(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2008-540657
(P2008-540657A)
(43)公表日　平成20年11月20日(2008.11.20)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07J 63/00	(2006.01)	C07J	63/00	CSP	4C086
A61K 31/56	(2006.01)	A61K	31/56		4C091
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111	
A61P 37/06	(2006.01)	A61P	37/06		
A61P 35/02	(2006.01)	A61P	35/02		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 27 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2008-512387 (P2008-512387)
(86)(22)出願日　平成18年5月15日 (2006.5.15)
(85)翻訳文提出日　平成20年1月15日 (2008.1.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/018613
(87)国際公開番号　WO2006/124710
(87)国際公開日　平成18年11月23日 (2006.11.23)
(31)優先権主張番号　60/682,364
(32)優先日　平成17年5月18日 (2005.5.18)
(33)優先権主張国　米国 (US)

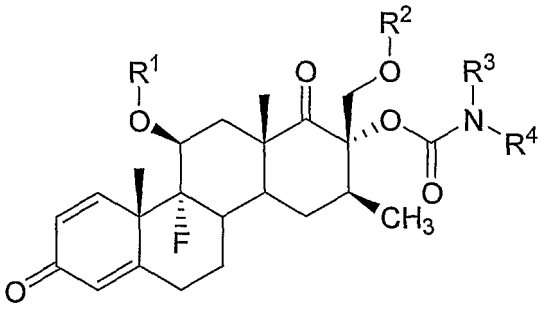
(71)出願人　390023526
メルク　エンド　カムパニー　インコーポレーテッド
MERCK & COMPANY INCOPORATED
アメリカ合衆国. ニュージャーシィ, ローウエイ, イースト　リンカーン　アヴェニュー　１２６
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100140523
弁理士　渡邊　千尋

最終頁に続く

(54)【発明の名称】選択的グルココルチコイド受容体リガンドとしてのＤ－ホモアンドロスター１７－イル－カーバメート誘導体

(57)【要約】
本発明は、様々な自己免疫性および炎症性疾患または状態の治療に有用な選択的グルココルチコイド受容体リガンドであるＤ－ホモアンドロスター１７－イル－カーバメート誘導体を目的とする。本発明はまた医薬組成物および使用方法を含む。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ
【化１】



［式中、
R^1およびR^2は独立に、R^a、－Ｃ（Ｏ）－R^aおよび－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^a）R^aから成るグループから選択され、
R^3およびR^4は独立に、水素、C_{1-10}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびC_{1-10}フルオロアルキルから成るグループから選択され、
Ｒａのおのおのは独立に、水素、C_{1-10}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびC_{1-10}フルオロアルキルから成るグループから選択される］
の化合物または医薬的に許容されるその塩。
【請求項２】
R^2が水素およびCH_3－Ｃ（Ｏ）－から選択される請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
R^1が水素およびCF_3－（ＣＯ）－から選択される請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
R^3が水素である請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
R^4がC_{1-10}アルキルおよびC_{3-10}シクロアルキルから選択される請求項４に記載の化合物。
【請求項６】
R^1が水素またはCF_3－（ＣＯ）－から選択され、
R^2が水素およびCH_3－Ｃ（Ｏ）－から選択され、
R^3が水素であり、
R^4がC_{1-10}アルキルおよびC_{3-10}シクロアルキルから選択される請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
R^4がC_{1-6}アルキルである請求項６に記載の化合物。
【請求項８】
R^4がシクロペンチル、シクロヘキシルおよびアダマンタニルから選択される請求項６に記載の化合物。
【請求項９】
R^1およびR^2が水素である請求項６に記載の化合物。
【請求項１０】
以下のグループ：
（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメート、

（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター１，４－ジエン－１７－イル－（２－ペンチル）カーバメート、
（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター１，４－ジエン－１７－イル－（２－メチル－ペンチル）カーバメート、
（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター１，４－ジエン－１７－イル－（３－メチル－２－プロピル）カーバメート、
（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－トリフルオロアセトキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－［（アセチルオキシ）メチル］－Ｄ－ホモアンドロスター１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメート、
（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－［（アセチルオキシ）メチル］－Ｄ－ホモアンドロスター１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメート、
（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－トリフルオロアセトキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメート、
（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター１，４－ジエン－１７－イル－（シクロペンチル）カーバメート、
（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター１，４－ジエン－１７－イル－（シクロヘキシル）カーバメート
または上記のいずれかの医薬的に許容される塩から選択される請求項１に記載の化合物。

【請求項１１】

請求項１に記載の化合物を医薬的に許容される担体と共に含む医薬組成物。

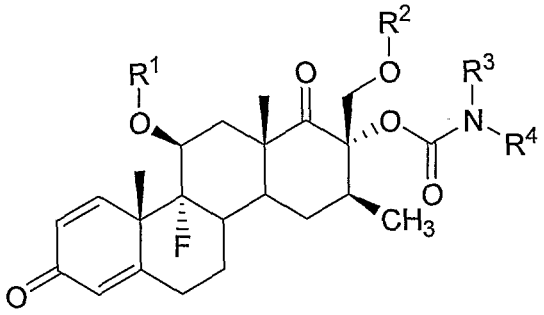
【請求項１２】

請求項１に記載の化合物をグルココルチコイド受容体介在疾患または状態の治療に有効な量で患者に投与する、このような治療を要する哺乳類患者のグルココルチコイド受容体介在疾患または状態の治療方法。

【請求項１３】

グルココルチコイド受容体介在疾患または状態が、組織拒絶、白血病、リンパ腫、クッシング症候群、急性副腎不全、先天性副腎過形成、リウマチ熱、結節性多発動脈炎、多肉芽腫性動脈炎、骨髄様細胞系阻害、免疫増殖／アポトーシス、ＨＰＡ軸抑制および調節、高コルチゾール血症、卒中および脊髄損傷、高カルシウム血症、高グリシン血症、急性副腎不全、慢性原発性副腎不全、続発性副腎不全、先天性副腎過形成、脳水腫、血小板減少症、リトル症候群、肥満症、代謝症候群、炎症性腸疾患、全身性ループス・エリテマトーデス、結節性多発動脈炎、ウェジナー肉芽腫症、巨細胞性動脈炎、リウマトイド関節炎、若年性リウマトイド関節炎、ブドウ膜炎、枯草熱、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、血管神経性浮腫、閉塞性肺疾患、喘息、腱炎、滑液嚢炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性慢性活動性肝炎、臓器移植、肝炎、硬変、炎症性頭皮脱毛症、皮下脂肪組織炎、乾癬、円板状ループス・エリテマトーデス、炎症嚢胞、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、全身性ループス・エリテマトーデス、皮膚筋炎、妊娠性ヘルペス、好酸球性筋膜炎、再発性多発性軟骨炎、炎症性脈管炎、サルコイドーシス、スイーツ病、反応性１型らい病、毛細血管腫、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、剥脱性皮膚炎、結節性紅斑炎、にきび、多毛症、中毒性皮膚融解症、多形性紅斑、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、細胞アポトーシス、癌、カポジ肉腫、色素性網膜炎、認識能力、記憶および学習強化、抑鬱、耽溺、情緒障害、慢性疲労症候群、統合失調症、睡眠障害および不安から成るグループから選択される請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】
グルココルチコイド受容体介在疾患または状態が、組織拒絶、クッシング症候群、炎症性腸疾患、全身性ループス・エリテマトーデス、リウマトイド関節炎、若年性リウマトイド関節炎、枯草熱、アレルギー性鼻炎、喘息、臓器移植、炎症性頭皮脱毛症、乾癬、円板状ループス・エリテマトーデスおよび抑鬱から成るグループから選択される請求項１２に記載の方法。
【請求項１５】
請求項１に記載の化合物をグルココルチコイド受容体の変調に有効な量で哺乳動物に投与する、哺乳動物のグルココルチコイド受容体の活性化、阻害、作動および拮抗作用の選択的変調方法。
【請求項１６】
有効量の請求項１に記載の化合物を哺乳動物に投与する、哺乳動物のグルココルチコイド受容体を部分的または全面的に拮抗、阻害、作動または変調する方法。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
細胞内受容体（ＩＲ）は、遺伝子発現の調節に関与する構造的に近縁のタンパク質のクラスである。ステロイドホルモン受容体は、典型的にはエストラジオール、プロゲステロンおよびコルチゾールのような内因性ステロイドから成る天然リガンドをもつこのスーパーファミリーのサブセットである。これらの受容体に対する人工リガンドはヒトの健康に重要な役割を果たし、これらの受容体のうちでグルココルチコイド受容体はヒトの生理および免疫応答に不可欠な役割を有している。グルココルチコイド受容体と相互作用するステロイドは強力な抗炎症剤であることが証明された。本発明の目的は、強力な抗炎症性および免疫抑制活性を有しており副作用、効力、毒性および／または代謝に関してステロイド系グルココルチコイドリガンドよりも優れた利点を有している選択的グルココルチコイド受容体モジュレーターである新規な化合物のクラスを提供することである。
【発明の開示】
【０００２】
本発明は、様々な自己免疫性および炎症性疾患または状態の治療に有用な選択的グルココルチコイド受容体リガンドであるＤ－ホモアンドロスター１７－イル－カーバメート誘導体を目的とする。本発明はまた、医薬組成物および使用方法を含む。
【０００３】
本発明は、式Ｉ
【０００４】
【化２】



［式中、
R^1およびR^2は独立に、R^a、－Ｃ（Ｏ）－R^aおよび－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^a）R^aから成るグループから選択され、
R^3およびR^4は独立に、水素、C_{1-10}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、アリール、ヘテロアルール、ヘテロシクリルおよびC_{1-10}フルオロアルキルから成るグループから選択され、

Ｒａのおのおのは独立に、水素、Ｃ$_{1-10}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、アリール、ヘテロアルール、ヘテロシクリルおよびＣ$_{1-10}$フルオロアルキルから成るグループから選択される］
の化合物属を含む。

【０００５】

この属内で、本発明はＲ^{2}が水素およびＣＨ$_{3}$－Ｃ（Ｏ）－から選択される式Ｉの化合物の亜属を含む。

【０００６】

同じくこの属内で、本発明はＲ^{1}が水素およびＣＦ$_{3}$－（ＣＯ）－から選択される式Ｉの化合物の亜属を含む。

【０００７】

同じくこの属内で、本発明はＲ^{3}が水素である式Ｉの化合物の亜属を含む。この亜属内で、本発明はＲ^{4}がＣ$_{1-10}$アルキルおよびＣ$_{3-10}$シクロアルキルから選択される式Ｉの化合物のクラスを含む。

【０００８】

同じくこの属内で、本発明はＲ^{1}が水素またはＣＦ$_{3}$－（ＣＯ）－から選択され、Ｒ^{2}が水素およびＣＨ$_{3}$－Ｃ（Ｏ）－から選択され、Ｒ^{3}が水素であり、Ｒ^{4}がＣ$_{1-10}$アルキルおよびＣ$_{3-10}$シクロアルキルから選択される式Ｉの化合物の亜属を含む。

【０００９】

この亜属内で、本発明はＲ^{4}がＣ$_{1-6}$アルキルである式Ｉの化合物のクラスを含む。

【００１０】

同じくこの亜属内で、本発明はＲ^{4}がシクロペンチル、シクロヘキシルおよびアダマンタニルから選択される式Ｉの化合物のクラスを含む。

【００１１】

同じくこの亜属内で、本発明はＲ^{1}およびＲ^{2}が水素である式Ｉの化合物のクラスを含む。

【００１２】

本発明の代表例は以下の化合物である：

（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメート、

（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（２－ペンチル）カーバメート、

（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（２－メチル－ペンチル）カーバメート、

（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（３－メチル－２－プロピル）カーバメート、

（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－トリフルオロアセトキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－［（アセチルオキシ）メチル］－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメート、

（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－［（アセチルオキシ）メチル］－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメート、

（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－トリフルオロアセトキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメート、

（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１

７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター１，４－ジエン－１７－イル－（シクロペンチル）カーバメート、
（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター１，４－ジエン－１７－イル－（シクロヘキシル）カーバメート
または上記のいずれかの医薬的に許容される塩。

【００１３】

本発明の別の実施態様は、式Ｉの化合物を医薬的に許容される担体と共に含む医薬組成物を包含する。

【００１４】

本発明の別の実施態様は、式Ｉの化合物をグルココルチコイド受容体介在疾患または状態の治療に有効な量で患者に投与する、このような治療を要する哺乳類患者のグルココルチコイド受容体介在疾患または状態の治療方法を包含する。

【００１５】

この実施態様は、グルココルチコイド受容体介在疾患または状態が以下のグループから選択される上記方法を包含する：組織拒絶、白血病、リンパ腫、クッシング症候群、急性副腎不全、先天性副腎過形成、リウマチ熱、結節性多発動脈炎、多肉芽腫性動脈炎、骨髄様細胞系阻害、免疫増殖／アポトーシス、ＨＰＡ軸抑制および調節、高コルチゾール血症、卒中および脊髄損傷、高カルシウム血症、高グリシン血症、急性副腎不全、慢性原発性副腎不全、続発性副腎不全、先天性副腎過形成、脳水腫、血小板減少症、リトル症候群、肥満症、代謝症候群、炎症性腸疾患、全身性ループス・エリテマトーデス、結節性多発動脈炎、ウェジナー肉芽腫症、巨細胞性動脈炎、リウマトイド関節炎、若年性リウマトイド関節炎、ブドウ膜炎、枯草熱、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、血管神経性浮腫、閉塞性肺疾患、喘息、腱炎、滑液嚢炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性慢性活動性肝炎、臓器移植、肝炎、硬変、炎症性頭皮脱毛症、皮下脂肪組織炎、乾癬、円板状ループス・エリテマトーデス、炎症嚢胞、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、全身性ループス・エリテマトーデス、皮膚筋炎、妊娠性ヘルペス、好酸球性筋膜炎、再発性多発性軟骨炎、炎症性脈管炎、サルコイドーシス、スイーツ病、反応性１型らい病、毛細血管腫、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、剥脱性皮膚炎、結節性紅斑炎、にきび、多毛症、中毒性皮膚融解症、多形性紅斑、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、細胞アポトーシス、癌、カポジ肉腫、色素性網膜炎、認識能力、記憶および学習強化、抑鬱、耽溺、情緒障害、慢性疲労症候群、統合失調症、睡眠障害および不安。

【００１６】

本発明の別の実施態様は、式Ｉの化合物をグルココルチコイド受容体の変調に有効な量で哺乳動物に投与する、哺乳動物のグルココルチコイド受容体の活性化、阻害、作動および拮抗作用の選択的変調方法を包含する。

【００１７】

本発明の代表例は後述の実施例の化合物である。

【００１８】

定義

異なる指示がない限り、以下の定義を使用して本発明を記載する。

【００１９】

“アルキル”、および、アルコキシ、アルカノイルのような接頭辞“アルキ”を有する他の基は、直鎖状または分枝状または双方の混在する炭素鎖を意味する。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－およびｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルなどを含む。

【００２０】

“フルオロアルキル”は、１つ以上の水素原子が置換可能位置の最大数までのフルオロ原子で置換されている上記に定義のアルキルを意味する。

【００２１】
“アルケニル”は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含み、直鎖状または分枝状または双方の混在する炭素鎖を意味する。アルケニルの例は、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、１－プロペニル、２－ブテニル、２－メチル－２－ブテニルなどである。
【００２２】
“アルキニル”は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含み、直鎖状または分枝状または双方の混在する炭素鎖を意味する。アルキニルの例は、エチニル、プロパルギル、３－メチル－１－ペンチニル、２－ヘプチニルなどである。
【００２３】
“シクロアルキル”は、指示された数の炭素原子を有している単環、二環または三環式飽和炭素環を意味する。この用語はまた、結合点が非芳香部分に存在するアリール基に融合した単環を包含する。シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、アダマンタニルなどである。
【００２４】
“アリール”は、炭素原子だけを含有する単環または二環式芳香環を意味する。この用語はまた、結合点が芳香部分に存在する単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリル基に融合したアリール基を含む。アリールの例は、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニル、１，４－ベンゾジオキサニルなどである。
【００２５】
“ヘテロアリール”は、Ｎ、ＯおよびＳから選択された少なくとも１つのヘテロ原子を含有し各環に５－６原子を含む単環または二環式芳香環を意味する。ヘテロアリールの例は、ピロリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フロ（２，３－ｂ）ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリルなどである。
【００２６】
“ヘテロシクリル”は、Ｎ、ＳおよびＯから選択された少なくとも１つのヘテロ原子を含有し各環に３－１０原子を含み結合点が炭素または窒素である単環または二環式飽和環を意味する。この用語はまた、アリールまたはヘテロアリール基に融合し結合点が非芳香部分に存在する単環式複素環を含む。“ヘテロシクリル”の例は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、２，３－ジヒドロフロ（２，３－ｂ）ピリジル、ベンズオキサジニル、テトラヒドロヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリルなどである。この用語はまた、芳香族でない部分不飽和の単環、例えば、窒素を介して結合した２－または４－ピリドン、または、Ｎ－置換－（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジン－２，４－ジオン（Ｎ－置換ウラシル）を含む。
【００２７】
略号
略号は以下に指示した意味を有している：
ＡＩＢＮ＝２．２’－アゾビスイソブチロニトリル、
Ｂ．Ｐ．＝過酸化ベンゾイル、
Ｂｎ＝ベンジル、
CCl_4＝四塩化炭素、
Ｄ＝－Ｏ（CH_2）$_3$Ｏ－
ＤＡＳＴ＝ジエチルアミン三フッ化イオウ、
ＤＣＣ＝ジシクロヘキシルカルボジイミド、

ＤＣＩ＝１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド、
ＤＥＡＤ＝ジエチルアゾジカルボキシレート、
ＤＩＢＡＬ＝ジイソブチルアルミニウムヒドリド、
ＤＭＥ＝エチレングリコールジメチルエーテル、
ＤＭＡＰ＝４－（ジメチルアミノ）ピリジン、
ＤＭＦ＝Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、
ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド、
Et_3N＝トリエチルアミン、
ＬＤＡ＝リチウムジイソプロピルアミド、
ｍ－ＣＰＢＡ＝メタクロロ過安息香酸、
ＮＢＳ＝Ｎ－ブロモスクシンイミド、
ＮＳＡＩＤ＝非ステロイド系抗炎症薬、
ＰＣＣ＝ピリジニウムクロロクロメート、
ＰＤＣ＝ピリジニウムジクロメート、
Ｐｈ＝フェニル、
１，２－Ｐｈ＝１，２－ベンゼンジイル、
Ｐｙｒ＝ピリジンジイル、
Ｑｎ＝７－クロロキノリン－２－イル、
R^S＝$-CH_2SCH_2CH_2Ph$、
ｒ．ｔ．＝室温、
ｒａｃ．＝ラセミ、
ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン、
ＴＨＰ＝テトラヒドロピラン－２－イル、

アルキル基略号：

Ｍｅ＝メチル、
Ｅｔ＝エチル、
ｎ－Ｐｒ＝ノーマルプロピル、
ｉ－Ｐｒ＝イソプロピル、
ｎ－Ｂｕ＝ノーマルブチル、
ｉ－Ｂｕ＝イソブチル、
ｓ－Ｂｕ＝第二級ブチル、
ｔ－Ｂｕ＝第三級ブチル、
ｃ－Ｐｒ＝シクロプロピル、
ｃ－Ｂｕ＝シクロブチル、
ｃ－Ｐｅｎ＝シクロペンチル、
ｃ－Ｈｅｘ＝シクロヘキシル、

光学異性体－ジアステレオマー－幾何異性体－互変異性体

式Ｉの化合物は１つ以上の非対称中心を含み、従って、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単一鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして生じ得る。本発明は式Ｉの化合物のこのような異性体形態をすべて含意する。

【００２８】

本文中に記載の化合物のあるものは、オレフィン系二重結合を含んでおり、異なる記載がない限り、ＥおよびＺ幾何異性体の双方を含意する。

【００２９】

本文中に記載の化合物のあるものは、異なる水素結合点を有して存在でき、互変異性体と呼ばれる。このような例はケトンおよびケト－エノール互変異性体として知られたそのエノール形態である。個々の互変異性体とそれらの混合物は式Ｉの化合物に包含される。

【００３０】

式Ｉの化合物は、例えばＭｅＯＨまたはＥｔＯＡｃまたはそれらの混合物のような適当な溶媒から分別結晶化することによって鏡像異性体のジアステレオ異性体対に分割できる

。このようにして得られた鏡像異性体対は、例えば光学活性アミンを分解剤として使用するかキラルＨＰＬＣカラムを使用する慣用の手段によって個々の立体異性体に分割できる。

【００３１】

あるいは、一般式ＩまたはＩａの化合物の鏡像異性体のいずれかを、光学的に純粋な出発材料または既知の立体配置の試薬を使用する立体特異的合成によって得ることもできる。

【００３２】

塩

“医薬的に許容される塩”という用語は、無機または有機の塩基および無機または有機の酸のような医薬的に許容される無毒性塩基または酸から製造された塩を表す。無機塩基から誘導された塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などを含む。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウムの塩が特に好ましい。医薬的に許容される有機の無毒性塩基から誘導された塩は、第一級、第二級および第三級アミン、天然産生置換アミンを含む置換アミン、環状アミンの塩、および、塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチル－モルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどを含む。

【００３３】

本発明の化合物が塩基性のとき、塩は医薬的に許容される無機および有機の酸を含む無毒性酸から製造できる。このような酸は、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコ酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、ｐ－トルエンスルホン酸などである。クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸が特に好ましい。

【００３４】

用量範囲

本文中に使用した式Ｉの化合物という表現が医薬的に許容されるその塩を含意することは理解されよう。

【００３５】

式Ｉの化合物の予防的または治療的用量の多少はもちろん、治療される状態の種類と重篤度、特定の式Ｉの化合物およびその投与経路次第で変更されるであろう。用量はまた、個人患者の年齢、体重、全身健康状態、性別、食事、投与時期、排泄速度、併用薬剤、応答、などの多様な要因次第で変更されるであろう。一般的に、１日あたりの用量は、哺乳動物の体重１ｋｇあたり約０．００１ｍｇ－約１００ｍｇ、好ましくは０．０１ｍｇ－約１０ｍｇ／ｋｇである。また、いくつかの症例ではこれらの範囲外の投薬量を使用することが必要であろう。

【００３６】

単一剤形を調製するために担体材料に組合せる有効成分の量は、治療される宿主および特定の投与方式次第で変更されるであろう。例えば、ヒトへの経口投与目的の配合物は、全組成物の約５－９５パーセントの範囲で変更できる適正量の担体材料に配合した約０．５ｍｇ－約５ｇの有効成分を含有するであろう。薬量単位形態は一般に、約１ｍｇ－約２ｇの有効成分、典型的には２５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、８００ｍｇまたは１０００ｍｇの有効成分を含有

するであろう。

【００３７】

医薬組成物

グルココルチコイド受容体介在疾患を治療するためには式Ｉの化合物を、医薬的に許容される慣用の無毒性担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する薬量単位配合物として経口、表在、非経口、スプレー吸入、直腸内経由で投与するとよい。本文中に使用した非経口という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入方法を含む。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコなどの温血動物の治療に加えて、本発明の化合物はヒトの治療に有効である。

【００３８】

有効成分を含有する医薬組成物は、錠剤、トローチ剤、甘味入り錠剤、溶液、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルション、硬または軟カプセル、シロップまたはエリキシル剤のような経口使用に適した形態でよい。経口使用目的の組成物は医薬組成物製造業界で公知のいずれかの方法に従って調製でき、このような組成物は、医薬的にエレガントで服用し易い製剤を提供するために、甘味料、着香料、着色料および保存料から成るグループから選択された１種以上の補助剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に適した医薬的に許容される無毒性賦形剤に混合された有効成分を含有する。これらの賦形剤は例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；トウモロコシデンプン、アルギン酸のような造粒および崩壊剤；デンプン、ゼラチンまたはアラビアガムのような結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクのような滑沢剤であろう。錠剤は剤皮なしでもよく、または、胃腸管での崩壊および吸収を遅らせて長期間持続作用を与えるように公知技術によって剤皮をかけてもよい。例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートのような徐放材料を使用し得る。また、調節放出される浸透圧治療用錠剤を形成するためにＵ．Ｓ．Ｐａｔｅｎｔ　４，２５６，１０８；４，１６６，４５２；および４，２６５，８７４に記載された技術によって剤皮をかけてもよい。

【００３９】

経口使用するための配合物はまた、有効成分を、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンのような不活性固体担体と混合した硬質ゼラチンカプセル、または、有効成分を、プロピレングリコール、ＰＥＧおよびエタノールのような水混和性溶媒またはピーナツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油のような油媒体と混合した軟質ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

【００４０】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合された有効物質を含有する。このような賦形剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアガムのような懸濁化剤である。分散剤または湿潤剤は、天然産生ホスファチド例えばレシチン、または、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合産物例えばポリオキシエチレンステアレート、または、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合産物例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、または、脂肪酸およびヘキシトールに由来の部分エステルとエチレンオキシドとの縮合産物例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、または、脂肪酸および無水ヘキシトールに由来の部分エステルとエチレンオキシドとの縮合産物例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートでよい。水性懸濁液はまた、１種以上の保存料、例えば、エチルまたはｎ－プロピル，ｐ－ヒドロキシベンゾエート、１種以上の着色料、１種以上の着香料、または、ショ糖、サッカリンまたはアスパルテームのような１種以上の甘味料を含有し得る。

【００４１】

油性懸濁液は、有効成分を落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココヤシ油のような植物油または液体パラフィンのような鉱油に懸濁させることによって配合し得る。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールを含有し得る。服

用し易い経口製剤を提供するために上記に挙げた甘味料、着香料を添加してもよい。これらの組成物はアスコルビン酸のような抗酸化剤の添加によって保存できる。

【００４２】

水を加えて水性懸濁液を調製するための適当な分散性粉末および顆粒は、有効成分を分散または湿潤剤、懸濁化剤および１種以上の保存剤と混合して提供される。適当な分散または湿潤剤および懸濁化剤の例は上記に示した。追加の賦形剤、例えば、甘味料、着香料および着色料を存在させてもよい。

【００４３】

本発明の医薬組成物はまた、水中油エマルションの形態でもよい。油相は、オリーブ油もしくは落花生油のような植物油または液体パラフィンのような鉱油またはそれらの混合物でよい。適当な乳化剤は、大豆レシチンのような天然産生ホスファチド、脂肪酸と無水ヘキシトールに由来のエステルまたは部分エステル例えばソルビタンモノオレエート、および、上記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合産物例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートでよい。エマルションはさらに甘味料および着香料を含有し得る。

【００４４】

シロップおよびエリキシル剤は、甘味料、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖と共に配合される。このような配合物はさらに、粘滑薬、保存料、着香料および着色料を含有し得る。医薬組成物は水性または油性の注射用滅菌懸濁液の形態でもよい。この懸濁液は上述の適当な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用して公知の技術に従って配合し得る。注射用滅菌製剤はまた、非経口的に許容される無毒性希釈剤または溶媒中の注射用滅菌溶液または懸濁液、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液でもよい。使用し得る適格なビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液である。エタノール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールのような助溶媒を使用してもよい。さらに、溶媒または懸濁媒体として無菌の不揮発油が慣用である。このためには、合成モノ－またはジグリセリドのような口当たりのいい不揮発油を使用し得る。さらに、オレイン酸のような脂肪酸も注射剤の調製に有用である。

【００４５】

式Ｉの化合物はまた、薬物を直腸投与する座薬剤の形態で投与されてもよい。これらの組成物は、周囲温度で固体であるが直腸温度で液体になり従って直腸で融解して薬物を放出する適当な非刺激性賦形剤に薬物を混合することによって調製できる。このような材料はカカオ脂およびポリエチレングリコールである。

【００４６】

表在使用には、式Ｉの化合物を含有するクリーム、軟膏、ジェル、溶液または懸濁液などを使用する。（本願で、表在使用は口内洗剤および含嗽剤を含む）。表在用配合物は一般に、医薬担体、助溶媒、乳化剤、浸透促進剤、保存剤系および皮膚緩和剤を含み得る。

【００４７】

用途

式Ｉの化合物はグルココルチコイド受容体を選択的に変調する能力を有するので、様々な炎症性および自己免疫性疾患および状態の治療、予防または進行阻止に有用である。従って本発明の化合物は、以下の疾患または状態の治療、予防または軽減に有用である：炎症、組織拒絶、自己免疫、白血病およびリンパ腫のような様々な悪性疾患、クッシング症候群、急性副腎不全、先天性副腎過形成、リウマチ熱、結節性多発動脈炎、多肉芽腫性動脈炎、骨髄様細胞系阻害、免疫増殖／アポトーシス、ＨＰＡ軸抑制および調節、高コルチゾール血症、卒中および脊髄損傷、高カルシウム血症、高グリシン血症、急性副腎不全、慢性原発性副腎不全、続発性副腎不全、先天性副腎過形成、脳水腫、血小板減少症、リトル症候群、肥満症および代謝症候群。

【００４８】

本発明の化合物はまた、炎症性腸疾患、全身性ループス・エリテマトーデス、結節性多発動脈炎、ウェジナー肉芽腫症、巨細胞性動脈炎、リウマトイド関節炎、若年性リウマト

イド関節炎、ブドウ膜炎、枯草熱、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、血管神経性浮腫、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腱炎、滑液嚢炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性慢性活動性肝炎、臓器移植、肝炎および硬変のような全身的炎症を示す疾患状態の治療、予防または進行阻止に有用である。

【００４９】

本発明の化合物は、炎症性頭皮脱毛症、皮下脂肪組織炎、乾癬、円板状ループス・エリテマトーデス、炎症嚢胞、アトピー性皮膚炎、壊疽性膿皮症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、全身性ループス・エリテマトーデス、皮膚筋炎、妊娠性ヘルペス、好酸球性筋膜炎、再発性多発性軟骨炎、炎症性脈管炎、サルコイドーシス、スイーツ病、反応性１型らい病、毛細血管腫、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、剥脱性皮膚病、結節性紅斑炎、にきび、多毛症、中毒性皮膚融解症、多形性紅斑、皮膚Ｔ細胞リンパ腫のような様々な表在性疾患の治療、予防または進行阻止に有用である。

【００５０】

本発明の化合物はまた、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、細胞アポトーシス、カポジ肉腫を非限定例とする癌、免疫系活性化および変調、炎症性応答の減感、ＩＬ－１発現、ナチュラルキラー細胞発生、リンパ性白血病に関連する疾患状態の治療、予防または進行阻止、および、色素性網膜炎の治療に有用である。認識および行動のプロセスもグルココルチコイド治療に感受性である。この場合、アンタゴニストが認識能力、記憶および学習強化、抑鬱、耽溺、情緒障害、慢性疲労症候群、統合失調症、卒中、睡眠障害および不安のようなプロセスの治療に有用である可能性を秘めている。

【００５１】

好ましくは本発明の化合物は以下に挙げる疾患または状態の治療に有用である。

【００５２】

１．アレルギー状態

適正な慣用治療試験に応答しない重篤なまたは病的なアレルギー状態のコントロール；季節性または通年性アレルギー性鼻炎;気管支喘息；接触皮膚炎；アトピー性皮膚炎；血清病；薬物過敏反応。

【００５３】

２．リウマチ性疾患

以下の疾患の急性エピソードまたは急性憎悪中に補助療法として短期間投与：乾癬性関節炎；若年性リウマトイド関節炎を含むリウマトイド関節炎（選択される症例は低用量維持を要する）；強直性脊椎炎；急性および亜急性滑液嚢炎；急性非特異的腱滑膜炎；急性痛風性関節炎；外傷後骨関節炎；骨関節炎の滑膜炎；および上顆炎。

【００５４】

３．皮膚科疾患

天疱瘡；水疱性疱疹状皮膚炎；重篤な多形性紅斑（スチーブンスージョンソン症候群）；剥脱性皮膚炎；きのこ状真菌症；重篤な乾癬；重篤な脂漏性皮膚炎。

【００５５】

４．眼科疾患

眼およびその付属器に関与する重篤な急性および慢性のアレルギーおよび炎症プロセス例えば：アレルギー性結膜炎；角膜炎；アレルギー性角膜辺縁潰瘍；眼性帯状疱疹；虹彩炎および虹彩毛様体炎；脈絡網膜炎；前眼部炎症；びまん性後部ブドウ膜炎および脈絡炎；視神経炎；交感性眼炎。

【００５６】

５．内分泌障害

原発性または続発性副腎皮質不全；先天性副腎過形成；非化膿性甲状腺炎；癌に付随する高カルシウム血症。

【００５７】

６．呼吸器疾患

症候性サルコイドーシス；他の手段で管理できないレフレル症候群；ベリリウム中毒；

劇症または播種性肺結核（適正な抗結核化学療法に併用）；嚥下性肺炎。

【００５８】

７．肝臓障害

成人の特発性血小板減少性紫斑病；成人の続発性血小板減少性紫斑病；後天性（自己免疫性）溶血性貧血；赤芽球減少症（ＲＢＣ貧血）；先天性（赤血球系）形成不全貧血。

【００５９】

８．腫瘍形成疾患

成人の白血病およびリンパ腫；小児の急性白血病の緩和的管理。

【００６０】

９．浮腫状態

特発型またはループス・エリテマトーデス原因の尿毒症のないネフローゼ症候群の利尿またはタンパク尿の寛解を誘導するため。式Ｉの化合物は様々な原因の脳水腫患者の治療に使用できる。脳腫瘍に続発した頭蓋内圧上昇患者の手術前準備、手術不能患者または脳新生物再発患者の緩和、神経外科手術に伴う脳浮腫の管理にも使用できる。頭部傷害または偽脳腫瘍が原因の脳浮腫患者のうちには式Ｉの化合物による治療で効果が得られるものもある。

【００６１】

１０．胃腸疾患

潰瘍性大腸炎および限局性腸炎の危険期。

【００６２】

１１．その他

クモ膜下ブロックおよび切迫ブロックのある結核性髄膜炎に適切な抗結核化学療法と併用；神経または心筋に関与するトリキネラ症；全身性ループス・エリテマトーデスおよび急性リウマチ性心臓炎の選択症例の急性憎悪期または維持療法として；シスプラチンおよび非シスプラチン催吐性化学療法に付随する嘔吐および吐き気を管理するためにオンダンセトロンと併用。

【００６３】

併用療法

本発明はまた、式Ｉの化合物と１種以上の別の薬剤とを要治療患者に同時に投与する、グルココルチコイド受容体介在疾患の治療方法を包含する。喘息または慢性閉塞性肺疾患の治療または予防には、式Ｉの化合物を、以下のグループから選択された１種以上の薬剤と併用し得る：９－アゴニスト（例えば、サルメテロール）、テオフィリン、抗コリン作用薬（例えば、アトロピンおよびイプラトロピウムブロミド）、クロモリン、ネドクロミリルおよびロイコトリエンモディファイア（例えば、モンテルカスト）。炎症の治療または予防には式Ｉの化合物を以下のグループから選択された１種以上の薬剤と併用し得る：アセチルサリチル酸のようなサリチレート、インドメタシン、スリンダク、メフェナミク、メクロフェナミク、トルフェナミク、トルメチン、ケトロラック、ジコフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフィンおよびオキサプロジンなどの非ステロイド系抗炎症薬、エタネルセプトおよびインフリキシマブのようなＴＮＦインヒビター、ＩＬ－１受容体アンタゴニスト、メトトレキセート、レフルノミド、アザチオプリンおよびシクロスポリンなどの細胞障害または免疫抑制薬、金化合物、ヒドロキシクロロキンまたはスルファサラジン、ペニシラミン、ダルブフェロンおよびｐ３８キナーゼインヒビター。式Ｉの化合物はまた、グルココルチコイド介在疾患を治療し同時に破骨細胞介在骨吸収を阻害するためにアレンドロネートのようなビスホネートと併用し得る。

【００６４】

合成方法および実施例

つぎに本発明を以下の非限定実施例によって説明する。異なる注釈がなければ、実施例は以下の記載通りに行った。

【００６５】

（ｉ）すべての処理は室温または周囲温度、すなわち、１８－２５℃の範囲の温度で行った。

【００６６】

（ｉｉ）溶媒の蒸発は、回転蒸発器を使用し、減圧（６００－４０００パスカル：４．５－３．０ｍｍ．Ｈｇ）下、浴温度６０℃以下で行った。

【００６７】

（ｉｉｉ）反応の進行は薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）によって追跡した。反応時間は代表例として示しただけである。

【００６８】

（ｉｖ）融点は非補正であり、‘ｄ’は分解を示す；記載の手順で製造した材料で得られた融点を示す；いくつかの調製物は多形性があるので異なる融点の材料が単離される。

【００６９】

（ｖ）すべての最終生成物の構造および純度は、以下の技術、すなわち、ＴＬＣ、質量分光法、核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法または微量分析データの少なくとも１つによって確認した。

【００７０】

（ｖｉ）収率は代表例として示しただけである。

【００７１】

（ｖｉｉ）ＮＭＲデータが与えられているとき、データは、指定溶媒を使用し、５００ＭＨｚまたは６００ＭＨｚで測定したときの、内部標準であるテトラメチルシラン（ＴＭＳ）に対してパーツ・パー・ミリオン（ｐｐｍ）で与えられた主要診断プロトンのデルタ（δ）値の形態である。シグナル形態に使用した慣用の略号は：ｓ．ｓｉｎｇｌｅｔ；ｄ．ｄｏｕｂｌｅｔ；ｔ．ｔｒｉｐｌｅｔ；ｍ．ｍｕｌｔｉｐｌｅｔ；ｂｒ．ｂｒｏａｄ；などである。さらに、“Ａｒ”は芳香族シグナルを表す。

【００７２】

（ｖｉｉｉ）化学記号は常用の意味を有している。以下の略号も使用した：ｖ（容量）、ｗ（重量）、ｂ．ｐ．（沸点）、ｍ．ｐ．（融点）、Ｌ（リットル）、ｍＬ（ミリリットル）、ｇ（グラム）、ｍｇ（ミリグラム）、ｍｏｌ（モル）、ｍｍｏｌ（ミリモル）、ｅｑ（当量）。

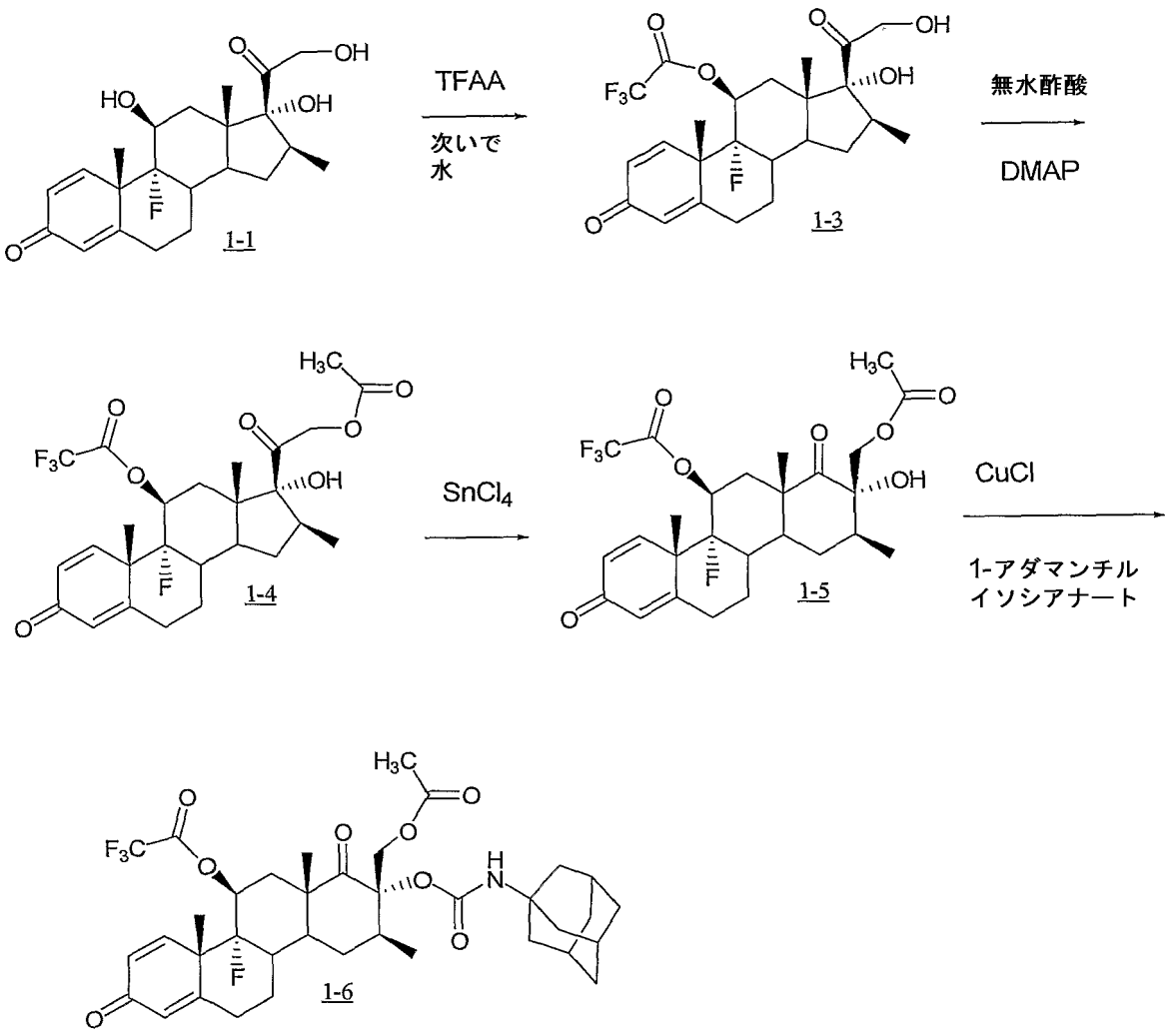
【００７３】

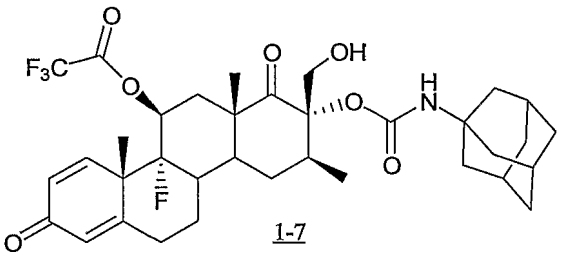
（実施例１）

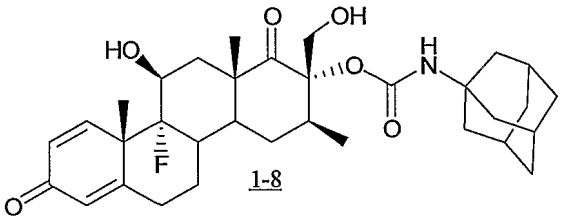
（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメートの合成

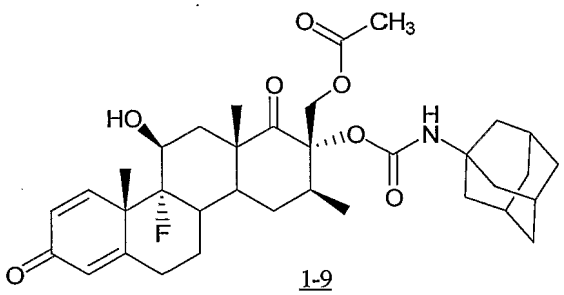
【００７４】

【化３】



1-6 —(ＨＣｌ水溶液)→  1-7


(トリエチルアミン / メタノール)
1-8

1-6 —(トリエチルアミン / メタノール)→  1-9

（１１β，１６β）－９－フルオロ－１７，２１－ジヒドロキシ－１６－メチル－３，２０－ジオキソ－１１－トリフルオロアセトキシ－プレグナ－１，４－ジエン（１－３）

ベタメタゾン（１－１，９６ｇ，２４５ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（６．０ｇ，４９ｍｍｏｌ）を２．８Ｌの無水ＴＨＦに撹拌しながら溶解した。溶液を氷浴に入れ、１０－１５℃に冷却した。冷却溶液に無水トリフルオロ酢酸（１２９ｇ，６１４ｍｍｏｌ）を添加漏斗から２０分を要して添加した。氷浴を除去し、溶液を室温で１５時間撹拌した。溶液に６７５ｍＬの水を添加し、得られた混合物を１５時間撹拌した。真空下で混合物を初期容量の１／４に減量し、残渣を２Ｌの水で希釈した。沈殿物を濾過によって単離し、減圧下で１５時間乾燥すると、１２２．５ｇの１－３が青白色固体として得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４８９．２（MH^+）。

【００７５】

（１１β，１６β）－９－フルオロ－１７－ヒドロキシ－１６－メチル－３，２０－ジオキソ－１１－トリフルオロアセトキシ－２１－アセトキシ－プレグナ－１，４－ジエン（１－４）

室温のＴＨＦ（１Ｌ）中の１－３（１２２．５ｇ）の溶液にＤＭＡＰ（６．０ｇ，４９ｍｍｏｌ）および無水酢酸（５０．２ｇ，４９１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を１Ｌの水で希釈した。沈殿物を濾過によって単離し、温めた（３５℃）真空オーブンで１５時間乾燥すると、１２３．４ｇ（９４．７％）の１－４が黄白色固体として得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５３１．２（MH^+）。

【００７６】

（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１７－ヒドロキシ－１１－トリフルオロアセトキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－［（アセチルオキシ）メチル］－Ｄ－ホモアンドロスタ－１，４－ジエン（１－５）

６３０ｍＬの無水アセトニトリル中の１－４（４２．０ｇ，７９．１６８ｍｍｏｌ）の

懸濁液を－５℃に冷却し、$SnCl_4$（４１．２４ｇ，１５８．３３５ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた均質溶液を周囲温度に加温し７２時間撹拌すると、その間に白色固体が沈殿した。固体を濾過し、３５℃で一夜乾燥すると、３４．１０ｇの１－５が得られた。濾液を酢酸エチル（２Ｌ）で希釈し、３００ｍＬの水に入れた炭酸水素ナトリウム（６．６５１ｇ，７９．１６８ｍｍｏｌ）の混合物で希釈した。集めた有機層を水、飽和ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮すると、追加量の３ｇの１－５が薄茶色の発泡性固体として得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５３１．３（MH^+）。

【００７７】

（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－トリフルオロアセトキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－［（アセチルオキシ）メチル］－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメート（１－６）

２．２ｍＬの無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中の１－５（０．８１５ｇ，１．５３６ｍｍｏｌ）の溶液を窒素流で１０分間掃気し、次いで１－アダマンチルイソシアナート（０．５４５ｇ，３．０７２ｍｍｏｌ）およびＣｕＣｌ（０．１５２ｇ，１．５３６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた緑色溶液を周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物を１５ｍＬの水に入れ、酢酸エチルで抽出した（２×５０ｍＬ）。集めた有機層を１０ｍＬの水、１０ｍＬの飽和ブライン溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮すると、１．１８ｇのオレンジ色粘性油が得られた。この油をトルエン（１５ｍＬ）で溶解し、真空下で濃縮すると、淡緑色固体（１．００ｇ）が得られた。残渣を４０ｇのシリカゲルカラムに通すフラッシュクロマトグラフイーによって処理し、５５分間で０％Ｂ／１００％Ａ－２０％Ｂ／８０％Ａの勾配で溶出させると（Ａ＝５０％ジクロロメタン／５０％ヘキサン、Ｂ＝酢酸エチル）、０．６４６ｇ（５９％）の１－６が薄茶色固体として得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７０８．３（MH^+）。

【００７８】

（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－トリフルオロアセトキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）－カーバメート（１－７）

固体１－６（６１０ｇ，０．８６２ｍｍｏｌ）を３０ｍＬのメタノール／クロロホルム／６Ｎ　ＨＣｌ（１０：２：１）プレミックス溶液に溶解し、得られた混合物を周囲温度で１５時間撹拌した。追加量の１ｍＬの６Ｎ　ＨＣｌを添加し、混合物をさらに２０時間撹拌した。真空下で混合物を濃縮すると、０．５４４ｇの１－７が薄茶色固体として得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６６６．３（MH^+）。

【００７９】

（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメート（１－８）

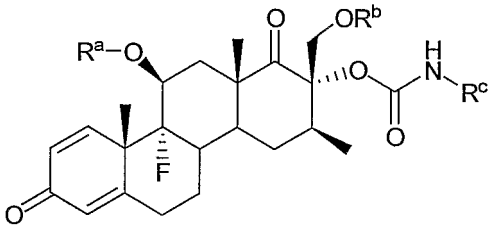
３６ｍＬのメタノール中の１－７（０．４９２ｇ，０．７３９ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（０．２０６ｍＬ，１．４７８ｍｍｏｌ）を添加し、得られた無色溶液を周囲温度で３０分間撹拌し、次いで真空下で濃縮すると、薄茶色の発泡性固体が得られた。固体を７ｍＬの高温ジクロロメタンに溶解し、４０ｇのシリカゲルカートリッジに充填し、０％Ｂ／１００％Ａで１０分、次いで０％Ｂ／１００％Ａ－５０％Ｂ／５０％Ａの勾配で５０分間溶出させると、０．３３０ｇの１－８が白色固体として得られた（７８％）。

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５７０．３（MH^+）。

【００８０】

（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－［（アセチルオキシ）メチル］－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメート（１－９）

７ｍＬのメタノール中の１－６（０．１００ｇ，０．１４１　ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（０．０３９ｍＬ，０．２８３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた無色溶液を室温で３０分間撹拌し、次いで真空下で濃縮すると、０．０７６ｇの１－９が薄茶色固体として得られた。
ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６１２．３（MH^+）。
【００８１】
（実施例２－９）
先行実施例に記載の方法と同様の方法を使用して以下の化合物を合成した。
【００８２】
【化４】



【００８３】

【表１】

2	R^a＝H R^b＝H R^c＝２－ペンチル	（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（２－ペンチル）カーバメート
質量スペクトル（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５０６．７（MH^+）		

3	R^a＝H R^b＝H R^c＝２－メチル－ペンチル	（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（２－メチルペンチル）カーバメート
質量スペクトル（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５２０．７（MH^+）		

4	R^a＝H R^b＝H R^c＝３－メチル－２－プロピル	（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（３－メチル－２－プロピル）カーバメート
質量スペクトル（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５０６．７（MH^+）		

5	R^a＝$COCF_3$ R^b＝$COCH_3$ R^c＝１－アダマンチル	（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－トリフルオロアセトキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－［（アセチルオキシ）メチル］－Ｄ－ホモアンドロスター－１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメート
質量スペクトル（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７０８．３（MH^+）		

6	R^a＝H R^b＝$COCH_3$ R^c＝１－アダマンチル	（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－［(アセチルオキシ）メチル］－Ｄ－ホモアンドロスター１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメート
質量スペクトル（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６１２．３（MH^+）		

7	R^a＝$COCF_3$ R^b＝H R^c＝１－アダマンチル	（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－トリフルオロアセトキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター１，４－ジエン－１７－イル－（１－アダマンチル）カーバメート
質量スペクトル（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６６６．３（MH^+）		

8	R^a＝H R^b＝H R^c＝シクロペンチル	（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター１，４－ジエン－１７－イル－（シクロペンチル）カーバメート
質量スペクトル（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５０４．３（MH^+）		

9	R^a＝H R^b＝H R^c＝シクロヘキシル	（１１β，１６β，１７α）－９－フルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３，１７ａ－ジオキソ－１７－（ヒドロキシメチル）－Ｄ－ホモアンドロスター１，４－ジエン－１７－イル－（シクロヘキシル）カーバメート
質量スペクトル（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５１８．３（MH^+）		

【００８４】

生物学的評価

本願に例示した化合物は以下のアッセイの１つ以上で活性を示した。

【００８５】

リガンド結合アッセイ

材料：

結合バッファ：ＴＥＧＭ（１０ｍＭ　トリス－ＨＣｌ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、１０％グリセロール、１ｍＭベーターメルカプトエタノール、１０ｍＭモリブデン酸ナトリウム，ｐＨ７．２）

５０％　ＨＡＰスラリー：Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ　Ｈｙｄｒｏｘｙｌａｐａｔｉｔｅ，Ｆａｓｔ　Ｆｌｏｗ、１０ｍＭトリス，ｐＨ８．０および１ｍＭ　ＥＤＴＡ中。

洗浄バッファ：４０ｍＭトリス，ｐＨ７．５、１００ｍＭ　ＫＣｌ、１ｍＭ　ＥＤＴＡおよび１ｍＭ　ＥＧＴＡ

９５％　ＥｔＯＨ

デキサメタゾン－メチル－^{3}Ｈ，（ＤＥＸ＊）；（Ａｍｅｒｓｈａｍ ｃａｔ＃ＴＲＫ６４５）
デキサメタゾン（ＤＥＸ）（Ｓｉｇｍａ，ｃａｔ＃Ｄ１７５６）：
Ｈｙｄｒｏｘｙｌａｐａｔｉｔｅ Ｆａｓｔ Ｆｌｏｗ；Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ Ｃａｔ＃３９１９４７
モリブデン酸塩＝モリブデン酸（Ｓｉｇｍａ，Ｍ１６５１）
ＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞培養培地：
ＲＰＭＩ １６４０（Ｇｉｂｃｏ １１８３５－０５５）ｗ／２３．８ｍＭ ＮａＨＣＯ３、２ｍＭ Ｌ－グルタミン
５００ｍＬの完全培地中の最終濃度
１０ｍＬ（１Ｍ Ｈｅｐｅｓ） ２０ｍＭ
５ｍＬ（２００ｍＭ Ｌ－ｇｌｕ） ４ｍＭ
０．５ｍＬ（０．０１ＮのＨＣｌ中に
１０ｍｇ／ｍＬのヒトインスリン
Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ＃４０７６９４－Ｓ） １０μｇ／ｍＬ
５０ｍＬ ＦＢＳ（Ｓｉｇｍａ Ｆ２４４２） １０％
１ｍＬ（１０ｍｇ／ｍＬゲンタマイシン
Ｇｉｂｃｏ＃１５７１０－０７２） ２０μｇ／ｍＬ
細胞継代
２０ｍＭのＨｅｐｅｓ、４ｍＭのＬ－ｇｌｕ、１０ｕｇ／ｍｌのヒトインスリン（Ｓｉｇｍａ，Ｉ－０２５９）、１０％ＦＢＳおよび２０ｕｇ／ｍｌのゲンタマイシン（Ｇｉｂｃｏ＃１５７１０－０７２）を含有しているＲＰＭＩ １６４０（Ｇｉｂｃｏ １１８３５－０５５）で培養したＭＤＡ－ＭＢ－４５３（ＡＴＣＣ）細胞（Ｈａｌｌ Ｒ．Ｅ．ら，Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，３０Ａ：４８４－４９０（１９９４））をＰＢＳで２回洗浄する。フェノールレッド非含有トリプシン－ＥＤＴＡを同じＰＢＳで１：１０に希釈する。細胞層を１×トリプシンで洗浄し、余剰トリプシンを除去し、細胞層を３７℃で～２分間インキュベートする。フラスコを閉栓し、細胞剥離の徴候を点検する。細胞がフラスコから離れて滑り始めると、完全培地を添加する。この時点で細胞をカウントし、次いで適正濃度に希釈し、フラスコまたは皿に分け入れてさらに培養を続ける（通常は希釈度１：３－１：６）。

【００８６】
ＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞溶解液の調製
細胞が７０－８５％の単層集密状態になると、細胞を上述のように剥離し、４℃、１０００ｇで１０分間遠心することによって収集する。細胞ペレットをＴＥＧＭ（１０ｍＭ トリス－ＨＣｌ、１ｍＭ ＥＤＴＡ、１０％グリセロール、１ｍＭベーターメルカプトエタノール、１０ｍＭモリブデン酸ナトリウム、ｐＨ７．２）で２回洗浄する。最終洗浄後、細胞を10^{7}細胞／ｍＬの濃度でＴＥＧＭに再浮遊させる。細胞浮遊液を液体窒素またはエタノール／ドライアイス浴で瞬間冷凍し、ドライアイスに載せた－８０℃フリーザーに移す。結合アッセイを開始する前に、凍結サンプルを氷水に載せてほぼ解凍する（～１時間）。次いで、サンプルを４℃、１２，５００ｇ－２０，０００ｇで３０分間遠心する。上清を使用して直ちにアッセイを開始する。５０μＬの上清を使用する場合、被験化合物は５０μＬのＴＥＧＭバッファ中で調製できる。

【００８７】
多数化合物スクリーニング手順
１×ＴＥＧＭバッファを調製し、同位体含有アッセイ混合物を以下の処方で調製する：ＥｔＯＨ（反応中に２％最終濃度）、^{3}Ｈ－ＤＥＸ（Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）および１×ＴＥＧＭ。［例えば、１００サンプルの場合、２００μＬ（１００×２）のＥｔＯＨと４．２５μＬの１：１０^{3}Ｈ－－Ｄｅｘ予製液と２３００μＬ（１００×２３）の１×ＴＥＧＭとを合せる］。化合物を系列希釈する。例えば、出発最終濃度が１μＭで化合物が２５μＬの溶液ならば、重複サンプル用に７５μＬの４×１μＭ溶液

を調製し、３μＬの１００μＭを７２μＬのバッファに添加し、１：５に系列希釈する。

【００８８】

最初に２５μＬの^{3}Ｈ－ＤＥＸ（６ｎＭ）トレースと２５μＬの化合物溶液とを混合し、次いで５０μＬの受容体溶液を添加する。反応混合物をゆるやかに撹拌し、約２００ｒｐｍで短時間回転させ、４℃で一夜インキュベートする。１００μＬの５０％ＨＡＰスラリーを調製し、インキュベートした反応混合物に添加し、次いで渦流させ、氷上で５－１０分間インキュベートする。インキュベーション中に反応混合物をさらに２回渦流させてＨＡＰを再懸濁させる。次に、９６－ウェルフォーマット中のサンプルをＴｈｅ　ＦｉｌｔｅｒＭａｔｅ^{TM}　Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ　Ｈａｒｖｅｓｔｅｒプレート洗浄機（Ｐａｃｋａｒｄ）を使用し、洗浄バッファで洗浄する。洗浄プロセスで、リガンド結合発現受容体を含有しているＨＡＰペレットがＵｎｉｆｉｌｔｅｒ－９６　ＧＦ／Ｂフィルタープレート（Ｐａｃｋａｒｄ）に移る。フィルタープレート上のＨＡＰペレットを５０μＬのＭＩＣＲＯＳＣＩＮＴ（Ｐａｃｋａｒｄ）シンチラントと共に３０分間インキュベートした後、ＴｏｐＣｏｕｎｔマイクロシンチレーションカウンター（Ｐａｃｋａｒｄ）でカウントする。ＤＥＸを標準として使用してＩＣ$_{50}$を計算する。

【００８９】

リガンド結合アッセイで試験すると、実施例１－９は１０００ｎＭ未満のＩＣ５０を示した。

【００９０】

グルココルチコイド受容体のトランス活性化変調（ＧＲＡＭＭＥＲ）

このアッセイは、肺腺癌Ａ５４９細胞、または、ヒトＧＲを天然に発現するヒト乳癌細胞系であるＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞中のＭＭＴＶ－ＬＵＣレポーター遺伝子から被験化合物の転写コントロール能力を評価する。アッセイは、ＬＵＣレポーター遺伝子につないだ修飾ＭＭＴＶ　ＬＴＲ／プロモーターの誘導を測定する。

【００９１】

常用の一過性アッセイは、底部透明な白色９６－ウェルプレートで７，０００－２５，０００細胞／ウェルを平板培養することから成る。あるいは、３８４－ウェルプレートを細胞濃度１０，０００／ウェルで使用してもよい。細胞の平板培養培地は、“対数増殖培地”であり、これは、１０％ＦＢＳ、４ｍＭ　Ｌ－グルタミン、２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１０ｕｇ／ｍＬヒトインスリンおよび２０ｕｇ／ｍＬゲンタマイシンを含有するフェノールレッド非含有ＲＰＭＩ１６４０から成る。インキュベーター条件は３７℃および５％CO_2である。トランスフェクションはバッチ方式で行う。細胞をトリプシン処理し、適量の新しい培地中で正確な細胞数までカウントする。次にＦｕＧｅｎｅ６／ＤＮＡミックスとゆるやかに混合し、９６または３８４－ウェルプレートで平板培養する。全部のウェルにそれぞれ、１００ｕＬまたは４０ｕＬの培地＋脂質／ＤＮＡ複合体を導入し、次いで３７℃で一夜インキュベートする。トランスフェクションカクテルは、無血清ＯｐｔｉＭＥＭ、ＦｕＧｅｎｅ６試薬およびＤＮＡから成る。製造業者（Ｒｏｃｈｅ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ）によるカクテル調製プロトコルは以下の通りである：脂質対ＤＮＡ比は約２．５：１、インキュベーション時間は室温で２０分。トランスフェクションの１６－２４時間後、細胞を最終濃度１０ｎＭまでのデキサメタゾン、および、ＤＭＳＯ（ビヒクル）中の最終濃度１％以下の被験化合物で処理する。各プレートはまた、１０ｎＭのデキサメタゾンだけで処理するサンプルを含む。これは１００％活性対照として使用する。細胞を化合物に２４時間接触させる。２４時間後、Ｐｒｏｍｅｇａ細胞培養物溶解バッファによって細胞を約３０分間溶解し、次いで抽出物中のルシフェラーゼ活性を９６－ウェルフォーマットルミノメーターで定量する。３８４－ウェルフォーマットでは、Ｓｔｅａｄｙ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）またはＳｔｅａｄｙ－Ｌｉｔｅ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を、各ウェルに存在する培地に等容の試薬を添加することによって使用できる。１０ｎＭのデキサメタゾン単独によって誘導された活性を１００％活性と設定する。アンタゴニスト活性は、デキサメタゾン単独処理サンプルに比べた化合物処理応答デキサメタゾン誘導活性の減少を測定することによって計算する。結果を１０ｎＭデキサメタゾン活性の阻害％ま

たは１０ｎＭデキサメタゾン活性の倍率として表す。このトランス活性化アッセイはこれらの種々の活性を同定するためにアゴニストモードまたはアンタゴニストモードで行うことができる。

【００９２】

被験化合物の活性は、３００ｎＭのデキサメタゾンで得られた活性に対するE_{max}として計算する。被験化合物の活性は、３００ｎＭのＤＥＸで得られた活性に対するE_{max}として計算する。本発明の代表的な組織選択的グルココルチコイド受容体モジュレーターはこのアッセイで５％を上回る部分アゴニスト活性を示す。

【００９３】

また、化合物の作用をアンタゴニストモード（Ａｎｔｉ－ＧＲＡＭＭＥＲ）で試験する。この場合には細胞を、１０ｎＭ　ＤＥＸのようなアゴニストを含有する培地で処理し、アゴニストによる活性化を阻害する薬剤の能力を測定する。

【００９４】

トランス阻害アッセイ

このアッセイは、ヒトＧＲを天然に発現するヒト骨髄組織球性白血病細胞系のＵ９３７細胞中のＴＮＦα－β－ラクタマーゼレポーター遺伝子から被験化合物の転写コントロール能力を評価する。アッセイは、レポーター遺伝子につないだＴＮＦａプロモーターの化合物依存性阻害を測定する。

【００９５】

このアッセイにはβ－ラクタマーゼを作動するＴＮＦαを安定にトランスフェクトしたヒトＵ９３７細胞を使用する。Ｕ９３７細胞は、内因性グルココルチコイド受容体（ＧＲ）を含有している。２５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１０％ＦＢＳ、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン、１ｍＭピルピン酸ナトリウム、２５μｇ／ｍｌゲンタマイシン（Ｇｉｂｃｏ　Ｃａｔ＃１５７１０－０６４）、１：１０００の２－メルカプトエタノール（Ｇｉｂｃｏ　Ｃａｔ＃２１９８５－０２３）および０．８ｍｇ／ｍｌのＧ４１８（Ｇｉｂｃｏ　Ｃａｔ＃１０１３１－０２７）を含有しているＲＰＭＩ１６４０増殖培地（Ｇｉｂｃｏ　Ｃａｔ＃１１８７５－０９３）中に細胞を維持する。フラスコ内の細胞密度は採取時点で約1×10^{6}－3×10^{6}／ｍｌが必要である。通常は、アッセイの3日前に細胞を１．２－１．４×10^{5}／ｍｌ（１：１０）に分割する。アッセイ当日に５０，０００細胞／ウェルを９６ウェルの黒壁プレートに平板培養する。被験化合物を１０μＬ／ウェルで添加し、細胞を３７℃で３０－４５分間インキュベートする。アッセイ用に、化合物を最初にＤＭＳＯで１：１０に希釈して１ｍＭとし、次いで細胞に添加する前に培地で１：１００に希釈して１０×予製液を調製する。５０ｎｇ／ｍｌ　ＰＭＡ（Ｓｉｇｍａ，ｃａｔ＃Ｐ８１３９）１０μＬ／ウェルを最終濃度５ｎｇ／ｍｌに添加し、１μｇ／ｍｌ　ＬＰＳ（Ｓｉｇｍａ，ｃａｔ＃Ｌ４１３０）１０μＬ／ウェルを最終濃度１００ｎｇ／ｍｌに添加する。細胞を３７℃で一夜～１８時間インキュベートする。ＰＭＡはＤＭＳＯ中の１００μｇ／ｍｌ予製液として凍結保存する。ＤＭＳＯで１：１０に希釈して１０μｇ／ｍｌの処理用予製液とし、－２０℃で保存する。アッセイ用に、１０μｇ／ｍｌの処理用予製液を培地で１：２００に希釈して１０×溶液（５０ｎｇ／ｍｌ）を調製する。凍結ＬＰＳはＰＢＳ中に１ｍｇ／ｍｌで保存し、アッセイ用に培地で１：１０００に希釈して１０×（１μｇ／ｍｌ）を調製する。６×ローディングバッファ（ＣＣＦ２－ＡＭ）２０μＬ／ウェルを添加し、室温で７０－９０分間インキュベートする。ＣｙｔｏＦｌｕｏｒ　ＩＩプレートリーダーを使用し、製造業者の示唆したプロトコルに従ってプレートを読取る。１００ｎＭのデキサメタゾン単独によって阻害された活性を１００％活性と設定する。

【００９６】

トランス阻害アッセイで試験した実施例１－９は５％を上回る最大活性を示した。

【００９７】

マイクロアレイ分析

細胞培養試薬はいずれも、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈ，Ｃａｒｌｓｂａｄ　ＣＡから購入した。Ａ５４９細胞は１０％　ＦＢＳを補充したフェノールレッド非

含有ＤＭＥＭ／Ｆ１２培地で培養した。細胞は５％CO_2、３７℃で増殖させた。ＲＮｅａｓｙ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ Ｃｏｒｐ，Ｖａｌｅｎｃｉａ ＣＡ．）を使用し、種々のＣＧ化合物で２４時間処理したＡ５４９細胞から全ＲＮＡを完全活性用量で抽出し、精製した。これらの細胞は大量のＧＲを発現し、ＧＣ処理に極めて反応性である。全部のサンプルをビヒクル処理細胞に比較した。Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃから購入したオリゴヌクレオチドマイクロアレイを使用して２３０００遺伝子の発現レベルを測定した。各比較は、一対のマイクロアレイにリバースフルオロホア試験を行った。原像の強度データを特許６，３５１，７１２に記載の方法で処理した。この方法は、色素バイアスを除去し、各遺伝子および各サンプル対のＲｏｓｅｔｔａ確率（ｐ）およびｆｏｌｄ ｃｈａｎｇｅ値を導出するために使用した。さらに、各遺伝子について、全処理のＡＮＯＶＡモデルを作成し、誤差推定値を導出した。発現差を評価するＰ値は、Ｌｏｎｎｓｔｅｄｔ ａｎｄ Ｓｐｅｅｄ（２００２）によって開発されＳｍｙｔｈ（２００３）によって拡張されたベイズの調整ｔ－検定を使用して計算した。比較分析に用いた遺伝子が２つの判定基準：

１．処理の少なくとも１つでＲｏｓｅｔｔａ ｐ値が０．１未満であり、Ｒｏｓｅｔｔａ ｆｏｌｄ ｃｈａｎｇｅ値が１．４よりも大きい；

２．考察した比較でＡＮＯＶＡ ｐ値が０．０１未満であり、ｆｏｌｄ ｃｈａｎｇｅが２よりも大きい：、

を満たしているならば、遺伝子が発現差を示したと判定した。

【００９８】

Ｉｎ Ｖｉｖｏ炎症アッセイ

健全な成年（６ヶ月齢）雌スプレーグ・ドーリーネズミをオキサゾロン（ＯＸ）接触皮膚炎モデルに使用する。ｄａｙ０に、ラットの腹部表面をＯＸで感作した。ｄａｙ７およびｄａｙ９に、無作為に選択した耳にＯＸを抗原投与した（両日とも同じ耳）。他方の耳はビヒクルで処理した。ｄａｙ７に、一日一回の治療を開始し、種々の用量の被験化合物の投与および陽性対照として１．３ｍｐｋの６－メチルプレドニゾロンまたは０．ｌｍｐｋのＤＥＸの投与を７日間継続した。ｄａｙ１１およびｄａｙ１４に両耳の厚みを測定した。ｄａｙ１４に剖検を行った。先ずラットを計量し、次いでCO_2室で仮死状態まで麻酔する。心臓穿刺によって約５ｍｌの全血を採取する。次にラットの死および完了のいくつかの兆候を観察する。組織をほぼ様式通りに解剖する。以下の終点を評価した：ａ）オキサゾロンによって誘導された耳炎症の阻害；ｂ）血清インスリンの増加；ｃ）血清ＡＣＴＨの減少；ｄ）脾臓重量の減少；ｅ）皮膚厚みの減少；ｆ）体重の減少；ｇ）骨に対して負のグルココルチコイド作用に関係のありそうな骨関連遺伝子の発現増加；ｅ）皮膚炎症、皮膚厚み減少、筋肉萎縮および肝のブドウ糖代謝に相関関係のある分子マーカーの変化。すべての全血サンプルは最終化合物処理～４－５時間後１３３０－１５３０時間の範囲で収集した。

【００９９】

このアッセイの一次データは左右の耳の厚みである。両耳の厚みの差（ｅｔｄ）を使用して炎症のレベルを推定し、炎症を生じた耳の肥厚を抑える化合物の能力によって化合物の効果を判定する。ラットの皮膚厚みの背後の脾臓重量、血清インスリン、皮膚炎症、皮膚萎縮、筋肉萎縮および肝ブドウ糖代謝の分子マーカーの発現に対するｇｃｓの効果を測定する。ｆｉｓｈｅｒ ｐｌｓｄ事後検定を加えたａｎｏｖａによってデータを分析し、群間差を確認する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US06/18613

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8): **C07C 261/00**(2006.01),**261/00**(2006.01)

USPC: 560/24,27,115,162,163,164
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 560/24,27,115,162,163,164

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EAST, WEST AND CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 47011068 B (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 04 April 1972, see entire document.	1-16
A	US 3,598,845 A (JOHNSON) 10 August 1971, see entire document.	1-16

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

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 August 2006 (05.08.2006)	29 AUG 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer Jafar Parsa Telephone No. (571)272-2717

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ 13/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ 9/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ 29/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１
Ａ６１Ｐ 5/42	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/42	
Ａ６１Ｐ 3/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/14	
Ａ６１Ｐ 7/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00	
Ａ６１Ｐ 7/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/10	
Ａ６１Ｐ 3/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04	
Ａ６１Ｐ 3/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00	
Ａ６１Ｐ 1/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ 37/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02	
Ａ６１Ｐ 19/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ 27/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ 37/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ａ６１Ｐ 11/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ 1/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ 17/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/14	
Ａ６１Ｐ 17/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/04	
Ａ６１Ｐ 17/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ 17/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02	
Ａ６１Ｐ 1/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/02	
Ａ６１Ｐ 11/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06	
Ａ６１Ｐ 11/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/16	
Ａ６１Ｐ 21/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｐ 31/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/18	
Ａ６１Ｐ 25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ 25/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/18	
Ａ６１Ｐ 25/24	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
(74)代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真
(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(72)発明者 アリ，アムジヤド
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 グリーンリー，マーク・エル

アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 マクベイン，キヤロル・エイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 マイスナー，ロバート・エス
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 テイラー，ゲイル・イー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA08 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA12 ZA16
ZA18 ZA32 ZA36 ZA51 ZA59 ZA60 ZA61 ZA66 ZA67 ZA68
ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11
ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZC03 ZC21 ZC33 ZC39 ZC41
ZC55
4C091 AA06 BB03 BB05 CC01 DD01 EE07 FF01 GG01 HH03 JJ03
KK12 LL01 MM03 NN04 PA03 PA09 PB01 QQ01