

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4613010号
(P4613010)

(45) 発行日 平成23年1月12日(2011.1.12)

(24) 登録日 平成22年10月22日(2010.10.22)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/58 (2006.01)

A 6 1 K 31/58

A 6 1 K 9/72 (2006.01)

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 31/439 (2006.01)

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/46 (2006.01)

A 6 1 K 31/46

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

請求項の数 24 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-565487 (P2003-565487)
 (86) (22) 出願日 平成15年2月4日(2003.2.4)
 (65) 公表番号 特表2005-523271 (P2005-523271A)
 (43) 公表日 平成17年8月4日(2005.8.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2003/000491
 (87) 国際公開番号 W02003/066063
 (87) 国際公開日 平成15年8月14日(2003.8.14)
 審査請求日 平成17年10月5日(2005.10.5)
 (31) 優先権主張番号 0202635.9
 (32) 優先日 平成14年2月5日(2002.2.5)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 397009934

グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

最終頁に続く

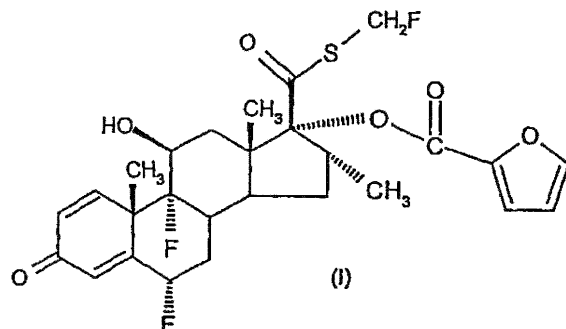
(54) 【発明の名称】 17β-カルボチオ酸アンドロスタンの17α-フラニルエステルをムスカリン受容体アンタゴニストと共に含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



10

で表される化合物またはその溶媒和物を、ムスカリン受容体アンタゴニストと組み合わせる、呼吸器官の炎症性障害の治療において使用するための医薬組成物。

【請求項2】

ムスカリン受容体アンタゴニストがM2受容体と比較してM1受容体およびM3受容体に選択的である、請求項1に記載の医薬組成物。

20

【請求項3】

ムスカリン受容体アンタゴニストがイプラトロピウムもしくはその塩、またはオキシトロピウムもしくはその塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

ムスカリン受容体アンタゴニストが長時間作用型である、請求項1または請求項2に記載の医薬組成物。

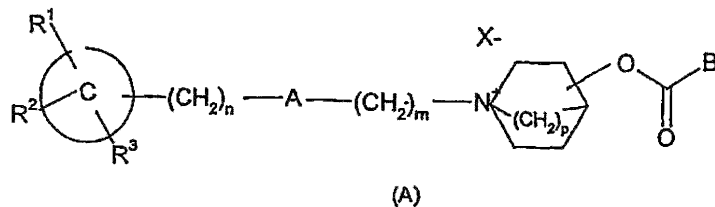
【請求項5】

ムスカリン受容体アンタゴニストがチオトロピウムまたはその塩である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

ムスカリン受容体アンタゴニストが式(A)：

【化2】



[式中、

【化3】



は、フェニル環、1個もしくは複数個のヘテロ原子を含有するC₄-C₉の複素環式芳香族基、またはナフタレニル、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレニルもしくはビフェニル基であり；

R¹、R²およびR³は、互いに独立して、水素もしくはハロゲン原子、または水酸基、またはフェニル、-OR⁴、-SR⁴、-NR⁴R⁵、-NHCOR⁴、-CONR⁴R⁵、-CN、-NO₂、-COOR⁴もしくは-CF₃基、または、水酸基またはアルコキシ基で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基を表し、ここで、R⁴およびR⁵は互いに独立して水素原子、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基を表すか、または一緒になって脂環式環を形成しており；あるいは、R¹およびR²は一緒になって芳香環、脂環式環または複素環を形成しており；

nは0～4の整数であり；

Aは、-CH₂-、-CH=CR⁶-、-CR⁶=CH-、-CR⁶R⁷-、-CO-、-O-、-S-、-S(O)-、SO₂または-NR⁶基を表し、ここで、R⁶およびR⁷は、互いに独立して、水素原子、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基を表すか、あるいは、R⁶およびR⁷は一緒になって脂環式環を形成しており；

mは0～8の整数であり；ただし、m=0の場合、Aは-CH₂-ではなく；

pは1～2の整数であり、かつ、アゾニアビシクロ環の置換は、不斉炭素のすべての可能な立体配置をとる2位、3位または4位にあることができ；

Bは、式(i)または式(ii)：

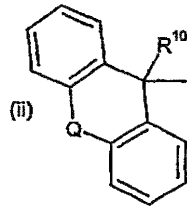
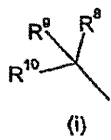
10

20

30

40

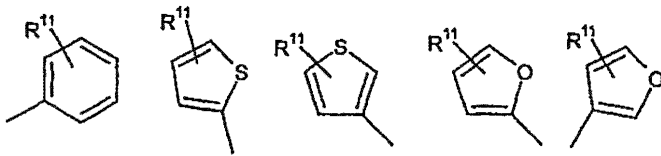
【化 4】



(式中、

 R^{10} は水素原子、水酸基またはメチル基を表し； R^8 および R^9 は、互いに独立して、以下の5つの成分：

【化 5】

(式中、 R^{11} は、水素もしくはハロゲン原子、または直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基を表す)

のうちの1つを表し、

Qは、単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表す)
 の基を表し、(i)または(ii)がキラル中心を含んでいる場合、それらはいずれの立体配置であってもよく；

Xは、1価または多価の酸の製薬上許容可能なアニオンを表す]
 で表される化合物である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

【化 6】



が、フェニル、ピロリルまたはチエニル基を表し；

 R^1 、 R^2 および R^3 が、互いに独立して、水素原子、水酸基またはハロゲン原子を表し；

nが0または1であり；

mが1、2または3の整数であり；

Aが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{O}-$ 基を表し；

pが2であり、かつアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンに結合している置換基 $-\text{OC}(\text{O})\text{B}$ が(R)
)配置をとる3位にあり； $-\text{OC}(\text{O})\text{B}$ 基が、ジフェニルアセトキシ、2-ヒドロキシ-2,2-ジフェ
 ニル-アセトキシ、2,2-ジフェニルプロピオニルオキシ、2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-チ
 エン-2-イル-アセトキシ、2-フラン-2-イル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトキシ、2,2-
 ジチエン-2-イル-アセトキシ、2-ヒドロキシ-2,2-ジ-チエン-2-イル-アセトキシ、2-ヒド
 ロキシ-2,2-ジ-チエン-3-イル-アセトキシ、9-ヒドロキシ-9[H]-フルオレン-9-カルボ
 ニルオキシ、9-メチル-9[H]-フルオレン-9-カルボニルオキシ、9[H]-キサンテン-9-カルボ
 ニルオキシ、9-ヒドロキシ-9[H]-キサンテン-9-カルボニルオキシまたは9-メチル-9[H]-
 キサンテン-9-カルボニルオキシであり；アゾニアビシクロ基が3-フェノキシプロピル、2-
 フェノキシプロピル、3-フェニルアリル、フェネチル、4-フェニルブチル、3-フェニルブ
 プロピル、3-[2-ヒドロキシフェノキシ]プロピル、3-[4-フルオロフェノキシ]プロピル、2-
 ベンジルオキシエチル、3-ピロール-1-イルプロピル、2-チエン-2-イルエチルまたは3-チ
 エン-2-イルプロピル基により窒素原子上で置換されている、請求項6に記載の医薬組成物

10

20

30

40

50

。

【請求項 8】

式(I)で表される化合物またはその溶媒和物とムスカリン受容体アンタゴニストがともに粒状形態である、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

さらに粒状担体を含んでいる、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

担体がラクトースである、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

さらに液化噴射ガスを含んでいる、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 12】

式(I)で表される化合物が溶媒和されていない形態である、請求項1～11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

式(I)で表される化合物が、18.9度の2 のピークを有する粉末X線回折プロファイルを有する多形体形態1としての溶媒和されていない形態である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

長時間作用型 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストをさらに含んでいる、請求項1～13のいずれか1項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 15】

吸入による投与に適合させた、請求項1～14のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

炎症性症状のある患者の治療での1日1回治療用のヒト用薬剤または動物用薬剤における使用のための、請求項1～15のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項 17】

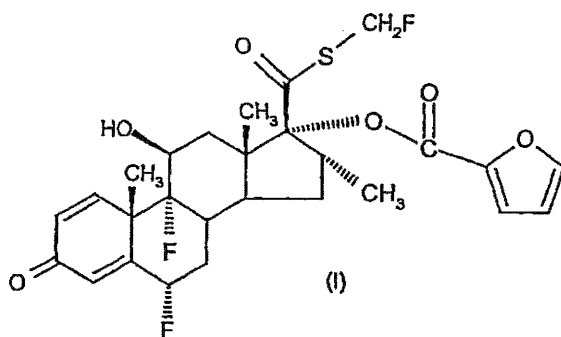
炎症性症状のある患者の治療用薬剤の製造のための、請求項1～15のいずれか1項に記載の製剤の使用。

【請求項 18】

式(I)

30

【化 7】



40

で表される化合物またはその溶媒和物を、長時間作用型ムスカリン受容体アンタゴニストと組み合わせて含む医薬製剤の複数回の用量を含有する吸入器であって、製剤が24時間以上の期間にわたって呼吸器官の炎症性障害の治療において治療上有用な効果を有するものであり、かつ用量が吸入による製剤の1日1回投与に好適なものである、前記吸入器。

【請求項 19】

式(I)で表される化合物またはその溶媒和物、および長時間作用型ムスカリン受容体アンタゴニストがともに粒状形態で存在する、請求項18に記載の吸入器。

【請求項 20】

製剤がさらに粒状担体を含む、請求項19に記載の吸入器。

50

【請求項 2 1】

担体がラクトースである、請求項20に記載の吸入器。

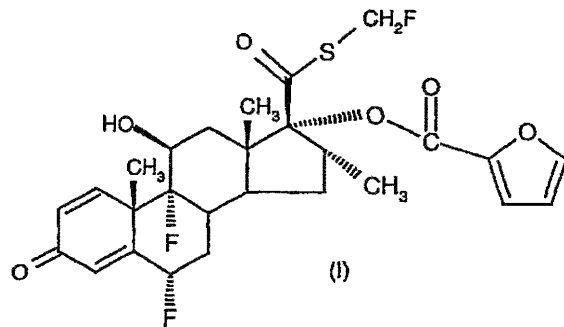
【請求項 2 2】

製剤がさらに液化噴射ガスを含む、請求項18または19に記載の吸入器。

【請求項 2 3】

式(I)：

【化 8】



10

で表される粒状化合物またはその溶媒和物、粒状の長時間作用型ムスカリン受容体アンタゴニストおよび担体を含む医薬製剤の複数回の用量を含有する吸入器であって、各薬物が、吸入による1日1回の投薬後、24時間以上の期間にわたって、呼吸器官の炎症性障害の治療における治療上有用な効果を提供するために適切な量で存在する、前記吸入器。

20

【請求項 2 4】

呼吸器官の炎症性障害が喘息またはCOPDである、請求項18～23のいずれか1項に記載の吸入器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特に、新規抗炎症剤およびアンドロスタン系抗アレルギー化合物を含有する医薬組成物と、その製造方法に関する。また、本発明は、特に炎症性症状およびアレルギー性症状の治療のための、それらの治療用途に関する。

30

【背景技術】

【0002】

抗炎症特性を有するグルココルチコイドは周知であり、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)および鼻炎などの炎症性障害または疾患の治療に広く用いられている。例えば、米国特許第4335121号には、6,9-ジフルオロ-17-(1-オキソプロポキシ)-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル(プロピオン酸フルチカゾンの一般名で知られている)およびその誘導体が記載されている。一般に、グルココルチコイドは、特に小児において、副作用の可能性に対する懸念から一部では使用が限定されてきた。グルココルチコイドで心配される副作用としては、視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)系の抑制、子供の骨成長および高齢者の骨密度への影響、眼の合併症(白内障群系および緑内障)および皮膚萎縮が挙げられる。また、あるグルココルチコイド化合物は、代謝の複雑な経路を有しており、その場合、活性代謝物の産生が、かかる化合物の薬力学および薬物動態学の解明を困難なものとしている可能性がある。今日のステロイドは、当初の誘導ステロイドよりも安全性は非常に高まっているが、予測可能な薬物動態および薬力学特性と、良好な副作用プロファイルと、都合のよい治療方法とを併せ持つ、優れた抗炎症特性を有する新しい分子を創り出すことはなおも研究の目的となっている。

40

【0003】

また、ムスカリン受容体アンタゴニスト(特に、M2受容体と比較してM1受容体および/またはM3受容体に選択的であるもの)は、肺の炎症性障害、特にCOPDおよび喘息の鎮静に

50

おける使用が見出されている。ムスカリン受容体アンタゴニストは、前述の症状を治療するために、グルココルチコイド化合物と組み合わせて治療で用いることが望まれている。

【発明の開示】

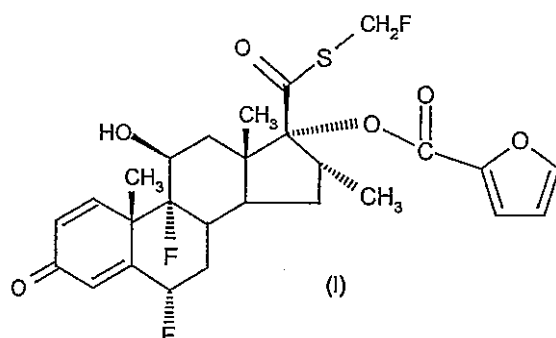
【0004】

本発明者らは、実質的にこれらの目的に合致した新規のグルココルチコイド化合物を含む新規組成物をここに明らかにした。

【0005】

従って本発明の一態様は、下記式(I)で表される化合物またはその溶媒和物を、ムスカリン受容体アンタゴニストと組み合わせて含む医薬組成物(以下、「本発明の組成物」と称する)を提供する。

【化1】



【0006】

式(I)で表される化合物の化学名は、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フランイルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルである。

【0007】

本発明による本化合物についての以下の言及には、式(I)で表される化合物と溶媒和物、特に製薬上許容可能な溶媒和物の両方が含まれている。

【0008】

式(I)で表される化合物およびそれを含有する組成物は、特に局所投与において、有効な抗炎症効果または抗アレルギー効果を有する可能性があり、例えば、長時間作用型の効果を併せ持つ、グルココルチコイド受容体に結合する能力およびその受容体を解しての応答を抑制する能力によって明らかである。このため、式(I)で表される化合物は、炎症性障害および/またはアレルギー障害の治療、特に1日1回治療に有用である。

【0009】

ムスカリン受容体アンタゴニストは、M2受容体と比較してM1および/またはM3受容体に選択的であるのが好ましい。また、このアンタゴニストはM2アンタゴニストの有意な活性を欠いているのが好ましい。特に、M1またはM3のアンタゴニスト活性が、M2受容体のアンタゴニスト活性の少なくとも10倍(さらに好ましくは100倍)であるのが好ましい。好ましくは、アンタゴニストはM1よりM3の強力なアンタゴニストである。また、アンタゴニストは、M2受容体に対する親和性を本質的に有していないのが好ましい。

【0010】

ムスカリン受容体アンタゴニストの例としては、イプラトロピウム塩、特に臭化イプラトロピウムおよびオキシトロピウム塩、特に臭化オキシトロピウムが挙げられる。ムスカリン受容体アンタゴニストは長時間作用型である、すなわち、1日1回または2回、特に1日1回投与の場合、治療効果を提供するのに十分な作用持続を有している(すなわち、24時間にわたって治療効果を有している)のが好ましい。長時間作用型ムスカリン受容体アンタゴニストの例としては、欧州特許EP 418716号(Boehringer Ingelheim)に記載されているもの、例えば、チオトロピウムおよびその塩(特に臭化チオトロピウム)が挙げられる。他の

10

20

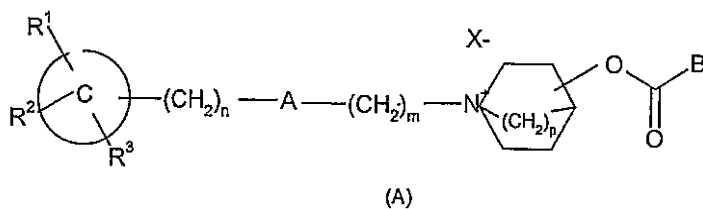
30

40

50

例としては、国際公開W001/04118(Almirall)に記載されているもの、例えば下記の式(A)：

【化2】



10

【0011】

[式中、

【化3】

◎

は、フェニル環、1個もしくは複数個のヘテロ原子(好ましくは、窒素、酸素および硫黄原子から選択されたもの)を含有するC₄-C₉の複素環式芳香族基、またはナフタレニル、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレニルもしくはビフェニル基であり；

R¹、R²およびR³は、互いに独立して、水素もしくはハロゲン原子、または水酸基、またはフェニル、-OR⁴、-SR⁴、-NR⁴R⁵、-NHCOR⁴、-CONR⁴R⁵、-CN、-NO₂、-COOR⁴もしくは-CF₃基、または、例えば水酸基またはアルコキシ基で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基を表し、ここで、R⁴およびR⁵は互いに独立して水素原子、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基を表すか、または一緒になって脂環式環を形成しており；あるいは、R¹およびR²は一緒になって芳香環、脂環式環または複素環を形成しており；

20

nは0～4の整数であり；

Aは、-CH₂-、-CH=CR⁶-、-CR⁶=CH-、-CR⁶R⁷-、-CO-、-O-、-S-、-S(O)-、SO₂または-NR⁶基を表し、ここで、R⁶およびR⁷は、互いに独立して、水素原子、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基を表すか、あるいは、R⁶およびR⁷は一緒になって脂環式環を形成しており；

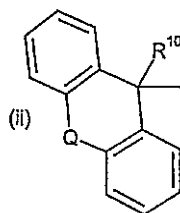
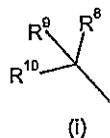
mは0～8の整数であり；ただし、m=0の場合、Aは-CH₂-ではなく；

30

pは1～2の整数であり、かつ、アゾニアビシクロ環の置換は、不斉炭素のすべての可能な立体配置をとる2位、3位または4位にあることができ；

Bは、式(i)または式(ii)：

【化4】



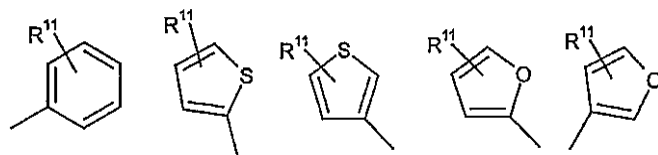
40

(式中、

R¹⁰は水素原子、水酸基またはメチル基を表し；

R⁸およびR⁹は、互いに独立して、以下の5つの成分：

【化5】



(式中、 R^{11} は、水素もしくはハロゲン原子、または直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基を表す)

のうちの1つを表し、

Qは、単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表す)の基を表し、(i)または(ii)がキラル中心を含んでいる場合、それらはいずれの立体配置であってもよく；

Xは、1価または多価の酸の製薬上許容可能なアニオンを表す]で表されるものが挙げられる。

【0012】

式(A)で表される化合物の定義において、低アルキルは C_{1-6} アルキル、より好ましくは C_{1-4} アルキルを意味するのが好ましい。脂環式環および複素環は、3~10個の環員、さらに好ましくは5~7個の環員を含むのが好ましい。芳香環は、6~14個の環員、特に6個または10個の環員を含有するのが好ましい。

【0013】

式(A)の第四級アンモニウム化合物では、アニオン(X^-)の当量は、N原子の正電荷と関連している。Xは、種々の鉱酸のアニオンであってよい。さらに好ましくは、Xは塩化物イオン、臭化物イオンまたはトリフルオロ酢酸イオン、特に臭化物イオンである。

【0014】

不斉中心のすべての立体異性体は、式(A)で表される化合物の定義内に含まれる。

【0015】

式(A)の好ましい化合物は、式中、

【化6】

◎

が、フェニル、ピロリルまたはチエニル基を表し；

R^1 、 R^2 および R^3 が、互いに独立して、水素原子、水酸基またはハロゲン原子を表し；ここで、ハロゲン原子は好ましくはフッ素であり；

nが0または1であり；

mが1~6、特に1、2または3の整数であり；

Aが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{O}-$ 基を表すものである。

【0016】

また、式(A)では、pが2であり、かつアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタンに結合している置換基 $-\text{OC}(\text{O})\text{B}$ が、好ましくは(R)配置をとる3位にあることも好ましい。

【0017】

特に好ましい化合物は、式(A)中の $-\text{OC}(\text{O})\text{B}$ 基が、ジフェニルアセトキシ、2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-アセトキシ、2,2-ジフェニルプロピオニルオキシ、2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-チエン-2-イル-アセトキシ、2-フラン-2-イル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトキシ、2,2-ジチエン-2-イル-アセトキシ、2-ヒドロキシ-2,2-ジ-チエン-2-イル-アセトキシ、2-ヒドロキシ-2,2-ジ-チエン-3-イル-アセトキシ、9-ヒドロキシ-9[H]-フルオレン-9-カルボニルオキシ、9-メチル-9[H]-フルオレン-9-カルボニルオキシ、9[H]-キサンテン-9-カルボニルオキシ、9-ヒドロキシ-9[H]-キサンテン-9-カルボニルオキシ、または9-メチル-9[H]-キサンテン-9-カルボニルオキシであるものである。

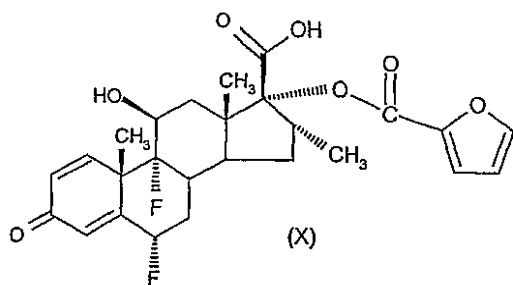
【0018】

式(A)で最も好ましい化合物は、アゾニアビシクロ基が、3-フェノキシプロピル、2-フェノキシエチル、3-フェニルアリル、フェネチル、4-フェニルブチル、3-フェニルプロピル、3-[2-ヒドロキシフェノキシ]プロピル、3-[4-フルオロフェノキシ]プロピル、2-ベンジルオキシエチル、3-ピロール-1-イルプロピル、2-チエン-2-イルエチル、3-チエン-2-イルプロピル、3-フェニルアミノプロピル、3-(メチルフェニルアミノ)プロピル、3-フェニルスルファニルプロピル、3-o-トリルオキシプロピル、3-(2,4,6-トリメチルフェノキシ)プロピル、3-(2-tert-ブチル-6-メチルフェノキシ)プロピル、3-(ビフェニル-4-イルオキシ)プロピル、3-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ)-プロピル、3-(ナフタレン-2-イルオキシ)-プロピル、3-(ナフタレン-1-イルオキシ)プロピル、3-(2-クロロフェノキシ)プロピル、3-(2,4-ジフルオロフェノキシ)プロピル、3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)プロピル、3-(3-シアノフェノキシ)プロピル、3-(4-シアノフェノキシ)プロピル、3-(3-メトキシフェノキシ)プロピル、3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル、3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)プロピル、3-(2-カルバモイルフェノキシ)プロピル、3-(3-ジメチルアミノフェノキシ)プロピル、3-(4-ニトロフェノキシ)プロピル、(3-ニトロフェノキシ)プロピル、3-(4-アセチルアミノフェノキシ)プロピル、3-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)プロピル、3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]プロピル、3-(2-ヒドロキシメチルフェノキシ)プロピル、3-(3-ヒドロキシメチルフェノキシ)プロピル、3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル、3-(2-ヒドロキシフェノキシ)プロピル、3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル、3-(3-ヒドロキシフェノキシ)プロピル、4-オキソ-4-チエン-2-イルブチル、3-(1-メチル-[1H]-イミダゾール-2-イルスルファニル)プロピル、3-(ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)プロピル、3-ベンジルオキシプロピル、6-(4-フェニルブトキシ)ヘキシル、4-フェノキシブチル、または2-ベンジルオキシプロピル基により窒素原子上で置換されているものである。特に好ましい化合物は、アゾニアビシクロ基が、3-フェノキシプロピル、2-フェノキシプロピル、3-フェニルアリル、フェネチル、4-フェニルブチル、3-フェニルプロピル、3-[2-ヒドロキシフェノキシ]プロピル、3-[4-フルオロフェノキシ]プロピル、2-ベンジルオキシエチル、3-ピロール-1-イルプロピル、2-チエン-2-イルエチル、3-チエン-2-イルプロピルにより窒素原子上で置換されているものである。

【0019】

化合物(1)は、ラットおよびヒトのin vitro系において、非常に効率的な肝代謝を受けて、唯一の主要な代謝産物としての17- カルボン酸(X)を生じる。この代謝産物はすでに合成されており、活性が親化合物に比べて1000分の1未満であることがin vitroでのグルコシルコイドアゴニスト機能アッセイにおいて実証されている。

【化7】



【0020】

この効率的な肝代謝は、ラットでのin vivoデータに反映されている。そこでは、肝血流に近い速度の血漿クリアランスと、広範な初回通過代謝と一致している、1%未満の経口バイオアベイラビリティが立証されている。

【0021】

ヒト肝細胞におけるin vitro代謝試験においては、化合物(1)はプロピオン酸フルチカゾンと同一の様式で代謝されるが、化合物(1)のその不活性な酸代謝産物への変換は、ブ

ロピオン酸フルチカゾンの場合よりも約5倍以上速やかに起こることが証明された。この非常に効率的な肝臓による不活性化によって、ヒトにおける全身性曝露が最小限となり、その結果、安全性プロファイルが改善されることが予想され得る。

【0022】

また、吸入ステロイドは肺を通して吸収されるが、吸収のこの経路が全身性曝露に重大な影響を及ぼす。したがって、肺吸収を低下させることにより安全性プロファイルを改善することができる。式(1)で表される化合物による試験では、麻酔したブタの肺へ乾燥粉末を送達すると、その後、式(1)の化合物に対する曝露がプロピオン酸フルチカゾンの場合よりも有意に低いことが示された。

【0023】

安全性プロファイルの改善により、1日1回投与した場合に、式(1)で表される化合物が所望の抗炎症作用を示すのを可能にするものと考えられる。1日1回投薬は、患者にとっては、プロピオン酸フルチカゾンで通常用いられる1日2回の用法に比べると非常に都合がよいものと考えられる。

【0024】

本発明の組成物が有用性を有する疾患状態の例としては、皮膚病、例えば、湿疹、乾癬、アレルギー性皮膚炎、神経皮膚炎、心因掻痒および過敏性反応；鼻、喉または肺の炎症症状、例えば喘息(アレルギー性喘息反応を含む)、鼻炎(枯草熱を含む)、鼻茸、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、間質性肺疾患および線維症；炎症性腸疾患、例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病；ならびに自己免疫疾患、例えば慢性関節リウマチ、などが挙げられる。

【0025】

また、本発明の組成物は鎮咳性特性を有し得る。

【0026】

本発明の組成物は、呼吸器官の炎症性障害、例えば、喘息およびCOPD(特にCOPD)の治療に非常に有用であることが期待される。

【0027】

本明細書において治療という用語は、確立された症状の治療だけでなく、予防にも及ぶことは当業者には理解されよう。

【0028】

上記のように、本発明の組成物は、特に抗炎症剤および抗アレルギー剤として、ヒト用薬剤または動物用薬剤において有用である。

【0029】

従って、本発明のさらなる態様として、ヒト用薬剤または動物用薬剤における、特に1日1回治療用の、炎症および/またはアレルギー症状を有する患者の治療における使用のための本発明の組成物を提供する。

【0030】

本発明の別の態様によれば、特に1日1回治療用の、炎症性症状および/またはアレルギー症状のある患者の治療用薬剤の製造のための本発明の組成物の使用を提供する。

【0031】

さらなる態様あるいは代替の態様では、有効量の本発明の組成物をヒトまたは動物被験体に投与(特に1日1回投与)することを含んでなる、炎症性症状および/またはアレルギー性症状のあるヒトまたは動物被験体を治療するための方法を提供する。

【0032】

本発明の組成物は、任意の好都合な手法で投与するために製剤化することができる。従って、また、本発明は、その範囲内に、ムスカリン受容体アンタゴニストとともに、式(1)で表される化合物、またはその生理学上許容可能な溶媒和物を、所望の場合、1種または複数の生理学的上許容可能な希釈剤または担体と一緒に混合して含んでなる医薬組成物をも含む。1日1回投与に好適な医薬用組成物が特に興味深い。製剤は、肺への局所的吸入によって投与するのが好ましい。

【0033】

10

20

30

40

50

さらに、前記成分を混合することを含んでなる、かかる医薬組成物の調製方法を提供する。

【0034】

本発明による化合物は、例えば、経口投与、口腔内投与、舌下投与、非経口投与、局所投与または直腸内投与、特に局所投与用に製剤化することができる。

【0035】

本明細書で用いられる局所投与には、通気(insufflation)および吸入(inhalation)による投与が含まれる。局所投与用製剤の種々のタイプの例としては、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、フォーム剤、経皮パッチによる送達用製剤、粉末剤、スプレー剤、エアロゾル剤、吸入器(inhalator)または通気器(insufflator)で使用するためのカプセルもしくはカートリッジ、あるいは滴剤(例えば、点眼剤または点鼻剤)、噴霧用の液剤/懸濁剤、坐剤、ペッサリー剤、滞留浣腸剤、ならびに、咀嚼可能なもしくは舐めることが可能な錠剤または腔坐剤(例えば、アフタ性潰瘍の治療用)、あるいはリポソームまたはマイクロカプセル製剤が挙げられる。

【0036】

肺への局所投与に有利な組成物には、乾燥粉末組成物およびスプレー組成物が挙げられる。

【0037】

肺局所的送達用の乾燥粉末組成物は、吸入器または通気器で使用される、例えばゼラチン製のカプセルおよびカートリッジ中に入れてもよい。一般に、製剤は、本発明の化合物の吸入用粉末混合物、およびラクトースまたはスターチなどの好適な粉末基剤を含む。好ましいのはラクトースの使用である。一般に、各カプセルまたはカートリッジは、20 µg ~ 10mgの式(1)で表される化合物とムスカリン受容体アンタゴニストとを含み得る。あるいは、本発明の化合物は、添加剤なしに供してもよい。製剤のパッケージングは、単位用量または多用量の送達に好適であり得る。多用量送達の場合には、製剤を予め計量供給する(例えば、Diskus(英国特許GB 2242134号を参照のこと)、またはDiskhaler(英国特許GB 2178965号、同2129691号および同2169265号を参照のこと)における場合)か、あるいは、使用時に計量供給することができる(例えば、Turbuhaler(欧州特許EP 69715号を参照のこと)における場合)。単位用量用器具の一例はRotahalerである(英国特許GB 2064336号を参照のこと)。Diskusの吸入装置は、その長手方向に一定間隔で配置される複数のくぼみを有するベースシートと、複数の容器を確定するように前記ベースシートに気密式であるが可剥式に封止された蓋シートとから形成された細長いストリップを備え、前記各容器には本発明の第1の態様による製剤を、好ましくはラクトースとともに含む吸入可能な製剤が収容されている。ストリップはロール状に巻かれるように十分に柔軟であるのが好ましい。蓋シートおよびベースシートは、互いに封止されていない先端部を有し、先端部の少なくとも一端は、巻き上げ手段に取り付けられるように構成されている。また、前記ベースシートと蓋シート間の気密シールは、それらの全幅に及んでいるのが好ましい。蓋シートは、前記ベースシートの第1の端部から長手方向にベースシートから剥離できるのが好ましい。

【0038】

吸入による肺への局所送達用スプレー組成物は、例えば、水溶液もしくは懸濁剤として、または適切な液化噴射剤を使用して定量吸入器などの加圧容器から送達されるエアロゾルとして製剤化することができる。吸入に適したエアロゾル組成物は懸濁剤または液剤であり、通常、式(1)で表される化合物と、ムスカリン受容体アンタゴニストと、フルオロカーボンもしくは含水素クロロフルオロカーボンまたはその混合物、特に、ヒドロフルオロアルカン、特に1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパンまたはその混合物などの適切な噴射剤とを含有している。エアロゾル組成物は、場合によっては、界面活性剤(例えば、オレイン酸またはレシチン)および共溶媒(例えば、エタノール)などの当技術分野で周知のさらなる製剤用添加剤を含有していてもよい。一例としての製剤は、添加剤非含有であって、式(1)で表される化合物(好ましくは、例

例えば、形態1のような非溶媒和形態のもの)と、ムスカリン受容体アンタゴニスト(場合により、他の治療上有効な成分と組み合わせたと、1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパン、およびその混合物から選択される噴射剤と、から実質的になる(例えば、からなる)ものである。別の製剤の例は、粒状の式(1)で表される化合物と、1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパン、およびその混合物から選択される噴射剤と、噴射剤に溶解可能な懸濁化剤(例えば、国際公開W094/21229号に記載されているようなオリゴ乳酸またはその誘導体)とを含んでいる。好ましい噴射剤は1,1,1,2-テトラフルオロエタンである。一般に、加圧された製剤は、弁(例えば、定量弁)で閉じられ、マウスピースを備えたアクチュエーターに取り付けられる缶(例えば、アルミニウム缶)中に保持される。

10

【0039】

吸入投与用薬剤は、調節された粒子径を有するのが望ましい。気管支系への吸入に最適な粒径は通常1~10 μ mであり、好ましくは2~5 μ mである。小気道に到達するように吸入する場合、20 μ m以上の大きさを有する粒子は一般に大きすぎる。これらの粒径になるようにするには、製造時に、式(1)で表される化合物の粒子とムスカリン受容体アンタゴニストと(任意のさらなる治療上の有効成分と)を慣用の手段によって(例えば、微粉化によって)小さくすることができる。所望の画分は、空気分級またはふるい分けによって分離することができる。好ましくは、粒子は結晶であって、例えば、液体溶媒中の式(1)で表される化合物およびムスカリン受容体アンタゴニストの薬剤としての(個別のまたは一緒に)流動溶液と前記薬剤に対する流動液状貧溶媒(anti-solvent)とを超音波照射下、連続フローセル中で混合することを含んでなる方法によって(例えば、国際特許出願PCT/GB99/04368号に記載されるようにして)、あるいは、液体溶媒中の物質の溶液流と前記物質に対する液体貧溶媒流とを、垂直方向に流出口を有する円筒状混合槽へ直線的に入れ、それにより、前記液流が渦の形成を介して十分に混合されて物質の結晶粒子の沈殿を生じさせることからなる方法によって(例えば、国際特許出願PCT/GB00/04327に記載されているようにして)、調製される結晶である。ラクトースなどの添加剤を使用する場合、一般に、添加剤の粒径は本発明における吸入用薬剤よりもはるかに大きい。添加剤がラクトースである場合、通常、ラクトースは粉碎化ラクトースとして提供される。その場合、ラクトース粒子の多くとも85%は60~90 μ mのMMDを有し、少なくとも15%は15 μ m未満のMMDを有する。

20

【0040】

通常、肺または鼻への局所的投与用製剤としては、加圧エアロゾル製剤、および加圧ポンプによって鼻に投与される水溶性製剤が挙げられる。肺または鼻投与用水溶性製剤には、緩衝剤、浸透圧調節剤等の慣用の添加剤が含まれていてもよい。また、水溶性製剤は、噴霧化により肺または鼻に投与することもできる。

30

【0041】

他の可能な提供形態としては次のものが挙げられる：

軟膏、クリームおよびゲルは、例えば、適切な増粘剤および/またはゲル化剤および/または溶媒の添加により水性または油性基剤とともに製剤化することができる。従って、かかる基剤には、例えば、水および/または流動パラフィンなどの油状物、または植物油(例えば、落花生油、ヒマシ油)、またはポリエチレングリコールなどの溶媒が挙げられる。基剤の性質に応じて用いることができる増粘剤およびゲル化剤には、軟質パラフィン、アルミニウムステアレート、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、蜜ロウ、カルボキシポリメチレンおよびセルロース誘導体、ならびに/またはグリセリルモノステアレートおよび/または非イオン性乳化剤が挙げられる。

40

【0042】

ローションは水性または油性基剤とともに製剤化され、一般的には、1種または複数の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁化剤または増粘剤も含有している。

【0043】

外用向け粉末は、任意の好適な粉末基剤(担体物質)、例えば、タルク、ラクトースまたはデンプンを利用して形成することができる。滴剤は、1種または複数の分散剤、安定

50

剤、懸濁剤または保存剤をも含んでいる水性または非水性基剤とともに製剤化することができる。

【0044】

本発明の製剤は、好適な緩衝剤を添加することによって緩衝化するのが有利である。

【0045】

本発明による局所組成物中の式(I)で表される活性化合物およびムスカリン受容体アンタゴニストの割合は、製造される製剤の実際の種類によるが、一般に、0.001~10重量%の範囲内である。しかしながら、一般には、ほとんどの種類の製剤において、用いられる割合は0.005~1%の範囲内であるのが有利である。しかしながら、吸入または通気用の粉末では、用いられる割合は通常0.01~5%の範囲内である。

10

【0046】

エアロゾル製剤は、エアロゾルの各回の定用量または「一吹き(puff)」が1 μ g~2000 μ g、例えば20 μ g~2000 μ g、好ましくは約20 μ g~500 μ gの式(I)で表される化合物を含有するように調製するのが好ましい。投与は1日1回または1日数回(例えば、2、3、4または8回)であり、例えば、各回に1、2または3回分の用量を与える。好ましくは、式(I)で表される化合物を1日1回または2回、さらに好ましくは1日1回送達する。エアロゾルによる1日分の全用量は、通常10 μ g~10mg、例えば100 μ g~10mg、好ましくは200 μ g~2000 μ gの範囲内である。

【0047】

ムスカリン受容体アンタゴニストは、含まれている化合物の効力および安全性に応じた量で投与される。例えば、イプラトロピウムおよびその塩(例えば、臭化イプラトロピウム)は、通常、1日当たり約40 μ g~320 μ gで投与し(すなわち、1日当たり40 μ gを1~8回吹く);オキシトロピウムおよびその塩(例えば、臭化オキシトロピウム)は、通常、1日当たり約100 μ g~640 μ gで投与し(すなわち、1日当たり100 μ gを1~6回吹く);チオトロピウムおよびその塩(例えば、臭化チオトロピウム)は、通常、1日当たり約10 μ g~50 μ gで投与し(すなわち、1日当たり10 μ gを1~4回吹く);式(A)で表される化合物は、1日当たり100 μ g~1200 μ gの量で投与され得る。

20

【0048】

式(I)で表される化合物は長時間作用型であるので、本発明の組成物は1日1回送達されるのが好ましく、また、有効成分の各用量は、化合物が24時間以上にわたって呼吸器系障害(例えば、喘息またはCOPD、特に喘息)の治療において治療効果を有するように選択するのが好ましい。

30

【0049】

局所製剤は1日1回または1日数回の患部への適用により投与され、その皮膚領域全体を覆う包帯剤を用いるのが有利である。連続送達または長期送達は、接着リザーバー系(adhesive reservoir systems)により行うことができる。

【0050】

体内投与の場合、本発明による化合物は、例えば、経口、非経口または直腸投与用に常法で製剤化することができる。経口投与用製剤としては、一般に、結合剤、フィラー、滑沢剤、崩壊剤、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、保存剤、緩衝塩、着香剤、着色剤、および/または甘味剤などの慣用の添加剤を適宜含有した、シロップ剤、エリキシル剤、粉末剤、顆粒剤、錠剤およびカプセル剤が挙げられる。しかしながら、下記のような単位剤形が好ましい。

40

【0051】

体内投与用製剤の好ましい形態は、単位剤形、すなわち、錠剤およびカプセル剤である。かかる単位剤形は、本発明の組成物を0.1mg~20mg、好ましくは2.5~10mg含有する。

【0052】

本発明による化合物は、一般的に、全身性副腎皮質ホルモン療法(systemic andreno-cortical therapy)が適応となる場合に、体内投与により与えられる。

【0053】

50

一般的な体内投与用製剤は、所要製剤の種類に応じて0.05～10%の活性成分を含有している。1日分の用量は、治療する症状および所望の治療期間に応じて、0.1mg～60mg、例えば、5～30mgの範囲で変動し得る。

【0054】

徐放性または腸溶性コーティング剤は、特に炎症性腸疾患の治療に有利である。

【0055】

また、本発明による医薬組成物は、他の治療上の活性剤、例えば、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗ヒスタミンまたは抗アレルギー剤と組み合わせて用いることができる。従って、本発明では、さらなる態様において、本発明の化合物を、他の治療上の活性剤（例えば、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗ヒスタミンまたは抗アレルギー剤）と

10

【0056】

β_2 -アドレナリン受容体アゴニストの例としては、サルメテロール（例えば、ラセミ化合物または1つのエナンチオマー（R-エナンチオマーなど）として）、サルブタモール、ホルモテロール、サルメファモール、フェノテロールまたはテルブタリンおよびその塩類、例えば、サルメテロールのキシナホ酸塩、サルブタモールの硫酸塩または遊離塩基、あるいはホルモテロールのフマル酸塩が挙げられる。

【0057】

長時間作用型 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストと組み合わせて本発明の組成物を用いている医薬組成物は、特に、24時間以上にわたって（例えば、喘息またはCOPD、特に喘息

20

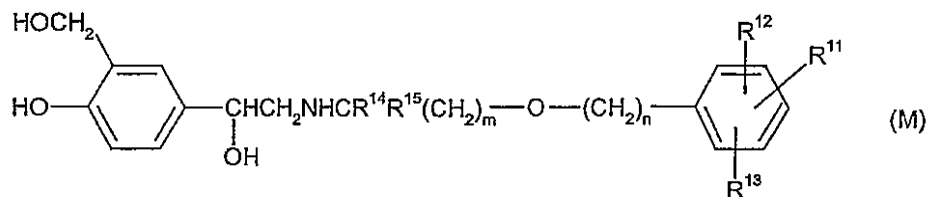
【0058】

特に好ましい長時間作用型の β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、国際公開WO 02066422号、WO02070490号およびWO02076933号に記載されているものが挙げられる。

【0059】

特に好ましい長時間作用型 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストは、式(M)：

【化8】



30

[式中、

mは2～8の整数であり；

nは3～11の整数であり；

但し、m+nは5～19であり；

R¹¹は-XSO₂NR¹⁶R¹⁷

(式中、Xは-(CH₂)_p-またはC₂₋₆アルケニレンであり；

40

R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C(O)NR¹⁸R¹⁹、フェニル、およびフェニル(C₁₋₄アルキル)-から選択されるか、あるいは、R¹⁶およびR¹⁷は、それらが結合する窒素と互いに一緒になって5、6または7員含窒素環を形成し、かつ、R¹⁶およびR¹⁷は、場合によっては、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、水酸基置換C₁₋₆アルコキシ、-CO₂R¹⁸、-SO₂NR¹⁸R¹⁹、-CONR¹⁸R¹⁹、-NR¹⁸C(O)R¹⁹、または5、6もしくは7員複素環から選択される1個または2個の基でそれぞれ置換されていてもよく；

R¹⁸およびR¹⁹は、独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、フェニル、およびフェニル(C₁₋₄アルキル)-から選択され；

pは0～6、好ましくは0～4の整数である)

50

であり；

R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、フェニル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択され；

R^{14} および R^{15} は、独立して、水素および C_{1-4} アルキルから選択され、但し、 R^{14} および R^{15} 中の炭素原子数の合計が4以下である]

で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物である。

【0060】

式(I)で表される化合物は長時間作用型であるので、式(I)で表される化合物、ムスカリン受容体アンタゴニスト(特に長時間作用型ムスカリン受容体アンタゴニスト)、および長時間作用型 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストを含む組成物は、1日1回送達されるのが好ましく、また、有効成分の各用量は、化合物が24時間以上にわたって呼吸器系障害(例えば、喘息またはCOPD、特に喘息)の治療において治療効果を有するように選択するのが好ましい。

【0061】

抗ヒスタミン剤の例としては、メタピリレンまたはロラタジンが挙げられる。

【0062】

他の好適な組み合わせとしては、例えば、他の抗炎症剤(例えば、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)(例えば、PDE4阻害剤、ロイコトリエンアンタゴニスト、iNOS阻害剤、トリプターゼおよびエラスターゼ阻害剤、2インテグリンアンタゴニスト、ならびにアデノシン2aアゴニスト))、または抗感染剤(例えば、抗生物質、抗ウイルス剤)が挙げられる。

【0063】

これらのうち、特に重要であるのは、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害剤と組み合わせた式(I)で表される化合物の使用である。本発明のこの態様において有用なPDE4特異的阻害剤は、PDE4酵素を阻害することが知られているか、または、PDE4阻害剤として作用することが確認されている任意の化合物であってよく、かつ、それはPDE4のみの阻害剤であり、PDEファミリーの他のメンバーをPDE4と同じように阻害する化合物ではない。一般に、高親和性でロリプラムを結合するPDE4触媒形態の IC_{50} を、低親和性でロリプラムを結合する触媒形態の IC_{50} で割った IC_{50} 比を評価する場合、 IC_{50} 比が約0.1以上であるPDE4阻害剤を使用するのが好ましい。本明細書の目的においては、RおよびSロリプラムを低親和性で結合するcAMP触媒部位を「低親和性」結合部位(LPDE4)と称し、ロリプラムを高親和性で結合するこの触媒部位の別の形態を「高親和性」結合部位(HPDE4)と称する。「HPDE4」という用語は、ヒトPDE4を示すために用いられる用語「hPDE4」と混同されるべきではない。

【0064】

IC_{50} 比を決定する方法は米国特許第5998428号に記載されており、まさに本明細書に記載されているかのごとく、参照によりその全文を本明細書に組み入れるものとする。また、別のアッセイの記載に関しては、PCT国際出願の国際公開WO00/51599号を参照されたい。

【0065】

本発明に使用するための好ましいPDE4阻害剤は、優れた治療比を有する化合物、すなわち、酵素が低親和性でロリプラムに結合する場合に優先的にcAMP触媒活性を阻害し、それによって、高親和性でロリプラムを結合する形態を阻害することと関連していると考えられる副作用を低減することができる化合物である。換言するならば、高親和性でロリプラムに結合するPDE4触媒形態の IC_{50} を、ロリプラムに低親和性で結合する形態の IC_{50} で割った場合に、好ましい化合物は約0.1以上の IC_{50} 比を有するということである。

【0066】

この基準をさらに詳細に説明すると、PDE4阻害剤が約0.1以上の IC_{50} 比を有している場合のものであり；前記比は、基質として $1\mu M$ [3H]-cAMPを用いたときの、ロリプラムを低親和性で結合する形態のPDE4触媒活性を阻害することについての IC_{50} 値に対するロリプラムを高親和性で結合するPDE4の形態への $1nM$ [3H]R-ロリプラムの結合との競合についてのI

10

20

30

40

50

C₅₀ 値の比である。

【 0 0 6 7 】

最も好ましいものは、IC₅₀ 比が0.5より高いPDE4阻害剤であり、特に好ましいのは、1.0より高い比を有する化合物である。好ましい化合物は、cis-4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン、およびcis-[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]であり、これらは低親和性結合部位に優先的に結合し、かつ、0.1以上のIC₅₀ 比を有する化合物の例である。

【 0 0 6 8 】

重要な他の化合物としては、次のもの、すなわち；

1996年9月3日発行の米国特許第5,552,438号（この特許およびその開示中の化合物は、参照によりその全てを本明細書に組み入れる）に記載された化合物であり；米国特許第5,552,438号に記載されている特に重要な化合物は、cis-4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサン-1-カルボン酸(シロマラスト(cilomast)としても既知である)ならびにその塩、エステル、プロドラッグおよび物理的形態であり；e IbionからのAWD-12-281 (Hofgen, Nら、15th EFMC Int Symp Med Chem (9月6～10日, Edinburgh) 1998, 要旨集 P.98)；NCS-613と命名された9-ベンジルアデニン誘導体 (INSERM)；ChiroscienceおよびSchering-PloughからのD-4418;CI-1018として特定されているベンゾジアゼピンPDE4阻害剤 (PD-168787; Parke-Davis/Warner-Lambert)；国際公開WO 991676 6号に記載されているKyowa Hakkoのベンゾジオキソール誘導体；NappからのV-11294A(Landells, L. J. ら、Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (9月10～23日, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28)：要旨集 P2393)；ロフルミラスト(CAS参照番号第162401-32-3)、およびByk-Guldenからのプタラジノン(phthalazinone)(国際公開WO 9947505号)；あるいはT-440として特定されている化合物(Tanabe Seiyaku; Fuji, Kら、J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284 (1)：162)、が挙げられる。

【 0 0 6 9 】

従って、さらなる態様においては、本発明は、PDE4阻害剤とともに本発明の組成物を含んでなる組み合わせを提供する。

【 0 0 7 0 】

前記の組合せは、医薬製剤の形態での使用に提供するのが都合よく、従って、本発明のさらなる態様は、医薬上許容される賦形剤または担体とともに前記で定義したとおりである組合せを含んでなる医薬製剤を提供する。

【 0 0 7 1 】

上述のような他の治療上の活性成分と組み合わせた本発明による化合物は、任意の好都合な手法で投与するために製剤化され得る。従って、本発明は、その範囲内に、他の治療上の活性成分と組み合わせた本発明の化合物を、所望の場合、1種または複数の生理学上許容可能な希釈剤または担体と一緒に混合して含んでなる医薬組成物をも含む。呼吸器官の炎症性障害における好ましい投与経路は、一般に吸入投与である。

【 0 0 7 2 】

本発明の医薬組成物は、さらに1種または複数の添加剤を含んでいてもよい。

【 0 0 7 3 】

本明細書で使用する「添加剤」という用語は、無毒であり、かつ組成物の他の成分と有害な様式で相互作用しない実質的に不活性の材料を意味するものである。例えば、これらに限定されるものではないが、医薬品等級の炭水化物、有機塩類および無機塩類、ポリマー、アミノ酸、リン脂質、湿潤剤、乳化剤、界面活性剤、ポロキサマー、プルロニック(pluronic)、およびイオン交換樹脂、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる。これらの例のリスト(これらに限定されるものではない)は、以下のとおりである。

【 0 0 7 4 】

炭水化物としては、単糖類、例えば、これに限定されるものではないがフルクトース；

10

20

30

40

50

二糖類、例えば、これに限定されるものではないがラクトース、ならびにその組み合わせおよび誘導体；多糖類、例えば、これに限定されるものではないがセルロース、ならびにこれらの組み合わせおよび誘導体；少糖類、例えば、これに限定されるものではないがデキストリン、ならびにその組み合わせおよび誘導体；ポリオール、例えば、これに限定されるものではないがソルビトール、ならびにその組み合わせおよび誘導体、が挙げられ；

有機塩類および無機塩類としては、これらに限定されるものではないが、リン酸ナトリウムまたはリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ならびにその組み合わせおよび誘導体が挙げられ；

ポリマーとしては、天然の生物分解性タンパク質ポリマー、例えば、これに限定されるものではないがゼラチン、ならびにその組み合わせおよび誘導体；天然の生物分解性多糖ポリマー、例えば、これらに限定されるものではないが、キチンおよびデンプン、架橋結合デンプン、ならびにその組み合わせおよび誘導体；半合成生分解性高分子、例えば、これに限定されるものではないが、キトサンの誘導体；合成生分解性高分子、例えば、これらに限定されるものではないが、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリ乳酸(PLA)；合成ポリマー、例えば、これに限定されるものではないがポリビニルアルコール、ならびにその組み合わせおよび誘導体、が挙げられ；

10

アミノ酸、例えば、これに限定されるものではないが、ロイシンなどの非極性アミノ酸、ならびにその組み合わせおよび誘導体が挙げられ；

リン脂質、例えば、レシチンならびにその組み合わせおよび誘導体が挙げられ；

湿潤剤／界面活性剤／乳化剤としては、例えば、これらに限定されるものではないが、アラビアゴム、コレステロール、脂肪酸(その組み合わせおよび誘導体を含む)が挙げられ；

20

ポロキサマー／プルロニックとしては、例えば、これらに限定されるものではないが、ポロキサマー-188、プルロニック(登録商標)F-108、ならびにその組み合わせおよび誘導体が挙げられ；

イオン交換樹脂としては、例えば、これに限定されるものではないが、アンバーライト IR120、ならびにその組み合わせおよび誘導体が挙げられ；

また、これらの記載した添加剤の組み合わせが挙げられる。

【0075】

さらに、前記成分を混合することを含んでなる、かかる医薬組成物の調製方法を提供する。

30

【0076】

当業者は、公知の治療薬の適切な用量を容易に理解するであろう。

【0077】

化合物は、E-B Haddadら (1994) J Mol Pharmacol 45, 899(参照により本明細書に引用する)に記載されている方法を参照することによってそれらのムスカリン受容体アンタゴニスト活性に関して試験することができる。

【0078】

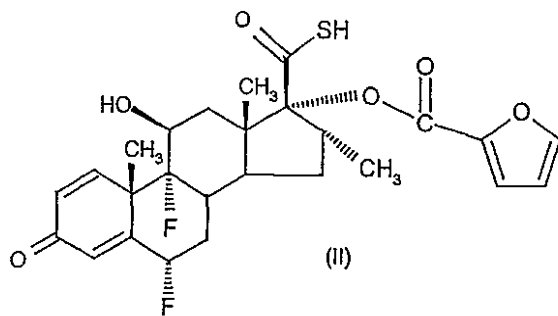
式(A)で表される化合物は、国際出願W001/04118号に記載されている方法により調製することができる。チオトロピウム、イプラトロピウムおよびオキシトロピウム、ならびにその塩は、Merck Indexに記載されている方法により調製することができる。

40

【0079】

式(I)で表される化合物を調製する方法は、下記式(II)のチオ酸またはその塩のアルキル化を含んでいる。

【化 9】



10

【0080】

この方法では、式(II)の化合物は、標準の条件下、式 FCH_2L [式中、Lは脱離基(例えば、ハロゲン原子、メシルまたはトシル基等)を表す]の化合物、例えば適当なハロゲン化フルオロメチルと反応させることができる。ハロゲン化フルオロメチル試薬はブロモフルオロメタンであるのが好ましい。式(II)の化合物は塩、特にジイソプロピルエチルアミンを有する塩として用いるのが好ましい。

【0081】

式(I)の化合物を調製する好ましい方法においては、式(II)の化合物またはその塩は、場合によっては、相間移動触媒の存在下、ブロモフルオロメタンにより処理される。好ましい溶媒は、場合によっては水の存在下の、酢酸メチル、さらに好ましくは酢酸エチルである。水が存在すると、出発原料と生成物の両方の溶解度が改善され、また、相間移動触媒を使用すると反応速度が上昇する。使用可能な相間移動触媒の例としては、これらに限定されるものではないが、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化ベンジルトリブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリブチルアンモニウム、臭化ベンジルトリエチルアンモニウム、塩化メチルトリブチルアンモニウムおよび塩化メチルトリオクチルアンモニウムが挙げられる。また、THFがこの反応のための溶媒として結果良好に用いられており、その場合、相間移動触媒が存在すると有意なより速やかな反応速度がさらに得られる。まず、有機相中に存在する生成物を酸性水溶液(例えば、希HCl)で洗浄してアミン化合物(例えば、トリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミン)を除去し、次いで、塩基性水溶液(例えば、重炭酸ナトリウム)で洗浄してすべての未反応の(II)の前駆体化合物を除去するのが好ましい。

20

30

【0082】

溶媒和されていない形態の式(I)で表される化合物は、

(a)溶媒和されていない溶媒(エタノール、メタノール、水、酢酸エチル、トルエン、メチルイソブチルケトンまたはその混合物など)の存在下、式(I)で表される化合物を結晶化すること;あるいは、

(b)溶媒和されている形態(例えば、アセトン、イソプロパノール、メチルエチルケトン、DMFまたはテトラヒドロフランによる溶媒和物の形態)において、例えば、加熱により式(I)で表される化合物を脱溶媒すること、を含む方法により調製することができる。

40

【0083】

ステップ(b)では、一般に、50 を超える温度、好ましくは100 を超える温度で脱溶媒和を行なう。一般に、加熱は真空下で行なう。

【0084】

溶媒和されていない形態の式(I)で表される化合物は、3種類の結晶性多形相、すなわち、形態1、2および3に存在することが確認されているが、形態3は形態2の不安定性変異型であり得る:

形態1: 約18.9度の2 θ のピーク、

形態2: 約18.4度および21.5度の2 θ のピーク、

50

形態3: 約18.6度および19.2度の2 のピーク。

【0085】

形態2および形態3は加熱時に形態1に変換されるので、形態1は熱力学的にほとんどの安定した形態と考えられる。

【0086】

本発明の組成物は、溶媒和されていない形態、特に多形体形態1としての式(I)で表される化合物を用いるのが好ましい。

【0087】

溶媒和されていない多形体形態1としての式(I)で表される化合物を調製する方法は、メチルイソブチルケトン、酢酸エチルまたは酢酸メチル中に式(I)で表される化合物を溶解
10
することと、イソオクタンまたはトルエンなどの非溶媒和性の貧溶媒の添加により溶媒和
されていない形態1として式(I)で表される化合物を得ることを含んでいる。

【0088】

本方法の第1の好ましい実施形態によれば、式(I)で表される化合物を酢酸エチル中に溶解し、貧溶媒としてトルエンを添加することによって、溶媒和されていない多形体形態1
としての式(I)で表される化合物を得ることができる。収率をあげるためには、酢酸エチル
溶液を加熱し、トルエンを添加するとすぐにその混合物を蒸留して酢酸エチルの含量を
低減するのが好ましい。

【0089】

本方法の第2の好ましい実施形態によれば、メチルイソブチルケトン中に式(I)で表され
る化合物を溶解し、貧溶媒としてのイソオクタンを添加することによって、溶媒和されて
いない多形体形態1としての式(I)で表される化合物を得ることができる。

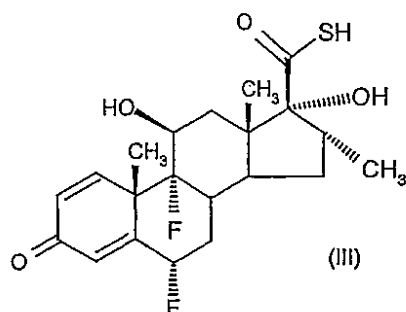
【0090】

溶媒和されている形態の式(I)で表される化合物は、アセトンまたはテトラヒドロフラン
(THF)などの溶媒和性溶媒から式(I)で表される化合物を結晶化させることによって調製
することができる。

【0091】

式(II)で表される化合物は、例えば、G. H. Phillippsら、(1994) Journal of Medicin
al Chemistry, 37, 3717-3729によって記載されている方法を用いることによって、式(III)
) :
30

【化10】



で表される対応する17 -ヒドロキシル誘導体から調製することができる。例えば、ステ
ップは、有機塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下、典型的にはエステル化を行なう
のに好適な試薬、例えば、2-フロ酸の活性化誘導体、例えば活性化エステル、または好ま
しくは2-フロイルハライド(例えば、2-フロイルクロリド)を添加する(式(III)の化合物に
対して少なくとも2倍モル量で用いる)ことを含む。その半分のモルの、2-フロイルクロリ
ドは、式(III)の化合物中のチオ酸成分と反応し、そして、例えばジエチルアミンなどの
アミンとの反応によって除去する必要がある。

【0092】

10

20

30

40

50

しかし、この方法には、副産物である2-フロイルジエチルアミドの混入により、得られた式(II)で表される化合物の精製が容易でないという欠点がある。従って、本発明者らは、この変換を行なう幾つかの改良方法を見出した。

【0093】

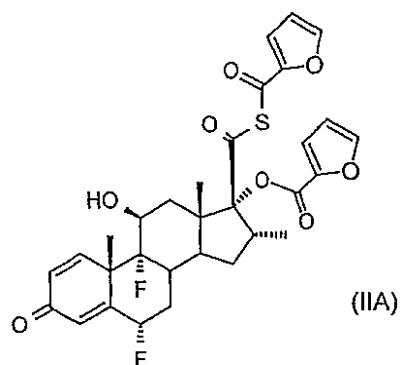
かかる第1の改良方法では、本発明者らは、ジエタノールアミンなどのより極性の強いアミンを用いることによって、より水に可溶性である副産物が得られること(この場合、2-フロイルジエタノールアミド)を発見した。これにより、副産物が水洗で効果的に除去され得るので、高純度の式(II)で表される化合物またはその塩を得ることができる。

【0094】

従って、本発明者らは、

(a)式(III)で表される化合物と、2-フロ酸の活性化された誘導体とを、式(III)で表される化合物1モル当たり活性化誘導体を少なくとも2モルの量で反応させ、式(IIA)：

【化11】



で表される化合物を得ることと；

(b)ステップ(a)の生成物と、水溶性2-フロイルアミドを形成可能な有機第1級または第2級アミン塩基とを反応させることによって、式(IIA)で表される化合物から硫黄に結合している2-フロイル成分を除去することと、を含む、式(II)で表される化合物を調製する方法を提供する。

【0095】

本方法の特に都合のよい2つの実施形態においては、本発明者らは、さらに、

(c1)ステップ(b)の生成物が水非混和性有機溶媒に実質的に溶解される場合、水溶性洗浄でステップ(b)のアミド副産物を洗い流すことにより、式(II)で表される化合物を精製すること、あるいは、

(c2)ステップ(b)の生成物が水混和性溶媒に溶解される場合、水性媒体でステップ(b)の生成物を処理し、式(II)で表される純粋化合物またはその塩を沈殿させることにより、式(II)で表される化合物を精製すること、を含む、最終生産物の効率的な精製方法を提供する。

【0096】

ステップ(a)では、好ましくは、2-フロ酸の活性化誘導体は2-フロ酸の活性化エステルであってよいが、さらに好ましくは2-フロイルハライド、特に2-フロイルクロリドである。この反応における適当な溶媒は、酢酸エチルまたは酢酸メチル(好ましくは酢酸メチル)(ステップ(c1)が続き得る場合)、あるいはアセトン(ステップ(c2)が続き得る場合)である。通常は、有機塩基(例えば、トリエチルアミン)が存在する。ステップ(b)では、有機塩基はジエタノールアミンであるのが好ましい。塩基は、適切に溶媒(例えば、メタノール)中に溶解することができる。一般に、ステップ(a)および(b)は低くした温度、例えば、0~5の間で行なわれる。ステップ(c1)では、水溶性洗浄は水であってよいが、食塩水を使用すると収率が高くなるので、従って食塩水が好ましい。ステップ(c2)では、水性媒体は、例えば希HClなどの薄い酸溶液である。

【0097】

さらに、本発明者らは、

(a)式(III)で表される化合物と2-フロ酸の活性化誘導体とを、式(III)で表される化合物1モル当たり活性化誘導体を少なくとも2モルの量で反応させ、式(IIA)で表される化合物を得ることと；

(b)ステップ(a)の生成物をさらなるモルの式(III)で表される化合物と反応させて式(IIA)で表される化合物から硫黄に結合している2-フロイル成分を除去することによって、2モルの式(II)で表される化合物を得ること、

を含む、式(II)で表される化合物を調製するための別法を提供する。

【0098】

ステップ(a)では、好ましくは、2-フロ酸の活性化誘導体は2-フロ酸の活性化エステルであってよいが、さらに好ましくは2-フロイルハライド、特に2-フロイルクロリドである。このステップにおける適当な溶媒はアセトンである。通常、有機塩基(例えば、トリエチルアミン)が存在する。ステップ(b)では、適当な溶媒はDMFまたはジメチルアセトアミドである。通常、有機塩基(例えば、トリエチルアミン)が存在する。一般に、ステップ(a)および(b)は低くした温度、例えば、0~5 の間で行なわれる。生成物は、酸による処理、および水による洗浄によって単離され得る。

【0099】

この前述の方法は、過剰モルのフロイル成分がさらなるモルの式(II)の化合物と反応させることによって利用され、さらなるモルの式(II)で表される化合物が形成されるので、この方法がフロイルアミド副産物を生成しないという点で(従って、とりわけ環境上の利点が得られる)非常に効果的である。

【0100】

ここに記載されている2つの方法において、式(III)の化合物の式(II)の化合物への変換についてのさらなる一般的な条件は、当業者には周知である。

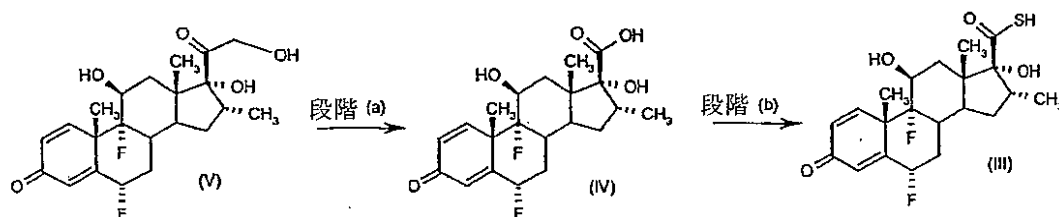
【0101】

しかしながら、一連の好ましい条件によれば、本発明者らは、式(II)で表される化合物が固体状結晶性塩の形態で有利に単離され得ることを見出した。好ましい塩は、トリエチルアミン、2,4,6-トリメチルピリジン、ジイソプロピルエチルアミンまたはN-エチルピペリジンなどの塩基により形成された塩である。式(II)で表される化合物のかかる塩の形態は、より安定性であり、濾過および乾燥がより容易であり、遊離のチオ酸よりも高純度で単離することができる。最も好ましい塩は、ジイソプロピルエチルアミンにより形成されている塩である。トリエチルアミン塩もまた重要である。

【0102】

式(III)で表される化合物は、英国特許GB2088877B号に記載された手順に従って調製することができる。また、式(III)で表される化合物は、次のステップを含んでなる方法によって調製することができる。

【化12】



【0103】

ステップ(a)は、式(V)で表される化合物を含有する溶液の酸化を含む。ステップ(a)は、メタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはジエチレングリコールジメチルエーテルを含む溶媒の存在下で行なうのが好ましい。例えば、収量および処理量を高めるには、好ましい溶媒は、メタノール、水またはテトラヒドロフランであり、さらに好ましくは、水またはテトラヒドロフランであり、特に好ましくは、溶媒としての水およびテ

トラヒドロフランである。また、ジオキサンおよびジエチレングリコールジメチルエーテルも好ましい溶媒であり、それらは、場合により(かつ好ましくは)水と一緒に用いることができる。好ましくは、溶媒は、出発物質の量(1重量部)に対して、3~10体積部の量、さらに好ましくは4~6体積部、特に好ましくは5体積部の量で存在し得る。酸化剤は、出発物質の量に対して、1~9モル等量の量で存在するのが好ましい。例えば、過ヨウ素酸の50%w/w水溶液を用いる場合、酸化剤は、出発物質(1重量部)の量に対して、1.1~10重量部の量で、さらに好ましくは1.1~3重量部の量で、特に好ましくは1.3重量部の量で存在し得る。酸化ステップには、化学酸化剤の使用を含んでいるのが好ましい。さらに好ましくは、酸化剤は、過ヨウ素酸またはヨウ素酸、あるいはその塩である。最も好ましくは、酸化剤は、過ヨウ素酸または過ヨウ素酸ナトリウム、特に過ヨウ素酸である。あるいは(またはさらに)、酸化ステップには、任意の好適な酸化反応(例えば、空気および/または酸素を利用するもの)をも含み得ることは理解されよう。酸化反応が空気および/または酸素を利用する場合、前記反応で用いる溶媒は、メタノールが好ましい。好ましくは、ステップ(a)は、室温または多少暖かい温度(約25℃)にて、例えば2時間、試薬をインキュベートすることを含む。式(IV)で表される化合物は、貧溶媒の添加によって、反応混合物からの再結晶により単離することができる。式(IV)の化合物に好適な貧溶媒は水である。驚いたことに、本発明者らは、貧溶媒(例えば、水)を添加することによって式(IV)の化合物を沈殿させる条件をコントロールすることが非常に望ましいことを見出した。冷却水(例えば、0~5℃の水と氷の混合物)を用いて再結晶を行なう場合、良好な貧溶媒特性が期待されるにもかかわらず、本発明者らは、得られる結晶生成物が非常にかさ高く、柔軟なゲル状を呈し、ろ過が非常に難しいことを確認した。理論に束縛されるものではないが、本発明者らは、この低密度生成物は、結晶格子内に溶媒和溶媒を多量に含んでいると考えている。一方、約10℃以上の条件が用いられる場合(例えば、周囲温度付近)、非常にろ過しやすい均質の砂状の粒状生成物が得られる。これらの条件下では、結晶化は一般的には約1時間後に始まり、一般に、数時間(例えば、2時間)以内に完了する。理論に束縛されるものではないが、本発明者らは、この粒状生成物は、結晶格子内に溶媒和溶媒をほとんど、または全く含んでいないと考えている。

【0104】

ステップ(b)は、一般に、適当な溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド)の存在下、例えば、好適なカップリング剤(カルボニルジイミダゾール(CDI)など)と一緒に硫化水素ガスを用いて、カルボン酸をカルボチオ酸に変換するのに好適な試薬を添加することを含んでいる。

【0105】

本発明の組成物の利点としては、前記組成物が、予測可能な薬物動態および薬力学挙動と、良好な副作用プロファイル、長時間の作用持続とがある、優れた抗炎症特性を示し、かつ、特に、1日1回投薬を施すことが可能な、ヒト患者における都合のよい用法に好適であると考えられる事実を挙げることができる。さらなる利点としては、これらの組成物が、容易な製造と保存が可能である望ましい物理的性質および化学的性質を有しているという事実を挙げることができる。

【0106】

次の実施例(これに限定されるものではない)により本発明を説明する。

【実施例】

【0107】

一般

¹H-nmrスペクトルは400MHzで記録し、化学シフトはテトラメチルシランに対するppmで表示する。シグナルの多重度を記載するため、以下の略語を用いる:s(1重項)、d(2重項)、t(3重項)、q(4重項)、m(多重項)、dd(2重項の2重項)、ddd(2重項の2重項の2重項)、dt(3重項の2重項)およびb(広域)。Biotageは、フラッシュ12iクロマトグラフィーモジュールで実施されるKP-SiIを含有する包装済みのシリカゲルカートリッジを表す。LCMSは、Supelco LCABZ+PLUSカラム(3.3cm×4.6mm ID)で、水に溶解した0.1%のHCO₂Hおよび0.01M

の酢酸アンモニウム(溶媒A)と、アセトニトリルに溶解した0.05%の HCO_2H および5%の水(溶媒B)にて溶出し、次の溶出勾配：すなわち、0～0.7分0%B、0.7～4.2分100%B、4.2～5.3分0%B、5.3～5.5分0%B(3ml/分の流量にて)により実施した。質量スペクトルは、エレクトロスプレーのポジティブモードとネガティブモード(ES+veとES-ve)を用いて、Fisons VGプラットフォーム分光計で記録した。

【0108】

中間体

中間体1: 6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸ジイソプロピルエチルアミン塩

酢酸メチル(500ml)に溶解した6,9-ジフルオロ-11,17-ジヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸(英国特許GB 2088877B号に記載されている手順に従って調製したもの)(49.5g)の撹拌した懸濁液を0～5の範囲の反応温度を保持しながらトリエチルアミン(35ml)で処理する。2-フロイルクロリド(25ml)を添加し、1時間0～5にてその混合物を撹拌する。メタノール(50ml)に溶解したジエタノールアミン(52.8g)の溶液を添加し、その混合物を少なくとも2時間0～5にて撹拌する。15

未満の反応温度を保持しながら希塩酸(約1M、550ml)を添加し、その混合物を15にて撹拌する。有機相が分離され、水相を酢酸メチル(2×250ml)で逆抽出する。有機相をすべてあわせ、食塩水(5×250ml)を用いて連続して洗浄し、ジ-イソプロピルエチルアミン(30ml)で処理する。その反応混合物を約250mlの容量まで大気圧にて蒸留することによって濃縮し、その後25～30まで冷却する(通常、所望の生成物の結晶が蒸留/その後の冷却中に生じる)。第3級ブチルメチルエーテル(TBME)(500ml)を添加し、さらにスラリーを冷却し、少なくとも10分間0～-5にておく。生成物をろ過し、冷却したTBME(2×200ml)で洗浄し、約40～50の真空器下で乾燥する(75.3g、98.7%)。NMR (CDCl_3) : 7.54-7.46 (1H, m), 7.20-7.12 (1H, dd), 7.07-6.99 (1H, dd), 6.48-6.41 (2H, m), 6.41-6.32 (1H, dd), 5.51-5.28 (1H, dddd $^2J_{\text{H-F}}$ 50Hz), 4.45-4.33 (1H, bd), 3.92-3.73 (3H, bm), 3.27-3.14 (2H, q), 2.64-2.12 (5H, m), 1.88-1.71 (2H, m), 1.58-1.15 (3H, s), 1.50-1.38 (15H, m), 1.32-1.23 (1H, m), 1.23-1.15 (3H s), 1.09-0.99 (3H, d)。

【0109】

中間体2: 6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルの溶媒和されていない形態1

酢酸エチル(230ml)および水(50ml)に溶解した中間体1(12.61g、19.8mmol)の撹拌懸濁液を相間移動触媒(塩化ベンジルトリブチルアンモニウム、10mol%)で処理し、3まで冷却し、プロモフルオロメタン(1.10ml、19.5mmol、0.98等量)で処理し、予備冷却した(0)酢酸エチル(EtOAc)(20ml)で洗浄する。その懸濁液を一晩撹拌し、17まで温める。水溶性層を単離し、有機相を1M HCl(50ml)、1%w/v NaHCO_3 溶液(3×50ml)および水(2×50ml)で連続して洗浄する。蒸留物が約73の温度に達するまで、酢酸エチル溶液を大気圧蒸留し、その時点でトルエン(150ml)を添加する。残存する EtOAc がすべて除去されるまで大気圧にて蒸留を継続する(蒸留物の温度は約103)。得られた懸濁液を冷却し、10未満にてしばらく置き、その後ろ過する。トルエン(2×30ml)で層(bed)を洗浄し、生成物を恒量について60にて真空下で乾燥させ、表題の化合物を得た(8.77g、82%)。LCMS保持時間3.66分、 m/z 539 MH^+ , NMR (CDCl_3)は以下を含む：7.60 (1H, m), 7.18 - 7.11 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J 4.2Hz), 6.46 (1H, s), 6.41 (1H, dd, J 10, 2Hz), 5.95 and 5.82 (2H dd, J 51, 9Hz), 5.48 and 5.35 (1H, 2m), 4.48 (1H, m), 3.48 (1H, m), 1.55 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.06 (3H, d, J 7Hz)。

【0110】

薬理活性

in vitro薬理活性

薬理活性は、in vivoでの抗炎症活性または抗アレルギー活性の一般的な評価法である

、グルココルチコイドアゴニスト活性のin vitro機能アッセイで評価した。

【0111】

このセクションの実験については、溶媒和されていない形態1(中間体2)として式(I)で表される化合物を用いた。

【0112】

機能アッセイは、K. P. Rayら、Biochem J. (1997), 328,707-715によって記載されているアッセイに基づいて行った。sPAP(分泌型アルカリホスファターゼ)に結合するELAM遺伝子プロモーター由来のNF- κ B応答エレメントを含有するレポーター遺伝子で安定的にトランスフェクトしたA549細胞を、37℃で1時間、適当な用量の試験化合物で処理した。次いで、16時間、腫瘍壊死要因(TNF、10ng/ml)により前記細胞を刺激した。その間、産生されるアルカリホスファターゼの量を標準の比色アッセイによって測定した。用量作用曲線を作成してEC₅₀値を算定した。

10

【0113】

この試験では、式(I)で表される化合物が1nM未満のEC₅₀値を示した。

【0114】

グルココルチコイド受容体(GR)は、少なくとも2つの異なる機構において、すなわち遺伝子プロモーター内の特定の配列にGRが直接的に結合することにより遺伝子発現をアップレギュレートすることによって、かつGRとの直接相互作用を介して他の転写因子(NF- κ BまたはAP-1など)により作動されている遺伝子発現をダウンレギュレートすることによって、機能し得る。

20

【0115】

上記の方法の変法においては、これらの機能をモニターするため、2種類のリポータープラスミドを作製し、トランスフェクションによりA549ヒト肺上皮細胞に別々に導入した。第1の細胞系は、TNF α で刺激された場合、転写因子NF- κ Bの活性化に特異的に応答する、合成プロモーターの制御下のホタルルシフェラーゼリポーター遺伝子を含有している。第2の細胞系は、コンセンサスグルココルチコイド応答エレメントのコピーを3つ含み、グルココルチコイドによる直接刺激に応答する、合成プロモーターの制御下のウミシイタケルシフェラーゼリポーター遺伝子を含有している。転写活性化因子(transactivation)と転写抑制因子(transrepression)の同時測定は、この2つの細胞系を96ウェルプレート中1:1の比率で混合し(1ウェル当たり40,000個の細胞)、37℃にて一晩増殖させることにより実施した。DMSO中に試験化合物を溶解し、0.7%の最終DMSO濃度までこれらの細胞を添加した。1時間のインキュベーション後、0.5ng/mlのTNF α (R&D Systems)を添加し、さらに15時間37℃においた後、メーカーの指示に従ってPackard Fireliteキットを用い、ホタルルシフェラーゼおよびウミシイタケルシフェラーゼの濃度を測定した。用量作用曲線を構築し、EC₅₀値を算定した。

30

【表1】

	転写活性化因子 (GR) ED ₅₀ (nM)	転写抑制因子 (NF- κ B) ED ₅₀ (nM)
式(I)の化合物	0.06	0.20
代謝産物(X)	>250	>1000
プロピオン酸フルチカゾン	0.07	0.16

40

【0116】

in vivo薬理活性

in vivoの薬理活性は、オボアルブミン感作Brown Norwayラット好酸球増多症モデルにおいて評価した。このモデルは、アレルゲン誘導肺好酸球増多症(喘息における肺炎症の主要素)に似せて作られている。

【0117】

このセクションの実験については、溶媒和されていない形態1として式(I)で表される化

50

合物を用いた。

【0118】

式(I)で表される化合物をオボアルブミンによる感作の30分前に気管内(IT)懸濁液として投薬すると、その後、このモデルにおいて肺好酸球増多症の用量依存性阻害が生じた。有意な阻害は式(I)で表される化合物の30 μ gの単回投与の後に生じ、その応答は、同一の研究における等量のプロピオン酸フルチカゾン投与で確認されたものよりも有意に大きかった($p=0.016$)(式(I)で表される化合物では69%阻害であるのに対し、プロピオン酸フルチカゾンでは41%阻害であった)。

【0119】

胸腺退縮のラットモデルでは、式(I)で表される化合物の100 μ gをITで1日3回投与した場合、同一研究における等量のプロピオン酸フルチカゾン投与に比べて、胸腺重量がわずかながら有意に減少した($p=0.004$)(式(I)で表される化合物の胸腺重量が67%減少したのに対し、プロピオン酸フルチカゾンでは78%の減少であった)。

【0120】

総合すれば、これらの結果は、式(I)で表される化合物がプロピオン酸フルチカゾンに比べて治療係数に優れていることを示している。

【0121】

ラット肝細胞およびヒト肝細胞におけるin vitro代謝

ラット肝細胞またはヒト肝細胞で式(I)で表される化合物のインキュベーションを行うと、本化合物は、プロピオン酸フルチカゾンと同一の様式において、産生される唯一の重要な代謝産物である17-カルボン酸(X)に代謝されることが明らかである。ヒト肝細胞による式(I)で表される化合物のインキュベーションにおけるこの代謝産物の出現割合の調査(37、薬剤濃度10 μ M、3被験体由来の肝細胞、1mL当たり20万細胞及び70万細胞)によれば、式(I)で表される化合物がプロピオン酸フルチカゾンに比べて約5倍以上速やかに代謝されていることが明らかである。

【表2】

被験体番号	細胞密度 (100万細胞/mL)	17- β 酸代謝産物産生量 (pmol/h)	
		化合物(I)	プロピオン酸フルチカゾン
1	0.2	48.9	18.8
1	0.7	73.3	35.4
2	0.2	118	9.7
2	0.7	903	23.7
3	0.2	102	6.6
3	0.7	580	23.9

【0122】

化合物(I)の代謝産物産生量のメジアンは102~118pmol/hであり、プロピオン酸フルチカゾンの場合では18.8~23.0pmol/hであった。

【0123】

ラットにおける静脈内(IV)投与および経口投与後の薬物動態

化合物(I)をオスWistar Hanラットに経口投与(0.1mg/kg)およびIV投与(0.1mg/kg)し、薬物動態のパラメーターを測定した。化合物(I)は、ごくわずかな経口バイオアベイラビリティ(0.9%)と肝臓血流に近い、47.3mL/min/kgの血漿クリアランスを示した(プロピオン酸フルチカゾンの場合は、45.2mL/min/kgの血漿クリアランスであった)。

【0124】

ブタにおける乾燥粉末気管内投与後の薬物動態

麻酔したブタ(2匹)にラクトース(10%w/w)の乾燥粉末混合物としての化合物(I)(1mg)およびプロピオン酸フルチカゾン(1mg)の均質混合物を気管内投与した。投与後8時間まで連続的な血液サンプルを得た。化合物(I)およびプロピオン酸フルチカゾンの血漿レベルは、抽出とLC-MS/MS法を用いた分析後に検出した。この定量方法の下限値は、化合物(I)が1

0pg/mL、プロピオン酸フルチカゾンが20pg/mLであった。これらの方法を用いると、化合物(I)は投与後2時間まで定量可能であり、プロピオン酸フルチカゾンは投与後8時間まで定量可能であった。両化合物について、最大血漿濃度が投薬後15分までに確認された。IV投与(0.1mg/kg)から得られた血漿半減期データを用いて化合物(I)のAUC(0-inf)値を算出した。これは、IT投与後2時間までしか検出されない化合物(I)の血漿プロファイルを補足するものであり、かつ化合物(I)とプロピオン酸フルチカゾンの間のデータが限られていることによる偏りを取り除くものである。

【0125】

C_{max} 値およびAUC(0-inf)値によれば、プロピオン酸フルチカゾンに比べて化合物(I)では全身性曝露が有意に低下していることが明らかである。

10

【表3】

	C_{max} (pg/ml)		AUC(0-inf) (hr. pg/ml)	
	ブタ1	ブタ2	ブタ1	ブタ2
化合物(I)	117	81	254	221
プロピオン酸フルチカゾン	277	218	455	495

【0126】

化合物(I)およびプロピオン酸フルチカゾンの両薬物動態パラメーターは、この2種類の化合物の混合物を0.1mg/kg静脈内投与した後の麻酔したブタにおいて同じであった。これらの2種類のグルココルチコイドのクリアランスは、このブタモデルの実験では類似している。

20

【0127】

実施例1: 6, 9 -ジフルオロ-17 -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル(溶媒和されていない形態1)および長時間作用型ムスカリン受容体アンタゴニストを含有する乾燥粉末組成物

乾燥粉末製剤は以下のようにして調製することができる:

6, 9 -ジフルオロ-17 -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル(溶媒和されていない形態1)(中間体2により調製され、3 μ mのMMDに微粉末化されたもの): 0.20mg

30

臭化チオトロピウム(3 μ mのMMDに微粉末化されたもの): 0.01mg

粉碎化ラクトース(この場合、粒子の85%以下が60~90 μ mのMMDを有し、粒子の15%以上が15 μ m未満のMMDを有する): 12mg

製剤がそれぞれ充填されている60個のプリスターを含有している剥離可能なプリスターストリップは、ここに記載されているようにして調製することができる。

【0128】

実施例2: 6, 9 -ジフルオロ-17 -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル(溶媒和されていない形態1)および長時間作用型ムスカリン受容体アンタゴニストを含有するエアロゾル製剤

40

アルミニウム缶には、以下のようにして製剤を充填することができる:

6, 9 -ジフルオロ-17 -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル(溶媒和されていない形態1)(中間体2により調製され、3 μ mのMMDに微粉末化されたもの): 250 μ g

臭化チオトロピウム(3 μ mのMMDに微粉末化されたもの): 20 μ g

1,1,1,2-テトラフルオロエタン: 50 μ lまで

(1操作当たりの量)

50

上記量は120回の作動に好適な総量中のものであり、缶は、1回の作動当たり50 μ lを送出するようになっている定量弁が取り付けられていてもよい。

【0129】

本発明の吸入器は添付の図面のとおりであり、その図面を参照して(単に例示することを目的とするが)これより記載する。

【0130】

図1～図4は乾燥粉末吸入器に関する。

【0131】

図5は定量吸入器に関する。

【0132】

図6は経鼻吸入器に関する。

【0133】

図1は、カプセル形態の好適な薬剤担体を示す。

【0134】

図2aは、好適な細長い薬剤プリスターストリップの側断面図である。

【0135】

図2bは、図2aで示した薬剤プリスターストリップを上から見た斜視図である。

【0136】

図3は、粉末貯蔵部を含む乾燥粉末吸入器(DPI)の断面図である。

【0137】

図4は、細長い薬剤プリスターストリップを含む乾燥粉末吸入器(DPI)の断面図である。

【0138】

図1の薬剤担体は、粉末薬剤5を囲んでいる壁2を含むカプセル1の形態である。粉末薬剤5はカプセル1の壁2が破られることによって放出され、患者により吸入され得る。

【0139】

図2aは、乾燥粉末105、ベース(base)110、およびラミネート114、115を含む蓋を含有する、ポケット107を含んでなる1つのプリスターストリップ106の側断面図である。蓋は、プラスチックラミネート115に結合している金属箔ラミネート114からなっている。図面では、適当な手段(例えば接着、溶着)により蓋114、115をベース110に気密封止させる。ベース110は有機ポリマープラスチック103を含む。図2bは、ポケット107を示すプリスターストリップ106の上から見た斜視図である。貼り合わせた蓋114、115をベース110に封止する。

【0140】

図3は、本発明による薬剤を送出するための乾燥粉末吸入器420の断面図を示す。吸入器420は、貯蔵部423および貯蔵部カバー424を画定する本体421を含む。貯蔵部は、供給する乾燥粉末形態である薬剤405を含んでいる。貯蔵部の壁423(本体421により画定されている)は、プラスチック材料403からなっている。ベース425および本体421には、粉末405が貯蔵部から投薬部材432まで通過可能な開口部430が画定されている。粉末405は、ホッパーが形成されている貯蔵部の壁423によって投薬部材432まで案内される。本体421の底部末端から横に伸びているのはマウスピース435であり、患者は通路433を介してそのマウスピースから吸入する。もし本器具が経鼻吸入を目的とするものであったならば、マウスピースはノーズピースと取り替えられる。

【0141】

図4は、本発明による薬剤を送出するのに好適な細長い薬剤担体を含む乾燥粉末吸入器の断面平面図の略図を示す。吸入器540は、薬剤プリスターストリップ506から単位投与量の薬剤粉末を送出する。吸入器は、本体521内の薬剤ストリップ506を囲んでいる外部包装材料544からなっている。薬剤ストリップは、例えば、上記の図2aから図2bに記載されているもののいずれであってよい。患者は、口に器具を固定し、レバー538を押し下げ、マウスピース535を介して吸入することにより、この吸入器を用いる。レバー538を押し下げると吸入器の内部機構が起動し、巻かれている薬剤プリスターストリップ506の蓋514シー

10

20

30

40

50

トと基部510シートは、折畳み歯車542およびベース歯車543を使用することによりインデックスホイール541で分離される。プリスターポケット507内の粉末薬剤の単位投与用量が放出され、出口533とマウスピース535を通して患者に吸入され得る。

【0142】

図5は、標準の定用量吸入器具の概略断面図である。

【0143】

図1に示した標準の定用量吸入器は、エアロゾル缶20が配置され得る収納体10を含む。収納体は、一端(以下、記載の都合上、器具の頂部であると考え)が開いており、他方は閉じている。出口30は、収納体10の閉鎖されている末端から横方向に通じている。図示した実施形態において、出口30は、患者の口へ挿入することを目的とするマウスピースの形状をしているが、所望の場合、患者の鼻孔へ挿入するためのノズルとしてそれを設計することができる。

10

【0144】

ネック部21および金輪22を含むエアロゾル缶20は、一端に出口弁棒40を有している。この弁部材は、エアロゾル缶から正確な用量を放出するように押し下げることが可能である。あるいは、弁棒40は固定することが可能であり、缶の本体が用量を放出するように弁部材に対して可動し得る。

【0145】

図5に示すように、エアロゾル缶20は一端がその開口頂部から突き出るように収納体10に配置され、ネック部21および金輪22が収納体10内に入るように缶は配置されている。収納体10の内面から一定間隔で配置されている缶20の外面を保持するため、収納体の内部に間隔保持リブ(図示されていない)を配置してもよい。支持部50は収納体10の下端に配置されており、エアロゾル缶20の弁棒40を配置し、保持し得る通路60を有している。第2の通路70が支持部50に配置され、出口30の内側方向へ誘導されている。従って、それらの部材が図1に示した位置にある場合、エアロゾル缶20の突出部は、弁棒40に対して缶を動かして弁を開くように押し下げることができる。そして、エアロゾルに含まれている用量の薬剤は、通路70を通じて患者が薬剤を吸入することができる出口30へ排出される。それが完全に押し下げられるごとに、エアロゾル缶から1回分が放出される。

20

【0146】

図6は、本発明による使用に好適な経鼻吸入器の分解図を示し;

30

図6には、本体6、容器3および経鼻ポンプ8を含む経鼻吸入器具5が記載されている。この器具は、計量ノズル11を保護するために、さらに、本体6と係合する内部表面4を有する保護端部キャップ7を含む。

【0147】

本体6はプラスチック材料から作られており、収納部9と計量ノズル11が画定されている。収納体9には、側壁および第1の端壁および第2の端壁14によって形成されている中空部が画定されている。計量ノズル11は第2の端壁14に接続し、またそこから離れて延ばされており、かつ先細形態の概観を有している。

【0148】

計量ノズル11は、中空部10に向かって伸びている排出管により画定されている縦方向に伸長する開口部を有する。排出管に沿った開口部部分の経路内に環状の取付部が形成されている。この環状の取付部には、使用時に液体が流動可能な小さな口径が設定されている。

40

【0149】

経鼻ポンプ8は、送出される数回分用量の流動性経鼻製剤を含有する貯蔵部を画定する中空のケース30と中空のケース30内にスライド可能に係合するプランジャとを含む。詳細な好適な経鼻ポンプの一例は、米国特許第A-4,964,069号に記載されている(参照により本明細書に組み入れるものとする)。

【0150】

本明細書および添付の特許請求の範囲を通じて、特段の記載がない限り、「含む(comp

50

rise)」という単語、ならびにそれが「comprises」および「comprising」のように語形変化したものは、記載した整数またはステップまたは整数の群を包含することを意味するが、他のいかなる整数またはステップまたは整数もしくはステップの群を除外することを意味するものではないことは理解されよう。

【0151】

また、本出願で記載した特許および特許出願は、参照により本明細書に組み入れる。

【図面の簡単な説明】

【0152】

【図1】カプセル形態の薬剤担体を示す図である。

【図2】細長い薬剤プリスターストリップを示す図であり、図2aは側断面図であり、図2bは、図2aで示した薬剤プリスターストリップを上から見た斜視図である。 10

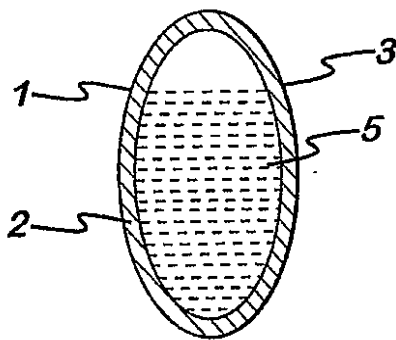
【図3】粉末貯蔵部を含む乾燥粉末吸入器(DPI)の断面図である。

【図4】細長い薬剤プリスターストリップを含む乾燥粉末吸入器(DPI)の断面図である。

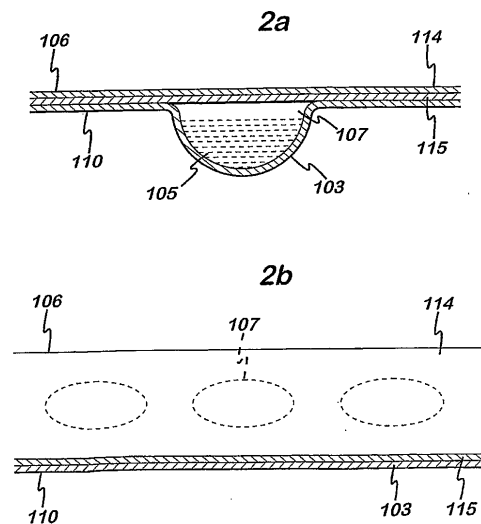
【図5】標準の定用量吸入器具の概略断面図である。

【図6】本発明による使用に好適な経鼻吸入器の分解図である。

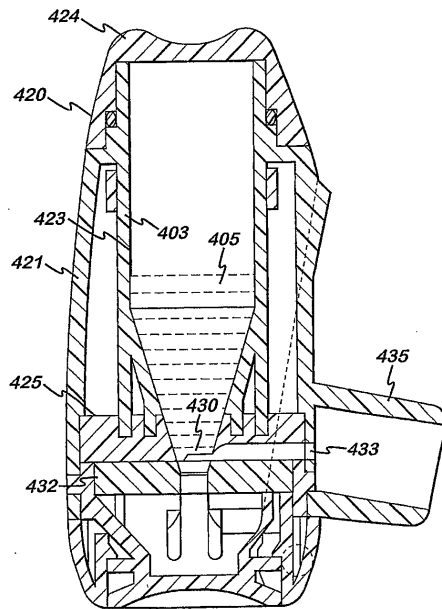
【図1】



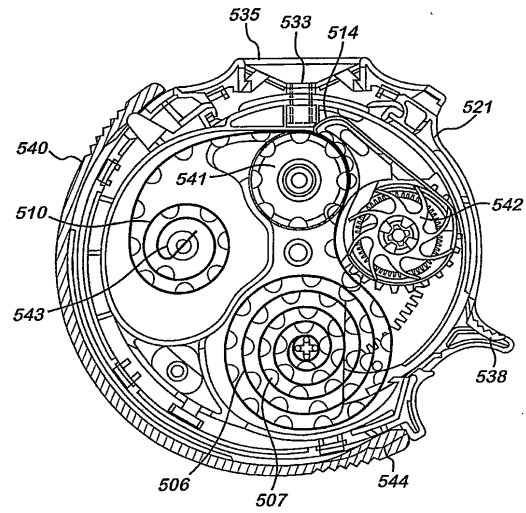
【図2】



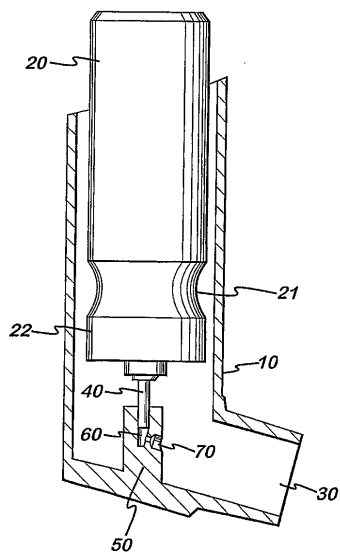
【図 3】



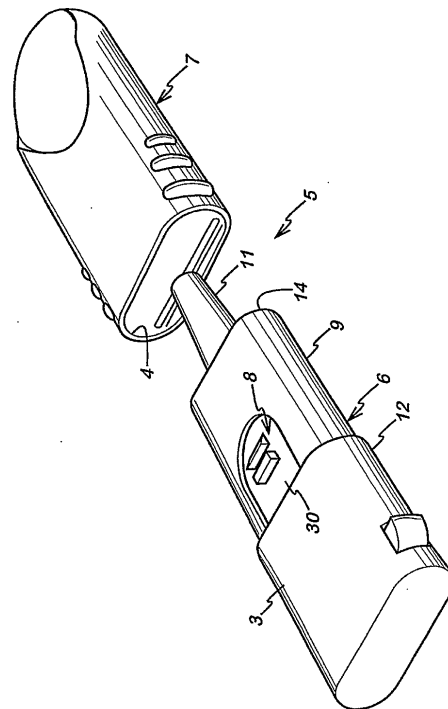
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08
C 0 7 J	31/00	(2006.01)	C 0 7 J	31/00

(74)代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(72)発明者 ビッガーダイク, キース

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

審査官 岡山 太一郎

(56)参考文献 米国特許第 0 6 2 6 1 5 3 9 (U S , B 1)

国際公開第 0 1 / 0 7 8 7 3 9 (W O , A 1)

国際公開第 0 1 / 0 0 4 1 1 8 (W O , A 1)

PETER J. BARNES , TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES , 英国 , ELSEVIER TRENDS JOURNAL , 1
9 9 8 年 , V19 N10 , P415-423

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/00-31/80

C07J 31/00

CAPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)