

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4782688号  
(P4782688)

(45) 発行日 平成23年9月28日 (2011.9.28)

(24) 登録日 平成23年7月15日 (2011.7.15)

(51) Int.Cl.

F I

**C 0 7 C 43/23 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/085 (2006.01)**  
**A 6 1 P 17/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 17/06 (2006.01)**  
**A 6 1 P 17/12 (2006.01)**

C O 7 C 43/23 C S P D  
 A 6 1 K 31/085 Z N A  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 17/12

請求項の数 24 (全 91 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-535596 (P2006-535596)  
 (86) (22) 出願日 平成16年10月13日 (2004.10.13)  
 (65) 公表番号 特表2007-509847 (P2007-509847A)  
 (43) 公表日 平成19年4月19日 (2007.4.19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/033666  
 (87) 国際公開番号 W02005/037755  
 (87) 国際公開日 平成17年4月28日 (2005.4.28)  
 審査請求日 平成19年10月12日 (2007.10.12)  
 (31) 優先権主張番号 60/511,457  
 (32) 優先日 平成15年10月14日 (2003.10.14)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504236617  
 エックス-セプター セラピューティクス  
 , インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 921  
 21, サン ディエゴ, ネクサス セ  
 ンター ドライブ 4757, スイート  
 200  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

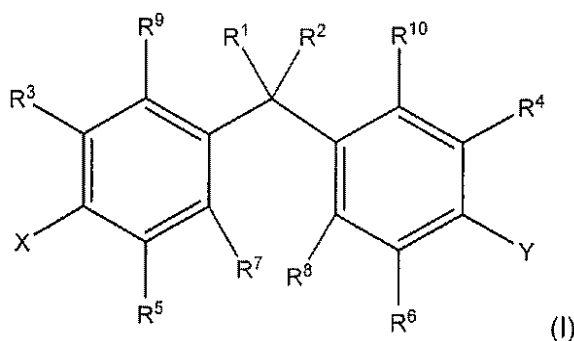
(54) 【発明の名称】 医薬品としての架橋環構造

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】



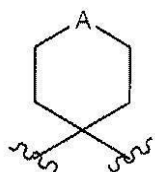
を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって；

ここで；

XはR<sup>2 5</sup>であり；Yは-O R<sup>3 1</sup>であり；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、各々独立して、ハロ、ハロアルキル、プソイドハロ、必要に応じて置換されているアルキル、またはアリールであるか；あるいは

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、必要に応じて置換  
されている

【化 3】



を形成し、ここでAは、 $-\text{NR}^x-$ であり、そして $\text{R}^x$ は、水素、アルキル、ハロアルキル、または $-\text{R}^{14}-\text{C}(\text{J})-\text{R}^{15}$ であり；

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、プソイドハロ、またはハロアルキルであり；

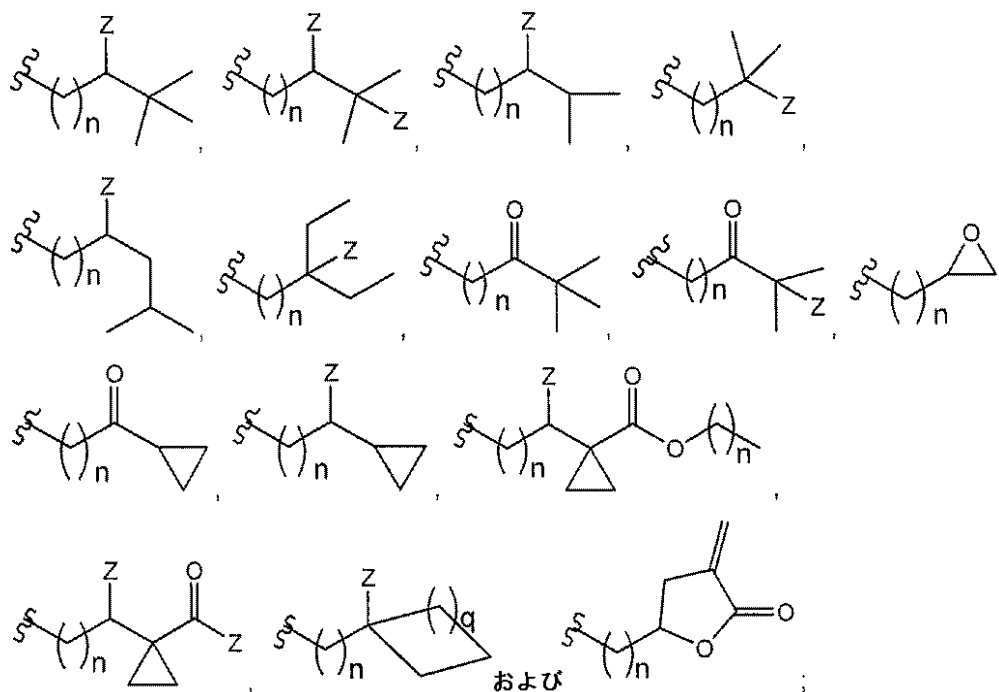
$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  は、水素であり；

R<sup>2 5</sup> および R<sup>3 1</sup> は、各々独立して、群 a) もしくは群 b) から選択される必要に応じて置換されているアルキル、群 c) もしくは群 d) から選択される必要に応じて置換されているアルケニル、または群 e) もしくは群 f) から選択される必要に応じて置換されているアルキニルであり；

R<sup>3</sup> 1 はさらに、群 g) から選択される必要に応じて置換されているシクロアルキルで  
あり得；

群 (a) は、

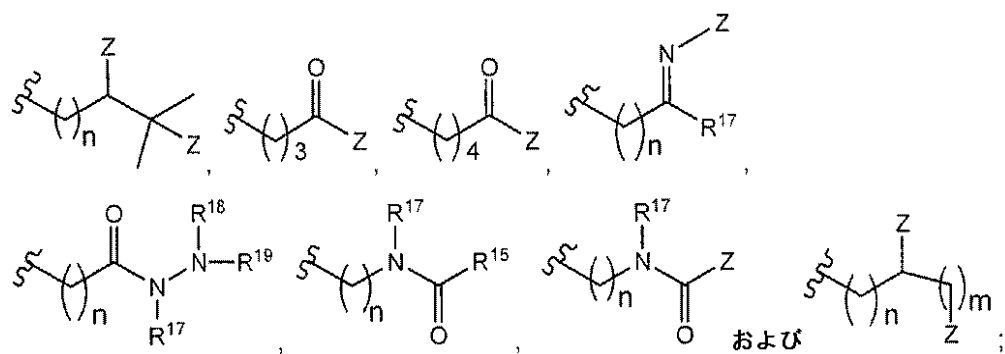
【化 6】



からなり

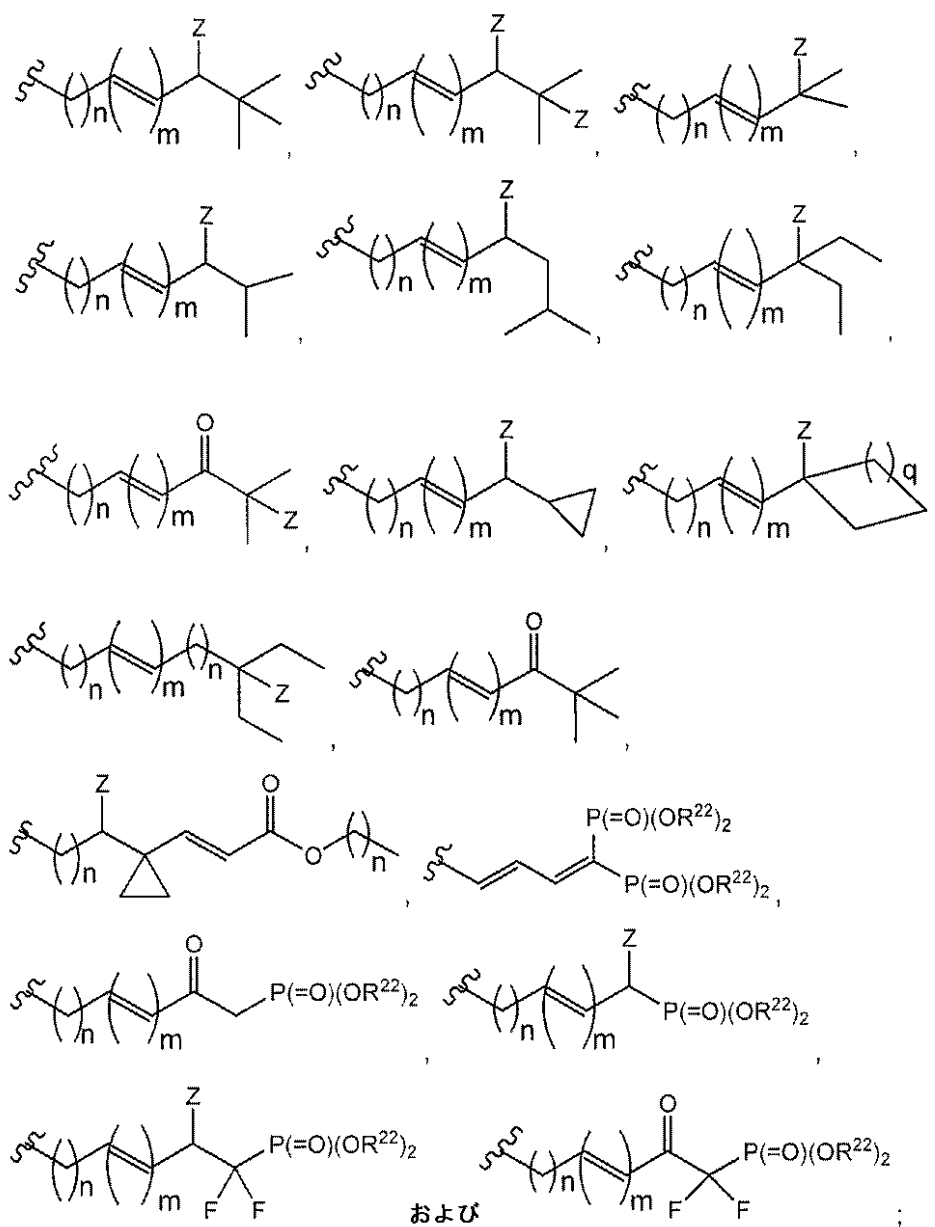
群 (b) は、

【化 7】



10

からなり、  
群 (c) は、  
【化 8】



20

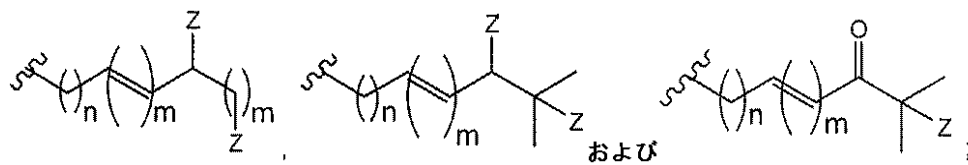
30

40

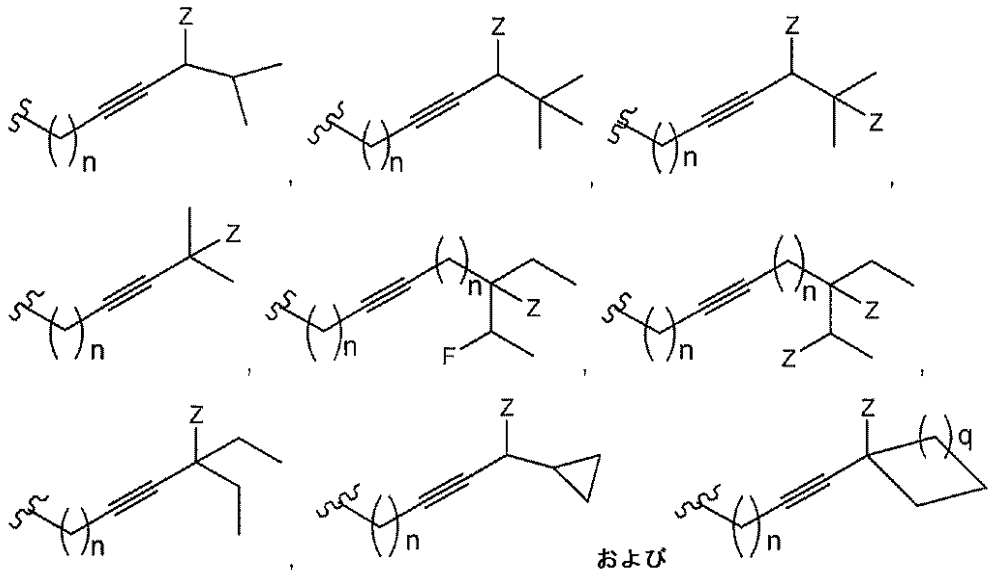
のシス立体配座およびトランス立体配座の両方からなり、そして

50

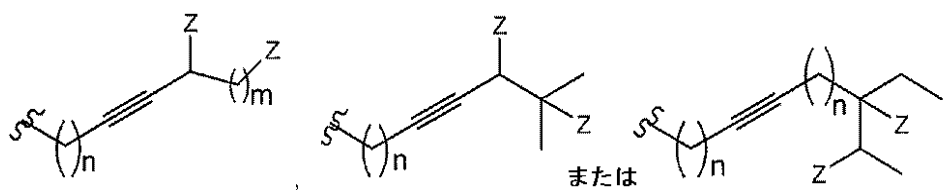
群 (d) は、  
【化 9】



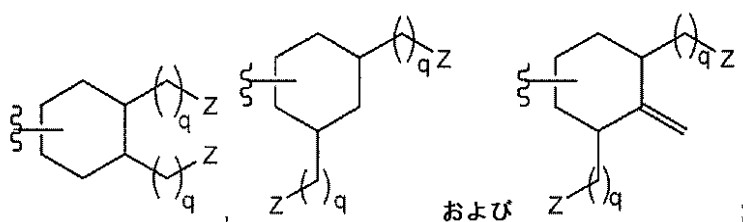
のシス立体配座およびトランス立体配座の両方からなり、  
群 (e) は、  
【化 10】



からなり、  
群 (f) は、  
【化 11】



からなり、そして  
群 (g) は、  
【化 12】



からなり、

各 Z は、OH であり；各 n は、独立して 0～4 の整数であり；各 m は、独立して、1～2 の整数であり、そして各 q は、独立して、0～4 の整数であり；

群 a)、b)、c)、d)、e)、f) および g) の任意の成員は、必要に応じてハロゲン化され得、

10

20

30

40

50

各  $R^{14}$  は、直接結合であり；

各  $R^{15}$  および  $R^{17}$  は独立して、水素、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているアリールまたは必要に応じて置換されているヘテロアリールであり、これらの全ては、置換されている場合、1～5個の置換基で置換され、該置換基は各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシおよびアミノから選択され；

各  $R^{18}$  および  $R^{19}$  は独立して、水素、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要

10

に応じて置換されているアリールまたは必要に応じて置換されているヘテロアリールであり、これらの全ては、置換されている場合、1～5個の置換基で置換され、該置換基は各々独立して、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシおよびアミノから選択されるか；

あるいは、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

$R^{22}$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはアラルキルであり；

各 J は O である、

化合物。

#### 【請求項 2】

20

$R^{25}$  が、群 (a) から選択される必要に応じて置換されているアルキルであり、そして  $R^{31}$  が、群 (b) から選択される必要に応じて置換されているアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 3】

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、ハロ、アルキルまたはハロアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

請求項 3 に記載の化合物であって、該化合物は、以下：

3- (4- {1-エチル-1- [4- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1, 2 (S)-ジオール；

30

3- (4- {1-エチル-1- [4- (3-エチル-3-ヒドロキシペンチル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1, 2 (S)-ジオール；

3- (4- {1-エチル-1- [4- (3-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1, 2 (S)-ジオール；

3- (4- {1-エチル-1- [4- (3-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1, 2 (S)-ジオール；

40

3- (2-エチル-4- {1-エチル-1- [4- (3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルペンチル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-フェノキシ)-プロパン-1, 2 (S)-ジオール；

3- (4- {1-エチル-1- [4- (3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルペンチル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1, 2 (S)-ジオール；

3- [4- (1-エチル-1- {4- [3 (S)-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルペンチル]-3-メチルフェニル}-プロピル)-2-メチルフェノキシ]-プロパン-1, 2 (S)-ジオール；および

3- [4- (1-エチル-1- {4- [3 (R)-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルペンチル]-3-メチルフェニル}-プロピル)-2-メチルフェノキシ]-プロパン-1, 2 (S)-ジオール；

50

ル] - 3 - メチルフェニル} - プロピル) - 2 - メチルフェノキシ] - プロパン - 1, 2 (S) - ジオール  
 からなる群より選択される、化合物。

【請求項 5】

R<sup>3</sup> が、水素またはハロであり、そして R<sup>4</sup> が、アルキル、ハロまたはハロアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記化合物が、3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルペンチル) - フェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパン - 1, 2 (S) - ジオールである、請求項 5 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

R<sup>3</sup> が、アルキル、ハロまたはハロアルキルであり、そして R<sup>4</sup> が、水素またはハロである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が、3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルペンチル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - フェノキシ) - プロパン - 1, 2 (S) - ジオールである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R<sup>2 5</sup> が、群 (c) または群 (d) から選択される必要に応じて置換されているアルケニルであり、R<sup>3 1</sup> が、群 (a) または群 (b) から選択される必要に応じて置換されているアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 10】

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、各々独立して、アルキルまたはハロアルキルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

以下：

(Z) - 3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルペント - 1 - エニル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパン - 1, 2 (S) - ジオール；

(E) - 3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルペント - 1 - エニル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパン - 1, 2 (S) - ジオール；および

30

(E) - 3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - エチル - 3 - ヒドロキシペント - 1 - エニル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパン - 1, 2 (S) - ジオール

からなる群より選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R<sup>3</sup> が、アルキルまたはハロアルキルであり、そして R<sup>4</sup> が水素またはハロである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 13】

40

R<sup>2 5</sup> が、群 (e) または群 (f) から選択される必要に応じて置換されているアルキニルであり、そして R<sup>3 1</sup> が、群 (a) または群 (b) から選択される必要に応じて置換されているアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、各々独立して、アルキルまたはハロアルキルである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

以下：

3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルペント - 1 - イニル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパン - 1

50

, 2 (S) -ジオール;

3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 (R) - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルペン  
ト - 1 - イニル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパ  
ン - 1, 2 (S) - ジオール;

3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 (S) - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルペン  
ト - 1 - イニル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパ  
ン - 1, 2 (S) - ジオール; および

3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - エチル - 3 - ヒドロキシペン - 1 - イニル)  
) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパン - 1, 2  
(S) - ジオール

10

からなる群より選択される、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、

X は  $R^{2\ 5}$  であり;

Y は  $-OR^{3\ 1}$  であり;

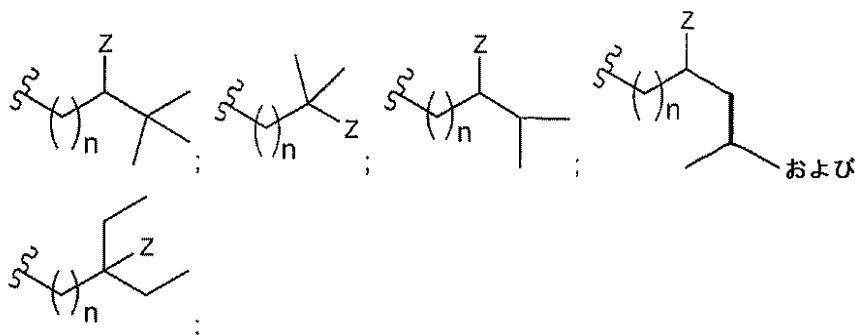
$R^1$  および  $R^2$  は、エチルであり;

$R^3$  および  $R^4$  は、メチルであり;

$R^{2\ 5}$  は、

【化 19】

20

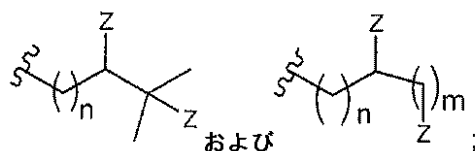


からなる群より選択され; そして

$R^{3\ 1}$  は、

【化 20】

30



からなる群より選択され、

各 Z は、OH であり; 各 n は、独立して、0 ~ 4 の整数であり、そして各 m は独立して、1 ~ 2 の整数である、化合物。

40

【請求項 17】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで:

X は  $R^{2\ 5}$  であり;

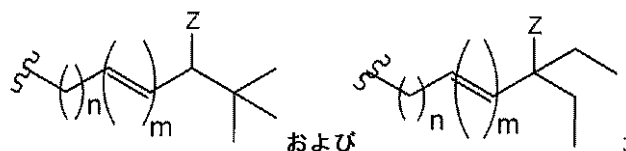
Y は  $-OR^{3\ 1}$  であり;

$R^1$  および  $R^2$  は、エチルであり;

$R^3$  および  $R^4$  は、メチルであり;

$R^{2\ 5}$  は、

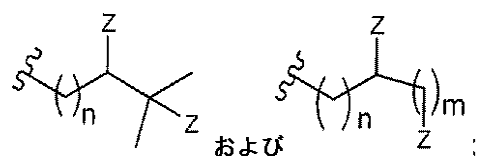
## 【化 2 1】



のシス立体配座およびトランス立体配座の両方からなる群より選択され；そして

$R^{3,1}$  は、

## 【化 2 2】



10

のシス立体配座およびトランス立体配座の両方からなる群より選択され；

各 Z は、OH であり；各 n は、独立して、0～4 の整数であり、そして各 m は独立して、1～2 の整数である、化合物。

## 【請求項 1 8】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで：

X は  $R^{2,5}$  であり；

Y は  $-OR^{3,1}$  であり；

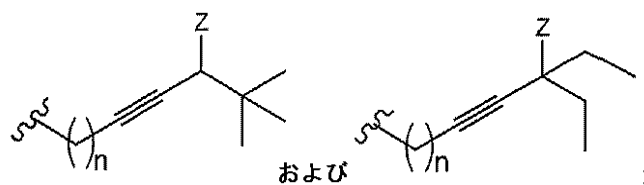
$R^1$  および  $R^2$  は、エチルであり；

$R^3$  および  $R^4$  は、メチルであり；

$R^{2,5}$  は、

20

## 【化 2 3】

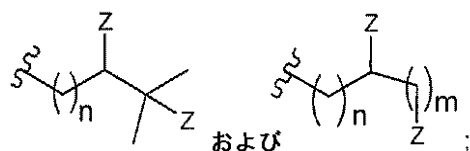


30

からなる群より選択され；そして

$R^{3,1}$  は、

## 【化 2 4】



からなる群より選択され、

40

各 Z は、OH であり；各 n は、独立して、0～4 の整数であり、そして各 m は独立して、1～2 の整数である、化合物。

## 【請求項 1 9】

請求項 1～1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物と 1 種以上のさらなる成分とを含む薬学的組成物であって、該成分は、抗癌剤、抗自己免疫剤、副甲状腺ホルモン、カルシウム補充物、関節炎治療薬化合物、抗炎症化合物、マトリックスメタロプロテアーゼインヒビター、炎症誘発性サイトカインのインヒビター、NSAID、コルチコステロイド、COX-1 インヒビター、COX-2 インヒビター、アセトアミノフェンおよびイブプロフェンからなる群より選択される、薬学的組成物。

## 【請求項 2 0】

50

ビタミンDレセプター活性が関係している疾患または障害の1つ以上の症状を処置、予防または改善するための組成物であって、有効量の請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物を含有する、組成物。

【請求項21】

前記疾患または障害が、副甲状腺機能亢進、腎不全、骨軟化症、腸管吸収不良症候群、骨粗しょう症、アルツハイマー病、高増殖性皮膚病、乾癬、かゆみ、ざ瘡および脂漏性皮膚炎からなる群より選択される、請求項20に記載の組成物。

【請求項22】

乳癌、大腸癌、前立腺癌、卵巣癌、脳グリア腫瘍、扁平上皮癌、卵巣癌、骨髄性白血病、骨肉腫；骨髄線維症および黒色腫の1つ以上の症状を処置、予防または改善するための組成物であって、有効量の請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物を含有する、組成物。

10

【請求項23】

請求項22に記載の組成物であって、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、フルダラビン、微小管阻害剤、ビンクリスチン、ビンブラスチン、タキサン類、パクリタキセル、ドセタキセル、アルキル化剤、シクロファスファミド、メルファラン、バイオコロエチルイトロスウレア、ヒドロキシ尿素、白金剤、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、JM-216、CI-973、アントラサイクリン類、ドキソルビシン、ダウノルビシン、抗生物質類、マイトマイシン、イダルビシン、アドリアマイシン、ダウノマイシン、トポイソメラーゼインヒビター類、エトポシド、カンプトテシン類、または任意の他の細胞傷害性因子、エストラムスチンリン酸塩、プレドニムスチン、ステロイド類、抗ステロイド類、エストロゲン類、抗エストロゲン類、アンドロゲン類、抗アンドロゲン類、糖質コルチコイド類およびデキサメタゾンを含む群より選択される1種のさらなる活性成分を含有する、組成物。

20

【請求項24】

請求項23に記載の組成物であって、化学療法または放射線療法と組み合わせた使用に適する、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

(発明の分野)

レセプターの活性を調節するための、およびビタミンDレセプター(VDR)の活性に関連する疾患または障害の1種以上の症状の処置、予防または改善のための、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>模倣物およびそれらの組成物ならびに方法が、提供される。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

(ビタミンDレセプター)

ビタミンDレセプター(VDRまたはNR1I1)は、核レセプタースーパーファミリーの古典的内分泌レセプターサブグループの成員であり、これはまた、レチノイン酸レセプター、チロイドホルモンレセプター、エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプター、アンドロゲンレセプター、鉱質コルチコイドレセプターおよび糖質コルチコイドレセプターを含む。ビタミンDレセプターは、スーパーファミリーの他の成員と類似の構造および機能を有し、これらの全ては、特定のリガンドに応答して遺伝子発現を調節するために、それらの標的遺伝子のプロモーターにおけるシス作用性エレメントに結合し得る。

40

【0003】

ビタミンDレセプターの天然リガンドは、ビタミンD<sub>3</sub>代謝物である、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> [1, 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]である。そのリガンドに関連するビタミンDレセプターは、レチノイドXレセプター(RXR)とヘテロダイマー複合体を形成し、これは、遺伝子転写を活性化するために、標的遺伝子の制御領域におけるビタミ

50

ンD特異的応答エレメント (VDRE) に結合する。1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の古典的標的器官は、骨、腎臓、副甲状腺および腸であり、ここで、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>は、身体のカルシウムおよびリン酸のホメオスタシスの維持、骨カルシウム流動化 (mobilization)、ならびに骨発生のためのミネラル化において、役割を果たす。

#### 【0004】

さらに、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>は、多様な範囲の非古典的な生理学的機能 (例えば、副甲状腺ホルモンの合成および分泌、皮膚、筋肉および生殖細胞の分化および増殖、神経細胞および肝臓細胞の再成、免疫応答の制御、インスリン分泌ならびに生殖器発生) において役割を果たすことが発見されている。

10

#### 【0005】

これらの1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の非古典的作用の多くは、いわゆる迅速な応答を生じるシグナル伝達経路と連結している、推定膜レセプターとの相互作用を介して媒介されると考えられる。これらとしては、例えば、MAPキナーゼ活性化に対する作用、ラット島におけるインスリンの放出、血管内皮細胞におけるP13キナーゼの活性化、ならびにCa<sup>2+</sup>および塩化物イオンのチャネルの開口が挙げられる。

#### 【0006】

1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の広範な範囲の生理学的作用の発見は、ビタミンDレセプターにより媒介されるか、またはビタミンDレセプターにより他の方法で影響を受ける、広範な種類の疾患および障害、あるいは、ビタミンDレセプター活性が関与する疾患および障害に対する、ビタミンD調節因子の治療的使用を拡大している。ビタミンDレセプター活性が関与する疾患および障害としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：乾癬のような高増殖性皮膚病 (掌蹠膿疱症 (掌蹠膿疱症)、稽留性先端皮膚炎および爪乾癬を含む)、角質化および角化症の攪乱、ざ瘡、および脂漏性皮膚炎のような脂腺の障害 (特許文献1および特許文献2)；癌 (これとしては、乳癌 (非特許文献1；非特許文献2)；結腸癌 (非特許文献3、非特許文献4、非特許文献5、非特許文献6)；前立腺癌、(非特許文献7)；脳グリア腫瘍 (brain glial tumour) (非特許文献8)；扁平上皮癌、(非特許文献9)；卵巣癌、(特許文献3、特許文献4)が挙げられるが、これらに限定されない)；骨髄性白血病、(非特許文献10、非特許文献11、特許文献5)；骨肉腫；骨髄線維症；黒色腫；免疫系の疾患または免疫系の不均衡 (例えば、移植片対宿主反応 (host versus graft reaction) および対宿主性移植反応 (graft versus host reaction) ならびに移植拒絶 (特許文献6)；自己免疫疾患 (これとしては、円板状エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデス、I型糖尿病 (非特許文献12、特許文献7)が挙げられるが、これらに限定されない)；多発性硬化症 (特許文献8)；自己免疫型の慢性皮膚病 (例えば、強皮症および尋常天疱瘡)、ならびに炎症性疾患 (例えば、炎症性腸疾患 (特許文献9)、ぜん息、(特許文献10)；慢性関節リウマチ (特許文献11)；ならびに、多くの他の疾患状態 (これらとしては、認知障害または老年痴呆 (アルツハイマー病)；(特許文献12)、副甲状腺機能亢進；(特許文献13) および骨粗しょう症 (特許文献14) が挙げられるが、これらに限定されない)。

20

30

40

#### 【0007】

1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、およびそのアナログの治療的用途は、それらの高カルシウム血性作用 (すなわち、血清カルシウムを増加する作用) に起因して、伝統的に限定されている。この作用は、死に至る重篤な高カルシウム血をもたらし得る。従って、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の合成アナログの設計における以前の努力は、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の所望の特性をその高カルシウム血性作用から分けるためになされてきた。しかし、現在までの努力では、それらの努力は限定的にしか成功していない。

#### 【0008】

現在のところ、患者における使用に認証されている合成1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタ

50

ミンD<sub>3</sub>アナログの例としては、乾癬の処置用のカルシポトリオール (calcipotriol) (Dovonex (登録商標)、Bristol-Meyers Squibbにより販売)、腎不全の処置用のパリカルシトール (paricalcitol) (Zemplar (登録商標)、Abbott Laboratoriesにより販売)、副甲状腺機能亢進のためのドキシセルカルシフェロール (doxercalciferol) (Hectorol (登録商標)、Bone Care Int.) および22-オキサカルシトリオール (オキサカルシトリオール) (マキサカルシトール (maxacalcitol); Chugai Pharmaceuticalsとしても公知) が挙げられる。Zemplar (登録商標) は、前立腺癌 (1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の非古典的標的) の処置のために、放射線療法と組み合わせて有効であるということを、最近の研究は示している (非特許文献13)。

10

#### 【0009】

他の臨床薬物候補としては、ZK161422およびZK15202 (Schering AGによる開発下)、RO27-2310およびRO23-7553 (Hoffmann-La Rocheによる開発下) ならびにEB1089、(Leo Pharmaceuticalsによる開発下) が挙げられる。他の1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>アナログは、特許文献に記載されている。

#### 【0010】

いくつかの現在の1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>アナログは、カルシウム流動化 (mobilization) 効果とそれらの有用な効果との間にいくらかの程度の分離を示しているが、特に、急性投与または慢性投与のいずれかを必要とする処置での使用のための、これらの活性のなおより良好な分離を示すアナログについての研究が進行している。

20

【特許文献1】米国特許第4, 728, 643号明細書

【特許文献2】米国特許第5, 037, 816号明細書

【特許文献3】米国特許第6, 444, 658号明細書

【特許文献4】米国特許第6, 407, 082号明細書

【特許文献5】米国特許第4, 391, 802号明細書

【特許文献6】米国特許第4, 749, 710号明細書

【特許文献7】米国特許第5, 665, 387号明細書

30

【特許文献8】米国特許第6, 479, 474号明細書

【特許文献9】米国特許第6, 358, 939号明細書

【特許文献10】米国特許第6, 603, 031号明細書

【特許文献11】米国特許第4, 743, 596号明細書

【特許文献12】米国特許第6, 573, 255号明細書

【特許文献13】米国特許第6, 376, 479号明細書

【特許文献14】米国特許第6, 150, 346号明細書

【非特許文献1】J. NCI 1997年, 第89巻, p. 212-218

【非特許文献2】Lancet 1989年, 第1巻, p. 188-191

【非特許文献3】Lointierら、Anticancer Res. 1987年, 第7巻, p. 817-822

40

【非特許文献4】Niendorfら、J. Steroid Biochem. 1987年, 第27巻, p. 815-828

【非特許文献5】Tanakaら、Arch. Biochem. Biophys. 1990年, 第276巻, p. 415-423

【非特許文献6】Hallineら、Endocrinology 1994年, 第134巻, p. 1710-1717

【非特許文献7】Urology 1994年, 第46巻, p. 365-369

【非特許文献8】Baudetら、Cancer Lett. 1996年, 第100巻, p. 3

50

【非特許文献9】Molecular and Cellular Differentiation 1995年, 第3巻, p. 31-50

【非特許文献10】Blood, 1989年, 第74巻, p. 82-93

【非特許文献11】PNAS USA 1983年, 第80巻, p. 201-204

【非特許文献12】Mathieuら、Diabetologia 1994年, 第37巻, p. 552-558

【非特許文献13】Dunlapら、British Journal of Cancer 2003年, 第89巻, p. 746-753

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

10

【0011】

本発明の一局面では、新規の1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>模倣物のファミリーが開示される。本願化合物および組成物は、高カルシウム血性作用が低減したビタミンDレセプター活性を導入することに影響を及ぼすことが示される化合物を包含する。これらの化合物は、ビタミンDレセプター活性に関連する疾患および障害の処置に適切である可能性が高い。ビタミンDレセプター活性に関連する疾患および障害としては、癌、肉腫、骨髄腫、乾癬のような高増殖性皮膚病、ビタミンD関連代謝病（例えば、副甲状腺機能亢進）、慢性腎臓病および骨粗しょう症、自己免疫疾患（例えば、I型糖尿病、慢性関節リウマチおよび多発性硬化症）、自己免疫状態（例えば、移植拒絶およびアルツハイマー病）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0012】

（発明の要旨）

核レセプターの活性を調節するための、薬学的組成物および方法での使用のための化合物が提供される。特に、ビタミンDレセプターを調節するための、組成物および方法での使用のための化合物が提供される。特定の実施形態では、上記化合物は、ビス-アリアル誘導体である。一実施形態では、本明細書中に提供される化合物は、ビタミンDレセプターのアゴニストである。別の実施形態では、本明細書中に提供される化合物は、ビタミンDレセプターのアンタゴニストである。別の実施形態では、本明細書中に提供される化合物は、ビタミンDレセプターのインバースアゴニスト、部分的アゴニストまたは部分的アンタゴニストである。低い効力を示す部分的アゴニストは、特定の実施形態では、アンタゴニストであることが理解されるはずである。

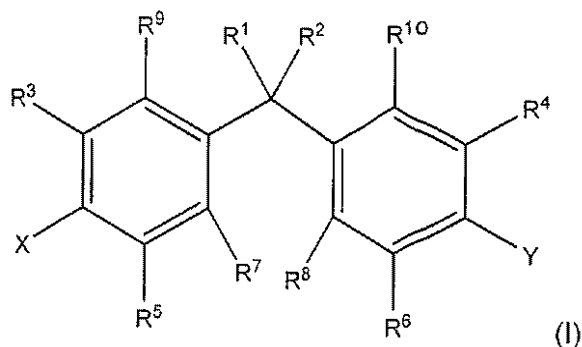
30

【0013】

本明細書中に提供される組成物および方法での使用のための化合物は、式（I）：

【0014】

【化25】



40

を有し、その単一の異性体、異性体の混合物、もしくは異性体のラセミ混合物として；その溶媒和物もしくは多形体として；またはそのプロドラッグもしくは代謝物として；またはその薬学的に受容可能な塩としてのものであり；

式中：

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、各々独立して、ハロ、ハロアルキル、プソイドハロ、必要に応じて

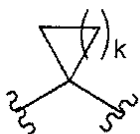
50

置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているアリールまたは必要に応じて置換されているヘテロアリールであるか；あるいは

$R^1$  および  $R^2$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、

【0015】

【化26】



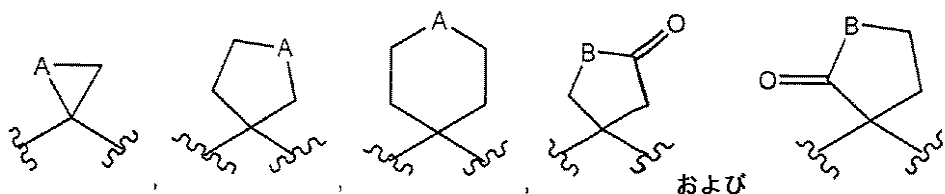
10

からなる必要に応じて置換されているシクロアルキルを形成し、ここで  $k$  は、1～6の整数であるか；あるいは

$R^1$  および  $R^2$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、

【0016】

【化27】



20

からなる群より選択される必要に応じて置換されているヘテロシクリルを形成し、ここで  $A$  は、 $-O-$ 、 $-NR^x-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  または  $-S(O)_2-$  であり、ここで  $R^x$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-R^{14}-C(J)R^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)R^{16}OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)SR^{16}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{17})N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-R^{14}-S(O)_pN(R^{18})R^{19}$  または  $-R^{14}-S(O)_pR^{20}$  であり；そして  $B$  は、 $-O-$ 、 $-S-$  または  $-NR^y-$  であり、ここで  $R^y$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；そして各  $p$  は独立して、0～2であり；

30

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、プソイドハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アジド、 $-R^{14}-R^{15}$ 、 $-R^{14}-N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-SR^{15}$ 、 $-R^{14}-OC(J)R^{15}$ 、 $-R^{14}-NR^{17}C(J)R^{15}$ 、 $-R^{14}-OC(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-NR^{17}C(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-NR^{17}C(J)OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)R^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)SR^{16}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{18})R^{19}$  または  $-R^{14}C(J)N(R^{17})N(R^{18})R^{19}$  であり；

40

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  は、各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、プソイドハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシまたはハロアルコキシであり；

$X$  は  $R^{25}$  であり；

$Y$  は独立して、 $R^{30}$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{32}$  または  $-N(R^{33})(R^{34})$  であり；

$R^{25}$  および  $R^{30}$  は、各々独立して、以下：

(i) 必要に応じて置換されているアルキルであって、該アルキルは、1～10個の置換基で置換され得、該置換基は、各々独立して、ハロ、プソイドハロ、ニトロ、シアノ、

50

チオキソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているヘテロシクリルアルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているアラルキル、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているヘテロアラルキル、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OR}^{16}\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{16}\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{J})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{C}(\text{J})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{C}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{C}(\text{J})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{J})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{21})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{21})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{21})_2$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{17})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{17})\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{17})=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{17})=\text{NR}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{17})=\text{NN}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$  および  $-\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$  からなる群より選択される、アルキル；または

(i i) 必要に応じて置換されているアルケニルもしくは必要に応じて置換されているアルキニルであって、これらのいずれかは、1～10個の置換基で置換され得、該置換基は、各々独立して、オキソ、チオキソ、ハロ、プソイドハロ、ニトロ、シアノ、アジド、アミジノ、グアニジノ、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OR}^{16}\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{16}\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{J})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{C}(\text{J})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{C}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{C}(\text{J})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{J})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{21})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{21})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{21})_2$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{17})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{17})\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{17})=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{17})=\text{NR}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{17})=\text{NN}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される、アルケニルもしくはアルキニル；

のような (i) または (i i) から選択され；

$\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{32}$ 、 $\text{R}^{33}$  および  $\text{R}^{34}$  は、各々独立して、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニルまたは必要に応じて置換されているシクロアルキルであり；これらの全ては、1～10個の置換基で置換され得、該置換基は、各々独立して、オキソ、ハロ、プソイドハロ、ニトロ、シアノ、アジド、アミジノ、グアニジノ、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OR}^{16}\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{16}\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{J})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{C}(\text{J})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{C}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{C}(\text{J})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{J})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{21})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{21})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{21})_2$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{17})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{J})\text{N}(\text{R}^{17})\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{17})=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{17})=\text{NR}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{17})=\text{NN}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、そして  $\text{R}^{34}$  はさらに水素であり得；

各  $\text{R}^{14}$  は独立して、直接結合であるか、またはアルキレンであり；

各  $R^{15}$  および  $R^{17}$  は独立して、水素、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているアリールまたは必要に応じて置換されているヘテロアリールであり、これらの全ては、置換されている場合、1～5個の置換基で置換され、該置換基は各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシおよびアミノから選択され；

各  $R^{16}$  および  $R^{20}$  は独立して、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているアリールまたは必要に応じて置換されているヘテロアリールであり、これらの全ては、置換されている場合、1～5個の置換基で置換され、該置換基は各々独立して、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシおよびアミノから選択され；そして

各  $R^{18}$  および  $R^{19}$  は独立して、水素、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているアリールまたは必要に応じて置換されているヘテロアリールであり、これらの全ては、置換されている場合、1～5個の置換基で置換され、該置換基は各々独立して、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシおよびアミノから選択されるか；

あるいは、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  は、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

各  $R^{21}$  は独立して、アルキル、 $-OR^{22}$  または  $-N(R^{23})R^{24}$  であり；

$R^{22}$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはアラルキルであり；

$R^{23}$  および  $R^{24}$  は、各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルであるか；あるいは

$R^{23}$  および  $R^{24}$  は、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

各  $J$  は独立して、 $O$  または  $S$  であり；

ただし、 $R^1$  および  $R^2$  が置換シクロヘキシルを形成する場合、該シクロヘキシルは、gem-ジアリール置換基に対して4位で置換されている場合、ハロ、シアノ、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているアリールおよび必要に応じて置換されているヘテロアリールからなる群より選択される置換基で置換されており；そして

ただし、 $R^{25}$  または  $R^{30}$  のいずれかが；

$-CH_2COOH$ ；

$-CH_2-5-テトラゾリル$ ；

$-CH_2COOMe$ ；

$-CH_2COOEt$ ；

$-CH_2NH(CH_2COOH)$ ；

$-CH_2N(C(OMe)(CH_2COOH))$ ；

$-CH_2-N-ピロリジン-2-オン$ ；

$-CH_2-(1-メチルピロリジン-2-オン-3-イル)$ ；

$-CH_2COOH$ ；

$-CH_2C(O)NH_2$ ；

$-CH_2C(O)NMe_2$ ；

$-CH_2C(O)NHMe$ ；

$-CH_2C(O)-N-ピロリジン$ ；

$-CH(OH)COOH$ ；

$-CH(OH)C(O)NH_2$ ；

$-CH(OH)C(O)NHMe$ ；

10

20

30

40

50

$\text{—CH(OH)C(O)NMe}_2$  ;  
 $\text{—CH(OH)C(O)NEt}_2$  ;  
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  ;  
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$  ;  
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$  ;  
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$  ;  
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$  ;  
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$  ;  
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)NHMe}$  ;  
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)NMe}_2$  ; または  
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—5—テトラゾリル}$

10

でない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

(発明の詳細な説明)

(A. 定義)

他で特に定義されない限り、本明細書中で使用される技術用語および科学用語の全ては、本発明が属する分野の当業者に一般的に理解される意味と同じ意味を有する。特許、出願、公開された出願および他の刊行物の全ては、その全体が参考として援用される。本明細書中の用語に対して複数の定義が存在する場合、他で特に述べない限り、本節での定義

20

【0018】

本明細書中で使用される場合、用語「核レセプター」とは、例えば、ステロイド類、レチノイド類、ビタミンD<sub>3</sub>およびチロイドホルモン類に対するレセプターである、制御タンパク質のスーパーファミリーの成員をいう。これらのタンパク質は、それらの標的遺伝子のプロモーターにおける、シス作用性エレメントに結合し、それらに対するリガンドに応答して遺伝子発現を調節する。核レセプターは、それらのDNA結合特性に基づいて、分類され得る。例えば、糖質コルチコイド、エストロゲン、アンドロゲン、プロゲステンおよび鉱質コルチコイドレセプター類は、ホモダイマーとして、インバーテッドリピートとして構築されたホルモン応答エレメント(HRE)に結合する。他の例は、共通パート

30

【0019】

本明細書中で使用される場合、「ビタミンDレセプター」または「VDR」とは、そのようなレセプターの哺乳動物の形態の全てをいい、これらとしては、例えば、代替のスプライスアイソフォームおよび天然に存在するアイソフォームが挙げられる(例えば、Huberら、Gene、290、:35-43(2002)を参照のこと)。代表的なビタミンDレセプター種としては、レセプターのヒト型(登録番号NM\_005693)、ラット型(登録番号NP\_033530)およびマウス型(登録番号AAH06716)が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0020】

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に受容可能な誘導体」とは、化合物の塩類、エステル類、エノールエーテル類、エノールエステル類、アセタール類、ケタール類、オルトエステル類、ヘミアセタール類、ヘミケタール類、酸類、塩基類、その溶媒和物類、その水和物類またはそのプロドラッグをいう。そのような誘導体は、そのような誘導体化について公知の方法を使用して、当業者に容易に調製され得る。生成された化合物は、実質的な毒性作用なしに、動物またはヒトに投与され得、そしてその化合物は、薬学的に活性であるか、またはプロドラッグであるかのいずれかである。薬学的に受容可能なキャ

50

リアとしては、：アミン塩（例えば、N，N'－ジベンジルエチレンジアミンであるが、これに限定されない）、クロロプロカイン、塩素、アンモニア、ジエタノールアミンおよび他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、N－メチルグルカミン、プロカイン、N－ベンジルフェネチルアミン、1－p a r a－クロロベンジル－2－ピロリジン－1'－イルメチルーベンズイミダゾール、ジエチルアミンおよび他のアルキルアミン、ピペラジンおよびトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン；アルカリ金属塩（例えば、リチウム、カリウムおよびナトリウムであるが、これらに限定されない）；アルカリ土類金属塩（例えば、バリウム、カルシウムおよびマグネシウムであるが、これらに限定されない）；遷移金属塩（例えば、亜鉛であるが、これに限定されない）；ならびに他の金属塩（例えば、リン酸水素ナトリウムおよびリン酸二ナトリウムであるが、これらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない；そしてまた、これらとしては、鉍酸の塩（例えば、塩酸塩および硫酸塩であるが、これらに限定されない）；ならびに有機酸塩（例えば、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩およびフマル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に受容可能なエステルとしては、酸基のアルキルエステル、酸基のアルケニルエステル、酸基のアルキニルエステル、酸基のアリールエステル、酸基のヘテロアリールエステル、酸基のアラルキルエステル、酸基のヘテロアラルキルエステル、酸基のシクロアルキルエステルおよび酸基のヘテロシクリルエステルが挙げられるが、これらに限定されない。上記酸基としては、カルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、スルホン酸、スルフィン酸およびボロン酸が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に受容可能なエノールエーテルとしては、式  $C=C(O R)$  の誘導体（ここで、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである）が挙げられるが、これに限定されない。薬学的に受容可能なエノールエステルとしては、式  $C=C(O C(O) R)$  の誘導体（ここで、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである）が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に受容可能な溶媒和物および水合物は、化合物と、1つ以上の溶媒分子または水分子との複合体であるか、あるいは、化合物と、1～約100、または1～約10、または1～約2、3もしくは4つの溶媒分子もしくは水分子との複合体である。

#### 【0021】

本明細書中で使用される場合、「処置」とは、疾患または障害の症状の1つ以上が改善されるかまたは他の方法で有利に改変される、任意の様式を意味する。処置はまた、本明細書中の組成物の任意の薬学的使用（例えば、核レセプター媒介性疾患もしくは障害の処置のための使用、または核レセプター活性（ビタミンDレセプター活性を含む）が関係する疾患もしくは障害の処置のための使用）を包含する。

#### 【0022】

本明細書中で使用される場合、特定の化合物または薬学的組成物の投与による特定の障害の「症状の改善」は、永久的であれ一時的であれ、その組成物の投与に起因し得るかまたは関連し得る、任意の軽減をいう。

#### 【0023】

本明細書中で使用される場合、「 $IC_{50}$ 」とは、そのような応答を測定するアッセイにおいて、最大応答（例えば、核レセプター（ビタミンDレセプターを含む）の調節）の50%阻害を達成する、特定の試験化合物の量、濃度または投薬量をいう。

#### 【0024】

本明細書中で使用される場合、「 $EC_{50}$ 」とは、特定の試験化合物により誘導、誘発または増強される、特定の応答の最大発現の50%において、用量依存性応答を誘発する、特定の試験化合物の投薬量、濃度または量をいう。

#### 【0025】

本明細書中で使用される場合、用語「プロドラッグ」とは、インビボでの投与の際に、

10

20

30

40

50

1つ以上の工程またはプロセスによって代謝されるか、または他に、化合物の生物学的に、薬学的にもしくは治療的に活性な形態に変換される、化合物をいう。プロドラッグを生成するために、薬学的に活性な化合物は、その活性化化合物が代謝経路によって再生されるように、改変される。プロドラッグは、薬物の代謝的安定性または輸送特性を変化させるように、副作用もしくは毒性をマスキングするように、薬物の香りを改善するように、または薬物の他の特徴もしくは特性を改変するように、設計され得る。インビボでの薬学動態学的プロセスおよび薬物代謝の知識により、当業者は、一旦薬学的に活性な化合物が公知になると、その化合物のプロドラッグを設計し得る（例えば、Nogrody (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, p 388-392を参照のこと）。

10

**【0026】**

本明細書中で記載される化合物がオレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含む場合、他で特に詳述されない限り、その化合物はE幾何異性体およびZ幾何異性体の両方を包含することが意図される。同様に、互変異性形の全てもまた、含まれることが意図される。

**【0027】**

本明細書中に提供される化合物は、キラル中心を含み得ることが理解されるはずである。そのようなキラル中心は、(R) 立体配置または (S) 立体配置のいずれかであり得るか、あるいはそれらの混合物であり得る。従って、本明細書中に提供される化合物は、立体鏡像的に純粋であり得るか、あるいは立体異性的混合物またはジアステレオマー混合物であり得る。本明細書中に提供される化合物のキラル中心は、インビボでエピマー化を受け得ることが理解されるはずである。そのようにして、その (R) 形である化合物の投与は、インビボでエピマー化を受ける化合物にとって、その (S) 形である化合物の投与と等価であることを、当業者は認識する。

20

**【0028】**

必要に応じて、活性 (+) および (-) または (R) - および (S) - 異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製され得るか、あるいは従来技術（例えば、逆相 HPLC）を使用して分割され得る。

**【0029】**

本明細書中で使用される場合、「実質的に純粋」とは、そのような純度を評価するために当業者に使用される、標準的な分析方法（例えば、薄層クロマトグラフィー (TLC)、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) および質量分析 (MS)）により決定されるような容易に検出可能な不純物を含まないことと十分に均質であるか、あるいは、さらなる精製がその物質の物理的特性および化学的特性（例えば、酵素活性および生物学的活性）を検出可能に改変しないように、十分に純粋であることを意味する。実質的に化学的に純粋な化合物を精製するための、化合物の精製方法は、当業者に公知である。しかし、実質的に化学的に純粋な化合物は、立体異性体の混合物であり得る。そのような場合、さらなる精製は、その化合物の特定の活性を増大し得る。

30

**【0030】**

「アルキル」とは、単に炭素原子と水素原子とからなり、不飽和を含まず、1～8個の炭素原子を有し、かつ、その分子の残りに、単結合によって結合されている、直鎖もしくは分枝状の炭化水素鎖基をいい、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル (iso-プロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、1, 1-ジメチルエチル (tert-ブチル) などである。

40

**【0031】**

「アルコキシ」とは、式-OR（ここで、Rは、上で定義された通りのアルキルである）である基をいい、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ (iso-プロポキシ)、n-ブトキシ、n-ペントキシ、1, 1-ジメチルエトキシ (tert-ブトキシ) などである。

50

## 【0032】

本明細書中で使用される場合、「アルケニル」とは、単に炭素原子と水素原子とからなり、少なくとも1つの二重結合を含み、2～8個の炭素原子を有し、かつ、その分子の残りに、単結合または二重結合によって結合している、直鎖もしくは分枝状の炭化水素鎖基をいい、例えば、エテニル、プロプー1－エニル、ブト－1－エニル、ペント－1－エニル、ペンター1，4－ジエニルなどである。

## 【0033】

本明細書中で使用される場合、「アルコキシ」および「アルキルチオ」とは、 $\text{RO}-$  および  $\text{RS}-$ （ここで、Rはアルキル（低級アルキルを含む）である）をいう。

## 【0034】

本明細書中で使用される場合、「アリアルオキシ」および「アリアルチオ」とは  $\text{RO}-$  および  $\text{RS}-$ （ここで、Rは、アリアル、（フェニルのような低級アリアルを含む）である）をいう。

## 【0035】

本明細書中で使用される場合、「アルキレン」とは、一実施形態では1～約20個の炭素原子を有し、別の実施形態では1～12個の原子を有する、直鎖、分枝状もしくは環状の（特定の実施形態では、直鎖もしくは分枝状の）、二価脂肪族炭化水素基をいう。さらなる実施形態では、アルキレンは、低級アルキレンを含む。アルキレン基に沿って、1つ以上の酸素、硫黄（ $\text{S}(\text{O})$  および  $\text{S}(\text{O})_2$  基を含む）が挿入され得るか、あるいは、必要に応じて、窒素原子（ $-\text{NR}-$  および  $-\text{N}^+\text{R}-$  基を含む）で置換され得る。ここで、その窒素の置換基（単数または複数）は、アルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキルまたは  $\text{COR}'$ （ここで  $\text{R}'$  は、アルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキルである）、 $-\text{OY}$  または  $-\text{NYY}$ （ここで、Yは、水素、アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルである）である。アルキレン基としては、メチレン（ $-\text{CH}_2-$ ）、エチレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、プロピレン（ $-(\text{CH}_2)_3-$ ）、メチレンジオキシ（ $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ）およびエチレンジオキシ（ $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。用語「低級アルキレン」とは、1～6個の原子を有するアルキレン基をいう。特定の実施形態では、アルキレン基は、低級アルキレン（1～3個の炭素原子のアルキレンを含む）である。

## 【0036】

本明細書中で使用される場合、「アルキリデン」とは、1つの原子が別の基に、二重結合を形成して結合する、二価の基（例えば、 $=\text{CR}'\text{R}$ ）をいう。アルキリデン基としては、メチリデン（ $=\text{CH}_2$ ）およびエチリデン（ $=\text{CHCH}_3$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で使用される場合、「アリアルアルキリデン」とは、 $\text{R}'$  または  $\text{R}$  のいずれかがアリアル基である、アルキリデン基をいう。「シクロアルキリデン」基は、 $\text{R}'$  と  $\text{R}$  とが結合して炭素環式環を形成する、基である。「ヘテロシクリリデン（heterocyclylidene）」とは、 $\text{R}'$  および  $\text{R}''$  の少なくとも1つがその鎖中にヘテロ原子を含み、 $\text{R}'$  と  $\text{R}''$  とが結合して複素環を形成する、基である。

## 【0037】

本明細書中で使用される場合、「アルキニル」とは、単に炭素原子と水素原子とからなり、少なくとも1つの三重結合を含む、2～8個の炭素原子を有し、かつ、単結合もしくは三重結合により分子の残りに結合している、直鎖もしくは分枝状の炭化水素鎖基をいい、例えば、エチニル、プロプー1－イニル、ブト－1－イニル、ペント－1－イニルなどが挙げられる。

## 【0038】

本明細書中で使用される場合、「アミジノ」とは、式  $-\text{C}(=\text{NR})\text{N}(\text{R}')\text{R}''$ （ここで、 $\text{R}$ 、 $\text{R}'$  および  $\text{R}''$  は、各々独立して、水素またはアルキルである）を有する基を意味する。

## 【0039】

本明細書中で使用される場合、「アミノ」とは、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ または $-\text{N}(\text{R}')\text{R}''$ （ここで、 $\text{R}$ 、 $\text{R}'$ および $\text{R}''$ は、アルキル基である）をいう。

【0040】

本明細書中で使用される場合、「アラルキル」とは、アルキルの水素原子の1つがアリール基により置き換えられている、アルキル基をいう。

【0041】

本明細書中で使用される場合、「アリール」とは、6～19個の炭素原子を含む、芳香族の単環式もしくは多環式の基をいう。アリール基としては、例えば、非置換もしくは置換のフルオレニル、非置換もしくは置換のフェニル、および非置換もしくは置換のナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0042】

本明細書中で使用される場合、「アジド」とは、式 $-\text{N}_3$ を有する基をいう。

【0043】

本明細書中で使用される場合、「シクロアルキル」とは、特定の実施形態では3～10個の炭素原子を有し、他の実施形態では3～6個の炭素原子を有する、飽和の単環式もしくは多環式の環系をいう；これらの全ては、必要に応じて、オキソ、チオキソ、または環外のアルキリデンで置換され得る。「シクロアルケニル」および「シクロアルキニル」とは、それぞれ、少なくとも1つの二重結合および少なくとも1つの三重結合を含む、単環式もしくは多環式の環系をいう。シクロアルケニル基およびシクロアルキニル基は、特定の実施形態では、3～10個の炭素原子を含み得る。シクロアルケニル基は、さらなる実施形態で、4～7個の炭素原子を含み、シクロアルキニル基は、さらなる実施形態で、8～10個の炭素原子を含む。シクロアルキル基、シクロアルケニル基およびシクロアルキニル基の環系は、1つの環から構成され得るか、あるいは、縮合、架橋もしくはスピロ連結様式で一緒に結合し得る2つ以上の環から構成され得る。「シクロアルケニル、シクロアルキニル (Cycloalk(en)(yn)yl)」とは、少なくとも1つの二重結合および少なくとも1つの三重結合を含む、シクロアルキル基をいう。

20

【0044】

本明細書中で使用される場合、「ホルムアミジノ」とは、式 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する基をいう。

【0045】

本明細書中で使用される場合、「グアニジノ」とは、式 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}''\text{R}'''$ （ここで、 $\text{R}$ 、 $\text{R}'$ 、 $\text{R}''$ および $\text{R}'''$ は、各々独立して、水素またはアルキルである）を有する基をいう。

30

【0046】

本明細書中で使用される場合、「ハロ」、「ハロゲン」または「ハライド」とは、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ または $\text{I}$ をいう。

【0047】

本明細書中で使用される場合、「ハロアルキル」とは、水素原子の1つ以上のハロゲンで置き換えられているアルキル基をいう。そのような基としては、クロロメチル、トリフルオロメチルおよび1-クロロ-2-フルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0048】

本明細書中で使用される場合、「ハロアルコキシ」とは、 $\text{RO}-$ （ここで、 $\text{R}$ はハロアルキル基である）をいう。

【0049】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロアラルキル」とは、アルキルの水素原子の1つがヘテロアリール基により置き換えられている、アルキル基をいう。

【0050】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロアリール」とは、特定の実施形態では、環系中の原子の1つ以上（一実施形態では1～3個）がヘテロ原子（炭素以外の元素（窒素、酸

50

素または硫黄が挙げられるが、これらに限定されない) ) である、約5～約15員の、単環式もしくは多環式の芳香環系をいう。ヘテロアリアル基は、必要に応じて、ベンゼン環に縮合し得る。ヘテロアリアル基としては、フリル、イミダゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、チエニル、ピリジルピロリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、キノリニルおよびイソキノリニルが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0051】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロシクリル」とは、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1～5個のヘテロ原子とから構成される、安定な3～18員の環基をいう。本発明の目的のために、ヘテロシクリル基は、縮合環系または架橋環系を含み得る、単環式環系、二環式環系、三環式環系または四環式環系であり得る；ヘテロシクリル基中の窒素原子、炭素原子または硫黄原子は、必要に応じて酸化され得る；その窒素原子は、必要に応じて四級化され得る；そのヘテロシクリル基は、芳香族または部分飽和もしくは完全飽和であり得る。そのようなヘテロシクリル基の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズインドリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4, 6]イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル；カルバゾリル、シンノリニル(cinnoliny l)、ジオキソラニル、ジベンゾフラニル、デカヒドロイソキノリル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、インドリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキシラニル(oxirany l)、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニルピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キノクリジニル、イソキノリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロフリル、トリアジニル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、およびチアモルホリニルスルホン。

#### 【0052】

本明細書中で使用される場合、「ヒドラゾン」とは、二重結合を形成して別の基の炭素原子に結合する、 $=NNR_2$ （ここで、Rは水素またはアルキルである）のような二価の基をいう。

#### 【0053】

本明細書中で使用される場合、「イミド」とは、式 $RC(=O)N(H)C(=O)R'$ （ここで、RおよびR'は、各々独立して、共有結合して環を形成する、メチレン、エチレンまたはプロピレン基である）を有する環式基をいう。

#### 【0054】

本明細書中で使用される場合、「イミノ」とは、二重結合を形成して別の基の炭素原子に結合する、 $=NR$ （ここで、Rは水素またはアルキルである）のような二価の基をいう。

#### 【0055】

本明細書中で使用される場合、「必要に応じて置換されているアルキル」、「必要に応じて置換されているアルケニル」および「必要に応じて置換されているアルキニル」とは、それぞれ、1つ以上の置換基により必要に応じて置換され得る、アルキル基、アルケニ

10

20

30

40

50

ル基およびアルキニル基をいう。上記置換基は、独立して、ニトロ、ハロ、アジド、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-OR^x$ 、 $-N(R^y)(R^z)$ 、 $-SR^x$ 、 $-C(J)R^x$ 、 $-C(J)OR^x$ 、 $-C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-C(J)SR^x$ 、 $-S(O)_tR^x$ （ここで $t$ は1または2である）、 $-Si(R^w)_3$ 、 $-N(R^x)S(O)_2R^w$ 、および $-S(O)_2N(R^y)(R^z)$ であり、ここで：

$R^x$ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

$R^y$ および $R^z$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであるか；あるいは

$R^y$ および $R^z$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

$R^w$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

$R^v$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシ、 $-OR^x$ または $-N(R^y)(R^z)$ であり；そして

$J$ は、O、 $NR^x$ またはSである。

#### 【0056】

本明細書中で使用される場合、「必要に応じて置換されているアリール」、「必要に応じて置換されているシクロアルキル」、「必要に応じて置換されているヘテロアリール」および「必要に応じて置換されているヘテロシクリル」とは、それぞれ、必要に応じて1つ以上の置換基で置換されている、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基およびヘテロアリール基をいい、その置換基は、ニトロ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、アジド、シアノ、オキソ、チオキソ、必要に応じてハロ、シアノ、ヒドロキシで置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルコキシ、必要に応じて置換されているアミノまたは必要に応じて置換されている硫化物、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、 $-R^u-OR^x$ 、 $-R^u-N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^u-SR^x$ 、 $-R^u-C(J)R^x$ 、 $-R^u-C(J)OR^x$ 、 $-R^u-C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^u-C(J)SR^x$ 、 $-R^u-S(O)_tR^x$ （ここで、 $t$ は1または2である）、 $-R^u-Si(R^w)_3$ 、 $-R^u-N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^u-S(O)_2N(R^y)(R^z)$ からなる群より選択され、ここで：

各 $R^u$ は、独立して、アルキレンまたは直接結合であり；

各 $R^v$ は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシ、 $-OR^x$ または $-N(R^y)(R^z)$ であり；

$R^w$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

各 $R^x$ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

$R^y$ および $R^z$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

$R^y$  および  $R^z$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；そして

J は、O、 $NR^x$  または S である。

#### 【0057】

本明細書中で使用される場合、「オキシム」とは、二重結合を形成して他の基の炭素原子に結合している、 $=N-OH$  のような二価の基をいう。

#### 【0058】

本明細書中で使用される場合、「オキソ」とは、炭素に二重結合している酸素原子をいう。

#### 【0059】

本明細書中で使用される場合、プソイドハライドまたはプソイドハロ基は、実質的にハライドと類似して挙動する基である。そのような化合物は、ハライドと同じ様式で使用され得、ハライドと同じ様式で処置され得る。プソイドハライドとしては、シアニド、シアネート、チオシアネート、セレノシアネート、トリフルオロメトキシ、およびアジドが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0060】

本明細書中で使用される場合、「チオキソ」とは、炭素に二重結合した硫黄原子をいう。

#### 【0061】

任意の所定の置換基の数が特定されない場合（例えば、ハロアルキル）、1 つ以上の置換基が存在し得る。例えば、「ハロアルキル」は、1 つ以上の同じかまたは異なるハロゲンを含み得る。別の例として、「 $C_{1-3}$  アルコキシフェニル」は、1、2 または 3 個の炭素を含む、同じかまたは異なるアルコキシ基を 1 つ以上含み得る。

#### 【0062】

本明細書中で使用される場合、任意の保護基、アミノ酸および他の化合物についての略語は、他で特に示されない限り、一般的な使用の認識された略語に従うか、または IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Biochem. 11:942-944 (1972)) を参照のこと）に従う。

#### 【0063】

本明細書中で使用される場合、以下の用語は、化学的文献において受容された意味を有する。

|                                    |                                                         |    |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------|----|
| AcOH                               | 酢酸                                                      |    |
| anhyd                              | 無水物                                                     |    |
| CDI                                | 1, 1'-カルボニルジイミダゾール                                      |    |
| CHCl <sub>3</sub>                  | クロロホルム                                                  |    |
| conc                               | 濃縮                                                      |    |
| DCM                                | ジクロロメタン                                                 |    |
| DOTAP                              | N-[1-(2, 3-ジオレオイルオキシ)]-N, N, N-トリメチルアンモニウムプロパンメチルスルフェート | 40 |
| DMF                                | N, N-ジメチルホルムアミド                                         |    |
| DMSO                               | ジメチルスルホキシド                                              |    |
| Et <sub>2</sub> O                  | ジエチルエーテル                                                |    |
| EtOAc                              | 酢酸エチル                                                   |    |
| EtOH                               | エタノール (100%)                                            |    |
| Hex                                | ヘキサン                                                    |    |
| MeOH                               | メタノール                                                   |    |
| NH <sub>4</sub> OAc                | 酢酸アンモニウム                                                |    |
| Pd/C                               | パラジウム担持活性炭素                                             |    |
| Pd[PPh <sub>3</sub> ] <sub>4</sub> | テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0)                             | 50 |

10

20

30

40

50

|           |                          |
|-----------|--------------------------|
| s a t d   | 飽和                       |
| T B A F   | テトラブチルアンモニウムフルオライド       |
| T B S C I | t e r t -ブチルジメチルシリルクロライド |
| T E A     | トリエチルアミン                 |
| T H F     | テトラヒドロフラン                |

(B. 本発明の化合物の好ましい実施形態)

核レセプターの活性を調節するための組成物および方法で使用するための化合物が提供される。特に、ビタミンDレセプターを調節するための組成物および方法で使用するための化合物が、提供される。

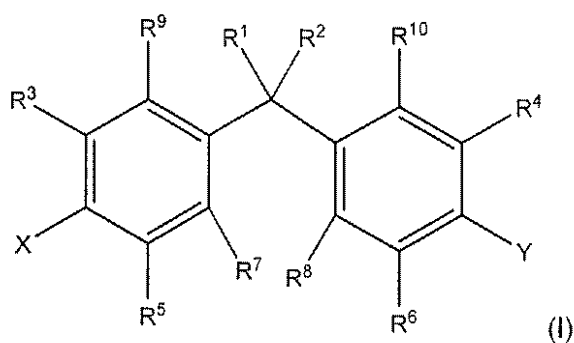
【0064】

10

第1の実施形態では、本発明の要旨において上に記載されるような、本発明の化合物は、式(I)：

【0065】

【化28】



20

の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体であって、その単一の異性体、異性体の混合物、もしくは異性体のラセミ混合物として；その溶媒和物もしくは多形体として；またはそのプロドラッグもしくは代謝物として；またはその薬学的に受容可能な塩としてのものであり；ここで：

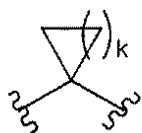
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、各々独立して、ハロ、ハロアルキル、プソイドハロ、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているアリールまたは必要に応じて置換されているヘテロアリールであるか；あるいは

30

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に、

【0066】

【化29】



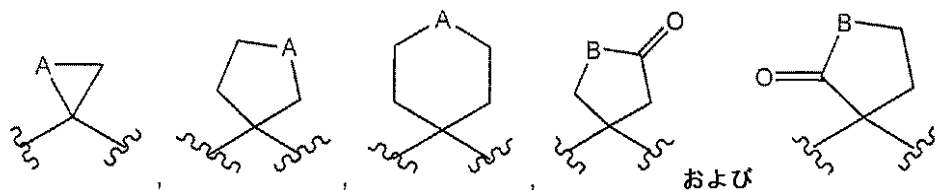
40

からなる必要に応じて置換されているシクロアルキルを形成し、ここでkは、1～6の整数であるか；あるいは

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に、

【0067】

## 【化 30】



からなる群より選択される必要に応じて置換されているヘテロシクリルを形成し、ここで A は、 $-O-$ 、 $-NR^x-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  または  $-S(O)_2-$  であり、ここで  $R^x$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-R^{14}-C(J)R^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)R^{16}OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)SR^{16}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{17})N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-R^{14}-S(O)_pN(R^{18})R^{19}$  または  $-R^{14}-S(O)_pR^{20}$  であり；そして B は、 $-O-$ 、 $-S-$  または  $-NR^y-$  であり、ここで  $R^y$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；そして各 p は独立して、0～2 であり；

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、プソイドハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アジド、 $-R^{14}-R^{15}$ 、 $-R^{14}-N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-SR^{15}$ 、 $-R^{14}-OC(J)R^{15}$ 、 $-R^{14}-NR^{17}C(J)R^{15}$ 、 $-R^{14}-OC(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-NR^{17}C(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-NR^{17}C(J)OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)R^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)SR^{16}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{18})R^{19}$  または  $-R^{14}C(J)N(R^{17})N(R^{18})R^{19}$  であり；

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  は、各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、プソイドハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシまたはハロアルコキシであり；

X は  $R^{25}$  であり；

Y は独立して、 $R^{30}$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{32}$  または  $-N(R^{33})(R^{34})$  であり；

$R^{25}$  および  $R^{30}$  は、各々独立して、以下：

(i) 必要に応じて置換されているアルキルであって、該アルキルは、1～10 個の置換基で置換され得、該置換基は、各々独立して、ハロ、プソイドハロ、ニトロ、シアノ、チオキソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているヘテロシクリルアルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているアラルキル、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているヘテロアラルキル、 $-OR^{15}$ 、 $-OR^{16}OR^{15}$ 、 $-N(R^{18})R^{19}$ 、 $-N(R^{17})N(R^{18})R^{19}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-SR^{16}SR^{15}$ 、 $-N(R^{17})N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-OC(J)R^{15}$ 、 $-NR^{17}C(J)R^{15}$ 、 $-OC(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-NR^{17}C(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-NR^{17}C(J)OR^{15}$ 、 $-OC(J)OR^{15}$ 、 $-P(R^{21})_2$ 、 $-P(O)(R^{21})_2$ 、 $-OP(O)(R^{21})_2$ 、 $-C(J)R^{15}$ 、 $-C(J)OR^{15}$ 、 $-C(J)SR^{16}$ 、 $-C(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-C(J)N(R^{17})N(R^{18})R^{19}$ 、 $-C(J)N(R^{17})N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-C(R^{17})=NOR^{15}$ 、 $-C(R^{17})=NR^{17}$ 、 $-C(R^{17})=NN(R^{18})R^{19}$  および  $-C(=NR^{17})N(R^{18})R^{19}$  からなる群より選択される、アルキル；または

(ii) 必要に応じて置換されているアルケニルもしくは必要に応じて置換されている

アルキニルであって、これらのいずれかは、1～10個の置換基で置換され得、該置換基は、各々独立して、オキソ、チオキソ、ハロ、プソイドハロ、ニトロ、シアノ、アジド、アミジノ、グアニジノ、 $-OR^{15}$ 、 $-OR^{16}OR^{15}$ 、 $-N(R^{18})R^{19}$ 、 $-N(R^{17})N(R^{18})R^{19}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-SR^{16}SR^{15}$ 、 $-S(O)_pR^{20}$ 、 $-N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-N(R^{17})N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-OC(J)R^{15}$ 、 $-NR^{17}C(J)R^{15}$ 、 $-OC(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-NR^{17}C(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-NR^{17}C(J)OR^{15}$ 、 $-OC(J)OR^{15}$ 、 $-P(R^{21})_2$ 、 $-P(O)(R^{21})_2$ 、 $-OP(O)(R^{21})_2$ 、 $-C(J)R^{15}$ 、 $-C(J)OR^{15}$ 、 $-C(J)SR^{16}$ 、 $-C(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-C(J)N(R^{17})N(R^{18})R^{19}$ 、 $-C(J)N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-C(J)N(R^{17})N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-C(R^{17})=NOR^{15}$ 、 $-C(R^{17})=NR^{17}$ 、 $-C(R^{17})=NN(R^{18})R^{19}$ 、 $-C(=NR^{17})N(R^{18})R^{19}$ 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される、アルケニルもしくはアルキニル；

10

のような(i)または(ii)から選択され；

$R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ および $R^{34}$ は、各々独立して、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニルまたは必要に応じて置換されているシクロアルキルであり；これらの全ては、1～10個の置換基で置換され得、該置換基は、各々独立して、オキソ、ハロ、プソイドハロ、ニトロ、シアノ、アジド、アミジノ、グアニジノ、 $-OR^{15}$ 、 $-OR^{16}OR^{15}$ 、 $-N(R^{18})R^{19}$ 、 $-N(R^{17})N(R^{18})R^{19}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-SR^{16}SR^{15}$ 、 $-S(O)_pR^{20}$ 、 $-N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-N(R^{17})N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-OC(J)R^{15}$ 、 $-NR^{17}C(J)R^{15}$ 、 $-OC(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-NR^{17}C(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-NR^{17}C(J)OR^{15}$ 、 $-OC(J)OR^{15}$ 、 $-P(R^{21})_2$ 、 $-P(O)(R^{21})_2$ 、 $-OP(O)(R^{21})_2$ 、 $-C(J)R^{15}$ 、 $-C(J)OR^{15}$ 、 $-C(J)SR^{16}$ 、 $-C(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-C(J)N(R^{17})N(R^{18})R^{19}$ 、 $-C(J)N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-C(J)N(R^{17})N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-C(R^{17})=NOR^{15}$ 、 $-C(R^{17})=NR^{17}$ 、 $-C(R^{17})=NN(R^{18})R^{19}$ 、 $-C(=NR^{17})N(R^{18})R^{19}$ 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、そして $R^{34}$ はさらに水素であり得；

20

30

各 $R^{14}$ は独立して、直接結合であるか、またはアルキレンであり；

各 $R^{15}$ および $R^{17}$ は独立して、水素、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているアリールまたは必要に応じて置換されているヘテロアリールであり、これらの全ては、置換されている場合、1～5個の置換基で置換され、該置換基は各々独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシおよびアミノから選択され；

40

各 $R^{16}$ および $R^{20}$ は独立して、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているアリールまたは必要に応じて置換されているヘテロアリールであり、これらの全ては、置換されている場合、1～5個の置換基で置換され、該置換基は各々独立して、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシおよびアミノから選択され；そして

各 $R^{18}$ および $R^{19}$ は独立して、水素、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているアリールまたは必要に応じて置換されているヘテロアリールであ

50

り、これらの全ては、置換されている場合、1～5個の置換基で置換され、該置換基は各々独立して、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシおよびアミノから選択されるか；

あるいは、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  は、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

各  $R^{21}$  は独立して、アルキル、 $-OR^{22}$  または  $-N(R^{23})R^{24}$  であり；

$R^{22}$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはアラルキルであり；

$R^{23}$  および  $R^{24}$  は、各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルであるか；あるいは

$R^{23}$  および  $R^{24}$  は、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し； 10

各  $J$  は独立して、 $O$  または  $S$  であり；

ただし、 $R^1$  および  $R^2$  が置換シクロヘキシルを形成する場合、該シクロヘキシルは、gem-ジアリール置換基に対して4位で置換されている場合、ハロ、シアノ、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているアリールおよび必要に応じて置換されているヘテロアリールからなる群より選択される置換基で置換されており；そして

ただし、 $R^{25}$  または  $R^{30}$  のいずれかが；

$-CH_2COOH$ ； $-CH_2-5$ -テトラゾリル； $-CH_2COOMe$ ； $-CH_2COOEt$ ； $-CH_2NH(CH_2COOH)$ ； $-CH_2N(C(O)Me)(CH_2COOH)$ ； $-CH_2-N$ -ピロリジン-2-オン； $-CH_2-(1$ -メチルピロリジン-2-オン-3-イル)； $-CH_2COOH$ ； $-CH_2C(O)NH_2$ ； $-CH_2C(O)NMe_2$ ； $-CH_2C(O)NHMe$ ； $-CH_2C(O)-N$ -ピロリジン； $-CH(OH)COOH$ ； $-CH(OH)C(O)NH_2$ ； $-CH(OH)C(O)NHMe$ ； $-CH(OH)C(O)NMe_2$ ； $-CH(OH)C(O)NEt_2$ ； $-CH_2CH_2COOH$ ； $-CH_2CH_2COOMe$ ； $-CH_2CH_2COOEt$ ； $-CH_2CH_2COOMe$ ； $-CH_2CH_2COOEt$ ； $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ ； $-CH_2CH_2C(O)NHMe$ ； $-CH_2CH_2C(O)NMe_2$ ；または $-CH_2CH_2-5$ -テトラゾリルでない。 20

【0068】 30

その第1の実施形態の第1の局面は、

$X$ が $R^{25}$ であり；

$Y$ が $-SR^{32}$ または $-N(R^{33})(R^{34})$ であり；

$R^1$  および  $R^2$  が、各々独立して、アルキルまたはハロアルキルであり；

$R^3$  および  $R^4$  が、各々独立して、水素、ハロ、プソイドハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；そして

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  が水素である、化合物である。

【0069】

上記第1の実施形態の第2の局面は、 40

$X$ が $R^{25}$ であり；

$Y$ が $-OR^{31}$ であり；

$R^1$  および  $R^2$  が、各々独立して、アルキルまたはハロアルキルであり；

$R^3$  および  $R^4$  が、各々独立して、水素、ハロ、プソイドハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；そして

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  が水素である、化合物である。

【0070】

上記第1の実施形態の第3の局面は、

$X$ が $R^{25}$ であり； 50

Yが $-OR^{3\ 1}$ であり；  
 $R^1$ および $R^2$ が、各々独立して、アルキルまたはハロアルキルであり；  
 $R^3$ および $R^4$ が、各々独立して、水素、ハロ、プソイドハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；  
 $R^{2\ 5}$ および $R^{3\ 1}$ が、必要に応じて置換されているアルキルであり；そして  
 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{1\ 0}$ が水素である、  
 化合物である。

## 【0071】

上記第1の実施形態の第4の局面は、  
 $X$ が $R^{2\ 5}$ であり；  
 $Y$ が $-OR^{3\ 1}$ ；であり；  
 $R^1$ および $R^2$ が、各々独立して、アルキルまたはハロアルキルであり；  
 $R^3$ および $R^4$ が、各々独立して、ハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；  
 $R^{2\ 5}$ が、必要に応じて置換されているアルケニルであり；  
 $R^{3\ 1}$ が、必要に応じて置換されているアルキルであり；そして  
 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{1\ 0}$ が水素である、  
 化合物である。

10

## 【0072】

上記第1の実施形態の第5の局面は、  
 $X$ が $R^{2\ 5}$ であり；  
 $Y$ が $-OR^{3\ 1}$ であり；  
 $R^1$ および $R^2$ が、各々独立して、アルキルまたはハロアルキルであり；  
 $R^3$ および $R^4$ が、各々独立して、ハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；  
 $R^{2\ 5}$ が、必要に応じて置換されているアルキニルであり；  
 $R^{3\ 1}$ が、必要に応じて置換されているアルキルであり；そして  
 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{1\ 0}$ が水素である、  
 化合物である。

20

## 【0073】

上記第1の実施形態の第6の局面は、 $X$ が $R^{2\ 5}$ であり、 $Y$ が $R^{3\ 0}$ である、化合物である。

30

## 【0074】

上記第1の実施形態の第7の局面は、 $X$ が $R^{2\ 5}$ であり； $Y$ が $R^{3\ 0}$ であり；そして  
 $R^{2\ 5}$ および $R^{3\ 0}$ が、各々独立して、置換アルキル、置換アルケニルまたは置換アルキニルである、化合物である。

## 【0075】

上記第1の実施形態の第8の局面は、  
 $X$ が $R^{2\ 5}$ であり；  
 $Y$ が $R^{3\ 0}$ であり；そして  
 $R^{2\ 5}$ および $R^{3\ 0}$ が、各々独立して、置換アルキル、置換アルケニルまたは置換アルキニルであり；そして $R^3$ および $R^4$ が、各々独立して、アルキルまたはハロアルキルである、  
 化合物である。

40

## 【0076】

上記第2の実施形態の第9の局面は、  
 $X$ が $R^{2\ 5}$ であり；  
 $Y$ が $-N(R^{2\ 8})R^{2\ 9}$ であり；  
 $R^1$ および $R^2$ がエチルであり；  
 $R^3$ および $R^4$ が、メチルであり；  
 $R^{2\ 5}$ が、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニルまたは必要に応じて置換されているアルキニルであり；

50

$R^{2\ 8}$  および  $R^{2\ 9}$  が、以下のような (i) および (i i) から選択され：  
 $R^{2\ 8}$  および  $R^{2\ 9}$  が、必要に応じて置換されているアルキルであり、  
 $R^{2\ 8}$  および  $R^{2\ 9}$  の 1 つが、必要に応じて置換されているアルキルであり、 $R^{2\ 8}$  および  $R^{2\ 9}$  のもう 1 つが、水素である、  
 化合物である。

## 【0077】

上記第 2 の実施形態の第 10 の局面は、  
 $X$  が  $R^{2\ 5}$  であり；  
 $Y$  が  $-N(R^{2\ 8})R^{2\ 9}$  であり；  
 $R^1$  および  $R^2$  がエチルであり；  
 $R^3$  および  $R^4$  が、メチルであり；  
 $R^{2\ 5}$  が、上で定義されたとおりの群 (a) または群 (b) から選択される必要に応じて置換されているアルキル、上で定義されたとおりの群 (c) または群 (d) から選択される必要に応じて置換されているアルケニル、あるいは上で定義されたとおりの群 (e) または群 (f) から選択される必要に応じて置換されているアルキニルであり；  
 $R^{2\ 8}$  および  $R^{2\ 9}$  が、以下のような (i) および (i i) から選択され：  
 $R^{2\ 8}$  および  $R^{2\ 9}$  が、上で定義された通りの群 (a) または群 (b) から選択される必要に応じて置換されているアルキルであり、  
 $R^{2\ 8}$  および  $R^{2\ 9}$  の 1 つは、必要に応じて置換されているアルキルであり、 $R^{2\ 8}$  および  $R^{2\ 9}$  のもう 1 つは、水素である、  
 化合物である。

## 【0078】

上記第 1 の実施形態の別の局面では、好ましい化合物は、  
 $3-(2\text{-メチル}-4-\{2, 2, 2\text{-トリフルオロ}-1-[4-(2\text{-ヒドロキシ}-3, 3\text{-ジメチル}-ブトキシ))-3\text{-メチル}-フェニル]-1\text{-フェニル}-エチル}\text{-フェノキシ})\text{-プロパン}-1, 2\text{-ジオール}$ ；  
 $3-(4-\{4-[4-(2\text{-ヒドロキシ}-3, 3\text{-ジメチル}-ブトキシ))-3\text{-メチル}-フェニル]\text{-ピペリジン}-4\text{-イル}\}-2\text{-メチル}-フェノキシ)\text{-プロパン}-1, 2\text{-ジオール}$ ；  
 $3-(4-\{4-[4-(2\text{-ヒドロキシ}-3, 3\text{-ジメチル}-ブトキシ))-3\text{-メチル}-フェニル]\text{-ピペリジン}-4\text{-イル}\}-2\text{-メチル}-フェノキシ)\text{-プロパン}-1, 2\text{(S)-ジオール}$ ；  
 $1-\{4-[4-(2\text{(S)}, 3\text{-ジヒドロキシ}-プロポキシ))-3\text{-メチル}-フェニル]-4-[4-(2\text{-ヒドロキシ}-3, 3\text{-ジメチル}-ブトキシ))-3\text{-メチル}-フェニル]\text{-ピペリジン}-1\text{-イル}\}\text{-エタノン}$ ；および  
 $1-(4-\{1\text{-アセチル}-4-[4-(3, 3\text{-ジメチル}-2\text{-オキソ}-ブトキシ))-3\text{-メチル}-フェニル]\text{-ピペリジン}-4\text{-イル}\}-2\text{-メチル}-フェノキシ)-3, 3\text{-ジメチル}-ブタン-2\text{-オン}$   
 である。

## 【0079】

本発明の第 2 の実施形態は、式 (I) の化合物であり、ここで：  
 $R^1$  および  $R^2$  は、各々独立して、ハロ、ハロアルキル、プソイドハロ、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているアリールまたは必要に応じて置換されているヘテロアリールであるか；あるいは

$R^1$  および  $R^2$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、

## 【0080】

## 【化 3 1】

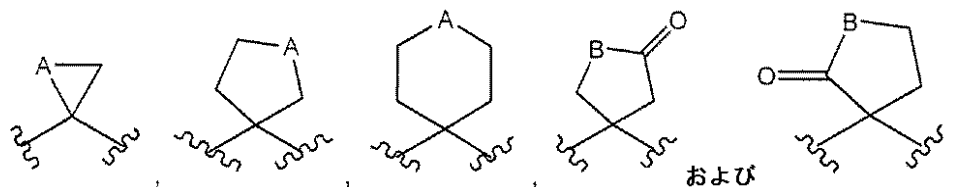


からなる必要に応じて置換されているシクロアルキルを形成し、ここで  $k$  は、1～6の整数であるか；あるいは

$R^1$  および  $R^2$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、

## 【0081】

## 【化 3 2】



からなる群より選択される必要に応じて置換されているヘテロシクリルを形成し、ここで、 $A$  が、 $-O-$ 、 $-NR^x-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  または  $-S(O)_2-$  であり、ここで  $R^x$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-R^{14}-C(J)R^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)R^{16}OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)SR^{16}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{17})N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-R^{14}-S(O)_pN(R^{18})R^{19}$  または  $-R^{14}-S(O)_pR^{20}$  であり；そして  $B$  は、 $-O-$ 、 $-S-$  または  $-NR^y-$  であり、ここで  $R^y$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；そして各  $p$  は独立して、0～2であり；

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、プソイドハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アジド、 $-R^{14}-OR^{15}$ 、 $-R^{14}-N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-SR^{15}$ 、 $-R^{14}-OC(J)R^{15}$ 、 $-R^{14}-NR^{17}C(J)R^{15}$ 、 $-R^{14}-OC(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-NR^{17}C(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-NR^{17}C(J)OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)R^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)SR^{16}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{18})R^{19}$  または  $-R^{14}C(J)N(R^{17})N(R^{18})R^{19}$  であり；

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  は、各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、プソイドハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシまたはハロアルコキシであり；

$R^{25}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$  および  $R^{34}$  は、各々独立して、群 a) または群 b) から選択される必要に応じて置換されているアルキル、群 c) または群 d) から選択される必要に応じて置換されているアルケニル、あるいは群 e) または群 f) から選択される必要に応じて置換されているアルキニルであり；そして

$R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$  および  $R^{34}$  は、さらに、群 g) から選択される必要に応じて置換されているシクロアルキルであり；そして

$R^{34}$  はさらに水素であり得；

群 (a) は、

## 【0082】

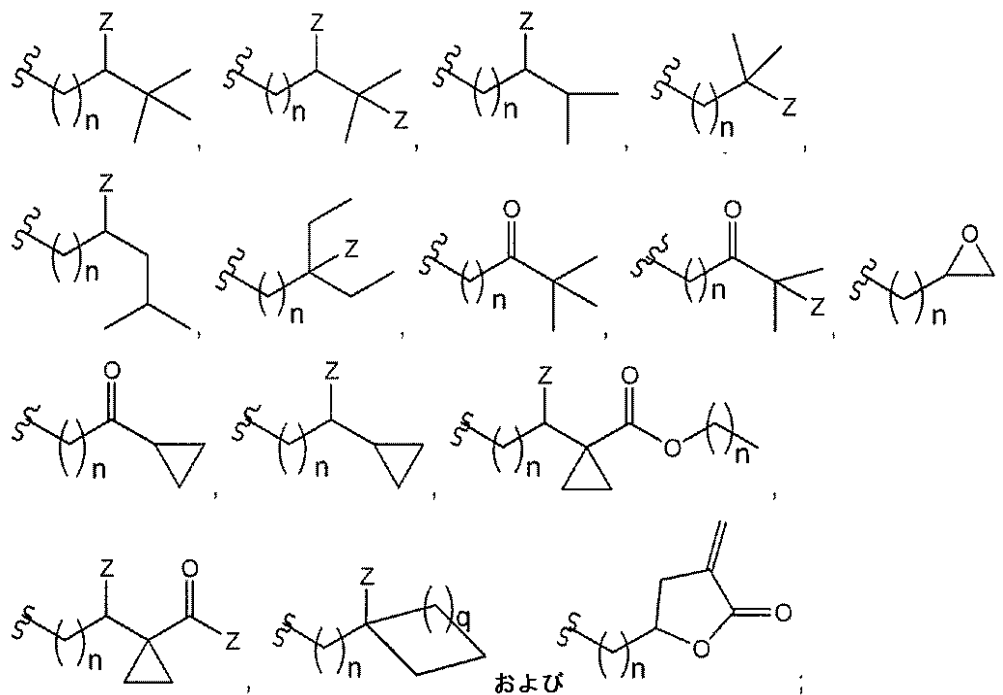
10

20

30

40

【化 3 3】



10

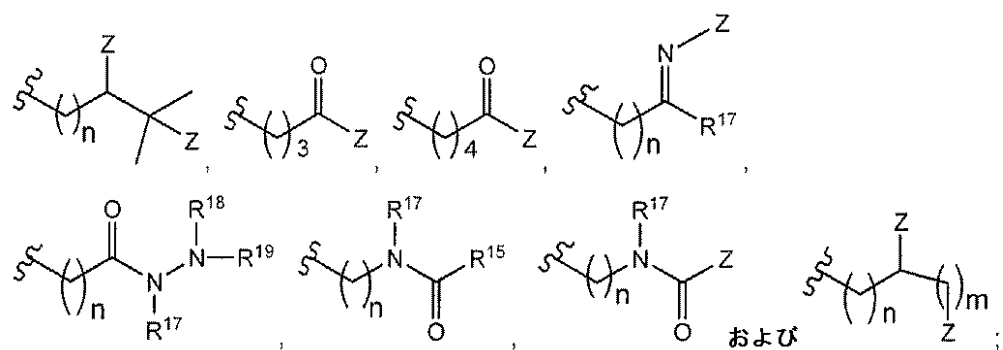
20

からなり

群 (b) は、

【0083】

【化 3 4】



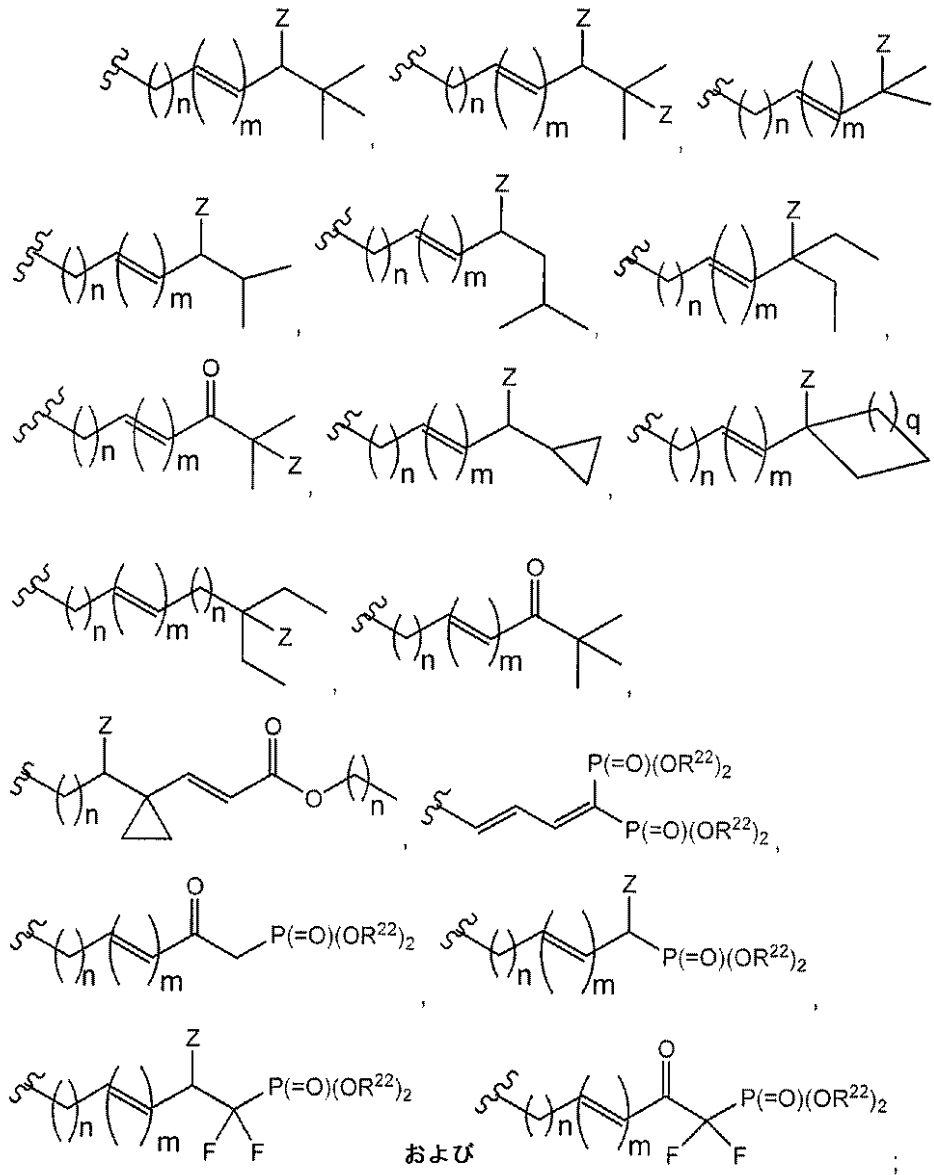
30

からなり、

群 (c) は、

【0084】

【化 3 5】



10

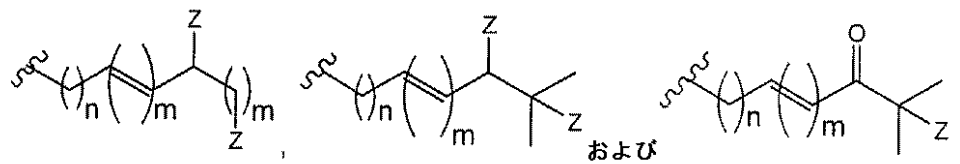
20

30

のシス立体配座およびトランス立体配座の両方からなり、そして  
群 (d) は、

【0085】

【化 3 6】

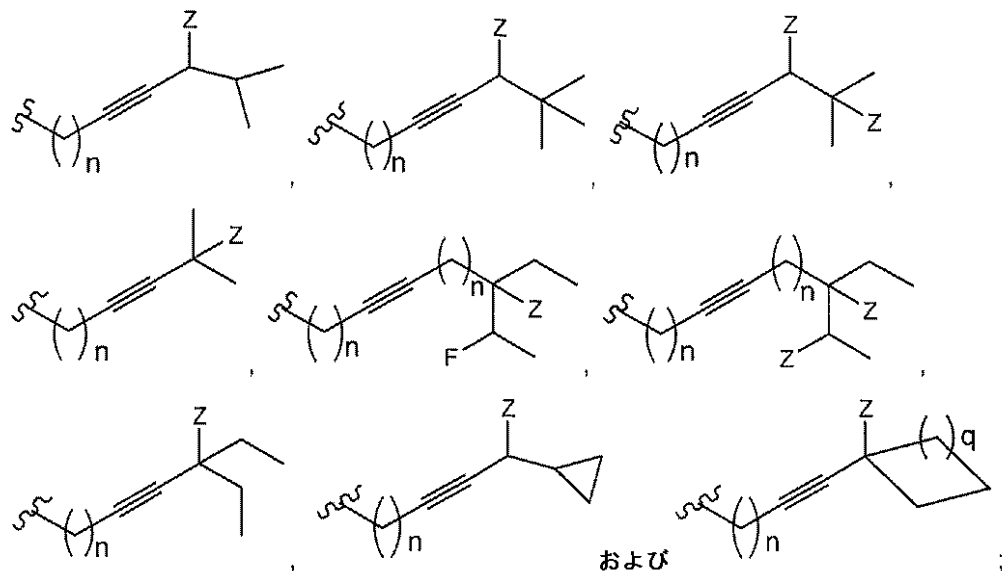


40

のシス立体配座およびトランス立体配座の両方からなり、  
群 (e) は、

【0086】

【化 3 7】

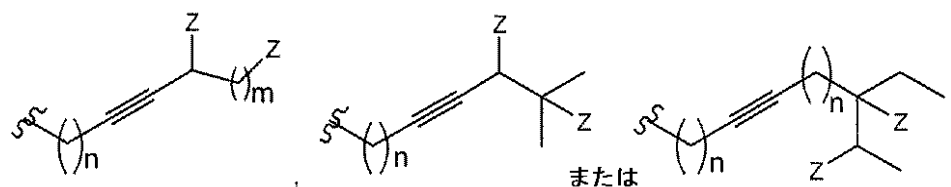


からなり、

群 (f) は、

【0087】

【化 3 8】

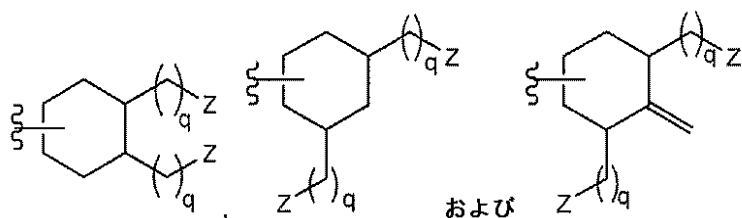


からなり、そして

群 (g) は、

【0088】

【化 3 9】



からなり、

各 Z は、独立して、OH、OR、NH<sub>2</sub>、NHR、N(R) (R) であり、ここで R は、各々独立して、アルキルまたはハロアルキルであり；各 n は、独立して 0～4 の整数であり；各 m は、独立して、1～2 の整数であり、そして各 q は、独立して、0～4 の整数であり；

群 a)、b) c)、d)、e)、f) および g) の任意の成員は、必要に応じてハロゲン化され得る、化合物である。

【0089】

上記第 2 の実施形態の第 1 の局面は、式 (I) を有する化合物であり、ここで：

X が R<sup>2 5</sup> であり；

Y が -OR<sup>3 1</sup> であり；

40

50

$R^1$  および  $R^2$  が、各々独立して、アルキルまたはハロアルキルであり；

$R^3$  および  $R^4$  が、各々独立して、水素、ハロ、プソイドハロ、アルキルまたはハロアルキルであり；

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  が水素であり；そして

$R^{25}$  および  $R^{31}$  が、各々独立して、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニルまたは必要に応じて置換されているシクロアルキルである。

【0090】

上記第2の実施形態の第2の局面は、式(I)を有する化合物であり、ここで：

Xは $R^{25}$ であり；

10

Yは $-OR^{31}$ であり；

$R^1$  および  $R^2$  は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されているシクロアルキルまたは必要に応じて置換されているヘテロシクリルを形成し、

本明細書中、そのシクロアルキルは、

【0091】

【化40】



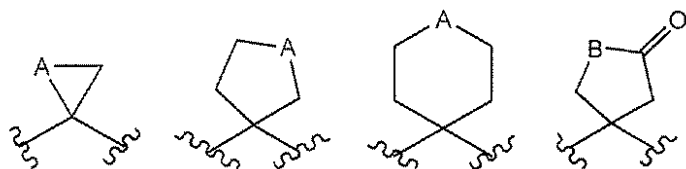
20

であり、ここでkは1～6の整数であり；

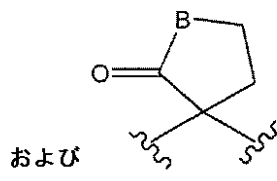
そのヘテロシクリルは、

【0092】

【化41】



30



および

からなる群より選択され； i

ここで、Aは、 $-O-$ 、 $-NR^x-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり、ここで $R^x$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アミジノ、グアニジノ、 $-R^{14}-C(J)R^{15}$ 、 $-R^{14}-(J)OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)R^{16}OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)SR^{16}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{17})N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-(J)N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-R^{14}-S(O)_pN(R^{18})R^{19}$ または $-R^{14}-S(O)_pR^{20}$ であり；ここでBは、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^y-$ であり、 $R^y$ は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；そして各pは独立して、0～2であり；

40

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、水素、ハロ、プソイドハロ、アルキルまたはハロアルキルであり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  は水素であり；そして

$R^{25}$  および  $R^{31}$  は、各々独立して、上で定義される通りの群(a)または群(b)から選択される必要に応じて置換されているアルキル、上で定義される通りの群(c)ま

50

たは群 (d) から選択される必要に応じて置換されているアルケニル、上で定義される通りの群 (e) または群 (f) から選択される必要に応じて置換されているアルキニル；上で定義される通りの群 (g) から選択される必要に応じて置換されているシクロアルキル、上で定義される通りの群 (h) から選択される必要に応じて置換されているアリールまたは必要に応じて置換されているヘテロアリールであり；

$R^{14} - R^{20}$  は、発明の要旨で定義されている。

#### 【0093】

上記第2の実施形態の第3の局面は、 $R^{25}$  および  $R^{31}$  が必要に応じて置換されているアルキルである、化合物である。

#### 【0094】

上記第2の実施形態の第4の局面は、 $R^{25}$  が群 (a) から選択され、 $R^{31}$  が群 (b) から選択される、化合物である。

#### 【0095】

上記第2の実施形態の第5の局面は、以下の化合物である：

3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパン - 1, 2 (S) - ジオール；

3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - エチル - 3 - ヒドロキシペンチル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパン - 1, 2 (S) - ジオール；

3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 5 - メチルヘキシル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパン - 1, 2 (S) - ジオール；

3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパン - 1, 2 (S) - ジオール；

3 - (2 - エチル - 4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルペンチル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - フェノキシ) - プロパン - 1, 2 (S) - ジオール；

3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルペンチル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパン - 1, 2 (S) - ジオール；

3 - [4 - (1 - エチル - 1 - {4 - [3 (S) - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルペンチル] - 3 - メチルフェニル} - プロピル) - 2 - メチルフェノキシ] - プロパン - 1, 2 (S) - ジオール；および

3 - [4 - (1 - エチル - 1 - {4 - [3 (R) - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルペンチル] - 3 - メチルフェニル} - プロピル) - 2 - メチルフェノキシ] - プロパン - 1, 2 (S) - ジオール。

#### 【0096】

上記第2の実施形態の第7の局面は、化合物 3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルペンチル) - フェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパン - 1, 2 (S) - ジオールである。

#### 【0097】

上記第2の実施形態の第8の局面は、 $R^{25}$  が群 (a) から選択され； $R^{31}$  が群 (b) から選択され； $R^3$  がアルキルまたはハロアルキルであり、 $R^4$  が水素である、化合物である。

#### 【0098】

上記第2の実施形態の第9の局面は、化合物 3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルペンチル) - フェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) - プロパン - 1, 2 (S) - ジオールである。

## 【0099】

上記第2の実施形態の第10の局面は、 $R^{25}$ が必要に応じて置換されているアルケニルであり、 $R^{31}$ が必要に応じて置換されているアルキルである、化合物である。

## 【0100】

上記第2の実施形態の第11の局面は、 $R^{25}$ 群(c)および群(d)から選択され、 $R^{31}$ が群(a)および群(b)から選択される、化合物である。

## 【0101】

上記第2の実施形態の第12の局面は、以下の化合物である：

(Z)-3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-1-エニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1,2(S)-ジオール；

10

(E)-3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-1-エニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1,2(S)-ジオール；および

(E)-3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-エチル-3-ヒドロキシペント-1-エニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1,2(S)-ジオール。

## 【0102】

上記第2の実施形態の第13の局面は、 $R^{25}$ が必要に応じて置換されているアルキニルであり、 $R^{31}$ が必要に応じて置換されているアルキルである、化合物である。

20

## 【0103】

上記第2の実施形態の第14の局面は、 $R^{25}$ が群(e)および群(f)から選択され、 $R^{31}$ が群(a)および群(b)から選択される、化合物である。

## 【0104】

上記第2の実施形態の第15の局面は、以下の化合物である：

3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-1-イニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1,2(S)-ジオール；

3-(4-{1-エチル-1-[4-(3(R)-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-1-イニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1,2(S)-ジオール；

30

3-(4-{1-エチル-1-[4-(3(S)-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-1-イニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1,2(S)-ジオール；および

3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-エチル-3-ヒドロキシペント-1-イニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1,2(S)-ジオール。

## 【0105】

上記第2の実施形態の第16の局面は、式(I)を有する化合物であり、ここで：

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、アルキルであり；

40

Xは $R^{25}$ であり；

Yは $-OR^{31}$ であり；

$R^{25}$ は、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニルまたは必要に応じて置換されているアルキニルであり；そして

$R^{31}$ は、必要に応じて置換されているアルキルである。

## 【0106】

上記第2の実施形態の第17の局面は、式(I)を有する化合物であり、ここで：

$R^1$ および $R^2$ はエチルであり、 $R^3$ および $R^4$ は、メチルである、

上記第2の実施形態の第18の局面は、

$R^1$ および $R^2$ がエチルであり；

50

$R^3$  および  $R^4$  が、メチルであり；  
 $R^{25}$  および  $R^{31}$  が置換アルキルである、  
 化合物である。

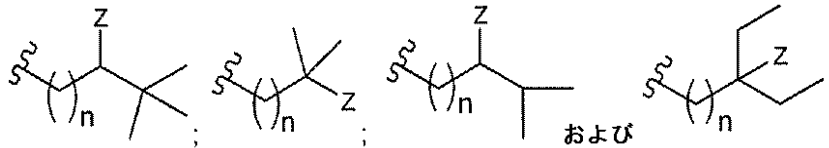
【0107】

上記第2の実施形態の第19の局面は、

$R^{25}$  が、

【0108】

【化42】



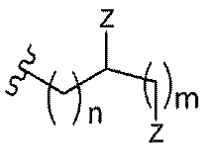
10

から選択され、

$R^{31}$  が、

【0109】

【化43】



20

である、化合物である。

【0110】

上記第2の実施形態の第20の局面は、

$R^1$  および  $R^2$  がエチルであり；

$R^3$  および  $R^4$  が、メチルであり；

$R^{25}$  が置換アルケニルであり；そして

$R^{31}$  が置換アルキルである、

化合物である。

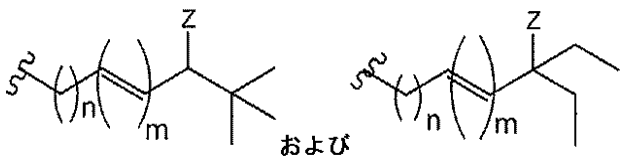
【0111】

上記第2の実施形態の第21の局面は、

$R^{25}$  が、

【0112】

【化44】



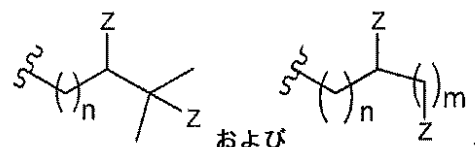
40

のシス立体配座およびトランス立体配座から選択され、

$R^{31}$  が、

【0113】

【化45】



から選択される、

50

化合物である。

【0114】

上記第2の実施形態の第22の局面は、

$R^1$  および  $R^2$  がエチルであり；

$R^3$  および  $R^4$  がメチルであり；

$R^{25}$  が置換アルキニルであり；そして

$R^{25}$  が置換アルキルである、

化合物である。

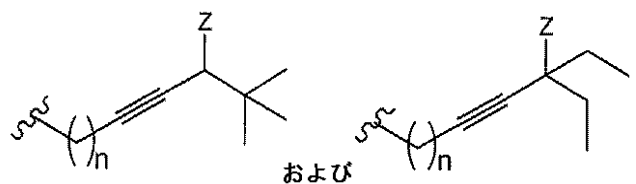
【0115】

上記第2の実施形態の第23の局面は、

$R^{25}$  が、

【0116】

【化46】

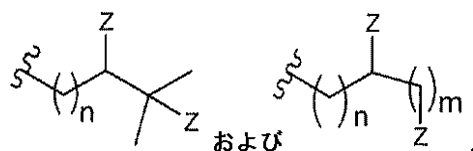


から選択され；

$R^{31}$  が、

【0117】

【化47】



から選択される、

化合物である。

【0118】

上記好ましい実施形態の第24の局面は、式(I)を有する本発明の化合物であり、ここで：

Xは $R^{25}$ であり；

Yは $R^{30}$ であり；

$R^1$  および  $R^2$  は、各々独立して、アルキルまたはハロアルキルであり；

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、水素、ハロ、プソイドハロ、アルキルまたはハロアルキルであり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  は、水素であり；そして

$R^{25}$  および  $R^{30}$  は、各々独立して、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニルまたは必要に応じて置換されているシクロアルキルである。

【0119】

上記好ましい実施形態の第25の局面は、式(I)を有する化合物であり、ここで：

Xは $R^{25}$ であり；

Yは $R^{30}$ であり；

$R^1$  および  $R^2$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、必要に応じて置換されているシクロアルキルまたは必要に応じて置換されているヘテロシクリルを形成し、ここで、そのシクロアルキルは、

【0120】

10

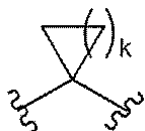
20

30

40

50

【化 4 8】

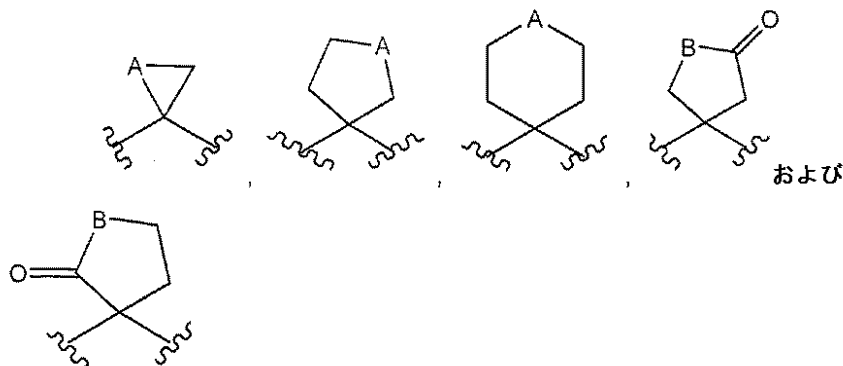


であり、ここで  $k$  は 1 ～ 6 の整数であり；

そのヘテロシクリルは、

【0 1 2 1】

【化 4 9】



からなる群より選択され：

ここで、 $A$  は、 $-O-$ 、 $-NR^x-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  または  $-S(O)_2-$  であり、ここで  $R^x$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アミジノ、グアニジノ、 $-R^{14}-C(J)R^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)R^{16}OR^{15}$ 、 $-R^{14}-C(J)SR^{16}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{17})N(R^{18})R^{19}$ 、 $-R^{14}-C(J)N(R^{17})S(O)_pR^{20}$ 、 $-R^{14}-S(O)_pN(R^{18})R^{19}$  または  $-R^{14}-S(O)_pR^{20}$  であり； $B$  は、 $-O-$ 、 $-S-$  または  $-NR^y-$  であり、ここで  $R^y$  は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；そして各  $p$  は独立して、0 ～ 2 であり；

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、水素、ハロ、プソイドハロ、アルキルまたはハロアルキルであり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  は、水素であり；そして

$R^{25}$  および  $R^{30}$  は、各々独立して、上で定義されたとおりの群 (a) または群 (b) から選択される必要に応じて置換されているアルキル、上で定義されたとおりの群 (c) または群 (d) から選択される必要に応じて置換されているアルケニル、上で定義されたとおりの群 (e) または群 (f) から選択される必要に応じて置換されているアルキニル；上で定義されたとおりの群 (g) から選択される必要に応じて置換されているシクロアルキル、上で定義されたとおりの群 (h) から選択される必要に応じて置換されているアリールあるいは必要に応じて置換されているヘテロアリールであり；

$R^{14} \sim R^{20}$  は、発明の要旨で定義されている。

【0 1 2 2】

上記第 2 の実施形態の第 26 の局面は、 $R^{25}$  および  $R^{30}$  が群 (a) および群 (b) から選択される、化合物である。

【0 1 2 3】

上記第 2 の実施形態の第 27 の局面は、 $R^{25}$  が群 (c) および群 (d) から選択され、 $R^{30}$  が群 (a) および群 (b) から選択される、化合物である。

【0 1 2 4】

上記第 2 の実施形態の第 28 の局面は、 $R^{25}$  が群 (e) および群 (f) から選択され、 $R^{30}$  が群 (a) および群 (b) から選択される、化合物である。

## 【0125】

上記第2の実施形態の第29の局面は、 $R^{25}$ および $R^{30}$ が群(c)および群(d)から選択される、化合物である。

## 【0126】

上記第2の実施形態の第30の局面は、 $R^{25}$ が群(c)または群(d)から選択され、 $R^{30}$ が群(e)から群(f)から選択される、化合物である。

## 【0127】

上記第2の実施形態の第31の局面は、 $R^{25}$ および $R^{30}$ が群(e)または群(f)から選択される、化合物である。

## 【0128】

上記第2の実施形態の第32の局面は、

Xが $R^{25}$ であり；

Yが $-SR^{27}$ であり；

$R^1$ および $R^2$ がエチルであり；

$R^3$ および $R^4$ がメチルであり；

$R^{25}$ が、上で定義されたとおりの群(a)または群(b)から選択される必要に応じて置換されているアルキル、上で定義されたとおりの群(c)または群(d)から選択される必要に応じて置換されているアルケニル、あるいは上で定義されたとおりの群(e)または群(f)から選択される必要に応じて置換されているアルキニルであり；そして

$R^{27}$ が、上で定義されたとおりの群(a)または群(b)から選択される必要に応じて置換されているアルキルである、化合物である。

## 【0129】

(C. 化合物の調製)

本明細書中に提供される合成実施例における出発材料は、商業的供給源から入手可能であるか、または文献の手順によって利用可能である。市販の化合物の全てを、他で特に示さない限り、さらなる精製をすることなく使用した。 $CDCl_3$  (99.8% D、Cambridge Isotope Laboratories)、 $CD_2Cl_2$  (99.9% D、Cambridge Isotope Laboratories)、 $C_6D_6$  (99.5% D、Cambridge Isotope Laboratories) および  $DMSO-d_6$  (99.9% D、Cambridge Isotope Laboratories) を、示されるような実験の全てに使用した。プロトン ( $^1H$ ) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを、Bruker Avance 400 MHz NMR分光計で記録した。顕著なピークを、集計し、これらとしては、代表的に以下が挙げられる：プロトンの数、および多重度 (s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線；br s、ブロードな一重線)。ケミカルシフトを、テトラメチルシランに対する百万分率 ( $\delta$ ) として報告する。低分解質量分析スペクトル (MS) を、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 質量スペクトルとして得た。このスペクトルを、逆相条件 (アセトニトリル／水、0.05% トリフルオロ酢酸または0.05% 酢酸アンモニウム) を使用して、Perkin-Elmer SCIEX HPLC/MS機器で記録した。フラッシュクロマトグラフィーを、Merck Silica Gel 60 (230-400メッシュ) を使用して、標準的なプロトコル (Stillら J. Org. Chem. 43, 2923 (1978)) に従って、行った。

## 【0130】

以下の記載において、示された式の置換基および／または可変物の組み合わせは、そのような寄与が安定な化合物を生じる場合にのみ、許容されることが理解される。

## 【0131】

以下に記載するプロセスにおいて、中間化合物の官能基は、適切な保護基によって保護される必要があり得ることもまた、当業者に理解される。そのような官能基としては、ヒドロキシ、アミノ、メルカプトおよびカルボン酸が挙げられ、これらは、当業者に周知で

10

20

30

40

50

あり、本明細書中に記載されるようなものである。保護基の使用は、Green, T. W. および Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1991)、第2版、Wiley-Interscienceに詳述されている。

### 【0132】

以下の例示は、本明細書中の本願化合物の一般的調製を示し、化学合成の分野の当業者に代表的に公知である反応からなる。置換基  $R^1 \sim R^{34}$ 、X および Y は、発明の要旨にて上で定義されたとおりである。当業者は、各置換基に対して、どの選択が各スキームの反応条件に可能であるかを、容易に確かめることができる。さらに、それらの置換基は、今までに明細書中に示されたような成分から選択され、そして当業者に公知のスキームに従って、出発物質、中間体および／または最終生成物に結合され得る。

10

### 【0133】

また、上記生成物の多くは、1つ以上に異性体（つまり、E/Z異性体、鏡像異性体および／またはジアステレオマー）として存在し得ることも当業者に明らかである。

### 【0134】

一般的に、式 I の化合物（例えば、ジアリール化合物（3））は、スキーム 1 に示されるような酸触媒反応によって調製され得る。従って、例えば、芳香族化合物（1）がフェノール（例えば、 $X = OH$ ）である場合、その化合物は、アラルキルアルコール（2）と縮合され得、ジアリール生成物 3（例えば、 $X = OH$ ）を生成し得る。類似の生成物 3 もまた、2 の代わりに置換スチレンを用いて、酸またはルイス酸により媒介される条件下で、達成され得る。チオフェノール類 1（ $X = SH$ ）もまた、類似の縮合反応を受け、チオフェノール生成物 3（ $X = SH$ ）を得ることができる。

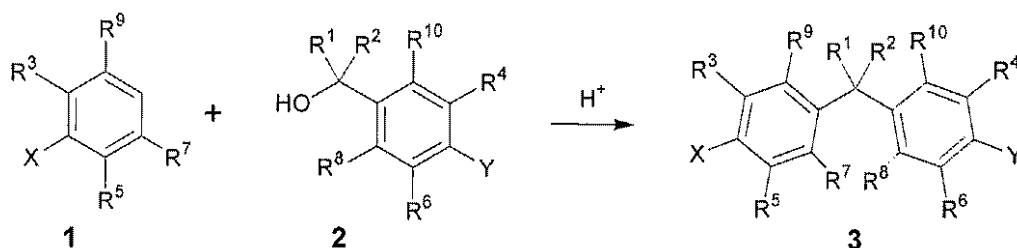
20

### 【0135】

（スキーム 1）

### 【0136】

### 【化50】



30

さらに、対称化合物（例えば、gem-ジアリールアルカン（5））は、スキーム 2 に示したような類似の条件下で調製され得る。従って、例えば、芳香族化合物（4）は、オルト置換フェノール（ $X = OH$ ）であり、この化合物は、ケトン（例えば、 $R^1 R^2 CO$ ）と縮合されて、ジフェノール類 5（ $X = OH$ ）を生成し得る。同様に、環状ケトンおよび複素環式ケトンは、4 と縮合されて、それぞれ、スピロ環式ジフェノールおよびスピロ複素環式ジフェノールを生じる。ここで、 $R^1$  および  $R^2$  は、一緒になって、シクロアルキル置換基およびヘテロシクリル置換基を形成する。チオフェノール類 4（ $X = SH$ ）もまた、類似の縮合反応を受け、ジチオフェノール類 5（ $X = SH$ ）を生成する。

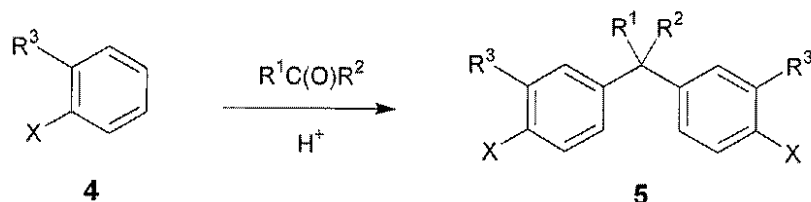
40

### 【0137】

（スキーム 2）

### 【0138】

【化 5 1】



式 I のさらなる化合物は、上記プロドラッグ（例えば、ジフェノール類）の誘導体を生成することにより、達成され得る。従って、例えば、フェノール 3 またはジフェノール 5 は、求電子試薬（例えば、アルキルハライド）と反応され得、対応する生成物（例えば、アルキルアリールエーテル）を生成する。さらに、例えば、フェノール類（3 または 5）は、アジリジン類、エポキシド類、イソシアネート類、イソチアシアネート類と反応され得、それぞれ、アミノアルキルエーテル類、ヒドロキシアルキルエーテル類、カルバメート類およびチオカルバメート類を生成し得る。チオフェノール類（3 または 5、X = SH）もまた、求電子試薬と類似の反応を受け、アルキルハライドとの反応より、対応する生成物（例えば、チオエーテル類）を形成し得る。

【0139】

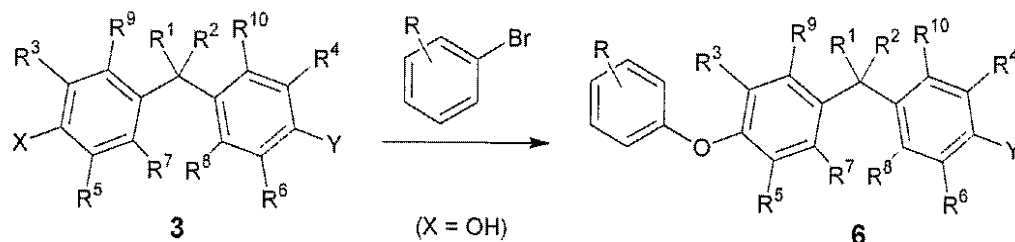
スキーム 3 に示されるように、フェノール類（例えば、3）は、Ullmann エーテル合成（例えば、Marcoux ら、J. Am. Chem. Soc. 119、10539（1997）を参照のこと）によって、ジアリールエーテル（6）に変換され得る。

【0140】

（スキーム 3）

【0141】

【化 5 2】



フェノール 3（例えば、X = OH）は、スキーム 4 に示すように、対応するアリールトリフレート類 3（例えば、X = OTf）に転換され得、続いて、遷移金属触媒による C-C、C-O または C-N 結合形成反応により、広い種類のさらなる化合物に変換され得る。さらに、芳香族化合物 3 がアリールハライド 3（例えば、X = Br）である場合、その化合物は同じ変換を受け得る。これらのクロスカップリング反応は、当業者に周知であり、そして広く文献に報告されている。従って、アリールトリフレート類、臭化物類、塩化物類およびヨウ化物類 3 は、スキーム 4 に示したように、選択される合成に対して、適切な試薬とのクロスカップリング反応を受け得る。この合成としては、以下のプロセスが挙げられるが、これらに限定されない：Suzuki、Heck、Stille、Sonogashira、Negishi、アリールアミノ化、アリールアミド化、アリールアシル化、アリールカルボニル化およびケトンアリール化（一般的概説については、（a）Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions；Diederich, F.、Stang, P. J.（編）；Wiley-VCH：New York、1998；（b）Palladium Reagents and Catalysis：Innovations in Organic Synthesis；Tsuji, J.；John Wiley & Sons：New York、1995 を参照のこと）。

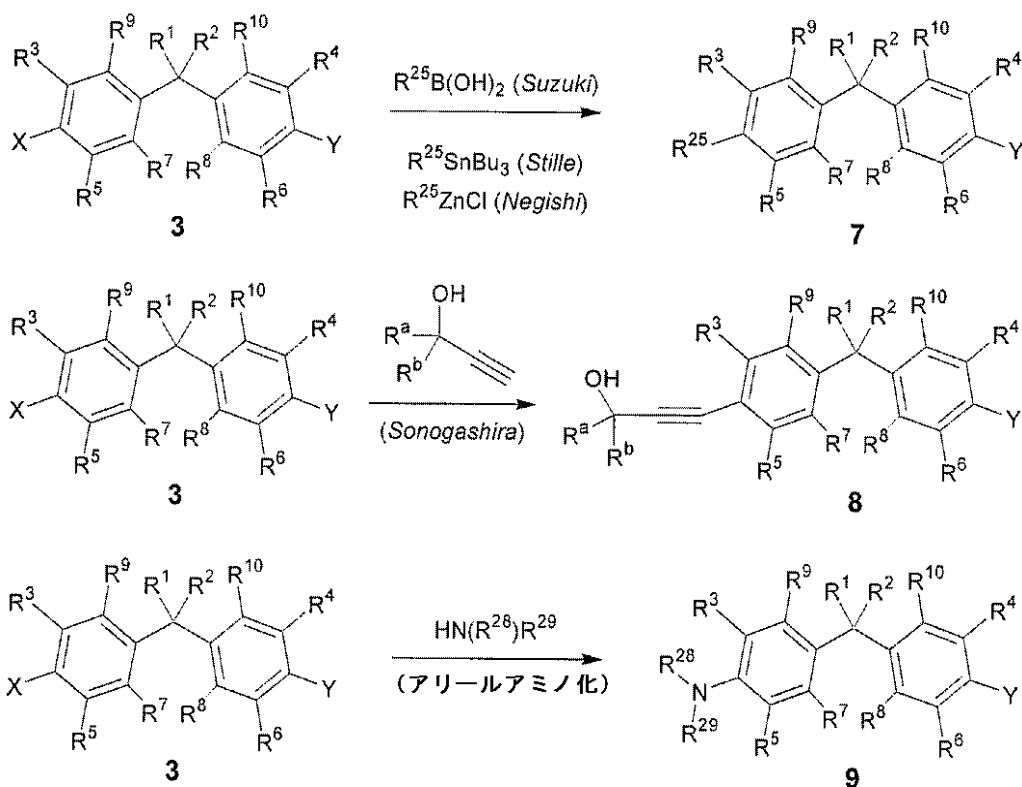
【0142】

(スキーム 4)

【0143】

【化53】

X = OTf, Br, Cl, I



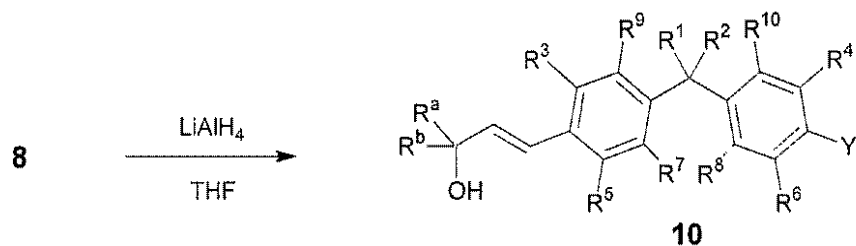
上記化合物のさらなる同化 (elaboration) もまた、多くの異なる方法で行われ得、この方法は、当業者に公知である。例えば、アルキン 8 は、 $LiAlH_4$  により部分還元され得る (例えば、Borden, W. T.、J. Am. Chem. Soc. 92、4898-4901 (1970) を参照のこと) か、あるいは、リンドラー触媒により部分還元され得、それぞれ、対応する E-アルケンまたは Z-アルケンを生成する。スキーム 5 は、E-アルケン 10 の調製を示す。さらに、8 は、Pd/C 触媒による水素化を介する完全還元を受け得、対応するアルカンを得る。

【0144】

(スキーム 5)

【0145】

【化54】



さらに、 $R^{28}$  が水素である場合、例えば、アリアルアミン 9 が種々の求電子試薬 (例えば、塩化スルホニル) を反応され、スルホンアミド 9 ( $R^{28} = S(O)_2R$ ) を得ることができる。また、同じアミン 9 は、アルデヒドとの多数の他の反応 (例えば、還元アミノ化) または臭化アリアルとのさらなるアリアルアミノ化を受け、ジアリアルアミン類を生成し得る。

## 【0146】

式 I の  $R^1$  および  $R^2$  が一緒になってオキシ基を形成するような、ジアリール化合物 (13) は、種々の条件下で調製され得る。例えば、スキーム 6 は、塩化ベンゾイル (11) と臭化アリール (12) との、活性銅種により媒介されるクロスカップリン反応を介する、ケトン 13 の生成を示す (Stack, D. E. ら、J. Am. Chem. Soc. 113、4672-4673 (1991))。生じたジアリールケトン 13 は、広く文献に報告されているように、硫黄イリドまたはジアゾアルカンの付加によってエポキシドに変換され得る。得られたエポキシドは、当業者に公知の条件下で、エピスルフィドに転換され得る。ケトン 13 はまた、スキーム 6 に示されるように、代表的なオレフィン化反応、すなわち、ウィッティヒオレフィン化または Horner-Emmons-Wadsworth オレフィン化を受け得る (Maercker Org. React. 14:270-490 (1965); Wadsworth, Jr., Org. React. 25:73-253 (1977))。さらに、13 は、有機リチウムまたはグリニャール試薬の付加、その後の、生じたカルビノールの脱水素により、アルケン 14 に変換され得る。アルケン 14 は、アジリジン類、エポキシド類およびシクロプロパン類のような生成物に変換され得る。従って、例えば、アジリジン類は、アジドとアルケン 14 との混合物の熱分解または光分解により、調製され得る。

10

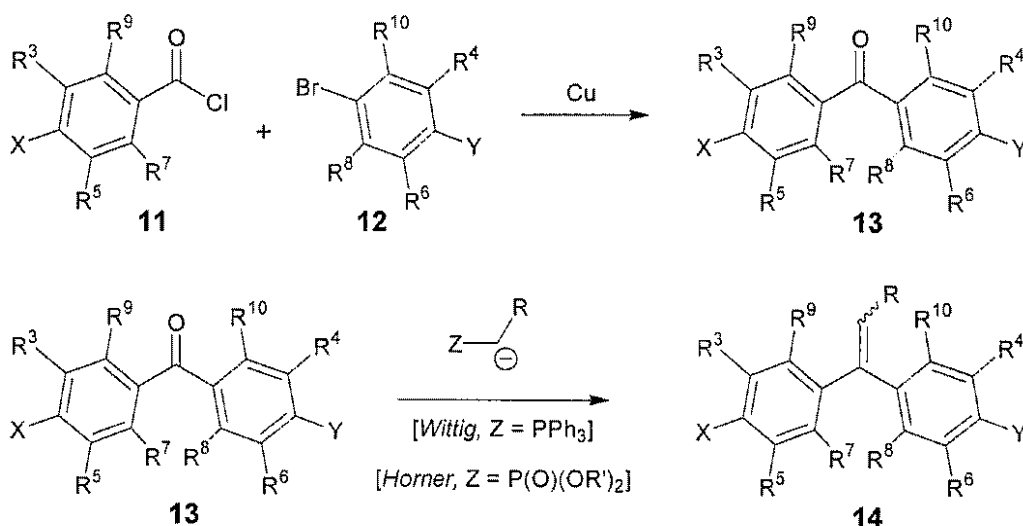
## 【0147】

(スキーム 6)

## 【0148】

## 【化 55】

20



30

## (D. 化合物活性の評価)

本願化合物および組成物の活性を特徴付け、プロファイルするために、種々の方法が使用され得ることを、当業者は認識する。好ましくは、そのような化合物は、本明細書中に記載されるインビボまたはインビトロでのアッセイの1つにおいて、ビタミンDレセプターについて  $10 \mu M$  未満の  $EC_{50}$  または  $IC_{50}$  を示す。好ましくは、そのような化合物は、本明細書中に開示される任意の方法により測定されるような、少なくとも  $500 nM$ 、好ましくは少なくとも  $200 nM$ 、より好ましくは少なくとも  $100 nM$ 、そして最も好ましくは少なくとも  $20 nM$  という、親和性を示す。

40

## 【0149】

本願化合物の活性をアッセイするための適切な細胞ベースのアッセイとしては、同時トランスフェクションアッセイ、LBD-Gal4 キメラの使用、およびタンパク質-タンパク質相互作用アッセイが挙げられるが、これらに限定されない (例えば、Lehmann ら、J. Biol. Chem., 272、No. 63137-3140 (1997) を参照のこと)。

50

## 【0150】

さらに、高親和性リガンドを同定するために、化合物の活性をスクリーニングする多くの生化学的スクリーニング様式が存在し、これとしては、直接結合アッセイ、ELISA、蛍光偏光アッセイ、FRETおよび時間分解FRETベースの活性化補助因子リクルートアッセイ (coactivator recruitment assay) が挙げられるが、これらに限定されない (概して、Glickmanら、J. Biomolecular Screening 7、No. 1、3-10 (2002) を参照のこと)。

## 【0151】

ビタミンDアナログおよび模倣物を特徴付けする1つの方法は、それらの血清VDR結合タンパク質 (VBP) への結合親和性を測定するための方法である。VBP結合親和性とその高カルシウム血性活性との間に正の相関が存在すると考えられ、VBP結合アッセイは、目的の化合物の高カルシウム血性特性を評価するために使用され得る。

10

## 【0152】

DBP競合結合アッセイを行う標準的な方法は、文献に記載されている (Boehmら、Chem. Biol 6:265-275 (1999)、Dussoら、Endocrinology 128(4):1687-92 (1991) を参照のこと)。一般的に、その方法は、DBPの供給源としてラット血清を使用する工程、および希釈した血清を $^3\text{H}-1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  土冷競合 (plus and minus cold competitor) 化合物とともにインキュベートする工程を包含する。結合 $^3\text{H}-1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  および遊離 $^3\text{H}-1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  は、デキストラン/木炭により分離され、サンプルは遠心分離され、そして上清が収集され、シンチレーションカウンタでカウントされる。

20

## 【0153】

直接結合アッセイは、本願化合物のVDRへの相対的結合を決定するように確立され得る。VDRへの結合は、以前に記載されたような、酵母発現プラスミドにおける完全長ヒトVDRの発現により達成され得る (D. P. McDonnellら、Mol Cell Biol 9、3517-3523 (1989))。酵母形質転換体からの細胞抽出物が調製され得、トリチウム化 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (Amersham) を使用する飽和分析およびScatchard分析に使用され得る。ヒドロキシルアパタイト樹脂は、以前に記載されたように、未結合リガンドから結合リガンドを分けるために使用され得る (E. A. Allegrettoら、J. Biol. Chem.、268、26625-26633 (1993))。

30

## 【0154】

他の結合アッセイは、蛍光物質を使用し、これらは、当該分野で周知であり、例えば、Lakowicz, J. R.、Principles of Fluorescence Spectroscopy、New York: Plenum Press (1983) ; Herman, B.、Resonance energy transfer microscopy: Fluorescence Microscopy of Living Cells in Culture、Part B、Methods in Cell Biology、第30巻、(編) Taylor, D. L. & Wang, Y. L.、San Diego: Academic Press、pp. 219-243 (1989) ; Turro, N. J.、Modern Molecular Photochemistry、Menlo Park: Benjamin/Cummings Publishing Co, Inc. pp. 296-361 (1978) に記載される。

40

## 【0155】

サンプルにおける蛍光は、フルオロメーター、蛍光顕微鏡または蛍光プレートリーダーを使用して測定され得る。一般的に、これらのシステムの全ては、励起光源を有し、この光源は、励起オプティクスを通してサンプルを励起させる規定の最大波長およびバンド幅を有する光源をつくるために操作され得る。

## 【0156】

50

代表的に、その励起波長は、その蛍光サンプルをその励起スペクトルまたは吸収スペクトル内で選択的に励起するように設計される。大部分のFRETベースのアッセイについて、励起波長は、通常、アクセプターの直接的な励起を最小にしながら、ドナーの有効な励起を可能にするように選択される。応答の際、サンプル（蛍光物質である場合）は、励起波長とは異なる波長を有する放射線を放射する。次いで、収集オブティクスは、そのサンプルからの発光を集め、それを1つ以上の検出器（例えば、光電子増倍管またはCCDカメラ）に方向付ける。好ましくは、検出器は、特異的な光波長を選択するフィルターを備え、モニタリングする。時間分解適用（例えば、時間分解FRET）に関して、励起光学経路および／または発光光学経路は、照明を正確に終結させて、次いで、正確な時間にわたって待って、その後放射光を収集する、制御機構を備える。比較的長命の光の放出を示す、ランタニドのような化合物を使用することにより、検出感度および精度の顕著な増強を得ることが可能である。

10

#### 【0157】

検出デバイスは、サンプルが走査されている間に、そのサンプルを特定の温度で維持する、温度コントローラーを備え得る。一実施形態によると、多軸平行移動ステージは、複数のサンプルを保持するマイクロタイタープレートを動かし、それにより、異なるウェルを、曝露されるように配置する。多軸平行移動ステージ、温度コントローラー、自動焦点合わせ特徴、ならびに画像化およびデータ収集に関連するエレクトロニクスは、適切にプログラム化されたデジタルコンピュータにより作動され得る。このコンピュータはまた、アッセイの間に収集されたデータを、提示用の別のフォーマットに移し得る。

20

#### 【0158】

蛍光マイクロプレートリーダーに適切な機器としては、Cyt o F l u o r a 4 0 0 0（PerSeptive Biosystemsから市販されている）が挙げられるが、これに限定されない。96ウェルベースのアッセイについては、透明な底を有する黒い壁のプレート（例えば、Costarにより製造されたプレート）が好ましい。

#### 【0159】

発光測定に適切な機器としては、標準的な液体シンチレーションプレートリーダー（Wallac Microbeta、もしくはPE Biosystems Northstarが挙げられるが、これらに限定されない）、またはPackard, Perkin Elmerおよび多くの他の製造業者から市販されている等価物が挙げられる。

30

#### 【0160】

蛍光標識したリガンドが利用可能である場合、蛍光偏光アッセイは、わずかな量の標識リガンドの、化合物での置換（displacement）の結果として起こる、蛍光偏光の変化を測定することにより、目的の各レセプターへの化合物の結合を検出する方法を提供する。さらに、このアプローチはまた、蛍光標識された活性化補助因子ペプチドの、核レセプターに対するリガンド依存性関与をモニタリングし、目的の核レセプターへのリガンド結合を検出するために、使用され得る。

#### 【0161】

化合物がモノマーレセプターに結合する能力、または化合物がRXRとのヘテロダイマー複合体に結合する能力もまた、シンチレーション近接アッセイ（SPA）を使用して、化合物が、レセプターに対して既知の親和性を有する放射標識リガンドと競合し得る程度を評価することにより、同種のアッセイフォーマットで測定され得る。このアプローチにおいて、放射標識された化合物（例えば、トリチウム化1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>（Amersham）のような放射標識されたリガンド）により放射された放射活性は、その化合物が、VDRが結合しているシンチラント（例えば、Ys i ー銅含有ビーズ）に近接された場合、光学的シグナルを生成する。VDRは、CV-1培養物中で、pCMX-hVDRから調製され得る。次いで、VDR含有CV-1抽出物は、抗VDRウサギ抗体とともにインキュベートされ、その結果、VDRは、抗体-抗原複合体形成を介して、抗ウサギIgGで被膜されたYt t r i u m SPAビーズに結合する。次いで、このVDRとSPAビーズとの混合物は、トリチウム化1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミ

40

50

ンD<sub>3</sub>と目的の競合リガンドとの両方と一緒にインキュベートされ得る。放射標識された化合物が核レセプターから置き換えられない場合、核レセプター結合シンチラントから放出される光の量が減少し、そしてこの光は、標準的マイクロプレート液体シンチレーションプレートリーダー（例えば、Wallac MicroBetaリーダー）を使用して容易に検出され得る。

#### 【0162】

核レセプターのヘテロダイマー化もまた、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）、または時間分解FRETにより測定され得、本明細書中に提供される化合物の、核レセプターに結合するという能力をモニタリングする。両方のアプローチは、供与体分子から受容体分子へのエネルギー移動は、供与体および受容体が近接に存在する場合にのみ起こるという事実に依存する。代表的に、目的の核レセプターの精製LBDは、ビオチンで標識され、次いで、化学量論量のランタニド標識ストレプトアビジン（Wallac Inc.）と混合され、そしてRXR（すなわち、代替のヘテロダイマー）の精製LBDは、適切な発色光団（例えば、CY50）で標識される。等モル量の改変されたLBDの各々は、一緒に混合され、少なくとも1時間平衡にされ、その後、可変濃度の試験化合物または一定濃度の試験化合物のいずれかを添加し、それに対して、活性が決定される。平衡化の後、時間分解蛍光試薬は、蛍光プレートリーダーを使用して定量される。次いで、試験化合物の活性は、蛍光 対 添加された試験化合物の濃度のプロットから評価され得る。

10

#### 【0163】

このアプローチはまた、活性化補助因子ペプチドと核レセプターとのリガンド依存性相互作用を測定し、それによって、本明細書中に開示される化合物のアゴニスト活性またはアンタゴニスト活性を特徴付けるために、開発され得る。代表的に、この場合のアッセイは、組換えエピトープ、すなわち、親和性タグ化核レセプターリガンド結合ドメイン（ligand binding domain（LBD））融合タンパク質、および活性化補助因子ペプチド（例えば、ステロイドレセプター活性化補助因子1（SRC-1）、TIF2、DRIP1またはAIB1）のレセプター相互作用ドメイン（-LXXLLモチーフ）（配列番号1）に由来の合成ビオチン化ペプチドの使用を包含する。代表的に、タグ化LBDは、タグに特異的な抗体の使用を介して、ランタニドキレート（例えば、ユーロピウム（Eu））で標識される。活性化補助因子ペプチドは、ストレプトアビジン-ビオチン結合を介して、アロフィコシアニンで標識される。

20

30

#### 【0164】

核レセプターに対するアゴニストの存在下において、上記ペプチドは、タグ化LBD結合ユーロピウムおよびタグ化LBD結合アロフィコシアニンに、非常に近接にリクルート（recruit）され、ユーロピウムキレートからアロフィコシアニンへのエネルギー移動を可能にする。340nmの光で上記複合体を励起する際、ユーロピウムキレートにより吸収される励起エネルギーは、アロフィコシアニン部分に移動し、その結果、665nmでの発光が生じる。ユーロピウムキレートがアロフィコシアニン部分とは近接にならない場合、エネルギー移動はほとんどないかまたはなく、ユーロピウムキレートの励起は、結果として、615nmの発光を生じる。従って、665nmで発光される光の強度は、タンパク質-タンパク質相互作用の強度の指標を与える。核レセプターアンタゴニストの活性は、化合物の、核レセプターに対するアゴニストの活性を競合的に阻害するという能力を決定することにより、測定され得る。

40

#### 【0165】

直接結合アッセイに加えて、種々の細胞ベースのアッセイの方法論は、本発明の化合物のVDRに対する親和性を同定およびプロファイルするスクリーニングアッセイでうまく使用され得る。これらのアプローチとしては、同時トランスフェクトアッセイ、転座アッセイ、競合アッセイ、および内因性核レセプターの過剰発現する遺伝子活性化技術の使用が挙げられる。

#### 【0166】

同時トランスフェクトアッセイ戦略の3つの基本的改変物が存在する：全長核レセプタ

50

ーを使用する同時トランスフェクトアッセイ；均質なDNA結合ドメインに融合した目的の核レセプターのリガンド結合ドメインを含むキメラ核レセプターを使用する、同時トランスフェクトアッセイ；および、哺乳動物の2つのハイブリッドアッセイ系の使用に基づくアッセイ。

#### 【0167】

上記基本的な同時トランスフェクトアッセイは、その発現がDNA配列の制御下にあるレポーター遺伝子を含むレポータープラスミド（これは、核レセプターと相互作用し得る）を用いる、細胞中の目的の核レセプターを発現する発現プラスミドの細胞への同時トランスフェクトに基づく（例えば、米国特許第5,071,773号；同第5,298,429号、および同第6,416,957号）。トランスフェクトされた細胞の、核レセプターに対するアゴニストで処理は、そのレセプターの転写活性を増大する。転写活性は、種々の標準的な手順により測定され得るレポーター遺伝子の発現の増加により影響を受ける。

10

#### 【0168】

本方法の一実施形態では、宿主細胞は、核レセプターヘテロダイマー（代表的にRXRを有する）および適切な補助因子を内因的に発現する。代表的に、そのような場合は、一次細胞型に直接由来する一次細胞または一次細胞株を使用する場合に起こり得、本発明の化合物を特徴付けるために使用される。従って、アッセイ系の作製は、本明細書中に記載されるように、細胞への適切なレポーター遺伝子（単数または複数）の移動を必要とする。あるいは、内因性遺伝子の発現は、試験化合物の添加に応答したVDR転写活性をモニタリングするために使用され得る。

20

#### 【0169】

別の局面では、宿主細胞は、適切な核レセプターの十分な内因性発現を欠損し得、その場合、以下に記載のように、宿主細胞は、発現プラスミドでの細胞株のトランスフェクトにより誘導され得る。

#### 【0170】

代表的に、発現プラスミドは：（1）プロモーター（例えば、SV40初期領域プロモーター、HSV tkプロモーターもしくはホスホグリセリン酸キナーゼ（pgk）プロモーター、CMVプロモーター、Sraプロモーター）、または当該分野で公知の他の適切な制御エレメント、（2）クローン化ポリヌクレオチド配列（例えば、レセプターをコードするcDNA）、補助因子またはそのフラグメント（これは、センス配向でプロモーターに連結し、それにより、プロモーターからの転写は、機能的タンパク質をコードするRNAを産生する）、ならびに（3）ポリアデニル化配列、を含む。限定とは解釈されるべきでない一例として、本発明の発現カセットは、cDNA発現クローニングベクターを含み得るか、あるいは、公知であり、Invitrogen, (CA)、Stratagene, (CA)もしくはClontech, (CA)のような製造者から市販されている他の好ましい発現ベクターを含み得る。あるいは、学問的なグループにより開発された発現ベクター（例えば、もともとEvans labで開発されたpCMXベクター（Wileyら Genes & Development 9:1033-1045 (1995)））もまた、使用され得る。

30

40

#### 【0171】

発現カセットにおける転写制御配列は、意図される用途に基づいて作業者により選択され得る；特定の使用に依存して、転写制御は、誘導可能で、抑制可能で、構築性で、細胞型に特異的で、発生段階に特異的で、性別に特異的な、または他の所望のタイプの、プロモーターもしくは制御配列を使用し得る。

#### 【0172】

あるいは、発現プラスミドは、内因性染色体配列の発現を活性化または増大する活性化配列を含み得る。そのような活性化配列としては、例えば、合成ジンクフィンガーモチーフ（例えば、米国特許第6,534,261号、および同第6,503,717号）、または標的化配列と一緒にになった強力プロモーター配列またはエンハンサー配列が挙げら

50

れ、これらによって、目的の遺伝子の上流の活性化配列の相同組換えもしくは非相同組換えを可能にする。

#### 【0173】

これらの方法の一局面において、ビタミンDレセプターの完全cDNA配列をコードする全長遺伝子を使用され得、これとしては、例えば、ヒトVDR（登録番号NM\_\_005693）、ラットVDR（登録番号NP\_\_033530）、マウスVDR（登録番号AAH06716）が挙げられる。さらに、VDR多形（例えば、FokI、BsmI、ApaI制限酵素およびTaqI制限酵素に対する異なる感受性によって同定される、制限エンドヌクレアーゼ消化の差により同定されるもの）もまた、比較分析に有用であり得る。

#### 【0174】

これらの方法の別の実施形態で、これらの全長遺伝子のキメラは、全長核レセプターに代えて使用される。そのようなキメラは、代表的に、異質DNA結合ドメイン（DBD）に連結したVDRのリガンド結合ドメイン（アミノ酸235～422番目）を含む。

#### 【0175】

代表的に、そのようなキメラ構築物に関して、別個の、十分に定義された核レセプター由来の異質DNA結合ドメインが使用され、これとしては、例えば、糖質コルチコイドレセプターGR（登録番号NM\_\_000176）（アミノ酸421～486番目）のDBD、鉱質コルチコイドレセプター、MR（登録番号NM\_\_055775）（アミノ酸603～668番目）、アンドロゲンレセプター、AR（登録番号XM\_\_010429NM\_\_055775）（アミノ酸929～1004番目）のDBD、プロゲステロンレセプター、PR（アミノ酸622～695番目）のDBD、およびエストロゲンレセプターα、ERα（登録番号XM\_\_045967）（アミノ酸185～250番目）のDBDが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0176】

あるいは、酵母由来の転写制御因子または細菌由来の転写制御因子由来のDNA結合ドメイン（例えば、GAL4スーパーファミリーおよびLexA（GenBank登録番号ILEC）／Umudスーパーファミリー）が使用され得る。

#### 【0177】

GAL4（GenBank登録番号P04386）は、ガラクトース誘導遺伝子の発現に対する正の調節因子である（例えば、Keeganら、Science 231:699～704（1986）を参照のこと）。好ましくは、Gal4タンパク質の最初の96のアミノ酸が使用され、最も好ましくは、酵母Gal4タンパク質の最初の147のアミノ酸が使用される。

#### 【0178】

VDRのようなRXRとのヘテロダイマーとして機能し得るこれらのレセプターに関して、上記方法は、代表的に、目的の核レセプターとRXRとの両方に対して、発現プラスミドの使用を包含する。そのような配列としては、RXR遺伝子ファミリー（RXRα（GenBank登録番号NM\_\_002957）、RXRβ（GenBank登録番号XM\_\_042579）およびRXRγ（GenBank登録番号XM\_\_053680）を含む）のメンバーが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0179】

補助因子、または核レセプターヘテロダイマーを調節するように作用する化合物を同定するために、哺乳動物の2-ハイブリッドアッセイが使用され得る（例えば、米国特許第5,667,973号、同第5,283,173号、および同第5,468,614号を参照のこと）。このアプローチは、2つのタンパク質（「bait」および「prey」）の相互作用に対する強力な転写活性化因子の再構築によって、インビボでのタンパク質-タンパク質相互作用を同定する（Fields SおよびSong O Nature 340:245（1989）；Willeyら、Gene & Development 9 1033～1045（1995））。

#### 【0180】

10

20

30

40

50

この系は、2つの融合タンパク質の間の機能的ダイマー相互作用に依存する。1つのタンパク質は、GAL4<sub>UAS</sub>含有レポーター遺伝子に結合する能力を有するGAL4 DNA-結合ドメイン融合を保有する。もう1つのタンパク質は、VP16トランス活性化ドメイン融合を保有する。一緒に発現されるとき、DNA結合および転写活性化は、単一の複合体中に再構築される。例えば、GAL-SRC-1融合タンパク質とVP16-VDR融合タンパク質との間の機能的相互作用は、適切なレポータープラスミド（例えば、GAL4上流活性化配列（UAS）を含むルシフェラーゼレポーター構築物）の構成的活性化をもたらすはずである。

#### 【0181】

そのようなレポータープラスミドは、標準的な分子生物学的技術を使用して、適切な最小プロモーターから下流のレポーター遺伝子をコードするcDNAを置き換えることにより、構築され得る。例えば、ルシフェラーゼレポータープラスミドは、次々に適切な応答エレメントに連結するヘルペスウイルスチミジンキナーゼプロモーター（チミジンキナーゼヌクレオチド配列のヌクレオチド残基-105〜+51に位置する、pBLCAT2（Luckow & Schutz Nucl. Acid. Res. 15 5490-5494（1987）））から下流のホタルルシフェラーゼ（代表的に、SV40小トロンおよびポリ-Aテイルを有する（de Wetら、Mol. Cell. Biol. 7 725-735（1987））をコードするcDNAを置き換えることにより、構築され得る。

#### 【0182】

トランス活性化ドメインは、当該分野で周知であり、そして当業者により容易に同定され得る。例としては、GAL4活性化ドメイン、TAT、VP16、およびそれらのアナログが挙げられる。

#### 【0183】

応答エレメントは周知であり、当該分野に全面的に記載されている。そのような応答エレメントとしては、以下により詳細に記載されるような、十分に定義された6価のハーフサイトに基づくダイレクトリピート構造またはインバーテッドリピート構造が挙げられる。例示的なホルモン応答エレメントは、0〜6個までのヌクレオチドの範囲を有するスペーサーにより分けられた2つ以上のハーフサイトの少なくとも1つのダイレクトリピートから構成される。上記スペーサーヌクレオチドは、A、C、GまたはTのいずれか1つからランダムに選択され得る。本発明の実施での使用に企図される応答エレメントのハーフサイトの各々は、配列：-R G B N N M-を含み、ここでRはAまたはGから選択され、BはG、CまたはTから選択され；各Nは、独立してA、T、C、またはGから選択され；そしてMはAまたはCから選択されるが、ただし、その-R G B N N M-配列の少なくとも4つのヌクレオチドは、配列-A G G T C A-の対応する位置におけるヌクレオチドと同一である。本発明の化合物をプロファイルするために使用される応答エレメントは、必要に応じて、Nだけ先行され得、ここでxは、0〜5までの範囲内である。本発明の方法で有用な好ましい応答エレメントとしては、DE3型応答エレメントが挙げられる。

#### 【0184】

ホルモン応答エレメントの選択は、使用されるアッセイのタイプに依存する。全長VDRを使用する場合、公知のVDR REが代表的に使用され得る。VDR-LBD-Gal4融合の場合、GAL4<sub>UAS</sub>が使用される。代表的に、GAL4<sub>UAS</sub>は、配列5' C G G R N N R C Y N Y N C N C C G -3'（配列番号2）（ここで、Y=CまたはTであり、R=AまたはGであり、そしてN=A、C、TまたはGである）を含み、4コピーのタンデムリピートとして存在する。

#### 【0185】

多数のレポーター遺伝子系が当該分野で公知であり、これとしては、例えば、以下が挙げられる：アルカリホスファターゼ（Berger, J. ら、Gene、66、1-10（1988）；およびKain, S. R.、Methods. Mol. Biol. 63、49-60（1997）を参照のこと）、β-ガラクトシダーゼ（米国特許第5,070

10

20

30

40

50

、012号(1991年12月3日発行、Nolanら)、およびBronstein, I. ら、J. Chemilum. Biolum. 4、99-111(1989)を参照のこと)、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(Gormanら、Mol. Cell Biol. 2 1044-51(1982)を参照のこと)、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、ペルオキシダーゼ、 $\beta$ -ラクタマーゼ(米国特許第5,741,657号および同第5,955,604号)、触媒的抗体、ルシフェラーゼ(米国特許第5,221,623号;同第5,683,888号;同第5,674,713号;同第5,650,289号;および同第5,843,746号)ならびに天然の蛍光タンパク質(Tsien, R. Y.、Annu. Rev. Biochem. 67 509-44(1998))。

#### 【0186】

発現プラスミドとレポータープラスミドとを同時トランスフェクトする多数の方法は、当業者に公知であり、プラスミドを適切な細胞型に導入する同時トランスフェクトに使用され得る。

#### 【0187】

これらのスクリーニングアプローチは、高親和性でVDRと相互作用する化合物の選択を可能にする。好ましくは、そのような化合物は、本明細書中に開示される任意の方法によって測定されるような、少なくとも500nM、好ましくは少なくとも200nM、より好ましくは少なくとも100nM、そして最も好ましくは少なくとも20nMという親和性を示す。

#### 【0188】

VDRの活性化のための候補である任意の化合物は、これらの方法により試験され得る。一般的に、化合物は、数種の異なる濃度で試験され、存在する場合、レセプターの活性化を検出して認識する機会を最適にする。代表的に、アッセイはトリプリケートで行われ、15%未満の実験誤差内で変化する。各実験は、代表的に、3回以上繰り返され、類似の結果を有する。

#### 【0189】

レポーター遺伝子の活性は、内部コントロールに従来的に基準化され得、データが未処理細胞に対するホールド活性化(fold activation)としてプロットされる。正のコントロール化合物(アゴニスト)は、アッセイデータの基準化のための高コントロールおよび低コントロールとしてDMSOと一緒に含まれ得る。同様に、アンタゴニスト活性は、化合物の、アゴニストの活性を競合的に阻害するという能力を決定することにより、測定され得る。

#### 【0190】

さらに、上記化合物および組成物は、VDRおよび他の核レセプターにより調節されることが公知の遺伝子の発現を増加または減少する能力について、RNAレベルを分析するノーザンブロット、RT-PCRまたはオリゴヌクレオチドマイクロアレイ分析を使用して、評価され得る。ウエスタンブロット分析は、VDR標的遺伝子によりコードされるタンパク質の発現を測定するために使用され得る。VDRにより制御されることが公知の遺伝子としては、IGF結合タンパク質-3(IGFBP-3)、カルビンジン-D(28k)、カルビンジン-D(9k)、25(OH)D(3)24-ヒドロキシラーゼおよびCCAATエンハンサー結合タンパク質 $\beta$ (C/EBP $\beta$ )、オステオカルシン、オステオポンチン、NF- $\kappa$ Bリガンド(RANKL)が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0191】

ここまでで考察された方法の全ては、高処理能力スクリーニングでの使用に適合され得る。高処理能力スクリーニングシステムは、市販されており(例えば、Zymark Corp.、Hopkinton, MA; Air Technical Industries、Mentor, OH; Beckman Instruments Inc.、Fullerton, CA; Precision Systems, Inc.、Natick, MAを参照のこと)、これらは、これらのアッセイが高処理能力様式で行われることを可能にする。これらのシステムは、代表的に、手順全体を自動化し、この手順は、全ての

10

20

30

40

50

サンプルおよび試薬をピペットで取る工程、液体分配時間インキュベーション (liquid dispensing timed incubation)、およびアッセイに適切な検出器 (単数または複数) でのマイクロプレートの最終読み取りを包含する。これらの構成可能なシステムは、高処理能力および迅速なスタートアップならびに高程度の可動性およびカスタム化を提供する。そのようなシステムの製造は、種々の高処理能力システムに対して詳細なプロトコルを提供する。従って、例えば、Zymark Corp. は、遺伝子転写、リガンド結合などの調節を検出するスクリーニングシステムを記載する技術公示を提供する。

#### 【0192】

洗浄工程または液体分離工程を必要としないアッセイは、そのような高処理能力スクリーニングシステムに好ましく、これとしては、生化学的アッセイ、例えば、蛍光偏光アッセイ (例えば、Owicki, J., Biomol. Screen, 5, No. 5, 297 (2000) を参照のこと)、シンチレーション近接アッセイ (SPA) (例えば、Carpenterら、Methods Mol. Biol. 190, 31-49 (2002) を参照のこと) ならびに蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) または時間分解 FRET ベースの活性補助因子リクルートアッセイ (Mukherjeeら、J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 81, No. 3, 217-25 (2002); (Zhouら、Mol. Endocrinol. 12, No. 10, pp. 1594-604 (1998)) が挙げられる。

#### 【0193】

確立された動物モデルは、本願化合物に直接関係する多くの疾患について存在し、これらは、本願化合物をさらにプロファイルおよび特徴付けするために使用され得る。これらのモデル系としては、糖尿病異脂肪血症を研究するための Zucker (fa/fa) ラットまたは (db/db) マウス、腫瘍増殖研究のための腫瘍細胞が移植されたヌードマウス、I 型糖尿病研究のための非肥満性糖尿病マウス (NOD)、ならびに骨粗しょう症研究のための卵巣切除されたラット (OVX) が挙げられる。

#### 【0194】

さらに、VDR 動物モデル (例えば、ノックアウトマウス) は、本願化合物および組成物をインビボでさらに評価するために使用され得る (例えば、Li ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 9831-9835, 1997 を参照のこと)。

#### 【0195】

(E. 薬学的組成物の処方)

本明細書中に提供される薬学的組成物は、本明細書中に提供される、治療有効量の 1 種以上の化合物もしくは組成物、またはその薬学的に受容可能な誘導体を含み、これらは、本明細書中に定義されるような、ビタミン D レセプターにより媒介されるか、またはビタミン D レセプターにより他の様式で影響を受けるか、あるいは VDR 活性が関係する、ヒトおよび動物の疾患、障害および状態の予防、処置または改善に有用である。

#### 【0196】

上記化合物、組成物、またはその薬学的に受容可能な誘導体は、好ましくは、経口投与のために適切な薬学的調製物 (例えば、溶液、懸濁液、錠剤、分散可能錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、徐放性処方物またはエリキシル剤) に処方されるか、あるいは非経口投与のために無菌溶液または無菌懸濁液中に処方され、また、経皮パッチ調製物および乾燥粉末吸入物に処方される。代表的に、上記化合物は、当該分野で周知の技術および手順を使用して、薬学的組成物に処方される (例えば、Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms、第 4 版、1985、126; Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Company、Easton, Pa., 第 15 版、1975 を参照のこと)。

#### 【0197】

薬学的組成物では、有効濃度の 1 種以上の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体

10

20

30

40

50

が、少なくとも1つの適切な薬学的キャリア、ビヒクル、希釈剤または溶媒と混合される。非毒性キャリアとバランスをとって0.005%~100%の範囲で活性成分を含む投薬形態または組成物が、調製され得る。企図される組成物は、0.001%~100%の活性成分を含み得、好ましくは0.1~85%、代表的には75~95%の活性成分を含み得る。さらに、上記化合物は、上記組成物中の単一の薬学的に活性な成分として処方され得るか、あるいは他の活性成分と組み合わせられ得る。

#### 【0198】

上記活性化合物は、薬学的に受容可能なキャリア中に、処置される患者に対して所望されない副作用なしで、治療的に有用な効果を及ぼすのに十分な量で含められる。治療有効濃度は、本明細書ならびに国際特許出願公開第99/27365号および同第00/25134号に記載されるインビトロ系およびインビボ系を使用して化合物を試験することにより、実験的に決定され得、次いで、ヒトへの投薬のためにそこから推定され得る。

10

#### 【0199】

薬学的組成物中の活性化合物の濃度は、その活性化合物の吸収率、不活性化率および排泄率、その化合物の物理化学的特徴、投薬スケジュール、および投与される量、ならびに当業者に公知の他の因子に依存する。例えば、送達される量は、本明細書中に記載されるような、核レセプター活性に関連する疾患または障害の症状、あるいは核レセプター活性が関係する疾患または障害の症状の1つ以上を改善するのに十分である。

#### 【0200】

代表的に、治療有効投薬量は、約0.1 ng/ml~約50-100 µg/mlという活性成分の血漿中濃度を生じるべきである。薬学的組成物は、代表的に、1日あたり、体重1 kgにつき約0.001 mg~約2000 mgの化合物の投薬量を提供すべきである。薬学的投薬単位形態は、投薬単位形態1つあたり、約1 mg~約1000 mg、好ましくは約10~約500 mgの必須活性成分または必須成分の組み合わせを提供するように調製される。

20

#### 【0201】

上記活性成分は、適切な経路（経口経路、非経口経路、直腸経路、局所的（topical）経路および局在的（local）経路を含む）によって、一度に投与され得るか、または時間間隔をあけて投与される多数のより少しの容量に分けられ得る。正確な投薬量および処置期間は、処置される疾患の関数であり、公知の試験プロトコルを使用して、またはインビボもしくはインビトロでの試験データから推定することにより、実験的に決定され得ることが理解される。濃度および投薬量の値はまた、軽減されるべき状態の重篤度に応じて変化し得ることに注意されたい。任意の特定の被験体について、特定の投薬レジメンは、長期にわたって、個人の要望、および組成物を投与する人または組成物の投与を管理する人の専門的な判断に従って、調節されるべきであることがさらに理解される。本明細書中で示される濃度範囲は、単なる例示であり、本願組成物の範囲または実施を限定することは意図されないこともまた、理解される。

30

#### 【0202】

上記化合物が不十分な溶解性を示す場合、化合物を可溶化する方法が使用され得る。そのような方法は、当業者に公知であり、そのような方法としては、共溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO））を使用する方法、界面活性剤（例えば、TWEEN（登録商標））を使用する方法、または炭酸水素ナトリウム水溶液中に溶解する方法が挙げられるが、これらに限定されない。上記化合物の誘導体（例えば、その化合物のプロドラッグ）もまた、有効な薬学的組成物を処方する際に使用され得る。

40

#### 【0203】

上記化合物（単数もしくは複数）を混合する際、または上記化合物（単数もしくは複数）を添加する際、生じた混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどであり得る。生じる混合物の形態は、多くの因子に依存し、その因子としては、意図される投与様式、および上記化合物の選択キャリアもしくはビヒクルへの溶解度が挙げられる。有効濃度は、処置される疾患、障害または状態の症状を軽減するのに十分であり、実験的に決定され得る。

50

## 【0204】

上記薬学的組成物は、単位投薬形態（例えば、適切な量の化合物もしくはその薬学的に受容可能な誘導体を含有する、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、無菌非経口溶液もしくは無菌非経口懸濁液、および経口用液もしくは経口懸濁液、および油－水エマルジョン）で、ヒトおよび動物に投与するために提供される。薬学的で治療的な活性化合物およびその誘導体は、代表的に、単位投薬形態または複数回投薬形態で処方および投与される。本明細書中で使用される場合、単位投薬形態とは、ヒトおよび動物被験体に適切であり、かつ当該分野で公知のように個々に包装された、物理的に別個の単位をいう。各単位容量は、所望の治療効果を生じるのに十分な、事前決定された量の治療的に活性な化合物を、必要とされる薬学的キャリア、ビヒクルまたは希釈剤に関連して、含む。単位投与形態の例としては、アンプルおよびシリンジ、ならびに個々にパッケージングされた錠剤またはカプセル剤が挙げられる。複数回投与形態は、分離された単位投薬形態で投与される、単一容器中にパッケージングされた複数の同一の単位投薬形態である。複数回投薬形態の例としては、バイアル、錠剤もしくはカプセル剤のボトル、またはポイントビンもしくはガロンビンが挙げられる。従って、複数回投薬形態は、パッケージ中の、分離されていない複数の単位投薬形態である。

10

## 【0205】

（経口投与用の組成物）

薬学的な経口投薬形態は、固体、ゲル、または液体のいずれかである。固体投薬形態は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤および原末剤である。経口錠剤の型としては、腸溶性コーティング、糖コーティングまたはフィルムコーティングされ得る、圧縮された咀嚼ロゼンジおよび圧縮錠剤が挙げられる。カプセル剤は、硬質ゼラチンカプセル剤または軟質ゼラチンカプセル剤であり得、一方、顆粒剤および散剤は、非発砲形態または発砲形態で提供され得、ここで、他の成分との組み合わせは、当業者に公知である。

20

## 【0206】

特定の実施形態では、上記処方物は、固体投薬形態であり、好ましくはカプセル剤または錠剤である。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、任意の以下の成分、または類似の性質を有する化合物を含み得る：結合剤；希釈剤；崩壊剤、滑沢剤；グライダント；甘味剤；および矯味矯臭剤。

## 【0207】

結合剤の例としては、微結晶性セルロース、トラガカントゴム、グルコース溶液、アカシアゴム、ゼラチン溶液、セルロース、ポリビニルピロリドン、ポビドン、クロスポビドン、スクロースおよびデンプンペーストが挙げられる。滑沢剤としては、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム、セキショウシおよびステアリン酸が挙げられる。希釈剤としては、例えば、ラクトース、スクロース、デンプン、カオリン、塩、マンニトール、カルボキシメチルセルロース、およびリン酸二カルシウムが挙げられる。グライダント（glidant）としては、コロイド状二酸化ケイ素が挙げられるが、これに限定されない。崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天およびカルボキシメチルセルロースが挙げられる。着色剤としては、例えば、任意の認可された水溶性FDおよびC色素、それらの混合物；ならびにアルミナ水和物に懸濁された水不溶性FDおよびC色素が挙げられる。甘味剤としては、スクロース、ラクトース、マンニトールおよび人口甘味剤（例えば、サッカリン）、ならびに任意の多くのスプレー乾燥された香料が挙げられる。矯味矯臭剤としては、植物（例えば、果物）から抽出された天然香料、ならびに好ましい感覚を生じる化合物の合成ブレンド（例えば、ペパーミントおよびサリチル酸メチルであるが、これらに限定されない）が挙げられる。湿潤剤としては、プロピレングリコールモノステアレート、モノオレイン酸ソルビタン、ジエチレングリコールモノステアレートおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。

30

40

## 【0208】

50

全ての実施形態において、錠剤処方物およびカプセル剤処方物は、当業者に公知のようにコーティングされ得、それによって、活性成分の溶解を改変し得るか、または活性成分の溶解を持続させ得る。経口投与が所望される場合、上記化合物は、その化合物を胃の酸性環境から保護する組成物中に提供され得る。従って、例えば、上記化合物は従来の腸溶性崩壊可能なコーティング（例えば、フェニルサリチレート、ワックスおよびセルロースアセテートフタレート）でコーティングされ得る。催吐性コーティングとしてはまた、脂肪酸、脂肪、ワックス、シェラック、アンモニア処理シェラック、およびセルロースアセテートフタレートが挙げられる。フィルムコーティングとしては、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール4000およびセルロースアセテートフタレートが挙げられる。上記組成物はまた、制酸薬および他のそのような成分と組み合わせて処方され得る。

10

#### 【0209】

単位投薬形態がカプセル剤である場合、それは、上記タイプの物質に加えて、脂肪油のような液体キャリアを含み得る。さらに、単位投薬形態は、その投薬単位の物理的形態を改変する種々の他の物質（例えば、糖のコーティングおよび他の腸溶剤のコーティング）を含み得る。上記化合物はまた、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウエファー剤、スプリングル（sprinkle）、チューインガムなどの成分として投与され得る。シロップ剤は、上記活性化合物に加えて、甘味剤としてのスクロース、および特定の防腐剤、色素および着色剤および香料を含み得る。

#### 【0210】

20

上記活性成分はまた、所望の作用を損なわない他の材料と混合され得るか、または所望の作用を補助する材料（例えば、制酸薬、H<sub>2</sub>遮断薬および利尿薬）と混合され得る。上記活性成分は、本明細書中に記載されるような、化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体である。

#### 【0211】

糖コーティングされた錠剤は、薬学的に受容可能な物質の異なる層が適用されている、圧縮錠剤である。フィルムコーティングされた錠剤は、ポリマーまたは他の適切なコーティングでコーティングされている、圧縮錠剤である。複合的な圧縮錠剤は、1回以上の圧縮サイクルによって、先に述べた薬学的に受容可能な物質を使用して作製された、圧縮錠剤である。

30

#### 【0212】

液体経口投薬形態としては、水溶液、水性エマルジョン、水性懸濁液、非発泡性の顆粒剤から再構成された溶液および／または懸濁液、ならびに発泡性顆粒剤から再構成された発泡性調製物が挙げられる。水溶液としては、例えば、エリキシル剤およびシロップ剤が挙げられる。エマルジョンは、水中油または油中水のいずれかである。

#### 【0213】

エリキシル剤は、透明で、甘味をつけられた、水性アルコール調製物である。エリキシル剤に使用される薬学的に受容可能なキャリアとしては、溶媒が挙げられる。シロップ剤は、糖（例えば、スクロース）の濃縮水溶液であり、防腐剤を含み得る。エマルジョンは、2相系であり、ここで、1つの液体は、もう1つの液体の全体にわたって小球の形態で分散される。エマルジョンに使用される薬学的に受容可能なキャリアは、非水性液体、乳化剤および防腐剤である。懸濁液は、薬学的に受容可能な懸濁剤および防腐剤を使用する。液体経口投薬形態に再構成される、非発泡性顆粒剤に使用される薬学的に受容可能な物質としては、希釈剤、甘味剤および湿潤剤が挙げられる。液体経口投薬形態に再構成される、発泡性顆粒剤に使用される薬学的に受容可能な物質としては、有機酸および二酸化炭素の供給源が挙げられる。着色剤および矯味矯臭剤は、上記投薬形態の全てに使用される。

40

#### 【0214】

溶媒としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコールおよびシロップが挙げられる。防腐剤の例としては、グリセリン、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、安息

50

香酸 (benzoic acid)、安息香酸ナトリウムおよびアルコールが挙げられる。エマルジョンに使用される非水性液体の例としては、鉱物油および綿実油が挙げられる。乳化剤の例としては、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、および界面活性剤 (例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート) が挙げられる。懸濁剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、Veegum およびアカシアが挙げられる。希釈剤としては、ラクトースおよびスクロースが挙げられる。甘味剤としては、スクロース、シロップ、グリセリンおよび人口甘味剤 (例えば、サッカリン) が挙げられる。湿潤剤としては、プロピレングリコールモノステアレート、モノオレイン酸ソルビタン、ジエチレングリコールモノラウリン酸、およびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。有機酸としては、クエン酸および酒石酸が挙げられる。二酸化炭素の供給源としては、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられる。着色剤としては、任意の認可された水溶性 FD および C 色素、およびそれらの混合物が挙げられる。矯味矯臭剤としては、植物 (例えば、果物) から抽出された天然香料、および好ましい味覚を生じる化合物の合成ブレンドが挙げられる。

10

**【0215】**

固体投薬形態に関して、例えば、プロピレンカルボネート、植物油またはトリグリセリドでの溶液または懸濁液は、好ましくは、ゼラチンカプセルに被包される。そのような溶液、およびその溶液の調製物および被包物は、米国特許第 4, 328, 245 号; 同第 4, 409, 239 号; および同第 4, 410, 545 号に開示される。液体投薬形態に関して、例えば、プロピレングリコールでの溶液は、十分な量の薬学的に受容可能な液体キャリア (例えば、水) で希釈され得、投与のために容易に測定され得る。

20

**【0216】**

あるいは、液体経口処方物または半固体経口処方物は、活性化合物またはその塩を、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル (例えば、プロピレンカーボネート) および他のそのようなキャリア中に溶解または分散し、そしてそれらの溶液または懸濁液を硬質ゼラチンカプセル殻または軟質ゼラチンカプセル殻中に被包することによって、調製され得る。他の有用な処方物としては、米国特許第 Re 28, 819 号および同第 4, 358, 603 号に示される処方物が挙げられる。簡潔にいうと、そのような処方物としては、本明細書中に提供される化合物、ジアルキル化モノアルキレングリコールまたはポリアルキレングリコール (1, 2-ジメトキシメタンが挙げられるが、これに限定されない)、ジグリメ、トリグリメ、テトラグリメ、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテル (ここで、350、550 および 750 とは、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量をいう)、1 種以上の抗酸化剤 (例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール (BHA))、没食子酸プロピル、ビタミン E、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、ホスホン酸、チオジプロピオン酸およびそのエステル、ならびにジチオカルバメート) を含有する処方物が挙げられるが、これらに限定されない。

30

**【0217】**

他の処方物としては、薬学的に受容可能なアセタールを含む水性アルコール性溶液が挙げられるが、これに限定されない。これらの処方物に使用されるアルコールは、1 つ以上のヒドロキシル基を有する、任意の薬学的に受容可能な水混和性溶媒であり、これらとしては、プロピレングリコールおよびエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。アセタールとしては、低級アルキルアルデヒドのジ (低級アルキル) アセタール (例えば、アセトアルデヒドジエチルアセタール) が挙げられるが、これに限定されない。

40

**【0218】**

(注射可能物、溶液およびエマルジョン)

非経口投与 (一般的に、注射、皮下、筋肉内、または静脈内のいずれかによって特徴付けられる) もまた、本明細書中に企図される。非経口投与のための調製物としては、注射

50

の準備ができている無菌溶液、使用の直前に溶媒と合わせる準備ができている無菌乾燥不溶性生成物（例えば、凍結乾燥粉末）（注射用錠剤を含む）、注射の準備ができている無菌懸濁液、使用の直前にビヒクルと合わせる準備ができている無菌乾燥不溶性生成物ならびに無菌エマルジョンが挙げられる。

#### 【0219】

さらに、処方される場合、投与される薬学的組成物はまた、少量の非毒性補助物質（例えば、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、安定化剤、溶解増強剤、ならびに他のそのような薬剤（例えば、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、トリエタノールアミンオリエートおよびシクロデキストリン））を含み得る。

#### 【0220】

静脈内に投与される場合、適切なキャリアとしては、生理食塩水またはリン酸緩衝化生理食塩水（PBS）、および増粘剤および可溶化剤（例えば、グルコース、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールならびにそれらの混合物）を含有する溶液が挙げられる。

#### 【0221】

非経口調製物に使用される薬学的に受容可能なキャリアとしては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁剤および分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤、ならびに他の薬学的に受容可能な物質が挙げられる。

#### 【0222】

水性ビヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射剤、リンガー溶液注射剤、等張性デキストロース注射剤、滅菌水注射剤、デキストロースおよび乳酸化リンガー溶液注射剤が挙げられる。非水性非経口ビヒクルとしては、植物源の不揮発性油、綿実油、トウモロコシ油、ゴマ油、および落花生油が挙げられる。静菌濃縮物または静真菌濃縮物における抗菌剤は、フェノールもしくはクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルp-ヒドロキシ安息香酸エステルおよびプロピルp-ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサル、塩化ベンズアルコニウムおよび塩化ベンズエトニウムを含む複数回投与容器中にパッケージングされた非経口調製物に添加されるべきである。等張剤としては、塩化ナトリウムおよびデキストロースが挙げられる。緩衝剤としては、ホスフェートおよびシトレートが挙げられる。抗酸化剤としては、重硫酸ナトリウムが挙げられる。局所麻酔剤としては、塩酸プロカインが挙げられる。懸濁剤および分散剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンが挙げられる。乳化剤としては、ポリソルベート80（TWEEN（登録商標）80）が挙げられる。金属イオンの金属封鎖剤またはキレート剤としては、EDTAが挙げられる。薬学的キャリアとしてはまた、水混和性ビヒクルのためのエチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコール、ならびにpH調整のための水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸または乳酸が挙げられる。

#### 【0223】

上記薬学的に活性な化合物の濃縮物は、注射が所望の薬学的効果を生じるのに有効な量を提供するように調整される。正確な容量は、当該分野で公知のように、患者または動物の年齢、体重および状態に依存する。

#### 【0224】

単位投薬非経口調製物は、アンプル、バイアル、または針を有するシリンジにパッケージングされる。非経口投与のための調製物の全ては、当該分野で公知のように、かつ当該分野で実施されるように、無菌性でなければならない。

#### 【0225】

上記化合物は、微粉化形態または他の適切な形態で懸濁され得るか、あるいはより溶解性の生成物を生じるため、またはプロドラッグを生じるために誘導体化され得る。生じる混合物の形態は、多くの因子（意図される投与様式および選択キャリアまたはビヒクルへの化合物の溶解度が挙げられる）に依存する。有効濃度は、上記状態の症状を軽減するの

10

20

30

40

50

に十分であり、実験的に決定され得る。

#### 【0226】

(凍結乾燥粉末)

本発明の目的はまた、凍結乾燥粉末であり、これは、溶液、エマルジョンおよび他の混合物としての投与のために再構成され得る。それらはまた、固体またはゲルとして再構成および処方され得る。

#### 【0227】

無菌性の凍結乾燥粉末は、本明細書中に提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体を、適切な溶媒中に溶解することにより調製される。その溶媒は、粉末の溶解性を向上する賦形剤、または粉末の他の薬学成分、粉末から調製された再構成溶液を含み得る。使用され得る賦形剤としては、デキストロース、ソルビタール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロースまたは他の適切な薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。上記溶媒はまた、緩衝剤（例えば、シトレート、リン酸ナトリウムもしくはリン酸カリウム、または代表的にはおよそ中性のpHの、当業者に公知の他のそのような緩衝剤）を含み得る。溶液の連続的滅菌濾過、その後の、当業者に公知の標準的条件下での凍結乾燥は、所望の処方物を提供する。一般的に、生じる溶液は、凍結乾燥のためにバイアルに分配される。各バイアルは、単一投薬量（10～1000mg、好ましくは100～500mg）の化合物、または複数回投薬量の化合物を含む。凍結乾燥粉末は、適切な条件下（例えば、約4℃～室温）で保存され得る。

#### 【0228】

この凍結乾燥粉末の注射用水での再構成は、非経口投与での使用のための処方物を提供する。再構成のために、滅菌水または他の適切なキャリア1mLあたり、約1～50mg、好ましくは5～35mg、より好ましくは約9～30mgの凍結乾燥粉末が添加される。正確な量は、選択した化合物に依存する。そのような量は、実験的に決定され得る。

#### 【0229】

(局所的投与)

局所的混合物は、局在的投与または全身投与のために記載されるように、調製される。生じた混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどであり得、クリーム、ゲル、軟膏剤、エマルジョン、溶剤、エリキシル剤、ローション、懸濁剤、チンキ剤、ペースト剤、泡沫、エアロゾル、噴霧剤、坐剤、包帯、経皮パッチまたは局所的投与に適切な任意の他の処方物として処方される。

#### 【0230】

上記化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体は、局所的適用（例えば、吸入（例えば、炎症性疾患、特に喘息の処置に有用なステロイドの送達のためのエアロゾルを記載する、米国特許第4,044,126号、同第4,414,209号、および同第4,364,923号を参照のこと））のためのエアロゾルとして処方され得る。気道への投与のためのこれらの処方物は、ネブライザ用の、またはガス注入用の微粉碎粉末としての、エアロゾルもしくは溶液の形態であり得、これは、単独であるかまたは不活性キャリア（例えば、ラクトース）と組み合わせられる。そのような場合、上記処方物の粒子は、代表的に、50ミクロン未満の直径、好ましくは10ミクロン未満の直径を有する。

#### 【0231】

上記化合物は、局在的適用または局所的適用（例えば、皮膚および粘膜（例えば、眼）への局所的適用）のためにゲル、クリーム、およびローションの形態で、ならびに眼への適用のために、または大槽内適用もしくは脊髄内適用のために、処方され得る。局所的投与は、経皮送達のために考察され、そしてまた、眼もしくは粘膜への投与のために、または吸入治療のために、考察される。上記活性化合物単独の鼻用の溶液、または他の薬学的に受容可能な賦形剤と組み合わせた上記活性化合物の鼻用溶液もまた、投与され得る。

#### 【0232】

これらの溶液、特に眼での使用を意図した溶液は、適切な塩を有する、0.01%～10%の等張性溶液（約pH5～7）として処方され得る。

## 【0233】

(徐放性処方物)

一定レベルの投薬量が維持されるような、持続放出 (slow-release) 系または徐放 (sustained-release) 系の移植 (例えば、米国特許第 3, 710, 795 号を参照のこと) もまた、本明細書中に企図される。簡単にいうと、本明細書中に提供される化合物は、固体不活性マトリックス (例えば、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化されたポリ塩化ビニルもしくは可塑化されていないポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカルボネートコポリマー、親水性ポリマー (例えば、アクリル酸エステルヒドロゲルおよびメタクリル酸エステルヒドロゲル)、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコールおよび部分的に加水分解された架橋ポリ酢酸ビニル) 中に分散され、このマトリックスは、外側のポリマー膜 (例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニルとの塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、およびエチレン/ビニルオキシエタノールコポリマー I) により取り囲まれ、体液に不溶性である。上記化合物は、放出速度制御工程で、外側のポリマー膜を通して拡散する。そのような非経口組成物中に含有された活性化合物の百分率は、その特定の性質、ならびに化合物の活性および被験体の要望に依存する。

10

20

## 【0234】

(他の投与経路用の組成物)

他の投与経路 (例えば、経皮パッチおよび直腸投与) もまた、本明細書中に企図される。

## 【0235】

経皮パッチ (イオン泳動 (iontophoretic) デバイスおよび電気泳動デバイスを含む) は、当業者に周知である。例えば、そのようなパッチは、米国特許第 6, 267, 983 号; 同第 6, 261, 595 号; 同第 6, 256, 533 号; 同第 6, 167, 301 号; 同第 6, 024, 975 号; 同第 6, 010, 715 号; 同第 5, 985, 317 号; 同第 5, 983, 134 号; 同第 5, 948, 433 号; および同第 5, 860, 957 号に開示される。

30

## 【0236】

直腸投与のための薬学的投薬形態は、全身効果のための、直腸坐剤、直腸カプセル剤および直腸錠剤である。直腸坐剤とは、本明細書中に使用される場合、体温で溶融または軟化して、1 種以上の薬学的にまたは治療的に活性な成分を放出する、直腸に挿入される固形物を意味する。直腸坐剤に使用される薬学的に受容可能な物質は、基剤またはビヒクル、および融点を上昇させる薬剤である。基剤の例としては、カカオ脂 (シオブローマ脂 (theobroma oil))、グリセリン-ゼラチン、カルボワックス (ポリオキシエチレングリコール) ならびに脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリドの適切な混合物が挙げられる。種々の基剤の組み合わせが使用され得る。坐剤の融点を上昇させる薬剤としては、鯨蝟およびワックスが挙げられる。直腸坐剤は、圧縮方法または成型方法のいずれかにより調製され得る。直腸坐剤の代表的重量は、約 2 ~ 3 gm である。

40

## 【0237】

直腸投与のための錠剤およびカプセル剤は、同一の薬学的に受容可能な物質を使用して、経口投与用の処方物での方法と同じ方法によって、製造される。

## 【0238】

50

## (標的化処方物)

本明細書中に提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体はまた、特定の組織、レセプター、または処置される被験体の身体の他の領域に標的化されるように、処方され得る。多くのそのような標的化方法は、当業者に周知である。そのような標的化方法の全ては、インスタントな組成物での使用のために、本明細書中に企図される。標的化方法の非限定的な例については、例えば、米国特許第6, 316, 652号；同第6, 274, 552号；同第6, 271, 359号；同第6, 253, 872号；同第6, 139, 865号；同第6, 131, 570号；同第6, 120, 751号；同第6, 071, 495号；同第6, 060, 082号；同第6, 048, 736号；同第6, 039, 975号；同第6, 004, 534号；同第5, 985, 307号；同第5, 972, 366号；同第5, 900, 252号；同第5, 840, 674号；同第5, 759, 542号および同第5, 709, 874号を参照のこと。

10

## 【0239】

一実施形態では、リポソーム懸濁液（組織標的化リポソーム（例えば、腫瘍組織化リポソーム）を含む）もまた、薬学的に受容可能なキャリアとして適切であり得る。これらは、当業者に公知の方法に従って調製され得る。例えば、リポソーム処方物は、米国特許第4, 522, 811号に記載されるように調製され得る。簡単にいうと、マルチラメラビヒクル（MLV）のようなリポソームは、卵ホスファチジルコリンと脳ホスファチジルセリンとを（7：3モル比）をフラスコの内側でふいて乾かすことにより、形成され得る。本明細書中に提供される化合物の、二価カチオンを欠くリン酸緩衝化生理食塩水（PBS）溶液が添加され、上記脂質膜が分散されるまで上記フラスコが振とうされる。生じたベシクルを洗浄して被包されていない化合物を除去し、遠心分離によりペレット化し、次いでPBS中に再懸濁する。

20

## 【0240】

## (製造物品)

上記化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体は、パッケージング材料、本明細書中に提供される化合物もしくは組成物、またはその薬学的に受容可能な誘導体、およびステロイド核レセプターの活性を調節するために、またはステロイド核レセプター媒介性疾患もしくは障害、またはステロイド核レセプターが関係する疾患もしくは障害の処置、予防または改善のために、上記化合物もしくは組成物、またはその薬学的に受容可能な誘導体が使用されるということを示すラベルを備える、製造物品としてパッケージングされ得る。

30

## 【0241】

本明細書中に提供される製造物品は、パッケージング材料を含む。薬学的生成物をパッケージングする際に使用されるパッケージング材料は、当業者に周知である。例えば、米国特許第5, 323, 907号；同第5, 052, 558号および同第5, 033, 252号を参照のこと。薬学的なパッケージング材料の例としては、ブリスター包装、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ボトル、および選択された処方物および意図される投与様式および処置に適切な任意のパッケージング材料が挙げられるが、これらに限定されない。

40

## 【0242】

## (F. 処置方法および併用療法)

本願化合物および組成物は、ヒトおよび動物の障害および疾患の、局所的処置もしくは全身処置または予防に有用な薬学的組成物で使用するために意図される。これらとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

(a) 皮膚組織機能：これらとしては、高増殖性皮膚病（例えば、乾癬（掌蹠膿疱症、稽留性先端皮膚炎および爪乾癬を含む））、角質化障害および角化症障害（例えば、アトピー性皮膚炎、湿疹、しゅさ、光線角化症、萎縮性皮膚、皮膚の老化、医薬により誘導された皮膚萎縮症、創傷治癒障害および先天性角質化障害）、脂腺の障害（例えば、ざ瘡、脂漏性皮膚炎、（米国特許第4, 728, 643号および同第5, 037, 816号）、

50

中断された毛髪成長に関連する障害（例えば、男性ホルモン性脱毛、円形脱毛／全脱毛、ならびに化学療法により誘導された脱毛）が挙げられる；

（b）癌（癌の発症、癌の進行および癌関血管形成ならびに転移を含む。特定の癌としては、乳癌（J. NCI 89：212-218、（1997）；Lancet 1：188-191、（1989））；結腸癌（Lointierら、Anticancer Res. 7：817-822、（1987）、Niendorfら、J. Steroid Biochem. 27：815-828、（1987）、Tanakaら、Arch. Biochem. Biophys. 276：415-423、（1990）、Halli-  
10 neら、Endocrinology 134：1710-1717、（1994））；前立腺癌（良性前立腺肥大を含む）（Urology 46：365-369、（1994））；脳グリア腫瘍（Baudet, C. ら、Cancer Lett.、100、3（1996））；扁平上皮癌、（Molecular and Cellular Differentiation 3：31-50、（1995））；卵巣癌、（米国特許第6, 444, 658号、同第6, 407, 082号）；骨髓性白血病、（Blood 74：82-93、（1989）、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80：201-204、（1983）、米国特許第4, 391, 802号）；骨肉腫；肺の腺癌、膵臓の腺癌、膀胱の移行上皮癌、骨髓線維症、および黒色腫が挙げられるが、これらに限定されない；

（c）免疫系疾患、または免疫系の不均衡、例えば、移植片対宿主反応および宿主対移植片反応、移植拒絶、（米国特許第4, 749, 710号）、ならびに自己免疫疾患および  
20 炎症性疾患であり、これらとしては、円板状エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデス、I型糖尿病（C. Mathieuら、Diabetologia 37：552-558、（1994）、米国特許第5, 665, 387号）；多発性硬化症（米国特許第6, 479, 474号）；自己免疫型の慢性皮膚病（例えば、強皮症および尋常天疱瘡）、ならびに炎症性疾患（例えば、腸疾患（米国特許第6, 358, 939号））、ぜん息（米国特許第6, 603, 031号）；慢性関節リウマチ（米国特許第4, 743, 596号）ならびに認知障害または老年痴呆（アルツハイマー病）（米国特許第6, 573, 255号）が挙げられるが、これらに限定されない；

（d）ホルモンに関連する疾患、およびカルシウムホメオスタシスに対するビタミンDの代謝調節機能に関連する疾患であり、これらとしては、副甲状腺機能亢進（米国特許第6, 376, 479号）；慢性腎疾患（FriedmanおよびNorris、Trends Endo. & Met. 13（5）189-194（2002））ならびに骨粗しょう症（米国特許第6, 150, 346号）が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0243】

（皮膚組織機能）

1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>は、ケラチノサイトの増殖および分化に対するその作用によって、皮膚組織機能において重要な役割を果たす（米国特許第6, 603, 031号）。さらに、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>は、炎症性T細胞の活性および増殖を抑制し、それによって乾癬および関連障害の病理に寄与する炎症性媒介因子の産生を阻害するように、作用する。

#### 【0244】

従って、一局面において、本発明はまた、ケラチノサイトの増殖および／または分化に関連する皮膚組織機能の障害の出現を予防する方法、またはその障害を罹患する患者を処置する方法を提供し、ここで、本発明の任意の化合物または組成物は、そのような処置を必要とする被験体に投与される。

#### 【0245】

一局面において、本発明はさらに、乾癬、ざ瘡、アトピー性皮膚炎、湿疹、しゅさ、光線角化症、脂漏性皮膚炎、および先天性角質化障害の出現を予防する方法、またはそれらの障害を罹患する患者を処置する方法を提供し、ここで、本発明の任意の化合物または組成物は、そのような処置を必要とする被験体に投与される。処置の一局面では、本発明の

10

20

30

40

50

化合物または組成物は、被験体に局所的に投与される。

【0246】

別の局面では、本発明はさらに、自然の皮膚の老化に起因する萎縮性皮膚、光曝露に起因する萎縮性皮膚、または医薬に誘導された皮膚萎縮の出現を予防する方法、またはそれらの障害を罹患する患者を処置する方法を提供し、この方法は、糖質コルチコイド類での処置により、そのような処置を必要とする被験体に任意の本願化合物または組成物を適用することによる。処置の一局面では、本発明の化合物または組成物は、被験体に局所的に投与される。

【0247】

別の局面では、本発明はさらに、創傷治癒を加速させる方法を提供し、この方法は、そのような処置を必要としている患者に、本願化合物または組成物を局所的に適用することによる。

【0248】

臨床観測から、脱毛は多くの場合、ビタミンD<sub>3</sub>耐性くる病（これは、初期幼年期に発症する）を併発することが公知であり、このことは、毛髪成長の調節における1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の役割を示唆している。

【0249】

従って、本発明はまた、中断された毛髪成長を併発する疾患（男性ホルモン性脱毛、円形脱毛／全脱毛、化学療法で誘導された脱毛）の処置方法、またはカルシトリオール副作用（特に、高カルシウム血）を引き起こすことなく生理学的毛髪成長を支持する方法を提供し、これらの方法は、皮膚の罹患領域に本発明の任意の化合物または組成物を適用する工程を包含する。

【0250】

（癌）

動物での研究は、特定の1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>化合物およびそのアナログが悪性細胞増殖の強力なインヒビターであり、そして細胞分化および／またはアポトーシスの誘導因子／刺激因子であることを示している。さらに、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>は、癌の進行の予防において役割を果たし、癌誘導血管形成を阻害し（Circulation Research、4:214-220（2000））、そして癌転移を阻害するように作用し得（Hansen C. M. ら：Vitamin D、Proceedings of the Ninth Workshop on Vitamin D、Orlando、Fla.、Walter de Gruyter、Berlin 508-509（1994））、そして良性前立腺肥大を処置するのに有効である（Urology 46:365-369（1994））ということを支持する証拠が存在する。

【0251】

従って、本発明はまた、癌（癌の発症、癌の進行および癌関連血管新生を含む）、転移ならびに侵襲の処置方法または予防方法を提供する。これらの処置方法または予防方法の一局面では、本願化合物および組成物は、同じ容量の1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>と比較して、高カルシウム血の減少効果を生じる。一局面では、癌は、乳癌、大腸癌、前立腺癌、脳グリア腫瘍（brain glial tumor）、扁平上皮癌、卵巣癌、骨髄性白血病、骨肉腫；肺の腺癌および膵臓の腺癌、膀胱の移行上皮癌、骨髄線維症および黒色腫からなる群より選択される。

【0252】

（癌の予防）

癌の予防の戦略は、発癌プロセスにおいて、予防的指標が介在すると仮定されるかどうか依存して、3つのカテゴリー（一次、二次および三次）に分けられ得る（Bertramら、Cancer Res. 47:3012-3031、（1987））。一次予防は、発癌の開始に作用し、第一の工程の介在が起こり得ることを表す。発癌プロセスがすでに始まっていて、癌の進行を減少することにより発癌プロセスを妨害する試みがなされ

る場合、それは、二次の予防と呼ばれ得る。一次予防試験および二次予防試験における被験体は、検出可能な病変を有さないが、それらは、発達する癌に関して高いリスクで選択され得る。前癌性病変が存在した後、三次予防が始まり得、この目的は、これらの病変を退行または消失させることによるか、あるいはそれらの癌への発展を予防するかのいずれかにより、これらの病変を変化させることである。

#### 【0253】

従って、本発明はまた、被験体における発癌の開始を予防または回避するための一次の予防戦略を提供し、この戦略は、被験体に、十分量の本発明の任意の化合物または組成物を投与する工程による。上記戦略の一局面では、本願化合物および組成物は、同じ用量の  $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン  $D_3$  と比較して、高カルシウム血効果の減少を生じる。好ましい実施形態では、予防されるべき癌は、乳癌、大腸癌、前立腺癌、脳グリア腫瘍、扁平上皮癌、卵巣癌、骨髄性白血病、骨肉腫；肺の腺癌、および膵臓の腺癌、膀胱の移行上皮癌、骨髄線維症；および黒色腫からなる群より選択される。

10

#### 【0254】

別の実施形態では、本発明はまた、被験体における発癌の開始を予防または回避するための二次の予防戦略を提供し、この戦略は、被験体に、十分量の本発明の任意の化合物または組成物を投与する工程による。上記戦略の一局面では、本願化合物および組成物は、同じ用量の  $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン  $D_3$  と比較して、高カルシウム血効果の減少を生じる。好ましい実施形態では、予防されるべき癌は、乳癌、大腸癌、前立腺癌、脳グリア腫瘍、扁平上皮癌、卵巣癌、骨髄性白血病、骨肉腫；肺の腺癌、および膵臓の腺癌、膀胱の移行上皮癌、骨髄線維症；および黒色腫からなる群より選択される。

20

#### 【0255】

別の実施形態では、本発明はまた、被験体における病変退行または病変消失を引き起こすための三次の予防戦略を提供し、この戦略は、被験体に、十分量の本発明の任意の化合物または組成物を投与する工程による。上記戦略の一局面では、本願化合物および組成物は、同じ用量の  $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン  $D_3$  と比較して、高カルシウム血効果の減少を生じる。好ましい実施形態では、予防されるべき癌は、乳癌、大腸癌、前立腺癌、脳グリア腫瘍、扁平上皮癌、卵巣癌、骨髄性白血病、骨肉腫；肺の腺癌、および膵臓の腺癌、膀胱の移行上皮癌、骨髄線維症；および黒色腫からなる群より選択される。

30

#### 【0256】

(癌処置)

$1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン  $D_3$  の、細胞の増殖および分化を制御するという能力は、多くの系において十分に確立されている。その系としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：前立腺 (Johnsonら、Cancer & Metastasis) 21:147-158 (2002) に概説されている、乳房 (Colstonら、Biochem Pharmacol 44:693-702 (1992) ; ColstonおよびHansen, Endocr Relat Cancer 9:45-59 (2002))、結腸 (Shabahangら、Cancer Research) 54 (15):4057-4064 (1994)、膵臓 (Zugmaierら、Br J Cancer 73:1341-1346 (1996))、骨髄性白血病 (Mangelsdorfら、J Cell Biol. 98 (2):391-8 (1984)、Zhouら、Proc. Natl. Acad. Sci USA 87:3929-3932 (1990))、ヒト癌細胞 (Hansenら、Vitamin D, Proceedings of the Ninth Workshop on Vitamin D, Orlando, Fla., (1994) pp. 508-509)。および黒色腫 (Colstonら、Endocrinology 108 (3) 1083-6 (1981))。ビタミンDは、G0/G1期における細胞周期の進行を停止させることにより癌細胞の増殖を阻害することが示されている (ColstonおよびHansen Endocr. Relat. Cancer 9 (1) 45-59 (2002))。VDRは、細胞周期関連遺伝子 (例えば、サイクリン依存性キナーゼインヒビター p21 および p27) を制御するというこ

40

50

とを、研究は示している (L i u ら、G e n e s & D e v 10:142-153 (1996)、M u t o ら、B l o o d 93:2225-2233 (1999))、W a n g ら、C a n c e r R e s 57:2851-2855 (1997)。

【0257】

ビタミンDはまた、増殖因子 (例えば、網膜芽腫タンパク質およびインスリン様増殖因子結合タンパク質-3 (I G F B P-3)) に対して阻害作用を有し、従って、悪性細胞増殖を妨害する際に役割を果たし得ると考えられる (B o y l e ら、J U r o l 165:1319-1324 (2001))。ビタミンD化合物は、多くの異なる癌細胞タイプにおいてアポトーシスを誘導することにより、細胞増殖を停止させ得ることもまた、示される。ここで、1つの可能性の高い機構は、ビタミンDおよびそのアナログによる、抗

10

【0258】

従って、本発明はまた、被験体における癌の侵襲または転移を阻害する方法を提供し、この方法は、被験体に、十分量の本発明の任意の化合物または組成物を投与する工程による。上記方法の一局面では、本願化合物および組成物は、同じ用量の1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>と比較して、高カルシウム血効果の減少を生じる。好ましい実施形態では、予防されるべき癌は、乳癌、大腸癌、前立腺癌、脳グリア腫瘍、扁平上皮癌、卵巣癌、骨髄性白血病、骨肉腫；肺の腺癌、および膵臓の腺癌、膀胱の移行上皮癌、骨髄線維症；および黒色腫からなる群より選択される。

20

【0259】

本発明の別の局面では、本発明は、細胞におけるアポトーシスを誘導する方法を提供し、この方法は、被験体に、有効量の任意の本願組成物を投与する工程による。

【0260】

(免疫系疾患または免疫系の不均衡)

ビタミンDは、活性化マクロファージにおいて産生され、免疫系の重要な制御因子であり、この免疫系において、ビタミンDは炎症性応答を調節する際に重要な役割を果たす。V D R は、皮膚抗原に対するC D 4<sup>+</sup>Tヘルパー2細胞媒介性抗体応答を促進し、免疫学的自己耐性の確立または維持において役割を果たすことを、最近の研究は示唆する (H a y e s ら、C e l l . M o l . B i o l . 49(2):277-300 (2003))。

30

【0261】

従って、本発明は、被験体における炎症性応答、免疫応答または自己免疫応答の発生を予防する方法、あるいはそれらの応答を低減する方法を提供し、この方法は、そのような処置を必要とする被験体に、本発明の任意の化合物または組成物を投与する工程による。上記方法の一局面では、本願化合物および組成物は、同じ用量の1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>と比較して、高カルシウム血効果の減少を生じる。好ましくは、炎症性免疫応答または炎症性自己免疫応答は、関節炎、腸疾患、I型糖尿病、ぜん息、狼瘡、移植片拒絶および多発性硬化症から選択される。

【0262】

関節炎は、該して、関節の炎症により特徴付けられる障害のクラスに関し、このクラスの重要な成員は、慢性関節リウマチおよび骨関節炎である。慢性関節リウマチ (R A) は、末梢関節の非特異的で通常対称性の炎症により特徴付けられる慢性症状であり、関節構造および関節周囲構造の進行性崩壊を生じる可能性がある。骨関節炎 (O A) は、関節炎の最も一般的な型であり、関節軟骨の退行性損失、軟骨下骨硬化症、連続的な骨増殖体形成を伴う関節縁における軟骨および骨の成長、ならびに一般的に、第2骨膜炎により特徴付けられる。

40

【0263】

従って、本発明はまた、被験体における関節炎を処置または予防する方法を提供し、この方法は、そのような処置を必要としている被験体に、本発明の任意の化合物または組成物を投与する工程による。腸疾患 (I B D) は、クローン病 (C D) および潰瘍性大腸炎

50

(UC)の両方を包含し、これらは、別個であるが関連性のある多遺伝子性障害である。最近、IBD感受性遺伝子座が、ビタミンDレセプターおよび25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>-1- $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ遺伝子と同じ領域に対してマッピングされた(Labudaら、J. Bone Min. Res. 7:1447-53(1992))。従って、いくつかの個体において、減少した骨ミネラル化およびIBDへの感受性の二重表現型の基礎をなす、カルシトリオール合成、輸送、または利用における遺伝的欠損が存在し得ると考えられる。そのようにして、患者への1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の投与の治療的影響は、これらの遺伝的欠損を補うことにより(少なくとも部分的に)達成され得る。

#### 【0264】

10

従って、本発明はまた、被験体における腸疾患を処置または予防する方法を提供し、この方法は、そのような処置を必要としている被験体に、本発明の任意の化合物または組成物を投与する工程による。上記方法の一局面において、本願化合物および組成物は、高カルシウム血の出現を引き起こさないか、あるいは高カルシウム血の出現を排除または減少するために投与される。

#### 【0265】

##### (I型糖尿病)

I型糖尿病は、高血糖(140mg/dlを超える空腹時血糖)、口渇の増大および尿産物の増大、血中コレステロールの増大、ならびに血中トリグリセリド濃度の増大により、特徴付けられる。I型糖尿病は、自己免疫起源を有し、通常は肥満に関連しないと考えられる。I型糖尿病を発症するリスクのある患者は、I型糖尿病を発症する家族歴を有する者、またはインスリンもしくは膵臓細胞に対する循環抗体を有すると同定されている個体、あるいは空腹時血糖レベルの上昇を示す者である。

20

#### 【0266】

非肥満性糖尿病(non-obese diabetic(NOD))マウスは、ヒトI型糖尿病のモデルとして使用される。なぜなら、島細胞の崩壊は、両方の系において自己免疫反応により生じるからである。NODマウスにおけるI型糖尿病の発症は、T細胞媒介性であり、CD8<sup>+</sup>細胞およびCD4<sup>+</sup>細胞の両方の関与に関係する(Wickerら、Annu. Rev. Immunol. 13:179-200(1995))。このモデルにおいて、食事を与えられたNODのメスの70~80%が、糖尿病を発症し、そして食事を与えられたオスの20%が、糖尿病を発症する(Makinolaら、Exp. Anim. 30:137-140(1981))。このモデル系において、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の投与は、メスのNODマウスにおける糖尿病の発生率を減少し、そして発症を遅延させた(Mathieuら、Diabetologia 37:552-558(1994))。

30

#### 【0267】

従って、一実施形態において、本発明は、ヒト患者における糖尿病の発症を遅延させる方法を包含し、この方法は、I型糖尿病を発症するリスクのある患者に、本発明の任意の化合物または組成物を有効量投与する工程を包含し、その結果、糖尿病または糖尿病症状(すなわち、高血糖)の発症が遅延または排除される。上記方法の一局面において、本願化合物および組成物は、同じ用量の1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>と比較して、高カルシウム血影響の減少を生じる。

40

#### 【0268】

別の実施形態では、本発明は、糖尿病症状の重篤度を低減させる方法であり、この方法は、ヒトI型糖尿病の患者に、本発明の任意の化合物または組成物を有効量投与する工程を包含し、その結果、糖尿病症状(すなわち、高血糖)が減少される。上記方法の一局面では、本願化合物および組成物は、高カルシウム血の出現を引き起こさないか、あるいは高カルシウム血の出現を排除または減少するために投与される。

#### 【0269】

##### (副甲状腺機能亢進)

50

副甲状腺機能亢進の疾患は、1つ以上の副甲状腺による副甲状腺ホルモンの過剰な分泌に起因する、全身性障害である。この疾患は、血中副甲状腺ホルモンレベルの上昇、ならびに異常なカルシウム代謝、リン代謝および骨代謝をもたらす得る副甲状腺の拡大により特徴付けられ、最終的に、高い骨の代謝回転、骨の損失、ミネラル化の欠損、臀部骨折および他の骨折を生じる。

#### 【0270】

副甲状腺機能亢進は、原発性副甲状腺機能亢進、二次性副甲状腺機能亢進および三次性副甲状腺機能亢進にサブカテゴリー化される。原発性副甲状腺機能亢進において、副甲状腺の成長は、天然で自律的であり、通常、腫瘍（例えば、副甲状腺線種）に起因する。二次副甲状腺機能亢進は、1, 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>欠失および／または耐性に  
10  
関連し、そして代表的に、例えば、腎不全、骨軟化症および腸管吸収不良症候群を罹患する患者において生じる。三次副甲状腺機能亢進は、生物学的機能亢進をとまなう、副甲状腺の自律的な増殖により特徴付けられる。三次副甲状腺機能亢進は、二次副甲状腺機能亢進を有する患者において発生し、ここで、二次副甲状腺機能亢進に関連する可逆的な過形成は、ビタミンDレセプターを有する拡大された組織を、不可逆的な増殖欠失に変換させる。副甲状腺機能亢進の全ての型において、骨異常（例えば、骨質量の減少またはミネラル含量の減少）が共通しており、腎障害が起こり得る。

#### 【0271】

従って、本発明はまた、被験体における副甲状腺機能亢進を処置または予防する方法を提供し、この方法は、その被験体に、本発明の任意の化合物または組成物を十分量投与する工程による。好ましくは、副甲状腺機能亢進は、ビタミンD欠乏に関連する二次副甲状腺機能亢進である。  
20

#### 【0272】

（骨粗しょう症）

骨粗しょう症は、多様な疾患の群についての包括的な記載であり、これは、類骨と骨との組織学的正常比を有する、単位体積あたりの骨質量の減少により特徴付けられる。単位体積あたりの質量が適切な機械的支持に必要とされるレベル未満のレベルにまで減少する場合、これらの疾患の影響が特に重大である。骨粗しょう症は、高齢者における罹患率の特に重要な原因である。最も頻繁な症状は、背中の疼痛および脊柱の変形であり、これらは、特に、腰領域および胸椎領域における堆骨の崩壊に起因する。  
30

#### 【0273】

ビタミンDは骨の代謝に重要な役割を果たすので、骨粗しょう症の処置に関する研究が目的となっている。骨粗しょう症の処置のために開発されているビタミンDアナログとしては、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシ-2 $\beta$ -(3-ヒドロキシプロポキシ)ビタミンD<sub>3</sub>（ED-71として公知、Chugai Pharmaceuticalsにより開発された）、および2-メチレン-19-nor-(20S)-1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>（2MDとして公知、Wisconsin Alumni Research Foundationにより開発された）が挙げられる。2MDは、高度に強力であり、かつ骨に特異的なビタミンDアナログであると示されており、これは、骨芽細胞媒介性骨カルシウム流動を、腸のカルシウム輸送よりも大きな程度にまで刺激する（de Luca  
40  
ら、PNAS（2002）99（21）：13487-13491）。現在進行中のヒト臨床実験は、ED-71であり、これは、卵巣切除されたラットモデルにおいて骨質量を増加させることが示されている（Tsurukami Calcif Tissue Int 54：142-149（1994）。骨量の減少および骨粗しょう症の予防および処置に使用される、より伝統的な薬剤としては、例えば、エストロゲン、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>およびビスホスホネート（例えば、アレンドロネート（alendronate））が上げられる（概説に関しては、Osteoporosis（Marcus, R., Feldman, D. およびKelsey, F.,（編）Academic Press, San Diego, 1996を参照のこと）。

#### 【0274】

10

20

30

40

50

別の局面では、本願化合物および組成物は、以下と分類される全ての疾患の発生を処置または予防するように意図される：骨粗しょう症、特に閉経後の骨粗しょう症、老年性骨粗しょう症、特発性骨粗しょう症、不動化骨粗しょう症、分娩後骨粗しょう症、若年性骨粗しょう症、ならびに、生殖腺機能不全に二次的な骨粗しょう症、栄養不良に二次的な骨粗しょう症、過プロラクチン血症に二次的な骨粗しょう症、胃腸管、肝臓もしくは腎臓の障害に二次的な骨粗しょう症、および、事前の骨軟化症の後遺症である骨粗しょう症、慢性アシドーシス後遺症である骨粗しょう症、甲状腺中毒の後遺症である骨粗しょう症、副甲状腺機能亢進の後遺症である骨粗しょう症、糖質コルチコイド過剰の後遺症である骨粗しょう症（骨髄に関連する）、ならびに骨粗しょう症の遺伝型（例えば、骨形成不全およびその改変物）、ならびに結合組織の他の遺伝的障害。

10

**【0275】**

（併用療法および拍動性療法）

別の実施形態では、本願化合物および組成物は、治療的に有効なパルス用量の化合物または組成物として、高カルシウム血、特に、症候性高カルシウム血を誘導することなく治療効果を有するのに十分な量で、被験体に投与され得、これは、米国特許第6,521,608号（これは、本明細書中に参考として援用される）における記載の実施例1、2、3および4に示される通りである。

**【0276】**

「高カルシウム血」とは、正常な範囲を超える血漿中カルシウム濃度（例えば、ヒトにおいて約10.5 mg/dLを超える血漿中カルシウム濃度）をいう。米国特許第6,521,608号（これは、本明細書中に参考として援用される）の欄6、第2と第3とのパラグラフ全部および付録IIに示されるように、高カルシウム血は、種々のグレードに分けられ得る。

20

**【0277】**

「症候性高カルシウム血」とは、高カルシウム血の兆候または症状の1つ以上に関連する高カルシウム血をいう。高カルシウム血の初期兆候としては、脱力、頭痛、傾眠、悪心、嘔吐、口渴、便秘、筋肉痛、骨痛、または金属味が挙げられる。後期兆候としては、多発異形成、多尿、体重減少、肺炎、光恐怖、かゆみ、腎機能障害、アミノトランスフェラーゼ上昇、高血圧、心不整脈、精神病、昏迷、または昏睡が挙げられる。

**【0278】**

「パルス」用量とは、薬物の一定の薬学動態的半減期、身体からのその排除率、およびその高カルシウム血（calcemic）指数を考慮して、治療利点を有するのに十分な期間（しかし、用量の間で高カルシウム血を回避するのに十分な期間）にわたってD薬物の血中または組織中レベルを超生理学的濃度にまで上昇させるのに十分な量での薬物の投与をいう。

30

**【0279】**

簡単にいうと、そのような方法では、患者は、処置の前にカルシウムが減少した食生活に配置されて維持され、腸の吸収を最小にし、そして使用される化合物および組成物の最大用量を可能にする。代表的に、その食生活は、日常のカルシウム摂取を400～500 mgと制限するように設計され、被験体にさらなる水を飲むことを要求して、適切な経口的水和を促進する。

40

**【0280】**

基礎臨床試験は、代表的に、カルシウム、ホスフェートおよび1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の血漿中レベルを決定するために開始され、被験体は、疾患が進行するまで、または4週間まで（どちらかが最初にくるまで）、一週間に一度、パルス用量の本願化合物で処置され、その後、登録から2ヶ月にわたって続けられる。顕著な毒性が現れたら、処置は停止される。被験体は、投与後に、少なくとも2～3日にわたって、高カルシウム血の症状について毎日モニタリングされる。患者は、高カルシウム血の存在または高カルシウム血の任意に生理学的結果の存在をモニタリングするために、種々の臨床試験が施され得る。そのような試験は、0時間、24時間、48時間におけるカルシウム、クレ

50

アチニン、総ビリルビン、ALT、アルカリホスファターゼのベースラインレベル、ならびに全血球算定を包含し得る。他の可能な臨床試験としては、ホスフェート、0、6、24、48時間における $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン $D_3$ レベル、ならびに2日目のカルシウムおよびヒドロキシプロリンのための24時間後の尿収集が挙げられる。

#### 【0281】

初期用量は、文献または動物研究で示された安全容量から選択され得、その後、多段階的増大スキーム（例えば、GordonおよびIllson (Statistic in Medicine 11:2063-2075, 1992) により記載されたスキーム）から選択され得る。

#### 【0282】

$1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン $D_3$ の場合、例えば、パルス用量は、各被験体に毎週与えられ、その被験体は、高カルシウム血の初期兆候および初期症状（例えば、脱力、頭痛、傾眠、悪心、嘔吐、口渇、便秘、筋肉痛、骨痛、または金属味）についてモニタリングされ得る。上記患者はまた、任意のより重篤な兆候（例えば、多発異形成、多尿、体重減少、肺炎、光恐怖、かゆみ、腎機能障害、アミノトランスフェラーゼ上昇、高血圧、心不整脈、精神病、昏迷、昏睡および異所性石灰化）についてモニタリングされ得る。適切な処置は、治療的毒性を実証する任意の患者に対して始められ、そして処置は、血漿中カルシウムが正常に戻るまで停止される。

#### 【0283】

（癌の処置のための併用療法）

抗腫瘍活性の劇的な増大を生じる、ビタミンDアナログと他の抗癌薬物との同時処置の有望な報告が存在する（Johnsonら、Clinical Cancer Research 7:4164-4173 (2001) に概説される）。従って、糖質コルチコイドデキサメタゾンとの併用は、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン $D_3$ の高カルシウム血を減少しながら前立腺癌細胞の増殖を阻害することおよびその前立腺癌細胞のアポトーシスを誘導することに対して相乗効果を実証する（Yuら、J. Natl. Acad. Inst. 21 90 (2) 134-41 (1998)）。これらの研究は、転移性のアンドロゲン誘導性前立腺癌（AIPC）に対する臨床試験にまで広げられており、ここでは、高用量のカルシトリオール（経口的 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン $D_3$ ）が、ドセタキセルとともに6週間にわたって毎週投与されている。この臨床試験の結果は、ドセタキセル単独と比較した場合、併用療法に対する応答の増大を示した（Beerら、Journal of Clinical Oncology, 21 (1):123-128 (2003)）。

#### 【0284】

本発明に従う悪性状態の処置のために、本発明の化合物または組成物は、薬学的組成物中の活性成分として単独で投与されるか、あるいは抗癌剤と同時に投与される。特定の実施形態では、本発明の組成物および抗癌剤は、（例えば、投与が単一の組成物によって達成され得るように）単一治療組成物の一部である。他の実施形態では、本発明の組成物および抗癌剤は、（例えば、各組成物が被験体に別々に投与され得るように）別々の組成物である。好ましい実施形態では、本発明の組成物および抗癌剤は、ほぼ同じ時間において（例えば、互いに数秒以内、数分以内、または数時間以内）、被験体に投与される。

#### 【0285】

さらに、本発明の範囲内には、本発明の化合物または組成物と抗癌剤との同時投与が包含される。そのような適切な薬剤としては、代謝拮抗物質（例えば、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、フルダラビン）、微小管阻害剤（antimicrotubule agents）（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、タキサン類（例えば、パクリタキセル、ドセタキセル））、アルキル化剤（例えば、シクロファスファミド、メルファラン、バイオコロエチルイトロスウレア、ヒドロキシ尿素）、白金剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、JM-216、CI-973）、アントラサイクリン類（例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン）、抗生物質類（例えば

、マイトマイシン、イダルビシン、アドリアマイシン、ダウノマイシン)、トポイソメラーゼインヒビター類(例えば、エトポシド、カンプトテシン類)または任意の他の細胞傷害性因子、(エストラムスチンリン酸塩、プレドニムスチン)、核ホルモンレセプターに作用するホルモンもしくは薬剤(ステロイド類および抗ステロイド類、エストロゲン類、抗エストロゲン類、アンドロゲン類、抗アンドロゲン類、糖質コルチコイド類、デキサメタゾンなど)が挙げられる。

#### 【0286】

本明細書中で特許請求される併用療法の別の例は、前立腺癌の処置における、本明細書中に提供される本願化合物または組成物と放射線治療との同時投与である(Dunlapら、British Journal of Cancer 89:746-753(2003))。

10

#### 【0287】

種々の抗癌薬と併用される本発明の化合物または組成物は、癌細胞に対する毒性作用の顕著な増大を引き起こし得、それによって、治療効果の増大を提供することが理解される。詳細には、顕著に増大された増殖阻害効果が、薬物が単独で使用される処置レジメンと比較して、より低い濃度抗癌薬を利用する上記開示された併用によって得られるので、抗癌薬に関連する副作用が、より多い用量で単独で使用される抗癌薬によって通常観察される副作用よりも顕著に減少される治療を提供する可能性がある。これらの同時投与される抗癌剤の潜在的な用量範囲は、約0.1~20mg/kg/日である。

#### 【0288】

20

別の局面では、本発明は、本発明の化合物または組成物である抗癌剤；(i)抗癌剤、(ii)骨剤およびそれらの組み合わせからなる群より選択される薬剤；ならびに生理学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物である。

#### 【0289】

または、本発明の範囲には、核レセプターリガンドまたは他の薬剤(これらは、骨疾患もしくは骨障害を軽減することが公知である)の投与と組み合わせて、任意の本願化合物または組成物の有効投与量を同時投与することが含まれる。例えば、前立腺癌は、多くの場合、骨に転移し、骨量減少および関連の疼痛を引き起こす。そのような骨剤としては、複合化エストロゲン類またはその等価物、カルシトニン、ビスホスホネート、カルシウム補充物、コバラミン、百日咳毒素およびハウ素が挙げられ得る。

30

#### 【0290】

抗エストロゲン類(例えば、Tamoxifen<sup>TM</sup>)もまた、公知の骨剤であり、本発明の化合物および組成物と組み合わせて適切に使用れ得る。

#### 【0291】

(免疫抑制のための併用療法)

特定の実施形態では、本発明は、処置方法を提供し、この方法は、a) i) 少なくとも1種の1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>応答性疾患の症状を有する被験体、ii) 本発明の化合物もしくは組成物、およびiii) 抗自己免疫剤、を提供する工程；ならびにb) 治療有効量の本発明の組成物と治療有効量の抗自己免疫剤とを、上記症状が軽減される条件下で上記被験体に投与する工程、を包含する。

40

#### 【0292】

抗自己免疫剤としては、インターロイキン-10、インターロイキン-4、TNF $\alpha$ インヒビター、免疫抑制薬(例えば、シクロスポリンA)および抗炎症薬(例えば、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID))ならびにステロイド類が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0293】

別の実施形態では、本発明は、処置方法を提供し、この方法は、a) i) 少なくとも1種の1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>応答性疾患の症状を有する被験体、ii) 本発明の化合物もしくは組成物、およびiii) インターロイキン-4、を提供する工程；ならびにb) 治療有効量の本発明の組成物と治療有効量のインターロイキン-4とを、上

50

記症状が軽減される条件下で上記被験体に投与する工程、を包含する。

【0294】

特定の実施形態では、本発明の組成物およびインターロイキン-4は、（例えば、投与が単一の組成物によって達成され得るように）単一治療組成物の一部である。他の実施形態では、本発明の組成物およびインターロイキン-4は、（例えば、各組成物が被験体に別々に投与され得るように）別々の組成物である。好ましい実施形態では、本発明の組成物およびインターロイキン-4は、ほぼ同じ時間において（例えば、互いに数秒以内、数分以内、または数時間以内）、被験体に投与される。

【0295】

特定の実施形態では、本発明は、処置方法を提供し、この方法は、a) i) 少なくとも1種の1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> 応答性疾患の症状を有する被験体、ii) 本発明の化合物もしくは組成物、およびiii) 抗自己免疫剤、を提供する工程；ならびにb) 治療有効量の本発明の組成物と治療有効量の抗自己免疫剤とを、上記被験体に投与する工程、を包含する。

【0296】

（骨粗しょう症の処置のための併用療法）

本発明はまた、骨粗しょう症を罹患したヒトに投与するための併用療法を包含し、この方法は、副甲状腺ホルモン（PTH）またはその生理学的に活性なフラグメント（hPTHF 1-34）と、例えば、本明細書中の特許請求された任意の化合物もしくは組成物との組み合わせを包含する。

【0297】

別の実施形態では、上記併用療法はさらに、食事性のカルシウム補修物および本明細書中の特許請求された任意の化合物または組成物を包含する。本発明はまた、この方法での使用のために意図された薬学的組成物を包含する。

【0298】

特定の実施形態では、本発明の化合物または組成物、および副甲状腺ホルモンまたはカルシウム補充物は、（例えば、投与が単一の組成物によって達成され得るように）単一治療組成物の一部である。他の実施形態では、本発明の化合物または組成物、および副甲状腺ホルモンまたはカルシウム補充物は、（例えば、各組成物が被験体に別々に投与され得るように）別々の組成物である。好ましい実施形態では、本発明の組成物、および副甲状腺ホルモンまたはカルシウム補充物は、ほぼ同じ時間において（例えば、互いに数秒以内、数分以内、または数時間以内）、被験体に投与される。

【0299】

副甲状腺ホルモンhPTHF 1-34の投与の範囲は、例えば、100～700ユニット/日、より好ましくは200～600ユニット/日、最も好ましくは400～500ユニット/日で使用され得、ここで、「ユニット」は、hPTHF 1-34のInternational Reference Preparation、および確立されたPTHバイオアッセイの1つにおける比較バイオアッセイに関して定義される。異なるPTHアナログの効力の割合は、異なるアッセイにおいて異なる。「ユニット」は、ニワトリの高カルシウム血アッセイにおいて表される。

【0300】

他のPTHF分子に関して、投与範囲は、ヒトにおける骨の再構築を刺激するのに非常に十分であるが、正味の骨の再吸収または十分な骨のミネラル流動を生じて、高カルシウム血または高カルシウム尿を生じるほどではない、範囲である。hPTH 1-34以外の化合物に関して、投薬量は、体重に基づいて定量され得るか、あるいは適切に確立された参照基準に関して定量され得る。

【0301】

本発明で使用される場合、「食事性のカルシウム補充」との用語により、通常の食事にカルシウムを1日の栄養所要量として推奨されているレベルよりも多いレベルで補充する工程が意味される。従って、大人に対する食事性のカルシウム補充は、食事+補充の経口

摂取合計を38～50ミリモル／日にまで増加するのに十分なカルシウムの投与を包含する。食事性のカルシウム補充が使用される場合、カルシウムは、非毒性形態で投与される。本明細書中で言及される投薬割合とは、存在するカルシウムの量をいい、実際の使用する化合物の投薬割合は、投与される化合物の式量を使用してそこから容易に計算され得る。ミルクまたはカルシウムの任意の非毒性塩が利用され得るが、ただし、対イオンは、それが投与されるヒトに対して毒性でない。代表的な適切な非毒性対イオンとしては、炭酸イオン、リン酸イオン、グルコン酸イオン、乳酸イオン、塩酸イオンおよびグリセリンリン酸イオンが挙げられる。食事性のカルシウム補充の上限は、当業者に周知のように、カルシウムの毒性作用により決定され、これは、患者間においてわずかに変化する。代表的に、ヒトにおいて、1日あたりの最大所要量は、1日あたり2000mgのカルシウムである。

10

### 【0302】

(関節炎の処置のための併用療法)

本発明に従う関節炎の処置に関して、本発明の化合物または組成物は、薬学的組成物中の活性成分として単独で適切に投与されるか、あるいは以下から選択される少なくとも1つの関節炎治療薬化合物と同時に投与される：マトリックスメタロプロテアーゼインヒビター、炎症誘発性(pro-inflammatory)サイトカインのインヒビター(例えば、抗TNF分子、TNF可溶性レセプター、およびIL1 $\beta$ )、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、例えば、プロスタグランジンシンターゼインヒビター(例えば、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチルサリチル酸)、またはコルチコステロイド(例えば、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、もしくはコルチゾン)。

20

### 【0303】

特定の実施形態では、本発明の化合物または組成物と関節炎治療薬化合物とは、(例えば、投与が単一の組成物によって達成され得るように)単一治療組成物の一部である。他の実施形態では、本発明の化合物または組成物と関節炎治療薬化合物とは、(例えば、各組成物が被験体に別々に投与され得るように)別々の組成物である。好ましい実施形態では、本発明の組成物と関節炎治療薬化合物とは、ほぼ同じ時間において(例えば、互いに数秒以内、数分以内、または数時間以内)、被験体に投与される。特定の実施形態では、上記活性化化合物を鎮痛性医薬または他の疼痛末梢医薬(例えば、アセトアミノフェンもしくはイブプロフェン)と一緒に投与することもまた、有利であり得る。

30

### 【0304】

(腸疾患の処置のための併用療法)

本発明に従う腸疾患の処置に関して、本発明の化合物または組成物は、薬学的組成物中の活性成分として単独で適切に投与されるか、あるいは以下から選択される少なくとも1つの抗炎症化合物と同時に投与される：マトリックスメタロプロテアーゼインヒビター、炎症誘発性サイトカインのインヒビター(例えば、抗TNF分子、TNF可溶性レセプター、およびIL1 $\beta$ )、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、例えば、プロスタグランジンシンターゼインヒビター(例えば、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチルサリチル酸)、またはコルチコステロイド(例えば、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、もしくはコルチゾン)。

40

### 【0305】

特定の実施形態では、本発明の化合物または組成物と抗炎症化合物とは、(例えば、投与が単一の組成物によって達成され得るように)単一治療組成物の一部である。他の実施形態では、本発明の化合物または組成物と抗炎症化合物とは、(例えば、各組成物が被験体に別々に投与され得るように)別々の組成物である。好ましい実施形態では、本発明の組成物と抗炎症化合物とは、ほぼ同じ時間において(例えば、互いに数秒以内、数分以内、または数時間以内)、被験体に投与される。特定の実施形態では、上記活性化化合物を鎮痛性医薬または他の疼痛末梢医薬(例えば、アセトアミノフェンもしくはイブプロフェン)と一緒に投与することもまた、有利であり得る。

### 【実施例】

50

## 【0306】

(実施例1)

(3, 3-ビス[4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル]-ペンタンの調製)

A.  $\alpha$ -クレゾール (9.8 g、100 mmol) と 3-ペンタノン (4.3 g、50 mmol) と  $H_2O$  (4 mL) との混合物を、0℃で冷却し、次いで、濃  $H_2SO_4$  (18 g) を滴下した。15分後、その反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。生じた混合物を、水 (150 mL) で希釈し、EtOAc (3×75 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和  $NaHCO_3$  (3×50 mL)、ブライン (1×75 mL) で洗浄し、乾燥させ (無水  $Na_2SO_4$ )、そして減圧下で濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィーにかけ (シリカ、EtOAc/Hex、0:100~20:80)、表題化合物 (4.1 g、29%) を白色固体として得た。 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  6.85-6.90 (4H, m), 6.65 (2H, d), 4.59 (2H, s), 2.19 (6H, s), 2.00 (4H, q), 0.59 (6H, t)。

10

## 【0307】

(4-{1-[4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-メチルフェニル]-1-エチルプロピル}-2-メチルフェノールの調製)

B. 3, 3-ビス[4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル]-ペンタン (5.75 g、20.2 mmol) の無水DMF溶液 (50 mL) に、イミダゾール (1.3 g、22.2 mmol) およびTBSCl (3.0 g、20.2 mmol) を添加した。16時間後、その反応混合物を  $H_2O$  (100 mL) で希釈し、EtOAc (3×75 mL) で抽出した。合わせた有機層を  $H_2O$  (3×75 mL)、ブラインで洗浄し、乾燥させた (無水  $Na_2SO_4$ )。減圧下で濃縮した後、粗製物質を、クロマトグラフィー (シリカ、EtOAc/Hex、0:100~20:80) により精製し、表題化合物 (5.8 g、72%) を得た。 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  6.81-6.92 (4H, m), 6.65 (1H, d), 6.63 (1H, d), 4.51 (1H, s), 2.19 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.00 (4H, q), 1.00 (9H, s), 0.59 (6H, t), 0.20 (6H, s)。

20

(トリフルオロメタンスルホン酸 4-{1-[4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-メチルフェニル]-1-エチルプロピル}-2-メチルフェニルエステルの調製)

30

C. -10℃に冷却した 4-{1-[4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-メチルフェニル]-1-エチルプロピル}-2-メチルフェノール (1.6 g、4.0 mmol) と 2, 6-ルチジン (0.70 mL、6.0 mmol) との無水DCM溶液 (20 mL) に、トリフルオロメタンスルホン酸 (triflic) 無水物 (0.84 mL、5.0 mmol) を滴下した。3時間攪拌したあと、その反応混合物をDCM (100 mL) で希釈し、1N HCl (2×30 mL) およびブラインで洗浄し、次いで乾燥し (無水  $Na_2SO_4$ )、そして減圧下で濃縮して、表題化合物 (2.15 g、定量分析) を得た。この表題化合物を、さらなる精製をすることなく次の工程に使用した。 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.02-7.14 (3H, m), 6.86 (1H, d,  $J=2.3$ ), 6.80 (1H, dd,  $J=2.3, 8.3$ ), 6.65 (1H, d,  $J=8.3$ ), 2.32 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.03 (4H, q,  $J=7.3$ ), 1.01 (9H, s), 0.59 (6H, t,  $J=7.3$ ), 0.21 (6H, s);  $R_f=0.90$  (シリカ, DCM)。

40

## 【0308】

(4-(4-{1-[4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-メチルフェニル]-1-エチルプロピル}-2-メチルフェニル)-2-メチルブト-3-イン-2-オール)の調製)

D. オープン乾燥させてアルゴンを散布したフラスコに、Pd [ $PPh_3$ ]<sub>4</sub> (46 mg) および無水CuI (15 mg) を加えた。そのフラスコに、アルゴン下で、トリフルオロメタンスルホン酸 4-{1-[4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3

50

ーメチルフェニル]ー1ーエチルプロピル}ー2ーメチルフェニルエステル(0.42 g、0.80 mmol)の無水DMF溶液(2.5 mL)、TEA(0.56 mL、4.0 mmol)および2ーメチルー3ーブチンー2ーオール(0.12 mL、1.2 mmol)を加えた。65℃で15時間加熱したあと、その反応混合物をEt<sub>2</sub>O(50 mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O(2×30 mL)およびブラインで洗浄し、次いで乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして減圧下で濃縮した。その粗製物質をクロマトグラフィーにかけ(シリカ、EtOAc/Hex、0:100~10:90)、表題化合物(0.12 g、32%)を橙色の油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 7.26(1.4H, d, J=8.1), 7.01(1H, d, J=1.8), 6.94(1H, dd, J=1.8, 8.1), 6.85(1H, d, J=2.3), 6.80(1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.63(1H, d, J=8.3), 2.36(3H, s), 2.14(3H, s), 2.03(4H, q, J=7.3), 1.63(6H, s), 1.01(9H, s), 0.59(6H, t, J=7.3), 0.20(6H, s); R<sub>f</sub>=0.10(シリカ, 1:9 EtOAc/Hex)。

#### 【0309】

E. 実施例1Dに記載した様式と類似の様式で、しかし、2ーメチルー3ーブチンー2ーオールを適切なアルキンと置き換えて、以下の化合物を調製した:

5ー(4ー{1ー[4ー(tertーブチルージメチルシロキシ)ー3ーメチルフェニル]ー1ーエチルプロピル}ー2ーメチルフェニル)ー3ーエチルペントー4ーインー3ーオール:<sup>1</sup>H-NMR(C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7.44(1H, d, J=8.1), 7.14(1H, d, J=1.8), 7.06(1H, d, J=2.3), 7.00(1H, dd, J=1.8, 8.1), 6.93(1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.76(1H, d, J=8.3), 2.34(3H, s), 2.19(3H, s), 2.01(4H, q, J=7.3), 1.69(4H, q, J=7.3), 1.10(6H, t, J=7.3), 1.01(9H, s), 0.66(6H, t, J=7.3), 0.12(6H, s);

5ー(4ー{1ー[4ー(tertーブチルージメチルシロキシ)ー3ーメチルフェニル]ー1ーエチルプロピル}ー2ーメチルフェニル)ー4,4ージメチルペントー1ーインー3ーオール;

5ー(4ー{1ー[4ー(tertーブチルージメチルシロキシ)ー3ーメチルフェニル]ー1ーエチルプロピル}ー2ーメチルフェニル)ー5ーメチルヘキシー1ーインー3ーオール:<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 7.27(1.2H, d, J=8.1), 7.01(1H, d, J=1.8), 6.94(1H, dd, J=1.8, 8.1), 6.86(1H, d, J=2.3), 6.81(1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.63(1H, d, J=8.3), 4.67(1H, t, J=7.1), 2.37(3H, s), 2.14(3H, s), 2.03(4H, q, J=7.3), 1.94(1H, sept, J=6.8), 1.63ー1.77(2H,重なったddd, J=7), 1.00(9H, s), 0.97(6H, app t, J=6.8), 0.59(6H, t, J=7.3), 0.20(6H, s)。

#### 【0310】

(4ー(4ー{1ー[4ー(tertーブチルージメチルシロキシ)ー3ーメチルフェニル]ー1ーエチルプロピル}ー2ーメチルフェニル)ー2ーメチルブタンー2ーオールの調製)

F. 4ー(4ー{1ー[4ー(tertーブチルージメチルシロキシ)ー3ーメチルフェニル]ー1ーエチルプロピル}ー2ーメチルフェニル)ー2ーメチルブトー3ーインー2ーオール(0.30 g、0.65 mmol)の無水MeOH溶液(30 mL)を、圧力フラスコ中に調製し、窒素流でスパージし(5分間)、次いで、5%Pd/C(200 mg)を添加し、Parr水素化装置に移した。このフラスコを簡単に排気し、窒素を戻し充填(back-fill)し(2サイクル)、簡単に排気し、そして水素を戻し充填し(2サイクル)、次いで、水素で加圧した(60 psi)。12時間振とうした後、そ

10

20

30

40

50

のフラスコを、簡単に排気し、窒素で戻し充填した（２サイクル）。その反応混合物を *Celite* を通して濾過し、そしてその濾過剤を、*EtOAc*（５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を、減圧下で濃縮し、表題化合物（０．２５ｇ、８３％）を白色の粘着性固体として得た。この化合物を、さらなる精製をすることなく、次の工程に使用した。<sup>1</sup>H-NMR (*CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>*) δ 7.03 (1H, d, J=8.1), 6.92-6.97 (3H, m), 6.86 (1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.67 (1H, d, J=8.3), 2.64 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.06 (4H, q, J=7.3), 1.70 (2H, m), 1.29 (6H, s), 1.03 (9Hs), 0.60 (6H, t, J=7.3), 0.22 (6H, s)。

#### 【0311】

(4- {1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノールの調製)

G. 4-(4-{1-[4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-メチルフェニル]-1-エチルプロピル}-2-メチルフェニル)-2-メチルブタン-2-オール（０．２５ｇ、０．５０mmol）の無水THF溶液（１．５mL）に、TBAFのTHF（０．７０mL、０．７０mmol）溶液（１．０M）を添加した。１．５時間後、その反応混合物を*EtOAc*（３０mL）で希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl（２０mL）およびブラインで洗浄し、次いで乾燥し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、そして減圧下で濃縮した。その粗製物質をクロマトグラフィーにかけ（シリカ、*EtOAc*/Hex、0:100~40:60）、表題化合物（０．１４ｇ、７４％）を白色の粘着性固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (*C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>*) δ 7.23-7.28 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.64 (1H, d, J=8.3), 5.39 (1H, br s), 2.66 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.21 (4H, q, J=7.3), 1.62 (2H, m), 1.14 (6H, s), 0.84 (6H, t, J=7.3)。

#### 【0312】

(3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1, 2 (S)-ジオールの調製)

H. 4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノール（０．１４ｇ、０．４０mmol）の無水DMF溶液（２mL）に、CsF（６７mg、０．４４mmol）、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（２６mg、８０mmol）および（S）-グリシドール（２９μL、０．４４mmol）を添加した。その反応混合物を８０℃で４時間加熱した。冷却後、その混合物をDCM（４０mL）で希釈し、H<sub>2</sub>O（２×４０mL）、１NHCl（２０mL）およびブラインで洗浄し、次いで、乾燥し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、そして減圧下で濃縮した。その粗製物質をクロマトグラフィーにかけ（シリカ、*EtOAc*/DCM、0:100~75:25）、表題化合物（８０mg、４７％）を白色の粉末固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (*CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>*) δ 7.01 (1H, d, J=8.1), 6.96 (1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.88-6.94 (3H, m), 6.73 (1H, d, J=8.3), 3.97-4.11 (3H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 3.69-3.76 (1H, m), 2.62 (2H, m), 2.53 (1H, d, J=5.1), 2.24 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.05 (4H, q, J=7.3), 1.99 (1H, t, J=6.1), 1.67 (2H, m), 1.27 (6H, s), 0.58 (6H, t, J=7.3); <sup>13</sup>C-NMR (*CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>*) δ 155.0, 147.2, 142.0, 138.4, 135.7, 131.2, 130.4, 128.5, 126.9, 126.3, 126.2, 110.9, 71.4, 71.3, 70.1, 64.6, 49.3, 45.2, 29.8, 29.6, 28.3, 20.0, 17.0, 8.9。

#### 【0313】

I. 実施例1F~1Hの合成で記載した様式と類似の様式で、以下の化合物を、実施

10

20

30

40

50

例 1 E のそれぞれの中間体から調製した：

3- (4- {1-エチル-1- [4- (3-エチル-3-ヒドロキシペンチル) -3-メチルフェニル] -プロピル} -2-メチルフェノキシ) -プロパン-1, 2 (S) -ジオール：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.01 (1H, d, J=8.1), 6.97 (1H, dd, J=2.3, 8.6), 6.88-6.94 (3H, m), 6.73 (1H, d, J=8.6), 3.98-4.10 (3H, m), 3.69-3.84 (2H, m), 2.51-2.59 (3H, m), 2.25 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.05 (4H, q, J=7.3), 1.99 (1H, app t, J=5.6), 1.62 (2H, m), 1.53 (4H, q, J=7.3), 0.89 (6H, t, J=7.3), 0.58 (6H, t, J=7.3)；<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 155.0, 147.1, 142.0, 138.6, 135.6, 131.1, 130.4, 128.6, 126.9, 126.3, 126.2, 110.9, 75.1, 71.3, 70.1, 64.6, 49.3, 39.7, 31.7, 29.6, 27.5, 20.1, 17.0, 8.9, 8.4；

3- (4- {1-エチル-1- [4- (3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルペンチル) -3-メチルフェニル] -プロピル} -2-メチルフェノキシ) -プロパン-1, 2 (S) -ジオール：<sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7.03 (1H, d, J=8.3), 6.97 (1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.89-6.94 (3H, m), 6.73 (1H, d, J=8.6), 4.03-4.11 (1H, m), 3.98-4.02 (2H, m), 3.80 (1H, ddd, J=3.8, 6.6, 11.1), 3.69-3.76 (1H, m), 3.22 (1H, dd, J=1.5, 5.3), 2.84 (1H, ddd, J=5.1, 10.6, 13.9), 2.54 (1H, ddd, J=6.1, 10.4, 13.9), 2.52 (1H, d, J=5.1), 2.25 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.05 (4H, q, J=7.3), 1.97 (1H, app t), 1.73-1.82 (1H, m), 1.42-1.52 (1H, m), 0.88 (9H, s), 0.58 (6H, t, J=7.3)；

3- (4- {1-エチル-1- [4- (3-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル) -3-メチルフェニル] -プロピル} -2-メチルフェノキシ) -プロパン-1, 2 (S) -ジオール：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00 (1H, d, J=8.3), 6.96 (1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.88-6.94 (3H, m), 6.70 (1H, d, J=8.3), 4.08-4.14 (1H, m), 4.04 (2H, m), 3.86 (1H, dd, J=3.8, 11.4), 3.78 (1H, dd, J=5.3, 11.4), 3.72 (1H, m), 2.74 (1H, ddd, J=5.8, 10.4, 13.9), 2.60 (1H, ddd, J=6.1, 10.1, 13.9), 2.25 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.03 (4H, q, J=7.3), 1.86 (1H, br s), 1.60-1.82 (2H, m), 1.38-1.46 (1H, m), 1.24-1.32 (1H, m), 0.91 (6H, overlapped, J=6.6), 0.59 (6H, t, J=7.3)；<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 153.7, 146.0, 141.1, 136.8, 134.5, 130.4, 129.6, 127.6, 126.1, 125.4, 125.1, 109.8, 70.2, 69.6, 69.0, 63.6, 48.4, 46.6, 38.0, 28.9, 28.7, 24.4, 23.1, 21.9, 19.4, 16.3, 8.2。

【0314】

(実施例 2)

(4- {1-エチル-1- [4- (3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルペンチル) -3-メチルフェニル] -プロピル} -2-メチルフェノールの調製)

実施例 1 G に記載した様式と類似の様式で、表題化合物を、5- (4- {1- [4- (tert-ブチル-ジメチルシロキシ) -3-メチルフェニル] -1-エチルプロピル} -2-メチルフェニル) -4, 4-ジメチルペンチン-3-オールから調製した：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 (1H, d, J=8.1), 7.00 (1H,

10

20

30

40

50

d,  $J=1.8$ ), 6.94 (1H, dd,  $J=1.8, 8.1$ ), 6.82–6.87 (2H, m), 6.65 (1H, d,  $J=8.1$ ), 4.51 (1H, s), 4.26 (1H, d,  $J=6.1$ ), 2.38 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.03 (4H, q,  $J=7.3$ ), 1.77 (1H, d,  $J=6.1$ ), 1.07 (9H, s), 0.59 (6H, t,  $J=7.3$ ).

**【0315】**

(3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-1-イニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1,2-(S)-ジオールの調製)

B. I 実施例1Hに記載した様式と類似の様式で、表題化合物を、4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-1-イニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノールから調製した：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (1H, d,  $J=8.1$ ), 7.00 (1H, d,  $J=2$ ), 6.92–6.97 (2H, m), 6.88 (1H, d,  $J=2.3$ ), 6.71 (1H, d,  $J=8.3$ ), 4.27 (1H, s), 4.13 (1H, m), 4.03–4.07 (2H, m), 3.87 (1H, dd,  $J=3.8, 11.4$ ), 3.79 (1H, dd,  $J=5.3, 11.4$ ), 2.39 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.04 (4H, q,  $J=7.3$ ), 1.07 (9H, s), 0.60 (6H, t,  $J=7.3$ ).

**【0316】**

3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-1-イニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1,2-(S)-ジオールの2つのジアステレオマーを、キラルHPLC (Chiralcel ADカラム、1.0cm × 25cm)により、5mL/分において1:9 IPA-Hexで溶出して、分割した。第1の異性体 (Rf: 16.04分、de>96%) および第2の異性体 (Rf: 21.79分、de>96%) を、白色の粉末固体として得た。保持時間およびジアステレオマー過剰を、HPLC (Chiralcel AD、0.46cm × 25cm; 1:9 IPA-Hex、1mL/分)により決定した。絶対立体化学は、単離した生成物の各々について割り当てられなかった。2つのジアステレオマーのうちの1つは、図1および図2に示されるマウスの研究で、化合物Bとして提出された。

**【0317】**

(3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-エチル-3-ヒドロキシペント-1-イニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1,2-(S)-ジオールの調製)

C. 実施例2A~2Bに記載した様式と類似の様式で、表題化合物を5-(4-{1-[4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-メチルフェニル]-1-エチルプロピル}-2-メチルフェニル)-3-エチルペント-4-イン-3-オールから調製した：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (1H, d,  $J=8.6$ ), 6.99 (1H, d,  $J=1.8$ ), 6.91–6.99 (2H, m), 6.86 (1H, d,  $J=2.3$ ), 6.70 (1H, d,  $J=8.6$ ), 4.08–4.15 (1H, m), 4.04 (2H, m), 3.86 (1H, dd,  $J=3.8, 11.4$ ), 3.78 (1H, d,  $J=5.3, 11.4$ ), 2.55 (1H, br s), 2.37 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.04 (4H, q,  $J=7.3$ ), 1.96 (1H, br s), 1.77 (4H, m), 1.11 (6H, t,  $J=7.3$ ), 0.59 (6H, t,  $J=7.3$ ).

**【0318】**

(実施例3)

((E)-4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-1-エニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノールの調製)

A. 1-(4-{1-[4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-メチル

フェニル] - 1 - エチルプロピル} - 2 - メチルフェニル) - 4, 4 - ジメチルペン  
 ト - 1 - イン - 3 - オール (0.22 g、0.45 mmol) の無水 THF 溶液 (2 mL) に  
 、LiAlH<sub>4</sub> (19 mg、0.49 mmol) を添加した。その反応混合物を 65℃で  
 6 時間加熱した。周囲温度にまで冷却した後、その反応混合物を、連続して、H<sub>2</sub>O (0.  
 21 mL)、15% NaOH (0.21 mL)、次いで H<sub>2</sub>O (0.63 mL) でクエ  
 ンチした。生じた混合物を、Et<sub>2</sub>O で希釈し、Celite を通して濾過し、ブライ  
 ンで洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮して、(E) - 1 - (4 - {1 - [4 -  
 (tert - ブチル - ジメチルシロキシ) - 3 - メチルフェニル] - 1 - エチルプロピル  
 } - 2 - メチルフェニル) - 4, 4 - ジメチルペン - 1 - エン - 3 - オール (0.15  
 g、68%) を得た。これを、さらなる精製をすることなく次の工程に使用した。

10

## 【0319】

実施例 1 G に記載した様式と類似の様式で、(E) - 1 - (4 - {1 - [4 - (tert  
 - ブチル - ジメチルシロキシ) - 3 - メチルフェニル] - 1 - エチルプロピル} - 2 -  
 メチルフェニル) - 4, 4 - ジメチルペン - 1 - エン - 3 - オールを脱保護し、その粗  
 製物質を、順相分取クロマトグラフィー (YMC カラム、5 - 35% EtOAc/Hex  
 ) により精製して、表題化合物 (74 mg、36%) を得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 δ 7.31 (1H, d, J = 8.6), 6.93 - 6.98 (2H, m), 6.84 -  
 6.92 (2H, m), 6.74 (1H, d, J = 15.7), 6.65 (1H, d, J  
 = 8.1), 6.13 (1H, dd, J = 7.3, 15.7), 4.49 (1H, s),  
 3.92 (1H, dd, J = 3.0, 7.3), 2.30 (3H, s), 2.19 (3H  
 , s), 2.04 (4H, q, J = 7.3), 1.50 (1H, d, J = 4.0), 0.  
 97 (9H, s), 0.61 (6H, t, J = 7.3)。

20

## 【0320】

((E) - 3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル  
 ペン - 1 - エニル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) -  
 プロパン - 1, 2 (S) - ジオールの調製)

B. 実施例 1 H に記載した様式と類似の様式で、表題化合物を (E) - 4 - {1 - エ  
 チル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルペン - 1 - エニル) - 3 - メチ  
 ルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノールから調製した：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 δ 7.31 (1H, d, J = 8.8), 6.90 - 6.99 (4H, m), 6.7  
 4 (1H, d, J = 15.9), 6.70 (1H, d, J = 8.8), 6.13 (1H,  
 dd, J = 7.3, 15.9), 4.08 - 4.15 (1H, m), 4.04 (2H, m  
 ), 3.92 (1H, d, J = 7.3), 3.86 (1H, dd, J = 3.8, 11.4  
 ), 3.78 (1H, dd, J = 5.3, 11.4), 2.57 (1H, br s), 2  
 .30 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.05 (4H, q, J = 7.3), 0.  
 97 (9H, s), 0.61 (6H, t, J = 7.3); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 δ 154.3, 148.5, 141.3, 134.7, 133.2, 130.9, 130  
 .3, 130.1, 130.0, 126.5, 126.2, 125.7, 125.2, 1  
 10.3, 81.6, 70.7, 69.4, 64.1, 49.1, 35.4, 29.3,  
 26.0, 20.4, 16.8, 8.6。

30

40

## 【0321】

((E) - 3 - (4 - {1 - エチル - 1 - [4 - (3 - エチル - 3 - ヒドロキシペン  
 ト - 1 - エニル) - 3 - メチルフェニル] - プロピル} - 2 - メチルフェノキシ) -  
 プロパン - 1, 2 (S) - ジオールの調製)

C. 実施例 3 - A - B に記載したように、表題化合物を 5 - (4 - {1 - [4 - (tert  
 - ブチル - ジメチルシロキシ) - 3 - メチルフェニル] - 1 - エチルプロピル} -  
 2 - メチルフェニル) - 3 - エチルペン - 4 - イン - 3 - オールから調製した：<sup>1</sup>H -  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (1H, d, J = 8.8), 6.91 - 6.99 (4H  
 , m), 6.74 (1H, d, J = 15.9), 6.70 (1H, d, J = 8.6), 6  
 .01 (1H, d, J = 15.9), 4.08 - 4.14 (1H, m), 4.04 (2H

50

, m), 3.75–3.89 (2H, m), 2.54 (1H, d, J=5.3), 2.31 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.05 (4H, q, J=7.3), 2.00 (1H, t, J=6.1), 1.64 (4H,重なったq), 1.42 (1H, s), 0.92 (6H, t, J=7.3), 0.61 (6H, t, J=7.3); MS (ESI): 472 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

#### 【0322】

((Z)-4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-1-エニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノールの調製)

D. 1-(4-{1-[4-(tert-ブチル-ジメチルシロキシ)-3-メチルフェニル]-1-エチルプロピル}-2-メチルフェニル)-4,4-ジメチルペント-1-エン-3-オール(0.4g, 0.8mmol)の無水MeOH溶液(10mL)を、窒素流でスパージし(5分間)、次いで、5%Pd/C(17mg)を入れた。次に、水素雰囲気(周囲圧)を、その反応フラスコに、入口針を有する水素が充填した風船により導入した。水素で簡単にスパージ(5分間)した後、その反応混合物を、3時間、周囲圧で攪拌した。その反応混合物を、EtOAc(30mL)で希釈し、Celiteを通して濾過した。その濾過剤をEtOAcでリンスし、そして合わせた濾液を濃縮して、(Z)-1-(4-{1-[4-(tert-ブチル-ジメチルシロキシ)-3-メチルフェニル]-1-エチルプロピル}-2-メチルフェニル)-4,4-ジメチルペント-1-エン-3-オール(0.28g, 71%)を得、これを、さらなる精製をすることなく次の工程に使用した。

#### 【0323】

実施例1Gに記載した様式と類似の様式で、(Z)-1-(4-{1-[4-(tert-ブチル-ジメチルシロキシ)-3-メチルフェニル]-1-エチルプロピル}-2-メチルフェニル)-4,4-ジメチルペント-1-エン-3-オールを脱保護し、その粗製生成物を、順相分取クロマトグラフィー(YMCカラム、0-25%EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物(46mg, 60%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7.39 (1H, d, J=8.3), 7.08–7.14 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=2.3), 6.93 (1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.47 (1H, d, J=11.6), 6.30 (1H, d, J=8.3), 5.64 (1H, dd, J=9.9, 11.6), 4.14 (1H, d, J=9.9), 3.93 (1H, br s), 2.11 (3H, s), 2.06 (4H, q, J=7.3), 2.04 (3H, s), 0.86 (9H, s), 0.68 (6H, t, J=7.3)。

#### 【0324】

((Z)-3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-1-エニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1,2(S)-ジオールの調製)

E. 実施例1H、に記載した様式と類似の様式で、表題化合物を(Z)-4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-1-エニル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノールから調製した:<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.14 (1H, d, J=8.6), 6.90–6.99 (4H, m), 6.71 (1H, d, J=8.6), 6.63 (1H, d, J=11.6), 5.77 (1H, dd, J=9.6, 11.6), 4.08–4.15 (1H, m), 4.04 (3H, m), 3.74–3.90 (2H, m), 2.59 (1H, br s), 2.19 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.13 (1H, br s), 2.05 (4H, q, J=7.3), 1.41 (1H, br s), 0.87 (9H, s), 0.60 (6H, t, J=7.3);<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 154.1, 148.0, 141.2, 135.1, 133.0, 132.1, 130.7, 130.6, 129.4, 128.2, 126.3, 125.4, 125.3, 110.1, 75.0, 70.4, 69.2, 63.9, 48.9, 34.9, 29.1, 25.5, 20.3, 16.6, 8.4。

## 【0325】

(実施例4)

(4-[1-(4-ブロモフェニル)-1-エチルプロピル]-2-メチルフェノールの調製)

A. エチル4-ブロモベンゾエート(1.6 mL, 10 mmol)の無水THF溶液(50 mL)を0℃に冷却し、次いで、臭化エチルマグネシウムのEt<sub>2</sub>O(7.0 mL, 21 mmol)溶液(3.0 M)を滴下した。15分後、その反応混合物を、氷浴から取り出し、周囲温度で攪拌した。18時間後、不透明な混合物を飽和塩化アンモニウム(50 mL)でクエンチし、Et<sub>2</sub>O(2×50 mL)で抽出した。合わせた抽出物を、ブラインで洗浄し、乾燥し(無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして減圧下で濃縮して、3-(4-ブロモフェニル)-ペンタン-3-オール(2.45 g、定量分析)を無色の液体として得、これを、さらなる精製をすることなく次の工程に使用した：<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46(2H, d, J=8.3), 7.26(2.3H, d, J=8.3), 1.78-1.86(4H, 重なった4重線, J=7), 0.76(6H, t, J=7.3)。

10

## 【0326】

0℃に冷却したH<sub>2</sub>O(1.0 mL)中の3-(4-ブロモフェニル)-ペンタン-3-オール(2.45 g、10 mmol)とo-クレゾールとの攪拌懸濁液に、濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(4.0 g)を滴下した。1.5時間後、その反応混合物を、水、飽和NaHCO<sub>3</sub>、およびブラインで洗浄し、次いで乾燥し(無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして減圧下で濃縮した。生じた粗製生成物をクロマトグラフィーにかけ(シリカ、EtOAc/Hex, 0:100~10:90)、表題化合物(2.1 g、64%(最適でない))を無色の液体として得た：<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36(2H, d, J=8.6), 7.05(2H, d, J=8.6), 6.83-6.88(2H, m), 6.67(1H, d, J=8.1), 4.52(1H, br s), 2.20(3H, s), 2.04(4H, q, J=7.3), 0.61(6H, t, J=7.3)。

20

## 【0327】

(1-{4-[1-(4-ベンジルオキシ-3-メチルフェニル)-1-エチルプロピル]-フェニル}-4,4-ジメチルペント-1-イン-3-オール)の調製)

B. 4-[1-(4-ブロモフェニル)-1-エチルプロピル]-2-メチルフェノール(2.1 g、6.3 mmol)の無水MeCN(30 mL)溶液に、無水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.9 g、21 mmol)および臭化ベンジル(0.83 mL、7.0 mmol)を添加した。その反応混合物を還流で加熱した。20時間後、その反応混合物を冷却し、Et<sub>2</sub>O(100 mL)で希釈し、そして濾過した。その濾液をH<sub>2</sub>O(2×50 mL)およびブラインで洗浄し、乾燥し(無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して、クロマトグラフィーにかけ(シリカ、EtOAc/Hex, 0:100~15:85)、5-[1-(4-ブロモフェニル)-1-エチルプロピル]-2-ベンジルオキシトルエン(2.2 g、82%)を無色の液体として得た：<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.48(2H, m), 7.31-7.42(5H, m), 7.06(2H, d, J=8.6), 6.94(1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.89(1H, d, J=2.3), 6.79(1H, d, J=8.3), 5.05(2H, s), 4.23(1H, s), 2.23(3H, s), 2.05(4H, q, J=7.3), 0.62(6H, t, J=7.3)。

30

40

## 【0328】

実施例1Dに記載した様式と類似の様式で、しかし2-メチル-3-ブチン-2-オールを4,4-ジメチルペント-1-イン-3-オールで置き換えて、表題化合物を5-[1-(4-ブロモフェニル)-1-エチルプロピル]-2-ベンジルオキシトルエンから調製した：<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44-7.48(2H, m), 7.37-7.42(2H, m), 7.31-7.36(3H, m), 7.14(2H, d, J=8.6), 6.94(1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.90(1H, d, J=2.3)。

50

3), 6.79 (1H, d, J=8.3), 5.05 (2H, s), 2.22 (3H, s), 2.07 (4H, q, J=7.3), 1.07 (9H, s), 0.62 (6H, t, J=7.3)。

**【0329】**

(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-フェニル]-プロピル}-2-メチルフェノールの調製)

C. 実施例1Fに記載した様式と類似の様式で、表題化合物を1-{4-[1-(4-ベンジルオキシ-3-メチルフェニル)-1-エチルプロピル]-フェニル}-4,4-ジメチルペンタ-1-イン-3-オールから調製した：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09 (4H, s), 6.92 (1H, d, J=2.3), 6.88 (1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.66 (1H, d, J=8.3), 3.23 (1H, dd, J=1.8, 10.4), 2.89 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.05 (4H, q, J=7.3), 1.84 (1H, m), 1.57 (1H, m), 0.89 (9H, s), 0.61 (6H, t, J=7.3); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 151.7, 146.8, 141.4, 139.5, 131.1, 128.4, 128.1, 127.2, 122.9, 114.4, 80.0, 49.2, 35.4, 33.8, 33.3, 29.7, 26.1, 16.4, 8.8。

**【0330】**

(3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-フェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1,2(S)-ジオールの調製)

D. 実施例1Hに記載した様式と類似の様式で、表題化合物を4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-フェニル]-プロピル}-2-メチルフェノールから調製した：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.08 (4H, m), 6.97 (1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.92 (1H, d, J=2.3), 6.63 (1H, d, J=8.3), 4.08-4.15 (1H, m), 4.04 (2H, m), 3.86 (1H, dd, J=3.8, 11.4), 3.78 (1H, dd, J=5.3, 11.4), 3.22 (1H, dd, J=1.8, 10.4), 2.88 (1H, ddd, J=5.1, 10.1, 13.9), 2.58 (1H, ddd, J=6.6, 9.6, 13.9), 2.16 (3H, s), 2.05 (4H, q, J=7.3), 1.92 (1H, br s), 1.77-1.88 (1H, m), 1.50-1.62 (1H, m), 0.88 (9H, s), 0.60 (6H, t, J=7.3); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 154.4, 146.7, 141.7, 139.6, 131.1, 128.4, 128.1, 126.7, 125.8, 110.5, 80.0, 70.8, 69.6, 64.3, 49.3, 35.4, 33.7, 33.3, 29.6, 26.1, 16.9, 8.8。

**【0331】**

(3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1,2(S)-ジオールの調製)

E. 実施例4A-Dに記載した様式と類似の様式で、表題化合物を、エチル4-ブロモベンゾエートをメチル4-ブロモ-3-メチルベンゾエートで置き換えて、2-メチル-3-ブチン-2-オールを4-メチルペンタ-1-イン-3-オールで置き換えることによって、調製した：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.02 (1H, d, J=8.6), 6.96 (1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.89-6.94 (3H, m), 6.70 (1H, d, J=8.6), 4.11 (1H, m), 4.02-4.05 (2H, m), 3.74-3.89 (2H, m), 3.42 (1H, br s), 2.77 (1H, ddd, J=5.1, 10.4, 13.9), 2.53-2.63 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.04 (4H, q, J=7.3), 1.84 (1H, br s), 1.60-1.79 (3H, m), 1.34 (1H, br s)

, 0.92 (6H, overlap d), 0.59 (6H, t, J=7.3); MS (ESI): 443 (MH<sup>+</sup>).

【0332】

(3-(2-エチル-4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-フェノキシ)-プロパン-1,2(S)-ジオールの調製)

F. 実施例4A-Dに記載した様式と類似の様式で、表題化合物を、 $\alpha$ -クレゾールを2-エチルフェノールで置き換えて、エチル4-ブロモベンゾエートをメチル4-ブロモ-3-メチルベンゾエートで置き換えることによって、調製した:<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  152.5, 144.9, 139.7, 136.2, 133.5, 130.0, 128.5, 127.7, 126.6, 125.0, 124.3, 108.9, 78.3, 69.1, 67.6, 62.3, 47.5, 33.7, 30.8, 29.1, 27.9, 24.4, 22.3, 18.3, 13.3, 7.1; MS (ESI): 488 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

10

【0333】

(実施例5)

(4-[1-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-プロピル]-2-メチルフェノールの調製)

A. 実施例4Aに記載した様式と類似の様式で、表題化合物をp-アニス酸メチルから調製した:<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.98 (2H, d, J=8.8), 6.80 (1H, d, J=2.3), 6.77 (1H, dd, J=2.3, 8.3), 6.69 (2H, d, J=8.8), 6.56 (1H, d, J=8.3), 3.69 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.93 (4H, q, J=7.3), 0.51 (6H, t, J=7.3).

20

【0334】

(1-{4-[1-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-プロピル]-2-メチルフェニル}-4,4-ジメチルペンタ-1-イン-3-オールの調製)

B. 実施例1C-Dに記載した様式と類似の様式で、2-メチル-3-ブチン-2-オールを4,4-ジメチルペンタ-1-イン-3-オールで置き換えることにより、表題化合物を4-[1-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-プロピル]-2-メチルフェノールから調製した:<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29 (1H, d, J=8.1), 7.05 (2H, d, J=8.8), 7.00 (1H, d, J=2.3), 6.94 (1H, dd, J=2.3, 8.1), 6.78 (2H, d, J=8.8), 4.26 (1H, s), 3.78 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.05 (4H, q, J=7.3), 1.06 (9H, s), 0.60 (6H, t, J=7.3).

30

【0335】

(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-フェノールの調製)

C. 実施例1Fに記載した様式と類似の様式で、1-{4-[1-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-プロピル]-2-メチルフェニル}-4,4-ジメチルペンタ-1-イン-3-オールを、1-{4-[1-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-プロピル]-2-メチルフェニル}-4,4-ジメチルペンタ-1-イン-3-オールから調製した:<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.00 (2H, d, J=8.8), 6.93 (1H, d, J=8.6), 6.81-6.85 (2H, m), 6.69 (2H, d, J=8.8), 3.69 (3H, s), 3.16 (1H, dd, J=1.8, 10.4), 2.77 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.16 (3H, s), 1.96 (4H, q, J=7.3), 1.70 (1H, m), 1.41 (1H, m), 0.80 (9H, m), 0.51 (6H, t, J=7.3).

40

【0336】

無水DMF (0.5 mL) 中のNaH (鉱物油中60%拡散、80 mg、2.0 mmol)

50

1) の攪拌懸濁液を、0℃に冷却し、エタンチオール(74 μl、1.0 mmol)で滴下した。その反応混合物を氷浴から取り出し、周囲温度で攪拌した。10分後、さらなるDMF(0.5 mL)を添加して、攪拌を促進した。生じた混合物に、1-{4-[1-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-プロピル]-2-メチルフェニル}-4,4-ジメチルペンタン-3-オール(0.10 g、0.26 mmol)の無水DMF(0.7 mL)溶液を滴下した。その反応混合物を油浴に移し、還流で加熱した。3時間後、その混合物を冷却し、飽和NH<sub>4</sub>Cl(50 mL)でクエンチし、Et<sub>2</sub>O(2×50 mL)で抽出した。合わせた抽出物を、H<sub>2</sub>O(2×50 mL)およびブラインで洗浄し、次いで、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮し、クロマトグラフィーにかけ(シリカ、EtOAc/Hex、0:100~25:75)、表題化合物(36 mg、37%、最適化でない)を粘着性の白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.00-7.06(3H, m), 6.90-6.94(2H, m), 6.71(2H, d), 4.95(1H, br s), 3.24(1H, dd, J=1.8, 10.6), 2.85(1H, ddd, J=5.1, 10.6, 13.9), 2.54(1H, ddd, J=6.1, 10.4, 13.9), 2.24(3H, s), 2.05(4H, q, J=7.3), 1.72-1.84(1H, m), 1.42-1.54(1H, m), 0.88(9H, s), 0.59(6H, t, J=7.3)。

#### 【0337】

(3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-フェニル]-プロピル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1,2(S)-ジオールの調製)

D. 実施例1Hに記載した様式と類似の様式で、表題化合物を4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-3-メチルフェニル]-プロピル}-フェノールから調製した：<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 7.10(2H, d, J=8.8), 7.04(1H, d, J=8.6), 6.90-6.94(2H, m), 6.81(2H, d, J=8.8), 4.02-4.13(3H, m), 3.85(1H, dd, J=3.8, 11.4), 3.76(1H, dd, J=5.3, 11.4), 3.26(1H, dd, J=1.5, 10.6), 2.87(1H, ddd, J=5.1, 10.6, 13.9), 2.56(1H, ddd, J=5.8, 10.1, 13.9), 2.26(3H, s), 2.06(4H, q, J=7.3), 1.75-1.85(1H, m), 1.45-1.57(1H, m), 0.90(9H, s), 0.61(6H, t, J=7.3); <sup>13</sup>C-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 156.5, 146.7, 142.4, 138.1, 135.5, 130.4, 129.7, 128.5, 126.2, 114.1, 80.6, 70.9, 69.7, 64.3, 49.4, 35.6, 32.6, 31.0, 29.8, 26.3, 20.3, 9.0。

#### 【0338】

(実施例6)

(4,4-ビス(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-ピペリジン-1-イル}-エタノンの調製)

A. 実施例1Aに記載した様式と類似の様式で、表題化合物を、3-ペンタノンを1-アセチル-4-ピペリドンで置き換えることによって調製した：<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.03(2H, s), 6.95(2H, d, J=2.3), 6.87(2H, dd, J=2.3, 8.3), 6.65(2H, d, J=8.3), 3.33-3.42(4H, m), 2.24(2H, m), 2.15(2H, m), 2.05(6H, s), 1.96(3H, s)。

#### 【0339】

(1-(4-{1-アセチル-4-[4-(3,3-ジメチル-2-オキソブトキシ)-3-メチルフェニル]-ピペリジン-4-イル}-2-メチルフェノキシ)-3,3-ジメチルブタン-2-オンの調製)

B. 4,4-ビス(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル}

エタノン (1.0 g、3.0 mmol) と 1-ブロモピナロン (0.87 mL、6.5 mmol) との無水 THF (30 mL) 溶液に、60% w/w NaH (油中に懸濁、0.52 g、13 mmol) および NaI (0.1 g) を添加した。その反応混合物を 50℃ で加熱した。30 分後、その混合物を冷却し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチし、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。その合わせた抽出物を、5% NaOH およびブラインで洗浄し、次いで、乾燥し (無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮し、そしてクロマトグラフィーにかけ (シリカ、EtOAc/Hex、50:50~100:0)、表題化合物 (1.2 g、76%) を白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.99 (2H, d, J=2.3), 6.93 (2H, dd, J=2.3, 8.3), 6.51 (2H, d, J=8.3), 4.83 (4H, m), 3.62 (2H, m), 3.46 (2H, m), 2.26-2.34 (4H, m), 2.25 (6H, s), 2.07 (3H, s), 1.24 (18H, s)。

#### 【0340】

(1-(4-{4-[2(S), 3-ジヒドロキシプロポキシ]-3-メチルフェニル}-4-[4-(2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブトキシ)-3-メチルフェニル]-ピペリジン-1-イル)-エタノンの調製)

C. 実施例 6B に記載した様式と類似の様式で、1-{4-[1-アセチル-4-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-ピペリジン-4-イル]-2-メチルフェノキシ}-3, 3-ジメチルブタン-2-オンを、1 当量の 1-クロロピナロンおよび炭酸セシウムを使用することにより調製した。次いで、1-{4-[1-アセチル-4-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-ピペリジン-4-イル]-2-メチルフェノキシ}-3, 3-ジメチルブタン-2-オンを、実施例 1H としての (S)-グリシドールでアルキル化し、1-(4-{1-アセチル-4-[4-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル]-ピペリジン-4-イル}-2-メチルフェノキシ)-3, 3-ジメチルブタン-2-オンを得た。

#### 【0341】

0℃ に冷却した 1-(4-{1-アセチル-4-[4-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-メチルフェニル]-ピペリジン-4-イル}-2-メチルフェノキシ)-3, 3-ジメチルブタン-2-オン (0.14 g、0.28 mmol) の無水 MeOH (3 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (11 mg、0.29 mmol) を添加した。8 時間後、その反応を水でクエンチし、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。その合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して、逆相 HPLC (C18 カラム) により、MeCN-H<sub>2</sub>O (1:9~9:1) 中の 0.05% TFA で溶出して精製し、表題化合物 (0.10 g、73%) を白色固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.96-7.01 (4H, m), 6.74 (2H, d, J=8.3), 4.05-4.14 (2H, m), 4.03 (2H, m), 3.82-3.88 (2H, m), 3.74-3.80 (1H, dd, J=5.3, 11.4), 3.67-3.71 (1H, dd, J=2.8, 8.6), 3.64 (2H, m), 3.47 (2H, m), 2.27-2.36 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.00 (9H, s)。

#### 【0342】

(3-(4-{4-[4-(2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブトキシ)-3-メチルフェニル]-ピペリジン-4-イル}-2-メチルフェノキシ)-プロパン-1, 2(S)-ジオールの調製)

D. 1N NaOH (8 mL) の MeOH (2 mL) 溶液に、1-(4-{4-[2(S), 3-ジヒドロキシプロポキシ]-3-メチルフェニル}-4-[4-(2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブトキシ)-3-メチルフェニル]-ピペリジン-1-イル)-エタノン (30 mg、0.058 mmol) を添加した。その反応混合物を 80℃ で 16 時間加熱し、冷却し、1N HCl (8~9 mL) で酸性化し、そして EtOAc で洗浄した。その水層を凍結乾燥し、その粗製物質を、逆相 HPLC (C18 カラム) により、M

10

20

30

40

50

e CN-H<sub>2</sub>O (1:9~9:1) 中の0.05% TFAで溶出して精製し、表題化合物 (8.2mg、24%) をそのTFA塩として得た：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.31 (2H, br s), 7.00 (4H, m), 6.78 (2H, apt), 4.70-4.90 (2H, m), 4.56-4.66 (1H, m), 3.88-4.04 (2H, m), 3.70-3.86 (3H, m), 3.00 (4H, br s), 2.47 (4H, br s), 2.12 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.09 (1H, br s), 0.91 (9H, s); MS (ESI): 472 (MH<sup>+</sup>)。

#### 【0343】

E. 実施例6A-6Cに記載した様式と類似の様式で、以下の化合物を、それぞれ、1-アセチル-4-ピペリドン、2,2,2-トリフルオロアセトフェノンまたは2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピオフェノンのいずれかで置き換えることにより、調製した：

3-(2-メチル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブトキシ)-3-メチルフェニル]-1-フェニルエチル}-フェノキシ)-プロパン-1,2(S)-ジオール：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (2H, d, J=2.3), 7.30 (1H, m), 7.14-7.15 (2H, m), 6.95-6.99 (2H, m), 6.80-6.85 (2H, m), 6.73 (2H, d, J=8.6), 4.09-4.17 (2H, m), 4.07 (2H, m), 3.89 (2H, m), 3.69-3.83 (2H, m), 2.52 (1H, br s), 2.39 (1H, br s), 2.17 (6H, s), 1.96 (1H, br s), 1.01 (9H, s); MS (ESI): 564 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)；

3-(2-メチル-4-{2,2,3,3,3-ペンタフルオロ-1-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブトキシ)-3-メチルフェニル]-1-フェニルプロピル}-フェノキシ)-プロパン-1,2(S)-ジオール：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (2H, d, J=2.3), 7.29 (1H, m), 7.14-7.15 (2H, m), 6.95-6.99 (2H, m), 6.80-6.85 (2H, m), 6.71 (2H, d, J=8.6), 4.08-4.16 (2H, m), 4.05 (2H, m), 3.88 (2H, m), 3.69-3.81 (2H, m), 2.51 (1H, br s), 2.38 (1H, br s), 2.16 (6H, s), 1.97 (1H, br s), 1.01 (9H, s); MS (ESI): 614 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)。

#### 【0344】

(実施例7)

(2-ハイブリッドアッセイ)

化合物活性を、改変した哺乳動物2-ハイブリッドアッセイを使用して、レセプター活性化をモニタリングするためにVDRと補助因子SRC-1との相互作用を使用して、決定した。

#### 【0345】

pCMX-VP16-VDRレセプターキメラを、pCMX-VP16のAsp718/BamH1部位に、ヒトVDRタンパク質のリガンド結合ドメインのアミノ酸92~425番目をコードするヌクレオチドをクローニングすることにより、構築した(Umesonoら、Cell 65(7)1255-66(1991))。

#### 【0346】

pCMX-GAL4-SRC-1を、ベクターpCMX-GAL4に、SRC-1のアミノ酸381-891番目をコードするヌクレオチド(アミノ酸1-147番目に対してGAL4 DNA結合ドメインをコードするヌクレオチドを含む)をクローニングすることにより構築した(Perlmannら、Genes & Development 71411-1422(1993))。

#### 【0347】

Gal4-tk-Luc (GAL4<sub>UAS</sub>-Tk-ルシフェラーゼ) レセプター構築体を、Gal4UAS (Kangら、J. Biol. Chem. 268 9629-963

10

20

30

40

50

5 (1993)) の4つのコピーを tk-Luc の Hind III 部位に挿入することにより構築した。Hind III および Xho I での消化により MTV-LUC から MTV-LTR プロモーター配列を除去した後、(Luckow ら、Nuc. Acid. Res. 15 5490 (1987) に記載される) Hind III および Xho I での消化によりプラスミド pBLCAT2 から得られた単純疱疹ウイルスチミジンキナーゼ遺伝子プロモーター (-105 ~ +51) を、Hollenberg および Evans (Cell 55 899-906 (1988)) により記載されたプラスミド MTV-LUC に挿入することにより、その親プラスミド tk-Luc を調製した。正確なクローニングは、制限消化および/または配列決定により確認した。

#### 【0348】

10

発現プラスミドで一過性にトランスフェクトされた T175 フラスコ (pCMX-VP16-VDR (0.5 μg)、pCMX-GAL4-SRC-1 (4.9 μg)、GAL4<sub>UAS</sub>-Tk-ルシフェラーゼ (4.9 μg) および pCMX-β-ガラクトシダーゼ (2.7 μg)) において、CV-1 (African Green Monkey Kidney Cells) (ATTC) 細胞を70%集密度で使用して、トランスフェクション試薬 FuGENE6 (Roche) を使用して、製造業者により提供される推奨プロトコルおよび指示に従って、アッセイを行った。

#### 【0349】

アッセイプレートを、各化合物を約0.5 μl、384 ウェルプレートのウェルに分散して、細胞の添加後に約10 μM という最終化合物濃度を達成することにより、調製した。5時間、37℃でのトランスフェクション試薬でのインキュベーション後、トランスフェクトされた細胞を、トリプシン処理し、遠心分離し、培地に再懸濁し、そしてアッセイプレートに添加した (45 μl、1ウェルあたり5000個の細胞)。化合物およびスクリーニング細胞の両方を含むアッセイプレートを、組織培養インキュベーター中で、約20時間、37℃でインキュベートした。

20

#### 【0350】

トランスフェクトされた細胞を化合物とともにインキュベーションした後、培地を吸引し、溶解緩衝液 (1% Triton X 100、10% Glycerol、5mM ジチオスレイトール、1mM EGTA、25mM Tricine pH 7.8) を添加した。ルシフェラーゼアッセイ緩衝液 (0.73mM ATP、22.3mM Tricine、0.11mM EGTA、0.55mM Luciferin、0.15mM Coenzyme A、0.5mM HEPES、10mM 硫酸マグネシウム) の存在下で、標準的な照度計 (PE Biosystems Northstar リーダー、または等価物) を使用して、推奨される操作指示および条件に従って、ルシフェラーゼ活性を測定した。以前に記載されたように (Wiley ら、Gene & Development、9:1033-1045 (1995))、トランスフェクション効率に対して基準化するために、ルシフェラーゼの値を、pCMX-GAL4 発現ベクターを使用して、β-ガラクトシダーゼの値を用いて基準化した。

30

#### 【0351】

レポーター駆動のルシフェラーゼ活性は、VDR 同時トランスフェクションがない場合、観察されず、このことは、上記化合物の VDR 依存性を示している。1, 25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> のルシフェラーゼ活性 (EC<sub>50</sub>) の50%導入をもたらすリガンド濃度は、1, 25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> について約2~10 nMであったが、一方、本発明の大部分の化合物の EC<sub>50</sub> は、約10 μM~10 nMの範囲にある。

40

#### 【0352】

以下の例示的な化合物は、10 μM 未満の EC<sub>50</sub> を有するアゴニスト活性、および50~100%における効力を示した：

3-(2-メチル-4-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[4-(2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブトキシ)-3-メチルフェニル]-1-フェニルエチル}-フェノキシ)-プロパン-1, 2-ジオール；

50

3-(2-メチル-4-{2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-[4-(2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-ブトキシ)-3-メチル-フェニル]-1-フェニル-プロピル}-フェノキシ)-プロパン-1, 2-ジオール;

1-(4-{1-アセチル-4-[4-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-ブトキシ)-3-メチル-フェニル]-ピペリジン-4-イル}-2-メチル-フェノキシ)-3, 3-ジメチル-ブタン-2-オン;

3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-3-メチル-フェニル]-プロピル}-2-メチル-フェノキシ)-プロパン-1, 2-(S)-ジオール;

3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-ペンチル)-フェニル]-プロピル}-2-メチル-フェノキシ)-プロパン-1, 2-(S)-ジオール;

10

(Z)-3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-ペンチル)-1-エニル]-3-メチル-フェニル]-プロピル}-2-メチル-フェノキシ)-プロパン-1, 2-(S)-ジオール;

3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-エチル-3-ヒドロキシ-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-プロピル}-2-メチル-フェノキシ)-プロパン-1, 2-(S)-ジオール; and

3-(4-{1-エチル-1-[4-(3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-ペンチル)-フェニル]-プロピル}-2-メチル-フェノキシ)-プロパン-1, 2-(S)-ジオール。

20

### 【0353】

(実施例8)

(インビボ遺伝子制御およびカルシウム電位)

(3日間の)有効用量研究を、標準的なBALB/cマウスに対して行い、それによって、以下に記載される胸腺欠格ヌードマウス研究に対する化合物を選択した。2週齢のオスのBALB/cマウス(Harlan)を体重測定し、1日目の体重に従って6の群にわけた。動物に標準的な食事を与え、標準的な照明条件下で収容した。化合物を、4%エタノールを有するゴマ油ビヒクル中に入れた。エタノールを、窒素でのスパージによる蒸発により除去した。その後、20G使い捨て供給針(0.1mL用量容積)を有する1ccシリンジを介して、胃管栄養法により経口投与した。投与を3日間にわたって毎日行い、動物の体重を0日目、1日目および3日目に測定した。投与の最終日に、最終投与の6時間後、動物を安楽死させ、そして腎臓を収集し、腎臓についてサンプリングした。2週齢のオスの胸腺欠格ヌードマウス(Charles River, CO)に、標準的な食事を与え、標準的な照明条件下に収容した。化合物を、4%エタノールを有するゴマ油ビヒクル中に入れた。エタノールを、窒素でのスパージによる蒸発により除去した。その後、20G使い捨て供給針(0.1mL用量容積)を有する1ccシリンジを介して、胃管栄養法により経口投与した。投与を14日間にわたって一日おきに行った(6匹の動物/投与群)。動物の体重を、3日目、7日目、10日目および14日目にモニタリングした。投与の最終日、最終投与の4~6時間後、動物を安楽死させた。腎臓を収集し、24-ヒドロキシラーゼ遺伝子発現についてサンプリングし、カルシウム決定のために血液を収集した。

30

40

### 【0354】

PCRアッセイに関して、それぞれの製造業者のプロトコルに従って、腎臓をグアニジン含有緩衝液にホモジナイズし、全RNAをTRIzol試薬(Invitrogen, CA)を使用して腎臓全体から単離し、RNeasyカラム(Qiagen)を使用してさらに精製した。RNAを、Superscript II RT(Invitrogen, CA)(5ユニット/5μl反応)およびマウスCyp24逆方向プライマー(GGGTAGCGTGTTATTCACCCA)(配列番号3)を使用する逆転写によって、増幅した。RT反応を、384プレートにおいて、400nMの逆方向プライマー、500

50

$\mu\text{M}$ のdNTP、およびSuperscript II RTが補充された試薬緩衝剤を使用して、トリプリケートで行った。RT反応を、DNA Engine熱サイクラー（PTC-200、MJ Research）で行った（ $50^{\circ}\text{C}$ で30分間； $72^{\circ}\text{C}$ で5分間）。

#### 【0355】

リアルタイム定量PCRを、Prism 7900HT（ABI）を使用して、上記の逆転写反応からの産物全体（ $5\mu\text{l}$ ）を使用して、384ウェルアッセイプレートで行った。反応を、逆方向プライマーおよび順方向プライマー（CCCAAGTG TGCCATT CACA）（配列番号4）を400nMで用いて、プローブ（CTCGGACCCCTTGACAAGCCAAACC）（配列番号5）を100nMの濃度で用いて行った。反応を、0.5units/ $20\mu\text{L}$ 反応の濃度のNative Taq DNAポリメラーゼ（Invitrogen）、200 $\mu\text{M}$  dNTPおよびInvitrogenにより供給された緩衝液を使用して行った。PCRを、 $95^{\circ}\text{C}$ で開始インキュベーションを1分間行い、その後、 $95^{\circ}\text{C}$ を12秒間、 $60^{\circ}\text{C}$ を60秒間を40サイクルおこなって、実施した。6点標準曲線は、 $1.6 \times 10^7 \sim 1.6 \times 10^2$  コピーのssDNAから較正点と平行で走った。結果を、上記機器に備わったデータ分析およびソフトウェアパッケージ（SDS）を使用して分析した。

10

#### 【0356】

カルシウム決定を、ヘパリン処理された血漿サンプルを用いて、比色アッセイ（Sigma 588-3）を使用して、マイクロナイズドプレートフォーマットで行った。このアッセイにおいて血液から調製された血漿サンプル（ $2\mu\text{L}$ ）を、Arsenazo I色素を含む試験試薬と反応させた。酸性培地中に存在する場合、カルシウムとArsenazoとの複合体は、紫色を呈し、これは、標準曲線に対して600nMにおける標準プレートリーダーを使用して決定した。

20

#### 【0357】

結果を、図1および図2に要約する。図1は、最終投与の3時間後に測定された、14日目の胸腺欠格ヌードマウスにおける血漿カルシウムレベルについての、本発明の選択化合物である化合物Bの4つの用量に対する、 $1\alpha$ 、 $25$ -ジヒドロキシビタミン $\text{D}_3$ の効果を比較する。投薬量は、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で測定され、血漿カルシウムレベルは、 $\text{mg}/\text{dl}$ で測定された。（アスタリスク（\*）は、ビヒクルコントロールと比較して $P < 0.05$ であることを意味する（スチューデントt検定））。図2は、シクロフィリン発現に対する腎臓 $24$ -ヒドロキシラーゼ遺伝子発現についての、化合物Bの4つの異なる用量に対する $1\alpha$ 、 $25$ -ジヒドロキシビタミン $\text{D}_3$ の効果を比較する。（アスタリスク（\*）は、ビヒクルコントロールと比較して $P < 0.05$ であることを意味する（スチューデントt検定））。

30

#### 【0358】

図1および図2の結果は、化合物Bは、血漿カルシウム濃度を上昇させることなく（図1）、 $24$ -ヒドロキシラーゼ（公知のVDR標的遺伝子）のRNA発現の用量応答性増大を誘導し得る（図2）ことを示す。

#### 【0359】

（実施例9）

（マイクロアレイ分析）

オリゴヌクレオチドマイクロアレイ実験は、 $10\mu\text{g}$ の全RNAに対して行われ得、Affymetrix（Santa Clarita, CA）により開発されたプロトコルに従って分析され得る。簡単にいうと、試験アレイに対して性質の決定を行った後、骨、腸および腎臓由来のサンプルを、16時間、 $45^{\circ}\text{C}$ で、Affymetrix Mouse Genomeアレイ（430セット）に対してハイブリダイズし、その間に、腫瘍RNAを、Affymetrix Human Genomeアレイ（HG-U133セット）に対してハイブリダイズする。このアレイを、洗浄し、次いで、ストレプトアビジン-フェコエリトリンで染色した（ゲノムアレイは、抗ストレプトアビジンAbで増幅され

40

50

る)。このアレイを、Gene Arrayスキャナー (Agilent Technologies、Palo Alto、CA) でスキャンした。生データを集め、Affymetrix MICROARRAY SUITE and DATA MINING TOOLSソフトウェアを使用することにより分析した。2つのサンプルプール由来の2つの複製に関して実験を行い得る。比較と100%の一致を有する遺伝子のみが、有意に異なる ( $P < 0.05$ ) と考察される。

#### 【0360】

一旦、所望の化合物活性 (すなわち、抗増殖または骨形成) と所望されない (高カルシウム血性) 化合物活性との比が反映されると遺伝子のセットが同定されると、プロモーターベースの同時トランスフェクト実験のようなインビトロアッセイが開発され得る。これらのアッセイは、インビトロでの結果を予測し得、従って、さらなる化学的最適化を迅速に誘導するための、抗腫瘍効果を高カルシウム血性効果から分けやすくなった、改善した化合物の同定のための、合理的根拠として使用され得る。

10

#### 【0361】

多くの改変および偏光は、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、本明細書中に記載および例示される教示および構造においてなされ得ることを、当業者は理解する。従って、本明細書中に記載および例示される教示および構造は、単なる例示であり、本発明の範囲を限定しないことが理解される。本発明の範囲は、特許請求の範囲により定義され、これは、本出願の出願時における、公知の等価物および予測しがたい等価物を含む。

#### 【図面の簡単な説明】

20

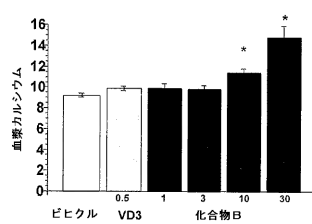
#### 【0362】

【図1】図1は、4つの異なる用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) で、14日間、一日置きに投与された、本発明の1つの選択化合物である化合物Bを投与された無胸腺症ヌードマウスにおける14日目の血漿中カルシウム ( $\text{mg}/\text{dl}$ ) のレベルを示す。

【図2】図2は、4つの異なる用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) で、14日間、一日置きに投与された、本発明の1つの選択化合物である化合物Bを投与されたマウスにおける、腎臓中の24-ヒドロキシラーゼ発現のレベル (サイクロフィリンに対して基準化された値) を示す。

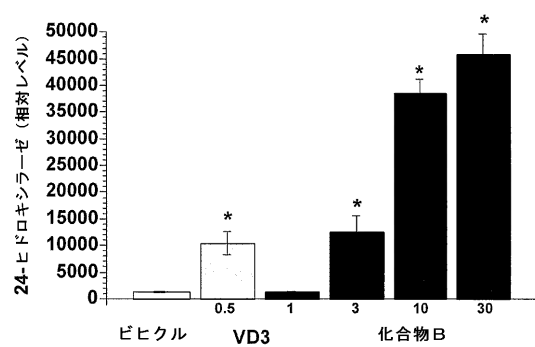
## 【図 1】

Figure 1



## 【図 2】

Figure 2



## 【配列表】

[0004782688000001.app](#)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

|         |        |           |         |        |       |
|---------|--------|-----------|---------|--------|-------|
| A 6 1 P | 17/02  | (2006.01) | A 6 1 P | 17/02  |       |
| A 6 1 P | 37/08  | (2006.01) | A 6 1 P | 37/08  |       |
| A 6 1 P | 17/16  | (2006.01) | A 6 1 P | 17/16  |       |
| A 6 1 P | 17/08  | (2006.01) | A 6 1 P | 17/08  |       |
| A 6 1 P | 17/10  | (2006.01) | A 6 1 P | 17/10  |       |
| A 6 1 P | 17/14  | (2006.01) | A 6 1 P | 17/14  |       |
| A 6 1 P | 35/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00  |       |
| A 6 1 P | 35/02  | (2006.01) | A 6 1 P | 35/02  |       |
| A 6 1 P | 37/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 37/00  |       |
| 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 | 25/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00  |       |
| A 6 1 P | 1/04   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/04   |       |
| A 6 1 P | 11/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 11/06  |       |
| 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 | 25/28  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/28  |       |
| A 6 1 P | 3/14   | (2006.01) | A 6 1 P | 3/14   |       |
| A 6 1 P | 3/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 3/02   | 1 0 2 |
| A 6 1 P | 5/18   | (2006.01) | A 6 1 P | 5/18   |       |
| A 6 1 P | 13/12  | (2006.01) | A 6 1 P | 13/12  |       |
| A 6 1 P | 19/10  | (2006.01) | A 6 1 P | 19/10  |       |
| A 6 1 P | 35/04  | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00  |       |
| A 6 1 P | 19/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 35/04  |       |
| A 6 1 P | 3/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 19/00  |       |
| A 6 1 P | 1/14   | (2006.01) | A 6 1 P | 3/00   |       |
| A 6 1 P | 25/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 1/14   |       |
| A 6 1 P | 1/08   | (2006.01) | A 6 1 P | 25/06  |       |
| A 6 1 P | 1/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/08   |       |
| A 6 1 P | 1/10   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/02   |       |
| A 6 1 P | 21/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 1/10   |       |
| A 6 1 P | 13/02  | (2006.01) | A 6 1 P | 21/00  |       |
| A 6 1 P | 1/18   | (2006.01) | A 6 1 P | 13/02  |       |
| A 6 1 P | 9/12   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/18   |       |
| A 6 1 P | 9/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 9/12   |       |
| A 6 1 P | 25/18  | (2006.01) | A 6 1 P | 9/06   |       |
| A 6 1 P | 25/26  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/18  |       |
| A 6 1 P | 43/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/26  |       |
| A 6 1 K | 45/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00  | 1 1 1 |
| A 6 1 K | 31/445 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00  | 1 2 1 |
| C 1 2 N | 15/09  | (2006.01) | A 6 1 K | 45/06  |       |
|         |        |           | A 6 1 K | 31/445 |       |
|         |        |           | C 1 2 N | 15/00  | A     |

(72)発明者 フラット, プレントン ティー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 6 4, ポーウェイ, ペドリーザ ドライブ 1 2 7  
2 1

- (72)発明者 マーティン, リチャード  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サンディエゴ, コルドベス コーブ 4 2 9  
3
- (72)発明者 モハン, ラジュ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 2 4, エンシニタス, カミニト リカルド 3 1 2  
5
- (72)発明者 マーフィー, ブレット  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 5 3 0, レイク エルシノア, スカイラーク ドライ  
ブ 3 2 4 8 5

審査官 上村 直子

- (56)参考文献 特表2006-507344 (JP, A)  
特表2002-523388 (JP, A)  
ISAO SHIMIZU, CHEMISTRY LETTERS, 1997年, P851-852  
TAM-CHANG, S.W. et al., Catalytic cyclophanes. Part IX. A thiazolio-cyclophane as model  
for pyruvate oxidase and one-pot synthesis of aromatic esters by electrochemical oxid  
ation of aldehydes mediated by bis(coenzyme) catalysis, Helvetica Chimica Acta, 199  
3年, Vol.76, No.7, p.2616-2639  
HIXSON, S.S. and FRANKE, L.A., Arylcyclopropane photochemistry. Effects of electron-don  
ating and electron-withdrawing aromatic substituents on the photochemical rearrangemen  
ts of 1,1-diarylcyclopropanes, Journal of Organic Chemistry, 1988年, Vol.53, No.12  
, p.2706-2711  
SWANN, S.L. et al., Structure-Based Design of Selective Agonists for a Rickets-Associat  
ed Mutant of the Vitamin D Receptor, Journal of the American Chemical Society, 200  
2年, Vol.124, No.46, p.13795-13805
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)