

【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17年12月8日(2005.12.8)

【公表番号】特表2005-503434(P2005-503434A)

【公表日】平成17年2月3日(2005.2.3)

【年通号数】公開・登録公報2005-005

【出願番号】特願2003-530656(P2003-530656)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 C 401/00

A 6 1 K 31/045

A 6 1 K 31/122

A 6 1 K 31/22

A 6 1 K 31/695

A 6 1 P 3/02

A 6 1 P 5/18

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 19/10

【F I】

C 0 7 C 401/00

A 6 1 K 31/045

A 6 1 K 31/122

A 6 1 K 31/22

A 6 1 K 31/695

A 6 1 P 3/02 1 0 2

A 6 1 P 5/18

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 19/10

【手続補正書】

【提出日】平成16年5月14日(2004.5.14)

【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】

式 I

I

【化 2】

$$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-,$$
$$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-,$$
$$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$$
, および
$$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$$

R^2 および R^3 の各々は、独立に、アルキルもしくはハロアルキルであるか、または R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロアルキルを形成し；そして、

ただし、 R^1 および R^4 の少なくとも一つは、アシル基である）の化合物またはその塩。

【請求項2】

化合物が、式

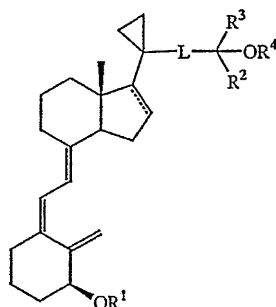
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および L は請求項1で定義されたものである)

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

化合物が、式

【化 4】



(式中、L は、

【化 5】

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, および

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$

よりなる群から選択される)

を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

L が、

【化 6】

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, および

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$

よりなる群から選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 がアシル基である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^4 がアシル基である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 および R^3 の各々が、独立に、アルキルおよびハロアルキルよりなる群から選択される、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 および R^3 がトリフルオロメチルである、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

3-デスオキシ-1, 25-ジヒドロキシ-20-メチル-23-(E)-エン-26, 27-ヘキサフルオロ-21, 28-シクロコレカルシフェロール;

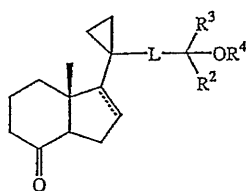
3-デスオキシ-1, 25-ジヒドロキシ-20-メチル-23-(Z)-エン-26, 27-ヘキサフルオロ-21, 28-シクロコレカルシフェロール;
 3-デスオキシ-1, 25-ジヒドロキシ-20-メチル-23-イン-21, 28-シクロコレカルシフェロール;
 3-デスオキシ-1, 25-ジヒドロキシ-20-メチル-23-イン-26, 27-ヘキサフルオロ-21, 28-シクロコレカルシフェロール;
 3-デスオキシ-1, 25-ジヒドロキシ-20-メチル-21, 28-シクロコレカルシフェロール;
 3-デスオキシ-1 α -アセトキシ-25-ヒドロキシ-20-シクロプロピル-23 E-エン-26, 27-ヘキサフルオロ-コレカルシフェロール; および
 3-デスオキシ-1 α , 25-ジアセトキシ-20-シクロプロピル-23 E-エン-26, 27-ヘキサフルオロ-コレカルシフェロール
 から選択される、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物の製造方法であって、

(a) 式II

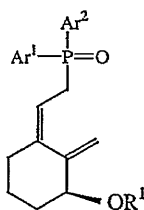
【化7】



II

で示されるケトンをも、式III

【化8】



III

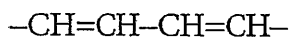
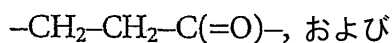
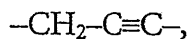
で示されるホスフィンオキシド化合物と、式Iの上記化合物を製造するのに十分な条件下で接触させること

(式中、

Ar^1 および Ar^2 の各々は、独立に、場合により置換されていてもよいアリールであり;
 点線は、場合により二重結合であり;

Lは、

【化 9】



よりなる群から選択される連結基であり；

R^2 および R^3 の各々は、独立に、アルキルもしくはハロアルキルであるか、または R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロアルキルを形成し；そして、

R^1 および R^4 の各々は、独立に、アルキル、アシル基またはヒドロキシ保護基である）、および

(b) R^1 または R^4 のいずれもがアシル基ではない場合、 R^1 および R^4 の少なくとも一つがアシル基である式 I の化合物を製造するのに十分な条件下で、式 I の化合物をアシル化剤でアシル化すること

を含む方法。

【請求項 11】

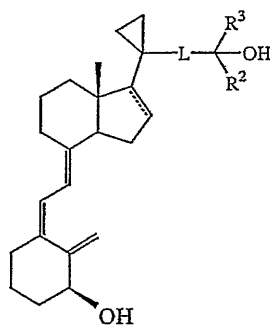
R^1 および R^4 がヒドロキシ保護基である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

請求項 10 または 11 に記載の方法であって、上記アシル化工程 (b) が、

(i) 式

【化 10】

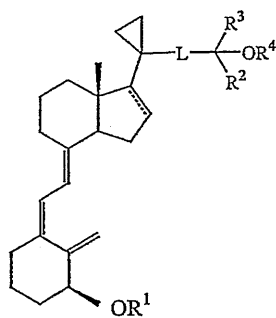


で示される 1-ヒドロキシ-3-デスオキシビタミン D_3 類似体を製造するのに十分な条件下で、上記工程 (a) で得られた化合物を、ヒドロキシ保護基を除去する化合物と接触させることによりヒドロキシ保護基を除去すること、および

(ii) 式

患者における骨関連疾患を処置するための医薬組成物であって、式 I

【化 1 2】



I

(式中、
点線は、場合により二重結合であり；
L は、

【化 1 3】

-CH₂-CH₂-CH₂-,-CH₂-CH=CH-,-CH₂-C≡C-,-CH₂-CH₂-C(=O)-, および

-CH=CH-CH=CH-

よりなる群から選択される連結基であり；

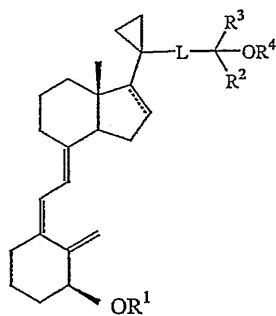
R¹およびR⁴の各々は、水素またはアルキルよりなる群から選択され、そして
R²およびR³の各々は、独立に、アルキルもしくはハロアルキルよりなる群から選択されるか、またはR²およびR³は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロアルキルを形成する)

の化合物またはそのプロドラッグもしくは塩を含む組成物。

【請求項 2 3】

骨関連疾患の治療および予防用の医薬を製造するための、式 I

【化 1 4】

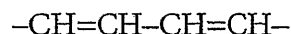
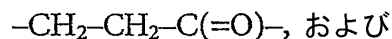
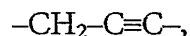


I

(式中、
点線は、場合により二重結合であり；

L は、

【化 1 5】



よりなる群から選択される連結基であり；

R^1 および R^4 の各々は、水素またはアルキルよりなる群から選択され、そして

R^2 および R^3 の各々は、独立に、アルキルもしくはハロアルキルよりなる群から選択されるか、または R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロアルキルを形成する)

の化合物またはそのプロドラッグもしくは塩の使用。

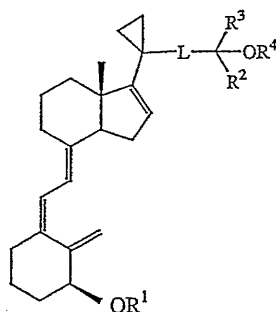
【請求項 2 4】

骨関連疾患が、上皮小体機能亢進症、腎性骨形成異常症または骨粗鬆症である、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

化合物が、式

【化 1 6】

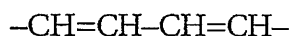
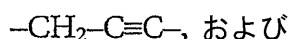


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および L は請求項 1 で定義されたものである)
である、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

上記連結基 L が、

【化 1 7】

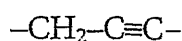
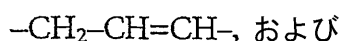


よりなる群から選択される、請求項 2 2 または 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

上記連結基 L が、

【化 1 8】



よりなる群から選択される、請求項 2 2、2 5 および 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

R^1 が水素である、請求項 2 2 および 2 5 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

R^1 および R^4 が水素である、請求項 2 2 および 2 5 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

R^2 および R^3 の各々が、独立に、アルキルおよびハロアルキルよりなる群から選択される、請求項 2 2 および 2 5 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

R^2 および R^3 がいずれもトリフルオロメチルである、請求項 2 2 および 2 5 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

疾患が骨粗鬆症である、請求項 2 2 および 2 5 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

処置が骨折の発生を治癒しているかまたは減少させている、請求項 2 2 および 2 5 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

患者がエストロゲン濃度の減少による骨折の危険が増加した状態にある、請求項 2 2 および 2 5 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

患者が女性である、請求項 2 2 および 2 5 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

患者の骨塩密度が増加する、請求項 2 2 および 2 5 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

患者が、また、ビスホスホネート、エストロゲン、選択的エストロゲン受容体モジュレーターまたは同化剤で処置されている、請求項 2 2 および 2 5 ～ 3 6 のいずれか一項に記

載の医薬組成物。

【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】

特に好ましいものは、 $[1R-(1\alpha(E), 3a\beta, 7a\alpha)]$ -オクタヒドロ-7a-メチル-1-[1-[5, 5, 5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-2-ペンテニル]シクロプロピル]-4H-インデン-4-オール；

$[1R-(1\alpha(E), 3a\beta, 7a\alpha)]$ -オクタヒドロ-7a-メチル-1-[1-[5, 5, 5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-2-ペンテニル]シクロプロピル]-4H-インデン-4-オン；

$[1R-(1\alpha(E), 3a\beta, 7a\alpha)]$ -オクタヒドロ-7a-メチル-1-[1-[5, 5, 5-トリフルオロ-4-(トリフルオロメチル)-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-2-ペンテニル]シクロプロピル]-4H-インデン-4-オン；

3-デスオキシ-1, 25-ジヒドロキシ-20-メチル-23-(E)-エン-26, 27-ヘキサフルオロ-21, 28-シクロコレカルシフェロール；

3-デスオキシ-1, 25-ジヒドロキシ-20-メチル-23-(Z)-エン-26, 27-ヘキサフルオロ-21, 28-シクロコレカルシフェロール；

3-デスオキシ-1, 25-ジヒドロキシ-20-メチル-23-イン-21, 28-シクロコレカルシフェロール；

3-デスオキシ-1, 25-ジヒドロキシ-20-メチル-23-イン-26, 27-ヘキサフルオロ-21, 28-シクロコレカルシフェロール；

3-デスオキシ-1, 25-ジヒドロキシ-20-メチル-21, 28-シクロコレカルシフェロール；

3-デスオキシ-1 α -アセトキシ-25-ヒドロキシ-20-シクロプロピル-23E-エン-26, 27-ヘキサフルオロ-コレカルシフェロール；および

3-デスオキシ-1 α , 25-ジアセトキシ-20-シクロプロピル-23E-エン-26, 27-ヘキサフルオロ-コレカルシフェロール

から選択される、式Iの化合物である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0123

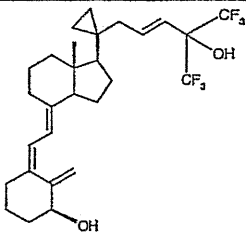
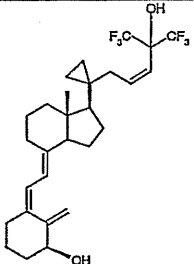
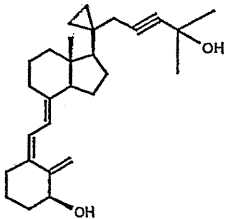
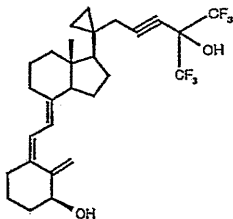
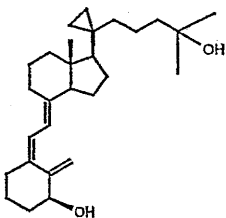
【補正方法】変更

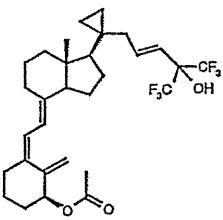
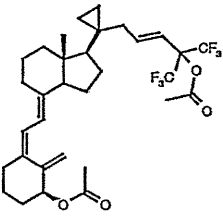
【補正の内容】

【0123】

本発明の選択された化合物

【表 1】

例番号	構造	質量分析 M+
4		535(M+H)
5		518
6		408.3
7		516
8		

例番号	構造	質量分析 M+
9		
10		

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0193

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0193】

例 1

この例は、[1R-(1 α (E), 3 α β , 7 α α)]-オクタヒドロ-7 α -メチル-1-[1-[5, 5, 5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-2-ペンテニル]シクロプロピル]-4H-インデン-4-オールの製造方法を例示するものである。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0197

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0197】

例 2

この例は、[1R-(1 α (E), 3 α β , 7 α α)]-オクタヒドロ-7 α -メチル-1-[1-[5, 5, 5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-2-ペンテニル]シクロプロピル]-4H-インデン-4-オンの製造方法を例示するものである。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0199

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0199】

CH₂CH₂ (8.0 ml) 中の [1R-(1 α (E), 3 α β , 4 α , 7 α α)]-オクタヒドロ-7 α -メチル-1-[1-[5, 5, 5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-

〔トリフルオロメチル〕-2-ペンテニル〕シクロプロピル〕-4H-インデン-4-オール (400 mg, 1.00 mmol) の攪拌溶液に、粉碎した二クロム酸ピリジニウム (1.25 g, 3.3 mmol) を加えた。混合物を室温で4.5時間攪拌し、ジイソプロピルエーテル (15 ml) で希釈し、後処理して、無色のガム状物 395 mg を得た。そのフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g、3.5 cm 径のカラム、ヘキサン中 30% EtOAc) により 20 ml づつの画分を回収し、画分 7~12 の乾燥により、標題化合物 (376 mg、94%) を無色結晶として得た。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0201

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0201】

例 3

この例は、〔1R- (1 α (E), 3 α β , 7 α α) 〕-オクタヒドロ-7 α -メチル-1-〔1-〔5, 5, 5-トリフルオロ-4- (トリフルオロメチル)-4-〔 (トリメチルシリル) オキシ〕-2-ペンテニル〕シクロプロピル〕-4H-インデン-4-オンの製造方法を例示するものである。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0203

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0203】

無水 CH_2CH_2 (5 ml) 中の〔1R- (1 α (E), 3 α β , 7 α α) 〕-オクタヒドロ-7 α -メチル-1-〔1-〔5, 5, 5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメチル)-2-ペンテニル〕シクロプロピル〕-4H-インデン-4-オン (165 mg, 0.41 mmol) の攪拌溶液を、1- (トリメチルシリル) イミダゾール (0.5 ml、3.4 mmol) と 5 時間反応させ、後処理した後、粗標題化合物 (193 mg) を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g、ヘキサン中 20% EtOAc) により、標題化合物 (161 mg、83%) を油状物として得た。