明　細　書

発明の名称 ：

シュワン細胞の分化促進剤および／または脱分化抑制剤

技術分野

[0001]　本発明は、ビタミンＤ誘導体を含有する治療薬又は改善薬であって、未成熟シュワン細胞に対する分化促進作用、成熟シュワン細胞に対する脱分化抑制作用および／または脱分化したシュワン細胞に対する分化促進作用により、症状が改善、または緩和される疾患の治療薬、または改善薬に関する。さらに詳しくは、本発明に用いられるビタミンＤ誘導体は、側鎖に環状３級アミンを有するビタミンＤ誘導体であり、その医薬上許容される塩および溶媒和物を含む。シュワン細胞分化促進作用または脱分化抑制作用により、症状が改善、または緩和される疾患の治療薬、または改善薬として臨床で応用可能な医薬として、化学療法誘発性脱髄疾患（Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ　Ｉｎｄｕｃｅｄ　ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ　ｎｅｕｒｏｐａｔｈｙ：ＣＩＰＮ）、糖尿病性末梢神経障害（Ｄｉａｂｅｔｉｃ　Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｙ：ＤＮ）、重症筋無力症（Ｍｙｅａｓｔｅｎｉａ　ｇｒａｖｉｓ：ＭＧ）、筋委縮性側索硬化症（Ａｍｙｏｔｒｏｐｈｉｃ　ｌａｔｅｒａｌ　ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ：ＡＬＳ）の治療薬または改善薬が挙げられる。

背景技術

[0002]　シュワン細胞は、末梢神経において髄鞘（ミエリン）を形成するグリア細胞である。末梢神経のミエリンが高血糖、抗がん剤などによって障害をうけると、シュワン細胞が脱分化し脱髄を生じることで様々な神経障害を惹起する。このような末梢神経障害は様々な病態で見られるものの、有効な治療法はなく、シュワン細胞の脱分化抑制・分化促進に基づいた根本的治療法の開発が必要である。

[0003]　特許文献１～３は、神経保護および／または修復作用を有する化合物を開示している。いずれもシュワン細胞に対する作用に基づくものであり、特許

文献１は、シュワン細胞の分化促進、神経突起の伸長、および神経筋接合部の増加が示されている。特許文献２および３は、脱分化抑制が示されている。

[0004] 一方、本発明のビタミンＤ誘導体は特許文献４および特許文献５に開示されているが、当該ビタミンＤ誘導体がシュワン細胞分化促進作用または脱分化抑制作用を有することは知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：ＷＯ２０２１／２４１５０４

特許文献2：ＷＯ２０２０／０２７１５０

特許文献3：ＷＯ２０２１／１５３６９

特許文献4：ＷＯ２０２２／０５９６８４

特許文献5：ＷＯ２０２３／１７１７３６

発明の概要

発明が解決しようとする課題

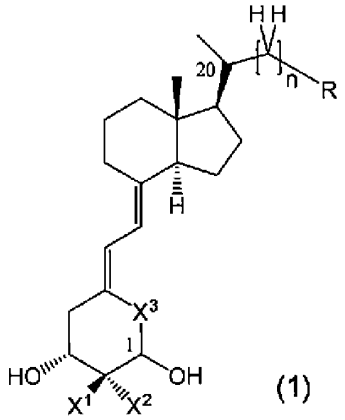
[0006] 本発明の解決しようとする課題は、未成熟シュワン細胞に対する分化促進作用、成熟シュワン細胞に対する脱分化抑制作用、および／または脱分化したシュワン細胞に対する分化促進作用（以下、「シュワン細胞分化促進作用または脱分化抑制作用」と簡略的に示す場合がある。）により、症状が改善、または緩和される疾患の治療薬、または改善薬を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者等は鋭意検討の結果、下記式（１）で表されるビタミンＤ誘導体、または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物が、シュワン細胞分化促進作用および／または脱分化抑制作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

[0008]

[化1]

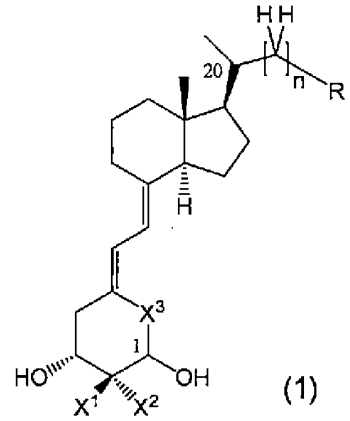


(1)

[0009] 即ち、本発明の趣旨は、例えば以下に関する。

[0010] [項１] 下記式（１）：

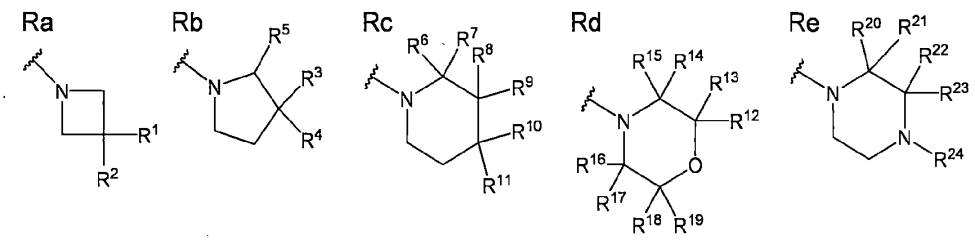
[化2]



(1)

[式中、Ｒは、下記式におけるＲａ、Ｒｂ、Ｒｃ、Ｒｄ、またはＲｅのいずれかの構造を表す。

[化3]



[0011] R^1、R^3、R^8、およびR^{10}は、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子、または水素原子を表す。

R^2、R^4、R^9、およびR^{11}は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基、または１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基を表す。（但し、R^1、R^3、R^8、およびR^{10}が、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、またはハロゲン原子を表す場合、そのR^1、R^3、R^8、R^{10}と同一の炭素原子に置換しているR^2、R^4、R^9、R^{11}は、ヒドロキシ基ではない。）

R^6、R^7、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、およびR^{23}は、それぞれ独立して、水素原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、またはC_3～C_6シクロアルキル基を表す。

R^1とR^2、R^3とR^4、R^6とR^7、R^8とR^9、R^{10}とR^{11}、R^{12}とR^{13}、R^{14}とR^{15}、R^{16}とR^{17}、R^{18}とR^{19}、R^{20}とR^{21}、R^{22}とR^{23}は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。

R^5は、水素原子、１個の－OR^{501}基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、または１個の－OR^{501}基で置換されていてもよいC_3～C_6シクロアルキル基を表し、R^{501}は水素原子、またはC_1～C_6アルキル基を表す。

R^{24}は、水素原子、C_1～C_3アルキル基、またはC_1～C_3アルキルスルホニル基を表す。

ピロリジン環（Ｒｂ）２位の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC_1～C_3アルキル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基、または－（CH_2）$_m$－（但しｍは２～５の整数）を形成する。

X^3は、CH_2基、または$C＝CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリ

デン基を形成する場合、X^3は、C＝CH_2基ではない。）を表す。

ｎは１～３の整数を表す。

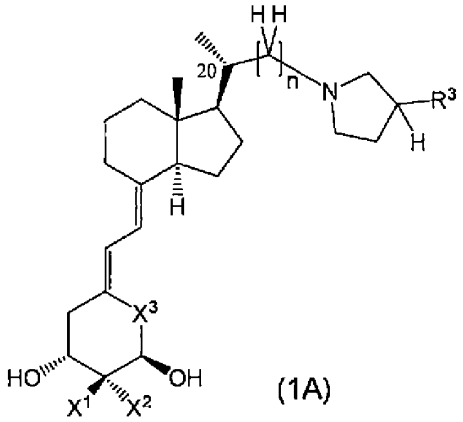
１位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

２０位のメチル基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。］

で表されるビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含有する、シュワン細胞分化促進作用または脱分化抑制作用により、症状が改善、または緩和される疾患の治療薬、または改善薬。

[0012] ［項２］　式（１）で表されるビタミンＤ誘導体が、下記式（１Ａ）：

[化4]



(1A)

［ｎは１～３の整数を表す。

R^3は１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、または１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基を表す。

X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC_1～C_3アルキル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基、または－（CH_2）$_m$－（但しｍは２～５の整数）を形成する。

X^3は、CH_2基、またはC＝CH_2基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、C＝CH_2基ではない。）を表す。］

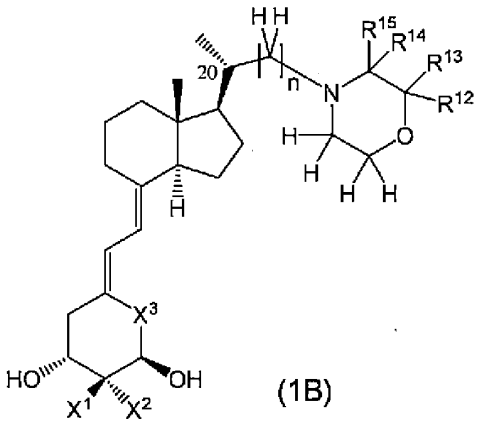
で表される、項１に記載の治療薬、または改善薬。

[0013] ［項３］　ｎが１を表し、

Ｒ[3]は１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキル基、または１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基を表す、項２に記載の治療薬、または改善薬。

[0014] ［項４］　式（１）で表されるビタミンＤ誘導体が、下記式（１Ｂ）：

[化5]



(1B)

［ｎは１～３の整数を表す。

Ｒ[12]、Ｒ[13]、Ｒ[14]、Ｒ[15]は、それぞれ独立して、水素原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、またはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル基を表す。

Ｒ[12]とＲ[13]、Ｒ[14]とＲ[15]は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。

Ｘ[1]、およびＸ[2]は、それぞれ独立して、水素原子もしくはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル基を表すか、またはＸ[1]およびＸ[2]は共同してメチリデン基、または－（ＣＨ$_2$）$_m$－（但しｍは２～５の整数）を形成する。

Ｘ[3]は、ＣＨ$_2$基、またはＣ＝ＣＨ$_2$基（但し、Ｘ[1]およびＸ[2]が共同してメチリデン基を形成する場合、Ｘ[3]は、Ｃ＝ＣＨ$_2$基ではない。）を表す。］

で表される、項１に記載の治療薬、または改善薬。

[0015] ［項５］　ｎが１を表し、

Ｒ[12]とＲ[13]は互いに結合してシクロプロピル基を表すか、またはＲ[14]、Ｒ

^{15}が同時にメチル基を表す、項４に記載の治療薬、または改善薬。

［項６］　X^1およびX^2が水素原子、かつX^3がCH_2基である、項１～５のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

［項７］　X^1およびX^2が水素原子、かつX^3が$C=CH_2$基である、項１～５のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

［項８］　X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成し、かつX^3がCH_2基である、項１～５記載のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

［項９］　ｎが２を表す、項１、２、４、または６～８のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

［項１０］　式（１）で表されるビタミンＤ誘導体が、下記いずれかのビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物である、項１～９のいずれかに記載の治療薬、または改善薬：

(1) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-エチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-２-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００５）

(2) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((Ｒ)-3-エチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-２-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００６）

(3) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３０）

(4) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３４）

(5) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデ

ン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４２）

(6) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４３）

(7) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５１）

(8) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５２）

(9) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５７）

(10) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５８）

(11) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６３）

(12) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６４）

(13) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８０）

(14) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８１）

(15) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８２）

(16) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８３）

(17) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８６）

(18) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８７）

(19) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１９）

(20) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２２）

(21) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２３）

(22) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン

-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２４）

(23) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２５）

(24) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３０）

(25) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３４）

(26) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４１）

(27) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４２）

(28) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４３）

(29) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-5-モルホリノペンタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４４）

(30) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００６）

(31) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデ

ン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００６）

[0016] ［項１１］　シュワン細胞分化促進作用または脱分化抑制作用により、症状が改善、または緩和される疾患が、化学療法誘発性脱髄疾患（Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ　Ｉｎｄｕｃｅｄ　ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ　ｎｅｕｒｏｐａｔｈｙ：ＣＩＰＮ）である、項１～１０のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

［項１２］　シュワン細胞分化促進作用または脱分化抑制作用により、症状が改善、または緩和される疾患が、糖尿病性末梢神経障害（Ｄｉａｂｅｔｉｃ　Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｙ：ＤＮ）である、項１～１０のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

［項１３］　シュワン細胞分化促進作用または脱分化抑制作用により、症状が改善、または緩和される疾患が、重症筋無力症（Ｍｙｅａｓｔｅｎｉａ　ｇｒａｖｉｓ：ＭＧ）である、項１～１０のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

［項１４］　シュワン細胞分化促進作用または脱分化抑制作用により、症状が改善、または緩和される疾患が、筋委縮性側索硬化症（Ａｍｙｏｔｒｏｐｈｉｃ　ｌａｔｅｒａｌ　ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ：ＡＬＳ）である、項１～１０のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

発明の効果

[0017]　本発明によれば、未成熟シュワン細胞に対する分化促進作用、成熟シュワン細胞に対する脱分化抑制作用、および／または脱分化したシュワン細胞に対する分化促進作用により、症状が改善、または緩和される疾患の治療薬、または改善薬が提供される。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]未成熟シュワン細胞に対する、本発明のビタミンＤ誘導体による分化促進効果を示すグラフである。

[図2]パクリタキセル誘発性シュワン細胞脱分化に対する、本発明のビタミンＤ誘導体による脱分化抑制および分化促進効果を示すグラフである。

[図3]パクリタキセル誘発性シュワン細胞脱分化に対する、本発明のビタミンＤ誘導体による脱分化抑制および分化促進効果を示すグラフである。

[図4]高グルコース誘発性シュワン細胞脱分化に対する、本発明のビタミンＤ誘導体による脱分化抑制および分化促進効果を示すグラフである。

[図5]高グルコース誘発性シュワン細胞脱分化に対する、本発明のビタミンＤ誘導体ＤＯ２３と、エルデカルシトールおよび１α，２５‐ジヒドロキシビタミンD_3との、脱分化抑制および分化促進効果についての比較結果を示すグラフである。

[図6]ストレプトゾトシン（STZ）誘発性糖尿病ラットを用いた、本発明のビタミンＤ誘導体による疼痛抑制効果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0019] 本明細書で単独または組み合わせて用いられる用語を以下に説明する。特段の記載がない限り、各置換基の説明は、各部位において共通するものとする。なお、いずれかの変数が、任意の構成要素においてそれぞれ存在するとき、その定義はそれぞれの構成要素において独立している。また、置換基および変数の組み合わせは、そのような組み合わせが化学的に安定な化合物をもたらす場合にだけ許される。置換基自身が２つ以上の基で置換される場合、これらの多数の基は、安定な構造が生じる限り、同じ炭素または異なる炭素に存在し得る。

[0020] 本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を意味する。

[0021] 本発明において「C_1～C_6アルキル基」とは、炭素数が１～６個の１価の飽和の直鎖、分岐状脂肪族炭化水素基を意味し、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、ｓ－ブチル基、ｔ－ブチル基、イソペンチル基、２－メチルブチル基、ネオペンチル基、１－エチルプロピル基、４－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、１－メチルペンチル基、３，３－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、１，１－ジメ

チルブチル基、１，２－ジメチルブチル基、１，３－ジメチルブチル基、２，３－ジメチルブチル基、１－エチルブチル基、２－エチルブチル基、ｔ－ペンチル基、およびイソヘキシル基等が挙げられる。

[0022] 本発明において「メチリデン基」とは、＝ＣＨ$_2$基を表す。

[0023] 本発明において「Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル基」とは、炭素原子３～６個を有するシクロアルキル基を意味する。これらに制限されないものとして、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、およびシクロヘキシル基等の環状のアルキル基が挙げられる。

[0024] 本発明において「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基」とは、前記「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基」のうち炭素数が１～６個のアルキル基とオキシ基とからなる基を意味する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ｎ－ブトキシ基、ｓ－ブトキシ基、２－メチルプロポキシ基、ｎ－ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、２－メチルブトキシ基、１－エチルプロポキシ基、２，２－ジメチルプロポキシ基、ｎ－ヘキシルオキシ基、４－メチルペントキシ基、３－メチルペントキシ基、２－メチルペントキシ基、３，３－ジメチルブトキシ基、２，２－ジメチルブトキシ基、１，１－ジメチルブトキシ基、およびｔ－ブトキシ基等が挙げられる。

[0025] 本発明において「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルスルホニル基」とは、前記「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基」とスルホニル基とからなる基を意味する。例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、およびイソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

[0026] 上記定義のうち、例えば「Ｃ$_1$」などの「Ｃ」は炭素原子を表し、その後に付く数字は炭素数を表す。例えば、「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$」は炭素数１から炭素数６までの範囲を表す。もちろんであるが、本発明において、炭素数が異なれば、その炭素数を有するその基を意味することとなる。例えば、「Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル基」は、「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基」で定義するアルキル基の炭素数が１から３であるものを意味する。他の基における炭素数の扱いも同様である。

[0027] 本発明において「１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$

アルキル基」とは、置換可能な位置に、１～３個のハロゲン原子を有していてもよいC_1～C_6アルキル基を意味する。C_1～C_6アルキル基が複数のハロゲン原子で置換されている場合、C_1～C_6アルキル基は同一のハロゲン原子で置換されていてもよいし、異なるハロゲン原子で置換されていてもよい。「１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基」等も、同様の意味を表す。

[0028] 本発明において「ビタミンＤ誘導体」とは、セコステロイド構造（すなわち、４－（２－シクロヘキシリデンエチリデン）オクタヒドロ－１Ｈ－インデン）を有する化合物を意味する。

[0029] 上記式（１）中、X^1およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC_1～C_3アルキル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基、または－（CH_2）$_m$－（但しｍは２～５の整数）を形成する。中でも、X^1およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基を形成する場合が好ましい。

[0030] 上記式（１）中、X^3は、CH_2か、または$C=CH_2$基（但しX^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C=CH_2$基ではない。）を表す。

[0031] X^1、X^2、およびX^3の組み合わせの好ましい例としては、（ｉ）X^1およびX^2が水素原子、X^3がCH_2基を表す場合、（ｉｉ）X^1およびX^2が水素原子、X^3が$C=CH_2$基を表す場合、ならびに（ｉｉｉ）X^1およびX^2が共同してメチリデン基、X^3がCH_2基を表す場合が挙げられる。

[0032] 上記式（１）中、ｎは１～３の整数を表す。

上記式（１）中の２０位におけるメチル基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のどちらでもよい。

上記式（１）中の１位における水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のどちらでもよい。

上記式（１）中、Ｒは上記したＲａ～Ｒｅの構造を表す。このうち、ピロリジン環（Ｒｂ）、およびモルホリン環（Ｒｄ）が特に好ましい構造として

挙げられる。ピロリジン環（Ｒｂ）２位の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

[0033] R^1、R^3、R^8、およびR^{10}は、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、ハロゲン原子、または水素原子を表す。R^1、R^3、R^8、およびR^{10}の好ましい基としては、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルコキシ基、フッ素原子、または水素原子が挙げられ、より好ましい基として、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、ジフルオロメチル基、1,1-ジフルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、ジフルオロメトキシ基、2,2-ジフルオロエトキシ基、3,3-ジフルオロプロピル基、2,2-ジフルオロプロピル基等が挙げられる。

[0034] R^2、R^4、R^9、およびR^{11}は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基、または１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_3アルキル基を表す。中でも、水素原子、ヒドロキシ基、または１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_3アルキル基が好ましく、水素原子またはヒドロキシ基がより好ましい。なお、R^1、R^3、R^8、およびR^{10}が、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_3アルコキシ基、またはハロゲン原子を表す場合は、そのR^1、R^3、R^8、R^{10}と同一の炭素原子に置換しているR^2、R^4、R^9、R^{11}は、ヒドロキシ基ではなく、この場合は水素原子であることが好ましい。

[0035] R^6、R^7、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、およびR^{23}は、それぞれ独立して、水素原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、またはC_3～C_6シクロアルキル基を表す。中でも、水素原子、または１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基が好ましく、より好ましい基としては、水素原子、メチル基、ジフルオロメチル基が挙げられる。

[0036] また、R^1とR^2、R^3とR^4、R^6とR^7、R^8とR^9、R^{10}とR^{11}、R^{12}とR^{13}、R^{14}とR^{15}、R^{16}とR^{17}、R^{18}とR^{19}、R^{20}とR^{21}、R^{22}とR^{23}は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。ここで、員数３～５の環構造は、炭化水素環であり、R^1とR^2、R^3とR^4、R^6とR^7、R^8とR^9、R^{10}とR^{11}、R^{12}とR^{13}、R^{14}とR^{15}、R^{16}とR^{17}、R^{18}とR^{19}、R^{20}とR^{21}、R^{22}とR^{23}が置換している炭素原子と共に、シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環を形成することができる。

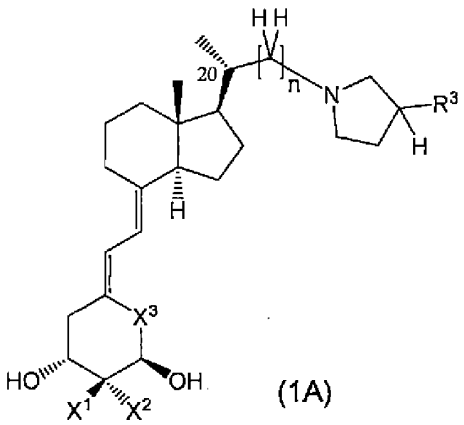
[0037] R^5は、水素原子、１個の－ＯＲ^{501}基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、または１個の－ＯＲ^{501}基で置換されていてもよいC_3～C_6シクロアルキル基を表し、R^{501}は水素原子、またはC_1～C_6アルキル基を表す。このうちR^5としては水素原子、または－Ｃ（CH_3）$_2$－ＯＲ^{501}が好ましい。

[0038] R^{24}は、水素原子、C_1～C_3アルキル基、またはC_1～C_3アルキルスルホニル基を表す。特にメチルスルホニルが好ましい。

[0039] また本発明は、式（１）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物のうち、好ましい例のより具体的な例として、式（１Ａ）、および（１Ｂ）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物が挙げられる。

[0040] 式（１Ａ）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物

[化6]



(1A)

［ｎは１～３の整数を表す。

Ｒ[3]は、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル基、または１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基を表す。

Ｘ[1]、およびＸ[2]は、それぞれ独立して、水素原子もしくはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル基を表すか、またはＸ[1]およびＸ[2]は共同してメチリデン基、または－（ＣＨ$_2$）$_m$－（但しｍは２～５の整数）を形成する。

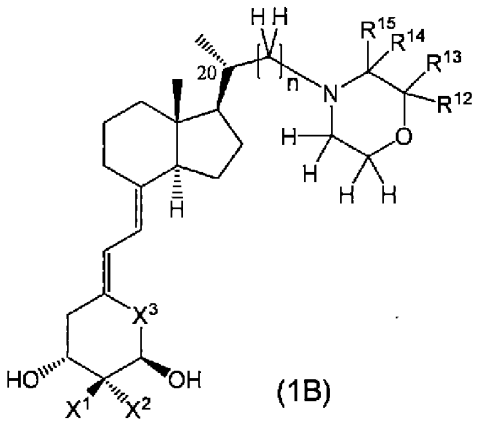
Ｘ[3]は、ＣＨ$_2$基、またはＣ＝ＣＨ$_2$基（但し、Ｘ[1]およびＸ[2]が共同してメチリデン基を形成する場合、Ｘ[3]は、Ｃ＝ＣＨ$_2$基ではない。）を表す。］

[0041] 式（１Ａ）中、ｎは１または２を表すのが好ましい。ｎが１を表すとき、Ｒ[3]は１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキル基、または１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基を表すのが好ましい。

[0042] 式（１Ａ）中、Ｘ[1]、Ｘ[2]、およびＸ[3]の組み合わせの好ましい例としては、（ｉ）Ｘ[1]およびＸ[2]が水素原子、Ｘ[3]がＣＨ$_2$基を表す場合、（ｉｉ）Ｘ[1]およびＸ[2]が水素原子、Ｘ[3]がＣ＝ＣＨ$_2$基を表す場合、ならびに（ｉｉｉ）Ｘ[1]およびＸ[2]が共同してメチリデン基、Ｘ[3]がＣＨ$_2$基を表す場合が挙げられる。

[0043] 式（１Ｂ）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物

[化7]



(1B)

［ｎは１～３の整数を表す。

R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}は、それぞれ独立して、水素原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、またはC_3～C_6シクロアルキル基を表す。

また、R^{12}とR^{13}、R^{14}とR^{15}は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。ここで、員数３～５の環構造は、炭化水素環であり、R^{12}とR^{13}、R^{14}とR^{15}が置換している炭素原子と共に、シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環を形成することができる。

X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC_1～C_3アルキル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基、または－（CH_2）$_m$－（但しｍは２～５の整数）を形成する。

X^3は、CH_2基、または$C＝CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C＝CH_2$基ではない。）を表す。］

[0044] 式（１Ｂ）中、ｎは１または２を表すのが好ましい。ｎが１を表すとき、R^{12}とR^{13}は互いに結合してシクロプロピル基を表すか、またはR^{14}、R^{15}が同時にメチル基を表すのが好ましい。

[0045] 式（１Ｂ）中、X^1、X^2、およびX^3の組み合わせの好ましい例としては、（ｉ）X^1およびX^2が水素原子、X^3がCH_2基を表す場合、（ｉｉ）X^1およびX^2が水素原子、X^3が$C＝CH_2$基を表す場合、ならびに（ｉｉｉ）X^1およびX^2が共同してメチリデン基、X^3がCH_2基を表す場合が挙げられる。

[0046] 本発明の式（１）で表されるビタミンＤ誘導体の好ましい具体例としては次の化合物を挙げることができる。

(1) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-エチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-２-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００５）

(2) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-エチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-２-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００６）

(3) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３０）

(4) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３４）

(5) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４２）

(6) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４３）

(7) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５１）

(8) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５２）

(9) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５７）

(10) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-イン

デン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５８）

(11) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６３）

(12) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６４）

(13) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８０）

(14) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８１）

(15) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８２）

(16) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８３）

(17) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８６）

(18) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８７）

(19) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１９）

(20) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２２）

(21) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２３）

(22) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２４）

(23) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２５）

(24) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３０）

(25) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３４）

(26) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４１）

(27) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４２）

(28) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-3-メチルモ

ルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４３）

(29) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-5-モルホリノペンタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４４）

(30) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００６）

(31) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００６）

[0047] 本発明のビタミンＤ誘導体は、必要に応じてその医薬上許容される塩に変換することができる。そのような塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、および安息香酸塩等を挙げることができる。特に塩酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、およびコハク酸塩が好ましいものとして挙げることができる。

[0048] また、本発明のビタミンＤ誘導体は、必要に応じてその医薬上許容される溶媒和物に変換することができる。そのような溶媒としては、水、メタノール、エタノール、1－プロパノール、2－プロパノール、ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸メチル、および酢酸エチル等を挙げることができる。特に水、メタノール、エタノール、およびアセトニトリルを好ましいものとして挙げることができる。

[0049] 式（１）で表されるビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物は、優れた未成熟シュワン細胞分化促進作用、成熟シュワン細胞脱分化抑制作用、および／または脱分化シュワン細胞分化促進作用を有する。その優れた未成熟シュワン細胞分化促進作用、成熟シュワン細胞脱分

化抑制作用、および／または脱分化シュワン細胞分化促進作用から、未成熟シュワン細胞分化促進作用、成熟シュワン細胞脱分化抑制作用、または脱分化シュワン細胞分化促進作用により、症状が改善、または緩和される疾患の治療薬、または改善薬として有用である。より具体的には、化学療法誘発性脱髄疾患（Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ　Ｉｎｄｕｃｅｄ　ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ　ｎｅｕｒｏｐａｔｈｙ：ＣＩＰＮ）、糖尿病性末梢神経障害（Ｄｉａｂｅｔｉｃ　Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｙ：ＤＮ）、重症筋無力症（Ｍｙｅａｓｔｅｎｉａ　ｇｒａｖｉｓ：ＭＧ）、筋委縮性側索硬化症（Ａｍｙｏｔｒｏｐｈｉｃ　ｌａｔｅｒａｌ　ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ：ＡＬＳ）の治療薬または改善薬として、臨床で応用可能である。

[0050] 式（１）で表されるビタミンＤ誘導体または医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含有する、シュワン細胞分化促進作用または脱分化抑制作用により、症状が改善、または緩和される疾患の治療薬、または改善薬は、通常製剤化に用いられる担体や基剤および賦形剤、その他添加剤を用いて医薬組成物に調製される。医薬組成物に用いられる担体、基剤および賦形剤としては、固体または液体のいずれでもよく、例えば、乳糖、ステアリン酸マグネシウムスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ごま油、カカオバター、エチレングリコール、および中鎖脂肪酸トリグリセリド等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、ソフトカプセル剤、顆粒剤、散剤、および液剤等による経口投与、あるいは静注、および筋注等の注射剤、坐剤、経皮、および経鼻等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0051] 本発明の治療剤における有効成分の治療有効量は、投与経路、患者の年齢、性別、疾患の程度によって異なるが、通常、０．１～１００００μｇ／日程度であり、投与回数は通常１～３回／日ないし１～３回／週であり、このような条件を満足するように製剤を調製するのが好ましい。ただし、投与量は種々の条件により変動するため、上記投与量よりも少ない量で十分な場合もあり、また上記の範囲を超える投与量が必要な場合もある。

実施例

[0052] 以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれによって限定されるものではない。また、本発明のビタミンＤ誘導体は、ＷＯ２０２２／０５９６８４に記載された方法により取得できる。

[0053] ［実施例１］

未成熟シュワン細胞に対する、本発明のビタミンＤ誘導体による分化促進効果の評価

１）ラットシュワン細胞の調製

初代ラットシュワン細胞を下記のように採取した。Wistar／STラット（1日齢、日本エスエルシー）から採取した坐骨神経を250 U/mL hyaluronidase type I-S（Sigma-Aldrich ＃H3506）および160 U/mL collagenase type I（Merck Millipore ＃SCR103）含有培地（2 mM GlutaMAX（Gibco ＃35050-061）／1 % Penicillin-Streptomycin（Gibco ＃15140-122）／Serum-free Advanced DMEM／F-12（Gibco ＃12634-010））にて回収し、37℃で2時間処理した。ピペッティング後、遠心（300×g、5分間、室温）し、ペレットを維持培地（2 μM forskolin（Sigma-Aldrich ＃6886）／20 ng/mL heregulin β-1（Sigma-Aldrich ＃H7660）in 5% D-(+)-trehalose Dihydrate（ナカライテスク ＃11667-34）／2 mM GlutaMAX（Gibco ＃35050-061）／1 % Penicillin-Streptomycin（Gibco ＃15140-122）／Serum-free Advanced DMEM／F-12（Gibco ＃12634-010））で再懸濁し、ポリ-L-リジン（SIGMA-ALDRICH ＃P4707）でコートした6 well-plateに全量播種、CO_2インキュベーター内にて5%O_2、37℃の条件下で培養した。培養4日後、10 % heat inactivated fetal bovine serum含有維持培地に置換した。培地交換4日後、細胞を回収し、removing fibroblast medium（0.1 % mouse anti-CD90／Thy1 antibody（BIO-RAD ＃MCA04GT）／3 % bovine serum albumin（SIGMA-ALDRICH ＃A7906-50G）／2 mM GlutaMAX（Gibco ＃35050-061）／1 % Penicillin-Streptomycin（Gibco ＃15140-122）／Serum-free Advanced DMEM／F-12（Gibco ＃12634-010））で再懸濁し、2時間氷上で静置した。遠心（300×g、5分間、室温）後

、ペレットをrabbit complement medium (20 % rabbit complement (CEDARLANE ＃CL3441-S50-R) ／3 % bovine serum albumin (SIGMA-ALDRICH ＃A7906-50G) ／2 mM GlutaMAX (Gibco ＃35050-061) ／1 % Penicillin-Streptomycin (Gibco ＃15140-122) ／Serum-free Advanced DMEM／F-12 (Gibco ＃12634-010)) で1時間、37℃で処置することで線維芽細胞を除去した。遠心（300×g、5分間、室温）後、ペレットを維持培地にて再懸濁し、5.0×10^5 cells／10 mL／dishの密度でポリ-L-リジン (SIGMA-ALDRICH ＃P4707) でコートした10 cm dishに播種した。その後、拡大培養により取得した細胞を初代ラットシュワン細胞と定義し、実験に使用した。

２）本発明のビタミンＤ誘導体の評価

本発明のビタミンＤ誘導体の評価は下記のスケジュールにて実施した。採取した初代ラットシュワン細胞を維持培地で懸濁した後、ポリ-L-リジン (SIGMA-ALDRICH ＃P4707) コートした10 cm dishに播種し、37 ℃、5.0 % CO_2条件下で培養した。サブコンフルエントになった細胞をPBSで洗浄し、0.05 % Trypsin/EDTA (Gibco ＃25300-054) で剥離後に遠心 (300×g、5分間、室温) した。上清を除去した後、細胞を維持培地で懸濁し細胞懸濁液を調製した。細胞懸濁液を2.0 x 10^4cells/100 μL/wellの密度でPoly-D-lysine 96 well, Black clear (CORNING, 254640) に播種し、37℃、5.0% CO_2条件下で培養した。細胞の接着を確認した後、各濃度に調製したビタミンＤ誘導体又は0.1 % DMSOを含む維持培地を100 μL/well添加し合計200 μL/wellで2日間培養した。培養後、MAGの免疫染色および画像解析を下記のように実施した。上清を全て除去しPBSで洗浄後、4 %パラホルムアルデヒド（富士フイルム和光純薬 ＃163-20145) を添加し、室温で15分静置することで細胞を固定した。上清を除去後、0.1 % Tween-20含有スキムミルク溶液を添加し、室温で30分静置した。PBSで3回洗浄した後、2.5 μg/mL anti-MAG antibody (Millipore ＃MAB1567) 含有PBS溶液を添加し、4 ℃で一晩静置した。PBSで3回洗浄した後、5 μg/mL Alexa fluor 488 anti-mouse IgG (Invitrogen, A11029) 含有PBS溶液を添加し、室温で60分静置した。PBSで3回洗浄した後、1 μg/mL Hoech

st33342（DOJINDO　＃NU043）含有PBS溶液を添加し、遮光・室温で15分静置した。その後、蛍光顕微鏡（KEYENCE　＃BZ-X800）を用いて1 wellにつき6視野の蛍光画像を取得した。取得した蛍光画像は画像解析アプリケーション（KEYENCE　＃BZ-X800 Analyzer）を用いてMAG陽性面積を計測し、各wellで6視野の総和を算出した。

３）結果

未成熟シュワン細胞に対する、本発明のビタミンＤ誘導体による分化促進効果を図1に示す。本発明のビタミンＤ誘導体群は、DMSO群と比較して未成熟シュワン細胞の分化を有意に促進した。

[0054] ［実施例２］

パクリタキセル誘発性シュワン細胞脱分化に対する、本発明のビタミンＤ誘導体による脱分化抑制および分化促進効果の評価

本実施例では、パクリタキセル誘発性シュワン細胞脱分化に対する本発明のビタミンＤ誘導体による脱分化抑制および分化促進効果の評価を行った。

１）方法

初代ラットシュワン細胞を実施例１と同様に採取し、ビタミンＤ誘導体の評価を下記のスケジュールにて実施した。採取した初代ラットシュワン細胞を維持培地で懸濁した後、ポリ-L-リジン（SIGMA-ALDRICH　＃P4707）コートした10 cm dishに播種し、37 ℃、5.0 % CO_2条件下で培養した。サブコンフルエントになった細胞をPBSで洗浄し、0.05 % Trypsin/EDTA（Gibco　＃25300-054）で剥離後に遠心（300×g、5分間、室温）した。上清を除去した後、細胞を分化培地（20 μM forskolin（Sigma-Aldrich　＃6886）／20 ng/mL heregulin β-1（Sigma-Aldrich　＃H7660）in 5% D-(+)-trehalose Dihydrate（ナカライテスク　＃11667-34）／2 mM GlutaMAX（Gibco　＃35050-061）／1 % Penicillin-Streptomycin（Gibco　＃15140-122）／Serum-free Advanced DMEM／F-12（Gibco　＃12634-010））で懸濁し細胞懸濁液を調製した。細胞懸濁液を1.0 ×10^4 cells／100 μL／wellの密度でPoly-D-lysine 96 well, Black clear（CORNING　＃354640）に播種した。未成熟シュワン細胞の成

熟化には２日間以上の分化培養が必要であることから、37℃、5.0 % CO_2条件下で3日間培養した。その後、試料100 μL/wellを添加し、合計200 μL/wellで2日間培養した。試料は、Pac（－）群（分化培地にDMSOを0.2%になるように添加したもの）、DMSO群（分化培地に2 μMパクリタキセル（DMSO溶液）を0.1%、 DMSOを0.2%になるように添加したもの）、Amorolfine群（分化培地に2 μMパクリタキセル（DMSO溶液）を0.1%、2 mM Amorolfine（DMSO溶液）を0.1%になるように添加したもの）、ならびにビタミンD誘導体群（分化培地に2 μMパクリタキセル（DMSO溶液）を0.1%、2 mMビタミンD誘導体（DMSO溶液）を0.1%になるように添加したもの）とした。培養後、MAGの免疫染色および画像解析を下記のように実施した。上清を全て除去しPBSで洗浄後、4 %パラホルムアルデヒド（富士フイルム和光純薬　＃163-20145）を添加し、室温で15分静置することで細胞を固定した。上清を除去後、0.1 % Tween-20含有スキムミルク溶液を添加し、室温で30分静置した。PBSで3回洗浄した後、2.5 μg/mL anti-MAG antibody（Millipore　＃MAB1567）含有PBS溶液を添加し、4℃で一晩静置した。PBSで3回洗浄した後、5 μg/mL Alexa fluor 488 anti-mouse IgG（Invitrogen, A11029）含有PBS溶液を添加し、室温で60分静置した。PBSで3回洗浄した後、1 μg/mL Hoechst33342（DOJINDO　＃NU043）含有PBS溶液を添加し、遮光・室温で15分静置した。その後、蛍光顕微鏡（KEYENCE　＃BZ-X800）を用いて1 wellにつき6視野の蛍光画像を取得した。取得した蛍光画像は画像解析アプリケーション（KEYENCE　＃BZ-X800 Analyzer）を用いてMAG陽性面積を計測し、各wellで6視野の総和を算出した。

２）結果

パクリタキセル誘発性シュワン細胞脱分化に対する、本発明のビタミンＤ誘導体による脱分化抑制および分化促進効果を図２および図３に示す。本実験では、抗がん剤のパクリタキセル処置により成熟シュワン細胞が脱分化した（ＤＭＳＯ群とパクリタキセル非処置群（Pac（－）群）の比較）。本発明のビタミンＤ誘導体群は、陽性対照化合物であるアモロルフィン（Ａｍｏｒｏｌｆｉｎ）と同程度まで脱分化抑制および分化促進効果を示した。

[0055] ［実施例３］

高グルコース誘発性シュワン細胞脱分化に対する、本発明のビタミンＤ誘導体による脱分化抑制および分化促進効果の評価

本実施例では、高グルコース誘発性シュワン細胞脱分化に対する本発明のビタミンＤ誘導体による脱分化抑制および分化促進効果の評価、ならびに本発明のビタミンＤ誘導体ＤＯ２３と、公知のビタミンＤ誘導体であるエルデカルシトール（Ｅｌｄｅｃａｌｃｉｔｏｌ）、および１α，２５－ジヒドロキシビタミン$Ｄ_3$（１α，２５－（ＯＨ）$_2Ｄ_3$）との比較を行った。

１）方法

初代ラットシュワン細胞を実施例１と同様に採取し、ビタミンＤ誘導体の評価を下記のスケジュールにて実施した。採取した初代ラットシュワン細胞を維持培地（2 μM forskolin (Sigma-Aldrich ＃6886）／20 ng/mL heregulin β-1 (Sigma-Aldrich ＃H7660) in 5% D-(+)-trehalose Dihydrate（ナカライテスク ＃11667-34）／2 mM GlutaMAX (Gibco ＃35050-061）／1 % Penicillin-Streptomycin (Gibco ＃15140-122）／Serum-free Advanced DMEM／F-12 (Gibco ＃12634-010））で懸濁した後、ポリ-L-リジン（SIGMA-ALDRICH ＃P4707）コートした10 cm dishに播種し、37 ℃、5.0 % CO_2条件下で培養した。サブコンフルエントになった細胞をPBSで洗浄し、0.05 % Trypsin/EDTA (Gibco ＃25300-054）で剥離後に遠心（300×g、5分間、室温）した。上清を除去した後、細胞を分化培地（20 μM forskolin (Sigma-Aldrich ＃6886）／20 ng/mL heregulin β-1 (Sigma-Aldrich ＃H7660) in 5% D-(+)-trehalose Dihydrate（ナカライテスク ＃11667-34）／2 mM GlutaMAX (Gibco ＃35050-061）／1 % Penicillin-Streptomycin (Gibco ＃15140-122）／Serum-free Advanced DMEM／F-12 (Gibco ＃12634-010））で懸濁し細胞懸濁液を調製した。細胞懸濁液を1.0 ×10^4 cells／100 μL／wellの密度でPoly-D-lysine 96 well, Black clear (CORNING ＃354640）に播種した。未成熟シュワン細胞の成熟化には２日間以上の分化培養が必要であることから、37℃、5.0 % CO_2条件下で4日間培養した。その後、試料100μL/wellを添

加し、合計200 μL／wellで4日間培養した。試料は、Glucose（－）群（分化培地に蒸留水（Invitrogen　＃10977015）を2%、 DMSOを0.1%になるように添加したもの）、DMSO群（分化培地に2.5Mグルコース溶液（Sigma-Aldrich　＃G8769-100ML）を2%、DMSOを0.1%になるように添加したもの）、Amorolfine群（分化培地に2.5Mグルコース溶液（Sigma-Aldrich　＃G8769-100ML）を2%、2 mM Amorolfine（DMSO溶液）を0.1%になるように添加したもの）、ビタミンD誘導体群（分化培地に2.5Mグルコース溶液（Sigma-Aldrich　＃G8769-100ML）を2%、 終濃度の2000倍に調製したビタミンD誘導体（DMSO溶液）を0.1%になるように添加したもの）、エルデカルシトール群（分化培地に2.5Mグルコース溶液（Sigma-Aldrich　＃G8769-100ML）を2%、 2 mMエルデカルシトール（DMSO溶液）を0.1%になるように添加したもの）、ならびに１α，２５－ジヒドロキシビタミンＤ$_3$群（分化培地に2.5Mグルコース溶液（Sigma-Aldrich　＃G8769-100ML）を2%、 2 mM １α，２５－ジヒドロキシビタミンＤ$_3$（DMSO溶液）を0.1%になるように添加したもの）とした。培養後、MAGの免疫染色および画像解析を実施例１と同様に実施した。

２）結果

高グルコース誘発性シュワン細胞脱分化に対する、本発明のビタミンＤ誘導体による成熟シュワン細胞の脱分化抑制および分化促進効果を図４および図５に示す。本発明のビタミンＤ誘導体は、高グルコース負荷条件においても、陽性対照化合物であるアモロルフィン（Ａｍｏｒｏｌｆｉｎ）と同程度まで、成熟シュワン細胞の脱分化抑制および分化促進効果を示した。ビタミンＤ誘導体の一種に位置づけられる化合物Ｄ０２３は、高グルコース誘発性のシュワン細胞の脱分化を濃度依存的に抑制し、分化を促進した。また、その効果は１００ｎＭ、１０００ｎＭで有意であった。一方で、ビタミンＤ誘導体であるエルデカルシトール、および１α，２５－ジヒドロキシビタミンＤ$_3$は、本実験において脱分化抑制および分化促進効果を示さなかった。このことからも、本発明のビタミンＤ誘導体が公知のビタミンＤ誘導体に比べて優れていることが確認された。

[0056] ［実施例４］

ストレプトゾトシン（STZ）誘発性糖尿病ラットを用いた疼痛抑制作用評価

１）方法

SDラット（7週齢、雄）にクエン酸緩衝液（pH4.5）にて溶解したSTZを55 mg/kgの用量で尾静脈内投与し、病態を惹起した。病態惹起２、３、4週間後に、両後肢についてvon Frey testによる50%疼痛閾値の測定を実施し、その合計値（最大30g）を疼痛閾値とした。病態惹起4週間後、疼痛閾値（病態惹起4週間後）、疼痛閾値の平均値（病態惹起２、３、4週間後の平均値）および体重を基準に群分けを実施した。群分け翌日、ビタミンＤ誘導体（２０μｇ／ｋｇ）、デュロキセチン（３０ｍｇ／ｋｇ）またはvehicleの投与を開始した。投与液は、メチルセルロース（MC）400（富士フイルム和光純薬　＃132-05055）を注射用水（扶桑薬品工業）にて溶解させた0.5 w/v% MC溶液にてビタミンＤ誘導体もしくはデュロキセチンを懸濁させたもの、または0.5 w/v% MC溶液を用い、投与は1日1回の反復経口投与にて合計7回実施した。最終投与2時間後に、両後肢についてvon Frey testによる50%疼痛閾値の測定を実施した。なお、sham群はSTZの代わりにクエン酸緩衝液（pH4.5）のみを投与した病態非惹起群を示す。

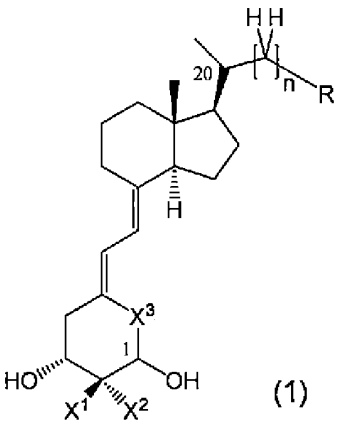
２）結果

STZ誘発性糖尿病ラットに対する本発明のビタミンＤ誘導体の疼痛抑制作用を図６に示す。本発明のビタミンＤ誘導体Ｄ０２３は、糖尿病性末梢神経障害の治療で用いられているデュロキセチン（３０ｍｇ／ｋｇ）と同等以上の疼痛抑制作用を２０μｇ／ｋｇという低用量で示した。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（１）：

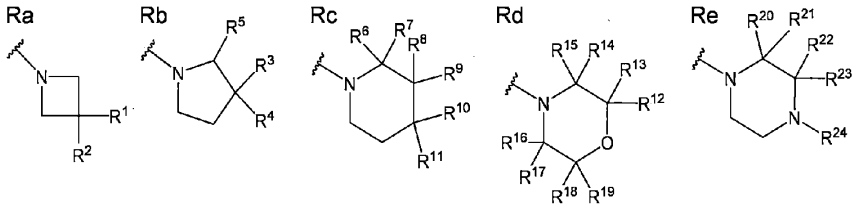
[化1]



(1)

[式中、Ｒは、下記式におけるＲａ、Ｒｂ、Ｒｃ、Ｒｄ、またはＲｅのいずれかの構造を表す。

[化2]



Ｒ[1]、Ｒ[3]、Ｒ[8]、およびＲ[10]は、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ[1]～Ｃ[6]アルキル基、Ｃ[3]～Ｃ[6]シクロアルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ[1]～Ｃ[6]アルコキシ基、ハロゲン原子、または水素原子を表す。

Ｒ[2]、Ｒ[4]、Ｒ[9]、およびＲ[11]は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基、または１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ[1]～Ｃ[6]アルキル基を表す。（但し、Ｒ[1]、Ｒ[3]、Ｒ[8]、およびＲ[10]が、それぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ[1]～Ｃ[6]アルコキシ基、またはハロゲン原子を表す場合、そのＲ[1]、

R^3、R^8、R^{10}と同一の炭素原子に置換しているR^2、R^4、R^9、R^{11}は、ヒドロキシ基ではない。）

R^6、R^7、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、およびR^{23}は、それぞれ独立して、水素原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、またはC_3～C_6シクロアルキル基を表す。

R^1とR^2、R^3とR^4、R^6とR^7、R^8とR^9、R^{10}とR^{11}、R^{12}とR^{13}、R^{14}とR^{15}、R^{16}とR^{17}、R^{18}とR^{19}、R^{20}とR^{21}、R^{22}とR^{23}は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。

R^5は、水素原子、１個の－OR^{501}基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、または１個の－OR^{501}基で置換されていてもよいC_3～C_6シクロアルキル基を表し、R^{501}は水素原子、またはC_1～C_6アルキル基を表す。

R^{24}は、水素原子、C_1～C_3アルキル基、またはC_1～C_3アルキルスルホニル基を表す。

ピロリジン環（Ｒｂ）２位の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

X^1、およびX^2は、それぞれ独立して、水素原子もしくはC_1～C_3アルキル基を表すか、またはX^1およびX^2は共同してメチリデン基、または－$(CH_2)_m$－（但しｍは２～５の整数）を形成する。

X^3は、CH_2基、または$C＝CH_2$基（但し、X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成する場合、X^3は、$C＝CH_2$基ではない。）を表す。

ｎは１～３の整数を表す。

１位の水酸基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれかを表す。

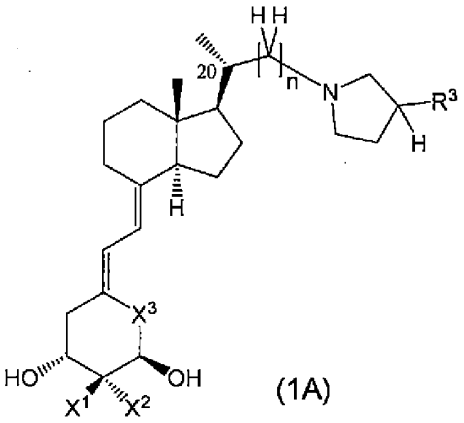
２０位のメチル基の立体化学は、（Ｒ）配置、（Ｓ）配置のいずれか

を表す。]

で表されるビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含有する、シュワン細胞分化促進作用または脱分化抑制作用により、症状が改善、または緩和される疾患の治療薬、または改善薬。

[請求項2] 式（１）で表されるビタミンＤ誘導体が、下記式（１Ａ）：

[化3]



［ｎは１～３の整数を表す。

Ｒ^{3}は１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、または１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ基を表す。

Ｘ^{1}、およびＸ^{2}は、それぞれ独立して、水素原子もしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル基を表すか、またはＸ^{1}およびＸ^{2}は共同してメチリデン基、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－（但しｍは２～５の整数）を形成する。

Ｘ^{3}は、ＣＨ$_{2}$基、またはＣ＝ＣＨ$_{2}$基（但し、Ｘ^{1}およびＸ^{2}が共同してメチリデン基を形成する場合、Ｘ^{3}は、Ｃ＝ＣＨ$_{2}$基ではない。）を表す。]

で表される、請求項１に記載の治療薬、または改善薬。

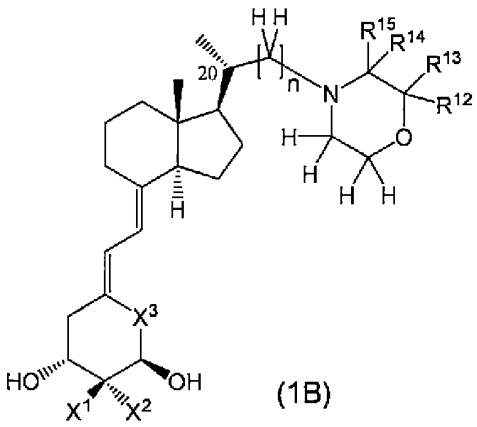
[請求項3] ｎが１を表し、

Ｒ^{3}は１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$ア

ルキル基、または１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基を表す、請求項２に記載の治療薬、または改善薬。

[請求項4] 式（１）で表されるビタミンＤ誘導体が、下記式（１Ｂ）：

[化4]



(1B)

［ｎは１～３の整数を表す。

Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}は、それぞれ独立して、水素原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、またはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル基を表す。

Ｒ^{12}とＲ^{13}、Ｒ^{14}とＲ^{15}は、互いに結合して、員数３～５の環構造を形成することができる。］

Ｘ^1、およびＸ^{2}は、それぞれ独立して、水素原子もしくはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル基を表すか、またはＸ^{1}およびＸ^{2}は共同してメチリデン基、または－（ＣＨ$_2$）$_m$－（但しｍは２～５の整数）を形成する。

Ｘ^{3}は、ＣＨ$_2$基、またはＣ＝ＣＨ$_2$基（但し、Ｘ^{1}およびＸ^{2}が共同してメチリデン基を形成する場合、Ｘ^{3}は、Ｃ＝ＣＨ$_2$基ではない。）を表す。］

で表される、請求項１に記載の治療薬、または改善薬。

[請求項5] ｎが１を表し、

Ｒ^{12}とＲ^{13}は互いに結合してシクロプロピル基を表すか、または

R^{14}、R^{15}が同時にメチル基を表す、請求項４に記載の治療薬、または改善薬。

[請求項6] X^1およびX^2が水素原子、かつX^3がCH_2基である、請求項１～５のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

[請求項7] X^1およびX^2が水素原子、かつX^3が$C=CH_2$基である、請求項１～５のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

[請求項8] X^1およびX^2が共同してメチリデン基を形成し、かつX^3がCH_2基である、請求項１～５記載のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

[請求項9] ｎが２を表す、請求項１、２、４、または６～８のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

[請求項10] 式（１）で表されるビタミンＤ誘導体が、下記いずれかのビタミンＤ誘導体、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項１～９のいずれかに記載の治療薬、または改善薬：

(1)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-エチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-２-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００５）

(2)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((Ｒ)-3-エチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-２-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ００６）

(3)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３０）

(4)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒ

ドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０３４）

(5)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４２）

(6)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０４３）

(7)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５１）

(8)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５２）

(9)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５７）

(10)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０５８）

(11)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオク

タヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６３）

(12)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(3,3-ジフルオロプロピル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０６４）

(13)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８０）

(14)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８１）

(15)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８２）

(16)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(1,1-ジフルオロエチル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８３）

(17)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８６）

(18)（1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒド

ロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｂ０８７）

(19) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０１９）

(20) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２２）

(21) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２３）

(22) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-モルホリノブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２４）

(23) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-2-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-2-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０２５）

(24) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３０）

(25) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-(ジフルオロメチル)モルホリノ)ブタン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０３４）

(26) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-2-メ

チルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４１）

(27) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((R)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４２）

(28) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-4-((S)-3-メチルモルホリノ)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４３）

(29) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-メチル-1-((R)-5-モルホリノペンタン-2-イル)オクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｄ０４４）

(30) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)-4-メチレンシクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｆ００６）

(31) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-2-イル)-7a-メチルオクタヒドロ-4H-インデン-4-イリデン)エチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオール（化合物Ｇ００６）

[請求項11] シュワン細胞分化促進作用または脱分化抑制作用により、症状が改善、または緩和される疾患が、化学療法誘発性脱髄疾患（Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ　Ｉｎｄｕｃｅｄ　ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ　ｎｅｕｒｏｐａｔｈｙ：ＣＩＰＮ）である、請求項１～１０のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

[請求項12] シュワン細胞分化促進作用または脱分化抑制作用により、症状が改善、または緩和される疾患が、糖尿病性末梢神経障害（Ｄｉａｂｅｔｉｃ　Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｙ：ＤＮ）である、請求項１～１０のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

[請求項13] シュワン細胞分化促進作用または脱分化抑制作用により、症状が改

善、または緩和される疾患が、重症筋無力症（Ｍｙｅａｓｔｅｎｉａ　ｇｒａｖｉｓ：ＭＧ）である、請求項１～１０のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。

[請求項14] シュワン細胞分化促進作用または脱分化抑制作用により、症状が改善、または緩和される疾患が、筋委縮性側索硬化症（Ａｍｙｏｔｒｏｐｈｉｃ　ｌａｔｅｒａｌ　ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ：ＡＬＳ）である、請求項１～１０のいずれかに記載の治療薬、または改善薬。