

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6035331号  
(P6035331)

(45) 発行日 平成28年11月30日 (2016.11.30)

(24) 登録日 平成28年11月4日 (2016.11.4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 401/00 (2006.01)

C O 7 C 401/00 C S P

C O 7 F 7/18 (2006.01)

C O 7 F 7/18 W

A 6 1 K 31/593 (2006.01)

A 6 1 K 31/593

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

請求項の数 36 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-515955 (P2014-515955)  
 (86) (22) 出願日 平成24年6月13日 (2012.6.13)  
 (65) 公表番号 特表2014-523419 (P2014-523419A)  
 (43) 公表日 平成26年9月11日 (2014.9.11)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/042225  
 (87) 国際公開番号 W02012/174095  
 (87) 国際公開日 平成24年12月20日 (2012.12.20)  
 審査請求日 平成27年5月27日 (2015.5.27)  
 (31) 優先権主張番号 61/550,099  
 (32) 優先日 平成23年10月21日 (2011.10.21)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/496,777  
 (32) 優先日 平成23年6月14日 (2011.6.14)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509087922  
 ウィスコンシン アラムニ リサーチ フ  
 ァンデーション  
 アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 マデ  
 イソン ウォルナット ストリート 61  
 4 第13 フロアー  
 (74) 代理人 100102978  
 弁理士 清水 初志  
 (74) 代理人 100102118  
 弁理士 春名 雅夫  
 (74) 代理人 100160923  
 弁理士 山口 裕孝  
 (74) 代理人 100119507  
 弁理士 刑部 俊

前置審査

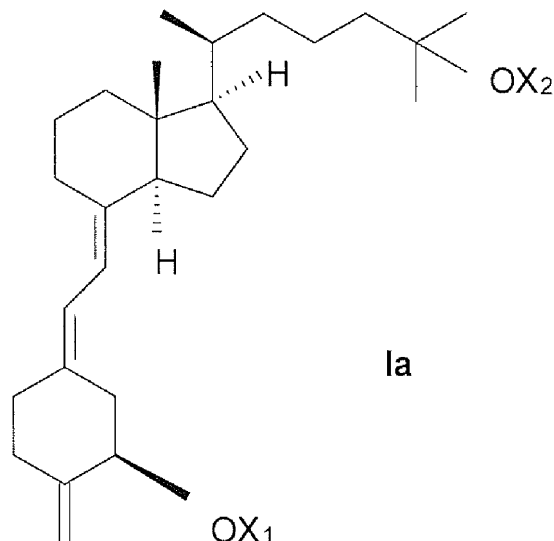
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3-デスオキシ-2-メチレン-19-ノルビタミンD類似体およびそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式の化合物：



式中、 $X_1$  および  $X_2$  は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素またはヒドロキシ保護基より選択され、かつ該ヒドロキシ保護基は、アルコキシカルボニル基、アシル基、ア

ルキルシリル基またはアルキルアリールシリル基である。

【請求項 2】

$X_2$  が水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

$X_1$  が水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

$X_1$  および  $X_2$  が両方とも *t*-ブチルジメチルシリルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

有効量の請求項 1 記載の化合物の少なくとも 1 つを薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

10

【請求項 6】

前記有効量が組成物 1 グラム当たり  $0.01 \mu\text{g} \sim 1000 \mu\text{g}$  を構成する、請求項 5 記載の薬学的組成物。

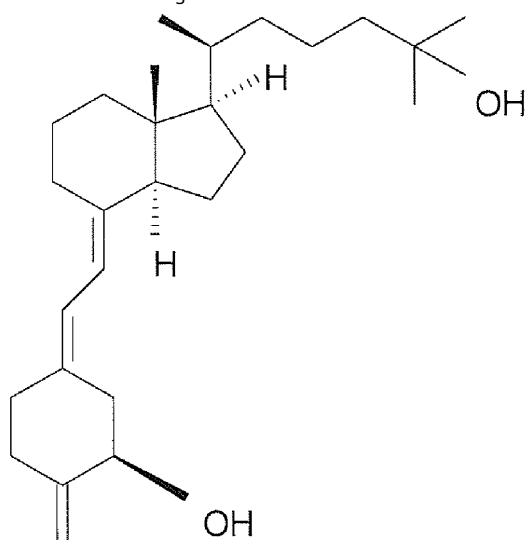
【請求項 7】

前記有効量が組成物 1 グラム当たり  $0.1 \mu\text{g} \sim 500 \mu\text{g}$  を構成する、請求項 5 記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミン D<sub>3</sub> と命名される、下記式の化合物：

20



30

。

【請求項 9】

有効量の (20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミン D<sub>3</sub> を薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

【請求項 10】

前記有効量が組成物 1 グラム当たり  $0.01 \mu\text{g} \sim 1000 \mu\text{g}$  を構成する、請求項 9 記載の薬学的組成物。

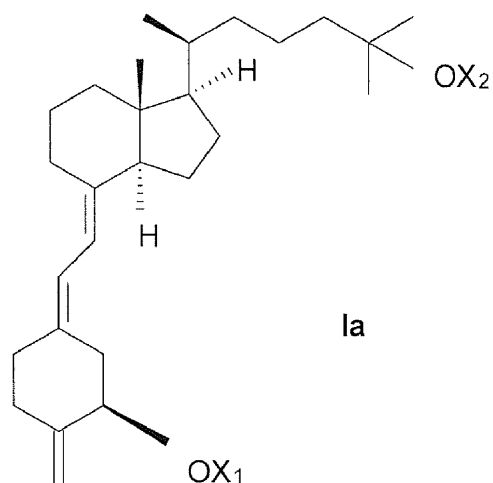
40

【請求項 11】

前記有効量が組成物 1 グラム当たり  $0.1 \mu\text{g} \sim 500 \mu\text{g}$  を構成する、請求項 9 記載の薬学的組成物。

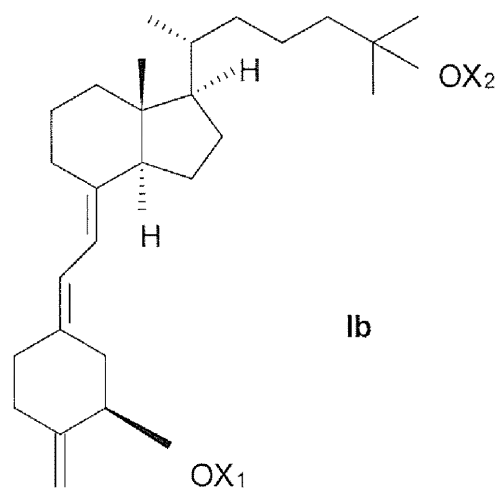
【請求項 12】

骨肉腫、白血病、大腸がん、乳がん、皮膚がん、または前立腺がんからなる群より選択される疾患を処置するための薬学的組成物であって、下記のいずれかの式の 3-デスオキシ-2-メチレン-19-ノル-ビタミン D 類似体の有効量を含む、薬学的組成物：



10

または



20

式中、 $X_1$  および  $X_2$  は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素またはヒドロキシ保護基より選択され、かつ該ヒドロキシ保護基は、アルコキシカルボニル基、アシル基、アルキルシリル基またはアルキルアリールシリル基である。

30

【請求項 13】

前記ビタミンD類似体が経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、経鼻投与、または舌下投与されるように用いられる、請求項 12 記載の薬学的組成物。

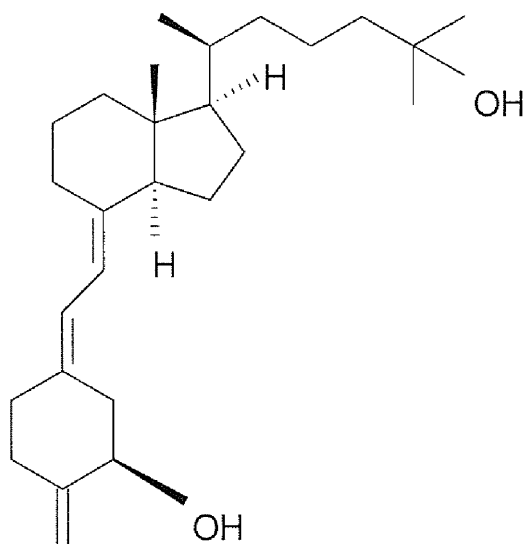
【請求項 14】

0.01  $\mu\text{g}/\text{日}$  ~ 1000  $\mu\text{g}/\text{日}$  の投与量で前記ビタミンD類似体が投与されるように用いられる、請求項 12 記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

前記ビタミンD類似体が、(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>と命名される、下記式のビタミンD類似体である、請求項 12 記載の薬学的組成物：

40

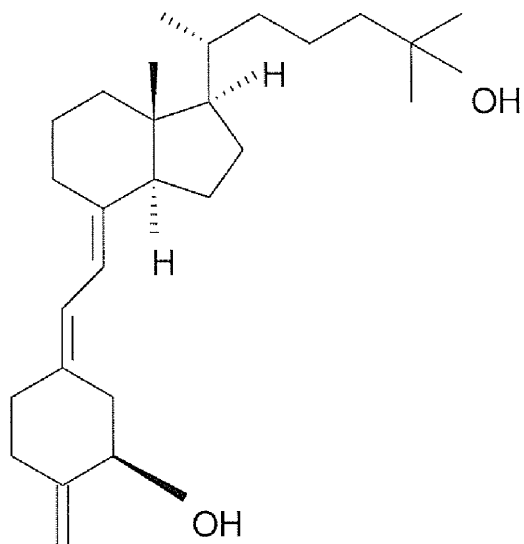


10

## 【請求項 16】

前記ビタミンD類似体が、(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>と命名される、下記式のビタミンD類似体である、請求項12記載の薬学的組成物：

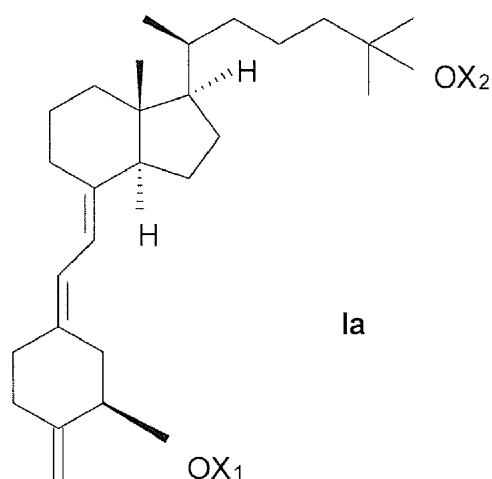
20



30

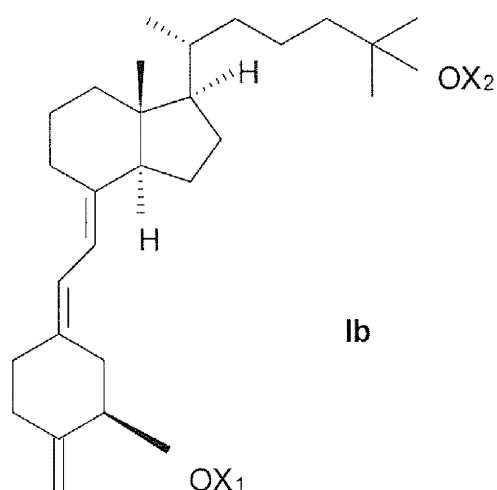
## 【請求項 17】

代謝性骨疾患を処置するための薬学的組成物であって、下記のいずれかの式の化合物の有効量を含む、薬学的組成物：



10

または



20

式中、 $X_1$  および  $X_2$  は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素またはヒドロキシ保護基より選択され、かつ該ヒドロキシ保護基は、アルコキシカルボニル基、アシル基、アルキルシリル基またはアルキルアリールシリル基である。

30

【請求項 18】

前記疾患が、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、ステロイド誘発性骨粗鬆症、低骨代謝回転型骨粗鬆症、骨軟化症、または腎性骨異常栄養症である、請求項 17 記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

前記化合物が経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、経鼻投与、または舌下投与されるように用いられる、請求項 17 記載の薬学的組成物。

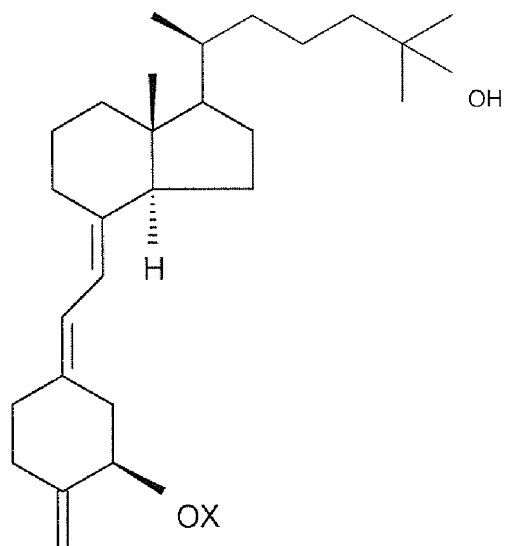
【請求項 20】

0.01  $\mu\text{g}$  / 日 ~ 1000  $\mu\text{g}$  / 日の投与量で前記化合物が投与されるように用いられる、請求項 17 記載の薬学的組成物。

40

【請求項 21】

前記化合物が、(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>と命名される、下記式の化合物である、請求項 17 記載の薬学的組成物：



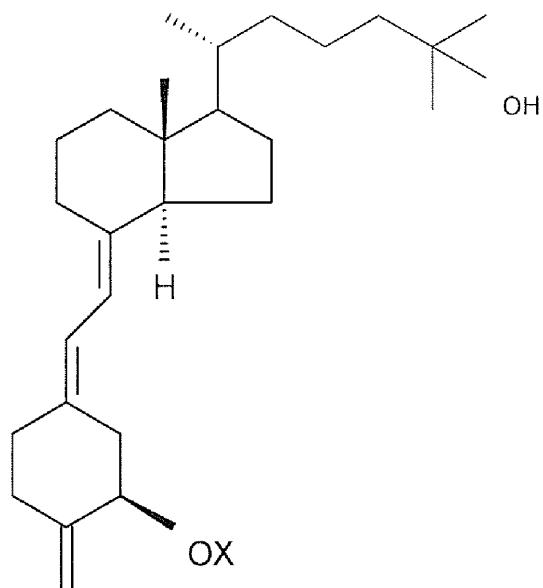
10

。

## 【請求項 2 2】

前記化合物が、(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>と命名される、下記式の化合物である、請求項17記載の薬学的組成物：

20



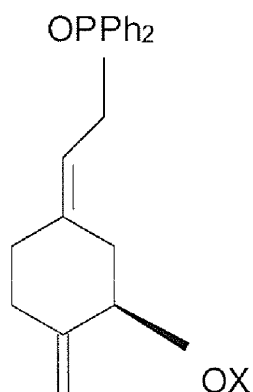
30

。

## 【請求項 2 3】

Xが、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択され、かつ該ヒドロキシ保護基が、アルコキシカルボニル基、アシル基、アルキルシリル基またはアルキルアリールシリル基である、下記式の化合物：

40



10

。

## 【請求項 2 4】

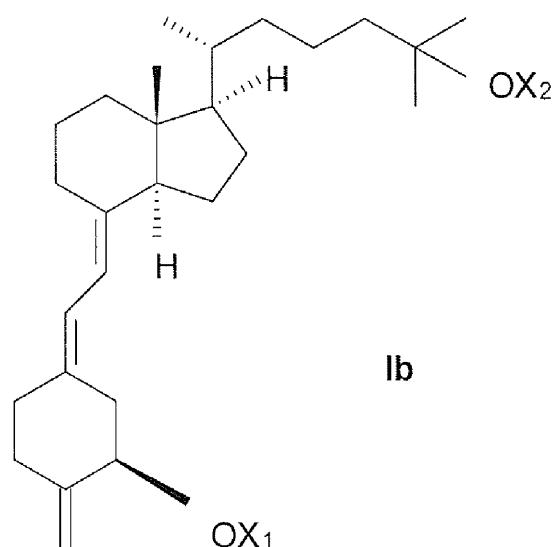
X が水素である、請求項 2 3 記載の化合物。

## 【請求項 2 5】

X が t - ブチルジメチルシリルである、請求項 2 3 記載の化合物。

## 【請求項 2 6】

下記式の化合物：



20

lb

30

式中、X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素またはヒドロキシ保護基より選択され、かつ該ヒドロキシ保護基は、アルコキシカルボニル基、アシル基、アルキルシリル基またはアルキルアリールシリル基である。

## 【請求項 2 7】

X<sub>2</sub> が水素である、請求項 2 6 記載の化合物。

## 【請求項 2 8】

X<sub>1</sub> が水素である、請求項 2 6 記載の化合物。

40

## 【請求項 2 9】

X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> が両方とも t - ブチルジメチルシリルである、請求項 2 6 記載の化合物。

。

## 【請求項 3 0】

有効量の請求項 2 6 記載の化合物の少なくとも 1 つを薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

## 【請求項 3 1】

前記有効量が組成物 1 グラム当たり 0 . 0 1 μ g ~ 1 0 0 0 μ g を構成する、請求項 3 0 記載の薬学的組成物。

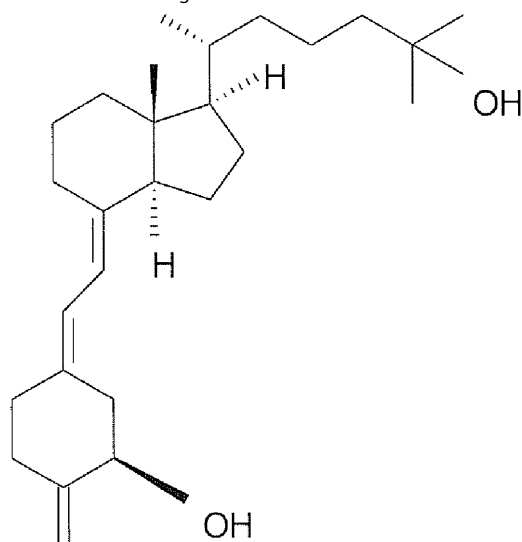
## 【請求項 3 2】

50

前記有効量が組成物 1 グラム当たり  $0.1 \mu\text{g} \sim 500 \mu\text{g}$  を構成する、請求項 30 記載の薬学的組成物。

【請求項 33】

(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>と命名される、下記式の化合物：



10

20

【請求項 34】

有効量の (20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>を薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

【請求項 35】

前記有効量が組成物 1 グラム当たり  $0.01 \mu\text{g} \sim 1000 \mu\text{g}$  を構成する、請求項 34 記載の薬学的組成物。

【請求項 36】

前記有効量が組成物 1 グラム当たり  $0.1 \mu\text{g} \sim 500 \mu\text{g}$  を構成する、請求項 34 記載の薬学的組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ビタミンD化合物、より詳細には3-デスオキシ-2-メチレン-19-ノル-ビタミンD類似体およびそれらの薬学的使用、特に(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノルビタミンD<sub>3</sub>、その生物活性およびその薬学的使用、ならびに(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノルビタミンD<sub>3</sub>、その生物活性およびその薬学的使用に関する。この後者の化合物は、20-メチル置換基が天然の配向または「R」配向にあることから、3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノルビタミンD<sub>3</sub>と単に呼ばれることもある。

40

【背景技術】

【0002】

天然ホルモンである1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、およびエルゴステロール系列のその類似体、すなわち1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>は、動物およびヒトにおける非常に強力なカルシウム恒常性制御因子であることが知られており、細胞分化におけるそれらの作用も確立された(Ostrem et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2610 (1987) (非特許文献1))。1-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、1-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、様々な側鎖同族体化ビタミンおよびフッ素化類似体を含むこれらの代謝産物の多くの構造類似体が調製および試験された。これらの化合物の一部は、細胞分化およびカルシウム制御における作用の興味深い隔たりを示す。この作用における差異は、腎性骨異栄養症、ビタミンD抵抗性

50



くる病、骨粗鬆症、乾癬、および特定の悪性腫瘍などの種々の疾患の処置に有用でありうる。

#### 【0003】

ビタミンD類似体の別のクラス、すなわちいわゆる19-ノル-ビタミンD化合物は、ビタミンD系に典型的なA環外メチレン基(炭素19)の2個の水素原子によって置き換えることを特徴とする。いくつかの19-ノル-類似体(例えば1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>)の生物学的試験は、細胞分化を誘導する際の高い有効性、および減少したカルシウム動員活性を伴う選択的活性プロファイルを明らかにした。したがって、これらの化合物は悪性腫瘍の処置または様々な皮膚障害の処置用の治療剤として潜在的に有用である。そのような19-ノル-ビタミンD類似体の2つの異なる合成方法が記載されている(Perlman et al., Tetrahedron Lett. 31, 1823 (1990) (非特許文献2); Perlman et al., Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991) (非特許文献3)およびDeLuca et al., 米国特許第5,086,191号(特許文献1))。

10

#### 【0004】

米国特許第4,666,634号(特許文献2)では、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の2-ヒドロキシ類似体およびアルコキシ(例えばED-71)類似体が潜在的な骨粗鬆症薬および抗腫瘍薬として記載および検討されている。Okano et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 163, 1444 (1989) (非特許文献4)も参照。1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の他の2-置換(ヒドロキシアルキル基による、例えばED-120、およびフルオロアルキル基による)A環類似体も調製および試験されている(Miyamoto et al., Chem. Pharm. Bull. 41, 1111 (1993) (非特許文献5); Nishii et al., Osteoporosis Int. Suppl. 1, 190 (1993) (非特許文献6); Posner et al., J. Org. Chem. 59, 7855 (1994) (非特許文献7)およびJ. Org. Chem. 60, 4617 (1995) (非特許文献8))。

20

#### 【0005】

興味深く選択的な活性プロファイルを示す1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>の2-置換類似体、すなわち2位においてヒドロキシ基またはアルコキシ基で置換された化合物(DeLuca et al., 米国特許第5,536,713号(特許文献3))、2位において2-アルキル基で置換された化合物(DeLuca et al. 米国特許第5,945,410号(特許文献4))および2位において2-アルキリデン基で置換された化合物(DeLuca et al. 米国特許第5,843,928号(特許文献5))も合成された。すべてのこれらの研究は、ビタミンD受容体中の結合部位が合成ビタミンD類似体中のC-2における異なる置換基を収容することができることを示す。

30

#### 【0006】

薬理学的に重要なビタミンD化合物の19-ノルクラスを調査する継続的な試みにおいて、炭素2(C-2)におけるメチレン置換基の存在、炭素1(C-1)と炭素3(C-3)との両方におけるヒドロキシル基の存在、および炭素20(C-20)に結合した短縮側鎖の存在を特徴とする類似体も合成および試験された。1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-プレグナカルシフェロールが米国特許第6,566,352号(特許文献6)に記載され、一方、1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ホモプレグナカルシフェロールが米国特許第6,579,861号(特許文献7)に記載され、1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビスホモプレグナカルシフェロールが米国特許第6,627,622号(特許文献8)に記載されている。これら3つの化合物はすべて、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>に比べて比較的高いビタミンD受容体に対する結合活性および比較的高い細胞分化活性を有するが、血漿カルシウム上昇活性はあったとしてもほとんど有さない。'352、'861および'622特許に記載のとおり、これらの化合物は、それらの生物活性により、種々の薬学的使用のための優れた候補となる。

40

#### 【0007】

炭素10(C-10)から炭素2(C-2)へのA環外メチレン基の転位を特徴とする天然ホルモン1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の類似体(例えば1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビタミンD類似体)が合成および試験された[Sicinski et al., J. Med. Chem., 41, 4662 (1998) (非特許文献9); Sicinski et al., Steroids 67, 247 (2002) (非特許文献10); ならびにDeLuca et al., 米国特許第5,843,928号(特許文献5); 同第5,936,133号(特許文

50

献9)および同第6,382,071号(特許文献10))を参照]。これらの類似体について行った分子力学研究は、A環立体配座の変化がシクロヘキサンジオール環の平坦化を引き起こしうると予測している。また、分子力学計算およびNMR研究は、A環立体配座平衡が約6:4であり、エクアトリアル1-OHを有する配座異性体に有利であると予測している。さらに、19-ノル-ビタミンD炭素骨格への2-メチレン基の導入がその1-A環ヒドロキシルおよび3-A環ヒドロキシルの特性を変化させると予測された。それらは両方とも、天然ホルモン[すなわち1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]の分子中の1-ヒドロキシル基と同様のアリル位置にある。1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビタミンD類似体が著しい生物学的有効性を特徴とすることがわかった。さらに、そのような類似体の生物学的有効性は、「非天然の」(20S)-配置が存在する場合に劇的に強化されうる。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許第5,086,191号

【特許文献2】米国特許第4,666,634号

【特許文献3】米国特許第5,536,713号

【特許文献4】米国特許第5,945,410号

【特許文献5】米国特許第5,843,928号

【特許文献6】米国特許第6,566,352号

【特許文献7】米国特許第6,579,861号

20

【特許文献8】米国特許第6,627,622号

【特許文献9】米国特許第5,936,133号

【特許文献10】米国特許第6,382,071号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Ostrem et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2610 (1987)

【非特許文献2】Perlman et al., Tetrahedron Lett. 31, 1823 (1990)

【非特許文献3】Perlman et al., Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991)

【非特許文献4】Okano et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 163, 1444 (1989)

【非特許文献5】Miyamoto et al., Chem. Pharm. Bull. 41, 1111 (1993)

30

【非特許文献6】Nishii et al., Osteoporosis Int. Suppl. 1, 190 (1993)

【非特許文献7】Posner et al., J. Org. Chem. 59, 7855 (1994)

【非特許文献8】J. Org. Chem. 60, 4617 (1995)

【非特許文献9】Sicinski et al., J. Med. Chem., 41, 4662 (1998)

【非特許文献10】Sicinski et al., Steroids 67, 247 (2002)

【発明の概要】

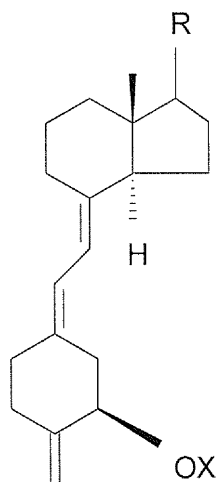
【0010】

本発明は、炭素10(C-10)から炭素2(C-2)へのA環外メチレン基の転位を特徴とするビタミンD化合物(例えば2-メチレン-19-ノルビタミンD類似体)を目的とする。また、これらの類似体は3-OH基を欠いているが、生物活性に重要な1-OH基の存在を特徴とする。したがって、本発明は、3-デスオキシ-2-メチレン-19-ノル-ビタミンD類似体およびそれらの薬学的使用、より具体的には(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノルビタミンD<sub>3</sub>、その生物活性、およびこの化合物の様々な薬学的使用、ならびに(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>、その生物活性、およびこの化合物の様々な薬学的使用に関する。

40

【0011】

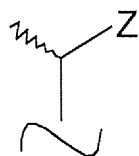
構造的には、これらの3-デスオキシ-2-メチレン-19-ノル-ビタミンD類似体は、以下に示す一般式Iを特徴とする：



I

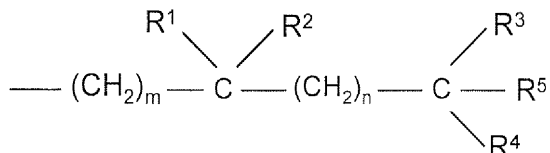
10

式中、Xは、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択され、かつR基は、ビタミンD型化合物について公知の典型的な側鎖のいずれかを表す。したがって、Rは、水素、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、もしくはフルオロアルキル基であってもよいが、またはRは、下記式の側鎖を表してもよく、



20

式中、炭素20における立体化学的中心はR配置もしくはS配置を有してもよく、かつ上記側鎖構造中のZは、Y、-OY、-CH<sub>2</sub>OY、-C(CY)<sub>2</sub>、および-CH=CHYより選択され、該側鎖中の二重結合はシス幾何配置もしくはトランス幾何配置を有してもよく、かつYは水素、メチル、-COR<sup>5</sup>、および下記構造の基より選択され、



30

式中、mおよびnは独立して0~5の整数を表し、R<sup>1</sup>は、水素、重水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC<sub>1</sub>~5アルキルより選択され、該C<sub>1</sub>~5アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>のそれぞれは、独立して重水素、重水素化アルキル(deuteroalkyl)、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC<sub>1</sub>~5アルキルより選択され、該C<sub>1</sub>~5アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって、オキシ基、もしくはkが整数である一般式C<sub>k</sub>H<sub>2k</sub>-を有するアルキリデン基、=CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基、もしくはpが2~5の整数である-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-基を表し、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって、オキシ基、もしくはqが2~5の整数である-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-基を表し、かつR<sup>5</sup>は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、もしくはC<sub>1</sub>~5アルキルを表し、かつ該側鎖中の20位、22位、もしくは23位におけるCH基のいずれかは窒素原子で置き換えられてもよいが、または20位、22位、および23位における-CH(CH<sub>3</sub>)-基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-基、-CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-基、もしくは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基のいずれかはそれぞれ酸素原子もしくは硫黄原子で置き換えられてもよい。

40

【0012】

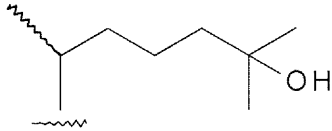
側鎖の特定の重要な例は、天然の20R-配置を有する下記式(a)、(b)、(c)、(d)および(e)で表される構造、すなわち25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>において生じる側鎖(a)；ビタミンD<sub>3</sub>において生じる側鎖(b)；25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>において生じる側鎖(c)；ビタミンD<sub>2</sub>において生じる側鎖(d)；および25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>のC-24エピマーにおいて生じる

50

側鎖(e)である。

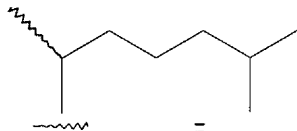
【 0 0 1 3 】

側鎖のさらなる重要な例は、20-エピ配置または(20S)-配置を有する下記式(a)、(b)、(c)、(d)および(e)で表される構造、すなわち(20S)-25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>において生じる側鎖(a)；(20S)-ビタミンD<sub>3</sub>において生じる側鎖(b)；(20S)-25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>において生じる側鎖(c)；(20S)-ビタミンD<sub>2</sub>において生じる側鎖(d)；および(20S)-25-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>のC-24エピマーにおいて生じる側鎖(e)である。

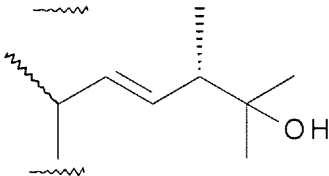


(a)

10

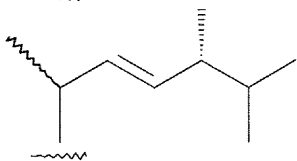


(b)

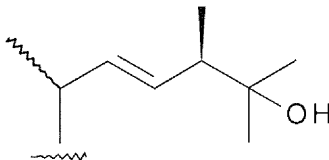


(c)

20



(d)



(e)

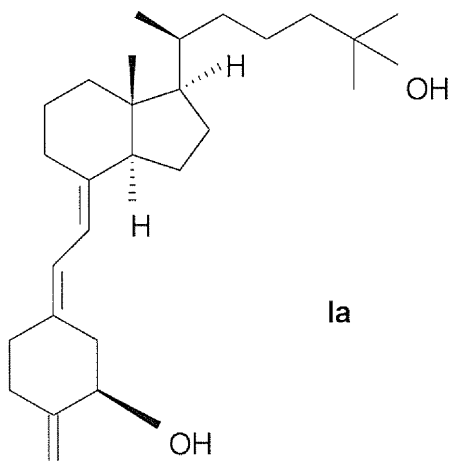
【 0 0 1 4 】

炭素20に対する波線は、炭素20がR配置またはS配置のいずれかを有しうることを示す。

30

【 0 0 1 5 】

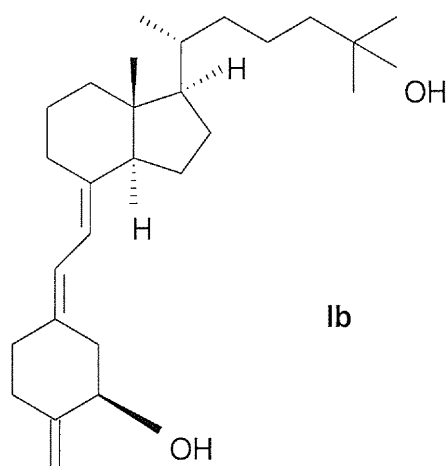
好ましい類似体は、下記式Ia:



Ia

40

を有する(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>(本明細書では「3-デスオキシ-2MD」と呼ぶ)、および下記式Ib:



10

を有する(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1 $\beta$ ,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>(本明細書では「3D-MJ」と呼ぶ)である。

【0016】

式I、特に式Iaおよび式Ibの上記化合物は、生物活性の望ましい非常に有利なパターンを示す。これらの化合物は、ビタミンD受容体に対する比較的高い結合性を特徴とし、すなわち、1 $\beta$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>とほぼ同等の親和性で結合し、骨細胞中では、それらのインビトロ転写活性は、24-ヒドロキシラーゼ遺伝子トランス活性化を引き起こす際にやはり1 $\beta$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>と実質的に同等である。それらは、単球へのHL-60細胞の分化を引き起こす際に1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に比べてほぼ同等であるかまたはわずかに強力である。それらはまた、1 $\beta$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>に比べてほぼ同等であるかまたはわずかに大きい骨からカルシウムを動員する能力における活性、および同様であるかまたはごくわずかに小さい腸管カルシウム輸送を促進する能力における活性を示す。

20

【0017】

上記化合物I、特にIaおよびIbは、比較的高い結合親和性を有し、比較的高い細胞分化活性および高い骨カルシウム動員活性を特徴とするが、わずかに低い腸管カルシウム輸送活性を有する。したがって、これらの化合物は、抗がん剤としての可能性を有し、骨肉腫、白血病、大腸がん、乳がん、皮膚がん骨肉腫および前立腺がんの予防用または処置用の治療剤を提供する。3-デスオキシ-2MDおよび3D-MJは、それらの骨内での選択的な活性および細胞分化に対する比較的高い有効性が理由で、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、ステロイド誘発性骨粗鬆症、低骨代謝回転型骨粗鬆症、骨軟化症、および腎性骨異常栄養症などの骨疾患の処置にも有用でありうる。

30

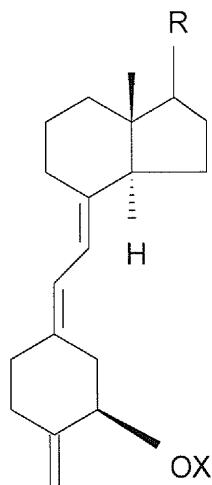
【0018】

1つまたは複数の前記化合物は、上述の疾患を処置または予防するための組成物中に、該組成物1グラム当たり約0.01  $\mu$ g ~ 約1000  $\mu$ g、好ましくは該組成物1グラム当たり約0.1  $\mu$ g ~ 約500  $\mu$ gの量で存在することができ、約0.01  $\mu$ g/日 ~ 約1000  $\mu$ g/日、好ましくは約0.1  $\mu$ g/日 ~ 約500  $\mu$ g/日の投与量で局所投与、経皮投与、経口投与、直腸投与、経鼻投与、舌下投与、または非経口投与することができる。

40

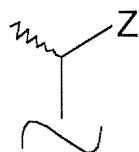
[本発明1001]

下記式を有する化合物:



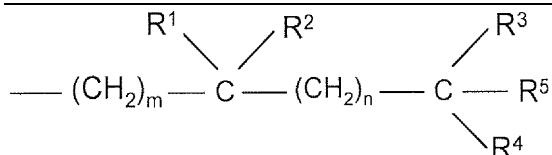
10

式中、Xは、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択され、かつ、Rは、水素、アルキル基、ヒドロキシルアルキル基、もしくはフルオロアルキル基であってもよい、またはRは下記式の側鎖を表してもよく、



20

式中、炭素20における立体化学的中心はR配置もしくはS配置を有してもよく、かつ上記側鎖構造中のZは、Y、-OY、-CH<sub>2</sub>OY、-C(CY)<sub>2</sub>、および-CH=CHYより選択され、該側鎖中の二重結合はシス幾何配置もしくはトランス幾何配置を有してもよく、かつYは水素、メチル、-COR<sup>5</sup>、および下記構造の基より選択され、



30

式中、mおよびnは独立して0~5の整数を表し、R<sup>1</sup>は、水素、重水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC<sub>1</sub>~<sub>5</sub>-アルキルより選択され、該C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>-アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>のそれぞれは独立して重水素、重水素化アルキル(deuteroalkyl)、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC<sub>1</sub>~<sub>5</sub>-アルキルより選択され、該C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>-アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって、オキソ基、もしくはkが整数である一般式C<sub>k</sub>H<sub>2k</sub>-を有するアルキリデン基、=CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基、もしくはpが2~5の整数である-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-基を表し、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって、オキソ基、もしくはqが2~5の整数である-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-基を表し、かつR<sup>5</sup>は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、もしくはC<sub>1</sub>~<sub>5</sub>-アルキルを表し、かつ該側鎖中の20位、22位、もしくは23位におけるCH基のいずれかは窒素原子で置き換えられてもよい、または20位、22位、および23位における-CH(CH<sub>3</sub>)-基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-基、-CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-基、もしくは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基のいずれかはそれぞれ酸素原子もしくは硫黄原子で置き換えられてもよい。

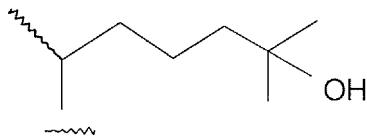
40

[本発明1002]

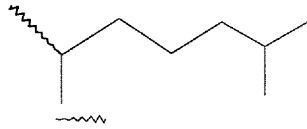
Xが水素である、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

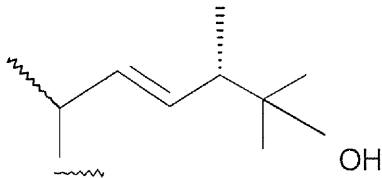
Rが、



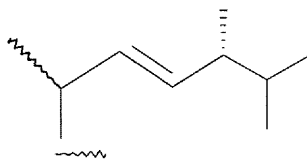
,または



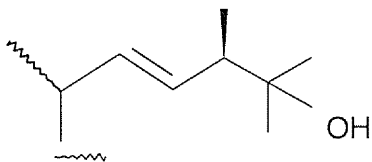
,または



,または



,または



より選択される、本発明1001の化合物。

[本発明1004]

Xが水素である、本発明1003の化合物。

[本発明1005]

有効量の本発明1001の化合物の少なくとも1つを薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

[本発明1006]

前記有効量が組成物1グラム当たり約0.01  $\mu\text{g}$  ~ 約1000  $\mu\text{g}$ を構成する、本発明1005の薬学的組成物。

[本発明1007]

前記有効量が組成物1グラム当たり約0.1  $\mu\text{g}$  ~ 約500  $\mu\text{g}$ を構成する、本発明1005の薬学的組成物。

[本発明1008]

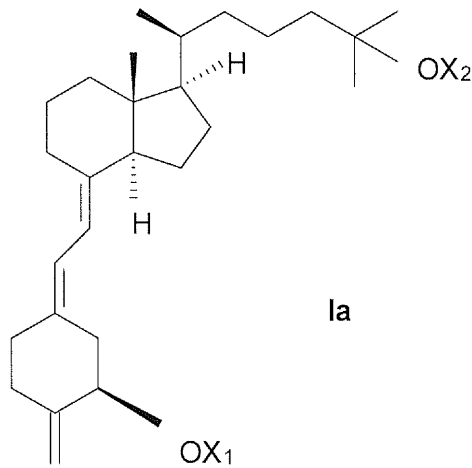
下記式を有する化合物:

10

20

30

40



10

式中、 $X_1$ および $X_2$ は、同一であってもよいがまたは異なってもよく、それぞれ水素またはヒドロキシ保護基より選択される。

[本発明1009]

$X_2$ が水素である、本発明1008の化合物。

[本発明1010]

$X_1$ が水素である、本発明1008の化合物。

[本発明1011]

$X_1$ および $X_2$ が両方ともt-ブチルジメチルシリルである、本発明1008の化合物。

20

[本発明1012]

有効量の本発明1008の化合物の少なくとも1つを薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

[本発明1013]

前記有効量が組成物1グラム当たり約0.01  $\mu\text{g}$  ~ 約1000  $\mu\text{g}$ を構成する、本発明1012の薬学的組成物。

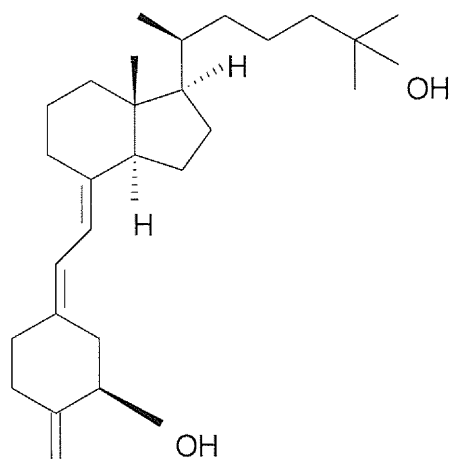
[本発明1014]

前記有効量が組成物1グラム当たり約0.1  $\mu\text{g}$  ~ 約500  $\mu\text{g}$ を構成する、本発明1012の薬学的組成物。

30

[本発明1015]

下記式を有し、かつ(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1 $\beta$ ,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>と命名されている、化合物：



40

。

[本発明1016]

有効量の(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1 $\beta$ ,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>を薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

50



[本発明1017]

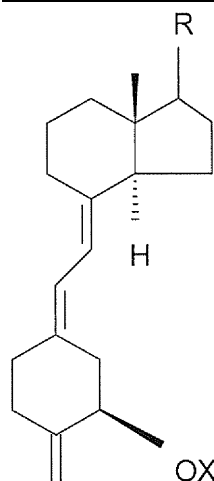
前記有効量が組成物1グラム当たり約0.01  $\mu\text{g}$  ~ 約1000  $\mu\text{g}$ を構成する、本発明1016の薬学的組成物。

[本発明1018]

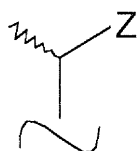
前記有効量が組成物1グラム当たり約0.1  $\mu\text{g}$  ~ 約500  $\mu\text{g}$ を構成する、本発明1016の薬学的組成物。

[本発明1019]

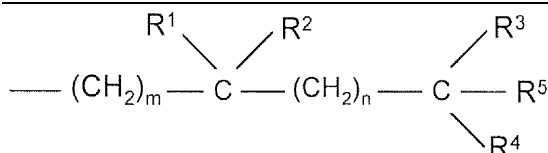
骨肉腫、白血病、大腸がん、乳がん、皮膚がん、または前立腺がんからなる群より選択される疾患を処置する方法であって、該疾患を有する対象に、下記式を有する3-デスオキシ-2-メチレン-19-ノル-ビタミンD類似体の有効量を投与する段階を含む、方法：



式中、Xは、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択され、かつ、Rは水素、アルキル基、ヒドロキシルアルキル基、もしくはフルオロアルキル基であってもよいが、またはRは下記式の側鎖を表してもよく、



式中、炭素20における立体化学的中心はR配置もしくはS配置を有してもよく、かつ上記側鎖構造中のZは、Y、-OY、-CH<sub>2</sub>OY、-C(CY)<sub>2</sub>、および-CH=CHYより選択され、該側鎖中の二重結合はシス幾何配置もしくはトランス幾何配置を有してもよく、かつYは水素、メチル、-COR<sup>5</sup>、および下記構造の基より選択され、



式中、mおよびnは独立して0~5の整数を表し、R<sup>1</sup>は、水素、重水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC<sub>1</sub>~<sub>5</sub>-アルキルより選択され、該C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>-アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>のそれぞれは独立して重水素、重水素化アルキル、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC<sub>1</sub>~<sub>5</sub>-アルキルより選択され、該C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>-アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって、オキシ基、もしくはkが整数である一般式C<sub>k</sub>H<sub>2k</sub>-を有するアルキリデン基、=CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基、もしくはpが2~5の整数である-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-基を表し、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって、オキシ基、もしくはqが2~5の整数である-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-基を表し、かつR<sup>5</sup>は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキ

シ、もしくは $C_{1-5}$ アルキルを表し、かつ該側鎖中の20位、22位、もしくは23位におけるC H基のいずれかは窒素原子で置き換えられてもよい、または20位、22位、および23位における $-CH(CH_3)-$ 基、 $-(CH_2)_m-$ 基、 $-CR_1R_2-$ 基、もしくは $-(CH_2)_n-$ 基のいずれかはそれぞれ酸素原子もしくは硫黄原子で置き換えられてもよい。

[本発明1020]

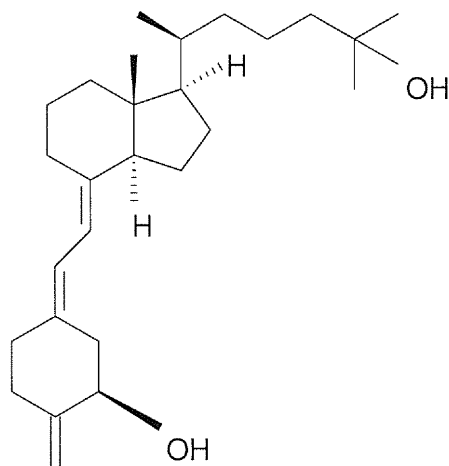
前記ビタミンD類似体を経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、経鼻投与、または舌下投与する、本発明1019の方法。

[本発明1021]

約 $0.01 \mu g/\text{日}$  ~ 約 $1000 \mu g/\text{日}$ の投与量で前記ビタミンD類似体を投与する、本発明1019の方法。

[本発明1022]

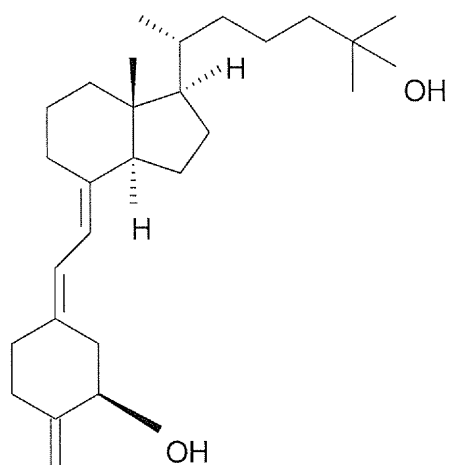
前記ビタミンD類似体が、下記式を有し、かつ(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1 $\beta$ ,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>と命名されている、本発明1019の方法：



。

[本発明1023]

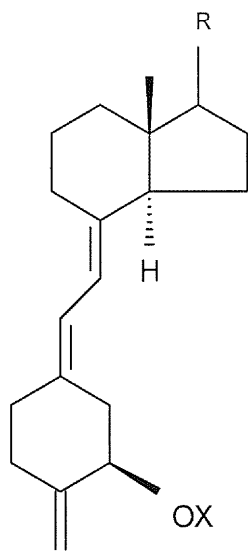
前記ビタミンD類似体が、下記式を有し、かつ(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1 $\beta$ ,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>と命名されている、本発明1019の方法：



。

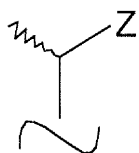
[本発明1024]

骨量を維持するかまたは増大させることに指向している、代謝性骨疾患を処置する方法であって、該疾患を有する患者に、下記式を有する化合物の有効量を投与する段階を含む、方法：

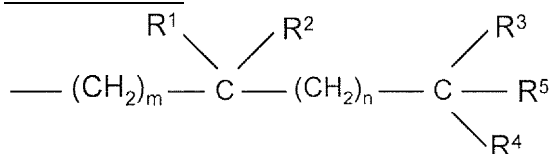


I

式中、Xは、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択され、かつ、Rは、水素、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、もしくはフルオロアルキル基であってもよいが、またはRは下記式の側鎖を表してもよく、



式中、炭素20における立体化学的中心はR配置もしくはS配置を有してもよく、かつZは、Y、-OY、-CH<sub>2</sub>OY、-C=CY、および-CH=CHYより選択され、二重結合はシス幾何配置もしくはトランス幾何配置を有してもよく、かつYは水素、メチル、-COR<sup>5</sup>、および下記構造の基より選択され、



式中、mおよびnは独立して0~5の整数を表し、R<sup>1</sup>は、水素、重水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC<sub>1</sub>~5-アルキルより選択され、該C<sub>1</sub>~5-アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>のそれぞれは独立して重水素、重水素化アルキル、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC<sub>1</sub>~5-アルキルより選択され、該C<sub>1</sub>~5-アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって、オキシ基、もしくはkが整数である一般式C<sub>k</sub>H<sub>2k</sub>-を有するアルキリデン基、=CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基、もしくはpが2~5の整数である-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-基を表し、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって、オキシ基、もしくはqが2~5の整数である-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-基を表し、かつR<sup>5</sup>は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、もしくはC<sub>1</sub>~5アルキルを表し、かつ該側鎖中の20位、22位、もしくは23位におけるCH基のいずれかは窒素原子で置き換えられてもよいが、または20位、22位、および23位における-CH(CH<sub>3</sub>)-基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基、もしくは-(CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)-基のいずれかはそれぞれ酸素原子もしくは硫黄原子で置き換えられてもよい。

[本発明1025]

前記疾患が、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、ステロイド誘発性骨粗鬆症、低骨代謝回転型骨粗鬆症、骨軟化症、または腎性骨異常栄養症である、本発明1024の方法。

[本発明1026]

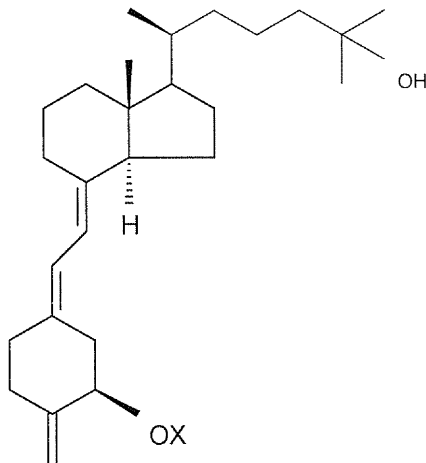
前記化合物を経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、経鼻投与、または舌下投与する、本発明1024の方法。

[本発明1027]

約0.01  $\mu\text{g}/\text{日}$  ~ 約1000  $\mu\text{g}/\text{日}$ の投与量で前記化合物を投与する、本発明1024の方法。

[本発明1028]

前記化合物が、下記式を有し、かつ(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>と命名されている、本発明1024の方法：



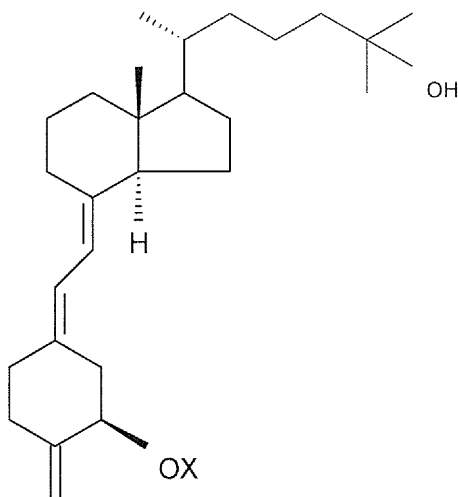
10

20

°

[本発明1029]

前記化合物が、下記式を有し、かつ(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>と命名されている、本発明1024の方法：



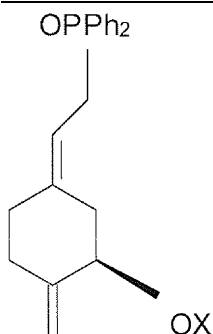
30

°

[本発明1030]

Xが、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択される、下記式を有する化合物：

40



°

50

[本発明1031]

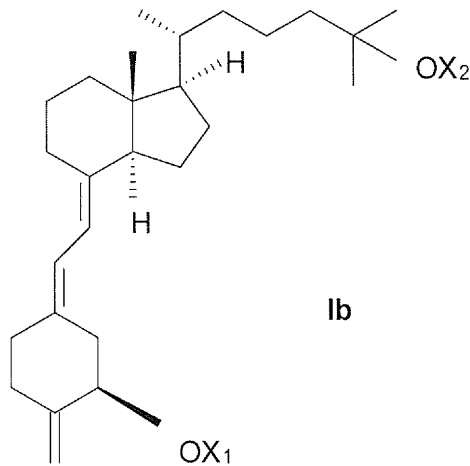
Xが水素である、本発明1030の化合物。

[本発明1032]

Xがt-ブチルジメチルシリルである、本発明1030の化合物。

[本発明1033]

下記式を有する化合物：



10

式中、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は、同一であってもよいかまたは異なってもよく、それぞれ水素またはヒドロキシ保護基より選択される。

20

[本発明1034]

X<sub>2</sub>が水素である、本発明1033の化合物。

[本発明1035]

X<sub>1</sub>が水素である、本発明1033の化合物。

[本発明1036]

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>が両方ともt-ブチルジメチルシリルである、本発明1033の化合物。

[本発明1037]

有効量の本発明1033の化合物の少なくとも1つを薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

30

[本発明1038]

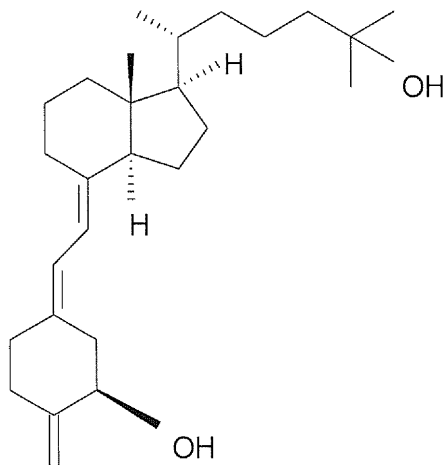
前記有効量が組成物1グラム当たり約0.01 μg ~ 約1000 μgを構成する、本発明1037の薬学的組成物。

[本発明1039]

前記有効量が組成物1グラム当たり約0.1 μg ~ 約500 μgを構成する、本発明1037の薬学的組成物。

[本発明1040]

下記式を有し、かつ(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>と命名されている、化合物：



10

°

[本発明1041]

有効量の(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>を薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

[本発明1042]

前記有効量が組成物1グラム当たり約0.01 μg ~ 約1000 μgを構成する、本発明1041の薬学的組成物。

20

[本発明1043]

前記有効量が組成物1グラム当たり約0.1 μg ~ 約500 μgを構成する、本発明1041の薬学的組成物。

【図面の簡単な説明】

【0019】

図1～図5は、以下「3-デスオキシ-2MD」と呼ぶ(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>の様々な生物活性の、以下「1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>」と呼ぶ天然ホルモン1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>に対する比較を示す。

【図1】全長組換えラットビタミンD受容体に対する結合に関して[<sup>3</sup>H]-1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>と競合する3-デスオキシ-2MDおよび1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の相対活性を示すグラフである。

30

【図2】3-デスオキシ-2MDおよび1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の濃度の関数としてのHL-60細胞分化率(%)を示すグラフである。

【図3】1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>のインビトロ転写活性の3-デスオキシ-2MDに対する比較を示すグラフである。

【図4A】1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の骨カルシウム動員活性の3-デスオキシ-2MDに対する比較を示す棒グラフである。

【図4B】1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の骨カルシウム動員活性の3-デスオキシ-2MDに対する比較を示す棒グラフである。

【図5A】1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の腸管カルシウム輸送活性の3-デスオキシ-2MDに対する比較を示す棒グラフである。

40

【図5B】1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の腸管カルシウム輸送活性の3-デスオキシ-2MDに対する比較を示す棒グラフである。

【0020】

図6～図10は、以下「3D-MJ」と呼ぶ(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>の様々な生物活性の、以下「1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>」と呼ぶ天然ホルモン1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>に対する比較を示す。

【図6】全長組換えラットビタミンD受容体に対する結合をめぐって[<sup>3</sup>H]-1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>と競合する3D-MJおよび1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の相対活性を示すグラフである。

【図7】3D-MJおよび1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の濃度の関数としてのHL-60細胞分化率(%)を示すグラフである。

50

【図 8】1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>のインビトロ転写活性の3D-MJに対する比較を示すグラフである。

【図 9】1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の骨カルシウム動員活性の3D-MJに対する比較を示す棒グラフである。

。

【図 10】1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の腸管カルシウム輸送活性の3D-MJに対する比較を示す棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0021】

発明の詳細な説明

本明細書および特許請求の範囲において使用される「ヒドロキシ保護基」という用語は、ヒドロキシ官能基の一時的保護に一般に使用される任意の基、例えばアルコキシカルボニル基、アシル基、アルキルシリル基またはアルキルアリアルシリル基(以下単に「シリル」基と呼ぶ)、およびアルコキシアルキル基を意味する。アルコキシカルボニル保護基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたはアリルオキシカルボニルなどのアルキル-O-CO-基のことである。「アシル」という用語は、すべての異性体形態の炭素数1~6のアルカノイル基、またはオキサリル基、マロニル基、スクシニル基、グルタリル基などの炭素数1~6のカルボキシアルカノイル基、またはベンゾイルなどの芳香族アシル基、または八口置換、ニトロ置換もしくはアルキル置換ベンゾイル基を意味する。本明細書または特許請求の範囲において使用される「アルキル」という用語は、すべての異性体形態の炭素数1~10の直鎖または分岐状のアルキル基を示す。「アルコキシ」とは、酸素によって結合する任意のアルキル基、すなわち「アルキル-O-」で表される基を意味する。アルコキシアルキル保護基とは、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエトキシメチル、またはテトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルなどの基のことである。好ましいシリル保護基としてはトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、ジブチルメチルシリル基、ジフェニルメチルシリル基、フェニルジメチルシリル基、ジフェニル-t-ブチルシリル基および類似のアルキル化シリル基がある。「アリアル」という用語はフェニル基、または、アルキル置換、ニトロ置換もしくは八口置換フェニル基を指す。

【0022】

「保護ヒドロキシ」基とは、ヒドロキシ官能基の一時的または恒久的保護に一般に使用される上記の基のいずれか、例えば既に定義のシリル基、アルコキシアルキル基、アシル基またはアルコキシカルボニル基で誘導体化または保護されたヒドロキシ基のことである。「ヒドロキシアルキル」、「ジュウテロアルキル」および「フルオロアルキル」という用語は、それぞれ1個または複数のヒドロキシ基、重水素基またはフルオロ基で置換されたアルキル基を意味する。「アルキリデン」とは、kが整数である一般式C<sub>k</sub>H<sub>2k</sub>-を有する基を意味する。

【0023】

基本構造Iの2-メチレン-19-ノルピタミンD類似体の調製は通常的一般的方法、すなわち二環式Windsaus-Grundmann型ケトンIIとアリルホスフィンオキシドIIIとの縮合によって達成することができる。



10

20

30

40

50

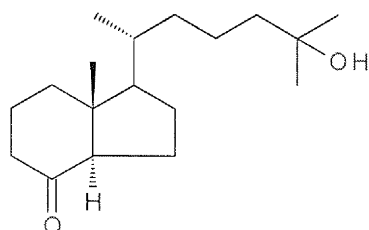
## 【 0 0 2 4 】

構造IIおよびIIIでは、置換基XおよびRは上記定義の基を表し、Xはヒドロキシ保護基であることが好ましく、また、感受性を有しうるかまたは縮合反応に干渉するR中の任意の官能基が当技術分野において周知のとおり好適に保護すべきであると理解される。上記に示すプロセスは、ビタミンD化合物の調製に有効に適用された収束的合成の概念の適用を表す[例えばLythgoe et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 590 (1978); Lythgoe, Chem. Soc. Rev. 9, 449 (1983); Toh et al., J. Org. Chem. 48, 1414 (1983); Baggiolini et al., J. Org. Chem. 51, 3098 (1986); Sardina et al., J. Org. Chem. 51, 1264 (1986); J. Org. Chem. 51, 1269 (1986); DeLuca et al., 米国特許第5,086,191号; DeLuca et al., 米国特許第5,536,713号)]。

10

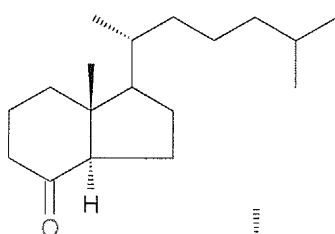
## 【 0 0 2 5 】

一般構造IIのヒドリダノン(II)は公知であるか、または公知の方法で調製可能である。そのような公知の二環式ケトンの特定の重要な例としては、上記の側鎖(a)、(b)、(c)および(d)を有する構造、すなわち25-ヒドロキシGrundmannケトン(f)[Baggiolini et al., J. Org. Chem. 51, 3098 (1986)]; Grundmannケトン(g)[Inhoffen et al., Chem. Ber., 90, 664 (1957)]; 25-ヒドロキシWindausケトン(h)[Baggiolini et al., J. Org. Chem., 51, 3098 (1986)]およびWindausケトン(i)[Windaus et al., Ann., 524, 297 (1936)]がある。



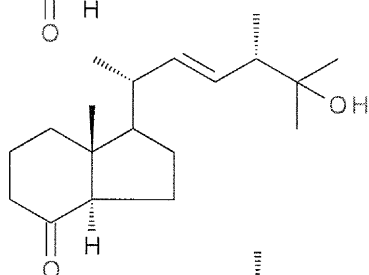
(f)

20

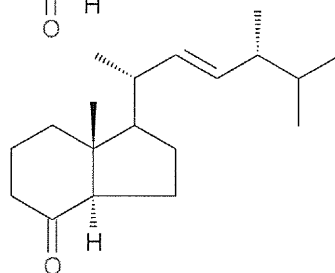


(g)

30



(h)



(i)

40

## 【 0 0 2 6 】

構造IIIのホスフィンオキシドの調製に関して代替的合成経路が確立された。スキーム1に記載のとおり、Hayashiら[J. Org. Chem. 69, 5966 (2004)]が精巧に作製した、触媒量のL-プロリンの存在下でのケトンとニトロソベンゼンとの反応を包含する方法を使用して、アキラルな市販のアセタール-ケトン1をエナンチオ選択的にヒドロキシケトン2にヒドロキシル化した。導入された第二級ヒドロキシルをシリル化し、保護化合物3を、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドおよびn-ブチルリチウムから発生するイリドとのWitt

50



ig反応に供した。得られたオレフィン化合物4中でカルボニル基をルイス酸( $\text{FeCl}_3$ )との反応において脱保護し、形成されたシクロヘキサノン5をPeterson反応に供して、 $\alpha$ -不飽和エステル6および7の混合物を得た。幾何異性体の分離は、この段階で可能であったが、還元工程後にさらに容易に実現され(カラムクロマトグラフィーによって)、E-およびZ-アリルアルコール8および9がそれぞれ得られた。次にZ-異性体9を3工程手順で対応するホスフィンオキシド10に変換した。続いて、公知のGrundmannケトン11[Sicinski et al., J. Med. Chem., 41, 4662 (1998)を参照]とホスフィンオキシド10から発生するリチウムホスフィノキシカルボアニオンとのWittig-Hornerカップリングを行って保護19-ノルビタミンD化合物を生成し、これはフッ化テトラブチルアンモニウムによるヒドロキシル脱保護後に所望の(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1 $\beta$ ,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>(12、3-デスオキシ-2MD)を与えた。この合成経路は本明細書の実施例Iに記載されている。

#### 【0027】

あるいは、公知のGrundmannケトン13[Sicinski et al., J. Med. Chem., 37, 3730 (1994)を参照]とホスフィンオキシド10から発生するリチウムホスフィノキシカルボアニオンとのWittig-Hornerカップリングを行って保護19-ノルビタミンD化合物を生成し、これはフッ化テトラブチルアンモニウムによるヒドロキシル脱保護後に所望の(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1 $\beta$ ,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>(14、3D-MJ)を与えた。この合成経路は本明細書の実施例IIに記載されている。

#### 【0028】

実施例IおよびIIから明らかなであるとおり、異なる側鎖を有する他の19-ノルビタミンD類似体を、本明細書に記載の方法で合成することができる。

#### 【0029】

本発明を以下の例示的な実施例により説明する。これらの実施例において、アラビア数字(例えば1、2、3など)により同定される特定の生成物は、前述の明細書およびスキーム1またはスキーム2においてそのように同定された特定の構造を指す。

#### 【実施例】

#### 【0030】

化学的性質。融点(未補正)をThomas-Hoover毛細管融点装置において決定した。旋光度をクロロホルム中22 $^{\circ}$ でPerkin-Elmer 241自動旋光計を使用して測定した。紫外線(UV)吸収スペクトルをエタノール中でPerkin-Elmer Lambda 3B紫外可視分光光度計によって記録した。 $^1\text{H}$ 核磁気共鳴(NMR)スペクトルをジウテリオクロロホルム中にて200、400および500MHzでそれぞれVarian Unity、Bruker DMX-400およびBruker DMX-500分光計によって記録した。 $^{13}\text{C}$ 核磁気共鳴(NMR)スペクトルをジウテリオクロロホルム中にて50、100および125MHzで同一の分光計によって記録した。化学シフト( $\delta$ )を内部 $\text{Me}_4\text{Si}$ ( $\delta$  0.00)から低磁場で報告した。電子衝撃(EI)質量スペクトルをMicromass AutoSpec(マサチューセッツ州Beverly)機器によって得た。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を、モデル6000A溶媒送達システム、モデルU6Kユニバーサルインジェクターおよびモデル486波長可変吸光度検出器(tunable absorbance detector)を備えたWaters Associates液体クロマトグラフにおいて行った。THFを使用前にアルゴン下でナトリウムベンゾフェノンケチルから新たに蒸留した。

#### 【0031】

#### 実施例I

ホスフィンオキシド10からの(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1 $\beta$ ,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>(12、3-デスオキシ-2MD)の調製

(a) ケタール-ケトン1の $\alpha$ -ヒドロキシル化(スキーム1)。(R)-7-ヒドロキシ-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オン(2)。1,4-シクロヘキサンジオンモノエチレンケタール(1; 3.00g, 19.23mmol)およびL-プロリン(0.97g, 8.42mmol)の $\text{CHCl}_3$ (10mL)中攪拌溶液にニトロソベンゼン(3.60g, 33.65mmol)の $\text{CHCl}_3$ (16mL)溶液をシリンジポンプにより4 $^{\circ}$ で24時間かけてゆっくりと加えた。次に混合物を室温でさらに2時間攪拌した。反応液をプラインで反応停止させ、有機材料を酢酸エチルで抽出し、乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮した。

シリカ上でのカラムクロマトグラフィー(0.5% 20%酢酸エチル/ヘキサン勾配)による精製によって油状 -ヒドロキシケトン2(1.45g、44%)を得た。生成物の純度をヘキサン/2-プロパノール(99:1)溶媒系を使用するHPLC(4.6mm×25cm Chiralcell OD-Hカラム、1.5mL/分)で点検したところ、97%よりも高い鏡像体過剰率(ee)を有することがわかった( $R_V=7.5\text{mL}$ ; S-鏡像異性体では $R_V=6.0\text{mL}$ )。

【0032】

2:

$[\delta]_D^{+27^\circ}$  (c 0.65,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85 (1H, t,  $J=12.4$  Hz, 6 $\beta$ -H), 2.05 (2H, m, 10- $\text{H}_2$ ), 2.50 (br m, 6 $\alpha$ - and 9 $\beta$ -H), 2.70 (1H, dt,  $J=6.8, 13.2$  Hz, 9 $\alpha$ -H), 3.46 (1H, s, OH), 4.03 (4H, m, - $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 4.38 (1H, dd,  $J=12.4, 6.8$  Hz, 7 $\alpha$ -H); HRMS (ESI) exact mass calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ) 195.0633, found 195.0628

10

【0033】

(b) -ヒドロキシケトン2の保護。(R)-7-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オン(3)。-ヒドロキシケトン2(1.60g、13.65mmol)およびイミダゾール(2.32g、33.9mmol)の無水DMF(9mL)溶液にtert-ブチルジフェニルシリルクロリド(3.55mL、3.75g、13.65mmol)を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。反応液をブラインで反応停止させ、ヘキサンで抽出した。一緒にした有機相を乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮した。シリカ上でのカラムクロマトグラフィー(1% 4%ヘキサン/酢酸エチル勾配)によって保護化合物3(3.35g、88%)を無色油状物として得た。

20

【0034】

3:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10 (9H, s, Si-*t*-Bu), 1.8-2.1 (4H, br m, 6- and 10- $\text{H}_2$ ), 2.35 (2H, m, 9- $\text{H}_2$ ), 3.62 (1H, m, one of - $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 3.82 (3H, m, three of - $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 4.40 (1H, dd,  $J=11.8, 7.6$  Hz, 7 $\alpha$ -H), 7.38 (6H, m, Ar-H), 7.67 (4H, m, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.4, 27.1, 34.7, 35.9, 43.8, 64.5, 64.7, 73.8, 107.6, 127.8, 129.9, 133.3, 134.1, 136.0, 207.7; HRMS (ESI) exact mass calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SiNa}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ) 433.1811, found 433.1800

30

【0035】

(c) ケトン3のWittig反応。(R)-7-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]-8-メチレン-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン(4)。無水THF(20mL)中メチルトリフェニルホスホニウムプロミド(2.5g、6.99mmol)に0 でn-BuLi(ヘキサン中1.6M; 8.8mL、14.08mmol)を滴下した。15分後、ホスホニウム塩(2.5g、6.99mmol)をさらに加え、溶液を0 で10分間、室温で20分間攪拌した。次に橙赤色混合物を-78 に冷却し、予め冷却した(-78 )ケトン3(2.85g、6.93mmol)の無水THF(7mL)溶液に移した。反応混合物を-78 で4時間、次に室温で1時間攪拌した。混合物をブラインに注ぎ、ヘキサンで抽出した。有機抽出物を乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、蒸発させて橙色油状残渣を得て、これをシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン/酢酸エチル(97:3)での溶離によって純粋な4-メチレン化合物4(2.62g、93%)を無色油状物として得た。

40

【0036】

4:

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01 (9H, s, Si-*t*-Bu), 1.43 (2H, m, 10- $\text{H}_2$ ), 1.62 (2H, m, 6- $\text{H}_2$ ), 2.19 (2H, m, 9- $\text{H}_2$ ), 3.36 (1H, m, one of -O- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -O-), 3.73 (3H, m, three of -O- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -O-), 4.30 (1H, dd,  $J = 11.0, 5.0$  Hz, 7 $\alpha$ -H), 4.88 and 5.31 (1H and 1H, each br s, = $\text{CH}_2$ ), 7.35 (6H, m, Ar-H), 7.70 (4H, m, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.5, 19.5, 22.9, 30.0, 31.8, 36.3, 44.5, 64.1, 64.3, 71.2, 106.6, 109.2, 127.7, 129.8, 134.1, 134.8, 135.9, 136.2, 149.3; HRMS (ESI) exact mass calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ) 431.2019, measured 431.2028

10

## 【 0 0 3 7 】

(d) ケタール4中のカルボニル基の脱保護。(R)-3-[(*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ]-4-メチレン-シクロヘキサノン(5)。ケタール4(160mg、0.392mmol)の塩化メチレン(11mL)溶液に室温で $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (547mg、2.02mmol)を加えた。得られた濃黄色懸濁液を50分間攪拌し、水の添加により反応停止させた。水層を塩化メチレンで抽出し、一緒にした有機層を乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル(95:5)を使用する得られた黄色残渣のシリカ上でのカラムクロマトグラフィーによってケトン5(141mg、99%)を無色油状物として得た。

## 【 0 0 3 8 】

5:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (9H, s, Si-*t*-Bu), 2.32-2.52 (5H, br m, 2 $\beta$ -H, 5- $\text{H}_2$  and 6- $\text{H}_2$ ), 2.83 (1H, m, 2 $\alpha$ -H), 4.47 (1H, br t,  $J \sim 6$  Hz, 3 $\alpha$ -H), 4.90 (2H, s, = $\text{CH}_2$ ), 7.40 (6H, m, Ar-H), 7.65 (4H, m, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.6, 27.1, 32.8, 36.9, 44.8, 72.8, 107.1, 108.2, 128.0, 129.8, 133.0, 133.3, 135.1, 207.7; HRMS (ESI) exact mass calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiNa}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ) 387.1757, found 387.1746

20

## 【 0 0 3 9 】

(e) ケトン5のPeterson反応。[(R)-3'-[(*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ]-4'-メチレン-シクロヘキシリデン]酢酸メチルエステル(6および7の混合物)。ジイソプロピルアミン(48.5  $\mu\text{L}$ 、376  $\mu\text{mol}$ )の無水THF(260  $\mu\text{L}$ )溶液にアルゴン下、-78  $^\circ\text{C}$ で $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン中2.5M; 148  $\mu\text{L}$ 、367  $\mu\text{mol}$ )を攪拌しながら加えた後、(トリメチルシリル)酢酸メチル(60  $\mu\text{L}$ 、367  $\mu\text{mol}$ )を加えた。15分後、無水THF(300  $\mu\text{L}$  + 80  $\mu\text{L}$ )中ケト化合物5(63mg、172.8  $\mu\text{mol}$ )を滴下した。溶液を-78  $^\circ\text{C}$ で2時間攪拌し、反応液を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ で反応停止させ、ブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、蒸発させた。残渣をヘキサンに溶解させ、シリカSep-Pakカートリッジ上に適用した。ヘキサン/酢酸エチル(98:2)での溶離によって不飽和エステル6および7(65mg、90%)を無色油状物として得た。

30

## 【 0 0 4 0 】

6および7(異性体の混合物)

40

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; selected signals)  $\delta$

1.15 and 1.17 (5H and 4H, each s,  $2 \times \text{Si-}t\text{-Bu}$ ), 2.1–3.3 (6H, br m,  $2'$ -,  $5'$ - and  $6'$ - $\text{H}_2$ ), 3.69 and 3.73 (1.67H and 1.33H, each s,  $2 \times \text{COOCH}_3$ ), 4.29 (1H, m,  $3'\alpha\text{-H}$ ), 4.82, 4.90, 4.93, 5.12 (0.56H, 0.56H, 0.44H and 0.44H, each br s,  $=\text{CH}_2$ ), 5.48 and 5.83 (0.44H and 0.56H, each br s,  $\text{CH-COOMe}$ ), 7.45 (6H, m, Ar-H), 7.75 (4H, m, Ar-H); HRMS (ESI) exact mass calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ) 443.2019, found 443.2035

【 0 0 4 1 】

10

(f) エステル6および7の還元。(E)-および(Z)-2-[(R)-3'-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]-4'-メチレン-シクロヘキシリデン]エタノール(8および9)。アリルエステル6および7(165mg、0.392mmol)のトルエン:塩化メチレン(2:1; 8mL)中攪拌溶液にアルゴン下、 $-78^\circ\text{C}$ で水素化ジイソブチルアルミニウム(トルエン中1.5M; 1.9mL、2.85mmol)をゆっくりと加えた。攪拌を $-78^\circ\text{C}$ で1時間、 $-40^\circ\text{C}$ で30分間続けた。酒石酸カリウム-ナトリウム(2N、4mL)、HCl水溶液(2N、4mL)および $\text{H}_2\text{O}$ (14mL)をゆっくりと加えることで混合物を反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、蒸発させた。残渣をヘキサン/酢酸エチル(9:1)とともにシリカSep-Pakカートリッジに通した。得られたアリルアルコール混合物を、ヘキサン/酢酸エチル(8:2)溶媒系を使用するHPLC(9.4mm  $\times$  25cm Zorbax-Silカラム、4mL/分)で分離した。Z-異性体9(82mg、53%)を $R_V=35\text{mL}$ で収集し、E-異性体8(60mg、39%)を $R_V=41\text{mL}$ で収集した。

20

【 0 0 4 2 】

8(少量のE-異性体):

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08 (9H, s, Si- $t$ -Bu), 1.96

(1H, ~dt,  $J \sim 5$ , 12.5 Hz,  $6'\beta\text{-H}$ ), 2.07 (1H, dd,  $J = 12.5$ , 8.5 Hz,  $2'\beta\text{-H}$ ), 2.08 (1H, m,  $5'\alpha\text{-H}$ ), 2.13 (1H, dd,  $J = 12.5$ , 4.5 Hz,  $2'\alpha\text{-H}$ ), 2.31 (1H, dt,  $J = 12.5$ , 4.5 Hz,  $6'\alpha\text{-H}$ ), 2.48 (1H, dt,  $J = 12.5$ , 5.5 Hz,  $5'\beta\text{-H}$ ), 4.09 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.14 (1H, dd,  $J = 8.5$ , 4.5 Hz,  $3'\alpha\text{-H}$ ), 4.82 and 5.10 (1H and 1H, each br s,  $=\text{CH}_2$ ), 5.16 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, 2-H), 7.39 (6H, m, Ar-H), 7.65 (4H, m, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.3, 27.0, 29.3, 32.7, 46.6, 58.7, 74.0, 107.2, 123.6, 127.5, 129.6, 133.8, 134.5, 135.8, 139.7, 149.6; HRMS (ESI) exact mass calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiNa}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ) 415.2070, found 415.2059

30

【 0 0 4 3 】

9(主要なZ-異性体):

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09 (9H, s, Si-*t*-Bu), 1.99 (2H, m, 2' $\beta$ - and 5' $\alpha$ -H), 2.11 (2H, m, 6' $\alpha$ - and 6' $\beta$ -H), 2.25 (1H, dd,  $J$  = 13.0, 4.5 Hz, 2' $\alpha$ -H), 2.48 (1H, dt,  $J$  = 12.5, 5.5 Hz, 5' $\beta$ -H), 3.62 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 7.2 Hz, one of  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.71 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 7.0 Hz, one of  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.09 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 4.5 Hz, 3' $\alpha$ -H), 4.82 and 5.10 (1H and 1H, each br s,  $=\text{CH}_2$ ), 5.37 (1H, t,  $J$  = 7.0 Hz, 2-H), 7.39 (6H, m, Ar-H), 7.65 (4H, m, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.3, 27.0, 33.4, 37.3, 38.8, 58.3, 73.7, 107.1, 123.6, 127.6, 129.7, 133.7, 134.5, 135.8, 139.4, 149.6; HRMS (ESI) exact mass calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiNa}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ) 415.2070, found 415.2067

10

## 【 0 0 4 4 】

(g) ホスフィンオキシド10の調製。[2-[(Z)-(R)-3'-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]-4'-メチレン-シクロヘキシリデン]エチル]ジフェニルホスフィンオキシド(10)。アリルアルコール9(24mg, 61  $\mu\text{mol}$ )の無水THF(0.6mL)溶液にアルゴン下、0 で  $n\text{-BuLi}$  (ヘキサン中2.5M; 24  $\mu\text{L}$ , 60  $\mu\text{mol}$ )を加えた。次に、新たに再結晶させた塩化トシル(11.2mg, 61  $\mu\text{mol}$ )の無水THF(110  $\mu\text{L}$ )溶液をアリルアルコール・ $n\text{-BuLi}$ 溶液に加えた。混合物を0 で5分間攪拌し、0 で静置した。空気をアルゴンで置き換えた別の乾燥フラスコ中で、 $\text{Ph}_2\text{PH}$ (22  $\mu\text{L}$ , 124  $\mu\text{mol}$ )の無水THF(180  $\mu\text{L}$ )溶液に $n\text{-BuLi}$  (ヘキサン中2.5M; 49  $\mu\text{L}$ , 123  $\mu\text{mol}$ )を0 で攪拌しながら加えた。橙色が持続するまで赤色溶液をアルゴン雰囲気下でトシル酸塩溶液に移した(該溶液の約2分の1を加えた)。得られた混合物を0 でさらに30分間攪拌し、 $\text{H}_2\text{O}$ (10  $\mu\text{L}$ )の添加により反応停止させた。溶媒を減圧蒸発させ、残渣を塩化メチレン(0.6mL)に再溶解させ、10%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0.2mL)とともに0 で1時間攪拌した。有機層を分離し、冷垂硫酸ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、蒸発させた。残渣をシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーに供した。ヘキサン/酢酸エチル(9:1)での溶離によって未反応アリルアルコール9(8mg)を得て、ヘキサン/酢酸エチル(6:4)でのさらなる溶離によってホスフィンオキシド10(17mg, 48%; 72%は回収された9と考えられる)を得た。

20

30

## 【 0 0 4 5 】

10:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (9H, s, Si-*t*-Bu), 1.47 (1H, br t,  $J$  ~ 11 Hz, 2' $\alpha$ -H), 1.77 (1H, dt,  $J$  = 4.8, 12.3 Hz, 6' $\alpha$ -H), 1.90 (1H, br m, 6' $\beta$ -H), 2.05 (2H, br m, 2' $\beta$ - and 5' $\beta$ -H), 2.42 (1H, dt,  $J$  = 12.5, 4.3 Hz, 5' $\alpha$ -H), 2.51 (2H, dt,  $J$  = 7.3, 15.0 Hz, one of 1-H<sub>2</sub>) and 2.57 (2H, dt,  $J$  = 7.7, 15.0 Hz, one of 1-H<sub>2</sub>), 3.91 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 5.0 Hz, 3' $\beta$ -H), 4.83 and 5.21 (1H and 1H, each br s,  $=\text{CH}_2$ ), 5.22 (1H, m, 2-H), 7.2-7.5 (16H, br m, Ar-H), 7.61 (2H, dd,  $J$  = 8.0, 1.5 Hz, Ar-H), 7.72 (2H, dd,  $J$  = 8.0, 1.5 Hz, Ar-H); HRMS (ESI) exact mass calculated for  $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{PSiNa}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ) 599.2512, found 599.2524

40

## 【 0 0 4 6 】

(h) ホスフィンオキシド10とGrundmannケトン11とのWittig-Horner反応。(20S)-3-デスオキシ-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>(12)。ホスフィンオキシド10(17mg, 29.4  $\mu\text{mol}$ )の無水THF(250  $\mu\text{L}$ )溶液にアルゴン下、0 で  $n\text{-BuLi}$  (ヘキサン中2.5M; 12  $\mu\text{L}$ , 30  $\mu\text{mol}$ )を攪拌しながらゆっくりと加えた。溶液は赤色になった。混合物を-78 に冷却し、予め冷却した(-78 )保護ヒドロキシケトン11(3mg, 7.62  $\mu\text{mol}$ )の無水THF(60  $\mu\text{L}$  + 40  $\mu\text{L}$ )溶液をゆっくりと加えた。混合物をアルゴン下、-78 で1時間、0 で19時

50

間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させた。残渣をヘキサンに溶解させ、シリカSep-Pakカートリッジ上に適用し、ヘキサン/ジエチルエーテル(98:2)で洗浄してシリル化19-ノルピタミン誘導体(5.0mg、87%)を得た。

【 0 0 4 7 】

生成物をTHF(380 μL)に溶解させ、フッ化テトラブチルアンモニウム(THF中1.0M; 318 μL、318 μmol)をアルゴン下、室温で加えた。攪拌を18時間続け、ブラインを加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させた。残渣を、ヘキサン/2-プロパノール(93:7)溶媒系を使用するHPLC(9.4mm × 25cm Zorbax-Silカラム、4mL/分)で精製し、19-ノルピタミン12(2.9mg、75%)をR<sub>V</sub>=22.5mLで収集した。メタノール/水(94:6)溶媒系を使用するHPLC(9.4mm × 25cm Zorbax Eclipse XDB-C18カラム、4mL/分)後にピタミンの分析試料を得た(R<sub>V</sub>=22.5mL)。

10

【 0 0 4 8 】

12:

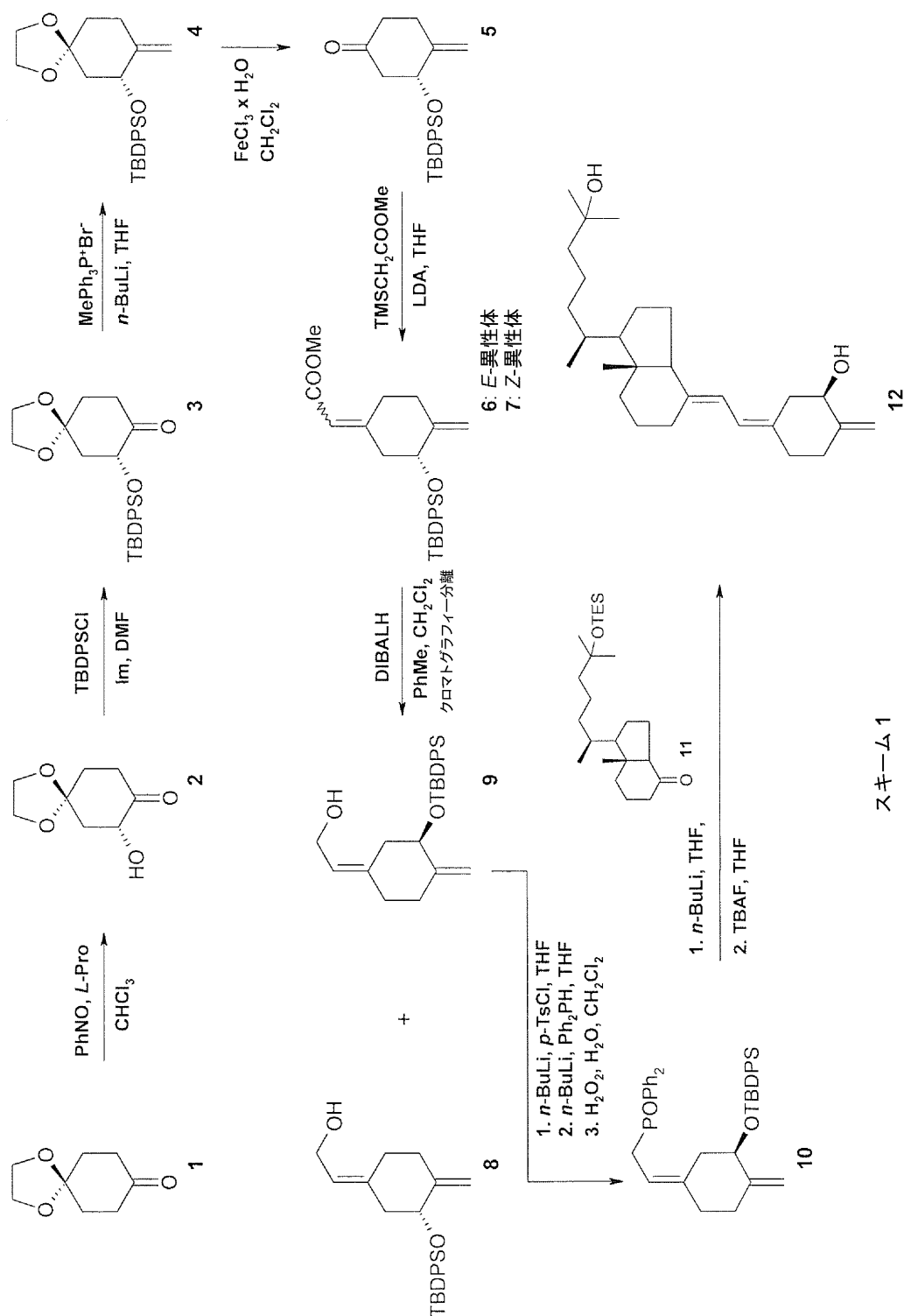
UV (EtOH) λ<sub>max</sub> 244, 252, 261 nm; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.549

(3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.857 (3H, d, J = 6.5 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 1.215 (6H, s, 26- and 27-H<sub>3</sub>), 2.15-2.35 (3H, m), 2.47 (1H, dd, J = 12.8, 5.0 Hz, 3α-H), 2.81 (1H, br dd, J = 13.4, 4.5 Hz, 9β-H), 2.92 (1H, dd, J = 12.9, 4.5 Hz, 10β-H), 4.11 (1H, m, w/2 = 15 Hz, 1β-H), 4.83 and 4.98 (1H and 1H, each br s, =CH<sub>2</sub>), 5.88 and 6.27 (1H and 1H, each d, J = 11.2 Hz, 7- and 6-H); HRMS (ESI) exact mass calculated for C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup> + Na) 423.3239, found 423.3232

20

【 0 0 4 9 】

スキーム1を以下に記載する。



スキーム 1

【 0 0 5 0 】

## 実施例 II

ホスフィンオキシド10からの(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>(14、3D-MJ)の調製

スキーム2に示すとおり、ホスフィンオキシド10の調製は、工程(a)～(g)を経由する実施例Iに記載の調製と同一である。

【 0 0 5 1 】

(h) ホスフィンオキシド10とGrundmannケトン13とのWittig-Horner反応。3-デスオキシ-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ビタミンD<sub>3</sub>(14)。ホスフィンオキシド10(7mg、12.13 μmol)の無水THF(200 μL)溶液にアルゴン下、0℃でn-BuLi(ヘキサン中1.6M; 13 μL、21 μmol)を攪拌しながらゆっくりと加えた。溶液は赤色になった。混合物を-78℃に冷

10

20

30

40

50

却し、予め冷却した (-78 ) 保護ヒドロキシケトン13 (5mg、12.66  $\mu\text{mol}$ ) の無水THF (100  $\mu\text{L}$  + 50  $\mu\text{L}$ ) 溶液をゆっくりと加えた。混合物をアルゴン下、-78 で1時間、0 で19時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、蒸発させた。残渣をヘキサンに溶解させ、シリカSep-Pakカートリッジ上に適用し、ヘキサン/ジエチルエーテル (98:2) で洗浄してシリル化19-ノルピタミン誘導体 (4.0mg、42%) を得た。

【 0 0 5 2 】

生成物をTHF (350  $\mu\text{L}$ ) に溶解させ、フッ化テトラブチルアンモニウム (THF中1.0M; 318  $\mu\text{L}$ 、318  $\mu\text{mol}$ ) をアルゴン下、室温で加えた。攪拌を18時間続け、ブラインを加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、蒸発させた。残渣を、ヘキサン/2-プロパノール (95:5) 溶媒系を使用するHPLC (9.4mm  $\times$  25cm Zorbax-Silカラム、4mL/分) で精製し、19-ノルピタミン14 (1.97mg、93%) を $R_V=21\text{mL}$ で収集した。メタノール/水 (93:7) 溶媒系を使用するHPLC (9.4mm  $\times$  25cm Zorbax Eclipse XDB-C18カラム、4mL/分) 後にピタミンの分析試料を得た ( $R_V=40\text{mL}$ )。

10

【 0 0 5 3 】

14:

UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  244.0, 251.5, 260.5 nm;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.550

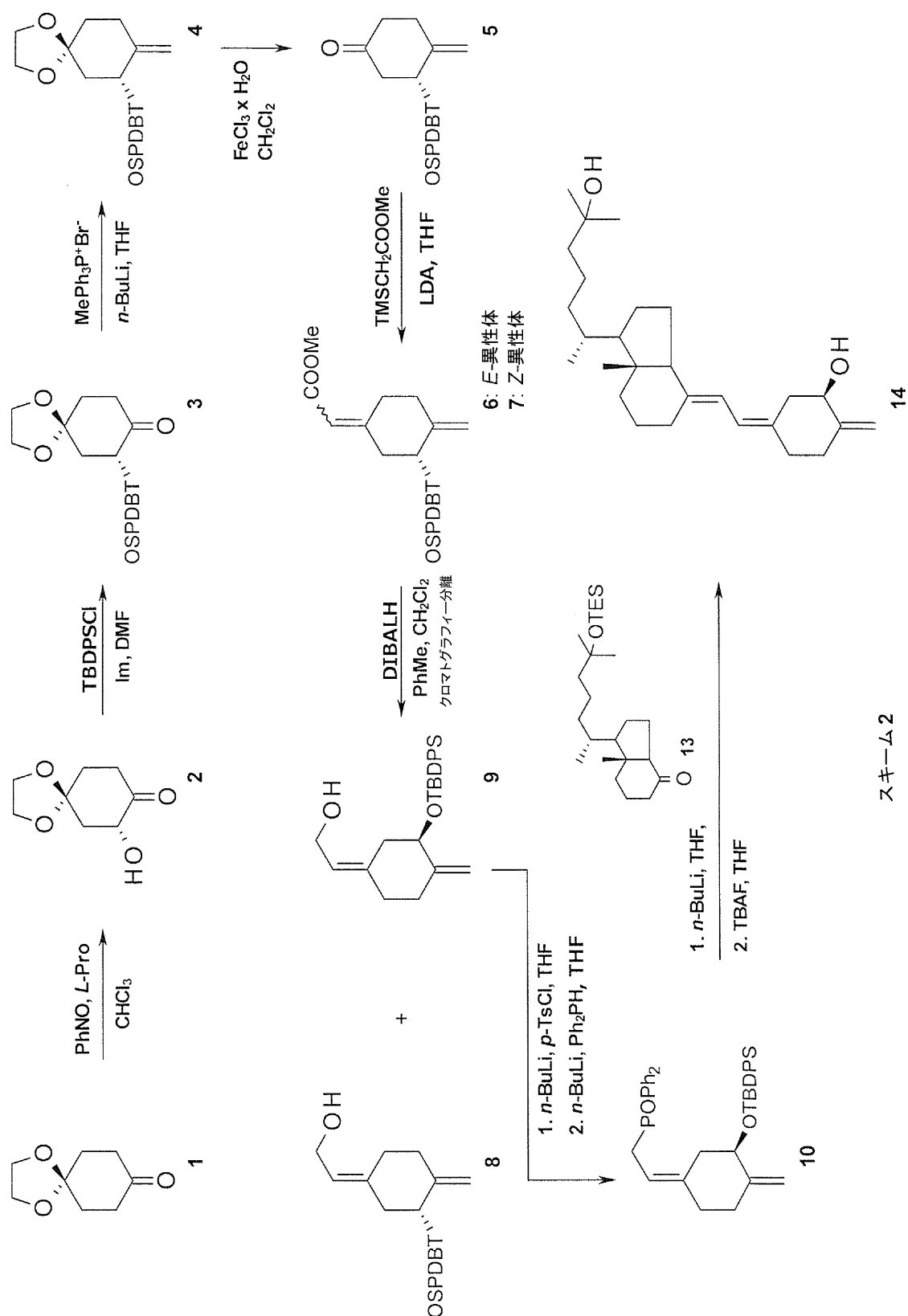
(3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 0.939 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, 21- $\text{H}_3$ ), 1.219 (6H, s, 26- and 27- $\text{H}_3$ ), 1.95-2.05 (2H, m), 2.14 (1H, m), 2.23-2.35 (2H, m), 2.47 (1H, dd,  $J = 12.9, 4.5$  Hz), 2.81 (1H, dd,  $J = 12.5, 3.5$  Hz, 9 $\beta$ -H), 2.92 (1H, dd,  $J = 12.9, 4.5$  Hz), 4.11 (1H, narr m, 1 $\beta$ -H), 4.83 i 4.98 (1H i 1H, each br s, = $\text{CH}_2$ ), 5.87 and 6.27 (1H and 1H, each d,  $J = 11.3$  Hz, 7- and 6-H); HRMS (ESI) exact mass calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Na}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ) 423.3239, found 423.3243

20

【 0 0 5 4 】

スキーム2を以下に記載する。





スキーム 2

## 【 0 0 5 5 】

(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノルビタミン $\text{D}_3$  (3-デスオキシ-2MD) の生物活性

2位に対するメチレン基の導入、炭素10におけるメチレン置換基および炭素3におけるヒドロキシル基の除去、ならびに炭素20におけるメチル基をエピ配置またはS配置に向けることは、1,25-ジヒドロキシビタミン $\text{D}_3$ に比べて、全長組換えラットビタミンD受容体への結合に対する効果をほとんどまたは全く示さなかった。化合物3-デスオキシ-2MDは標準

10

20

30

40

50

的 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ に比べてほぼ同等の親和性で該受容体に結合する(図1)。これらの結果からは、化合物3-デスオキシ-2MDが同等の生物活性を有すると予想されうる。しかし驚くべきことに、化合物3-デスオキシ-2MDは、独自の生物活性を有する非常に選択的な類似体である。

#### 【0056】

図5Aおよび図5Bは、3-デスオキシ-2MDが、天然ホルモンである $1,25$ -ジヒドロキシビタミン $\text{D}_3$ ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ )のそれに比べて比較的低い、腸管カルシウム輸送を刺激する際の活性を有することを示す。3-デスオキシ-2MDは、腸管にわたる活性カルシウム輸送を促進する際に $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ よりも少なくとも $1/2$ 対数強力ではない。

#### 【0057】

図4Aおよび図4Bは、3-デスオキシ-2MDが $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ に比べて比較的高い骨カルシウム動員活性を有することを示す。3-デスオキシ-2MDは、骨カルシウムストアを放出する際に天然ホルモンよりも少なくとも10倍強力である。

#### 【0058】

図2は、3-デスオキシ-2MDが、HL-60細胞分化に関して $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ よりも約3倍強力であることから、がんの処置、特に骨肉腫、白血病、大腸がん、乳がん、皮膚がん、および前立腺がんの予防または処置のための優れた候補となることを示す。

#### 【0059】

図3は、化合物3-デスオキシ-2MDが $1,25$ -ジヒドロキシビタミン $\text{D}_3$ とほぼ同等の骨細胞中での転写活性を有することを示す。骨細胞中では、3-デスオキシ-2MDは、24-ヒドロキシラーゼ遺伝子の転写を増大させる際に $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と同等に強力である。この結果は、図2の細胞分化活性とともに、3-デスオキシ-2MDが、細胞分化、遺伝子転写を引き起こしかつ細胞増殖を抑制する際に直接的な細胞活性を有することから、がんと呼ばれる上記のものを処置するのに非常に有効であることを示唆している。

#### 【0060】

### 実験方法

本発明の化合物を以下の方法を使用して調製および試験した。

#### 【0061】

### ビタミンD受容体結合性

#### 試験材料

#### タンパク質源

全長組換えラット受容体が大腸菌(*E. coli*)BL21(DE3)コドン + RIL細胞中で発現させ、2つの異なるカラムクロマトグラフィーシステムを使用して均一になるまで精製した。第1のシステムは、このタンパク質上でC-末端ヒスチジンタグを用いるニッケルアフィニティー樹脂とした。この樹脂から溶離したタンパク質を、イオン交換クロマトグラフィー(S-セファロース高速流)を使用してさらに精製した。精製タンパク質のアリコート液体窒素中で急速凍結させ、使用まで $-80^\circ\text{C}$ で保管した。結合アッセイ法での使用のために、タンパク質を $0.1\%$  Chaps界面活性剤を伴う $\text{TEDK}_{50}$ ( $50\text{mM}$  Tris、 $1.5\text{mM}$  EDTA、 $\text{pH}7.4$ 、 $5\text{mM}$  DTT、 $150\text{mM}$  KCl)中で希釈した。受容体タンパク質およびリガンドの濃度を、添加された放射標識リガンドの $20\%$ 以下が受容体に結合するように最適化した。

#### 【0062】

#### 試験薬

非標識リガンドをエタノールに溶解させ、濃度を紫外分光光度法( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ : モル吸光係数 =  $18,200$ 、 $\lambda_{\text{max}} = 265\text{nm}$ )を使用して決定した。放射標識リガンド( $^3\text{H}$ - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、約 $159\text{Ci}/\text{ミリモル}$ )をエタノール中に最終濃度 $1\text{nM}$ で加えた。

#### 【0063】

#### アッセイ条件

放射標識リガンドおよび非標識リガンドを希釈タンパク質 $100\text{mcl}$ に最終エタノール濃度 $10\%$ 以下で加え、混合し、結合平衡に到達するように氷上で終夜インキュベートした。翌日、ヒドロキシルアパタイトスラリー( $50\%$ ) $100\text{mcl}$ を各管に加え、10分間隔で30分間混合

10

20

30

40

50

した。ヒドロキシルアパタイトを遠心分離で収集した後、0.5% Titron X-100を含有するTris-EDTA緩衝液(50mM Tris、1.5mM EDTA、pH7.4)で3回洗浄した。最終洗浄後、ペレットをBiosafe IIシンチレーションカクテル4mlを収容するシンチレーションバイアルに移し、混合し、シンチレーションカウンターに入れた。全結合量を放射標識リガンドのみを収容する管から決定した。

【0064】

#### HL-60分化

##### 試験材料

##### 試験薬

試験薬をエタノールに溶解させ、濃度を紫外分光光度法を使用して決定した。細胞培養液中に存在するエタノールの最終濃度(0.2%以下)を変化させずにある範囲の薬物濃度を試験することができるように、系列希釈液を調製した。

【0065】

##### 細胞

ヒト前骨髄球性白血病(HL60)細胞を、10%ウシ胎仔血清を含有するRPMI-1640培地中で増殖させた。細胞を5% CO<sub>2</sub>の存在下、37℃でインキュベートした。

【0066】

##### アッセイ条件

HL60細胞を $1.2 \times 10^5$ 細胞/mlでプレーティングした。プレーティングの18時間後、二通りの細胞を薬物で処理した。4日後、細胞を収集し、ニトロブルーテトラゾリウム還元アッセイ法を行った(Collins et al., 1979; J. Exp. Med. 149:969-974)。分化細胞の割合を、合計200個の細胞を計数して細胞内黒青色ホルマザン沈着物を含む数を記録することで決定した。単球細胞への分化の確認を、食細胞活性を測定することで決定した(データは示さず)。

【0067】

##### インビトロ転写アッセイ法

ルシフェラーゼレポーター遺伝子の上流に24-ヒドロキシラーゼ(24OHアーゼ)遺伝子プロモーターを安定的に形質移入させたROS 17/2.8(骨)細胞中で転写活性を測定した(Arbour et al., 1998)。ある範囲の用量を細胞に与えた。投与の16時間後、細胞を収集し、ルシフェラーゼ活性をルミノメーターを使用して測定した。RLU = 相対ルシフェラーゼ単位。

【0068】

##### 腸管カルシウム輸送および骨カルシウム動員

雄の離乳Sprague-Dawleyラットに食餌11(Suda et al., J. Nutr. 100:1049, 1970)(0.47% Ca) + ビタミンAEKを1週間、続いて食餌11(0.02% Ca) + ビタミンAEKを3週間で与えた。次にラットを1週間の0.47% Caを含有する同一の食餌、続いて2週間の0.02% Caを含有する同一の食餌に切り換えた。用量投与を0.02%カルシウム食餌の最終週の間に始めた。4回の連続した腹腔内用量を約24時間の間隔で与えた。最終投与の24時間後、切断した頸部から血液を採取し、血清カルシウム濃度を骨カルシウム動員の尺度として原子吸光分光法により決定した。腸管の最初の10cmも、反転腸管法を使用する腸管カルシウム輸送分析のために採取した。

【0069】

##### データの解釈

VDR結合性、HL60細胞分化、および転写活性。3-デスオキシ-2MD( $K_i = 2 \times 10^{-10}$ M)は、全長組換えラットビタミンD受容体に対する結合に関して [<sup>3</sup>H]-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と競合する能力において天然ホルモン1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>( $K_i = 1 \times 10^{-10}$ M)とほぼ同等の活性を有する(図1)。また、3-デスオキシ-2MDは、HL60分化を促進する能力(効果または有効性)において、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>( $EC_{50} = 2 \times 10^{-9}$ M)に比べて3倍強力である( $EC_{50} = 7 \times 10^{-10}$ M)(図2参照)。また、化合物3-デスオキシ-2MD( $EC_{50} = 3 \times 10^{-10}$ M)は、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>( $EC_{50} = 3 \times 10^{-10}$ M)とほぼ同等の骨細胞中の転写活性を有する(図3参照)。こ

10

20

30

40

50

これらのデータはまた、3-デスオキシ-2MDが、細胞分化を引き起こしかつ細胞増殖を抑制する際に直接的な細胞活性を有することから、特に骨肉腫、白血病、大腸がん、乳がん、皮膚がん、および前立腺がんを予防または処置するための、抗がん剤としての著しい活性を有することを示す。

【0070】

ビタミンD欠乏動物における骨からのカルシウム動員および腸管カルシウム吸収。低カルシウム食(0.02%)を摂取するビタミンD欠乏ラットを使用して、腸管および骨中の3-デスオキシ-2MDおよび $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の活性を試験した。予想通り、天然ホルモン( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ )は試験投与量で血清カルシウムレベルを増大させた(図4Aおよび図4B)。図4Aおよび図4Bはまた、3-デスオキシ-2MDが $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ よりも著しく大きな、骨からカルシウムを動員する際の活性を有することを示す。3-デスオキシ-2MDの780pmol/日で連続4日間の投与により、骨カルシウムストアを放出する際の、同じ780pmol/日量での天然ホルモンよりも多い骨カルシウム動員(約10倍強力)が生じた。

10

【0071】

腸管カルシウム輸送を同一の動物群において反転腸管法を使用して評価した図5Aおよび図5B)。これらの結果は、化合物3-デスオキシ-2MDが、推奨のより低い投与量で投与される場合に、腸管カルシウム輸送活性を促進する際に $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ に比べて約1/2対数強力ではないことを示す。したがって、3-デスオキシ-2MDが試験用量での比較的低い腸管カルシウム輸送活性を有すると結論づけることができる。

【0072】

20

これらの結果は、3-デスオキシ-2MDが本明細書に記載の数多くのヒト治療薬のための優れた候補であることをさらに示す。3-デスオキシ-2MDは、(1)著しいVDR結合性、転写活性および細胞分化活性を有し、(2) $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ とは異なり比較的低い腸管カルシウム吸収の傾向を有し、(3)容易に合成されることから、がんを処置するための優れた候補となる。3-デスオキシ-2MDは、その骨内での選択的な活性および細胞分化に対する増大した有効性が理由で、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、ステロイド誘発性骨粗鬆症、低骨代謝回転型骨粗鬆症、骨軟化症および腎性骨異常栄養症などの骨疾患の処置にも有用でありうる。

【0073】

(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミン $\text{D}_3$ (3D-MJ)の生物活性

30

2位に対するメチレン基の導入、炭素10におけるメチレン置換基および炭素3におけるヒドロキシル基の除去、ならびに炭素20におけるメチル基を天然配置またはR配置に向けることは、1,25-ジヒドロキシビタミン $\text{D}_3$ に比べて、全長組換えラットビタミンD受容体への結合に対する効果をほとんどまたは全く示さなかった。化合物3D-MJは標準的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ に比べてほぼ同等の親和性で該受容体に結合する(図6)。これらの結果からは、化合物3D-MJが同等の生物活性を有すると予想されうる。しかし驚くべきことに、化合物3D-MJは、独自の生物活性を有する非常に選択的な類似体である。

【0074】

図10は、3D-MJが腸管カルシウム輸送を刺激する際の比較的高い活性を有することを示す。3D-MJは、腸管にわたる活性カルシウム輸送を促進する際の $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ とほぼ同等の有効性を有する。

40

【0075】

図9は、3D-MJが $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ に比べて比較的高い骨カルシウム動員活性を有することを示す。3D-MJは骨カルシウムストアを放出する際の天然ホルモンとほぼ同等の有効性を有する。

【0076】

図7は、3D-MJが、HL-60細胞分化に関する $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ とほぼ同等の有効性を有することから、がんの処置、特に骨肉腫、白血病、大腸がん、乳がん、皮膚がん、および前立腺がんの予防または処置のための優れた候補となることを示す。

【0077】

50

図8は、化合物3D-MJが1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>とほぼ同等の骨細胞中での転写活性を有することを示す。骨細胞中では、3D-MJは、24-ヒドロキシラーゼ遺伝子の転写を増大させる際に1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と同等に強力である。この結果は、図7の細胞分化活性とともに、3D-MJが、細胞分化、遺伝子転写を引き起こしかつ細胞増殖を抑制する際に直接的な細胞活性を有することから、がんと呼ばれる上記のものを処置するのに非常に有効であることを示唆している。

#### 【0078】

##### データの解釈

VDR結合性、HL60細胞分化、および転写活性。3D-MJ( $K_i=7 \times 10^{-10}$ M)は、全長組換えラットビタミンD受容体に対する結合に関して[<sup>3</sup>H]-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>と競合する能力において天然ホルモン1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>( $K_i=1 \times 10^{-10}$ M)とほぼ同等の活性を有する(図6)。また、3D-MJは、HL60分化を促進する能力(効果または有効性)において、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>( $EC_{50}=2 \times 10^{-9}$ M)に比べてほぼ同等に強力である( $EC_{50}=1 \times 10^{-9}$ M)(図7参照)。また、化合物3D-MJ( $EC_{50}=3 \times 10^{-10}$ M)は、1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>( $EC_{50}=1 \times 10^{-10}$ M)とほぼ同等の骨細胞中の転写活性を有する(図8参照)。これらのデータはまた、3D-MJが、細胞分化を引き起こしかつ細胞増殖を抑制する際に直接的な細胞活性を有することから、特に骨肉腫、白血病、大腸がん、乳がん、皮膚がん、および前立腺がんを予防または処置するための、抗がん剤としての著しい活性を有することを示す。

#### 【0079】

ビタミンD欠乏動物における骨からのカルシウム動員および腸管カルシウム吸収。低カルシウム食(0.02%)を摂取するビタミンD欠乏ラットを使用して、腸管および骨中の3D-MJおよび1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の活性を試験した。予想通り、天然ホルモン(1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)は試験投与量で血清カルシウムレベルを増大させた(図9)。図9はまた、3D-MJが骨からカルシウムを動員する際の著しい活性を有することを示す。3D-MJの87pmol/日で連続4日間の投与により、骨カルシウムストアを放出する際の、同じ87pmol/日量での天然ホルモンよりもごくわずかに少ない骨カルシウム動員が生じた。

#### 【0080】

腸管カルシウム輸送を同一の動物群において反転腸管法を使用して評価した(図10)。これらの結果は、化合物3D-MJが、推奨のより低い投与量で投与される際に、腸管カルシウム輸送活性を促進する際に1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に比べてほぼ同等に強力であることを示す。したがって、3D-MJが試験用量での比較的高い腸管カルシウム輸送活性を有すると結論づけることができる。

#### 【0081】

これらの結果は、3D-MJが本明細書に記載の数多くのヒト治療薬のための優れた候補であることをさらに示す。3D-MJは、(1)著しいVDR結合性、転写活性および細胞分化活性を有し、(2)容易に合成されることから、がんを処置するための優れた候補となる。3D-MJは、その腸管および骨内での選択的な活性ならびに細胞分化に対する増大した有効性が理由で、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、ステロイド誘発性骨粗鬆症、低骨代謝回転型骨粗鬆症、骨軟化症および腎性骨異常栄養症などの骨疾患の処置にも有用でありうる。

#### 【0082】

予防および/または処置の目的で、式I、IaおよびIbにより定義される本発明の化合物を、当技術分野において公知である従来の方から従って、無害の溶媒中の溶液剤として、または好適な溶媒もしくは担体中の乳剤、懸濁液剤もしくは分散液剤として、または固体担体とともに丸剤、錠剤もしくはカプセル剤として、治療的適用のために製剤化することができる。任意のそのような製剤は、安定剤、抗酸化剤、結合剤、着色料、または乳化剤もしくは味覚変革剤などの他の薬学的に許容される無毒の賦形剤を含有してもよい。

#### 【0083】

式Iの化合物、特に式Iaの3-デスオキシ-2MDおよび式Ibの3D-MJを、経口投与、局所投与、非経口投与、直腸投与、経鼻投与、舌下投与、または経皮投与することができる。本化合物は、好適な滅菌溶液剤の注射もしくは静脈内注入によって、または消化管を経由する

10

20

30

40

50

液体剤形もしくは固体剤形で、または経皮適用に好適なクリーム剤、軟膏剤、パッチ剤、もしくは同様のビヒクルの形態で投与することが有利である。1日当たり0.01  $\mu\text{g}$  ~ 1000  $\mu\text{g}$ 、好ましくは1日当たり約0.1  $\mu\text{g}$  ~ 約500  $\mu\text{g}$ の用量の化合物I、特に3-デスオキシ-2MDおよび3D-MJが予防および/または処置の目的に適しており、そのような用量は、当技術分野において十分理解されているとおり、処置すべき疾患、その重症度、および対象の応答に従って調整される。本化合物が作用特異性を示すことから、それぞれ単独で好適に投与することができるか、あるいは、異なる程度の骨塩動員およびカルシウム輸送刺激が有利であるとわかる状況では、段階的用量の別の活性ビタミンD化合物、例えば1-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>もしくはD<sub>3</sub>、または1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>とともに好適に投与することができる。

10

**【0084】**

上述の処置において使用するための組成物は、有効成分としての有効量の上記式I、IaおよびIbにより定義される化合物I、特に3-デスオキシ-2MDおよび3D-MJ、ならびに好適な担体を含む。本発明に従って使用されるそのような化合物の有効量は、組成物1グラム当たり約0.01  $\mu\text{g}$  ~ 約1000  $\mu\text{g}$ 、好ましくは組成物1グラム当たり約0.1  $\mu\text{g}$  ~ 約500  $\mu\text{g}$ であり、かつ、約0.01  $\mu\text{g}/\text{日}$  ~ 約1000  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、好ましくは約0.1  $\mu\text{g}/\text{日}$  ~ 約500  $\mu\text{g}/\text{日}$ の投与量で、局所投与、経皮投与、経口、投与直腸投与、経鼻投与、舌下投与、または非経口投与することができる。

**【0085】**

化合物I、特に3-デスオキシ-2MDおよび3D-MJをクリーム剤、ローション剤、軟膏剤、局所パッチ剤、丸剤、カプセル剤もしくは錠剤、坐薬、エアロゾル剤として、または薬学的に無害でかつ許容される溶媒もしくは油中の溶液剤、乳剤、分散液剤もしくは懸濁液剤などの液体形態で製剤化することができ、そのような調製物は安定剤、抗酸化剤、乳化剤、着色料、結合剤または味覚変革剤などの他の薬学的に無害または有益な成分をさらに含有しうる。

20

**【0086】**

化合物I、特に3-デスオキシ-2MDおよび3D-MJは、前骨髄球の正常マクロファージへの分化を実行するために十分な量で投与することが有利でありうる。上記の投与量が好適であり、当技術分野において十分に理解されたとおり、疾患の重症度、ならびに対象の状態および応答に従って投与量を調整すべきであると理解される。

30

**【0087】**

本発明の製剤は、有効成分と薬学的に許容されるその担体および任意で他の治療用成分との結合を含む。担体は、製剤の他の成分に適合性があるとそのレシピエントに有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。

**【0088】**

経口投与に好適な本発明の製剤は、それぞれ所定量の有効成分を含有するカプセル剤、サシェ剤、錠剤もしくは舐剤などの分離単位の形態；散剤もしくは顆粒剤の形態；水性液体もしくは非水性液体中の溶液剤もしくは懸濁液剤の形態；または水中油型乳剤もしくは油中水型乳剤の形態でありうる。

40

**【0089】**

直腸投与用製剤は、有効成分とカカオバターなどの担体とを包含する坐薬の形態、または浣腸剤の形態でありうる。

**【0090】**

非経口投与に好適な製剤は、レシピエントの血液と等張性であることが好ましい有効成分の滅菌油性または水性調製物を好都合に含む。

**【0091】**

局所投与に好適な製剤としてはリニメント剤、ローション剤、塗布剤；クリーム剤、軟膏剤もしくはペースト剤などの水中油型もしくは油中水型乳剤；または液滴剤などの溶液剤もしくは懸濁液剤；またはスプレー剤などの、液体または半液体調製物が挙げられる。

**【0092】**

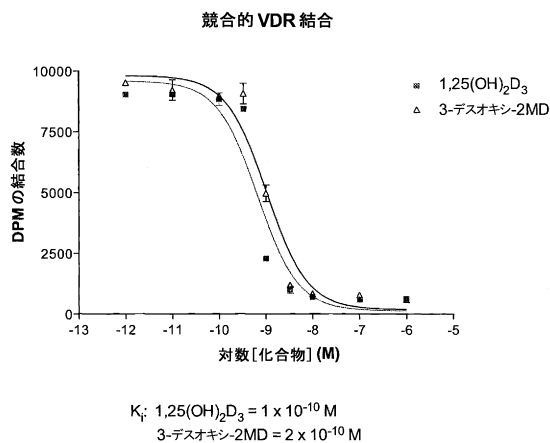
50

経鼻投与では、スプレー缶、ネブライザーまたは噴霧器によって分配される散剤、自己推進式 (self-propelling) 製剤またはスプレー製剤の吸入を使用することができる。製剤は分配される際に10～100 μmの範囲の粒径を有することが好ましい。

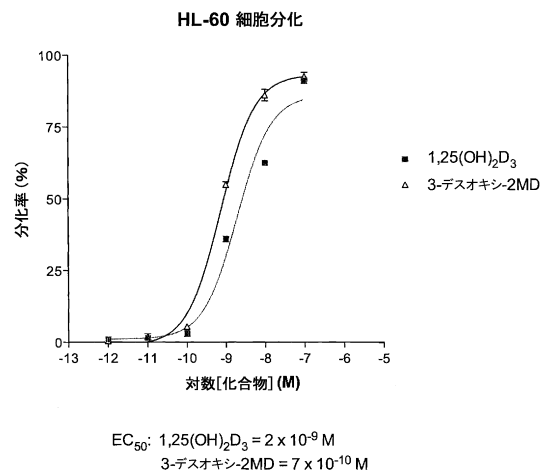
# 【0093】

製剤は単位剤形で好都合に提示することができ、薬学分野において周知の方法のいずれかによって調製することができる。「単位剤形」という用語は、有効成分それ自体を含むか、または固体もしくは液体の薬学的な希釈剤もしくは担体との混合物を含む、物理的および化学的に安定な単位剤形として、患者に投与可能な一体の、すなわち単一の剤形を意味する。

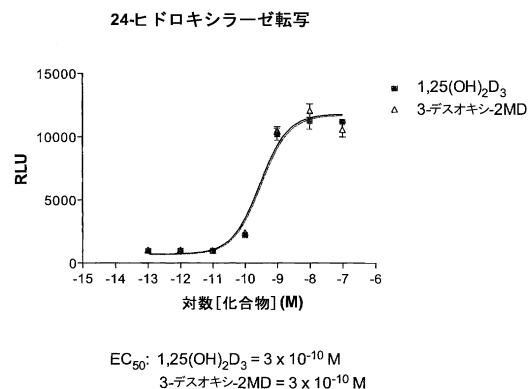
【図1】



【図2】

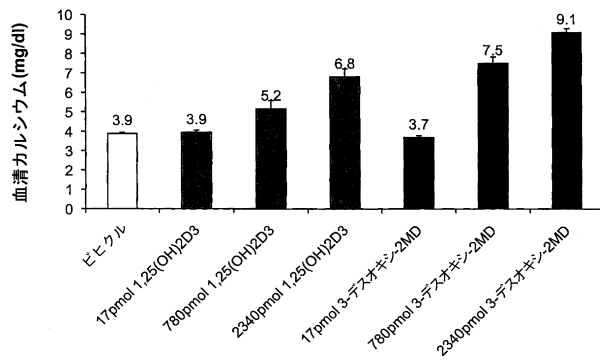


【図3】



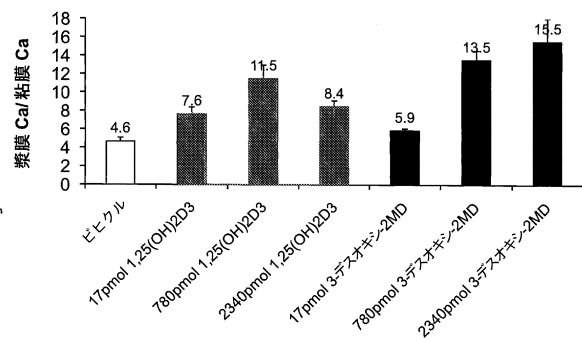
【図 4 A】

## 骨カルシウム動員



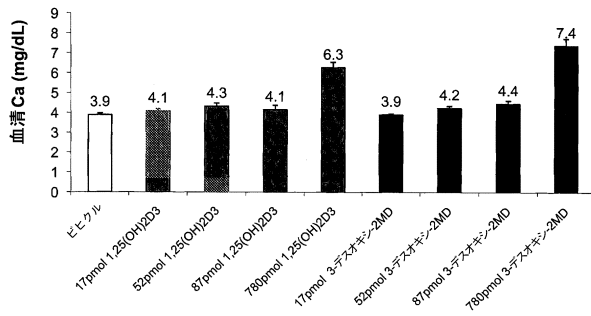
【図 5 A】

## 腸管カルシウム輸送



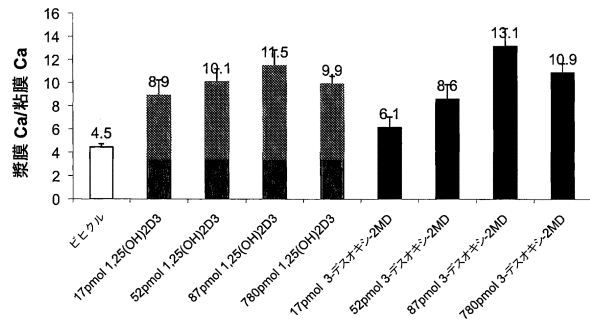
【図 4 B】

## 骨カルシウム動員



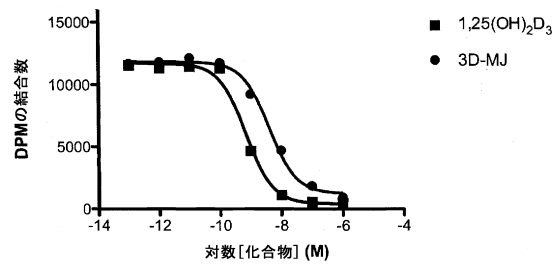
【図 5 B】

## 腸管カルシウム輸送



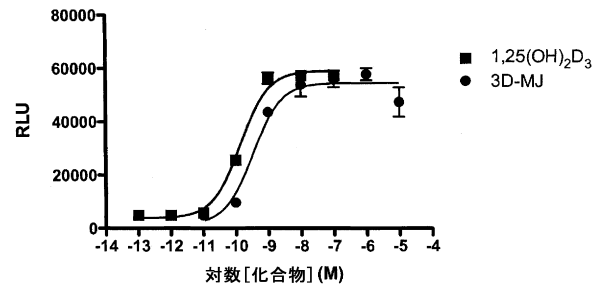
【図 6】

## 競合的 VDR 結合



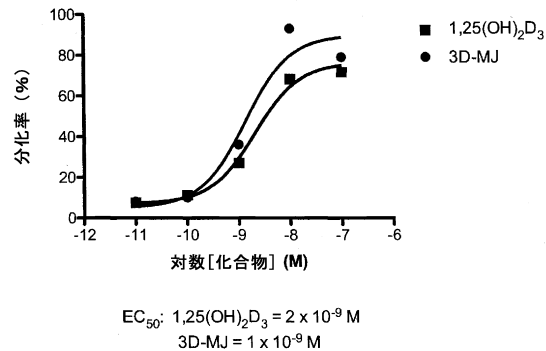
【図 8】

## 24-OH アーゼ転写



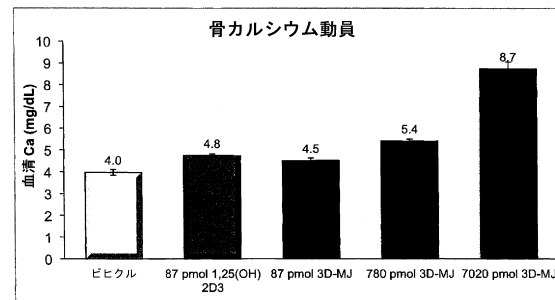
【図 7】

## HL-60 細胞分化



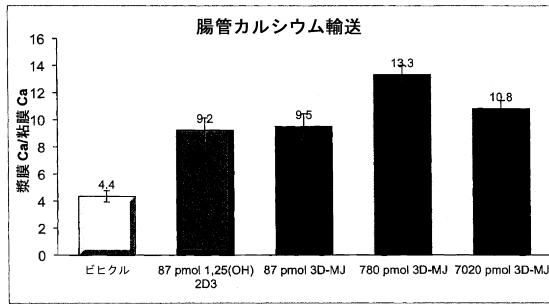
【図 9】

## 骨カルシウム動員





【図 10】



## フロントページの続き

|                         |  |               |
|-------------------------|--|---------------|
| (51)Int.Cl.             |  | F I           |
| A 6 1 P 19/08 (2006.01) |  | A 6 1 P 19/08 |
| A 6 1 P 19/10 (2006.01) |  | A 6 1 P 19/10 |
| C 0 7 F 9/53 (2006.01)  |  | C 0 7 F 9/53  |

(74)代理人 100142929  
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699  
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048  
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889  
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 デルーカ ヘクター エフ.  
アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 ディアフィールド ハイウェイ ビービー 1809

(72)発明者 ブラム ロリ. エイ.  
アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 アレーナ ハイウェイ エイチ 6139

(72)発明者 シシンスキ ラファル アール.  
ポーランド共和国 ワルシャワ ウリツァ ワスジントナ 33 エム. 150

(72)発明者 シビルスカ イザベラ  
ポーランド共和国 ワルシャワ アレイヤ ソリダルノッシ 64 / 103

(72)発明者 クラゲット - デイム マーガレット  
アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 ディアフィールド ハイウェイ ビービー 1809

審査官 三木 寛

(56)参考文献 特表2001-504135(JP,A)  
特表2003-529581(JP,A)  
国際公開第2011/041590(WO,A1)  
特表2005-523906(JP,A)  
特表2004-512276(JP,A)  
特表2005-513066(JP,A)  
特開平05-186421(JP,A)  
国際公開第2011/066506(WO,A1)  
国際公開第2010/120698(WO,A1)  
国際公開第2011/041579(WO,A1)  
特表2011-508745(JP,A)  
特表2011-507965(JP,A)  
特表2011-508743(JP,A)  
特表2009-532460(JP,A)  
特表2009-532458(JP,A)  
特表2009-525981(JP,A)

特表2008-542201(JP,A)  
特表2008-520691(JP,A)  
特表2007-530421(JP,A)  
特表2010-504995(JP,A)  
特表2010-504994(JP,A)  
国際公開第2010/006169(WO,A1)  
国際公開第2010/006125(WO,A1)  
特表2008-530109(JP,A)  
特表2008-530110(JP,A)  
国際公開第2007/142158(WO,A1)  
特表2011-504180(JP,A)  
米国特許出願公開第2008/0171728(US,A1)  
特表2010-505739(JP,A)  
特表2007-502832(JP,A)  
特表2007-527399(JP,A)  
特表2008-520709(JP,A)  
特表2005-521742(JP,A)  
特表2008-520710(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 401/00  
C07F 7/18  
C07F 9/53  
CAplus/REGISTRY(STN)