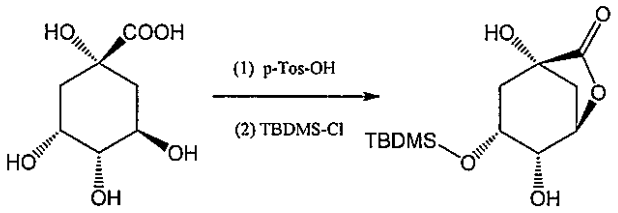
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成25年5月16日(2013.5.16)

【公表番号】特表2012-524091(P2012-524091A)
【公表日】平成24年10月11日(2012.10.11)
【年通号数】公開・登録公報2012-041
【出願番号】特願2012-506099(P2012-506099)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｃ 401/00 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/513 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/14 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 5/20 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 21/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/18 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/02 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｃ 401/00 ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/513
Ａ６１Ｐ 43/00 １１１
Ａ６１Ｐ 3/14
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 17/06
Ａ６１Ｐ 5/20
Ａ６１Ｐ 19/10
Ａ６１Ｐ 13/12
Ａ６１Ｐ 9/00
Ａ６１Ｐ 43/00
Ａ６１Ｐ 3/04
Ａ６１Ｐ 3/06
Ａ６１Ｐ 3/10
Ａ６１Ｐ 31/12
Ａ６１Ｐ 31/04

Ａ６１Ｐ　19/00
Ａ６１Ｐ　 9/12
Ａ６１Ｐ　37/02
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　35/02
Ａ６１Ｐ　21/00
Ａ６１Ｐ　25/18
Ａ６１Ｐ　17/00
Ａ６１Ｐ　 7/02

【手続補正書】
【提出日】平成25年3月29日(2013.3.29)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６１】
【化６】

スキーム１

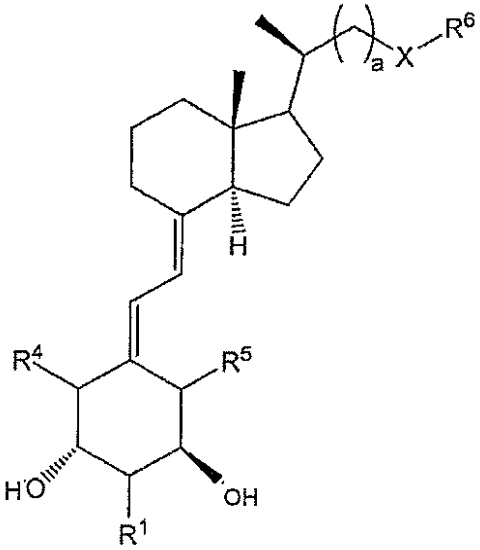


(1)

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【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。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１６９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【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)。

【手続補正４】
【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】
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－１

Ｈ－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。