

(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 1	テーマコード (参考)
C07J 3/00 (2006.01)	C07J 3/00	C S P 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	

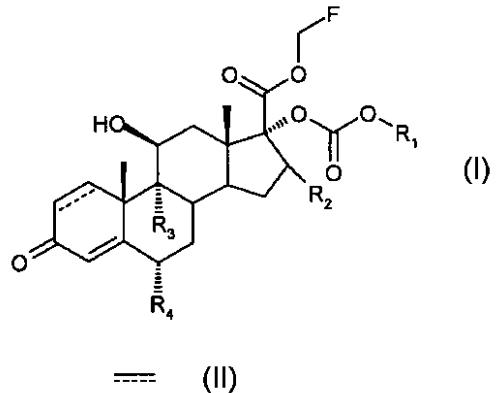
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-539361 (P2008-539361)	(71) 出願人	397009934 グラクソ グループ リミテッド G LAXO G R O U P L I M I T E D 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 バークレー アベニュー グラクソ ウエルカム ハウス (番地なし) G l a x o W e l l c o m e H o u s e , B e r k e l e y A v e n u e G r e e n f o r d , M i d d l e s e x U B 6 O N N , G r e a t B r i t a i n
(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) 國際出願番号	PCT/EP2006/010894		
(87) 國際公開番号	W02007/057152		
(87) 國際公開日	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) 優先権主張國	英國 (GB)		
		(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アルファーカルボネート置換基を有する17ベーターフルオロメトキシカルボニルーアンドロスター-4-エン-3-オン化合物

(57) 【要約】

本発明は、式(I)の化合物〔式中、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、それ各自立して水素、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。

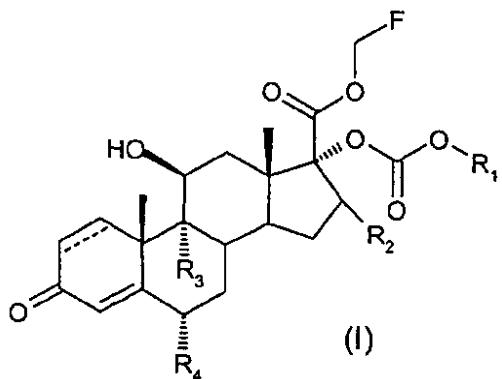


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物：

【化1】



10

〔式中、

 R_1 は、 $C_4 - C_7$ 分枝鎖状アルキル、

20

 $C_1 - C_3$ 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、

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； 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】

30

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。

【請求項 2】

 R_1 が $C_4 - C_6$ 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】

 R_1 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】

 R_1 が、 $C_1 - C_3$ 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、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 5】

 R_1 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】

 R_1 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】

 R_1 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】

R_1 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】

R_1 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】

R_1 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】

R_2 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】

R_3 及び R_4 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

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 17 - ({{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6₁,9-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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル；

30

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル；

40

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー -

50

1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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)アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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)アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル；

(6₁,11₂,16₃,17₄)-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]アンドロスター - 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ー - 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)アンドロスター - 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]アンドロスター - 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]アンドロスター - 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]アンドロスター - 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]アンドロスター - 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) - 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ー - 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ー - 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ー - 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]アンドロスター - 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]アンドロスター - 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]アンドロスター - 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ー - 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ー - 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ー - 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

10

20

30

40

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ー - 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ー - 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ー - 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ー - 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ー - 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ー - 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ー - 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ー - 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ー - 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ー - 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ー - 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ー - 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)アンドロスター - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル。

【請求項 1 6】

以下のものである請求項 1 5 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ー - 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ー - 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)

10

20

30

40

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ー - 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ー - 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ー - 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ー - 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ー - 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ー - 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ー - 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ー - 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)アンドロスター - 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ー - 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て含んでもよい、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 α_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：

(6₁, 11₂, 16₃, 17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁, 11₂, 16₃, 17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁, 11₂, 16₃, 17₄) - 17 - {[シクロヘンチルメチル]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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁, 11₂, 16₃, 17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁, 11₂, 16₃, 17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁, 11₂, 16₃, 17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁, 11₂, 16₃, 17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁, 11₂, 16₃, 17₄) - 17 - {[[(1 - シクロヘンチルプロピル]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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁, 11₂, 16₃, 17₄) - 17 - {[[(1 - シクロヘンチルエチル]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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁, 11₂, 16₃, 17₄) - 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]アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁, 11₂, 16₃, 17₄) - 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]アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁, 11₂, 16₃, 17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁, 11₂, 16₃, 17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；又は

(6₁, 11₂, 16₃, 17₄) - 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ー - 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；

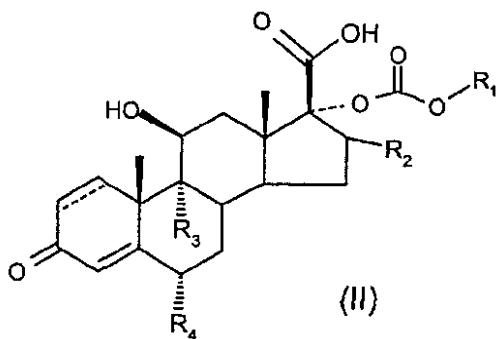
10

20

30

40

【化4】



[式中、R₁、R₂、R₃、R₄及び

【化5】

=====

10

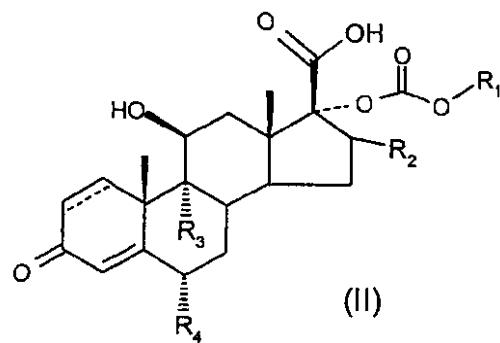
は上記で定義されるとおりである]

と、式L - CH₂ - 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】



[式中、R₁、R₂、R₃、R₄及び

【化7】

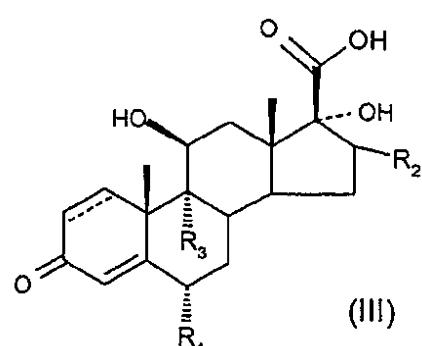
=====

20

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】



[式中、R₂、R₃、R₄及び

【化9】

=====

30

は上記で定義されるとおりである]

40

40

50

を、ピリジン溶剤中でクロロホルムート R_1OCOC_1 又は無水物 $(R_1OCO)_2O$ 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口テプレドノールエタボネートを開示している。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

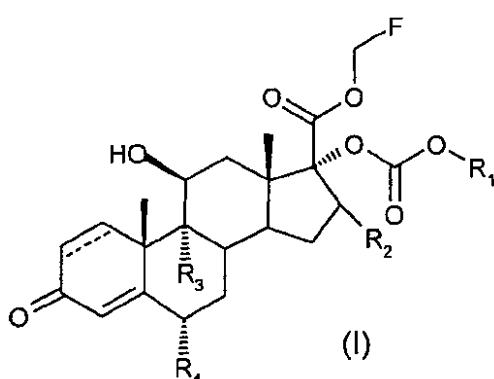
【0003】

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。

【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】



【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；

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。

10

20

30

40

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、R₁はC₄-C₆分枝鎖状アルキルである。

【0009】

R₁が表し得るC₄-C₆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、R₁は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。

【0011】

もう一つの実施形態において、R₁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】

R₁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、R₁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】

R₁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。

30

【0015】

一つの実施形態において、R₁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る。

【0016】

R₁が表し得るビシクロアルキル基の例は、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-イル基を包含する。

30

【0017】

一つの実施形態において、R₂はメチル基である。もう一つの実施形態において、R₂は配置にあるメチルである。

【0018】

一つの実施形態において、同一でも異なってよいR₃及びR₄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、R₃及びR₄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ー-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ー-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ー-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ー-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ー-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ー-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ー-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ー-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ー-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ー-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ー-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ー-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ー-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ー-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ー-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ー-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ー - 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ー - 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ー - 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ー-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ー-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ー - 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ー-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ー - 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)アンドロスター - 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)アンドロスター - 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]アンドロスター - 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-(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ー-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)アンドロスター - 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]アンドロスター - 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]アンドロスター - 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]アンドロスター - 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]アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル;

10

20

30

40

50

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル};

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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]アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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]アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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]アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 17 - {[[(シス-4-エチルビシクロヘキシル]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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 17 - {[[(トランス-4-エチルビシクロヘキシル]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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル; 及び

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル。

【0022】

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:

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル異性体B;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル;

10

20

30

40

50

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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)アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A; 及び

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル。

【0023】

もう一つの実施形態には、以下の化合物が包含される：

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル異性体 B;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル;

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 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

(6₁,11₁,16₁,17₁) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A ;

(6₁,11₁,16₁,17₁) - 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)アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル異性体 A ; 及び

(6₁,11₁,16₁,17₁) - 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ー - 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、搔痒及び過敏反応などの皮膚疾患；喘息（アレルゲン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ペレット（例えばアフタ性潰瘍の治療のため）又はリポ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、蜜蠟、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。

10

【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。

20

【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パ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ptaフルオロ-n-ブ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エ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。

30

【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、例えばセロビオースオクトア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。

40

【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20μg～10mg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

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 μg ~ 2000 μg 、好ましくは約 20 μg ~ 500 μg 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 μg ~ 10 mg、好ましくは 200 μg ~ 2000 μg 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、接着リザーバー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 ~ 1 0 % 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)、 α_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て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、 α_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、 α_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】

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-Eナンチオマーなどの单-E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-Eナンチオマーなどの单-E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单-D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、ビルブテロール、フレルブテロール、レブロテロール、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、₂アドレナリン受容体アゴニストは長期作用性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。

10

20

30

【0056】

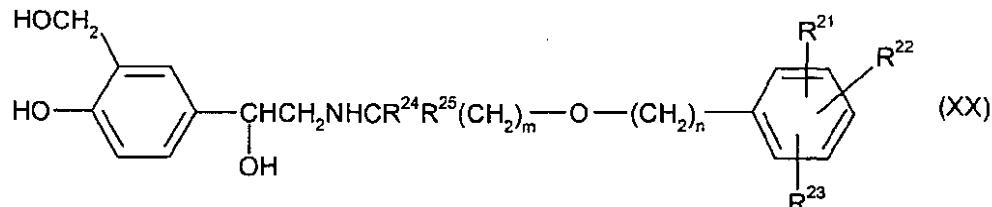
他の₂アドレナリン受容体アゴニストは、WO 02/066422、WO 02/070490、WO 02/076933、WO 03/024439、WO 03/072539、WO 03/091204、WO 04/016578、WO 2004/022547、WO 2004/037807、WO 2004/037773、WO 2004/037768、WO 2004/039762、WO 2004/039766、WO 01/42193及びWO 03/042160に記載されたものを包含する。

30

【0057】

他の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-アルキレンであり；

R²⁶及びR²⁷は、水素、C_{1~6}アルキル、C_{3~7}シクロアルキル、C(O)NR²⁸R²⁹、フェニル及びフェニル(C_{1~4}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になって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、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{1~6}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C_{1~6}アルコキシ、-CO₂R²⁸、-SO₂NR²⁸R²⁹、-CONR²⁸R²⁹、-N(R²⁸)₂C(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、C_{1~6}アルキル、C_{3~6}シクロアルキル、フェニル及びフェニル(C_{1~4}アルキル)-から独立して選択され；そして

40

50

50

p は、0 ~ 6、好ましくは0 ~ 4の整数であり；

R²⁻² 及び R²⁻³ は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、フェニル及びC₁₋₆ハロアルキルから独立して選択され；そして

R²⁻⁴ 及び R²⁻⁵ は、水素及びC₁₋₄アルキルから独立して選択され、但し、R²⁻⁴ 及び R²⁻⁵ 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ものを包含する：

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)ヘプチル]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 - プロポキシ) - 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、ヒドロキシナフト工酸（例えば1-又は3-ヒドロキシ-2-ナフト工酸）、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、スルファンイル酸、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つてよい。

【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、並びに抗炎症活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ット、6₁,9₂ - ジフルオロ - 11₃ - ヒドロ

キシ - 16₄ - メチル - 17₅ - [(4 - メチル - 1,3 - チアゾール - 5 - カルボニル)オキシ] - 3₆ - オキソ - アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17₇ - カルボチオ酸 S - フルオロメチルエステル、6₁,9₂ - ジフルオロ - 17₃ - [(2 - フラニルカルボニル)オキシ] - 11₄ - ヒドロキシ

- 16₅ - メチル - 3 - オキソ - アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17₆ - カルボチオ酸 S - フルオロメチルエステル（フルチカゾンプロエート）、6₁,9₂ - ジフルオロ - 11₃ - ヒドロ

キシ - 16₄ - メチル - 3 - オキソ - 17₅ - プロピオニルオキシ - アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17₆ - 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、6₁,9₂ - ジフルオロ - 11₃ - ヒドロキシ - 16₄ - メチル - 3 - オキソ - 17₅ - (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 - アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17₆ - カルボチオ酸 S - シアノメチルエステル、6₁,9₂ - ジフルオロ - 11₃ - ヒドロキシ - 16₄ - メチル - 17₅ - (1 - メチルシクロプロピルカルボニル)オキシ - 3 - オキソ - アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17₆ - 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（例えばフル酸エステル）、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（16₁,17₂ - [(R) - シクロヘキシルメチレン]ビス(オキシ)] - 11₃,21 - ジヒドロキシ - プレグナ - 1,4 - ジエン - 3,20 - ジオン）

30

40

カルボチオ酸 S - シアノメチルエステル、6₁,9₂ - ジフルオロ - 11₃ - ヒドロキシ - 16₄ - メチル - 3 - オキソ - 17₅ - (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 - アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17₆ - カルボチオ酸 S - シアノメチルエステル、6₁,9₂ - ジフルオロ - 11₃ - ヒドロキシ - 16₄ - メチル - 17₅ - (1 - メチルシクロプロピルカルボニル)オキシ - 3 - オキソ - アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17₆ - 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（例えばフル酸エステル）、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（16₁,17₂ - [(R) - シクロヘキシルメチレン]ビス(オキシ)] - 11₃,21 - ジヒドロキシ - プレグナ - 1,4 - ジエン - 3,20 - ジオン）

40

50

、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-アンドロスター-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-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-アンドロスター-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-アンドロスター-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-アンドロスター-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コルチコステロイドを包含する。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-アンドロスター-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。

10

【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(作用作用)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。

20

【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、PDE4阻害剤又は混合PDE3/PDE4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2a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。

30

【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(PDE4)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 PDE4 特異的阻害剤は、PDE4 酵素を阻害することが知られているか又は PDE4 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 PDE4 だけの阻害剤であって、PDE4 のほかに PDE3 及び PDE5 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。

40

【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

50

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。

【0066】

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 PDE 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)；¹⁰ 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 PDE 3 / PDE 4 阻害剤である；Almirall-Prodessfarma 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。²⁰

【0067】

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。

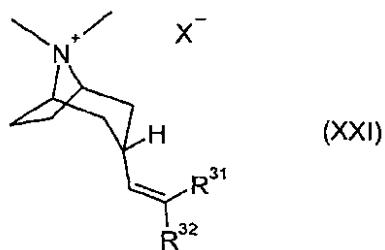
【0068】

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）³⁰ 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）、塩化トロスピウム（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 Vesi-care 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。⁴⁰

【0069】

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；

R^{31} 及び R^{32} 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、プロミド、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包含する：

(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；

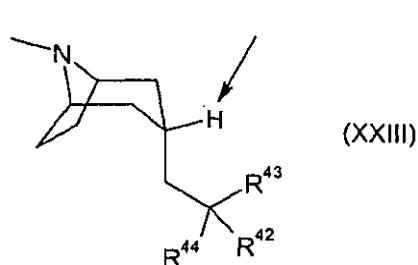
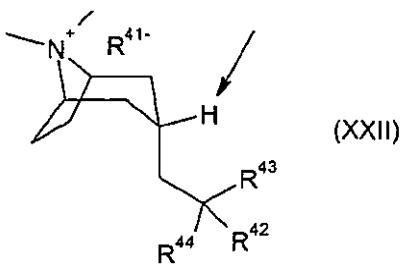
(3 - エンド) - 8,8 - ジメチル - 3 - [2 - フェニル - 2 - (2 - チエニル)エテニル] - 8 - アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド；及び / 又は

(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) の化合物を包含する：

【化6】



【0072】

式中：

指示した H 原子はエキソ位であり；

R^{41} は、N 原子の正電荷に関与する陰イオンを示す。 R^{41} は、クロライド、プロミド、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；

R^{42} 及び R^{43} 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^{4-4} は、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_3 - C_{1-2}$)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($C_3 - C_{1-2}$)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^{4-5} 、- CH_2O R^{4-5} 、- CH_2OH 、- CN 、- CF_3 、- $CH_2O(CO)R^{4-6}$ 、- CO_2R^{4-7} 、- CH_2NH_2 、- $CH_2N(R^{4-7})SO_2R^{4-5}$ 、- $SO_2N(R^{4-7})(R^{4-8})$ 、- $CON(R^{4-7})(R^{4-8})$ 、- $CH_2N(R^{4-8})CO(R^{4-6})$ 、- $CH_2N(R^{4-8})SO_2(R^{4-6})$ 、- $CH_2N(R^{4-8})CO_2(R^{4-5})$ 、- $CH_2N(R^{4-8})CONH(R^{4-7})$ からなる群から選択され；

R^{4-5} は、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)アルキル($C_3 - C_{1-2}$)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^{4-6} は、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_3 - C_{1-2}$)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($C_3 - C_{1-2}$)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選択され；

R^{4-7} 及び R^{4-8} は、独立して、H、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_3 - C_{1-2}$)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($C_3 - C_{1-2}$)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選択され、例えば下記のものを包含する：

(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；

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

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。

【0073】

更なる化合物は下記のものを包含する：

(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。

【0074】

抗ヒスタミン剤 (H1受容体拮抗剤とも呼ばれる) の例は、H1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、フェキソフェジン及びセチリジンを包含する。

【0075】

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。

【0076】

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ルオラタジン、ドキシラミン、ジメチレン、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、トリメプ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、PDE4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、 α_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。

20

【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。

【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、PDE4阻害剤及び α_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。

30

【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。

【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。

40

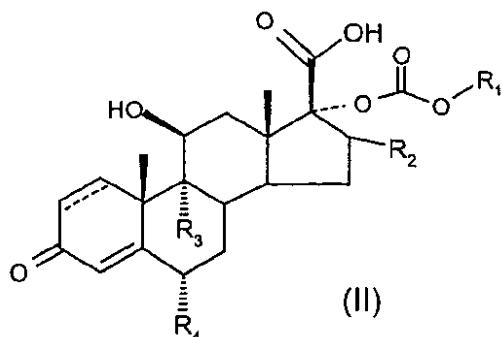
【0085】

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。

【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】



【0087】

〔式中、R₁、R₂、R₃、R₄及び

【化8】

は上記で定義されるとおりである】

と、式L - C H₂ - Fの化合物〔式中、Lは脱離基である〕との反応を含む。

【0088】

この方法において、式(II)の化合物は、式L - C H₂ - Fの化合物〔式中、Lはハロゲン原子又はトシリル若しくはメシリ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。

【0089】

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。

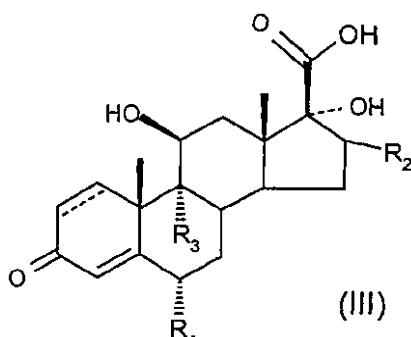
【0090】

式L - C H₂ - 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。

【0091】

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】



【0092】

〔式中、R₂、R₃、R₄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. Phillips 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、ロテプレドノールエタボ

10

20

30

40

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_1OCOC_1 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、ピリジン溶液中の 17-ヒドロキシル誘導体 (III) とクロロホルメート R_1OCOC_1 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：

(6₁,11₁,16₁,17₁) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸；

(6₁,11₁,16₁,17₁) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸；

(6₁,11₁,16₁,17₁) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸；

30

(6₁,11₁,16₁,17₁) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸；

(6₁,11₁,16₁,17₁) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸；

40

(6₁,11₁,16₁,17₁) - 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸；

(6₁,11₁,16₁,17₁) - 17-{[(1-シクロヘンチルプロピル)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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸；

(6₁,11₁,16₁,17₁) - 17-{[(1-シクロヘンチルエチル)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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸；

50

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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]アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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]アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸；及び

(6₁,11₂,16₃,17₄) - 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ー - 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

30

略語

D M S O ジメチルスルホキシド

N M R 核磁気共鳴

L C M S 液体クロマトグラフィー / 質量分析

M e C N 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パック Bond Elut シリカゲルカートリッジを用いて行った。

【0101】

N M R

¹H N M R スペクトルは、400 MHz で操作する Bruker DPX 400 により D M S O - 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 D M S O - 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 H P L C

自動プレパラティブ H P L C 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 U V 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。

40

50

【0103】

溶剤 A : 水性溶剤 = 水 + 0.1% ギ酸。

【0104】

溶剤 B : 有機溶剤 = M e C N : 水 95:5 + 0.05% ギ酸。

【0105】

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

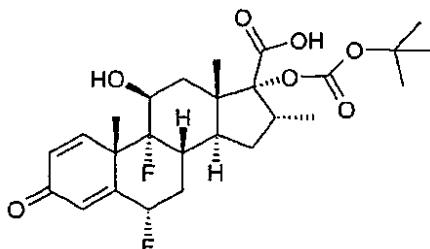
【0106】

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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

40

【化 11】



【0107】

50

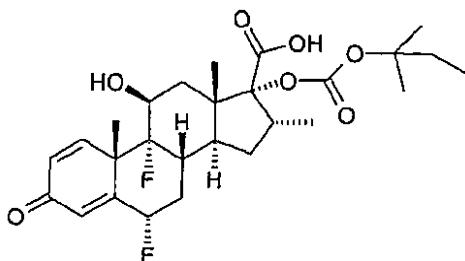
ビス(1,1-ジメチルエチル)ジカルボネート(121 mg, 0.56 mmol)を、ピリジン(5 ml)中の(6,11,16,17)-6,9-ジフルオロ-11,17-ジヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸(G. H. Phillipps et al., (1994) *Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 3717-3729)(200 mg, 0.5 mmol)の攪拌溶液に加え、この混合物を室温で一夜攪拌した。溶剤を真空蒸発し、残った残留物を2M塩酸(20ml)と共に攪拌した。生成した沈殿を濾過により集め、水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

10

【化12】



【0109】

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。

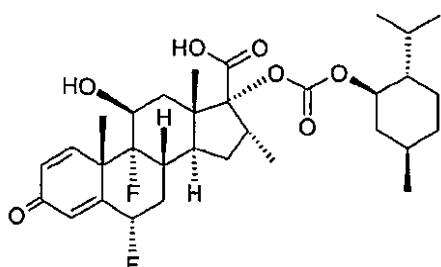
20

【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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸

30

【化13】



【0111】

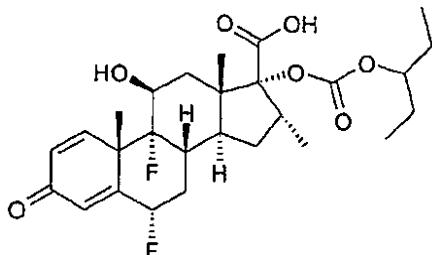
(1R)-(-)-メチルクロロホルムート(149 μ l, 0.69 mmol)を、ピリジン(5 ml)中の(6,11,16,17)-6,9-ジフルオロ-11,17-ジヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸(250 mg, 0.63 mmol)の攪拌溶液に加え、この混合物を室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を6M塩酸(30ml)中に注ぎ、生成した沈殿を濾過により集め、水(2 x 15 ml)で洗浄し、40で真空乾燥して表題の化合物(385mg)を得た。LCMS保持時間3.92分。

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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸

【化 1 4】



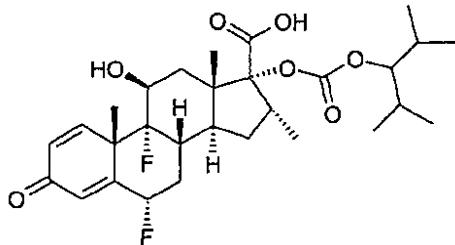
【 0 1 1 3 】

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ム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ー - 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ー - 1,4-ジエン - 17-カルボン酸

【化 1 5】



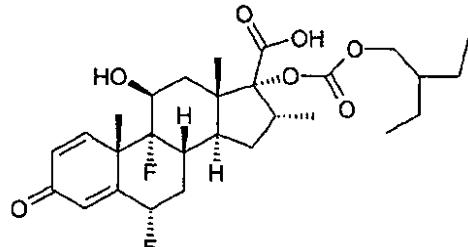
[0 1 1 5]

2,4-ジメチル-3-ペントノールから、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 3.58 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸

【化 1 6】



[0 1 1 7]

2 - エチル - 1 - 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 3.63 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]

10

20

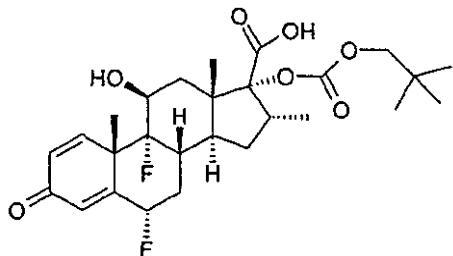
30

40

50

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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化17】



10

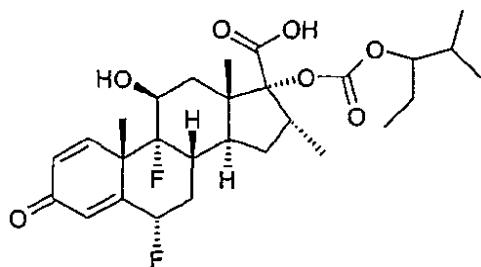
【0119】

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。

【0120】

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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化18】



20

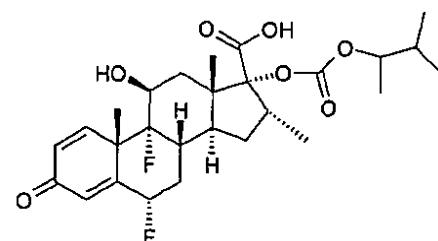
【0121】

2 - 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。LCMS 保持時間 3.54 分。

【0122】

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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化19】



30

【0123】

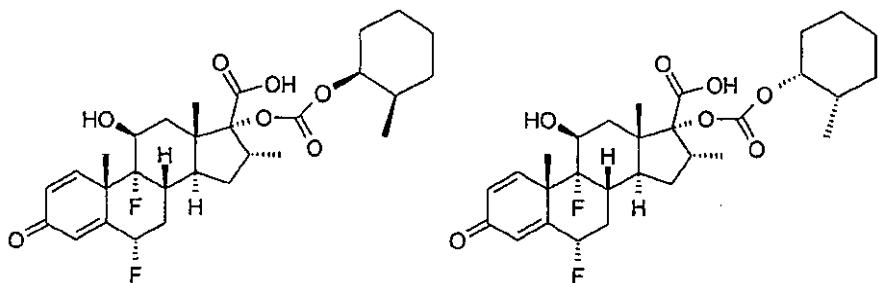
3 - メチル - 2 - プタノールから、中間体4のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.43 分。

【0124】

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 - [(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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

40

【化 2 0】



【 0 1 2 5 】

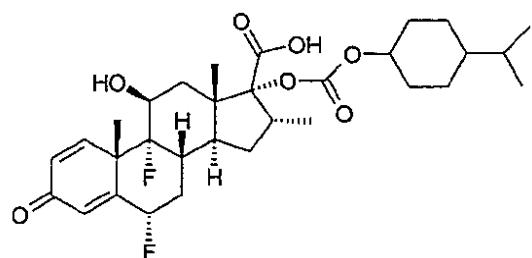
10

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)シクロヘキシリ]オキシ}カルボニル)オキシ] - 3 - オキソアンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 2 1】



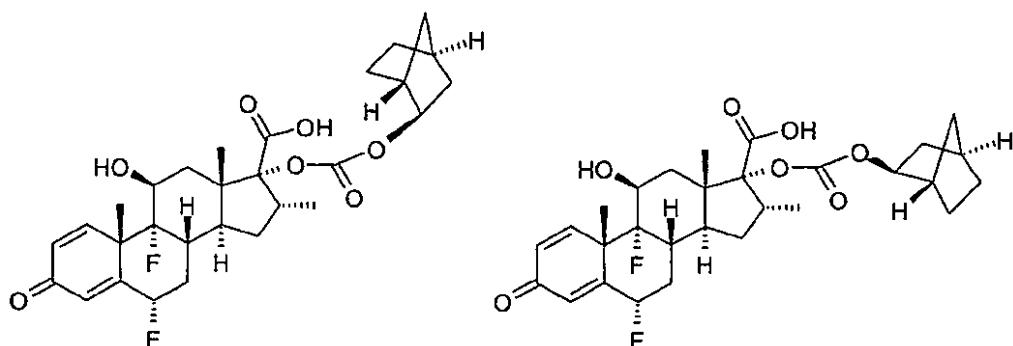
【 0 1 2 7 】

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) - ピシク口 [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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化 2 2】



【 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ー - 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、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

40

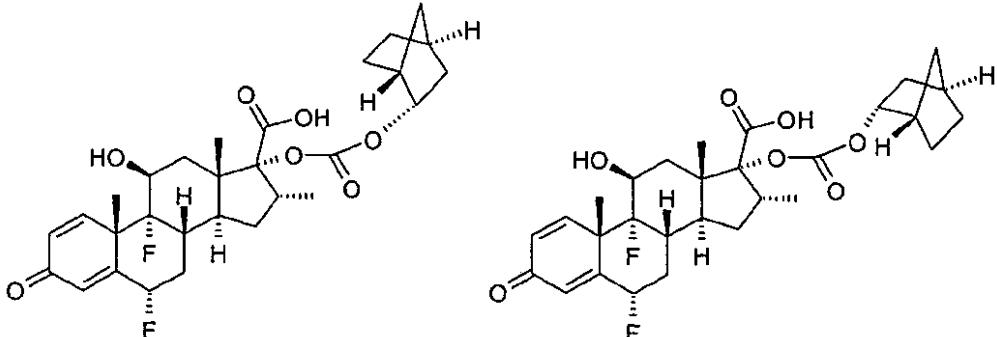
50

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 13 : (6 , 11 , 16 , 17) - 17 - ((1RS,2SR,4SR) - ピシクロ [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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【 化 2 3 】



10

【 0 1 3 1 】

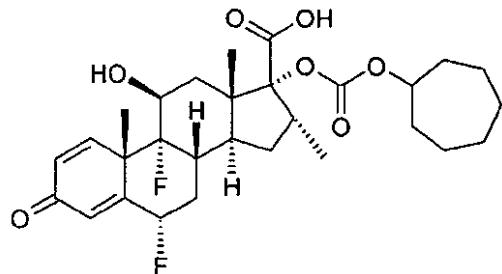
ラセミ体エンド - 2 - ノルボルネオールから、中間体 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 3.54 分。

20

【 0 1 3 2 】

中間体 14 : (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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【 化 2 4 】



30

【 0 1 3 3 】

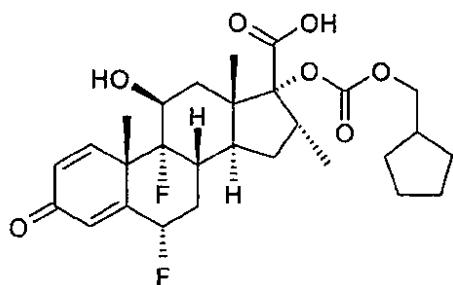
無水ジクロロメタン (2.5 ml) 中のシクロヘプタノール (152 μ l, 1.26 mmol) 及びピリジン (102 μ l, 1.26 mmol) の溶液を、無水ジクロロメタン (6 ml) 中のトリホスゲン (125 mg, 0.42 mmol) の攪拌及び (氷) 冷却溶液に 10 分間かけて少量ずつ窒素下に加えた。氷浴を除き、1 時間後に、生成したクロロホルム溶液の約半分を、ピリジン (2 ml) 中の (6 , 11 , 16 , 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11,17 - デヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (250 mg, 0.63 mmol) の溶液に加え、この混合物を室温で約 3 時間攪拌した。次いでクロロホルム溶液の残りを加え、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。

40

【 0 1 3 4 】

中間体 15 : (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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化25】



【0135】

無水ジクロロメタン (2 ml) 中のシクロヘキサンメタノール (108 μ l, 1 mmol) 及びビリジン (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、ビリジン (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ー-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) : LCMS 保持時間 3.52 分。

10

20

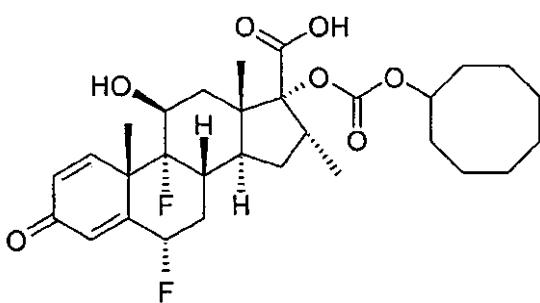
30

40

【0136】

中間体 16 : (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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸

【化26】



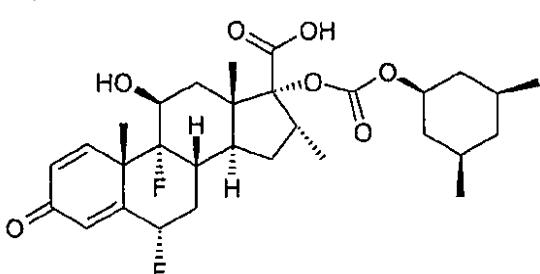
【0137】

シクロオクタノールから、中間体 15 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。

【0138】

中間体 17 : (6,11,16,17)-17-{{[(1S,3R,5S)-3,5-ジメチルシクロヘキシリ]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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸

【化27】



【0139】

50

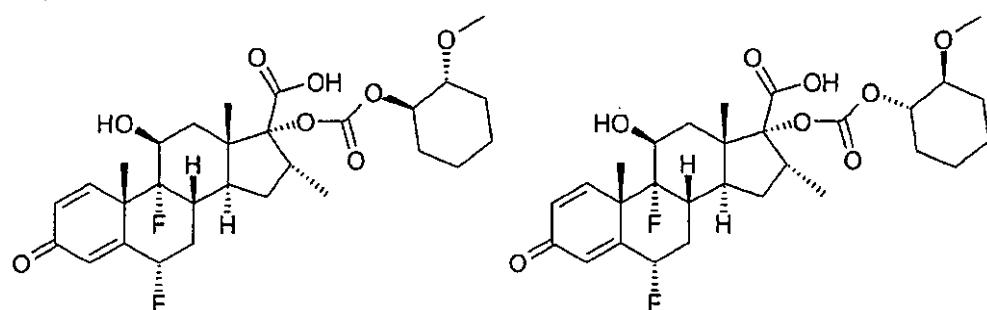
無水ジクロロメタン (2 ml) 中のシス, シス, シス - 3,5 - ジメチルシクロヘキサノール (144 μ l, 1 mmol) 及びピリジン (81 μ l, 1 mmol) の溶液を、無水ジクロロメタン (4 ml) 中のトリホスゲン (98 mg, 0.33 mmol) の攪拌及び(氷)冷却溶液に 10 分間かけて少量ずつ窒素下に加えた。1 時間後に、生成したクロロホルメート溶液の約半分を、ピリジン (2 ml) 中の (6, 11, 16, 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11,17 - ジヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスター - 1,4 - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化28】



20

【0141】

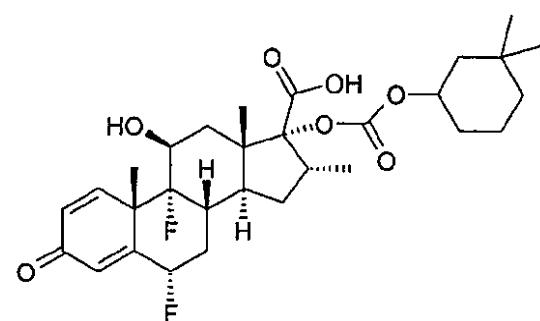
ラセミ体トランス - 2 - メトキシ - シクロヘキサノール (G. H. Posner *et al.*, (1975) *Tetrahedron Letters*, 16, Issue 42, 3589-3600) から、中間体 12 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 3.28 分及び 3.36 分。

【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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

30

【化29】



40

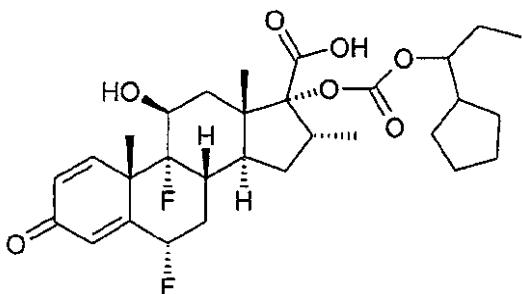
【0143】

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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸

【化30】



【0145】

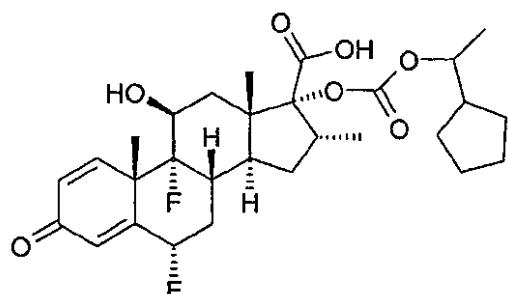
10

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。L C M S 保持時間 3.71 分及び 3.73 分。

【0146】

中間体21 : (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31】



20

【0147】

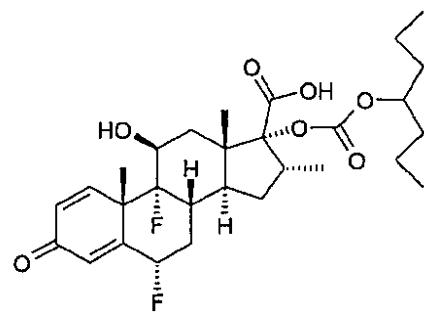
1 - シクロチルエタノールから、中間体4のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 3.61 分及び 3.64 分。

【0148】

中間体22 : (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

30

【化32】



40

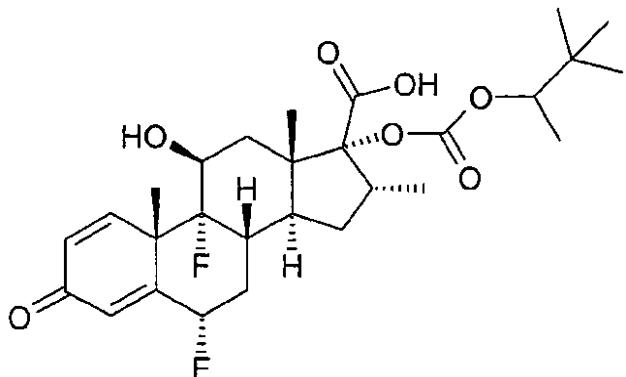
【0149】

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。L C M S 保持時間 3.65 分。

【0150】

中間体23 : (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33】



10

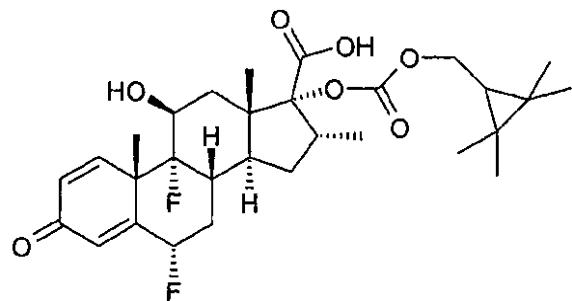
【0151】

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34】



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ム溶液の約半分を、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。次いでクロロホルム溶液の残りを加え、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ム溶液を加えた。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。

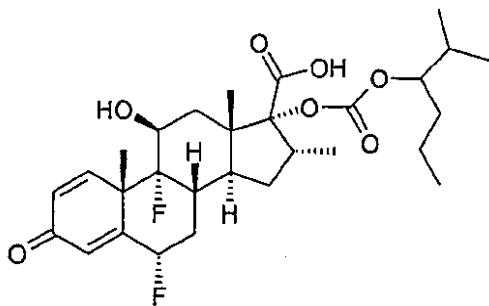
30

【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35】



【0155】

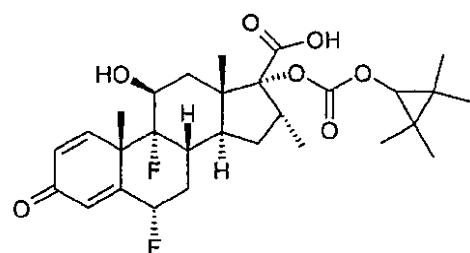
10

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。

【0156】

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36】



20

【0157】

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ム溶液を、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-オキシアンドロスタ-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夜攪拌した。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。

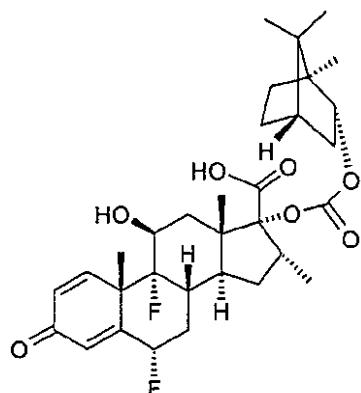
30

【0158】

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37】



10

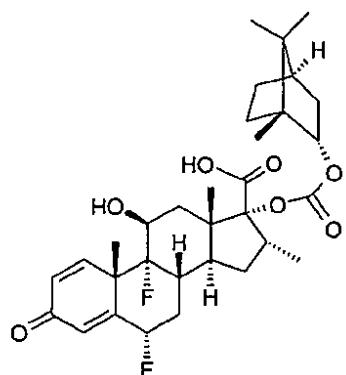
【0159】

(-)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。

【0160】

中間体28 : (6_α,11_β,16_α,17_β)-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

【化38】



20

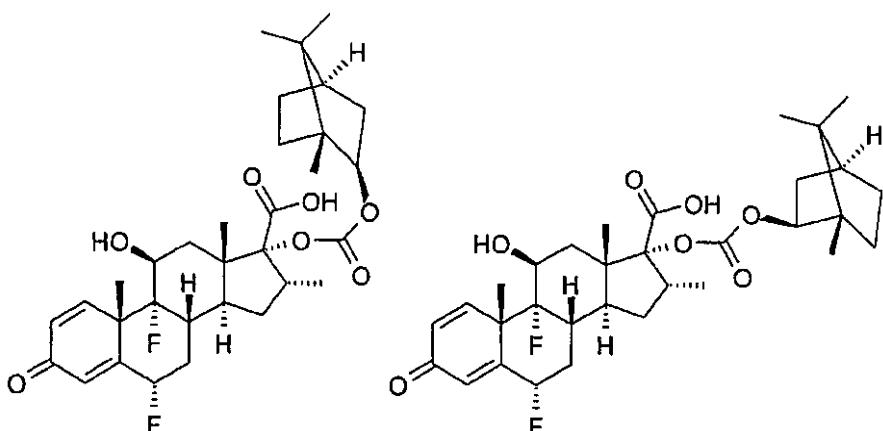
【0161】

(+)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。

【0162】

中間体29 : (6_α,11_β,16_α,17_β)-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

【化39】



30

40

50

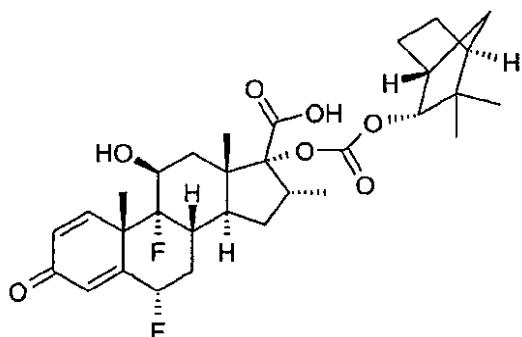
【0163】

(+/-)イソボルネオールから、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。LCMS保持時間 3.85 分。

【0164】

中間体30 : (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

【化40】



10

【0165】

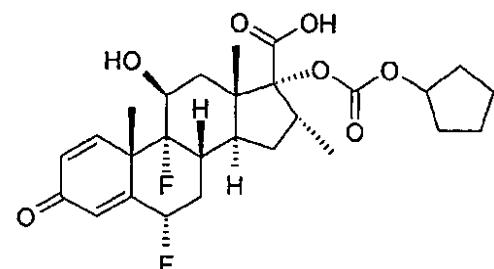
(1R,2R,4S) - 3,3 - ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オール (P. Veeraraghavan Ramachandran *et al.*, (1996) *Journal of Organic Chemistry*, 61, Issue 1, 95-99) から、中間体4のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS保持時間 3.84 分。

20

【0166】

中間体31 : (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41】



30

【0167】

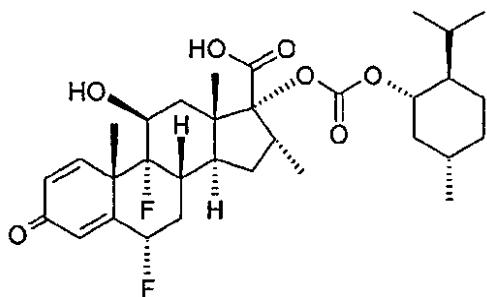
シクロペンチルクロロホルメート (211 mg, 1.44 mmol) を、ピリジン (5 ml) 中の (6,11,16,17) - 6,9 - ジフルオロ - 11,17 - ジヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (500 mg, 1.26 mmol) の攪拌溶液に加え、この混合物を室温で窒素下に 12 時間攪拌した。反応物を 6M 塩酸 (40 ml) 中に注ぎ、生成した沈殿を酢酸エチル (2 x 40 ml) 中に抽出した。有機相を分離し、2M 塩酸 (2 x 50 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾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

40

【0168】

中間体32 : (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)シクロヘキシリ]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42】



【0169】

10

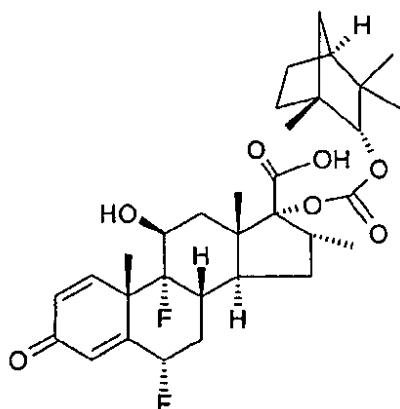
(1S) - (+) - メチルクロロホルメートから、中間体3のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.89 分。

【0170】

中間体33 : (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；

【化43】

20



【0171】

30

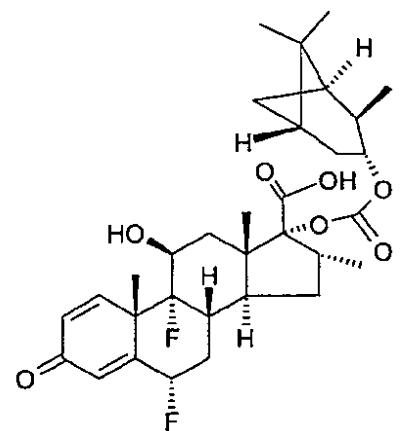
(1R) - (+) - エンド - フエンキル (fenchyl) アルコールから、中間体4のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.87 分。

【0172】

中間体34 : (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

【化44】

40



【0173】

50

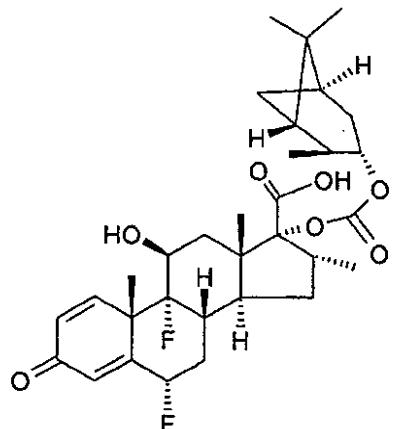
(-) - イソピノカンフェオールから、中間体4のために記載したのと同様の方法を用い

て製造した。L C M S 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]アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸

【化45】



10

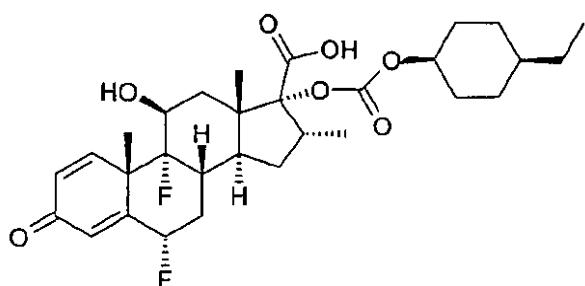
【0175】

(+)-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。L C M S 保持時間 3.86 分。

【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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸

【化46】



30

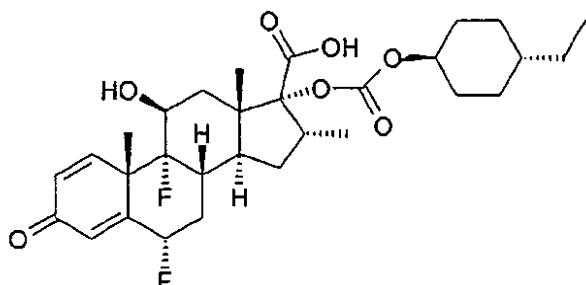
【0177】

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。L C M S 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸

【化47】



40

50

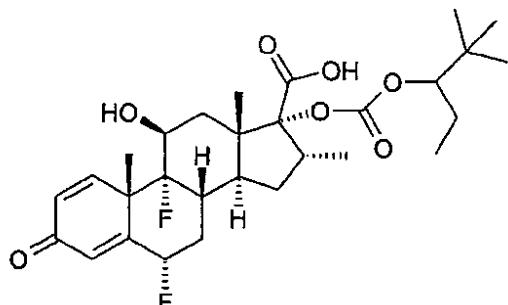
【0179】

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。L C M S 保持時間 3.78 分。

【0180】

中間体38：(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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸

【化48】



10

【0181】

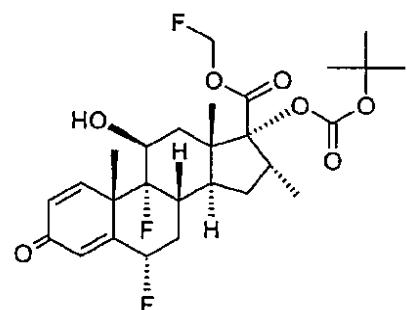
2,2-ジメチル-3-ペンタノールから、中間体4のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 3.61 分。

20

【0182】

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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル

【化49】



30

【0183】

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ー-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 に冷却した。プロモフルオロメタン (96 μl, 1.7 mmol) を加え、反応物を -30 ~ -20

40

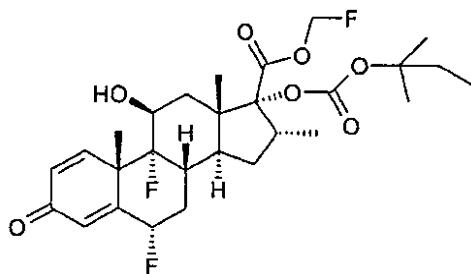
で 2 時間攪拌した後、一夜かけて室温に温ませた。次いで反応物をジエチルアミン (500 μl, 7.56 mmol) で処理し、6M 塩酸 (30 ml) に滴下した。生成した沈殿を濾過により集め、2M 塩酸 (10 ml)、次いで水 (3 x 10 ml) で洗浄し、50 で真空乾燥した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 11~50% 酢酸エチル勾配を用いて精製して表題の化合物を得た (174 mg)：L C M S 保持時間 3.55 分、m/z 529 M H⁺

【0184】

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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル

50

【化50】



【0185】

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 μl, 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 μl, 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 MH⁺

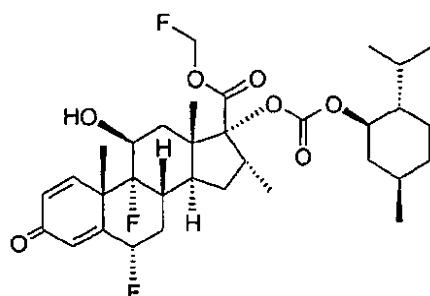
10

【0186】

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

20

【化51】



30

【0187】

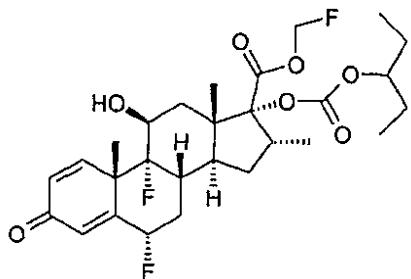
実施例3は、(6 , 11 , 16 , 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [(((1R,2S,5R) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル) シクロヘキシル) オキシ) カルボニル) オキシ) - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体3) から、実施例1のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 4.07 分、m/z 611 MH⁺

40

【0188】

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52】



【0189】

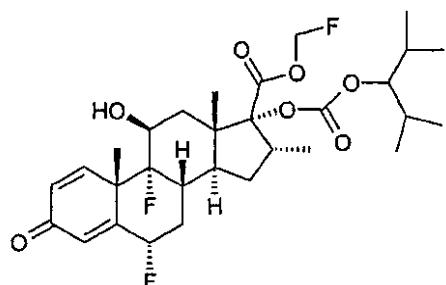
炭酸ナトリウム (311 mg, 2.93 mmol) を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の (6 , 11 , 16 , 17) - 17 - ({[(1 - エチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体4) (150 mg, 0.29 mmol) の攪拌溶液に加え、室温で 15 分間攪拌した後、この混合物を窒素下に - 30 に冷却した。プロモフルオロメタン (45 μl, 0.79 mmol) を加え、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 μl, 0.79 mmol) を加え、反応物を一夜かけて室温に温まらせた。次いで反応物をジエチルアミン (87 μl, 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 M H⁺

10

【0190】

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53】



30

【0191】

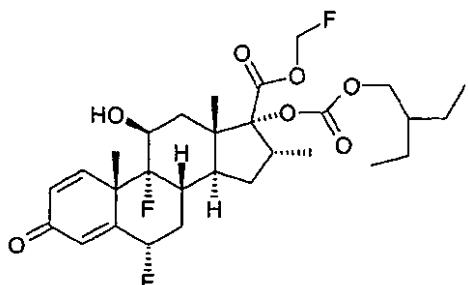
実施例5は、(6 , 11 , 16 , 17) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [{[(2 - メチル - (1 - メチルエチル)プロピル)オキシ]カルボニル}オキシ] - 3 - オキソアンドロスタ - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体5) から、実施例4のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 5 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、1 : 1 のジエチルエーテル : シクロヘキサンを用いて精製して表題の化合物を得た : L C M S 保持時間 3.76 分、m / z 571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

40

【0192】

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】



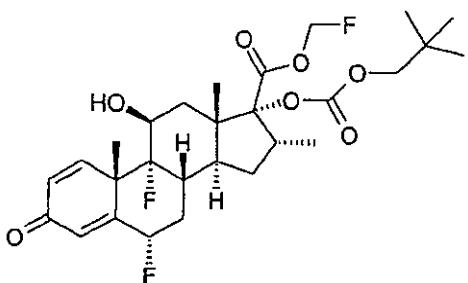
【 0 1 9 3 】

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ー - 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 μl, 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 μl, 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 μl, 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 μl, 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) : L C M S 保持時間 3.78 分、m/z 557 M H⁺

【 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ー - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化 5 5】



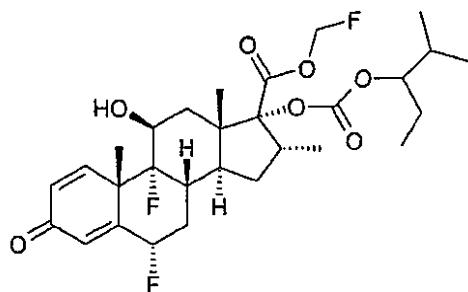
【 0 1 9 5 】

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ー-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⁺

【 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】



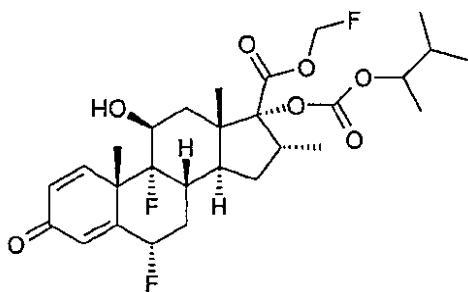
【 0 1 9 7 】

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ー-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 (86 mg) : LCMS 保持時間 3.67 分、m/z 557 M H⁺

【 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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル

【化 5 7 】



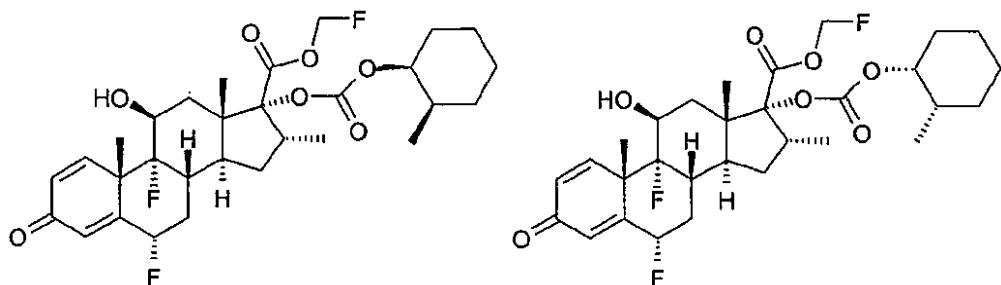
【 0 1 9 9 】

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ー-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10g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⁺

【 0 2 0 0 】

実施例 1 0 : (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ー - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化58】



【0201】

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_α,11_β,16_α,17_β) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [(1(SR),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ー - 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 μl, 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 μl, 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 μl, 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)。

10

20

【0202】

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 10 A : LCMS 保持時間 3.80 分、m/z 569 MH⁺。¹H - NMR : (DMSO - d₆, 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)

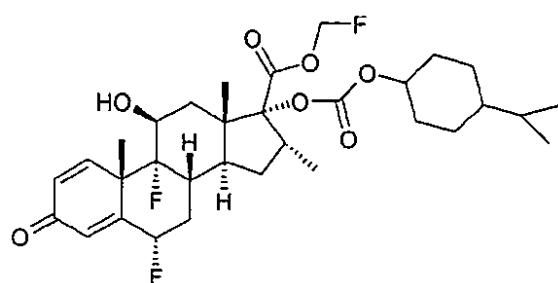
実施例 10 B : LCMS 保持時間 3.80 分、m/z 569 MH⁺。¹H - NMR : (DMSO - d₆, 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.85 (dd, 50.5, 2Hz) 及び 5.74 (dd, 50.5, 2Hz)

【0203】

実施例 11 : (6_α,11_β,16_α,17_β) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

30

【化59】



40

【0204】

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_α,11_β,16_α,17_β) - 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ー - 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 μl, 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 μl, 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 HPLC 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

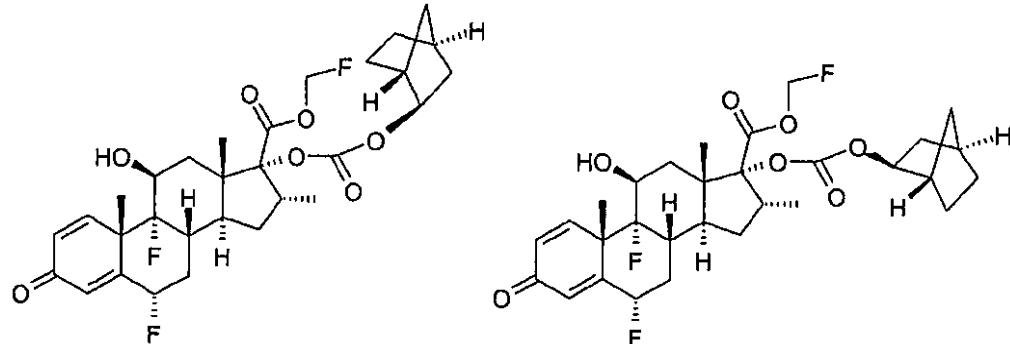
実施例 1 1 A : (少ない異性体) L C M S 保持時間 3.90 分、m/z 597 MH⁺

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 12 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ー-1,4 - ジエン-17 - カルボン酸 (中間体 12) から、実施例 10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 】

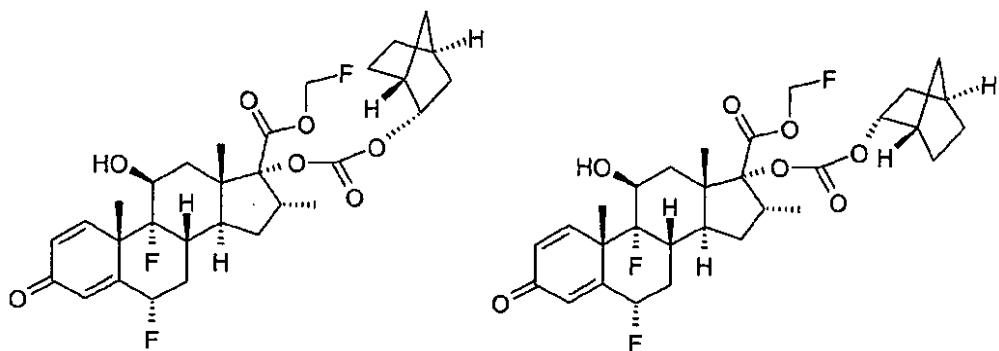
実施例 12 A : 分析キラル HPLC (25 x 0.46 cm の Chiralpak AD カラム、ヘプタノン中の 10% イソプロピルアルコールにより 1 mL/分の流速)において、保持時間 17.2 分を示した。LCMS 保持時間 3.74 分、m/z 567 MH⁺

実施例 1 2 B : 分析キラル HPLC (25 x 0.46 cm の Chiraldak AD カラム、ヘプタノン中の 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。LCMS 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) - ピシクロ [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ー - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化61】



10

【0212】

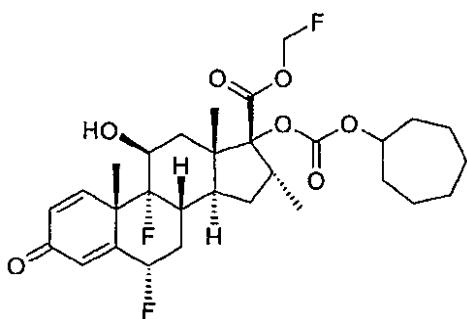
実施例13は、(6,11,16,17)-17-([(1RS,2SR,4SR)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]カルボニル]オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体13)から、実施例10のために記載したのと同様の方法を用いて、ジアステレオマーの混合物として製造した。LCMS保持時間3.77分、m/z 567 MH⁺

【0213】

実施例14：(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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル

20

【化62】



30

【0214】

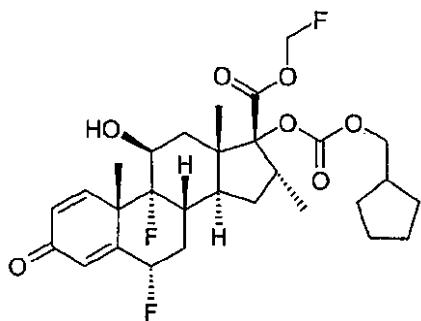
炭酸ナトリウム(680 mg, 6.4 mmol)を、無水N,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)中の(6,11,16,17)-17-([(シクロヘプチルオキシ]カルボニル]オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体14)(341 mg, 0.64 mmol)の攪拌溶液に加え、室温で15分間攪拌した後、この混合物を窒素下に-30℃に冷却した。プロモフルオロメタン(98 μl, 1.73 mmol)を加え、反応物を-25~-35℃で1時間攪拌した。次いで更なるプロモフルオロメタン(98 μl, 1.73 mmol)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 μl, 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 μl, 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

【0215】

実施例15：(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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル

【化63】



10

【0216】

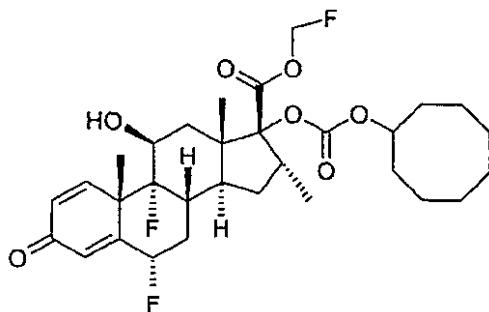
実施例15は、(6,11,16,17)-17-{{[(シクロペンチルメチル)オキシ]カルボニル}オキシ}-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体15)から、実施例10のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を2gのシリカBond Elutカートリッジ上で、シクロヘキサン中の0~100%ジエチルエーテル勾配を用いて溶離して精製して表題の化合物を得た: LCMS保持時間3.71分、m/z 555 MH⁺

【0217】

実施例16: (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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル

20

【化64】



30

【0218】

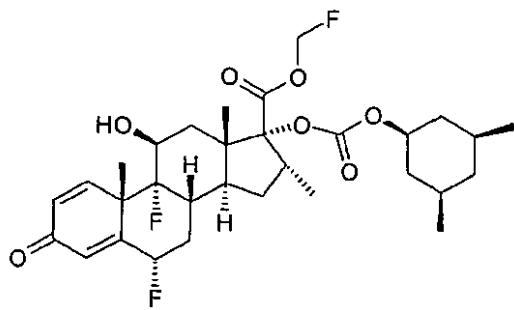
実施例16は、(6,11,16,17)-17-{{[(シクロオクチルオキシ]カルボニル]オキシ}-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体16)から、実施例10のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を2gのシリカBond Elutカートリッジ上で、シクロヘキサン中の0~100%ジエチルエーテル勾配を用いて9分間かけて溶離して精製して表題の化合物を得た: LCMS保持時間3.87分、m/z 583 MH⁺

【0219】

実施例17: (6,11,16,17)-17-{{[(1S,3R,5S)-3,5-ジメチルシクロヘキシリ]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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル

40

【化65】



【0220】

10

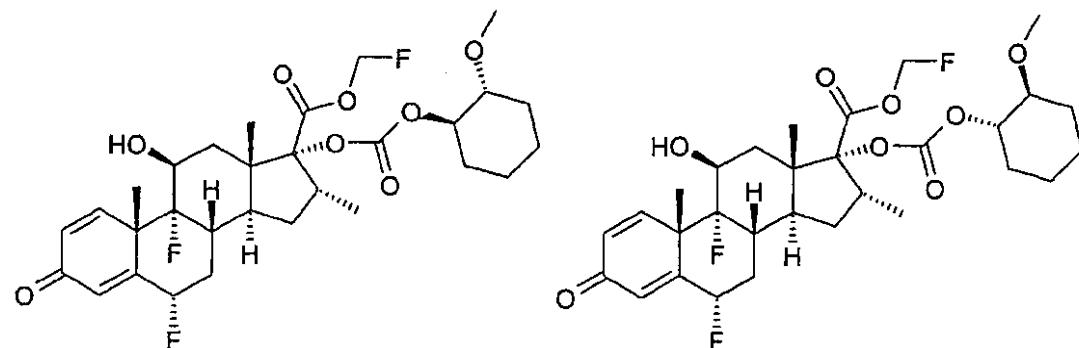
実施例17は、(6_α,11_β,16_α,17_β)-17-[(1S,3R,5S)-3,5-ジメチルシクロヘキシル]オキシカルボニル)オキシ]-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体17)から、実施例11のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物をシリカ biotage カートリッジ上で、シクロヘキサン中の25%酢酸エチルを用いて溶離して精製して表題の化合物を得た: LCMS 保持時間 3.90 分、m/z 583 MH⁺

【0221】

実施例18: (6_α,11_β,16_α,17_β)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル

20

【化66】



30

【0222】

実施例18は、(6_α,11_β,16_α,17_β)-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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体18)から、実施例11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。

【0223】

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

【0224】

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18A: LCMS 保持時間 3.51 分、m/z 585 MH⁺。¹H-NMR: (DMSO-d₆, 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)

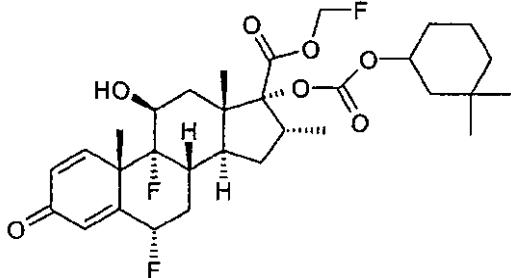
実施例18B: LCMS 保持時間 3.56 分、m/z 585 MH⁺。¹H-NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.88 (d, 50.5Hz) 及び 5.70 (d, 50.5Hz)

【0225】

50

実施例 19 : (6₁₁, 16₁₇) - 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 (6₁₁, 16₁₇) - 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。ブロモフルオロメタン (41 μ l, 0.73 mmol) を加え、反応物を - 25 ~ - 35 で 2 時間攪拌した。次いで更なるブロモフルオロメタン (41 μ l, 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 μ l, 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：

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 19 A : LCMS 保持時間 3.88 分、m/z 583 MH⁺。¹H - NMR : (DMSO - d₆, 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 19 B : LCMS 保持時間 3.89 分、m/z 583 MH⁺。¹H - NMR : (DMSO - d₆, 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)

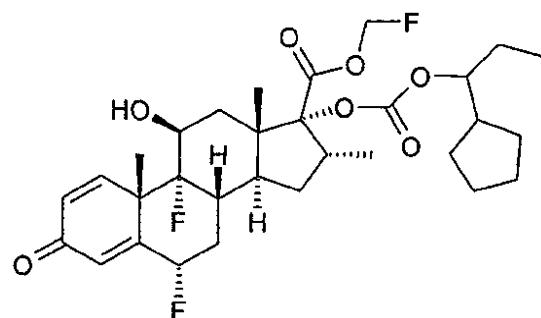
20

30

【0227】

実施例 20 : (6₁₁, 16₁₇) - 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、(6₁₁, 16₁₇) - 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 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：

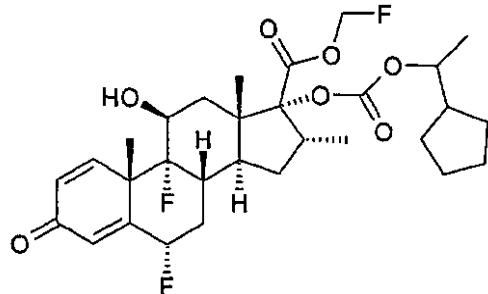
実施例 20 A : LCMS 保持時間 3.82 分、 m/z 583 MH^+ 。¹H-NMR : (DMSO-d₆, 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.84 (d, 51Hz) 及び 5.67 (d, 51Hz)

実施例 20 B : LCMS 保持時間 3.84 分、 m/z 583 MH^+ 。¹H-NMR : (DMSO-d₆, 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 21 : (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69】



10

20

【0230】

実施例 21 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 21) 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 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 21 A : LCMS 保持時間 3.72 分、 m/z 570 MH^+ 。¹H-NMR : (DMSO-d₆, 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)

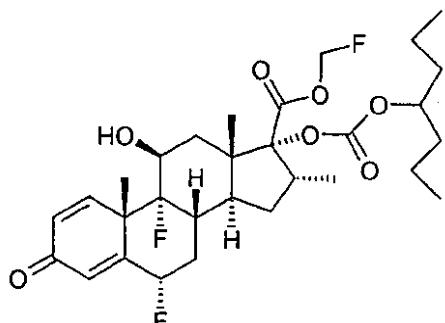
30

実施例 21 B : LCMS 保持時間 3.75 分、 m/z 570 MH^+ 。¹H-NMR : (DMSO-d₆, 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 22 : (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

【化70】



40

【0232】

50

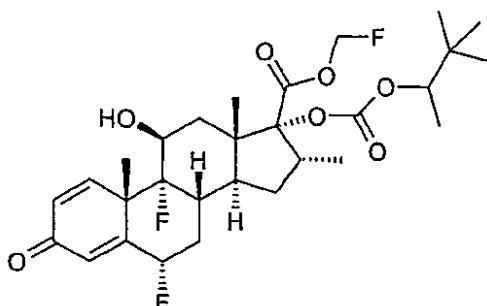
実施例 2-2 は、(6,11,16,17)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-({[(1-プロピルブチル)オキシ]カルボニル}オキシ)アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体 2-2)から、実施例 4 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 5 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、1:1 のジエチルエーテル：シクロヘキサンを用いて精製して表題の化合物を得た：LCMS 保持時間 3.82 分、m/z 571 MH⁺

【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)アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル

10

【化71】



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)アンドロスター-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：

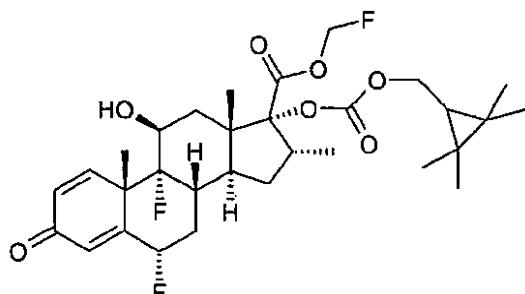
実施例 2-3A：LCMS 保持時間 3.77 分、m/z 557 MH⁺。¹H-NMR：(DMSO-d₆, 400 MHz) 17 フルオロメチレンプロトン 5.84 (dd, 50.5, 2Hz) 及び 5.67 (dd, 50.5, 1Hz)

実施例 2-3B：LCMS 保持時間 3.78 分、m/z 557 MH⁺。¹H-NMR：(DMSO-d₆, 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)アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル

【化72】



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

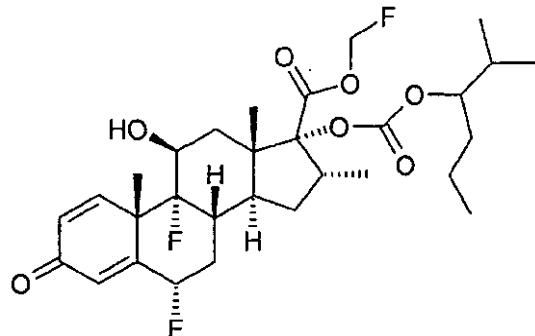
50

ニル)オキシ]アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体24)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2g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: LCMS保持時間3.89分、m/z 583 MH⁺

【0237】

実施例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ー-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル

【化73】



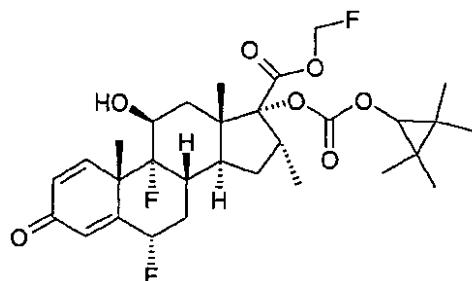
【0238】

実施例25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)ブチル]オキシ]カルボニル)オキシ]-3-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体25)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10g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: LCMS保持時間3.84分、m/z 571 MH⁺

【0239】

実施例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)アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル

【化74】



【0240】

実施例26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)オキシ]カルボニル)オキシ)アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体26)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: LCMS保持時間3.82分、m/z 569 MH⁺

【0241】

実施例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

10

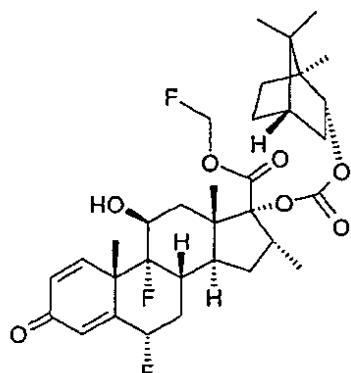
20

30

40

50

】オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル
 ル
 【化75】



10

【0242】

実施例27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]アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体27)から、実施例10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10g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⁺

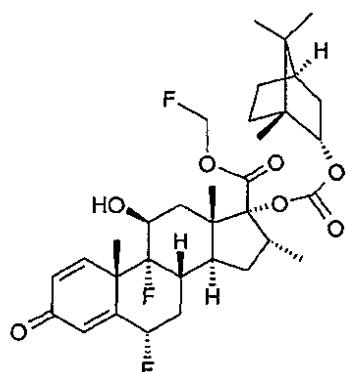
20

【0243】

実施例28:(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]アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル
 ル

30

【化76】



【0244】

実施例28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]アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体28)から、実施例10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10g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⁺

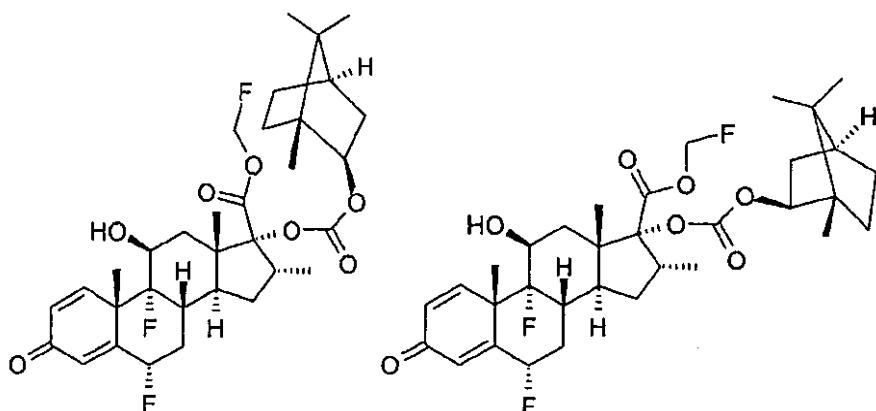
40

【0245】

実施例29:(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]アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボン酸フルオロメチル
 ル

50

【化77】



10

【0246】

実施例29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,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29)から、実施例10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。

【0247】

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29A: LCMS保持時間4.00分、m/z 609 MH⁺。¹H-NMR:(DMSO-d₆, 400MHz) 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29B: LCMS保持時間4.00分、m/z 609 MH⁺。¹H-NMR:(DMSO-d₆, 400MHz) 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)

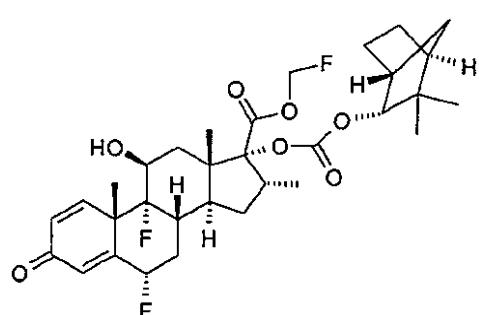
【0248】

実施例30:(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

20

30

【化78】



40

【0249】

実施例30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30)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10g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⁺

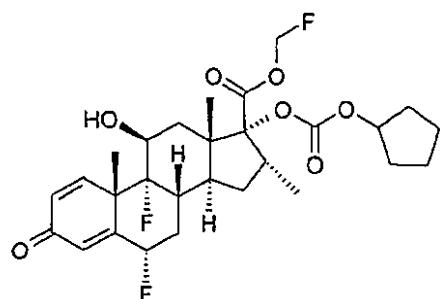
【0250】

実施例31:(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79】



10

【0251】

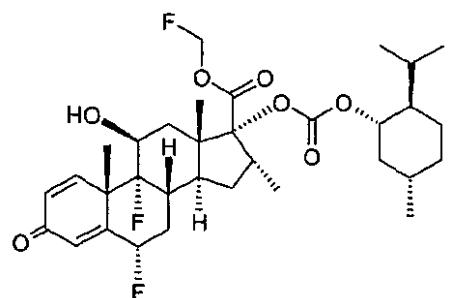
炭酸ナトリウム (313 mg, 2.95 mmol) を、無水 N,N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の (6_α,11_β,16_α,17_β) - 17 - {[(シクロペンチルオキシ)カルボニル]オキシ} - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体31) (150 mg, 0.29 mmol) の攪拌溶液に加え、室温で 30 分間攪拌した後、この混合物を窒素下に -20° に冷却した。プロモフルオロメタン (45 μl, 0.80 mmol) を加え、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 μl, 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) : L C M S 保持時間 3.63 分、m/z 541 M H⁺

20

【0252】

実施例32 : (6_α,11_β,16_α,17_β) - 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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化80】



30

【0253】

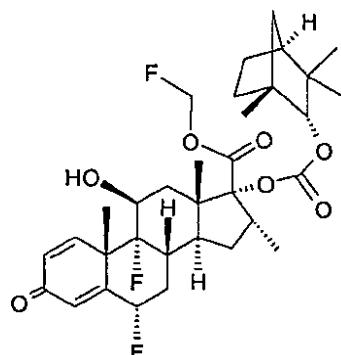
実施例32は、(6_α,11_β,16_α,17_β) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - {[(1S,2R,5S) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチルエチル)シクロヘキシル]オキシ}カルボニルオキシ] - 3 - オキソアンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体32) から、実施例1のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。L C M S 保持時間 4.80 分、m/z 611 M H⁺

40

【0254】

実施例33 : (6_α,11_β,16_α,17_β) - 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]アンドロスター - 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】

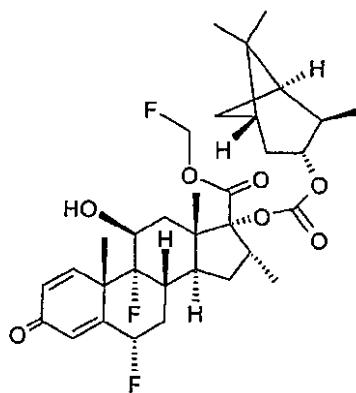
実施例 3 3 は、(6₁₁,16₁₇) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1R,2R,4S) - 1,3,3 - トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 3 3) から、実施例 1 0 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 1 0 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% 酢酸エチル勾配を用いて 20 分間かけて精製し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 : (6₁₁,16₁₇) - 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]アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

20

【化 8 2】



30

【0 2 5 7】

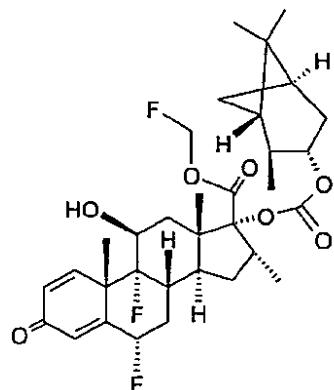
実施例 3 4 は、(6₁₁,16₁₇) - 6,9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - [({[(1R,2R,3R,5S) - 2,6,6 - トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ - 3 - イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 3 4) から、実施例 1 0 のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を 10 g のシリカ Bond Elut カートリッジ上で、シクロヘキサン中の 0 ~ 100% 酢酸エチル勾配を用いて 20 分間かけて精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 : (6₁₁,16₁₇) - 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]アンドロスター - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化83】



10

【0259】

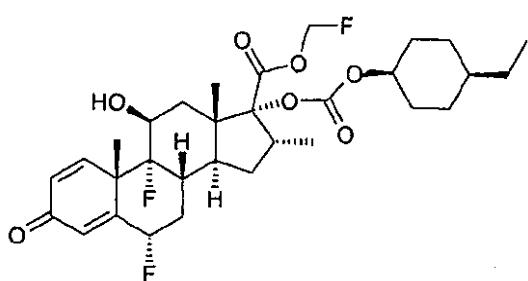
実施例35は、(6,11,16,17)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘpta-3-イル]オキシ}カルボニル)オキシ]アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体35)から、実施例10のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を10gのシリカBond Elutカートリッジ上で、シクロヘキサン中の0~100%酢酸エチル勾配を用いて20分間かけて精製して表題の化合物を得た: LCMS保持時間4.00分、m/z 609 MH⁺

20

【0260】

実施例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-カルボン酸フルオロメチル

【化84】



30

【0261】

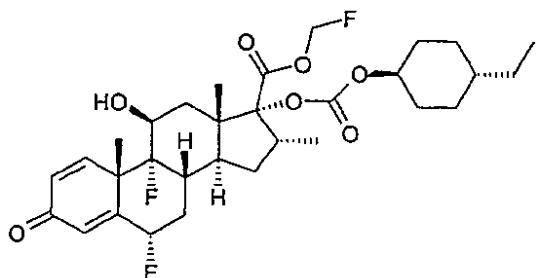
実施例36は、(6,11,16,17)-17-([(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル)オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体36)から、実施例19のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を1gのシリカBond Elutカートリッジ上で、1:1のジエチルエーテル:シクロヘキサンで溶離して精製して表題の化合物を得た: LCMS保持時間3.92分、m/z 583 MH⁺

40

【0262】

実施例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-カルボン酸フルオロメチル

【化 8 5】



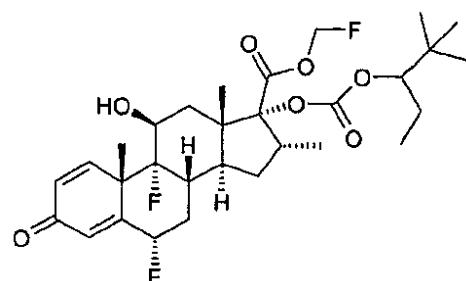
【 0 2 6 3 】

実施例 37 は、(6,11,16,17) - 17 - ({{(トランス - 4 - エチルシクロヘキシリ)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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸 (中間体 37) から、実施例 19 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 3.97 分、m/z 583 MH⁺

$\overline{[0 \ 2 \ 6 \ 4]}$

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ー - 1,4 - ジエン - 17 - カルボン酸フルオロメチル

【化 8 6】



【 0 2 6 5 】

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ー - 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 M H⁺

药理学的活性

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ピトロアッセイで評価することができる。

【 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 度 1 時間処理する。次いで細胞を腫瘍壞死因子 (T N F , 10 ng/ml) で 16 時間刺激し、その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 C 5 0 値を推定した。

【0267】

実施例1～38の化合物のpIC₅₀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pIC₅₀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の合物のpIC₅₀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

10

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EC₅₀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。

【0271】

20

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。

【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%ハイクローン、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/μlとなし、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、70μlの懸濁細胞を分配した。24時間後に10μl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pEC₅₀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pEC₅₀値は、このアッセイで<8であった。

【0275】

40

明細書及び請求項の全体を通して、文脈が別のことと要求しない限り、「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。

【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 26 March 2007	Date of mailing of the international search report 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 Wachtorn, 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, L, A, 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
ZB13
4C091 AA01 BB03 BB05 CC01 DD01 EE07 FF04 FF13 GG01 HH01
HH03 JJ03 KK02 KK12 LL01 MM03 NN02 NN04 PA03 PA09
PA12 PB01 QQ01
4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AB22 AC48 BB20 BB24 BE12 KA53
KA57

【要約の続き】

