

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 27 年 7 月 16 日 (2015.7.16)

【公表番号】特表 2014-523419 (P2014-523419A)

【公表日】平成 26 年 9 月 11 日 (2014.9.11)

【年通号数】公開・登録公報 2014-049

【出願番号】特願 2014-515955 (P2014-515955)

【国際特許分類】

C 07 C 401/00 (2006.01)

C 07 F 7/18 (2006.01)

C 07 F 9/53 (2006.01)

A 61 K 31/593 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 19/08 (2006.01)

A 61 P 19/10 (2006.01)

【F I】

C 07 C 401/00 C S P

C 07 F 7/18 W

C 07 F 9/53

A 61 K 31/593

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 P 19/08

A 61 P 19/10

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 5 月 27 日 (2015.5.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

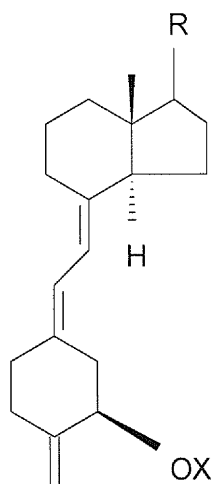
【補正方法】変更

【補正の内容】

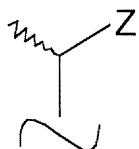
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

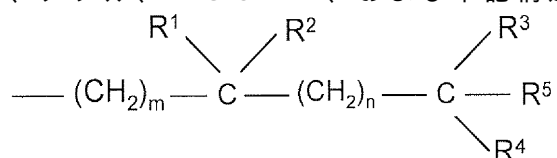
下記式の化合物：



式中、Xは、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択され、かつ、Rは、水素、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、もしくはフルオロアルキル基であるか、またはRは下記式の側鎖であり、



式中、炭素20における立体化学的中心はR配置もしくはS配置を有し、かつ上記側鎖構造中のZは、Y、-OY、-CH₂OY、-C(C)Y、および-CH=CHYより選択され、該側鎖中の二重結合はシス幾何配置もしくはトランス幾何配置を有し、かつYは水素、メチル、-COR⁵、および下記構造の基より選択され、



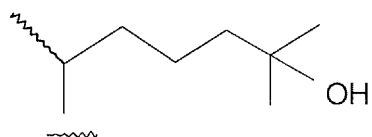
式中、mおよびnは独立して0～5の整数を表し、R¹は、水素、重水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC₁～5-アルキルより選択され、該C₁～5-アルキルは、直鎖もしくは分岐状でありかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR²、R³、およびR⁴のそれぞれは独立して重水素、重水素化アルキル(deuteroalkyl)、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC₁～5アルキルより選択され、該C₁～5アルキルは、直鎖もしくは分岐状でありかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR¹およびR²は一緒になって、オキシ基、もしくはkが整数である一般式C_kH_{2k}-のアルキリデン基、=C(R²)(R³)基、もしくはpが2～5の整数である-(CH₂)_p-基を表し、かつR³およびR⁴は一緒になって、オキシ基、もしくはqが2～5の整数である-(CH₂)_q-基を表し、かつR⁵は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、もしくはC₁～5アルキルを表し、かつ該側鎖中の20位、22位、もしくは23位におけるCH基のいずれかは窒素原子で置き換えられてもよい、または20位、22位、および23位における-CH(CH₃)-基、-(CH₂)_m-基、-C(R¹)(R²)-基、もしくは-(CH₂)_n-基のいずれかはそれぞれ酸素原子もしくは硫黄原子で置き換えられてもよい。

【請求項2】

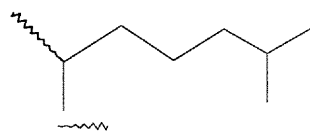
Xが水素である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

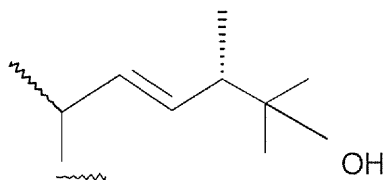
Rが、



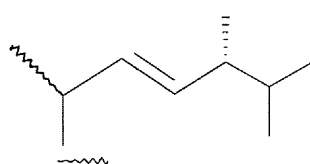
,または



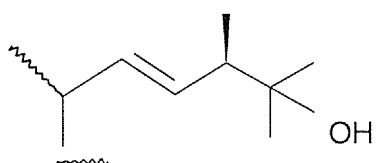
,または



,または



,または



より選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

X が水素である、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

有効量の請求項 1 記載の化合物の少なくとも 1 つを薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

【請求項 6】

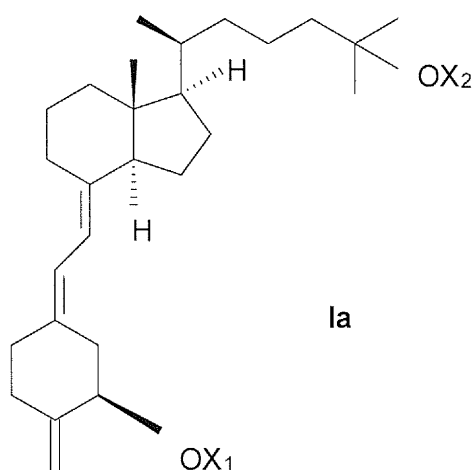
前記有効量が組成物 1 グラム当たり約 0.01 μg ~ 約 1000 μg を構成する、請求項 5 記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記有効量が組成物 1 グラム当たり約 0.1 μg ~ 約 500 μg を構成する、請求項 5 記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

下記式の化合物：



式中、 X_1 および X_2 は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素またはヒドロキシ保護基より選択される。

【請求項 9】

X_2 が水素である、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

X_1 が水素である、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 11】

X_1 および X_2 が両方とも *t*-ブチルジメチルシリルである、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 12】

有効量の請求項 8 記載の化合物の少なくとも 1 つを薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

【請求項 13】

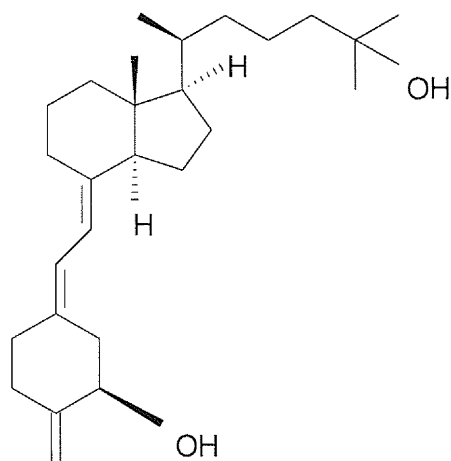
前記有効量が組成物 1 グラム当たり約 $0.01 \mu\text{g}$ ~ 約 $1000 \mu\text{g}$ を構成する、請求項 12 記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

前記有効量が組成物 1 グラム当たり約 $0.1 \mu\text{g}$ ~ 約 $500 \mu\text{g}$ を構成する、請求項 12 記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミン D₃ と命名される、下記式の化合物：



。

【請求項 16】

有効量の (20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミン D₃ を薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

【請求項 17】

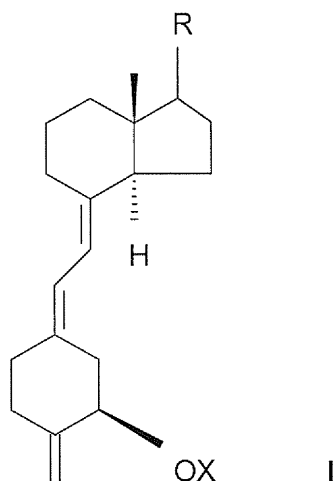
前記有効量が組成物 1 グラム当たり約 0.01 μg ~ 約 1000 μg を構成する、請求項 16 記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

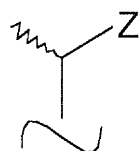
前記有効量が組成物 1 グラム当たり約 0.1 μg ~ 約 500 μg を構成する、請求項 16 記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

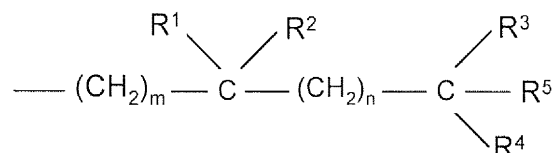
骨肉腫、白血病、大腸がん、乳がん、皮膚がん、または前立腺がんからなる群より選択される疾患を処置するための薬学的組成物であって、下記式の 3 - デスオキシ - 2 - メチレン - 19 - ノル - ビタミン D 類似体の有効量を含む、薬学的組成物：



式中、X は、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択され、かつ、R は水素、アルキル基、ヒドロキシルアルキル基、もしくはフルオロアルキル基であるか、または R は下記式の側鎖であり、



式中、炭素 20 における立体化学的中心は R 配置もしくは S 配置を有し、かつ 上記側鎖構造中の Z は、Y、-OY、-CH₂OY、-C(C)Y、および -CH=CHY より選択され、該側鎖中の二重結合はシス幾何配置もしくはトランス幾何配置を有し、かつ Y は水素、メチル、-COR⁵、および下記構造の基より選択され、



式中、m および n は独立して 0 ~ 5 の整数を表し、R¹ は、水素、重水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、および C₁ ~ 5 - アルキルより選択され、該 C₁ ~ 5 アルキルは、直鎖もしくは分岐状でありかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつ R²、R³、および R⁴ のそれぞれは独立して重水素、重水素化アルキル、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、および C₁ ~ 5 アルキルより選択され、該 C₁ ~ 5 アルキルは、直鎖もしくは分岐状でありかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつ R¹ および R² は一緒になって、オキソ基、もしくは k が整数である一般式 C_kH_{2k} - のアルキリデン基、=C(R²)(R³) 基、もしくは p が 2 ~ 5 の整数である - (CH₂)_p - 基を表し、かつ R³ および R⁴ は一緒になって、オキソ基、もしくは q が 2 ~ 5 の整数である - (CH₂)_q - 基を表し

、かつ R^5 は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、もしくは $C_1 \sim 5$ アルキルを表し、かつ該側鎖中の 20 位、22 位、もしくは 23 位における CH 基のいずれかは窒素原子で置き換えられてもよい、または 20 位、22 位、および 23 位における $-CH(CH_3)-$ 基、 $-(CH_2)_m-$ 基、 $-CR_1R_2-$ 基、もしくは $-(CH_2)_n-$ 基のいずれかはそれぞれ酸素原子もしくは硫黄原子で置き換えられてもよい。

【請求項 20】

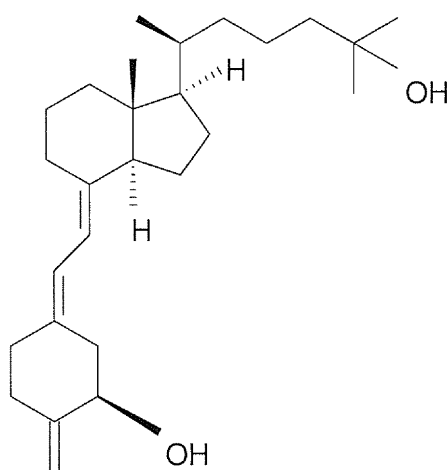
前記ビタミン D 類似体が経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、経鼻投与、または舌下投与されるように用いられる、請求項 19 記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

約 $0.01 \mu g / 日 \sim 1000 \mu g / 日$ の投与量で前記ビタミン D 類似体が投与されるように用いられる、請求項 19 記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

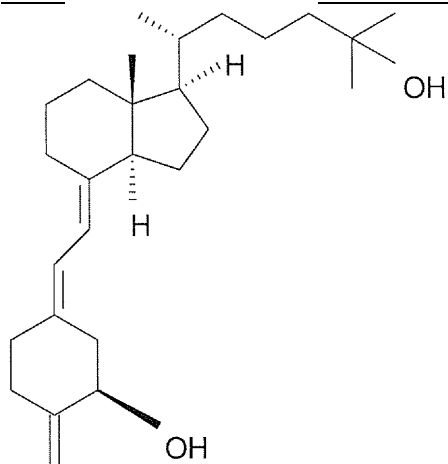
前記ビタミン D 類似体が、(20S) - 3 - デスオキシ - 2 - メチレン - 1, 25 - ジヒドロキシ - 19 - ノル - ビタミン D₃ と命名される、下記式のビタミン D 類似体である、請求項 19 記載の薬学的組成物：



。

【請求項 23】

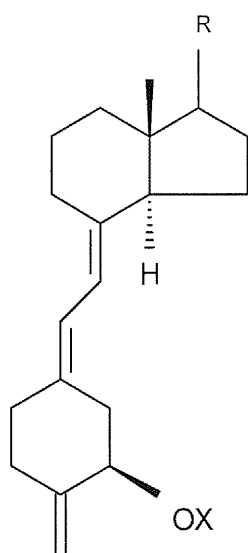
前記ビタミン D 類似体が、(20R) - 3 - デスオキシ - 2 - メチレン - 1, 25 - ジヒドロキシ - 19 - ノル - ビタミン D₃ と命名される、下記式のビタミン D 類似体である、請求項 19 記載の薬学的組成物：



。

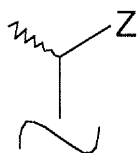
【請求項 24】

代謝性骨疾患を処置するための薬学的組成物であって、下記式の化合物の有効量を含む、薬学的組成物：

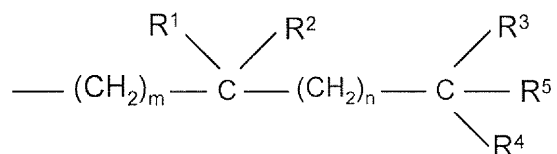


I

式中、Xは、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択され、かつ、Rは、水素、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、もしくはフルオロアルキル基であるか、またはRは下記式の側鎖であり、



式中、炭素20における立体化学的中心はR配置もしくはS配置を有し、かつZは、Y、-OY、-CH₂OY、-C=CY、および-CH=CHYより選択され、二重結合はシス幾何配置もしくはトランス幾何配置を有し、かつYは水素、メチル、-COR⁵、および下記構造の基より選択され、



式中、mおよびnは独立して0～5の整数を表し、R¹は、水素、重水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC₁～5-アルキルより選択され、該C₁～5-アルキルは、直鎖もしくは分岐状でありかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR²、R³、およびR⁴のそれぞれは独立して重水素、重水素化アルキル、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC₁～5-アルキルより選択され、該C₁～5-アルキルは、直鎖もしくは分岐状でありかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR¹およびR²は一緒になって、オキソ基、もしくはkが整数である一般式C_kH_{2k}-のアルキリデン基、=CR²R³基、もしくはpが2～5の整数である-(CH₂)_p-基を表し、かつR³およびR⁴は一緒になって、オキソ基、もしくはqが2～5の整数である-(CH₂)_q-基を表し、かつR⁵は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、もしくはC₁～5アルキルを表し、かつ該側鎖中の20位、22位、もしくは23位におけるCH基のいずれかは窒素原子で置き換えられてもよい、または20位、22位、および23位における-CH(CH₃)-基、-(CH₂)_m-基、-(CH₂)_n-基、もしくは-(CR₁R₂)-基のいずれかはそれぞれ酸素原子もしくは硫黄原子で置き換えられてもよい。

【請求項25】

前記疾患が、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、ステロイド誘発性骨粗鬆症、低骨代謝回転型骨粗鬆症、骨軟化症、または腎性骨栄養症である、請求項24記載の薬学的組成

物。

【請求項 26】

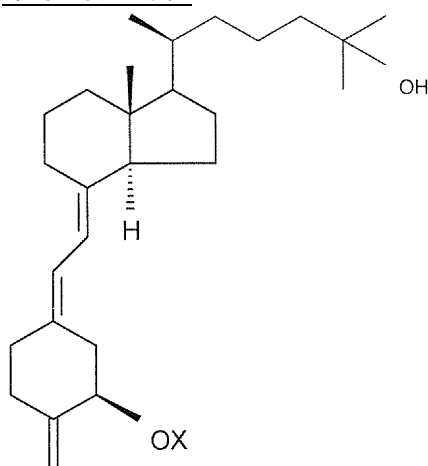
前記化合物が経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、経鼻投与、または舌下投与されるように用いられる、請求項 24 記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

約 0.01 μg / 日 ~ 約 1000 μg / 日の投与量で前記化合物が投与されるように用いられる、請求項 24 記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

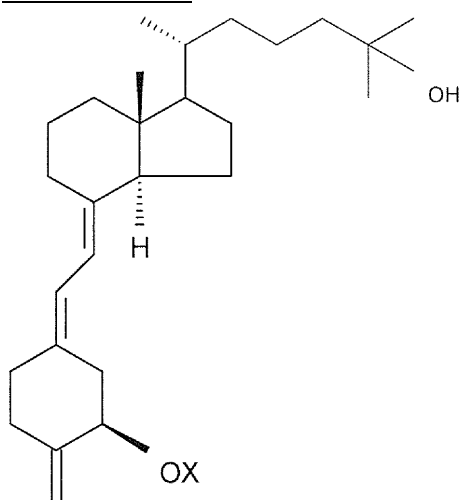
前記化合物が、(20S) - 3 - デスオキシ - 2 - メチレン - 1 , 25 - ジヒドロキシ - 19 - ノル - ビタミン D₃ と命名される、下記式の化合物である、請求項 24 記載の薬学的組成物：



。

【請求項 29】

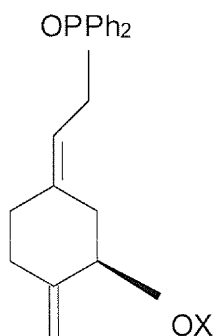
前記化合物が、(20R) - 3 - デスオキシ - 2 - メチレン - 1 , 25 - ジヒドロキシ - 19 - ノル - ビタミン D₃ と命名される、下記式の化合物である、請求項 24 記載の薬学的組成物：



。

【請求項 30】

X が、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択される、下記式の化合物：



。

【請求項 3 1】

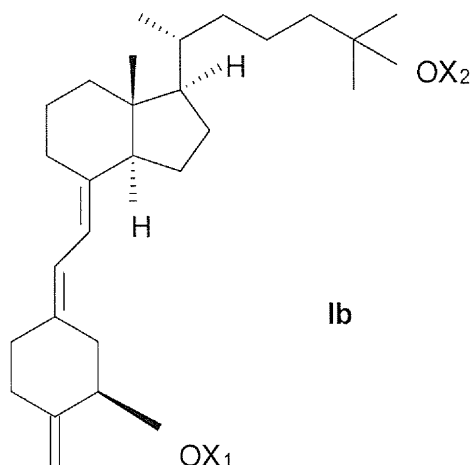
X が水素である、請求項 3 0 記載の化合物。

【請求項 3 2】

X が *t*-ブチルジメチルシリルである、請求項 3 0 記載の化合物。

【請求項 3 3】

下記式の化合物：



式中、 X_1 および X_2 は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素またはヒドロキシ保護基より選択される。

【請求項 3 4】

X_2 が水素である、請求項 3 3 記載の化合物。

【請求項 3 5】

X_1 が水素である、請求項 3 3 記載の化合物。

【請求項 3 6】

X_1 および X_2 が両方とも *t*-ブチルジメチルシリルである、請求項 3 3 記載の化合物。

。

【請求項 3 7】

有効量の請求項 3 3 記載の化合物の少なくとも 1 つを薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

【請求項 3 8】

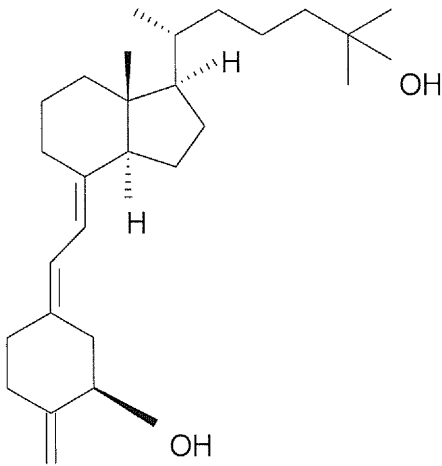
前記有効量が組成物 1 グラム当たり約 0.01 μ g ~ 約 1000 μ g を構成する、請求項 3 7 記載の薬学的組成物。

【請求項 3 9】

前記有効量が組成物 1 グラム当たり約 0.1 μ g ~ 約 500 μ g を構成する、請求項 3 7 記載の薬学的組成物。

【請求項 4 0】

(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミン D₃ と命名される、下記式の化合物：



。

【請求項 4 1】

有効量の (20R) - 3 - デスオキシ - 2 - メチレン - 1 , 25 - ジヒドロキシ - 19 - ノル - ビタミン D₃ を薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

【請求項 4 2】

前記有効量が組成物 1 グラム当たり約 0 . 0 1 μ g ~ 約 1 0 0 0 μ g を構成する、請求項 4 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 4 3】

前記有効量が組成物 1 グラム当たり約 0 . 1 μ g ~ 約 5 0 0 μ g を構成する、請求項 4 1 記載の薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 8

【補正方法】変更

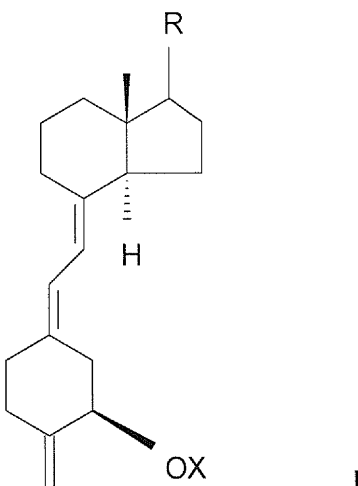
【補正の内容】

【0 0 1 8】

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

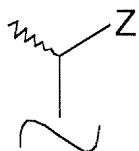
[本発明1001]

下記式を有する化合物:

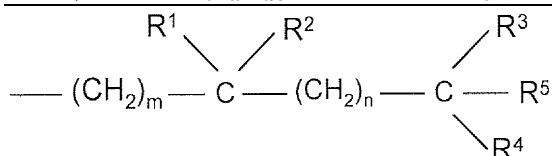


式中、Xは、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択され、かつ、Rは、水素、ア

ルキル基、ヒドロキシアルキル基、もしくはフルオロアルキル基であってもよい、またはRは下記式の側鎖を表してもよく、



式中、炭素20における立体化学的中心はR配置もしくはS配置を有してもよく、かつ上記側鎖構造中のZは、Y、-OY、-CH₂OY、-C(CY)、および-CH=CHYより選択され、該側鎖中の二重結合はシス幾何配置もしくはトランス幾何配置を有してもよく、かつYは水素、メチル、-COR⁵、および下記構造の基より選択され、



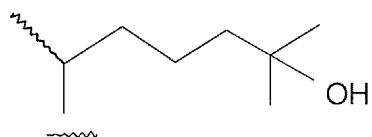
式中、mおよびnは独立して0~5の整数を表し、R¹は、水素、重水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC₁~₅-アルキルより選択され、該C₁~₅-アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR²、R³、およびR⁴のそれぞれは独立して重水素、重水素化アルキル(deuteroalkyl)、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC₁~₅-アルキルより選択され、該C₁~₅-アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR¹およびR²は一緒になって、オキソ基、もしくはkが整数である一般式C_kH_{2k}-を有するアルキリデン基、=CR²R³基、もしくはpが2~5の整数である-(CH₂)_p-基を表し、かつR³およびR⁴は一緒になって、オキソ基、もしくはqが2~5の整数である-(CH₂)_q-基を表し、かつR⁵は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、もしくはC₁~₅-アルキルを表し、かつ該側鎖中の20位、22位、もしくは23位におけるCH基のいずれかは窒素原子で置き換えられてもよい、または20位、22位、および23位における-CH(CH₃)-基、-(CH₂)_m-基、-CR₁R₂-基、もしくは-(CH₂)_n-基のいずれかはそれぞれ酸素原子もしくは硫黄原子で置き換えられてもよい。

[本発明1002]

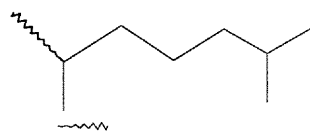
Xが水素である、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

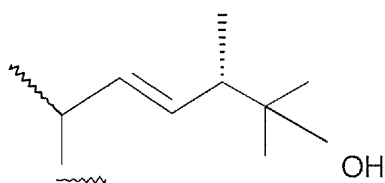
Rが、



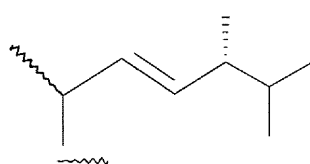
,または



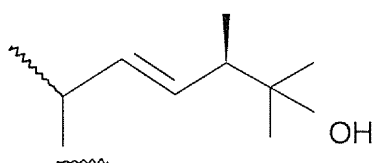
,または



,または



,または



より選択される、本発明1001の化合物。

[本発明1004]

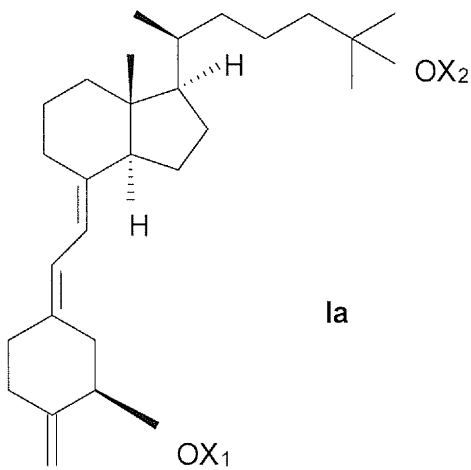
Xが水素である、本発明1003の化合物。

[本発明1005]

有効量の本発明1001の化合物の少なくとも1つを薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

[本発明1006]前記有効量が組成物1グラム当たり約0.01 μg ~ 約1000 μg を構成する、本発明1005の薬学的組成物。[本発明1007]前記有効量が組成物1グラム当たり約0.1 μg ~ 約500 μg を構成する、本発明1005の薬学的組成物。[本発明1008]

下記式を有する化合物：



式中、 X_1 および X_2 は、同一であってもよいかまたは異なってもよく、それぞれ水素またはヒドロキシ保護基より選択される。

[本発明1009]

X_2 が水素である、本発明1008の化合物。

[本発明1010]

X_1 が水素である、本発明1008の化合物。

[本発明1011]

X_1 および X_2 が両方ともt-ブチルジメチルシリルである、本発明1008の化合物。

[本発明1012]

有効量の本発明1008の化合物の少なくとも1つを薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

[本発明1013]

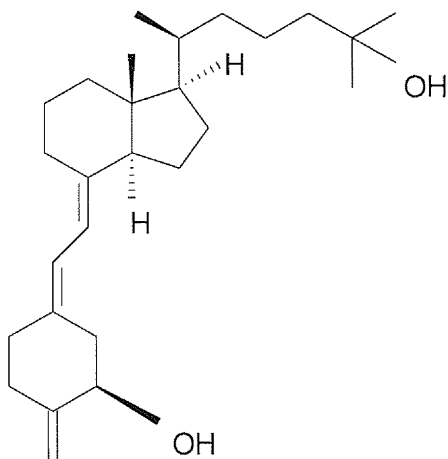
前記有効量が組成物1グラム当たり約0.01 μ g ~ 約1000 μ gを構成する、本発明1012の薬学的組成物。

[本発明1014]

前記有効量が組成物1グラム当たり約0.1 μ g ~ 約500 μ gを構成する、本発明1012の薬学的組成物。

[本発明1015]

下記式を有し、かつ(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1 β ,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD₃と命名されている、化合物：



[本発明1016]

有効量の(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1 β ,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD₃を薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

[本発明1017]

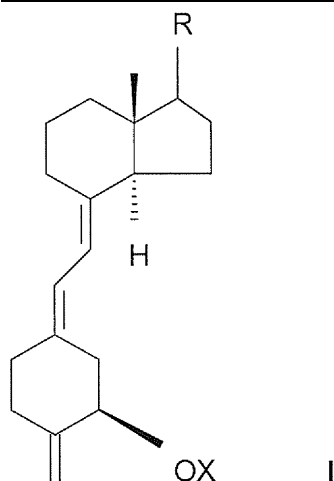
前記有効量が組成物1グラム当たり約0.01 μg ~ 約1000 μg を構成する、本発明1016の薬学的組成物。

[本発明1018]

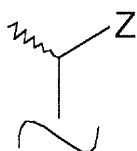
前記有効量が組成物1グラム当たり約0.1 μg ~ 約500 μg を構成する、本発明1016の薬学的組成物。

[本発明1019]

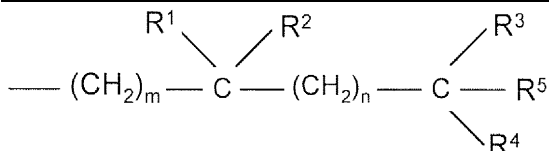
骨肉腫、白血病、大腸がん、乳がん、皮膚がん、または前立腺がんからなる群より選択される疾患を処置する方法であって、該疾患を有する対象に、下記式を有する3-デスオキシ-2-メチレン-19-ノル-ビタミンD類似体の有効量を投与する段階を含む、方法：



式中、Xは、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択され、かつ、Rは水素、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、もしくはフルオロアルキル基であってもよいが、またはRは下記式の側鎖を表してもよく、



式中、炭素20における立体化学的中心はR配置もしくはS配置を有してもよく、かつ上記側鎖構造中のZは、Y、-OY、-CH₂OY、-C(CY)、および-CH=CHYより選択され、該側鎖中の二重結合はシス幾何配置もしくはトランス幾何配置を有してもよく、かつYは水素、メチル、-COR⁵、および下記構造の基より選択され、



式中、mおよびnは独立して0~5の整数を表し、R¹は、水素、重水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC₁~₅-アルキルより選択され、該C₁~₅-アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR²、R³、およびR⁴のそれぞれは独立して重水素、重水素化アルキル、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC₁~₅-アルキルより選択され、該C₁~₅-アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR¹およびR²は一緒になって、オキソ基、もしくはkが整数である一般式C_kH_{2k}-を有するアルキリデン基、=CR²R³基、もしくはpが2~5の整数である-(CH₂)_p-基を表し、かつR³およびR⁴は一緒になって、オキソ基、もしくはqが2~5の整数である-(CH₂)_q-基を表し、かつR⁵は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキ

シ、もしくは $C_{1\sim 5}$ アルキルを表し、かつ該側鎖中の20位、22位、もしくは23位におけるC H基のいずれかは窒素原子で置き換えられてもよい、または20位、22位、および23位における $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 基、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 基、 $-\text{CR}_1\text{R}_2-$ 基、もしくは $-(\text{CH}_2)_n-$ 基のいずれかはそれぞれ酸素原子もしくは硫黄原子で置き換えられてもよい。

[本発明1020]

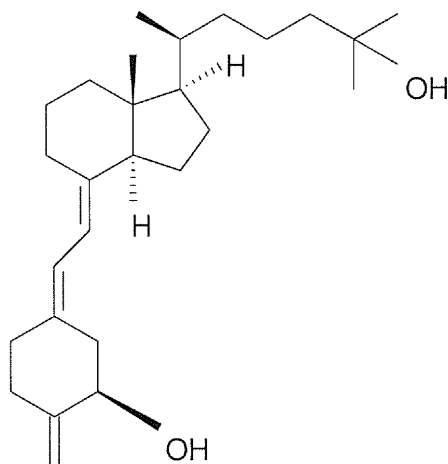
前記ビタミンD類似体を経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、経鼻投与、または舌下投与する、本発明1019の方法。

[本発明1021]

約 $0.01\text{ }\mu\text{g/日}$ ～約 $1000\text{ }\mu\text{g/日}$ の投与量で前記ビタミンD類似体を投与する、本発明1019の方法。

[本発明1022]

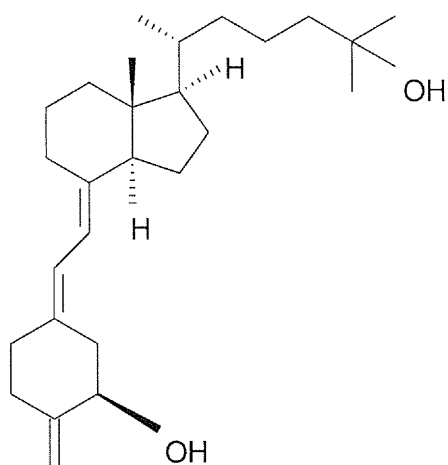
前記ビタミンD類似体が、下記式を有し、かつ(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1 β ,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD₃と命名されている、本発明1019の方法：



。

[本発明1023]

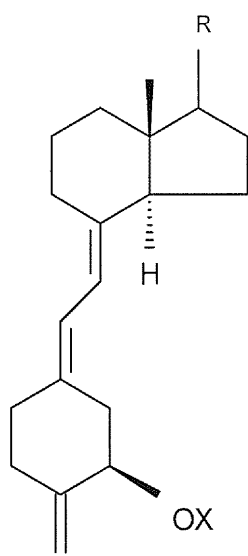
前記ビタミンD類似体が、下記式を有し、かつ(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1 β ,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD₃と命名されている、本発明1019の方法：



。

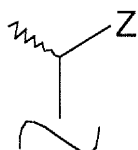
[本発明1024]

骨量を維持するかまたは増大させることに指向している、代謝性骨疾患を処置する方法であって、該疾患を有する患者に、下記式を有する化合物の有効量を投与する段階を含む、方法：

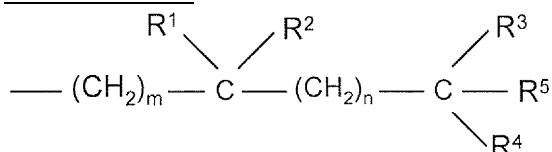


I

式中、Xは、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択され、かつ、Rは、水素、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、もしくはフルオロアルキル基であってもよいが、またはRは下記式の側鎖を表してもよく、



式中、炭素20における立体化学的中心はR配置もしくはS配置を有してもよく、かつZは、Y、-OY、-CH₂OY、-C=CY、および-CH=CHYより選択され、二重結合はシス幾何配置もしくはトランス幾何配置を有してもよく、かつYは水素、メチル、-COR⁵、および下記構造の基より選択され、



式中、mおよびnは独立して0~5の整数を表し、R¹は、水素、重水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC₁~₅-アルキルより選択され、該C₁~₅-アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR²、R³、およびR⁴のそれぞれは独立して重水素、重水素化アルキル、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、およびC₁~₅-アルキルより選択され、該C₁~₅-アルキルは、直鎖もしくは分岐状であってもよくかつヒドロキシ置換基もしくは保護ヒドロキシ置換基を有してもよく、かつR¹およびR²は一緒になって、オキシ基、もしくはkが整数である一般式C_kH_{2k}-を有するアルキリデン基、=CR²R³基、もしくはpが2~5の整数である-(CH₂)_p-基を表し、かつR³およびR⁴は一緒になって、オキシ基、もしくはqが2~5の整数である-(CH₂)_q-基を表し、かつR⁵は水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、もしくはC₁~₅アルキルを表し、かつ該側鎖中の20位、22位、もしくは23位におけるCH基のいずれかは窒素原子で置き換えられてもよいが、または20位、22位、および23位における-CH(CH₃)-基、-(CH₂)_m-基、-(CH₂)_n-基、もしくは-(CR₁R₂)-基のいずれかはそれぞれ酸素原子もしくは硫黄原子で置き換えられてもよい。

[本発明1025]

前記疾患が、老人性骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、ステロイド誘発性骨粗鬆症、低骨代謝回転型骨粗鬆症、骨軟化症、または腎性骨異常栄養症である、本発明1024の方法。

[本発明1026]

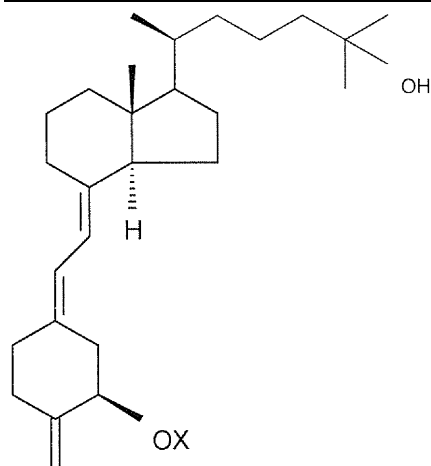
前記化合物を経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、経鼻投与、または舌下投与する、本発明1024の方法。

[本発明1027]

約0.01 $\mu\text{g}/\text{日}$ ~ 約1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ の投与量で前記化合物を投与する、本発明1024の方法。

[本発明1028]

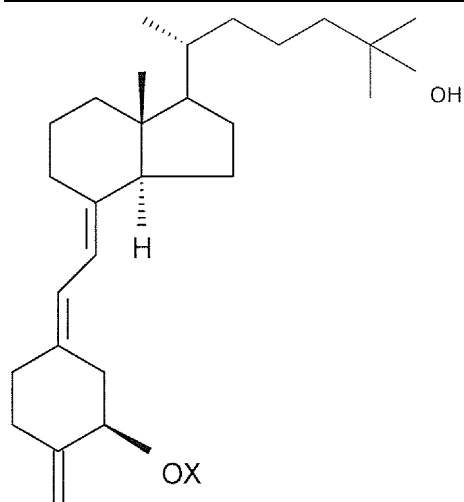
前記化合物が、下記式を有し、かつ(20S)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD₃と命名されている、本発明1024の方法：



°

[本発明1029]

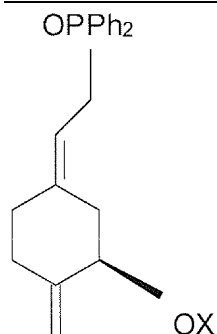
前記化合物が、下記式を有し、かつ(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD₃と命名されている、本発明1024の方法：



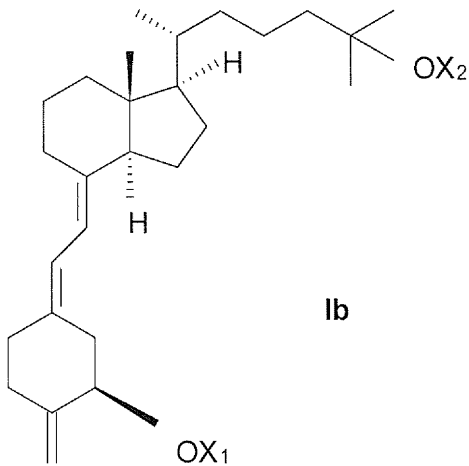
°

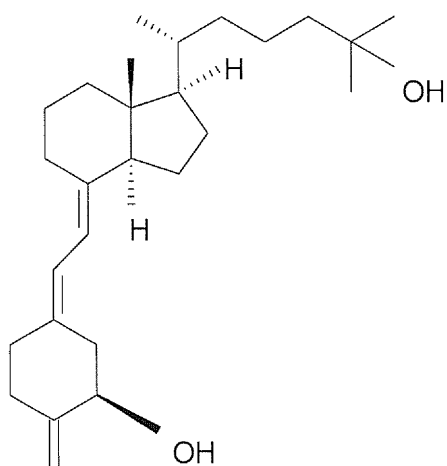
[本発明1030]

Xが、水素およびヒドロキシ保護基からなる群より選択される、下記式を有する化合物：



°

[本発明1031]Xが水素である、本発明1030の化合物。[本発明1032]Xがt-ブチルジメチルシリルである、本発明1030の化合物。[本発明1033]下記式を有する化合物：式中、X₁およびX₂は、同一であってもよいかまたは異なってもよく、それぞれ水素またはヒドロキシ保護基より選択される。[本発明1034]X₂が水素である、本発明1033の化合物。[本発明1035]X₁が水素である、本発明1033の化合物。[本発明1036]X₁およびX₂が両方ともt-ブチルジメチルシリルである、本発明1033の化合物。[本発明1037]有効量の本発明1033の化合物の少なくとも1つを薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。[本発明1038]前記有効量が組成物1グラム当たり約0.01 μg ~ 約1000 μgを構成する、本発明1037の薬学的組成物。[本発明1039]前記有効量が組成物1グラム当たり約0.1 μg ~ 約500 μgを構成する、本発明1037の薬学的組成物。[本発明1040]下記式を有し、かつ(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD₃と命名されている、化合物：



°

[本発明1041]

有効量の(20R)-3-デスオキシ-2-メチレン-1,25-ジヒドロキシ-19-ノル-ビタミンD₃を薬学的に許容される賦形剤とともに含有する、薬学的組成物。

[本発明1042]

前記有効量が組成物1グラム当たり約0.01 μg ~ 約1000 μgを構成する、本発明1041の薬学的組成物。

[本発明1043]

前記有効量が組成物1グラム当たり約0.1 μg ~ 約500 μgを構成する、本発明1041の薬学的組成物。