

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-508298

(P2007-508298A)

(43) 公表日 平成19年4月5日(2007.4.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/59 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/59	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 31/593 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/593	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 1/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2006-533831 (P2006-533831)	(71) 出願人	591057706
(86) (22) 出願日	平成16年7月23日 (2004.7.23)		ウィスコンシン・アルムニ・リサーチ・フ
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月8日 (2006.6.8)		ァウンデーション
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/023586		WISCONSIN ALUMNI RE
(87) 国際公開番号	W02005/039592		SEARCH FOUNDATION
(87) 国際公開日	平成17年5月6日 (2005.5.6)		アメリカ合衆国ウィスコンシン州5370
(31) 優先権主張番号	10/680,881		7-7365, マジソン, ノース・ウォル
(32) 優先日	平成15年10月8日 (2003.10.8)		ナット・ストリート 614
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(71) 出願人	500273296
			ザ・ベン・ステート・リサーチ・ファンデ
			ーション
			アメリカ合衆国ペンシルバニア州1680
			2, ユニバーシティ・パーク, オールド・
			メイン 304
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-メチレン-19-ノル-ビタミンD化合物を用いた炎症性腸疾患の治療

## (57) 【要約】

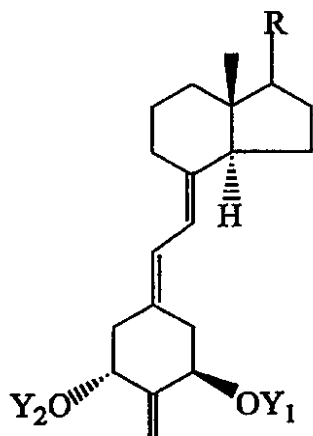
炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎及びクローン病を予防し、及び/又は治療する方法を開示する。本方法は、該疾患を治療するための有効量で2-メチレン-19-ノル-ビタミンD化合物を投与することに関する。更に、2-メチレン-19-ノル-ビタミンD化合物の投与はまた感受性の個体における炎症性腸疾患の発症を予防し、又はその開始を遅延させる。好ましい化合物は、1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ホモプレグナカルシフェロール及び2-メチレン-19-ノル-20(S)-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

炎症性腸疾患を治療する方法であって、以下の式：

## 【化 1】

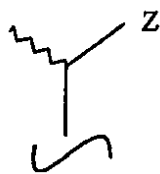


10

〔式中、 $Y_1$  及び  $Y_2$  は、同じであるか又は異なってもよく、各々、水素及びヒドロキシ保護基から成る群から選択され、そして、基 R は、以下の構造：

## 【化 2】

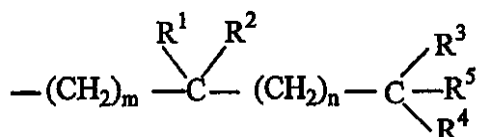
20



によって表され、式中、炭素 20 における立体化学中心は、R 又は S 配置を有することができ、及び Z は、 $Y$ 、 $-OY$ 、 $-CH_2OY$ 、 $-CCY$  及び  $-CH=CHY$  から選択され、ここで二重結合は、シス又はトランス幾何配置 ( geometry ) を有することができ、そして、ここで Y は、水素、メチル、 $-COR^5$  及び以下の構造：

30

## 【化 3】



の構造のラジカルから選択され、式中、 $m$  及び  $n$  は、独立に、0 ないし 5 の整数を表し、式中、 $R^1$  は、水素、ジューテリウム、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、及び直鎖又は分枝鎖であることができ、そして所望により、ヒドロキシ又は保護されたヒドロキシ置換基を保有する  $C_{1-5}$  - アルキルから選択され、そして式中、それぞれの  $R^2$ 、 $R^3$ 、及び  $R^4$  は、独立に、ジューテリウム、ジューテロアルキル、水素、フルオロ、トリフルオロメチル及び直鎖又は分枝鎖であることができ、そして所望により、ヒドロキシ又は保護されたヒドロキシ置換基を保有する  $C_{1-5}$  - アルキルから選択され、そして式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、いっしょに選択され、オキシ基、又はアルキリデン基、 $=CR^2R^3$ 、あるいは  $p$  が 2 ないし 5 の整数である  $-(CH_2)_p$  - 基を表し、そして式中、 $R^3$  及び  $R^4$  は、いっしょに選択され、オキシ基、又は  $q$  が 2 ないし 5 の整数である  $-(CH_2)_q$  - 基を表し、そして式中、 $R^5$  は、水素、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、又は  $C_{1-5}$  アルキルを表し、そしてここにおいて、側鎖中の 20、22、又は 23 位における  $CH$  - 基のいずれもは、窒素原子によって置換されることができ、あるいはそれぞれ、20、22、及び 23 位における基  $-CH(CH_3)-$ 、

40

50

( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub> -、-C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-又は-( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>-基のいずれもは、酸素又は硫黄原子によって置換されていることができる]

を有するビタミンD化合物の有効量を該疾患の患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項2】

前記疾患が潰瘍性大腸炎である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記疾患がクローン病である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記化合物が経口的に投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記化合物が非経口的に投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記化合物が経皮的に投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記化合物を160ポンドのヒトで1日当り0.01μgから10mgの投与量で投与する、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

前記化合物が2-メチレン-19-ノル-1-ヒドロキシ-ホモプレグナカルシフェロールである、請求項1に記載の方法。

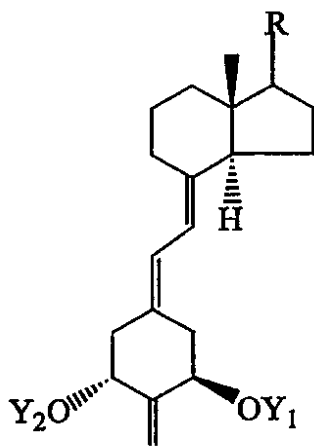
【請求項9】

前記化合物が2-メチレン-19-ノル-20(S)-1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>である、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

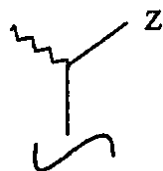
感受性の高い個体における炎症性腸疾患の発症を予防し、又はその開始を遅延させる方法であって、以下の式：

【化4】



[式中、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は、同じであるか又は異なってもよく、各々、水素及びヒドロキシ保護基から成る群から選択され、そして、基Rは、以下の構造：

【化5】



によって表され、式中、炭素20における立体化学中心は、R又はS配置を有することができ、及びZは、Y、-OY、-CH<sub>2</sub>OY、-C(C)Y及び-CH=CHYから選択さ

10

20

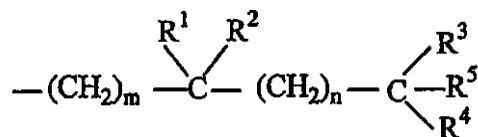
30

40

50

れ、ここで二重結合は、シス又はトランス幾何配置 ( g e o m e t r y ) を有することができ、そして、ここで Y は、水素、メチル、 $-C O R^5$  及び以下の構造：

【化 6】



の構造のラジカルから選択され、式中、m 及び n は、独立に、0 ないし 5 の整数を表し、式中、 $R^1$  は、水素、ジューテリウム、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、及び直鎖又は分枝鎖であることができ、そして所望により、ヒドロキシ又は保護されたヒドロキシ置換基を保有する  $C_{1-5}$ -アルキルから選択され、そして式中、それぞれの  $R^2$ 、 $R^3$ 、及び  $R^4$  は、独立に、ジューテリウム、ジューテロアルキル、水素、フルオロ、トリフルオロメチル及び直鎖又は分枝鎖であることができ、そして所望により、ヒドロキシ又は保護されたヒドロキシ置換基を保有する  $C_{1-5}$ -アルキルから選択され、そして式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、いっしょに選択され、オキシ基、又はアルキリデン基、 $=C R^2 R^3$ 、あるいは p が 2 ないし 5 の整数である  $-(CH_2)_p$ -基を表し、そして式中、 $R^3$  及び  $R^4$  は、いっしょに選択され、オキシ基、又は q が 2 ないし 5 の整数である  $-(CH_2)_q$ -基を表し、そして式中、 $R^5$  は、水素、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、又は  $C_{1-5}$  アルキルを表し、そしてここにおいて、側鎖中の 20、22、又は 23 位における  $CH$ -基のいずれもは、窒素原子によって置換されることができ、あるいはそれぞれ、20、22、及び 23 位における基  $-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(R^1 R^2)-$  又は  $-(CH_2)_n$ -基のいずれもは、酸素又は硫黄原子によって置換されていることができる]

を有するビタミン D 化合物の有効量を該個体に投与することを含む、前記方法。

【請求項 11】

前記化合物が 2-メチレン-19-ノル-1-ヒドロキシ-ホモプレグナカルシフェロールである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記化合物が 2-メチレン-19-ノル-20(S)-1, 25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

前記化合物を 160 ポンドのヒトで 1 日当り 0.01  $\mu g$  から 10 mg の投与量で投与する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

前記化合物が経口的に投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】

前記化合物が非経口的に投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 16】

前記化合物が経皮的に投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 17】

前記疾患が潰瘍性大腸炎である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 18】

前記疾患がクローン病である、請求項 10 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

本発明は、ビタミン D 化合物、そしてより具体的には、炎症性腸疾患を予防し及び / 又は治療するための 2-メチレン-19-ノル-ビタミン D 化合物の使用に関する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

## 【0002】

天然のホルモン、1, 25 - ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> 及びその類似体である 1, 25 - ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub> は、動物及びヒトのカルシウム恒常性の非常に強力な制御剤として知られ、そして細胞分化におけるその活性が確立している (Ostreim et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2610 (1987))。これらの代謝物の多くの構造的類似体は、1 - ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、1 - ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、各種の側鎖ホモログ化ビタミン及びフッ素化類似体を含み調製され、そして試験されている。これらの化合物のいくつかは、細胞分化及びカルシウム制御における興味ある活性の分離を示す。この活性の差は、腎性骨異常栄養症、ビタミンD抵抗性くる病、骨粗鬆症、乾癬、及びある種の悪性腫瘍のような各種の疾患の治療において有用であることができる。

## 【0003】

炎症性腸疾患 (IBD) は、胃腸 (GI) 管に影響する未知の病因の免疫仲介疾患である。少なくとも2つの異なる IBD 形体、潰瘍性大腸炎及びクローン病がある。IBD は、回腸及び結腸の末端の炎症と最も共通して関係する慢性的な反復性の病気であり、これらの病気は、消化管を通じて多くの部位で影響を与えることもできる。明らかに、遺伝的因子は、IBD の発症に個体をかかりやすくする (Podolovsky 1991)。加えて、環境は、IBD 発症に貢献し、そして、ビタミンDが IBD に影響を与える環境因子であり得ると信じられている理由がある。IBD が北アメリカや北ヨーロッパのような北方気候において最も流行しているのも、日光照射からのビタミンDは、IBD が最もしばしば発生する地域ではより少ない (Podolovsky 1991, Sonnenberg et al., 1991)。ビタミンDの主な供給源は皮膚における光分解を介した製造に起因し、そして、日光照射から利用可能なビタミンDは、北方気候では非常に少なく、特に、冬季は低い (Clemens et al., 1982, DeLuca 1993)。食事によるビタミンD摂取は問題があり、それはビタミンDが天然に豊富である食物が少ないからである。体重減少は、クローン病と診断された患者の65 - 75%、潰瘍性大腸炎の患者の18 - 62%に発生する (Fleming 1995, Geerling et al., 1998)。一般的なビタミン欠乏及び特にビタミンD欠乏は、IBD 患者において発生することが示されている (Andreassen et al., 1998, Kuroki et al., 1993)。これまで、ヒト又は動物におけるビタミンDの状態とIBDの発生や過酷さとの間の可能な関係は、研究されていなかった。逸事

## 【0004】

末梢血の単核細胞におけるビタミンD受容体の同定は、免疫システムの制御因子としてビタミンDにおける初期の関心を誘発した (Bhalla et al., 1983, Provvedi et al., 1983)。特に、CD4 + Th細胞は、ビタミンD受容体を有し、したがって、ビタミンDの標的となる (Veldman et al., 2000)。ホルモン活性のビタミンD (1, 25 - ジヒドロキシコレカルシフェロール) は少なくとも2つの実験的自己免疫疾患の発症を抑制した (Cantorna et al., 1996, Cantorna et al., 1998)。インビトロにおいて、1, 25 - ジヒドロキシコレカルシフェロールは、T細胞増殖を阻害し、インターロイキン (IL) - 2、インターフェロン (IFN) - 、及び腫瘍壊死因子 (TNF) - の産生を減少した (Lemire 1992)。インビボにおいて、1, 25 - ジヒドロキシコレカルシフェロール注射は、タイプ - 1ヘルパーT (Th1) 細胞応答と関連した遅延型過剰反応を阻害することを示した (Lemire et al., 1991, Lemire et al., 1992)。ビタミンDは、一般的な免疫システム及びT細胞特異的な強力な制御因子である。

## 【0005】

IBDについて、免疫仲介攻撃はGI管に対する (Niessner and Vol 50

k 1995, Podollosky 1991)。T細胞は、Th1サイトカイン(IL-2、IFN-、及びTNF-)を優先的に産生し、そのままのマウスにクローン様症状を移すことが示され(Aranda et al. 1997, Bregenholt and Claesson 1998)、及び、そのうえTh1サイトカインの産生は、ヒトにおけるIBDと関連する(Niessner and Volk 1995)。1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール治療は、他のT細胞仲介の実験的自己免疫疾患(多発性硬化症、及び関節炎)の発症を抑制することが示されている(Cantorna et al. 1996, Cantorna et al. 1998)。つまり、ビタミンD(1, 25-ジヒドロキシカルシフェロールを通じて)がIBDの発症及び進行を抑制するという仮説は、確かであるようであった。PCT出願WO01/42205におけるCantorna及び米国特許第6,358,939におけるHayesは、1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>がIL-10ノックアウトマウスにおいてIBDを妨げることができることを報告している。しかしながら、高カルシウム血症は、1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>がIBDを治療するために使用される場合は、重要な問題となり得る。

10

#### 【0006】

IBDを有する患者の標準的な治療は、短期間の高投与量、及び長期間の低投与量のプレドニソン使用を含む(Podollosky 1991, Andreassen et al. 1998)。プレドニン及び他のコルチコステロイド治療薬は、骨ミネラル密度の減少の原因となり、何回も脊椎骨折のより高い危険性の原因となる(Andreassen et al. 1997, Andreassen et al. 1998)。コルチコイドに対する患者のビタミンDの補給は、ステロイド誘導の骨喪失を妨げることが示されている(Buckley et al. 1996)。ビタミンDのホルモンの活性形態(1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール)は、実験的動物(Cantorna et al. 1998)及びヒト(Ongphiphadhanakul et al. 2000)に与えた場合、骨のミネラル化が増加することが知られている。つまり、ビタミンD及び/又は1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール補給の更なる利点は、骨のミネラル密度の維持であり得る。

20

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0007】

30

##### 発明の概要

本発明は、IBDを予防し及び/又は治療することができる新規ビタミンD類似体を提供する。すなわち、本発明は、1-ヒドロキシ-2-メチレン-19-ノル-ホモプレグナカルシフェロール(以下、「2-MP」と称する)若しくは2-メチレン-19-ノル-20(S)-1, 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>(以下、「2-MD」と称する)、又は両者の組合わせの、それぞれIBDの発症を予防し又はIBDの症状を減らすのに有効な量を投与することによって、感受性の高い個体における炎症性腸疾患(IBD)を予防し、及びIBDの患者を治療する方法に指向する。2-MPは、実質的にカルセミックではなく、2-MDは、高カルシウム血症が生じない、つまり1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の初期の不利益を避けるような低い投与量で使うことができる。方法は、IBD患者を選択し、IBD症状が軽減するようなビタミンD類似体の十分量を患者に投与することを含む。

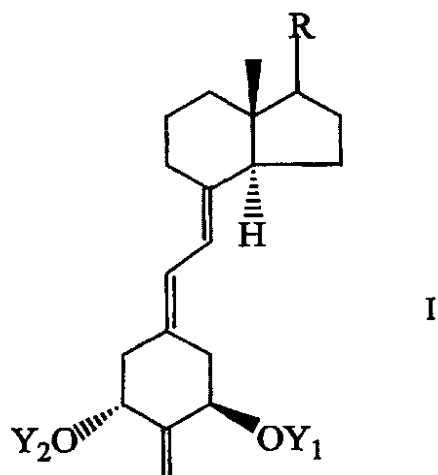
40

#### 【0008】

構造的に、IBDを予防し及び/又は治療するために有用であると見出された2-メチレン-19-ノル-ビタミンD化合物類は、下記に示される一般式I:

#### 【0009】

## 【化 1】



10

## 【 0 0 1 0 】

[ 式中、 $Y_1$  及び  $Y_2$  は、同じであるか又は異なってもよく、各々、水素及びヒドロキシ保護基から成る群から選択され、そして、基 R は、ビタミン D 型の化合物について知られる典型的ないずれかの側鎖を表す ]

によって特徴付けられる。

20

## 【 0 0 1 1 】

より具体的には、R は、直鎖、分枝鎖又は環状であってもよく、そして、1 以上の付加的な置換基、例えば、ヒドロキシ基もしくは保護されたヒドロキシ基、フルオロ、カルボニル、エステル、エポキシ、アミノ又は他のヘテロ原子基を含有してもよい、1 ないし 3 5 個の炭素の飽和又は未飽和の炭化水素を表すことができる。このタイプの好ましい側鎖は、下記の構造：

## 【 0 0 1 2 】

## 【化 2】



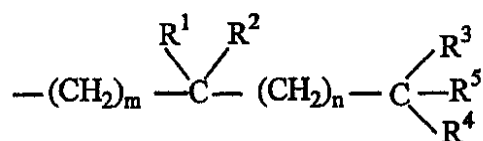
30

## 【 0 0 1 3 】

[ 式中、立体化学中心（ステロイドの番号付けにおいて C - 20 に対応）は、R 又は S 配置（即ち炭素 20 に関して天然の配置又は 20 - エピ配置のいずれか）を有することができ、そして式中、Z は、Y、- OY、- CH<sub>2</sub> OY、- C C Y 及び - CH = CH Y から選択され、ここで二重結合はシス又はトランス幾何配置（*geometry*）を有することができ、そしてここで Y は、水素、メチル、- C O R<sup>5</sup> 及び下記の構造：

## 【 0 0 1 4 】

## 【化 3】



40

## 【 0 0 1 5 】

のラジカルから選択され、式中、m 及び n は、独立に、0 ないし 5 の整数を表し、式中、R<sup>1</sup> は、水素、ジューテリウム、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、及び直鎖又は分枝鎖であることができ、そして所望により、ヒドロキシ又

50

は保護されたヒドロキシ置換基を保有する  $C_{1-5}$  - アルキルから選択され、そして式中、それぞれの  $R^2$ 、 $R^3$ 、及び  $R^4$  は、独立に、ジューテリウム、ジューテロアルキル、水素、フルオロ、トリフルオロメチル及び直鎖又は分枝鎖であることができ、そして所望により、ヒドロキシ又は保護されたヒドロキシ置換基を保有する  $C_{1-5}$  - アルキルから選択され、そして式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、いっしょに選択され、オキシ基、又はアルキリデン基  $= CR^2R^3$ 、あるいは  $p$  が 2 ないし 5 の整数である  $-(CH_2)_p$  - 基を表し、そして式中、 $R^3$  及び  $R^4$  は、いっしょに選択され、オキシ基、又は  $q$  が 2 ないし 5 の整数である  $-(CH_2)_q$  - 基を表し、そして式中、 $R^5$  は、水素、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、又は  $C_{1-5}$  アルキルを表し、そしてここにおいて、側鎖中の 20、22、又は 23 位における  $CH$  - 基のいずれもは、窒素原子によって置換されることができ、あるいはそれぞれ、20、22、及び 23 位における  $-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(R^1R^2)-$  又は  $(CH_2)_n$  - 基のいずれもは、酸素又は硫黄原子によって置換されていることができる ]  
によって表される。

10

## 【0016】

C - 20 におけるメチル置換基への波線は、炭素 20 が R 又は S 配置のいずれかを有することを示す。

## 【0017】

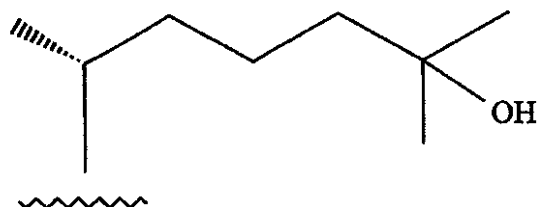
天然の 20 R - 配置を伴う側鎖の具体的な重要な例は、下記の式 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g) 及び (h) :

20

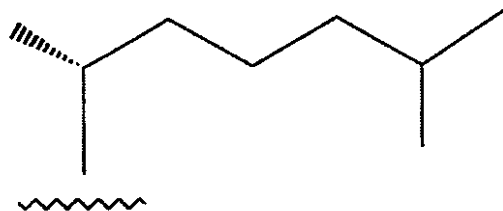
## 【0018】



【化 4】

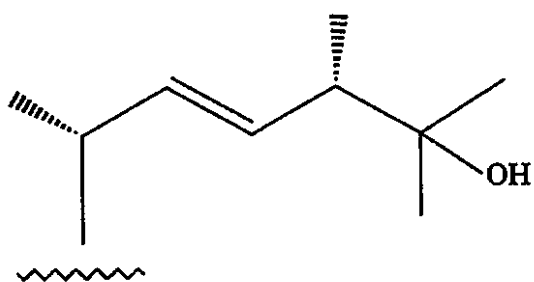


(a)



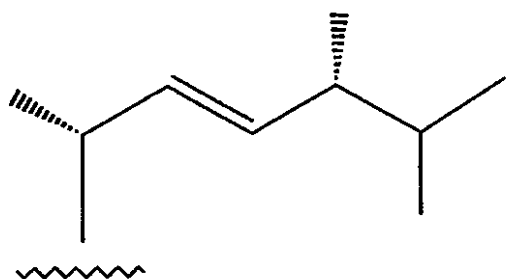
(b)

10



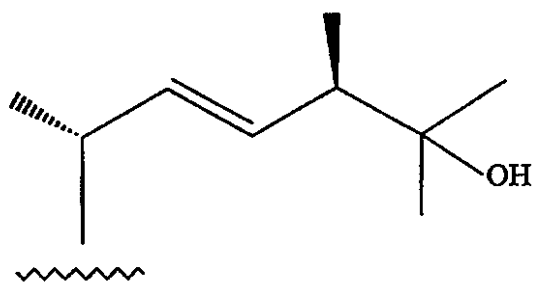
(c)

20



(d)

30

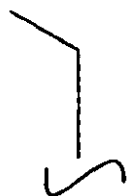


(e)

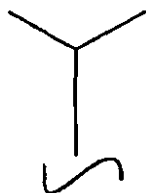
【 0 0 1 9 】

40

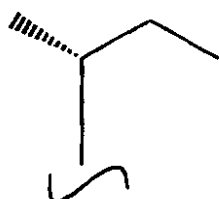
【化 5】



(f)



(g)



(h)

10

20

【0020】

によって表される構造、即ち 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> (a) ; ビタミン D<sub>3</sub> (b) ; 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>2</sub> (c) ; ビタミン D<sub>2</sub> (d) ; 及び 25 - ヒドロキシビタミン D<sub>2</sub> の C - 24 エピマー (e) ; プレグナカルシフェロール (f) ; ホモプレグナカルシフェロール (g) ; 及びビス - ホモプレグナカルシフェロール (h) 中に表されるような側鎖である。

【0021】

ビタミン D 類似体は、下記に限定されるようなものではないが、具体的には、好ましくは：1 - ヒドロキシ - メチレン - 19 - ノル - ホモプレグナカルシフェロール (式 I I を参照し、本明細書では「2 - M P」と称する) 及び 2 - メチレン - 19 - ノル - 20 (S) - 1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> (式 I I I を参照し、本明細書では「2 - M D」と称する) である。本発明の最も好ましい形態では、化合物は 2 - M P である。

【0022】

上記化合物は、I B D を予防し及び / 又は治療するために、約 0 . 0 1 μ g / 組成物の g m ないし約 1 0 0 μ g / 組成物の g m の量で組成物中に存在することができ、そして、1 6 0 ポンドのヒトで約 0 . 0 1 μ g / 日ないし約 1 0 m g / 日の投与量で局所的に、経皮的に、経口的に又は非経口的に投与することができる。

【0023】

本発明についてビタミン D 化合物の好ましい投与量は、I B D を予防し及び / 又は治療するために有効であるものであり、そして、さらに、患者が許容し得て、重篤な高カルシウム血症を発症しない最大量である。好ましい投与量は、使用されるビタミン D 類似体のカルセミック特性に依存して、1 6 0 ポンドの患者で 1 日当り 0 . 1 μ g と 1 0 m g との間である。患者が約 8 0 0 m g / 日のカルシウム摂取をうけ、そしてビタミン D 類似体 ( 1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> のような ) がカルセミックであるとすれば、1 6 0 ポンドの患者で 1 日当り 2 μ g を越える投与量は好ましくない。患者が低カルシウム食事であり、及び / 又は夜遅くに投与される場合は、特に化合物がカルセミックでないとすれば、より高い投与量は可能であり、好ましいかもしれない。本発明のこの態様において

30

40

50

、投与される化合物量は、160ポンドの患者で1日当たり10mgと同程度に高いものとすることができる。好ましい投与量は、非カルセミック化合物について160ポンドの患者で1日当たり0.5μgないし10mgであり、血清カルシウムを上昇する傾向にある化合物について0.1μg/日ないし50.0μg/日であろう。

【課題を解決するための手段】

【0024】

発明の詳細な説明

本明細書及び特許請求の範囲において使用される場合、用語「ヒドロキシ保護基」は、例えばアルコキシカルボニル、アシル、アルキルシリル又はアルキルアリアルシリル基（本明細書中で以下簡単に「シリル」基と呼ぶ）、及びアルコキシアルキル基のようなヒドロキシ官能基の一時的保護のために普通に使用されるいずれもの基を意味する。アルコキシカルボニル保護基は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル又はアリルオキシカルボニルのようなアルキル-O-CO-の群である。用語「アシル」は、1ないし6個の炭素原子の、その全ての異性体の形態のアルカノイル基、又はオキサリル、マロニル、スクシニル、グルタリル基のような1ないし6個の炭素原子のカルボキシアルカノイル基、又はベンゾイル、又はハロ、ニトロ若しくはアルキルで置換されたベンジル基のような芳香族アシル基を意味する。用語「アルキル」は、明細書又は特許請求の範囲において使用される場合、1ないし10個の炭素原子の、その全ての異性体の形態の直鎖又は分枝鎖のアルキルラジカルを意味する。アルコキシアルキル保護基は、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエトキシメチル、又はテトラヒドロフラン及びテトラヒドロピラニルのような群である。好ましいシリル保護基は、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、ジブチルメチルシリル、ジフェニルメチルシリル、フェニルジメチルシリル、ジフェニル-t-ブチルシリル及び類似のアルキル化されたシリルラジカルである。用語「アリアル」は、フェニル-、又はアルキル-、ニトロ-若しくはハロ-で置換されたフェニル基を指す。用語「アルキリデン」は、二重結合を含有し、組成において一般式C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>に対応する、一連の1ないし10個の炭素原子の不飽和な鎖式炭化水素のいずれかを指す。

【0025】

「保護されたヒドロキシ」基は、ヒドロキシ官能基の一時的又は永久的保護のために普通に使用される上記の基、例えば先に定義したような、シリル、アルコキシアルキル、アシル又はアルコキシカルボニル基のいずれかによって誘導又は保護されたヒドロキシ基である。用語「ヒドロキシアルキル」、「ジューテロアルキル」及び「フルオロアルキル」は、それぞれ一つ又はそれより多いヒドロキシ、ジューテリウム又はフルオロ基によって置換されたアルキルラジカルを指す。

【0026】

用語「ビタミンD化合物」、「ビタミンD類似体」及び/又は「2-メチレン-19-ノル-ビタミンD化合物」は、一般式Iによって定義される化合物を指す。本明細書において、用語「24-ホモ」は、一つのメチレン基の追加を示し、そして用語「24-ジホモ」は、側鎖の24位の炭素における二つのメチレン基の追加を示すことは注意すべきである。同様に、用語「トリホモ」は、三つのメチレン基の追加を示す。更に、用語「26, 27-ジメチル」は、26及び27位の炭素におけるメチル基の追加を示し、従って例えばR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はエチル基である。同様に、用語「26, 27-ジエチル」は、26及び27位におけるエチル基の追加を示し、従って、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はプロピル基である。

【0027】

以下の化合物のリストにおいて、メチレン置換基は、A環の2位の炭素に接続され、そして、即ち、用語「2-メチレン」は、その命名において使用される。同様に、式Iにおいて、A環の炭素10に結合した2つの水素原子が存在し、従って用語「19-ノル」は、各々の命名された化合物に由来する。加えて、20位の炭素に接続したメチル基が、そ

10

20

30

40

50

のエピ又は非天然の配置にある場合、用語「20(S)」又は「20-エピ」が以下の命名された化合物のそれぞれに含まれなければならない。命名された化合物は、所望する場合、更にビタミンD<sub>2</sub>型及び/又はD<sub>4</sub>型であることもできる。

【0028】

構造IのビタミンD化合物の具体的な、そして好ましい例は、側鎖が不飽和である場合：

2 - メチレン - 19 - ノル - 1 - ヒドロキシ - 22 - デヒドロビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 1 , 25 - ジヒドロキシ - 22 - デヒドロビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 1 , 24 - ジヒドロキシ - 22 - デヒドロビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 24 - ホモ - 1 , 25 - ジヒドロキシ - 22 - デヒドロビ 10  
 タミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 24 - ジホモ - 1 , 25 - ジヒドロキシ - 22 - デヒドロ  
 ビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 24 - トリホモ - 1 , 25 - ジヒドロキシ - 22 - デヒド  
 ロビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジメチル - 24 - ホモ - 1 , 25 - ジヒドロ  
 キシ - 22 - デヒドロビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジメチル - 24 - ジホモ - 1 , 25 - ジヒド  
 ロキシ - 22 - デヒドロビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジメチル - 24 - トリホモ - 1 , 25 - ジヒ 20  
 ドロキシ - 22 - デヒドロビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジエチル - 24 - ホモ - 1 , 25 - ジヒドロ  
 キシ - 22 - デヒドロビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジエチル - 24 - ジホモ - 1 , 25 - ジヒド  
 ロキシ - 22 - デヒドロビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジエチル - 24 - トリホモ - 1 , 25 - ジヒ  
 ドロキシ - 22 - デヒドロビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジプロピル - 24 - ホモ - 1 , 25 - ジヒド  
 ロキシ - 22 - デヒドロビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジプロピル - 24 - ジホモ - 1 , 25 - ジヒ 30  
 ドロキシ - 22 - デヒドロビタミンD<sub>3</sub> ；及び  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジプロピル - 24 - トリホモ - 1 , 25 - ジ  
 ヒドロキシ - 22 - デヒドロビタミンD<sub>3</sub>  
 である。

【0029】

構造IのビタミンD化合物の具体的な、そして好ましい例は、側鎖が飽和である場合：

2 - メチレン - 19 - ノル - 1 - ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 1 , 25 - ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 1 , 24 - ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> ； 40  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 24 - ホモ - 1 , 25 - ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 24 - ジホモ - 1 , 25 - ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 24 - トリホモ - 1 , 25 - ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジメチル - 24 - ホモ - 1 , 25 - ジヒドロ  
 キシビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジメチル - 24 - ジホモ - 1 , 25 - ジヒド  
 ロキシビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジメチル - 24 - トリホモ - 1 , 25 - ジヒ  
 ドロキシビタミンD<sub>3</sub> ；  
 2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジエチル - 24 - ホモ - 1 , 25 - ジヒド 50

キシビタミン D<sub>3</sub> ;

2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジエチル - 24 - ジホモ - 1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> ;

2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジエチル - 24 - トリホモ - 1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> ;

2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジプロピル - 24 - ホモ - 1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> ;

2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジプロピル - 24 - ジホモ - 1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> ; 及び

2 - メチレン - 19 - ノル - 26 , 27 - ジプロピル - 24 - トリホモ - 1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> 10

である。

【 0 0 3 0 】

構造 I のビタミン D 化合物の具体的な、そして好ましい例は、側鎖が切断されている場合 :

2 - メチレン - 19 - ノル - 1 - ヒドロキシ - プレグナカルシフェロール ;

2 - メチレン - 19 - ノル - 1 - ヒドロキシ - ホモプレグナカルシフェロール ; 及び

2 - メチレン - 19 - ノル - 1 - ヒドロキシ - ビスホモプレグナカルシフェロール

である。

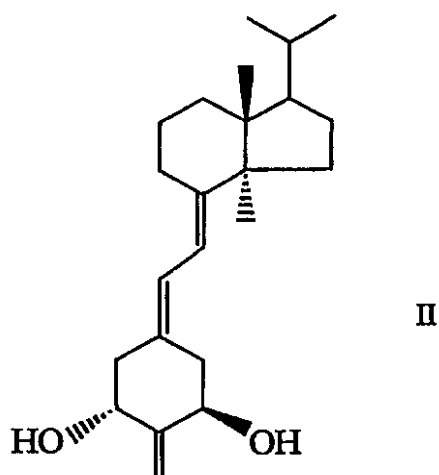
【 0 0 3 1 】

20

前述したように、好ましい化合物は、下記の式 I I :

【 0 0 3 2 】

【 化 6 】



30

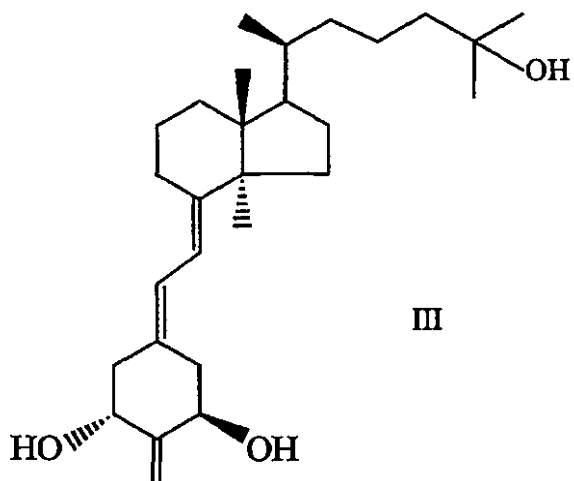
【 0 0 3 3 】

を有する 1 - ヒドロキシ - 2 - メチレン - 19 - ノル - ホモプレグナカルシフェロール ( 2 - MP )、又は下記の式 I I I :

40

【 0 0 3 4 】

## 【化 7】



10

## 【 0 0 3 5】

を有する 2 - メチレン - 19 - ノル - 20 ( S ) - 1 , 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> ( 2 - MD ) のいずれかである。

## 【 0 0 3 6】

最も好ましい化合物は、2 - MP である。

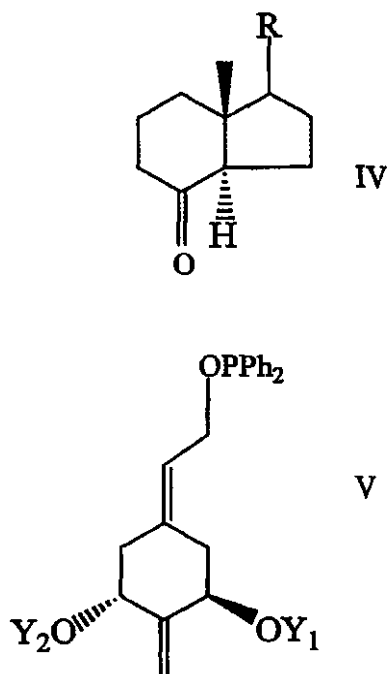
20

## 【 0 0 3 7】

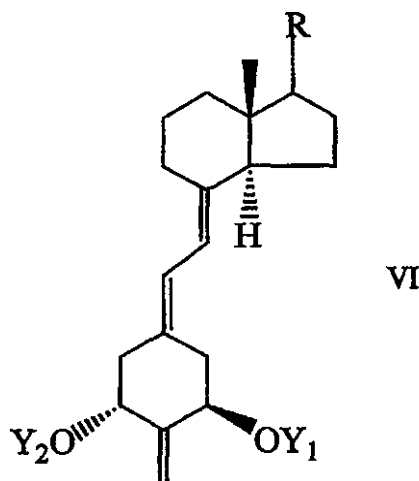
基本構造 I を有するビタミン D 化合物の調製は、共通の一般的な方法、

## 【 0 0 3 8】

## 【化 8】



30



40

## 【 0 0 3 9】

即ち、二環式 Windaus - Grundmann 型ケトン IV の、アリルのホスフィンオキシド V との、対応する保護ビタミン D 類似体 VI への縮合、所望により、それに続く、後者化合物における C - 1 及び C - 3 における脱保護によって達成することができ、式 I の 2 - メチレン - 19 - ノル - ビタミン D 化合物を得る。

## 【 0 0 4 0】

構造 IV、V、及び VI において、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> 及び R 基は、上記で定義された基を表し

50

； $Y_1$  及び  $Y_2$  は、好ましくはヒドロキシ保護基であり、感受性であるか、又は縮合反応を妨害することができる R 中のいずれもの官能基は、当該技術分野において周知であるように適当に保護されることも更に理解されることである。上記に示した方法は、収斂型合成概念の適用を表し、これは、ビタミン D 化合物の調製のために有効に適用されている [例えば、Lythgoe et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 590 (1978); Lythgoe, Chem. Soc. Rev. 9, 449 (1983); Toh et al., J. Org. Chem. 48, 1414 (1983); Baggiolini et al., J. Org. Chem. 51, 3098 (1986); Sardina et al., J. Org. Chem. 51, 1264 (1986); J. Org. Chem. 51, 1269 (1986); DeLuca et al., 米国特許第 5,086,191 号; DeLuca et al., 米国特許第 5,536,713 号]。

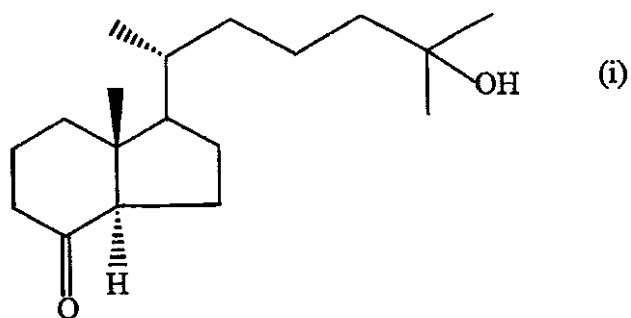
10

**【0041】**

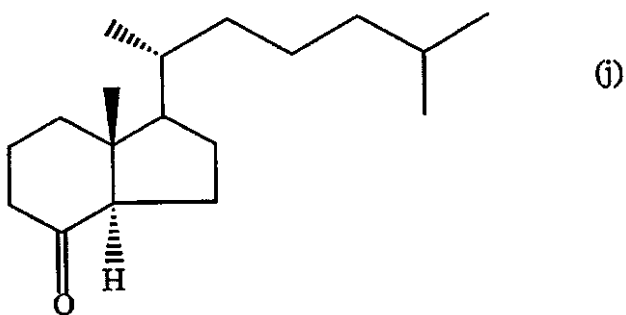
一般構造 IV のヒドリダノン は、既知であるか、又は既知の方法によって調製することができる。このような既知の二環式ケトンの具体的な重要な例は、先に記載した側鎖 (a)、(b)、(c) 及び (d) を持つ構造、即ち、以下の式：

**【0042】**

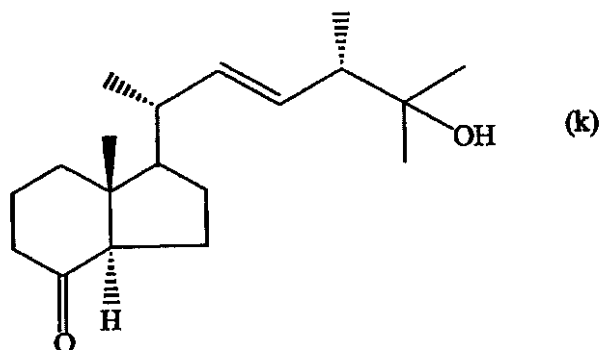
## 【化 9】



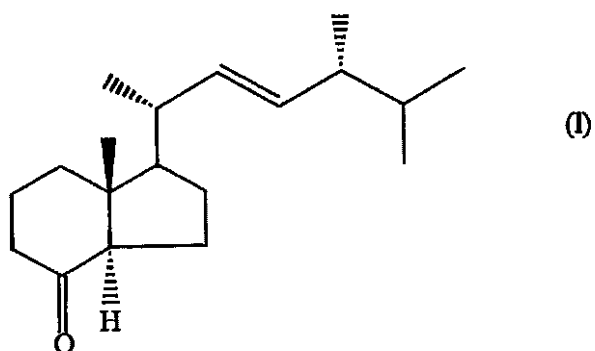
10



20



30



## 【0043】

40

の25-ヒドロキシGrundmannのケトン(i) [Baggiolini et al., J. Org. Chem. 51, 3098 (1986)]; Grundmannのケトン(j) [Inhoffen et al., Chem. Ber. 90, 664 (1957)]; 25-ヒドロキシWindausケトン(k) [Baggiolini et al., J. Org. Chem., 51, 3098 (1986)]及びWindausケトン(l) [Windaus et al., Ann., 524, 297 (1936)]である。

## 【0044】

一般構造Vの必要なホスフィンオキシドの調製のために、以前に記載されているような [Perlman et al., Tetrahedron Lett. 32, 7663

50



(1991) 及び De Luca et al. , 米国特許第 5,086,191 号] 商業的な (1R, 3R, 4S, 5R) - ( - ) - キナ酸から容易に得られるキナ酸メチル誘導体から出発する合成経路が開発された。

#### 【0045】

化合物 I の合成の全体的方法は、より完全には、1999 年 8 月 31 日に発行され、「2 - アルキル - 19 - ノル - ビタミン D 化合物」と題する米国特許第 5,945,410 号に例示され記載されており、その明細書は参照により本明細書に具体的に援用される。

#### 【0046】

本発明は、更に下記に例示される実施例によって記載される。この実施例は、ビタミン D 欠乏が IL - 10 KO マウスにおける IBD の症状を悪化させることを示す。ビタミン D 欠乏はまた動物モデルでの全腸炎の症状を悪化させた。これらの結果は、IBD の両形体 (潰瘍性大腸炎及びクローン病) が式 I の 2 - メチレン - 19 - ノル - ビタミン D 化合物で予防され、そして治療される可能性があり、そして、具体的な効果は、2 - MP 及び 2 - MD によって示される。

10

#### 【実施例】

#### 【0047】

##### 実施例 1

最近、IBD 症状が自然発生する多くのトランスジェニック動物が開発されている。クローン病の最良の動物モデルの 1 つは、IL - 10 ノックアウト (KO) マウスである (Kuhn et al. , 1993, Mac Donald 1994)。慣用的な動物施設において、IL - 10 KO マウスは、誕生 5 - 8 週以内に全腸炎を発症する (Kuhn et al. , 1993)。およそ 30% の IL - 10 KO マウスは、重篤な貧血の発症と体重減少に続いて死亡する (Kuhn et al. , 1993)。IL - 10 KO マウスにおいて発症する全腸炎は、無菌の IL - 10 KO マウスが疾患を発症しないので、慣用な微小植物類に対して制御不能な免疫応答による。加えて、特定の病原なしの施設において起こったマウスは、マウスの死に起因しないより軽度な疾患を発症する (Kuhn et al. , 1993)。IBD のモデルとしての IL - 10 KO マウスを研究することに関連する制限がある。次いで、ビタミン D が IL - 10 産生の制御因子であるとすれば、この動物モデルにおける結果は、何が「正常な」免疫応答を引き起こすか表していないかもしれない。しかしながら、クローン病を患っている患者は、同様の症状を示し、IL - 10 産生を有し、そして、首尾よく IL - 10 で治療される (Narula et al. , 1998)。

20

30

#### 【0048】

##### 実験の概要

ビタミン D 欠乏の IL - 10 KO マウスは、4 群の 1 つに無作為に分配した。対照は、実験の全 9 - 10 週間、ビタミン D 欠乏のままであった。1, 25 - ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> (本明細書では以下「1, 25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>」) で処置したマウスは、5 週間ビタミン D が欠乏し、次いで、実験の残りの期間を食餌に 5 ng / 日与えた。2 - MP で処理したマウスは、5 週間ビタミン D が欠乏し、次いで、実験の残りの期間を食餌に 720 ng / 日与えた。2 - MD で処理したマウスは、5 週間ビタミン D を欠損し、次いで、実験の残りの期間を食餌に 0.12 ng / 日与えた。VDR KO IL10 KO マウスは、VDR KO マウスと掛け合わせ、二重の IL10 / VDR KO マウスをここで比較した。

40

#### 【0049】

【表 1】

処置	発生率 <sup>1</sup> (大腸炎#/n)	血清 カルシウム (mg %)	SI/BW <sup>2</sup> (%)	BW (g)
VDR KO <sup>3</sup>	11/11 <sup>a</sup>	9.3±0.5 <sup>a,c</sup>	7.7±0.5 <sup>a</sup>	8.1±3.0 <sup>a</sup>
対照	27/33 <sup>b</sup>	6.9±0.4 <sup>b</sup>	8.0±0.8 <sup>a</sup>	12.4±2.3 <sup>b</sup>
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	1/28 <sup>c</sup>	8.9±0.3 <sup>a</sup>	5.8±0.3 <sup>b</sup>	20.8±0.5 <sup>c</sup>
2-MP	0/8 <sup>c</sup>	9.3±0.5 <sup>a,c</sup>	5.4±0.3 <sup>b</sup>	20.2±0.5 <sup>c</sup>
2-MD	0/9 <sup>c</sup>	10.2±0.5 <sup>c</sup>	5.3±0.1 <sup>b</sup>	20.8±1.0 <sup>c</sup>

10

## 【0050】

<sup>1</sup> 発生率は 6.5 より大きい SI / BW % として定義される。小腸重量 = SI、体重 = BW。全てのマウスは C57BL / 6 株であり、これらの野生型マウス由来の SI / BW % 値は 5 - 6 である。

<sup>2</sup> この値は群の全マウスの % SI / BW を示す。

<sup>3</sup> IL - 10 / VDR 二重 KO マウスは 3 - 5 週齢で大腸炎の症状を示し始める。それらは直腸で出血し、5 週齢までに全マウスは死亡する。 20

## 【0051】

異なる上付きの値は各オーダーとは顕著に異なる ( P < 0.05 )。

## 【0052】

## 結論

ビタミン D 欠乏は、IL - 10 KO マウスにおける加速した重篤な大腸炎に帰着する。ビタミン D の活性形体及びビタミン D 類似体、例えば 2 - MP 及び 2 - MD は、これらの IL - 10 KO マウスにおける大腸炎の発症を阻害する。ビタミン D 類似体のマウスの血清カルシウム値及び体重は、正常なマウスの範囲内である。2 - MD 類似体は、この投与量での血清カルシウムにおける僅かな増加と関連した。ビタミン D 類似体である 2 - MD 及び 2 - MP は、この IBD の実験的モデルでの大腸炎の症状の発症を阻害し及び / 又は予防するのに効果的である。2 - MP は 2 - MD より好ましく、これは、2 - MP は血清カルシウムを顕著に変化しなかったが、この疾患の発症を明確に遮断した。 30

## 【0053】

IBD 患者の標準的な治療は、短期間の高投与量、そして長期間の低投与量のプレドニゾンの使用を含む ( Andreassen et al. 1998, Podolovsky 1991 )。プレドニゾン及び他のコルチコステロイドは、骨ミネラル密度の減少に帰着し、そして、何回も脊椎骨折に対するより高いリスクとなる ( Andreassen et al. 1997, Andreassen et al. 1998 )。コルチコステロイドを与えられている患者のビタミン D 補給は、ステロイド誘導の骨喪失を妨げることが示されている ( Buckley et al. 1996 )。ホルモ的なビタミン D の活性形体 ( 1, 25 - ジヒドロキシコレカルシフェロール ) は、実験動物 ( Cantorna et al. 1998 ) 及びヒト ( Ongphiphadhanakul et al. 2000 ) に与えた場合、骨の鉱化作用の増加が知られる。このように、ビタミン D 及び / 又は 1, 25 - ジヒドロキシコレカルシフェロールの補給の更なる利点は、骨のミネラル密度の維持であるかもしれない。

## 【0054】

データは、2 - メチレン - 19 - ノル - ビタミン D 化合物、及び特に 2 - MP 及び 2 - MD は新規であり、IBD 患者に効果的な治療であることを示唆する。2 - MD 治療の可能な制限は、結果的に可能性のある高カルシウム血症である。しかしながら、2 - MP 類 50

似体は、カルセミックではなく、つまり、選択の処置である。これは、過剰カルセミックの危険性が取り除かれるためである。ビタミンDが、先行する標準的なIBD治療と組合わせて使用することができるということも可能である。標準的な治療がしばしば十分に施されるが、多くの副作用；例えば骨喪失を有し、一方、2-MDのようないくつかのビタミンD類似体は反対であり又は完全に遮断し得た。

【0055】

コルチコステロイドと組合わせたビタミンD類似体、又はスルファサラジン薬物は、これらの薬物の有効投与量を減少し、副作用を制限し、そして、新規であり、効果的なヒトIBDに対する治療となることを証明することができた。

【0056】

治療の目的のために、式Iによって定義される本発明の新規な化合物は、無毒の溶媒中の溶液、あるいは適した溶媒又は担体中の乳液、懸濁液若しくは分散物、又は固体の担体と一緒にした丸薬、錠剤又はカプセルとして、当該技術分野において既知の慣用的な方法によって医薬的適用のために処方することができる。いずれものこのような製剤は、更に安定剤、抗酸化剤、結合剤、着色剤若しくは乳化剤又は味覚改良剤のような他の医薬的に受容可能な、そして非毒性の賦形剤を含有することもできる。

【0057】

化合物は、経口的、局所的、非経口的又は経皮的に投与することができる。化合物は、注射若しくは静脈内注入によって、又は適した滅菌溶液、あるいは液体又は固体投与の形態で食餌管を経由して、あるいはクリーム、軟膏、貼布、又は経皮適用に適した同様なベヒクルの形態で都合よく投与される。160ポンドのヒトで一日当たり0.01µgないし10mgの化合物の投与量が治療の目的のために適当であり、このような投与量は、使用される特定の化合物の活性、治療される疾患、その重度及び患者の反応によって、当該技術分野においてよく理解されているように調節される。各々の化合物は、単独で、あるいは異なった程度の骨ミネラルの移動及びカルシウム運搬の刺激が好都合であることが見出された場合、もう一つの活性なビタミンD化合物 - 例えば1 - ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>及び/又はD<sub>3</sub>、1, 25 - ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub> - の段階的投与量といっしょに適当に投与することができる。

【0058】

前述したIBDの予防及び/又は治療において使用するための組成物は、活性成分としての有効な量の一つ又はそれより多い上記の式Iによって定義されたビタミンD類似体、及び適した担体を含んでなる。本発明による使用のためのこのような化合物の有効な量は、組成物のgm当たり約0.01µgないし約100µg、そして局所的、経皮的、経口的又は非経口的に、160ポンドのヒトで約0.01µg/日ないし約10mg/日で投与することができる。

【0059】

化合物は、クリーム、ローション、軟膏、局所貼布、丸薬、カプセル又は錠剤として、あるいは医薬的に無毒の、そして受容可能な溶媒又は油中の溶液、乳液、分散物、又は懸濁液のような液体の形態に処方することができ、そしてこのような製剤は、更に安定剤、抗酸化剤、乳化剤、着色剤、結合剤又は味覚改良剤のような他の医薬的に無毒の又は利益のある成分を含有することができる。

【0060】

本発明の製剤は、活性成分を医薬的に受容可能なその担体及び所望により他の治療成分と共に含んでなる。担体は、製剤の他の成分と適合性であり、そしてその受容者に対して有害ではないという意味において“受容可能”でなければならない。

【0061】

経口投与のために適した本発明の製剤は、それぞれが所定の量の活性成分を含有するカプセル、サッシェ、錠剤又はロザンジのような別々の形態；粉末又は顆粒の形態；水性液体又は非水性液体中の溶液又は懸濁液；あるいは水中油乳剤又は油中水乳剤であることができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 2 】

直腸投与のための製剤は、活性成分及びココアバターのような担体を組み込んだ座薬の形態、あるいは浣腸の形態であることができる。

## 【 0 0 6 3 】

非経口投与のために適した製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性成分の滅菌の油性又は水性製剤を都合よくは含んでなる。

## 【 0 0 6 4 】

局所投与のために適した製剤は、塗布剤；ローション；アプリアント；クリーム、軟膏又はペーストのような水中油又は油中水乳液のような液体又は半液体の製剤；あるいは滴剤のような溶液又は懸濁液；あるいは噴霧剤を含む。

10

## 【 0 0 6 5 】

製剤は、投与量単位の形態で都合よく与えることができ、そして薬学の技術において公知の方法のいずれかによって調製することができる。用語“投与量単位”によって、単一性、即ち活性成分そのまま、あるいは固体又は液体の医薬的希釈剤若しくは担体とのその混合物のいずれかを含んでなる物理的及び化学的に安定な単位投与量として、患者に投与することが可能である単一の投与量を意味する。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US2004/023586
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/59 A61P1/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, SCISEARCH, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/051828 A (WISCONSIN ALUMNI RES FOUND) 26 June 2003 (2003-06-26) claim 21	1-18
X	WO 02/20021 A (WISCONSIN ALUMNI RES FOUND) 14 March 2002 (2002-03-14) claims 1,17 page 5, paragraph 1	1-8,10, 11,13-18
X	US 6 566 352 B1 (CLAGETT-DAME MARGARET ET AL) 20 May 2003 (2003-05-20) figures 1A,1C-1E claim 17	1-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
5 November 2004		17/11/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Strack, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2004/023586

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 1-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/023586

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03051828	A	26-06-2003	US 2003158157 A1	21-08-2003
			CA 2468833 A1	26-06-2003
			EP 1453798 A2	08-09-2004
			WO 03051828 A2	26-06-2003
			US 2003204103 A1	30-10-2003
			US 2004033998 A1	19-02-2004
WO 0220021	A	14-03-2002	AT 273709 T	15-09-2004
			AU 7544501 A	22-03-2002
			BR 0113703 A	22-07-2003
			CA 2420026 A1	14-03-2002
			CN 1473048 T	04-02-2004
			DE 60105035 D1	23-09-2004
			EP 1315504 A1	04-06-2003
			JP 2004512276 T	22-04-2004
			WO 0220021 A1	14-03-2002
			US 2002183289 A1	05-12-2002
			US 2002052350 A1	02-05-2002
US 6566352	B1	20-05-2003	CA 2474771 A1	18-09-2003
			WO 03075932 A1	18-09-2003

## フロントページの続き

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

(74)代理人 100089705

弁理士 社本 一夫

(74)代理人 100140109

弁理士 小野 新次郎

(74)代理人 100075270

弁理士 小林 泰

(74)代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 デルーカ, ヘクター・エフ

アメリカ合衆国ウィスコンシン州53531, ディーアフィールド, ハイウェイ・ビービー 1809

(72)発明者 カントルナ, マルゲリータ

アメリカ合衆国ペンシルバニア州16802, ステート・カレッジ, フランクリン・ストリート 622

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA15 DA16 MA01 MA04 MA52 MA55 NA14 ZA66

ZA68 ZB11