

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 2 月 14 日 (14.02.2002)

PCT

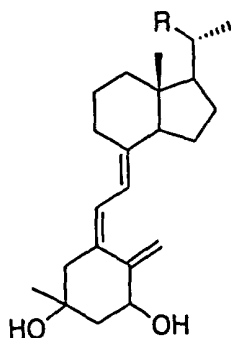
(10) 国際公開番号
WO 02/12182 A1

- (51) 国際特許分類: **C07C 401/00**
// A61K 31/59, A61P 3/02
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/01641
- (22) 国際出願日: 2001 年 3 月 2 日 (02.03.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-239799 2000 年 8 月 8 日 (08.08.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高山浩明 (TAKAYAMA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2-6-12 Tokyo (JP). 藤島利江 (FUJISHIMA, Toshie) [JP/JP]; 〒193-0834 東京都八王子市東浅川町321-2-201 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 社本一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): JP, US.
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 3-METHYL-20-EPI-VITAMIN D DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 3-メチル-20-エピービタミンD誘導体

(57) Abstract: 3-Methyl-20-epi-vitamin D derivatives represented by the general formula (1), wherein R is straight-chain or branched alkyl which may be hydroxylated.



(1)

WO 02/12182 A1

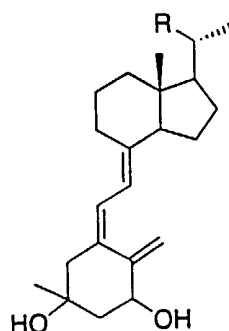
[続葉有]



(57) 要約:

本発明の目的は、3位がメチル基で20位がエピ体のビタミンD誘導体を提供することである。

本発明により、一般式(1)：



(式中、Rは、ヒドロキシ基で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状のアルキル基を表す)

で表されるビタミンD誘導体を提供される。

明細書

3-メチル-20-エピ-ビタミンD誘導体

5 技術分野

本発明は、新規なビタミンD誘導体、より詳細には、20位の立体配置が非天然型で3位にメチル基を有する、3-メチル-20-エピ-ビタミンD誘導体に関する。

10 背景技術

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

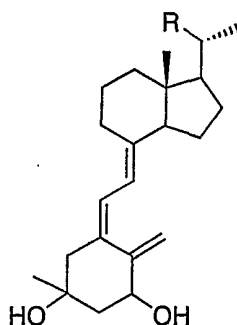
例えば、活性型ビタミンD₃のA環に置換基を導入すると、分子全体の取り得る配座に制限が加えられ、特徴ある活性を生じさせる場合があり、例えば、2位又は4位にメチル基を有する1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃についてはK.Konno他、Bioorg.Med.Chem.Lett., 1998, 8, 151; T.Fujishima他、ibid., 1998, 8, 2145;並びに日本薬学会第118年会講演要旨集2第171頁に記載されている。また、3位にメチル基を有するビタミンD誘導体については日本薬学会第120年会講演要旨集2第105頁に記載されている。しかしながら、3位がメチル基で20位がエピ体のビタミンD誘導体についてはこれまでに報告されていない。

発明の開示

本発明は、3-メチル-20-エプービタミンD誘導体を合成し、提供することを目的とするものである。本発明はまた、合成した3-メチル-20-エプービタミンD誘導体の生物活性を評価することを目的とするものである。

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、日本薬学会第120年会講演要旨集2第105頁に記載された方法で得られたA環部前駆体を、T. Fujishima 他、Bioorg. Med. Chem., 2000, 8, 123 に記載された方法で合成したCD環部分化合物と、パラジウム触媒を用いてカップリングして、所望のビタミンD誘導体を合成することに成功し、本発明を提供するに至った。

即ち、本発明によれば、一般式(1)：



(式中、Rは、ヒドロキシ基で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状のアルキル基を表す)

で表されるビタミンD誘導体が提供される。

一般式(1)において、Rがヒドロキシ基で置換された直鎖または分岐鎖状の炭素数1~12のアルキル基であることが好ましく、ヒドロキシ基で置換された直鎖または分岐鎖状の炭素数1~10のアルキル基であることがさらに好ましい。

特に好ましくは、Rは4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基または4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基であり、いっそう好ましくは、Rは4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である。

本発明の別の側面によれば、本発明のビタミンD誘導体の、カルシウム代謝異

常を伴う疾患の治療剤の製造への使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療方法であって、このような治療を必要としている患者に、治療的有效量の本発明のビタミンD誘導体を投与することを含む方法が提供される。

- 5 また、本発明のビタミンD誘導体は、活性型ビタミンD₃（即ち、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃）の代謝の研究における試薬としても使用できる。

発明を実施するための好ましい形態

- 10 なお、本出願が主張する優先権の基礎となる出願である特願2000-239799号の開示は全て引用により本明細書の中に取り込まれる。

以下に、本発明の一般式（1）で表されるビタミンD誘導体の実施態様および実施方法についてより詳細に説明する。

- 15 本明細書においては、直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基としては、炭素数1～15の直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基が好ましく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基のほか、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基等が挙げられる。

- 20 またヒドロキシ基で置換されていてもよい直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基とは、直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基の任意の水素原子が1以上のヒドロキシ基で置換されていてもよい基を意味する。Rにおいては、置換しているヒドロキシ基の数は、1、2または3であることが好ましく、さらに、好ましくは1または2であり、もっとも好ましくは1である。

- 25 好ましくは、Rはヒドロキシ基で置換された炭素数1～12の直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基であり、さらに好ましくは、ヒドロキシ基で置換された直鎖あるいは分岐鎖状の炭素数3～10のアルキル基である。Rの非限定的具体例としては、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基、6-ヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチル基、7-ヒドロキシ-7-メチル-2-オクチル基、5, 6-ジヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチ

ル基、4, 6, 7-トリヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチル基等が挙げられる。好ましくは、Rは4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基または4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基であり、最も好ましくは、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である。

- 5 本発明の一般式(1)で表されるビタミンD誘導体は、医薬組成物(例えばカルシウム代謝調節剤等)の有効成分として使用することもできる。

本発明の一般式(1)で表されるビタミンD誘導体は新規化合物であり、その合成法は何ら限定されないが、例えば、下記の実施例に示すように、ビタミンD誘導体のA環部分とCD環部分とを別途に合成し、それらをカップリングさせる方法

- 10 方法を挙げることができる。

ビタミンD誘導体のCD環部分の化合物は公知である。あるいは、公知のCD環化合物から出発して側鎖を適宜修飾して所望のCD環化合物を得ることができる。あるいはまた、CD環化合物は、対応する側鎖を有する公知のビタミンD誘導体から得ることもできる。

- 15 このような公知のビタミンD誘導体としては、例えば、特開昭61-267550、特開平6-72994、特開平6-256300、特表平4-503669、特表平4-504573、特開平10-182597号、国際公開WO94/14766、国際公開WO95/27697などに記載のビタミンD誘導体を挙げることができる。

- 20 すなわち、T. Fujishima 他、Bioorg. Med. Chem., 2000, 8, 123 に記載されたスキーム4に従い、ビタミンD₂のオゾン分解生成物から誘導されるアルデヒド体を塩基で処理して、ステロイド骨格の20位に対応する炭素上の立体配置をエピ化する。エピ化されたアルデヒド体に所望の側鎖を導入して、保護されたアルコール体を得、次いで、脱保護と酸化により得られたケトン体をプロモメチレン体に変換することにより、所望の側鎖を有するCD環化合物を得ること

- 25 ができる。

3位にメチル基を有するA環化合物は、日本薬学会第120年会講演要旨集2第105頁に記載された方法で、3-メチル-3-ブテン-1-オールから合成される3-メチルブタン-1, 2, 4-トリオール誘導体等を出発物質として合

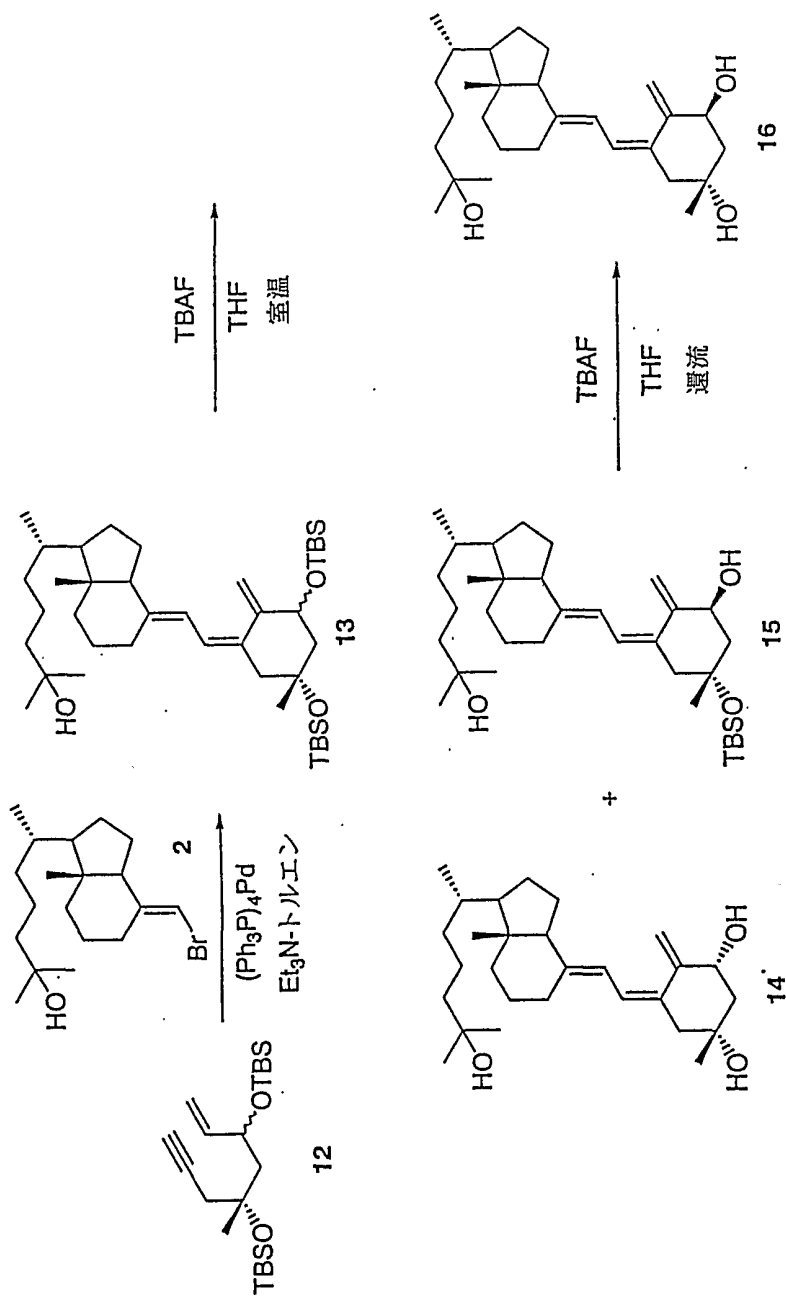
成することができるが、特にこれに限定されるものではない。

A環化合物とCD環化合物のカップリング反応は、公知の常法により行うことができる。即ち、各々上記方法で得られるA環部分との結合点にプロモメチレン基を有するCD環化合物と、片方の末端に三重結合を有し他方の末端に二重結合を有するA環化合物とを、パラジウム触媒と一緒に、好適な溶媒中で反応させることでカップリングさせることができる。

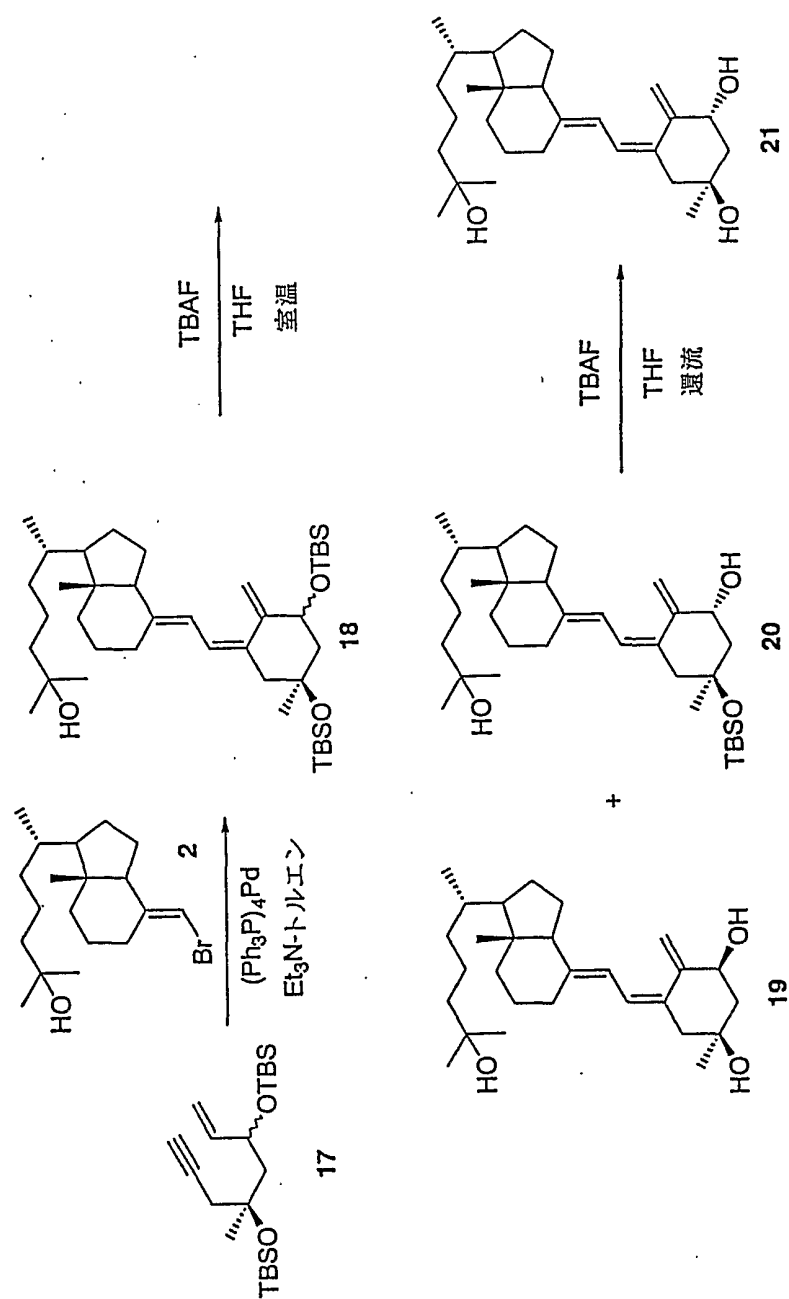
カップリング反応後、薄層クロマトグラフィーなどの常法により生成物を精製し、さらにヒドロキシ基の保護基を除去することで目的とするビタミンD誘導体を得ることができる。

- 10 以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されることはない。以下に実施例で行った反応スキームを示す。

Scheme 1



Scheme 2



実施例

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

(実施例1) (5Z, 7E) - (1R, 3R, 20S) - 3-メチル-9, 10-
 5 -セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール
 ((5Z, 7E)-(1R, 3R, 20S)-3-methyl-9, 10-seco-5, 7, 10(19)-
 cholestatriene-1, 3, 25-triol) (化合物14) の合成

(E)-de-A, B-8-(プロモメチレン) コレスタン-25-オール
 (化合物2) (124 mg, 0.35 mmol) とトリエチルアミン (5
 10 ml) をトルエン (3 ml) 中で混合し、得られた溶液に $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$
 (121 mg, 0.11 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。ついで、
 A環部分 (化合物12) (64 mg, 0.18 mmol) のトルエン (2
 ml) 溶液を加え、室温でさらに10分間攪拌を続けた。なお、このA環化合物
 12は、日本薬学会第120年会講演要旨集2第105頁に記載された方法で、
 15 3-メチル-3-ブテン-1-オールから合成される3-メチルブタン-1, 2,
 4-トリオール誘導体を出発物質として合成されたものである。1.5時間加熱
 還流後、反応混合物に食塩水を加え、全体を酢酸エチルで抽出した。得られた有
 機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。得られた粗生成物
 をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 1
 20 0) で精製し、無色油状の化合物13を得た (151 mg, 収率66%)。

保護されたビタミンD誘導体である上述の化合物13 (68 mg, 0.10
 mmol) をTHF (2 ml) に溶解し、得られた溶液を攪拌しつつ、0℃で
 アルゴン雰囲気下において、TBAF (テトラブチルアンモニウムフルオリド)
 (THF中1.0 M, 0.3 ml, 0.3 mmol) を加えた。反応物を
 25 室温で6時間45分攪拌後、食塩水を加え、全体を酢酸エチルで抽出した。有機
 層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を留去し、粗生成物を得、
 シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 5、
 次いで1: 1) で分離し、化合物14 (16 mg, 41%) と化合物15
 (23 mg, 44%) をいずれも白色固体として得た。生物学的活性を評価す

るために、逆相リサイクルHPLC (YMC-Pack ODSカラム、20 mm X 150 mm, 9.0 ml/min, アセトニトリル：水 = 8 : 2) でさらに精製した。

UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 266 nm, $\lambda_{\min}$ 226 nm;

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.55 (3 H, s), 0.85 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.19 (6 H, s), 1.23 (3 H, s), 1.80 (1 H, dd, $J = 14.3, 3.4$ Hz), 2.11 (1 H, dd, $J = 14.3, 3.1, 2.4$ Hz), 2.40 (2 H, 10 m), 2.84 (1 H, dd, $J = 11.3, 3.7$ Hz), 4.42 (1 H, t, $J = 3.1$ Hz), 5.02 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 5.28 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.07 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 6.45 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz); MS 430 $[\text{M}]^+$, 412 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 430.3447, found 430.3448.

(実施例2) (5Z, 7E) - (1S, 3R, 20S) - 3-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール
20 ((5Z,7E)-(1S,3R,20S)-3-methyl-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene-1,3,25-triol) (化合物16) の合成

アルゴン雰囲気下60℃で、化合物15 (23 mg, 0.041 mmol) のTHF (1 ml) 溶液を、TBAF (THF中1.0 M, 0.4 ml, 0.4 mmol) で15時間処理した。処理後、得られた混合物に食塩水を加え、全体を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を留去し、粗生成物を得た。この粗生成物から、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル： n-ヘキサン = 2 : 1) により、化合物16 (17 mg) を白色固体として分離した。収率は82%であった。生物学的活性を評価するために、逆相リサイクルHPLC (YMC-Pack O

DSカラム、20 mm X 150 mm, 9.0 ml/min, アセトニトリル：水＝ 8： 2) でさらに精製した。

UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 263 nm, $\lambda_{\min}$ 228 nm;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.55 (3 H, s), 0.85 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.21 (6 H, s), 1.32 (3 H, s), 1.51 (1 H, dd, $J = 12.2, 11.6$ Hz), 2.19 (1 H, dd, $J = 12.8, 5.5, 2.7$ Hz), 2.24 (1 H, dd, $J = 14.0, 2.4$ Hz), 2.42 (1 H, d, $J = 13.7$ Hz), 2.81 (1 H, m), 4.34 (1 H, ddt, $J = 11.3, 5.2, 2.2$ Hz), 5.02 (1 H, t, $J = 1.8$ Hz), 5.38 (1 H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.05 (1 H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.32 (1 H, dd, $J = 11.0, 1.8$ Hz); MS 430 $[\text{M}]^+$, 412 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 430.3447, found 430.3447.

(実施例3) (5Z, 7E) - (1S, 3S, 20S) - 3-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール ((5Z,7E)-(1S,3S,20S)-3-methyl-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene-1,3,25-triol) (化合物19) の合成

(E) -de-A, B-8- (ブロモメチレン) コレスタン-25-オール (化合物2) (237 mg, 0.62 mmol) とトリエチルアミン (5 ml) をトルエン (6 ml) に溶解した後、 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (104 mg, 0.09 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。次いで、A環部分に相当する化合物17 (110 mg, 0.31 mmol) のトルエン (2 ml) 溶液を加え、さらに10分間室温で攪拌を続けた。なお、このA環化合物17は、日本薬学会第120年会講演要旨集2第105頁に記載された方法で、

3-メチル-3-ブテン-1-オールから合成される3-メチルブタン-1, 2, 4-トリオール誘導体を出発物質として合成されたものである。混合物を1. 5時間加熱還流後、反応物に食塩水を加え、全体を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。得られた粗生成物をシ

5. リカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル： n-ヘキサン = 1： 9）で精製し、無色油状の化合物18（171 mg）を得た。収率は85%であった。

上述の化合物18（169 mg, 0. 26 mmol）のTHF（3. 5 ml）溶液を攪拌しつつ、アルゴン雰囲気下0℃で、TBAF（THF中1. 0 M, 0. 77 ml, 0. 77 mmol）を加えた。反応物を室温で7時間攪拌後、食塩水を加え、全体を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を留去し、粗生成物を得、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル： n-ヘキサン = 1： 5、次いで1： 1）で分離し、化合物19（29 mg, 21%）と化合物20（54 mg, 49%）をいずれも白色固体として得た。生物学的活性を評価するために、化合物19を逆相リサイクルHPLC（YMC-Pack ODSカラム、20 mm X 150 mm, 9. 0 ml/min, アセトニトリル：水= 8： 2）でさらに精製した。

UV (EtOH) λ_{max} 265 nm, λ_{min} 227 nm;
 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0. 53 (3 H, s), 0. 84 (3 H, d, J = 6. 4 Hz), 1. 21 (6 H, s), 1. 32 (3 H, s), 1. 81 (1 H, dd, J = 14. 4, 3. 4 Hz), 2. 09 (1 H, m), 2. 40 (2 H, m), 2. 84 (1 H, dd, J = 11. 9, 4. 0 Hz), 4. 39 (1 H, t, J = 3. 1 Hz), 4. 98 (1 H, d, J = 1. 8 Hz), 5. 26 (1 H, d, J = 1. 8 Hz), 6. 02 (1 H, d, J = 11. 3 Hz), 6. 44 (1 H, d, J = 11. 0 Hz); MS 430 $[M]^+$, 412 $[M-H_2O]^+$, HRMS calcd. for $[C_{28}H_{46}O_3]$ 430. 3447, found

430. 3465。

(実施例4) (5Z, 7E) - (1R, 3S, 20S) - 3-メチル-9, 10-
 -セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール
 5 ((5Z,7E)-(1R,3S,20S)-3-Methyl-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene-1,3,25-triol) (化
 合物21) の合成

アルゴン雰囲気下60℃で、化合物20 (29 mg, 0.053 mmol)
 1) のTHF (1.5 ml) 溶液を、TBAF (THF中1.0 M、0.5
 ml、0.5 mmol) で15時間処理した。処理後、食塩水を加え、全体を
 10 酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の
 溶媒を留去し、粗生成物を得、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：
 n-ヘキサン = 2 : 1) で分離し、化合物21 (17 mg) を白色固体
 として得た。収率は74%であった。生物学的活性を評価するために、逆相リサ
 イクルHPLC (YMC-Pack ODSカラム、20 mm X 150
 15 mm, 9.0 ml/min, アセトニトリル：水= 8 : 2) でさらに精
 製した。

UV (EtOH) λ_{max} 263 nm λ_{min} 228 nm; 1H
 NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.53 (3 H, s),
 0.85 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.21 (6 H,
 20 s), 1.30 (3 H, s), 1.53 (1 H, dd, J
 = 12.5, 11.0 Hz), 2.18 (1 H, ddd, J
 = 12.5, 5.2, 2.4 Hz), 2.25 (1 H, dd,
 J = 13.7, 2.1 Hz), 2.41 (1 H, d, J =
 13.7 Hz), 2.81 (1 H, dd, J = 12.2, 4.
 25 0 Hz), 4.36 (1 H, ddt, J = 11.0, 5.2,
 1.8 Hz), 4.97 (1 H, m), 5.36 (1 H, t,
 J = 1.8 Hz), 6.10 (1 H, d, J = 11.3
 Hz), 6.32 (1 H, dd, J = 11.3 Hz); MS
 430 $[M]^+$, 412 $[M-H_2O]^+$; HRMS calcd. f

or $[C_{28}H_{46}O_3]$ 430.3447, found 430.3444.

(試験例) ウシ胸腺ビタミンDレセプター (VDR) への結合試験

上記の実施例1～4で合成された化合物14、16、19、21について、ウシ胸腺由来ビタミンDレセプターに対する結合能を試験した。

1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃ (標準物質として使用) および化合物14、16、19、21のそれぞれについて、各種濃度のエタノール溶液を調製した。ウシ胸腺1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃レセプターはヤマサ醤油株式会社 Yamasa Biochemical (Choshi, Chiba, Japan) より購入し (lot. 112631)、1アンプル (約25mg) を、0.3M KClと5 mM ジチオスレイトールを含有する0.05Mリン酸緩衝液 (pH7.4) 55mlに使用直前に溶解して、レセプター溶液とした。

各試験化合物あるいは1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃のエタノール溶液50 μ lとレセプター溶液500 μ l (0.23mgタンパク質) とを試験管に入れ、25℃で1時間プレインキュベートした後、 $[^3H]$ -1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃を最終濃度0.1 nMとなるように加えて、4℃で一晩インキュベーションした。反応物にDCC (デキストラン被覆チャコール) を加えて混合した後、4℃で30分間放置し、3000 rpmで10分間遠心分離することによって、受容体に結合した $[^3H]$ 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃と、遊離した $[^3H]$ 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃とを分離した。その上清 (500 μ l) をACS-II (9.5ml) (Amersham, England) と混合し、放射活性を測定した。

1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃のVDRへの結合性を100としたときの各試験化合物のVDRへの相対的結合性を、下記の表に記した。計算式は以下の通りである。

$$X = (y/x) \times 100$$

X: 試験化合物のVDRへの相対的結合性

y: 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃が、 $[^3H]$ 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃とVDRとの結合を50%阻害する濃度

x : 試験化合物が、 $[^3\text{H}]$ $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 とVDRとの結合を50%阻害する濃度

表

5

化合物番号	化合物14	化合物16	化合物19	化合物21
VDR 結合性	0.035	70	0.24	<0.01

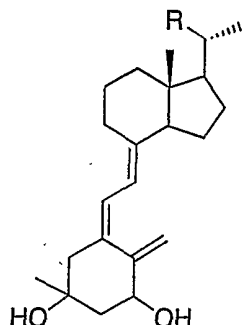
産業上の利用の可能性

- 10 上述のように、本発明のビタミンD誘導体は新規化合物であり、優れた生理活性を示し、カルシウム代謝調節剤等の医薬として有用である可能性がある。また、本発明の化合物は、活性型ビタミン D_3 （即ち、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 ）の代謝の研究において有用な試薬となる可能性がある。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1) :

5



10

(式中、Rは、ヒドロキシ基で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状のアルキル基を表す)。

で表されるビタミンD誘導体。

2. Rがヒドロキシ基で置換された直鎖または分岐鎖状の炭素数1～12のアルキル基である、請求項1に記載のビタミンD誘導体。

15

3. Rがヒドロキシ基で置換された直鎖または分岐鎖状の炭素数1～10のアルキル基である、請求項1に記載のビタミンD誘導体。

4. Rが4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基または4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基である、請求項1に記載のビタミンD誘導体。

20 5. Rが4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である、請求項1に記載のビタミンD誘導体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01641

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C401/00 // A61K31/59, A61P3/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C401/00, A61K31/59, A61P3/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 00/64870, A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 November, 2000 (02.11.00) (Family: none)	1~5
A	EP, 806413, A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 November, 1997 (12.11.97), & JP, 8-259526, A & WO, 96/22973, A1	1~5
A	JP, 63-107929, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 May, 1988 (12.05.88) (Family: none)	1~5

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

* Special categories of cited documents:

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 May, 2001 (30.05.01)Date of mailing of the international search report
12 June, 2001 (12.06.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C401/00 // A61K31/59, A61P3/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C401/00, A61K31/59, A61P3/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	W0, 00/64870, A1 (中外製薬株式会社) 2. 11月. 2000 (02. 11. 00) (ファミリーなし)	1 ~ 5
A	EP, 806413, A1 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisya) 12. 11月. 1997 (12. 11. 97) & JP, 8-259526, A & W0, 96/22973, A1	1 ~ 5
A	JP, 63-107929, A (中外製薬株式会社) 12. 5月. 1988 (12. 05. 88) (ファミリーなし)	1 ~ 5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 05. 01

国際調査報告の発送日

12.06.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915.
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
本堂 裕司



4 H 9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443