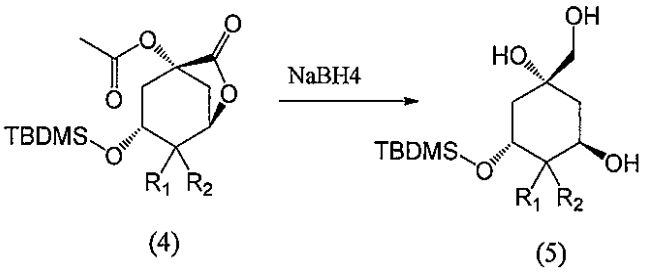
【００６８】

[0060] 化合物３をテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）中で臭化ホスホニウム（例えば、臭化メチルホスホニウム）及び塩基と反応させることによって、化合物４へ変換することができる。好適な塩基には、ｎ－ブチルリチウムとｓｅｃ－ブチルリチウムが含まれる。この反応は、典型的には、ＴＨＦ中、約－７０℃で２０～３０分間、続いて－４０℃～約－５０℃で２時間、連続的に行う。

【００６９】

【化１０】

スキーム５



(4) (5)

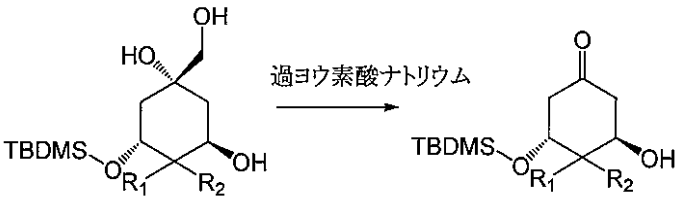
【００７０】

[0061] 化合物４をアルコール中の還元剤との反応によって化合物５へ変換することができる。好適な還元剤には、ホウ水素化ナトリウムとシアノホウ水素化ナトリウムが含まれる。アルコールには、メタノール、エタノール、ｎ－プロピルアルコール、ｓｅｃ－プロピルアルコール等が含まれる。この反応は、典型的には、エタノール中、約０℃で１時間、約６℃で１０時間、周囲温度（例えば、約２０～２５℃）で２時間、連続的に行う。

【００７１】

【化１１】

スキーム６



(5) (6)

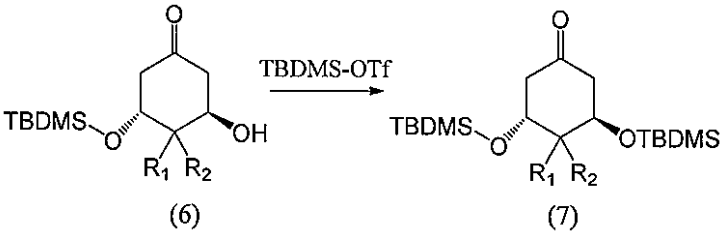
【００７２】

[0062] 化合物５をアルコール／水中の過ヨウ素酸ナトリウムと反応させることによって化合物６へ変換することができる。好適なアルコールには、メタノール、エタノール、ｎ－プロピルアルコール、及びｓｅｃ－プロピルアルコールが含まれる。この反応は、典型的には、メタノール／水中、約０℃で１時間、連続的に行う。

【００７３】

【化１２】

スキーム７



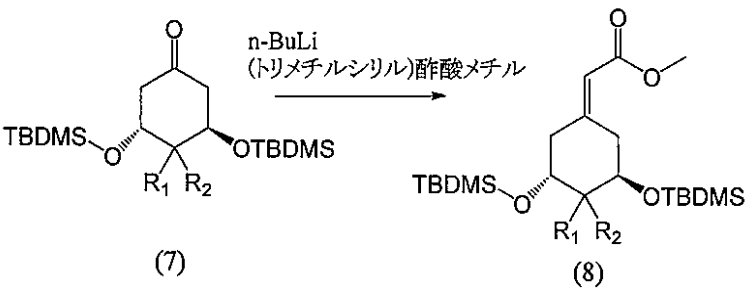
(6) (7)

【００７４】

[0063] 化合物６を塩化メチレン中のｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル－Ｏ－トリフレート及び塩基と反応させることによって化合物７へ変換することができる。好適な塩基には、２，６－ルチジンとトリエチルアミンが含まれる。シリル試薬には、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル－Ｏ－トリフレート、塩化ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル等が含まれる。この反応は、典型的には、塩化メチレン中でｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル－Ｏ－トリフレートとともに約－５０℃で３０分間、約－１５℃で３０分間行う。

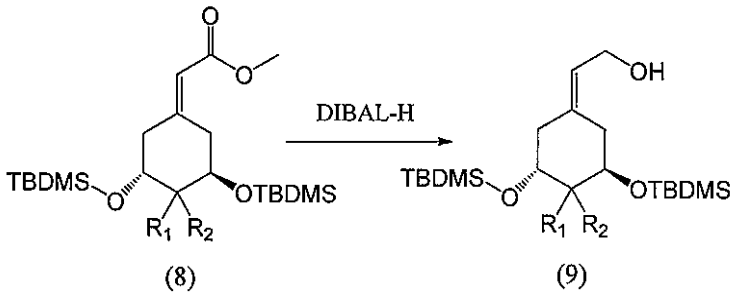
【００７５】
【化１３】

スキーム８



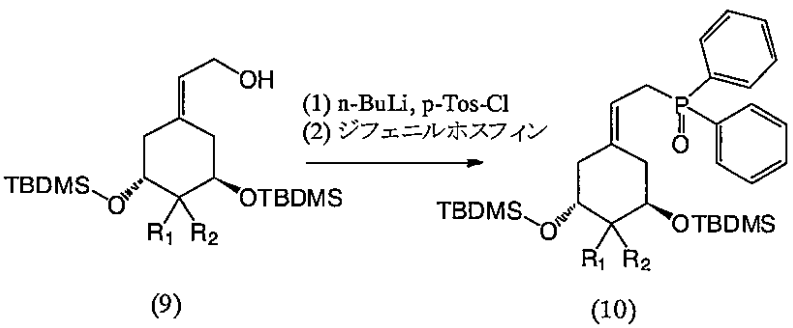
【００７６】
[0064] 化合物７をＴＨＦ中の（トリメチルシリル）酢酸メチル、ｎ－ブチルリチウム、及びジイソプロピルアミンと反応させることによって化合物８へ変換することができる。この反応は、典型的には、ＴＨＦ中、－７８℃で２時間行う。
【００７７】
【化１４】

スキーム９



【００７８】
[0065] 化合物８と水素化ジイソブチルアルミニウム（ＤＩＢＡＬ－Ｈ）をトルエン／塩化メチレン混合物中で反応させることによって、前者を化合物９へ変換することができる。この反応は、典型的には、トルエン／塩化メチレン中、－７８℃で１時間行う。
【００７９】
【化１５】

スキーム１０



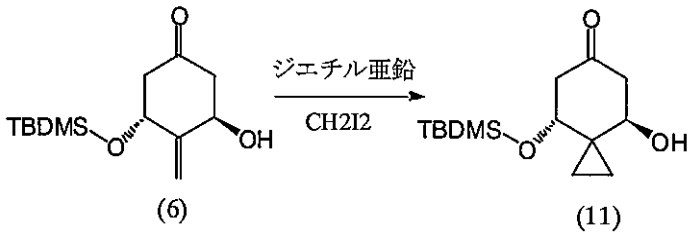
【００８０】
[0066] 化合物９、ＴＨＦ中のｎ－ブチルリチウム、及び新たに再結晶させた塩化ｐ－トルエンスルホニルを反応させることによって、前者を化合物１０へ変換することができる。この反応は、典型的には、０℃で５分間行う。得られるＯ－トシル化化合物を、ｎ－ブチルリチウムによって予め処理したジフェニルホスフィンと反応させることができる。

この反応は、典型的には、ＴＨＦ中、約０℃で４０分間、連続的に行う。

【００８１】

【化１６】

スキーム１１



(6) (11)

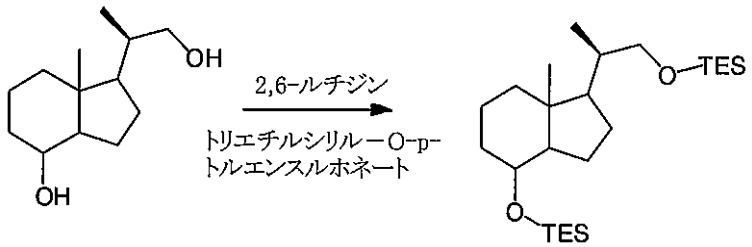
【００８２】

[0067] 化合物６をトルエン中の亜鉛ジエチルに続いて二ヨウ化エチレンと反応させることによって、前者を化合物１１へ変換することができる。この反応は、典型的には、０℃で３時間行う。

【００８３】

【化１７】

スキーム１２



(13)

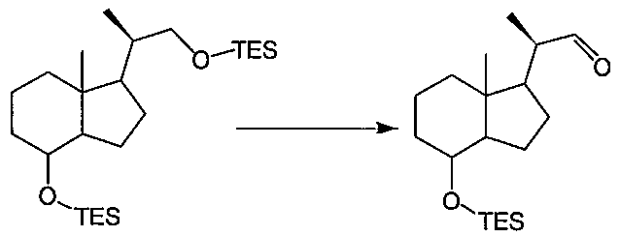
【００８４】

[0068] 出発材料を、無水ＴＨＦ中の２，６－ルチジンの存在下にトリエチルシリル－Ｏ－ｐ－トルエンスルホネート、トリエチルシリル－Ｏ－トリフレート、塩化トリエチルシリル等のようなシリル試薬と反応させることによって、化合物１３を製造することができる。この反応条件は、多様である。その温度は、使用する試薬に依存して、－７８℃～０℃の範囲である。この反応は、典型的には、－７８℃で２０分～１時間行う。

【００８５】

【化１８】

スキーム１３



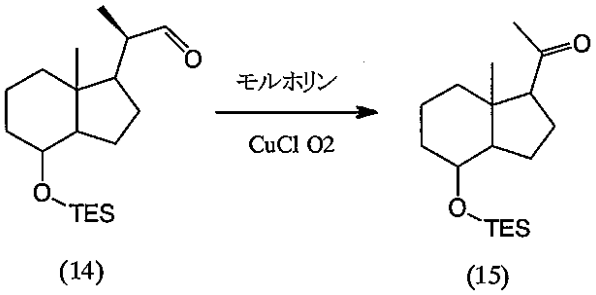
(13) (14)

【００８６】

[0069] 化合物１３、塩化オキサリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中のトリエチルアミンを塩化メチレンにおいてより低い温度で反応させることによって、前者を化合物１４へ変換することができる。この反応は、典型的には、－６０℃で１時間行

う。
【００８７】
【化１９】

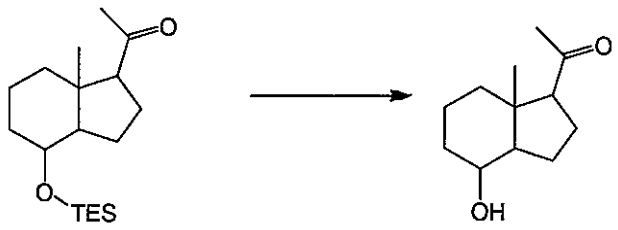
スキーム１４



(14) (15)

【００８８】
[0070] 化合物１４とモルホリンをトルエン中、還流条件下で反応させることによって、前者を化合物１５へ変換することができる。生じる水は、共沸的に除去することができる。生じる付加物を塩化第一銅及び酸素とアセトニトリル中で反応させることができる。この反応混合物へ酸素をバブリングで通す。この第二の反応は、典型的には、約２０～２５℃の温度で８時間行う。
【００８９】
【化２０】

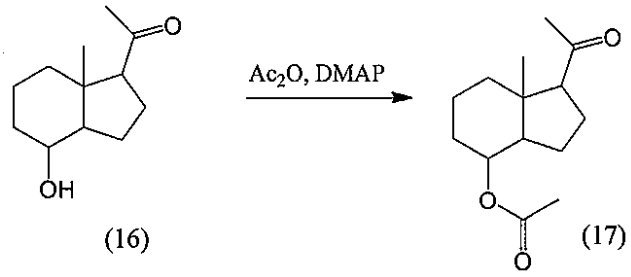
スキーム１５



(15) (16)

【００９０】
[0071] 化合物１５とフッ化テトラ（ｎ－ブチル）アンモニウム、フッ化水素酸等のような脱シリル化剤を反応させることによって、前者を化合物１６へ変換することができる。この反応は、典型的には、約２０～２５℃の温度で５時間行う。
【００９１】
【化２１】

スキーム１６



(16) (17)

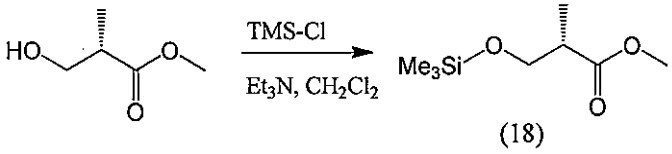
【００９２】
[0072] 化合物１６と無水酢酸、塩化アセチル、臭化アセチル、ヨウ化アセチル等のようなアシル化試薬を反応させることによって、前者を化合物１７へ変換することができる。この反応は、典型的には、塩化メチレン中のＤＭＡＰ等の存在下で、０℃で２時間、約

２０～２５℃で３時間行う。

【００９３】

【化２２】

スキーム１７



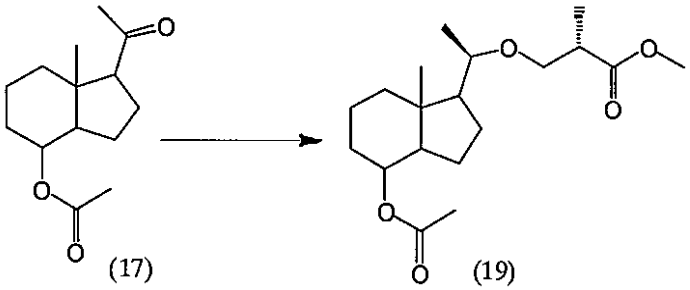
【００９４】

[0073] 化合物（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸メチル）と塩化トリメチルシリル、臭化トリメチルシリル、又はトリメチルシリル－Ｏ－トリフレートを、塩化メチレン中のトリエチルアミン存在下で反応させることによって、前者を化合物１８へ変換することができる。この反応は、典型的には、約２０～２５℃の温度で２時間行う。

【００９５】

【化２３】

スキーム１８



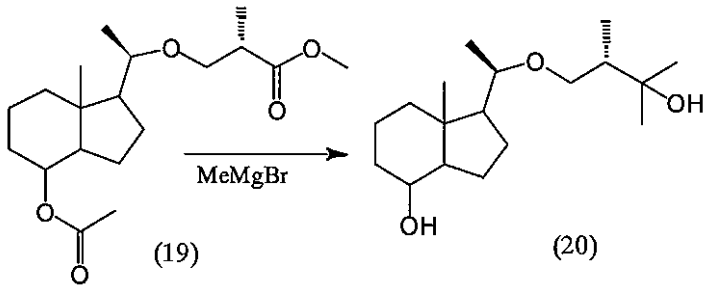
【００９６】

[0074] 塩化メチレン中の化合物１７と化合物１８を、トリメチルシリル－Ｏ－トリフレートとトリエチルシランの存在下で反応させることによって、前者を化合物１９へ変換することができる。この反応は、典型的には、－７８℃で１時間、約２０～２５℃で４時間行う。

【００９７】

【化２４】

スキーム１９



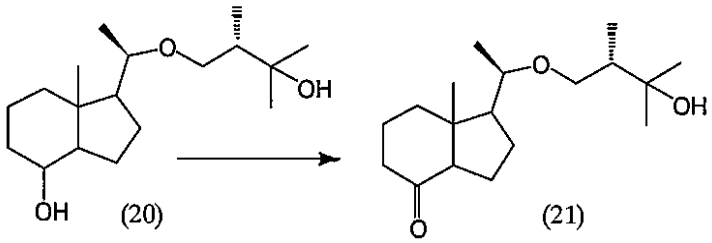
【００９８】

[0075] 化合物１９と臭化メチルマグネシウムをＴＨＦ中で反応させることによって、前者を化合物２０へ変換することができる。この反応は、典型的には、室温で一晩行う。

【００９９】

【化２５】

スキーム２０



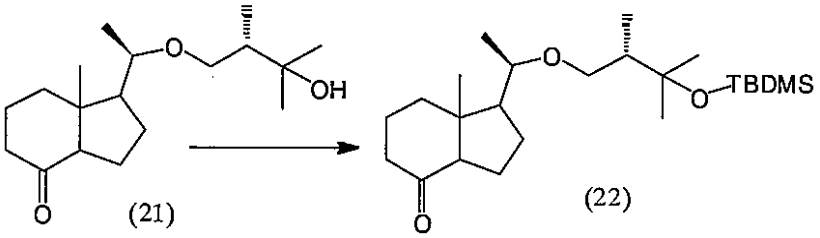
【０１００】

[0076] 化合物２０とデス・マーチン試薬のような酸化試薬を塩化メチレン中で反応させることによって、前者を化合物２１へ変換することができる。この反応は、典型的には、約２０～２５℃で一晩行う。

【０１０１】

【化２６】

スキーム２１



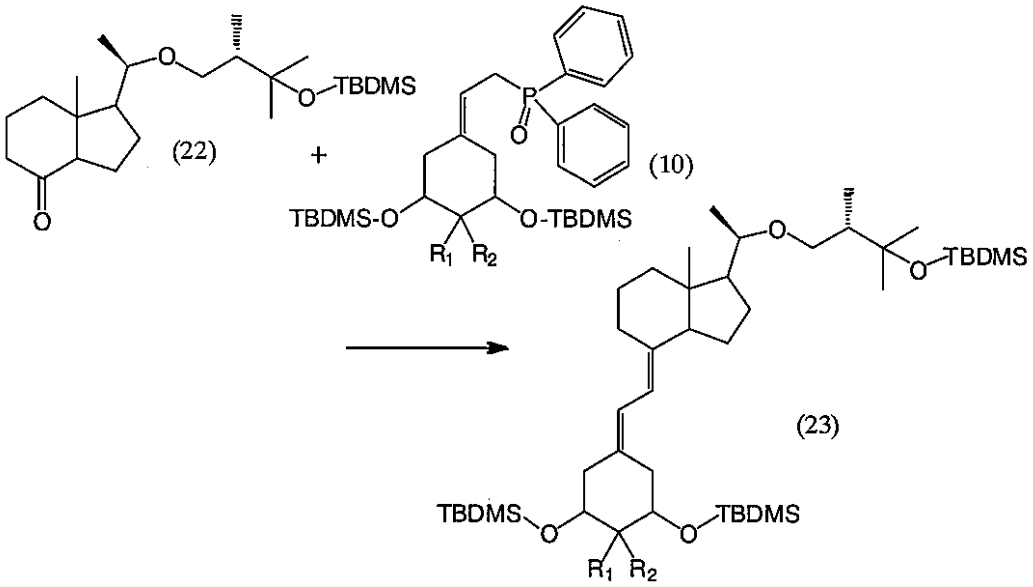
【０１０２】

[0077] 化合物２１をｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル－Ｏ－トリフレート及び塩基と塩化メチレン中で反応させることによって、化合物２２へ変換することができる。好適な塩基には、２，６－ルチジンとトリエチルアミンが含まれる。シリル試薬には、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル－Ｏ－トリフレート、塩化ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル等が含まれる。この反応は、典型的には、塩化メチレン中でｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル－Ｏ－トリフレートとともに、約－５０℃で３０分間、そして－１５℃で３０分間行う。

【０１０３】

【化２７】

スキーム２２



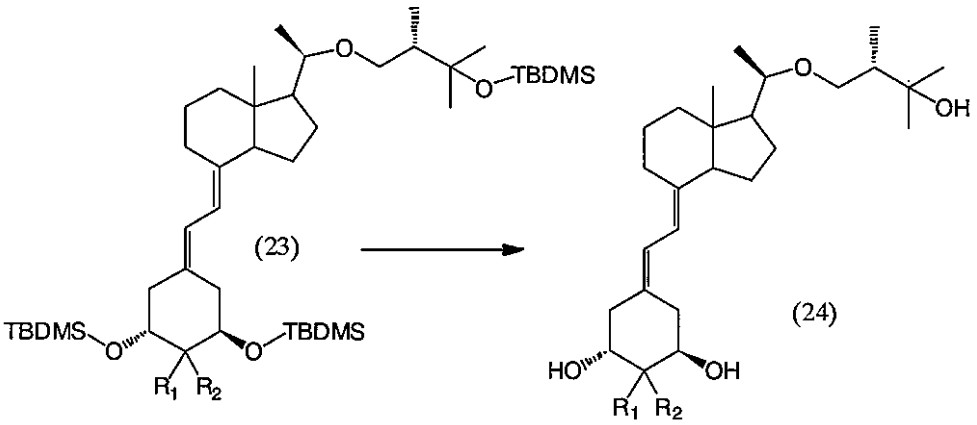
【０１０４】

[0078] 化合物２２を化合物１０と反応させることによって、化合物２３へ変換することができる。この反応は、アルゴン雰囲気下、無水ＴＨＦ中で行う。はじめに、化合物１０をＴＨＦに溶かして、－７８℃まで冷却する。この反応混合物へｎ－ブチルリチウムを加えて、撹拌する。次いで、化合物２２を加えて、－７８℃で３時間、約６℃で１６時間撹拌する。

【０１０５】

【化２８】

スキーム２３



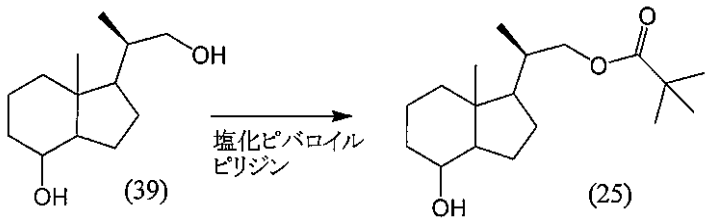
【０１０６】

[0079] 化合物２３とフッ化トリ（ｎ－ブチル）アンモニウム、フッ化水素酸等のような脱シリル化試薬を反応させることによって、前者を化合物２４へ変換することができる。この反応は、典型的には、ＴＨＦにおいて約２０～２５℃で１８時間行う。

【０１０７】

【化２９】

スキーム２４



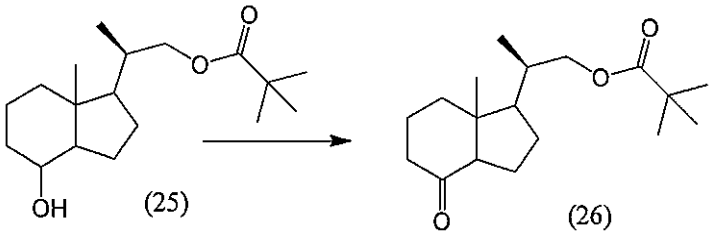
【０１０８】

[0080] 化合物３９（スキーム３８を参照のこと）と塩化ピバロイルを塩化メチレン及びピリジンの混合物中で反応させることによって、化合物２５を製造することができる。この反応は、典型的には、０℃で４時間、約２０～２５℃で一晩行う。

【０１０９】

【化３０】

スキーム２５



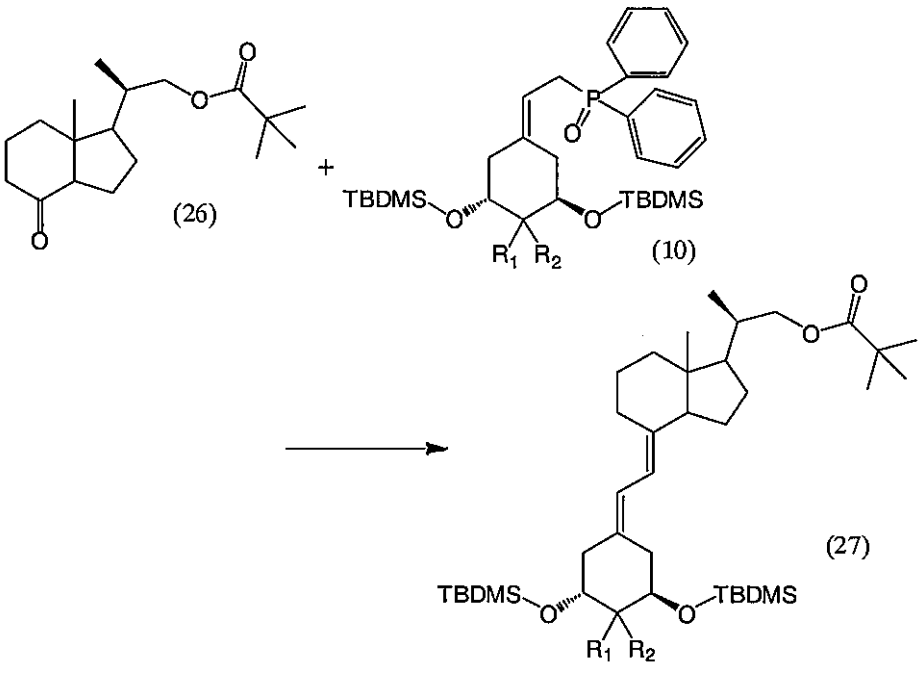
【０１１０】

[0081] 化合物２５とＰＤＣのような酸化剤を塩化メチレン中で反応させることによって、前者を化合物２６へ変換することができる。この反応は、典型的には、０℃で８時間、約２０～２５℃で一晩行う。

【０１１１】

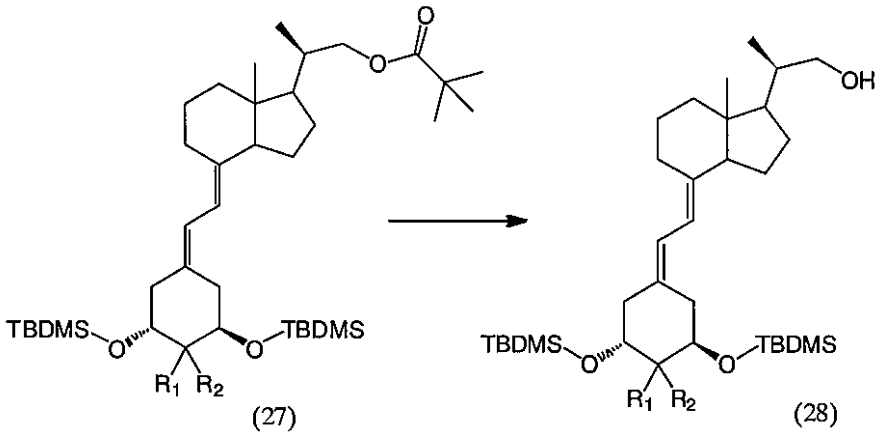
【化３１】

スキーム２６



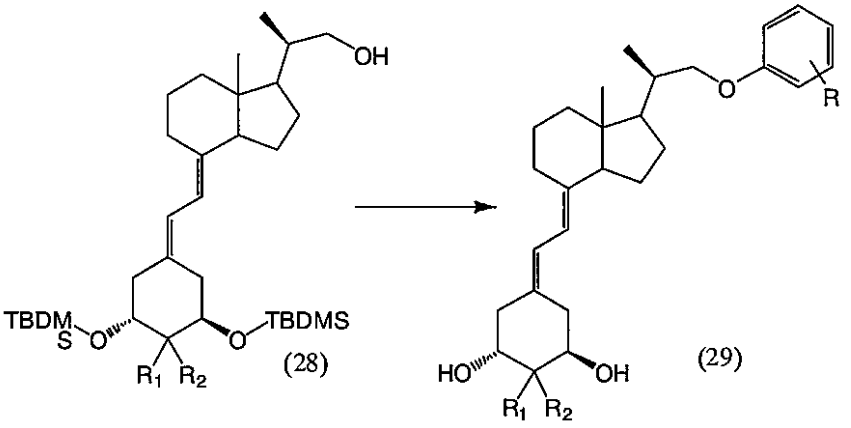
【０１１２】
[0082] スキーム２２の記載と同じ条件下で、化合物２６を化合物２７へ変換することができる。
【０１１３】
【化３２】

スキーム２７



【０１１４】
[0083] 化合物２７と水素化アルミニウムリチウムをエーテル又はＴＨＦ中で反応させることによって、前者を化合物２８へ変換することができる。この反応は、典型的には、－７８℃で１０分間、０℃で５０分間行う。
【０１１５】
【化３３】

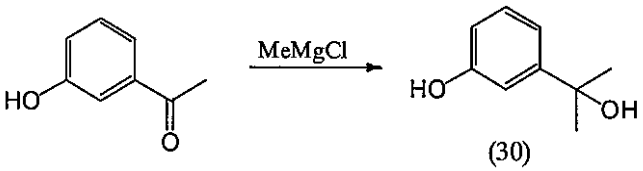
スキーム２８



【０１１６】
[0084] 化合物２８と置換又は未置換フェノールを、トルエン中のトリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジｔｅｒｔ－ブチルの存在下、トルエン中で反応させることによって、前者を化合物２９へ変換することができる。この反応は、典型的には、約８５℃で４時間行う。次いで、得られる生成物をスキーム２３に記載の試薬で処理することができる。
【０１１７】

【化３４】

スキーム２９



(30)

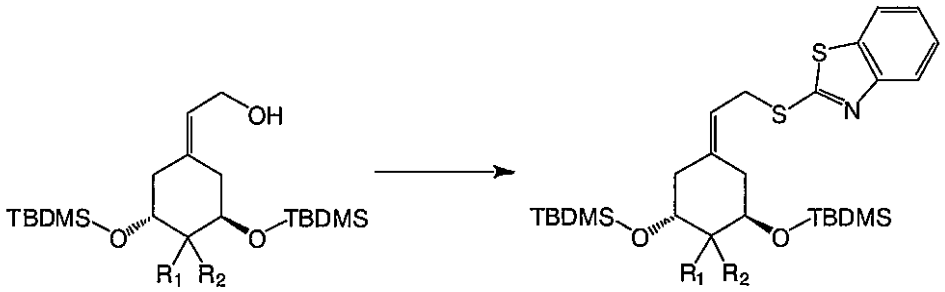
【０１１８】

[0085] 化合物：１－（３－ヒドロキシフェニル）エタノンと臭化メチルマグネシウムを無水ＴＨＦ中で反応させることによって、このケトンを化合物３０へ変換することができる。この反応は、典型的には、約２０～２５℃で１８時間、そして還流温度で２時間行う。類似の反応については、スキーム１９に記載されている。

【０１１９】

【化３５】

スキーム３０



(9) (31)

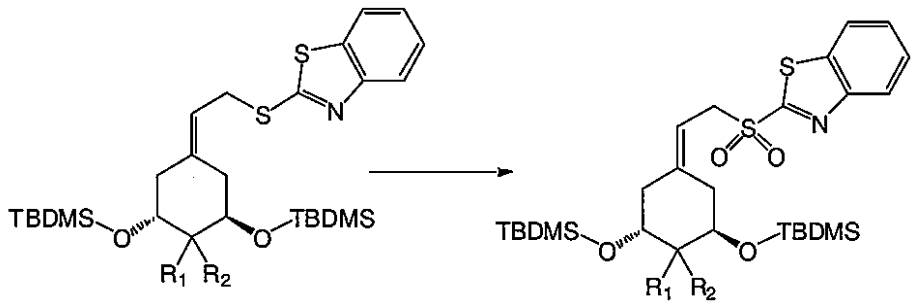
【０１２０】

[0086] 化合物９とベンゾ［ｄ］チアゾール－２－チオールを、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジイソプロピルの存在下、塩化メチレン中で反応させることによって、前者を化合物３１へ変換することができる。この反応は、典型的には、０℃で１時間行う。この反応は、スキーム２８に記載のものに類似している。

【０１２１】

【化３６】

スキーム３１



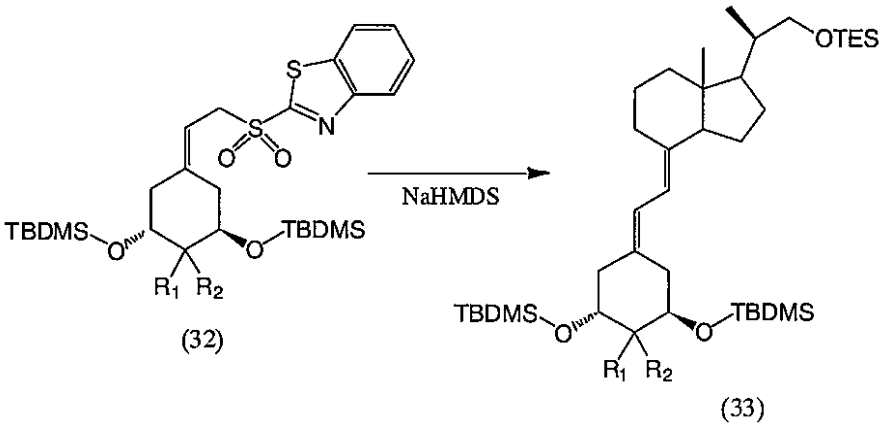
(31) (32)

【０１２２】

[0087] 化合物３１と過酸化水素又は（NH_4）$_6Mo_7$・$4H_2O$のような酸化剤をエチルアルコール中で反応させることによって、前者を化合物３２へ変換することができる。この反応は、典型的には、０℃で１時間、約２０～２５℃で３時間行う。

【０１２３】
【化３７】

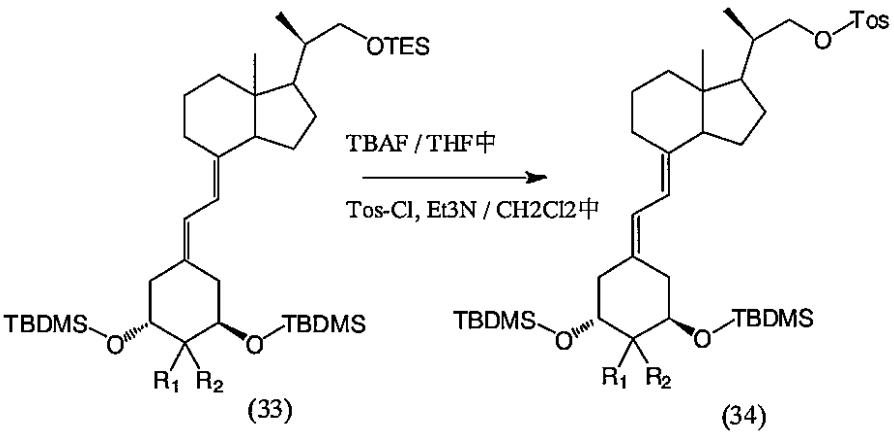
スキーム３２



【０１２４】
[0088] 化合物３２と化合物４０を、ＮａＨＭＤＳの存在下、ＴＨＦ中で反応させることによって、前者を化合物３３へ変換することができる。この反応は、典型的には、－７８℃で２時間、約２０～２５℃で１５時間行う。

【０１２５】
【化３８】

スキーム３３

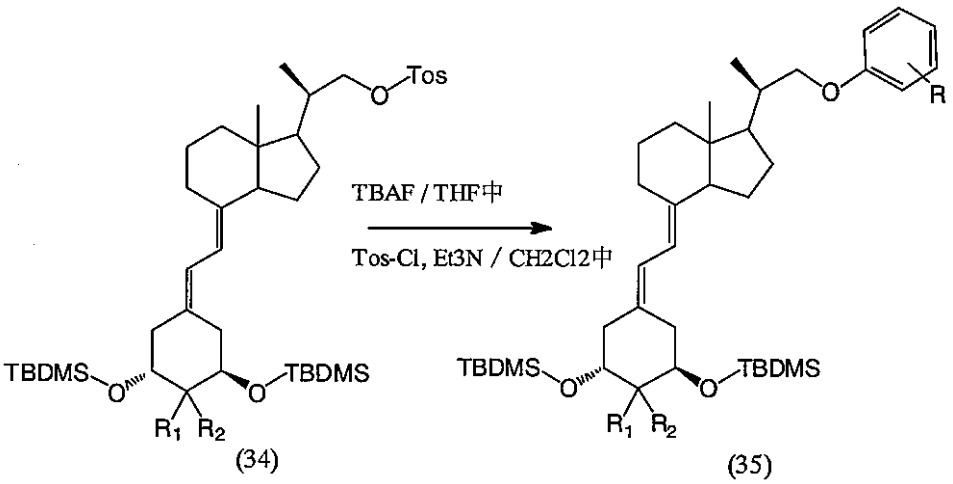


【０１２６】
[0089] 化合物３３とＴＢＡＦ（フッ化テトラブチルアンモニウム）又はフッ化水素酸のような脱シリル化剤をＴＨＦ中で反応させることに続く、トリエチルアミン及びＤＭＡＰの存在下での塩化ｐ－トルエンスルホニルとの塩化メチレン中の反応によって、前者を化合物３４へ変換することができる。この最初の反応は、典型的には、約２０～２５℃で３～４時間行う。そして、第二の反応は、典型的には、約２０～２５℃で一晩行う。

【０１２７】

【化３９】

スキーム３４



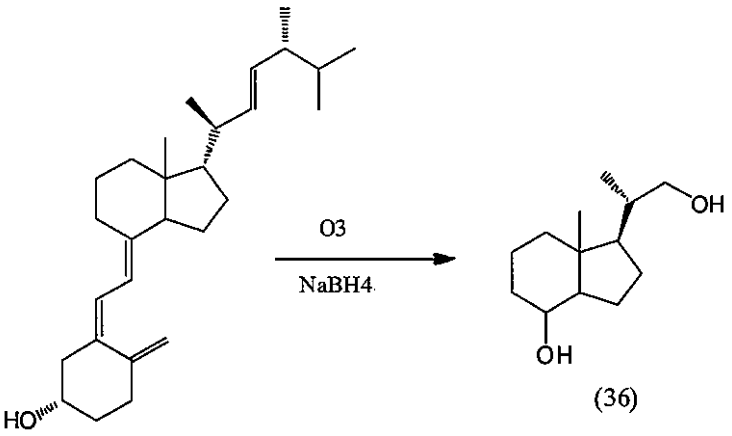
【０１２８】

[0090] 化合物３４と置換又は未置換フェノールを、水素化ナトリウムの存在下、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中で反応させることによって、前者を化合物３５へ変換することができる。この反応は、典型的には、約２０～２５℃で一晩行う。

【０１２９】

【化４０】

スキーム３５



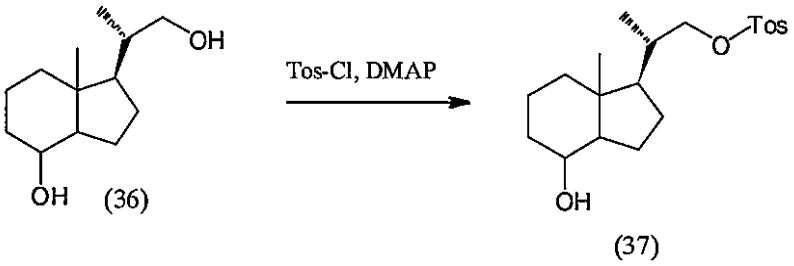
【０１３０】

[0091] エルゴカルシフェロール（（＋）－ビタミンＤ$_2$）とオゾンを、重炭酸ナトリウムの存在下、塩化メチレン及びメタノールの混合物中で反応させることによって、前者を化合物３６へ変換することができる。この反応は、典型的には、オゾンを反応混合物中へ泡立てながら、約２０～２５℃で４～５時間行う。次いで、この混合物へホウ水素化ナトリウムを加えてアルコールを生成させる。この反応は、典型的には、約２０～２５℃で、残ったアルデヒドの完全な消失が観測されるまで行う。

【０１３１】

【化４１】

スキーム３６



【０１３２】

[0092] 化合物３６と塩化ｐ－トルエンスルホニルを、ＤＭＡＰと４０％　Ｅｔ$_3$Ｎ溶液の存在下、塩化メチレン中で反応させることによって、前者を化合物３７へ変換することができる。この反応は、典型的には、約２０～２５℃で４～５時間行う。

【０１３３】

【化４２】

スキーム３７



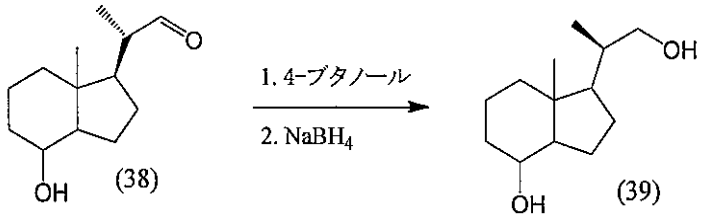
【０１３４】

[0093] 化合物３７とＤＭＳＯを、重炭酸ナトリウムの存在下で反応させることによって、前者を化合物３８へ変換することができる。この反応は、典型的には、約１５０℃で３０分間行う。

【０１３５】

【化４３】

スキーム３８



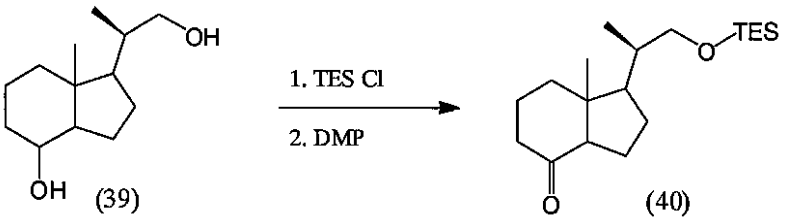
【０１３６】

[0094] 化合物３８と水酸化テトラ（ｎ－ブチル）アンモニウムを塩化メチレン中で反応させることによって、前者を化合物３９へ変換することができる。この反応は、典型的には、約２０～２５℃で１６時間行う。得られた生成物は、メタノール中のホウ水素化ナトリウムで処理することができる。

【０１３７】

【化４４】

スキーム３９



【０１３８】

[0095] 化合物３９と塩化トリエチルシリルを、４０％　Et_3N溶液及びＤＭＡＰの存在下、塩化メチレン中で反応させることによって、前者を化合物４０へ変換することができる。この反応は、典型的には、約２０～２５℃で１時間行う。得られた生成物は、塩化メチレン中のデス・マーチン試薬で処理することができる。この反応は、典型的には、約２０～２５℃で２時間行う。

【０１３９】

[0096] 本発明はまた、（ｉ）式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩と、（ｉｉ）医薬的に許容される担体とを含んでなる医薬組成物を提供する。担体は、慣用的に使用されるもののいずれでもよくて、溶解性と活性化合物（１又は複数）との反応性の欠如といった物理化学的考察と投与経路によってのみ制限される。当業者には、以下に記載の医薬組成物に加えて、本発明の方法の化合物は、シクロデキストリン包接複合体のような包接複合体、又はリポソーム剤として製剤化され得ることが理解されよう。

【０１４０】

[0097] 本明細書に記載の医薬的に許容される担体、例えば、ビヒクル、アジュバント、賦形剤、及び希釈剤は、当業者によく知られていて、公衆に容易に利用可能である。医薬的に許容される担体は、活性薬剤（１又は複数）に対して化学的に不活性であるもの、そして使用条件下で有害な副作用も毒性もないものであることが好ましい。

【０１４１】

[0098] 担体の選択は、本発明の特別な化合物又はその塩と、使用する他の活性薬剤又は薬物によって、並びに、該化合物を投与するために使用する特別な方法によって、ある程度は決定される。従って、本発明の方法の医薬組成物に適した多様な製剤がある。経口、経鼻、非経口、皮下、鞘内、静脈内、筋肉内、腹腔内、直腸、経皮、舌下、鼻孔間、鼻腔内、眼、及び膣内投与用の以下の製剤は、例示であって、決して限定的ではない。当業者は、本発明の化合物又はその塩を投与する経路が知られていて、特別な化合物を投与するのに１より多い経路を使用することができるものの、ある特別な経路が別の経路より即時的でより有効な応答をもたらす可能性があることを理解されよう。

【０１４２】

[0099] 本発明によると、経口投与に適した製剤が好ましく、（ａ）有効量の化合物又はその塩が、水、生理食塩水、又はオレンジジュース等の希釈剤に溶解したような液体溶液剤；（ｂ）所定量の有効成分を固形物又は顆粒としてそれぞれ含有するカプセル剤、サシェ剤、錠剤、口内錠、及びトローチ剤；（ｃ）散剤；（ｄ）適正な液剤中の懸濁液剤；及び（ｅ）好適な乳剤；から構成されていてよい。液体製剤には、医薬的に許容される界面活性剤を添加又は無添加の、水とアルコール（例えば、エタノール、ベンジルアルコール、及びポリエチレンアルコール）等の希釈剤を含めてよい。カプセル剤の形態は、例えば、界面活性剤、滑沢剤、及び不活性充填剤（乳糖、ショ糖、リン酸カルシウム、及びコーンスターチ等）を含有する、通常の硬いか又は軟らかい殻のゼラチンタイプであってよい。錠剤の形態には、乳糖、ショ糖、マンニトール、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸、微結晶性セルロース、アカシア、ゼラチン、グアーゴム、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、及び他の賦形剤、着色剤、希釈

剤、緩衝剤、崩壊剤、湿潤剤、保存剤、香味剤、及び薬理学的に適合可能な賦形剤の１以上を含めることができる。口内錠の形態は、フレーバー、通常はショ糖及びアカシア又はトラガカントに有効成分を含むことができ、並びに香錠は、ゼラチン及びグリセリン、又はショ糖及びアカシア等の不活性基剤に有効成分を含んでなり、乳剤、ゲル剤等は、有効成分に加えて、当該技術分野で知られているような賦形剤を含有する。

【０１４３】

[0100] 本発明の化合物又は塩はまた、注射可能な製剤へ作製することができる。注射可能な組成物に有効な医薬担体の必要条件は、当業者によく知られている（例えば、「Pharmaceutics and Pharmacy Practice（製剤学と調剤実践）」J.B. Lippincott Company, ペンシルヴェニア州フィラデルフィア、Banker and Chalmers 監修、238-250 頁 (1982) 及び「ASHP Handbook on Injectable Drugs（注射用薬物のＡＳＨＰハンドブック）」Toissel, 第4版、622-630 頁 (1986) を参照のこと）。

【０１４４】

[0101] 当業者には局所製剤がよく知られている。そのような製剤は、本発明との関連では、皮膚への適用に特に適している。

[0102] 本発明の化合物又は塩は、単独で、又は他の好適な成分と組み合わせて、吸入により投与されるエアゾール製剤へ作製することができる。これらのエアゾール製剤は、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素等のような加圧された許容される推進剤の中へ入れることができる。それらはまた、ネブライザー又はアトマイザーの中にあるように、非加圧調製物のための医薬品として製剤化してよい。そのようなスプレー製剤はまた、粘膜に噴霧するのに使用してよい。

【０１４５】

[0103] 非経口投与に適した製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、殺菌剤、及び企図されるレシピエントの血液と該製剤を等張にする溶質を含有していてもよい水性及び非水性で等張の無菌注射溶液剤と、懸濁剤、可溶化剤、濃化剤、安定化剤、及び保存剤を含んでいてもよい水性及び非水性の無菌懸濁液剤とが含まれる。本発明の化合物は、医薬的に許容される界面活性剤（洗浄剤（soap）又は洗剤（detergent）等）、懸濁剤（ペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はカルボキシメチルセルロース等）、又は乳化剤と、他の医薬アジュバントを添加又は無添加の、水、生理食塩水、水性デキストロースと関連の糖溶液、アルコール（エタノール、イソプロパノール、又はヘキサデシルアルコール等）、グリコール（プロピレングリコール又はポリエチレングリコール等）、ジメチルスルホキシド、グリセロールケタール（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－メタノール等）、エーテル（ポリ（エチレングリコール）４００等）、油剤、脂肪酸、脂肪酸エステル又はグリセリド、又はアセチル化脂肪酸グリセリドが含まれる、無菌の液剤又は液剤の混合物のような、医薬担体中の生理学的に許容される希釈剤において投与することができる。

【０１４６】

[0104] 非経口製剤に使用することができる油剤には、石油、動物油、植物油、又は合成油が含まれる。油剤の具体例には、落花生油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、とうもろこし油、オリーブ油、ワセリン、及び鉱油が含まれる。非経口製剤における使用に適した脂肪酸には、オレイン酸、ステアリン酸、及びイソステアリン酸が含まれる。オレイン酸エチルとミリスチン酸イソプロピルは、好適な脂肪酸エステルの例である。

【０１４７】

[0105] 非経口製剤における使用に適した洗浄剤には、脂肪アルキル金属、アンモニウム、及びトリエタノールアミンの塩が含まれる。好適な洗剤には、（ａ）例えば、ジメチルジアルキルアンモニウムハロゲン化物、及びアルキルピリジニウムハロゲン化物等の陽イオン洗剤、（ｂ）例えば、アルキル、アリール、及びオレフィンスルホネート、アルキル、オレフィン、エーテル、及びモノグリセリドスルフェート、及びスルホスクシネート等の陰イオン洗剤、（ｃ）例えば、脂肪アミン酸化物、脂肪酸アルカノールアミド、及びポリオキシエチレンポリプロピレン共重合体等の非イオン洗剤、（ｄ）例えば、アルキル

－β－アミノプロピオネート、及び２－アルキル－イミダゾリン四級アンモニウム塩等の両性洗剤、及び（ｅ）これらの混合物が含まれる。

【０１４８】

[0106] 非経口製剤は、約０．００１～約２５重量％のような、ある一定量の有効成分を含有することができる。保存剤と緩衝剤を使用することができる。注射の部位での刺激を最小にするか又は消失させるために、そのような組成物は、約１２～約１７の親水性－親油性バランス（ＨＬＢ）を有する１以上の非イオン性界面活性剤を含有してよい。そのような製剤中の界面活性剤の量は、典型的には、約５～約１５重量％の範囲に及ぶものである。好適な界面活性剤には、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ソルビタンモノオレエート等）と、プロピレングリコールと酸化プロピレンの縮合によって生成される、疎水性塩基と酸化エチレンの高分子量付加物が含まれる。非経口製剤は、アンプル及びバイアルのような、単位用量又は多用量の密封容器で提示することができて、無菌の液体賦形剤、例えば、注射用水を使用直前に添加することだけを必要とする、冷凍－乾燥（凍結乾燥）状態で保存することができる。即時注射溶液剤及び懸濁液剤は、すでに記載した種類の無菌散剤、顆粒剤、及び錠剤より調製することができる。

【０１４９】

[0107] 加えて、本発明の化合物又はそのような化合物を含んでなる組成物は、乳化基剤又は水溶性基剤のような多様な基剤と混合することによって坐剤へ作製することができる。膣投与に適した製剤は、有効成分に加えて、当該技術分野において適正であると知られているような担体を含有する、ペッサリー剤、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤、又はスプレー製剤として提示することができる。

【０１５０】

[0108] 本明細書に記載の本発明の化合物は、細胞へ in vitro 投与することができる。本明細書において使用するように、「in vitro（試験管内で）」という用語は、対象となる細胞が生きている有機体中にないことを意味する。本発明の化合物はまた、細胞へ in vivo 投与することができる。本明細書において使用するように、「in vivo（生体内）」という用語は、対象となる細胞が生きている有機体の一部であるか又は生きている有機体であることを意味する。さらに、本発明の化合物は、対象へ in vivo 又は ex vivo 投与することができる。本明細書において使用する「ex vivo（生体外）」という用語は、細胞又は細胞の集団への化合物の投与の後、その細胞又は細胞の集団を対象へ投与することをいう。

【０１５１】

[0109] 本発明の化合物は、細胞、好ましくは対象の細胞へ投与することができる。対象には、例えば、細菌、酵母、真菌、植物、及び哺乳動物が含まれる。好ましくは、対象は、哺乳動物である。本発明の目的では、哺乳動物には、限定されないが、マウスのような齧歯目と、ウサギのようなウサギ目が含まれる。哺乳動物は、ネコ科（ネコ）及びイヌ科（イヌ）が含まれる食肉目の由来であることが好ましい。哺乳動物は、ウシ科（ウシ）及びイノシシ科（ブタ）が含まれる偶蹄目に由来するか又はウマ科（ウマ）が含まれる奇蹄目のものであることがより好ましい。哺乳動物は、霊長目、セボイド（Ceboids）、又はシモイド（Simioids）（サル）であるか又は類人猿目（ヒト及び類人猿）であることが最も好ましい。特に好ましい哺乳動物は、ヒトである。さらに、対象は、先述の宿主のいずれの、特に哺乳動物（例えば、ヒト）の胎内の子孫であってよく、この場合は、対象又は対象の細胞のあらゆるスクリーニング、又は対象又は対象の細胞への化合物の投与を in utero（子宮内で）実施することができる。

【０１５２】

[0110] 本発明の化合物の量又は用量は、妥当な時間枠にわたって、対象における療法的又は予防的な応答に影響を及ぼすのに十分であるべきである。適正な用量は、治療又は予防すべき疾患又は病気の性質及び重症度、並びに他の要因に依存するものである。例えば、用量はまた、特別な化合物の投与に伴う可能性があるあらゆる有害な副作用の存在、性質、及び程度によって決定されるものである。最終的には、それぞれ個別の患者を治療

するための本発明の化合物の投与量は、年齢、体重、健康全般、食事、性別、投与される化合物、投与の経路、及び治療される状態の重症度を考慮に容れて、担当医が決定するものである。式（Ｉ）の化合物又はその塩の好ましい用量は、重篤な副作用を招くことなく患者が耐え得る最大量である。典型的な用量は、例えば、約０．０１μｇ／日～約１５，０００ｍｇ／日（例えば、１日０．１ｍｇ～１ｇ、１日５ｍｇ～５００ｍｇ）、又は体重１ｋｇにつき１日０．０００１μｇ～約２００ｍｇ／ｋｇであろう。

【０１５３】

[0111] 治療すべき疾患に依存して、式（Ｉ）の化合物又はその塩の特に有用な１日用量は、それぞれ７５ｋｇの患者で１日につき０．１μｇ～１０００μｇ、又は７５ｋｇの患者で１日につき０．０１μｇ～１００ｍｇであってよい。例えば、疾患標的が、血清Ｃａにほとんど影響されない、左心室肥大、内皮機能不全、又はタンパク尿であれば、式（Ｉ）の化合物又はその塩（例えば、Ｖｉｄａ－５又はＶｉｄａ－１０）は、７５ｋｇの患者で、１日につき０．０１～１０，０００μｇ（例えば、１日につき０．１～１０００μｇ）の好ましい用量範囲で投与することができる。あるいは、左心室肥大とタンパク尿を治療すると同時に血清Ｃａを上昇させることを意図するならば、式（Ｉ）の化合物又はその塩（例えば、Ｖｉｄａ－１１）は、７５ｋｇの患者で、１日につき０．０１～１０，０００μｇ（例えば、１日につき０．１～１０００μｇ）の好ましい用量範囲で投与することができる。

【０１５４】

[0112] 該化合物は、疾患又は状態の治療、予防、又は診断、疾患又は状態を治療、予防、又は診断するために使用することができる化合物のスクリーニング、又は疾患又は状態の根底にあるメカニズム又は原因の研究（この研究は、例えば、該疾患又は状態を治療、予防、又は診断するための方法の開発に使用される可能性がある）が制限なしに含まれる、あらゆる目的に使用することができる。いかなる特別な理論にも束縛されることを望まずに言えば、本発明の化合物は、ビタミンＤ受容体の調節に関連する疾患及び状態に関して特に有用であると考えられている。

【０１５５】

[0113] 従って、本発明の１つの側面は、ＶＤＲの調節が有効な疾患を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に式（Ｉ）の化合物又はその塩の有効量を投与することを含む上記方法を提供する。好適な対象は、先に本明細書に記載した通りである。対象は、望ましくは、哺乳動物、特にヒトである。上述の方法は、ＶＤＲの調節が有効な疾患（例えば、ビタミンＤ欠乏症及び／又はＶＤＲ活性化減少に関連した疾患）のような疾患に罹患しているか又はそれを発症するリスク状態にある対象に関連した使用に最も適している。そのような疾患には、例えば、骨障害、心臓血管系疾患、腎疾患に関連した心臓血管系の合併症、内皮機能不全、副甲状腺機能亢進症、低カルシウム血症、免疫障害、左心室肥大、増殖性疾患、タンパク尿、腎疾患、血栓症、ウイルス感染症（例えば、インフルエンザ）、細菌感染症（例えば、結核）、筋骨格障害、高血圧、高トリグリセリド血症、多発性硬化症、骨髄異形成症候群、近位筋障害、早老、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、肥満、季節性情動障害、老人性いぼ、及び皮膚色素沈着障害が含まれる。より具体的には、疾患には、低カルシウム血症、乾癬、骨粗鬆症、原発性副甲状腺機能亢進症、二次性副甲状腺機能亢進症、タンパク尿、内皮機能不全、左心室肥大、血栓症、及び癌が含まれる。好ましくは、本発明の少なくとも１つの化合物の投与に引き続いて、上記疾患の１以上の症状が予防、抑制、又は消失されて、それによってその疾患を少なくともある程度有効に治療又は予防する。

【０１５６】

[0114] 低カルシウム血症は、生命を脅かす可能性がある、診断及び治療で重大な過誤のリスクをもたらす生化学的な異常である。プライマリケアでの低カルシウム血症の最も一般的な原因は、ビタミンＤ欠乏症である（Cooper et al., 2008, British Medical Journal, 336, 1298-302）。低カルシウム血症は、慢性腎疾患（ＣＫＤ）と関連する可能性があり、これも腎機能の低下によって、ビタミンＤ欠乏症とＶＤＲ活性化抑制に関連する

。式（Ｉ）の化合物（例えば、Ｖｉｄａ－１１）は、ＶＤＲ活性化を in vivo で高めて、低カルシウム血症を治療する可能性がある。加えて、必要であれば、式（Ｉ）の化合物又はその塩をグルコン酸カルシウム又は塩化カルシウムのような第二の治療薬剤と同時投与して、低カルシウム血症を治療することができる。

【０１５７】

[0115] 式（Ｉ）の化合物は、乾癬に関連した皮膚細胞増殖のような、異常な皮膚細胞増殖を有効に阻害することができる。乾癬の治療には、局所投与が好ましい。軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤、及びローション剤等の局所投与用の製剤が特に好ましい。必要とされるならば、乾癬を治療するために、式（Ｉ）の化合物又はその塩とともに、アダリムマブ、アントラリン、デスオキシメタゾン、カルシポトリオール、レチノイド、メトトレキセート、及びシクロスポリン等の追加の治療薬剤を投与することができる。

【０１５８】

[0116] 骨粗鬆症では、骨ミネラル密度及び／又は骨量が低下している。骨損失にはビタミンＤ不足が関連している。いくつかの態様では、骨粗鬆症を治療するのに、式（Ｉ）の化合物又はその塩を、ビスホスホン酸塩（例えば、アレンドロン酸、リセドロン酸、イバンドロン酸ナトリウム）、テリパラチド、ラネリック酸ストロンチウム、又はホルモン置換療法（例えば、エストロゲン、テストステロン）のような追加の治療薬剤と同時投与することができる。

【０１５９】

[0117] 副甲状腺機能亢進症は、ＰＴＨの過剰産生をもたらす、副甲状腺の過剰活動である。増加したＰＴＨ産生は、骨吸収を高めて、次に骨損失を高める。結果として、副甲状腺機能亢進症の一般的な症状発現は、骨障害（例えば、骨軟化症、骨粗鬆症）である。原発性副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺自体の過剰機能より生じて、しばしば副甲状腺腫瘍に関連する。二次性副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺以外の病理（例えば、慢性腎不全）によって引き起こされる状態への副甲状腺の反応である。

【０１６０】

[0118] タンパク尿は、腎疾患のマーカーである、尿中の過剰な血清タンパク質の存在を意味する。１つの態様において、本方法には、ＣＫＤに関連したタンパク尿を、血清カルシウムを高めることなく治療するために、式（Ｉ）の化合物又はその塩（例えば、Ｖｉｄａ－４、Ｖｉｄａ－５、又はＶｉｄａ－１０）を投与することが含まれる。カルシトリオール、ドキセルカルシフェロール、及びパリカルシトールのようなある種のビタミンＤ類似体について知られている副作用は、過剰カルシウム血症（血清カルシウムの増加）である。故に、過剰カルシウム血症を引き起こすことなくタンパク尿を治療することができる、式（Ｉ）の化合物又はその塩（例えば、Ｖｉｄａ－４、Ｖｉｄａ－５、Ｖｉｄａ－１０）が望ましい。

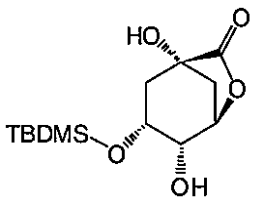
【０１６１】

[0119] 内皮機能不全は、正常な内皮機能の損失であり、これは、タンパク尿及び左心室肥大の主要な要因の１つである。この態様において、本方法には、血清カルシウムを上昇させることなく、ＣＫＤにおける内皮機能を改善することが含まれる。好ましくは、式（Ｉ）の化合物又はその塩は、Ｖｉｄａ－４、Ｖｉｄａ－５、又はＶｉｄａ－１０である。

【０１６２】

[0120] 左心室肥大は、心臓の左心室の心筋の肥厚化であり、これは、高血圧のような異常な血行動態因子とＣＫＤ、糖尿病、内皮機能不全、酸化ストレス等のような他の危険因子によって引き起こされる可能性がある。左心室肥大は、心臓血管系疾患のマーカーとして認められている。この態様において、本方法には、血清カルシウムを上昇させることなく、ＣＫＤに関連した左心室肥大を治療することが含まれる。そのような態様において、式（Ｉ）の化合物又はその塩は、好ましくは、Ｖｉｄａ－４、Ｖｉｄａ－５、又はＶｉｄａ－１０である。

【０１６３】
[0121] 本発明の態様において、本方法には、低カルシウム血症、タンパク尿、内皮機能不全、及び／又は左心室肥大を式（Ｉ）［式中、R^2、R^3、R^4、及びR^5は、それぞれ水素であり、Ｘは、酸素であり、ａは０であり、そしてR^6は、C_{1-12}ヒドロキシアルキルである］の化合物又はその塩で治療することが含まれる。加えて、この方法のある好ましい態様では、R^1は、シクロプロピル又は$=CH_2$である。
【０１６４】
[0122] 本発明の態様において、本方法には、ウイルス感染症（例えば、インフルエンザ）、細菌感染症（例えば、結核）、又は筋骨格障害を本明細書に記載のような式（Ｉ）の化合物又はその塩で治療することが含まれる。
【０１６５】
[0123] 癌の具体例には、頭頚部、目、皮膚、口、喉、食道、胸、骨、肺、結腸、Ｓ状結腸、直腸、胃、前立腺、乳房、卵巣、腎臓、肝臓、膵臓、脳、腸、心臓、又は副腎の癌が含まれる。より特別には、癌には、固形腫瘍、肉腫、癌腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、頚部癌、精巣癌、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、カポシ肉腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、希突起神経膠腫、髄膜腫、メラノーマ、神経芽腫、網膜芽腫、血液由来腫瘍、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ芽球性Ｂ細胞白血病、急性リンパ芽球性Ｔ細胞白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性単芽球性白血病、急性赤白血病性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ球性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、又は多発性骨髄腫が含まれる。例えば、「Harrison's Principles of Internal Medicine（ハリソン内科学原理）」Eugene Braunwald et al. 監修、491-762 頁（第15版、2001）を参照のこと。
【０１６６】
[0124] 好ましい態様において、式（Ｉ）の化合物又はその塩は、本明細書においてＶｉｄａ－１１と呼ばれる化合物であって、低カルシウム血症の治療、及び場合によっては、ＣＫＤに関連したタンパク尿の抑制、ＣＫＤに関連した内皮機能の改善、及び／又はＣＫＤに関連した左心室肥大の治療を必要とする対象へ投与される化合物である。
【実施例】
【０１６７】
[0125] 以下の実施例は、本発明をさらに例示するが、当然ながら、その範囲を制限するものと決して解釈してはならない。
実施例１
[0126] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１，４－ジヒドロキシ－６－オキサ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オンの合成について記載する。
【０１６８】
【化４５】



【０１６９】

[0127] 文献（Elliot et al., 1981, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1782-1789）に記載の方法に従って、１５０ｍＬのトルエン中の（－）－キナ酸（９．６ｇ，０．０５ミリモル）、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（５００ｍｇ）（ｐ－ＴｏｓＯＨ）より上記の化合物を製造した。この溶液を１２時間穏やかに還流させて、溶媒を真空で濃縮した。得られた残渣を７５ｍＬのＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）に溶かして、氷浴中で冷却した。イミダゾール（１２．９ｇ，０．１８５モル）に続いて、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（ＴＢＤＭＳ－Ｃｌ）（８．６８ｇ，０．０５７モル）を加えた。この混合物を０℃で０．５時間、そして室温で１時間撹拌した。この混合物を水へ注いで、生成物を酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）によって抽出した。有機層を水で数回洗浄して、無水硫酸マグネシウム（$MgSO_4$）で乾燥させた。蒸発乾固の後で、得られた生成物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃより再結晶させて、４．９ｇの表題生成物を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.88 (1H, t, J = 5.4 Hz), 3.98 (1H, t, J = 4.4 Hz), 3.89 (1H, ddd, J = 11.7, 7.3, 4.4 Hz), 2.97 (1H, s), 2.85 (1H, s), 2.63 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.30 (1H, ddd, J = 11.2, 5.8, 2.4 Hz), 2.06-1.94 (2H, m), 0.90 (9H, s), 0.097 (6H, s)。

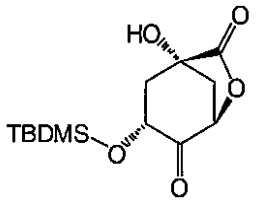
【０１７０】

実施例２

[0128] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（１Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－ヒドロキシ－６－オキサ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－４，７－ジオンの合成について記載する。

【０１７１】

【化４６】



【０１７２】

[0129] 文献（Glebocka et al., J. Med. Chem., 2006, 49, 2909-2920）に記載の方法に従って、表題化合物を以下のように製造した。実施例１の生成物（８．９５ｇ，０．０３モル）を２２５ｍＬの塩化メチレン（CH_2CH_2）中のデス・マーチン試薬、ペルヨージナン試薬（１４．８ｇ，０．０３４５モル）の撹拌懸濁液へ加えた。室温で１８時間撹拌後、これを水へ注いだ。生成物をＥｔＯＡｃで抽出して、ＥｔＯＡｃ層を水で数回洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させてから、蒸発乾固させた。結晶性の生成物（８．０ｇ）を収率９３．２％で入手した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.74 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 10.7, 9.3 Hz), 2.96 (1H, s), 2.86 (1H, ddd, J = 12.7, 6.8, 3.9 Hz), 2.55 (1H, ddd, J = 15.2, 6.4, 2.4 Hz), 2.42 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.16 (1H, dd, J = 12.2, 10.2 Hz), 0.90 (9H, s), 0.14 (3H, s), 0.044 (3H, s)。

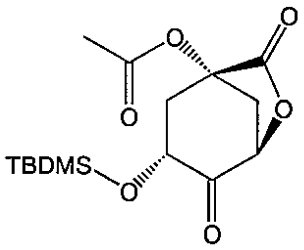
【０１７３】

実施例３Ａ

[0130] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である、酢酸（１Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４，７－ジオキソ－６－オキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イルの合成について記載する。

【０１７４】

【化４７】



【０１７５】

[0131] 実施例２（７．０ｇ，２４．５ミリモル）の５２ｍＬの無水ピリジン溶液へ無水酢酸（２４ｍＬ）を加えた。室温で３時間撹拌後、次いでこれを水へ注いで、生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。ＥｔＯＡｃ層を飽和炭酸水素ナトリウム（ＮａＨＣＯ$_3$）、飽和硫酸銅（ＣｕＳＯ$_4$）、及び水で洗浄してから、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させた。これを蒸発乾固させて、油性の残渣を得た。この油性の残渣を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（４：１）で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。最終的に、６．８４ｇの生成物を結晶形態として収率８５．１％で単離した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.81 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 10.3, 8.8 Hz), 3.56 (1H, ddd, J = 12.2, 6.8, 3.9 Hz), 2.66 (1H, ddd, J = 12.2, 8.8, 3.9 Hz), 2.32 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.29 (1H, dd, J = 12.2, 10.3 Hz), 2.17 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.14 (3H, s), 0.045 (3H,s)。

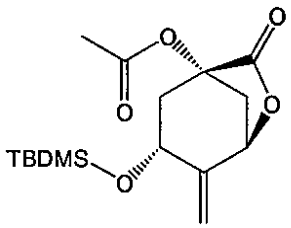
【０１７６】

実施例３Ｂ

[0132] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である、酢酸（１Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチレン－７－オキソ－６－オキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イルの合成について記載する。

【０１７７】

【化４８】



【０１７８】

[0133] 臭化メチルホスホニウム（３．９３ｇ，０．０１１モル）の１６８ｍＬの無水テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）溶液へ０℃でｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中２．５Ｍ，４．４ｍＬ，０．０１モル）を窒素下で撹拌しながら滴下した。この混合物を２０℃で２０分間撹拌してから－７０℃まで冷却した。上記化合物（実施例３Ａ，２．８０ｇ，８．５４ミリモル）の９６ｍＬのＴＨＦ溶液をシリンジより加えた。この混合物を－４０℃～約－５０℃で２時間撹拌した。この反応混合物へ１％塩酸（２２ｇ）、塩水、６０ｍＬのＥｔＯＡｃ、４０ｍＬのベンゼン、２０ｍＬのジエチルエーテル（Ｅｔ$_2$Ｏ）、２０ｍＬの飽和ＮａＨＣＯ$_3$、及び２０ｍＬの水を加えた。この反応混合物を室温で１８時間激しく撹拌した。有機層を分離させ、塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させて、蒸発乾固させた。この化合物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（９：１）で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（４２８ｍｇ）を収率３０．７％で得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32 (1H, s) 5.22 (1H, s), 5.20 (1H, s), 4.49 (1H, dd, J = 9.8, 7.8 Hz), 3.41 (1H, ddd, J = 10.7, 6.4, 3.0 Hz), 2.44 (1H, ddd, J = 11.7, 7.3, 2.9 Hz), 2.24-2.09 (2H, m), 2.20 (3H, s), 0.98 (9H, s), 0.15 (6H, s)。

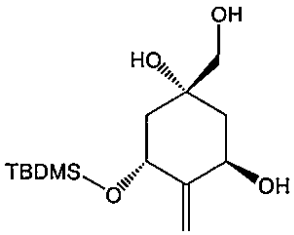
【０１７９】

実施例４

[0134] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（１Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－５－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－（ヒドロキシメチル）－４－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオールの合成について記載する。

【０１８０】

【化４９】



【０１８１】

[0135] 実施例３Ｂの生成物（１．２４ｇ，３．４３ミリモル）の２５ｍＬの無水エチルアルコール（ＥｔＯＨ）撹拌溶液へ０℃でホウ水素化ナトリウム（１．３０ｇ，３４．３ミリモル）を加えて、この混合物を０℃で１時間、約６℃で１０時間、そして室温で２時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加えた後で、この反応混合物を塩水へ注いだ。生成物をエーテルとCH_2Cl_2で数回抽出した。集めた抽出物を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて、蒸発乾固させた。この化合物をヘキサン／ＥｔＯＡｃ（２：８）で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（０．５ｇ）を収率５０．６％で得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.14 (1H, t, J = 1.4 Hz), 4.98 (1H, s), 4.85 (1H, s), 4.80 (1H, s, br), 4.67 (1H, t, J = 3.2 Hz), 3.43 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.33 (1H, t, J = 7.3 Hz), 2.25 (2H, ddd, J = 11.9, 5.0, 2.3 Hz), 2.14 (1H, dt, J = 14.2, 2.8 Hz), 1.73 (1H, br), 1.54 (1H, dd, J = 14.2, 2.8 Hz), 0.89 (9H, s), 0.12 (3H, s), 0.087 (3H, s)。

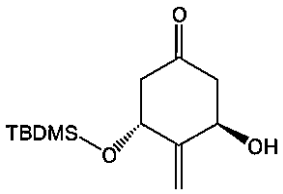
【０１８２】

実施例５

[0136] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（３Ｒ，５Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－５－ヒドロキシ－４－メチレンシクロヘキサノンの合成について記載する。

【０１８３】

【化５０】



【０１８４】

[0137] 実施例４の生成物（６５０ｍｇ，２．２６ミリモル）の５０ｍＬのメタノール溶液へ過ヨウ素酸ナトリウム－飽和水（１３ｍＬ）を０℃で加えた。０℃で１時間撹拌後、この反応混合物を塩水へ注いで、生成物をＥｔＯＡｃとEt_2Oで抽出した。集めた有機層を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて、蒸発乾固させた。残渣をヘキサン／ＥｔＯＡｃ（７：３）で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（５４２ｍｇ）を収率９３．７％で得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.24 (2H, d, J = 1.0 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 6.4, 5.9 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 6.4, 5.4 Hz), 2.77 (1H, ddd, J = 14.6, 4.9, 1.4 Hz), 2.67 (1H, ddd, J = 14.2, 4.4, 1.4 Hz) 2.51 (1H, ddd, J = 6.8, 2.9, 1.4 Hz), 2.47 (1H, ddd, J = 7.3, 3.4, 1.5 Hz) 0.8

7 (9H, s), 0.080 (3H, s), 0.060 (3H, s)。

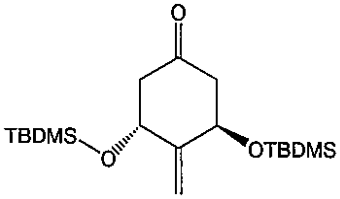
【０１８５】

実施例６

[0138] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチレンシクロヘキサノン）の合成について記載する。

【０１８６】

【化５１】



【０１８７】

[0139] 実施例５（１７８ｍｇ，０．６９４ミリモル）の５ｍＬのCH_2Cl_2溶液へ－５０℃で２，６－ルチジン（１９０μＬ，１．６２ミリモル）とｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル－Ｏ－トリフレート（３３２μＬ，１．４２ミリモル）を加えた。これを－５０℃で５分間、そして－１５℃で３０分間撹拌した。この反応混合物へベンゼンと水を加えて、この混合物を水へ注いだ。生成物をベンゼンで抽出して、有機層を飽和$CuSO_4$で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させてから、蒸発乾固させた。ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（９５：５）で溶出させるシリカゲルを使用することによって精製を行って、１２３ｍｇの表題化合物を収率４６．６％で得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.16 (2H, s), 4.70-4.67 (2H, m), 2.64 (2H, ddd, J = 14.2, 4.4, 1.4Hz), 2.45 (2H, ddd, J = 14.2, 7.3, 2.0 Hz), 0.88 (18H, s), 0.068 (6H, s), 0.050 (6H, s)。

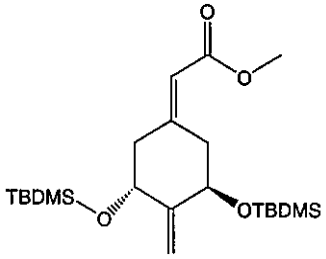
【０１８８】

実施例７

[0140] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である２－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチレンシクロヘキシリデン）酢酸メチルの合成について記載する。

【０１８９】

【化５２】



【０１９０】

[0141] ジイソプロピルアミン（０．７２ｍＬ，５．１０ミリモル）の１０ｍＬのＴＨＦ溶液へｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中２．５Ｍ溶液、１．９５ｍＬ，４．８８ミリモル）を－７８℃で撹拌しながら加えた。次いで、（トリメチルシリル）酢酸メチル（０．８５ｍＬ，５．１８ミリモル）を加えた。１５分間撹拌後、ＴＨＦ中の実施例６の生成物（２１８ｍｇ，０．５９ミリモル）を加えて、この混合物を－７８℃で２時間撹拌した。この反応物を湿ったエーテルの添加によってクエンチして、塩水へ注いだ。これをEt_2Oとベンゼンで抽出した。集めた有機層を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて、真空で濃縮した。シリカゲルを使用してヘキサン／ＥｔＯＡｃ（５０：１）で溶出させることによって精製を行って、１７５ｍｇの表題化合物を収率６９．６％で得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.74 (1H, s), 4.99 (2H, s), 4.48 (2H, dd, J = 10.3, 5.4 Hz), 3.68

(3 H, s), 3.06 (1H, dd, J = 13.7, 6.8 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 13.2, 4.0 Hz), 2.47 (1H, dd, J = 12.7, 3.9 Hz), 2.25 (1H, dd, J = 12.7, 7.3 Hz), 0.88 (9H, s), 0.86 (9H, s), 0.072 (3H, s), 0.061 (3H, s), 0.035 (6H, s)。

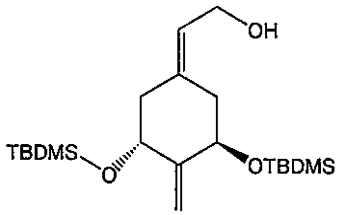
【０１９１】

実施例８

[0142] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（２－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチレンシクロヘキシリデン）エタノール）の合成について記載する。

【０１９２】

【化５３】



【０１９３】

[0143] 実施例７（１００ｍｇ，０．２３４ミリモル）の６ｍＬのトルエン／CH_2Cl_2（２：１）溶液へＤＩＢＡＬ－Ｈ（トルエン中１．０Ｍ溶液、２．４ｍＬ，２．４ミリモル）を－７８℃、アルゴン下でゆっくり加えた。－７８℃で１時間撹拌後、この混合物へ酒石酸カリウムナトリウム（２Ｍ，１４ｍＬ）、塩酸（２Ｍ，１４ｍＬ）、及び水（１８ｍＬ）を加えた。この反応混合物をベンゼンとEt_2Oで希釈した。有機層を分離させ、希釈した$NaHCO_3$と塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて、真空で濃縮した。この粗製の材料をヘキサン／Et_2O（９５：５）で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５０ｍｇの表題化合物を収率８５．９％で得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.69 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.05 (1H, s), 4.95 (1H, s), 4.48 (1H, t, J = 4.4 Hz), 4.37 (1H, dd, J = 8.8, 4.9 Hz), 4.17 (1H, ddd, J = 11.7, 7.3, 3.4 Hz), 4.07-4.01 (1H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.2, 5.4 Hz), 2.45 (1H, dd, J = 12.2, 4.4 Hz), 2.22 (1H, dd, J = 14.2, 3.4 Hz), 2.12 (1H, dd, J = 12.2, 8.8 Hz), 0.90 (9H, s), 0.87 (9H, s), 0.073 (6H, s), 0.068 (6H, s)。

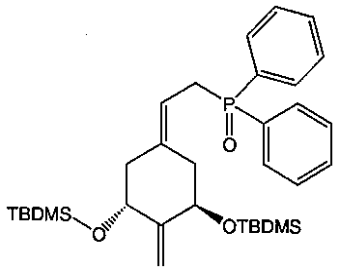
【０１９４】

実施例９

[0144] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（１Ｒ，３Ｒ）－５－（２－（ジフェニルホスホリル）エチリデン）－２－メチレン－１，３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－シクロヘキサンの合成について記載する。

【０１９５】

【化５４】



【０１９６】

[0145] 実施例８（５０ｍｇ，０．２ミリモル）の２ｍＬのＴＨＦ溶液へｎ－ブチルリチウム（ｎ－ＢｕＬｉ，ヘキサン中２．５Ｍ，５０μＬ，０．２ミリモル）を０℃、アルゴン下で加えた。上記の溶液へ２ｍＬのＴＨＦ中の新たに再結晶させたｐ－トルエンスル

ホニルクロリド（ｔｏｓ－Ｃｌ，４０．１ｍｇ，０．２１ミリモル）を加えた。この混合物を０℃で５分間撹拌した。ジフェニルホスフィン（７１μＬ，０．３８ミリモル）の５ｍＬのＴＨＦ溶液へｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ溶液，１６０μＬ，０．４ミリモル）をアルゴン下で慎重に加えた。この赤味がかった溶液を上記の溶液へ加えて、橙色が残存するまで撹拌した。０℃でさらに４０分間撹拌後、水（２．１ｍＬ）を加えた。溶媒を真空で濃縮して、残渣を３ｍＬのCH_2Cl_2に溶かした。過酸化水素（１０％溶液、１．５ｍＬ）を０℃で加えて、この混合物を１時間撹拌した。分離させた有機層を冷水、亜硫酸ナトリウム、及び水で洗浄した。蒸発乾固の後で、この粗製の材料を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（８５：１５）で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、８９ｍｇの表題化合物を収率７８．５％で入手した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.68 (4H, m), 7.54-7.50 (2H,m), 7.48-7.44 (4H, m), 5.35 (1H, dd, J = 14.2, 6.8 Hz), 4.92 (2H, d, J = 12.7 Hz), 4.34 (2H, dd, J = 10.8, 4.9 Hz), 3.24-3.03 (2H, m), 2.33 (1H, dt, J = 12.7, 2.9 Hz), 2.08 (1H, ddd, J = 12.7, 7.8, 4.4 Hz), 2.02 (2H, d, J = 4.4Hz), 0.86 (18H, s), 0.016 (6H, s), 0.007 (3H, s), -0.004 (3H, s)。

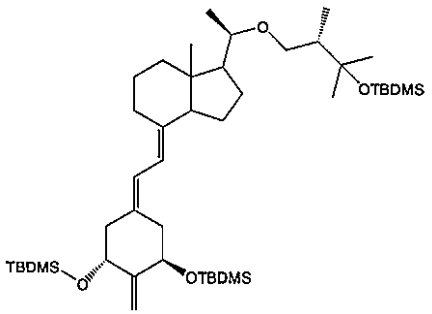
【０１９７】

実施例１０

[0146] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（１－（１－（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジイル）ビス（オキシ）ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン）の合成について記載する。

【０１９８】

【化５５】



【０１９９】

[0147] 実施例９（２０ｍｇ，０．０３４３ミリモル）のＴＨＦ溶液へｔｅｒｔ－ＢｕＬｉ（ペンタン中１．６Ｍ，２５μＬ，０．０４ミリモル）を－７８℃、アルゴン下でゆっくり加えた。この混合物を－７８℃で２０分間撹拌した。０．２ｍＬのＴＨＦ中の実施例２９の化合物（１６ｍｇ，０．０４ミリモル）をゆっくり加えた。この混合物を－７８℃で３時間、そして約６℃で１６時間撹拌した。この混合物へＥｔＯＡｃと水を加えた。有機層を分離させ、塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて、蒸発乾固させた。この粗製の材料を、石油エーテル／Et_2O（１００：１）を使用する分取用薄層クロマトグラフィー（分取用ＴＬＣ）によって精製して、１０ｍｇの表題化合物を収率３７．６％で入手した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.23 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.81 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.97 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.42 (2H, dd, J = 8.8, 3.9 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 3.25-3.19 (2H, m), 2.83 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.2, 5.9 Hz), 2.46 (1H, dd, J = 12.7, 4.4 Hz), 2.33 (1H, dd, J = 12.7, 2.5 Hz), 2.22-2.13 (2H, m), 2.01 (1H, t, J = 9.8 Hz), 1.78-1.10 (10H, m), 1.20 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.06 (3H, d, J = 5.8 Hz), 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.90 (9H,s), 0.86 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.55 (3H, s), 0.080 (3H, s), 0.069 (6H, s), 0.065

(3H, s), 0.049 (3H, s), 0.025 (3H, s)。

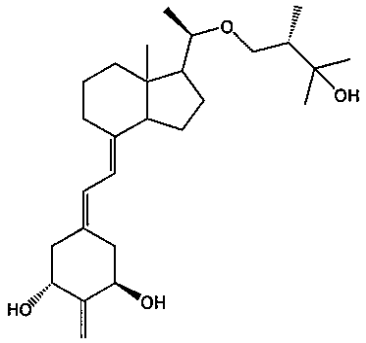
【０２００】

実施例１１

[0148] 本実施例は、本発明の一態様における、（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－５）の合成について記載する。

【０２０１】

【化５６】



【０２０２】

[0149] 実施例１０の生成物（２０ｍｇ，０．０２５８ミリモル）とフッ化トリ（ｎ－ブチル）アンモニウム（５１８ｍｇ，１．５５ミリモル）を５ｍＬのＴＨＦに溶かして、この混合物を窒素下、室温で１８時間撹拌した。この混合物を塩水へ注いで、生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて、蒸発乾固させた。この粗製の材料を、Et_2Oを使用する分取用薄層クロマトグラフィー（分取用ＴＬＣ）によって精製して、１０ｍｇの表題化合物を収率５９．７％で入手した。MS: m/z (%) 455 (19) $[M + Na]^+$, 315 (34), 297 (100), 279 (49), 149 (56), 74 (91), 59 (43)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.36 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.86 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.10 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.52-4.42 (2H, m), 3.77 (1H, dd, J = 9.8, 4.4 Hz), 3.70 (1H, s, br), 3.32 (1H, dd, J = 9.3, 5.4 Hz), 3.27 (1H, dd, J = 9.8, 5.9 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 13.7, 4.9 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 10.8, 3.9 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 13.2, 3.9 Hz), 2.35-2.27 (2H, m), 2.14 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.03 (1H, t, J = 8.3 Hz), 1.81-1.41 (10H, m), 1.24 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.13 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.00 (3H, d, J = 7.3 Hz), 0.57 (3H, s)。

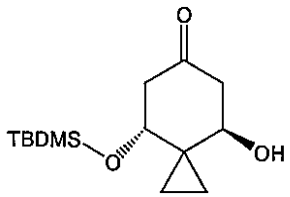
【０２０３】

実施例１２

[0150] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（４Ｒ，８Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－８－ヒドロキシスピロ［２．５］オクタン－６－オンの合成について記載する。

【０２０４】

【化５７】



【０２０５】

[0151] 実施例５（８８８ｍｇ，３．４７ミリモル）の１０ｍＬのトルエン溶液へ窒素下、－４０℃～－２０℃でジエチル亜鉛（トルエン中１Ｍ溶液、８．３３ｍＬ，８．３３

ミリモル）を加えた。１０分間撹拌後、CH_2I_2（０．６７ｍＬ，８．３３ミリモル）を加えて、０℃で３時間撹拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウムで処理して、生成物をEt_2Oで抽出した。このエーテル性の溶液を飽和塩化アンモニウムで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて、濾液を蒸発乾固させた。これを石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、８７０ｍｇの表題化合物を収率９２．８％で入手した。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 (1H, dd, J = 7.8, 4.4 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 5.4, 4.4 Hz), 2.70-2.63 (2H, m), 2.45 (1H, ddd, J = 14.2, 5.9, 1.5 Hz), 2.40 (1H, ddd, J = 13.7, 7.8, 1.0 Hz), 0.89-0.78 (1H, m), 0.83 (9H, s), 0.69-0.64 (1H, m), 0.63-0.58 (1H, m), 0.49-0.44 (1H, m), 0.017 (6H, s)。

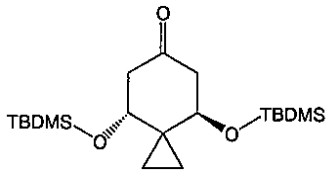
【０２０６】

実施例１３

[0152] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－オンの合成について記載する。

【０２０７】

【化５８】



【０２０８】

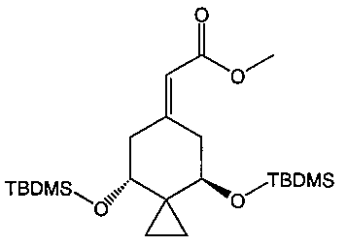
[0153] 実施例６に記載の方法によって表題化合物を収率９１．３％で製造した。この化合物をさらに精製も特性決定もせずに次の反応に使用した。

実施例１４

[0154] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）酢酸メチルの合成について記載する。

【０２０９】

【化５９】



【０２１０】

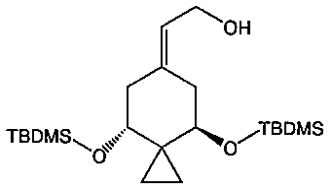
[0155] 実施例７に記載の方法によって表題化合物を収率５２．４％で製造した。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.71 (1H, s), 3.75 (1H, dd, J = 7.3, 3.7 Hz), 3.68 (3H, s), 3.62 (1H, t, J = 5.5 Hz), 2.99 (2H, d, J = 4.6 Hz), 2.44 (1H, dd, J = 13.8, 3.7, 0.9 Hz), 2.20 (1H, dd, J = 12.4, 7.3, 0.9 Hz), 0.85 (9H, s), 0.84 (9H, s), 0.58-0.50 (2H, m), 0.45-0.33 (2H, m), 0.044 (3H, s), 0.024 (3H, s), 0.009 (3H, s), 0.004 (3H, s)。

【０２１１】

実施例１５Ａ

[0156] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）エタノールの合成について記載する。

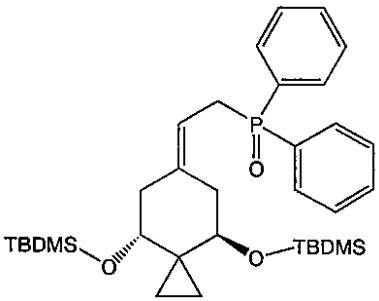
【０２１２】
【化６０】



【０２１３】
[0157] 実施例８に記載の方法によって表題化合物を収率９０．１％で製造した。この化合物をさらに精製も特性決定もせずに次の反応に使用した。

実施例１５Ｂ

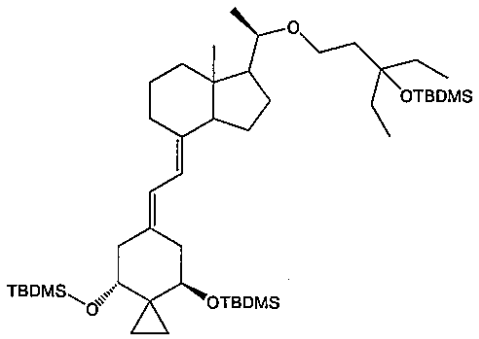
[0158] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（４Ｒ，８Ｒ）－６－（２－（ジフェニルホスホリル）エチリデン）－４，８－（ｊｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－スピロ［２．５］オクタンの合成について記載する。
【０２１４】
【化６１】



【０２１５】
[0159] 実施例８に記載の方法によって表題化合物を収率９０．１％で製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77-7.68 (4H, m), 7.55-7.50 (2H, m), 7.49-7.43 (4H, m), 5.29 (1H, dd, J = 14.6, 6.8 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 6.9, 3.2 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 6.9, 3.7Hz), 3.23-3.02 (2H, m), 2.30 (1H, dt, J = 12.8, 2.8 Hz), 2.10-2.01 (2H, m), 1.92 (1H, dd, J = 12.4, 6.4 Hz), 0.83 (9H, s), 0.81 (9H, s), 0.47-0.40 (2H, m), 0.36-0.25 (2H, m), -0.019 (3H, s), -0.032 (3H, s), -0.037 (3H, s), -0.041 (3H, s)。
【０２１６】

実施例１６

[0160] 本実施例は、本発明の一態様における、（（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（１－（１－（３－エチル－３－（トリエチルシリルオキシ）ペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジイル）ビス（オキシ）ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン）の合成について記載する。
【０２１７】
【化６２】



【０２１８】

[0161] 実施例９及び１０に記載の方法によって、実施例９の化合物を実施例１５Ｂに置き換え、実施例２８の化合物を実施例３４に置き換えることによって、表題化合物を製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.18 (1H, d, J = 10.8 Hz), 5.81 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.75 (1H, dd, J = 7.4, 3.0 Hz), 3.63 (1H, dd, J = 16.6, 8.3 Hz), 3.51-3.44 (1H, m), 3.31-3.22 (2H, m), 2.83 (1H, d, J = 12.7 Hz), 2.46-2.35 (3H, m), 2.17-2.11 (2H, m), 2.01 (2H, t, J = 9.3 Hz), 1.78-1.40 (8H, m), 1.36-1.29 (2H, m), 1.21 (4H, q, J = 7.3 Hz), 1.08 (3H, d, J = 5.4 Hz), 0.94 (9H, t, J = 7.8 Hz), 0.89-0.80 (6H, m), 0.847 (18H, s), 0.60-0.54 (1H, m), 0.57 (6H, q, J = 7.8 Hz), 0.56 (3H, s), 0.47-0.40 (2H, m), 0.28-0.24 (1H, m), 0.067 (6H, s), 0.042 (3H, s), 0.028 (3H, s)。

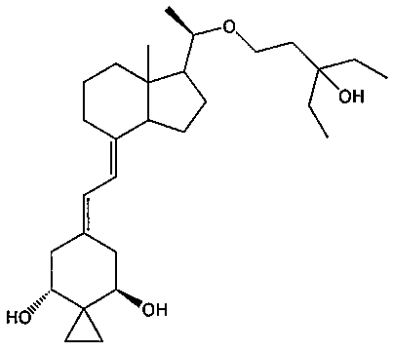
【０２１９】

実施例１７

[0162] 本実施例は、本発明の一態様における、（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－エチル－３－ヒドロキシペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－１０）の合成について記載する。

【０２２０】

【化６３】



【０２２１】

[0163] 実施例１１に記載の方法によって表題化合物を製造した。９６ｍｇの実施例１６より３２ｍｇの表題化合物を収率５８．７％で得た。MS: m/z (%) 483 (40) $[M + Na]^+$, 301 (100), 293 (26), 267 (9), 122 (33)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.85 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.79 (1H, dd, J = 12.8, 9.2 Hz), 3.73 (1H, d, J = 4.2 Hz), 3.54 (1H, s), 3.46-3.37 (1H, m), 3.33 (1H, s), 3.28-3.22 (1H, m), 2.78 (2H, t, J = 15.3 Hz), 2.56 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.30-2.23 (2H, m), 2.12 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.01 (2H, t, J = 8.6 Hz), 1.83-1.37 (10H, m), 1.32-1.21 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 5.5 Hz), 0.85 (4H, q, J = 6.7 Hz), 0.71-0.65 (1H, m), 0.60-0.51 (2H, m), 0.55 (3H, s), 0.44-0.38 (1H, m)。

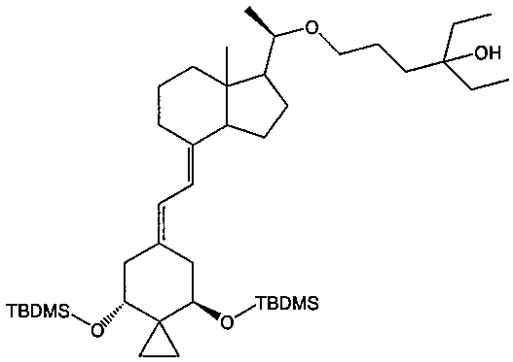
【０２２２】

実施例１８Ａ

[0164] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である、６－（（１Ｒ）－１－（（Ｅ）－４－（２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）エチリデン）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）エトキシ）－３－エチルヘキサン－３－オールの合成について記載する。

【０２２３】

【化６４】



【０２２４】

[0165] 実施例９及び１０に記載の方法によって表題化合物を製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.18 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.81 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.75 (1H, dd, J = 7.76, 3.64 Hz), 3.59-3.52 (1H, m), 3.48 (1H, s, br), 3.31-3.21 (3H, m), 2.82 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.45-2.34 (3H, m), 2.16-2.12 (2H, m), 2.08-1.98 (2H, m), 1.75-1.23 (16H, m), 1.09 (3H, d, J = 5.5 Hz), 0.84 (18H, s), 0.84 (6H, t, J = 8.3 Hz), 0.58-0.51 (1H, m), 0.55 (3H, s), 0.45-0.40 (2H, m), 0.28-0.22 (1H, m), 0.04 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.00 (6H, s)。

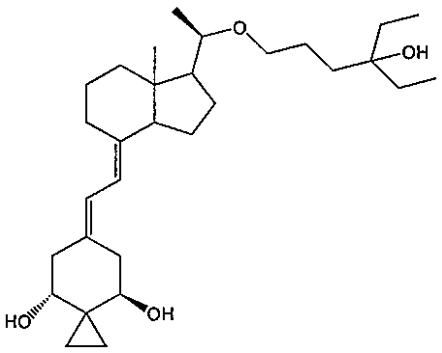
【０２２５】

実施例１８Ｂ

[0166] 本実施例は、本発明の一態様における、（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（４－エチル－４－ヒドロキシヘキシルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－２０）の合成について記載する。

【０２２６】

【化６５】



【０２２７】

[0167] 実施例１１に記載の方法によって、実施例９の化合物を実施例１５Ａに置き換え、実施例２８の化合物を実施例３７に置き換えることによって、表題化合物を製造した。MS: m/z (%) 497 (27) $[M + Na]^+$, 421 (7), 311 (98), 293 (100), 267 (12), 122 (8)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.34 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.86 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 8.2, 4.1 Hz), 3.59-3.54 (2H, m), 3.31-3.19 (2H, m), 2.82 (1H, dd, J = 12.4, 4.1 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.29 (1H, dd, J = 13.3, 2.8 Hz), 2.27 (1H, d, J = 13.3 Hz), 2.16 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.03 (1H, t, J = 9.6 Hz), 1.80-1.41 (17H, m), 1.33 (1H, td, J = 13.3, 4.1 Hz), 1.21-1.14 (1H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.55 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.85 (3H, t, J = 7.8 Hz), 0.71-0.66 (1H, m), 0.62-0.54 (2H, m), 0.56 (3H, s), 0.44-0.40 (1H, m)。

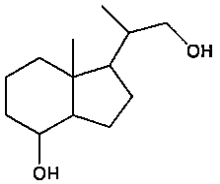
【０２２８】

実施例１９

[0168] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である１－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－４－オールの合成について記載する。

【０２２９】

【化６６】



【０２３０】

[0169] Sardina et al. (1986, J. Org. Chem., 51(8): 1264-1269) に記載の手順に従って、ビタミンＤ２より表題化合物を製造した。撹拌子、ガス送り込み管、及びガス排出管を取り付けた２Ｌの３つ首乾燥フラスコをアルゴンでパージした。このフラスコ中へビタミンＤ２（２０ｇ，０．０５モル）、６００ｍＬのCH_2Cl_2、２００ｍＬのメタノール、３００ｍｇの$NaHCO_3$を入れた。この溶液を－７８℃まで冷却した。この混合物にオゾンを２日間泡立てて通した。その後、オゾン試験が陰性を示すまで、この混合物をアルゴンで泡立てた。ホウ水素化ナトリウム（１０ｇ，０．２７５モル）を加えて、この混合物をそのまま室温へ一晩温めた。この混合物へ１Ｍ塩酸（２００ｍＬ）を加えた。CH_2Cl_2を使用して、水層より抽出した。集めた有機層を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、蒸発乾固させた。得られたシロップを石油エーテル及びＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（８．０ｇ）を白色の固形物として収率７５％で得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 10.8, 3.4 Hz), 3.38 (1H, dd, J = 10.3, 6.4 Hz), 1.99 (1H, dt, J = 13.7, 3.0 Hz), 1.90-1.77 (3H, m), 1.64-1.40 (5H, m), 1.40-1.25 (3H, m), 1.22-1.14 (1H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.96 (3H, s)。

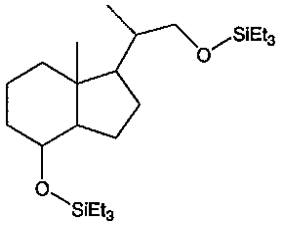
【０２３１】

実施例２０

[0170] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体であるトリエチル（７α－メチル－１－（１－（トリエチルシリルオキシ）プロパン－２－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イルオキシ）シランの合成について記載する。

【０２３２】

【化６７】



【０２３３】

[0171] 実施例１９（６ｇ，０．０２８モル）の２００ｍＬのＴＨＦ溶液へ－７８℃で２，６－ルチジン（１５．１４ｇ，０．１４モル）に続いてシリル－Ｏ－ｐ－トルエンスルホン酸トリエチル（１６．４ｇ，０．０６２モル）を加えた。２０分の撹拌後、この混合物へ１００ｍＬの水を加えて、この反応物を室温へ温めた。この化合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬｘ２）で抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させて、蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルプラグに通過させ、石油エーテルで溶出させて、表題化合物（１０ｇ）をオイルとして収率８０％で得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 9.3, 3.4 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 9.3, 8.3 Hz), 1.96 (1H, dt, J

= 12.7, 2.5 Hz), 1.87-1.47 (4H, m), 1.43-1.00 (8H, m), 1.00-0.89 (24H, m), 0.61-0.49 (12H, m)。

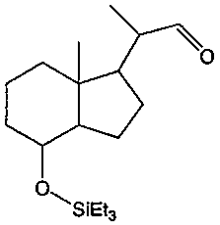
【０２３４】

実施例２１

[0172] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である２－（７α－メチル－４－（トリエチルシリルオキシ）オクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロパナールの合成について記載する。

【０２３５】

【化６８】



【０２３６】

[0173] ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ，５．２６ｇ，０．２７モル）の１０ｍＬのCH_2Cl_2溶液へ塩化オキサリル（４．２８ｇ，０．０５４モル）を－６０℃で加えた。２分後、予冷した実施例２０（１１．９ｇ，０．０２７モル）をカニューレより加えて、この混合物を－６０℃で１時間撹拌した。この混合物へトリエチルアミン（１５ｍＬ）を加えて、この溶液をそのまま室温へ温めた。水を加えて、生成物をCH_2Cl_2（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させて、蒸発乾固させた。この粗製の材料を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（３０：１）で溶出させるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（７ｇ）を収率８０％で得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 2.40-2.31 (1H, m), 1.92-1.74 (3H, m), 1.73-1.50 (3H, m), 1.47-1.32 (4H, m), 1.30-1.14 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.99-0.91 (12H, m), 0.56 (6H, q, J = 8.3 Hz)。

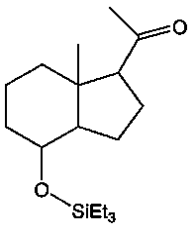
【０２３７】

実施例２２

[0174] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である、１－（７α－メチル－４－（トリエチルシリルオキシ）オクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）エタノンの合成について記載する。

【０２３８】

【化６９】



【０２３９】

[0175] 実施例２１の生成物（６．６ｇ，０．０２モル）とモルホリン（５．３ｇ，０．０６モル）を２００ｍＬのトルエン中で一晩加熱し、この間に生じる水を共沸的に除去した。この混合物を真空で濃縮して、２００ｍＬのアセトニトリルに再び溶かした。この混合物へ塩化第一銅（ＣｕＣｌ，５００ｍｇ）を加えた後で、酸素を泡立てて８時間通した。不溶性の材料を濾過によって除去して、濾液を蒸発乾固させた。この粗生成物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１００：１）で溶出させるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２．５ｇ）をオイルとして収率３８．７％で得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 2.47 (1H, t, J = 8.8 Hz), 2.25-2.14 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.01 (1H, dt, J = 11.7, 3.0 Hz), 1.84 (1H, ddt, J =

26.9, 11.0, 3.9 Hz), 1.75-1.67 (2H, m), 1.65-1.54 (1H, m), 1.50-1.35 (5H, m), 0.94 (9H, t, J = 7.8 Hz), 0.85 (3H, s), 0.55 (6H, q, J = 7.8 Hz)。

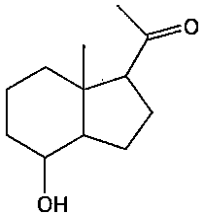
【０２４０】

実施例２３

[0176] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である１－（４－ヒドロキシ－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）エタノンの合成について記載する。

【０２４１】

【化７０】



【０２４２】

[0177] 実施例２２の生成物（２．５ｇ，８．０４ミリモル）の２００ｍＬのＴＨＦ溶液へフッ化テトラ（ｎ－ブチル）アンモニウム（１０．５ｇ，０．０４モル）を加えた。次いで、これを５時間撹拌して、この混合物を真空で濃縮した。この粗生成物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（４：１）で溶出させるシリカゲルプラグによって精製して、表題化合物を定量的な収率で得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.13 (1H, d, J = 1.0 Hz), 2.50 (1H, t, J = 8.8 Hz), 2.28-2.18 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.08-2.03 (1H, m), 1.91-1.78 (2H, m), 1.74-1.41 (7H, m), 0.88 (3H, s)。

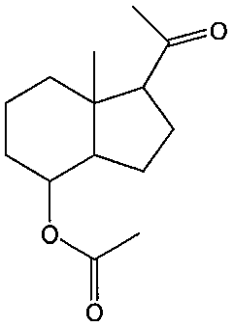
【０２４３】

実施例２４

[0178] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である、酢酸１－アセチル－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イルの合成について記載する。

【０２４４】

【化７１】



【０２４５】

[0179] 実施例２３の生成物（１．３ｇ，６．６ミリモル）を４０ｍＬのCH_2Cl_2に溶かして、０℃まで冷却した。Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（２４．４ｍｇ，０．２ミリモル）、ピリジン（１．１５ｇ，１４．５ミリモル）、無水酢酸（１．３５ｇ，１３．２ミリモル）を加えて、室温へ温めながら３時間撹拌した。この混合物を真空で濃縮した後で、粗生成物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１０：１）で溶出させるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．４ｇ）をオイルとして収率９３．３％で得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 2.50 (1H, t, J = 8.8 Hz), 2.22-2.14 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.09-2.05 (1H, m), 2.04 (3H, s), 1.89 (1H, dd, J = 14.2, 2.0 Hz), 1.80-1.42 (8H, m), 0.83 (3H, s)。

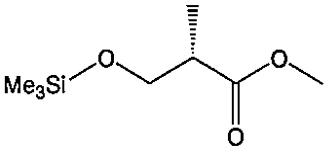
【０２４６】

実施例２５

[0180] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（Ｓ）－２－メチル－３－（トリメチルシリルオキシ）プロパン酸メチルの合成について記載する。

【０２４７】

【化７２】



【０２４８】

[0181] ３－ヒドロキシ－（２Ｓ）－メチル－ｎ－プロパン酸メチル（シグマ・アルドリッチ社、２．１ｇ，１７．８ミリモル）をCH_2Cl_2に溶かした。Et_3N（２．７ｇ，２６．７ミリモル）と塩化トリメチルシリル（２．１ｇ，１９．６ミリモル）を加えて、２時間撹拌した。この反応混合物を０℃まで冷却した後で、この混合物へ飽和$NaHCO_3$と水を加えた。生成物をCH_2Cl_2で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させて、蒸発乾固させた。この粗生成物をヘキサン／ＥｔＯＡｃ（２０：１）で溶出させるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２．２ｇ）をオイルとして収率６５．１％で得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.77 (1H, dd, J = 9.8, 6.8 Hz), 3.68 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J = 9.8, 5.9 Hz), 2.69-2.61 (1H, m), 1.14 (3H, d, J = 7.3 Hz), 0.094 (9H, s)。

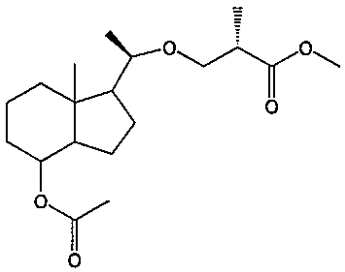
【０２４９】

実施例２６

[0182] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（２Ｓ）－３－（１－（４－アセトキシ－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）エトキシ）－２－メチルプロパン酸メチルの合成について記載する。

【０２５０】

【化７３】



【０２５１】

[0183] 実施例２４の生成物（１．４ｇ，５．８８ミリモル）と実施例２５の生成物（１．４５ｇ，７．６５ミリモル）を－７８℃まで冷却した４０ｍＬのCH_2Cl_2に溶かした。トリメチルシリル－Ｏ－トリフレート（１．３ｇ，５．８８ミリモル）を加えて、－７８℃で１時間撹拌した。トリエチルシラン（６８２ｍｇ，５．８８ミリモル）を加えた後で、この混合物をそのまま室温まで温めて、さらに４時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$溶液を慎重に加えて、水で希釈した。生成物をCH_2Cl_2で抽出し、有機層を$MgSO_4$で乾燥させて、蒸発乾固させた。この粗生成物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１０：１）で溶出させるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（９１７ｍｇ）をオイルとして収率４５．９％で得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.15 (1H, s), 3.68 (3H, s), 3.56 (1H, dd, J = 8.8, 4.9 Hz), 3.40 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.32-3.25 (1H, m), 2.78-2.65 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.07-1.98 (1H, m), 1.85-1.81 (1H, m), 1.76-1.60 (3H, m), 1.52-1.17 (8H, m), 1.14 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.10 (1H, d, J = 2.9 Hz), 1.05 (3H, d, J = 5.8 Hz), 0.86 (3H, s)。

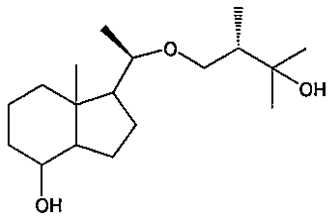
【０２５２】

実施例２７

[0184] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である１－（１－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－４－オールの合成について記載する。

【０２５３】

【化７４】



【０２５４】

[0185] 臭化メチルマグネシウム（１９．３ｍＬ，２７ミリモル）の２０ｍＬのＴＨＦの冷却溶液へ実施例２６の生成物（９１７ｍｇ，２．７ミリモル）を窒素下で加えた。一晩撹拌後、この反応混合物を塩化アンモニウム水溶液に続いて水でクエンチした。生成物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機層を$MgSO_4$で乾燥させて蒸発乾固させて、表題化合物（７９０ｍｇ）を収率９８．３％で得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 9.8, 4.4 Hz), 3.73 (1H, s, br) 3.32 (1H, dd, J = 9.3, 5.8 Hz), 3.31-3.25 (1H, m), 2.13 (1H, d, J = 13.7 Hz), 1.81-1.77 (2H, m), 1.75-1.65 (2H, m), 1.56-1.30 (7H, m), 1.24 (3H, s), 1.20-1.18 (1H, m), 1.16 (3H, s), 1.11 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.01 (3H, d, J = 7.3 Hz), 0.96 (3H, s)。

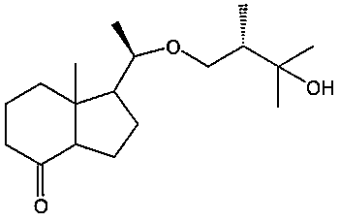
【０２５５】

実施例２８

[0186] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である、１－（１－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－７α－メチルヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ）－オンの合成について記載する。

【０２５６】

【化７５】



【０２５７】

[0187] 実施例２７の生成物（７９０ｍｇ，２．６５ミリモル）の２０ｍＬのCH_2Cl_2溶液へデス・マーチン試薬（１．５７ｇ，３．７ミリモル）を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物へ飽和$NaHCO_3$と$Na_2S_2O_3$を加えて、生成物をCH_2Cl_2で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させて、真空で濃縮した。この粗生成物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（４０：１）で溶出させるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（５４５ｍｇ）をオイルとして収率６９．５％で得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.80 (1H, dd, J = 9.8, 4.4 Hz), 3.51 (1H, s, br) 3.32 (1H, dd, J = 9.3, 5.4 Hz), 3.26 (1H, ddd, J = 15.2, 9.3, 5.9 Hz), 2.47 (1H, dd, J = 11.2, 7.3 Hz), 2.34-2.18 (3H, m), 2.07-1.99 (1H, m), 1.95-1.83 (1H, m), 1.81 1.68 (4H, m), 1.61-1.53 (2H, m), 1.25 (3H, s), 1.23-1.20 (1H, m), 1.17 (3H, s), 1.15 (3H, d, J = 5.8 Hz), 1.03 (3H, d, J = 7.3 Hz), 0.66 (3H, s)。

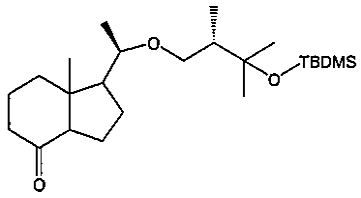
【０２５８】

実施例２９

[0188] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である１－（１－（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－７α－メチルヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ）－オンの合成について記載する。

【０２５９】

【化７６】



【０２６０】

[0189] 出発材料として実施例５の代わりに実施例２７を使用する以外は実施例６に記載の方法に従って、表題化合物を製造した。６３．４％の収率を観測した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.49 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 3.26 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.25-2.18(1H, m), 2.46 (1H, dd, J = 11.2, 7.3 Hz), 2.31-2.18 (3H, m), 1.93-1.82 (1H, m), 2.02-1.94 (1H, m), 1.80-1.69 (3H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.57-1.52 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.07 (3H, d, J = 5.9 Hz), 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.85 (9H, s), 0.64 (3H, s), 0.069 (6H, s)。

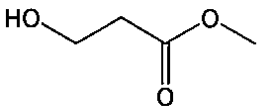
【０２６１】

実施例３０

[0190] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である３－ヒドロキシプロパン酸メチルの合成について記載する。

【０２６２】

【化７７】



【０２６３】

[0191] ５０ｍＬのメタノールヘナトリウム（１１５ｍｇ，０．００５モル）を慎重に加えた。上記の溶液へ３－ヒドロキシ－ｎ－プロピオン酸（Acros 社、７．２ｇ，０．１モル）をシリンジより加えた。この反応混合物を５０℃で一晩撹拌した。この混合物を蒸発乾固させた後で、この粗生成物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（０：１）で溶出させるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（７．５ｇ）をオイルとして収率７２．１％で得た。この化合物をさらに精製も特性決定もせずに次の反応に使用した。

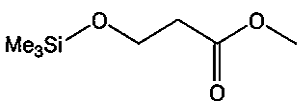
【０２６４】

実施例３１

[0192] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である３－（トリメチルシリルオキシ）プロパン酸メチルの合成について記載する。

【０２６５】

【化７８】



【０２６６】

[0193] 実施例２５に記載の手順を使用して、表題化合物を製造した。出発材料として実施例２４の代わりに実施例３０を使用した。６４．６％の収率を観測した。^{1}H NMR (40

0 MHz, $CDCl_3$) δ 3.87 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.69 (3H, s), 2.55 (2H, t, J = 6.4 Hz), 0.115 (9H, s)。

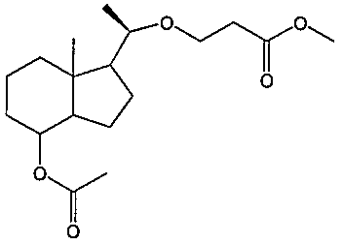
【０２６７】

実施例３２

[0194] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である３－（１－（４－アセトキシ－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）エトキシ）プロパン酸メチルの合成について記載する。

【０２６８】

【化７９】



【０２６９】

[0195] 実施例２６に記載の手順を使用して、実施例２５の生成物を実施例３１に置き換えることによって表題化合物を製造して、８０．３％の表題生成物を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.15 (1H, s), 3.84-3.78 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.56-3.49 (1H, m), 3.35-3.29 (1H, m), 2.63-2.50 (2H, m), 2.04 (3H, s), 1.83 (1H, d, J = 12.2 Hz), 1.70-1.62 (2H, m), 1.50-1.24 (7H, m), 1.16-1.10 (2H, m), 1.07 (3H, d, J = 5.5 Hz), 0.88 (3H, s)。

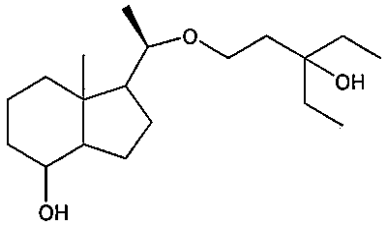
【０２７０】

実施例３３Ａ

[0196] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である１－（１－（３－エチル－３－ヒドロキシペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－４－オールの合成について記載する。

【０２７１】

【化８０】



【０２７２】

[0197] 実施例２８に記載の手順を使用して、実施例２７の生成物を実施例３２に置き換えることによって、表題化合物を製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.09 (1H, d, J = 2.9 Hz), 3.80 (1H, td, J = 9.2, 4.4 Hz), 3.43 (1H, dt, J = 8.8, 5.4 Hz), 3.36 (1H, s, br), 3.28 (1H, ddd, J = 12.2, 10.3, 5.9 Hz), 2.10 (1H, dt, J = 12.2, 1.5 Hz), 1.85-1.75 (2H, m), 1.75-1.29 (13H, m), 1.22-1.13 (2H, m), 1.11 (3H, d, J = 5.8 Hz), 0.95 (3H, s), 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz)。

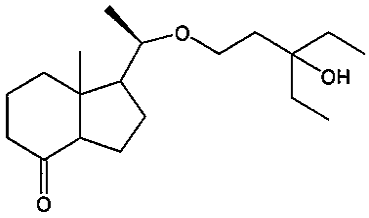
【０２７３】

実施例３３Ｂ

[0198] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である１－（１－（３－エチル－３－ヒドロキシペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ）－オンの合成について記載する。

【０２７４】

【化８１】



【０２７５】

[0199] 実施例２８に記載の手順を使用して、実施例２６の生成物を実施例３３Ａに置き換えることによって表題化合物を製造して、７１．３％の表題生成物を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.82 (1H, td, J = 9.3, 4.4 Hz), 3.42 (1H, dt, J = 9.3, 4.9 Hz), 3.25 (1H, ddd, J = 11.8, 9.3, 5.9 Hz), 3.16 (1H, s), 2.46 (1H, dd, J = 11.2, 7.4 Hz), 2.30-2.17 (3H, m), 2.06-1.99 (1H, m), 1.95-1.42 (11H, m), 1.28-1.16 (2H, m), 1.14 (3H, d, J = 5.9 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.65 (3H, s)。

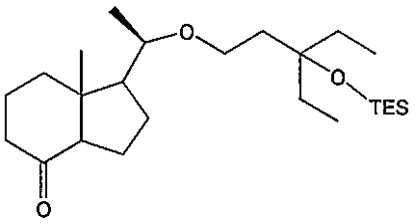
【０２７６】

実施例３４

[0200] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である１－（１－（３－エチル－３－（トリエチルシリルオキシ）ペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ）－オンの合成について記載する。

【０２７７】

【化８２】



【０２７８】

[0201] 実施例６に記載の手順を使用して、実施例５の生成物を実施例３３Ｂに置き換え、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（ＴＢＤＭＳクロリド）を塩化トリエチルシリルに置き換えることによって表題化合物を製造して、７１．３％の表題生成物を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.69-3.63 (1H, m), 3.30-3.23 (2H, m), 2.47 (1H, dd, J = 10.8, 6.8 Hz), 2.30-2.18 (3H, m), 2.04-1.95 (1H, m), 1.95-1.83 (1H, m), 1.79-1.66 (5H, m), 1.53-1.41 (4H, m), 1.41-1.13 (3H, m), 1.10 (3H, d, J = 5.8 Hz), 0.94 (9H, t, J = 7.8 Hz), 0.84 (6H, t, J = 7.3 Hz), 0.65 (3H, s), 0.58 (6H, q, J = 7.8 Hz)。

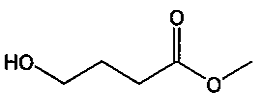
【０２７９】

実施例３５Ａ

[0202] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である４－ヒドロキシブタン酸メチルの合成について記載する。

【０２８０】

【化８３】



【０２８１】

[0203] 実施例３０に記載の手順を使用して、３－ヒドロキシ－ｎ－プロピオン酸を４－ヒドロキシ－ｎ－酪酸（SinopharmChemical Reagent 社）に置き換えることによって表題化合物を製造して、８７．６％の表題化合物を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.6

9 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.69 (3H, s), 2.45 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.93-1.86 (2H, m)。

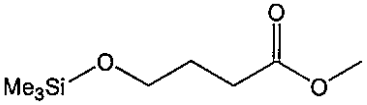
【０２８２】

実施例３５Ｂ

[0204] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である４－（トリメチルシリルオキシ）ブタン酸メチルの合成について記載する。

【０２８３】

【化８４】



【０２８４】

[0205] 実施例２５に記載の手順を使用して、実施例２５の出発材料を実施例３５Ａの生成物に置き換えることによって表題化合物を製造して、７１．３％の表題生成物を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.67 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.39 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.88-1.81 (2H, m), 0.113 (9H, s)。

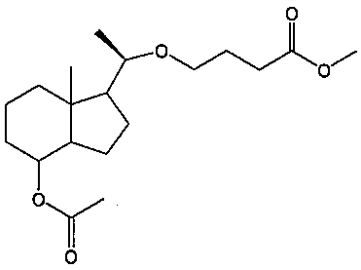
【０２８５】

実施例３６

[0206] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である４－（１－（４－アセトキシ－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）エトキシ）ブタン酸メチルの合成について記載する。

【０２８６】

【化８５】



【０２８７】

[0207] 実施例２６に記載の手順を使用して、実施例２５の生成物を実施例３５Ａに置き換えることによって表題化合物を製造して、７１．８％の表題生成物を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.68 (3H, s), 3.59-3.53 (1H, m), 3.30-3.21 (2H, m), 2.41 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.04 (3H, s), 1.91-1.81 (2H, m), 1.74-1.61 (3H, m), 1.54-1.29 (7H, m), 1.21-1.08 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.89 (3H, s)。

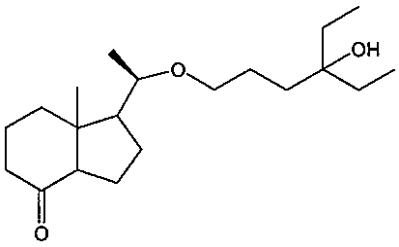
【０２８８】

実施例３７

[0208] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である１－（１－（４－エチル－４－ヒドロキシヘキシルオキシ）エチル）－７α－メチルヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ）－オンの合成について記載する。

【０２８９】

【化８６】



【０２９０】

[0209] 実施例２７及び２８に記載の手順を使用して、実施例２６の生成物を実施例３６に置き換えることによって表題化合物を製造して、６９．９％の表題生成物を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.58 (1H, dd, J = 14.7, 5.9 Hz), 3.30-3.20 (2H, m), 2.47 (1H, dd, J = 10.7, 7.3 Hz), 2.31-2.18 (3H, m), 2.03-1.95 (1H, m), 1.94-1.84 (1H, m), 1.81-1.69 (3H, m), 1.63-1.52 (3H, m), 1.51-1.44 (5H, m), 1.31-1.14 (3H, m), 1.10 (3H, d, J = 5.9 Hz), 0.86 (6H, t, J = 7.4 Hz), 0.65 (3H, s)。

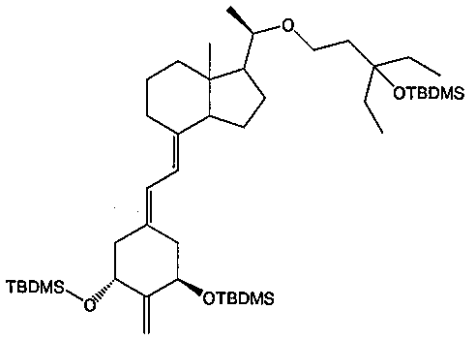
【０２９１】

実施例３８

[0210] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（１－（１－（３－エチル－３－（トリエチルシリルオキシ）ペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジイル）ビス（オキシ）ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン）の合成について記載する。

【０２９２】

【化８７】



【０２９３】

[0211] 表題化合物を実施例９及び１０に記載の方法によって収率２７．３％で製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.23 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.82 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.97 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.45-4.43 (2H, m), 3.67-3.59 (1H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 13.7, 6.3 Hz), 2.46 (1H, dd, J = 13.7, 5.4 Hz), 2.33 (1H, dd, J = 13.7, 3.4 Hz), 2.21-2.13 (2H, m), 2.02 (1H, t, J = 9.3 Hz), 1.80-1.51 (11H, m), 1.47 (4, q, J=7.3 Hz), 1.09 (3H, d, J = 5.8Hz), 0.94 (9H, t, J = 7.8 Hz), 0.90 (9H, s), 0.87 (9H, s), 0.84 (6H, t, J = 7.3 Hz), 0.58 (6H, q, J = 7.8 Hz), 0.56 (3H, s), 0.081 (3H, s), 0.067 (3H, s), 0.050 (3H, s), 0.026 (3H, s)。

【０２９４】

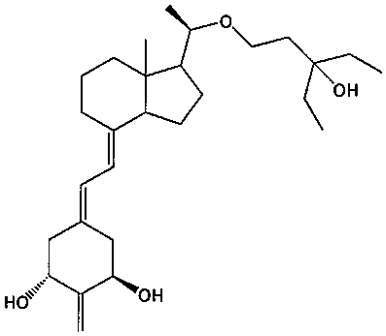
実施例３９

[0212] 本実施例は、本発明の一態様における、（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－エチル－３－ヒドロキシペンチルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオ

ール（Ｖｉｄａ－１１）の合成について記載する。

【０２９５】

【化８８】



【０２９６】

[0213] 表題化合物を実施例１１に記載の方法によって収率５８．７％で製造した。MS: m/z (%) 469 (27) $[M + Na]^+$, 315 (40), 297 (100), 279 (54), 149 (8)。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.36 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.86 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.10 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.50-4.44 (2H, m), 3.80 (1H, td, J = 9.2, 4.5 Hz), 3.44-3.39 (1H, m), 3.30 (1H, s, br), 3.29-3.23 (1H, m), 2.82 (2H, td, J = 13.2, 4.5 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 13.4, 3.9 Hz), 2.35-2.27 (2H, m), 2.12 (1H, d, J = 12.7 Hz), 2.02 (1H, t, J = 9.5 Hz), 1.90-1.41 (13H, m), 1.39-1.10 (2H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.86 (6H, t, J = 7.4 Hz), 0.56 (3H, s)。

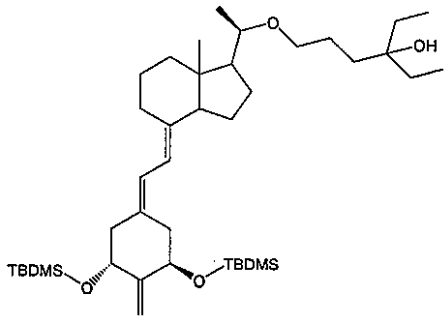
【０２９７】

実施例４０

[0214] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である６－（１－（（Ｅ）－４－（２－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチレンシクロヘキシリデン）エチリデン）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）エトキシ）－３－エチルヘキサン－３－オールの合成について記載する。

【０２９８】

【化８９】



【０２９９】

[0215] 表題化合物を実施例９及び１０に記載の方法によって収率１５．８％で製造した。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.22 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.82 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.97 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.44-4.36 (2H, m), 3.56 (1H, dd, J = 14.6, 6.1 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 9.8, 5.5 Hz), 3.25-3.18 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.53-2.41 (2H, m), 2.37-2.30 (1H, m), 2.24-2.11 (2H, m), 2.02 (1H, t, J = 9.8 Hz), 1.79-1.10 (13H, m), 1.47 (4H, q, J = 4.3 Hz), 1.09 (3H, d, J = 5.5 Hz), 0.892 (9H, s), 0.86 (9H, s), 0.85 (6H, t, J = 7.3 Hz), 0.55 (3H, s), 0.076 (3H, s), 0.060 (3H, s), 0.046 (3H, s), 0.021 (3H, s)。

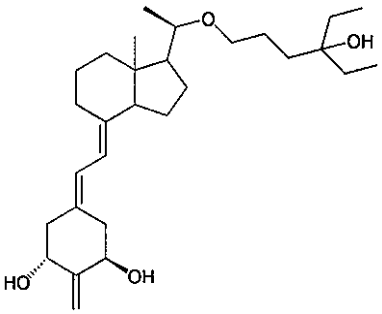
【０３００】

実施例４１

[0216] 本実施例は、本発明の一態様における、（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（４－エチル－４－ヒドロキシヘキシルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－２１）の合成について記載する。

【０３０１】

【化９０】



【０３０２】

[0217] 表題化合物を実施例９～１１に記載の方法によって収率４０．９％で製造した。MS: m/z (%) 483 (55) [M + Na]$^+$, 315 (34), 297 (100), 279 (45), 149 (13), 122 (37)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.37 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.87 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.10 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.57-4.42 (2H, m), 3.57 (1H, dd, J = 8.6, 6.1 Hz), 3.33-3.17 (2H, m), 2.89-2.77 (2H, m), 2.58 (1H, dd, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.36-2.27 (2H, m), 2.24-2.14 (1H, m), 2.06-2.01 (2H, m), 1.86-1.10 (12H, m), 1.49 (4H, q, J = 7.3 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.1 Hz), 0.85 (6H, t, J = 7.4 Hz), 0.56 (3H, s)。

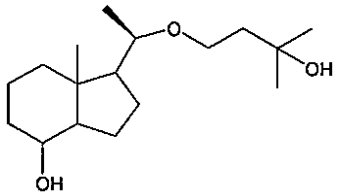
【０３０３】

実施例４２

[0218] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である１－（（Ｒ）－１－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）エチル）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－４－オールの合成について記載する。

【０３０４】

【化９１】



【０３０５】

[0219] 臭化メチルマグネシウム（１９．７ｍＬ，２８ミリモル、５当量モル）の２０ｍＬのＴＨＦの冷却（０℃）溶液へ実施例３２（１．８ｇ，５．５ミリモル）を窒素下で加えた。この混合物を３時間撹拌した。この反応物を塩化アンモニウム水溶液と水の添加によってクエンチした。生成物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、蒸発乾固させて、表題化合物（１．１ｇ）を透明なオイルとして収率７０．１％で得た。この化合物をさらなる精製も特性決定もせずに次の反応に使用した。

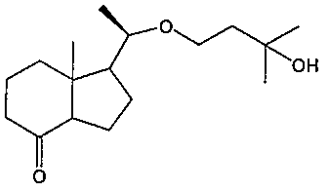
【０３０６】

実施例４３

[0220] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である１－（（Ｒ）－１－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）エチル）－７α－メチルヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ）－オンの合成について記載する。

【０３０７】

【化９２】



【０３０８】

[0221] 実施例２８の製造に記載の方法によって、実施例２７の生成物を実施例４２に置き換えることによって、表題化合物を収率８９．１％で製造した。この化合物をさらなる精製も特性決定もせずに次の反応に使用した。

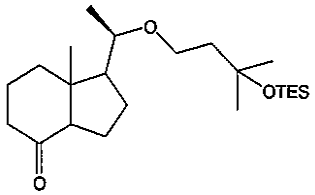
【０３０９】

実施例４４

[0222] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である７α－メチル－１－（１－（３－メチル－３－（トリエチルシリルオキシ）ブトキシ）エチル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ）－オンの合成について記載する。

【０３１０】

【化９３】



【０３１１】

[0223] 実施例４３（９８０ｍｇ，３．４５ミリモル）の冷却（－７８℃）ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液へ２，６－ルチジン（１．８５ｇ，１７．３ミリモル）とトリエチルシリル－Ｏ－トリフレート（ＴＥＳＯＴｆ，１．６４ｇ，６．２１ミリモル）を加えた。得られた溶液を－７８℃で５分間撹拌してから、０℃へ３０分間温めた。次いで、これをCH_2Cl_2で抽出し、$MgSO_4$で乾燥させて、蒸発乾固させた。残渣を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（２０：１）で溶出させるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（９００ｍｇ，６５．７％）を透明なオイルとして得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.72 (1H, dd, J = 16.5, 8.2 Hz), 3.35-3.23 (2H, m), 2.47 (1H, t, J = 8.2 Hz), 2.29-2.18 (3H, m), 2.03-1.95 (1H, m), 1.94-1.88 (1H, m), 1.74-1.70 (5H, m), 1.63-1.53 (3H, m), 1.24 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.10 (3H, d, J = 5.5 Hz), 0.94 (9H, t, J = 7.8 Hz), 0.65 (3H, s), 0.56 (6H, q, J = 7.8 Hz)。

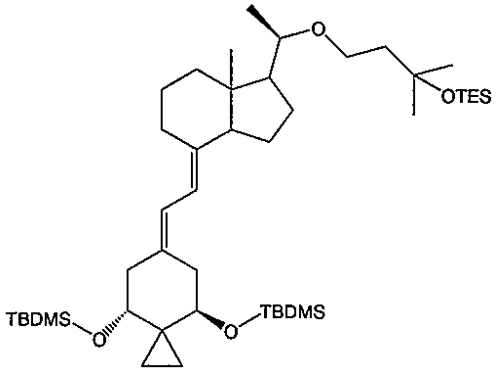
【０３１２】

実施例４５

[0224] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（７α－メチル－１－（１－（３－メチル－３－（トリエチルシリルオキシ）ブトキシ）エチル）ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジイル）ビス（オキシ）ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン）の合成について記載する。

【０３１３】

【化９４】



【０３１４】

[0225] 実施例１５Ａの化合物（２４０ｍｇ，０．４ミリモル）を１０ｍＬのＴＨＦに溶かして、アルゴン下で－７８℃まで冷却した。この撹拌混合物へｔｅｒｔ－ブチルリチウム（ペンタン中１．６Ｍ，０．３３ｍＬ，０．５２ミリモル）をゆっくり加えた。この反応混合物を－７８℃で２０分間撹拌した。次いで、この混合物へ２ｍＬのＴＨＦ中の実施例４４の生成物（１６０ｍｇ，０．４ミリモル）を加えた。－７８℃で３時間、そして６℃で１６時間撹拌後、ＥｔＯＡｃと水を加えた。有機層を分離させ、塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて、真空で濃縮した。この粗製の材料を石油エーテル／Et_2O（５０：１）で溶出させる分取用薄層クロマトグラフィーによって精製して、９２ｍｇの表題化合物を収率２９．７％で得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.19 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.82 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.77-3.73 (1H, m), 3.71-3.60 (1H, m), 3.48 (1H, t, J = 5.5 Hz), 3.35-3.23 (2H, m), 2.83 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.46-2.35 (3H, m), 2.17-2.12 (2H, m), 2.01 (1H, t, J = 9.6 Hz), 1.78-1.69 (3H, m), 1.66-1.52 (6H, m), 1.48-1.30 (2H, m), 1.23 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.09 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.94 (9H, t, J = 7.8 Hz), 0.85 (18H, s), 0.59-0.53 (1H, m), 0.56 (6H, q, J = 7.8 Hz), 0.56 (3H, s), 0.47-0.39 (2H, m), 0.18-0.24 (1H, m), 0.069 (3H, s), 0.045 (3H, s), 0.029 (3H, s), 0.009 (3H, s)。

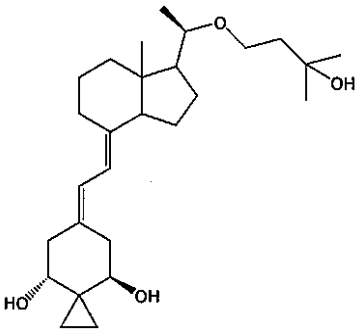
【０３１５】

実施例４６

[0226] 本実施例は、本発明の一態様における、（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－１）の合成について記載する。

【０３１６】

【化９５】



【０３１７】

[0227] 実施例１１に記載の方法によって表題化合物を製造した。９２ｍｇの実施例４５を出発材料として、２３ｍｇの表題化合物を収率４４％で得た。MS: m/z (%) 455 (36) $[M + Na]^+$, 397 (10), 311 (67), 293 (100), 267 (26), 122 (45)。^1H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 6.33 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.86 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.88-3.81 (1H, m), 3.74 (1H, dd, J = 8.2, 4.1 Hz), 3.61 (1H, s, br), 3.55 (1H, dd, J = 5.5, 3.7 Hz), 3.48-3.43 (1H, m), 3.31-3.24 (1H, m), 2.93 (1H, t, J = 7.8 Hz), 2.83-2.74 (2H, m), 2.57 (1H, dd, J = 13.3, 2.8 Hz), 2.33-2.24 (2H, m), 2.12 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.02 (1H, t, J = 9.6 Hz), 1.89 (1H, ddd, J = 14.2, 9.6, 5.0 Hz), 1.80-1.48 (8H, m), 1.45-1.29 (1H, m), 1.24 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.14 (3H, d, J = 5.5 Hz), 0.97 (1H, t, J = 7.3 Hz), 0.73-0.66 (1H, m), 0.62-0.54 (2H, m), 0.56 (3H, s), 0.44-0.40 (1H, m)。

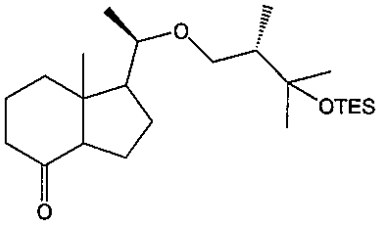
【０３１８】

実施例４７

[0228] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である１－（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２，３－ジメチル－３－（トリエチルシリルオキシ）ブトキシ）エチル）－７α－メチルヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ）－オンの合成について記載する。

【０３１９】

【化９６】



【０３２０】

[0229] 実施例４４の製造に記載の方法より、実施例４２の生成物を実施例２８に置き換えることによって、表題化合物を収率６２．３％で製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.50 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 3.28-3.17 (2H, m), 2.46 (1H, dd, J = 11.0, 8.3 Hz), 2.34-2.17 (3H, m), 2.04-1.83 (2H, m), 1.83-1.64 (4H, m), 1.63-1.51 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.07 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.95 (3H, d, J = 7.8 Hz), 0.94 (9H, t, J = 7.8 Hz), 0.64 (3H, s), 0.57 (6H, q, J = 7.8 Hz)。

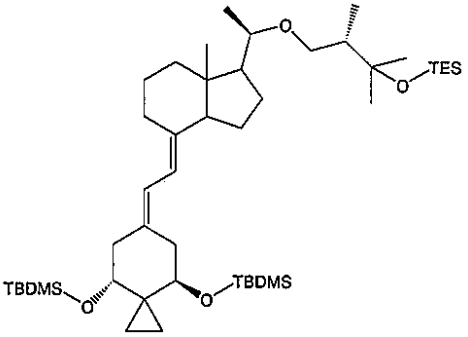
【０３２１】

実施例４８

[0230] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルヒドロキシ－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－４，８－（ジｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタンの合成について記載する。

【０３２２】

【化９７】



【０３２３】

[0231] 実施例４５に記載の方法によって、実施例１５Ａの生成物を実施例４７に置き

換えて、表題化合物を収率４０％で製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.19 (1H, d, J = 11.5 Hz), 5.82 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.76 (1H, dd, J = 7.8, 3.7 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 8.7, 3.2 Hz), 3.49 (1H, t, J = 5.0 Hz), 3.26-3.21 (2H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.9 Hz), 2.44-2.36 (3H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 2.01 (1H, t, J = 9.6 Hz), 1.78-1.48 (8H, m), 1.33-1.24 (2H, m), 1.20 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.06 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.96 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.95 (9H, t, J = 7.8 Hz), 0.86 (18 H, s), 0.60-0.54 (1H, m), 0.57 (6H, q, J = 7.8 Hz), 0.56 (3H, s), 0.47-0.41 (2H, m), 0.29-0.24 (1H, m), 0.076 (3H, s), 0.051 (3H, s), 0.036 (3H, s), 0.014 (3H, s)。

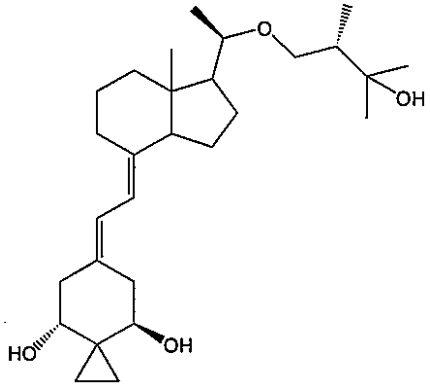
【０３２４】

実施例４９

[0232] 本実施例は、本発明の一態様における、（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（３αＳ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－２，３－ジメチルブトキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－４）の合成について記載する。

【０３２５】

【化９８】



【０３２６】

[0233] 表題化合物を実施例１１に記載の方法によって製造した。６３ｍｇの実施例４８を出発材料として、２５ｍｇの表題化合物を収率７０．１％で得た。MS: m/z (%) 469 (18) $[M + Na]^+$, 429 (8), 411 (13), 311 (86), 293 (100), 267 (26)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.29 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.84 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 9.2, 4.1 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 8.3, 4.1 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 5.9, 3.6 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 9.2, 5.5 Hz), 3.25 (1H, dd, J = 9.6, 5.9 Hz), 2.80-2.70 (2H, m), 2.54 (1H, dd, J = 13.3, 2.8 Hz), 2.22-2.27 (2H, m), 2.11 (1H, d, J = 12.8 Hz), 1.99 (1H, t, J = 9.2 Hz), 1.79-1.41 (9H, m), 1.35-1.24 (1H, m), 1.22 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.11 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.70-0.62 (1H, m), 0.587-0.511 (2H, m), 0.55 (3H, s), 0.41-0.36 (1H,)。

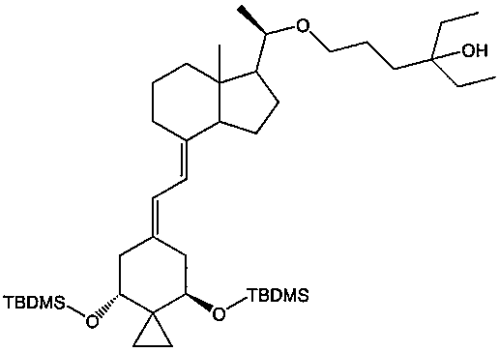
【０３２７】

実施例５０

[0234] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（４－エチル－４－ヒドロキシヘキシルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジイル）ビス（オキシ）ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン）の合成について記載する。

【０３２８】

【化９９】



【０３２９】

[0235] 実施例４５に記載の方法によって、実施例４４の生成物を実施例３７に置き換えることによって、表題化合物を製造した。実施例３７（６５ｍｇ，０．２ミリモル）と実施例１５Ｂ（１２０ｍｇ，０．２ミリモル）を使用して、１６ｍｇの表題化合物を収率１１．４％で得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.18 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.81 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.75 (1H, dd, J = 7.76, 3.64 Hz), 3.59-3.52 (1H, m), 3.48 (1H, s, br), 3.31-3.21 (3H, m), 2.82 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.45-2.34 (3H, m), 2.16-2.12 (2H, m), 2.08-1.98 (2H, m), 1.75-1.23 (16H, m), 1.09 (3H, d, J = 5.5 Hz), 0.84 (18H, s), 0.84 (6H, t, J = 8.3 Hz), 0.58-0.51 (1H, m), 0.55 (3H, s), 0.45-0.40 (2H, m), 0.28-0.22 (1H, m), 0.04 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.00 (6H, s)。

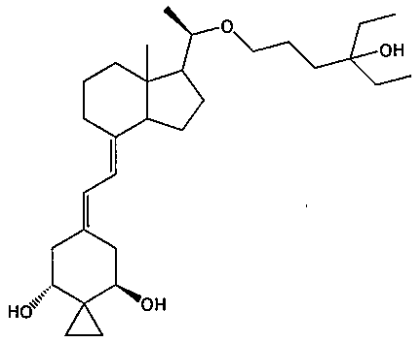
【０３３０】

実施例５１

[0236] 本実施例は、本発明の一態様における、（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｓ，７αＳ）－１－（（Ｒ）－１－（４－エチル－４－ヒドロキシヘキシルオキシ）エチル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－２０）の合成について記載する。

【０３３１】

【化１００】



【０３３２】

[0237] 実施例５０の生成物（６４ｍｇ，０．０９１ミリモル）とフッ化テトラ（ｎ－ブチル）アンモニウム（１０ｍＬ）より、実施例１１に記載の手順に従って、表題化合物を製造した。従って、２０ｍｇの表題化合物を収率４６．３％で入手した。MS: m/z (%) 497 (27) $[M + Na]^+$, 421 (7), 311 (98), 293 (100), 267 (12), 122 (8)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.34 (1H, d, J = 11.4 Hz), 5.86 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 8.2, 4.1 Hz), 3.59-3.54 (2H, m), 3.31-3.19 (2H, m), 2.82 (1H, dd, J = 12.4, 4.1 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.29 (1H, dd, J = 13.3, 2.8 Hz), 2.27 (1H, d, J = 13.3 Hz), 2.16 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.03 (1H, t, J = 9.6 Hz), 1.80-1.41 (17H, m), 1.33 (1H, td, J = 13.3, 4.1 Hz), 1.21-1.14 (1H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.55 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.85 (3H, t, J = 7.8 Hz), 0.71-0.66 (1H, m), 0.62-0.54 (2H, m), 0.56 (3H, s), 0.44-0

.40 (1H, m)。

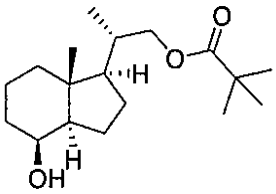
【０３３３】

実施例５２

[0238] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体であるピバル酸（Ｓ）－２－（（１Ｒ，３αＲ，４Ｓ，７αＲ）－４－ヒドロキシ－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロピルの合成について記載する。

【０３３４】

【化１０１】



【０３３５】

[0239] 実施例１９の化合物（１．５７ｇ，６．７ミリモル）を１０ｍＬのCH_2Cl_2と５ｍＬのピリジンに溶かし、この溶液を０℃まで冷却して、０．９４ｍＬの塩化ピバロイルを５分にわたり滴下した。得られた混合物を０℃で４時間撹拌してから、周囲温度へ一晩温めた。この反応物を水でクエンチして、この混合物を、浴を周囲温度未満に維持して真空で濃縮した。この粗製の材料をエーテルと０．５Ｎ　ＨＣｌ水溶液の間で分配して、有機相を０．５Ｎ　ＨＣｌ水溶液に次いで塩水で洗浄して、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を真空で除去し、残渣をヘキサン中１０％～２０％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶出させる Analogix IntelliFlash 280 でのクロマトグラフィーによって精製した。生成物（１．２５ｇ＝収率６３％）を白色の固形物として単離した。

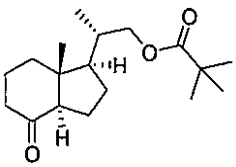
【０３３６】

実施例５３

[0240] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体であるピバル酸（Ｓ）－２－（（１Ｒ，３αＲ，７αＲ）－７α－メチル－４－オキソオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロピルの合成について記載する。

【０３３７】

【化１０２】



【０３３８】

実施例５２の化合物（１．１ｇ，３．７ミリモル）を５ｍＬのCH_2Cl_2に溶かして０℃まで冷却し、４．１ｇのジクロム酸ピリジニウム（ＰＤＣ）に続いて３０ｍｇのｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（ＰＰＴＳ）を加えた。得られた混合物を０℃で８時間撹拌して、さらに１．８ｇのＰＤＣと２０ｍｇのＰＰＴＳを加えて、この混合物をそのまま周囲温度へ一晩温めた。この混合物をエーテルで希釈して、Ｃｅｌｉｔｅのパッドに通して濾過し、エーテル洗浄を続けた。濾液を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で洗浄してから、シリカゲルのプラグに通して濾過した。この粗生成物をヘキサン中１０％～１５％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶出させる Analogix IntelliFlash 280 でのクロマトグラフィーによって精製した。表題化合物を無色のオイルとして単離した。収量１．０ｇ，収率９４％。

【０３３９】

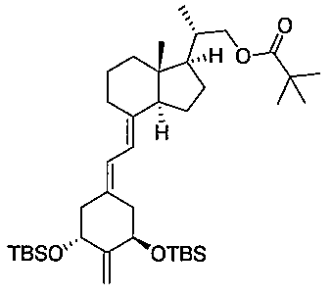
実施例５４

[0241] 本実施例は、本発明の一態様における、１９－ノル－１α，３－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－メチレン－２３－オキサ－２４－オキソ－２５

－メチルビタミンＤ３の合成について記載する。

【０３４０】

【化１０３】



【０３４１】

[0242] 以下の合成は、暗くしたフード内で実施した。実施例９の化合物（０．７５ｇ，１．３ミリモル）を実施例５３の化合物（０．６６ｇ，２．２ミリモル）と混合して、得られた混合物を５ｍＬのトルエンとともに２回共沸させることによって乾燥させた。ＴＨＦ（１０ｍＬ）を加えて、この溶液を－７８℃まで冷却した。ＬｉＨＭＤＳの溶液（ＴＨＦ中１Ｍ；２．０ｍＬ）を滴下すると、２０分で退色する黄色～橙色を生成した。この溶液をこの温度で２．２時間撹拌した。この反応物を１０ｍＬの１Ｎ　NH_4Cl水溶液の添加によってクエンチして、この混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。この有機抽出物を塩水で洗浄して、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を真空で除去して、残渣をヘキサン中０％～２０％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶出させる Analogix IntelliFlash 280 でのクロマトグラフィーによって精製した。表題化合物（０．５３ｇ，収率６３％）を０．３４ｇの未反応ケトンとともに無色のオイルとして単離した。

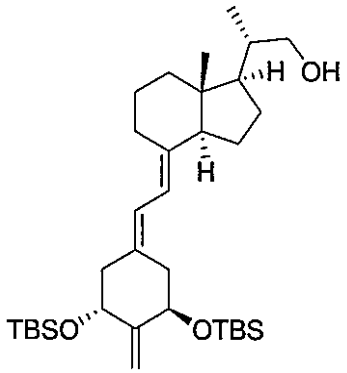
【０３４２】

実施例５５

[0243] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（Ｓ）－２－（（１Ｒ，３αＳ，７αＲ，Ｅ）－４－（２－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチレンシクロヘキシリデン）エチリデン）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロパン－１－オールの合成について記載する。

【０３４３】

【化１０４】



【０３４４】

[0244] 以下の合成は、暗くしたフード内で実施した。成分Ｅの化合物（０．５３ｇ，０．８０ミリモル）を８ｍＬのエーテルに溶かして、－７８℃まで冷却した。水素化アルミニウムリチウム（ＬＡＨ）のＴＨＦ溶液（１．０Ｍ，４ｍＬ，５当量）を加えて、この混合物を１０分間撹拌してから、０℃まで５０分間温めた。この反応物を、ＥｔＯＡｃに続くロシェル塩の慎重な添加によってクエンチした。２時間撹拌後、この混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機抽出物を塩水で洗浄して、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を真空で除去すると、白色の固形物（０．４６ｇ＝収率１００％）が残った。

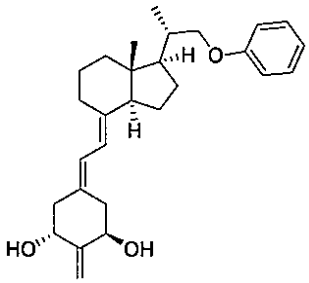
【０３４５】

実施例５６

[0245] 本実施例は、本発明の一態様における、（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（１Ｒ，３αＳ，７αＲ）－７α－メチル－１－（（Ｓ）－１－フェノキシプロパン－２－イル）ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－３６）の合成について記載する。

【０３４６】

【化１０５】



【０３４７】

[0246] 以下の合成は、暗くしたフード内で実施した。実施例５５の化合物（１６ｍｇ，０．０２８ミリモル）を２ｍＬのトルエン中の８ｍｇのフェノールと２０ｍｇのトリフェニルホスフィン（ＴＰＰ）に続いて、１８ｍｇのアゾジカルボン酸ジ（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンジル（ＤＢＡＤ）と混合した。この混合物をアルゴンでパージして、８５℃で４時間加熱した。真空での溶媒除去後、残渣をヘキサン中０％～５％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶出させる Analogix IntelliFlash 280 でのクロマトグラフィーによって精製した。この生成物（６ｍｇ）を１．５ｍＬのＴＨＦ中１Ｎ　ＴＢＡＦに溶かした。周囲温度で３時間撹拌後、この反応混合物をＥｔＯＡｃと水の間で分配した。有機相を塩水で洗浄して、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を真空で除去して、残渣をヘキサン中２５％～４５％　ＥｔＯＡｃの勾配で溶出させる Analogix IntelliFlash 280 でのクロマトグラフィーによって精製した。生成物（４ｍｇ）を無色のオイルとして単離した。

【０３４８】

実施例５７

[0247] 本実施例は、本発明の一態様における、（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－５７）の合成について記載する。

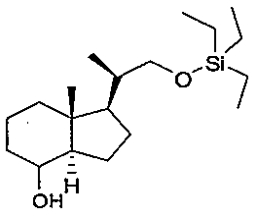
【０３４９】

実施例５７－Ａ

[0248] 本実施例は、本発明の一態様における、（１Ｒ，３αＲ，７αＲ）－７ａ－メチル－１－（（Ｒ）－１－（トリエチルシリルオキシ）プロパン－２－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－インデン－４－オールの合成について記載する。

【０３５０】

【化１０６】



【０３５１】

[0249] （１Ｒ，３αＲ，７αＲ）－１－（（Ｒ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－４－オール（０．２ｇ，０．９４ミリモル）の１０ｍＬの無水CH_2Cl_2溶液へ４０％ NEt_3溶液（０．２６ｍＬ）、ＤＭＡＰ（１８ｍｇ，０．１５ミリモル）に続いてＴＥＳＣｌ（０．２２ｇ，１．４２ミリモル）を室温で加える。この溶液を周囲温度で１時間撹拌してから、飽和NH_4Cl溶液（１５ｍＬ）でクエンチする。この混合物をCH_2Cl_2で抽出して、集めた有機相を飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して、濃縮して、無色のオイル（０．３７ｇ）を得る。この粗生成物をさらに精製せずに次の工程に使用する。

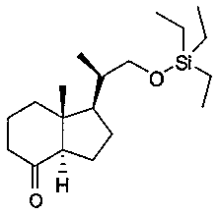
【０３５２】

実施例５７－Ｂ

[0250] 本実施例は、本発明の一態様における、（１Ｒ，３αＲ，７αＲ）－７ａ－メチル－１－（（Ｒ）－１－（トリエチルシリルオキシ）プロパン－２－イル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ）－オンの合成について記載する。

【０３５３】

【化１０７】



【０３５４】

[0251] （１Ｒ，３αＲ，７αＲ）－７ａ－メチル－１－（（Ｒ）－１－（トリエチルシリルオキシ）プロパン－２－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－インデン－４－オール（実施例５７－Ａ）をCH_2Cl_2（１０ｍＬ）に溶かしてから、ＰＣＣ（１．４１ミリモル）を加える。２時間撹拌後、この反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチして、この混合物をＥｔＯＡｃで抽出する。集めた有機相を飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して、濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムでクロマトグラフ処理して、ケトン（２６８ｍｇ，８７％）を得る。^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.60 (q, 6H, J = 4.4 Hz), 0.66 (s, 3H), 0.93 (d, 3H, J = 2.4 Hz), 0.98 (t, 9H, J = 2.8 Hz), 1.25-1.70 (m, 5H), 1.80-2.10 (m, 6H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H)。

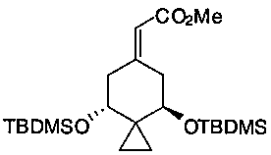
【０３５５】

実施例５７－Ｃ

[0252] 本実施例は、本発明の一態様における、２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）酢酸メチルの合成について記載する。

【０３５６】

【化１０８】



【０３５７】

[0253] ＤＩＰＥＡ（７２ｍｌ，０．７ミリモル）の無水ＴＨＦ（１ｍＬ）撹拌溶液へｎ－ＢｕＬｉ（０．２９ｍｌ，ヘキサン中２．５Ｍ）を－７８℃で加える。この混合物を－７８℃で１０分間撹拌して、無水ＴＨＦ（１．５ｍｌ）中の$Me_3SiCH_2CO_2Et$（１１５ｍｇ，０．７ミリモル）を加える。この混合物を－７８℃で３０分間撹拌する。（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－オン（実施例５７－Ｂ，１００ｍｇ，０．２７ミリモル）を－７８

℃で滴下する。この反応混合物を－７８℃で４０分間撹拌し、飽和NH_4Cl溶液（１０ｍｌ）と塩水（５０ｍｌ）へ注ぎ、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させて、蒸発させてオイル（９２ｍｇ）を得る。^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.05 (s, 12H), 0.37-0.60 (m, 4H), 0.88 (s, 18H), 1.29 (t, 3H, J = 6 Hz), 2.23-2.43 (m, 2H), 2.97-3.07 (m, 2H), 3.62-3.63 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 3.80-3.81 (d, 1H, J = 4 Hz), 5.74 (s, 1H)。

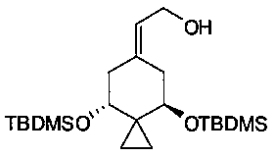
【０３５８】

実施例５７－D

[0254] 本実施例は、本発明の一態様における、２－（（４R，８R）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）エタノールの合成について記載する。

【０３５９】

【化１０９】



【０３６０】

[0255] ２－（（４R，８R）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）酢酸メチル（実施例５７－Ｃ，８９ｍｇ，０．２２ミリモル）のトルエン（１ｍL）及びＤＣＭ（１ｍｌ）撹拌溶液へＤＩＢＡＬＨ（２．１ｍｌ，トルエン中１．０M）を加える。この反応混合物を４５分間撹拌し、飽和NH_4Cl溶液（１０ｍｌ）、０．１Ｎ　ＨＣｌ溶液、及び塩水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、蒸発させて、オイル（５００ｍｇ）を得る。このオイルをクロマトグラムゲルカラムによって精製して、４６ｍｇ（収率７７％）の固形物を得る。

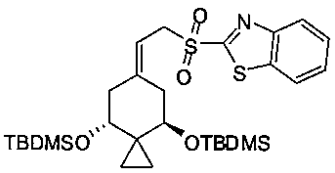
【０３６１】

実施例５７－E

[0256] 本実施例は、本発明の一態様における、２－（２－（（４R，８R）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）エチルスルホニル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成について記載する。

【０３６２】

【化１１０】



【０３６３】

[0257] ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－チオール（３７ｍｇ，０．２２ミリモル）及びPPh_3（１４６ｍｇ，０．５５ミリモル）のＤＣＭ撹拌溶液へＤＣＭ中の２－（（４R，８R）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）エタノール（実施例５７－Ｄ，４６ｍｇ，０．１１ミリモル）を加えてから、ＤＩＡＤ（１１５ｍｇ，０．５５ミリモル）を滴下する。この反応混合物を０℃で１時間撹拌してから濃縮して、黄色のオイルを得る。このオイルをエタノールに溶かして、３０％　H_2O_2と$(NH_4)_6Mo_7O_{24}\cdot 4H_2O$（２０ｍｇ）を室温で加えた。この反応混合物を室温で３時間撹拌する。次いで、これを飽和$NaHCO_3$溶液でクエンチして、酢酸エチルで抽出する。この酢酸エチル層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させて、２５ｍｇの白色の固形物を得る。^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.05 (s, 12H), 0.30-0.49 (m, 4H), 0.85 (s, 18H), 2.07-2.11 (m, 2H), 2.21-2.40

(m, 2H), 3.56 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 3.63 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 4.24-4.33 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 8 Hz)。

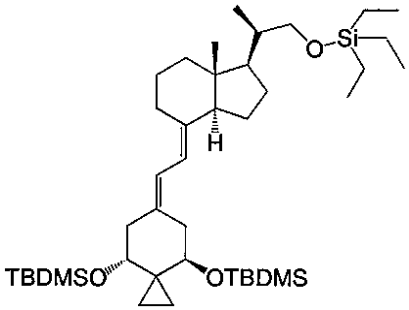
【０３６４】

実施例５７－Ｆ

[0258] 本実施例は、本発明の一態様における、（（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｒ，３αＳ，７αＲ）－７α－メチル－１－（（Ｒ）－１－（トリエチルシリルオキシ）プロパン－２－イル）ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジイル）ビス（オキシ）ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン）の合成について記載する。

【０３６５】

【化１１１】



【０３６６】

[0259] ５０ｍＬの２首フラスコへ２－（２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）-スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）エチルチオ）ベンゾ［ｄ］チアゾール（実施例５７－Ｅ，０．６ｇ，１．０１ミリモル）と乾燥ＴＨＦを窒素雰囲気下で加える。この溶液を－７８℃まで冷却する。この溶液へＴＨＦ中のＮａＨＭＤＳ（１．０Ｍ，１ミリモル）を滴下する。次いで、（１Ｒ，３αＲ，７αＲ）－７α－メチル－１－（（Ｒ）－１－（トリエチルシリルオキシ）プロパン－２－イル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ）－オン（３６０ｍｇ，１．１ミリモル）を加える。－７８℃で１時間の撹拌後、この反応物を室温まで温めて、１時間撹拌する。この混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチして、ＥｔＯＡｃで抽出する。有機相を集めて塩水で洗浄し、$NaSO_4$で乾燥させて、真空で濃縮する。シリカゲルカラムでの精製によって、１５０ｍｇ（純度８０％）の表題生成物を無色のオイルとして得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.08 (m, 21H), 0.60 (m, 6H), 0.63 (s, 3H), 0.90 (s, 18H), 0.88-2.51 (m, 20H), 3.33 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 3.73 (dd, 1H, J = 10.0, 4.4 Hz), 4.42 (m, 2H), 4.96 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 6.12 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 6.31 (d, 1H, J = 11.2 Hz)。

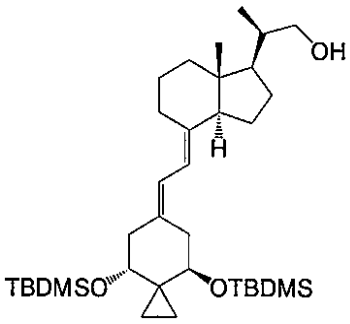
【０３６７】

実施例５７－Ｇ

[0260] 本実施例は、本発明の一態様における、（２Ｒ）－２－（（１Ｒ，３αＳ，７αＲ，Ｅ）－４－（２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）エチリデン）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロパン－１－オールの合成について記載する。

【０３６８】

【化１１２】



【０３６９】

[0261] （（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（（１Ｒ，３αＳ，７αＲ）－７α－メチル－１－（（Ｒ）－１－（トリエチルシリルオキシ）プロパン－２－イル）ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７ａＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジイル）ビス（オキシ）ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン）（実施例５７－Ｇ，２００ｍｇ，０．４５ミリモル）のＴＨＦ溶液へＴＢＡＦ（０．４５ミリモル）を窒素雰囲気下で加えて、この混合物を室温で３．５時間撹拌する。この混合物を濃縮して、この粗生成物をショートゲルカラムで精製して、９０ｍｇの表題生成物を無色のオイルとして得る。この粗生成物をさらに精製せずに次の工程に使用する。

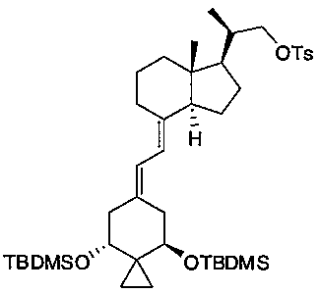
【０３７０】

実施例５７－Ｈ

[0262] 本実施例は、本発明の一態様における、４－メチルベンゼンスルホン酸（２Ｒ）－２－（（１Ｒ，３αＳ，７αＲ，Ｅ）－４－（２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）エチリデン）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロピルの合成について記載する。

【０３７１】

【化１１３】



【０３７２】

[0263] （２Ｒ）－２－（（１Ｒ，αＳ，７αＲ，Ｅ）－４－（２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ－［２．５］オクタン－６－イリデン）エチリデン）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロパン－１－オール（実施例５７－Ｇ，１９５ｍｇ，０．３３ミリモル）のＤＣＭ溶液へ１０℃でNEt_3（１６６ｍｇ，１．６５ミリモル）、ＤＭＡＰ（１００ｍｇ，０．０９７モル）を加えてから、ＴｓＣｌ（１９１ｍｇ，１ミリモル）を加える。この混合物を２５℃で一晩撹拌する。次いで、この反応溶液をＤＣＭで希釈して、飽和$NaHCO_3$水溶液を加えることによってクエンチする。この混合物を室温で２０分間撹拌してから、分離させる。有機相を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、真空で濃縮する。この粗生成物を精製して、表題化合物（１９２ｍｇ）を無色のオイルとして得る。

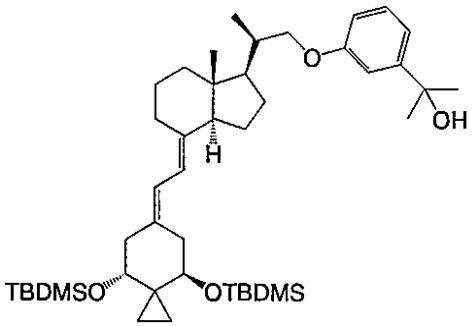
【０３７３】

実施例５７－Ｉ

[0264] 本実施例は、本発明の一態様における、２－（３－（（２Ｒ）－２－（（１Ｒ，３αＳ，７αＲ，Ｅ）－４－（２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）エチリデン）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロポキシ）フェニル）プロパン－２－オールの合成について記載する。

【０３７４】

【化１１４】



【０３７５】

[0265] ＮａＨ（６０％，２３ｍｇ，０．５８ミリモル）のＤＭＦ（２ｍＬ）懸濁液へ３－（２－ヒドロキシプロパン－イル）－フェノール（１００ｍｇ，０．６７２ミリモル）を窒素雰囲気下で加える。この混合物を室温で１時間撹拌する。この溶液へ４－メチルベンゼンスルホン酸（２Ｒ）－２－（（１Ｒ，３αＳ，７αＲ，Ｅ）－４－（２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）エチリデン）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロピル（実施例５７－Ｈ，５７ｍｇ，０．０７ミリモル）を加える。この混合物を室温で一晩撹拌してから、水でクエンチして、ＤＣＭで抽出する。この有機相を集めて塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、真空で濃縮する。ショートカラムでの精製によって、表題化合物（４３ｍｇ）を無色のオイルとして得る。

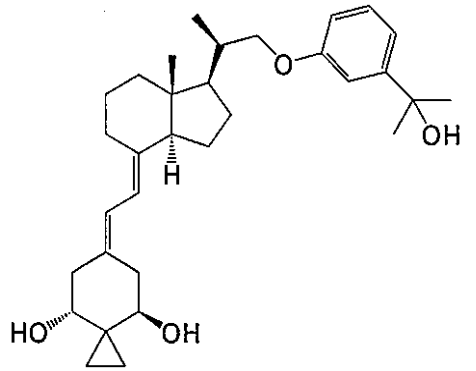
【０３７６】

実施例５７－Ｊ

[0266] 本実施例は、本発明の一態様における、（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－５７）の合成について記載する。

【０３７７】

【化１１５】



【０３７８】

[0267] ２－（３－（（２Ｒ）－２－（（１Ｒ，３αＳ，７αＲ，Ｅ）－４－（２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）エチリデン）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデ

ン－１－イル）プロポキシ）フェニル）プロパン－２－オール（実施例５７－Ｉ，４３ｍｇ，０．０６ミリモル）のＭｅＯＨ溶液へＣＳＡ（８００ｍｇ）を加えて、この混合物を室温で８時間撹拌する。次いで、この混合物を水でクエンチし、ＤＣＭで抽出して、真空で濃縮する。精製によって、表題化合物（２３ｍｇ）を無色のオイルとして得る。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.73 (s, 3H), 1.09 (d, 3H, J = 6.8Hz), 1.58 (s, 6H), 1.29-2.62 (m, 20H), 4.01(d, 1H, J = 3.6 Hz), 4.50 (m, 2H), 5.12 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 6.19 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 6.53 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.06 (m, 2H), 7.26 (m, 2H)。^{13}C-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13.31 (C18), 17.23 (C21), 24.02 (C15), 26.26 (C16), 27.28 (C9), 31.74 (C26,27), 35.68 (C20), 36.88 (C10), 39.17 (C12), 40.02 (C4), 46.45-46.55 (C13), 51.72 (C17), 55.87 (C14), 71.21 (C3), 71.56 (C1), 71.99 (C25), 72.58 (C22), 107.78 (C28), 111.26 (C31), 112.13 (C19), 116.59 (C7), 119.72 (C29), 125.23 (C6), 129.19 (C30), 131.18 (C8), 142.00 (C5), 150.87 (C24), 152.01 (C2), 159.24 (C23)。

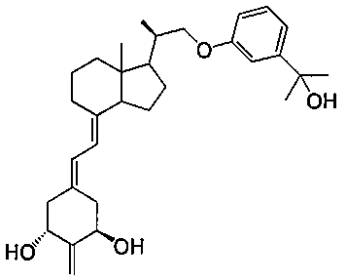
【０３７９】

実施例５８

[0268] 本実施例は、本発明の一態様における、（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－３７）の合成について記載する。

【０３８０】

【化１１６】



【０３８１】

[0269] 実施例６３の化合物（３４ｍｇ，０．０４８ミリモル）とＭｅＯＨ（２ｍＬ）を含有する溶液へＤｏｗｅｘ　５０ＷＸ４樹脂（２００ｍｇ）を加えた。この混合物を室温で４時間撹拌した。この混合物を濾過して、濾過ケークをＭｅＯＨで洗浄した。有機相を集めて濃縮した。残渣を分取用ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）によって精製して、表題生成物（１２ｍｇ，６７％）を得た。1H-NMR(400 MHz, CDCl3): δ 0.73 (s, 3H), 1.09 (d, 3H, J = 6.8Hz), 1.58 (s, 6H), 1.29-2.62 (m, 20H), 4.01(d, 1H, J = 3.6 Hz), 4.50 (m, 2H), 5.12 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 6.19 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 6.53 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.06 (m, 2H), 7.26 (m, 2H)。13C-NMR (400 MHz, CDCl3): δ 13.31 (C18), 17.23 (C21), 24.02 (C15), 26.26 (C16), 27.28 (C9), 31.74 (C26,27), 35.68 (C20), 36.88 (C10), 39.17 (C12), 40.02 (C4), 46.45-46.55 (C13), 51.72 (C17), 55.87 (C14), 71.21 (C3), 71.56 (C1), 71.99 (C25), 72.58 (C22), 107.78 (C28), 111.26 (C31), 112.13 (C19), 116.59 (C7), 119.72 (C29), 125.23 (C6), 129.19 (C30), 131.18 (C8), 142.00 (C5), 150.87 (C24), 152.01 (C2), 159.24 (C23)。

【０３８２】

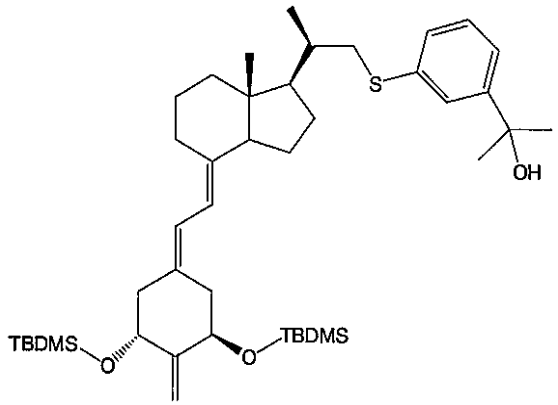
実施例５９Ａ

[0270] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である２－（３－（（２Ｒ）－２－（（１Ｒ，７αＲ，Ｅ）－４－（２－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチレンシクロヘキシリデン）

エチリデン）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロピルチオ）フェニル）プロパン－２－オールの合成について記載する。

【０３８３】

【化１１７】



【０３８４】

[0271] ＮａＨ（６０％，１５．６ｍｇ，０．３９ミリモル）のＤＭＦ（１ｍＬ）懸濁液へ２－（３－メルカプトフェニル）プロパン－２－オール（７０ｍｇ，０．４２ミリモル）をN_2雰囲気下で加えた。この混合物を室温で１時間撹拌した。この溶液へ実施例６２の化合物（９０ｍｇ，０．１２ミリモル）を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌してから、水（２０ｍＬ）でクエンチして、ＡｃＯＥｔ（２０ｍＬｘ３）で抽出した。この有機相を集め、塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、真空で濃縮した。シリカゲルカラム（石油エーテル／ＡｃＯＥｔ＝２０／１）での精製によって、表題化合物（７７ｍｇ，８６％）を無色のオイルとして得た。^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.02-0.10 (m, 12H) 0.63 (s, 3H), 0.85-0.95 (m, 18 H), 1.08 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.25-2.70 (m, 24 H), 2.72-2.82 (m, 1H), 3.24-3.31 (m, 1H), 4.05 (d, 1H, J = 2 Hz), 4.40 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 4.96 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 6.12 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 6.29 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.50 (d, 1H, J = 1.6 Hz)。

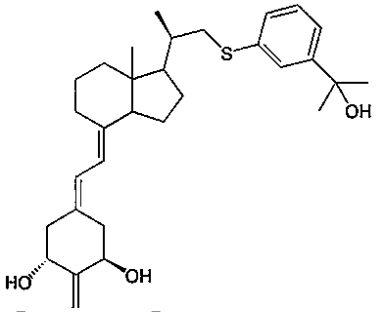
【０３８５】

実施例５９Ｂ

[0272] 本実施例は、本発明の一態様における、（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニルチオ）プロパン－２－イル）－７α－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジオール（Ｖｉｄａ－４３）の合成について記載する。

【０３８６】

【化１１８】



【０３８７】

[0273] 実施例５９Ａからの化合物（７０ｍｇ，０．０９ミリモル）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）溶液へ＋（－）カンファースルホン酸（ＣＳＡ）（７２ｍｇ，０．１５５ミリモル）を加えて、この混合物を室温で４時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）でクエンチして、ＡｃＯＥｔ（２０ｍＬｘ３）で抽出した。有機相を集めて、塩水（２０ｍＬ

）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、真空で濃縮した。残渣を分取用ＴＬＣ（石油エーテル／ＡｃＯＥｔ＝２／１）によって精製して、表題生成物（２９ｍｇ，６０％）を得た。^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.63 (s, 3H), 1.08 (d, 3H, J = 6.4Hz), 1.25-1.26 (m, 4 H), 1.58 (s, 6H), 1.92-2.72 (m, 16H), 2.78 (d, 1H, J = 4 Hz), 3.24 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.47 (d, 2H, J = 3.6 Hz), 5.09 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.17 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.50 (s, 1H)。^{13}C-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13.29 (C18), 18.87 (C21), 24.02 (C15,11), 26.17 (C16), 27.11 (C9), 31.71 (C26, 27), 35.15 (C20), 36.84 (C10), 39.13 (C12), 40.49 (C22), 41.15 (C4), 46.48-46.53 (C13), 54.15 (C14), 55.78 (C17), 71.16 (C3), 71.48 (C1), 72.51 (C25), 107.81 (C19), 119.82 (C7), 121.96 (C28), 125.07 (C29), 125.30 (C31), 127.29 (C6), 128.69 (C30), 131.37 (C8), 137.46 (C23), 141.70 (C5), 149.82 (C24), 151.96 (C2)。

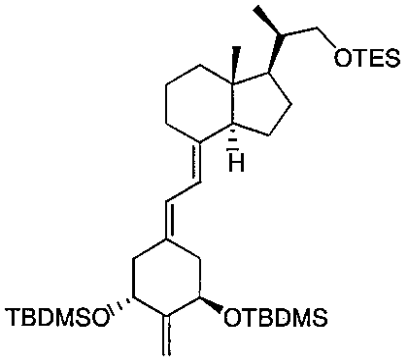
【０３８８】

実施例６０

[0274] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（（１Ｒ，３Ｒ）－５－（（Ｅ）－２－（（１Ｒ，３αＳ，７αａＲ）－７α－メチル－１－（（Ｒ）－１－（トリエチルシリルオキシ）プロパン－２－イル）ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７αＨ）－イリデン）エチリデン）－２－メチレンシクロヘキサン－１，３－ジイル）ビス（オキシ）ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン）の合成について記載する。

【０３８９】

【化１１９】



【０３９０】

[0275] ５０ｍＬの２首フラスコへ２－（２－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチレンシクロヘキシリデン）エチルスルホニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール（実施例６４，０．４３４ｇ，０．７５ミリモル）、（１Ｒ，３αＲ，７αＲ）－７α－メチル－１－（（Ｒ）－１－（トリエチルシリルオキシ）プロパン－２－イル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ）－オン（実施例６９，２６８ｍｇ，０．８２５ミリモル）、及び乾燥ＴＨＦ（５ｍＬ）を窒素雰囲気下で加えた。この溶液を－７８℃まで冷却した。次に、この溶液へＴＨＦ中のＮａＨＭＤＳ（１．０Ｍ，０．７５ｍＬ，０．７５ミリモル）を滴下した。１時間後、この添加が完了して、この溶液を－７８℃で２時間撹拌してから室温まで温めて、１５時間撹拌した。この混合物を飽和NH_4Cl溶液（２０ｍＬ）でクエンチして、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬｘ２）で抽出した。この有機相を集めて塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、真空で濃縮した。シリカゲルカラム（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１００／１）での精製によって、９１ｍｇの表題生成物（１７％，純度８０％）を無色のオイルとして得た。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.08 (m, 21 H), 0.60 (m, 6H), 0.63 (s, 3H), 0.90 (s, 18H), 0.88-2.51 (m, 20H), 3.33 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 3.73 (dd, 1H, J = 10.0, 4.4 Hz), 4.42 (m, 2H), 4.96 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 6.12 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 6.31 (d, 1H, J = 11.2 Hz)。

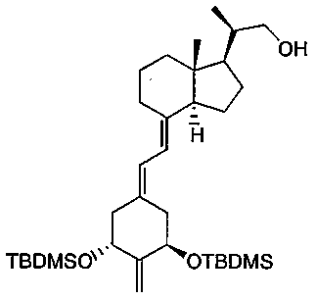
【０３９１】

実施例６１

[0276] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（Ｒ）－２－（（１Ｒ，３αＳ，７αＲ，Ｅ）－４－（２－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチレンシクロヘキシリデン）エチリデン）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロパン－１－オールの合成について記載する。

【０３９２】

【化１２０】



【０３９３】

[0277] 実施例６０の化合物（９１ｍｇ，０．１４ミリモル）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液へフッ化テトラブチルアンモニウム（０．２８ミリモル）を窒素雰囲気下で加えて、この混合物を、実施例６０の化合物が消費されるまで、室温で３．５時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、この粗生成物を分取用ＴＬＣ（ＰＥ／ＡｃＯＥｔ＝１０／１）で精製して、５１ｍｇの表題生成物を無色のオイルとして得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.24-0.96 (m, 12H), 0.70 (s, 3H), 0.91 (s, 18H), 1.01 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.27-2.52 (m, 18H), 3.52 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.96 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.13 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 6.31 (d, 1H, J = 10.2 Hz)。

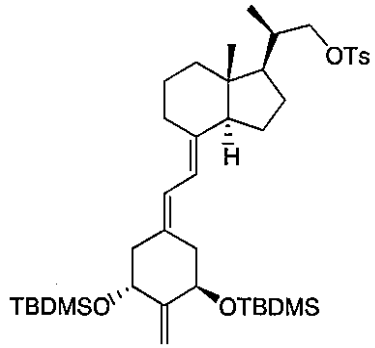
【０３９４】

実施例６２

[0278] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である４－メチルベンゼンスルホン酸（Ｒ）－２－（（１Ｒ，３αＳ，７αＲ，Ｅ）－４－（２－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチレンシクロヘキシリデン）エチリデン）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロピルの合成について記載する。

【０３９５】

【化１２１】



【０３９６】

[0279] 実施例６１の化合物（５６ｍｇ，０．０９７ミリモル）のCH_2Cl_2（２ｍＬ）溶液へEt_3N（８７０ｍｇ，２．８２ミリモル）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（１０ｍｇ，０．０９７モル）を加えてから、塩化ｐ－トルエンスルホニル（３６０ｍｇ，１．９６ミリモル）を１０℃で加えて、この混合物を２５℃で一晩撹拌した。この反応溶液をCH_2Cl_2（２０ｍＬ）で希釈して、飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）を

加えることによってクエンチした。この混合物を室温で２０分間撹拌してから、分離させた。この有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、真空で濃縮した。この粗製の材料を分取用ＴＬＣ（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝４０／１）で精製して、表題化合物（４９ｍｇ，７０％）を無色のオイルとして得た。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.21-0.96 (m, 12H), 0.53 (s, 3H), 0.94 (s, 18H), 0.87-2.51 (m, 20H), 2.49 (s, 3H), 3.86 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 4.15 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 4.40 (m, 2H), 4.96 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 6.11 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 6.27 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.80 (d, 2H, J = 8.0 Hz)。

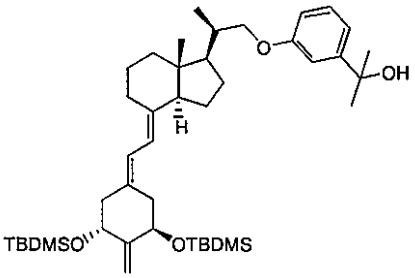
【０３９７】

実施例６３

[0280] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である２－（３－（（Ｒ）－２－（（１Ｒ，３αＳ，７αＲ，Ｅ）－４－（２－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチレンシクロヘキシリデン）エチリデン）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロポキシ）フェニル）プロパン－２－オールの合成について記載する。

【０３９８】

【化１２２】



【０３９９】

[0281] ＮａＨ（６０％，２５．５ｍｇ，０．６３８ミリモル）のＤＭＦ（１ｍＬ）懸濁液へ３－（２－ヒドロキシプロパン－イル）－フェノール（実施例６５，１００ｍｇ，０．６７２ミリモル）を窒素雰囲気下で加えた。この混合物を室温で１時間撹拌した。この溶液へ実施例６２の化合物（４９ｍｇ，０．０６７ミリモル）を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌してから、水（２０ｍＬ）でクエンチして、ＡｃＯＥｔ（２０ｍＬｘ３）で抽出した。この有機相を集めて塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、真空で濃縮した。シリカゲルカラム（石油エーテル／ＡｃＯＥｔ＝２０／１）での精製によって、表題化合物（３５ｍｇ，６７％）を無色のオイルとして得て、１３ｍｇの実施例６２を回収した。^{1}H-NMR: δ 0.24-0.97 (m, 12H), 0.71 (s, 3H), 0.92 (s, 18H), 1.10 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.60 (s, 3H), 1.20-2.21 (m, 18 H), 3.80 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.97 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 6.15 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 6.31 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.08 (m, 1H), 7.29 (m, 1H)。

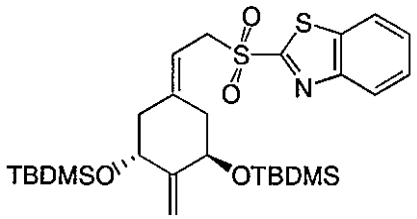
【０４００】

実施例６４

[0282] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（２－（２－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチレンシクロヘキシリデン）エチルスルホニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール）の合成について記載する。

【０４０１】

【化１２３】



【０４０２】

[0283] ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－チオール（１８７ｍｇ，１．１２ミリモル）及びトリフェニルホスフィン（２９４ｍｇ，１．１２ミリモル）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５ｍｌ）撹拌溶液へＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２ｍｌ）中の実施例８の化合物（２８０ｍｇ，０．７０ミリモル）を０℃で加えてから、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ，０．２８ｍｌ，０．９８ミリモル）を０℃で滴下した。この反応混合物を０℃で１時間撹拌してから濃縮して、粗製の材料（１．２ｇ）を黄色の油状残渣として得た。

【０４０３】

[0284] この油状残渣をエタノール（１０ｍｌ）に溶かして、３０％ Ｈ$_2$Ｏ$_2$（１ｍｌ）と（ＮＨ$_4$）$_6$Ｍｏ$_7$Ｏ$_{24}$・４Ｈ$_2$Ｏ（２００ｍｇ）を０℃で加えた。この反応混合物を室温で３時間撹拌した。この反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（５０ｍｌ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍｌｘ３）で抽出し、塩水（５０ｍｌｘ２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させて蒸発させて、オイル（１．２ｇ）を得た。このオイルをクロマトグラムゲルカラム（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ：５０：１ １００ｍｌ，石油エーテル／ＥｔＯＡｃ：２５：１ １００ｍｌ）によって精製して、純粋な表題化合物（３１３ｍｇ，２工程の収率：７７％）を白色の固形物として得た（Ono et al., 2003, J Org Chem 68: 7407-7415）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.05-0.08 (m, 12H), 0.88-0.9 (m, 18H), 2.122-2.184 (m, 3H), 2.391-2.434 (dd, 1H, J = 12.8, 4.8 Hz), 4.24 (dd, 1H, J = 6.8 Hz), 4.34-4.4 (m, 3H), 4.93 (d, 2H, J = 14.4 Hz), 5.42 (s, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.25 (d, 1H)。

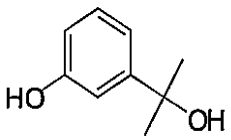
【０４０４】

実施例６５

[0285] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェノールの合成について記載する。

【０４０５】

【化１２４】



【０４０６】

[0286] １－（３－ヒドロキシフェニル）エタノン（７．４ｇ，５４ミリモル）の無水ＴＨＦ（３００ｍＬ）溶液へ０℃で塩化メチルマグネシウムのＴＨＦ溶液（４０ｍＬ，１１９ミリモル）を窒素下にシリンジよりゆっくり加えた。この反応混合物を室温で１８時間撹拌した。薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）は、約３０％の出発材料が残っていることを示した。この反応混合物を２時間還流させると、ＴＬＣは、ほとんどの出発材料が消費されていることを示した。この反応混合物を０℃まで冷却して、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（２０ｍＬ）に続いて１Ｍ ＨＣｌ（１２０ｍＬ）でクエンチした。この水溶液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬｘ３）で抽出した。集めた有機相を塩水（２００ｍＬｘ２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下に濃縮して、酢酸エチル／石油エーテル（１０％～約２５％）を溶出液として使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（３．６ｇ，４３．９％）を黄色の固形物として得た。^{1}H NMR: δ 1.59(s, 3H), 6.74-6.76 (m, J = 8Hz, 1H), 6.99-7.01 (d, J = 8Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2Hz, 1H), 7.20-7.24

(m, J = 16Hz, 1H)。

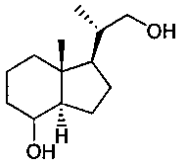
【０４０７】

実施例６６

[0287] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（１Ｒ，３αＲ，７αＲ）－１－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－４－オールの合成について記載する。

【０４０８】

【化１２５】



【０４０９】

[0288] 火炎乾燥させた２５０ｍＬの３つ首フラスコへ３００ｍｇ（３．６ミリモル）の重炭酸ナトリウム、５０．０ｍＬの無水メタノール、５０．０ｍＬの無水CH_2Cl_2、そしてエルゴカルシフェロール（（＋）ビタミンD_2，３．０ｇ，７．６ミリモル）を順に入れた。この溶液をO_3（O_2　５ｇ／ｈ）で処理し、室温で４～５時間、一定速度で撹拌した。次いで、固体のホウ水素化ナトリウム（２．５ｇ，６４ミリモル）を１０分の時間にわたり少量ずつ水浴に加えると、出発材料の完全な消失がＴＬＣによって観測された。得られた反応混合物を４Ｎ塩酸でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（３０％　ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）による精製によって、８．１０ｇ（３．８ミリモル）の表題化合物を収率５０％で得た。^{1}H-NMR (400 MHz,$CDCl_3$): δ 0.98 (s, 3H), 1.05 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.2 (d, 2H, J = 10.4 Hz), 1.36-1.82 (m,12H), 1.85 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 3.38-3.42 (dd, 1H, J = 10.4, 6.8 Hz), 3.64-3.67 (dd, 1H, J = 10.4,3.6Hz), 4.10 (d, 1H, J = 2.4 Hz)。

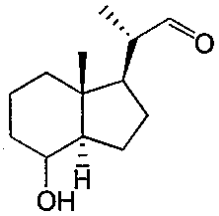
【０４１０】

実施例６７

[0289] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（２Ｓ）－２－（（１Ｒ，３αＲ，７αＲ）－４－ヒドロキシ－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロパナールの合成について記載する。

【０４１１】

【化１２６】



【０４１２】

[0290] 窒素下で、塩化ｐ－トルエンスルホニル（４４６ｍｇ，２．３３ミリモル）、４０％　Et_3N溶液（０．６ｍＬ）中の４－（ジメチルアミノ）－ピリジン（ＤＭＡＰ，２５．８６ｍｇ，０．２１ミリモル）、及びCH_2Cl_2（２ｍＬ）の混合物に実施例６６の生成物（４５０ｍｇ，ＴＨＦ（２ｍＬ）中２．１２ミリモル）を加えた。この反応混合物を室温で４～５時間撹拌した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）でクエンチして、生成物をCH_2Cl_2（１５ｍＬ）で抽出した。この有機相を飽和NH_4Cl溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて、真空で濃縮した。得られた残渣をＤＭＳＯ（１０ｍＬ）に溶かして$NaHCO_3$（０．８９ｇ，１０．６ミリモル）を加え、この混合物を窒素下、１５０℃で３０分間加熱してから、室温まで速やかにク

エンチした。水（５０ｍＬ）に続いてCH_2Cl_2（５０ｍＬ）を加えた。水相をCH_2Cl_2（３ｘ３０ｍＬ）で抽出して、集めた有機相を水（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（２０％　ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）でクロマトグラフ処理して、表題化合物（０．３１ｇ）を収率７０％で得た。

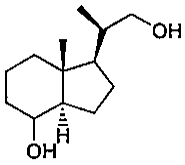
【０４１３】

実施例６８

[0291] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（１Ｒ，３αＲ，７αＲ）－１－（（Ｒ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）－７α－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－４－オールの合成について記載する。

【０４１４】

【化１２７】



【０４１５】

[0292] 実施例６７の生成物（０．２８ｇ，１．３４ミリモル）のCH_2Cl_2（１０ｍＬ）溶液に水酸化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム（０．４３ｇ，０．６７ミリモル）加えて、得られた溶液を２５℃で１６時間撹拌してから、水（１０ｍＬ）でクエンチした。この有機相を水（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて、真空で濃縮した。得られた残渣をメタノール（１０ｍＬ）に溶かしてから、固体のホウ水素化ナトリウム（０．１０ｇ，２．６３ミリモル）を１０分の時間にわたり加えた。この混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（１０ｍＬ）でクエンチして、生成物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。この有機相を飽和塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムでのクロマトグラフィー（９．１％　ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）によって精製して、表題化合物（９６．５９ｍｇ）を収率３４％で得た。^{1}H-NMR (400 MHz,$CDCl_3$): δ 0.97-0.988 (m, 6H), 1.23-1.87 (m, 16 H), 3.49 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 3.72 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 4.11 (d, 1H, J = 2.4 Hz)。

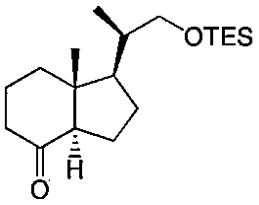
【０４１６】

実施例６９

[0293] 本実施例は、本発明の一態様における、式（Ｉ）の化合物の中間体である（（１Ｒ，３αＲ，７αＲ）－７α－メチル－１－（（Ｒ）－１－（トリエチルシリルオキシ）プロパン－２－イル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ）－オン）の合成について記載する。

【０４１７】

【化１２８】



【０４１８】

[0294] 実施例６８の生成物（０．２ｇ，０．９４ミリモル）の１０ｍＬの無水CH_2Cl_2溶液へ、４０％　Et_3N溶液（０．２６ｍＬ）、ＤＭＡＰ（１８ｍｇ，０．１５ミリモル）に続いて塩化トリエチルシリル（ＴＥＳＣｌ，０．２２ｇ，１．４２ミリモル）を室温で加えた。この溶液を室温で１時間撹拌してから、飽和塩化アンモニウム溶液（

１５ｍＬ）でクエンチした。この混合物をCH_2Cl_2（３ｘ２０ｍＬ）で抽出して、集めた有機相を飽和塩化アンモニウム溶液（１５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して濃縮して、無色のオイル（０．３７ｇ）を得た。このオイルをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０４１９】

[0295] この残留オイルをCH_2Cl_2（１０ｍＬ）に溶かしてから、デス・マーチンペルヨージナン（０．６０ｇ，１．４１ミリモル）を加えた。窒素下、室温で２時間撹拌後、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）でクエンチして、この混合物をＥｔＯＡｃ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出した。集めた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム（４．８％　ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）でクロマトグラフ処理して、表題化合物（２６８ｍｇ）を収率８７％で得た。CD5-TESの^{1}H-NMR (400 MHz,$CDCl_3$): δ 0.600 (q, 6H, J = 4.4 Hz), 0.661 (s, 3H), 0.930 (d,3H, J = 2.4 Hz), 0.982 (t, 9H, J = 2.8 Hz), 1.25-1.70 (m, 5H), 1.80-2.10 (m, 6H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H)。

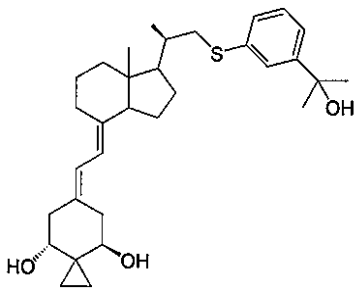
【０４２０】

実施例７０

[0296] 本実施例は、本発明の一態様における、（４Ｒ，８Ｒ）－６－（（Ｅ）－２－（１－（（Ｒ）－１－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニルチオ）プロパン－２－イル）－７ａ－メチルジヒドロ－１Ｈ－インデン－４（２Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，７ａＨ）－イリデン）エチリデン）スピロ［２．５］オクタン－４，８－ジオール（Ｖｉｄａ－５８）の合成について記載する。

【０４２１】

【化１２９】



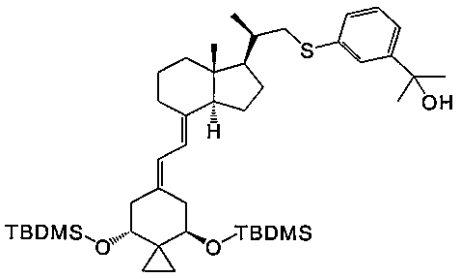
【０４２２】

実施例７０－Ａ

[0297] 本実施例は、本発明の一態様における、２－（３－（（２Ｒ）－２－（（１Ｒ，３ａＳ，７ａＲ，Ｅ）－４－（２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）エチリデン）－７ａ－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロピルチオ）フェニル）プロパン－２－オールの合成について記載する。

【０４２３】

【化１３０】



【０４２４】

[0298] ＮａＨ（６０％，１３ｍｇ，０．３２ミリモル）のＤＭＦ懸濁液へ２－（３－メルカプトフェニル）プロパン－２－オール（６０ｍｇ，０．３ミリモル）を窒素雰囲気下で加える。この混合物を室温で１時間撹拌する。この溶液へ４－メチルベンゼンスルホン酸（２Ｒ）－２－（（１Ｒ，３ａＳ，７ａＲ，Ｅ）－４－（２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）エチリデン）－７ａ－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロピル（実施例５７－Ｈ，５２ｍｇ，０．０７ミリモル）を加える。この混合物を室温で一晩撹拌してから、水でクエンチして、ＤＣＭで抽出する。この有機相を集めて塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、真空で濃縮する。ショートカラムでの精製によって、表題化合物（４６ｍｇ）を無色のオイルとして得る。

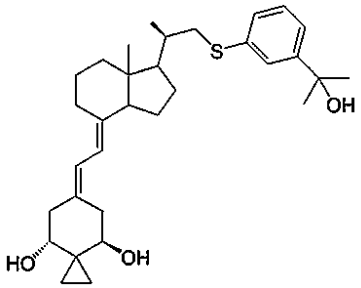
【０４２５】

実施例７０－Ｂ

[0299] 本実施例は、実施例１５Ｂの生成物と３－（２－メチル－２－ヒドロキシ－エチル）－フェニルメルカプタンより実施例５６に記載の手順に従って製造される、表題化合物の合成について記載する。

【０４２６】

【化１３１】



【０４２７】

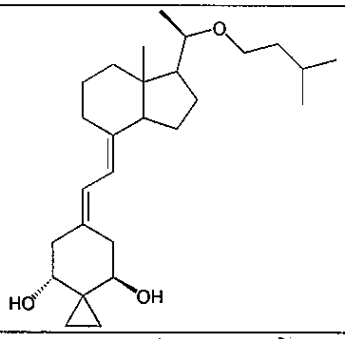
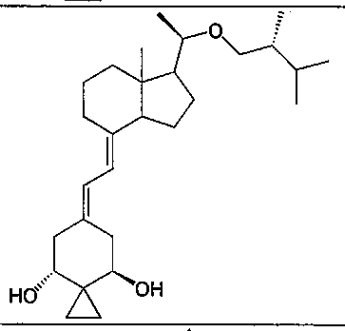
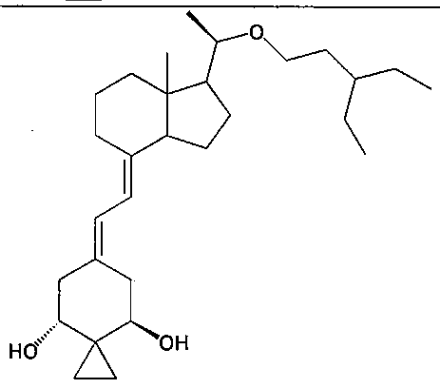
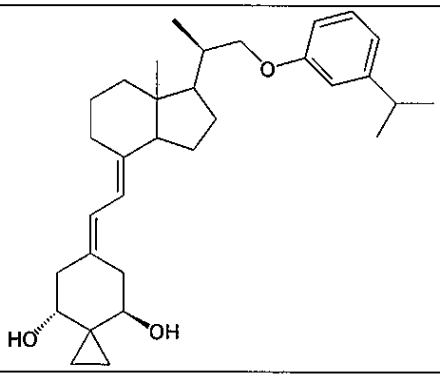
[0300] ２－（３－（（２Ｒ）－２－（（１Ｒ，３ａＳ，７ａＲ，Ｅ）－４－（２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）スピロ［２．５］オクタン－６－イリデン）エチリデン）－７ａ－メチルオクタヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）プロピルチオ）フェニル）プロパン－２－オール（実施例７０－Ａ，４６ｍｇ，０．０６ミリモル）のＭｅＯＨ溶液へＣＳＡ（８００ｍｇ）を加えて、この混合物を室温で８時間撹拌する。これを水でクエンチし、ＤＣＭで抽出してから、真空で濃縮する。精製によって、表題化合物（２１ｍｇ）を無色のオイルとして得る。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.63 (s, 3H), 1.08 (d, 3 H, J = 6.4Hz), 1.25-1.26 (m, 4H), 1.58 (s, 6H), 1.92-2.72 (m, 16H), 2.78 (d, 1H, J = 4 Hz), 3.24 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.47 (d, 2H, J = 3.6 Hz), 5.09 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.17 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.50 (s, 1H)。^{13}C-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13.29 (C18), 18.87 (C21), 24.02 (C15,11), 26.17(C16), 27.11 (C9), 31.71 (C26,27), 35.15 (C20), 36.84 (C10), 39.13 (C12), 40.49 (C22), 41.15(C4), 46.48-46.53 (C13), 54.15 (C14), 55.78 (C17), 71.16 (C3), 71.48 (C1), 72.51 (C25), 107.81 (C19), 119.82 (C7), 121.96(C28), 125.07 (C29), 125.30 (C31), 127.29 (C6), 128.69 (C30), 131.37 (C8), 137.46 (C23), 141.70 (C5), 149.82 (C24), 151.96 (C2)。

【０４２８】

[0301] 表１に、以下の実施例７１～８１の化合物を本明細書に記載の対応する様々な中間体より製造した。

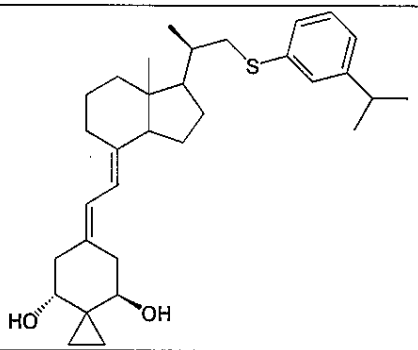
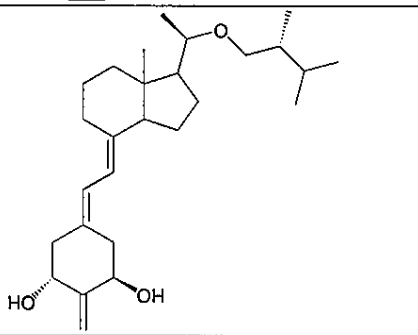
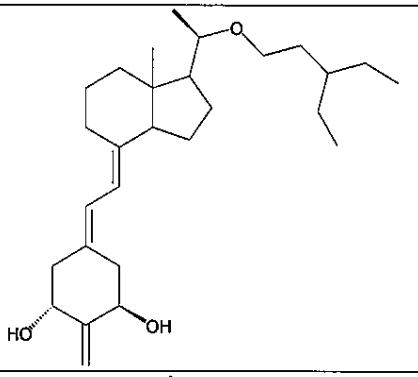
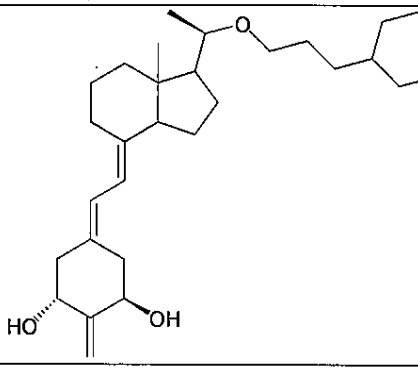
【０４２９】

【表１－１】
表１

実施例	名称	構造
71	(4R,8R)-6-((E)-2-((1S,7αS)-1-((R)-1-(3-メチルブトキシ)エチル)-7α-メチルジヒドロ-1H-インデン-4(2H,5H,6H,7H,7αH)-イリデン)エチリデン)スピロ[2.5]オクタン-4,8-ジオール (Vida-81)	
72	(4R,8R)-6-((E)-2-((3αS,7αS)-1-((R)-1-((S)-2,3-ジメチルブトキシ)エチル)-7α-メチルジヒドロ-1H-インデン-4(2H,5H,6H,7H,7αH)-イリデン)エチリデン)スピロ[2.5]オクタン-4,8-ジオール (Vida-84)	
73	(4R,8R)-6-((E)-2-((1S,7αS)-1-((R)-1-(3-エチルペンチルオキシ)エチル)-7α-メチルジヒドロ-1H-インデン-4(2H,5H,6H,7H,7αH)-イリデン)エチリデン)スピロ[2.5]オクタン-4,8-ジオール (Vida-90)	
74	(4R,8R)-6-((E)-2-(1-((R)-1-(3-イソプロピルフェノキシ)プロパン-2-イル)-7α-メチルジヒドロ-1H-インデン-4(2H,5H,6H,7H,7αH)-イリデン)エチリデン)スピロ[2.5]オクタン-4,8-ジオール (Vida-137)	

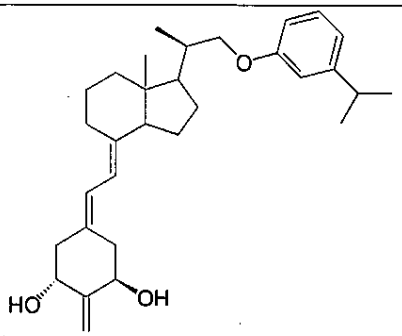
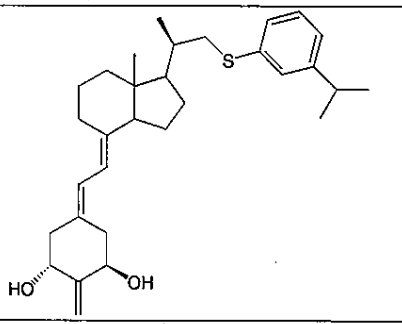
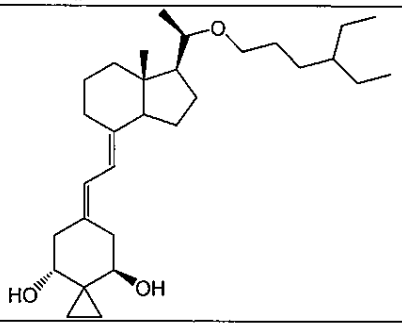
【０４３０】

【表１－２】

実施例	名称	構造
75	(4R,8R)-6-((E)-2-(1-((R)-1-(3-イソプロピルフェニルチオ)プロパン-2-イル)-7α-メチルジヒドロ-1H-インデン-4(2H,5H,6H,7H,7αH)-イリデン)エチリデン)スピロ[2.5]オクタン-4,8-ジオール (Vida-138)	
76	(1R,3R)-5-((E)-2-(1-(1-(2,(S)-3-ジメチルブトキシ)エチル)-7α-メチルジヒドロ-1H-インデン-4(2H,5H,6H,7H,7αH)-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール (Vida-85)	
77	(1R,3R)-5-((E)-2-((1S,3αS,7αS)-1-((R)-1-(3-エチル-ペンチルオキシ)エチル)-7α-メチルジヒドロ-1H-インデン-4(2H,5H,6H,7H,7αH)-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール (Vida-91)	
78	(1R,3R)-5-((E)-2-((1S,7αS)-1-((R)-1-(4-エチル-ヘキシルオキシ)エチル)-7α-メチルジヒドロ-1H-インデン-4(2H,5H,6H,7H,7αH)-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール (Vida-101)	

【０４３１】

【表１－３】

実施例	名称	構造
79	(1R,3R)-5-((E)-2-(1-((R)-1-(3-イソプロピルフェノキシ)プロパン-2-イル)-7α-メチルジヒドロ-1H-インデン-4(2H,5H,6H,7H,7αH)-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール (Vida-117)	
80	(1R,3R)-5-((E)-2-(1-((R)-1-(3-イソプロピルフェニルチオ)プロパン-2-イル)-7α-メチルジヒドロ-1H-インデン-4(2H,5H,6H,7H,7αH)-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール (Vida-123)	
81	(4R,8R)-6-((E)-2-((1S,7αS)-1-((R)-1-(4-エチル-ヘキシルオキシ)エチル)-7α-メチルジヒドロ-1H-インデン-4(2H,5H,6H,7H,7αH)-イリデン)エチリデン)スピロ[2.5]オクタン-4,8-ジオール (Vida-100)	

【０４３２】

実施例８２

[0302] 本実施例は、本発明の一態様における、様々な式（Ｉ）の化合物の最大吸収波長と消衰係数の決定について説明する。

【０４３３】

[0303] 該化合物の最大吸収波長（$ＯＤ_{ｍａｘ}$）及び消衰係数を決定するために、各化合物を脱イオン水及びエタノールの５０：５０（容量）溶液において１００μＭで希釈して、分光光度計によって走査する。

【０４３４】

[0304] 図１は、分光光度計スキャンからの典型的な吸光度プロファイルの結果を示す。この結果は、Ｖｉｄａ－５の最大吸収波長（$ＯＤ_{ｍａｘ}$）が２５３ｎｍであって、消衰係数が４８３６０であることを示す。表２は、選択した化合物の$ＯＤ_{ｍａｘ}$及び消衰係数の要約を示す。

【０４３５】

【表２】

表２

化合物番号	ODmax, nM	係数
Vida-1	253	29550
Vida-4	253	23610
Vida-5	253	48360
Vida-10	253	46990
Vida-11	254	60100
Vida-20	253	23340
Vida-21	253	58710
Vida-36	254	26850
Vida-37	254	25720
Vida-43	254	43580
Vida-57	253	49670

【０４３６】

生物学的アッセイ

[0305] 該化合物の生体活性について、培養細胞と動物モデルをともに使用して評価した。

【０４３７】

[0306] 現行では、化合物の in vivo での高カルシウム血症の副作用プロファイルを信頼し得るほどに予測できることを示した in vitro アッセイはない。故に、血清カルシウムを上昇させるその潜在能力を判定するために、正常マウスを使用して化合物を評価した。ＰＴＨ抑制も、正常マウスで判定した。

【０４３８】

[0307] いくつかの化合物を、ＣＹＰ２４Ａ１誘導について、ＨＬ－６０前骨髄球性白血病細胞とヒト冠動脈平滑筋細胞（ＨＣＡＳＭＣ）の一次培養で試験した。ＣＹＰ２４Ａ１がＶＤＲＥをそのプロモーター領域に有することにより、ＶＤＲの特異的な標的遺伝子であることは、十分に記述されている（Meyer et al., 2007, J Biol Chem 282: 22344-22352）。ＣＹＰ２４Ａ１を誘導する化合物は、ＶＤＲシグナル伝達経路を誘起することでその活性を発現する。ＶＤＲを誘導する化合物の効果は、ＨＣＡＳＭＣでも試験した。免疫応答を調節することへの化合物の適格性を評価するために、化合物について、ＣＤ１４発現を誘導する効果をＨＬ－６０で試験した。血栓症を治療することへの化合物の適格性を評価するために、トロンボモジュリン及びトロンボスポンジン－１を調節する化合物の効果もＨＣＡＳＭＣで試験した。

【０４３９】

[0308] 血清カルシウム及びＰＴＨ抑制に対する化合物の効果も、５／６腎摘出尿毒症ラット（確立された腎不全の動物モデル）において評価した。カルシトリオール、パリカルシトール、及びドキセルカルシフェロールに関する公知の文献からは、ＣＫＤの二次性副甲状腺機能亢進症の治療のために、これらの薬物のＰＴＨ抑制用量及び高カルシウム血症効果に関する臨床有用性について、５／６腎摘出ラットモデルによって十分に予測できることが示されている。例えば、パリカルシトールは、この尿毒症ラットにおいて、カルシトリオールの約３倍の治療指数を示す（Slatopolsky et al., 1998, Am J Kidney Dis 32 (2 Suppl 2): S40-7）。尿毒症ラットのデータに類似して、臨床試験は、パリカルシトールがカルシトリオールよりＰＴＨを抑制する効力が約３倍少なくて、血清カルシウムを上昇させる効力が１０倍少なく、それ故に、パリカルシトールは、カルシトリオールよ

り３～４倍広い治療指数（「効力」対「高カルシウム血症の副作用」）を有するとみなされている（Martin et al., 2001, Am J Kidney Dis, 38 (5 Suppl 5): S34-40）。

【０４４０】

[0309] タンパク尿、内皮機能不全（Ochodnicky et al., 2006, J. Nephrol 19: 246-258）、及び左心室肥大（Curtis et al., 2005, Cardiol Clin 23: 275-284）を有するＣＫＤ患者と同様に、５／６腎摘出ラットは、タンパク尿，重篤な内皮機能不全、及び左心室肥大を発症する。従って、このラットは、タンパク尿と心臓血管系のパラメータに対する化合物の効力を評価するのに有用である。

【０４４１】

[0310] これらの活性評価のそれぞれについて、以下に詳しく記載する。

実施例８３

[0311] 本実施例は、ヒトＨＬ－６０前骨髄球性白血病細胞においてＣＹＰ２４Ａ１及びＣＤ１４の発現を誘導する、本発明の態様における、式（Ｉ）の化合物の能力について説明する。

【０４４２】

[0312] ヒトＨＬ－６０前骨髄球性白血病細胞において、化合物を試験してＣＹＰ２４Ａ１及びＣＤ１４の発現を誘導するその潜在能力を評価する。ＨＬ－６０細胞を、２０％熱不活性化牛胎児血清を補充したＩＭＤＭにおいて、加湿した５％CO_2－９５％空気の存在下、３７℃で培養する。細胞を６ウェルプレートへ蒔いて、試験薬剤で２４時間処理する。細胞を１ｍＬのトリアゾールの添加で溶解させて、製造業者のプロトコールに従ってＲＮＡを調製する。

【０４４３】

[0313] リアルタイム逆転写ＰＣＲをフォワード及びリバースＰＣＲプライマーと、ＣＹＰ２４Ａ１又はＣＤ１４のために特異的に設計した２５０ｎＭのＴａｑＭａｎ™プローブを用いて実施する。データ獲得の後で、ＣＹＰ２４Ａ１又はＣＤ１４のｍＲＮＡ発現レベルをＧＡＰＤＨ ｍＲＮＡレベルにより標準化する。図２Ａ及び２Ｂは、典型的なＣＹＰ２４Ａ１（図２Ａ）及びＣＤ１４（図２Ｂ）発現試験の結果を示す。この結果は、Ｖｉｄａ－５がＣＹＰ２４Ａ１及びＣＤ１４の発現を強力に誘導し、EC_{50}（半最大有効濃度）値がそれぞれ５．６及び４．１ｎＭであることを示す。

【０４４４】

[0314] 表３は、ＨＬ－６０細胞におけるＣＹＰ２４Ａ１及びＣＤ１４の発現を誘導することに関する、選択化合物のEC_{50}値の要約を示す。この結果は、試験化合物がＶＤＲを活性化して、ＣＹＰ２４Ａ１のようなＶＤＲ標的遺伝子の調節をもたらすことを示す。

【０４４５】

【表３】

表３

	CYP24A1	CD14
化合物番号	EC_{50}, nM	EC_{50}, nM
Vida-1	69	22
Vida-4	190	31
Vida-5	7.3	3.7
Vida-10	6.8	0.4
Vida-11	0.8	0.9
Vida-20	6.7	1.6
Vida-21	0.8	1.1
Vida-36	249200	34000
Vida-37	6.1	12
Vida-43	6.9	63
Vida-57	36	21
Vida-58	49	125

Vida-５のようないくつかの数値は、３回以上の定量の平均であった。

【０４４６】

実施例８４

[0315] 本実施例は、本発明の態様に従う化合物による、正常マウスでの高カルシウム血症の副作用プロファイルについて説明する。この正常マウスモデルは、化合物の高カルシウム血症の副作用プロファイルを評価するのに簡便で迅速な方法である。同時に、血清ＰＴＨに関するデータを採取することができる。

【０４４７】

[0316] １８～２０ｇの雄性Ｃ５７／ＢＬマウスに、試験薬剤を、１００μｌ／マウス（指定の濃度）で１日１回、３日連続の腹腔内投薬、又は１０ｍｌ／ｋｇで１日１回、５日間、強制経口投薬する。最終投薬から２４時間後に、ケタミン／キシラジンで動物を麻酔後、大動脈より血液を採取した。QuantiChrom カルシウムアッセイキット、及び／又は Roche Hitachi 912 Chemistry Analyzer を使用して、総血清カルシウムを測定した。血清ＰＴＨは、ＰＴＨイムノアッセイを使用して測定した。ビヒクル対照は、腹腔内投薬での５％エタノール／９５％プロピレングリコールの１００μｌ／マウス、又は強制経口投薬での２０％ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンの１０ｍｌ／ｋｇであった。

【０４４８】

[0317] 血清化学データでは、群平均±ＳＥＭを提示する。ビヒクル及び化合物処置群の間の差は、片側ＡＮＯＶＡに続くダンネット事後検定を使用して評価する。図３Ａ及び３Ｂは、典型的な強制経口投薬試験（ｎ＝４～９／群）からの結果を示す。図４は、典型的な腹腔内投薬試験からの結果を示す。

【０４４９】

[0318] このモデルは、血清カルシウムの有意な増加を誘導する化合物の効果を判定するのに簡便な方法である。それはまた、血清ＰＴＨレベルを減少させることに対する化合物の効果を示す。図３Ａに示すように、Ｖｉｄａ－５は、血清カルシウムを５μｇ／ｋｇで上昇させ始めるが、図３Ｂに示すように、ＰＴＨを０．０５μｇ／ｋｇで抑制し始める。Ｖｉｄａ－１は、血清Ｃａを０．０１μｇ／ｋｇ（腹腔内投薬）で上昇させ始める。図４に示すように、血清Ｃａを上昇させることにおいて、Ｖｉｄａ－４は、Ｖｉｄａ－１より少なくとも１００倍弱い。Ｖｉｄａ－１１とＶｉｄａ－２１は、血清Ｃａを０．１μｇ

／ｋｇ（腹腔内投薬）で上昇させ始める。Ｖｉｄａ－５、Ｖｉｄａ－１０、及びＶｉｄａ－２０は、血清Ｃａを１μｇ／ｋｇ（腹腔内投薬）で上昇させ始める。Ｖｉｄａ－３７が血清Ｃａを１０μｇ／ｋｇ（腹腔内投薬）で上昇させ始めるのに対し、Ｖｉｄａ－３６、Ｖｉｄａ－４３、Ｖｉｄａ－５７、及びＶｉｄａ－５８は、血清Ｃａを１０μｇ／ｋｇ（腹腔内投薬）で上昇させない。

【０４５０】

実施例８５

[0319] 本実施例は、本発明の一態様に従う化合物のヒト血管細胞に対する効果を検討する目的のために、選択化合物を試験するヒト冠動脈平滑筋細胞の使用について説明する。

【０４５１】

[0320] 化合物をＨＣＡＳＭＣの初代培養で試験して、ＣＹＰ２４Ａ１及びＶＤＲの発現を誘導するその潜在能力を評価した。

[0321] ＨＣＡＳＭＣの初代培養を、平滑筋増殖培地：ＳｍＧＭ－２（５．５ｍＭグルコース、５％　ＦＢＳ、５０μｇ／ｍｌ　ゲンタマイシン、５０ｎｇ／ｍｌ　アンホテリシン－Ｂ、５μｇ／ｍｌ　インスリン、２ｎｇ／ｍｌ　ｈＦＧＦ、及び０．５ｎｇ／ｍｌ　ｈＥＧＦを含有する）で、加湿した５％CO_2－９５％空気の存在下、３７℃で増殖させた。細胞を８０％より高い集密度まで増殖させて、５回以内の継代で使用した。

【０４５２】

[0322] 細胞を６ウェルプレートへ蒔いて、試験薬剤で２４時間処理した。細胞を１ｍＬのトリアゾールの添加で溶解させて、製造業者のプロトコールに従ってＲＮＡを調製した。

【０４５３】

[0323] リアルタイム逆転写ＰＣＲをフォワード及びリバースＰＣＲプライマーと、ＣＹＰ２４Ａ１又はＶＤＲのために特異的に設計した０．１ｍＭのＴａｑＭａｎ^{TM}プローブを用いて実施した。データ獲得の後で、ＣＹＰ２４Ａ１又はＶＤＲのｍＲＮＡ発現レベルをＧＡＰＤＨ　ｍＲＮＡレベルにより標準化した。図５Ａは、典型的なＣＹＰ２４Ａ１発現試験からの結果を示す。群平均±ＳＴＤＥＶ（標準偏差）を提示する。この結果は、Ｖｉｄａ－５がＣＹＰ２４Ａ１発現を強力に誘導し、EC_{50}が２．９ｎＭであることを示す。図５Ｂは、典型的なＶＤＲ発現試験からの結果を示す。この結果は、Ｖｉｄａ－５がＶＤＲ発現を強力に誘導し、EC_{50}が１．３ｎＭであることを示す。

【０４５４】

[0324] 表４は、ＣＹＰ２４Ａ１及びＶＤＲを誘導することにおける、選択化合物のEC_{50}値の要約を示す。

【０４５５】

【表４】

表４

化合物	ＣＹＰ２４Ａ１誘導のEC_{50}（ｎＭ）	ＶＤＲ誘導のEC_{50}（ｎＭ）
Ｖｉｄａ－５	２．０	３．２
Ｖｉｄａ－１０	０．３９	０．６１
Ｖｉｄａ－１１	０．３９	１．４
Ｖｉｄａ－２１	１．８	２．５

Vida-５のようないくつかの数値は、２回以上の定量の平均であった。

【０４５６】

実施例８６

[0325] 本実施例は、５／６腎摘出尿毒症ラット中の血清クレアチニン、ＢＵＮ、ＰＴ

H、リン、及びカルシウムに対する本発明の一態様に従う選択化合物の効果について説明する。

【０４５７】

[0326] 雄性スプリーグ・ドーリー５／６ラットの腎摘出を既報（Slatopolsky et al., 1998, Am J Kidney Dis 32: S40-47）のように、標準的な２工程外科切除法（出発時の体重：約２００グラム）を使用して実施した。対照としてシャム手術ラットを使用した。このラットに１．１３％カルシウムと０．９４％リンを含有する食餌を与えた。２回目の手術から６週後、処置をビヒクル（５％エタノール＋９５％プロピレングリコール、０．４ｍｌ／ｋｇ）又は試験薬剤で、腹腔内注射（ｉ．ｐ．）によって週３回、２週間にわたり施した（ｎ≧１２／群）。最終投薬から２４時間後、後眼窩の静脈血をＰＴＨと他のエンドポイントの測定のために採取した。

【０４５８】

[0327] 化学分析機（ＬＸ－２０，ベックマン）によってカルシウム、血清リン、クレアチニン、及び血中尿素窒素（ＢＵＮ）の濃度を測定した。血清ＰＴＨは、ラットのインタクト副甲状腺ホルモン（ｉ－ＰＴＨ）ＥＬＩＳＡキットを使用して測定した。血清化学データでは、群平均±ＳＥＭを提示する。ｔ検定を使用して、ベースライン６Ｗ（処置前、術後６週）と８Ｗ（術後８週、化合物処置の２週後）の間の差を解析した。

【０４５９】

[0328] 図６Ａ及び６Ｂは、血清クレアチニン及び血中尿素窒素（ＢＵＮ）の結果に対するＶｉｄａ－５の効果を示す。血清クレアチニン及びＢＵＮのレベルは、術後６週のシャムラットに比較して、すべての５／６腎摘出（ＮＸ）ラットで有意かつ一様に上昇した。より低い４用量のＶｉｄａ－５での処置は、血清クレアチニンに有意な影響を及ぼさなかったが、最高用量では、血清クレアチニンを低下させた。Ｖｉｄａ－５はまた、より高い２用量（０．１６及び０．６４μｇ／ｋｇ）でＢＵＮを低下させた。

【０４６０】

[0329] 図７Ａ及び７Ｂは、異なる３用量のＶｉｄａ－１１を用いた２週間の処置が、血清クレアチニンにもＢＵＮにも用量依存性の効果を及ぼさなかったことを示す。

[0330] 図８Ａ及び８Ｂは、Ｖｉｄａ－５を試験した５用量で、血清リン（Ｐ）及びカルシウム（Ｃａ）を上昇させるのに有意な影響を及ぼさなかったことを示す。

【０４６１】

[0331] 図９Ａ及び９Ｂは、Ｖｉｄａ－１１が、血清Ｃａを用量依存的に上昇させたが、血清Ｐには有意な効果を示さなかったことを示す。

[0332] 図１０Ａ及び１０Ｂは、血清ＰＴＨの結果を示す。Ｖｉｄａ－５（図１０Ａ）とＶｉｄａ－１１（図１０Ｂ）は、試験した用量で、ＰＴＨレベルを用量依存的に有意に抑制する。

【０４６２】

[0333] Ｖｉｄａ－１０についても、５／６ＮＸ尿毒症ラットで試験した。Ｖｉｄａ－１０は、血清クレアチニン、ＢＵＮ、又はリンに有意に影響を及ぼさなかった。Ｖｉｄａ－１０とＶｉｄａ－１１は、互いに異なる血漿カルシウム上昇プロファイルを有する。より具体的に言えば、Ｖｉｄａ－１０は、血清Ｃａを上昇させる点ではＶｉｄａ－１１より少なくとも６４倍弱い（図１１Ａ）が、ＰＴＨを抑制する点では約１６倍弱い（図１１Ｂ）。

【０４６３】

[0334] ５／６ＮＸ尿毒症ラットにおいて、Ｖｉｄａ－５は、血清ＰＴＨを０．００４μｇ／ｋｇで抑制し始めるが、血清Ｃａは、０．６４μｇ／ｋｇでも上昇させない。Ｖｉｄａ－１０は、血清ＰＴＨを０．１６μｇ／ｋｇで抑制し始めるが、血清Ｃａは、０．６４μｇ／ｋｇでも上昇させない。Ｖｉｄａ－１１は、０．０１μｇ／ｋｇで血清ＰＴＨを抑制するが、血清Ｃａも上昇させる。文献によれば、カルシトリオールは、血清ＰＴＨを８ｎｇ／ラット（約０．０２μｇ／ｋｇ）で抑制し始めて，血清Ｃａを４ｎｇ／ラット（約０．０１μｇ／ｋｇ）で上昇させる（Slatopolsky et al., 1998, Am J Kidney Dis 32

(2 Suppl 2): S40-7）。ＣＫＤ患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療においてこの群で最良とみなされているパリカルシトールは、尿毒症ラットにおいて、血清ＰＴＨを８ｎｇ／ラット（約０．０２μｇ／ｋｇ）で抑制し始めて、血清Ｃａを２５ｎｇ／ラット（約０．０６２５μｇ／ｋｇ）０．０８３μｇ／ｋｇで上昇させる（Slatopolsky et al., 1998, Am J Kidney Dis 32(2 Suppl 2): S40-7）。別の試験では、尿毒症ラットにおいて、パリカルシトールは、０．０８３μｇ／ｋｇで血清ＰＴＨを抑制し始めて血清Ｃａを上昇させる（Noonan et al., 2008, Nephrol Dial Transplant 23:3824-3830）。この高カルシウム血症の副作用は、この群の化合物がより広い治療適応症へ適用されるときの重要な制限項目である。

【０４６４】

実施例８７

[0335] 本実施例は、５／６腎摘出尿毒症ラットにおいて内皮機能を検査するための生物学的アッセイについて説明する。

【０４６５】

[0336] ５／６（亜全摘）腎摘出ラットを使用する実験条件は、上記した通りであった。最終投薬から２４時間後、動物を屠殺して、内皮機能の定量のために大動脈組織を採取した。

【０４６６】

[0337] ラットをペントバルビタールナトリウム（腹腔内、３５ｍｇ／ｋｇ）で麻酔した。胸大動脈を冷たい改良クレブス溶液（以下参照）に切除して、３ｍｍの大動脈リングを、５％CO_2－９５％O_2（３７℃でｐＨ７．４）で平衡化した改良クレブス溶液（ＮａＣｌ　６．９１６９，ＫＣｌ　０．３４９９，$NaHCO_3$　２．０９９８，$MgSO_4$　０．２９０１，KH_2PO_4　０．１６０４，$CaCl_2$　０．２６６３，グルコース　１．９９９４，ＥＤＴＡ　０．０２６を含有：（ｇ／Ｌ））において、０．５グラムの静止張力の下で１０ｍＬの組織浴中に懸垂させた。フェニレフリン（ＰＥ，３μＭ）の添加と、合間の１０分のウォッシュアウトによって大動脈を感作（sensitized）させた。大動脈は、ＰＥ（３μＭ）により予め収縮させた後、内皮依存性の血管拡張薬であるアセチルコリン（ＡＣｈ）を３～５分間隔で半対数増分（10^{-9}モル／Ｌ～$10^{-4.5}$モル／Ｌ）において加えて、ＡＣｈの効果がプラトーに達する時間を測定した。６０分のウォッシュアウトの後で、大動脈をＰＥ（３μＭ）で予め収縮させて、引き続き、内皮非依存性の血管拡張薬であるナトリウムニトロプルシッド（ＳＮＰ；10^{-9}モル／Ｌ～10^{-6}モル／Ｌ）で、３～５分間隔で処置して、その効果がプラトーに達する時間を測定した。ＢＬ－４２０Ｆ　データ獲得及び解析システムでデータを記録した。

【０４６７】

[0338] ＡＣｈ及びＳＮＰ誘発性の弛緩をＰＥ誘発プレ収縮からの弛緩（％）として計算した。両側ＡＮＯＶＡに続くボンフェローニ事後検定を使用して、血管機能における差を判定した。図１２Ａは、Ｖｉｄａ－５で２週の処置が、アセチルコリン誘発性の内皮依存性の弛緩において用量依存性の改善をもたらしたことを示す。比較として、図１２Ｂは、Ｖｉｄａ－５が、試験した用量で、ナトリウムニトロプルシッド（ＳＮＰ）誘発性の内皮非依存性の弛緩に対して有意な影響を及ぼさなかったことを示す。ＳＮＰは、一酸化窒素の供給源として働き、内皮非依存性の経路を介して弛緩を誘発する。

【０４６８】

[0339] 図１３Ａ及び１３Ｂは、Ｖｉｄａ－１１も、アセチルコリン誘発性の内皮依存性の弛緩において用量依存性の改善をもたらしたことを示す。Ｖｉｄａ－１１も、試験した用量で、ＳＮＰ誘発性の弛緩に対して有意な影響を及ぼさなかった。

【０４６９】

[0340] 図１４は、Ｖｉｄａ－１０が、アセチルコリン誘発性の内皮依存性の弛緩において用量依存性の改善をもたらしたことを示す。０．１６及び０．６４μｇ／ｋｇのＶｉｄａ－１０での処置は、アセチルコリン誘発性の内皮依存性の弛緩をシャムレベルまで戻して改善した。Ｖｉｄａ－１０も、試験した用量で、ＳＮＰ誘発性の弛緩に対して有意な

影響を及ぼさなかった。

【０４７０】

[0341] Ｖｉｄａ－１１は、ＰＴＨを抑制する点でより強力であるが、Ｖｉｄａ－１０は、内皮機能を改善する点でより強力である。これらの結果は、Ｖｉｄａ－５、Ｖｉｄａ－１０、及びＶｉｄａ－１１が、内皮機能を改善する点で強力であることを示す。Ｖｉｄａ－５、Ｖｉｄａ－１０、及びＶｉｄａ－１１は、異なる血清Ｃａ及びＰＴＨプロファイルを明示するので、この結果はまた、内皮機能を改善することに対する化合物の効果が血清Ｃａ及びＰＴＨに対するその効果とは無関係であることを示す。

【０４７１】

実施例８８

[0342] 本実施例は、５／６腎摘出尿毒症ラットにおいて左心室肥大を検査する生物学的アッセイについて説明する。

【０４７２】

[0343] ５／６（亜全摘）腎摘出ラットを使用する実験条件は、上記の通りであった。最終投薬から２４時間後、ラットをペントバルビタールナトリウム（３５ｍｇ／ｋｇ，腹腔内）で麻酔した。この動物を頚椎脱臼によって屠殺した。心臓を取って、冷たい生理食塩水で洗浄した。残留した生理食塩水を濾紙で拭った後で、新鮮なまま切除した心臓及び左心室の重量を測定して、左心室重量対体重の比（ＬＶＷ／ＢＷ）及び／又は左心室重量対心臓重量の比（ＬＶＷ／ＨＷ）を計算した。その後、この左心室を速やかに液体窒素の中へ入れて、組織学及び／又は免疫組織化学の分析用に保存した。

【０４７３】

[0344] 心筋細胞の形態を検査するために、左心室組織を４％ホルムアルデヒド－リン酸塩－緩衝化生理食塩水（ｐＨ７．４）溶液に一晩固定した。この試料をロウに埋め込んで、４μｍ切片へ切断した。この切片をヘマトキシリン－エオジンで染色して、顕微鏡下で検査した。

【０４７４】

[0345] 心筋細胞の直径を決定するために、既報の方法に従った（Xiang et al., 2005, Am J Physiol Endocrinol Metab 288: E125-132）。左心室の切片をＦＩＴＣ標識化コムギ胚芽アグルチニン（１：５希釈）で、室温で２時間染色してから、蛍光顕微鏡下で検査して、筋細胞の膜を可視化した。細胞の縦断面での２つの形質膜の間の距離を筋細胞の直径として測定することによって、心筋細胞の相対的な大きさを定量した。この測定は、ＩｍａｇｅＪソフトウェアを使用して行った。左心室スライドの５～１０の顕微鏡視野より無作為に選択した３０個の細胞よりデータを得た。

【０４７５】

[0346] 群平均±ＳＥＭを提示する。ｔ検定、片側ＡＮＯＶＡに続くダンネット事後検定、又は両側ＡＮＯＶＡに続くボンフェローニ事後検定を使用して、シャム、ビヒクル、及び処置動物の間の差を評価した。ヒトのＣＫＤ状態に類似して、５／６（亜全摘）腎摘出ラットは、左心室肥大を発症することが知られている（Wolf et al., 2000, Journal of Cardiovascular Pharmacology 36: S348-350）。左心室肥大の発症を評価するために、数匹の動物を処置前に屠殺した。

【０４７６】

[0347] 図１５Ａ及び１５Ｂは、腎切除術から８週後に、Ｖｉｄａ－５が、試験した用量で、ＬＶＷ／ＢＷ及びＬＶＷ／ＨＷを低下させることに用量依存性の効果をもたらしたことを示す。

【０４７７】

[0348] 図１６Ａ及び１６Ｂは、Ｖｉｄａ－１１がＬＶＷ／ＢＷをより低い２つの用量で低下させたが、０．１６μｇ／ｋｇでは低下させなかったという、混合した結果をこの化合物が示したことを表す。これらの試験からは血清Ｃａ、Ｐ、及びＰＴＨのようなすべての他のパラメータも採取して対照として用いたが、その数値は、上記のものと同様であった。Ｖｉｄａ－１１は、Ｖｉｄａ－５よりずっと高カルシウム血症性であるので、ＬＶ

Ｈを低下させることに対するＶｉｄａ－１１の効果が高カルシウム血症によって一部損なわれたいう可能性がある。

【０４７８】

[0349] 図１７は、Ｖｉｄａ－１０が、ＬＶＷ／ＢＷを低下させることに用量依存性の効果をもたらしたことを示す。Ｖｉｄａ－１０は、０．１６及び０．６４μｇ／ｋｇで、血清Ｃａに対して影響を及ぼさなかったが、ＬＶＷ／ＢＷを有意に低下させた。この試験では、Ｖｉｄａ－５（０．０４ｇ／ｋｇ）にロサルタン（０．０２５ｍｇ／ｍｌ、飲料水中）を加えて、Ｖｉｄａ－５（０．０４ｇ／ｋｇ）単独と比較したが、その結果は、Ｖｉｄａ－５が０．０４ｇ／ｋｇで、ロサルタン（アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト）の追加有り又は追加無しで、ＬＶＷ／ＢＷを完全に正常化することを示した。

【０４７９】

[0350] 図１８Ａ、１８Ｂ、１８Ｃ、及び１８Ｄは、ＮＸ－ビヒクル処置動物では、心筋細胞の形態によって実証されるように、心筋細胞が顕著に肥大傾向であったことを示す。Ｖｉｄａ－５は、０．０１μｇ／ｋｇで心筋細胞の形態を改善して、Ｖｉｄａ－５は、０．１６μｇ／ｋｇで、心筋細胞の形態をほとんどシャムレベルへ戻すまでに回復させた。これらの結果は、Ｖｉｄａ－５での処置がＮＸ尿毒症ラットの左心室肥大状態を改善するというＬＶＷ／ＢＷ及びＬＶＷ／ＨＷの結果を追認するものである。

【０４８０】

[0351] 左心室の切片をＦＩＴＣ標識化コムギ胚芽アグルチニンで染色して心筋細胞の直径を決定して、その結果を図１９に示す。Ｖｉｄａ－５は、０．０１～０．６４μｇ／ｋｇの用量で、心筋細胞の直径を有意に低下させた。

【０４８１】

実施例８９

[0352] 本実施例は、式（Ｉ）の化合物又はその塩を含む、５／６腎摘出尿毒症ラットにおけるタンパク尿の処置について説明する。

【０４８２】

[0353] ５／６（亜全摘）腎摘出ラットを使用する実験条件は、上記の通りであった。尿タンパク排出は、２つの時点（初回投薬前２４時間と最終投薬後２４時間）の２４時間の時間にわたる代謝ケージでの尿回収によって定量した。各動物を代謝ケージに入れて、２４時間の尿を回収した。ビューレット法（Morozova and Baryshnikova, 1991, Lab Delo 2: 23-5）によって、尿タンパク濃度を定量した。尿タンパク濃度と２４時間の間に産生された総尿量とを掛けることによって、１日あたりの総タンパク排出量を計算した。

【０４８３】

[0354] 群平均±ＳＥＭを提示する。ｔ検定を使用して、処置の前と後の差を評価した。片側ＡＮＯＶＡに続くダンネット事後検定を使用して、シャム、ビヒクル、及び処置動物の間の差を評価した。

【０４８４】

[0355] 図２０Ａ及び２０Ｂは、タンパク濃度（ｍｇ／ｍｌ）と１日あたりの総タンパク排出量がＮＸビヒクル群で有意に上昇したことを示す。Ｖｉｄａ－５とＶｉｄａ－１１は、試験した用量で、処置前と処置後を比較するとき、タンパク尿を有意に低下させた。この結果は、式（Ｉ）の化合物がタンパク尿の治療に有用であることを示す。加えて、Ｖｉｄａ－５とＶｉｄａ－１１は、異なる血清Ｃａプロファイルを明示するので、この結果はまた、タンパク尿を改善することに対する化合物の効果が血清Ｃａに対するその効果とは無関係であることを示す。

【０４８５】

実施例９０

[0356] 本実施例は、式（Ｉ）の化合物又はその塩を含む、ヒト平滑筋細胞中のトロンボスポンジン－１及びトロンボモジュリン等の血栓症マーカーの調節について説明する。

【０４８６】

[0357] ヒト冠動脈平滑筋細胞（ＨＣＡＳＭ）をＶｉｄａ－５又はＶｉｄａ－１１と様

々な濃度で４８時間インキュベートしてから、５０μｌのＳＤＳ－ＰＡＧＥ試料緩衝液に可溶化させた。ビシンコニン酸タンパクアッセイによって、各試料中のタンパク含量を定量した。４～１２％のＮｕＰＡＧＥゲルを用いたＳＤＳ－ＰＡＧＥによって試料を分離させて、ウェスタンブロッティングのためにタンパク質をフッ化ポリビニリデン膜へ電気泳動で移した。この膜をリン酸緩衝化生理食塩水－Ｔｗｅｅｎ２０（ＰＢＳ－Ｔ）中５％無脂肪ドライミルクを用いて、２５℃で１時間処理してから、ＰＢＳ－Ｔ中のマウス抗トロンボスポンジン－１モノクローナル抗体（２，０００倍希釈）又はマウス抗ＴＭモノクローナル抗体（２，０００倍希釈）とともに４℃で一晩インキュベートした。

【０４８７】

[0358] この膜をＰＢＳ－Ｔで洗浄して、西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗マウス抗体とともに２５℃で１時間インキュベートした。次いで、この膜をアマーシャムのＥＣＬプラスウェスタンブロッティング検出試薬とともにインキュベートした。Alpha Innotech 造影システムの Multiimage II によって特異的なバンドを可視化した。Spot Denso を使用して、バンド強度を定量化した。

【０４８８】

[0359] トロンボスポンジン－１（ＴＨＢＳ１）は、細胞対細胞の相互作用及び細胞対マトリックスの相互作用を媒介する接着性の糖タンパク質である。ＴＨＢＳ１は、フィブリノゲン、フィブロネクチン、ラミニン、Ｖ型コラーゲン、及びインテグリンα－Ｖ／β－１へ結合することができて、血小板凝集、血管新生、及び腫瘍形成において種々の役割を担うことが示されている。損傷血管やステント誘発性の新生内膜では、血管壁におけるＴＨＢＳ１発現が有意に増加している（Sajid et al., 2001, J. Investig. Med. 49: 398-406; Zohlnhofer et al., 2001, Circulation 103: 1396-1402）。トロンボモジュリン（ＴＭ）は、トロンビンの細胞表面受容体として機能している単量体の膜貫通タンパク質である。トロンビンがＴＭへ結合すると、コンホメーション変化を受けて、基質特異性が変化し、プロテインＣを活性化する。正常な状況下では、血栓症に関与する、ＴＨＢＳ１及びＴＭのような上記因子の多くは、専ら内皮細胞上に局在している。しかしながら、血管損傷は、しばしば、これら因子の発現パターンの変化をもたらす。例えば、ヒトとマウスの両方のアテローム硬化性の血管では、内皮細胞においてＴＭの発現が顕著に減少していることが示されて、進行性アテローム動脈硬化症のような病理学的状態の下では、ＳＭＣがＴＭの主な供給源になり得ることが示されている（Yoshii et al., 2003, Med. Electron. Microsc. 36: 165-172; Tohda et al., 1998, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 18: 1861-1869）。

【０４８９】

[0360] 図２１Ａは、Ｖｉｄａ－５とＶｉｄａ－２１によって、トロンボスポンジン－１タンパク質が平滑筋細胞中で有意に低下したことを示す。図２１Ｂは、Ｖｉｄａ－５とＶｉｄａ－２１によって、トロンボモジュリンタンパク質が平滑筋細胞中で増加したことを示す。

【０４９０】

[0361] 本明細書に引用される刊行物、特許出願、及び特許を含めて、すべての参考文献は、各参考文献が参照により組み込まれると個別にかつ具体的に示されるのと同程度で、また、その全体が本明細書で説明されるのと同程度で、参照により本明細書に組み込まれる。

【０４９１】

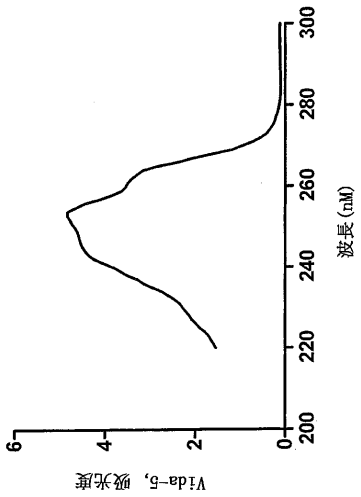
[0362] 本発明について記載する文脈における（特に、以下の特許請求の範囲の文脈における）、不定冠詞「a」及び「an」及び定冠詞「the」の用語と同様の指示語の使用は、本明細書において他に示さなければ、又は文脈によって明らかに矛盾していなければ、単数と複数の両方が含まれると解釈されたい。「～を含んでなる（comprising）」、「～を有する（having）」、「～が含まれる（including）」、及び「～を含有する（containing）」という用語は、他に示さなければ、制限のない用語として解釈されたい（即ち、「～が含まれるが、～に限定されない」ことを意味する）。本明細書の数値の範囲の列挙は

、本明細書において他に示さなければ、その範囲に該当するそれぞれ別々の値を個別に言及することの簡略法として役立つことを単に企図して、それぞれ別々の値は、本明細書に個別に引用されるかのように、本明細書へ組み込まれる。本明細書に記載されるすべての方法は、本明細書で他に示さなければ、又は文脈により他の点で明らかに矛盾しなければ、任意の好適な順序で実施することもできる。本明細書に提供するありとあらゆる実施例、又は例示の言語（例えば、「～等／～のような（such as）」）の使用は、本発明をより明らかにすることを単に企図するのであって、特許請求の範囲に記載されなければ、本発明の範囲に制限を設けるものではない。明細書中のどの言語も、本発明の実施に必須なものとして、特許請求の範囲に記載されないエレメントを示すと解釈してはならない。

【０４９２】

[0363] 本明細書には、本発明を行うのに本発明者に知られた最良の形式を含めて、本発明の好ましい態様が記載されている。当業者には、上述の記載を読めば、この好ましい態様の変形形態が明らかになるかもしれない。本発明者は、当業者がそのような変形形態を適正なものとして利用することを期待して、本発明者は、本明細書に具体的に記載したのとは別の方法で本発明が実施されると考える。従って、本発明には、準拠法によって許容されるように、添付の特許請求の範囲において引用される主題のすべての変更形態及び均等物が含まれる。さらに、本発明には、本明細書で他に示さなければ、又は文脈により他の点で明らかに矛盾しなければ、上記のエレメントのあらゆる組合せが、そのすべての可能な変形形態において含まれる。

【図１】



【図２】

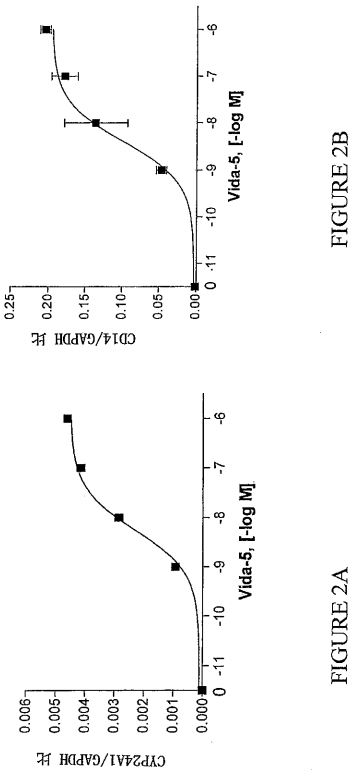


FIGURE 2B

FIGURE 2A

【図３】

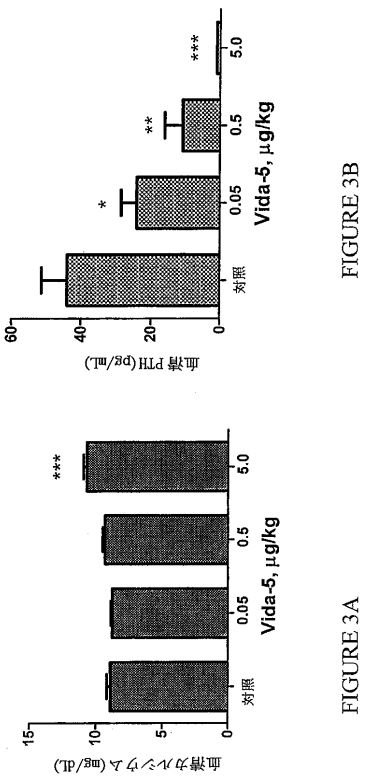
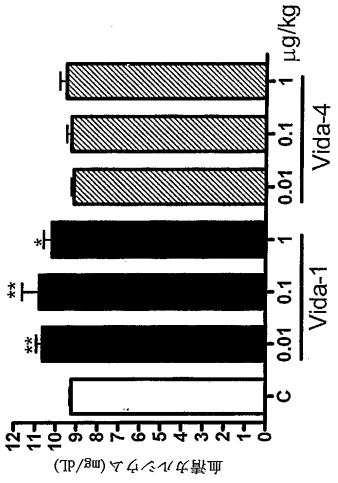


FIGURE 3A

FIGURE 3B

【図４】



【図５】

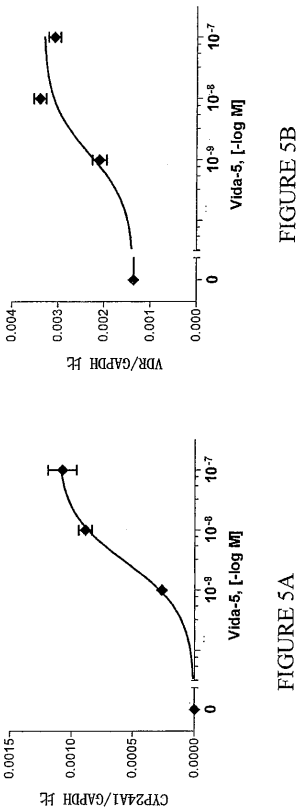


FIGURE 5A

FIGURE 5B

【図６】

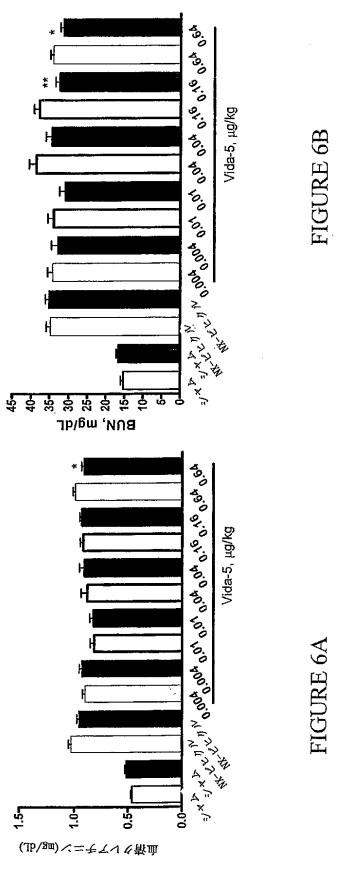


FIGURE 6A

FIGURE 6B

【図７】

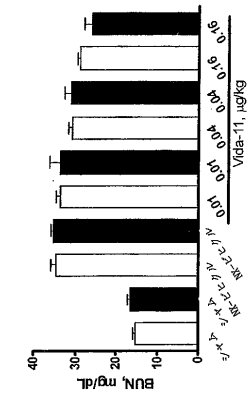


FIGURE 7B

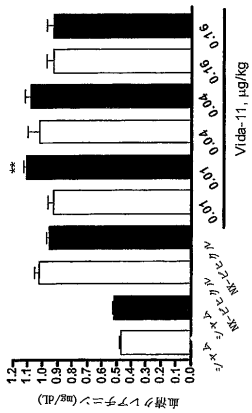


FIGURE 7A

【図８】

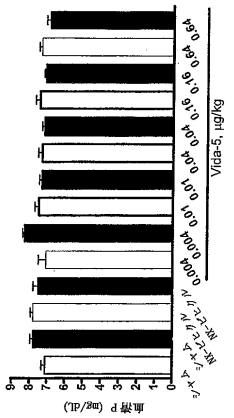


FIGURE 8B

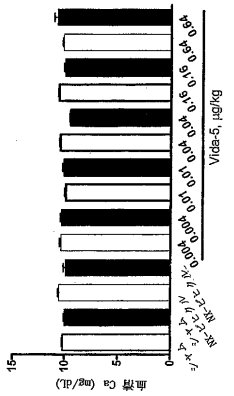


FIGURE 8A

【図９】

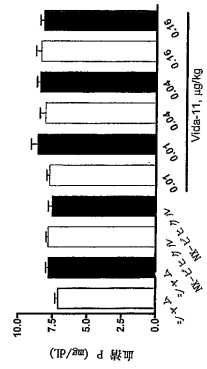


FIGURE 9B

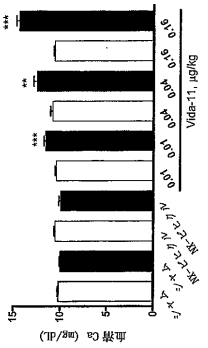


FIGURE 9A

【図１０】

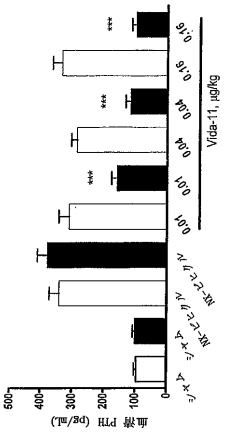


FIGURE 10B

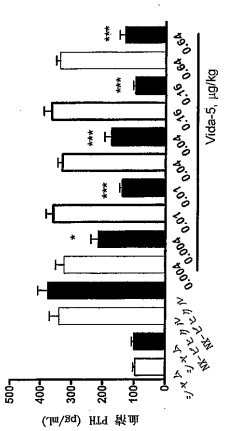


FIGURE 10A

【図１１】

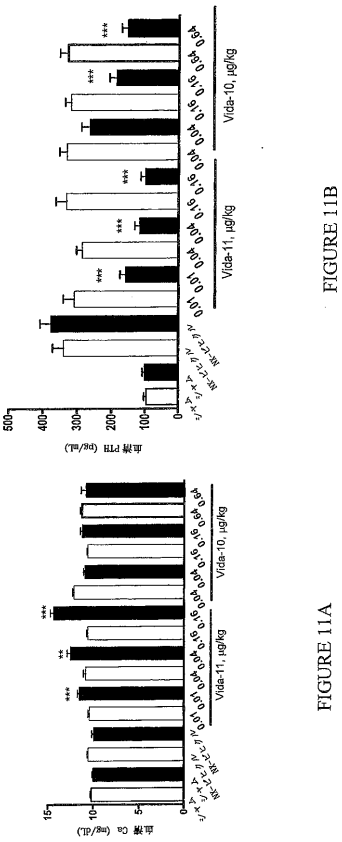


FIGURE 11A

FIGURE 11B

【図１２】

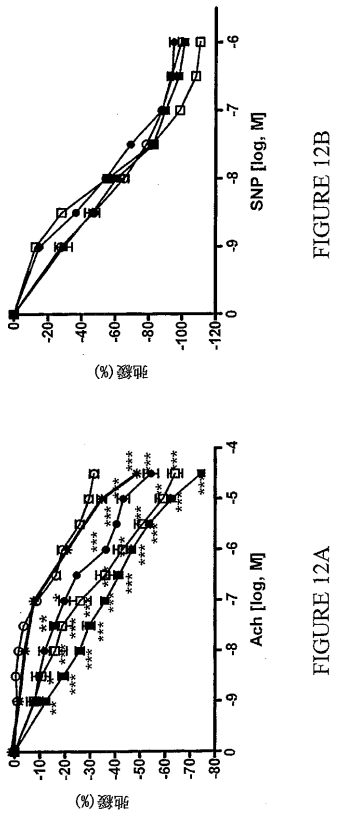


FIGURE 12A

FIGURE 12B

【図１３】

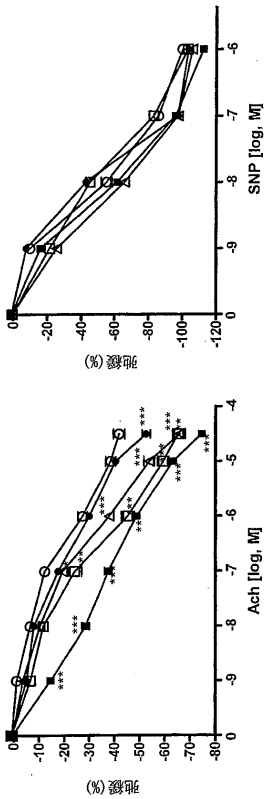
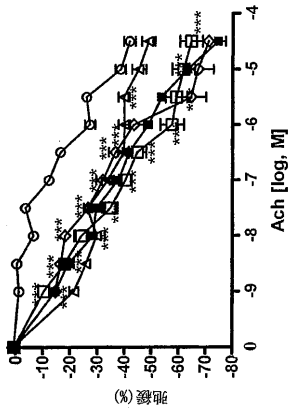


FIGURE 13A

FIGURE 13B

【図１４】



【図１５】

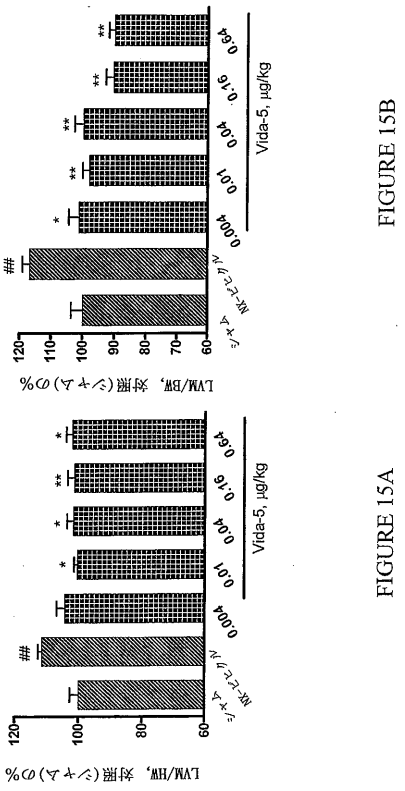


FIGURE 15B

FIGURE 15A

【図１６】

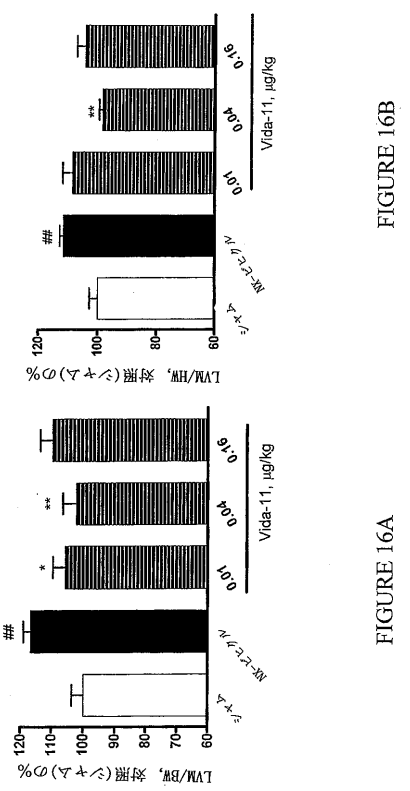
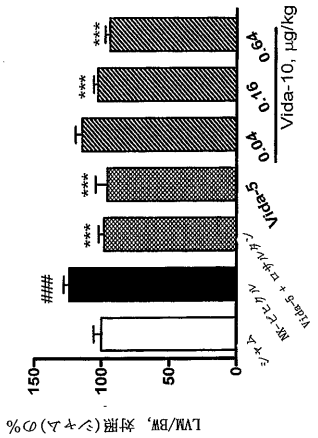


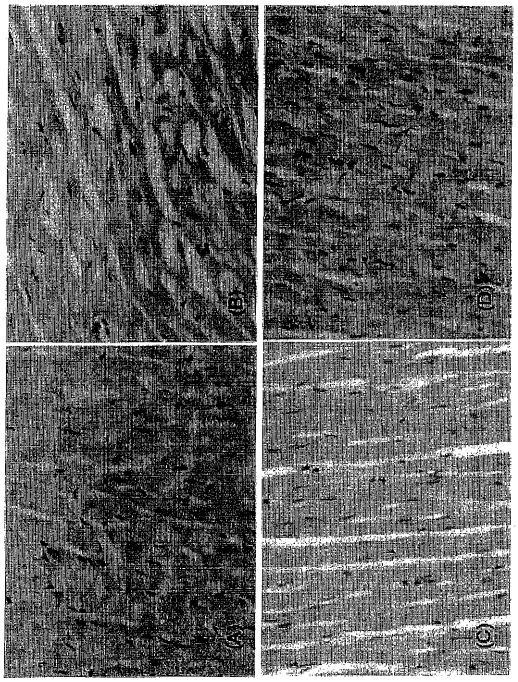
FIGURE 16B

FIGURE 16A

【図１７】

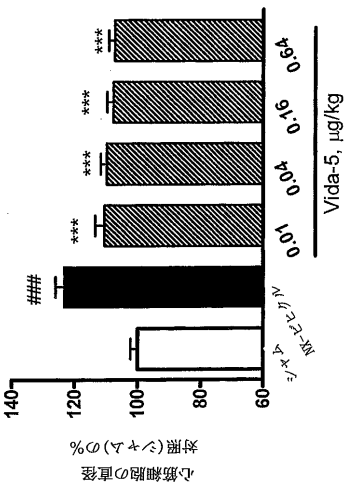


【図１８】



FIGURES 18A, 18B, 18C, AND 18D

【図１９】



【図２０】

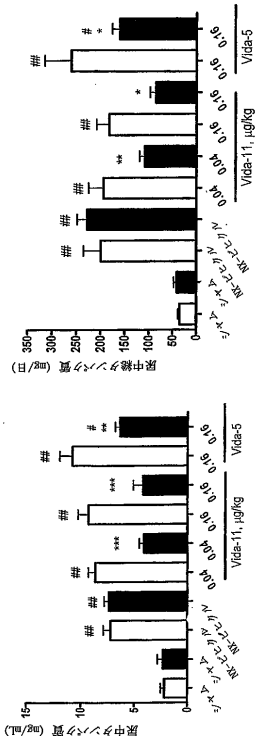


FIGURE 20B

FIGURE 20A

【図２１Ａ】

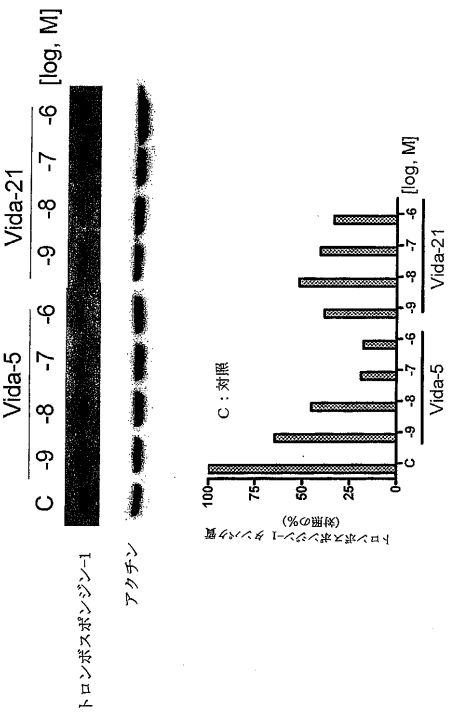


FIGURE 21A

【図２１Ｂ】

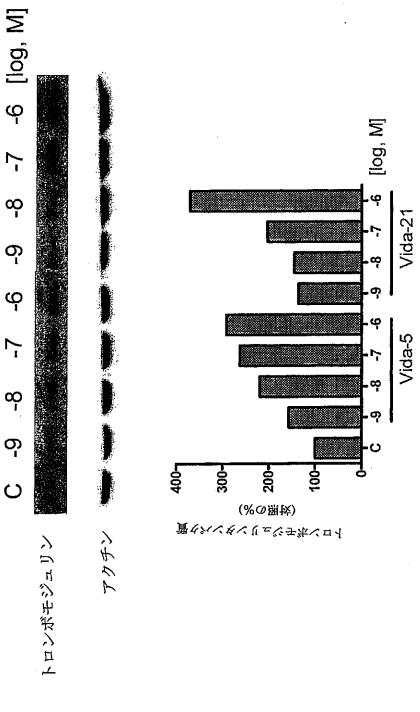


FIGURE 21B

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			ＦＩ	
Ａ６１Ｐ	*17/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06
Ａ６１Ｐ	*5/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/20
Ａ６１Ｐ	*19/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/10
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00
Ａ６１Ｐ	*3/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00
Ａ６１Ｐ	*3/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/06
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12
Ａ６１Ｐ	*19/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04
Ａ６１Ｐ	*9/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/00
Ａ６１Ｐ	*37/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/12
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02
Ａ６１Ｐ	*25/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/18
Ａ６１Ｐ	*7/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00
			Ａ６１Ｐ	7/02

(74)代理人　100173635
弁理士　吉田　樹里
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男
(74)代理人　100096013
弁理士　富田　博行
(74)代理人　100126985
弁理士　中村　充利
(72)発明者　河合　恵
アメリカ合衆国イリノイ州６００４８－３３４４，リバティヴィル，ケンウッド・アベニュー　７４６

審査官　上村　直子

(56)参考文献　国際公開第２００４／０３３４２０（WO，Ａ１）
特表２００５－５２７５５８（ＪＰ，Ａ）
特表２００１－５０４１３５（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５４３１１５（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－３３０７１４（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５１３４１６（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５２５０７５（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５０８２７８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５０４１８０（ＪＰ，Ａ）
特開平１０－１８２５９７（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５４１２４２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００４／０６７５０４（WO，Ａ１）

SHIMIZU,M. et al., Synthesis and biological activities of new 1α,25-dihydroxy-19-norvitamin D3 analogs with modifications in both the A-ring and the side chain, Bioorganic & Medicinal Chemistry, ２００６年, Vol.14, p.4277-4294

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)

ＣＡｐｌｕｓ（ＳＴＮ）

ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）