

(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2009-515844

(P2009-515844A)

(43) 公表日 平成21年4月16日(2009.4.16)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------------------|---------------|-------------|
| C07J 3/00 (2006.01) | C07J 3/00 CSP | 4C084 |
| C07C 69/96 (2006.01) | C07C 69/96 Z | 4C086 |
| C07C 68/06 (2006.01) | C07C 68/06 Z | 4C091 |
| C07C 68/02 (2006.01) | C07C 68/02 B | 4H006 |
| A61K 31/569 (2006.01) | A61K 31/569 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2008-539361 (P2008-539361)
 (86) (22) 出願日 平成18年11月13日 (2006.11.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年7月8日 (2008.7.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/010894
 (87) 国際公開番号 W02007/057152
 (87) 国際公開日 平成19年5月24日 (2007.5.24)
 (31) 優先権主張番号 0523251.7
 (32) 優先日 平成17年11月15日 (2005.11.15)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

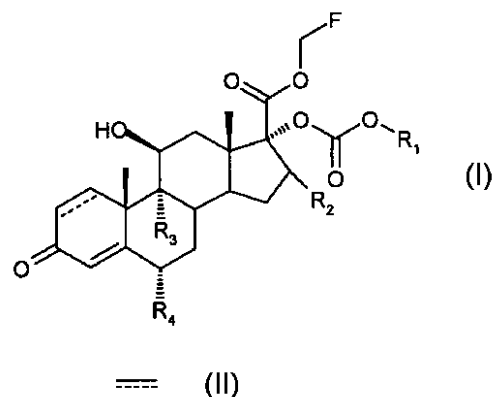
(71) 出願人 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 17アルファ-カルボネート置換基を有する17ペーターフルオロメトキシカルボニル-アンドロスター-4-エン-3-オン化合物

(57) 【要約】

本発明は、式(I)の化合物〔式中、 R_1 は、 $C_4 - C_7$ 分枝鎖状アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキル及びメトキシから独立して選択される1個以上の基で任意により置換されていてよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_6$ シクロアルキルメチルであって、該メチル基がメチル又はエチルから選択される基で任意により置換されていてよいもの、又は任意により1個以上のメチル基で置換されたビスシクロアルキル基であり； R_2 は、水素、若しくは配置の何れであってもよいメチル基、又はメチレン基であり； R_3 及び R_4 は、同一の又は異なる基であり、それぞれ独立して水素、ハロゲン又はメチル基であり；そして、式(II)は、単結合又は二重結合である〕；その生理学的に許容される溶媒和物、該化合物を含む医薬組成物、特に炎症及び/又はアレルギー状態の治療用医薬を製造するための該化合物の使用、該化合物の製造方法、並びに外化合物の製造方法における化学的中間体に関する。

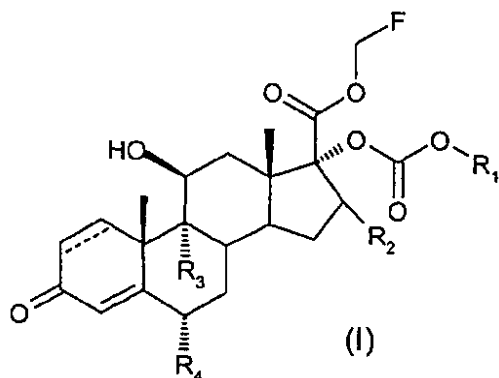


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



10

〔式中、

R₁ は、C₄ - C₇ 分枝鎖状アルキル、

C₁ - C₃ アルキル及びメトキシから独立して選択される 1 個以上の基で任意により置換されていてよい C₃ - C₈ シクロアルキル、

C₄ - C₆ シクロアルキルメチルであって、該メチル基がメチル及びエチルから選択される基で任意により置換されていてよいもの、

20

又は 1 個以上のメチル基で任意により置換されていてよいビスシクロアルキル基であり；

R₂ は、水素、若しくは配置の何れであってもよいメチル基、又はメチレン基であり；

R₃ 及び R₄ は、同一の又は異なる基であり、それぞれ独立して水素、ハロゲン又はメチル基であり；

そして、

【化 2】

は、単結合又は二重結合である〕；

30

又はその生理学的に許容される溶媒和物。

【請求項 2】

R₁ が C₄ - C₆ 分枝鎖状アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R₁ が 1,1 - ジメチルエチル、1,1 - ジメチルプロピル、2 - エチルブチル、1 - エチル - 2 - メチルプロピル、1,2 - ジメチルプロピル又は 1,2,2 - トリメチルプロピル異性体 A 基である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R₁ が、C₁ - C₃ アルキル及びメトキシから独立して選択される 1 個以上の基で任意により置換されていてよいシクロヘキシルである、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 5】

R₁ が、メチル及びメトキシから独立して選択される 1 個以上の基で任意により置換されていてよいシクロヘキシルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R₁ が (1R,2R) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル、(1S,2S) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル又は 3,3 - ジメチルシクロヘキシル異性体 A 基である、請求項 4 又は請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R₁ がシクロペンチルメチルであって、該メチル基がメチル又はエチルから選択される基で任意により置換されていてよい、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 8】

R₁ がシクロペンチルメチル又は 1-シクロペンチルエチル異性体 A 基である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R₁ が 1 個以上のメチル基で任意により置換されていてよいビシクロアルキル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R₁ が 1RS,2RS,4SR - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル異性体 B、1RS,2SR,4SR ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル又は (1R,2R,4S) - 3,3 - ジメチルビシクロ{2.2.1}ヘプタ - 2 - イル基である、請求項 9 に記載の化合物。

10

【請求項 11】

R₂ が 位置にあるメチル基である、請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

R₃ 及び R₄ が両方ともフッ素である、請求項 1 ~ 11 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

【化 3】

が二重結合である、請求項 1 ~ 12 の何れか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 14】

以下の化合物

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1,1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6, 9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1,1 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6, 9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル;

(6, 11, 16, 17) - 6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [{[(1R, 2S, 5R) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル]オキシ - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル;

30

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - エチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6, 9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル;

(6, 11, 16, 17) - 6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [{[2 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)プロピル]オキシ}カルボニル]オキシ - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(2 - エチルブチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6, 9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(2,2 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6, 9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル;

40

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - エチル - 2 - メチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6, 9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1,2 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6, 9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル;

(6, 11, 16, 17) - 6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [{[(1S, 2R) - 2 - メチルシクロヘキシル]オキシ}カルボニル]オキシ - 3 - オキソアンドロスタ -

50

1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1R ,2S) - 2 - メチルシクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[4 - (1 - メチルエチル)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({{[(1S,2S,4R) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルオキシ]カルボニル}オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({{[(1R,2R,4S) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルオキシ]カルボニル}オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({{[(1RS,2SR,4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルオキシ]カルボニル}オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - {[(シクロヘプチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({{[(シクロペンチルメチル)オキシ]カルボニル}オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - {[(シクロオクチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - [({[(1S,3R,5S) - 3,5 - ジメチルシクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1R ,2R) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1S ,2S) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({{[(3,3 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({{[(1 - シクロペンチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({{[(1 - シクロペンチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - ({{[(1 - プロピルブチル)オキシ]カルボニル}オキシ}アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - ({{[(1,2,2 - トリメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ}アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ -

10

20

30

40

50

17 - [({[(2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル)メチル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[1 - (1 - メチルエチル)ブチル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - ({{[(2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ}オキシ)アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1S,2R,4S) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

10

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1R,2S,4R) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1R,2R,4R) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1S,2S,4S) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

20

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - [({[(1R,2R,4S) - 3,3 - ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - {[(シクロペンチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1S,2R,5S) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1R,2R,4S) - 1,3,3 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

30

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1R,2R,3R,5S) - 2,6,6 - トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ - 3 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1S,2S,3S,5R) - 2,6,6 - トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ - 3 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({{[(シス - 4 - エチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

40

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({{[(トランス - 4 - エチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ; 又は

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({{[(1 - エチル - 2,2 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル。

【請求項 15】

以下のものである請求項 14 に記載の化合物

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({{[(1,1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ} - 6

50

,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1,1 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(2 - エチルブチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1 - エチル - 2 - メチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1,2 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1RS,2RS,4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル異性体 B ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1RS,2SR,4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(シクロペンチルメチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1R,2R) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1S,2S) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(3,3 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1 - シクロペンチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - ({[(1,2,2 - トリメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A ; 又は

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - [({[(1R,2R,4S) - 3,3 - ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル。

【請求項 16】

以下のものである請求項 15 に記載の化合物

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1,1 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1 - エチル - 2 - メチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1,2 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)

- 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1RS,2RS,4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル異性体 B ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1RS,2SR,4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(シクロペンチルメチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1R,2R) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1S,2S) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(3,3 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1 - シクロペンチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - ({[(1,2,2 - トリメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A ; 又は

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - [({[(1R,2R,4S) - 3,3 - ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル。

【請求項 17】

動物又はヒト用医薬に使用するための、請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物又はその生理学的に許容される溶媒和物。

【請求項 18】

炎症及び / 又はアレルギー状態の治療用の医薬を製造するための、請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物又はその生理学的に許容される溶媒和物の使用。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物又はその生理学的に許容される溶媒和物と、望ましいならば 1 種以上の生理学的に許容される希釈剤又は担体とを混合して含む医薬組成物。

【請求項 20】

噴射剤としてフルオロカーボン又は水素含有クロロフルオロカーボンを更に含み、任意により界面活性剤及び / 又は共溶媒を組み合わせ含んでもよい、エアゾール製剤である請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

別の治療活性物質を更に含む、請求項 19 又は請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

上記の別の治療活性物質が β_2 アドレナリン受容体アゴニストである、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

抗炎症及び / 又はアレルギー状態を患うヒト又は動物被験体の治療方法であって、有効

10

20

30

40

50

量の、請求項 1 ~ 16 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物又はその生理学的に許容される溶媒和物を、該ヒト又は動物被験体に投与することを含む方法。

【請求項 24】

以下の化合物：

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1R, 2S, 5R) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 17 - {[(シクロヘプチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(シクロペンチルメチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 17 - {[(シクロオクチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 17 - [({[(1S, 3R, 5S) - 3,5 - ジメチルシクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1R, 2S, 5R) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(3,3 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - シクロペンチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - シクロペンチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル)メチル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - ({[(2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 17 - [({[(1R, 2R, 4S) - 3,3 - ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1S, 2R, 5S) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；又は

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - エチル - 2,2 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸。

【請求項 25】

式 (I) の化合物の製造方法であって、式 (II) のカルボン酸；

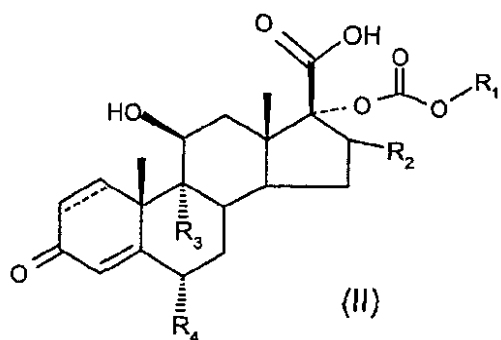
10

20

30

40

【化 4】



10

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び

【化 5】

は上記で定義されるとおりである〕

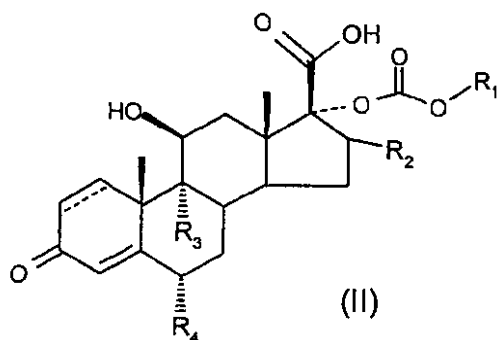
と、式 $L-CH_2-F$ の化合物〔式中、 L は脱離基である〕との反応を含む方法。

【請求項 26】

式 (II) の化合物

【化 6】

20

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び

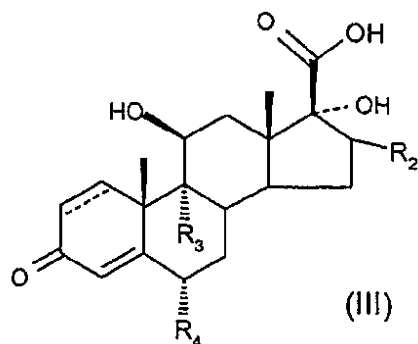
【化 7】

は上記で定義されるとおりである〕

の製造方法であって、ヒドロキシ酸 (III)

【化 8】

40

〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び

【化 9】

は上記で定義されるとおりである〕

50

を、ピリジン溶剤中でクロロホルメート $R_1 O C O C l$ 又は無水物 $(R_1 O C O)_2 O$ と反応させることを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アンドロスタン系列のグルココルチコイド受容体アゴニストである化合物、及びそれらの製造方法に関する。本発明はまた、該化合物を含有する医薬製剤、並びにそれらの治療的使用、特に炎症及びアレルギー症状を治療するための使用に関する。

【背景技術】

【0002】

抗炎症特性を有するグルココルチコステロイドは公知であり、そして喘息及び鼻炎などの炎症性障害又は疾患の治療のために広く使用されている。抗炎症活性を有すると言われるアンドロスタン17-カルボネート化合物は、米国特許 4,996,335 に開示されている。Drugs of Today 2000, 36(5), 313-320 は、アレルギー性気道疾患を治療するためのロテブレドノールエタボネートを開示している。

10

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0003】

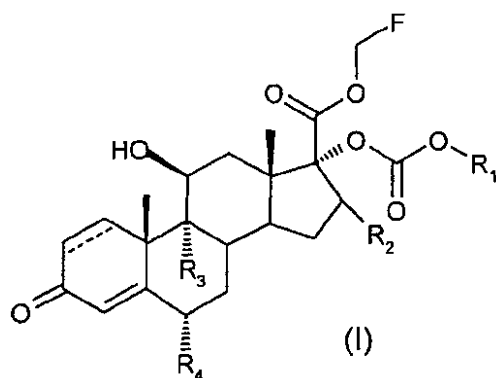
本発明者らは、新規系列のアンドロスタン17-カルボネート誘導体を同定した。

20

【0004】

従って、本発明の一つの態様によれば、式 (I) の化合物

【化1】



30

【0005】

〔式中、

R_1 は、 $C_4 - C_7$ 分枝鎖状アルキル、

$C_1 - C_3$ アルキル及びメトキシから独立して選択される1個以上の基で任意により置換されていてよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、

メチル又はエチルから選択される1個以上の基で任意により置換されていてよい $C_4 - C_6$ シクロアルキルメチル、

又は1個以上のメチル基で任意により置換されていてよいビシクロアルキル基であり；
 R_2 は、水素、若しくは配置の何れであってもよいメチル基、又はメチレン基であり；

40

R_3 及び R_4 は、同一の又は異なる基であり、それぞれ独立して水素、ハロゲン又はメチル基であり；

そして

【化2】

は、単結合又は二重結合である〕；

又はその生理学的に許容される溶媒和物が提供される。

50

【0006】

溶媒和物の例は水和物を包含する。

【0007】

以下で本発明に係る化合物への言及は、式(I)の化合物及びその溶媒和物の両者を包含する。

【0008】

一つの実施形態において、 R_1 は $C_4 - C_6$ 分枝鎖状アルキルである。

【0009】

R_1 が表し得る $C_4 - C_6$ 分枝鎖状アルキル基の例は、1,1-ジメチルエチル、1,1-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル又は1,2,2-トリメチルプロピル異性体A基を包含する。

10

【0010】

一つの実施形態において、 R_1 は $C_1 - C_3$ アルキル及びメトキシから独立して選択される1個以上の基で任意により置換されていてよいシクロヘキシルである。

【0011】

もう一つの実施形態において、 R_1 はメチル及びメトキシから独立して選択される1個以上の基で任意により置換されていてよいシクロヘキシルである。

【0012】

R_1 が表し得るシクロヘキシル基の例は、(1R,2R)-2-(メチルオキシ)シクロヘキシル、(1S,2S)-2-(メチルオキシ)シクロヘキシル又は3,3-ジメチルシクロヘキシル異性体A基を包含する。

20

【0013】

一つの実施形態において、 R_1 はシクロペンチルメチルであって、該メチル基はメチル又はエチルから選択される基で任意により置換されていてよい。

【0014】

R_1 が表し得る任意により置換されていてよいシクロペンチルメチル基の例は、シクロペンチルメチル又は1-シクロペンチルエチル異性体A基を包含する。

【0015】

一つの実施形態において、 R_1 は1個以上のメチル基で任意により置換されていてよいビスシクロアルキル基である。

30

【0016】

R_1 が表し得るビスシクロアルキル基の例は、1RS,2RS,4SR-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル異性体B、1RS,2SR,4SR-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル又は(1R,2R,4S)-3,3-ジメチルビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル基を包含する。

【0017】

一つの実施形態において、 R_2 はメチル基である。もう一つの実施形態において、 R_2 は配置にあるメチルである。

【0018】

一つの実施形態において、同一でも異なってもよい R_3 及び R_4 は、それぞれ水素、メチル、フッ素又は塩素、例えば水素又はフッ素である。一つの実施形態において、 R_3 及び R_4 は両方ともフッ素である。

40

【0019】

一つの実施形態において、

【化3】

は二重結合である。

【0020】

本発明は、上記で言及した基の全ての組み合わせに及ぶと理解すべきである。

【0021】

50

式 (I) の化合物は以下のものを包含する :

- (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1,1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;
- (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1,1 - ジメチルプロピル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;
- (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1R,2S,5R) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル) シクロヘキシル] オキシ } カルボニル) オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ; 10
- (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1 - エチルプロピル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;
- (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[2 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) プロピル] オキシ } カルボニル) オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;
- (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(2 - エチルブチル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;
- (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(2,2 - ジメチルプロピル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ; 20
- (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1 - エチル - 2 - メチルプロピル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;
- (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1,2 - ジメチルプロピル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;
- (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1S,2R) - 2 - メチルシクロヘキシル] オキシ } カルボニル) オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ; 30
- (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1R,2S) - 2 - メチルシクロヘキシル] オキシ } カルボニル) オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;
- (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[4 - (1 - メチルエチル) シクロヘキシル] オキシ } カルボニル) オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;
- (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1S,2S,4R) - ビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 2 - イルオキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ; 40
- (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1R,2R,4S) - ビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 2 - イルオキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;
- (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1RS,2SR,4SR) - ビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 2 - イルオキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;
- (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - { [(シクロヘプチルオキシ) カルボニル] オキシ } - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;
- (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(シクロペンチルメチル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 50

6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - {[(シクロオクチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6,9 - ジ
フルオロ - 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
ルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - [(((1S,3R,5S) - 3,5 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ)
カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [(((1R
,2R) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンド
ロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [(((1S
,2S) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンド
ロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - (((3,3 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)オ
キシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - (((1 - シクロペンチルプロピル)オキシ)カルボニル)オキ
シ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - (((1 - シクロペンチルエチル)オキシ)カルボニル)オキシ
) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ -
17 - (((1 - プロピルブチル)オキシ)カルボニル)オキシ)アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17
- カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ -
17 - (((1,2,2 - トリメチルプロピル)オキシ)カルボニル)オキシ)アンドロスタ - 1,4 - ジ
エン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ -
17 - [(((2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル)メチル)オキシ)カルボニル)オキシ]ア
ンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [(([1 -
(1 - メチルエチル)ブチル]オキシ)カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 -
ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ -
17 - (((2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル)オキシ)カルボニル)オキシ)アンドロス
タ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ -
17 - [(((1S,2R,4S) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル)オキシ)カル
ボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ -
17 - [(((1R,2S,4R) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル)オキシ)カル
ボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ -
17 - [(((1R,2R,4R) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル)オキシ)カル
ボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ -
17 - [(((1S,2S,4S) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル)オキシ)カル
ボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

10

20

30

40

50

(6, 11, 16, 17) - 17 - [({[(1R,2R,4S) - 3,3 - ジメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - {[(シクロペンチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1S,2R,5S) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1R,2R,4S) - 1,3,3 - トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1R,2R,3R,5S) - 2,6,6 - トリメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ - 3 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1S,2S,3S,5R) - 2,6,6 - トリメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ - 3 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(シス - 4 - エチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(トランス - 4 - エチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ; 及び

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - エチル - 2,2 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル。

【 0 0 2 2 】

もう一つの実施形態において、式 (I) の化合物は以下のものを包含する :

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1,1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1,1 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(2 - エチルブチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - エチル - 2 - メチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1,2 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1RS,2RS,4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル異性体 B ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1RS,2SR,4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

10

20

30

40

50

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(シクロペンチルメチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1R, 2R) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1S, 2S) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(3,3 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - シクロペンチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A ;

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - ({[(1,2,2 - トリメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A ; 及び

(6, 11, 16, 17) - 17 - [({[(1R, 2R, 4S) - 3,3 - ジメチルビスシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル。

【 0 0 2 3 】

もう一つの実施形態には、以下の化合物が含まれる :

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1,1 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - エチル - 2 - メチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1,2 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1RS, 2RS, 4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル異性体 B ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1RS, 2SR, 4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(シクロペンチルメチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1R, 2R) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1S, 2S) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(3,3 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A ;

10

20

30

40

50

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - シクロペンチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A ;

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - ({[(1,2,2 - トリメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A ; 及び

(6, 11, 16, 17) - 17 - [{[(1R,2R,4S) - 3,3 - ジメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル]オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル。

【0024】

式(I)の化合物は、特に局所投与において、例えばそれらがグルココルチコイド受容体に結合し、かつその受容体を介した反応を許さない能力により示される、潜在的に有益な抗炎症又は抗アレルギー効果を有する。従って、式(I)の化合物は、炎症性及び/又はアレルギー性障害の治療において潜在的に有用である。

【0025】

本発明の化合物が実用性を有し得る疾患状態の例は、湿疹、乾癬、アレルギー性皮膚炎、神経皮膚炎、掻痒及び過敏反応などの皮膚疾患；喘息（アレルギー誘導性喘息反応を包含する）、鼻炎（花粉症を包含する）、鼻ポリープ、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎及び線維症などの鼻、喉又は肺の炎症性症状；潰瘍性大腸炎及びクローン病などの炎症性腸症状；並びに関節リウマチなどの自己免疫疾患を包含する。

【0026】

本発明の化合物はまた、結膜及び結膜炎の治療に使用することができる。

【0027】

本明細書において治療への言及は、確立した症状の治療だけでなく予防にまで拡張することが当業者に分かる。

【0028】

上記のように、式(I)の化合物は、ヒト又は動物用医薬において、特に抗炎症及び抗アレルギー剤として有用であり得る。

【0029】

従って、本発明のもう一つの態様として、ヒト又は動物用医薬に、特に炎症及び/又はアレルギー状態を患う患者の治療に使用するための、式(I)の化合物又はその生理学的に許容される溶媒和物が提供される。

【0030】

本発明の別の態様によれば、炎症及び/又はアレルギー状態を患う患者の治療用医薬を製造するための、式(I)の化合物又はその生理学的に許容される溶媒和物の使用が提供される。

【0031】

もう一つの又は代わりの態様において、炎症及び/又はアレルギー状態を患うヒト又は動物被験体の治療法方であって、該ヒト又は動物被験体に有効量の式(I)の化合物又はその生理学的に許容される溶媒和物を投与することを含む方法が提供される。

【0032】

本発明に係る化合物は任意の便利な方法で投与するために製剤することができ、従って本発明はまた、その範囲内に、式(I)の化合物又はその生理学的に許容される溶媒和物を、望ましいならば1種以上の生理学的に許容される希釈剤又は担体と混合して含む医薬組成物を包含する。

【0033】

更に、成分を混合することを含む、このような医薬組成物の製造方法が提供される。

【0034】

本発明の化合物は、例えば鼻内、経口、口腔、舌下、非経口、局所又は直腸投与のために、特に局所投与のために製剤することができる。

10

20

30

40

50

【0035】

本明細書で用いられる局所投与は、吹送及び吸入による投与を包含する。局所投与のための種々のタイプの調製物の例は、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、フォーム、経皮パッチにより送出するための調製物、粉末、スプレー、エアゾール、吸入器若しくは吹送器で使用するためのカプセル若しくはカートリッジ又は滴剤（例えば点眼剤又は点鼻剤）、噴霧のための溶液／懸濁液、坐剤、ペッサリー、停留浣腸、及びチュアブル若しくは舐める錠剤又はベレット（例えばアフタ性潰瘍の治療のため）又はリボソーム若しくはマイクロカプセル化調製物を包含する。

【0036】

軟膏、クリーム及びゲルは、例えば、水性又は油性基剤を用い、好適な増粘及び／又はゲル化剤及び／又は溶剤を加えて製剤することができる。従ってこのような基剤は、例えば、水及び／又は油、例えば流動パラフィン又はラッカセイ油若しくはナタネ油などの植物油、又はポリエチレングリコールなどの溶剤を包含し得る。基剤の性質により使用し得る増粘剤及びゲル化剤は、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、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、蜜蝋、カルボキシポリメチレン及びセルロース誘導体、及び／又はグリセリルモノステアレート及び／又は非イオン乳化剤を包含する。

【0037】

ローションは水性又は油性基剤を用いて製剤することができ、また一般的に１種以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤又は増粘剤を含む。

【0038】

滴剤は、１種以上の分散剤、可溶化剤、懸濁剤又は保存剤をも含む水性又は非水性基剤を用いて製剤することができる。

【0039】

スプレー組成物は、例えば水性溶液若しくは懸濁液として、好適な液化噴射剤を用いて又は計測用量吸入器などの加圧バックから送出されるエアゾールとして製剤することができる。吸入に適するエアゾール組成物は懸濁液又は溶液の何れであってもよく、そして一般的に、式（Ⅰ）の化合物及びフルオロカーボン又は水素含有クロロフルオロカーボン又はその混合物などの好適な噴射剤、特にヒドロフルオロアルカン、とりわけ 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*-プロパン又はその混合物を含有する。エアゾール組成物は、任意により、界面活性剤などの当技術分野で周知の追加の製剤用助剤、例えばオレイン酸、ソルビタントリオレート又はレシチン及び共溶媒、例えばエタノールを含有することができる。

【0040】

有利には、本発明の製剤は好適な緩衝剤を加えて緩衝することができる。

【0041】

外部適用のための粉末は、任意の好適な粉末基剤、例えばタルク、乳糖又は澱粉を用いて形成することができる。好適な粉末は、追加の賦形剤、例えばセロピオースオクタセテート及びステアリン酸マグネシウムを用いて製剤することができる。

【0042】

吸入器又は吹送器に使用するための、例えばゼラチン製のカプセル及びカートリッジは、本発明の化合物と乳糖又は澱粉などの好適な粉末基剤との吸入用粉末ミックスを含有させて製剤することができる。各カプセル又はカートリッジは、一般的に 20 µg ~ 10 mg の式（Ⅰ）の化合物を含有することができる。別法として、本発明の化合物は乳糖などの賦形剤なしで存在することができる。

【0043】

本発明に係る局所用組成物中の式（Ⅰ）の活性化合物の割合は、製造すべき製剤の正確なタイプに依存するが、一般的に 0.001 ~ 10 重量％の範囲内にある。しかしながら一般的に、大部分のタイプの調製物に有利に用いられる割合は、0.005 ~ 1 %、好ましくは 0.01 ~ 0.5 % の範囲内である。しかしながら、吸入又は吹送のための粉末に用いられる割合は、0

10

20

30

40

50

.1 ~ 5 % の範囲内である。

【 0 0 4 4 】

エアゾール製剤は、エアゾールの各計測用量又は「一吹き(パフ)」が式(Ⅰ)の化合物 20 μ g ~ 2000 μ g、好ましくは約 20 μ g ~ 500 μ g を含有するように調整することが好ましい。投与は1日1回又は1日数回、例えば2、3、4又は8回であってよく、例えば毎回1、2又は3用量を与える。エアゾールによる全体的な1日量は100 μ g ~ 10 mg、好ましくは200 μ g ~ 2000 μ g の範囲内である。吸入器若しくは吹送器中のカプセル及びカートリッジにより送出される全体的な1日量及び計測用量は、一般的にエアゾール製剤による量の2倍である。

【 0 0 4 5 】

局所用調製物は、1日当たり1回以上の患部への塗布により投与することができ；皮膚部分の上には閉鎖包帯を有利に使用することができる。連続又は長期送出は、接着リザーバシステムにより達成することができる。

【 0 0 4 6 】

内部投与のために、本発明に係る化合物は、例えば経口、非経口又は直腸投与のために普通の方法で製剤することができる。経口投与のための製剤は、シロップ、エリキシル、粉末、顆粒、錠剤及びカプセルを包含し、これらは典型的に、結合剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤、湿潤剤、懸濁剤、乳化剤、保存剤、緩衝塩、矯味矯臭剤、着色剤及び/又は甘味料などの普通の助剤を必要に応じて含有する。しかしながら、以下に記載するような投与量単位形態が好ましい。

【 0 0 4 7 】

内部投与のための調製物の好ましい形態は、投与量単位形態、すなわち錠剤及びカプセルである。このような投与量単位形態は、本発明の化合物 0.1 mg ~ 20 mg、好ましくは 2.5 ~ 10 mg を含有する。

【 0 0 4 8 】

本発明に係る化合物は、全身的副腎皮質療法が適応される場合に内部投与によって一般的に与えることができる。

【 0 0 4 9 】

一般論として、内部投与のための調製物は、関係する調製物のタイプに応じて 0.05 ~ 100 % の活性成分を含有し得る。1日量は、治療される状態及び望まれる治療期間に応じて 0.1 mg ~ 60 mg、例えば 5 ~ 30 mg で変動してよい。

【 0 0 5 0 】

徐放又は腸溶コーティング製剤は、特に炎症性腸障害の治療のために有利であり得る。

【 0 0 5 1 】

本発明に係る化合物及び医薬製剤は、例えば抗炎症剤、抗コリン剤(特に M_1 / M_2 / M_3 受容体拮抗剤)、 β_2 アドレナリン受容体アゴニスト、抗感染剤(例えば抗生物質、抗ウイルス剤)又は抗ヒスタミン剤から選択される1種以上の他の治療剤と組み合わせ使用してもよく又はそれらを含んでいてもよい。従って本発明は、もう一つの態様において、式(Ⅰ)の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能性の誘導体を、例えば抗炎症剤(例えば別のコルチコステロイド又は NSAID)、抗コリン剤、 β_2 アドレナリン受容体アゴニスト、抗感染剤(例えば抗生物質又は抗ウイルス剤)又は抗ヒスタミン剤から選択される1種以上の他の治療活性剤と一緒に含む組み合わせ物が提供される。本発明の一つの実施形態は、式(Ⅰ)の化合物又はその医薬上許容される溶媒和物若しくは生理学的に機能性の誘導体を、 β_2 アドレナリン受容体アゴニスト、及び/又は抗コリン剤、及び/又は PDE - 4 阻害剤、及び又は抗ヒスタミン剤と一緒に含む組み合わせ物を包含する。

【 0 0 5 2 】

本発明の一つの実施形態は、1又は2種の他の治療剤を含む組み合わせ物を包含する。

【 0 0 5 3 】

適切ならば、他の治療成分を塩の形態で(例えばアルカリ金属若しくはアミン塩として

10

20

30

40

50

又は酸付加塩として)、又はプロドラッグの形態で、又はエステル(例えば低級アルキルエステル)として、又は溶媒和物(例えば水和物)として使用して、治療成分の活性及び/又は安定性及び/又は物理的特性(例えば溶解性)を最適化できることは、当業者に明らかである。また適切ならば、治療成分は光学的に純粋な形態で使用できることも明らかである。

【0054】

一つの実施形態において、本発明は、本発明の化合物を β_2 アドレナリン受容体アゴニストと一緒に含む組み合わせ物を包含する。

【0055】

β_2 アドレナリン受容体アゴニストの例は、サルメテロール(例えばラセミ体又は R - エナンチオマーなどの単一エナンチオマーとして)、サルブタモール(例えばラセミ体又は R - エナンチオマーなどの単一エナンチオマーとして)、フォルモテロール(例えばラセミ体又は R,R - ジアステレオマーなどの単一ジアステレオマーとして)、サルメファモール、フェノテロール、カルモテロール、エタンテロール、ナミンテロール、クレンブテロール、ピルブテロール、フレルブテロール、レプロテロール、バムブテロール、インダカテロール、テルブタリン及びそれらの塩、例えばサルメテロールのキシナホ酸塩(1 - ヒドロキシ - 2 - ナフタレンカルボン酸塩)、サルブタモールの硫酸塩若しくは遊離塩基又はフォルモテロールのフマル酸塩を包含する。一つの実施形態において、 β_2 アドレナリン受容体アゴニストは長期作用性 β_2 アドレナリン受容体アゴニスト、例えば約 12 時間以上にわたり有効な気管支拡張を与える化合物である。

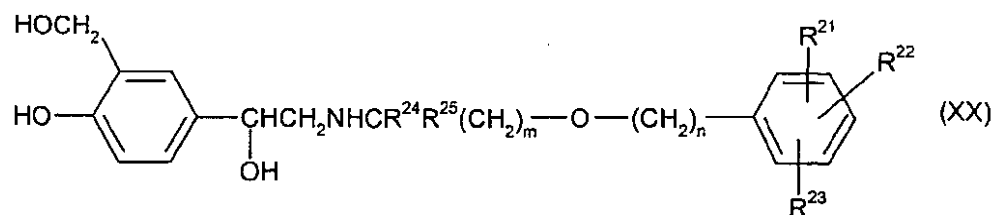
【0056】

他の β_2 アドレナリン受容体アゴニストは、WO 02/066422、WO 02/070490、WO 02/076933、WO 03/024439、WO 03/072539、WO 03/091204、WO 04/016578、WO 2004/022547、WO 2004/037807、WO 2004/037773、WO 2004/037768、WO 2004/039762、WO 2004/039766、WO 01/42193 及び WO 03/042160 に記載されたものを包含する。

【0057】

他の β_2 アドレナリン受容体アゴニストは、式 (XX) の化合物：

【化 4】



又はその塩若しくは溶媒和物を包含し、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、

R²¹ は、-XSO₂NR²⁶R²⁷ であり、ここで、X は、-(CH₂)_p - 又は C₂-6 アルキレンであり；

R²⁶ 及び R²⁷ は、水素、C₁-6 アルキル、C₃-7 シクロアルキル、C(O)NR²⁸R²⁹、フェニル及びフェニル(C₁-4 アルキル)- から独立して選択され、

又は、R²⁶ 及び R²⁷ は、それらが結合している窒素と一緒に 5、6 又は 7 員の窒素含有環を形成し、そして R²⁶ 及び R²⁷ は、それぞれハロ、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、C₁-6 アルコキシ、ヒドロキシで任意により置換されていてよい C₁-6 アルコキシ、-CO₂R²⁸、-SO₂NR²⁸R²⁹、-CONR²⁸R²⁹、-NR²⁸C(O)R²⁹、又は 5、6 若しくは 7 員のヘテロ環式環から選択される 1 又は 2 個の基で置換されており；

R²⁸ 及び R²⁹ は、水素、C₁-6 アルキル、C₃-6 シクロアルキル、フェニル及びフェニル(C₁-4 アルキル)- から独立して選択され；そして

p は、0 ~ 6、好ましくは 0 ~ 4 の整数であり；

$R^{2,2}$ 及び $R^{2,3}$ は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、フェニル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択され；そして

$R^{2,4}$ 及び $R^{2,5}$ は、水素及び C_{1-4} アルキルから独立して選択され、但し、 $R^{2,4}$ 及び $R^{2,5}$ の炭素原子の総数は 4 以下である。

【0058】

$_2$ アドレナリン受容体アゴニストの更なる例は下記のを包含する：

3 - (4 - {[6 - {(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ]ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンゼンスルホンアミド；

3 - (3 - {[7 - {(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル)フェニル]エチル} - アミノ]ヘブチル]オキシ}プロピル)ベンゼンスルホンアミド；

4 - {(1R) - 2 - [(6 - {2 - [(2,6 - ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル} - 2 - (ヒドロキシメチル)フェノール；

4 - {(1R) - 2 - [(6 - {4 - [3 - (シクロペンチルスルホニル)フェニル]ブトキシ}ヘキシル)アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル} - 2 - (ヒドロキシメチル)フェノール；

N - [2 - ヒドロキシル - 5 - [(1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - [[2 - 4 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル]アミノ]フェニル]エチル]アミノ]エチル]フェニル]ホルムアミド；

N - 2{2 - [4 - (3 - フェニル - 4 - メトキシフェニル)アミノフェニル]エチル} - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2(1H) - キノリノン - 5 - イル)エチルアミン；及び

5 - [(R) - 2 - (2 - {4 - [4 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロボキシ) - フェニルアミノ] - フェニル} - エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - 1H - キノリン - 2 - オン。

【0059】

$_2$ アドレナリン受容体アゴニストは、硫酸、塩酸、フマル酸、ヒドロキシナフトエ酸（例えば 1 - 又は 3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸）、桂皮酸、置換された桂皮酸、トリフェニル酢酸、スルファミン酸、スルファニル酸、ナフタレンアクリル酸、安息香酸、4 - メトキシ安息香酸、2 - 又は 4 - ヒドロキシ安息香酸、4 - クロロ安息香酸及び 4 - フェニル安息香酸から選択される医薬上許容される酸により形成される塩の形態であってよい。

【0060】

好適な抗炎症剤はコルチコステロイドを包含する。本発明の化合物と組み合わせて使用し得る好適なコルチコステロイドは、経口及び吸入コルチコステロイド、並びに抗炎症性を有するそれらのプロドラッグである。例は、メチルプレゾニドロン、プレゾニドロン、デキサメタゾン、フルチカゾンプロピオネート、6 β ,9 α - ジフルオロ - 11 β - ヒドロキシ - 16 β - メチル - 17 β - [(4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 5 - カルボニル)オキシ] - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 β - カルボチオ酸 S - フルオロメチルエステル、6 β ,9 α - ジフルオロ - 17 β - [(2 - フラニルカルボニル)オキシ] - 11 β - ヒドロキシ - 16 β - メチル - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 β - カルボチオ酸 S - フルオロメチルエステル（フルチカゾンフロエート）、6 β ,9 α - ジフルオロ - 11 β - ヒドロキシ - 16 β - メチル - 3 - オキソ - 17 β - プロピオニルオキシ - アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 β - カルボチオ酸 S - (2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3S - イル)エステル、6 β ,9 α - ジフルオロ - 11 β - ヒドロキシ - 16 β - メチル - 3 - オキソ - 17 β - (2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピルカルボニル)オキシ - アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 β - カルボチオ酸 S - シアノメチルエステル、6 β ,9 α - ジフルオロ - 11 β - ヒドロキシ - 16 β - メチル - 17 β - (1 - メチルシクロプロピルカルボニル)オキシ - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 β - カルボチオ酸 S - フルオロメチルエステル、ベクロメタゾンエステル（例えば 17 - プロピオン酸エステル又は 17,21 - ジプロピオン酸エステル）、ブデゾニド、フルニゾリド、モメスタゾンエステル（例えばフロ酸エステル）、トリアムシノロンアセトニド、ロフレボニド、シクレゾニド（16 β ,17 β - [[(R) - シクロヘキシルメチレン]ビス(オキシ)] - 11 β ,21 - ジヒドロキシ - プレグナ - 1,4 - ジエン - 3,20 - ジオン）

、ブチキソコルトプロピオネート、RPR-106541 及び ST-126 を包含する。本発明の一つの実施形態は、フルチカゾンプロピオネート、6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [(4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 5 - カルボニル)オキシ] - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボチオ酸 S - フルオロメチエステル、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、6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - (2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピルカルボニル)オキシ - アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボチオ酸 S - シアノメチルエステル、6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - (1 - メチルシクロプロピルカルボニル)オキシ - 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を包含する。一つの実施形態において、コルチコステロイドは、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 エステルである。

【0061】

転写活性化よりも転写抑制に対して選択性を有することがあり、そして併用療法に有用であり得るグルココルチコイドアゴニズム（作動作用）を有する非ステロイド系化合物は、次の特許で保護されているものを包含する：WO 03/082827、WO 01/10143、WO98/54159、WO 04/005229、WO 04/009016、WO 04/009017、WO 04/018429、WO 03/104195、WO 03/082787、WO 03/082280、WO 03/059899、WO 03/101932、WO 02/02565、WO 01/16128、WO 00/66590、WO 03/086294、WO 04/026248、WO 03/061651、WO 03/08277。

【0062】

抗炎症剤の例は、非ステロイド系抗炎症剤（NSAID）を包含する。

【0063】

NSAIDの例は、クロモグリク酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害剤（例えばテオフィリン、PDE 4 阻害剤又は混合 PDE 3 / PDE 4 阻害剤）、ロイコトリエン拮抗剤、ロイコトリエン合成の阻害剤（例えばモンテルカスト）、iNOS 阻害剤、トリプターゼ及びエラスターゼ阻害剤、ベータ2 インテグリン拮抗剤及びアデノシン受容体アゴニスト又は拮抗剤（例えばアデノシン 2 a アゴニスト）、サイトカイン拮抗剤（例えばCCR3 拮抗剤などのケモカイン拮抗剤）又はサイトカイン合成の阻害剤、又は 5 - リポキシゲナーゼ阻害剤を包含する。一つの実施形態において、iNOS（誘導性酸化窒素シンターゼ阻害剤）は経口投与のためである。iNOS 阻害剤の例は、WO 93/13055、WO 98/30537、WO 02/50021、WO95/34534 及び WO99/62875 に開示されたものを包含する。CCR3 阻害剤の例は、WO02/26722 に開示されたものを包含する。

【0064】

一つの実施形態において、本発明は、例えば吸入に適応した製剤の場合に、ホスホジエステラーゼ 4（PDE 4）阻害剤と組み合わせた式（I）の化合物の使用を提供する。本発明のこの態様に有用な PDE 4 特異的阻害剤は、PDE 4 酵素を阻害することが知られているか又は PDE 4 阻害剤として作用することが発見されている任意の化合物であってよく、該化合物は PDE 4 だけの阻害剤であって、PDE 4 のほかに PDE 3 及び PDE 5 などの PDE ファミリーの他のメンバーをも阻害する化合物ではない。

【0065】

興味深い化合物は、シス - 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 - オン及びシス - [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] を包含する。また、1996年9月3日発行の米国特許 5,552,438 に記載されているシス - 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 (シロミラストとしても知られている) 及びその塩、エステル、プロドラッグ又は物理形態であり; この特許及びそれが開示している化合物は参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【 0 0 6 6 】

興味深い他の化合物は、Elbion からの AWD-12-281 (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98; CAS 参照番号 247584020-9); NCS-613 と命名された 9-ベンジルアデニン誘導体 (INSERM); Chiroscience and Schering-Plough からの D-4418; CI-1018 (PD-168787) と命名されかつ Pfizer によるベンゾジアゼピン P D E 4 阻害剤; Kyowa Hakko により WO 99/16766 に開示されたベンゾジオキソール誘導体; Kyowa Hakko からの K-34; Napp からの V-11294A (Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); Byk-Gulden からのロフルミラスト (CAS 参照番号 162401-32-3) 及びフタラジノン (WO99/47505, その開示は参照により本明細書に組み込まれる); プマフェントリン、(-) - p - [(4aR⁺, 10bS⁺) - 9 - エトキシ - 1,2,3,4,4a,10b - ヘキサヒドロ - 8 - メトキシ - 2 - メチルベンゾ[c][1,6]ナフチリジン - 6 - イル] - N,N - ジイソプロピルベンズアミド、これは Byk-Gulden、現在は Altana により製造されかつ公表された混合 P D E 3 / P D E 4 阻害剤である; Almirall-Prodesfarma により開発中のアロフィリン; Vernalis からの VM554/UM565; 又は T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162)、及び T2585 を包含する。

10

【 0 0 6 7 】

興味深い更なる化合物は、公開国際特許出願 WO04/024728 (Glaxo Group Ltd)、PCT/EP 2003/014867 (Glaxo Group Ltd) 及び PCT/EP2004/005494 (Glaxo Group Ltd) に開示されている。

20

【 0 0 6 8 】

抗コリン剤の例は、ムスカリン性受容体において拮抗剤として作用する化合物、特に M₁ 又は M₃ 受容体の拮抗剤、M₁ / M₃ 若しくは M₂ / M₃ 受容体の二重拮抗剤又は M₁ / M₂ / M₃ 受容体の総拮抗剤である化合物である。吸入による投与のための例示的な化合物は、イプラトロピウム (例えば臭化物として、CAS 22254-24-6、Atrovent の名称で販売されている)、オキシトロピウム (例えば臭化物として、CAS 30286-75-0) 及びチオトロピウム (例えば臭化物として、CAS 136310-93-5、Spiriva の名称で販売されている) を包含する。同様に興味深いものはレバトロペート (例えば臭化水素酸塩として、CAS 262586-79-8) 及び WO 01/04118 に開示されている LAS-34273 である。経口投与のための例示的な化合物は、ピレンゼピン (CAS 28797-61-7)、ダリフェナシン (CAS 133099-04-4、又は Enablex の名称で販売されている臭化水素酸塩については CAS 133099-07-7)、オキシブチニン (CAS 5633-20-5、Ditropan の名称で販売されている)、テロジリン (CAS 15793-40-5)、トルテロジン (CAS 124937-51-5、又は酒石酸塩については CAS 124937-52-6、Detrol の名称で販売されている)、オチロニウム (例えば臭化物として、CAS 26095-59-0、Spasmomen の名称で販売されている)、塩化トロスビウム (CAS 10405-02-4) 及びソリフェナシン (CAS 242478-37-1、又は YM-905 としても知られておりかつ Vesicare の名称で販売されているコハク酸塩については CAS 242478-38-2) を包含する。

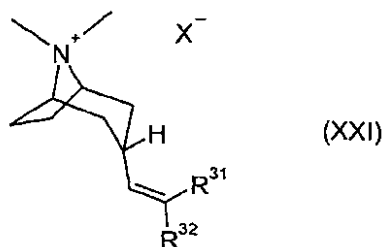
30

40

【 0 0 6 9 】

他の好適な抗コリン剤は、米国特許出願 60/487981 に開示されている式 (XXI) の化合物を包含する:

【化 5】



【0070】

式中、トロパン環に結合するアルキル鎖の好ましい配置はエンドであり；

R³¹ 及び R³² は、独立して、好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝鎖状の低級アルキル基、5 ~ 6 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、6 ~ 10 個の炭素原子を有するシクロアルキル - アルキル基、2 - チエニル、2 - ピリジニル、フェニル、4 個以下の炭素原子を有するアルキル基で置換されたフェニル及び 4 個以下の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されたフェニルからなる群から選択され；

X⁻ は、N 原子の正電荷と対になる陰イオンを示す。X⁻ はクロライド、ブロミド、ヨージド、サルフェート、ベンゼンスルホネート及びトルエンスルホネートであってよいが、これらに限定されることなく、

例えば下記のものを含む：

(3 - エンド) - 3 - (2,2 - ジ - 2 - チエニルエテニル) - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド；

(3 - エンド) - 3 - (2,2 - ジフェニルエテニル) - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド；

(3 - エンド) - 3 - (2,2 - ジフェニルエテニル) - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタン 4 - メチルベンゼンスルホネート；

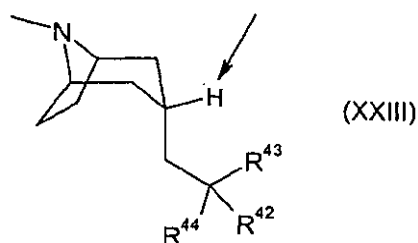
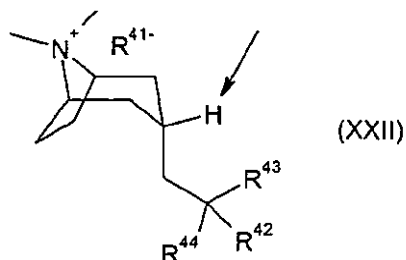
(3 - エンド) - 8,8 - ジメチル - 3 - [2 - フェニル - 2 - (2 - チエニル)エテニル] - 8 - アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド；及び / 又は

(3 - エンド) - 8,8 - ジメチル - 3 - [2 - フェニル - 2 - (2 - ピリジニル)エテニル] - 8 - アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド。

【0071】

更なる抗コリン剤は、米国特許出願 60/511009 に開示されている式 (XXII) 又は (XXIII) の化合物を含む；

【化 6】



【0072】

式中：

指示した H 原子はエキソ位であり；

R⁴¹ は、N 原子の正電荷に関する陰イオンを示す。R⁴¹ は、クロライド、ブロミド、ヨージド、サルフェート、ベンゼンスルホネート及びトルエンスルホネートであってよいが、これらに限定されることなく；

R⁴² 及び R⁴³ は、独立して、直鎖状又は分枝鎖状の低級アルキル基（好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、シクロアルキル基（5 ~ 6 個の炭素原子を有する）、シクロアルキル - アルキル基（6 ~ 10 個の炭素原子を有する）、ヘテロシクロアルキル（5

10

20

30

40

50

～ 6 個の炭素原子及びヘテロ原子として N 又は O を有する)、ヘテロシクロアルキル - アルキル (6 ～ 10 個の炭素原子及びヘテロ原子として N 又は O を有する)、アリール、任意により置換されていてよいアリール、ヘテロアリール及び任意により置換されていてよいヘテロアリールからなる群から選択され;

R^{44} は、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_3 - C_{12}$)シクロアルキル、($C_3 - C_7$)ヘテロシクロアルキル、($C_1 - C_6$)アルキル($C_3 - C_{12}$)シクロアルキル、($C_1 - C_6$)アルキル($C_3 - C_7$)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、($C_1 - C_6$)アルキル - アリール、($C_1 - C_6$)アルキル - ヘテロアリール、 $-OR^{45}$ 、 $-CH_2OR^{45}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2O(CO)R^{46}$ 、 $-CO_2R^{47}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(R^{47})SO_2R^{45}$ 、 $-SO_2N(R^{47})(R^{48})$ 、 $-CON(R^{47})(R^{48})$ 、 $-CH_2N(R^{48})CO(R^{46})$ 、 $-CH_2N(R^{48})SO_2(R^{46})$ 、 $-CH_2N(R^{48})CO_2(R^{45})$ 、 $-CH_2N(R^{48})CONH(R^{47})$ からなる群から選択され;

R^{45} は、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルキル($C_3 - C_{12}$)シクロアルキル、($C_1 - C_6$)アルキル($C_3 - C_7$)ヘテロシクロアルキル、($C_1 - C_6$)アルキル - アリール、($C_1 - C_6$)アルキル - ヘテロアリールからなる群から選択され;

R^{46} は、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_3 - C_{12}$)シクロアルキル、($C_3 - C_7$)ヘテロシクロアルキル、($C_1 - C_6$)アルキル($C_3 - C_{12}$)シクロアルキル、($C_1 - C_6$)アルキル($C_3 - C_7$)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、($C_1 - C_6$)アルキル - アリール、($C_1 - C_6$)アルキル - ヘテロアリールからなる群から選択され;

R^{47} 及び R^{48} は、独立して、H、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_3 - C_{12}$)シクロアルキル、($C_3 - C_7$)ヘテロシクロアルキル、($C_1 - C_6$)アルキル($C_3 - C_{12}$)シクロアルキル、($C_1 - C_6$)アルキル($C_3 - C_7$)ヘテロシクロアルキル、($C_1 - C_6$)アルキル - アリール、及び ($C_1 - C_6$)アルキル - ヘテロアリールからなる群から選択され、例えば下記のものを含む:

(エンド) - 3 - (2 - メトキシ - 2,2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド;

3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - 2,2 - ジフェニル - プロピオニトリル;

(エンド) - 8 - メチル - 3 - (2,2,2 - トリフェニル - エチル) - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン;

3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - 2,2 - ジフェニル - プロピオンアミド;

3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - 2,2 - ジフェニル - プロピオン酸;

(エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2,2 - ジフェニル - エチル) - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド;

(エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2,2 - ジフェニル - エチル) - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド;

3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - 2,2 - ジフェニル - プロパン - 1 - オール;

N - ベンジル - 3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - 2,2 - ジフェニル - プロピオンアミド;

(エンド) - 3 - (2 - カルバモイル - 2,2 - ジフェニル - エチル) - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド;

1 - ベンジル - 3 - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - 2,2 - ジフェニル - プロピル] - 尿素;

1 - エチル - 3 - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - 2,2 - ジフェニル - プロピル] - 尿素;

N - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - 2,2 - ジ

10

20

30

40

50

フェニル - プロピル] - アセトアミド ;

N - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - 2,2 - ジフェニル - プロピル] - ベンズアミド ;

3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - 2,2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - プロピオンニトリル ;

(エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2,2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド ;

N - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - 2,2 - ジフェニル - プロピル] - ベンゼンスルホンアミド ;

[3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - 2,2 - ジフェニル - プロピル] - 尿素 ;

N - [3 - ((エンド) - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタ - 3 - イル) - 2,2 - ジフェニル - プロピル] - メタンスルホンアミド ; 及び / 又は

(エンド) - 3 - {2,2 - ジフェニル - 3 - [(1 - フェニル - メタノイル) - アミノ] - プロピル} - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド。

【 0 0 7 3 】

更なる化合物は下記のを包含する :

(エンド) - 3 - (2 - メトキシ - 2,2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド ;

(エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2,2 - ジフェニル - エチル) - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド ;

(エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2,2 - ジフェニル - エチル) - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド ;

(エンド) - 3 - (2 - カルバモイル - 2,2 - ジフェニル - エチル) - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド ;

(エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2,2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド ; 及び / 又は

(エンド) - 3 - {2,2 - ジフェニル - 3 - [(1 - フェニル - メタノイル) - アミノ] - プロピル} - 8,8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド。

【 0 0 7 4 】

抗ヒスタミン剤 (H 1 受容体拮抗剤とも呼ばれる) の例は、H 1 受容体を阻害し、かつヒトへの使用に安全であることが知られている多数の拮抗剤の 1 種以上を包含する。第一世代の拮抗剤は、エタノールアミン、エチレンジアミン及びアルキルアミンの誘導体、例えばジフェニルヒドラミン、ピリルアミン、クレマスチン、クロロフェニルアミンを包含する。鎮静作用のない第二世代の拮抗剤は、ロラチジン、デスロラチジン、テルフェナジン、アステミゾール、アクリバスチン、アゼラスチン、レボセチリジン、フェキソフェナジン及びセチリジンを包含する。

【 0 0 7 5 】

本発明の一つの実施形態において、抗ヒスタミン剤の例は、ロラチジン、デスロラチジン、フェキソフェナジン及びセチリジンを包含する。

【 0 0 7 6 】

更なる例は、制限なしに、アメレキサノクス、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、アクリバスチン、プロモフェニラミン、セチリジン、レボセチリジン、エフレチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シクリジン、カレバスチン、シプロヘプタジン、カルビノキサミン、デスカルボエトキシシロラタジン、ドキシラミン、ジメチンデン、エバスチン、エピナスチン、エフレチリジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロラタジン、レボカバスチン、ミゾラスチン、メキタジン、ミアンセリン、ノベラスチン、メクリジン、ノラステミゾール、オロパタジン、ピクマスト、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、トリペレナミン、テメラスチン、トリメブラジン及びトリプロリジン、特にセチリジン、レボセチリジン、エフレチリジン及びフェキソフェ

10

20

30

40

50

ナジンを包含する。もう一つの実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物又はその医薬上許容される塩を、H₃拮抗剤 (及び/又は逆アゴニスト) と一緒に含む組み合わせ物を提供する。H₃拮抗剤の例は、例えば WO2004/035556 及び WO2006/045416 に開示された化合物を包含する。本発明の化合物と組み合わせて使用できる他のヒスタミン受容体拮抗剤は、H₄受容体の拮抗剤 (及び/又は逆アゴニスト)、例えば Jablonowski et al., J. Med. Chem. 46:3957-3960 (2003) に開示された化合物を包含する。

【0077】

従って本発明は、もう一つの態様において、式 (I) の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物又は生理学的に機能性の誘導体を、PDE 4 阻害剤と一緒に含む組み合わせ物を提供する。

10

【0078】

従って本発明は、もう一つの態様において、式 (I) の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物又は生理学的に機能性の誘導体を、 β_2 アドレナリン受容体アゴニストと一緒に含む組み合わせ物を提供する。

【0079】

従って本発明は、もう一つの態様において、式 (I) の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物又は生理学的に機能性の誘導体を、抗コリン剤と一緒に含む組み合わせ物を提供する。

【0080】

従って本発明は、もう一つの態様において、式 (I) の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物又は生理学的に機能性の誘導体を、抗ヒスタミン剤と一緒に含む組み合わせ物を提供する。

20

【0081】

従って本発明は、もう一つの態様において、式 (I) の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物又は生理学的に機能性の誘導体を、PDE 4 阻害剤及び β_2 アドレナリン受容体アゴニストと一緒に含む組み合わせ物を提供する。

【0082】

従って本発明は、もう一つの態様において、式 (I) の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物又は生理学的に機能性の誘導体を、抗コリン剤及び PDE - 4 阻害剤と一緒に含む組み合わせ物を提供する。

30

【0083】

上記の組み合わせ物は、好都合には医薬製剤の形態で使用するために提示することができ、従って、上記ので定義されるとおりの組み合わせ物を医薬上許容される希釈剤又は担体と一緒に含む医薬製剤は、本発明のもう一つの態様である。

【0084】

このような組み合わせ物の個々の化合物は、個別の又は複合した医薬製剤において、順次又は同時の何れでも投与することができる。好ましくは、このような組み合わせの個々の化合物は、複合した医薬組み合わせ物において同時に投与することができる。公知の治療剤の適切な用量は、当業者に容易に分かる。

【0085】

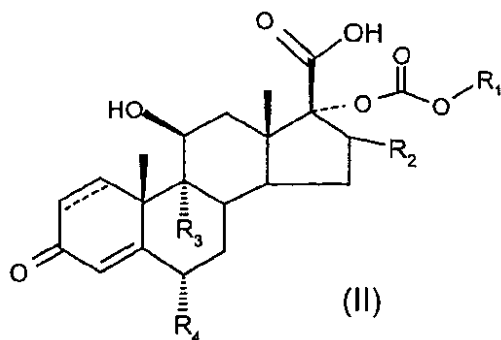
式 (I) の化合物及びその溶媒和物は、以下に記載する方法により製造することができ、これは本発明のもう一つの態様を構成する。

40

【0086】

式 (I) の化合物を製造するための本発明に係る方法は、式 (II) のカルボン酸；

【化 7】



10

【 0 0 8 7 】

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び

【化 8】

は上記で定義されるとおりである〕

と、式 $L-CH_2-F$ の化合物〔式中、 L は脱離基である〕との反応を含む。

【 0 0 8 8 】

この方法において、式 (II) の化合物は、式 $L-CH_2-F$ の化合物〔式中、 L はハロゲン原子又はトシル若しくはメシル基などの脱離基である〕と、標準的な条件下で反応させることができる。例えば、この反応は、不活性極性有機溶剤、例えば N,N -ジメチルホルムアミド中で、塩基、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムの存在下に行うことができる。

20

【 0 0 8 9 】

式 (II) の化合物は、塩として（このような塩が結晶形態で製造できる場合）、又は溶媒和物として好都合に用いることができる。

【 0 0 9 0 】

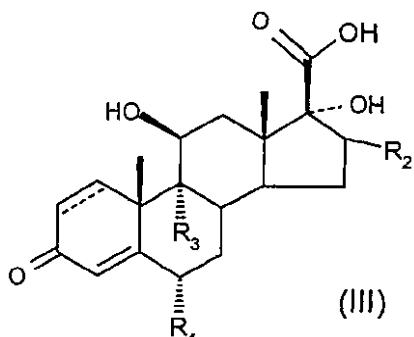
式 $L-CH_2-F$ の化合物は、公知であるか又は公知方法で製造できるかの何れかである。

【 0 0 9 1 】

30

式 (II) の化合物は、式 (III) の対応する 17 - ヒドロキシル誘導体：

【化 9】



40

【 0 0 9 2 】

〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び

【化 10】

は上記で定義されるとおりである〕から製造することができ、例えば G. H. Phillipps et al. により記載されたのと同様の方法を用いて 17 - カルボン酸エステルが製造され (Journal of Medicinal Chemistry, (1994), 37, 3717-3729)、そして Druzgala et al. により記載されたのと同様の方法を用いて 17 - 炭酸エステル、ロテブレドノールエタポ

50

ネートが製造される (Journal of Steroid Chemistry and Molecular Biology, (1991), 38, 149-154)。この段階は、典型的には、ヒドロキシ酸 (III) を、好適な溶剤、例えばジクロロメタン中で、弱塩基、例えばトリエチルアミンの存在下にクロロホルメート R_1OCCl と反応させることを含む。立体的に妨害された R_1 基の場合には、クロロホルメートよりも無水物 $(R_1OCO)_2O$ が好ましいことがある。

【0093】

一般的に、クロロホルメート又は無水物は、式 (III) の化合物に対して少なくとも 2 倍モル量で使用される。クロロホルメート又は無水物の第二のモルは、式 (III) の化合物のカルボン酸部分と反応する傾向があるので、ジエチルアミン又は 1 - メチルピペラジンなどのアミンとの反応により除去することが必要である。クロロホルメートは市販されているか、又は標準的方法により、例えば対応するアルコール R_1OH をホスゲン又はより好ましくはトリホスゲンと、好適な溶剤、例えばジクロロメタン中で、塩基、例えばピリジンの存在下に反応させることにより容易に製造されるかの何れかである。

10

【0094】

より好都合には、ピリジン溶液中での 17 - ヒドロキシル誘導体 (III) とクロロホルメート R_1OCCl 又は無水物 $(R_1OCO)_2O$ との反応は、しばしば直接に 17 カルボネート (II) を与える。

【0095】

式 (III) の化合物は公知であるか、又は G. H. Phillipps et al. により Journal of Medicinal Chemistry, (1994), 37, 3717-3729 に一般的に記載された手順により製造できるかの何れかである。

20

【0096】

下記の式 (II) の化合物は新規であり、そして本発明の一つの態様を形成する：

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({(1R, 2S, 5R) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 17 - {[(シクロヘプチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

30

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(シクロペンチルメチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 17 - {[(シクロオクチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 17 - [({(1S, 3R, 5S) - 3,5 - ジメチルシクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

40

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({(1R, 2RS) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(3,3 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - シクロペンチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - シクロペンチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸；

50

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [(2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル)メチル]オキシカルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 ;

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [(2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル)オキシ]カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 ;

(6, 11, 16, 17) - 17 - [(1R,2R,4S) - 3,3 - ジメチルビスシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシカルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸 ;

(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [(1S, 2R,5S) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル)シクロヘキシル]オキシカルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 ; 及び

(6, 11, 16, 17) - 17 - [(1 - エチル - 2,2 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸。

【0097】

式(I)の化合物及び/又はそれらの溶媒和物は、グルココルチコイド受容体においてアゴニズムを示す。

【0098】

式(I)の化合物及び/又はそれらの溶媒和物は、予測可能な薬物動態学的及び薬力学的挙動と共に、良好な抗炎症特性を示すことができる。それらはまた、例えば、グルココルチコイド受容体に対してプロゲステロン受容体よりも増大した選択性及び/又はグルココルチコイド受容体仲介転写抑制に対して転写活性化よりも増大した選択性によって示される副作用プロフィールを有することができ、そしてヒト患者における有利な治療法に適合する可能性がある。

【0099】

以下の皮限定的実施例により本発明を説明する：

【実施例】

【0100】

一般

略語

| | |
|------|--------------------|
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| NMR | 核磁気共鳴 |
| LCMS | 液体クロマトグラフィー / 質量分析 |
| MeCN | アセトニトリル |

クロマトグラフィー精製は、Varian から市販されているプレバック Bond Elut シリカゲルカートリッジを用いて行った。

【0101】

NMR

¹H NMR スペクトルは、400 MHz で操作する Bruker DPX 400 により DMSO - d₆ 中で記録した。使用した内部標準は、テトラメチルシラン、又は DMSO - d₆ のためには 2.50 ppm での残留プロトン化溶剤であった。

【0102】

質量標的自動プレパラティブ HPLC

自動プレパラティブ HPLC は、Waters 600 勾配ポンプ、Waters 2767 注入 / コレクター、Waters Reagent Manager、Micromass ZMD 質量分析計、Gilson Aspec 廃棄物コレクター及び Gilson 115 分別後 UV 検出器を用いて行った。使用したカラムは典型的には、内径 20 mm × 長さ 100 mm の大きさを有する Supelco LCABZ++ カラムであった。固定相の粒径は 5 µm であった。流速は 20 ml / 分であり、そしてランタイムは 10 分の勾配に続く 5 分のカラムフラッシュ及び再平衡段階を含む 15 分間であった。

【 0 1 0 3 】

溶剤 A : 水性溶剤 = 水 + 0.1% ギ酸。

【 0 1 0 4 】

溶剤 B : 有機溶剤 = MeCN : 水 95:5 + 0.05% ギ酸。

【 0 1 0 5 】

使用した特定の勾配は分析系の保持時間に依存した。1.5~2.2 分のためには 0~30% の B、2.0~2.8 分のためには 5~30% の B、2.5~3.0 分のためには 15~55% の B、2.8~4.0 分のためには 30~80% の B 及び 3.8~5.5 分のためには 50~90% の B であった。

L C M S 系

10

使用した L C M S 系は下記のとおりであった：

【表 1】

- カラム：3.3 cm x 4.6 mm 内径、3 μ m ABZ+PLUS、Supelco から
- 流速：3 ml/分
- 注入量：5 μ l
- 温度：室温
- UV検出範囲：215~330 nm

20

溶剤： A : 0.1% ギ酸 + 10 ミリモル 酢酸アンモニウム

B : 95% アセトニトリル + 0.05% ギ酸

| 勾配：時間 | A% | B% |
|-------|-----|-----|
| 0.00 | 100 | 0 |
| 0.70 | 100 | 0 |
| 4.20 | 0 | 100 |
| 5.30 | 0 | 100 |
| 5.50 | 100 | 0 |

30

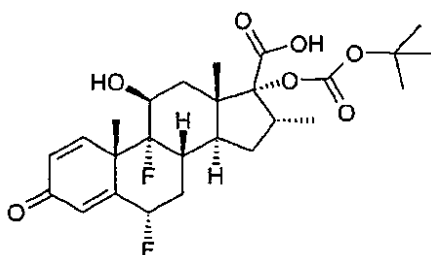
【 0 1 0 6 】

中間体

中間体 1 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ([(1,1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル)オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

40

【化 1 1】



【 0 1 0 7 】

50

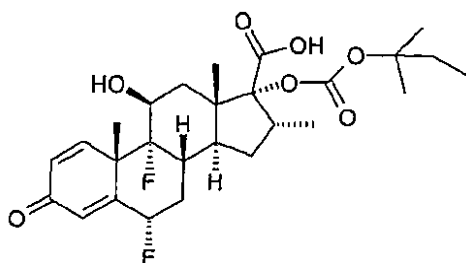
ビス(1,1 - ジメチルエチル)ジカルボネート (121 mg, 0.56 mmol) を、ピリジン (5 ml) 中の (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11,17 - ジヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (G. H. Phillipps et al., (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729) (200 mg, 0.5 mmol) の攪拌溶液に加え、この混合物を室温で一夜攪拌した。溶剤を真空蒸発し、残った残留物を 2M 塩酸 (20ml) と共に攪拌した。生成した沈殿を濾過により集め、水洗し、60 で真空乾燥して表題の化合物を得た：LCMS 保持時間 3.27 分。

【0108】

中間体 2：(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1,1 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

10

【化12】



【0109】

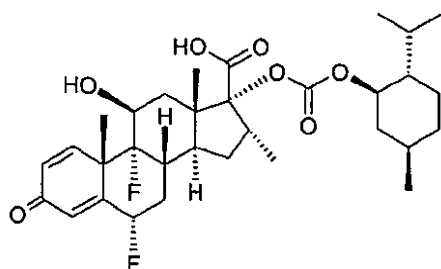
20

ビス(1,1 - ジメチルプロピル)ジカルボネートから、中間体 1 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.38 分。

【0110】

中間体 3：(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [{[(1R,2S,5R) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル}オキシ) - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化13】



30

【0111】

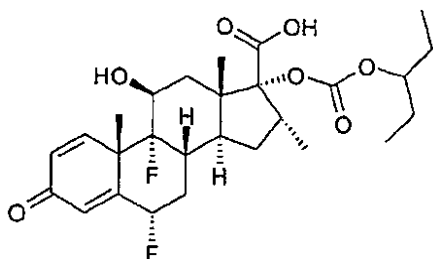
(1R) - (-) - メチルククロホルメート (149 μl, 0.69 mmol) を、ピリジン (5 ml) 中の (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11,17 - ジヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (250 mg, 0.63 mmol) の攪拌溶液時に加え、この混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物を 6M 塩酸 (30ml) 中に注ぎ、生成した沈殿を濾過により集め、水 (2 x 15 ml) で洗浄し、40 で真空乾燥して表題の化合物 (385mg) を得た。LCMS 保持時間 3.92 分。

40

【0112】

中間体 4：(6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1 - エチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

【化 1 4】



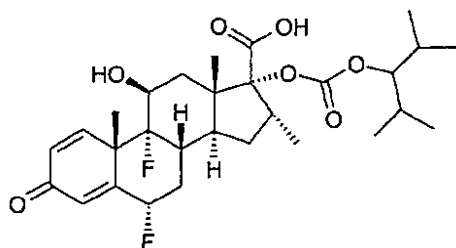
【 0 1 1 3】

無水ジクロロメタン (2 ml) 中の 3 - ペンタノール (108 μ l, 1 mmol) 及ピリジン (81 μ l, 1 mmol) の溶液を、無水ジクロロメタン (4 ml) 中のトリホスゲン (98 mg, 0.33 mmol) の攪拌及び (氷) 冷却溶液に 10 分間かけて少量ずつ窒素下に加えた。1 時間後に、生成したクロロホルメート溶液の約半分を、ピリジン (2 ml) 中の (6, 11, 16, 17) - 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 - カルボン酸 (200 mg, 0.5 mmol) の溶液に加え、この混合物を室温で一夜攪拌した。溶剤を真空蒸発し、残った残留物を 2M 塩酸と共に攪拌した。生成した沈殿を濾過により集め、真空乾燥して表題の化合物を白色固体として得た (246 mg) : L C M S 保持時間 3.42 分。

【 0 1 1 4】

中間体 5 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [(2 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル)プロピル)オキシ]カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 1 5】



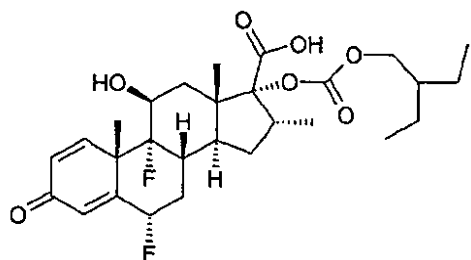
【 0 1 1 5】

2,4 - ジメチル - 3 - ペンタノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 3.58 分。

【 0 1 1 6】

中間体 6 : (6, 11, 16, 17) - 17 - [(2 - エチルブチル)オキシ]カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

【化 1 6】



【 0 1 1 7】

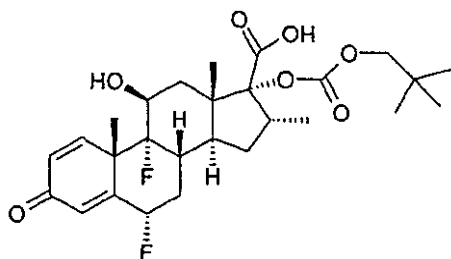
2 - エチル - 1 - ブタノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 3.63 分。

【 0 1 1 8】

中間体 7 : (6, 11, 16, 17) - 17 - [(2,2 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

ル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

【化 1 7】



10

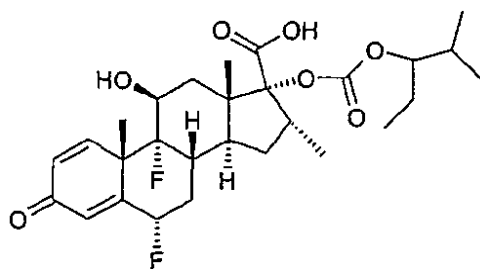
【 0 1 1 9 】

2,2 - ジメチル - 1 - プロパノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.47 分。

【 0 1 2 0 】

中間体 8 : (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1 - エチル - 2 - メチルプロピル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

【化 1 8】



20

【 0 1 2 1 】

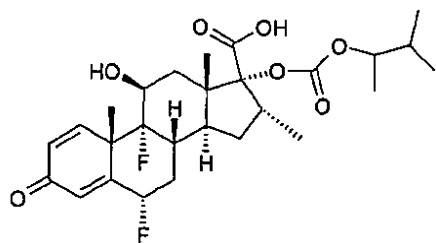
2 - メチル - 3 - ペタノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.54 分。

【 0 1 2 2 】

中間体 9 : (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1,2 - ジメチルプロピル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

30

【化 1 9】



40

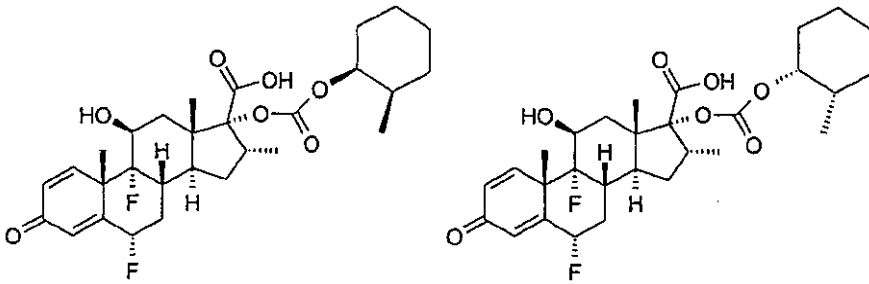
【 0 1 2 3 】

3 - メチル - 2 - ブタノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.43 分。

【 0 1 2 4 】

中間体 10 : (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1SR,2RS) - 2 - メチルシクロヘキシル] オキシ } カルボニル) オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 2 0】



【 0 1 2 5】

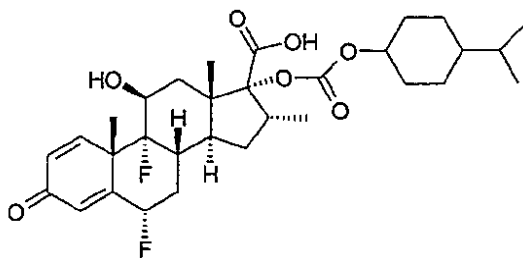
10

ラセミ体シス - 2 - メチルシクロヘキサノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.59 分。

【 0 1 2 6】

中間体 1 1 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[4 - (1 - メチルエチル)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 2 1】



20

【 0 1 2 7】

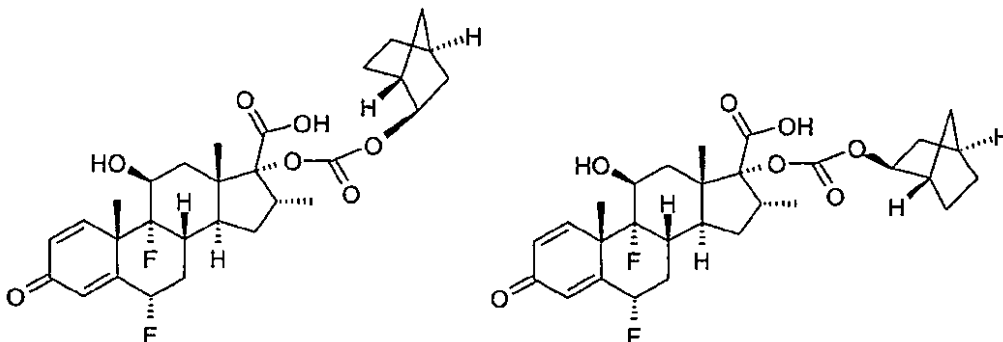
シス/トランス - 4 - (1 - メチルエチル)シクロヘキサノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.87 分。

【 0 1 2 8】

中間体 1 2 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1RS,2RS,4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

30

【化 2 2】



40

【 0 1 2 9】

無水ジクロロメタン (2 ml) 中のラセミ体エキソ - 2 - ノルボルネオール (113 mg, 1 mmol) 及びピリジン (81 μ l, 1 mmol) の溶液を、無水ジクロロメタン (4 ml) 中のトリホスゲン (98 mg, 0.33 mmol) の攪拌及び (氷) 冷却溶液に 10 分間かけて少量ずつ窒素下に加えた。1 時間後に、生成したクロロホルメート溶液の約半分を、ピリジン (2 ml) 中の (6, 11, 16, 17) - 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 - カルボン酸 (200 mg, 0.5 mmol) の溶液に加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。次いでクロロホルメート溶液の残りを加え、2 時間後に溶剤を真空蒸発し、残った残留物を 2M 塩酸と共に攪拌した。生成した沈殿を濾過によ

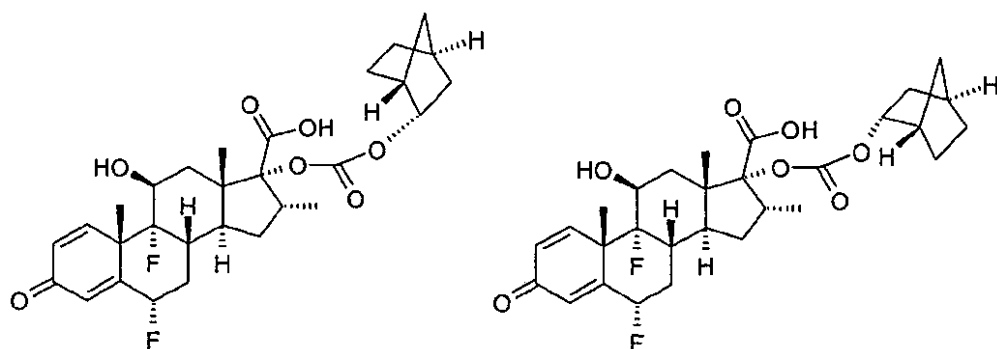
50

り集め、真空乾燥して表題の化合物を白色固体として得た (254 mg) : L C M S 保持時間 3.54 分。

【 0 1 3 0 】

中間体 1 3 : (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1RS,2SR,4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキサンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 2 3】



10

【 0 1 3 1 】

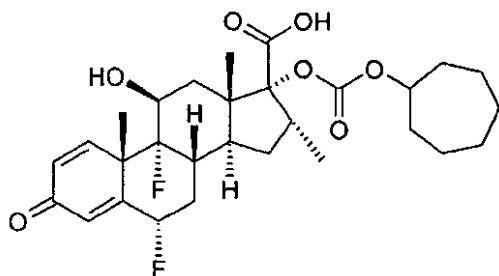
ラセミ体エンド - 2 - ノルボルネオールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 3.54 分。

20

【 0 1 3 2 】

中間体 1 4 : (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - { [(シクロヘプチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキサンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 2 4】



30

【 0 1 3 3 】

無水ジクロロメタン (2.5 ml) 中のシクロヘプタノール (152 μ l, 1.26 mmol) 及びピリジン (102 μ l, 1.26 mmol) の溶液を、無水ジクロロメタン (6 ml) 中のトリホスゲン (125 mg, 0.42 mmol) の攪拌及び (氷) 冷却溶液に 10 分間かけて少量ずつ窒素下に加えた。氷浴を除き、1 時間後に、生成したクロロホルメート溶液の約半分を、ピリジン (2 ml) 中の (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11,17 - ジヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキサンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (250 mg, 0.63 mmol) の溶液

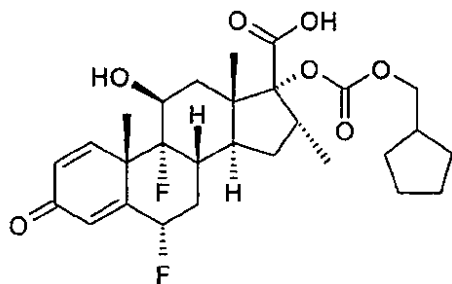
40

に加え、この混合物を室温で約 3 時間攪拌した。次いでクロロホルメート溶液の残りを加え、一夜攪拌した後に反応物を 5M 塩酸と酢酸エチルとの間に分配した。有機層を分離し、1:1 のブライン : 水で洗浄し、真空乾燥して表題の化合物を白色固体として得た (341 mg) : L C M S 保持時間 3.61 分。

【 0 1 3 4 】

中間体 1 5 : (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(シクロペンチルメチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキサンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 2 5】



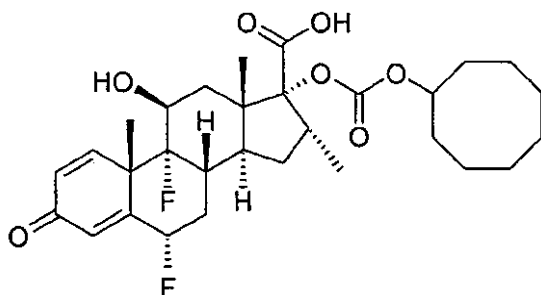
【 0 1 3 5】

無水ジクロロメタン (2 ml) 中のシクロペンタンメタノール (108 μ l, 1 mmol) 及びピリジン (81 μ l, 1 mmol) の溶液を、無水ジクロロメタン (4 ml) 中のトリホスゲン (98 mg, 0.33 mmol) の攪拌及び (氷) 冷却溶液に 10 分間かけて少量ずつ窒素下に加えた。1 時間後に、生成したクロロホルメート溶液の約半分を、ピリジン (2 ml) 中の (6, 11, 16, 17) - 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 - カルボン酸 (200 mg, 0.5 mmol) の溶液に加え、この混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いでクロロホルメート溶液の残りを加え、一夜攪拌した後に溶剤を真空蒸発し、残った残留物を 2M 塩酸と共に攪拌した。生成した沈殿を濾過により集め、真空乾燥して表題の化合物を白色固体として得た (205 mg) : L C M S 保持時間 3.52 分。

【 0 1 3 6】

中間体 1 6 : (6, 11, 16, 17) - 17 - {[(シクロオクチルオキシ) カルボニル] オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

【化 2 6】



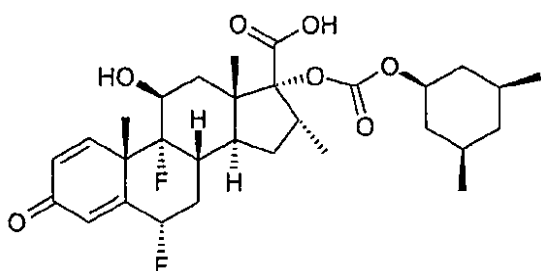
【 0 1 3 7】

シクロオクタノールから、中間体 1 5 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 3.71 分。

【 0 1 3 8】

中間体 1 7 : (6, 11, 16, 17) - 17 - [{ [(1S,3R,5S) - 3,5 - ジメチルシクロヘキシル] オキシ } カルボニル] オキシ - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

【化 2 7】



【 0 1 3 9】

10

20

30

40

50

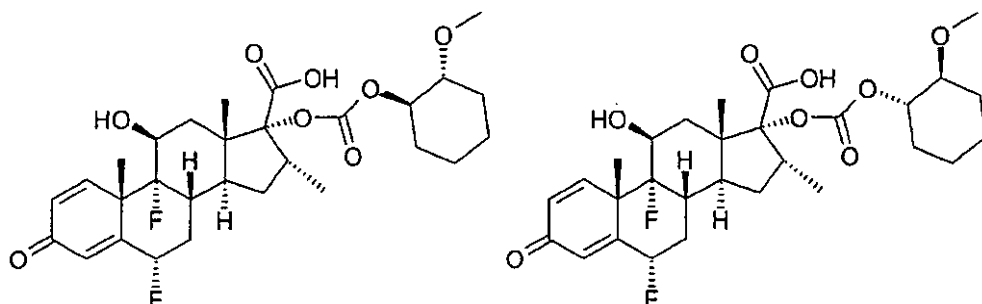
無水ジクロロメタン (2 ml) 中のシス,シス,シス - 3,5 - ジメチルシクロヘキサノール (144 μ l, 1 mmol) 及びピリジン (81 μ l, 1 mmol) の溶液を、無水ジクロロメタン (4 ml) 中のトリホスゲン (98 mg, 0.33 mmol) の攪拌及び (氷) 冷却溶液に 10 分間かけて少量ずつ室温下に加えた。1 時間後に、生成したクロロホルメート溶液の約半分を、ピリジン (2 ml) 中の (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11,17 - ジヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (200 mg, 0.5 mmol) の溶液に加え、この混合物を室温で一夜攪拌した。次いでクロロホルメート溶液の残りを加えた後、更に 2 当量 (1 mmol) の新たに調製したクロロホルメート溶液を加えた。3 時間後に溶剤を真空蒸発し、残った残留物を 2M 塩酸と共に攪拌した。生成した沈殿を濾過により集め、真空乾燥して表題の化合物を白色固体として得た (313 mg) : L C M S 保持時間 3.76 分。

10

【0140】

中間体 18 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1RS,2RS) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化28】



20

【0141】

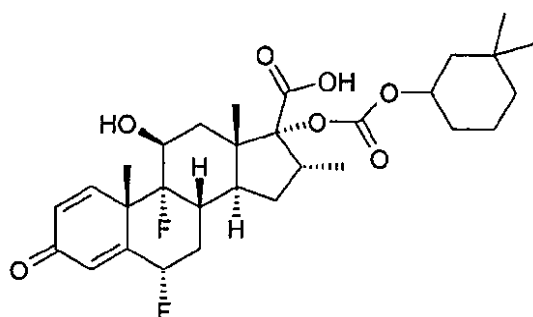
ラセミ体トランス - 2 - メトキシ - シクロヘキサノール (G. H. Posner et al., (1975) Tetrahedron Letters, 16, Issue 42, 3589-3600) から、中間体 12 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 3.28 分及び 3.36 分。

【0142】

中間体 19 : (6, 11, 16, 17) - 17 - {[(3,3 - ジメチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

30

【化29】



40

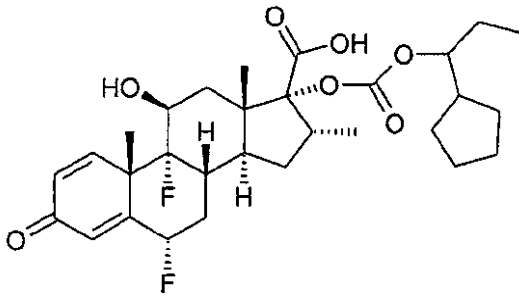
【0143】

3,3 - ジメチルシクロヘキサノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 3.71 分。

【0144】

中間体 20 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - シクロペンチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

【化 3 0】



【 0 1 4 5】

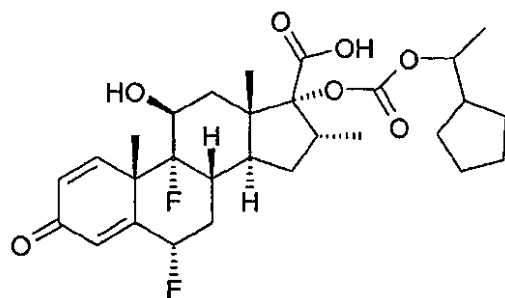
10

1 - シクロチル - 1 - プロパノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.71 分及び 3.73 分。

【 0 1 4 6】

中間体 2 1 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - シクロペンチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

【化 3 1】



20

【 0 1 4 7】

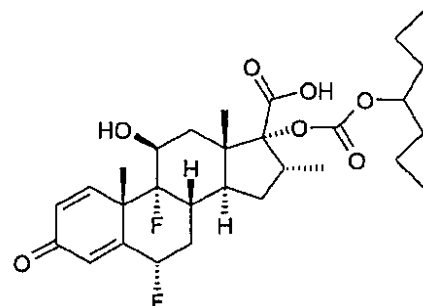
1 - シクロチルエタノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.61 分及び 3.64 分。

【 0 1 4 8】

30

中間体 2 2 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - ({[(1 - プロピルブチル)オキシ]カルボニル}オキシ)アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 3 2】



40

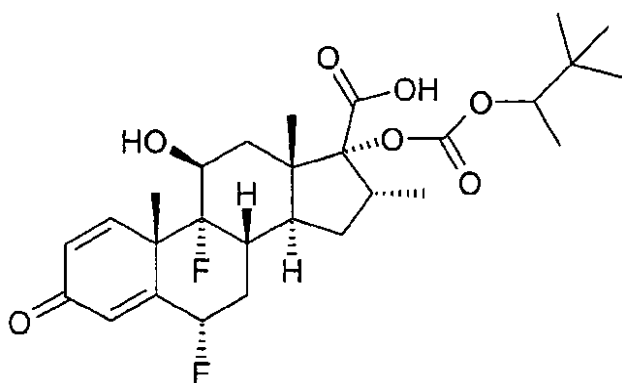
【 0 1 4 9】

4 - ヘプタノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.65 分。

【 0 1 5 0】

中間体 2 3 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - ({[(1,2,2 - トリメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 3 3】



10

【0151】

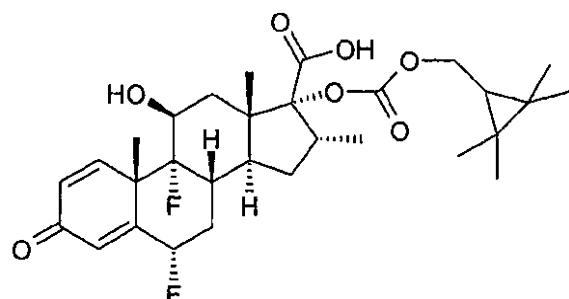
3,3 - ジメチル - 2 - ブタノールから、中間体 4のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.44 及び 3.54 分。

【0152】

中間体 24 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({(2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル)メチル}オキシ)カルボニル]オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 3 4】

20



【0153】

無水ジクロロメタン (2 ml) 中の (2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル)メタノール (P. S. Wharton et al., (1965) Journal of Organic Chemistry, 30, 1681-1684) (128 mg, 1 mmol) 及ピリジン (81 μ l, 1 mmol) の溶液を、無水ジクロロメタン (4 ml) 中のトリホスゲン (98 mg, 0.33 mmol) の攪拌及び (氷) 冷却溶液に窒素下に加えた。1 時間後に、生成したクロロホルメート溶液の約半分を、ピリジン (2 ml) 中の (6, 11, 16, 17) - 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 - カルボン酸 (200 mg, 0.5 mmol) の溶液に加え、この混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いでクロロホルメート溶液の残りを加え、一夜攪拌した後、更に 2 当量 (1 mmol) の新たに調製したクロロホルメート溶液を加えた。72 時間攪拌した後、溶剤を真空蒸発し、残った残留物を 2M 塩酸と共に攪拌した。生成した沈殿を濾過により集めて表題の化合物を白色固体として得た (180 mg) : LCMS 保持時間 3.68 分。

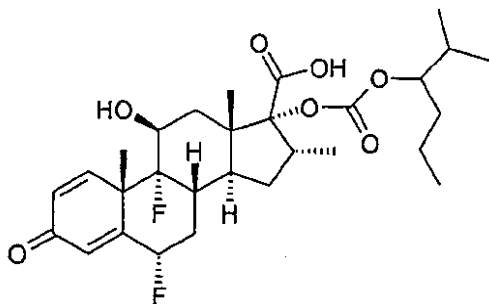
30

【0154】

中間体 25 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[1 - (1 - メチルエチル) ブチル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

40

【化 3 5】



【 0 1 5 5】

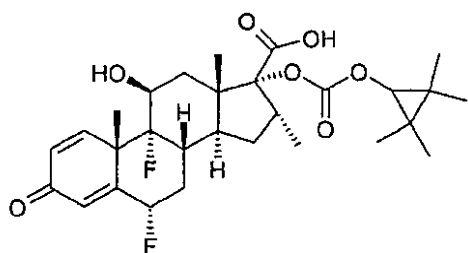
10

2 - メチル - 3 - ヘキサノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.66 分。

【 0 1 5 6】

中間体 26 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - ([(2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル) オキシ]カルボニル) オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 3 6】



20

【 0 1 5 7】

無水ジクロロメタン (2 ml) 中の 2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロパノール (114 mg, 1 mmol) 及ピリジン (162 μ l, 2 mmol) の溶液を、無水ジクロロメタン (3 ml) 中のトリホスゲン (105 mg, 0.35 mmol) の攪拌及び (氷) 冷却溶液に 5 分間かけて少量ずつ窒素下に加えた。1 時間後に、生成したクロロホルメート溶液を、ピリジン (2 ml) 中の (6, 11, 16, 17) - 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 - カルボン酸 (200 mg, 0.5 mmol) の氷冷却溶液に加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。次いで反応物を真空蒸発し、2M 塩酸と酢酸エチルとの間に分配した。有機層を分離し、疎水性フリットに通して濾過し、真空蒸発した。粗生成物を 5 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% 酢酸エチル勾配を用いて精製して表題の化合物を淡黄色泡状物として得た (240 mg) : LCMS 保持時間 3.65 分。

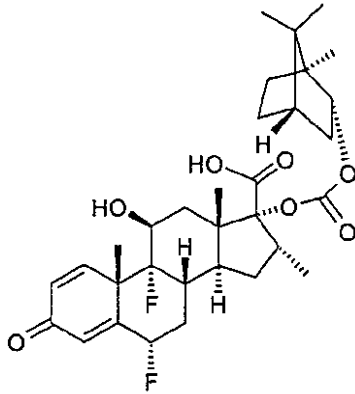
30

【 0 1 5 8】

中間体 27 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [((1S,2R,4S) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル) オキシ]カルボニル) オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

40

【化 3 7】



10

【 0 1 5 9】

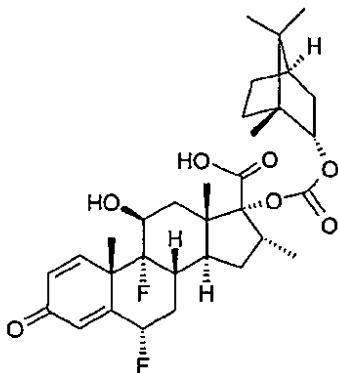
(-)ボルネオールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。
L C M S 保持時間 3.87 分。

【 0 1 6 0】

中間体 2 8 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキシ - 17 - [({[(1R,2S,4R) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 3 8】

20



30

【 0 1 6 1】

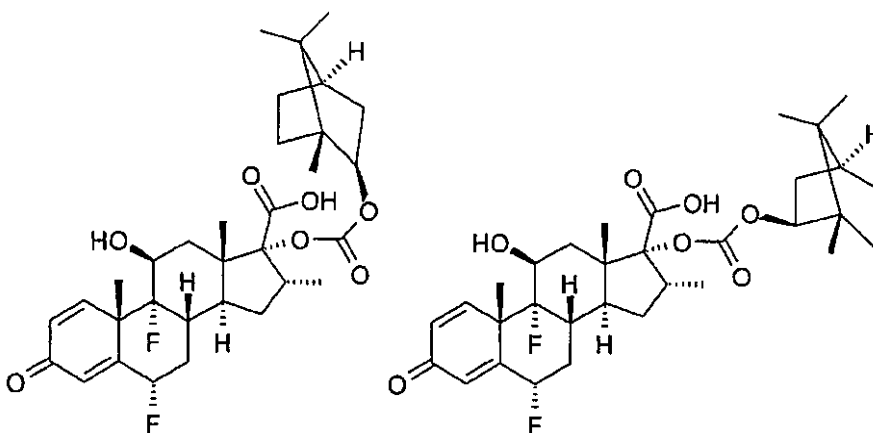
(+)ボルネオールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。
L C M S 保持時間 3.81 分。

【 0 1 6 2】

中間体 2 9 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキシ - 17 - [({[(1RS,2RS,4RS) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 3 9】

40



50

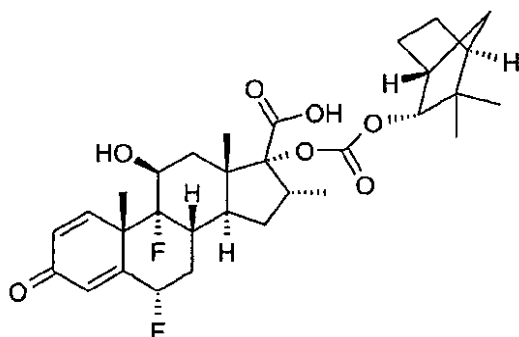
【 0 1 6 3 】

(+/-)イソボルネオールから、中間体 1 2のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 3.85 分。

【 0 1 6 4 】

中間体 3 0 : (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - [(((1R,2R,4S) - 3,3 - ジメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ)カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

【 化 4 0 】



10

【 0 1 6 5 】

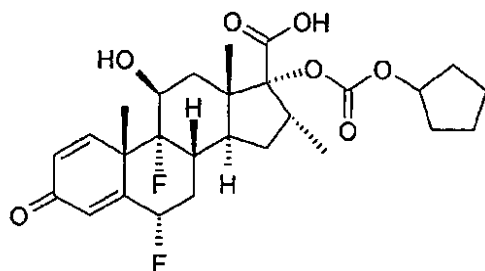
(1R,2R,4S) - 3,3 - ジメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オール (P. Veeraraghavan Ramachandran et al., (1996) Journal of Organic Chemistry, 61, Issue 1, 95-99) から、中間体 4のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 3.8 4分。

20

【 0 1 6 6 】

中間体 3 1 : (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - { [(シクロペンチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

【 化 4 1 】



30

【 0 1 6 7 】

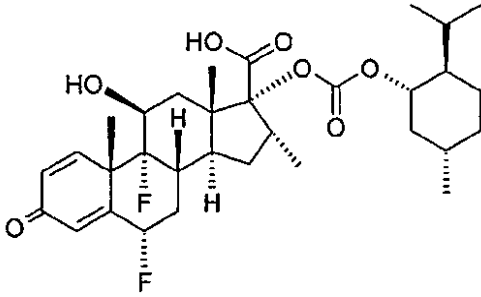
シクロペンチルクロロホルメート (211 mg, 1.44 mmol)を、ピリジン (5 ml) 中の (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11,17 - ジヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (500 mg, 1.26 mmol) の攪拌溶液に加え、この混合物を室温で窒素下に 12 時間攪拌した。反応物を 6M 塩酸 (40 ml) 中に注ぎ、生成した沈殿を酢酸エチル (2 x 40 ml) 中に抽出した。有機相を分離し、2M 塩酸 (2 x 50 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空乾燥して表題の化合物を得た (720 mg) : L C M S 保持時間 3.50 分。

40

【 0 1 6 8 】

中間体 3 2 : (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [(((1S,2R,5S) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル)シクロヘキシル]オキシ)カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 4 2】



【 0 1 6 9 】

10

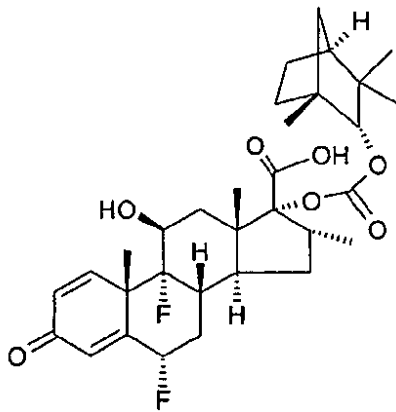
(1S) - (+) - メチルククロホルメートから、中間体 3 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.89 分。

【 0 1 7 0 】

中間体 3 3 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキシ - 17 - [({[(1R,2R,4S) - 1,3,3 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 ;

【化 4 3】

20



【 0 1 7 1 】

30

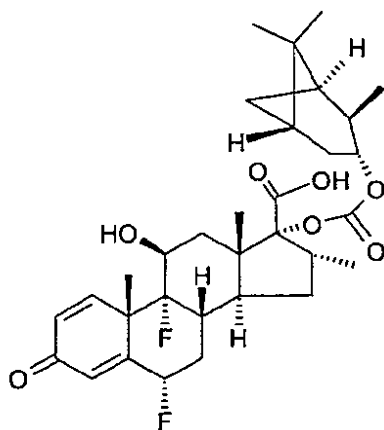
(1R) - (+) - エンド - フェンキル (fenchyl) アルコールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.87 分。

【 0 1 7 2 】

中間体 3 4 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキシ - 17 - [({[(1R,2R,3R,5S) - 2,6,6 - トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ - 3 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 4 4】

40



【 0 1 7 3 】

50

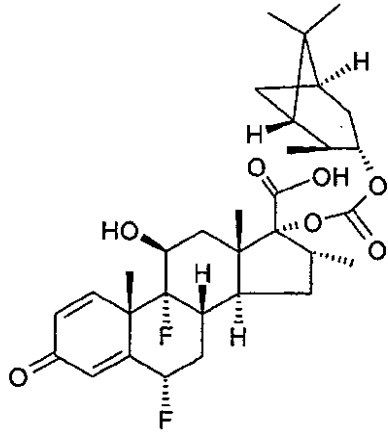
(-) - イソピノカンフェオールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用い

て製造した。LCMS 保持時間 3.87 分。

【0174】

中間体 35 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1S,2S,3S,5R) - 2,6,6 - トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ - 3 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 45】



10

【0175】

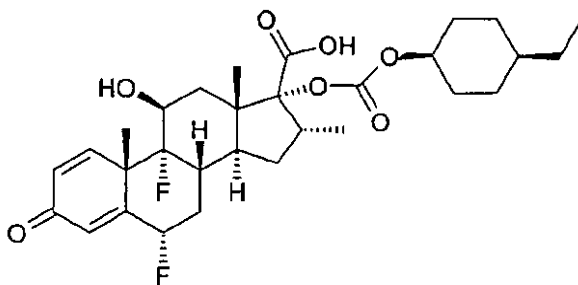
(+) - イソピノカンフェオールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.86 分。

20

【0176】

中間体 36 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({{[(シス - 4 - エチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

【化 46】



30

【0177】

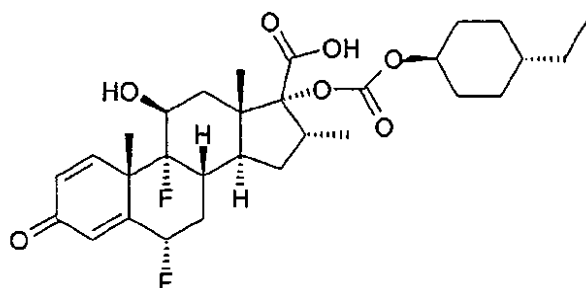
シス - 4 - エチルシクロヘキサノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.76 分。

【0178】

中間体 37 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({{[(トランス - 4 - エチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

40

【化 47】



50

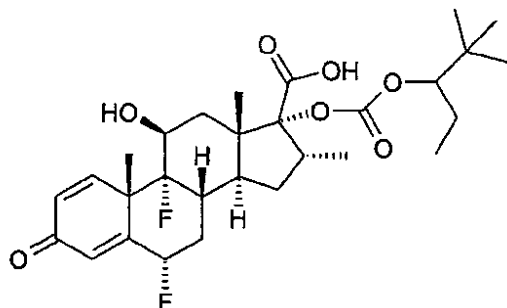
【 0 1 7 9 】

トランス - 4 - エチルシクロヘキサノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.78 分。

【 0 1 8 0 】

中間体 3 8 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - エチル - 2,2 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸

【 化 4 8 】



10

【 0 1 8 1 】

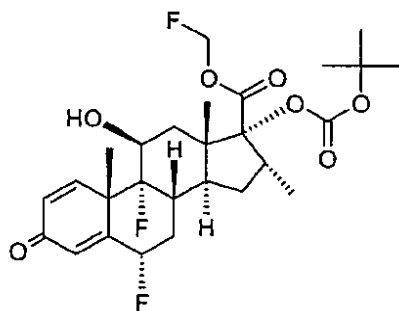
2,2 - ジメチル - 3 - ペタノールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.61 分。

20

【 0 1 8 2 】

実施例 1 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1,1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

【 化 4 9 】



30

【 0 1 8 3 】

炭酸ナトリウム (668 mg, 6.3 mmol) を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の (6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1,1 - ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸 (中間体 1) (250 mg, 0.5 mmol) の溶液に加え、この混合物を - 20

40

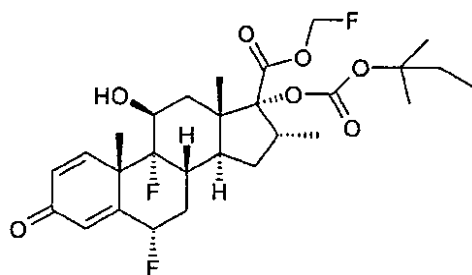
に冷却した。プロモフルオロメタン (96 μ l, 1.7 mmol) を加え、反応物を - 30 ~ - 20 で 2 時間攪拌した後、一夜かけて室温に温ませた。次いで反応物をジエチルアミン (500 μ l, 7.56 mmol) で処理し、6M 塩酸 (30 ml) に滴下した。生成した沈殿を濾過により集め、2M 塩酸 (10 ml)、次いで水 (3 x 10 ml) で洗浄し、50 で真空乾燥した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 11 ~ 50% 酢酸エチル勾配を用いて精製して表題の化合物を得た (174 mg) : LCMS 保持時間 3.55 分、m/z 529 MH⁺

【 0 1 8 4 】

実施例 2 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1,1 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

50

【化 5 0】



【 0 1 8 5】

10

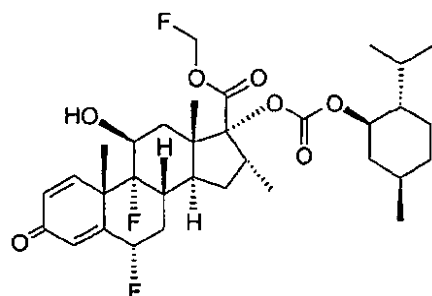
炭酸ナトリウム (208 mg, 1.96 mmol) を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1,1 - ジメチルプロピル) オキシ] カルボニル} オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 2) (100 mg, 0.2 mmol) の攪拌溶液に加え、室温で 15 分間攪拌した後、この混合物を窒素下に - 30 に冷却した。プロモフルオロメタン (30 μ l, 0.53 mmol) を加え、反応物を一夜かけて室温に温ませた。次いで反応物をジエチルアミン (26 μ l, 0.34 mmol) で処理し、2M 塩酸 (20 ml) に滴下した。生成した沈殿を酢酸エチル中に抽出し、これを無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空蒸発した。粗生成物を 5 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% 酢酸エチル勾配を用いて精製して 表題の化合物 を得た (146 mg) : L C M S 保持時間 3.67 分、m / z 543 M H ⁺

20

【 0 1 8 6】

実施例 3 : (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1R,2S,5R) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル) シクロヘキシル] オキシ} カルボニル} オキシ) - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化 5 1】



30

【 0 1 8 7】

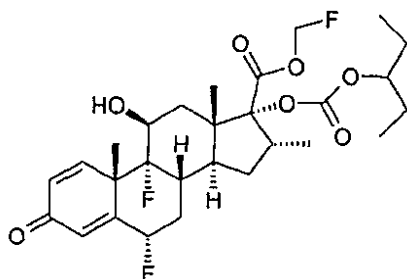
実施例 3 は、(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1R,2S,5R) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル) シクロヘキシル] オキシ} カルボニル} オキシ) - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 3) から、実施例 1 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 4.07 分、m / z 611 M H ⁺

40

【 0 1 8 8】

実施例 4 : (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1 - エチルプロピル) オキシ] カルボニル} オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

【化 5 2】



【 0 1 8 9 】

10

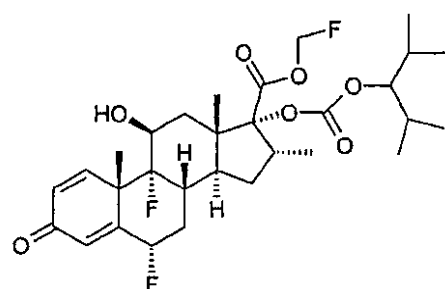
炭酸ナトリウム (311 mg, 2.93 mmol) を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(1 - エチルプロピル) オキシ] カルボニル} オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 4) (150 mg, 0.29 mmol) の攪拌溶液に加え、室温で 15 分間攪拌した後、この混合物を窒素下に - 30 に冷却した。プロモフルオロメタン (45 μ l, 0.79 mmol) を加え、反応物を - 25 ~ - 35 で 2 時間攪拌した。更なるプロモフルオロメタン (45 μ l, 0.79 mmol) を加え、反応物を一夜かけて室温に温ませた。次いで反応物をジエチルアミン (87 μ l, 1.29 mmol) で処理し、2M 塩酸に滴下した。生成した沈殿を酢酸エチル中に抽出し、これを無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空蒸発した。粗生成物を 5 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、1 : 1 のジエチルエーテル : シクロヘキサンを用いて精製して表題の化合物を得た (111 mg) : L C M S 保持時間 3.60 分、 m/z 543 MH^+

20

【 0 1 9 0 】

実施例 5 : (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[2 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) プロピル] オキシ} カルボニル) オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化 5 3】



30

【 0 1 9 1 】

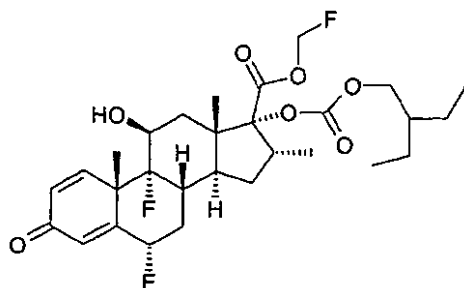
実施例 5 は、(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[2 - メチル - (1 - メチルエチル) プロピル] オキシ} カルボニル) オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 5) から、実施例 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 5 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、1 : 1 のジエチルエーテル : シクロヘキサンを用いて精製して表題の化合物を得た : L C M S 保持時間 3.76 分、 m/z 571 MH^+

40

【 0 1 9 2 】

実施例 6 : (6 ,11 ,16 ,17) - 17 - ({[(2 - エチルブチル) オキシ] カルボニル} オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

【化 5 4】



【 0 1 9 3 】

炭酸ナトリウム (304 mg, 2.86 mmol) を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の (6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(2 - エチルブチル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 6, 9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸 (中間体 6) (150 mg, 0.29 mmol) の攪拌溶液に加え、室温で 15 分間攪拌した後、この混合物を窒素下に - 30 に冷却した。プロモフルオロメタン (44 μ l, 0.77 mmol) を加え、反応物を - 25 ~ - 35 で 2 時間、次いで室温で一夜攪拌した。次いで更なるプロモフルオロメタン (22 μ l, 0.39 mmol) を加え、反応物を室温で 2 時間攪拌した。再び、更なるプロモフルオロメタン (22 μ l, 0.39 mmol) を加え、反応物を室温で一夜攪拌した。次いで反応物をジエチルアミン (85 μ l, 1.26 mmol) で処理し、2M 塩酸 (20 ml) に滴下した。生成した沈殿を酢酸エチル中に抽出し、これを無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空蒸発した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% ジエチルエーテル勾配を用いて 40 分間かけて溶離して精製して表題の化合物を得た (70 mg) : LCMS 保持時間 3.78 分、m/z 557 MH⁺

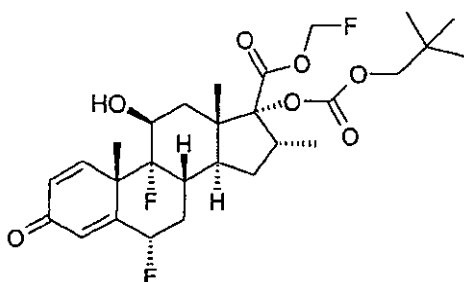
10

20

【 0 1 9 4 】

実施例 7 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(2,2 - ジメチルプロピル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

【化 5 5】



30

【 0 1 9 5 】

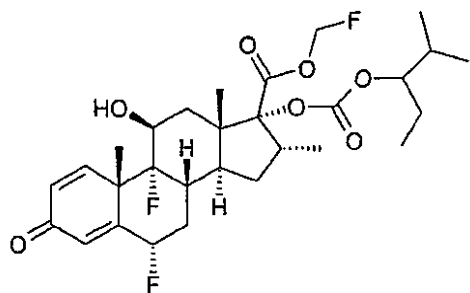
実施例 7 は、(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(2,2 - ジメチルプロピル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 7) から、実施例 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% ジエチルエーテル勾配を用いて 40 分間かけて溶離して精製して表題の化合物を得た : LCMS 保持時間 3.61 分、m/z 543 MH⁺

40

【 0 1 9 6 】

実施例 8 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1 - エチル - 2 - メチルプロピル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

【化 5 6】



【 0 1 9 7】

10

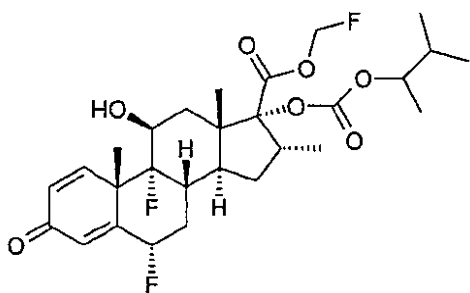
炭酸ナトリウム (304 mg, 2.86 mmol) を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の (6, 11, 16, 17) - 17 - ([(1 - エチル - 2 - メチルプロピル)オキシ]カルボニル)オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 8) (150 mg, 0.29 mmol) の攪拌溶液に加え、室温で 15 分間攪拌した後、この混合物を窒素下に - 30 に冷却した。プロモフルオロメタン (44 μ l, 0.77 mmol) を加え、反応物を - 25 ~ - 35 で 2 時間、次いで室温で一晩攪拌した。次いで更なるプロモフルオロメタン (22 μ l, 0.39 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。次いで反応物をジエチルアミン (85 μ l, 1.26 mmol) で処理し、2M 塩酸 (20 ml) に滴下した。生成した沈殿を酢酸エチル中に抽出し、これを無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空蒸発した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% ジエチルエーテル勾配を用いて 40 分間かけて溶離して精製して表題の化合物を得た (86 mg) : LCMS 保持時間 3.67 分、 m/z 557 MH^+

20

【 0 1 9 8】

実施例 9 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ([(1,2 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル)オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

【化 5 7】



30

【 0 1 9 9】

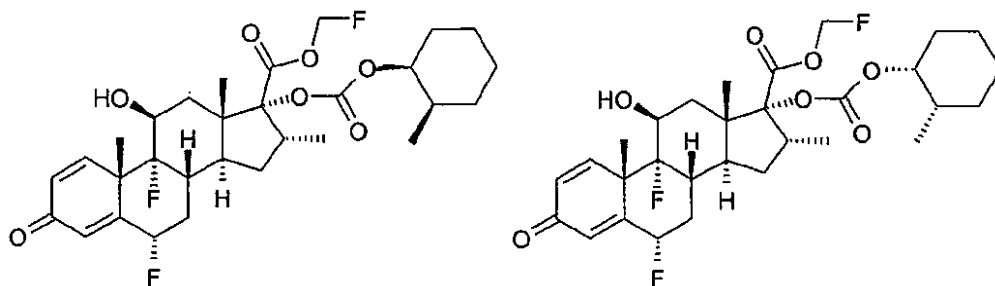
実施例 9 は、(6, 11, 16, 17) - 17 - ([(1,2 - ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル)オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 9) から、実施例 2 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% ジエチルエーテル勾配を用いて 40 分間かけて溶離して精製して表題の化合物を得た : LCMS 保持時間 3.58 分、 m/z 543 MH^+

40

【 0 2 0 0】

実施例 10 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [([(1SR,2RS) - 2 - メチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化 5 8】



【 0 2 0 1】

10

炭酸ナトリウム (297 mg, 2.8 mmol) を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({(1SR,2RS) - 2 - メチルシクロヘキシル}オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 10) (150 mg, 0.28 mmol) の攪拌溶液に加え、室温で 15 分間攪拌した後、この混合物を窒素下に - 30 に冷却した。プロモフルオロメタン (43 μ l, 0.76 mmol) を加え、反応物を - 25 ~ - 35 で 2 時間攪拌した。次いで更なるプロモフルオロメタン (43 μ l, 0.76 mmol) を加え、反応物を室温で一夜攪拌した。次いで反応物をジエチルアミン (82 μ l, 1.23 mmol) で処理し、2M 塩酸に滴下した。生成した沈殿を濾過し、真空蒸発して表題の化合物をジアステレオマーの混合物として得た (94 mg)。

20

【 0 2 0 2】

次いで順相 HPLC を用いてジアステレオマーを分離して以下の化合物を得た：

実施例 10A：LCMS 保持時間 3.80 分、 m/z 569 MH^+ 。 1H -NMR：(DMSO- d_6 , 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.85 (dd, 50.5, 2Hz) 及び 5.70 (dd, 50.5, 2Hz)

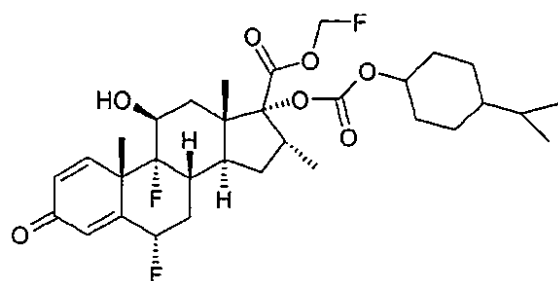
実施例 10B：LCMS 保持時間 3.80 分、 m/z 569 MH^+ 。 1H -NMR：(DMSO- d_6 , 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.85 (dd, 50.5, 2Hz) 及び 5.74 (dd, 50.5, 2Hz)

【 0 2 0 3】

実施例 11：(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[4 - (1 - メチルエチル)シクロヘキシル}オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

30

【化 5 9】



40

【 0 2 0 4】

炭酸ナトリウム (188 mg, 1.77 mmol) を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[4 - (1 - メチルエチル)シクロヘキシル}オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 11) (100 mg, 0.18 mmol) の攪拌溶液に加え、室温で 15 分間攪拌した後、この混合物を窒素下に - 30 に冷却した。プロモフルオロメタン (27 μ l, 0.48 mmol) を加え、反応物を - 25 ~ - 35 で 2.5 時間、次いで室温で一夜攪拌した。次いで反応物をジエチルアミン (20 μ l, 0.3 mmol) で処理し、2M 塩酸に滴下した。生成した沈殿を濾過し、真空蒸発して表題の化合物をジアステレオマー

50

の約 4 : 1 混合物として得た (39 mg)。

【 0 2 0 5 】

次いで逆相 H P L C により - 定組成条件 - 55% 移動相 B、ランタイム 45 分、流速 20 ml/分で溶離してジアステレオマーを分離した。

【 0 2 0 6 】

移動相 A - 水/0.1% ギ酸 v/v

移動相 B - 95% 水性アセトニトリル/0.05% ギ酸 v/v

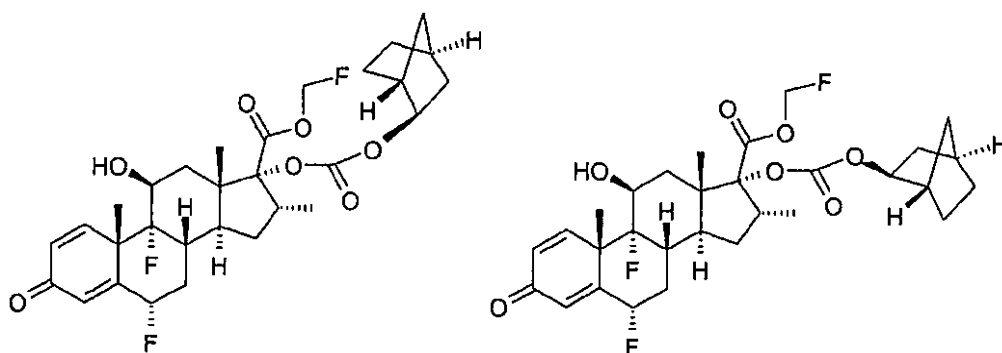
実施例 1 1 A : (少ない異性体) L C M S 保持時間 3.90 分、 m/z 597 MH^+

実施例 1 1 B : (多い異性体) L C M S 保持時間 3.97 分、 m/z 597 MH^+

【 0 2 0 7 】

実施例 1 2 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1RS,2RS,4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

【 化 6 0 】



【 0 2 0 8 】

実施例 1 2 は、(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1RS,2RS,4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸 (中間体 1 2) から、実施例 1 0 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。

【 0 2 0 9 】

次いで 2 x 25 cm の Chiralpak AD カラムを用い、ヘプタン中の 10% イソプロピルアルコールにより 20 ml/分の流速で溶離してジアステレオマーを分離した。

【 0 2 1 0 】

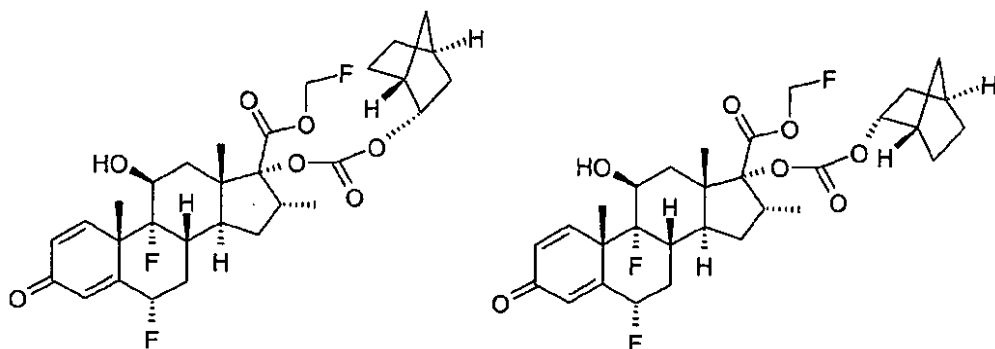
実施例 1 2 A : 分析キラル H P L C (25 x 0.46 cm の Chiralpak AD カラム、ヘプタン中の 10% イソプロピルアルコールにより 1 ml/分の流速)において、保持時間 17.2 分を示した。L C M S 保持時間 3.74 分、 m/z 567 MH^+

実施例 1 2 B : 分析キラル H P L C (25 x 0.46 cm の Chiralpak AD カラム、ヘプタン中の 10% イソプロピルアルコールにより 1 ml/分の流速)において、保持時間 21.8 分を示した。L C M S 保持時間 3.73 分、 m/z 567 MH^+

【 0 2 1 1 】

実施例 1 3 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1RS,2SR,4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

【化 6 1】



10

【 0 2 1 2 】

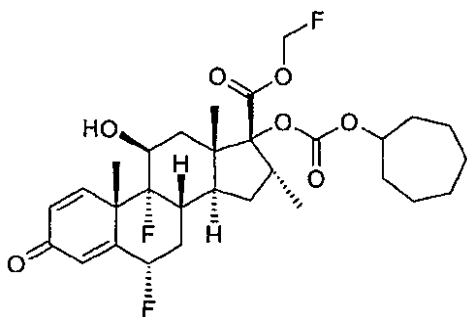
実施例 1 3 は、(6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(1RS, 2SR, 4SR) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 1 3) から、実施例 1 0 のために記載したのと同様の方法を用いて、ジアステレオマーの混合物として製造した。LCMS 保持時間 3.77 分、 m/z 567 MH^+

【 0 2 1 3 】

実施例 1 4 : (6, 11, 16, 17) - 17 - {[[(シクロヘプチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6, 9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

20

【化 6 2】



30

【 0 2 1 4 】

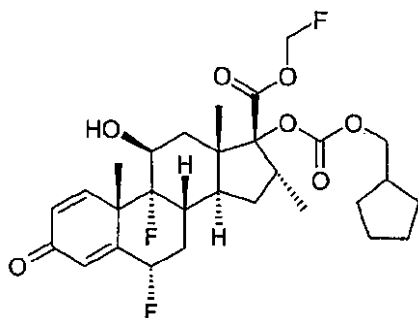
炭酸ナトリウム (680 mg, 6.4 mmol) を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の (6, 11, 16, 17) - 17 - {[[(シクロヘプチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 1 4) (341 mg, 0.64 mmol) の攪拌溶液に加え、室温で 15 分間攪拌した後、この混合物を窒素下に - 30 に冷却した。プロモフルオロメタン (98 μ l, 1.73 mmol) を加え、反応物を - 25 ~ - 35 で 1 時間攪拌した。次いで更なるプロモフルオロメタン (98 μ l, 1.73 mmol) を加え、反応物を - 25 ~ - 35 で 5 時間攪拌した。再び、更なるプロモフルオロメタン (98 μ l, 1.73 mmol) を反応混合物に加え、これを室温で 72 時間攪拌した。次いで反応物をジエチルアミン (470 μ l, 7.1 mmol) で処理し、5M 塩酸に滴下した。生成した沈殿を濾過し、真空蒸発して表題の化合物を得た (287 mg) : LCMS 保持時間 3.79 分、 m/z 569 MH^+

40

【 0 2 1 5 】

実施例 1 5 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({[(シクロペンチルメチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6, 9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

【化 6 3】



10

【 0 2 1 6】

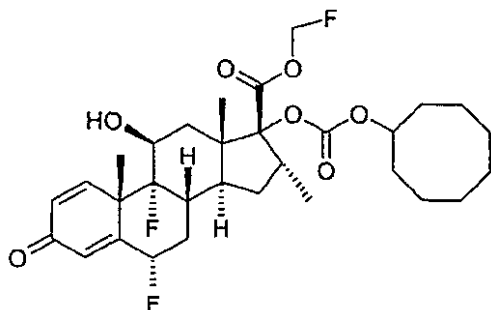
実施例 1 5 は、(6, 11, 16, 17) - 17 - {[[(シクロペンチルメチル)オキシ]カルボニル}オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 1 5) から、実施例 1 0 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 2 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% ジエチルエーテル勾配を用いて溶離して精製して表題の化合物を得た：LCMS 保持時間 3.71 分、 m/z 555 MH^+

【 0 2 1 7】

実施例 1 6 : (6, 11, 16, 17) - 17 - {[[(シクロオクチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

20

【化 6 4】



30

【 0 2 1 8】

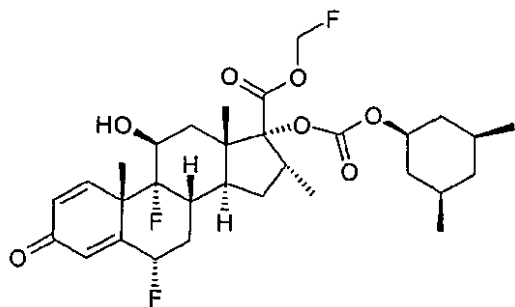
実施例 1 6 は、(6, 11, 16, 17) - 17 - {[[(シクロオクチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 1 6) から、実施例 1 0 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 2 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% ジエチルエーテル勾配を用いて 9 分間かけて溶離して精製して表題の化合物を得た：LCMS 保持時間 3.87 分、 m/z 583 MH^+

【 0 2 1 9】

実施例 1 7 : (6, 11, 16, 17) - 17 - [([[(1S,3R,5S) - 3,5 - ジメチルシクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

40

【化 6 5】



【 0 2 2 0】

10

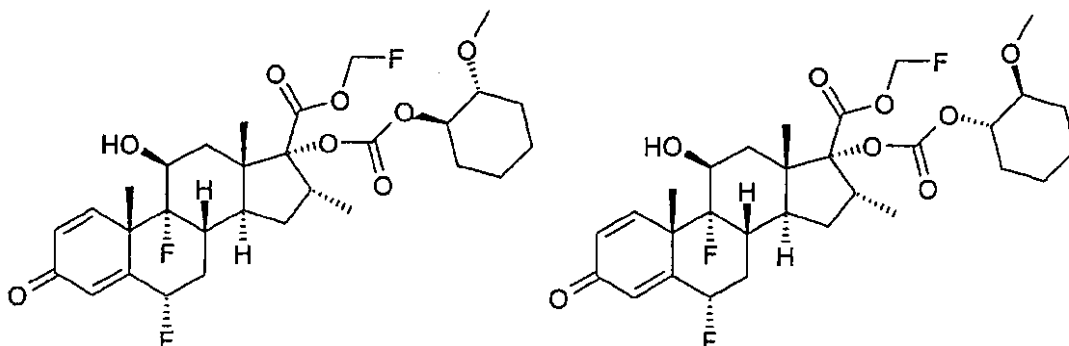
実施例 1 7 は、(6, 11, 16, 17) - 17 - [({[(1S,3R,5S) - 3,5 - ジメチルシクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 1 7) から、実施例 1 1 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物をシリカ biotage カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 25% 酢酸エチルを用いて溶離して精製して表題の化合物を得た：LCMS 保持時間 3.90 分、 m/z 583 MH^+

【 0 2 2 1】

実施例 1 8 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1RS,2RS) - 2 - (メチルオキシ)シクロヘキシル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

20

【化 6 6】



30

【 0 2 2 2】

実施例 1 8 は、(6, 11, 16, 17) - 17 - [({[(1RS,2RS) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルオキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸 (中間体 1 8) から、実施例 1 1 のために記載したのと同様の方法を用いて、ジアステレオマーの約 1:1 混合物として製造した。

【 0 2 2 3】

次いで逆相 HPLC により - 定組成条件 - 45% 移動相 B、ランタイム 30 分、流速 20 ml/分で溶離してジアステレオマーを分離した。

40

【 0 2 2 4】

移動相 A - 水/0.1% ギ酸 v/v

移動相 B - 95% 水性アセトニトリル/0.05% ギ酸 v/v

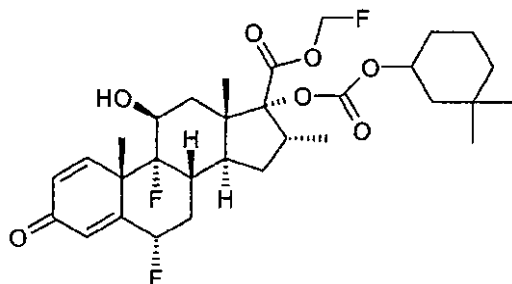
実施例 1 8 A : LCMS 保持時間 3.51 分、 m/z 585 MH^+ 。 1H -NMR : (DMSO- d_6 , 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.86 (d, 50Hz) 及び 5.73 (d, 50Hz)

実施例 1 8 B : LCMS 保持時間 3.56 分、 m/z 585 MH^+ 。 1H -NMR : (DMSO- d_6 , 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.88 (d, 50.5Hz) 及び 5.70 (d, 50.5Hz)

【 0 2 2 5】

50

実施例 19 : (6,11,16,17) - 17 - {[(3,3 - ジメチルシクロヘキシル) オキシ] カルボニル} オキシ - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル
【化 67】



10

【0226】

炭酸ナトリウム (289 mg, 2.72 mmol) を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の (6,11,16,17) - 17 - {[(3,3 - ジメチルシクロヘキシル) オキシ] カルボニル} オキシ - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸 (中間体 19) (150 mg, 0.27 mmol) の攪拌溶液に加え、室温で 15 分間攪拌した後、この混合物を窒素下に -30℃ に冷却した。ブromofluoromethane (41 μl, 0.73 mmol) を加え、反応物を -25 ~ -35℃ で 2 時間攪拌した。次いで更なるブromofluoromethane (41 μl, 0.73 mmol) を加え、反応物を -20 ~ -30℃ で 2.5 時間攪拌した。反応物を室温に温まらせ、ジエチルアミン (79 μl, 1.2 mmol) で処理し、5M 塩酸に滴下した。生成した沈殿を濾過し、真空蒸発して表題の化合物をジアステレオマーの混合物として得た：

20

次いで順相 HPLC を用いてジアステレオマーを分離して以下の化合物を得た：

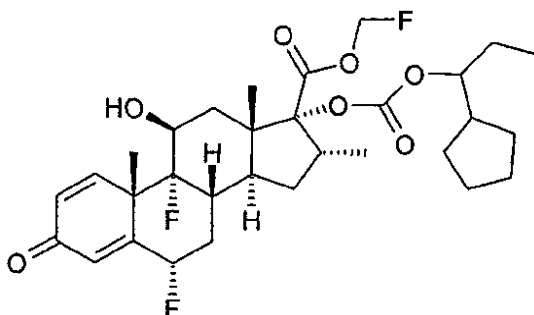
実施例 19A : LCMS 保持時間 3.88 分、 m/z 583 MH^+ 。 1H - NMR : (DMSO- d_6 , 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.87 (dd, 50.5, 2Hz) 及び 5.76 (dd, 50.5, 2Hz)

実施例 19B : LCMS 保持時間 3.89 分、 m/z 583 MH^+ 。 1H - NMR : (DMSO- d_6 , 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.86 (dd, 50, 2Hz) 及び 5.74 (dd, 50, 2Hz)

30

【0227】

実施例 20 : (6,11,16,17) - 17 - {[(1 - シクロペンチルプロピル) オキシ] カルボニル} オキシ - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル
【化 68】



40

【0228】

実施例 20 は、(6,11,16,17) - 17 - {[(1 - シクロペンチルプロピル) オキシ] カルボニル} オキシ - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸 (中間体 20) から、実施例 4 のために記載したのと同様の方法を用いて、ジアステレオマーの混合物として製造した。粗生成物を 5 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% ジエチルエーテル勾

50

配を用いて 30 分間かけて溶離して精製して表題の化合物を得た：

次いで順相 H P L C を用いてジアステレオマーを分離して以下の化合物を得た：

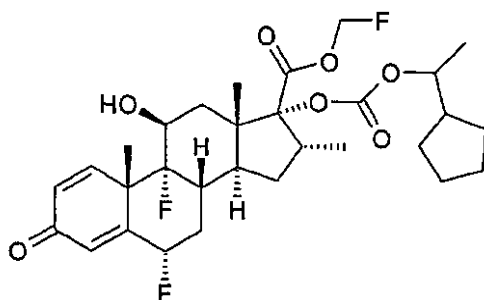
実施例 2 0 A：L C M S 保持時間 3.82 分、 m/z 583 MH^+ 。 1H -NMR：(DMSO- d_6 , 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.84 (d, 51Hz) 及び 5.67 (d, 51Hz)

実施例 2 0 B：L C M S 保持時間 3.84 分、 m/z 583 MH^+ 。 1H -NMR：(DMSO- d_6 , 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.83 (d, 50.5Hz) 及び 5.68 (d, 50.5Hz)

【0229】

実施例 2 1：(6, 11, 16, 17) - 17 - ([(1-シクロペンチルエチル)オキシ]カルボニル)オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

【化 6 9】



【0230】

実施例 2 1 は、(6, 11, 16, 17) - 17 - ([(1-シクロペンチルエチル)オキシ]カルボニル)オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸 (中間体 2 1) から、実施例 4 のために記載したのと同様の方法を用いて、ジアステレオマーの混合物として製造した。粗生成物を 5 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0~100% ジエチルエーテル勾配を用いて 30 分間かけて溶離して精製して表題の化合物を得た：

次いで順相 H P L C を用いてジアステレオマーを分離して以下の化合物を得た：

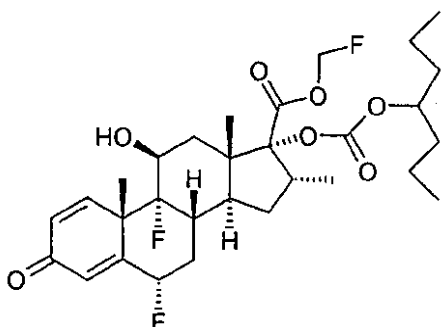
実施例 2 1 A：L C M S 保持時間 3.72 分、 m/z 570 MH^+ 。 1H -NMR：(DMSO- d_6 , 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.85 (d, 50.5Hz) 及び 5.70 (d, 50.5Hz)

実施例 2 1 B：L C M S 保持時間 3.75 分、 m/z 570 MH^+ 。 1H -NMR：(DMSO- d_6 , 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.85 (dd, 51, 1.5Hz) 及び 5.75 (dd, 51, 1.5Hz)

【0231】

実施例 2 2：(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキシ - 17 - ([(1-プロピルブチル)オキシ]カルボニル)オキシ)アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化 7 0】



【0232】

10

20

30

40

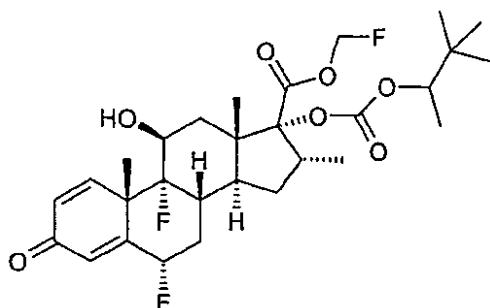
50

実施例 2 2 は、(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - ({[(1 - プロピルブチル)オキシ]カルボニル}オキシ)アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 2 2) から、実施例 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 5 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、1:1 のジエチルエーテル：シクロヘキサンを用いて精製して表題の化合物を得た：LCMS 保持時間 3.82 分、 m/z 571 MH^+

【0233】

実施例 2 3 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - ({[(1,2,2 - トリメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボンフルオロメチル
【化 7 1】

10



20

【0234】

実施例 2 3 は、(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - ({[(1,2,2 - トリメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 2 3) から、実施例 2 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 5 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% 酢酸エチル勾配を用いて 60 分間かけて精製して表題の化合物を得た：

次いで順相 HPLC を用いてジアステレオマーを分離して以下の化合物を得た：

実施例 2 3 A : LCMS 保持時間 3.77 分、 m/z 557 MH^+ 。 1H - NMR : (DMSO - d_6 , 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.84 (dd, 50.5, 2Hz) 及び 5.67 (dd, 50.5, 1Hz)

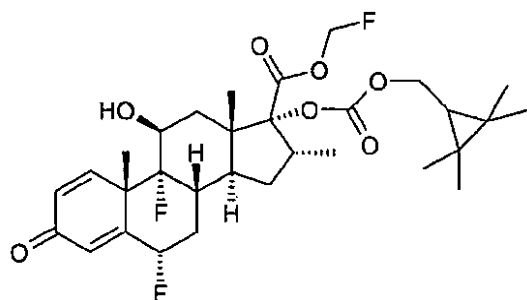
30

実施例 2 3 B : LCMS 保持時間 3.78 分、 m/z 557 MH^+ 。 1H - NMR : (DMSO - d_6 , 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.85 (dd, 50.5, 2Hz) 及び 5.76 (dd, 50.5, 2Hz)

【0235】

実施例 2 4 : (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [{[(2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル)メチル]オキシ}カルボニル]オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボンフルオロメチル
【化 7 2】

40



【0236】

実施例 2 4 は、(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [{[(2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル)メチル]オキシ}カルボ

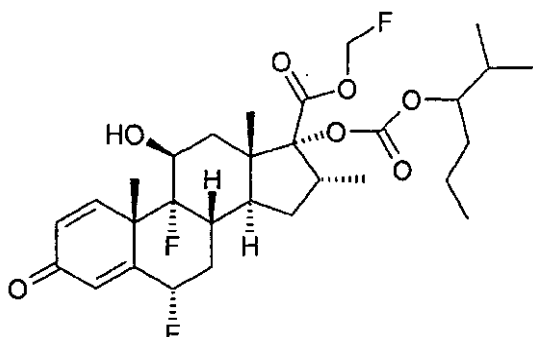
50

ニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 2 4) から、実施例 2 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 2 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 20% 酢酸エチル勾配を用いて精製して表題の化合物を得た： L C M S 保持時間 3.89 分、 m/z 583 MH^+

【 0 2 3 7 】

実施例 2 5 : (6 , 11 , 16 , 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({ [1 - (1 - メチルエチル) プチル] オキシ } カルボニル) オキシ] - 3 - オキシアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【 化 7 3 】



10

【 0 2 3 8 】

実施例 2 5 は、(6 , 11 , 16 , 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({ [1 - (1 - メチルエチル) プチル] オキシ } カルボニル) オキシ] - 3 - オキシアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 2 5) から、実施例 2 のために記載したのと同様の方法を用いて、ジアステレオマーの混合物として製造した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% ジエチルエーテル勾配を用いて 40 分間かけて精製して表題の化合物を得た： L C M S 保持時間 3.84 分、 m/z 571 MH^+

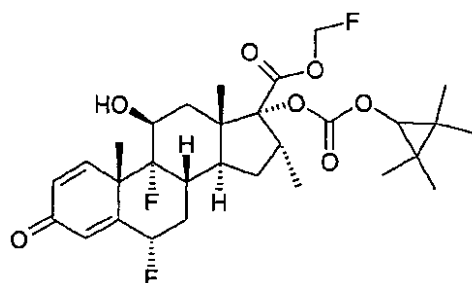
20

【 0 2 3 9 】

実施例 2 6 : (6 , 11 , 16 , 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキシ - 17 - ({ [(2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル) オキシ] カルボニル } オキシ) アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

30

【 化 7 4 】



40

【 0 2 4 0 】

実施例 2 6 は、(6 , 11 , 16 , 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキシ - 17 - ({ [(2,2,3,3 - テトラメチルシクロプロピル) オキシ] カルボニル } オキシ) アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 2 6) から、実施例 8 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗製反応混合物をシリカ Bond Elut カートリッジに適用したが、これは純粋な物質を与えることができなかった。従って、粗製反応混合物を質量標的自動プレパレーションにより精製して表題の化合物を得た： L C M S 保持時間 3.82 分、 m/z 569 MH^+

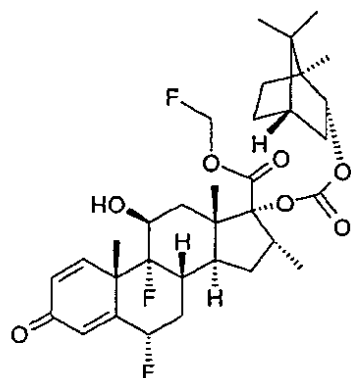
【 0 2 4 1 】

実施例 2 7 : (6 , 11 , 16 , 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキシ - 17 - [({ [(1S,2R,4S) - 1,7,7 - トリメチルビスクロ [2.2.1] ヘプタ - 2 - イル

50

]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化 7 5】



10

【 0 2 4 2 】

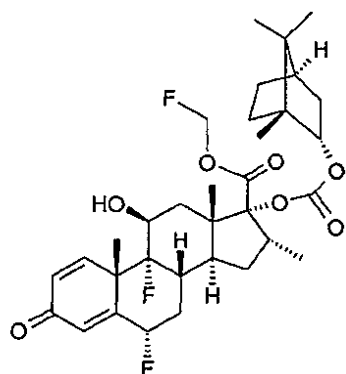
実施例 2 7 は、(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1S,2R,4S) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 2 7) から、実施例 1 0 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% 酢酸エチル勾配を用いて 20 分間かけて精製して表題の化合物を得た：LCMS 保持時間 3.95 分、 m/z 609 MH^+

20

【 0 2 4 3 】

実施例 2 8 : (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1R,2S,4R) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化 7 6】



30

【 0 2 4 4 】

実施例 2 8 は、(6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [({[(1R,2S,4R) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 2 8) から、実施例 1 0 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% 酢酸エチル勾配を用いて 20 分間かけて精製して表題の化合物を得た：LCMS 保持時間 3.95 分、 m/z 609 MH^+

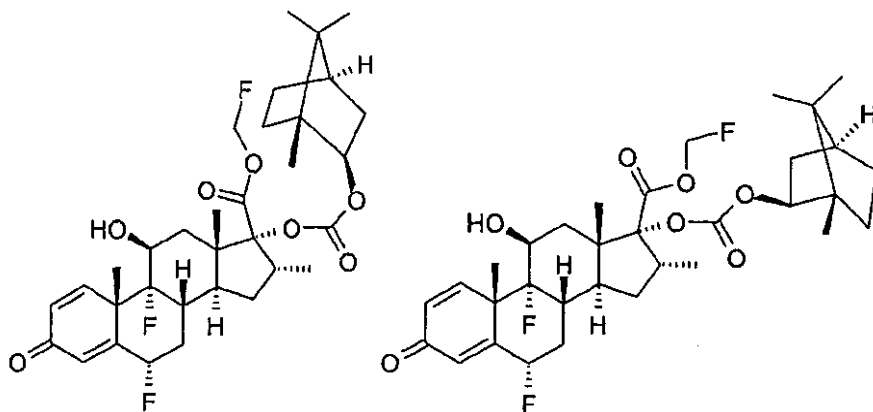
40

【 0 2 4 5 】

実施例 2 9 : (6 ,11 ,16 ,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1R,2R,4R) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

50

【化 7 7】



10

【 0 2 4 6】

実施例 2 9 は、(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [(1RS,2RS,4RS) - 1,7,7 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 2 9) から、実施例 1 0 のために記載したのと同様の方法を用いて、ジアステレオマーの混合物として製造した。

【 0 2 4 7】

次いで順相 HPLC を用いてジアステレオマーを分離して以下の化合物を得た：

20

実施例 2 9 A : LCMS 保持時間 4.00 分、 m/z 609 MH^+ 。 1H -NMR : (DMSO- d_6 , 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.86 (dd, 50.5, 2Hz) 及び 5.68 (dd, 50.0, 2Hz)

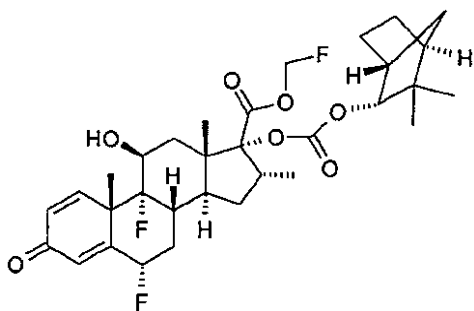
実施例 2 9 B : LCMS 保持時間 4.00 分、 m/z 609 MH^+ 。 1H -NMR : (DMSO- d_6 , 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.84 (dd, 50.5, 2Hz) 及び 5.74 (dd, 50.5, 2Hz)

【 0 2 4 8】

実施例 3 0 : (6, 11, 16, 17) - 17 - [(1R,2R,4S) - 3,3 - ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

30

【化 7 8】



40

【 0 2 4 9】

実施例 3 0 は、(6, 11, 16, 17) - 17 - [(1R,2R,4S) - 3,3 - ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸 (中間体 3 0) から、実施例 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0~100% ジエチルエーテル勾配を用いて精製して表題の化合物を得た：LCMS 保持時間 3.88 分、 m/z 595 MH^+

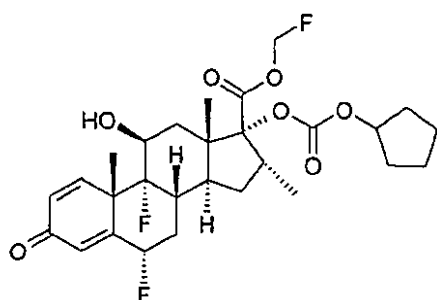
【 0 2 5 0】

実施例 3 1 : (6, 11, 16, 17) - 17 - [(シクロペンチルオキシ)カルボニル]オキシ] - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジ

50

エン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化 7 9】



10

【 0 2 5 1】

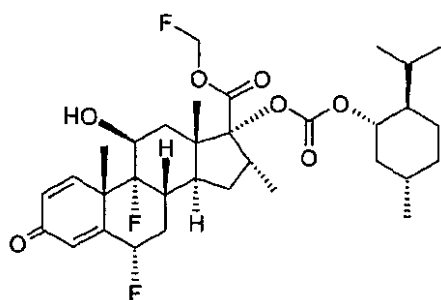
炭酸ナトリウム (313 mg, 2.95 mmol) を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の (6, 11, 16, 17) - 17 - {[(シクロペンチルオキシ) カルボニル] オキシ} - 6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 3 1) (150 mg, 0.29 mmol) の攪拌溶液に加え、室温で 30 分間攪拌した後、この混合物を窒素下に - 20 に冷却した。プロモフルオロメタン (45 μ l, 0.80 mmol) を加え、反応物を - 20 で 3 時間、次いで室温で一夜攪拌した。次いで反応物をジエチルアミン (39 μ l, 0.38 mmol)、2M 塩酸 (10 ml) 及び水 (10 ml) で処理した。生成物をジクロロメタン (10 ml) 中に抽出し、これを分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml)、次いでブライン/水で洗浄し、真空蒸発した。粗生成物を 10 g シリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 10 ~ 40% 酢酸エチル勾配を用いて溶離して精製して表題の化合物を得た (125 mg) : LCMS 保持時間 3.63 分、 m/z 541 MH^+

20

【 0 2 5 2】

実施例 3 2 : (6, 11, 16, 17) - 6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [{ [(1S, 2R, 5S) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル) シクロヘキシル] オキシ } カルボニル] オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化 8 0】



30

【 0 2 5 3】

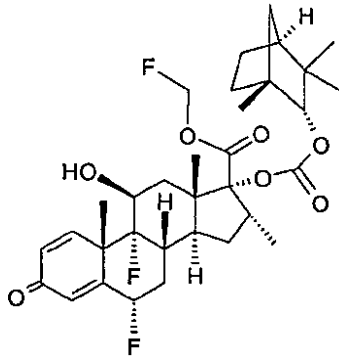
実施例 3 2 は、(6, 11, 16, 17) - 6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [{ [(1S, 2R, 5S) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル) シクロヘキシル] オキシ } カルボニル] オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 3 2) から、実施例 1 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 4.80 分、 m/z 611 MH^+

40

【 0 2 5 4】

実施例 3 3 : (6, 11, 16, 17) - 6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [{ [(1R, 2R, 4S) - 1, 3, 3 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル] オキシ } カルボニル] オキシ] アンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化 8 1】



10

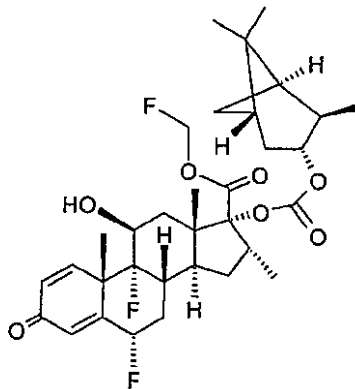
【 0 2 5 5】

実施例 3 3 は、(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1R,2R,4S) - 1,3,3 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 3 3) から、実施例 1 0 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% 酢酸エチル勾配を用いて 20 分間かけて精製して表題の化合物を得た：LCMS 保持時間 4.00 分、 m/z 609 MH^+

【 0 2 5 6】

実施例 3 4：(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1R,2R,3R,5S) - 2,6,6 - トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ - 3 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化 8 2】



30

【 0 2 5 7】

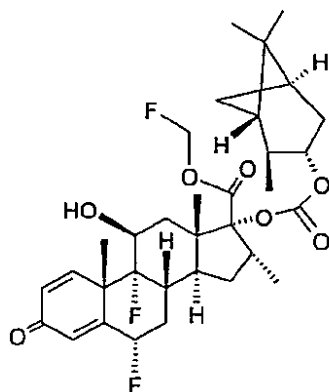
実施例 3 4 は、(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1R,2R,3R,5S) - 2,6,6 - トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ - 3 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 3 4) から、実施例 1 0 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% 酢酸エチル勾配を用いて 20 分間かけて精製して表題の化合物を得た：LCMS 保持時間 4.00 分、 m/z 609 MH^+

40

【 0 2 5 8】

実施例 3 5：(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1S,2S,3S,5R) - 2,6,6 - トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ - 3 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化 8 3】



10

【 0 2 5 9 】

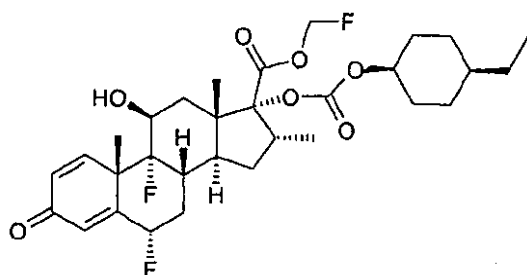
実施例 3 5 は、(6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1S,2S,3S,5R) - 2,6,6 - トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ - 3 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 3 5) から、実施例 1 0 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% 酢酸エチル勾配を用いて 20 分間かけて精製して表題の化合物を得た：LCMS 保持時間 4.00 分、 m/z 609 MH^+

20

【 0 2 6 0 】

実施例 3 6 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({{[(シス - 4 - エチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ}) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

【化 8 4】



30

【 0 2 6 1 】

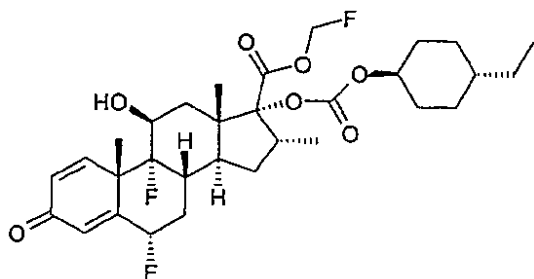
実施例 3 6 は、(6, 11, 16, 17) - 17 - ({{[(シス - 4 - エチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ}) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 3 6) から、実施例 1 9 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 1 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、1:1 のジエチルエーテル：シクロヘキサンで溶離して精製して表題の化合物を得た：LCMS 保持時間 3.92 分、 m/z 583 MH^+

40

【 0 2 6 2 】

実施例 3 7 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ({{[(トランス - 4 - エチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}オキシ}) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

【化 8 5】



【 0 2 6 3】

10

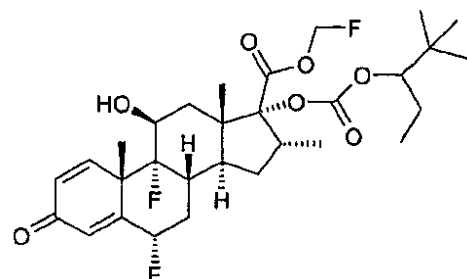
実施例 3 7 は、(6, 11, 16, 17) - 17 - ([(トランス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ]カルボニル)オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 3 7) から、実施例 1 9 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 1 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、1:1 のジエチルエーテル : シクロヘキサンで溶離して精製して表題の化合物を得た : L C M S 保持時間 3.97 分、 m/z 583 MH^+

【 0 2 6 4】

実施例 3 8 : (6, 11, 16, 17) - 17 - ([(1 - エチル - 2,2 - ジメチルプロピル) オキシ]カルボニル)オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸フルオロメチル

20

【化 8 6】



【 0 2 6 5】

30

実施例 3 8 は、(6, 11, 16, 17) - 17 - ([(1 - エチル - 2,2 - ジメチルプロピル) オキシ]カルボニル)オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 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 - カルボン酸 (中間体 3 8) から、実施例 2 のために記載したのと同様の方法を用いて、ジアステレオマーの混合物として製造した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100%ジエチルエーテル勾配を用いて40分間かけて溶離して精製して表題の化合物を得た : L C M S 保持時間 3.82 分、 m/z 571 MH^+

薬理学的活性

薬理学的活性はグルココルチコイドアゴニスト活性の機能インビトロアッセイで評価することができる。

40

【 0 2 6 6】

グルココルチコイドアゴニストの転写抑制活性のアッセイ

K.P.Ray et al. により Biochem J. (1997), 328, 707-715 に記載されたアッセイに基づく機能アッセイは、グルココルチコイドアゴニストの転写抑制活性の尺度を与える。s P A P (分泌アルカリホスファターゼ) に結合した E L A M 遺伝子プロモーターに由来する N F - B 応答配列を含有するリポーター遺伝子で安定的にトランスフェクトされた A 5 4 9 細胞を、適切な用量の試験化合物で、37 °C で 1 時間処理する。次いで細胞を腫瘍壊死因子 (T N F, 10 ng/ml) で16時間刺激し、その時間に生成したアルカリホスファターゼの量を標準的比色分析アッセイにより測定する。用量反応曲線を作成し、それから E C₅₀ 値を推定した。

50

【0267】

実施例 1 ~ 38 の化合物の pIC_{50} 値は、このアッセイで >8.0 であった。

【0268】

実施例 1 ~ 11A、12A ~ 20A、21A ~ 23A、24 ~ 31 及び 33 ~ 38 の化合物の pIC_{50} 値は、このアッセイで >9.0 であった。

【0269】

実施例 1、2、6、8、9、12B、13、15、18A、18B、19A、21A、23A 及び 30 の化合物の pIC_{50} 値は、このアッセイで >10 であった。

【0270】

グルココルチコイドアゴニストの転写活性化活性のアッセイ

R.J.H. Austin *et al.* により Eur Resp J. (2002), 20, 1386-1392 に記載されたアッセイに基づく機能アッセイは、化合物が遺伝子発現を直接に転写活性化する能力を測定する。レニラルシフェラーゼに結合したマウス乳癌ウイルス長末端反復 (MMTV-LTR) のグルココルチコイド応答領域を含有するリポーター遺伝子で安定的にトランスフェクトされた A549 細胞を、適切な用量の試験化合物で、37 °C で 6 時間処理した。次いで、好適な基質と共にインキュベートした後に放出された光を測定することによって、細胞内に存在するルシフェラーゼ活性の量を決定する。用量反応曲線を作成し、それから EC_{50} 値を推定した。そして、それからデキサメタゾン (100%) に対する最大反応を計算する。

10

【0271】

実施例 1 ~ 38 の化合物は、このアッセイで $<25\%$ の最大反応を示した。

20

【0272】

実施例 2、3、5、7 ~ 13、19A ~ 25、27 ~ 30 及び 32 ~ 38 の化合物は、このアッセイで $<10\%$ の最大反応を示した。

【0273】

プロゲステロン受容体活性のアッセイ

CV-1 細胞が 80% コンフルエンスの密度になった T225 フラスコを PBS で洗浄し、0.25% トリプシンを用いてフラスコから剥離し、Sysmex KX-21N を用いて計数した。10% ハイクロン、2mM L-グルタミン酸塩及び 1% Pen/Strep を含有する DMEM 中に細胞を希釈して 140細胞/ μ l とし、10% PRb-BacMam 及び 10% MMTV-BacMam で形質導入した。化合物を必要濃度で含有する白色 Nunc 384 ウェルプレートの各ウェルに、70 μ l の懸濁細胞を分配した。24時間後に 10 μ l の Steady Glo をプレートの各ウェルに加えた。プレートを暗所で 10分間インキュベートした後、それらを Viewlux リーダーで読み取った。用量反応曲線を作成し、それから pEC_{50} 値を推定した。

30

【0274】

実施例 2、4 ~ 6、8、10A ~ 11B、14、18A、18B、20A ~ 23B、25 ~ 28、29B、30、32、34 及び 38 の化合物の pEC_{50} 値は、このアッセイで <8 であった。

【0275】

明細書及び請求項の全体を通して、文脈が別のことを要求しない限り、「含む (comprise)」という用語、並びに「comprises」及び「comprising」などの変化は、記載した整数若しくは手段又は整数の群を包含することを意味するが、他の何れかの整数若しくは手段又は整数若しくは手段の群を除外することを意味するものではないことが理解される。

40

【0276】

この明細書及び請求項が構成要素をなす出願は、任意の後願に関して優先権のための基礎として使用することができる。このような後願の請求項は、本明細書に記載された任意の特色又は特色の組み合わせを対象とすることができる。それらは、生成物、組成物、方法又は使用クレームの形を取ってよく、一例としてかつ制限なしに、本願の請求項を包含することができる。

【0277】

50

この出願に記載した特許及び特許出願は、参照により本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/010894

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07J3/00 A61K31/56 A61P5/44 | | |
|---|---|--|
| 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) C07J A61K A61P | | |
| 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 practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 2005/000317 A (BODOR NICHOLAS S [US]) 6 January 2005 (2005-01-06) claim 5; compounds G,I page 1, paragraph 1 | 1-26 |
| X | US 4 996 335 A1 (BODOR NICHOLAS S [US]) 26 February 1991 (1991-02-26) cited in the application columns 51-52; compounds 7A-9, 7A-10, 7A-15 columns 53-54; example 28; compounds 7A-22 columns 57-58; compounds 7B-6 column 1, paragraph 2 ----- -/-- | 1-26 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document but 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 |
| 26 March 2007 | | 16/04/2007 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Watchorn, Peter |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/010894

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | BUCHWALD, P. ET AL: "Soft glucocorticoid design: structural elements and physicochemical parameters determining receptor-binding affinity" PHARMAZIE, 59(5), 396-404 CODEN: PHARAT; ISSN: 0031-7144, 2004, XP002426503 page 400; compound LE5671 page 401; compound LE5712 | 1-26 |
| Y | EP 0 470 617 A (HOECHST AG [DE]) 12 February 1992 (1992-02-12) example 2 page 25; table 5b page 26; table 5c page 5, paragraph 4 | 1-26 |
| Y | EP 0 137 212 A (OTSUKA PHARMA CO LTD [JP]) 17 April 1985 (1985-04-17) page 25; example 13; compound LAST page 26; example 13; compound THIRD page 13, lines 17-25 | 1-26 |
| P,Y | WO 2006/072599 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BIGGADIKE KEITH [GB]; NEEDHAM DEBORAH [GB]) 13 July 2006 (2006-07-13) page 3, line 32 - page 8, line 32 page 1, paragraphs 1,2 | 1-26 |
| P,Y | WO 2006/072600 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BIGGADIKE KEITH [GB]; NEEDHAM DEBORAH [GB]) 13 July 2006 (2006-07-13) page 2, lines 1-6 page 1, paragraphs 1,2 | 1-26 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/010894

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 23 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/010894

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2005000317 | A | 06-01-2005 | CA 2558944 A1 | 06-01-2005 |
| | | | CN 1838960 A | 27-09-2006 |
| | | | EP 1653974 A1 | 10-05-2006 |
| | | | KR 20060032596 A | 17-04-2006 |
| | | | MX PA05013898 A | 25-05-2006 |
| US 4996335 | A1 | | NONE | |
| EP 0470617 | A | 12-02-1992 | AU 646066 B2 | 03-02-1994 |
| | | | AU 8256091 A | 13-02-1992 |
| | | | CA 2048841 A1 | 11-02-1992 |
| | | | CS 9102461 A3 | 18-03-1992 |
| | | | DE 4025342 A1 | 13-02-1992 |
| | | | EG 19928 A | 31-07-1996 |
| | | | FI 913775 A | 11-02-1992 |
| | | | HU 59155 A2 | 28-04-1992 |
| | | | IE 912827 A1 | 12-02-1992 |
| | | | IL 99135 A | 08-12-1995 |
| | | | JP 6041187 A | 15-02-1994 |
| | | | LT 709 A | 31-01-1995 |
| | | | LV 10459 A | 20-02-1995 |
| | | | MX 9100613 A1 | 01-04-1992 |
| | | | NO 913115 A | 11-02-1992 |
| | | | PT 98605 A | 30-06-1992 |
| | | | RU 2060997 C1 | 27-05-1996 |
| | | | ZA 9106291 A | 29-04-1992 |
| EP 0137212 | A | 17-04-1985 | JP 1815833 C | 18-01-1994 |
| | | | JP 5024131 B | 06-04-1993 |
| | | | JP 60041607 A | 05-03-1985 |
| WO 2006072599 | A | 13-07-2006 | NONE | |
| WO 2006072600 | A | 13-07-2006 | NONE | |

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

| | | | | |
|----------------|--------------|------------------|----------------|--------------|
| 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 |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) | A 6 1 K | 45/00 |

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74)代理人 100130443

弁理士 遠藤 真治

(72)発明者 ビガダイク, 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

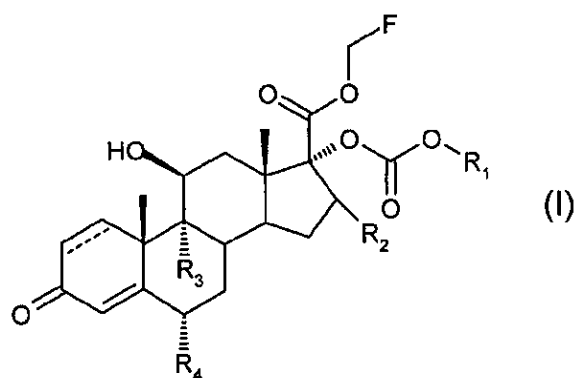
(72)発明者 ニーダム, デボラ

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

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA13 NA05 ZB111 ZB131 ZC422

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 DA08 MA01 MA04 MA13 NA14 ZB11
ZB134C091 AA01 BB03 BB05 CC01 DD01 EE07 FF04 FF13 GG01 HH01
HH03 JJ03 KK02 KK12 LL01 MM03 NN02 NN04 PA03 PA09
PA12 PB01 QQ014H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AB22 AC48 BB20 BB24 BE12 KA53
KA57

【要約の続き】



==== (II)