

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4036490号  
(P4036490)

(45) 発行日 平成20年1月23日(2008.1.23)

(24) 登録日 平成19年11月9日(2007.11.9)

(51) Int. Cl. F I  
**C07C 401/00 (2006.01)**  
**A61K 31/59 (2006.01)**  
**A61P 9/12 (2006.01)**  
**A61P 11/06 (2006.01)**  
**A61P 17/06 (2006.01)**

請求項の数 16 外国語出願 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-348901  
 (22) 出願日 平成7年12月11日(1995.12.11)  
 (65) 公開番号 特開平8-319268  
 (43) 公開日 平成8年12月3日(1996.12.3)  
 審査請求日 平成14年11月21日(2002.11.21)  
 (31) 優先権主張番号 94203616.1  
 (32) 優先日 平成6年12月14日(1994.12.14)  
 (33) 優先権主張国 オランダ(NL)

(73) 特許権者 591089280  
 デュファア・インターナショナル・リサーチ・ペー・ブイ  
 DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH BESLOTEN VENNOOTSCHAP  
 オランダ・1380ダイエイ ウェースブ・シージエイバンホウテンラーン36  
 (74) 代理人 100060782  
 弁理士 小田島 平吉  
 (72) 発明者 アントニオ・ムリーニョ  
 オランダ・ウェースブ・シージエイバンホウテンラーン36

最終頁に続く

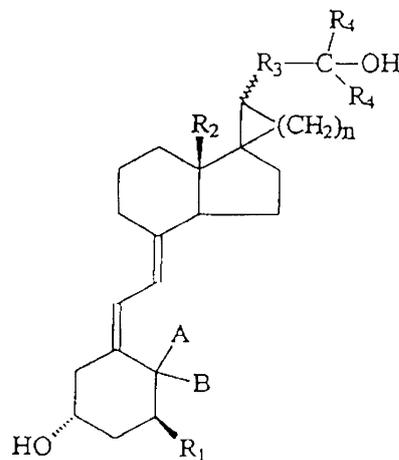
(54) 【発明の名称】 ビタミンD化合物及びこれらの化合物の製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

【化1】



( I )

[ 式中、

R<sub>1</sub> はヒドロキシ基であり；

R<sub>2</sub> はメチル基であり；

n は 0 又は 1 であり ;

R<sub>3</sub> は非分枝鎖状 C<sub>3</sub> アルキル基であり ;

R<sub>4</sub> はメチル基であり ; そして

A 及び B は一緒になってメチレン基を形成する ]

のビタミン D 化合物。

【請求項 2】

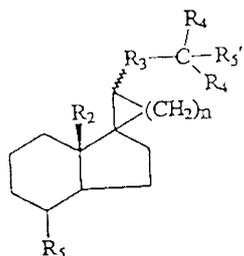
( C - 2 0 ) 置換基、すなわち置換基 R<sub>3</sub> - C ( R<sub>4</sub> )<sub>2</sub> - O H が E 又は Z 立体配置のいずれかを有する請求項 1 に記載のビタミン D 化合物。

【請求項 3】

一般式

10

【化 4】



( I V )

[ 式中、

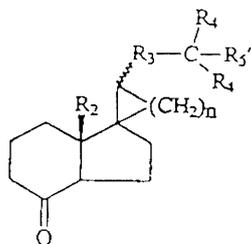
20

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 及び n は請求項 1 に示されている意味を有し ; そして

R<sub>5</sub> 及び R<sub>5</sub>' は保護されたヒドロキシル基である ]

のヒドロインダン化合物を置換基 R<sub>5</sub> の脱保護に付し、次いで一般式

【化 5】



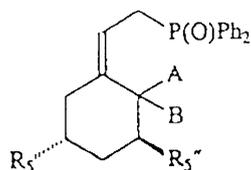
( V )

30

の対応するヒドロインダン - 4 - オン化合物に酸化し、式 V の化合物を次いで

( a ) 一般式

【化 6】



( V I )

40

[ 式中、

R<sub>5</sub> は上記の意味を有し ;

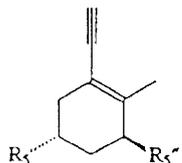
A 及び B は請求項 1 に示されている意味を有し ; そして

R<sub>5</sub>'' は保護されたヒドロキシル基である ]

の W i t t i g 試薬を用いて、あるいは

( b ) エノール化及びエノール性ヒドロキシ基の誘導体化の後に、一般式

## 【化7】



(VII)

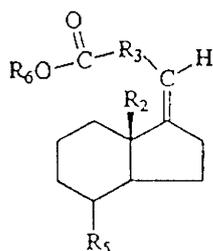
[式中、 $R_5$ 及び $R_5''$ は上記の意味を有する]  
 のエンイン化合物を用いて変換し、その後水添及び異性化を行い、A及びBが一緒になっ  
 てメチレン基を形成する一般式Iの化合物を製造し、  
 その後脱保護する  
 ことを特徴とする請求項1に記載のビタミンD化合物の製造法。

10

## 【請求項4】

一般式

## 【化8】



(IX)

20

[式中、

 $R_2$ 及び $R_3$ は請求項1に示されている意味を有し、 $R_5$ は保護されたヒドロキシ基であり、そして $R_6$ は水素原子又は( $C_1 - C_6$ )アルキル基である]

の化合物を一般式



[式中、

 $R_4$ は請求項1に示されている意味を有し、

XはCl、Br又はIであり、

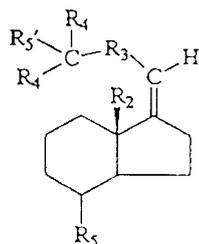
MはLi及びMgから選ばれる金属であり、そして

pはMの原子価に依存して0又は1である]

の有機金属化合物と反応させ、

その後遊離のヒドロキシ基の保護の後に、得られる一般式

## 【化9】

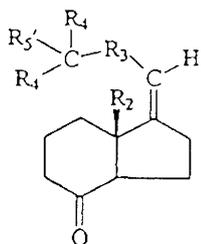


(X)

40

を有するヒドロインダン化合物を選択的に脱保護し、次いで一般式

【化 1 0】



( X I )

の対応するヒドロインダン - 4 - オン化合物に酸化し、

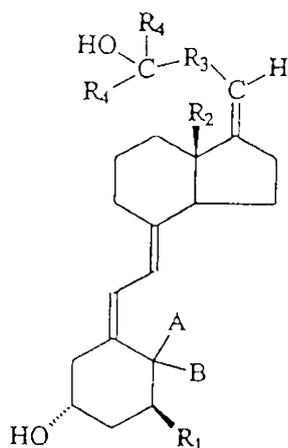
10

次いで式 X I の化合物を、必要に応じてヒドロキシ基の保護の後に、

( a ) 請求項 3 において定義されている一般式 V I の W i t t i g 試薬を用いて、あるいは

( b ) エノール化及びエノール性ヒドロキシ基の誘導体化の後に、請求項 3 で定義されている一般式 V I I のエンイン化合物を用いて変換し、その後水添及び異性化を行い、A 及び B が一緒になってメチレン基を形成する一般式 I の化合物を製造し、その後脱保護することにより一般式

【化 1 1】



( V I I I )

20

30

[ 式中、記号は請求項 1 に示されている意味を有する ]

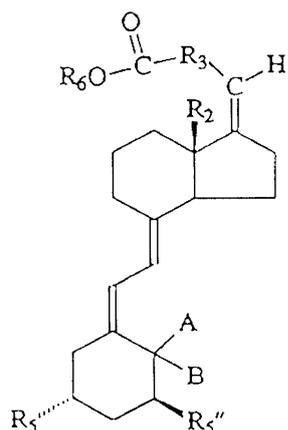
のビタミン D 化合物を製造する

ことを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

一般式

【化 1 2】



( X I X )

40

50

[ 式中、

$R_2$ 、 $R_1$ 、A 及び B は請求項 1 に示されている意味を有し；

$R_5$  及び  $R_5'$  は請求項 3 に示されている意味を有し；そして

$R_6$  は請求項 4 に示されている意味を有する ]

の化合物を一般式



[ 式中、

$R_4$  は請求項 1 に示されている意味を有し、

X は Cl、Br 又は I であり、

M は Li 及び Mg から選ばれる金属であり、そして

p は M の原子価に依存して 0 又は 1 である ]

の有機金属化合物と反応させ、

続いて脱保護する

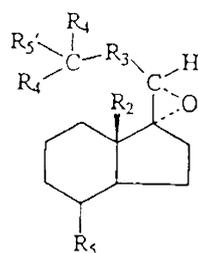
ことを特徴とする請求項 4 に定義されている一般式 V I I I のビタミン D 化合物の製造法

。

【請求項 6】

請求項 4 に記載の一般式 X のヒドロインダン化合物を C - C 二重結合のエポキシ化に付し、一般式

【化 1 3】

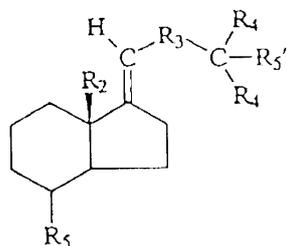


( X X )

の化合物を製造し、

続いてエポキシド - 酸素を除去して一般式

【化 1 4】



( X I I I )

のヒドロインダン化合物を製造し、

続いて請求項 4 に定義されている連続的の反応段階を行う

ことにより一般式

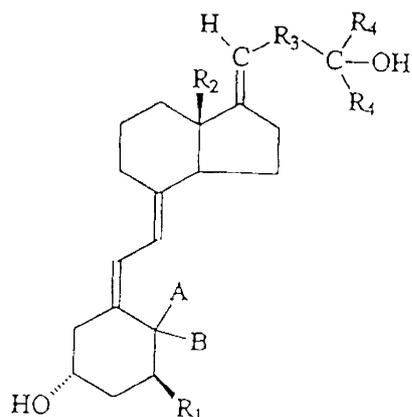
10

20

30

40

【化 1 5】



(XII)

10

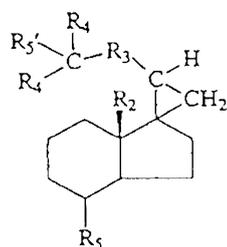
[ 式中、記号は請求項 1 に示されている意味を有する ]  
 のビタミン D 化合物を製造する  
 ことを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

請求項 4 に定義されている一般式 X のヒドロインダン化合物を連続的に C - C 二重結合  
 へのジクロロカルベンの付加及び還元を付して一般式

【化 1 6】

20



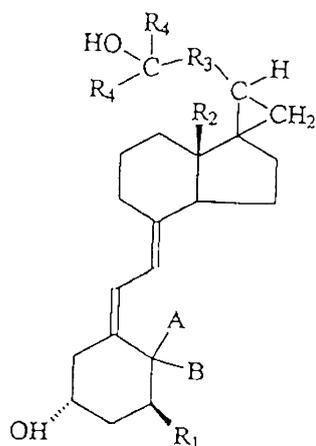
(XV)

を有するヒドロインダン化合物を製造し、

続いて請求項 4 に定義されている連続的の反応段階を行うことにより一般式

【化 1 7】

30



(XIV)

40

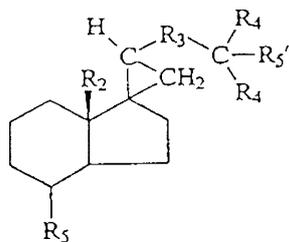
[ 式中、記号は請求項 1 に示されている意味を有する ]  
 のビタミン D 化合物を製造する  
 ことを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

【請求項 8】

請求項 6 に定義されている一般式 XII のヒドロインダン化合物を連続的に C - C 二  
 重結合へのジクロロカルベンの付加及び還元を付して一般式

50

【化18】



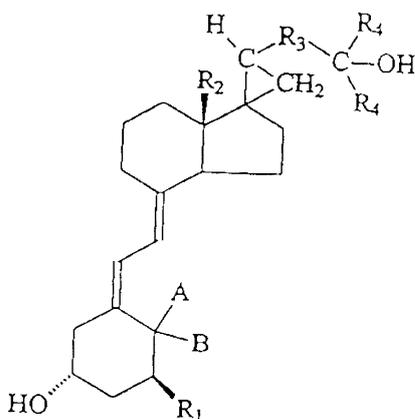
(XVII)

を有するヒドロインダン化合物を製造し、

続いて請求項4に定義されている連続的反応段階を行うことにより一般式

10

【化19】



(XVI)

20

[ 式中、記号は請求項1に示されている意味を有する ]

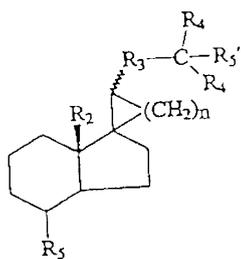
のビタミンD化合物を製造する

ことを特徴とする請求項3に記載の方法。

【請求項9】

請求項3の方法において用いることができ且つ一般式

【化20】



(IV)

30

[ 式中、

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $n$ は請求項1に示されている意味を有し、そして

$R_5$ 及び $R_5'$ は請求項3に示されている意味を有する ]

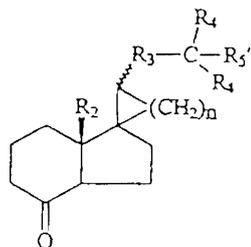
40

を有するヒドロインダン中間体。

【請求項10】

請求項3の方法において用いることができ且つ一般式

## 【化 2 1】



(V)

[ 式中、

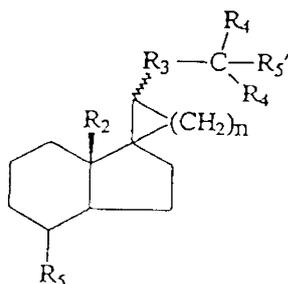
$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $n$ は請求項 1 に示されている意味を有し、そして  
 $R_5'$  は請求項 3 に示されている意味を有する ]

を有するヒドロインダン - 4 - オン中間体。

【請求項 1 1】

一般式

## 【化 2 2】



(XVIII)

[ 式中、

$R_5$ 及び $R_5'$  は請求項 3 に示されている意味を有し、そして  
 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $n$ は請求項 1 に示されている意味を有する ]

を有する請求項 9 に記載のヒドロインダン中間体。

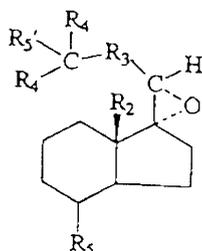
【請求項 1 2】

置換基  $R_3 - C(R_4)_2 - R_5'$  が E 又は Z 立体配置のいずれかを有する一般式 I V を有する請求項 9 に記載のヒドロインダン中間体。

【請求項 1 3】

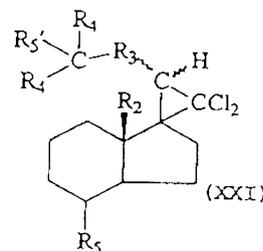
請求項 6 の方法で用いることができ且つ一般式

## 【化 2 3】



(XX)

または



(XXI)

[ 式中、

$R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ は請求項 1 に示されている意味を有し、そして  
 $R_5$ 及び $R_5'$  は請求項 3 に示されている意味を有する ]

を有するヒドロインダン中間体。

【請求項 1 4】

製薬学的に許容し得る担体及び / 又は少なくとも 1 種の製薬学的に許容し得る補助物質に加えて、活性成分として請求項 1 又は 2 に定義されている化合物の少なくとも 1 種を有効量で含んでなる製薬学的組成物。

10

20

30

40

50

**【請求項 15】**

温血生物における複数の皮膚障害あるいは自己免疫疾患、アクネ、脱毛、皮膚老化、免疫系における失調、炎症性疾患、例えば慢性関節リウマチ及び喘息を含む複数の疾患、ならびに異常細胞分化及び/又は増殖に関連する疾患、ならびに充実性、皮膚又は血液癌の処置及び/又は予防方法において使用するための請求項 14 に記載の組成物。

**【請求項 16】**

意図される目的に対して有効量の請求項 14 に記載の組成物を用い、ヒト以外の温血生物に投与するか又は処置することを含んでなる、ヒト以外の温血生物における複数の皮膚障害あるいは自己免疫疾患、アクネ、脱毛、皮膚老化、免疫系における失調、炎症性疾患、例えば慢性関節リウマチ及び喘息を含む複数の疾患、ならびに異常細胞分化及び/又は増殖に関連する疾患、ならびに充実性、皮膚又は血液癌の処置及び/又は予防方法。

10

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

本発明は新規なビタミンD化合物、これらの化合物の製造法、及び薬理学におけるそれらの利用に関する。本発明はさらに有用な新規中間体に関する。

**【0002】**

ビタミンD化合物又はビタミンD関連化合物(「ビタミンD化合物」)が強い生物活性を有し、カルシウム代謝にかかわる問題が関与するすべての場合に用いることができることは一般に既知である。数年前、種々の活性ビタミンD化合物が他の薬物療法活性も有し、例えばある種の皮膚及び骨疾患の処置、化粧品的用途、ならびに真性糖尿病、高血圧及び炎症性疾患、例えば慢性関節リウマチ及び喘息を含む細胞分化、細胞増殖又は免疫系における失調に関連する疾患の処置のために成功裏に用いることができることが見いだされた。さらにこれらの化合物は種々の獣医学的用途において、及び診断的用途のために用いることができる。

20

**【0003】**

従って上記の種々の適用分野のための活性ビタミンD化合物の倉庫を並べ、目的の用途のために可能な最高のビタミンD化合物を選ぶことができるようにするのが最も重要である。

**【0004】**

上記の用途のために興味深いビタミンD化合物はヒドロキシル化ビタミンD化合物、特に1 -、24 - 及び/又は25 - 位においてヒドロキシル化されているビタミンD化合物である。活性ビタミンD化合物の分野における最近の発達は、好ましくは1 - 位及び場合により(C - 17) - 側鎖においてヒドロキシル化もされている19 - ノル - ビタミンD化合物(EP - A - 0387077)、25, 25 - ジ(シクロ)アルキルビタミンD化合物(非公開米国特許出願08/070, 998)及び(C - 18) - 修飾ビタミンD化合物(EP - A - 0521550)である。(C - 17) - 側鎖の他の修飾も同様に意図される活性を向上させ、不利な副作用を抑制することが提案された。(C - 17) - 側鎖の修飾の例は鎖の延長(ホモ化合物)、22 - オキサ修飾、フッ素置換、エポキシ基(例えばWO 92/21695)である。しかし一般に上記の(C - 17) - 側鎖修飾ビタミンD化合物はまだ、それらの選択的活性、すなわち不利な副作用を伴わない意図される活性に関して完全には満足できない。

30

40

**【0005】**

さらに(C - 17) - 側鎖修飾ビタミンD化合物の得易さは多くの場合に不十分であるか、又は魅力的でない。このような関係で、もっと得易い(C - 17) - 側鎖修飾ビタミンD化合物が要求されている。事実、そのようなビタミンD化合物の製造のための出発化合物は容易に利用できるか、又は得ることができなくてはならず、多段階製造法は十分な選択性及び効率で意図される目的に導かなければならない。

**【0006】**

従って本発明の目的は、容易に利用できる又は得ることができる出発材料から十分に得ることができる、新規な種類のビタミンD化合物の提供に関する。

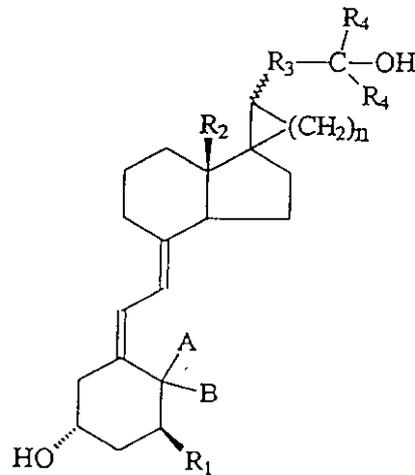
50

【 0 0 0 7 】

本発明に従えば、この目的は一般式

【 0 0 0 8 】

【 化 2 4 】



( I )

10

【 0 0 0 9 】

[ 式中、

R<sub>1</sub>は水素原子又はヒドロキシル基であり；R<sub>2</sub>は(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル基、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>)アルコキシメチル基又は(C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>)アルケニルもしくはアルキニル基であり；

nは0又は1であり；

R<sub>3</sub>は主鎖に少なくとも3個の原子を有し且つ場合によりフルオロ、ヒドロキシ、エポキシ又はメトキシから選ばれる1個又はそれ以上の置換基により置換されていることができる分枝鎖状もしくは非 - 分枝鎖状、飽和もしくは不飽和の脂肪族(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)炭化水素又はオキサ炭化水素ピラジカルであり；R<sub>4</sub>は分枝鎖状もしくは直鎖状(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル基又は(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル基であり；

A及びBはそれぞれ独立して水素原子又はメチル基であるか、あるいは

A及びBは一緒になってメチレン基を形成する]

の新規なビタミンD化合物を用いて達成することができる。

【 0 0 1 0 】

一般式Iにより示される本発明の上記の新規(C - 17) - (C - 20) - 修飾ビタミンD化合物は有用な物質である。生物学的結果は、これらの化合物が生物活性物質として有望であり、上記のすべての薬物療法指示において、さらに特定すると骨粗しょう症、腎性骨形成異常、骨軟化症、皮膚障害、例えば乾癬(及び他の高増殖性皮膚疾患)、湿疹及び皮膚炎、筋障害、白血病、乳癌及び大腸癌、骨肉腫、扁平上皮癌、黒色腫、ある種の免疫疾患、ならびに移植拒絶反応の処置のために用いることができることを示している。この用途のために、本発明の新規な化合物を有効量で、さらに製薬学的に許容し得る担体及び補助物質を含む製薬学的組成物に導入することができる。

40

【 0 0 1 1 】

さらに、本発明の新規なビタミンD化合物は創傷の治癒のために用いることができ、また、クリーム、ローション、軟膏などの化粧品組成物中に導入して皮膚を維持し、状態を整え、及び/又は保護し、しわ、乾燥皮膚、皮膚たるみ及び不足する皮脂分泌などの種々の皮膚の状態を向上させることができる。新規なビタミンD化合物は診断的目的にも用いることができる。

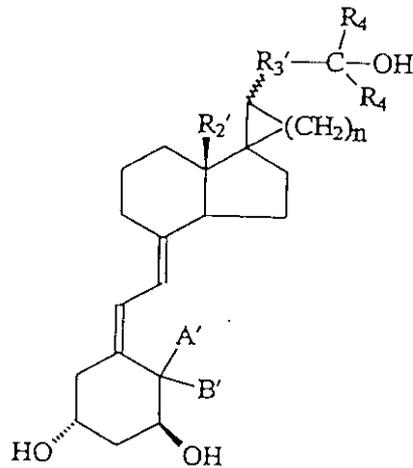
【 0 0 1 2 】

好ましいものは一般式

【 0 0 1 3 】

50

【化25】



( I I )

10

【0014】

[式中、

R<sub>4</sub>及びnは上記の意味を有し；R<sub>2</sub>'はCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>OH又はCH=CH<sub>2</sub>であり；

R<sub>3</sub>'は式 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-又は  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- のピラジカルであり、ここでm = 0 ~ 3、p = 0 ~ 3 及びq = 1 ~ 3であり、但しp + q = 2であり；そして

20

A'及びB'は水素原子であるか、又は一緒になってメチレン基を形成する]のビタミンD化合物である。

【0015】

上記の式I Iの化合物においてR<sub>4</sub>は好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はシクロプロピルを意味し、R<sub>2</sub>'はメチルが好ましい。

【0016】

後文で説明する通り、所望のC-20立体異性体を容易に得ることができるのは本発明の利点である。従って本発明はまた、(C-20)置換基、すなわち式Iにおける置換基R<sub>3</sub>-C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>OHがE又はZ立体配置のいずれかを有する、前記で定義されたビタミンD化合物に関する。

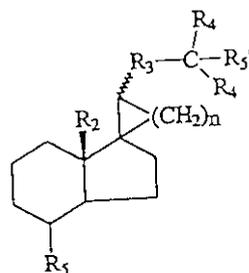
30

【0017】

本発明はまた、一般式

【0018】

【化26】



( I V )

40

【0019】

[式中、

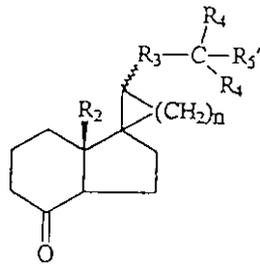
R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びnは上記の意味を有し；そしてR<sub>5</sub>及びR<sub>5</sub>'は保護されたヒドロキシル基である]

のヒドロインダン化合物につき置換基R<sub>5</sub>の脱保護を行い、次いで一般式

【0020】

【化27】

50



( V )

【 0 0 2 1 】

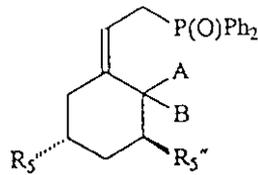
の対応するヒドロインダン - 4 - オン化合物に酸化し、式 V の化合物を次いで

10

( a ) 一般式

【 0 0 2 2 】

【 化 2 8 】



( V I )

【 0 0 2 3 】

20

[ 式中、

$R_5$ 、A 及び B は上記の意味を有し；そして

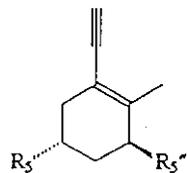
$R_5''$  は水素原子又は保護されたヒドロキシ基である ]

の W i t t i g 試薬を用いて、

あるいは ( b ) エノール化及びエノール性ヒドロキシ基の誘導体化の後に一般式

【 0 0 2 4 】

【 化 2 9 】



( V I I )

30

【 0 0 2 5 】

[ 式中、 $R_5$  及び  $R_5''$  は上記の意味を有する ]

のエンイン化合物を用いて変換し、その後部分的水添及び異性化を行い、A 及び B が一緒になってメチレン基を形成する一般式 I の化合物を製造し、

その後脱保護する

ことによる上記で定義された上記の式 I のビタミン D 化合物の製造法に関する。

【 0 0 2 6 】

40

上記の中間体又は反応物のヒドロキシ基は、適したエステル化又はエーテル化剤との反応により保護することができる。適したエステル化剤は炭素数が 2 ~ 5 のアルキルクロロカーボネート、あるいは炭素数が 1 ~ 4 の芳香族カルボン酸又は飽和脂肪族カルボン酸、例えば安息香酸、あるいはエステル化反応に適したそのような酸類の誘導体である。エーテルの形態における保護のために、この目的のために既知の原理的にいずれのエーテル化剤も適している：例えばメトキシメチル化剤（例えばメトキシメチルクロリド）、アルキル基の炭素数が 1 ~ 6 のトリアルキルシリルイミダゾール、トリアルキルシリルハライド、トリアルキル - シリルトリフレート（ - トリフルオロメタンスルホネート）、ジフェニルアルキルシリルハライド、あるいはジフェニルアルキルシリルトリフレート又はそれらの誘導体。この目的に特に適しているのはトリメチルシリルクロリド、tert. - ブチル

50

ジメチルシリルクロリド、ジメチル - ( 1 , 1 , 2 - トリメチルプロピル ) - シリルクロリド、tert. - ブチルジメチルシリルトリフレート又はトリメチルシリル - イミダゾールであり、それはこれらのエーテル化剤が保護されるべきヒドロキシ基と容易に反応して、一方で目的とされる反応の条件下で十分に安定であるが、他方で容易に除去されて [ 脱保護 ] 最初のヒドロキシ基を回復するエーテル官能基を形成するからであり、tert. - ブチルジメチルシリルクロリド又はトリフレートが好ましく、それはtert. - ブチルジメチルシリル基が保護基として非常に適していることが見いだされたからである。

【 0 0 2 7 】

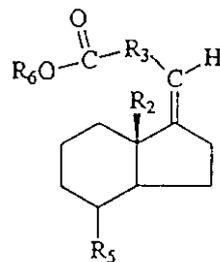
エノール性ヒドロキシ基は、トリフレートを製造する N - フェニルトリフリミドとの反応により誘導されるのが好ましい。

【 0 0 2 8 】

上記に示した通り、所望の C - 2 0 立体異性体は、高い立体化学的純度で容易に得ることができる。従って本発明は、一般式

【 0 0 2 9 】

【 化 3 0 】



( I X )

【 0 0 3 0 】

[ 式中、

R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は上記の意味を有し、

R<sub>5</sub> は保護されたヒドロキシ基であり、そして

R<sub>6</sub> は水素原子又は ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル基である ]

の化合物を一般式

R<sub>4</sub> M ( X )<sub>p</sub>

[ 式中、

R<sub>4</sub> は上記の意味を有し、

X は Cl、Br 又は I であり、

M は Li 及び Mg から選ばれる金属であり、そして

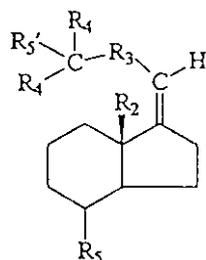
p は M の原子価に依存して 0 又は 1 である ]

の有機金属化合物と反応させ、

その後得られる、遊離のヒドロキシ基の保護の後に、一般式

【 0 0 3 1 】

【 化 3 1 】



( X )

【 0 0 3 2 】

を有するヒドロインダン化合物を選択的に脱保護し、次いで一般式

【 0 0 3 3 】

10

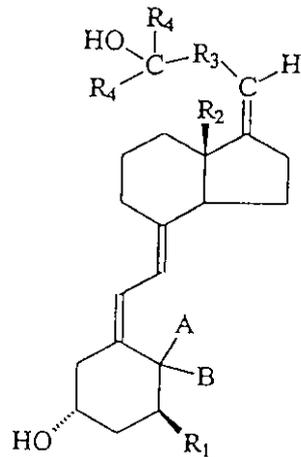
20

30

40

50





10

(VIII)

【0040】

[式中、記号は前文に示されている意味を有する]

の特定の(C-20)-立体異性ビタミンD化合物の合成にも関する。

【0041】

有機金属化合物の適した例は、式

 $R_4 - MgX$  又は  $R_4Li$ [式中、R<sub>4</sub>は上記で示されている意味を有し、そしてXはハロゲン原子である]

20

の化合物である。上記の反応に適した試薬の例は：

 $R_4 - MgBr$ 、 $R_4 - MgI$ 、 $R_4 - MgCl$  及び  $R_4 - Li$ [式中、R<sub>4</sub>は上記で定義される]

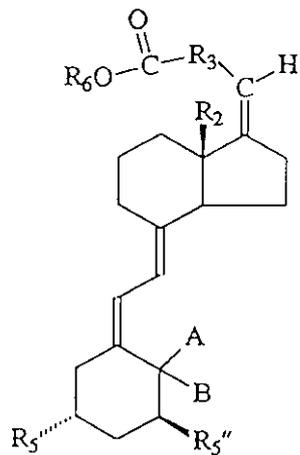
である。

【0042】

別の場合、上記で定義される一般式VIIIの化合物は一般式

【0043】

【化36】



30

(XIX)

40

【0044】

[式中、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>5</sub>'、A及びBは上記の意味を有する]

の化合物を一般式

 $R_4M(X)_p$ 

[式中、

R<sub>4</sub>、M、X及びpは上記で示されている意味を有する]

の有機金属化合物と反応させ、

50

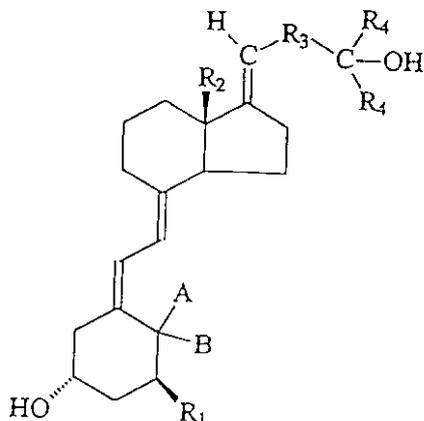
その後脱保護することにより製造することができる。

【0045】

他の(C-20)立体異性体も、例えば上記で定義されるヒドロインダン化合物Xから出発して合成することができる。従って一般式

【0046】

【化37】



(XII)

10

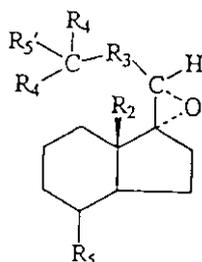
【0047】

[式中、記号は上記に示されている意味を有する]

のビタミンD化合物は、前文において定義されている一般式Xのヒドロインダン化合物を、C-C二重結合のエポキシド化に付し、一般式

【0048】

【化38】



(XX)

30

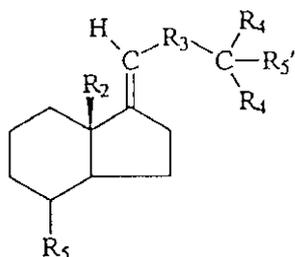
【0049】

の化合物を製造し、

続いてエポキシド-酸素を除去して一般式

【0050】

【化39】



(XIII)

40

【0051】

のヒドロインダン化合物を製造し、

続いて上記で定義されている連続的反応段階を行うことにより製造される。

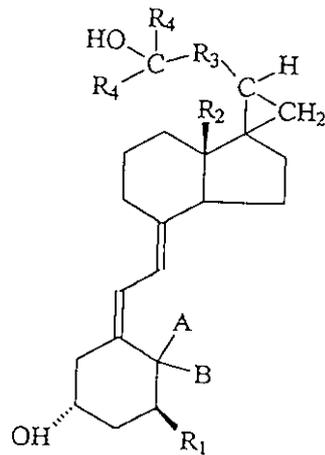
【0052】

一般式

50

【 0 0 5 3 】

【 化 4 0 】



(XIV)

10

【 0 0 5 4 】

[ 式中、記号は前文に示されている意味を有する ]

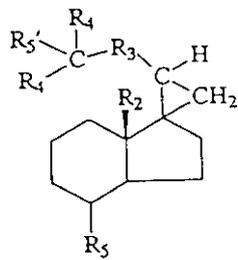
のビタミンD化合物は、前文で定義されている一般式Xのヒドロインダン化合物を連続的に、C - C二重結合へのジクロロカルベンの付加（式XXI、Z立体配置）及び還元を行った

20

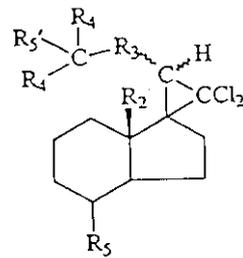
、一般式XV

【 0 0 5 5 】

【 化 4 1 】



(XV)



(XXI)

30

【 0 0 5 6 】

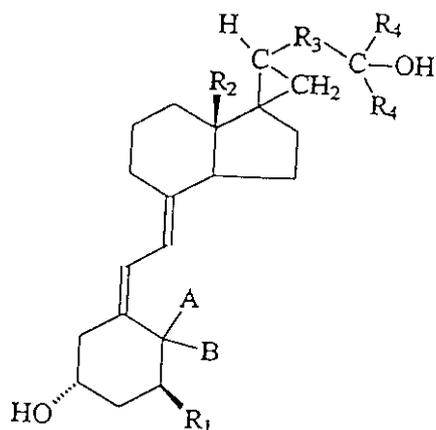
のヒドロインダン化合物を製造し、  
続いて上記で定義されている連続的の反応段階を行う  
ことにより容易に製造することができる。

【 0 0 5 7 】

最後に一般式

【 0 0 5 8 】

【 化 4 2 】



(XVI)

10

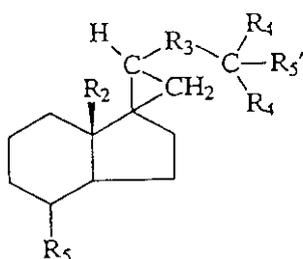
【0059】

[式中、記号は前文に示されている意味を有する]

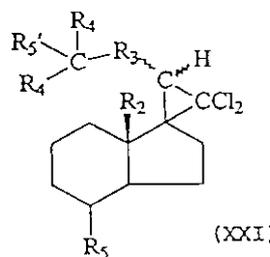
のビタミンD化合物は、前文で定義されている一般式XIIIのヒドロインダン化合物を連続的に、C-C二重結合へのジクロロカルベンの付加(式XXI、E立体配置)及び還元を付し、一般式XVII

【0060】

【化43】



(XVII)



(XXI)

20

【0061】

のヒドロインダン化合物を製造し、続いて上記で定義されている連続的の反応段階を行うことにより製造することができる。

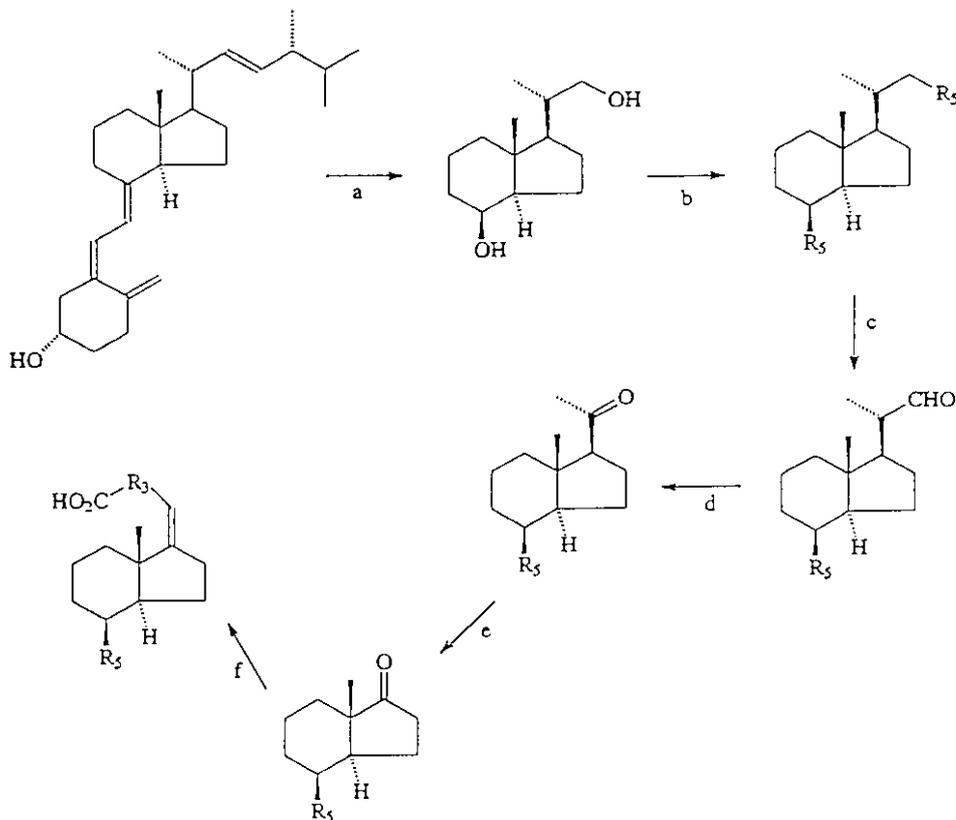
30

【0062】

式IXの出発エステル化合物は、容易に入手できる物質、すなわちビタミンD<sub>2</sub>から以下の通りにして簡単に製造することができる：

【0063】

【化44】



10

20

## 【 0 0 6 4 】

ビタミンD<sub>2</sub>を、例えばオゾン分解 - 還元反応により分解して（反応段階 a）、いわゆる Inhoffen-Lythgoe ジオールとし、それを保護（反応段階 b）の後に酸化して（反応段階 c）アルデヒドを得る。このアルデヒドを酸化的に分解し（反応段階 d）、その後得られるケトンにつき連続的に Baeyer-Villiger 酸化及び得られるアルコールの酸化を行う（反応段階 e）。最後に、得られるヒドロインダノンに、例えば Wittig 反応により立体選択的鎖 - 延長反応（反応段階 f）に付し、R<sub>2</sub>がメチルであり、R<sub>4</sub>が水素である上記の式 I X を有する所望の立体化学的に純粋な化合物を得る

30

## 【 0 0 6 5 】

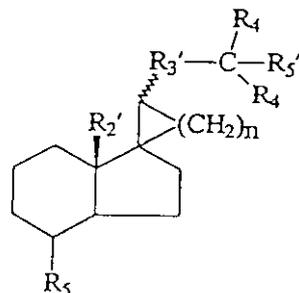
上記の一般式 I V のヒドロインダン中間体は新規である。従って本発明はこの中間体にも関しており、それは前文に記載の通りに製造することができる。

## 【 0 0 6 6 】

上記で定義される好ましいヒドロインダン中間体は一般式

## 【 0 0 6 7 】

## 【 化 4 5 】



40

(XVIII)

## 【 0 0 6 8 】

[ 式中、記号は上記の意味を有する ]  
により示すことができる。

## 【 0 0 6 9 】

50

(C-20) 立体化学的純粋ビタミンD化合物、すなわち少なくとも約90%の立体化学的純度を有するビタミンD化合物は、中間体として実質的に純粋なヒドロインダン立体異性体を用いることにより得ることができる。従って本発明は、置換基  $R_3 - C(R_4)_2 - R_5$  が E 又は Z 立体配置のいずれかを有する上記の一般式 I V のヒドロインダン中間体にも関する。これらのヒドロインダン立体異性体の製造法は上記に記載されている。

【0070】

上記の一般式 V のヒドロインダン - 4 - オン中間体も新規である。従って本発明はこの中間体にも関しており、それは上記の通りに製造することができる。

【0071】

他の新規な中間体は上記の一般式 X X のヒドロインダン中間体である。従って本発明はこの中間体にも関しており、それは上記の通りに製造することができる。 10

【0072】

上記の薬物療法指示のための本発明の新規なビタミンD化合物の適用性を向上させるために、化合物は通常、製薬学的に許容し得る担体及び/又は少なくとも1種の製薬学的に許容し得る補助物質に加えて、活性成分として有効量の該ビタミンD化合物を含む製薬学的組成物に加工される。そのような組成物は、投薬単位当たり約  $0.1 \mu\text{g}$  ~ 約  $0.1 \text{mg}$  の活性成分を含む経口的、局所的(皮膚)、又は非経口的投与のための投薬単位形態で与えることができる。

【0073】

診断的目的のための組成物は、本発明のビタミンD化合物に加えて適合性無毒性の担体及び/又は少なくとも1種の補助物質を含むことができる。 20

【0074】

化粧品用組成物は、有効量(投薬単位形態中に投薬単位当たり約  $0.1 \mu\text{g}$  ~ 約  $0.1 \text{mg}$  の範囲の)の本発明のビタミンD化合物に加えて化粧品的に許容し得る無毒性担体及び/又は少なくとも1種の補助物質を含むことができる。

【0075】

最後に本発明は、温血生物における自己免疫疾患(真性糖尿病を含む)、アクネ、脱毛、皮膚の老化(光-老化を含む)、免疫系における失調、炎症性疾患、例えば慢性関節リウマチ及び喘息、ならびに異常細胞分化及び/又は増殖に関連する疾患を含む複数の疾患状態の処置及び予防の方法に関しており、それは意図される目的に有効な量の上記で定義された製薬学的組成物を用いて該生物に投与するか又は該生物を処置することを含む。そのような疾患の例は乾癬及び他の高増殖性皮膚疾患である。 30

【0076】

本発明は充実性、皮膚及び血液癌、特に白血病などの血液癌、乳癌、ならびに黒色腫及び扁平上皮癌などの皮膚癌の処置のための上記の製薬学的組成物の利用にも関する。

【0077】

上記で定義した化粧品用組成物、特にクリーム、ローション、軟膏、リポソーム類(liposomes)及びゲルから成る群より選ばれる組成物は複数の皮膚障害、例えば不適切な皮膚の堅さ又はきめ、不十分な皮膚の水和(hydration)、しわ、ならびに不十分な皮脂分泌の処置及び予防に用いることができる。 40

【0078】

ここで以下の特定の実施例に言及して本発明をさらに詳細に説明する。

【0079】

【実施例】

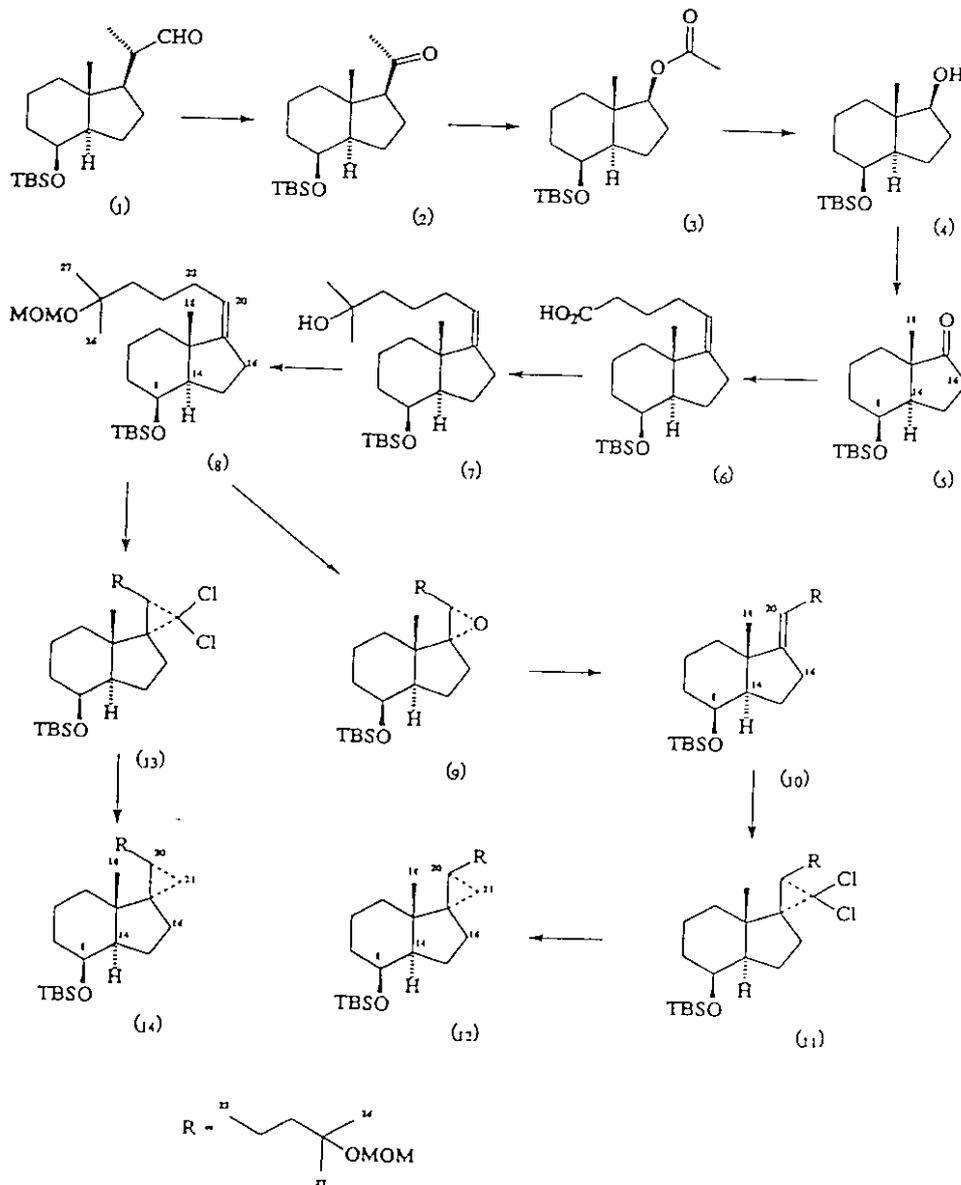
実施例 I

化合物 1 から出発する化合物 8 の製造

【0080】

【化 4 6】

## 反応案 A



10

20

30

## 【0081】

反応式：上記に示されている反応案Aを参照。

## 【0082】

化合物1はSestelo, PhD Thesis, Santiago de Compostela 1994, 138又はDauben et al., Tetrahedron Lett. 1989, 30, 677により記載の方法に従って製造する。

40

## 【0083】

(a) 乾燥  $t\text{-BuOH}$  (35 ml) 中の  $t\text{-BuOK}$  (1.8 g) の溶液に周囲温度で10分間、酸素をパージする。乾燥  $t\text{-BuOH}$  (20 ml) 中の1 (1.06 g) の溶液を加え、得られる溶液に酸素を10分間、窒素を10分間パージする。水 (25 ml) を加える。混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 ml) で抽出する。合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (1~2%  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン) により精製し、818 mg の2を得る。

## 【0084】

50

(b) 0 に冷却された  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) 中の 2 (110 mg) の溶液に純粋な *m*-クロロ過安息香酸 (130 mg) を加える。混合物を室温で7日間攪拌する。この7日間の間に、追加の *m*-クロロ過安息香酸を加える (24時間後に60 mg、78時間後に50 mg、98時間後に30 mg 及び120時間後に55 mg)。  $\text{NaHCO}_3$  の飽和溶液 (10 ml) 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) を加える。水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出する。合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、得られる残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し (1% EtOAc / ヘキサン)、81 mg の 3 を得る。

【0085】

(c) MeOH (2 ml) 及び水 (0.1 ml) 中の 3 (70 mg) の溶液を約 5 に冷却し、NaOH を加える。得られる混合物を周囲温度で12時間攪拌する。  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の飽和溶液を加え、メタノールを除去する。残留物を  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 15 ml) で抽出する。合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、白色の固体材料を得る。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (5% EtOAc / ヘキサン) により精製し、56 mg の 4 を得る。

【0086】

(d) プリジニウムジクロメート (85 mg) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml) 中の 4 (42 mg) の溶液に加える。得られる懸濁液を室温で10時間攪拌し、ハイ-フロ (hy-flo) の小さい層を通して濾過する。混合物を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (3% EtOAc / ヘキサン) により精製し、38 mg の 5 を得る。生成物を  $^1\text{H-NMR}$  により同定する。

【0087】

$^1\text{H-NMR}$  ( ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 4.15 (1H, m, H-8)、2.42 (1H, m, H-16)、2.04 - 1.68 (2H, m, H-16 及び H-14)、1.10 (3H, s,  $\text{C}_{18}\text{-CH}_3$ )、0.90 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ )、0.05 (6H, s,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ )。

【0088】

(e) 乾燥ベンゼン (50 ml) 中の Wittig 試薬の混合物 4 - カルボキシブチルトリフェニルホスフィンプロミド (9.96 g) 及び *t*-BuOK を 80 で3時間激しく攪拌する。懸濁液に乾燥ベンゼン中のケトン 5 (1.1 g) の溶液を加え、混合物を 80 で36時間攪拌する。水 (20 ml) の添加により反応をクエンチする。有機相を水 (100 ml) で洗浄する。合わせた水層を HCl の 5% 溶液 (40 ml) で酸性化し、EtOAc (6 x 15 ml) で抽出する。有機相を合わせ、乾燥し、濾過する。濃縮すると残留物が得られ、それをフラッシュクロマトグラフィー (5% EtOH / ヘキサン) により精製し、1.05 g の 6 を得る。

【0089】

(f)  $\text{Et}_2\text{O}$  中の MeLi の溶液 (1.5 M、4 ml) を、0 に冷却された乾燥 THF (10 ml) 中の 6 (1.0 g) の溶液に加える。混合物を室温で12時間攪拌し、水を加える。水層を EtOAc (3 x 10 ml) で抽出する。得られる有機相を飽和 NaCl 溶液 (20 ml) で洗浄し、乾燥し、濃縮する。残留物を  $\text{P}_2\text{O}_5$  上で乾燥し、続く段階において直接用いる。

【0090】

- 78 において、乾燥 THF (10 ml) 中の最終段階の残留物の溶液に  $\text{Et}_2\text{O}$  中の MeLi の溶液 (1.5 M、5.6 ml) を加える。得られる混合物をその温度で3時間攪拌し、室温に加温する。塩化ナトリウムの飽和溶液 (15 ml) を加える。水相を EtOAc (3 x 10 ml) で抽出し、合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (7 ~ 10% EtOAc / ヘキサン) による精製は 836 mg の化合物 7 を与える。

【0091】

(g) 乾燥  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の化合物 7 (1.4 g) の溶液に、0 において連続的に *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (1.9 ml)、ジメチルアミノピリジン (0.12 g) 及びメトキシメチル

10

20

30

40

50

クロリド ( 0 . 8 m l ) を加える。得られる混合物を室温で 2 1 時間攪拌する。水中の 5 % の H C l 溶液 ( 1 5 m l ) の添加により反応を止める。有機相を水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 4 % E t O A c / ヘキサン ) により精製し、 1 . 4 3 1 g の 8 を得る。生成物を  $^1\text{H-NMR}$  により同定する。

【 0 0 9 2 】

$^1\text{H-NMR}$  ( , C D C l <sub>3</sub> ) : 4 . 9 2 ( 1 H , t t , J = 7 . 4 H z 及び 2 . 0 H z , H - 2 0 )、4 . 6 7 ( 2 H , s , O C H <sub>2</sub> O )、4 . 0 5 ( 1 H , m , H - 8 )、3 . 3 4 ( 3 H , s , C H <sub>3</sub> O )、2 . 3 9 ( 1 H , m , H - 1 6 )、2 . 1 6 ( 4 H , m , H - 2 2 , H - 1 6 及び H - 1 4 )、1 . 1 8 ( 6 H , s , C <sub>26,27</sub> - C H <sub>3</sub> )、1 . 0 8 ( 3 H , s , C <sub>18</sub> - C H <sub>3</sub> )、0 . 8 7 ( 9 H , s , ( C H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C S i )、- 0 . 0 1 ( 6 H , 2 s , ( C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S i )。

10

【 0 0 9 3 】

実施例 I I

化合物 8 から出発する化合物 1 0 の製造

反応式：上記の反応案 A を参照。

【 0 0 9 4 】

( a ) 乾燥 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の 8 ( 3 0 0 m g ) の溶液に N a H C O <sub>3</sub> ( 9 6 m g 、 1 5 0 において真空下で乾燥 ) 及び m - クロロ過安息香酸 ( 1 5 0 m g ) を分けて加える。得られる懸濁液を光から遮蔽し、室温で 1 0 時間攪拌する。追加分の m - クロロ過安息香酸 ( 5 0 m g ) の添加後、混合物を 4 時間攪拌する。1 5 m l の水を加え、水相を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 3 x 1 0 m l ) で抽出する。合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 6 % E t O A c / ヘキサン ) により精製し、2 8 5 m g のエポキシド 9 を得る。

20

【 0 0 9 5 】

( b ) 0 に冷却され、日光から隔離された乾燥 T H F ( 9 m l ) 中の P h <sub>2</sub> P H ( 0 . 4 5 m l ) の溶液に、ヘキサン中の n - B u L i の溶液 ( 2 . 4 5 M 、 1 . 0 m l ) を加える。強い赤色の溶液を室温で 4 時間攪拌する。シリンジを用い、乾燥 T H F ( 4 m l ) 中の 9 ( 4 6 0 m g ) の溶液を加え、得られる混合物を 2 時間攪拌する。M e I ( 0 . 3 m l ) を加えると白色の懸濁液が得られ、それを 3 時間攪拌する。水 ( 3 0 m l ) の添加の後、水相を E t <sub>2</sub> O ( 3 x 1 5 m l ) で抽出する。合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮する。得られる残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 5 % E t O A c / ヘキサン ) により精製し、4 1 6 m g の 1 0 を得る。生成物を  $^1\text{H-NMR}$  により同定する。

30

【 0 0 9 6 】

$^1\text{H-NMR}$  ( , C D C l <sub>3</sub> ) : 4 . 9 0 ( 1 H , t t , J = 7 . 1 H z 及び 2 . 5 H z , H - 2 0 )、4 . 6 9 ( 2 H , s , O C H <sub>2</sub> O )、4 . 0 8 ( 1 H , d , J = 2 . 4 H z , H - 8 )、2 . 2 2 ( 1 H , m , H - 1 6 )、3 . 3 5 ( 3 H , s , C H <sub>3</sub> O )、1 . 2 0 ( 6 H , s , C <sub>26,27</sub> - C H <sub>3</sub> )、0 . 9 8 ( 3 H , s , C <sub>18</sub> - C H <sub>3</sub> )、0 . 8 9 ( 9 H , s , ( C H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C S i )、0 . 0 2、0 . 0 1 ( 6 H , 2 s , ( C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S i )。

。

【 0 0 9 7 】

実施例 I I I

化合物 1 0 から出発する化合物 1 2 の製造

反応式：上記に示されている反応案 A を参照

( a ) C H C l <sub>3</sub> ( 2 m l ) 中の 1 0 ( 1 4 5 m g ) の溶液に粉末状 N a O H ( 2 0 5 m g ) 及び B u <sub>4</sub> N H S O <sub>4</sub> ( 1 0 m g ) を加える。得られる懸濁液を 5 5 で 1 時間攪拌する。混合物を室温に冷却し、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 5 m l ) 及び水 ( 2 0 m l ) で希釈する。水相を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 3 x 1 5 m l ) で抽出する。合わせた有機相を水中の N a C l の飽和溶液 ( 2 0 m l ) で洗浄し、乾燥し、濃縮する。得られる残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン - 2 % E t O A c / ヘキサン ) により精製し、1 0 6 m g の化合物 1 1 を得る。

40

40

## 【0098】

(b) 乾燥 THF (1 ml) 及び乾燥 t - BuOH (0.1 ml) 中の 11 (56 mg) の還流溶液にナトリウムを分けて加える。固体粒子が消失するまで反応を続ける。反応混合物を冷却し、氷を加える。混合物を濃縮し、水 (10 ml) を加え、続いて EtOAc (3 × 10 ml) で抽出する。合わせた有機相を乾燥し、濾過し、濃縮する。得られる残留物をフラッシュクロマトグラフィー (2% EtOAc / ヘキサン) により精製し、40 mg の 12 を得る。生成物を <sup>1</sup>H - NMR により同定する。

## 【0099】

<sup>1</sup>H - NMR ( , CDCl<sub>3</sub>) : 4.71 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O)、4.04 (1H, m, H - 8)、3.36 (3H, s, CH<sub>3</sub>O)、2.04 - 1.94 (1H, m, H - 14)、1.22 (6H, s, C<sub>26,27</sub> - CH<sub>3</sub>)、0.95 (3H, s, C<sub>18</sub> - CH<sub>3</sub>)、0.89 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi)、0.76 (1H, dd, J = 9.0 Hz 及び 4.1 Hz, H - 21)、0.53 - 0.41 (1H, m, H - 20)、-0.14 (1H, dd, J = 4.2 Hz 及び 1.3 Hz, H - 21)、0.01 (6H, 2s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si)。

10

## 【0100】

実施例 IV

化合物 8 から出発する化合物 14 の製造

反応式：上記に示されている反応案 A を参照。

## 【0101】

(a) CHCl<sub>3</sub> (1.2 ml) 中の 8 (90 mg) の溶液に粉末状 NaOH (126 mg) 及び Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (6 mg) を加える。得られる懸濁液を 55 で 1 時間攪拌する。混合物を室温に冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 及び水 (15 ml) で希釈する。水相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 ml) で抽出する。合わせた有機相を水中の NaCl の飽和溶液 (20 ml) で洗浄し、乾燥し、濃縮する。得られる残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン - 2% EtOAc / ヘキサン) により精製し、88 mg の化合物 13 を得る。

20

## 【0102】

(b) EtOH (5 ml) 中の 13 (230 mg) の還流溶液にナトリウムを分けて加える。固体粒子が消失するまで反応を続ける。反応混合物を冷却し、氷を加える。混合物を濃縮し、水 (20 ml) を加える。EtOAc (3 × 20 ml) で抽出すると有機相が得られ、それを乾燥し、濾過し、濃縮する。得られる残留物をフラッシュクロマトグラフィー (2% EtOAc / ヘキサン) により精製し、180 mg の 14 を得る。生成物を <sup>1</sup>H - NMR により同定する。

30

## 【0103】

<sup>1</sup>H - NMR ( , CDCl<sub>3</sub>) : 4.70 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O)、4.03 (1H, m, H - 8)、3.36 (3H, s, CH<sub>3</sub>O)、2.02 - 1.92 (1H, m, H - 14)、1.21 (6H, s, C<sub>26,27</sub> - CH<sub>3</sub>)、1.11 (3H, s, C<sub>18</sub> - CH<sub>3</sub>)、0.89 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi)、0.69 - 0.64 (1H, m, H - 20)、0.33 (1H, dd, J = 5.6 Hz 及び 4.0 Hz, H - 21)、0.17 (1H, dd, J = 8.4 Hz 及び 4.0 Hz, H - 21)、0.01 (6H, 2s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si)。

40

## 【0104】

実施例 V

化合物 8 から出発する化合物 21 の製造

反応式：下記に示されている反応案 B を参照。

## 【0105】

## 【化 47】



## 【0108】

$^1\text{H-NMR}$  ( ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 5.11 (1H, tt,  $J = 7.4\text{ Hz}$  及び  $2.0\text{ Hz}$ , H-20)、4.71 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ )、3.37 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ )、2.59 (1H, dd,  $J = 12.0\text{ Hz}$  及び  $6.2\text{ Hz}$ , H-14)、2.46 (1H, M, H-16)、2.34 - 2.24 (2H, m, H-9)、2.20 - 1.98 (2H, m, H-22)、1.22 (6H, s,  $\text{C}_{26, 27} - \text{CH}_3$ )、0.85 (3H, s,  $\text{C}_{18} - \text{CH}_3$ )。

## 【0109】

(c) -78 において乾燥  $i\text{-Pr}_2\text{NH}$  (0.105 ml) 及びヘキサン中の  $n\text{-BuLi}$  (2.46 M, 0.28 ml) からリチウムジイソプロピルアミド (LDA) を製造する。生成物を乾燥 THF (0.9 ml) に溶解し、-78 において10分間、及び0 において30分間攪拌する。LDAの溶液を-85 に再冷却し、シリンジを用いてゆっくり乾燥 THF (4 ml) 中の16 (188 mg) の溶液に加える。反応混合物を-85 において1時間、及び0 において30分間攪拌する。N-フェニルトリフリミド (240 mg、ヘキサンから再結晶) を加え、混合物を0 において10時間攪拌する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (6~10% EtOAc / ヘキサン) により精製し、175 mg の17を得る。

10

## 【0110】

(d) 乾燥 DMF (1.6 ml) 中の17 (130 mg) 及びエンイン37 (124 mg) の溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.14 ml) 及び  $(\text{PPh}_3)_3\text{PdCl}_2$  (7 mg) を加える。混合物を75~80 に加熱し、その温度において2時間保持し、その間に色は黄色から黒色に変化する。反応混合物をゆっくり室温に冷却し、水を加える。混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  / ヘキサン (1:1,  $3 \times 10\text{ ml}$ ) で抽出する。合わせた有機相を水 (15 ml) で洗浄し、濾過し、濃縮する。得られる残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、138 mg の18を得る。

20

## 【0111】

(e) ヘキサン (9 ml) 中の18 (91 mg) の溶液に、ヘキサン中のキノリンの溶液 (0.4 M, 0.19 ml) 及び Lindlar 触媒 (68 mg、真空下で乾燥) を加える。溶液を光から隔離し、 $\text{H}_2$  でパージする。混合物を水素雰囲気下で1時間攪拌する。濾過及び濃縮すると95 mg の19の淡黄色残留物を与え、それを続く反応段階ですぐに用いる。

30

## 【0112】

(f) 乾燥イソオクタン (4 ml) 中の前段階の生成物である19の溶液を4時間加熱還流する。混合物を周囲温度にゆっくり冷却し、濃縮する。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (2%  $\text{EtO}_2$  / ヘキサン) により精製し、87 mg の20を得る。

## 【0113】

(g) アルゴンを用いて脱酸素された乾燥 EtOH (6 ml) 中の20 (51 mg) の溶液に、カチオン交換樹脂 AG 50W-X4 (1.6 g, EtOH ( $4 \times 20\text{ ml}$ ) で洗浄し、真空下で乾燥) を加える。光から遮蔽された得られる懸濁液を周囲温度で2時間攪拌する。固相を溶液から濾過し、EtOAc ( $4 \times 10\text{ ml}$ ) で洗浄する。溶液の濃縮後、黄色残留物が得られ、それをフラッシュクロマトグラフィー (30~50% EtOAc / ヘキサン) により精製し、22 mg の21を得る。生成物を  $^1\text{H-NMR}$  及び  $^{13}\text{C-NMR}$  により同定する。

40

## 【0114】

$^1\text{H-NMR}$  ( ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 6.36、6.04 (2H, AB, d,  $J = 11.1\text{ Hz}$ , H-6 及び H-7)、5.33 (1H, s, H-19E)、5.07 (1H, tt,  $J = 7.0\text{ Hz}$  及び  $1.7\text{ Hz}$ , H-20)、5.00 (1H, s, H-19Z)、4.44 (1H, dd,  $J = 7.1\text{ Hz}$  及び  $4.7\text{ Hz}$ , H-1)、4.23 (1H, m, H-3)、2.81 (1H, m, H-14)、2.60 (1H, m, H-4)、1.21 (6H,  $\text{C}_{26, 27} - \text{CH}_3$ )、0.75 (3H, s,  $\text{C}_{18} - \text{CH}_3$ )。

50

## 【0115】

$^{13}\text{C}$ -NMR ( ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 149.5 (C)、147.7 (C)、142.5 (C)、133.3 (C)、124.9 (CH)、120.7 (CH)、117.4 (CH)、111.9 ( $\text{CH}_2$ )、71.1 (C)、70.8 (CH)、66.8 (CH)、56.4 (CH)、47.0 (C)、45.2 ( $\text{CH}_2$ )、43.6 ( $\text{CH}_2$ )、42.8 ( $\text{CH}_2$ )、37.7 ( $\text{CH}_2$ )、31.2 ( $\text{CH}_2$ )、29.2 ( $\text{CH}_3$ )、28.9 (CH<sub>2</sub>)、28.1 ( $\text{CH}_2$ )、25.4 ( $\text{CH}_2$ )、23.6 ( $\text{CH}_2$ )、23.0 ( $\text{CH}_2$ )、22.6 ( $\text{CH}_2$ )、17.5 ( $\text{CH}_3$ )。

## 【0116】

実施例 V I

化合物 10 から出発する化合物 28 の製造

反応式：上記に示されている反応案 B を参照。

## 【0117】

化合物 28 は実施例 V において記載されている対応する反応式を介して化合物 10 から製造される。中間ヒドロインダン - 4 - オン 23 を  $^1\text{H}$ -NMR により同定する。

## 【0118】

$^1\text{H}$ -NMR ( ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 5.08 (1H, tt,  $J = 7.1\text{ Hz}$  及び  $2.3\text{ Hz}$ , H - 20)、4.69 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ )、3.35 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ )、2.43 (1H, dd,  $J = 11.7\text{ Hz}$  及び  $6.5\text{ Hz}$ , H - 14)、2.34 - 2.19 (3H, m, H - 9 及び H - 16)、1.20 (6H, s,  $\text{C}_{26, 27} - \text{CH}_3$ )、0.73 (3H, s,  $\text{C}_{18} - \text{CH}_3$ )。

## 【0119】

最終生成物 28 を  $^1\text{H}$ -NMR 及び  $^{13}\text{C}$ -NMR により同定する。

## 【0120】

$^1\text{H}$ -NMR ( ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 6.38、6.05 (2H, AB, d,  $J = 11.4\text{ Hz}$ , H - 6 及び H - 7)、5.34 (1H, t,  $J = 1.7\text{ Hz}$ , H - 19E)、5.01 (2H, m, H - 20 及び H - 19Z)、4.47 (1H, m, H - 1)、4.24 (1H, m, H - 3)、2.87 - 2.82 (1H, m, H - 14)、2.64 - 2.57 (1H, m, H - 4)、1.21 (6H,  $\text{C}_{26, 27} - \text{CH}_3$ )、0.63 (3H, s,  $\text{C}_{18} - \text{CH}_3$ )。

## 【0121】

$^{13}\text{C}$ -NMR ( ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 151.8 (C)、147.7 (C)、142.8 (C)、133.2 (C)、124.9 (CH)、117.3 (CH)、116.9 (CH)、111.8 ( $\text{CH}_2$ )、71.1 (C)、70.8 (CH)、66.8 (CH)、54.8 (CH)、46.6 (C)、45.2 ( $\text{CH}_2$ )、43.5 ( $\text{CH}_2$ )、42.8 ( $\text{CH}_2$ )、36.6 ( $\text{CH}_2$ )、29.2 ( $\text{CH}_3$ )、28.9 ( $\text{CH}_2$ )、26.0 ( $\text{CH}_2$ )、24.5 ( $\text{CH}_2$ )、23.4 ( $\text{CH}_2$ )、22.7 ( $\text{CH}_2$ )、19.1 ( $\text{CH}_3$ )。

## 【0122】

実施例 V I I

化合物 12 から出発する化合物 32 の製造

反応式：下記に示す反応案 C を参照。

## 【0123】

## 【化 48】

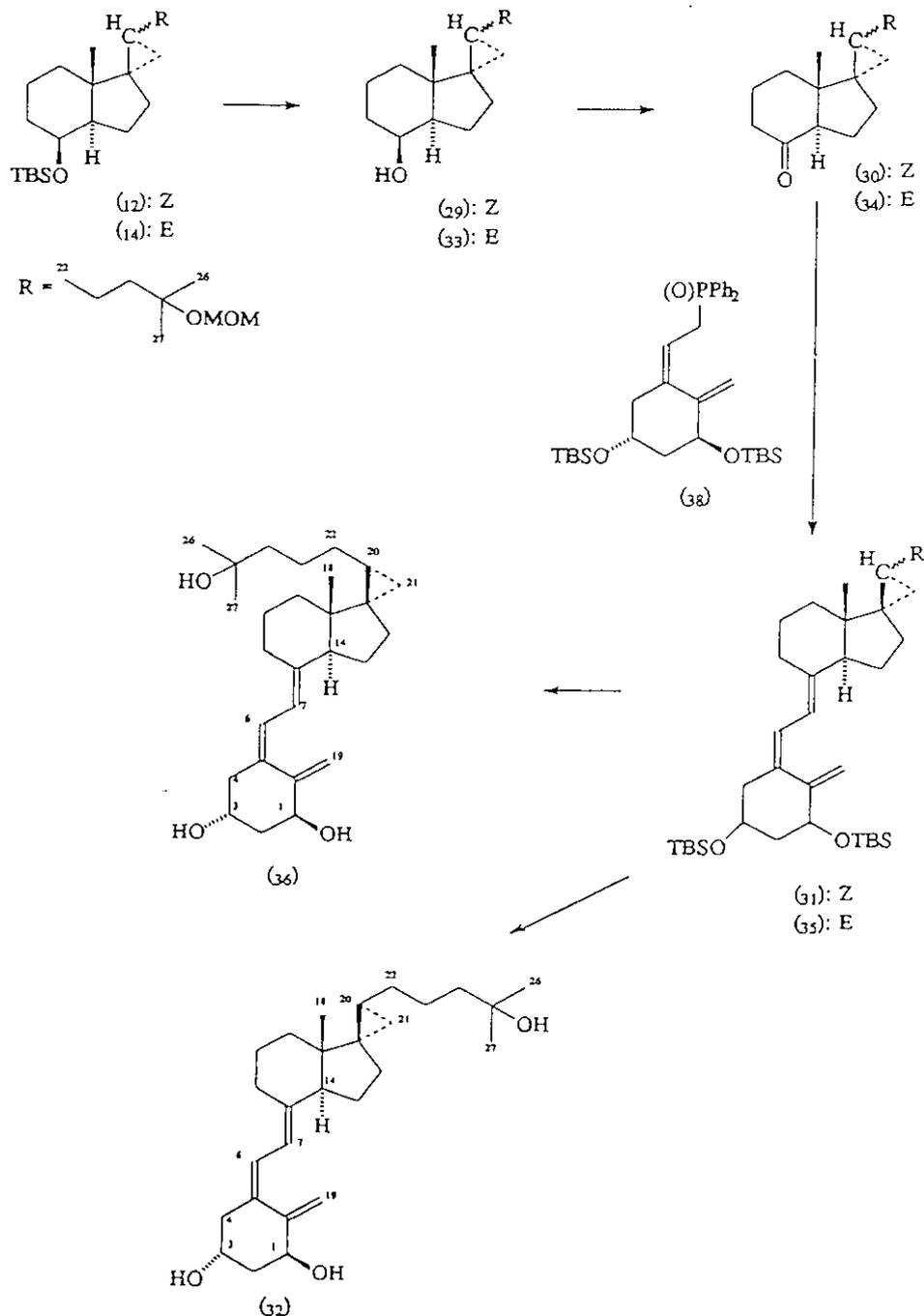
10

20

30

40

## 反応案 C



10

20

30

## 【0124】

化合物32を化合物12から出発して製造する。中間ヒドロインダン-4-オン30まで、反応式は実施例Vに記載の反応式に対応する(最初の2反応段階)。中間ヒドロインダン-4-オン30を<sup>1</sup>H-NMRにより同定する。

## 【0125】

<sup>1</sup>H-NMR ( , CDCl<sub>3</sub>) : 4.70 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O)、3.36 (3H, s, CH<sub>3</sub>O)、2.68 (1H, dd, J = 11.0 Hz 及び 7.4 Hz、H-14)、2.33 - 2.14 (2H, m, H-9)、1.21 (6H, s, C<sub>26</sub>, C<sub>27</sub>-CH<sub>3</sub>)、0.93 (1H, dd, J = 9.2 Hz 及び 4.4 Hz, H-21)、0.70 (3H, s, C<sub>18</sub>-CH<sub>3</sub>)、0.63 - 0.52 (1H, m, H-20)、-0.16 (1H, dd, J = 4.9 Hz 及び 0.5 Hz, H-21)。

40

50

## 【0126】

化合物30から出発し、以下の反応を行って化合物32を得る。

## 【0127】

(a) ある量の38(128mg)をTHF(4ml)に溶解し、-78に冷却する。ヘキサン中の*n*-BuLiの溶液(1.92M、0.115ml)をゆっくり加え、その添加の間に強い赤色が形成される。混合物を-85で30分間攪拌し、続いて乾燥THF(1ml)中の30(53mg)の溶液をゆっくり加える。反応混合物を-70で90分間、-30で1時間及び周囲温度で2時間攪拌する。水滴の添加により反応をクエンチする。濃縮の後、水を加え、得られる混合物をEtOAc(2×15ml)で抽出する。合わせた有機相を水中のNaClの飽和溶液(15ml)で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮する。得られる残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、109mgの31を得る。

10

## 【0128】

(b) アルゴンを用いて脱酸素された乾燥MeOH(6ml)中の31(40mg)の溶液に、カチオン交換樹脂AG 50W-X4(1.7g、MeOH(4×20ml)で洗浄し、真空下で乾燥)を加える。得られる懸濁液を光から遮蔽し、周囲温度で2日間攪拌し、濾過する。固体材料をEtOAc(4×10ml)で洗浄する。溶液の濃縮後、黄色残留物が得られ、それをフラッシュクロマトグラフィー(30~50%EtOAc/ヘキサン)により精製し、19mgの32を得る。生成物を<sup>1</sup>H-NMR及び<sup>13</sup>C-NMRにより同定する。

20

## 【0129】

<sup>1</sup>H-NMR( , CDCl<sub>3</sub>): 6.36、6.05(2H, AB, d, J = 11.2 Hz, H-6及びH-7)、5.30(1H, H-19E)、4.97(2H, s, H-20及びH-19Z)、4.37(1H, dd, J = 7.0 Hz及び4.6 Hz, H-1)、4.16(1H, m, H-3)、2.83(1H, dd, J = 12.0 Hz及び3.6 Hz, H-14)、2.55(1H, dd, J = 13.3 Hz及び3.5 Hz, H-4)、2.30-2.20(2H, m, H-9)、1.17(6H, C<sub>26,27</sub>-CH<sub>3</sub>)、0.59(3H, s, C<sub>18</sub>-CH<sub>3</sub>)、0.55-0.47(1H, m, H-20)、-0.19(1H, dd, J = 4.6 Hz及び0.8 Hz, H-21)。

## 【0130】

<sup>13</sup>C-NMR( , CDCl<sub>3</sub>): 148.6(C)、143.6(C)、134.1(C)、125.1(CH)、117.4(CH)、111.9(CH<sub>2</sub>)、71.2(C)、67.2(CH)、55.3(CH)、45.8(CH<sub>2</sub>)、44.6(CH<sub>2</sub>)、44.3(C)、43.4(CH<sub>2</sub>)、37.0(C)、36.3(C)、34.6(CH<sub>2</sub>)、32.1(CH<sub>2</sub>)、30.1(CH<sub>2</sub>)、30.0(CH<sub>2</sub>)、29.5(CH<sub>3</sub>)、28.7(CH<sub>2</sub>)、25.3(CH<sub>2</sub>)、23.5(CH<sub>2</sub>)、18.0(CH<sub>2</sub>)、17.9(CH)、17.3(CH<sub>3</sub>)。

30

## 【0131】

## 実施例VII I

化合物14から出発する化合物36の製造

40

反応式：上記に示されている反応案を参照。

## 【0132】

化合物36は化合物14から、実施例VII Iに記載の対応する反応式を介して製造される。中間ヒドロインダン-4-オン34を<sup>1</sup>H-NMRにより同定する。

## 【0133】

<sup>1</sup>H-NMR( , CDCl<sub>3</sub>): 4.70(2H, s, OCH<sub>2</sub>O)、3.36(3H, s, CH<sub>3</sub>O)、2.71(1H, dd, J = 11.6 Hz及び7.7 Hz, H-14)、2.31-2.15(2H, m, H-9)、1.21(6H, s, C<sub>26,27</sub>-CH<sub>3</sub>)、0.83(3H, s, C<sub>18</sub>-CH<sub>3</sub>)、0.84-0.71(1H, m, H-20)、0.50(1H, dd, J = 5.7 Hz及び4.2 Hz, H-21)、0.36(1H,

50

dd,  $J = 8.6 \text{ Hz}$  及び  $4.2 \text{ Hz}$ , H - 21)。

【0134】

最終生成物36を $^1\text{H}$ -NMR及び $^{13}\text{C}$ -NMRにより同定する。

【0135】

$^1\text{H}$ -NMR ( ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 6.36、6.05 (2H, AB, d,  $J = 11.3 \text{ Hz}$ , H - 6 及び H - 7)、5.30 (1H, H - 19E)、4.97 (2H, dd,  $J = 2.1 \text{ Hz}$  及び  $1.2 \text{ Hz}$ , H - 20 及び H - 19Z)、4.37 (1H, dd,  $J = 7.2 \text{ Hz}$  及び  $4.5 \text{ Hz}$ , H - 1)、4.16 (1H, m, H - 3)、2.86 - 2.79 (1H, m, H - 14)、2.55 (1H, dd,  $J = 13.3 \text{ Hz}$  及び  $3.4 \text{ Hz}$ , H - 4)、2.30 - 2.22 (2H, m, H - 9)、1.16 (6H,  $\text{C}_{26,27}$ - $\text{CH}_3$ )、0.74 (3H, s,  $\text{C}_{18}$ - $\text{CH}_3$ )、0.77 - 0.64 (1H, m, H - 20)、0.46 (1H, dd,  $J = 5.7 \text{ Hz}$  及び  $4.1 \text{ Hz}$ , H - 21)、0.28 (1H, dd,  $J = 8.6 \text{ Hz}$  及び  $4.0 \text{ Hz}$ , H - 21)。

10

【0136】

$^{13}\text{C}$ -NMR ( ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 148.6 (C)、143.3 (C)、134.1 (C)、125.0 (CH)、117.8 (CH)、111.9 ( $\text{CH}_2$ )、71.1 (C)、67.2 (CH)、60.6 (C)、56.5 (CH)、45.7 ( $\text{CH}_2$ )、44.8 (C)、44.3 ( $\text{CH}_2$ )、43.4 ( $\text{CH}_2$ )、38.1 ( $\text{CH}_2$ )、37.0 (C)、36.1 ( $\text{CH}_2$ )、30.5 ( $\text{CH}_2$ )、30.1 ( $\text{CH}_2$ )、29.4 ( $\text{CH}_3$ )、25.7 ( $\text{CH}_2$ )、25.0 ( $\text{CH}_2$ )、23.7 ( $\text{CH}_2$ )、23.7 (CH)、19.1 ( $\text{CH}_2$ )、16.5 ( $\text{CH}_3$ )。

20

【0137】

#### 実施例IX

細胞内ビタミンDレセプターへの親和性

本発明のビタミンD化合物を  $10^{-13} \sim 10^{-7} \text{ M}$  の範囲の濃度でエタノールに溶解する。

ウシ胸腺細胞内ビタミンDレセプター (VDR) に対する親和性を生物学的アッセイにおいて決定する。このアッセイにおいては、VDRに特異的に結合する $^3\text{H}$ -1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール ( $^3\text{H}$ -1, 25-DHCC) を試験化合物により置換する。試験化合物32は1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロールの親和性に匹敵する高いVDR-親和性を有する。高いVDR-親和性は、生物活性物質に関する指標である。試験化合物21及び28は穏やかなVDR-親和性を有しているが、試験化合物36は弱いVDR-親和性を有する。

30

【0138】

#### 実施例X

ビタミンD結合タンパク質への親和性

ビタミンD結合タンパク質 (DBP) は血液中におけるビタミンD及びその代謝のための特異的担体である。DBPへの強い結合がVDRへの細胞内における接近を減少させるので、ビタミンD化合物の生物活性はDBPへのその結合に依存する。DBPへの結合は、循環におけるビタミンD誘導体の半減期にも影響し得る。弱い結合物は容易に代謝され、それは局所的用途において好ましい側面である。

40

【0139】

アッセイにおいては、DBPを $^3\text{H}$ -1, 25-DHCC及び1, 25-DHCC又はいくつかの本発明のビタミンD化合物と共にインキュベートする。この目的のために、ビタミン化合物を  $10^{-11} \sim 2.5 \times 10^{-6} \text{ M}$  の範囲の濃度でエタノールに溶解する。次いで結合/非結合 $^3\text{H}$ -1, 25-DHCCのパーセンテージを算出する。DBPは全ヒト血清から精製する。結果を添付の図1に示す。図1は、ビタミンD化合物のヒトビタミンD結合タンパク質への結合を示している。 [ $^3\text{H}$ ] 1, 25(OH) $_2$ D $_3$  =  $^3\text{H}$ -1, 25-DHCC; 図において = 1, 25-DHCC (既知化合物); = 化合物21; = 化合物28; = 化合物32 及び = 化合物36。

【0140】

50

試験化合物 21、28、32 及び 36 はすべて既知化合物 1, 25-DHCC と比較して幾分弱く DBP に結合する。

【0141】

実施例 XI

細胞増殖

本発明のビタミン D 化合物を  $10^{-12} \sim 10^{-6}$  M の範囲の濃度でエタノールに溶解し、HL-60 アッセイにおいて細胞増殖を誘導するその能力を調べる。このアッセイでは、ヒト白血病細胞系 HL-60 の生化学試験を行い、細胞増殖が起こったか否かを確定する。分化は成熟パラメーター、ニトロブルーテトラゾリウム (NBT) 還元として表される。既知の 1, 25-DHCC 又は本発明のビタミン D 化合物と共に培養した後、黒色ホルマジン堆積物を含む細胞のパーセンテージを決定する。NBT 還元細胞のパーセンテージの増加は、細胞分化の増加を示している。

10

【0142】

HL-60 培養における細胞の生存率及び増殖は調べられたすべての条件において優れている。1, 25-DHCC (既知)、化合物 21、化合物 28、化合物 32 及び化合物 36 はすべて、HL-60 細胞の分化及び成熟を誘導する。 $10^{-8} \sim 10^{-7}$  M の範囲の濃度において最適効果が見られる。

【0143】

化合物 36 の NBT-還元誘導能力は既知の 1, 25-DHCC の能力の約 10 倍強い。化合物 21 及び 32 は、NBT-還元の誘導において 1, 25-DHCC より 3~5 倍有力である (図 2 及び 3)。化合物 28 は既知の 1, 25-DHCC と同じ程度に有力である。

20

【0144】

上記は、調べられた本発明の新規なビタミン D 化合物が既知の 1, 25-DHCC より高いか、又は少なくとも同じ細胞分化活性を示すことを意味する。

【図面の簡単な説明】

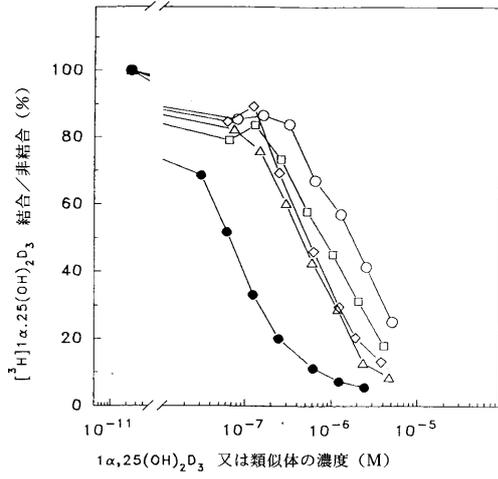
【図 1】図 1 は、ビタミン D 化合物のヒトビタミン D 結合タンパク質への結合を示す。[ $^3\text{H}$ ] 1, 25(OH) $_2$ D $_3$  =  $^3\text{H}$ -1, 25-DHCC; 図において = 1, 25-DHCC (既知化合物); = 化合物 21; = 化合物 28; = 化合物 32 及び = 化合物 36。

30

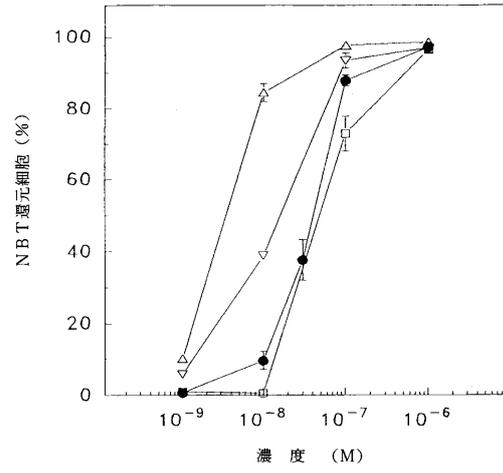
【図 2】図 2 は、調べられたビタミン D 化合物の、HL-60 系のヒト白血球細胞への分化効果を示す。図において = 1, 25-DHCC; は化合物 21 であり、は化合物 28 であり; は化合物 36 であり; 図面 3 において = 化合物 32 である。

【図 3】図 3 は、調べられたビタミン D 化合物の、HL-60 系のヒト白血球細胞への分化効果を示す。図において = 1, 25-DHCC; は化合物 32 である。

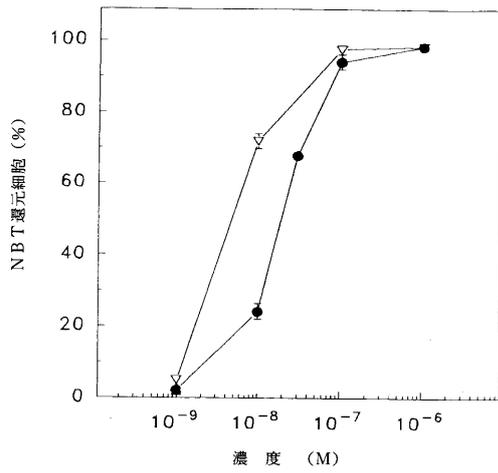
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
<b>A 6 1 P 19/10 (2006.01)</b>		A 6 1 P 19/10	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 37/06 (2006.01)</b>		A 6 1 P 37/06	
<b>C 0 7 C 49/513 (2006.01)</b>		C 0 7 C 49/513	
<b>C 0 7 C 49/517 (2006.01)</b>		C 0 7 C 49/517	
<b>C 0 7 F 7/18 (2006.01)</b>		C 0 7 F 7/18	B
		C 0 7 F 7/18	F

- (72)発明者 ジョゼ・エイ・マルティネス  
オランダ・ウエースプ・シージエイバンハウテンラン 3 6
- (72)発明者 マリア・デ・ロス・アンゲレス・レイ  
オランダ・ウエースプ・シージエイバンハウテンラン 3 6
- (72)発明者 ジュアン・グランジャヤ  
オランダ・ウエースプ・シージエイバンハウテンラン 3 6
- (72)発明者 セバステアヌス・ジエイ・ハルケス  
オランダ・ウエースプ・シージエイバンハウテンラン 3 6

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特表平 0 2 - 5 0 2 8 2 4 ( J P , A )  
特開昭 5 6 - 0 9 0 0 2 1 ( J P , A )  
特表平 0 2 - 5 0 4 1 4 9 ( J P , A )  
特表平 0 8 - 5 0 1 5 3 1 ( J P , A )

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07C 401/00  
A61K 31/00  
C07C 49/00  
C07F 7/00  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)