

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-520709

(P2008-520709A)

(43) 公表日 平成20年6月19日 (2008.6.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 35/21 (2006.01)	C 0 7 C 35/21 C S P	4 C 0 8 6
C 0 7 F 7/18 (2006.01)	C 0 7 F 7/18 W	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/59 (2006.01)	A 6 1 K 31/59	4 H 0 4 9
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-543290 (P2007-543290)
 (86) (22) 出願日 平成17年11月18日 (2005.11.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年7月23日 (2007.7.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/041887
 (87) 国際公開番号 W02006/057914
 (87) 国際公開日 平成18年6月1日 (2006.6.1)
 (31) 優先権主張番号 60/629, 943
 (32) 優先日 平成16年11月22日 (2004.11.22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500517248
 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 53
 707-7365 マディソン ピーオー
 ボックス 7365
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

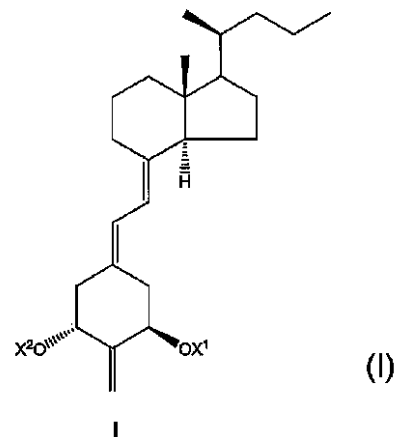
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-メチレン-19-ノル- (2OS) -1 α -ヒドロキシトリソホモブレグナカルシフェロ
 ール

(57) 【要約】

下記の式Iを有する化合物を提供する：

【化1】

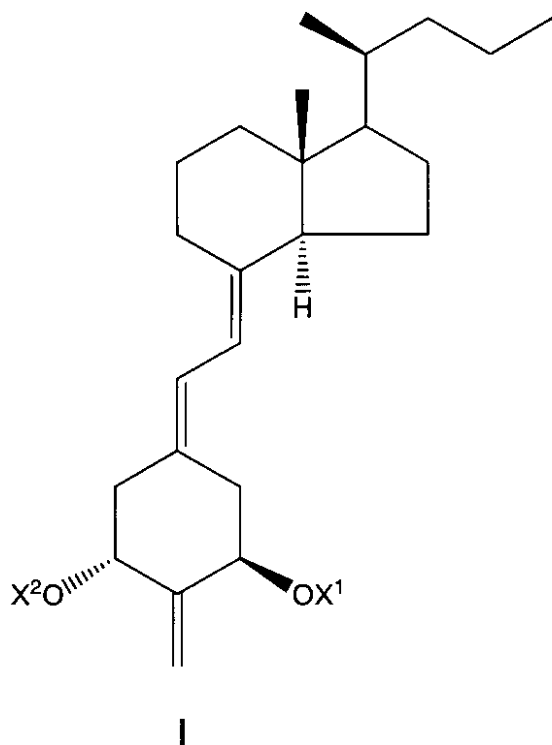


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式 I を有する化合物：

【化 1】



10

20

(式中、 X^1 および X^2 は、個々に、Hおよびヒドロキシ保護基から選ばれる)。

【請求項 2】

X^1 および X^2 が、双方ともヒドロキシ保護基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

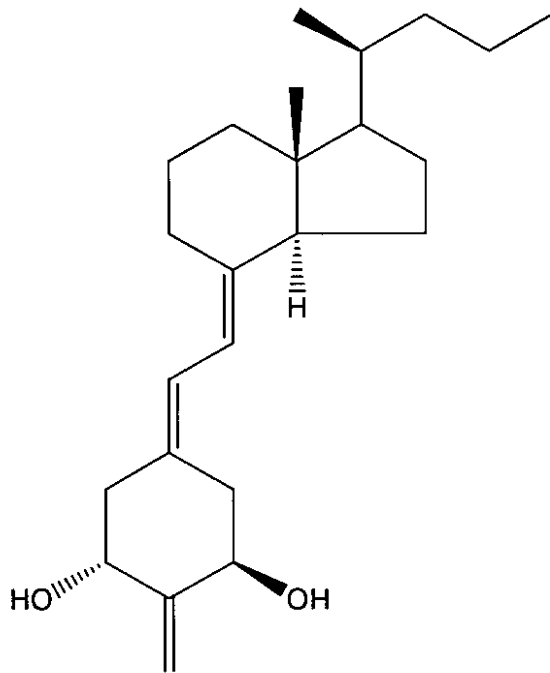
X^1 および X^2 が、双方とも t-ブチルジメチルシリル基である、請求項 2 記載の化合物。

30

【請求項 4】

X^1 および X^2 が双方ともHであり、前記化合物が下記の式 IA を有する、請求項 1 記載の化合物：

【化 2】



1A

【請求項 5】

有効量の請求項 4 記載の化合物および製薬上許容し得る担体を含む製薬組成物。

【請求項 6】

前記有効量が、前記組成物のグラム当たり約 0.01 μg ~ 約 1mg の前記化合物を含む、請求項 5 記載の製薬組成物。

【請求項 7】

前記有効量が、前記組成物のグラム当たり約 0.1 μg ~ 約 500 μg の前記化合物を含む、請求項 5 記載の製薬組成物。

【請求項 8】

生物学的症状を患っている対象者の治療方法であって、該対象者に有効量の請求項 4 記載の化合物を投与することを含み、前記生物学的症状が、乾癬；白血病；結腸がん；乳がん；前立腺がん；多発性硬化症；狼瘡；糖尿病；宿主対移植片反応；臓器移植拒絶反応；関節リウマチ、ぜんそくまたは炎症性腸疾患から選ばれた炎症性疾患；しわ、適切な皮膚締まりの欠如、適切な皮膚水和の欠如または不十分な皮脂分泌から選ばれた皮膚症状；腎性骨ジストロフィー；または骨粗しょう症から選ばれることを特徴とする治療方法。

【請求項 9】

前記生物学的症状が、乾癬である、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

前記生物学的症状が、白血病、結腸がん、乳がん又は前立腺がんから選ばれる、請求項 8 記載の方法。

【請求項 11】

前記生物学的症状が、多発性硬化症、狼瘡、糖尿病、宿主対移植片反応又は臓器移植拒絶反応から選ばれる、請求項 8 記載の方法。

【請求項 12】

前記生物学的症状が、関節リウマチ；ぜんそく；またはセリアック病、潰瘍性大腸炎およびクローン病から選ばれた炎症性腸疾患から選ばれる、請求項 8 記載の方法。

【請求項 13】

前記生物学的症状が、しわ、適切な皮膚締まりの欠如、適切な皮膚水和の欠如または不

十分な皮脂分泌から選ばれる、請求項 8 記載の方法。

【請求項 14】

前記化合物を、前記対象者に経口投与する、請求項 8 記載の方法。

【請求項 15】

前記化合物を、前記対象者に非経口投与する、請求項 8 記載の方法。

【請求項 16】

前記化合物を、前記対象者に経皮投与する、請求項 8 記載の方法。

【請求項 17】

前記化合物を、前記対象者に局所投与する、請求項 8 記載の方法。

【請求項 18】

前記化合物を、0.01 $\mu\text{g}/\text{日}$ ~ 1mg/日の投与量で投与する、請求項 8 記載の方法。

10

【請求項 19】

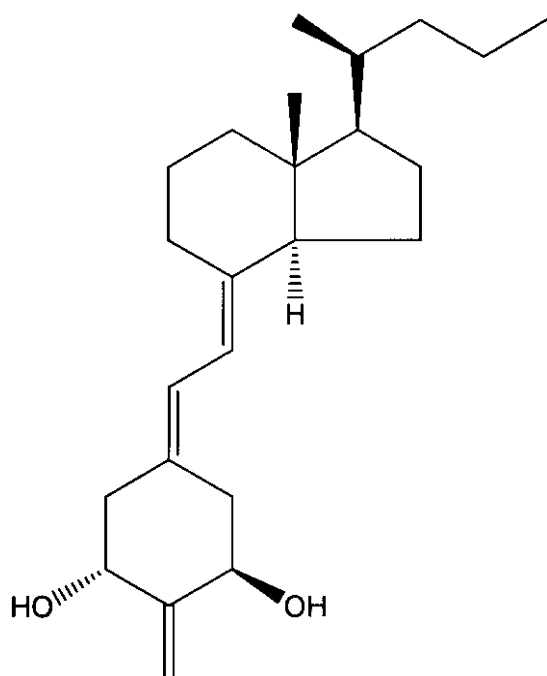
乾癬；白血病；結腸がん；乳がん；前立腺がん；多発性硬化症；狼瘡；糖尿病；宿主対移植片反応；臓器移植拒絶反応；関節リウマチ、ぜんそくまたは炎症性腸疾患から選ばれた炎症性疾患；しわ、適切な皮膚締まりの欠如、適切な皮膚水和の欠如または不十分な皮脂分泌から選ばれた皮膚症状；腎性骨ジストロフィー；または骨粗しょう症から選ばれる生物学的症状の治療用医薬品の製造における、請求項 4 記載の化合物の使用。

【請求項 20】

X^1 および X^2 が双方とも H であり、前記化合物が下記の式 IB を有する、請求項 1 記載の化合物：

20

【化 3】



30

IB

40

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、ビタミンD化合物、さらに詳細には、2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロール、およびこの化合物を含む製薬調合物に関する。また、本発明は、種々の疾患の治療において使用する医薬品の製造における、2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロールまたはその塩

50

の使用にも関する。

【0002】

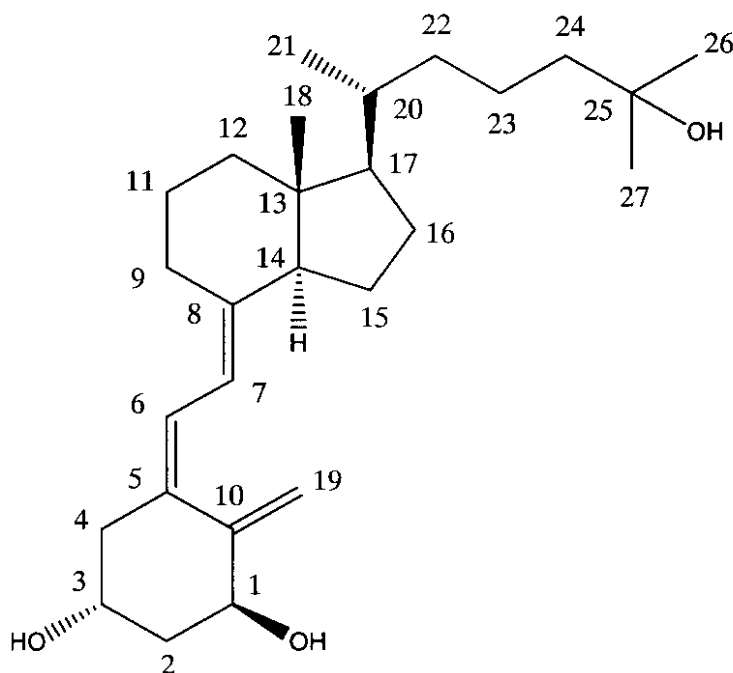
(背景技術)

天然ホルモンの1,25-ジヒドロキシビタミンD₃ (1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロールおよびカルシトリオールとしても知られている)およびそのエルゴステロール群のアナログ、即ち、1,25-ジヒドロキシビタミンD₂は、動物およびヒトにおけるカルシウムホメオスタシスの極めて強力なレギュレーターであることが知られており、さらに、細胞分化におけるそれらの活性も確認されている(Ostrem et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2610 (1987))。1,25-ジヒドロキシビタミンD₃、1,25-ジヒドロキシビタミンD₂、各種側鎖同族化ビタミン類およびフッ素化アナログ類のようなこれら代謝産物の多くの構造的アナログ類が製造され、試験されている。これらの化合物の幾つかは、細胞分化およびカルシウム調節における興味ある分類の活性を示す。この活性の差異は、腎性骨ジストロフィー、ビタミンD抵抗性くる病、骨粗しょう症、乾癬およびある種の悪性腫瘍のような種々の疾患の治療において有用である。1,25-ジヒドロキシビタミンD₃の構造およびこの化合物における各炭素原子を示すのに使用する番号付け方式を、下記に示す：

10

20

30



1,25-ジヒドロキシビタミンD₃ = 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール = カルシトリオール

【0003】

もう1つの群のビタミンDアナログ類、即ち、いわゆる19-ノル-ビタミンD化合物は、ビタミンD系の典型的なA環環外メチレン基(炭素19)の2個の水素原子による置換に特徴を有する。そのような19-ノルアナログ類(例えば、1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD₃)の生物学的試験によれば、細胞分化の誘発において高効能を有する選択的活性プロファイル、および極めて低いカルシウム動員活性が明らかになっている。即ち、これらの化合物は、悪性腫瘍の治療用または種々の皮膚障害の治療用の治療薬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アナログ類の2つの異なる合成方法が開示されている(Perlman et al., Tetrahedron Lett. 31, 1823 (1990); Perlman et al., Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991); およびDeLuca et al., U.S. Pat. No. 5,086,191)。

40

米国特許第4,666,634号においては、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃の25-ヒドロキシおよびアルコキシ(例えば、ED-71)アナログ類が、骨粗しょう症用の潜在的な薬物として、また、抗がん剤として、Chugaiグループによって開示され、試験されている。Okano et

50

al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 163, 1444 (1989)も参照されたい。1,25-ジヒドロキシビタミンD₃の他の2-置換(ヒドロキシルアルキル基(例えば、ED-120)およびフルオロアルキル基による) A環アナログ類も、製造され、試験されている(Miyamoto et al., Chem. Pharm. Bull. 41, 1111 (1993); Nishii et al., Osteoporosis Int. Suppl. 1, 190 (1993); Posner et al., J. Org. Chem. 59, 7855 (1994); および J. Org. Chem. 60, 4617 (1995))。

【0004】

また、1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD₃の各種2-置換アナログ類、即ち、ヒドロキシまたはアルコキシ基(DeLuca等の米国特許第5,536,713号)による、2-アルキル基(DeLuca等の米国特許第5,945,410号)による、および2-アルキリデン基(DeLuca等の米国特許第5,843,928号)による2-位置置換化合物も合成されており、これらの化合物は、興味があり、選択的活性プロフィールを示している。これらの研究は、全て、ビタミンDレセプター中の結合部位が合成ビタミンDアナログ類のC-2の種々の置換基を適合させていることを示唆している。

10

薬理学的に重要なビタミンD化合物の19-ノル群を探索する継続的な試みにおいては、炭素2 (C-2)でのメチレン置換基、炭素1 (C-1)でのヒドロキシル基、および炭素20 (C-20)へ結合させた短縮側鎖の存在に特徴を有するアナログ類が合成され、試験されている。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は米国特許第6,566,352号に記載されており、また、1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-(20S)-ホモプレグナカルシフェロールは米国特許第6,579,861号に記載されており、さらに、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は米国特許第6,627,622号に記載されている。これらの3つの化合物は、全て、ビタミンDレセプターに対する比較的高い結合活性および比較的高い細胞分化活性を有するが、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃と比較した場合、カルシウム血症活性はあったとしても僅かである。これら化合物の生物学的活性により、これらの化合物は、上記352号、861号および622号米国特許において説明されているような種々の医薬用途における優れた候補となっている。

20

【0005】

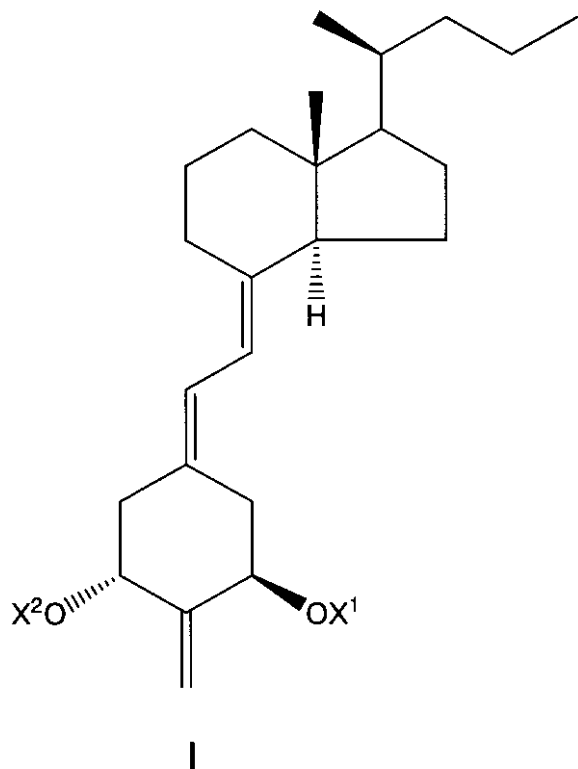
(発明の開示)

本発明は、2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロールおよび関連化合物、2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロールを含む製薬調合物、並びに種々の疾患症状を治療するのに使用する医薬品の製造におけるこの化合物の使用を提供する。

30

従って、1つの局面において、本発明は、下記に示す式1を有する化合物を提供する：

【化 2】

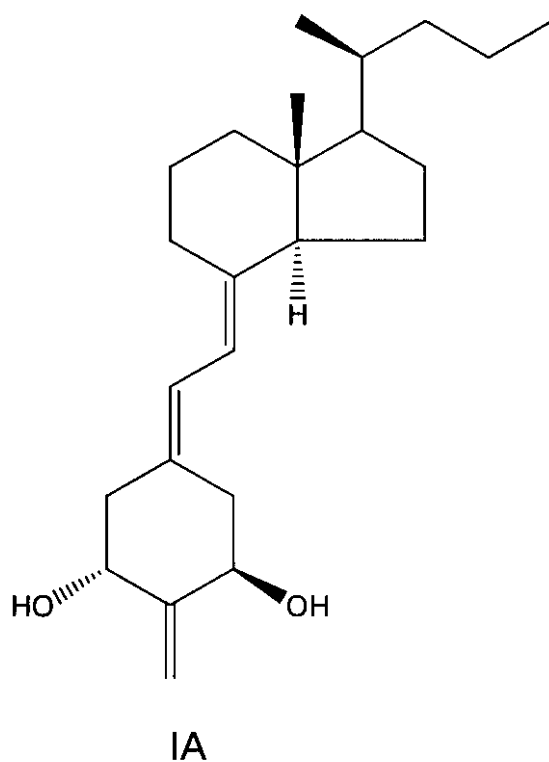


10

20

上記式中、 X^1 および X^2 は、同一または異なるものであり得、個々に、Hまたはヒドロキシ保護基から選ばれる。幾つかの実施態様においては、 X^1 および X^2 は、双方ともシリル基のようなヒドロキシ保護基である。幾つかのそのような実施態様においては、 X^1 および X^2 が、双方ともt-ブチルジメチルシリル基である。他の実施態様においては、 X^1 および X^2 は、化合物が下記に示すような式IAを有する2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホムプレグナカルシフェロールであるように、双方ともHである：

【化 3】



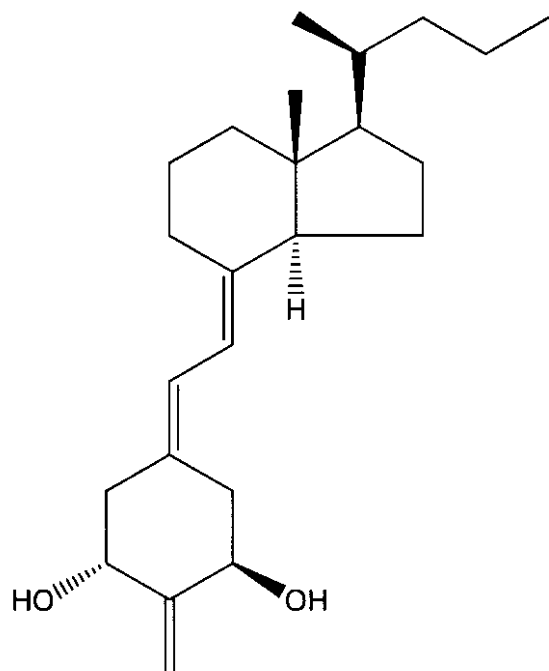
30

40

50

幾つかのそのような実施態様においては、式IAの化合物は、式IBの化合物であり、下記に示すような構造を有する：

【化4】



IB

【0006】

上記化合物は、所望の極めて有利な生物学的活性パターンを示す。この化合物は、ビタミンDレセプターに対する比較的高い結合性に特徴を有するが、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃と比較したときの腸カルシウム輸送活性は極めて低く、1,25-ジヒドロキシビタミンD₃と比較したときの骨からカルシウムを動員させる能力は極めて低い。従って、この化合物は、あり得たとしても僅かなカルシウム血症活性を有するものとして特性決定し得る。即ち、この化合物は、腎性骨ジストロフィーの二次性副甲状腺亢進症の抑制療法として有用であり得る。

また、本発明の化合物は、免疫系の不均衡に特徴を有するヒトの障害、例えば、多発性硬化症、狼瘡、糖尿病、宿主体移植片反応および臓器移植拒絶反応のような自己免疫疾患の治療および予防において、さらには、関節リウマチ、ぜんそくのような炎症性疾患、およびセリアック病、潰瘍性大腸炎およびクローン病のような炎症性腸疾患の治療においてとりわけ適している。にきび、脱毛および高血圧は、本発明の化合物によって治療し得る他の症状である。

また、上記化合物は、比較的高い細胞分化活性に特徴を有する。即ち、この化合物は、乾癬の治療用、或いは、とりわけ白血病、結腸がん、乳がんおよび前立腺がんに対する抗がん剤としての治療薬も提供する。さらに、その比較的高い細胞分化活性に基づき、この化合物は、しわ；適切な皮膚水和（dermal hydration）の欠如、即ち、乾燥皮膚；適切な皮膚締まり（skin firmness）の欠如、即ち、皮膚のたるみ；および不十分な皮脂分泌のような種々の皮膚症状の治療用の治療薬も提供する。この化合物の使用は、そのように、皮膚の湿潤化をもたらすだけでなく、皮膚のバリア機能も改善する。

【0007】

本発明の化合物は、本発明の化合物を製薬上許容し得る担体と一緒に含む製薬調合物または医薬品を製造するのに使用し得る。そのような製薬調合物または医薬品は、本明細書において説明する障害のような種々の生物学的障害を治療するのに使用し得る。そのような障害を治療する方法は、典型的には、有効量の上記化合物、または上記化合物を含む適

切量の製薬調合物または医薬品を、生物学的障害を患っている対象者に投与することを含む。幾つかの実施態様においては、対象者は、哺乳類である。幾つかのそのような実施態様においては、哺乳類は、嚙歯類、霊長類、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、クマ、ブタ、ウサギまたはモルモットから選択する。幾つかのそのような実施態様においては、哺乳類は、ラットまたはマウスである。幾つかの実施態様においては、対象者は、霊長類、例えば、幾つかの実施態様において、ヒトである。

上記化合物は、上記の疾患および障害を治療する組成物において、該組成物の約0.01 μ g/gm ~ 約1mg/gm、好ましくは該組成物の約0.1 μ g/gm ~ 約500 μ g/gmの量で存在し得、約0.01 μ g/日 ~ 約1mg/日、好ましくは約0.1 μ g/日 ~ 約500 μ g/日の投与量で、局所、経皮、経口または非経口投与し得る。

10

本発明のさらなる目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明および添付図面から明らかであろう。

【0008】

(図面の簡単な説明)

図1 ~ 図7は、天然ホルモン1,25-ジヒドロキシビタミンD₃ (各図面においては“1,25(OH)₂D₃と称する)の生物学的活性と比較した、2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロール(各図面においては“2MtrisP”と称する)の種々の生物学的活性を示す。

図1は、[³H]-1,25-(OH)₂-D₃と一緒に全長組換えラットビタミンDレセプターへの結合において拮抗する2MtrisPと1,25(OH)₂D₃との相対的活性を比較したグラフである。

20

図2は、2MtrisPの濃度の関数としての%HL-60細胞分化を1,25(OH)₂D₃のそれと比較したグラフである。

図3は、2MtrisPの生体外転写活性を1,25(OH)₂D₃のそれと比較したグラフである。

図4は、2MtrisPの骨カルシウム動員活性を1,25(OH)₂D₃のそれと比較した棒グラフである。

図5は、2MtrisPの腸カルシウム輸送活性を1,25(OH)₂D₃のそれと比較した棒グラフである。

図6は、2MtrisPと1,25(OH)₂D₃の投与後の成獣ラットにおける血清カルシウムレベルを比較した棒グラフである。

図7は、2MtrisPと1,25(OH)₂D₃との成獣ラットにおける%副甲状腺ホルモン(PTH)抑制を比較した棒グラフである。

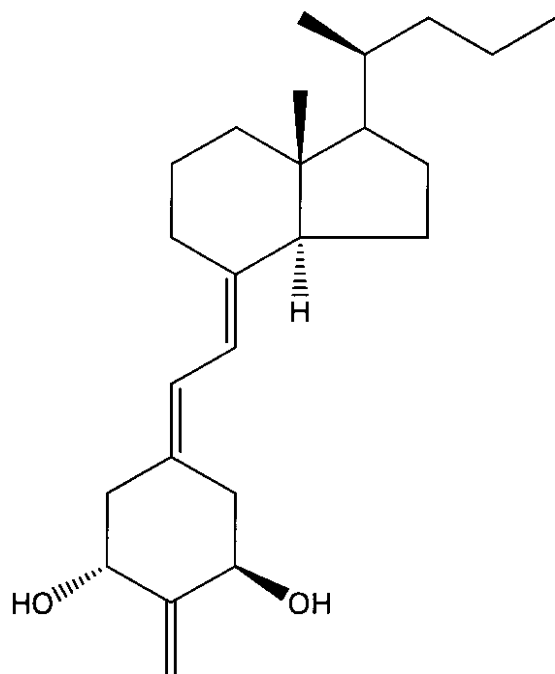
30

【0009】

(発明を実施するための最良の形態)

2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロールを合成し、試験して、本明細書において説明するような種々の生物学的症状を治療するのに有用であることを見出した。構造的には、この化合物は、下記に示すような式IAを有する：

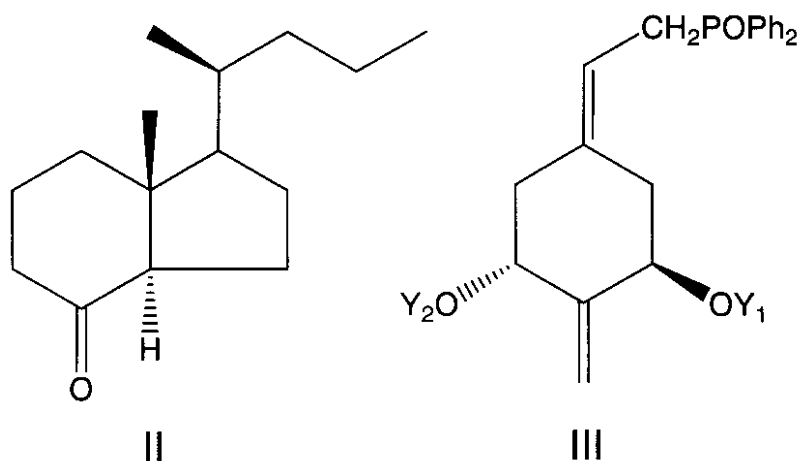
【化 5】



IA

2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロールの調製は、下記の適切な二環式ウィндаウス・グルンドマン(Windaus-Grundmann)タイプのケトン(II)をアリル系ホスフィンオキサイド(III)と縮合させ、次いで脱保護する(Y_1 および Y_2 基を除去する)ことによって実施し得る：

【化 6】



II

III

【0010】

ホスフィンオキサイド(III)においては、 Y_1 および Y_2 は、好ましくは、シリル保護基のようなヒドロキシ保護基である。t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基は、とりわけ有用なヒドロキシ保護基の例である。上記の方法は、数多くのビタミンD化合物の製造に有効に適用されている収束合成概念の適用を示す(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等の米国特許第5,086,191号; DeLuca等の米国特許第5,536,713号; および DeLuca等の米国特許第5,843,928号を参照されたい; これらの文献は、全て、その全体を参考として且つ本

明細書で十分に説明するのと同様にすることを目的として本明細書に合体させる)。

ホスフィンオキサイドIIIは、多数の19-ノルビタミンD化合物を製造するのに使用し得る好都合な試薬であり、Sicinski et al., J. Med. Chem., 41, 4662 (1998) ; DeLuca等の米国特許第5,843,928号 ; Perlman et al., Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991) ; およびDeLuca等の米国特許第5,086,191号に記載されている手法に従って製造し得る。下記の図式Iは、米国特許第5,843,928号に概略されているようなホスフィンオキサイドIIIの一般的合成手順を示す ; 該米国特許は、本明細書において十分に説明するのと同様にしてその全体を本明細書に合体させる。図式Iに示す方法の修正法を使用すれば、当業者にとっては明白である多数のビタミンDアナログ類を製造することが可能である。例えば、ケトンBをアルケンCに転化するのに使用する $\text{MePh}_3\text{P}^+ \text{Br}^-$ の代りに、多くの種類のホスホニウム化合物を使用することができる。そのような化合物の例としては、 $\text{EtPh}_3\text{P}^+ \text{Br}^-$ 、 $\text{PrPh}_3\text{P}^+ \text{Br}^-$ 、並びにトリフェニルホスフィンとアルキルハライド、アルケニルハライド、保護ヒドロキシアルキルハライドおよび保護ヒドロキシアルケニルハライドとの反応により一般的に製造した化合物がある。その後、この手順を使用して調製したアルケン類を、図式Iにおけるホスフィンオキサイドを調製するのに使用する方法と同様な方法で、ホスフィンオキサイドを調製するまで完遂させ得る。また、図式Iの化合物Cと同類のアルケン($(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ および H_2)により還元して他のビタミンDアナログ類を調製することもできる。米国特許第5,945,410号およびSicinski, R. R. et al., J. Med. Chem., 41, 4662-4674 (1998) を参照されたい ; これらの文献は、双方とも、その全体を参考としてまた全体的目的において本明細書に合体させる。従って、図式Iに示したホスフィンオキサイドの調製手順は、本発明の化合物以外の多くの種類のビタミンDアナログ類を調製するのに使用し得る。

10

20

30

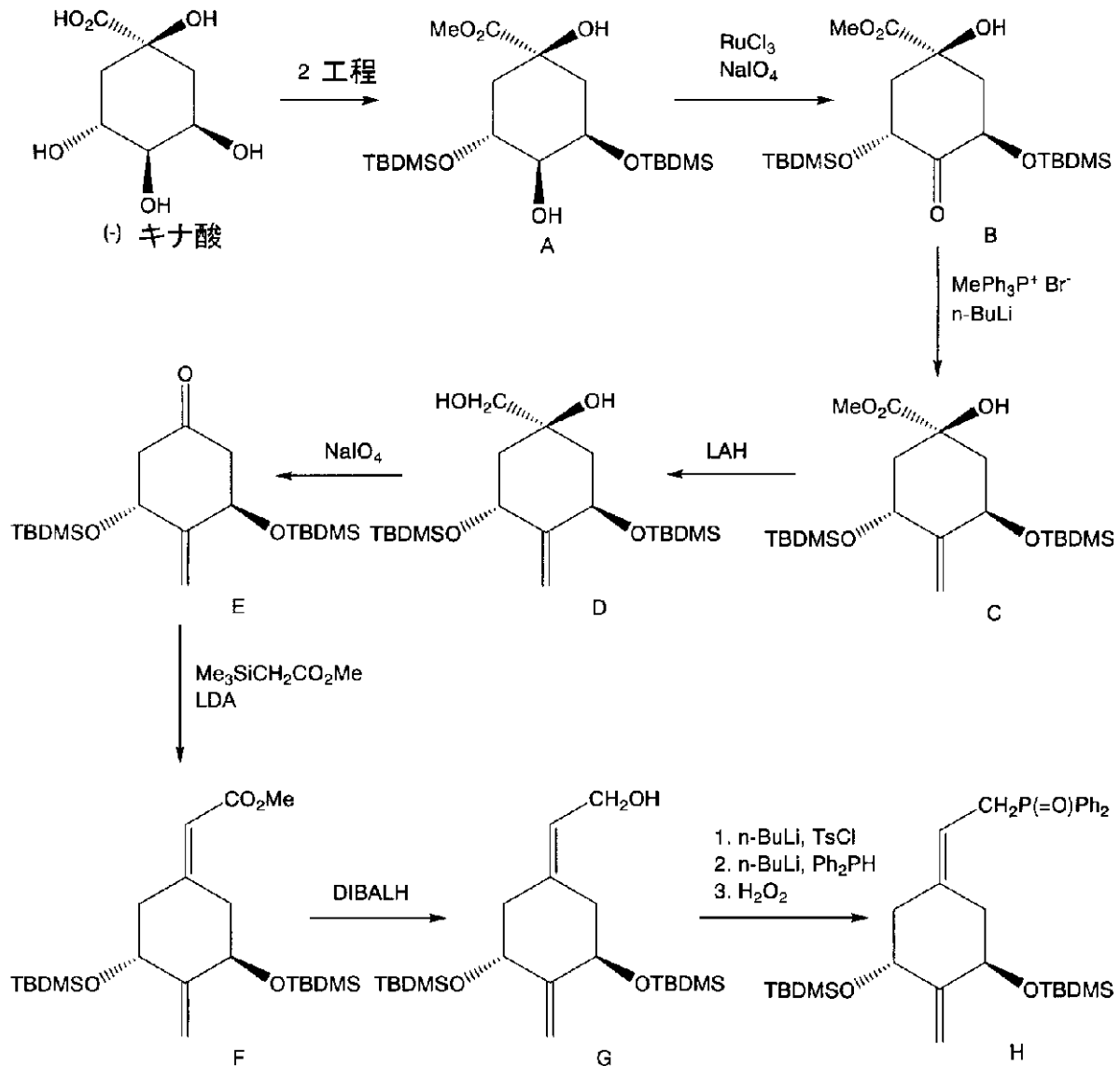
40

50

【 0 0 1 1 】

図式 I :

【 化 7 】



【 0 0 1 2 】

構造IIのヒドラインダノン類は、既知の方法または当業者にとって自明であり本明細書において説明するような適化方法により調製し得る。ビタミンDアナログ類を合成するのに使用する幾つかの重要な二環式ケトン類の特定の例は、Mincione et al., Synth. Commun 19, 723, (1989); およびPeterson et al., J. Org. Chem. 51, 1948, (1986) に記載されているケトン類である。

2-アルキリデン-19-ノル-ビタミンD化合物の全体的合成方法は、米国特許第5,843,928号に例示され、説明されている；該米国特許は、その全体を参考として且つ本明細書で十分に説明するのと同様にすることを目的として本明細書に合体させる。

本明細書において使用するとき、用語“ヒドロキシ保護基”とは、限定するものではないが、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルシリルまたはアルキルアリールシリル基（以下、単純に“シリル”基と称する）、およびアルコキシアルキル基のような、ヒドロキシ(-OH)官能基の一時的保護のために一般的に使用する任意の基を意味する。アルコキシカルボニル保護基は、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のようなア

ルキル-O-CO-基である。用語“アシル”は、1~6個の炭素を有し、全ての異性体形のアルカノイル基；または、オキサリル、マロニル、スクシニル、グルタリル基のような、1~6個の炭素を有するカルボキシアルカノイル基；または、ベンゾイルまたはハロ、ニトロもしくはアルキル置換ベンゾイル基のような芳香族アシル基を意味する。アルコキシアルキル保護基は、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のような基である。好ましいシリル保護基は、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、ジブチルメチルシリル、ジフェニルメチルシリル、フェニルジメチルシリル、ジフェニル-t-ブチルシリルおよび同様なアルキル化シリル基である。用語“アリール”は、フェニル-、またはアルキル-、ニトロ-もしくはハロ-置換フェニル基を意味する。ヒドロキシ官能性に対する保護基の広範囲の目録は、Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999) において見出すことができる；該目録は、本明細書において説明する手法を使用して追加または削除し得、また、その全体を参考として且つ本明細書で十分に説明するのと同様にすることを目的として本明細書に合体させる。

10

“保護ヒドロキシ”基は、ヒドロキシ官能基の一時的または永久的保護のために一般的に使用する上記の基のいずれか、例えば、上記で定義したようなシリル、アルコキシアルキル、アシルまたはアルコキシカルボニル基によって誘導体化された即ち保護されたヒドロキシ基である。

20

【0013】

(実施例)

2-メチレン-19-ノル-(20S)-1 -ヒドロキシ-トリスホムブレグナカルシフェロールの合成

各種19-ノルビタミンDアナログ類の合成および特徴は、米国特許第5,843,928号、米国特許第6,627,622号、米国特許第6,579,861号、米国特許5,086,191号、米国特許第5,585,369号および米国特許第6,537,981号のような多くの米国特許に記載されている。上記文献の各々は、その全体を参考として且つ本明細書で十分に説明するのと同様にすることを目的として本明細書に合体させる。

式I、式IAおよび式IBの化合物を、図式I、IIAおよびIIBに示す方法を使用して調製した。化合物1を、Sicinski等が開示しているようなエルゴカルシフェロールまたはビタミンD₂のオゾン分解(J. Med. Chem. 41, 4662-4672, 1998)によって得る。化合物1をホウ化水素により還元してジヒドロキシ化合物2を生成させる。これらの反応の後、ヘキサン中10%酢酸エチルの溶媒系を使用して薄層クロマトグラフィー(TLC)を実施し得る。2をピリジン中無水酢酸によって処理して、アセテート化合物3を得る。その後、化合物3をトリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネートで処理し、塩基加水分解(メタノール中でKOHと一緒に加熱する)を行なって化合物4を得る。再度、これらの反応の後、上記と同じTLC系で処理する。化合物4をピリジン、ジメチルスルホキシドおよびトリエチルアミン中の三酸化イオウで酸化して5を得る。反応の後、酢酸中10%を使用したTLCを実施する。5を重炭酸ナトリウムで処理して化合物をエピマー化し、次いで、メタノール中水素化ホウ素ナトリウムで還元してアルコール6を得、ヘキサン中20%酢酸エチルによるTLCによって検出する。その後、化合物6をトリエチルアミン中のp-トルエンスルホンクロライドでトシル化して化合物7を得、引き続き、この化合物をDMSO中シアン化ナトリウムで処理してシアノ誘導体化合物8を生成させる。再度、20%酢酸エチルによるTLCを使用して反応を追試する。8をH₂O中の酸で処理し、次いで、水素化ジイソブチルアルミニウムと反応させて化合物9を得る。反応の後、TLCを使用してのヘキサン中10%酢酸エチルを実施した。その後、化合物9をn-ブチルリチウムおよびメチルトリフェニルホスホニウムブロマイドと反応させて化合物10を生成させた。10の水素および触媒としての炭素上パラジウムを使用しての還元により、化合物11を生成させた。これらの生成物は、ヘキサン中の5%酢酸エチルを使用してのTLCにより検出した。トリエチルシリル(TES)保護基を、テトラブチルアンモニウムフルオライド(TBAF)を使用して除去して、化合物12を調製し、この

30

40

50

化合物は、TLCを使用してヘキサン中20%酢酸エチルにより検出した。12をピリジニウムクロクロメートによって酸化して、ケトン13を生成させた。環Aホスフィンオキサイド化合物14を、図式Iに示すようにして、また以前に開示されているようにして合成した。その後、化合物13を、前述の特許文献に記載されているようにして、n-ブチルリチウムを使用して上記環Aホスホニウム塩とカップリングさせて、化合物15、即ち、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)保護ビタミン誘導体を生成させた。その後、TBDMS保護基を、テトラヒドロフラン中のTBAFを使用して除去し、これもヘキサン中5%酢酸エチルを使用し、TLCにより検出した最終化合物16を得た。この化合物を、以下に示すように完全に特性決定した。

10

20

30

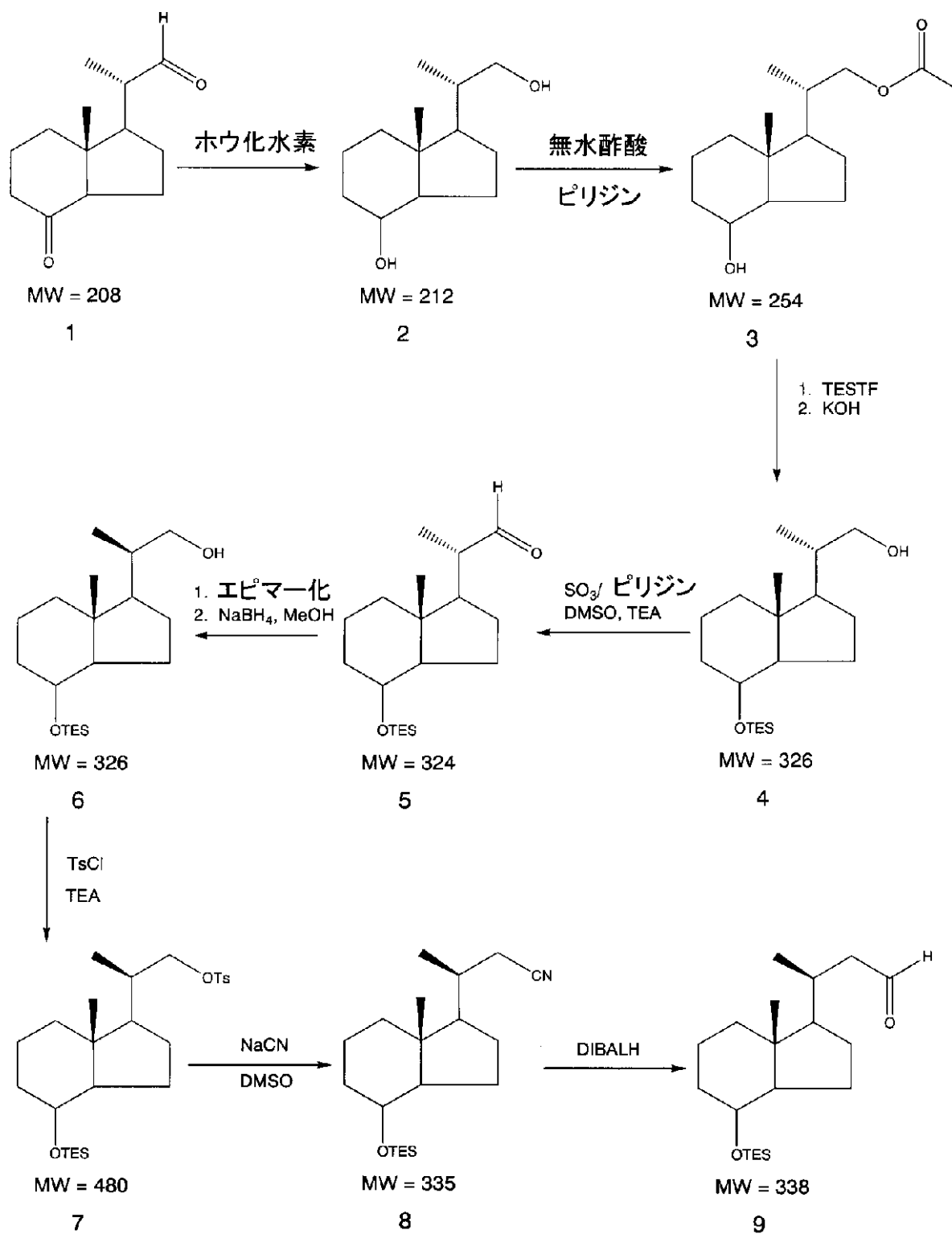
40

50

【 0 0 1 4 】

図式 IIA :

【 化 8 】



10

20

30

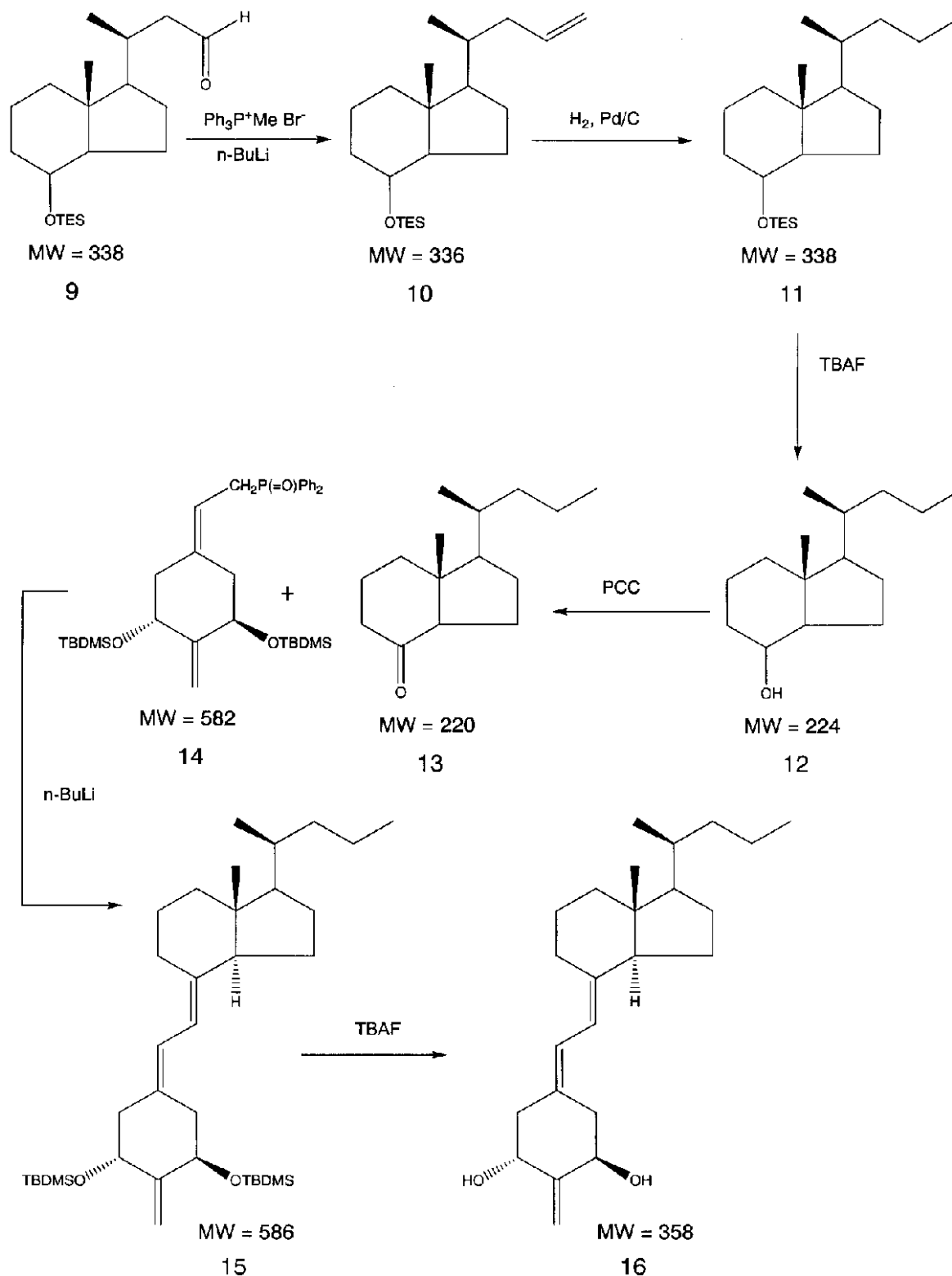
40

50

【 0 0 1 5 】

図式 IIB :

【 化 9 】



【 0 0 1 6 】

2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロール

UV (EtOH中) λ_{max} 244、253、262 nm ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)、0.550 (3H、s、18- H_3)、0.835 (3H、d、 $J = 6.9$ Hz、21- H_3)、0.869 (3H、t、 $J = 7.5$ Hz、24- H_3)、1.87 (1H、m)、2.01 (2H、m)、2.29 (1H、dd、 $J = 13.2$ 、8.7 Hz、10-H)、2.33 (1H、dd、 $J = 13.2$ 、6.3

Hz、4 -H)、2.58 (1H, dd, J = 13.2、4.2 Hz、4 -H)、2.82 (1H, dd, J = 12.0、3.9 Hz、9 -H)、2.86 (1H, dd, J = 13.2、4.8 Hz、10 -H)、4.49 (2H, m、1 -および3 -H)、5.09および5.11 (1Hおよび1H、各々 s、=CH₂)、5.89および6.36 (1Hおよび1H、各々 d、J = 11.1 Hz、7-および6-H) ; MS (APCI) m/z (相対強度) 359 ([M + H]⁺、13)、341 ([M + H]⁺ - H₂O、100)、323 ([M + H]⁺ - 2 · H₂O、97))。

【 0 0 1 7 】

生物学的活性

ビタミンDレセプター結合性

試験材料

タンパク質源 :

全長組換えラットレセプターを大腸菌 BL21(DE3) Codon Plus 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系を使用して等質に精製した。1番目の系は、C-末端ヒスチンタグをこのタンパク質上で使用するニッケル親和性樹脂であった。この樹脂から溶出したタンパク質を、イオン交換クロマトグラフィー(S-Sepharose Fast Flow)を使用してさらに精製した。精製タンパク質の各アリコート液体窒素中で急速凍結させ、使用するまで-80℃で保存した。結合性アッセイにおける使用に当っては、該タンパク質を、0.1%のChaps清浄剤を含むTEDK₅₀ (50mM Tris、1.5mM EDTA、pH 7.4、5mM DTT、150mM KCl)中で希釈した。上記レセプタータンパク質およびリガンド濃度を、20%を超えない添加放射性標識リガンドが上記レセプターに結合するように最適化した。

試験薬物 :

標識化していないリガンドをエタノール中に溶解し、濃度を、UV分光測光法を使用して測定した(1,25(OH)₂D₃ : モル吸光係数 = 18,200および λ_{\max} = 265nm ; アナログ類 : モル吸光係数 = 42,000および λ_{\max} = 252nm)。放射性標識化リガンド (³H-1,25(OH)₂D₃、~159 Ci/ミリモル)をエタノールに1nMの最終濃度で添加した。

アッセイ条件

放射性標識化リガンドと標識化していないリガンドを100mclの希釈タンパク質に 10%の最終エタノール濃度で添加し、混合し、氷上で1夜インキュベートして結合平衡に至らせた。翌日、100mclのヒドロキシルアパタイトスラリー (50%)を各チューブに添加し、10分間隔で30分混合した。ヒドロキシルアパタイトを遠心分離により集め、その後、0.5%のTriton X-100を含有するTris-EDTA緩衝液(50mM Tris、1.5mM EDTA、pH 7.4)で3回洗浄した。最終洗浄後、ペレットを、4mlのBiosafe IIシンチレーションカクテルを含有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内に入れた。総結合性を、放射性標識化リガンドのみを含有するチューブから測定した。

【 0 0 1 8 】

HL-60分化

試験材料

試験薬物 :

試験薬物をエタノール中に溶解し、濃度を、UV分光測光法を使用して測定した。連続希釈物を、細胞培養物中に存在するエタノール最終濃度(0.2%)を変化させないで薬物濃度範囲を測定し得るように調製した。

細胞 :

ヒト前骨髄球性白血病(HL60)細胞を、10%のウシ胎児血清を含有するRPMI-1640培地中で増殖させた。細胞は、37℃で5% CO₂の存在下にインキュベートした。

アッセイ条件

HL60細胞を、 1.2×10^5 細胞/mlで塗抹した。塗抹後18時間で、正副2通りの細胞を薬物で処理した。4日後、細胞を採集し、ニトロブルーテトラゾリウム還元アッセイを実施した(Collins et al., 1979; J. Exp. Med. 149:969-974)。分化細胞のパーセントを、総数200個の細胞を計数し、細胞内黒青色ホルマゾン付着物を含有する数を記録することによって判定した。単球細胞への分化の検証は、食作用活性を測定することによって判定した(データは示していない)。

生体外転写アッセイ

転写活性を、24-ヒドロキシラーゼ(24ohase)遺伝子プロモーターをルシフェラーゼレポーター遺伝子の upstream に安定的に移入した ROS 17/2.8 (骨)細胞中で測定した(Arbour 等、1998年)。細胞を一定投与量範囲で投与した。投与後16時間で、細胞を採集し、ルシフェラーゼ活性を、照度計を使用して測定した。RLU = 相対ルシフェラーゼ単位。

腸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、Diet 11 (0.47% Ca) 給餌+AEKを1週間、次いで、Diet 11 (0.02% Ca) 給餌+AEKを3週間与えた。その後、ラットを1週間の0.47%のCaを含有する給餌に、次いで、2週間の0.02%のCaを含有する給餌に切り換えた。投与は、0.02%カルシウム給餌の最後の1週間中に開始した。4回連続のip投与を約24時間間隔で行なった。最後の投与後24時間で、血液を切断した首から採取し、血清カルシウム濃度を骨カルシウム動員の尺度として測定した。また、腸の最初の10cmも、反転腸管法を使用する腸カルシウム輸送分析用に収集した。

10

【0019】

PTH抑制および高カルシウム血症

種

成獣雌Sprague-Dawleyラットは、Harlan社(ウィスコンシン州マジソン)から入手した。

動物飼育

受入時に、各動物を個々の尾部マークにより特定した。動物は、吊り下げたステンレススチールワイヤー底ゲージ内に囲った。ゲージ毎に1匹の動物を収容した。動物室は、20~22.2 (68~72 °F)の温度および25~75%の相対湿度に維持した。各保持室は、1日当たり12時間の照明を与えるようにセットした。飲水並びに0.47%と0.3%のリンおよび脂溶性ビタミンA、D、EおよびKを含有する精製嚙歯類飼料(Suda等、Purified Rodent Diet-Diet 11)は、自由に与えた。

20

処理群

動物を、処理群(5匹動物/群)に無作為に振分けた。全ての投与を100マイクロリットルのプロピレングリコール中で腹腔内投与にて行なった。4~7回の連続投与をおよそ24時間間隔で行なった。投与は、動物を少なくとも1週間順応させた後に開始した。

投与調合物

対照材料：

30

A. 陰性対照材料

陰性対照材料は、エタノール(< 5%)およびプロピレングリコールを容量分析的に計量し、混合し、その後、2~8 で保存することによって調製した。

B. 陽性対照材料

1,25(OH)₂D₃を、UV分光測光法(吸光係数 = 18,200 ; λ_{max} = 265nm)を使用するエタノール原溶液の濃度を決定することによって調製した。1,25(OH)₂D₃の必要量は、最終溶液中に5%未満のエタノールが存在するように容量分析的にプロピレングリコール中に計量した。溶液を混合し、その後、2~8 で保存した。

試験材料：

アナログ類を、UV分光測光法(吸光係数 = 42,000 ; λ_{max} = 252nm)を使用するエタノール原溶液の濃度を先ず決定することによって調製した。その後、アナログ溶液を、最終溶液中に5%未満のエタノールが存在するように容量分析的にプロピレングリコール中に添加した。溶液を混合し、その後、2~8 で保存した。

40

投与方法

両対照品および試験品を、100マイクロリットル中での腹腔内注射により、およそ24時間の間隔を置いて4~7日間連続投与した。1,25(OH)₂D₃は、4日間連続で投与し、一方、試験薬物は、7日間連続で投与した。

血清PTHレベル

最終投与後24時間で、血液を尾部動脈から採取し、生物活性血清PTH濃度を、Immutopic s社(カリフォルニア州サンクレメンテ)からのラットBioActive Intact PTH ELISA Kitを

50

使用して測定した。

【0020】

血清カルシウム分析

最終投与後24時間で、約1mlの血液を、各実験動物の尾部動脈から採取した。血液を室温で凝集せしめ、次いで、3000×gで15分間遠心分離した。血清をポリプロピレンチューブに移し、-20℃で冷凍保存した。カルシウムレベルを、血清を0.1%塩化ランタン中に希釈し、吸光度を原子吸光分光光度計(Perkin Elmer Model 3110; Shelton社(コネチカット州))で測定することによって測定した。

2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロールは、図1に示しているように、ビタミンDレセプターに対する結合性において天然ホルモンとほぼ同等である。また、2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロールは、HL-60細胞の分化誘発において、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と活性において同等である(図2)。2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロールは、転写を生じさせるのに $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と全く同等ではないものの、図3に示すように、この点に関しての $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の活性強度の1桁以内である。2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロールは、2340ピコモル/日の極めて高い投与量においてさえも骨カルシウム動員活性を殆ど有していない(図4)。しかしながら、該化合物は、腸カルシウム輸送を促進させる幾分か的能力を保持している(図5)。2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロールは、成獣ラットにおける副甲状腺ホルモンの抑制において著しく有効であるが(図6)、血漿カルシウム濃度は上昇させていない(図5)。この化合物は、透析患者の二次副甲状腺機能亢進症の有効な治療法としての用途を見出すであろう。また、2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロールは、結腸、前立腺および胸部の悪性腫瘍の治療において使用し得、さらに、多発性硬化症、1型糖尿病および2型糖尿病、炎症性腸疾患、狼瘡、関節リウマチおよびゲー・ゲーリック病のような自己免疫疾患の治療において使用し得る。

また、本発明の化合物は、肥満の予防または治療、脂肪細胞分化の抑制、SCD-1遺伝子転写の抑制、および/または動物対象者における体脂肪の低減においても有用である。従って、幾つかの実施態様においては、肥満を予防または治療する、脂肪細胞分化を抑制する、SCD-1遺伝子転写を抑制する、および/または動物対象者における体脂肪を低減する方法は、動物対象者に、有効量の上記化合物または上記化合物を含む製薬組成物を投与することを含む。対象者への上記化合物または製薬組成物の投与は、脂肪細胞分化を抑制し、遺伝子転写を抑制し、および/または動物対象者における体脂肪を低減する。

【0021】

治療目的においては、式I、式IAおよび式IBによって定義した化合物は、当該技術における既知の通常の方法に従い、無毒溶媒中の溶液として、適切な溶媒または担体中のエマルジョン、懸濁液または分散液として、或いは固形担体と一緒にピル剤、錠剤またはカプセル剤として、薬物用途のために調合し得る。そのような製剤は、いずれも、他の製薬上許容し得且つ無毒性の賦形剤、例えば、安定剤、酸化防止剤、バインダー類、着色剤、または乳化剤または風味改良剤も含有し得る。製薬上許容し得る賦形剤および担体は、当業者にとって一般的に知られており、そのようにして、本発明に含ませる。そのような賦形剤および担体は、例えば、“Remingtons Pharmaceutical Sciences” Mack Pub. Co., New Jersey (1991)に記載されている；該文献は、その全体を参考として且つ本明細書で十分に説明するのと同様にすることを目的として本明細書に合体させる。

上記化合物は、経口、局所、非経口または経皮投与し得る。上記化合物は、有利には、適切な滅菌溶液の注入または静脈内輸注により、或いは消化管を介しての液体または固形投与量剤形で、或いはクリーム、軟膏、パッチまたは経皮投与に適する同様なビヒクルの形で投与する。幾つかの実施態様においては、上記化合物の $0.001\mu\text{g}$ ～約 1mg /日の投与量が、治療目的において適切である。幾つかのそのような実施態様においては、適切且つ有効な投与量は、上記化合物の $0.01\mu\text{g}$ ～ 1mg /日の範囲であり得る。他のそのような実施態様

においては、適切且つ有効な投与量は、上記化合物の $0.1\mu\text{g} \sim 500\mu\text{g}$ /日の範囲であり得る。そのような投与量は、当該技術において周知であるように、治療すべき疾患または症状のタイプ、疾患または症状の重篤度、および対象者の応答性に依りて調整されるであろう。上記化合物は、単独でまたは他の活性ビタミンD化合物と一緒に適切に投与し得る。

【0022】

本発明において使用する組成物は、有効量の活性成分としての2-メチレン-19-ノル-(20S)-1-ヒドロキシ-トリスホモプレグナカルシフェロールおよび適切な担体を含む。本発明の幾つかの実施態様に従って使用する上記化合物の有効量は、本明細書において上記した量のような投与量であり、局所、経皮、経口、経鼻、経直腸または非経口投与し得る。

式IAおよび式IBの化合物は、有利には、前骨髄球の正常マクロファージへの分化を達成するのに十分な量で投与し得る。上述したような投与量が適しており、上記投与量は、当該技術において周知であるように、疾患の重篤度並びに対象者の状態および応答性に依りて調整し得ることを理解されたい。

上記化合物は、クリーム、ローション、軟膏、エアゾール、座薬、局所用パッチ、ビル剤、カプセル剤または錠剤として、或いは製薬上無毒で且つ許容し得る溶媒またはオイル中の溶液、エマルジョン、分散液または懸濁液のような液状剤形に調合し得、そのような製剤は、さらに、他の製薬上無毒で且つ有益な成分、例えば、安定剤、酸化防止剤、乳化剤、着色剤、バインダー類または風味改良剤も含有し得る。

本発明の製剤は、活性成分を製薬上許容し得る担体および任意成分としての他の治療成分と一緒に含む。担体は、製剤の他の成分と適合性であり且つその受容者に対して有害でないという意味において“許容し得る”ものでなければならない。

【0023】

経口投与に適する本発明の製剤は、カプセル剤、小包装剤(sachet)、錠剤またはトローチ剤のような個々の単位の剤形(各々が所定量の活性成分を含有する)；粉末または顆粒剤形；水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液剤形；或いは水中油エマルジョンまたは油中水エマルジョン剤形であり得る。

直腸投与用の製剤は、活性成分とココアバターのような担体とを混入した座薬剤形、またはかん腸剤形であり得る。

非経口投与に適する製剤は、好都合には、好ましくは受容者の血液と等張性である上記活性成分の滅菌油性または水性調合物を含む。

局所投与に適する製剤は、塗布薬、ローション、アブリカント(applicant)類；クリーム、軟膏またはペーストのような水中油または油中水エマルジョン；或いは点滴剤またはスプレー剤のような溶液または懸濁液のような液状または半液状調合物を含む。

経鼻投与においては、粉末吸入；スプレー缶、ネブライザーまたはアトマイザーによって分配される自己推進またはスプレー剤を使用し得る。各製剤は、分配するとき、好ましくは、 $10 \sim 100$ ミクロンの範囲の粒度を有する。

上記各製剤は、好都合には、投与量単位剤形で提供し得、製薬技術において周知の任意の方法によって調製し得る。用語“投与量単位”とは、そのような活性成分またはその固形または液体の製薬用希釈剤または担体との混合物のいずれかを含む物理的にまた化学的に安定な単位投与量として患者に投与し得る単一の、即ち、単回投与量を意味する。

【0024】

本明細書において引用した全ての文献は、その全体を参考として且つ本明細書で十分に説明するのと同様にすることを目的として本明細書に合体させる。

本発明は、本明細書において例示として説明した実施態様に限定されるものではなく、特許請求の範囲に属するそのような全ての態様を包含するものと理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】 $[^3\text{H}]-1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ と一緒に全長組換えラットビタミンDレセプターへの結合において拮抗する2MtrisPと $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ との相対的活性を比較したグラフである。

【図2】2MtrisPの濃度の関数としての%HL-60細胞分化を $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ のそれと比較した

グラフである。

【図3】2MtrisPの生体外転写活性を $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ のそれと比較したグラフである。

【図4】2MtrisPの骨カルシウム動員活性を $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ のそれと比較した棒グラフである。

。

【図5】2MtrisPの腸カルシウム輸送活性を $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ のそれと比較した棒グラフである。

。

【図6】2MtrisPと $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の投与後の成獣ラットにおける血清カルシウムレベルを比較した棒グラフである。

【図7】2MtrisPと $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ との成獣ラットにおける%副甲状腺ホルモン(PTH)抑制を比較した棒グラフである。

10

【図1】

【図2】

FIGURE 1

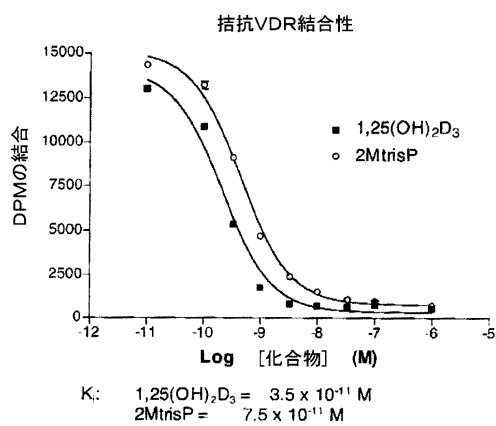
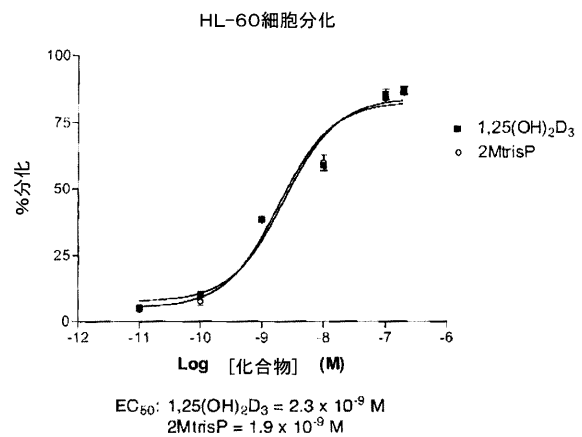
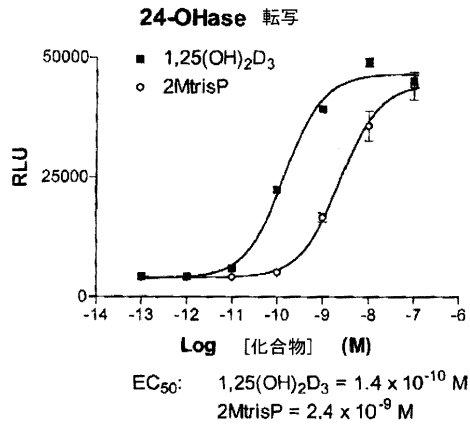


FIGURE 2



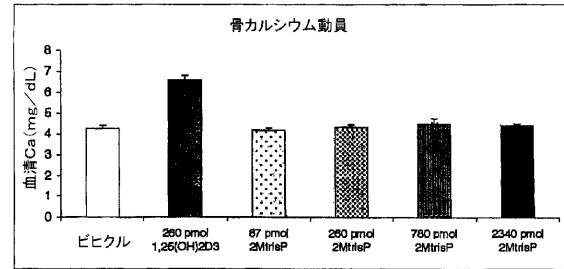
【 図 3 】

FIGURE 3



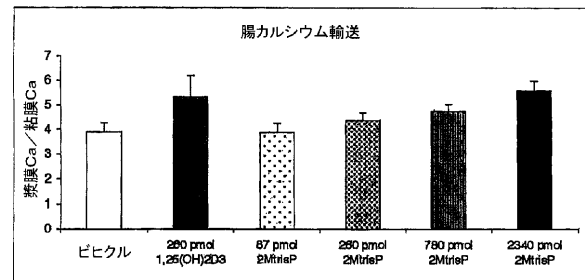
【 図 4 】

FIGURE 4



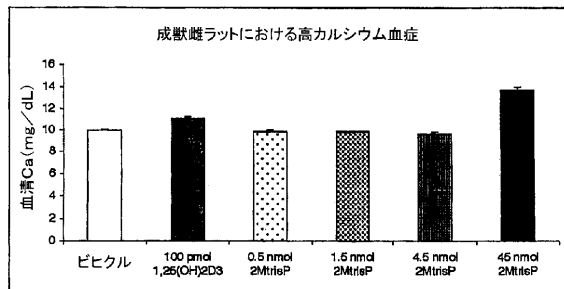
【 図 5 】

FIGURE 5



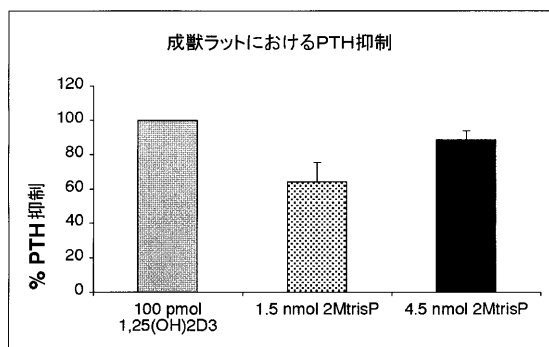
【 図 6 】

FIGURE 6



【 図 7 】

FIGURE 7



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/41887									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C07C 401/00(2006.01);A61K 31/59(2006.01) USPC: 514/67;552/653 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/67; 552/653 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US 6,945,410 A (DELUCA et al.) 31 August 1999 (31.08.1999).</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6,127,559 A (DELUCA et al.) 03 October 2000 (03.10.2000).</td> <td>1-20</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US 6,945,410 A (DELUCA et al.) 31 August 1999 (31.08.1999).	1-20	A	US 6,127,559 A (DELUCA et al.) 03 October 2000 (03.10.2000).	1-20
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
A	US 6,945,410 A (DELUCA et al.) 31 August 1999 (31.08.1999).	1-20									
A	US 6,127,559 A (DELUCA et al.) 03 October 2000 (03.10.2000).	1-20									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.											
<table border="0"> <tr> <td colspan="2"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "T" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "T" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family						
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "T" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family									
Date of the actual completion of the international search 04 May 2006 (04.05.2006)		Date of mailing of the international search report 25 MAY 2006									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Sabir Qazi Telephone No. (571) 272-1600									

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 17/16	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 3/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 3/14 (2006.01)	A 6 1 P 3/02	1 0 2
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/14	
	A 6 1 P 3/04	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(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 5 3 5 3 1 ディアフィールド ハイウェイ ビービー 1
8 0 9

(72)発明者 ブラム ロリー エイ

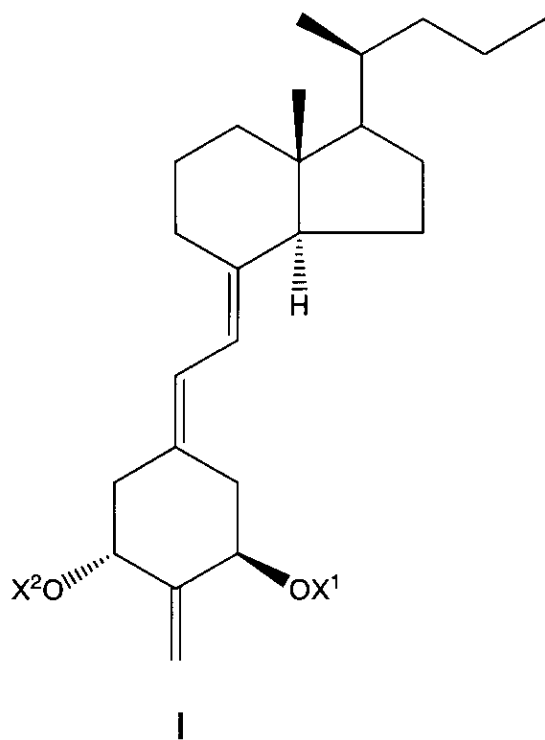
アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 5 3 5 0 3 アレナ ハイウェイ エイチ 6 1 3 9

(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 5 3 5 3 1 ディアフィールド ハイウェイ ビービー 1
8 0 9

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA15 GA16 MA01 MA04 MA52 MA55 MA63
NA14 ZA02 ZA59 ZA66 ZA68 ZA70 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97
ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZC21 ZC23 ZC35
4H006 AA01 AA03 AB20 FC22 FE12
4H049 VN01 VP02 VQ02 VQ03 VQ05 VQ06 VR23 VR41 VU06

【要約の続き】



(式中、 X^1 および X^2 は、個々に、Hおよびヒドロキシ保護基から選ばれる)。

そのような化合物は、製薬組成物の製造において使用し得、種々の生物学的症状の治療において有用である。

【選択図】 図1