

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成27年11月26日 (2015.11.26)

【公表番号】特表2014-532622(P2014-532622A)

【公表日】平成26年12月8日 (2014.12.8)

【年通号数】公開・登録公報2014-067

【出願番号】特願2014-537120(P2014-537120)

【国際特許分類】

C 07 C 401/00 (2006.01)

C 07 C 35/17 (2006.01)

C 07 F 7/18 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 19/08 (2006.01)

A 61 P 19/10 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 15/00 (2006.01)

A 61 P 17/00 (2006.01)

A 61 P 13/08 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 31/593 (2006.01)

【F I】

C 07 C 401/00 C S P

C 07 C 35/17

C 07 F 7/18 W

A 61 P 13/12

A 61 P 19/08

A 61 P 19/10

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 P 1/04

A 61 P 15/00

A 61 P 17/00

A 61 P 13/08

A 61 P 43/00 1 0 1

A 61 P 43/00 1 0 5

A 61 K 31/593

【手続補正書】

【提出日】平成27年10月6日 (2015.10.6)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

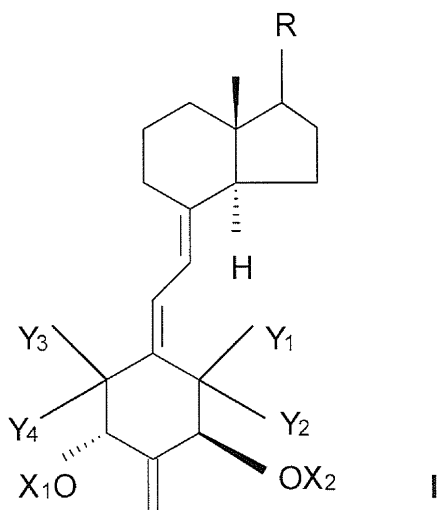
【補正方法】変更

【補正の内容】

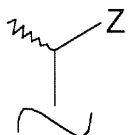
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

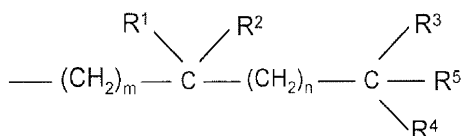
下記式を有する化合物:



式中、 X_1 および X_2 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、 Y_1 および Y_2 は、それぞれ水素であるかもしくは一緒になってメチレン基を表し、 Y_3 および Y_4 は、それぞれ水素であるかもしくは一緒になってメチレン基を表すが、但し、 Y_1 および Y_2 が共に水素である場合、 Y_3 および Y_4 はメチレン基でなければならないか、または、 Y_1 および Y_2 と一緒になってメチレン基となる場合、 Y_3 および Y_4 は共に水素でなければならないか、または、 Y_3 および Y_4 が共に水素である場合、 Y_1 および Y_2 はメチレン基でなければならないか、または、 Y_3 および Y_4 と一緒になってメチレン基となる場合、 Y_1 および Y_2 は共に水素でなければならないか、かつ、 R はアルキル基、水素、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、または R は下記式の側鎖を表してもよく、



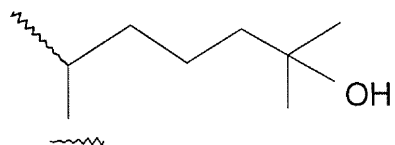
式中、炭素20における立体化学的中心は R 配置もしくは S 配置を有してもよく、かつ、上記側鎖構造中の Z は Y 、 $-OY$ 、 $-CH_2OY$ 、 $-C(CY)_2$ 、および $-CH=CHY$ より選択され、該側鎖中の二重結合はシス幾何学的配置もしくはトランス幾何学的配置を有してもよく、かつ、 Y は水素、メチル、 $-COR^5$ 、および下記構造の基より選択され、



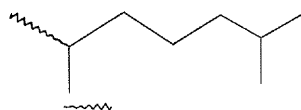
式中、 m および n は独立して0~5の整数を表し、 R^1 は水素、重水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、および $C_1 \sim 5$ -アルキルより選択され、該 $C_1 \sim 5$ -アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつ、 R^2 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ独立して重水素、重水素化アルキル(deuteroalkyl)、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、および $C_1 \sim 5$ アルキルより選択され、該 $C_1 \sim 5$ アルキルは、直鎖もしくは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^1 および R^2 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_kH_{2k} -を有するアルキリデン基、 $=CR^2R^3$ 基、もしくは p が2~5の整数である $-(CH_2)_p$ -基を表し、かつ、 R^3 および R^4 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 $-(CH_2)_q$ -基を表し、かつ、 R^5 は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、もしくは $C_1 \sim 5$ 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、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。

【請求項2】

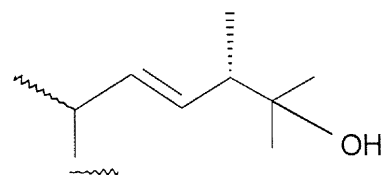
Rが、



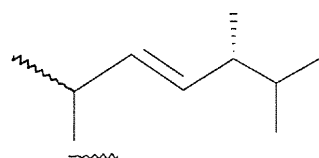
,または



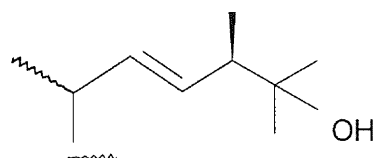
,または



,または



,または



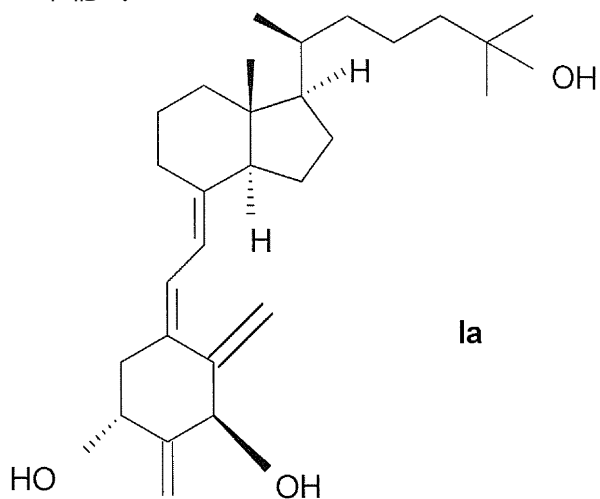
より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

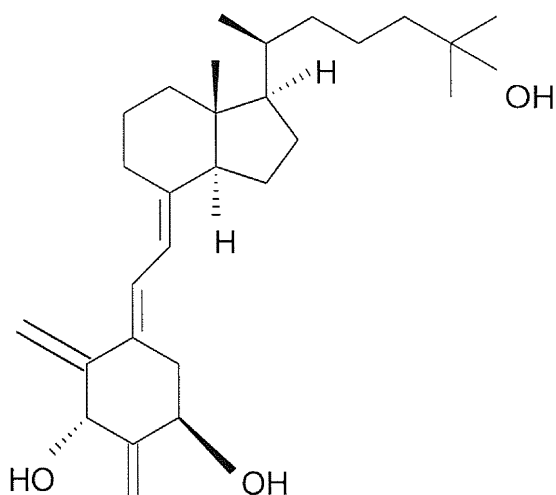
X_1 および X_2 が共に水素である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

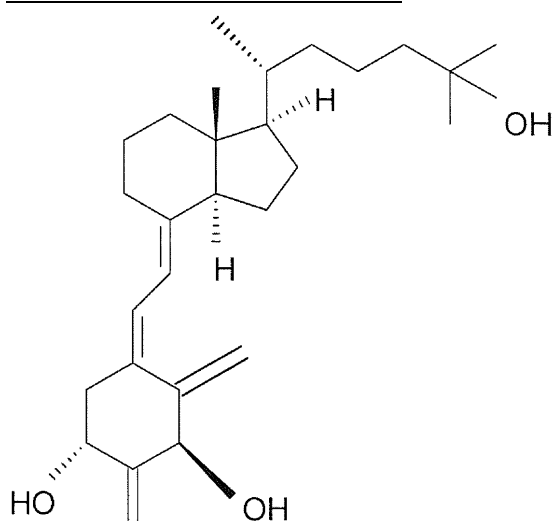
下記式：



を有し、かつ、(20S)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されている、
化合物、または下記式：



を有し、かつ、(5E)-(20S)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されている、化合物、または下記式：



を有し、かつ、(20R)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されている、化合物。

【請求項 5】

有効量の請求項1～4のいずれか一項記載の化合物を薬学的に許容される賦形剤と共に含有する、薬学的組成物。

【請求項 6】

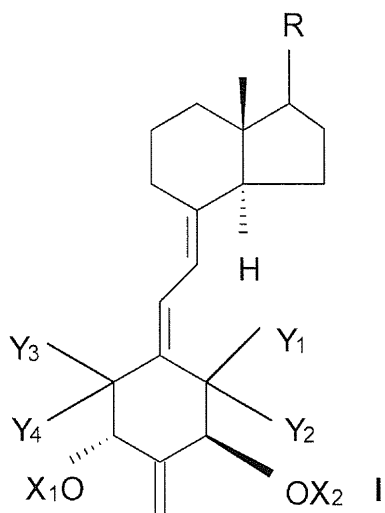
前記有効量が、組成物1グラム当たり0.01 μg～1000 μgを構成する、請求項5記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

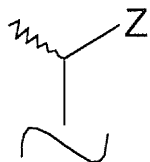
前記有効量が、組成物1グラム当たり0.01 μg～500 μgを構成する、請求項5記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

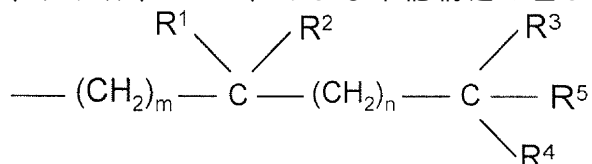
骨肉腫、白血病、大腸がん、乳がん、皮膚がん、または前立腺がんからなる群より選択される疾患を処置するための薬学的組成物であって、下記式を有する2-メチレン-ビタミンD類似体の有効量を含む、薬学的組成物：



式中、 X_1 および X_2 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、 Y_1 および Y_2 は、それぞれ水素であるかもしくは一緒になってメチレン基を表し、 Y_3 および Y_4 は、それぞれ水素であるかもしくは一緒になってメチレン基を表すが、但し、 Y_1 および Y_2 が共に水素である場合、 Y_3 および Y_4 はメチレン基でなければならないか、または、 Y_1 および Y_2 と一緒になってメチレン基となる場合、 Y_3 および Y_4 は共に水素でなければならないか、または、 Y_3 および Y_4 が共に水素である場合、 Y_1 および Y_2 はメチレン基でなければならないか、または、 Y_3 および Y_4 と一緒になってメチレン基となる場合、 Y_1 および Y_2 は共に水素でなければならないか、かつ、 R はアルキル基、水素、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、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 、 $-OY$ 、 $-CH_2OY$ 、 $-C(CY)_2$ 、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学的配置もしくはトランス幾何学的配置を有してもよく、かつ、 Y は水素、メチル、 $-COR^5$ 、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^1 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 $C_1 \sim 5$ -アルキルより選択され、該 $C_1 \sim 5$ -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^2 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ独立して重水素、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 $C_1 \sim 5$ -アルキルより選択され、該 $C_1 \sim 5$ -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^1 および R^2 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_kH_{2k} -を有するアルキリデン基、 $=CR^2R^3$ 基、もしくは p が2~5の整数である $-(CH_2)_p$ -基を表し、かつ、 R^3 および R^4 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 $-(CH_2)_q$ -基を表し、かつ、 R^5 は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、もしくは $C_1 \sim 5$ -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、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。

【請求項 9】

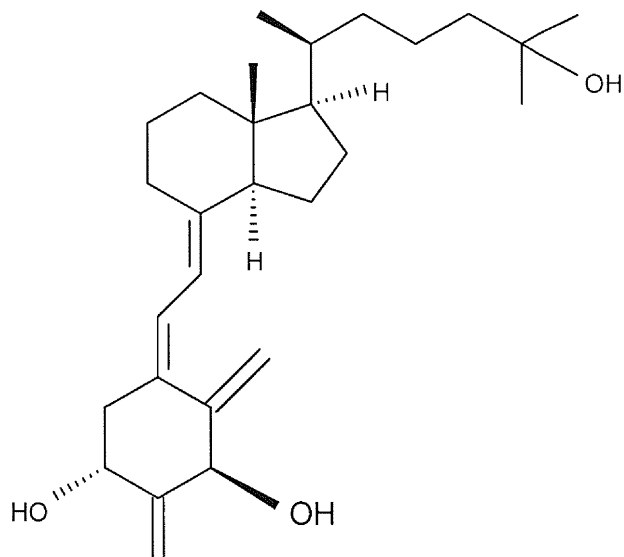
前記ビタミンD類似体が経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、経鼻投与、または舌下投与されるように用いられる、請求項8記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

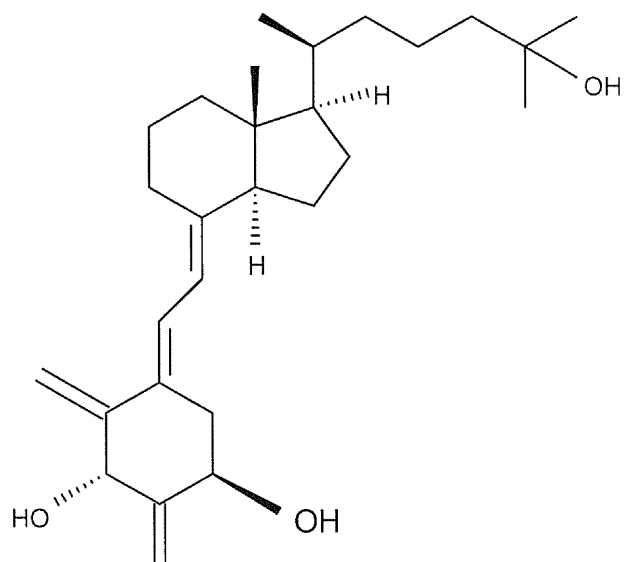
0.01 μg /日 ~ 1000 μg /日の投与量で前記ビタミンD類似体が投与されるように用いられる、請求項8記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

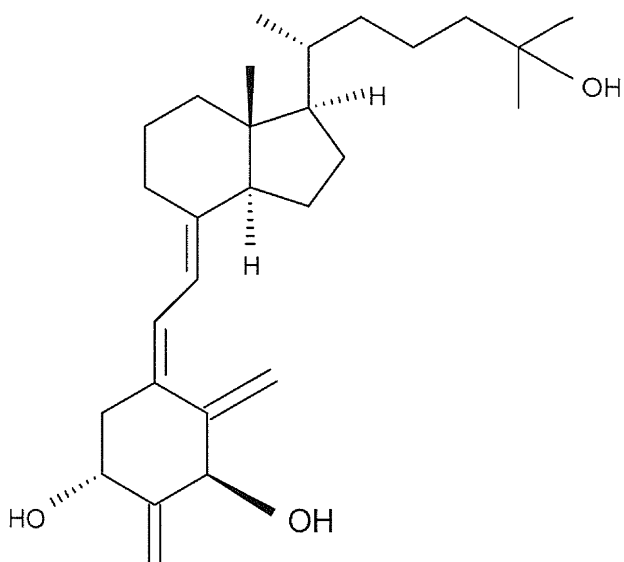
前記ビタミンD類似体が、下記式 ：：



を有し、かつ、(20S)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されているか、または前記ビタミンD類似体が、下記式：



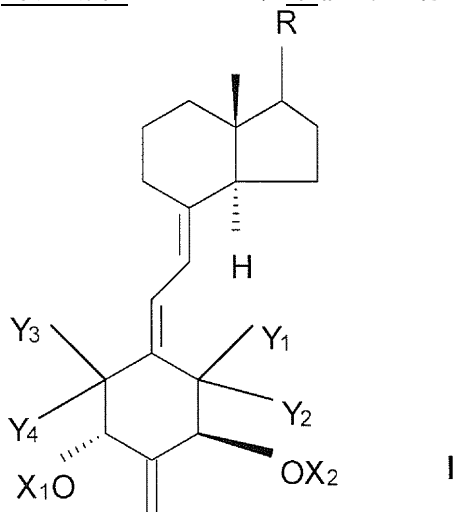
を有し、かつ、(5E)-(20S)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されているか、または前記ビタミンD類似体が、下記式：



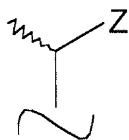
を有し、かつ、(20R)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されている、請求項8記載の薬学的組成物。

【請求項12】

骨量を維持するかまたは増加させることが望まれる代謝性骨疾患を処置するための薬学的組成物であって、下記式を有する化合物の有効量を含む、薬学的組成物：



式中、X₁およびX₂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、Y₁およびY₂は、それぞれ水素であるかもしくは一緒になってメチレン基を表し、Y₃およびY₄は、それぞれ水素であるかもしくは一緒になってメチレン基を表すが、但し、Y₁およびY₂が共に水素である場合、Y₃およびY₄はメチレン基でなければならないか、または、Y₁およびY₂が一緒になってメチレン基となる場合、Y₃およびY₄は共に水素でなければならないか、または、Y₃およびY₄が共に水素である場合、Y₁およびY₂はメチレン基でなければならないか、または、Y₃およびY₄が一緒になってメチレン基となる場合、Y₁およびY₂は共に水素でなければならないか、かつ、Rはアルキル基、水素、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、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、-CH₂OY、-C=CY、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学的配置もしくはトランス幾何学的配置を有してもよく、かつ、Yは水素

$$\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}\overset{\text{R}^1}{\underset{\text{R}^2}{\text{C}}}\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{R}^4}{\text{C}}}\text{---}\text{R}^5$$

【請求項 13】

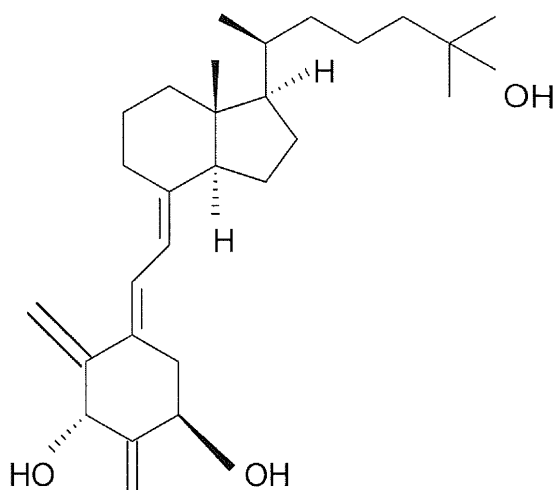
【請求項 14】

【請求項 15】

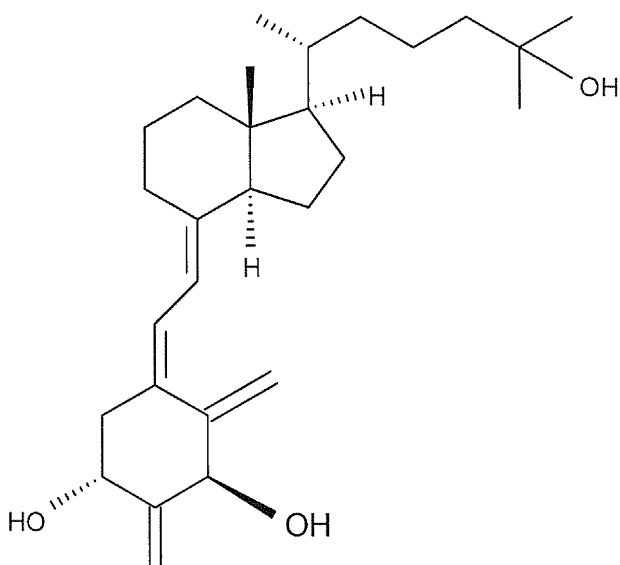
【請求項 16】

The chemical structure shows a complex polycyclic molecule. It features a bicyclic core (two fused six-membered rings) with a long side chain attached to one of the rings. The side chain includes a quaternary carbon atom bonded to three methyl groups and a hydroxyl group (OH). There are several other hydroxyl groups (OH) attached to the rings and the side chain, some with stereochemical indicators (wedges and dashes). A double bond is present in the side chain, and another double bond is located on one of the rings. The structure is highly branched and contains multiple stereocenters.

を有し、かつ、(20S)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されているか、または前記化合物が、下記式：



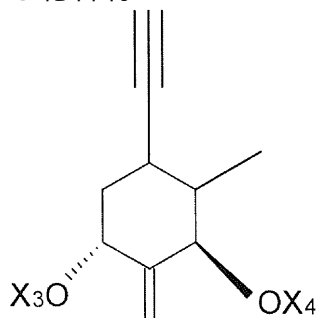
を有し、かつ、(5E)-(20S)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されているか、または前記化合物が、下記式：



を有し、かつ、(20R)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されている、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

X₃およびX₄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：



。

【請求項 18】

X₃およびX₄が共にt-ブチルジメチルシリルである、請求項17記載の化合物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

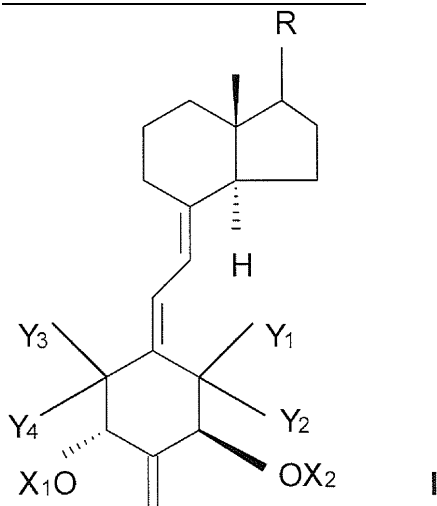
【補正の内容】

【0018】

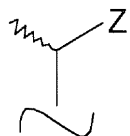
1つまたは複数の前記化合物は、上記の疾患を処置または予防するための組成物中に、該組成物1グラム当たり約0.01 μg ~ 約1000 μg 、好ましくは該組成物1グラム当たり約0.1 μg ~ 約500 μg の量で存在することができ、約0.01 $\mu\text{g}/\text{日}$ ~ 約1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、好ましくは約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ~ 約500 $\mu\text{g}/\text{日}$ の投与量で局所投与、経皮投与、経口投与、直腸投与、経鼻投与、舌下投与、または非経口投与することができる。

[本発明1001]

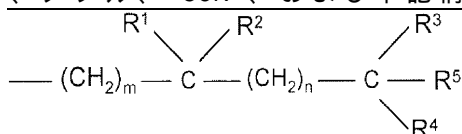
下記式を有する化合物:



式中、 X_1 および X_2 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、 Y_1 および Y_2 は、それぞれ水素であるかもしくは一緒になってメチレン基を表し、 Y_3 および Y_4 は、それぞれ水素であるかもしくは一緒になってメチレン基を表すが、但し、 Y_1 および Y_2 が共に水素である場合、 Y_3 および Y_4 はメチレン基でなければならないか、または、 Y_1 および Y_2 が一緒になってメチレン基となる場合、 Y_3 および Y_4 は共に水素でなければならないか、または、 Y_3 および Y_4 が共に水素である場合、 Y_1 および Y_2 はメチレン基でなければならないか、または、 Y_3 および Y_4 が一緒になってメチレン基となる場合、 Y_1 および Y_2 は共に水素でなければならないか、かつ、Rはアルキル基、水素、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、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、-CH₂OY、-C(CY)、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学的配置もしくはトランス幾何学的配置を有してもよく、かつ、Yは水素、メチル、-COR⁵、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^1 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_{1-5} -アルキルより選択され、該 C_{1-5} -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^2 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ独立して重水素、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_{1-5} アル

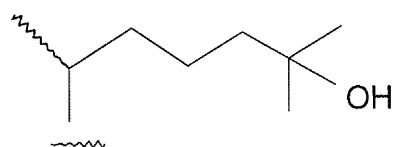
キルより選択され、該 $C_1 \sim 5$ アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつ、 R^1 および R^2 は一緒になって、オキソ基、もしくは k が整数である一般式 C_kH_{2k} -を有するアルキリデン基、 $=CR^2R^3$ 基、もしくは p が2~5の整数である $-(CH_2)_p$ -基を表し、かつ、 R^3 および R^4 は一緒になって、オキソ基、もしくは q が2~5の整数である $-(CH_2)_q$ -基を表し、かつ、 R^5 は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、もしくは $C_1 \sim 5$ 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、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1002]

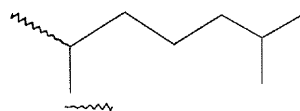
X_1 および X_2 が共に水素である、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

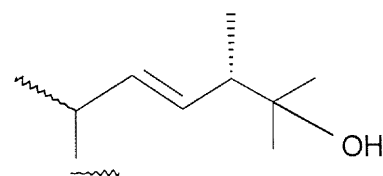
Rが、



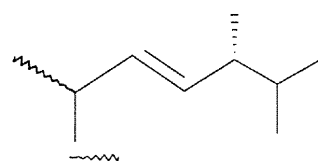
,または



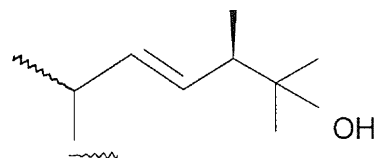
,または



,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_1 および X_2 が共に水素である、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共に含有する、薬学的組成物。

[本発明1006]

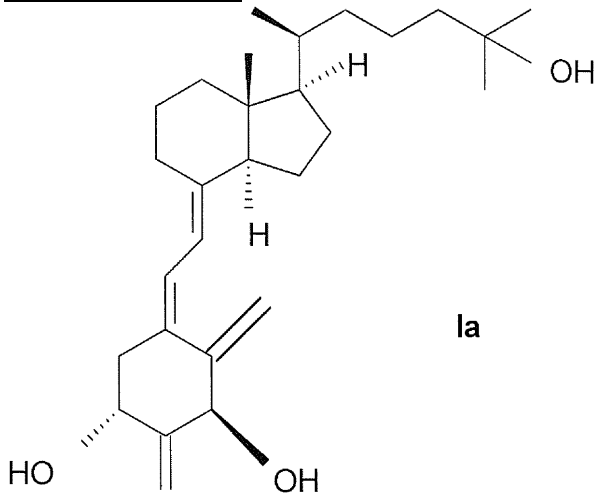
前記有効量が、組成物1グラム当たり約0.01 μg ~ 約1000 μg を構成する、本発明1005の薬学的組成物。

[本発明1007]

前記有効量が、組成物1グラム当たり約0.1 μg ~ 約500 μg を構成する、本発明1005の薬学的組成物。

[本発明1008]

下記式を有し、かつ、(20S)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されている、化合物：



[本発明1009]

有効量の(20S)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃を薬学的に許容される賦形剤と共に含有する、薬学的組成物。

[本発明1010]

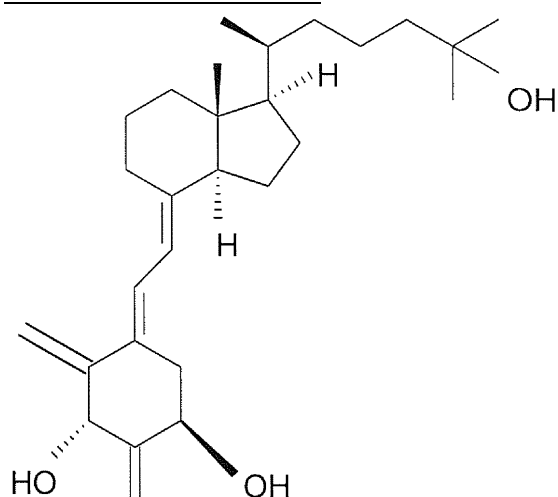
前記有効量が、組成物1グラム当たり約0.01 μg ~ 約1000 μg を構成する、本発明1009の薬学的組成物。

[本発明1011]

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1009の薬学的組成物。

[本発明1012]

下記式を有し、かつ、(5E)-(20S)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されている、化合物：



[本発明1013]

有効量の(5E)-(20S)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃を薬学的に許容される賦形剤と共に含有する、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0.01 μg ~ 約1000 μg を構成する、本発明1013の

[本 発 明 1015]

[本 発 明 1016]

The chemical structure shows a steroid nucleus with a vinyl group at C-5, a hydroxyl group at C-3, and a side chain at C-17. The side chain consists of a 2-ethylhexyl group, where the ethyl group is attached to the carbon adjacent to the ring. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.

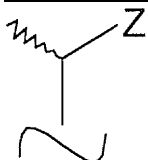
[本 発 明 1018]

[本発明1019]

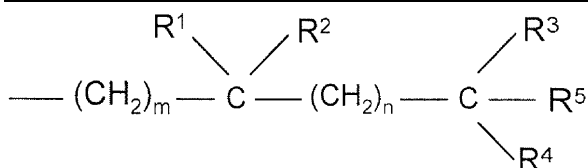
[本 発 明 1020]

式中、 X_1 および X_2 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、 Y_1 および Y_2

は、それぞれ水素であるかもしくは一緒になってメチレン基を表し、 Y_3 および Y_4 は、それぞれ水素であるかもしくは一緒になってメチレン基を表すが、但し、 Y_1 および Y_2 が共に水素である場合、 Y_3 および Y_4 はメチレン基でなければならないか、または、 Y_1 および Y_2 が一緒になってメチレン基となる場合、 Y_3 および Y_4 は共に水素でなければならないか、または、 Y_3 および Y_4 が共に水素である場合、 Y_1 および Y_2 はメチレン基でなければならないか、または、 Y_3 および Y_4 が一緒になってメチレン基となる場合、 Y_1 および Y_2 は共に水素でなければならないか、かつ、Rはアルキル基、水素、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、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、-CH₂OY、-C(CY)₂、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学的配置もしくはトランス幾何学的配置を有してもよく、かつ、Yは水素、メチル、-COR⁵、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、R¹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C₁~5-アルキルより選択され、該C₁~5-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、R²、R³、およびR⁴はそれぞれ独立して重水素、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C₁~5-アルキルより選択され、該C₁~5-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、R¹およびR²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_kH_{2k}-を有するアルキリデン基、=CR²R³基、もしくはpが2~5の整数である-(CH₂)_p-基を表し、かつ、R³およびR⁴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-(CH₂)_q-基を表し、かつ、R⁵は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、もしくはC₁~5-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、または、20位、22位、および23位における-CH(CH₃)-基、-(CH₂)_m-基、-CR₁R₂-基、もしくは-(CH₂)_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1021]

前記ビタミンD類似体を経口投与する、本発明1020の方法。

[本発明1022]

前記ビタミンD類似体を非経口投与する、本発明1020の方法。

[本発明1023]

前記ビタミンD類似体を経皮投与する、本発明1020の方法。

[本発明1024]

前記ビタミンD類似体を直腸投与する、本発明1020の方法。

[本発明1025]

前記ビタミンD類似体を経鼻投与する、本発明1020の方法。

[本発明1026]

前記ビタミンD類似体を舌下投与する、本発明1020の方法。

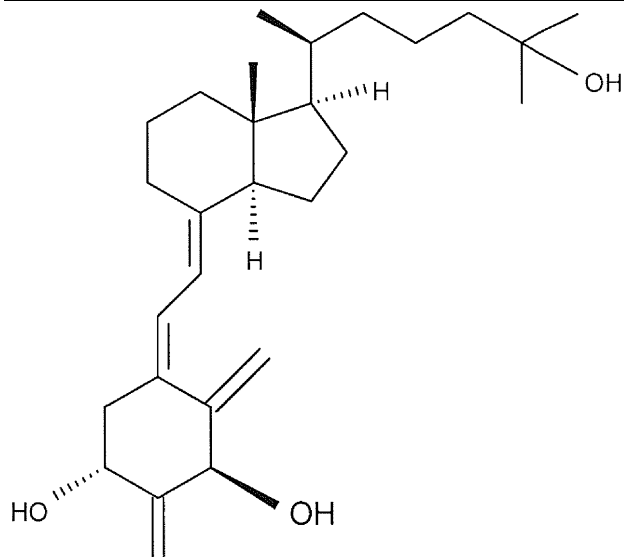
[本発明1027]

約0.01 μg/日 ~ 約1000 μg/日の投与量で前記ビタミンD類似体を投与する、本発明1020

の方法。

[本発明1028]

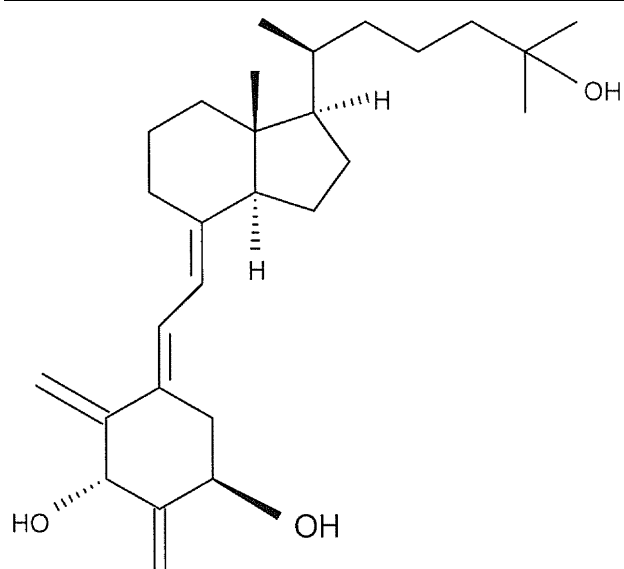
前記ビタミンD類似体が、下記式を有し、かつ、(20S)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されている、本発明1020の方法：



。

[本発明1029]

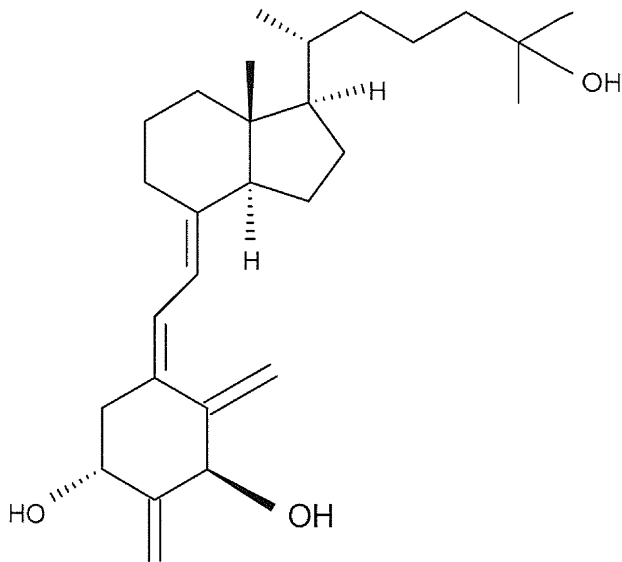
前記ビタミンD類似体が、下記式を有し、かつ、(5E)-(20S)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されている、本発明1020の方法：



。

[本発明1030]

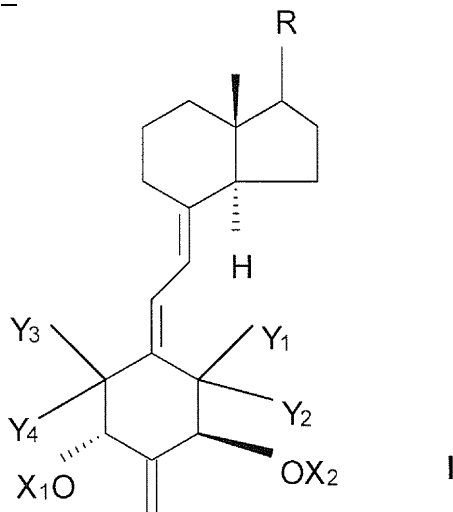
前記ビタミンD類似体が、下記式を有し、かつ、(20R)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されている、本発明1020の方法：



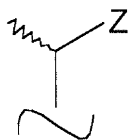
。 [本発明1031]

骨量を維持するかまたは増加させることが望まれ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

：

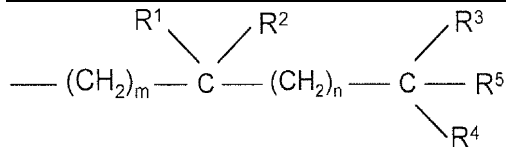


式中、 X_1 および X_2 は、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択され、 Y_1 および Y_2 は、それぞれ水素であるかもしくは一緒になってメチレン基を表し、 Y_3 および Y_4 は、それぞれ水素であるかもしくは一緒になってメチレン基を表すが、但し、 Y_1 および Y_2 が共に水素である場合、 Y_3 および Y_4 はメチレン基でなければならないか、または、 Y_1 および Y_2 が一緒になってメチレン基となる場合、 Y_3 および Y_4 は共に水素でなければならないか、または、 Y_3 および Y_4 が共に水素である場合、 Y_1 および Y_2 はメチレン基でなければならないか、または、 Y_3 および Y_4 が一緒になってメチレン基となる場合、 Y_1 および Y_2 は共に水素でなければならないか、かつ、 R はアルキル基、水素、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、上記側鎖構造中の Z は Y 、 $-OY$ 、 $-CH_2OY$ 、 $-C=CY$ 、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学的配置もしくはトランス幾何学的配置を有してもよく、かつ、 Y は水素

、メチル、-COR⁵、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、R¹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C₁~5-アルキルより選択され、該C₁~5-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、R²、R³、およびR⁴はそれぞれ独立して重水素、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C₁~5アルキルより選択され、該C₁~5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、R¹およびR²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_kH_{2k}-を有するアルキリデン基、=CR²R³基、もしくはpが2~5の整数である-(CH₂)_p-基を表し、かつ、R³およびR⁴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-(CH₂)_q-基を表し、かつ、R⁵は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、もしくはC₁~5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、または、20位、22位、および23位における-CH(CH₃)-基、-(CH₂)_m-基、-CR₁R₂-基、もしくは-(CH₂)_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1032]

前記化合物を経口投与する、本発明1031の方法。

[本発明1033]

前記化合物を非経口投与する、本発明1031の方法。

[本発明1034]

前記化合物を経皮投与する、本発明1031の方法。

[本発明1035]

前記化合物を直腸投与する、本発明1031の方法。

[本発明1036]

前記化合物を経鼻投与する、本発明1031の方法。

[本発明1037]

前記化合物を舌下投与する、本発明1031の方法。

[本発明1038]

約0.01 μg/日~約1000 μg/日の投与量で前記化合物を投与する、本発明1031の方法。

[本発明1039]

前記疾患が老人性骨粗鬆症である、本発明1031の方法。

[本発明1040]

前記疾患が閉経後骨粗鬆症である、本発明1031の方法。

[本発明1041]

前記疾患がステロイド誘発性骨粗鬆症である、本発明1031の方法。

[本発明1042]

前記疾患が低回転型骨粗鬆症である、本発明1031の方法。

[本発明1043]

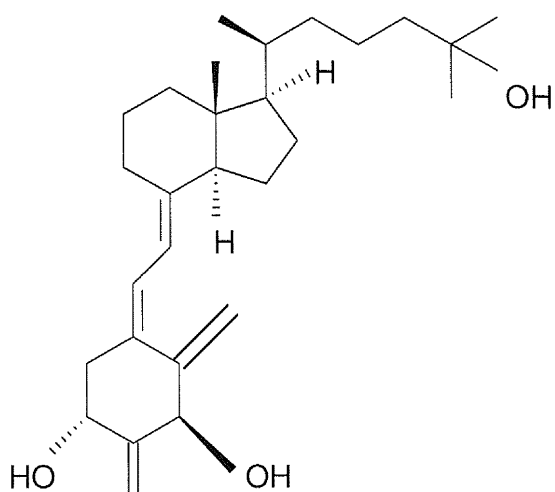
前記疾患が骨軟化症である、本発明1031の方法。

[本発明1044]

前記疾患が腎性骨異常栄養症である、本発明1031の方法。

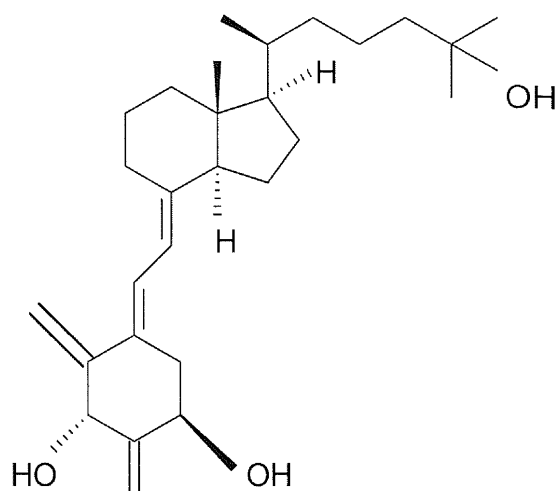
[本発明1045]

前記化合物が、下記式を有し、かつ、(20S)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されている、本発明1031の方法：



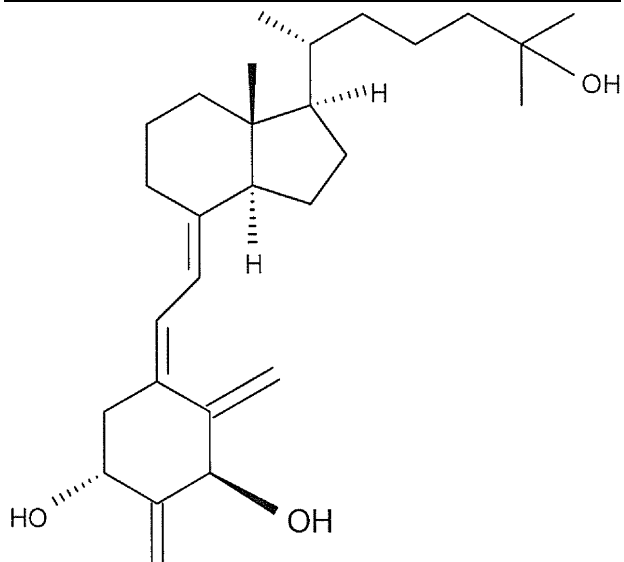
°
[本発明1046]

前記化合物が、下記式を有し、かつ、(5E)-(20S)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されている、本発明1031の方法：



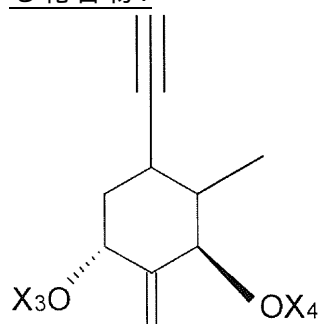
°
[本発明1047]

前記化合物が、下記式を有し、かつ、(20R)-1,25-ジヒドロキシ-2-メチレン-ビタミンD₃と命名されている、本発明1031の方法：



[本発明1048]

X₃およびX₄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：



^o
[本発明1049]

X₃およびX₄が共にt-ブチルジメチルシリルである、本発明1048の化合物。