

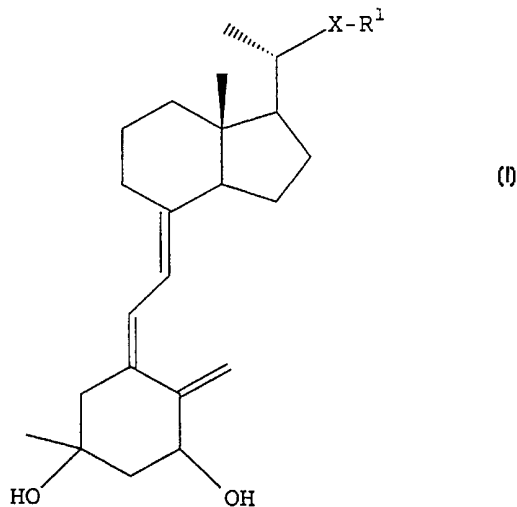


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 C07C 401/00, A61K 31/59, A61P 35/00, 37/02, C07C 33/048, C07F 7/18</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/64870</p> <p>(43) 国際公開日 2000年11月2日(02.11.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02620</p> <p>(22) 国際出願日 2000年4月21日(21.04.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/116579 1999年4月23日(23.04.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 高山浩明(TAKAYAMA, Hiroaki)[JP/JP] 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2-6-12 Tokyo, (JP) 藤島利江(FUJISHIMA, Toshie)[JP/JP] 〒193-0834 東京都八王子市東浅川町321-2-201 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: 3-METHYLATED VITAMIN D DERIVATIVES

(54)発明の名称 3-メチルビタミンD誘導体



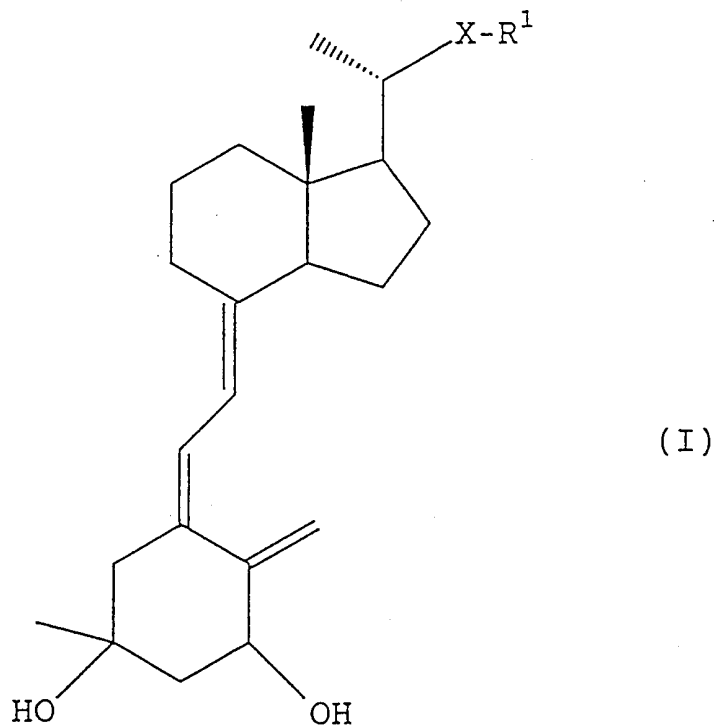
(57) Abstract

Novel 3-methylated vitamin D₃ derivatives represented by general formula (I) wherein X is -CH₂-, -O-, or -S-; and R¹ is a C₁-C₁₅ saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon group which may be substituted with one to three hydroxyl or protected hydroxyl groups.

(57)要約

本発明の目的は、3位にメチル基を有する新規なビタミンD₃誘導体を合成することである。

本発明により、一般式(1)：



(式中、Xは-CH₂-、-O-または-S-を示し、R¹は1~3個の水酸基もしくは保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1~15の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基を示す)

で表されるビタミンD誘導体が提供される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサウ	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	MN モンゴル	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MW マラウイ	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MX メキシコ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MZ モザンビーク	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	NE ニジェール	VN ヴェトナム
CN 中国	IS アイスランド	NL オランダ	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	PL ポーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DK デンマーク	KR 韓国		

明細書

3-メチルビタミンD誘導体

5 技術分野

本発明は、新規なビタミンD誘導体、より詳細には、3位にメチル基を有するビタミンD誘導体に関する。

背景技術

10 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃をはじめとする活性型ビタミンD₃はカルシウム代謝調節作用の他、腫瘍細胞の増殖抑制作用や分化誘導作用、免疫調節作用など多くの生理活性を有することが知られている。しかしながら、活性型ビタミンD₃のなかには、長期かつ連続的な投与により、高カルシウム血症を起こす可能性のある化合物が存在し、このような化合物は抗腫瘍剤、抗リウマチ剤等の使用には適さない。したがって、これらビタミンD類の作用の分離を目的として数多くのビタミンD誘導体が合成が研究されている。

例えば、活性型ビタミンD₃のA環に置換基を導入すると取り得る配座に制限が加えられ、特徴ある活性を生じさせる場合があり、例えば、2位又は4位にメチル基を有する1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃についてはK. Konno他、Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 151; T. Fujishima他、ibid., 1998, 8, 2145; 並びに日本薬学会第118年会講演要旨集2, p.171.に記載されている。しかしながら、3位にメチル基を有するビタミンD₃誘導体についてはこれまでに報告されていない。

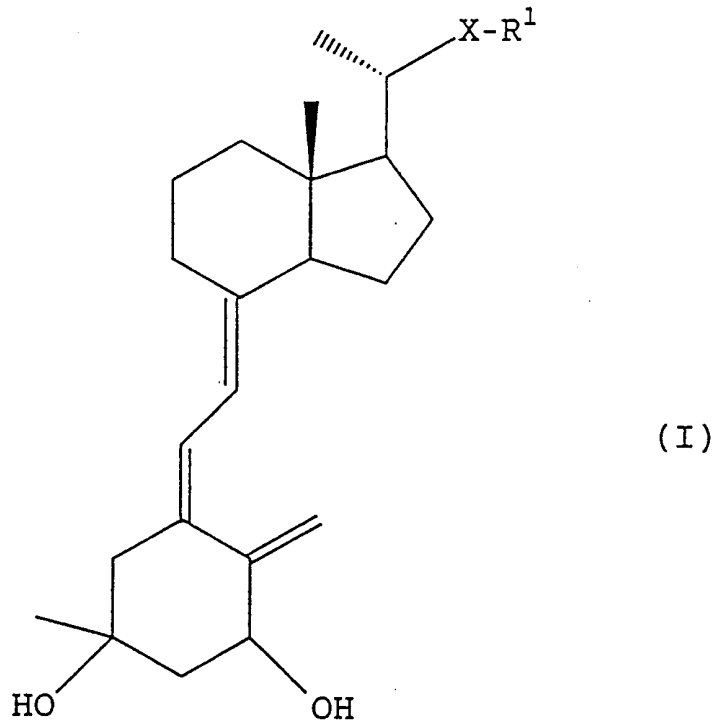
発明の開示

25 本発明は、3位にメチル基を有する新規なビタミンD₃誘導体を合成し、提供することを目的とするものである。本発明はまた、合成した3位にメチル基を有するビタミンD₃誘導体の生物活性を評価することを目的とするものである。

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、3-メチル-3-ブテン-1-オールを出発原料とし、シャープレス (Sharpless) 不斉ジ

オール化反応を用いて3位水酸基を立体特異的に導入して得られたA環部前駆体を、別途合成したCD環部分化合物とパラジウム触媒を用いてカップリングして、所望のビタミンD誘導体を合成することに成功し、本発明を提供するに至った。

5 即ち、本発明によれば、一般式 (I) :



(式中、Xは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を示し、 R^1 は1~3個の水酸基もしくは保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1~15の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基を示す)

で表されるビタミンD誘導体が提供される。

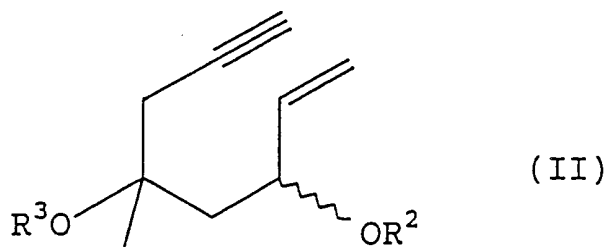
10 一般式 (I) において、Xは好ましくは $-\text{CH}_2-$ である。

一般式 (I) において、 R^1 は好ましくは1個の水酸基を有する炭素数1~15の飽和の脂肪族炭化水素基であり、特に好ましくは3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基である。

本発明の特に好ましい化合物は、3-メチル- 1β 、 3β -ジヒドロキシビタミンD₃、3-メチル- 1α 、 3β -ジヒドロキシビタミンD₃、3-メチル-1

α , 3 α -ジヒドロキシビタミンD₃、または3-メチル-1 β , 3 α -ジヒドロキシビタミンD₃である。

さらに本発明によれば、一般式 (II) :



(式中、R²およびR³はそれぞれ独立に、水素原子または水酸基の保護基を示す

5)

で表される化合物が提供される。一般式 (II) で表される化合物は本発明の一般式 (I) で表される化合物を合成するのに有用な中間体化合物である。

さらに本発明によれば、上記一般式 (I) で表されるビタミンD誘導体を有効成分として含む医薬組成物 (例えば、カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤、
10 抗腫瘍剤または免疫調節剤) が提供される。

発明を実施するための好ましい形態

以下に、本発明の一般式 (I) で表されるビタミンD誘導体およびそれを含む医薬組成物の実施態様および実施方法についてより詳細に説明する。

15 一般式 (I) において、Xは-CH₂-, -O-または-S-を示し、R¹は1~3個の水酸基もしくは保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1~15の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基を示す。

本明細書において、飽和の脂肪族炭化水素基とは、炭素数1~15の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を示し、炭素数は好ましくは1~10であり、例えばメ
20 チル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基のほか、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基等が挙げられ、好ましくは3-メチルブチル基、3-エチルペンチル基、4-メチルペンチル基、3-(n-プロピル)

ヘキシル基、4-エチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、6-メチルヘプチル基、5-エチルヘプチル基、4-(n-プロピル)ヘプチル基などが挙げられ、さらに好ましくは3-メチルブチル基、3-エチルペンチル基、4-メチルペンチル基などが挙げられる。

- 5 本明細書において、不飽和の脂肪族炭化水素基とは、炭素数2~15の直鎖または分岐鎖のアルケニル基またはアルキニル基を示し、例えば、2-プロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、2-ヘプテニル基、3-ヘプテニル基、4-ヘプテニル基、
- 10 5-ヘプテニル基、6-ヘプテニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基、2-ヘプチニル基、3-ヘプチニル基、4-ヘプチニル基、5-ヘプチニル基、6-ヘプチニル基等が挙げられ、任意の水素原子が1以上の前述したアルキル基で置
- 15 換されていてもよく、二重結合に関してはシスまたはトランス何れでもよい。好ましくは、4-メチル-2-ペンチニル基、4-エチル-2-ヘキシニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、4-エチル-2-ヘキセニル基などが挙げられる。

- また水酸基で置換されていてもよい飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基とは
- 20 、前記の飽和または不飽和の炭化水素基の任意の水素原子が1以上の水酸基で置換されていてもよい基を意味し、置換している水酸基の数は、0、1、2または3であり、好ましくは1または2であり、さらに好ましくは1である。

- 水酸基で置換されている飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基の具体例としては、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、3-ヒドロキシ-2-メチルプロ
- 25 ピル基、2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-エチル-2-ヒドロキシブチル基、2-エチル-3-ヒドロキシブチル基、2-エチル-2,3-ジヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシ-2-(n-プロピル)ペンチル基、3-ヒドロキシ-2-(n-プロピル)ペンチル基、2,3-ジヒドロキシ-2-(n-プロピル)ペンチル基、2-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-ヒド

- ロキシ-3-メチルブチル基、4-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、2、3-ジヒドロキシ-3-メチルブチル基、2、4-ジヒドロキシ-3-メチルブチル基、3、4-ジヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-エチル-2-ヒドロキシペンチル基、3-エチル-3-ヒドロキシペンチル基、3-エチル-4-ヒドロキシペンチル基、3-エチル-2、3-ジヒドロキシペンチル基、3-エチル-2、4-ジヒドロキシペンチル基、3-エチル-3、4-ジヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、3-ヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、4-ヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、2、3-ジヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、2、4-ジヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、3、4-ジヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、3-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、5-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、3、4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、3、5-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4、5-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-エチル-3-ヒドロキシヘキシル基、4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基、4-エチル-5-ヒドロキシヘキシル基、4-エチル-3、4-ジヒドロキシヘキシル基、4-エチル-3、5-ジヒドロキシヘキシル基、4-エチル-4、5-ジヒドロキシヘキシル基、3-ヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、4-ヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、5-ヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、3、4-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、3、5-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、4、5-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、4-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、6-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、4、5-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、4、6-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、5、6-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、5-エチル-4-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-5-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-6-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-4、5-ジヒドロキシヘプチル基、5-エチル-4、6-ジヒドロキシヘプチル基、5-エチル-5、6-ジヒドロキシヘプチル基、4-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、5-ヒド

ロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、6-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、4,5-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、4,6-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、5,6-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、5-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、

5 6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、7-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、5,6-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、5,7-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、6,7-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、6-エチル-5-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-6-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-7-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-5,6-ヒドロキシオクチル

10 基、6-エチル-5,7-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-6,7-ヒドロキシオクチル基、5-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、6-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、7-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、5,6-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、5,7-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、6,7-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基等の飽和脂肪族炭化水素基のもの、また4-ヒドロキシ-

15 4-メチル-2-ペンテニル基、5-ヒドロキシ-4-メチル-2-ペンテニル基、4,5-ジヒドロキシ-4-メチル-2-ペンテニル基、4-エチル-4-ヒドロキシ-2-ヘキセニル基、4-エチル-5-ヒドロキシ-2-ヘキセニル基、4-エチル-4,5-ジヒドロキシ-2-ヘキセニル基、4-ヒドロキシ-

20 4-(n-プロピル)-2-ヘプテニル基、5-ヒドロキシ-4-(n-プロピル)-2-ヘプテニル基、4,5-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)-2-ヘプテニル基、5-ヒドロキシ-5-メチル-3-ヘキセニル基、6-ヒドロキシ-5-メチル-3-ヘキセニル基、5,6-ジヒドロキシ-5-メチル-3-ヘキセニル基、5-エチル-5-ヒドロキシ-3-ヘプテニル基、5-エチル-

25 6-ヒドロキシ-3-ヘプテニル基、5-エチル-5,6-ジヒドロキシ-3-ヘプテニル基、5-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)-3-オクテニル基、6-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)-3-オクテニル基、5,6-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)-3-オクテニル基、4-ヒドロキシ-5-メチル-2-ヘキセニル基、5-ヒドロキシ-5-メチル-2-ヘキセニル基、6-ヒド

ロキシ-5-メチル-2-ヘキセニル基、4、5-ジヒドロキシ-5-メチル-
2-ヘキセニル基、4、6-ジヒドロキシ-5-メチル-2-ヘキセニル基、5
、6-ジヒドロキシ-5-メチル-2-ヘキセニル基、5-エチル-4-ヒドロ
キシ-2-ヘプテニル基、5-エチル-5-ヒドロキシ-2-ヘプテニル基、5
5 -エチル-6-ヒドロキシ-2-ヘプテニル基、5-エチル-4、5-ジヒドロ
キシ-2-ヘプテニル基、5-エチル-4、6-ジヒドロキシ-2-ヘプテニル
基、5-エチル-5、6-ジヒドロキシ-2-ヘプテニル基、4-ヒドロキシ-
5-(n-プロピル)-2-オクテニル基、5-ヒドロキシ-5-(n-プロピ
ル)-2-オクテニル基、6-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)-2-オクテ
10 ニル基、4、5-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)-2-オクテニル基、4
、6-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)-2-オクテニル基、5、6-ジヒ
ドロキシ-5-(n-プロピル)-2-オクテニル基、6-ヒドロキシ-6-メ
チル-4-ヘプテニル基、7-ヒドロキシ-6-メチル-4-ヘプテニル基、6
、7-ジヒドロキシ-6-メチル-4-ヘプテニル基、6-エチル-6-ヒドロ
15 キシ-4-オクテニル基、6-エチル-7-ヒドロキシ-4-オクテニル基、6
-エチル-6、7-ジヒドロキシ-4-オクテニル基、6-ヒドロキシ-6-(
n-プロピル)-4-ノネニル基、7-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)-4
-ノネニル基、6、7-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)-4-ノネニル基
、5-ヒドロキシ-6-メチル-3-ヘプテニル基、6-ヒドロキシ-6-メチ
20 ル-3-ヘプテニル基、7-ヒドロキシ-6-メチル-3-ヘプテニル基、5、
6-ジヒドロキシ-6-メチル-3-ヘプテニル基、5、7-ジヒドロキシ-6
-メチル-3-ヘプテニル基、6、7-ジヒドロキシ-6-メチル-3-ヘプテ
ニル基、6-エチル-5-ヒドロキシ-3-オクテニル基、6-エチル-6-ヒ
ドロキシ-3-オクテニル基、6-エチル-7-ヒドロキシ-3-オクテニル基
25 、6-エチル-5、6-ジヒドロキシ-3-オクテニル基、6-エチル-5、7
-ジヒドロキシ-3-オクテニル基、6-エチル-6、7-ジヒドロキシ-3-
オクテニル基、5-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)-3-ノネニル基、6-
ヒドロキシ-6-(n-プロピル)-3-ノネニル基、7-ヒドロキシ-6-(
n-プロピル)-3-ノネニル基、5、6-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル

-) - 3 - ノネニル基、5、7 - ジヒドロキシ - 6 - (n - プロピル) - 3 - ノネニル基、6、7 - ジヒドロキシ - 6 - (n - プロピル) - 3 - ノネニル基、5 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ヘプテニル基、6 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ヘプテニル基、7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ヘプテニル基、5、6 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ヘプテニル基、5、7 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ヘプテニル基、6、7 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ヘプテニル基、6 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 2 - オクテニル基、6 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - オクテニル基、6 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 2 - オクテニル基、6 - エチル - 5、6 - ジヒドロキシ - 2 - オクテニル基、6 - エチル - 5、7 - ジヒドロキシ - 2 - オクテニル基、6 - エチル - 6、7 - ジヒドロキシ - 2 - オクテニル基、5 - ヒドロキシ - 6 - (n - プロピル) - 2 - ノネニル基、6 - ヒドロキシ - 6 - (n - プロピル) - 2 - ノネニル基、7 - ヒドロキシ - 6 - (n - プロピル) - 2 - ノネニル基、5、6 - ジヒドロキシ - 6 - (n - プロピル) - 2 - ノネニル基、5、7 - ジヒドロキシ - 6 - (n - プロピル) - 2 - ノネニル基、6、7 - ジヒドロキシ - 6 - (n - プロピル) - 2 - ノネニル基、4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - ペンチニル基、5 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - ペンチニル基、4、5 - ジヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - ペンチニル基、4 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - ヘキシニル基、4 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 2 - ヘキシニル基、4 - エチル - 4、5 - ジヒドロキシ - 2 - ヘキシニル基、4 - ヒドロキシ - 4 - (n - プロピル) - 2 - ヘプチニル基、5 - ヒドロキシ - 4 - (n - プロピル) - 2 - ヘプチニル基、4、5 - ジヒドロキシ - 4 - (n - プロピル) - 2 - ヘプチニル基、5 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - ヘキシニル基、6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - ヘキシニル基、5、6 - ジヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - ヘキシニル基、5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 3 - ヘプチニル基、5 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 3 - ヘプチニル基、5 - エチル - 5、6 - ジヒドロキシ - 3 - ヘプチニル基、5 - ヒドロキシ - 5 - (n - プロピル) - 3 - オクチニル基、6 - ヒドロキシ - 5 - (n - プロピル) - 3 - オクチニル基、5、6 - ジヒドロキシ - 5 - (n - プロピル) - 3 - オクチニル基、4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - ヘキシニル基、5 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - ヘキシニル基、6

ロピル) - 3 - ノニル基、5、7 - ジヒドロキシ - 6 - (n - プロピル) - 3
 - ノニル基、6、7 - ジヒドロキシ - 6 - (n - プロピル) - 3 - ノニル基
 、5 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ヘプチニル基、6 - ヒドロキシ - 6 - メチ
 ル - 2 - ヘプチニル基、7 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ヘプチニル基、5、
 5 6 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ヘプチニル基、5、7 - ジヒドロキシ - 6
 - メチル - 2 - ヘプチニル基、6、7 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ヘプチ
 ニル基、6 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 2 - オクチニル基、6 - エチル - 6 - ヒ
 ドロキシ - 2 - オクチニル基、6 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 2 - オクチニル基
 、6 - エチル - 5、6 - ジヒドロキシ - 2 - オクチニル基、6 - エチル - 5、7
 10 - ジヒドロキシ - 2 - オクチニル基、6 - エチル - 6、7 - ジヒドロキシ - 2 -
 オクチニル基、5 - ヒドロキシ - 6 - (n - プロピル) - 2 - ノニル基、6 -
 ヒドロキシ - 6 - (n - プロピル) - 2 - ノニル基、7 - ヒドロキシ - 6 - (
 n - プロピル) - 2 - ノニル基、5、6 - ジヒドロキシ - 6 - (n - プロピル
) - 2 - ノニル基、5、7 - ジヒドロキシ - 6 - (n - プロピル) - 2 - ノニ
 15 ニル基、6、7 - ジヒドロキシ - 6 - (n - プロピル) - 2 - ノニル基等が挙
 げられ、好ましくは3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル基、4 - ヒドロキシ - 3
 - メチルブチル基、3、4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル基、3 - エチル -
 3 - ヒドロキシペンチル基、3 - エチル - 4 - ヒドロキシペンチル基、3 - エチ
 ル - 3、4 - ジヒドロキシペンチル基、4 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル基
 20 、5 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル基、4、5 - ジヒドロキシ - 4 - メチル
 ペンチル基、4 - エチル - 4 - ヒドロキシヘキシル基、4 - エチル - 5 - ヒドロ
 キシヘキシル基、4 - エチル - 4、5 - ジヒドロキシヘキシル基、4 - ヒドロキ
 シ - 4 - メチル - 2 - ペンテニル基、5 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - ペンテ
 ニル基、4、5 - ジヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - ペンテニル基、4 - エチル -
 25 4 - ヒドロキシ - 2 - ヘキセニル基、4 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 2 - ヘキセ
 ニル基、4 - エチル - 4、5 - ジヒドロキシ - 2 - ヘキセニル基、4 - ヒドロキ
 シ - 4 - メチル - 2 - ペンチニル基、5 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - ペンチ
 ニル基、4、5 - ジヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - ペンチニル基、4 - エチル -
 4 - ヒドロキシ - 2 - ヘキシニル基、4 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 2 - ヘキシ

ニル基、4-エチル-4、5-ジヒドロキシ-2-ヘキシニル基等が挙げられる。

一般式 (I) および (I I) における水酸基の保護基としては、アシル基、置換シリル基、置換アルキル基などが挙げられ、好ましくはアシル基、置換シリル基である。

アシル基とは、置換されたカルボニル基を意味し、ここでいうカルボニル基の置換基とは、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基等を意味する。アシル基は、好ましくはホルミル基、低級アルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルアルキルオキシカルボニル基などを示し、さらに好ましくはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等を示す。

置換シリル基とは、1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基などで置換されたシリル基を意味し、好ましくは3置換されたシリル基を示す。置換シリル基の好ましい例としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などが挙げられる。

置換アルキル基とは1以上の置換基で置換されているアルキル基を示し、ここで置換基の好ましい例としては、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基や置換基を有していてもよいアリール基が挙げられ、特に置換基を有していてもよいアルキルオキシ基が挙げられる。アルキルオキシ基などの置換基を有していてもよいアルキルオキシ基で置換された置換アルキル基としては、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基の他にテトラヒドロピラン-2-イル基などが挙げられる。また置換基の例としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、アルキル基、アルキルオキシ基、アシルオキシ基、ス

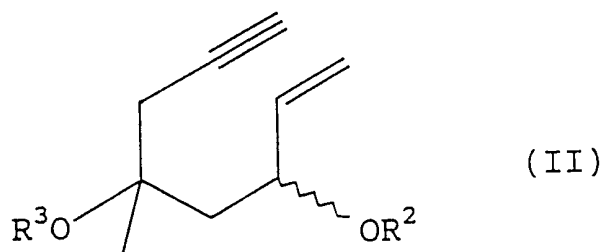
ルホニル基等が挙げられる。

- 本発明の一般式 (I) の化合物において、1位及び3位の水酸基およびメチル基の立体配置は α 、 β の何れの化合物も本発明に含まれる。さらに一般式 (I) 中の R^1 が水酸基で置換されていてもよい不飽和の脂肪族炭化水素基を示す場合
- 5 であって、二重結合を含む場合、それにより生じるシス、トランスの幾何異性体もまた全て本発明の範囲内に含まれ、その他、考えられる光学異性体、幾何異性体も全て本発明の範囲に含まれる。

- 本発明の一般式 (I) の化合物のうち、最も好ましい具体的化合物としては、
- 3-メチル-1 β 、3 β -ジヒドロキシビタミンD₃、3-メチル-1 α 、3 β
- 10 -ジヒドロキシビタミンD₃、3-メチル-1 α 、3 α -ジヒドロキシビタミンD₃、並びに3-メチル-1 β 、3 α -ジヒドロキシビタミンD₃が挙げられる。

本発明の一般式 (I) の化合物の合成法は何ら限定されないが、例えば、下記の実施例に示すように、ビタミンD誘導体のA環部分とCD環部分とを別途に合成または入手し、それらをカップリングさせる方法を挙げることができる。

- 15 本発明の一般式 (I) の化合物を合成するのに有用なA環部分化合物である一般式 (II) の化合物もまた新規化合物であり、本発明の一側面を形成する。



(式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、水素原子または水酸基の保護基を示す)

以下、一般式 (II) の化合物の合成法について説明する。

- 20 先ず、出発物質として3-メチル-3-ブテン-1-オールを使用し、その水酸基を保護基 (p-メトキシフェニル基など) とした後、Sharpless不斉ジオール化反応により3位と4位に水酸基を導入する。この際、試薬として、AD-mix α または β の何れか (組成はK.B.Sharpless他、J.O.C., 57, 2768(1

992)に記載；AD-mix α はキラルリガンド (DHQ)₂PHAL (ヒドロキニン1, 4-フタラジンジイルジエーテル) を含有し、AD-mix β はキラルリガンド (DHQD)₂PHAL (ヒドロキニン1, 4-フタラジンジイルジエーテル) を含有する。なお、この試薬はSharpless不斉ジヒドロキシ化のための公知の試薬であり、Aldrich社等から市販されている) を使用することで、水酸基を立体特異的に導入することができる。さらに、末端の水酸基をトシル化した後、リチウムアセチリドと反応させて4位に3重結合を導入する。さらに、3位の水酸基を保護した後、1位の水酸基の保護基を除去する。次いで、この1位の水酸基を酸化してアルデヒドにした後、ビニルマグネシウムブロミドと反応させて、末端に二重結合と水酸基を導入する。水酸基を適宜保護することで、3位にメチル基を有する所望のA環化合物を得ることができる。

一方、ビタミンD誘導体のCD環部分の化合物は公知である。あるいは、公知のCD環化合物から出発して側鎖を適宜修飾して所望のCD環化合物を得ることができる。あるいはまた、側鎖として-X-R¹基 (式中、Xは-CH₂-、-O-または-S-を示し、R¹は1~3個の水酸基もしくは保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1~15の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基を示す) を有するCD環化合物は、対応する側鎖を有する公知のビタミンD誘導体から得ることもできる。

このような公知のビタミンD誘導体としては、例えば、特開昭61-267550、特開平6-72994、特開平6-256300、特表平4-503669、特表平4-504573、特開平10-182597号、国際公開WO94/14766、国際公開WO95/27697などに記載のビタミンD誘導体を挙げることができる。即ち、このようなビタミンD誘導体の水酸基を保護基で保護した後、オゾンノリシス (オゾン分解) し、次いで、NaBH₄還元することにより8位に水酸基を有するアルコール化合物を得ることができる。これを適当な酸化剤で酸化することにより8位にオキシ基を有するケトン化合物を得、さらに8位のオキシ基をプロモメチレン基に変換することにより所望の側鎖を有するCD環化合物を得ることができる。

A環化合物とCD環化合物のカップリング反応は、公知の常法により行うこと

ができる。即ち、各々上記方法で得られるA環部分との結合点にブロモエチレン基を有するCD環化合物と、片方の末端に三重結合を有し他方の末端に二重結合を有するA環化合物とを、パラジウム触媒（例えば、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ およびトリフェニルフォスフィン（ PPh_3 とも略される））と一緒に、好適な溶媒中で

5 反応させることでカップリングさせることができる。カップリング反応後、薄層クロマトグラフィーなどの常法により生成物を精製し、さらに水酸基の保護基を除去することで、目的とする3位にメチル基を有するビタミンD誘導体を得ることができる。

本発明の化合物は、製薬上許容しうる担体、賦型剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤

10 、香料、着色剤等とともに、適当な剤型に製剤化して用いるのが好ましく、そのような剤型としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、溶液剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、坐剤等が挙げられる。

本発明の化合物の投与経路は特に限定されず、経口投与でも非経口投与（静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与など）でもよい。

15 本発明の化合物の投与量は、対象疾患、患者の状態、体型、体質、年齢、性別、また投与経路、剤型等により適宜選択することができるが、一般に投与量の下限として、成人1日当たり $0.001\mu\text{g}\sim 0.1\mu\text{g}$ の範囲、好ましくは $0.01\mu\text{g}$ 前後で、投与量の上限としては成人1日当たり $100\mu\text{g}\sim 10000\mu\text{g}$ の範囲、好ましくは $200\mu\text{g}\sim 1000\mu\text{g}$ の範囲内で選択でき、1日

20 ~ 3 回に分けて投与することができる。

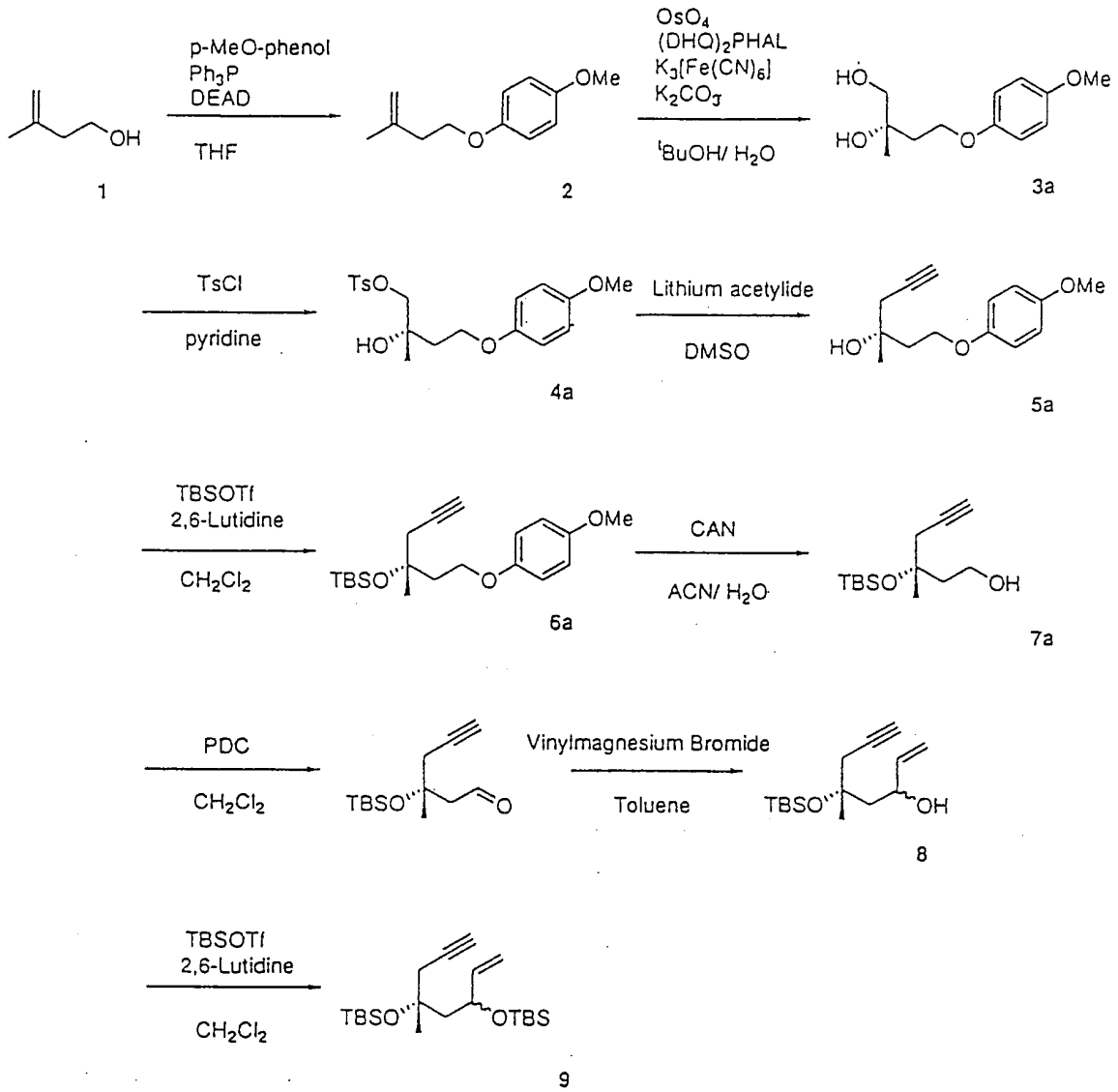
なお、本出願が主張する優先権の基礎となる出願である特願平11-116579号の開示は全て引用により本明細書の中に取り込まれる。

実施例

25 以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されることはない。

実施例1：3β位に水酸基を有するビタミンD誘導体の合成用のA環化合物の合成

実施例1で行った反応スキームを下記に示す。



(1) 化合物2の合成

3-メチル-3-ブテン-1-オール (化合物1) (2.00 g、23.2 mmol)、p-メトキシフェノール (8.65 g、69.6 mmol)、トリフェニルホスフィン (7.91 g、30.2 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を室温で攪拌しながら、ジエチルアゾジカルボン酸 (40% トルエン溶液 13 ml、30.2 mmol) を加えた。反応液を1時間加熱還流した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:9) に付して無色油状の化合物2 (4.46 g、quantitative yield) を分離した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.80 (3H, s), 2.48 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.03 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.79 (1H, m), 4.84 (1H, m), 6.84 (4H, m);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 22.8 (q), 37.3 (t), 55.7 (q), 67.2 (t), 111.9 (t), 114.6 (d), 115.6 (d), 142.3 (s), 153.1 (s), 153.8 (s);

15

MS 192 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$, 124 [$\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{OH}$] $^+$;

HRMS calcd. for [$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$] 192:1151, found 192.1156;

FTIR (neat) 3074, 2937, 2912, 2833, 1651, 1508, 1469, 1442, 1386, 1288, 1230, 1180, 1107, 1043, 891, 825, 738 cm^{-1} .

20

(2) 化合物3aの合成

AD-mix α (Aldrich社製、14 g) のt-ブタノール溶液 (35 ml) と水 (35 ml) の混合物を0°Cに冷却した。この懸濁液にオレフィン化合物2 (1.92 g、10 mmol) を加え6時間攪拌後、亜硫酸ナトリウム (15 g、60 mmol) を加えて反応を停止した。混合物を室温で30分攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=4:1) で精製して所望のジオール化合物3a (1.47 g、無色の固体、65モル%) を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.25(3H, s), 1.91.(1H, ddd, J=15.0, 6.7, 4.6Hz), 2.10(1H, ddd, J=15.0, 7.9, 4.6Hz), 2.50(1H, brs), 2.89(1H, brs), 3.50(2H, q, J=11.0Hz), 3.77(3H, s), 4.09(1H, ddd, J=9.8, 6.7, 4.6Hz), 4.11(1H, t, J=7.0Hz), 4.17(1H, ddd, J=9.8, 7.9, 4.6Hz), 6.84(4H, m);

^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 24.1(t), 37.6(t), 55.7(q), 65.4(t), 70.0(t), 72.3(s), 114.7(d), 115.5(d), 154.3(s), 152.3(s);

MS226[M]⁺, 195[M-OMe]⁺, 124[CH₃OC₆H₄OH]⁺;

10 HRMS calcd. for [C₁₂H₁₆O₄] 226.1205, found 226.1205;

FTIR(neat) 3385, 2956, 2835, 2359, 2052, 1649, 1591, 1508, 1471, 1396, 1288, 1471, 1396, 1035, 885, 825, 733 cm⁻¹;

[α]_D²⁴+9.1(c = 1.05, CHCl₃);

15 (3) 化合物4 aの合成

化合物3 a (1.43 g, 7.45 mmol) のピリジン溶液 (15 ml) に、アルゴン雰囲気下、0℃で、p-トルエンスルホニルクロリド (1.71 g, 8.94 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、水中に注ぎ、エーテルで抽出した。有機層を2N塩酸、ブラインで洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：1) で精製して、無色油状の化合物4 a (2.32 g, 82 mol%) を得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.25(3H, s), 1.99(2H, m), 2.44(3H, s), 2.90(1H, s), 3.77(3H, s), 3.93(2H, q, J=9.5Hz), 4.04(2H, m), 6.74-6.82(4H, m), 7.33(2H, d, J=8.2Hz), 7.79(2H, d, J=8.2Hz);

^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 21.6(q), 24.5(q), 37.0(t), 55.7(q), 65.0(t), 71.1(s), 75.5(t), 114.7(d), 115.5(d), 128.0(d), 130.0(d), 132.6(s), 145.0(s), 152.2(s), 154.2(s);

MS380[M]⁺, 124[CH₃OC₆H₄OH]⁺;

HRMS calcd. for [C₁₉H₂₄O₆S] 380.1293, found 380.1294;

FTIR(neat) 3526, 2953, 2835, 1597, 1508, 1466, 1358, 1292, 1230, 1176, 1097, 1074, 1037, 979, 829, 737 cm⁻¹;

5 [α]_D²⁴+8.7 (c=1.44, CHCl₃)

(4) 化合物 5 a の合成

化合物 4 a (2.26 g, 5.94 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (20 ml) を室温で攪拌し、リチウムアセチリド・エチレンジアミン錯体 (2.73 mg, 29.7 mmol) を加えた。混合物を 45 分間攪拌後、水を加えて
10 希釈し、エーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で精製して、無色油状の化合物 5 a (1.04 g, 75 モル%) を得た。

15 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.37(3H, s), 2.05(1H, dt, J=14.6, 5.8Hz), 2.07(1H, t, J=2.7Hz), 2.14(1H, dt, J=14.6, 5.8Hz), 2.50(1H, dd, J=16.8, 1.5Hz), 2.82(1H, brs), 3.77(3H, s), 4.15(2H, t, J=5.8Hz), 6.81-6.87(4H, m);

¹³C NMR(100MHz, CDCl₃), δ 26.8(q), 32.6(t), 39.1(t), 55.7(q),
20 65.6(t), 71.1(d), 71.6(s), 80.8(s), 114.7(d), 115.5(d), 152.5(s), 154.1(s);

MS 234[M]⁺, 216[M-H₂O]⁺, 195[M-CH₂CCH]⁺, 124[CH₃OC₆H₄OH]⁺;

HRMS calcd. for [C₁₄H₁₈O₃] 234.1256, found 234.1253;

FTIR(neat) 3464, 3290, 3045, 2934, 2835, 2118, 1591, 1510, 1468, 139
25 4, 1288, 1230, 1180, 1140, 1111, 1037, 927, 887, 827, 734 cm⁻¹;

[α]_D²⁴-14.0 (c=0.97, CHCl₃)

(5) 化合物 6 a の合成

化合物 5 a (1.00 g, 4.30 mmol) と 2,6-ルチジン (1.5 m

1、13 mmol) の乾燥塩化メチレン (20 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、0℃で攪拌し、TBSOTf (1.5 ml、65 mmol) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、塩化メチレンを加えて希釈後、有機層を水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液から溶媒を留去して得られた
5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：10) に付して無色油状の化合物6a (1.50 g、quantitative yield) を分取した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.11(3H,s), 0.12(3H,s), 0.87(9H,s), 1
10 .41(3H,s), 2.01(1H,t, $J=2.7\text{Hz}$), 2.02(1H,m), 2.15 (1H,quintet, $J=7.0\text{Hz}$), 2.40 (1H,dd, $J=16.8, 2.7\text{Hz}$), 2.42(1H,dd, $J=16.8, 2.7\text{Hz}$), 3.77(3H,s), 4.08(2H,t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.83(4H,s);

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ -2.14(q), -2.11(q), 18.2(s), 25.7(q), 27.8(q), 33.3(t), 40.8(t), 55.7(q), 64.8(t), 70.5(s), 74.
15 2(s), 81.5(d), 114.6(d), 115.3(d), 153.1(s), 153.7(s);

MS348[M]⁺, 309[M-CH₂CCH]⁺, 291[M-tBu]⁺;

HRMS calcd. for [C₂₀H₃₂O₃Si] 348.2121, found 348.2119;

FTIR(neat) 3310, 2955, 2932, 2856, 2120, 2058, 1848, 1616, 1591, 150
8, 1469, 1442, 1377, 1359, 1288, 1230, 1151, 1126, 1043, 1005, 939, 833
20 , 773, 738cm⁻¹;

$[\alpha]_D^{25}$ -9.3(c=1.36, CHCl_3)

(6) 化合物7aの合成

化合物6a (1.50 g、4.30 mmol) のアセトニトリル (50 ml)
25 溶液と水 (16 ml) を0℃で攪拌し、ジアンモニウムセリウムナイトレート (5.59 g、10.2 mmol) で処理した。5分後、酢酸エチル (80 ml) とプライン (80 ml) を反応溶液に加えて分離させた。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を一つにまとめて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を留去して得られた残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝4：1）に付して淡黄色油状の化合物7 a（826 mg、79モル%）を分離した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.13(3H, s), 0.14(3H, s), 0.87(9H, s), 1.40(3H, s), 1.83(1H, dt, $J=14.0, 6.4\text{Hz}$), 1.98(1H, dt, $J=14.0, 6.4\text{Hz}$), 2.01(1H, t, $J=2.7\text{Hz}$), 2.40(1H, dd, $J=16.2, 2.7\text{Hz}$), 2.40(1H, m), 2.51(1H, dd, $J=16.2, 2.7\text{Hz}$), 3.83(1H, q, $J=5.5\text{Hz}$);

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ -2.1(q), -2.0(q), 18.0(s), 25.8(q), 27.6(q), 32.7(t), 43.0(t), 59.6(t), 70.7(d), 76.2(s), 81.2(s);

MS 227[M-Me]⁺, 203[M-CH₂CCH]⁺, 185[M-^tBu]⁺;

HRMS calcd. for [C₁₂H₂₃O₂Si] 227.1468, found 227.1471;

FTIR(neat) 3314, 2955, 2932, 2889, 2858, 2120, 1462, 1421, 1377, 1359, 1307, 1255, 1116, 1057, 1005, 939, 837, 810, 773 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{25}$ -8.1($c = 1.24$, CHCl_3)

(7) 化合物8の合成

化合物7 a（820 mg、3.40 mmol）と粉末化した4 Åモレキュラーシーブス（250 mg）を塩化メチレン（10 ml）中、室温で攪拌し、PDC（3.19 g、8.48 mmol）で処理した。混合物をアルゴン雰囲気下、室温で7時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）に付し、淡黄色油状のアルデヒド体（591 mg、72モル%）を得た。アルデヒド体はすぐ次の反応に付した。

前記のアルデヒド体（591 mg、2.45 mmol）の乾燥トルエン溶液（10 ml）をアルゴン雰囲気下、-78℃で攪拌し、ビニルマグネシウムブロマイド（1.0 Mテトラヒドロフラン溶液、7 ml、7 mmol）を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。酢酸エチルで抽出後、有機層をブラインで洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥して濾

過した。濾液から溶媒を留去して、得られた粗混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：5）に付し、アルコール化合物8（492mg、75モル%）を得た。

5 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 0.16, 0.17, 0.18(6H, s), 0.88(9Hx5/9, s),
0.89(9H x4/9, s), 1.44(3Hx4/9, s), 1.46(3Hx5/9, s), 1.68(1Hx
4/9, ddd, J=14.6, 10.4 Hz), 1.78(1Hx5/9, ddd, J=14.6, 2.1Hz), 1.90
(1Hx5/9, dd, J=14.6, 10.1Hz), 1.93 (1Hx4/9, dd, J=14.6, 2.7Hz), 2.
02(1Hx4/9, t, J=2.7Hz), 2.04(1Hx5/9, t, J=2.7Hz), 2.42(1Hx4/9, dd
10 , J=16.5, 2.7Hz), 2.48(1Hx5/9, dd, J=16.5, 2.7Hz), 2.53(1Hx5/9, dd
, J=16.5, 2.7Hz), 2.66(1Hx4/9, dd, J=16.5, 2.7Hz), 3.48(1Hx5/9, m
, 3.69(1Hx4/9, m), 4.44-4.52(1H, m), 5.06-5.09(1H, m), 5.29-5.
30 (1H, m), 5.81-5.90 (1H, m)

15 (8) 化合物9の合成

化合物8（475mg、1.77mmol）と2,6-ルチジン（0.6ml、8.2mmol）の乾燥塩化メチレン（8ml）溶液をアルゴン雰囲気下、0℃で攪拌し、TBSOTf（*t*-ブチルジメチルシリルトリフラート）（0.6ml、2.7mmol）を加えた。この混合物を0℃で1時間攪拌し、塩化メチレンを加えて希釈後、有機層を水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、
20 濾過した。濾液から溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：20）に付して無色油状の化合物9（677mg、quantitative yield）を分取した。

25 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 0.01, 0.03, 0.065, 0.073, 0.09, 0.11(12H, s), 0.877, 0.879, 0.884, 0.890(18H, s), 1.35(3Hx5/9, s), 1.36(3Hx4/9, s), 1.69(1Hx5/9, ddd, J=14.1, 4.6Hz), 1.80(1Hx4/9, dd, J=14.0, 5.5Hz), 1.92(1Hx4/9, dd, J=14.1, 6.4Hz), 1.94(1Hx5/9, dd, J=14.3, 7.0Hz), 1.97(1Hx5/9, t, J=2.7Hz), 1.98(1Hx4/9, t, J=

2.7Hz), 2.33(1Hx4/9, dd, J=16.5, 2.7Hz), 2.42(1Hx5/9, dd, J=16.5, 2.7Hz), 2.45(1Hx5/9, dd, J=16.5, 2.7Hz), 2.51(1Hx 4/9, dd, J=16.5, 2.7Hz), 4.37(1Hx4/9, q, J=6.7Hz), 4.43(1Hx5/9, m), 4.99(1Hx5/9, d, J=9.8Hz), 5.01(1Hx5/9, d, J=10.0Hz), 5.11(1Hx5/9, d, J=17.4Hz), 5.12(1Hx4/9, d, J=17.1Hz), 5.81-5.92(1H, m);

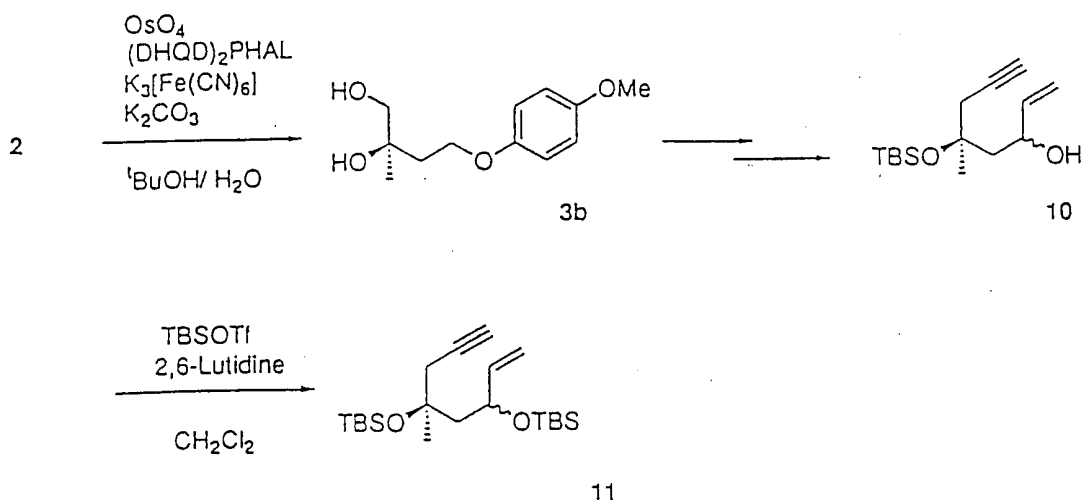
MS 367[M-Me]⁺, 343[M-CH₂CCH]⁺, 325[M-^tBu]⁺;

HRMS calcd. for [C₂₀H₃₉O₂Si₂] 367.12488, found 367.2487.

実施例 2 : 3 α 位に水酸基を有するビタミン D 誘導体の合成用の A 環化合物の合

10 成

実施例 2 で行った反応スキームを下記に示す。



実施例 1 の (2) 化合物 3 a の合成において用いた AD-m i x α の代わりに AD-m i x β を用いた以外は、実施例 1 と同様の方法により、化合物 2 から化合物 1 1 を合成した。

15

化合物 3 b のデータ

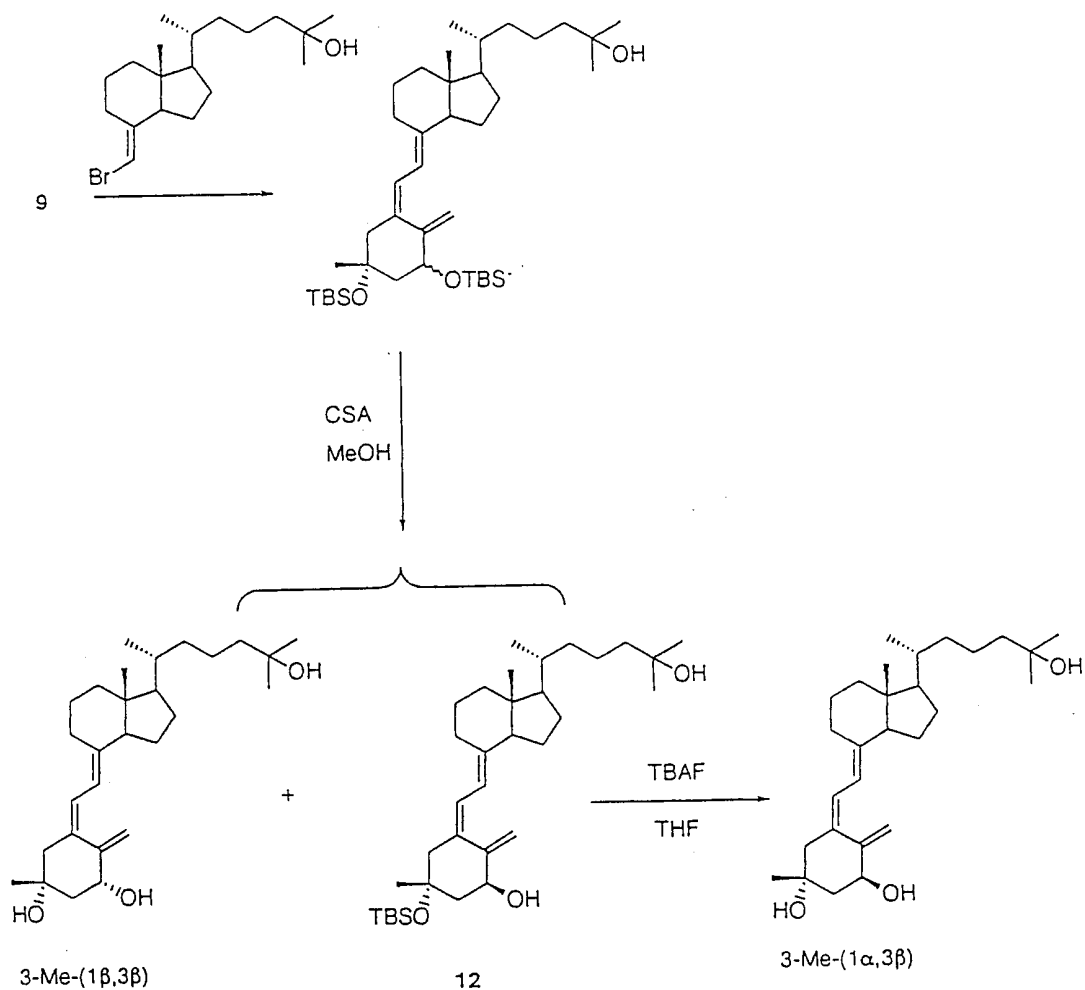
[α]_D²⁴ -8.2 (c=1.11, CHCl₃); mp 58-59°C (recry. from EA-hexane)

化合物 1 1 のデータ

20 化合物 1 1 の物性データは化合物 9 のものと同一であった。

実施例 3 : 3β位に水酸基を有するビタミンD誘導体の合成

実施例 3 で行った反応スキームを下記に示す。



上記反応スキームに記載されたCD環化合物 90 mg (0.25 mmol)、
 実施例 1 で得たA環化合物 9 を 120 mg (1.25 当量)、Pd₂(dba)₃、
 5 26 mg (0.1 当量) および PPh₃ 66 mg (1 当量) を、トルエン (3 ml)
 1) とトリエチルアミン (3 ml) 中で 130°C で 7 時間還流した。反応液から

溶媒をエバポレートし、残渣をシリカゲルプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（メルク 5744）20×20（1枚）にのせ、酢酸エチル：n-ヘキサン=1：3にて展開して分離精製し、97mg（58モル%）の淡黄色油を得た。

上記混合物97mg（0.15mmol）をメタノール（4.5ml）に溶解し、CSA（10-Camphorsulfonic acid）34mg（1当量）を加え、室温にて3時間反応させた。反応液から溶媒をエバポレートし、残渣をシリカゲルプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（メルク 5744）20×20（1枚）にのせ、酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1にて展開し、12.5mg（20%）の3-メチル-1 β , 3 β -ジヒドロキシビタミンD₃（反応スキームでは3-Me-（1 β , 3 β ）と略）と、24.3mg（30モル%）の化合物12を得た。

3-Me-（1 β , 3 β ）のデータ：

¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 0.56（3H, s）, 0.94（3H, d, J=6.4Hz）, 1.22（6H, s）, 1.26（3H, s）, 1.80（1H, dd, J=14.3, 3.4Hz）, 2.41（2H, s）, 2.50（1H, brs）, 2.84（1H, dd, J=12.2, 4.3Hz）, 3.22（1H, brs）, 4.42（1H, s）, 5.02（1H, d, J=2.1Hz）, 5.28（1H, d, J=2.1Hz）, 6.07（1H, d, J=11.3Hz）, 6.45（1H, d, J=11.3Hz）;

¹³C NMR（100MHz, CDCl₃） δ 11.9, 14.1, 18.8, 20.8, 22.4, 23.7, 27.6, 29.1, 29.2, 29.4, 29.9, 36.1, 36.4, 40.5, 43.9, 44.4, 45.9, 50.9, 56.4, 56.5, 71.1, 71.9, 74.6, 114.5, 117.0, 125.8, 132.3, 132.3, 143.2, 146.7;

MS 430[M]⁺, 412[M-H₂O]⁺, 394[M-2H₂O]⁺, 379[M-2H₂O-Me]⁺;

HRMS calcd. for [C₂₈H₄₆O₃] 430.3447, found 430.3446;

FTIR（neat）3358, 2941, 2872, 1649, 1437, 1375, 1213, 1138, 1035, 1006, 910, 817, 733 cm⁻¹;

[α]_D²⁴+744（c = 0.00188, EtOH）; UV（EtOH） λ max 264nm, λ min 225 nm.

化合物12のデータ:

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.07(3H, s), 0.08(3H, s), 0.55(3H, s), 0.78(9H, s), 0.94(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.21(6H, s), 1.30(3H, s), 2.27(2H, brs), 2.79(1H, m), 4.40(1H, m), 4.98(1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 5.32(1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.01(1H, t, $J=11.3\text{Hz}$), 6.17(1H, d, $J=11.3\text{Hz}$);

MS 544[M]⁺, 526[M-H₂O]⁺, 487[M-tBu]⁺;

HRMS calcd. for [C₃₄H₆₀O₃Si] 544.4311, found 544.4313;

24. 3mg (0.045mmol)の化合物12をTHF(5ml)に溶解し、1Nのテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液(THF中)(0.14ml)を加えた。得られた混合物を55℃の油浴上で一晩加熱した後、溶媒をエバポレートし、残渣をシリカゲルプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(メルク5744)20×20(1枚)にのせ、酢酸エチル:n-ヘキサン=4:1にて展開し、15.3mg(80%)の3-メチル-1 α , 3 β -ジヒドロキシビタミンD₃(反応スキームでは3-Me-(1 α , 3 β)と略)を無色の結晶として得た。

3-Me-(1 α , 3 β)のデータ:

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.49(3H, s), 0.87(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.15(6H, s), 1.26(3H, s), 1.97(2H, s), 2.17(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 2.74(1H, dd, $J=12.5, 4.6\text{Hz}$), 4.27(1H, m), 4.95(1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 5.32(1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 5.98(1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.25(1H, dd, $J=11.3, 1.5\text{Hz}$);

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 11.9, 14.1, 18.8, 20.8, 22.3, 22.3, 23.7, 27.6, 29.0, 29.1, 29.2, 29.4, 29.8, 36.1, 36.4, 40.5, 44.4, 46.0, 48.7, 50.3, 53.8, 56.4, 56.6, 69.5, 71.07, 71.09, 109.2, 117.0, 124.6, 134.0, 143.2, 148.4;

MS 430[M]⁺, 412[M-H₂O]⁺, 394[M-2H₂O]⁺, 379[M-2H₂O-Me]⁺;

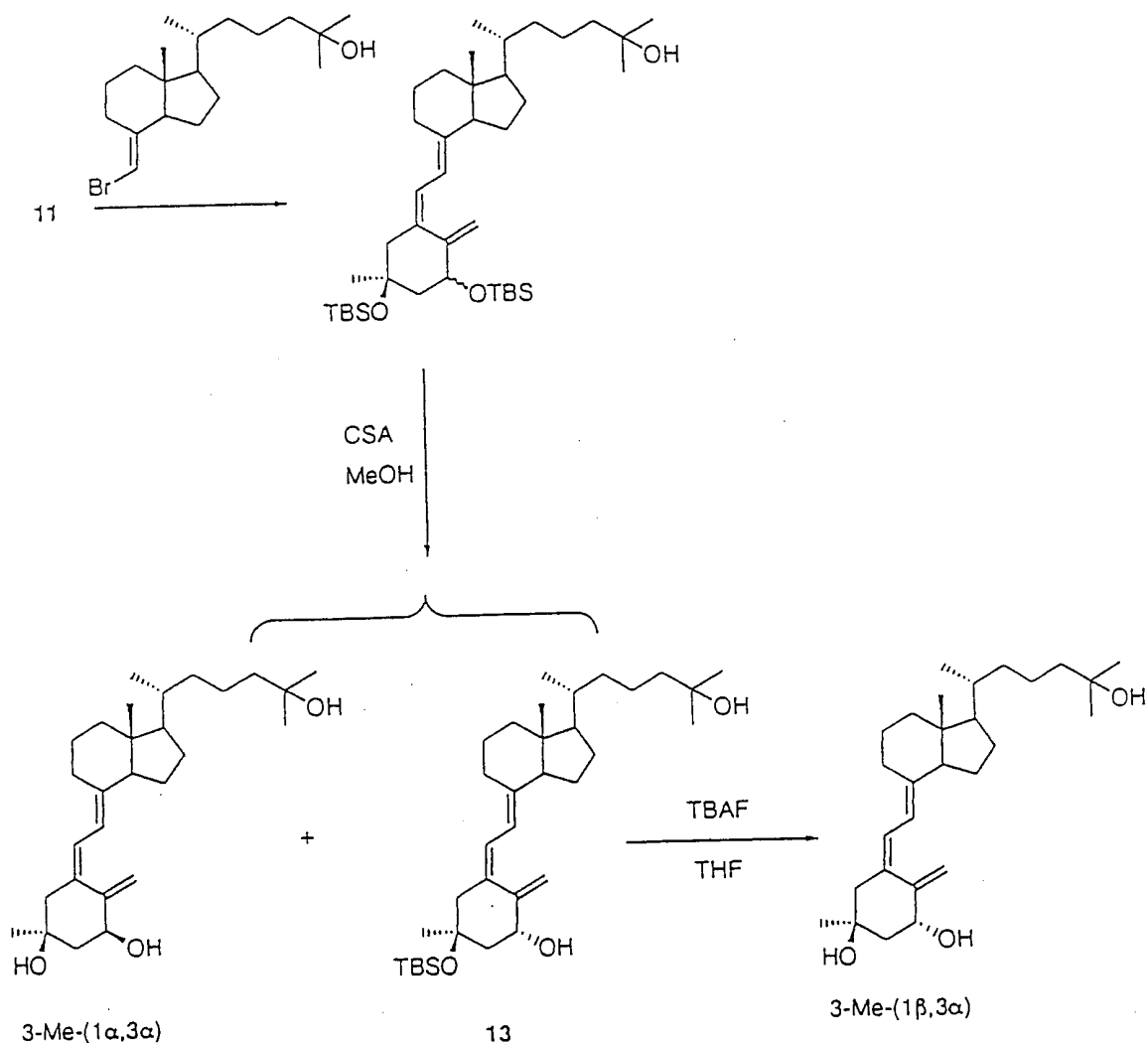
HRMS calcd. for [C₂₈H₄₆O₃] 430.3447, found 430.3446;

FTIR(neat) 3364, 2949, 2870, 2361, 1651, 1375, 1248, 1066, 800 cm⁻¹;

$[\alpha]_D^{25} + 258 (c = 0.00155, \text{EtOH})$; UV(EtOH) $\lambda_{\text{max}} 261\text{nm}$, $\lambda_{\text{min}} 227$
nm.

実施例 4 : 3 α 位に水酸基を有するビタミンD誘導体の合成

5 実施例 4 で行った反応スキームを下記に示す。



A環化合物として実施例 2 で得た化合物 11 を使用した以外は、実施例 3 と同様の方法で、3-メチル-1 α , 3 α -ジヒドロキシビタミンD₃と 3-メチル

-1 β , 3 α -ジヒドロキシビタミンD₃を得た。

3-Me-(1 α , 3 α)のデータ:

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.54(3H, s), 0.93(3H, d, J=6.4Hz), 1.21(5
6H, s), 1.26(3H, s), 1.82(1H, dd, J=14.3, 3.4Hz), 1.99(1H, t, J=9.5
Hz), 2.09(1H, dd, J=14.3, 3.7Hz), 2.40(2H, s), 2.84(1H, dd, J=12.
2, 3.7Hz), 3.19(1H, brs), 4.39(1H, t, J=3.4Hz), 4.99(1H, d, J=2.1
Hz), 5.26(1H, d, J=2.1Hz), 6.02(1H, d, J=11.3Hz), 6.45(1H, d, J=11
.3Hz);

10 ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 12.1, 18.8, 20.8, 22.2, 23.4, 25.6,
27.7, 29.1, 29.2, 29.4, 29.7, 36.1, 40.6, 44.3, 44.4, 45.9,
50.9, 56.3, 56.5, 67.9, 71.1, 71.8, 74.4, 114.2, 117.1, 125.7
, 132.1, 143.2, 146.7;

MS 430[M]⁺, 412[M-H₂O]⁺, 394[M-2H₂O]⁺, 379[M-2H₂O-Me]⁺;

15 HRMS calcd. for [C₂₈H₄₆O₃] 430.3447, found 430.3446;

FTIR(neat) 3362, 2943, 2872, 2363, 2241, 1649, 1456, 1375, 1213, 113
4, 1035, 910, 817, 733 cm⁻¹;

[α]_D²¹+260(c = 0.00345, EtOH); UV(EtOH) λ max 264nm, λ min 226
nm.

20

化合物13のデータ:

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.089(3H, s), 0.092(3H, s), 0.49(3H, s),
0.79(9H, s), 0.93(3H, d, J=6.4Hz), 1.22(6H, s), 1.31(3H, s), 1.9
8(1H, d, J=11.9Hz), 2.16(1H, dd, J=12.2, 4.9Hz), 2.27(2H, m), 2.8
25 1(1H, dd, J=12.5, 3.7Hz), 4.42(1H, m), 4.94(1H, s), 5.30(1H, t, J
=2.1Hz), 6.02(1H, t, J=11.3Hz), 6.19(1H, d, J=11.3Hz);

MS 544[M]⁺, 526[M-H₂O]⁺;

HRMS calcd. for [C₃₄H₆₀O₃Si] 544.4311, found 544.4316;

3-Me-(1 β , 3 α) のデータ :

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.53(3H, s), 0.93(3H, d, J=6.4Hz), 1.21(6H, s), 1.31(3H, s), 1.99(2H, t, J=9.8Hz), 2.19(1H, m), 2.25(1H, d, J=13.4, 2.1Hz), 2.42(1H, d, J=13.4Hz), 2.81(1H, dd, J=13.1, 3.7Hz), 3.29(1H, brs), 4.37(1H, m), 4.98(1H, s), 5.34(1H, s), 6.00(1H, d, J=11.0Hz), 6.33(1H, d, J=11.0Hz);

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 12.1, 14.1, 18.8, 20.8, 22.2, 23.4, 27.7, 29.0, 29.2, 29.4, 29.8, 36.1, 36.1, 36.4, 40.5, 44.4, 45.9, 48.8, 50.4, 53.8, 56.3, 56.5, 69.4, 71.0, 71.1, 109.2, 117.1, 124.5, 133.8, 143.2, 148.4;

MS 430[M] $^+$, 412[M-H $_2$ O] $^+$, 394[M-2H $_2$ O] $^+$, 379[M-2H $_2$ O-Me] $^+$;

HRMS calcd. for [C $_{28}$ H $_{46}$ O $_3$] 430.3447, found 430.3447;

FTIR(neat) 3335, 2957, 2870, 2361, 1699, 1541, 1458, 1375, 1080, 910 cm^{-1} ;

[α] $_D^{21}$ +518(c = 0.00188, EtOH); UV(EtOH) λ_{max} 261nm, λ_{min} 226 nm.

試験例1 : ビタミンD受容体 (VDR) への結合試験

ウシ胸腺1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD $_3$ 受容体をYamasa Biochemical (Choshi, Chiba, Japan)から購入し、0.3MのKClおよび5mMのジチオトレイトールを含む0.05Mのリン酸緩衝液(pH7.4)に、使用直前に溶解した。こうして得られた受容体溶液(500 μ l, 0.23mgタンパク質)を、各種濃度の1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD $_3$ またはその誘導體(本発明化合物)のエタノール溶液(50 μ l)と、25 $^{\circ}$ Cで60分間プレインキュベートした。得られた受容体混合物に、[^3H]-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD $_3$ を0.1nMになるように加え、4 $^{\circ}$ Cで一晩放置した。デキストラン被覆カルコールで4 $^{\circ}$ Cで30分間処理することによって、結合および遊離した[^3H]-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD $_3$ を分離し、3000rpmで10分間遠心した。上清(500 μ l)をACS-II(9.5ml)(Amersh

am, England) と混合し、放射活性を測定した。

本発明化合物の結合性を 1α , 25 -ジヒドロキシビタミン D_3 の結合性を 100 とした場合の比率で求めた。得られた結果を以下に示す。

(表1)

化合物	結合性
$3\text{-Me-}(1\alpha, 3\beta)\text{-ジヒドロキシビタミン}D_3$	18
$3\text{-Me-}(1\alpha, 3\alpha)\text{-ジヒドロキシビタミン}D_3$	<0.1
$3\text{-Me-}(1\beta, 3\alpha)\text{-ジヒドロキシビタミン}D_3$	<0.1
$3\text{-Me-}(1\beta, 3\beta)\text{-ジヒドロキシビタミン}D_3$	<0.1

5

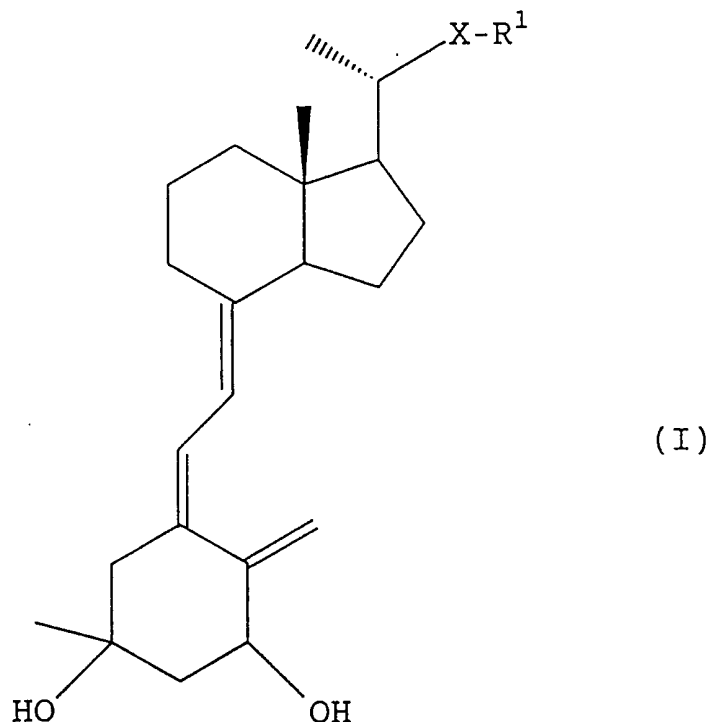
産業上の利用の可能性

本発明の一般式 (I) で表されるビタミンD誘導体は新規化合物であり、医薬として有用である可能性がある。また、本発明の化合物は、活性型ビタミン D_3 (即ち、 1α , 25 -ジヒドロキシビタミン D_3) の代謝の研究において有用な

10 試薬となりうる可能性がある。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



(式中、Xは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を示し、 R^1 は1~3個の水酸基もしくは保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1~15の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基を示す)

5 で表されるビタミンD誘導体。

2. Xが $-\text{CH}_2-$ である、請求項1記載のビタミンD誘導体。

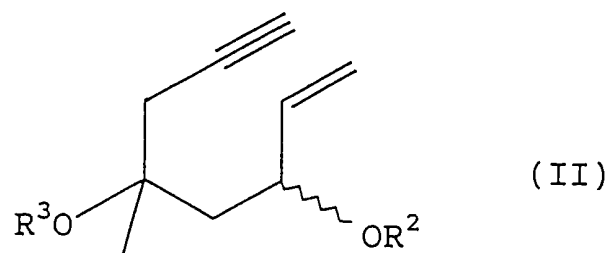
3. R^1 が1個の水酸基を有する炭素数1~15の飽和の脂肪族炭化水素基である、請求項1または2に記載のビタミンD誘導体。

10 4. R^1 が3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基である、請求項1から3の何れか1項に記載のビタミンD誘導体。

5. 3-メチル- 1β , 3β -ジヒドロキシビタミン D_3 、3-メチル- 1α , 3β -ジヒドロキシビタミン D_3 、3-メチル- 1α , 3α -ジヒドロキシビタミン D_3 、または3-メチル- 1β , 3α -ジヒドロキシビタミン D_3 から選ば

15 れるビタミンD誘導体。

6. 一般式 (I I) :



(式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、水素原子または水酸基の保護基を示す)

で表される化合物。

- 5 7. 請求項1から5の何れか1項に記載のビタミンD誘導体を有効成分として含む医薬組成物。
8. カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤、抗腫瘍剤または免疫調節剤である、請求項7に記載の医薬組成物。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C07C401/00, A61K31/59, A61P35/00, 37/02, C07C33/048, C07F7/18		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C07C401/00, A61K31/59, A61P35/00, 37/02, C07C33/048, C07F7/18		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
REGISTRY (STN), CA (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Ze'ev V. I. ZARETSKII "The differences in mass spectrometric behavior of double bond, stereo and positional isomers of the vitamin D series", Adv. Mass Spectrom., 1980, 第8A巻, p. 590-605	1-8
Y	JP, 6-256302, A (株式会社クラレ) 13. 9月. 1994 (13. 09. 94) 第2-5頁 (ファミリーなし)	1-8
Y	WO, 93/16022, A1 (Leland Stanford Junior University) 19. 8月. 1993 (19. 08. 93) 第9-10頁 & JP, 7-508705, A & EP, 630361, A1	6
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	25. 07. 00	国際調査報告の発送日
		08.08.00
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4H 8318
日本国特許庁 (ISA/JP)	前田 憲彦	
郵便番号100-8915	電話番号 03-3581-1101	内線 3443
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02620

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C401/00, A61K31/59, A61P35/00, 37/02, C07C33/048, C07F7/18

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)

Int.Cl.⁷ C07C401/00, A61K31/59, A61P35/00, 37/02, C07C33/048, C07F7/18

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)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Ze'ev V. I. ZARETSKII "The differences in mass spectrometric behavior of double bond, stereo and positional isomers of the vitamin D series", Adv. Mass Spectrom., 1980, Vol. 8A, pp.590-605	1-8
Y	JP, 6-256302, A (Kuraray Co., Ltd.), 13 September, 1994 (13.09.94), pages 2 to 5 (Family: none)	1-8
Y	WO, 93/16022, A1 (Leland Stanford Junior University), 19 August, 1993 (19.08.93), pages 9 to 10 & JP, 7-508705, A & EP, 630361, A1	6

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" 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
25 July, 2000 (25.07.00)Date of mailing of the international search report
08 August, 2000 (08.08.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.