

【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 11 月 15 日 (2007.11.15)

【公表番号】特表 2007-506765 (P2007-506765A)

【公表日】平成 19 年 3 月 22 日 (2007.3.22)

【年通号数】公開・登録公報 2007-011

【出願番号】特願 2006-528227 (P2006-528227)

【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	3/10	(2006.01)
A 61 P	11/00	(2006.01)
A 61 P	3/04	(2006.01)
A 61 P	17/00	(2006.01)
A 61 P	27/02	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	17/02	(2006.01)
A 61 P	21/04	(2006.01)
A 61 P	9/00	(2006.01)
A 61 P	7/06	(2006.01)
A 61 P	13/12	(2006.01)
A 61 P	37/06	(2006.01)
A 61 P	17/06	(2006.01)
A 61 P	5/02	(2006.01)
A 61 P	19/08	(2006.01)
A 61 P	19/10	(2006.01)
A 61 P	1/16	(2006.01)
A 61 P	9/12	(2006.01)
A 61 P	13/08	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	35/02	(2006.01)
A 61 P	25/16	(2006.01)
A 61 P	25/14	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 07 C	401/00	C S P
A 61 K	31/593	
A 61 P	3/02	1 0 2
A 61 P	3/10	
A 61 P	11/00	
A 61 P	3/04	
A 61 P	17/00	
A 61 P	27/02	
A 61 P	29/00	1 0 1
A 61 P	17/02	
A 61 P	21/04	

A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	5/02	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1

## 【手続補正書】

【提出日】平成19年9月25日(2007.9.25)

## 【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

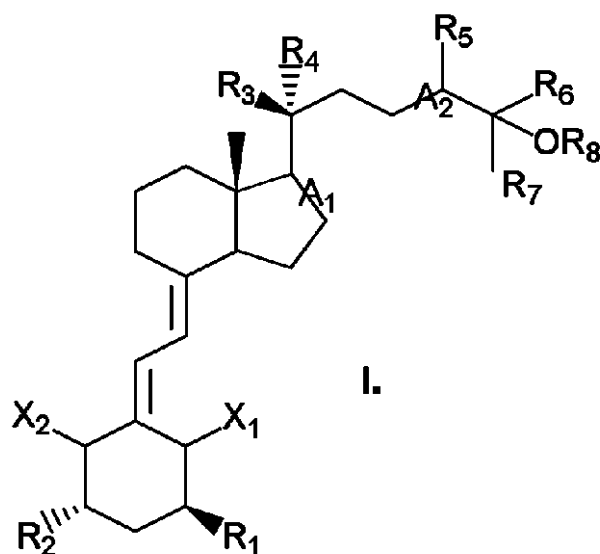
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の式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；

X<sub>1</sub> 及び X<sub>2</sub> は、各々独立して H<sub>2</sub> 又は =CH<sub>2</sub> であり、但し、X<sub>1</sub> 及び X<sub>2</sub> は両者共に =CH<sub>2</sub> であることはなく；

$R_1$  及び  $R_2$  は、各々独立して、 $OC(O)C_1 - C_4$  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；

$R_3$ 、 $R_4$  及び  $R_5$  は、各々独立して、水素、 $C_1 - C_4$  アルキル、ヒドロキシアルキル又はハロアルキルであり、但し、 $A_2$  が三重結合の場合  $R_5$  は存在せず、又は  $R_3$  及び  $R_4$  は  $C_{20}$  と共に  $C_3 - C_6$  シクロアルキルを形成し；

$R_6$  及び  $R_7$  は、各々独立してアルキル又はハロアルキルであり；そして

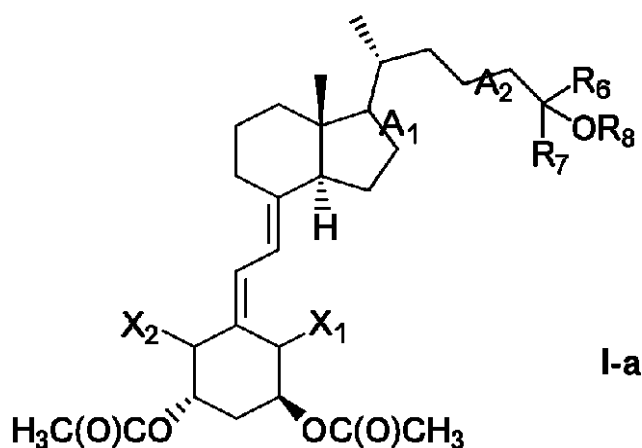
$R_8$  は、 $H$ 、 $C(O)C_1 - C_4$  アルキル、 $C(O)$  ヒドロキシアルキル又は  $C(O)$  ハロアルキルであり；

但し、 $A_1$  が単結合であり、 $R_3$  が水素であり、そして、 $R_4$  がメチルであるならば、 $A_2$  は二重結合又は三重結合である）  
で表される、ビタミン  $D_3$  化合物、薬学的に許容されるそれらのエステル、及び塩、並びにそのプロドラッグ。

【請求項 2】

式 I で表される化合物が、次の式 I - a：

【化 2】



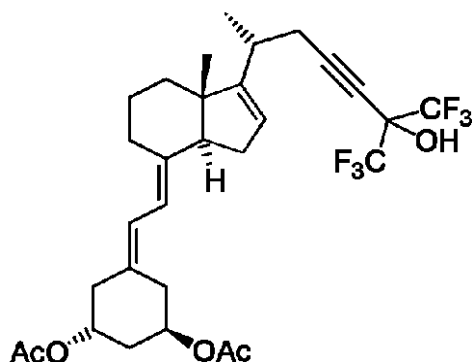
（式中、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、及び  $R_8$  は請求項 1 に記載のものと同一ものを示す。）

で表される化合物である請求項 1 に記載の化合物、薬学的に許容されるそれらのエステル、及び塩、並びにそのプロドラッグ。

【請求項 3】

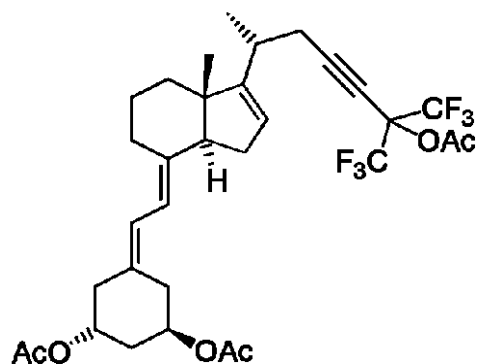
化合物が、

【化 3】



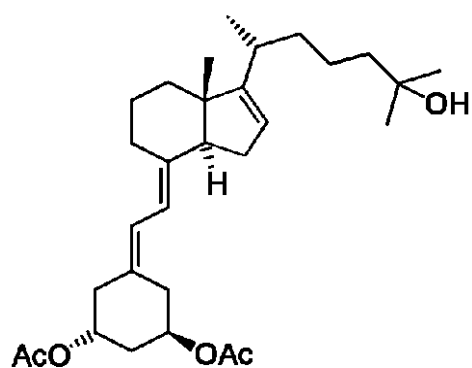
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 16 - エン - 23 - イン - 26, 27 - ヘキサフルオロ - 19 - ノル - コレカルシフェロール：

## 【化 4】



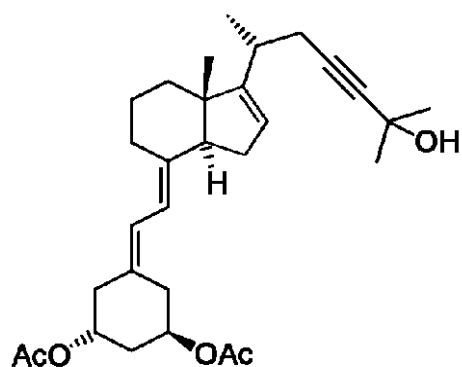
で表される 1, 3, 25 - トリ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 16 - エン - 23 - イン - 26, 27 - ヘキサフルオロ - 19 - ノル - コレカルシフェロール :

## 【化 5】



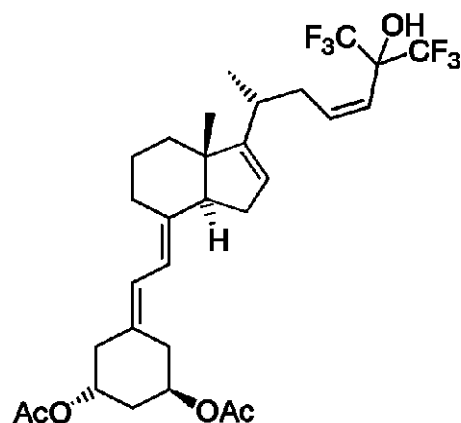
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 16 - エン - 19 - ノル - コレカルシフェロール :

## 【化 6】



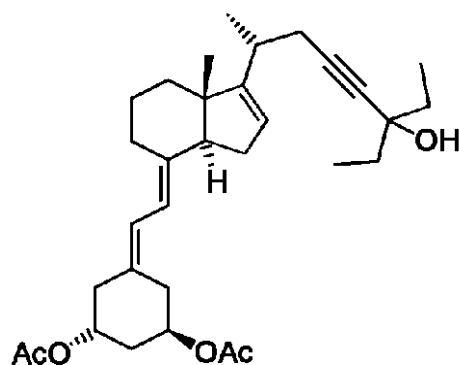
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 16 - エン - 23 - イン - 19 - ノル - コレカルシフェロール :

## 【化 7】



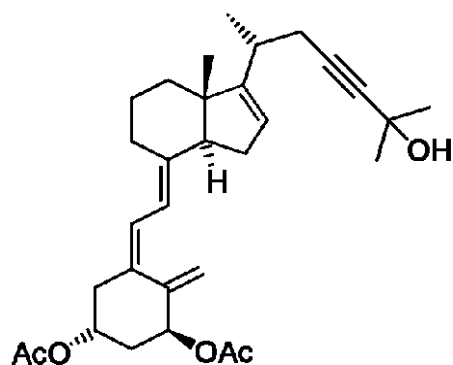
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 16, 23 Z - ジエン - 26, 27 - ヘキサフルオロ - 19 - ノル - コレカルシフェロール :

## 【化 8】



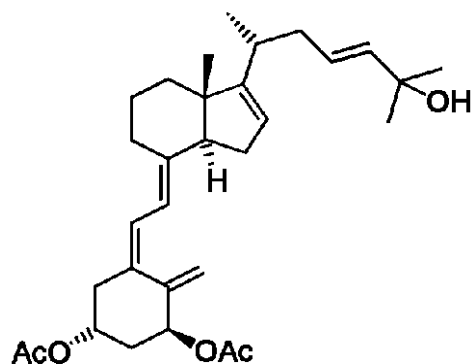
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 16 - エン - 23 - イン - 26, 27 - ビスホモ - 19 - ノル - コレカルシフェロール :

## 【化 9】



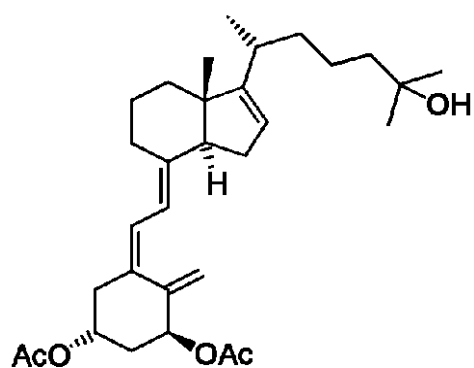
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 16 - エン - 23 - イン - コレカルシフェロール :

## 【化 1 0】



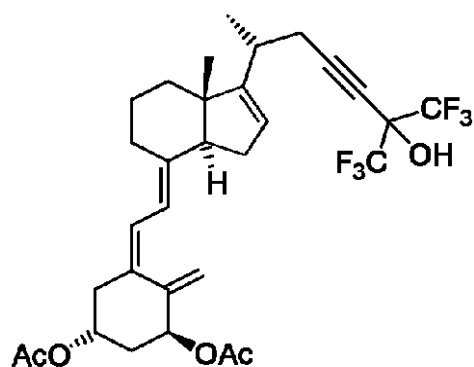
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 16, 23 E - ジエン - コレカルシフェロール :

## 【化 1 1】



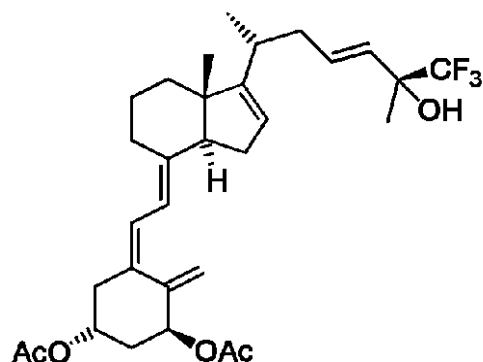
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 16 - エン - コレカルシフェロール :

## 【化 1 2】



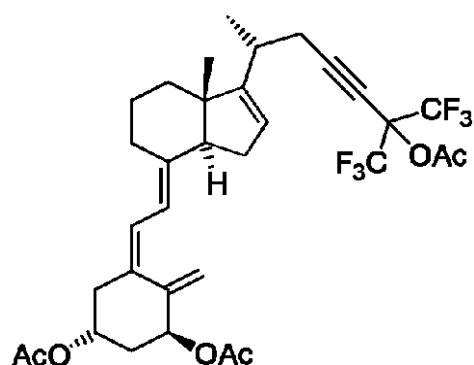
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 16 - エン - 23 - イン - 26, 27 - ヘキサフルオロ - コレカルシフェロール :

## 【化 1 3】



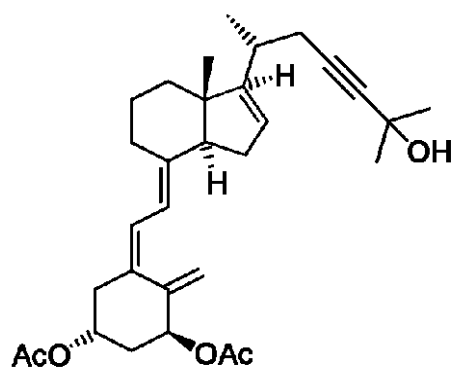
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 16, 23 E - ジエン - 25 R - 26 - トリフルオロ - コレカルシフェロール :

## 【化 1 4】



で表される 1, 3, 25 - トリ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 16 - エン - 23 - イン - 26, 27 - ヘキサフルオロ - コレカルシフェロール : 又は、

## 【化 1 5】

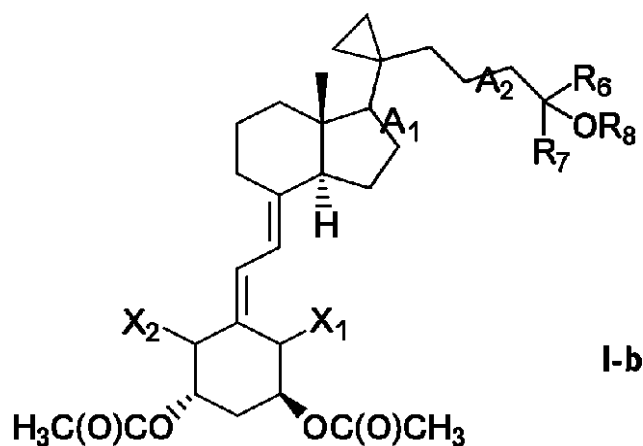


で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 23 - イン - コレカルシフェロールのいずれかである請求項 1 又は 2 に記載の化合物、薬学的に許容されるそれらのエステル及び塩、並びにそのプロドラッグ。

## 【請求項 4】

式 I で表される化合物が、次の式 I - b :

## 【化 1 6】



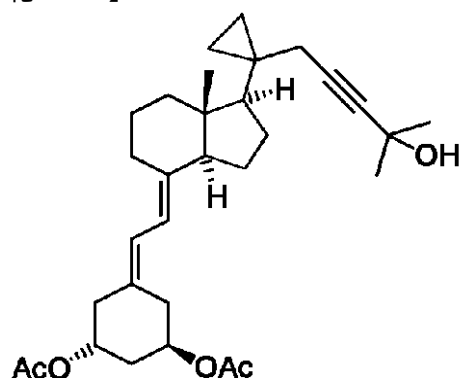
( 式中、A 1、A 2、X 1、X 2、R 6、R 7、及び R 8 は請求項 1 に記載のものと同一ものを示す。 )

で表される、請求項 1 に記載の化合物、薬学的に許容されるそれらのエステル及び塩、並びにそのプロドラッグ。

## 【請求項 5】

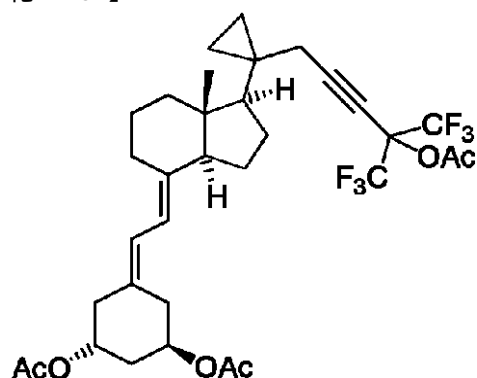
化合物が、

## 【化 1 7】



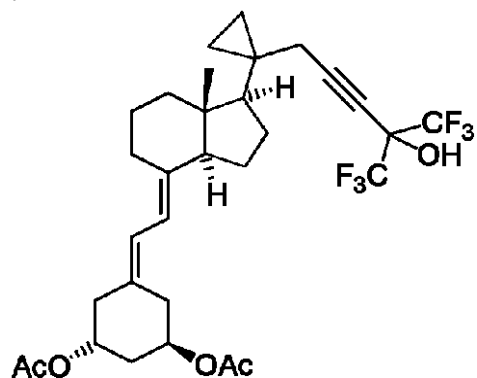
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 20 - シクロプロピル - 23 - イン - 19 - ノル - コレカルシフェロール :

## 【化 1 8】



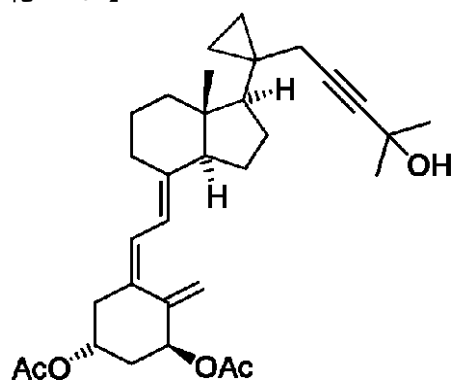
で表される 1, 3, 25 - トリ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 20 - シクロプロピル - 23 - イン - 26, 27 - ヘキサフルオロ - 19 - ノル - コレカルシフェロール :

## 【化 19】



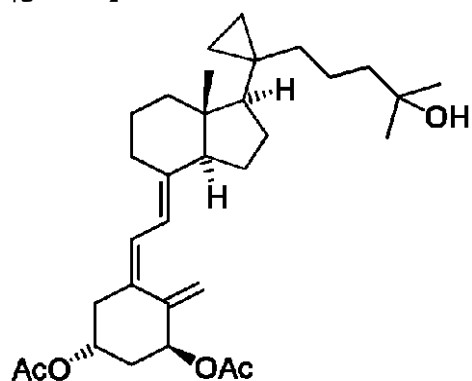
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 20 - シクロプロピル - 23 - イン - 26, 27 - ヘキサフルオロ - 19 - ノル - コレカルシフェロール :

## 【化 20】



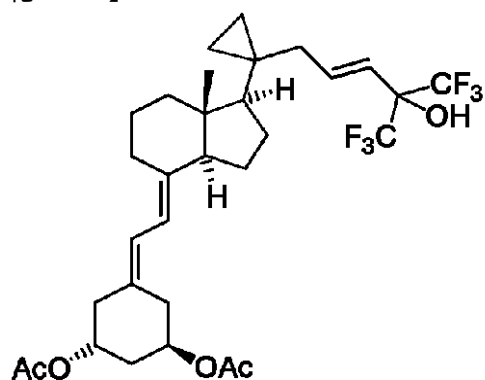
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 20 - シクロプロピル - 23 - イン - コレカルシフェロール :

## 【化 21】



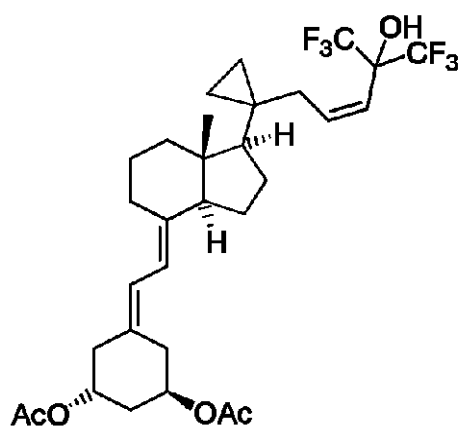
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 20 - シクロプロピル - コレカルシフェロール :

## 【化 2 2】



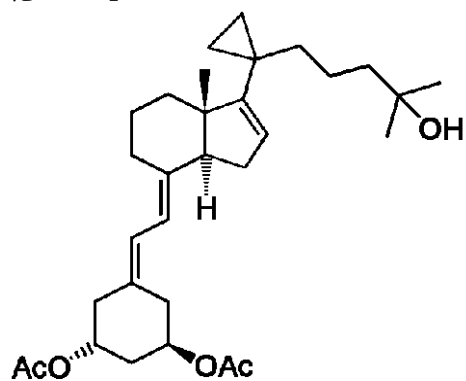
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 20 - シクロプロピル - 23 E - エン - 26, 27 - ヘキサフルオロ - 19 - ノル - コレカルシフェロール :

## 【化 2 3】



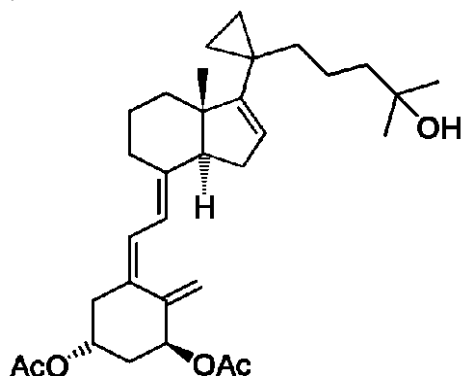
で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 20 - シクロプロピル - 23 Z - エン - 26, 27 - ヘキサフルオロ - 19 - ノル - コレカルシフェロール :

## 【化 2 4】



で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 16 - エン - 20 - シクロプロピル - 19 - ノル - コレカルシフェロール : 又は、

## 【化 2 5】



で表される 1, 3 - ジ - O - アセチル - 1, 25 - ジヒドロキシ - 16 - エン - 20 - シクロプロピル - コレカルシフェロールのいずれかである請求項 1 又は 4 に記載の化合物、薬学的に許容されるそれらのエステル及び塩、並びにそのプロドラッグ。

## 【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載のビタミン D<sub>3</sub> 化合物、薬学的に許容されるそれらのエステル及び塩、並びにそのプロドラッグの少なくとも 1 種を含有してなる医薬組成物。

## 【請求項 7】

医薬組成物が、ビタミン D<sub>3</sub> が関与する疾患を予防・治療するためのものである請求項 6 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

ビタミン D<sub>3</sub> が関与する疾患が、ILT3 表面分子の発現の調節を必要とする疾患、ビタミン D<sub>3</sub> 応答細胞の異常活性により特徴付けられる疾患、カルシウム及びリン酸代謝の脱制御による疾患、及び膀胱機能障害による疾患からなる群から選択される疾患である請求項 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

ILT3 表面分子の発現の調節を必要とする疾患が、ILT3 関連障害、移植拒絶、免疫寛容の誘導を必要とする疾患、及び抗原提示細胞による免疫抑制活性の調節を必要とする疾患からなる群から選択される疾患である請求項 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

ILT3 関連障害が、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、ブドウ膜網膜炎、白血球接着不全、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、原発性胆汁性肝硬変、天疱瘡、類天疱瘡、壊死性血管炎、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、CNS 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、グレーブス病、習慣性自然流産、レイノー症候群、糸球体腎炎、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、セリアック病、エイズの自己免疫性合併症、萎縮性胃炎、強直性脊椎炎、アジソン病、及び移植拒絶からなる群から選択される免疫障害である請求項 9 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

移植拒絶が、固形臓器移植、膵島移植、及び骨髄移植からなる群から選択される移植の拒絶である請求項 9 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

免疫寛容の誘導が、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抗原提示細胞に於いて誘導されるものである請求項 9 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 13】

ビタミン D<sub>3</sub> 応答細胞の異常活性により特徴付けられる疾患が、過剰増殖性皮膚細胞の異常活性による疾患、内分泌細胞の異常活性による疾患、骨細胞の異常活性による疾患、

肝硬変、慢性腎疾患、高血圧、良性前立腺肥大、腫瘍性疾患、神経細胞脱落による疾患、及びビタミンD<sub>3</sub> 応答平滑筋細胞の異常活性によって特徴付けられる疾患からなる群より選択される障害である請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

過剰増殖性皮膚細胞の異常活性による疾患が、乾癬、基底細胞癌、及び角化症から選択される疾患である請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

内分泌細胞が副甲状腺細胞であり、異常活性が副甲状腺ホルモンのプロセッシング及び/又は分泌である請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

内分泌細胞の異常活性による疾患が、二次性副甲状腺機能亢進症である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

高血圧の治療が、レニンの発現の抑制によるものである、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

骨細胞の異常活性による疾患が、骨粗鬆症、骨異栄養症、老人性骨粗鬆症、骨軟化症、くる病、嚢胞性線維性骨炎及び腎性骨形成異常症から選択される疾患である請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

腫瘍性疾患が、白血病、リンパ腫、メラノーマ、骨肉腫、結腸癌、直腸癌、前立腺癌、膀胱癌、並びに肺、乳房、消化器及び泌尿生殖器系の悪性腫瘍からなる群から選択される疾患である請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

神経細胞脱落による疾患が、アルツハイマー病、ピック病、パーキンソン病、血管疾患、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疾患である請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

ビタミンD<sub>3</sub> 応答平滑筋細胞の異常活性によって特徴付けられる疾患が、高血圧誘発血管リモデリング、血管再狭窄、動脈性高血圧、及びアテローム性動脈硬化からなる群から選択される過剰増殖性の血管性疾患である請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

カルシウム及びリン酸代謝の脱制御による疾患が、骨粗鬆症である請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

膀胱機能障害が、膀胱肥大又は過活動膀胱によって特徴付けられる疾患である請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

医薬組成物が、経口投与、非経口投与、静脈内投与、又は局所投与されるものである請求項 6 ~ 2 1 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

医薬組成物が、有効成分を 0 . 0 0 1  $\mu$ g / kg 体重 ~ 1 0 0  $\mu$ g / kg 体重の濃度で投与されるものである請求項 6 ~ 2 2 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

細胞を、免疫グロブリン様トランスクリプト 3 ( I L T 3 ) 細胞表面分子の発現を調節するのに有効な量の、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物と接触させることを含む、当該細胞に於いて免疫グロブリン様トランスクリプト 3 ( I L T 3 ) 細胞表面分子の発現を調節する方法 ( 但し、ヒトの場合を除く ) 。