

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年7月5日(2007.7.5)

【公表番号】特表2006-525367(P2006-525367A)

【公表日】平成18年11月9日(2006.11.9)

【年通号数】公開・登録公報2006-044

【出願番号】特願2006-514246(P2006-514246)

【国際特許分類】

C 07 C 401/00	(2006.01)
A 61 K 31/593	(2006.01)
A 61 P 3/02	(2006.01)
A 61 P 13/00	(2006.01)
A 61 P 13/10	(2006.01)
A 61 P 13/08	(2006.01)
A 61 P 37/00	(2006.01)
A 61 P 37/02	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 1/04	(2006.01)
A 61 P 17/00	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 7/02	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 1/16	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 9/14	(2006.01)
A 61 P 21/04	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 7/06	(2006.01)
A 61 P 15/06	(2006.01)
A 61 P 13/12	(2006.01)
A 61 P 5/40	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 17/12	(2006.01)
A 61 P 5/00	(2006.01)
A 61 P 5/18	(2006.01)
A 61 P 19/10	(2006.01)
A 61 P 19/08	(2006.01)
A 61 P 19/00	(2006.01)
A 61 P 19/04	(2006.01)
A 61 P 35/02	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 25/16	(2006.01)
A 61 P 25/14	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
A 61 P 9/12	(2006.01)

【F I】

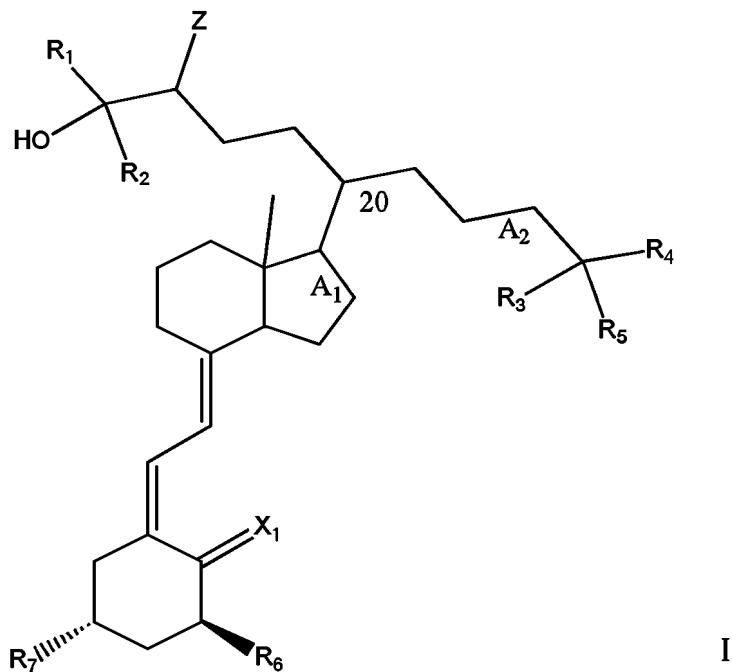
C 0 7 C	401/00	C S P
A 6 1 K	31/593	
A 6 1 P	3/02	1 0 2
A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	43/00	1 2 3
A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	15/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	5/40	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	17/12	
A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	5/18	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/04	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/12	

**【手続補正書】****【提出日】**平成19年5月1日(2007.5.1)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】**

## 【請求項1】

式I：

## 【化1】



式中、

A<sub>1</sub>は単結合又は二重結合であり；A<sub>2</sub>は単結合、二重結合又は三重結合であり；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、それぞれ独立に、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>デューテロアルキル、ヒドロキシアルキル又はハロアルキルであり；R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、それぞれ独立に、ヒドロキシル、OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、OC(O)ヒドロキシアルキル又はOC(O)ハロアルキルであり；C<sub>20</sub>における立体配置はR又はSであり；X<sub>1</sub>はH<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>であり；Zは、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>の少なくとも1つがC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>デューテロアルキルであり、且つ、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>の少なくとも1つがハロアルキルの場合、又はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>の少なくとも1つがハロアルキルであり、且つ、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>の少なくとも1つがC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>デューテロアルキルの場合、水素であり；又はZは、-OH、=O、-SH又は-NH<sub>2</sub>である；  
で表されるビタミンD<sub>3</sub>化合物、及び薬学的に許容されるそのエステル、塩及びプロドッグ。

## 【請求項2】

A<sub>1</sub>が、単結合である請求項1に記載の化合物。

## 【請求項3】

A<sub>2</sub>が、単結合である請求項1又は2に記載の化合物。

## 【請求項4】

A<sub>2</sub>が、三重結合である請求項1又は2に記載の化合物。

## 【請求項5】

R5が、ヒドロキシルである請求項1～4のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項6】

R6及びR7が、ヒドロキシルである請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項7】

R6及びR7が、OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである請求項1～6のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>が、アセチルオキシである請求項7に記載の化合物。

## 【請求項 9】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>が、それぞれ独立にC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>デューテロアルキル又はハロアルキルである請求項1～8のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 10】

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>がそれぞれC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>デューテロアルキルであり、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>がそれぞれハロアルキルである請求項9に記載の化合物。

## 【請求項 11】

Zが、水素である請求項9又は10に記載の化合物。

## 【請求項 12】

ハロアルキルが、フルオロアルキルである請求項9～11のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 13】

フルオロアルキルが、フルオロメチル又はトリフルオロメチルである請求項12に記載の化合物。

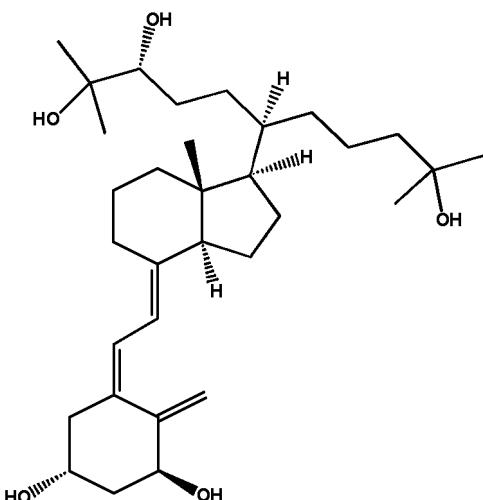
## 【請求項 14】

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が、それぞれデューテロメチルであり、そしてR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>がそれぞれトリフルオロメチルである請求項9～13のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 15】

当該化合物が、次式、

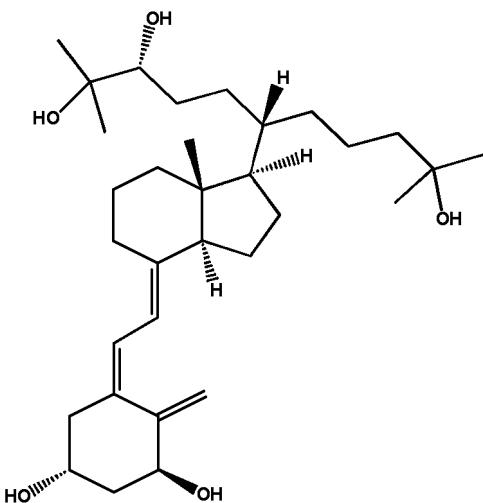
## 【化2】



で表される1,25-ジヒドロキシ-21-(3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-4-トリフルオロ-ブチニル)-26,27-ヘキサデューテロ-19-ノル-20S-コレカルシフェロール：又は、

次式、

## 【化3】



で表される 1,25-ジヒドロキシ-21-(3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-4-トリフルオロオロ-ブチニル)-26,27-ヘキサデューテロ-20S-コレカルシフェロール：

のいずれかである請求項 14 に記載の化合物。

## 【請求項 16】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  が、それぞれ独立にメチル又はエチルである請求項 1～8 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 17】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  が、それぞれメチルである請求項 16 に記載の化合物。

## 【請求項 18】

$Z$  が、-OH 又は =O である請求項 16 又は 17 に記載の化合物。

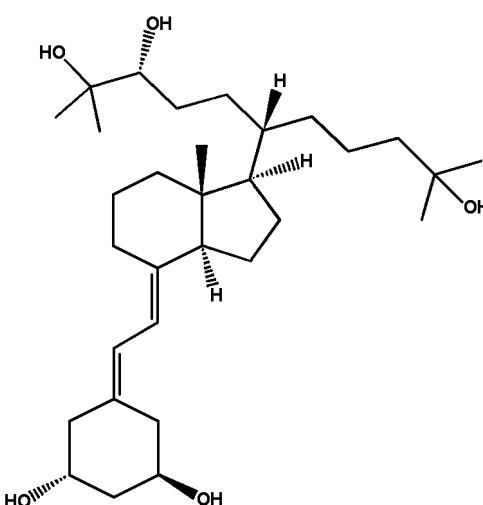
## 【請求項 19】

$C_{20}$  の立体配置が、R 又は S である請求項 16～18 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 20】

当該化合物が、次式、

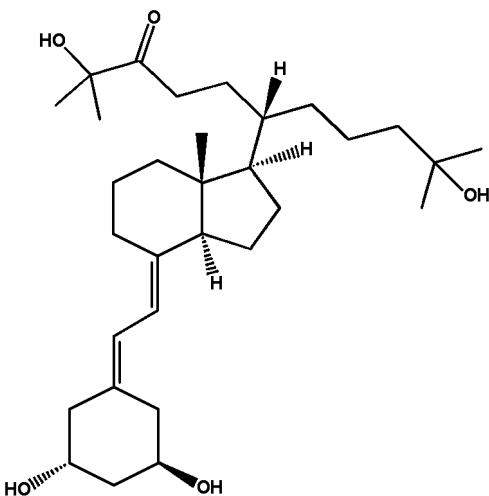
## 【化4】



で表される 1,25-ジヒドロキシ-21-(2R,3S)-ジヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-20R-コレカルシフェロール：

次式、

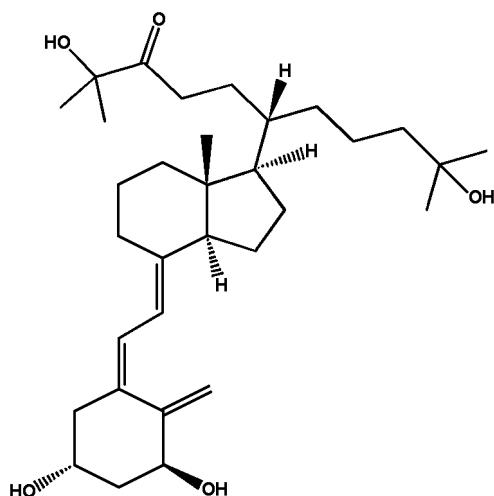
【化 5】



で表される 1 , 2 5 - ジヒドロキシ - 2 1 - ( 2 R , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - ブチル ) - 2 0 S - コレカルシフェロール :

次式、

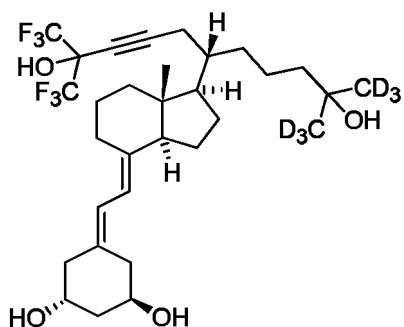
【化 6】



で表される 1 , 2 5 - ジヒドロキシ - 2 1 - ( 2 R , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - ブチル ) - 2 0 S - 1 9 - ノル - コレカルシフェロール :

次式、

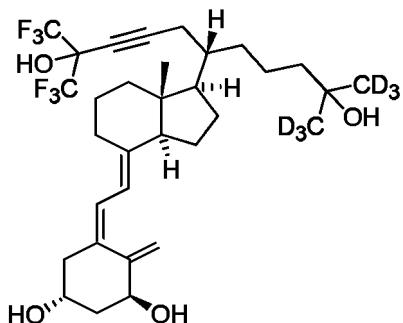
【化 7】



で表される 1,25-ジヒドロキシ-20S-21-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-24-ケト-19-ノル-コレカルシフェロール: 又は、

次式、

## 【化8】

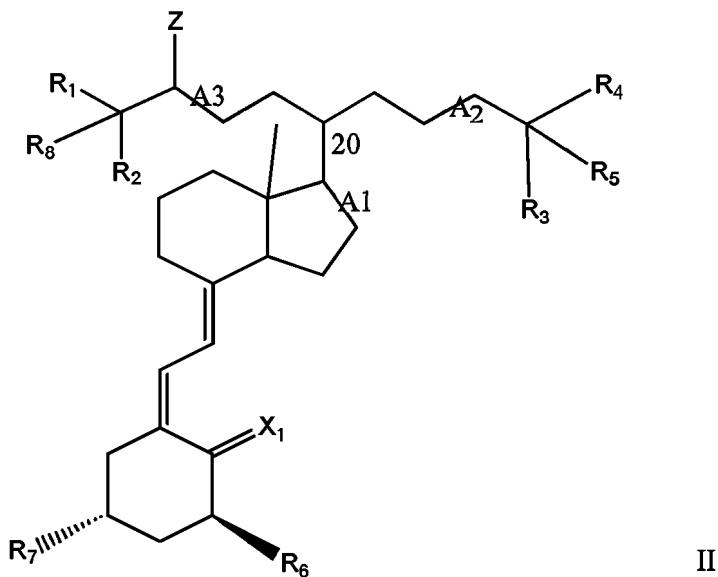


で表される 1,25-ジヒドロキシ-20S-21-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-24-ケト-コレカルシフェロール：  
いずれかである請求項18又は19に記載の化合物。

## 【請求項21】

次式II：

## 【化9】



II

式中、

A<sub>1</sub>は単結合又は二重結合であり；

A<sub>2</sub>は単結合、二重結合又は三重結合であり；

A<sub>3</sub>は単結合、E-二重結合、Z-二重結合又は三重結合であり、ただし、A<sub>3</sub>が三重結合の場合、Zは存在せず；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、それぞれ独立に、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>デューテロアルキル、ヒドロキシアルキル又はハロアルキルであり；又はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、C<sub>25</sub>と共にC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>シクロアルキル又はシクロハロアルキルを形成し；又はR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、C<sub>25</sub>と共にC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>シクロアルキル又はシクロハロアルキルを形成し；

R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、それぞれ独立に、ヒドロキシル、OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、OC(O)ヒドロキシアルキル又はOC(O)ハロアルキルであり；

R<sub>6</sub>は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、OC(O)ヒドロキシアルキル又はOC(O)ハロアルキルであり；

X<sub>1</sub>は、H<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>であり；

Zは、水素、-OH、=O、-SH又は-NH<sub>2</sub>である；

で表されるジェミニビタミンD<sub>3</sub>化合物、並びに薬学的に許容されるそのエステル、塩及

びプロドラッグの有効量を含有してなるビタミンD<sub>3</sub>に関連した症状の治療・予防のための医薬組成物。

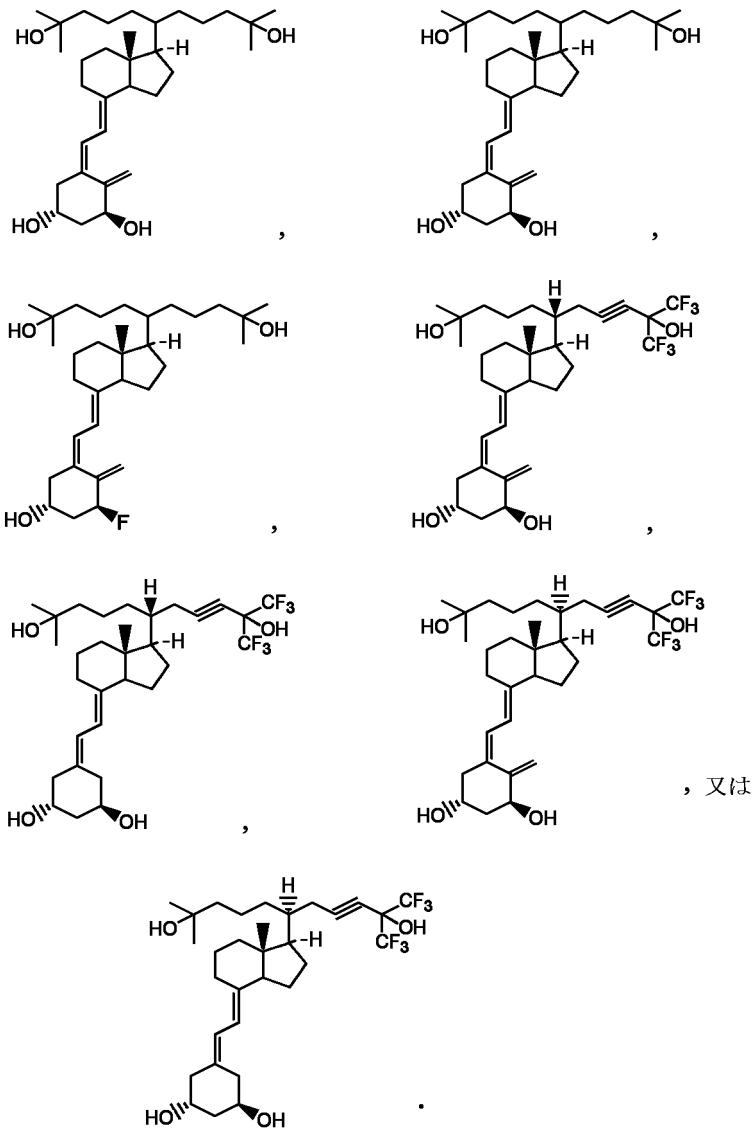
【請求項22】

当該ハロアルキル、シクロハロアルキル及びハロゲンが、それぞれフルオロアルキル、シクロフルオロアルキル及びフッ素である、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

式IIの化合物が以下の化合物：

【化10】



のいずれかである、請求項21又は22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

式IIの化合物が、1,25-ジヒドロキシ-21-(2R,3-ジヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-20R-コレカルシフェロール、1,25-ジヒドロキシ-21-(2R,3-ジヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-20S-コレカルシフェロール、1,25-ジヒドロキシ-21-(2R,3-ジヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-20S-19-ノル-コレカルシフェロール、1,25-ジヒドロキシ-20S-21-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-24-ケト-19-ノル-コレカルシフェロール、1,25-ジヒドロキシ-20S-21-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-24-ケト-コレカルシフェロール、1,25-ジヒドロキシ-21-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-24-ケト-コレカルシフェロール。

3 - トリフルオロメチル - 4 - トリフルオロ - ブチニル) - 2 6 , 2 7 - ヘキサデューテロ - 1 9 - ノル - 2 0 S - コレカルシフェロール、又は 1 , 2 5 - ジヒドロキシ - 2 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - トリフルオロメチル - 4 - トリフルオロ - ブチニル) - 2 6 , 2 7 - ヘキサデューテロ - 2 0 S - コレカルシフェロールである、請求項 2 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

化合物が、1 , 2 5 - ジヒドロキシ - 2 1 - ( 2 R , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - ブチル) - 2 0 R - コレカルシフェロール、又は 1 , 2 5 - ジヒドロキシ - 2 1 - ( 2 R , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - ブチル) - 2 0 S - コレカルシフェロールである、請求項 2 1 ~ 2 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

式 I I のジェミニビタミン D<sub>3</sub> 化合物を得ることを更に含む、請求項 2 1 ~ 2 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

医薬組成物が、レニンの発現を抑制するためのものである、請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれかに記載のビタミン D<sub>3</sub> 化合物の有効量を含有してなる、ビタミン D<sub>3</sub> に関連した症状の治療・予防のための医薬組成物。

【請求項 2 9】

当該ビタミン D<sub>3</sub> に関連した症状が、ビタミン D<sub>3</sub> 応答細胞の異常活性によって特徴づけられる障害である、請求項 2 1 ~ 2 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

当該ビタミン D<sub>3</sub> に関連した症状が、免疫グロブリン様転写物 ( I L T 3 ) に関連した障害であり、当該障害が、乾癬、基底細胞癌及び角化症から選択される高増殖性皮膚細胞の異常活性を含むものであり；副甲状腺ホルモンのプロセシング及び / 又は分泌である内分泌細胞の異常活性を含むものであり；二次性副甲状腺機能亢進症であり；骨粗鬆症、骨異常症、老人性骨粗鬆症、骨軟化症、くる病、囊胞性線維性骨炎及び腎性骨形成異常症から選択される骨細胞の異常活性を含むものであり；肝硬変若しくは慢性腎疾患であり；白血病、リンパ腫、メラノーマ、骨肉腫、大腸癌、直腸癌、前立腺癌、膀胱癌、及び肺、乳腺、胃腸系、泌尿生殖器の悪性腫瘍からなる群から選択される腫瘍性疾患；アルツハイマー病、ピック病、パーキンソン病、血管の疾病、ハンチントン病及び加齢性記憶障害からなる群から選択される神経細胞脱落；又はビタミン D<sub>3</sub> 応答性平滑筋細胞の異常活性によって特徴づけられるものである、請求項 2 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

当該 I L T 3 に関連した障害が、免疫障害である請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

当該免疫障害が、自己免疫障害である請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

当該自己免疫障害が、1型インスリン依存性糖尿病、成人呼吸窮迫症候群、炎症性腸疾患、皮膚炎、髄膜炎、血栓性血小板減少性紫斑病、シェーグレン症候群、脳炎、ブドウ膜炎、白血球吸着異常症、慢性関節リウマチ、リウマチ熱、ライター症候群、乾癬性関節炎、進行性全身性硬化症、原発性胆汁閉塞性肝硬変、天疱瘡、類天疱瘡、壞死性血管炎、重症筋無力症、多発性硬化症、エリテマトーデス、多発性筋炎、サルコイドーシス、肉芽腫症、血管炎、悪性貧血、C N S 炎症性疾患、抗原抗体複合体媒介疾患、自己免疫性溶血性貧血、橋本病、グレーヴズ病、習慣性自然流産、ルナル症候群、糸球体腎炎、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、セリアック病、エイズの自己免疫合併症、萎縮性胃炎、強直性脊椎炎及びアジソン病からなる群から選択されるものである請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

当該免疫障害が、移植拒絶である請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 5】**

当該ビタミンD<sub>3</sub>応答性平滑筋細胞の異常活性によって特徴づけられる障害が、高血圧誘発血管リモデリング、血管再狭窄及びアテローム性動脈硬化からなる群から選択される高増殖性血管疾病である請求項30に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 6】**

当該ビタミンD<sub>3</sub>応答性平滑筋細胞の異常活性によって特徴づけられる障害が、動脈性高血圧である請求項30に記載の医薬組成物。

**【請求項 3 7】**

請求項1～20のいずれかに記載のビタミンD<sub>3</sub>化合物の有効量を含有してなる、間質性膀胱炎、良性前立腺肥大又は膀胱肥大の存在によって特徴づけられる泌尿生殖器障害の治療・予防のための医薬組成物。

**【請求項 3 8】**

請求項1～20のいずれかに記載のビタミンD<sub>3</sub>化合物の有効量を含有してなる、固形臓器の移植、膵臓のランゲルハンス島の移植又は骨髄移植から選ばれる移植拒絶を阻害するための医薬組成物。

**【請求項 3 9】**

請求項1～20のいずれかに記載のビタミンD<sub>3</sub>化合物の有効量を含有してなる、高血圧症の治療・予防のための医薬組成物。

**【請求項 4 0】**

ビタミンD<sub>3</sub>化合物がレニンの発現を阻害するものである請求項39に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 1】**

請求項1～20のいずれかに記載のビタミンD<sub>3</sub>化合物の有効量を含有してなる、カルシウム及びリン代謝の脱制御を改善するための医薬組成物。

**【請求項 4 2】**

カルシウム及びリン代謝の脱制御が、骨粗鬆症である請求項41に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 3】**

請求項1～20のいずれかに記載のビタミンD<sub>3</sub>化合物の有効量を含有してなる、抗原提示細胞と接触してILT3表面分子の発現を調節させることにより抗原提示細胞による免疫抑制活性を調節するための医薬組成物。

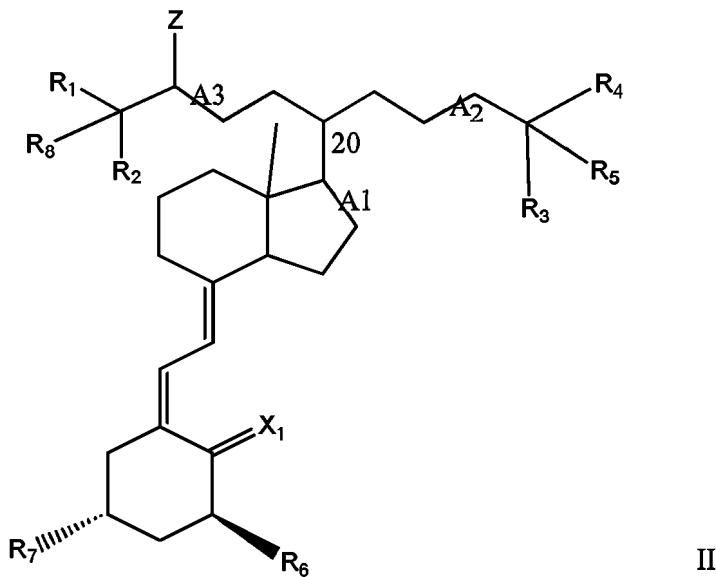
**【請求項 4 4】**

当該抗原提示細胞が、樹状細胞、単球及びマクロファージからなる群から選択される請求項43に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 5】**

次式II：

## 【化11】



式中、

$A_1$  は単結合又は二重結合であり；

$A_2$  は単結合、二重結合又は三重結合であり；

$A_3$  は単結合、E - 二重結合、Z - 二重結合又は三重結合であり、ただし、 $A_3$  が三重結合の場合、Z は存在せず；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は、それぞれ独立に、 $C_1$  -  $C_4$  アルキル、 $C_1$  -  $C_4$  デューテロアルキル、ヒドロキシアルキル又はハロアルキルであり；又は  $R_1$  及び  $R_2$  は、 $C_{25}$  と共に  $C_1$  -  $C_4$  シクロアルキル又はシクロハロアルキルを形成し；又は  $R_3$  及び  $R_4$  は、 $C_{25}$  と共に  $C_1$  -  $C_4$  シクロアルキル又はシクロハロアルキルを形成し；

$R_5$ 、 $R_7$  及び  $R_8$  は、それぞれ独立に、ヒドロキシル、 $OC(O)C_1$  -  $C_4$  アルキル、 $OC(O)$  ヒドロキシアルキル又は  $OC(O)$  ハロアルキルであり；

$R_6$  は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $OC(O)C_1$  -  $C_4$  アルキル、 $OC(O)$  ヒドロキシアルキル又は  $OC(O)$  ハロアルキルであり；

$X_1$  は、 $H_2$  又は  $CH_2$  であり；

Z は、水素、-OH、=O、-SH 又は -NH<sub>2</sub> である；

で表されるジェミニビタミンD<sub>3</sub>化合物、並びに薬学的に許容されるそのエステル、塩及びプロドラッグの有効量を含有してなる；間質性膀胱炎、良性前立腺肥大又若しくは膀胱肥大の存在によって特徴づけられる泌尿生殖器障害；固体臓器の移植、膵臓のランゲルハンス島の移植若しくは骨髄移植から選ばれる移植拒絶；高血圧症；カルシウム及びリン代謝の脱制御に起因する疾患；又は、抗原提示細胞と接触してILT3表面分子の発現を調節させることにより抗原提示細胞による免疫抑制活性の異常；を治療・予防するための医薬組成物。

## 【請求項46】

医薬組成物が、有効量のビタミンD<sub>3</sub>化合物の持続的送達を投与後少なくとも4週間持続できる製剤である請求項28～45のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【請求項47】

医薬組成物が、経口投与製剤、静脈内投与製剤又は局所投与製剤である請求項28～45のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【請求項48】

細胞（ヒトを除く）における免疫グロブリン様転写物3（ILT3）表面分子の発現を調節するのに有効な量の、請求項1～20のいずれかに記載のビタミンD<sub>3</sub>化合物と当該細胞を、接触させることを含む、細胞における免疫グロブリン様転写物3（ILT3）表

面分子の発現を調節する方法。