

(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2009-512633

(P2009-512633A)

(43) 公表日 平成21年3月26日 (2009.3.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07J 7/00 (2006.01)</b>	C O 7 J 7/00 C S P	4 B O 6 3
<b>A61K 31/57 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/57	4 C O 7 6
<b>A61K 31/565 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/565	4 C O 8 6
<b>A61K 9/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/06	4 C O 9 1
<b>A61K 9/70 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/70 4 O 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 98 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-532784 (P2008-532784)  
 (86) (22) 出願日 平成18年9月28日 (2006.9.28)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年6月2日 (2008.6.2)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/066842  
 (87) 国際公開番号 W02007/039544  
 (87) 国際公開日 平成19年4月12日 (2007.4.12)  
 (31) 優先権主張番号 05109126.2  
 (32) 優先日 平成17年9月30日 (2005.9.30)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)  
 (31) 優先権主張番号 06118034.5  
 (32) 優先日 平成18年7月28日 (2006.7.28)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

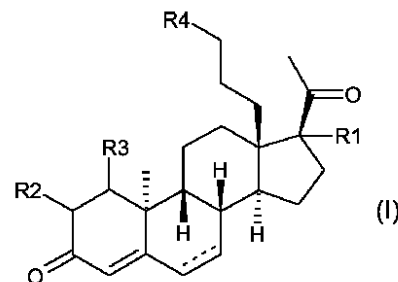
(71) 出願人 391027619  
 ゾルファイ ファーマスーティカルズ ゲ  
 ゼルシャフト ミット ペシュレンクテル  
 ハフツング  
 Solvay Pharmaceutic  
 als GmbH  
 ドイツ連邦共和国 ハノーヴァー ハンス  
 -ベックラー-アレー 20  
 Hans-Boeckler-Allee  
 20, D-30173 Hannov  
 er, Germany  
 (74) 代理人 100061815  
 弁理士 矢野 敏雄  
 (74) 代理人 100094798  
 弁理士 山崎 利臣

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロゲステロン受容体モジュレーター化合物としての新規のC18修飾レトロステロイド

## (57) 【要約】

本明細書ではプロゲステロン受容体モジュレーターを表す一般式 (I) の新規のレトロステロイド化合物、およびそれらの生成、ならびにこれらの化合物を含有する医薬品を記述する。前述の化合物は、好ましくは、子宮内膜症および子宮筋腫等の良性婦人科障害の治療、ならびに女性の避妊およびホルモン補充療法で使用される。

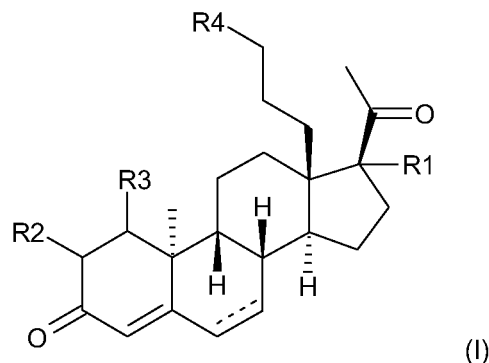


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I)

## 【化 1】



10

[ 式中、

R 1 は、水素、-OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、および-O-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選択され；

R 2 および R 3 は、両方ともに水素であり、共にメチレン基を形成し；

R 4 は、-O-R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、およびアリールからなる群から選択され；

20

ここで、任意のヘテロアリールまたは任意のアリールが、-CHO；-CO-O-R<sup>9</sup>、-CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>9</sup>、-CH<sub>2</sub>-O-CO-R<sup>11</sup>、-CH<sub>2</sub>-O-CO-NHR<sup>12</sup>、-CH=N-O-R<sup>14</sup>、-CH=N-O-CO-NHR<sup>12</sup>、-CH=N-O-CO-R<sup>11</sup>、-CH=N-O-CO-O-R<sup>14</sup>、-CN；-CH<sub>2</sub>-NH-CO-NHR<sup>12</sup>、-CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>11</sup>、-CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-R<sup>14</sup>、-ハロゲン、-O-R<sup>9</sup>、-O-CO-R<sup>11</sup>；-O-CO-NHR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>10</sup>-CO-R<sup>11</sup>、-NR<sup>10</sup>-CO-NHR<sup>12</sup>、-NR<sup>10</sup>-CO-O-R<sup>14</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、およびハロゲン化-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換される、または、

30

ここで、任意のアリールが、隣接する炭素原子に結合し、かつ飽和環または部分不飽和環の 5、6、7、もしくは 8 - 員環系に組み合わされ、N 原子の数が 0、1、2、もしくは 3 個であり、O および S 原子の数が各々 0、1、もしくは 2 個である N、O、および S からなる群から選択される 1、2、または 3 個のヘテロ原子を任意に含む 2 つの基によって任意に置換され；

R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、および R<sup>14</sup> は、水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、およびハロゲン化-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から独立して選択され；または

40

R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> が結合される窒素原子と共に R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は、複素環の 4 -、5 -、6 -、7 - または 8 - 員環系を形成し、この複素環は飽和、部分不飽和、または芳香族であり；付加的な N 原子の数が 0、1、2、もしくは 3 個であり、O および S 原子の数が各々 0、1、もしくは 2 個である N、O、および S からなる群から選択される 1、2、または 3 個の付加的なヘテロ原子を任意に含み；およびこの環は複数の縮合環系の任意の部分である ] で示される化合物、ならびにそのすべての互変異性体、立体異性体、プロドラッグ、およびその塩。

## 【請求項 2】

R 4 は、-O-R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、およびアリールからなる群から選択され、

ここで、任意のアリールが、-CHO；-CO-O-R<sup>9</sup>、-CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>9</sup>；-CH=N-O-R<sup>14</sup>、-CH=N-O-CO-NHR<sup>12</sup>、-CH=N-O-CO-R<sup>11</sup>、-CH=N-O-CO-O-R<sup>14</sup>、-CH<sub>2</sub>-NH-CO-NHR<sup>12</sup>、-CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>11</sup>、-CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-R<sup>14</sup>、-

50

ハロゲンおよび - O - R<sup>9</sup> からなる群から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換され、または

ここで、任意のアリールが、隣接する炭素原子に結合し、かつ飽和環または部分不飽和環の 5、6、もしくは 7 - 員環系に組み合わされ、N 原子の数が 0、1、もしくは 2 個であり、O 原子の数が 0、1、もしくは 2 個である N および O からなる群から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を任意に含む 2 つの基によって任意に置換され；

R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、および R<sup>14</sup> は、水素、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、およびハロゲン化 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルからなる群から独立して選択され；または

R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> が結合される窒素原子と共に R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は、複素環の 5 -、6 -、または 7 - 員環系を形成し、この複素環は飽和または部分不飽和であり；および付加的な N 原子の数が 0、1、もしくは 2 個であり、O 原子の数が 0 もしくは 1 個である N および O からなる群から選択される 1 または 2 個の付加的なヘテロ原子を任意に含む、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物。

#### 【請求項 3】

R<sup>1</sup> は、水素および - O - CO - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルからなる群から選択され；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、両方ともに水素であり；

R<sup>4</sup> は、- OH、フェニル、フリル、およびピリジルからなる群から選択され、ここで、任意のフェニルが、メタ位またはパラ位またはメタ位およびパラ位の両位で、- CHO；- CO - O - R<sup>9</sup>、- CO - NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、- CH<sub>2</sub> - O - R<sup>9</sup>；- CH = N - O - R<sup>14</sup>、- CH = N - O - CO - NHR<sup>12</sup>、- ハロゲンおよび - O - R<sup>9</sup> からなる群から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換され；またはここで、任意のフェニルが、隣接する炭素原子に結合し、および飽和環状の 5 -、6 -、または 7 - 員環系に組み合わされ、任意に 1 または 2 個の O 原子を含む 2 つの基によって任意に置換され、；および

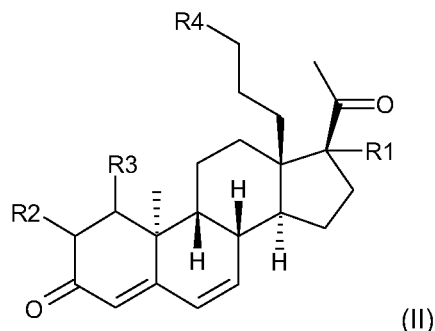
R<sup>9</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、および R<sup>14</sup> は、水素、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、およびハロゲン化 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルからなる群から独立して選択され；または

R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> が結合される窒素原子と共に R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は、飽和複素環の 5 -、6 -、または 7 - 員環系を形成し、それが N および O からなる群から選択される 1 つの付加的なヘテロ原子を任意に含む、請求項 1 または 2 に記載の一般式 (I) の化合物。

#### 【請求項 4】

一般式 (II)

#### 【化 2】



の化合物である、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

一般式 (III)

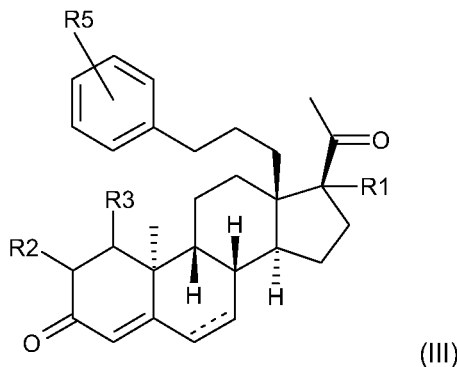
10

20

30

40

## 【化 3】



10

[ 式中、R<sup>1</sup> は、-OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、および-O-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選択され；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、両方ともに水素である、または共にメチレン基を形成し；

R<sup>5</sup> は、-CHO；-CO-O-R<sup>9</sup>、-CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>9</sup>、-CH<sub>2</sub>-O-CO-R<sup>11</sup>、-CH<sub>2</sub>-O-CO-NHR<sup>12</sup>；-CH=N-O-R<sup>14</sup>、-CH=N-O-CO-NHR<sup>12</sup>、-CH=N-O-CO-R<sup>11</sup>、-CH=N-O-CO-O-R<sup>14</sup>、-CN；-CH<sub>2</sub>-NH-CO-NHR<sup>12</sup>、-CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>11</sup>、-CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-R<sup>14</sup>、-ハロゲン、-O-R<sup>9</sup>、-O-CO-R<sup>11</sup>、-O-CO-NHR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>10</sup>-CO-R<sup>11</sup>、-NR<sup>10</sup>-CO-NHR<sup>12</sup>、-NR<sup>10</sup>-CO-O-R<sup>14</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、およびハロゲン化-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選択され；

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、および R<sup>14</sup> は、水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、およびハロゲン化-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から独立して選択され；または

R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> が結合される窒素原子と共に R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は、複素環の 4 -、5 -、6 -、7 - または 8 - 員環系を形成し、それは飽和、部分不飽和、または芳香族であり；および付加的な N 原子の数が 0、1、2、もしくは 3 個であり、O および S 原子の数が各 0、1、もしくは 2 個である N、O および S からなる群から選択される 1、2、または 3 個の付加的なヘテロ原子を任意に含み；およびこの環は複数の縮合環系の任意の部分である ] で示される化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

20

30

## 【請求項 6】

R<sup>1</sup> は、水素および -O-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選択され；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、両方ともに水素であり；

R<sup>5</sup> は、-CHO；-CO-O-R<sup>9</sup>、-CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>9</sup>；-CH=N-O-R<sup>14</sup>、-CH=N-O-CO-NHR<sup>12</sup>、-ハロゲン、および -O-R<sup>9</sup> からなる群から選択され；ならびに

R<sup>9</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、および R<sup>14</sup> は、水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、およびハロゲン化-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から独立して選択され；または

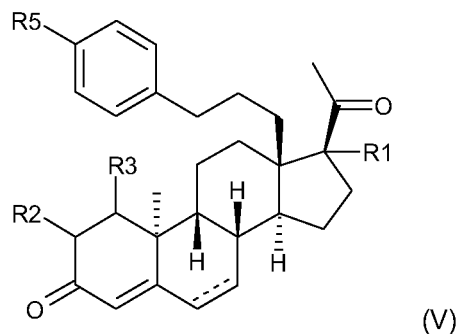
R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> が結合される窒素原子と共に R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は、複素環の 5 -、6 -、または 7 - 員環系を形成し、これは飽和または部分不飽和であり；付加的な N 原子の数が 0、1、もしくは 2 個であり、O 原子の数が 0 もしくは 1 個である N および O からなる群から選択される 1 または 2 個の付加的なヘテロ原子を任意に含む、請求項 5 に記載の一般式 (III) の化合物。

40

## 【請求項 7】

化合物が一般式 (V)

## 【化 4】



10

である、請求項 5 および 6 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 8】

18 - [ 2 - ( 4 - オキシミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - ( ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 1 ) 、  
 18 - [ 2 - ( 4 - オキシミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - ( ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 2 ) 、  
 18 - [ 2 - ( 4 - オキシミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - 3 , 20 - ジオキソ - ( ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 17 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 3 ) 、

20

18 - [ 2 - ( 4 - N - エチルカルバモイル - オキシミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - ( ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 4 ) 、  
 18 - [ 2 - ( 4 - N - エチルカルバモイル - オキシミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - ( ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 5 ) 、  
 18 - [ 2 - ( 4 - N - エチルカルバモイル - オキシミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - 3 , 20 - ジオキソ - ( ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 17 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 6 ) 、

18 - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシメチル - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 7 ) 、

18 - ( 2 - [ 4 - ヒドロキシメチル - フェニル ] - エチル ) - 3 , 20 - ジオキソ - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 17 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 8 ) 、

30

18 - [ 2 - ( 4 - ホルミル - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 9 ) 、

18 - [ 2 - ( 4 - ホルミル - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 10 ) 、

18 - [ 2 - ( 4 - ホルミル - フェニル ) - エチル ] - 3 , 20 - ジオキソ - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 17 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 11 ) 、

18 - [ 2 - ( 4 - ホルミル - フェニル ) - エチル ] - 3 , 20 - ジオキソ - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 17 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 12 ) 、

18 - [ 2 - ( 4 - ホルムアミド - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 13 ) 、

40

18 - [ 2 - ( 4 - ギ酸 - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 14 ) 、

18 - [ 2 - ( 4 - ギ酸 - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 15 ) 、

18 - [ 2 - フェニル ] - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 16 ) 、

18 - [ 2 - フェニル ] - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 17 ) 、

18 - [ 2 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - エチル ] - ( 9 , 10 ) -

50

プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 18 ) 、  
 18 - [ 2 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - エチル ] - ( 9 , 10 ) -  
 プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 19 ) 、  
 18 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグ  
 ナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 20 ) 、  
 18 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグ  
 ナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 21 ) 、  
 18 - [ 2 - ピリジン - 3 - イル - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン -  
 3 , 20 - ジオン ( 第 22 ) 、  
 18 - [ 2 - ピリジン - 3 - イル - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジ  
 エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 23 ) 、  
 18 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4  
 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 24 ) 、  
 18 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4  
 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 25 ) 、  
 18 - [ 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4  
 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 26 ) 、  
 18 - [ 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4  
 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 27 ) 、  
 18 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグ  
 ナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 28 ) 、  
 18 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグ  
 ナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 29 ) 、  
 18 - [ 2 - ( 3 - トリフルオロ - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 )  
 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 30 ) 、  
 18 - [ 2 - ( 3 - トリフルオロ - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 )  
 - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 31 ) 、  
 18 - { 2 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - フェニル ] - エチル } - ( 9 ,  
 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 32 ) 、および  
 18 - { 2 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - フェニル ] - エチル } - ( 9 ,  
 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 33 ) の典型的な化合物か  
 らなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 9】

活性成分として、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物  
 、またはその薬学的に許容される塩またはプロドラッグの薬理的有効量および少なくとも  
 1 つの薬学的に許容される担体および / または少なくとも 1 つの薬学的に許容される補助  
 物質を含む医薬組成物。

#### 【請求項 10】

さらに、少なくとも 1 つの低容量の天然または合成のエストロゲンまたはそのプロドラ  
 ッグを含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 11】

使用される前記エストロゲンが、天然エストロゲンである、請求項 10 に記載の医薬組  
 成物。

#### 【請求項 12】

前記医薬組成物が、子宮内器具、経皮パッチまたはゲルの形態である、請求項 9 から 1  
 1 までのいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 13】

薬剤として使用するための、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の化合物、また  
 はその薬学的に許容される塩またはプロドラッグ。

#### 【請求項 14】

10

20

30

40

50

プロゲステロン受容体によって媒介される、または前記プロゲステロン受容体の調節によって治療されることが可能な疾患もしくは状態の治療もしくは予防の薬剤の製造のための、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 15】

個体においてプロゲステロン受容体によって媒介される、または前記プロゲステロン受容体の操作によって治療されることが可能な疾患もしくは状態の治療もしくは予防のための、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の化合物の有効量での使用。

【請求項 16】

プロゲステロン受容体によって媒介される、または前記プロゲステロン受容体の調節によって治療されることが可能な前記疾患または前記状態が、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮平滑筋腫、子宮内膜増殖症、月経困難症、機能不全性子宮出血、月経過多、不正子宮出血、過多月経、顔面紅潮、気分障害、髄膜腫、ホルモン依存性癌、女性の骨粗鬆症、クッシング症候群、大うつ病、神経変性疾患、アルツハイマー病、および脱髄疾患から選択される、請求項 14 または請求項 15 に記載の使用。

10

【請求項 17】

前記ホルモン依存性癌が、女性の性ステロイド依存性癌、卵巢癌、乳癌、子宮内膜癌、および前立腺癌からなる群から選択される、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

女性の避妊用、受胎能の調節用、または女性のホルモン補充療法用の薬剤の製造のための、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

20

【請求項 19】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩またはプロドラッグの前記状態を治療する有効量を個体に投与することを含む、プロゲステロン受容体によって媒介される状態、または前記プロゲステロン受容体の調節によって治療されることが可能な前記状態を有する前記個体を治療する方法。

【請求項 20】

プロゲステロン受容体によって媒介される、また前記プロゲステロン受容体の調節によって治療することが可能な前記状態が、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮平滑筋腫、子宮内膜増殖症、月経困難症、機能不全性子宮出血、月経過多、不正子宮出血、過多月経、顔面紅潮、気分障害、髄膜腫、ホルモン依存性癌、女性の骨粗鬆症、クッシング症候群、大うつ病、神経変性疾患、アルツハイマー病、および脱髄疾患から選択されることを特徴とする、請求項 19 に記載の方法。

30

【請求項 21】

前記ホルモン依存性癌が、女性の性ステロイド依存性癌、卵巢癌、乳癌、子宮内膜癌、および前立腺癌からなる群から選択される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記状態が、女性のホルモン補充療法で軽減される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の化合物の医薬的に有効量を個体に投与することを含む、前記個体での受胎能を調節する方法。

40

【請求項 24】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の化合物の医薬的に有効量を個体に投与することを含む、前記個体に避妊を提供する方法。

【請求項 25】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の化合物を、プロゲステロン受容体を調節する有効量で個体に投与することを含む、前記個体でのプロゲステロン受容体を調節する方法。

【請求項 26】

前記調節が活性化である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

50

(a) 請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の化合物を標識すること；

(b) 細胞または細胞抽出物を標識した前記化合物と接触させること；

(c) プロゲステロン受容体の存在を決定するために、接触させた前記細胞または前記細胞抽出物を試験すること、

とを含む細胞または細胞抽出物でのプロゲステロン受容体の存在を決定する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プロゲステロン受容体のモジュレーター（すなわち、作用薬、部分的作用薬、および拮抗薬）になり得る新規のレトロステロイド誘導体、その塩、これらの化合物を含む医薬品、これらの化合物の製造方法、および前述の化合物の用途に関する。本発明は、有益な効果が本明細書に開示される、または本明細書および当技術分野の一般知識から当業者にとって明白である有益な効果を与える薬剤の製造のために、本明細書に開示される化合物の用途に関する。本発明は、また、疾患または状態を治療するまたは予防する薬剤の製造のために本発明の化合物の用途に関する。より詳細には、本発明は、ここに開示される、または本明細書から当業者にとって明白であり、かつ当技術分野で一般知識である疾患または状態の治療のための新規の用途に関する。本発明の実施形態では、本明細書に開示される特異的な化合物は、プロゲステロン受容体によって媒介される疾患もしくは状態の治療、またはそれらの受容体の調節によって治療され得る疾患もしくは状態の治療に有用な薬剤の製造のために使用される。特に、本発明は、良性婦人科障害、特に、子宮内膜症、子宮筋腫、および機能不全性子宮出血の治療または予防、女性のホルモン避妊法またはホルモン補充療法での、前述の新規レトロステロイド誘導体の治療用途に関する。

10

20

【0002】

背景技術

本発明の背景技術を理解するために、本明細書に使用する刊行物および他の資料、ならびに特に、診療に関して付加的な詳細を提供するための症例は、本明細書に参照することによって援用され、先行技術であると認められない。

【0003】

プロゲステロンおよびプロゲステロン受容体

プロゲステロンは、月経周期中および妊娠中、卵巣または胎盤から大量に分泌される。エストロゲンと組み合わせて、プロゲステロンは、月経周期に子宮の粘膜の周期性変化を起こす。妊娠中、プロゲステロンは、子宮筋層の弛緩を制御し、脱落膜組織の機能を維持する。排卵後、上昇したプロゲステロンのレベルの影響下で、子宮の粘膜は、胚芽（胚盤胞）の着床を可能にする状態に変わる。微妙な方法で、プロゲステロンは、排卵の過程の制御に関与する。プロゲステロンは、エストロゲンと関連して抗排卵の特性を有することが知られている。後者の発見は、卵胞の成熟およびその排卵の必要条件である下垂体ゴナドトロピン分泌の抑制に由来する。対照的に、成熟卵胞の比較的低いプロゲステロン分泌が、排卵の準備および誘発のために積極的な役割を果たすことは明らかである。これに関連して、下垂体の機序（ゴナドトロピン分泌に関するプロゲステロンの時間制限、いわゆるポジティブフィードバック）は、重要な役割を果たす。さらに、プロゲステロンが子宮内膜に対して決定的な影響を与えることが知られている。子宮内膜の増殖は、子宮組織でのエストロゲン媒介有糸分裂の抑制によって阻害される。

30

40

【0004】

PRモジュレーターおよびSPRM

本発明の範囲内で、プロゲステロン受容体（PR）モジュレーターは、用語「PR」が常にプロゲステロン受容体（PR）および/またはプロゲステロン受容体（PR）アイソフォームを含むPRに対する高親和性および/または高特異性を示す作用薬、部分的作用薬（すなわち、部分的活性化薬および/または組織特異的活性化薬）および/または拮抗薬であり得る化合物を含む。一般的に言われるのは、前述の天然リガンドの効果を阻害する化合物は拮抗薬であり、一方PRに結合し、天然ホルモン、すなわちプロゲス

50



テロンの作用を模倣する化合物は、作用薬と名付けられる。好ましくは、(選択的)PRモジュレーター(通常、SPRMと呼ばれる)は、*in vitro*、例えば、PR発現細胞系でプロゲステロン依存性酵素の測定法を用いて測定されるPRで、および/または *in vivo*、例えば、古典的な生物検定法であるMcPhail試験を用いて決定されるPRでアゴニスト活性および拮抗活性を有する。McPhail試験は、ウサギで黄体ホルモン薬および抗黄体ホルモン薬の効果を評価する[McPhail、1934]。PRで化合物のアゴニスト活性および拮抗活性を決定するための典型的な*In vitro*アッセイは、いわゆる「APアッセイ」(プロゲステロン依存性の内因性アルカリホスファターゼ(AP)発現アッセイ)であり、ヒト乳癌T47D細胞系を用いる[Di Lorenzo、1991およびSobek、1994]。

10

#### 【0005】

SPRMのメソプロゲスチンとしてのさらに最新の定義は、国際公開第01/15679号に提示される：プロゲスチン(PR作用薬)および抗プロゲスチン(PR拮抗薬)を組み合わせると、メソプロゲスチンは、純粋なプロゲスチンまたは抗プロゲスチンのいずれかと比べると、PRに高結合親和性を示すが、異なる薬理学的特性を示す。メソプロゲスチンは、*in vitro*で、または一般的に使用される*in vivo*での生物学的試験で測定されることが可能なプロゲステロンアゴニスト活性を有する。しかしながら、この活性は、用量反応曲線のプラトーでは天然プロゲステロンの活性より下回る。従って、メソプロゲスチンは、中間の活性レベルでPRの機能を安定させ、婦人科治療における様々な臨床応用のための論理的根拠を提供する。

20

#### 【0006】

ウサギで黄体ホルモン薬の効果および抗黄体ホルモン薬の効果を評価する古典的な生物検定(McPhail試験)[McPhail、1934]では、プロゲステロンは、最高4のMcPhailスコア(定義による)を生じる。国際公開第01/15679号に記述される定義によると、プロゲステロンを除外してメソプロゲスチンを用いる治療は、しかしながら、RU486(ミフェプリストン)のいかなる用量でもそれよりは高いMcPhailスコア、すなわち、約0.5~1.0、好ましくは約2.0~3.0となるが、臨床的に意義のある用量、すなわち、0.01mg~30mg/ウサギでの用量反応曲線のプラトーでは4よりも極めて低いスコアとなる。プロゲステロン機能を拮抗するためのメソプロゲスチンの能力は、3~4の範囲のMcPhailスコアを誘導するプロゲステロン用量を用いるMcPhail試験で試験されることも可能である。SPRMは、かなりの程度までプロゲステロンの効果を阻害するが、最大の阻害は、RU486または他の純粋な抗プロゲスチン、例えば、オナプリストン等で誘導可能な程度以下である。

30

#### 【0007】

##### 好ましい適応症

PRモジュレーターは、女性の生殖器系の調節、および女性のホルモン依存性疾患(例えば、Spitzにおける検討[2003、ステロイド])の治療で広く使用されてきた。特に、子宮内膜症、子宮平滑筋腫(子宮筋腫または筋腫)、腺筋症、機能不全性子宮出血(月経過多および不正子宮出血)、および月経困難症等の良性婦人科病変は、PRモジュレーターの投与によって治療されることが可能である。さらに、SPRMは、子宮内膜増殖症、髄膜腫、卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌、および前立腺癌等のホルモン依存性癌、ならびに女性の骨粗鬆症の治療に有用であり得る。SPRMは、また女性のホルモン補充療法、例えば顔面紅潮および/または気分障害等の閉経後女性のホルモン障害の治療で使用されることが可能である。さらに、SPRMは女性の避妊薬で使用されることが可能である。

40

#### 【0008】

子宮内膜症は、生殖年齢にある女性の10~15%に影響を及ぼす周知の婦人科障害である。子宮内膜症は、子宮腔の外側の生存可能な子宮内膜腺および間質細胞の存在として定義される良性疾患であり、骨盤領域で最も高い頻度で発見される。子宮内膜症を発症する女性において、逆行性月経(最も可能性の高い機序)によって腹膜腔に入る子宮内膜細

50

胞は、腹膜上皮に付着し、侵入する能力を有し、次いで移植し増殖することができる。移植組織は、子宮で子宮内膜として同様の方法で月経周期のステロイドホルモンに反応する。浸潤病変および体から排出されないこれらの病変からの血液は、周辺組織で炎症を引き起こす。子宮内膜症の最も一般的な症状は、原発性または続発性月経困難症、性交疼痛、および（慢性的）骨盤痛、特に、月経期前および月経期間中である。さらに、症状は、排尿障害、尿道閉塞および／または膀胱浸潤に続発する種々の泌尿生殖器症状、痛みを伴う排便、直腸圧、排便切迫および腸閉塞症、月経過多または不正子宮出血を含む異常出血、原発性または続発性不妊症、反復自然流産を含み得る。これらの症状の発生は、病変の程度に関連しない。軽度の子宮内膜症の女性が激痛を有する可能性がある一方、重症の子宮内膜症の女性のなかには、無症状の人もいる。現在までに、子宮内膜症を診断するための使用可能な信頼性の高い非侵襲的検査はない。この疾患を診断するためには、腹腔鏡検査を実施する必要がある。子宮内膜症は、米国不妊学会（AFS）によって定められた4段階に従って分類される。子宮内膜症の位置および程度によって、段階Ⅳは重度であり、段階Ⅰが微小疾患に対応する。子宮内膜症は、不妊症女性の最大50%に見つけられる。しかしながら、現在、軽度の子宮内膜症と不妊症の間の因果関係は証明されていない。中等度から重度の子宮内膜症は、不妊症につながる卵管損傷および癒着を引き起こす可能性がある。子宮内膜症の治療目的は、鎮痛、子宮内膜組織の回復、および受胎能力の回復（必要に応じて）である。2つの一般的な治療は、外科手術または抗炎症性および／またはホルモン療法もしくはそれらの併用療法である。

10

20

30

40

50

#### 【0009】

子宮平滑筋腫（子宮筋腫または筋腫）、良性腫瘍は、ヒト子宮の平滑筋細胞から発生する。子宮平滑筋腫は、女性の最大25%に臨床的に明らかであり、子宮摘出の最も一般的な単一の適応症である。遷延性および重い月経出血、骨盤内の圧力および疼痛、排尿障害、ならびに稀なケースでは生殖機能障害を含む、深刻な病的状態を引き起こす。筋腫の病態生理学は、よく解明されていない。筋腫は、粘膜下（子宮内膜の下）に、壁内（子宮筋層内）に、および漿膜組織に（子宮の漿膜区画から突出する）に見られるが、多くはこれらの3種類の形態が混在する。平滑筋腫内細胞の性ステロイド受容体の存在は、Tama yaら〔1985〕によって研究された。彼らは、プロゲステロンおよびアンドロゲン受容体のレベルと比較したエストロゲン受容体の比率が、対応する正常な子宮筋層内よりも平滑筋腫内で高いことを示した。外科手術は、長い間筋腫の主な治療法であった。さらに、筋腫を治療するために提案された薬物療法は、投与が様々な重篤な副作用と関連することが多い、アンドロゲンステロイドのダナゾールまたはゲストリノン、GnRH作用薬、およびプロゲステゲン等の種々のステロイドの投与を含む。

#### 【0010】

機能不全性子宮出血障害（機能障害または異常子宮出血、不正子宮出血および月経過多、過多月経）は、子宮内の器質性変化（例えば、子宮内膜癌、癌腫、ポリープ等）、全身性凝固障害、または異常妊娠（例えば、子宮外妊娠、切迫流産）に起因しない病的出血の形態である〔American College of Obstetricians and Gynecologists、1982〕。正常な月経の間の平均的失血は、約30mlであり、期間は平均5日間続く。失血が80mlを超える場合、それは病的と分類される〔Zahradnik、1992〕。不正子宮出血は、疼痛が付随することも付随しないこともある出血、月経または周期に結び付けられない出血と定義される。出血が7日間にわたって持続する場合、失血は、80mlを超えることが多い。月経過多は、疼痛が付随することも付随しないこともある、通常27～28日毎の月経であり、7日間にわたって持続するとき、ほとんどの場合80mlを超える失血量の増加が付随する。月経過多は、原因不明の症候群であり、婦人科で最も一般的な疾患の1つである。月経過多を適用される女性の60%は、5年以内に子宮摘出術を受ける。過多月経は、疼痛が付随することも付随しないこともある、通常27～28日毎の80mlを超える高い失血を伴う4～5日間の月経と定義され、時には、150mlを超える失血量の増加を付随すると定義されることもある。機能不全性子宮出血（主に不正子宮出血および月経過多）の形態は

、青春期および閉経期に特有であり、その間に卵胞刺激障害、無排卵、ならびに黄体および卵胞存続が集中して起こる。機能不全性子宮出血の発生率は高く、生殖年齢の女性にとって婦人科診察の理由で最多のものの1つである。機能不全性子宮出血のための受療率は、生殖年齢の33%であり、閉経周辺期および閉経後の69%である [Mencagliaら、1987]。

#### 【0011】

子宮平滑筋腫、子宮内膜症、および機能不全性子宮出血の治療に関して上述したすべては、他の良性婦人科障害にも同様に、特に腺筋腫および月経困難症にあてはまる。子宮平滑筋腫、子宮内膜症、および機能不全性子宮出血に関してこの明細書に前述したように、これらの良性婦人科疾患は、同等の方法で治療されることが可能である。しかしながら、使用できる薬品治療は、同じ重大な弱点に悩まされる。すなわち、ひとたび医薬品副作用が治療を受ける症状よりも重篤になれば、または療法を中断した後症状が再発すれば、それらの薬品治療は中止されなければならない。

10

#### 【0012】

##### SPRMとして作用する既知の化合物

ステロイド系のいくつかのPRモジュレーターは、文献で知られており、最近、再検討された。例えばSpitz [2005]、Spitz [2003、steroids]、Spitz [2003、Expert Opin Invest Drugs]を参照。非ステロイドPRモジュレーターは、Zhangら [2003]によって再検討された。

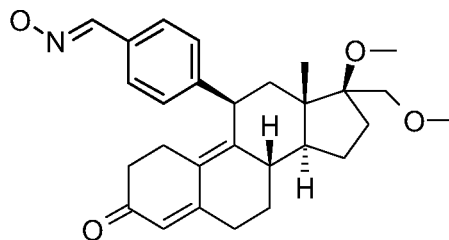
20

#### 【0013】

今までのところステロイド系で最も良く特徴づけられたPRモジュレーターは、アソプリスニル (J867) である。

#### 【0014】

##### 【化1】



30

#### 【0015】

この化合物は、動物およびヒトにおいて高いPR特異性を有するプロゲステロンの部分的作用薬/拮抗薬の効果を示す11-ベンズアルドキシム置換エストラトリエンのクラスに属する [Schubertら、2005]。アソプリスニル (J867) は、子宮筋腫および子宮内膜症の可能性のある経口治療のために開発中であると記述される。

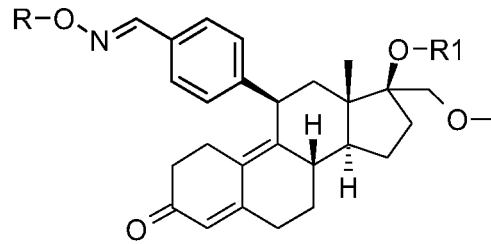
#### 【0016】

以下に示す一般構造体を有する11-ベンズアルドキシム置換エストラトリエンは、欧州特許第1229906号および欧州特許第0648778号からPRモジュレーターとして公知である。構造体中、Rは水素原子またはアルキル基であり得、R1は水素原子、アルキル基、もしくはアリアル基、または任意に置換されたアシル官能基であり得る。

40

#### 【0017】

## 【化 2】



## 【 0 0 1 8 】

10

国際公開第 99 / 45023 号は、S - 置換 11 - ベンズアルドキシム - エストラ - 4, 9 - ジエン - カルボン酸 - チオールエステルに関する。化合物は抗黄体ホルモン特性を有すると同時に、RU 486 のそれと比較してより著しく軽減される抗グルココルチコイド作用を有する。

## 【 0 0 1 9 】

欧州特許第 909764 号では、低親和性グルココルチコイド受容体親和性の存在下で PR への高結合親和性を有する 11 - ベンズアルドキシム - 9, 10 - エボキシ - エステル - 44 エン誘導体が、記述される。

## 【 0 0 2 0 】

20

国際公開第 01 / 44267 号は、芳香族側鎖およびその生産物にフルオロアルキル基を有する新規の 11 - フェニルエストラジエン誘導体を記述する。これらの化合物を含む化合物または医薬品は、抗ホルモ的に効果的であり、従って、コルチゾールまたはコルチコイドによって好ましくない影響を受ける疾患の治療、分泌コルチゾールの減少、乳汁分泌の刺激、月経困難症および筋腫の治療、クッシング病の治療および子宮頸部の成熟、認識能力の改善、子宮内膜症の治療またはホルモン補充療法 (HRT) に適している。

## 【 0 0 2 1 】

国際公開第 03 / 093292 号は、17 - フルオロアルキル - 11 - ベンズアルドキシム - ステロイドおよびその生成物、これらのステロイド、特に、子宮筋腫または月経困難症状等の婦人科疾患の閉経後補充療法のためのステロイドを含有する医薬品を開示する。

30

## 【 0 0 2 2 】

国際公開第 04 / 014935 号は、さらに、置換 11 - ベンズアルドキシム - ステロイド、特に、4 - (3 - オキソ - エストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル) - ベンズアルデヒドオキシム (女性の避妊、ホルモン補充療法、および婦人科障害の治療に有用な PR モジュレーターである) を記述する。

## 【 0 0 2 3 】

さらに、国際公開第 01 / 18025 号からは 11 - 置換 17 - アシル - 17 - プロピニルステロイドが公知であるが、国際公開第 00 / 34306 号は、17 - アシル - 17 - プロピニル - 11 - アリールステロイドおよび作用薬また拮抗薬のホルモン特性を有するそれらの誘導体を記述する。さらに、国際公開第 99 / 62928 号は 17 - アミノおよび 17 - ヒドロキシルアミノ - 11 - アリールステロイドを開示し、国際公開第 99 / 62929 号は 17 - ニトロ - 11 - アリールステロイドを開示し、および国際公開第 99 / 45022 号は作用薬または拮抗薬ホルモンの特性を有する 20 - ケト - 11 - アリールステロイドを開示する。

40

## 【 0 0 2 4 】

特に長期投与の間、既知のステロイド性 SPRM の有効性は、それらの望ましくない副作用プロファイルによって軽減される。例えば、女性の避妊薬としての合成プロゲステン (例えばノルゲストレル) の有効性は、乳癌および心疾患のリスク増加と比較検討されなければならない。同様に、プロゲステロン拮抗薬 (ミフェプリストン (RU 486)) は、子宮筋腫、子宮内膜症、および特定のホルモン依存性癌等の慢性の徴候に投与される場

50

合、グルココルチコイド受容体（GR）拮抗薬としてのその固有の交差反応性のために、患者に恒常性のアンバランスを引き起こし得る。

【0025】

従って、良好な組織選択性（例えば、乳房の組織以上に子宮組織に対する選択性）を提供し、PRに対する作用薬、部分的作用薬（すなわち、部分的活性化薬および／または組織特異的な活性化薬）および／または拮抗薬であり、好ましくはアゴニスト／拮抗性のバランスのとれたプロファイルを示す他のステロイドホルモン受容体以上にPRに対する良好な受容体選択性を有する化合物の同定は、女性の健康の改善において有意義な価値となる。

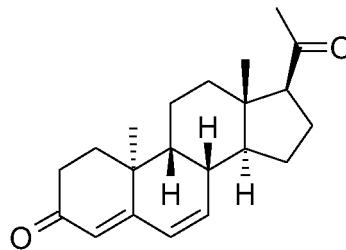
【0026】

既知のレトロステロイド

レトロステロイド、すなわち、9、10の立体配座を有するステロイドは、最新技術で周知である。以下の式を有する市販の化合物ジドロゲステロン（（9，10）-プレグナ-4，6-ジエン-3，20-ジオン）は、経口で有効な黄体ホルモンであり、通常、体内のプロゲステロン欠乏を補正するのに用いられる。照射および光化学反応によるジドロゲステロンの合成は、例えば、欧州特許第0152138B1号（米国特許第4，601，855号）および欧州特許第0558119B1号（米国特許第5，304，291号）内に記載される。

【0027】

【化3】



【0028】

さらに、プロゲステロン活性を有する既知のレトロステロイドは、例えば、米国特許第3，937，700号に開示されるように1，2-メチレン-3-ケト-4，6-ビスデヒドロ-6-ハロ-9，10-ステロイド、ならびにベルギー特許第652，597号および米国特許第3，304，314号に記載されるように3-ケト-4，6-ビスデヒドロ-6-ハロ-9，10-ステロイドである。さらに、米国特許出願第3，555，053号は、6-ハロ-または6-アルキル-9，10-ステロイドの製造の過程を記述する。一部の6，7-デヒドロ-9，10-ステロイドは、WestenhofおよびHartog [1965]によって記述される。さらに、レトロステロイド合成は、Hartogら [1972]の16-メチレン-17-アセトキシ-9，10-プレグナ-4，6-ジエン-3，20-ジオン誘導体の一部に、およびHalikesら [1972]の1，2-メチレン-17-アセトキシ-9，10-プレグナンに開示される。さらに、18-アルキル-9，10-プレグナン誘導体は、Van MoorselaarおよびHalikes [1969]によって開示される。しかしながら、現在までに知られているレトロステロイド化合物は、すべてプロゲステロン活性（すなわち、PR作用薬である）を有するように開発された。

【0029】

従って、改善されたアゴニスト様式および／または拮抗様式を有する、および現在公知の化合物よりも高い選択性を有するPRを治療的に調節する新規化合物の開発の必要性は、依然としてそのままである。特に、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮平滑筋腫、子宮内膜増殖症、月経困難症、および機能不全性子宮出血（月経過多、不正子宮出血）等の、良性婦人科障害の治療に有用な選択的PRモジュレーターが必要とされる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 0 】

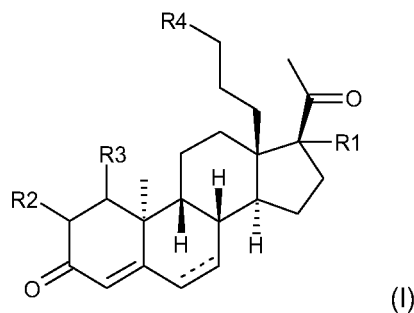
## 発明の開示

本発明の目的は、既知のプロゲステロン作用薬ジドロゲステロンのレトロステロイド核を基にして新規のPRモジュレーターを開発することであった。本発明の別の目的は、PRモジュレーターを得るためにジドロゲステロンの既知の有益な特性とレトロステロイド核の新規の修飾とを組み合わせる化合物、すなわちPRに対してアゴニスト特性ならびに拮抗特性を有し、PRの調節を必要とする広範囲な婦人科疾患の治療に適した化合物を開発することであった。

## 【 0 0 3 1 】

驚くべきことに、本発明の化合物は、*in vivo* PRでアゴニス活性および/または拮抗活性を有するPRモジュレーターを示すことが判明した。従って、本発明は、一般式(I)：

## 【化4】



[ 式中、R<sup>1</sup> は、水素、-OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、および-O-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選択され；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、両方ともに水素であるか、共にメチレン基を形成し；

R<sup>4</sup> は、-O-R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、およびアリールからなる群から選択され；

ここで、任意のヘテロアリールまたは任意のアリールは、-CHO；-CO-O-R<sup>9</sup>、-CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>9</sup>、-CH<sub>2</sub>-O-CO-R<sup>11</sup>、-CH<sub>2</sub>-O-CO-NHR<sup>12</sup>、-CH=N-O-R<sup>14</sup>、-CH=N-O-CO-NHR<sup>12</sup>、-CH=N-O-CO-R<sup>11</sup>、-CH=N-O-CO-O-R<sup>14</sup>、-CN；-CH<sub>2</sub>-NH-CO-NHR<sup>12</sup>、-CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>11</sup>、-CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-R<sup>14</sup>、-ハロゲン、-O-R<sup>9</sup>、-O-CO-R<sup>11</sup>；-O-CO-NHR<sup>12</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>10</sup>-CO-R<sup>11</sup>、-NR<sup>10</sup>-CO-NHR<sup>12</sup>、-NR<sup>10</sup>-CO-O-R<sup>14</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、およびハロゲン化-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、からなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基と独立して任意に置換される、または、ここで、任意のアリールは、隣接する炭素原子に結合し、かつ飽和環または部分不飽和環の5、6、7、もしくは8-員環系に組み合わされ、N原子の数が0、1、2、もしくは3個であり、OおよびS原子の数が各々0、1、もしくは2個であるN、O、およびSからなる群から選択される1、2、または3個のヘテロ原子を任意に含む2つの基によって任意に置換され；

R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、およびR<sup>14</sup>は、水素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、およびハロゲン化-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から、独立して選択され；または

R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> が結合される窒素原子と共にR<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は、複素環の4-、5-、6-、7-または8-員環系を形成し、この複素環は飽和、部分不飽和、または芳香族であり、付加的なN原子の数が0、1、2、もしくは3個であり、OおよびS原子の数が各々0、1、もしくは2個であるN、O、およびSからなる群から選択される1、2、または3個の付加的なヘテロ原子を任意に含み；およびこの環は、複数の縮合環系の任意の部分である]の化合物に関する。

## 【 0 0 3 2 】

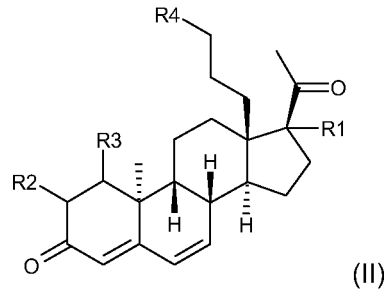
本発明の化合物の薬学的に許容される塩ならびにすべての互変異性体、立体異性体、ラセミ化合物、鏡像異性体、およびそれらの混合物も、化合物を表す式が特定の立体化学を明確に示さない限り、本発明の範囲内である。そのような異性体は、分別結晶およびキラルカラムクロマトグラフィーを含む標準的な解像度技術によって単離されることができる。さらに、本発明の化合物も、同位体的標識化合物および放射標識化合物、ならびにこれらの化合物の一般に使われるプロドラッグおよび活性代謝物を含む。

## 【 0 0 3 3 】

本発明の化合物は、一般式 ( I I )

## 【 化 5 】

10



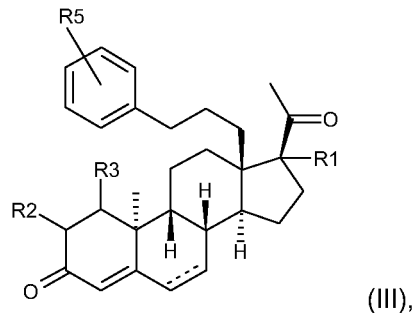
[ ここで、R 1 から R 1 4 までのすべては上述と同じ定義を有する ] によって表されるものを含む。

20

## 【 0 0 3 4 】

さらに、本発明は、一般式 ( I I I )

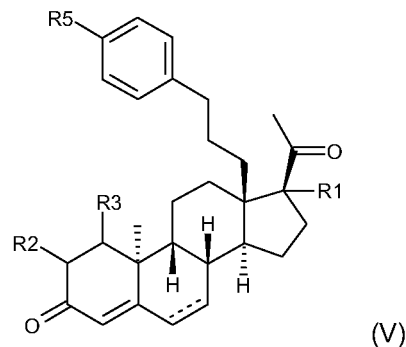
## 【 化 6 】



30

および一般式 ( V )

## 【 化 7 】



40

によって表される化合物を含む。

式中、一般式 ( I I I ) の化合物ならびに一般式 ( V ) の化合物に対して、

R 1 は、水素、-OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、および-O-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選択され；

R 2 および R 3 は、両方ともに水素である、または共にメチレン基を形成し；

R 5 は、-CHO；-CO-O-R<sup>9</sup>、-CO-NR<sup>1 2</sup>R<sup>1 3</sup>、-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>9</sup>

50

、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CO}-\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CN}$ ； $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^9$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{10}-\text{CO}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{CO}-\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{10}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{14}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、およびハロゲン化 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキルからなる群から選択され；

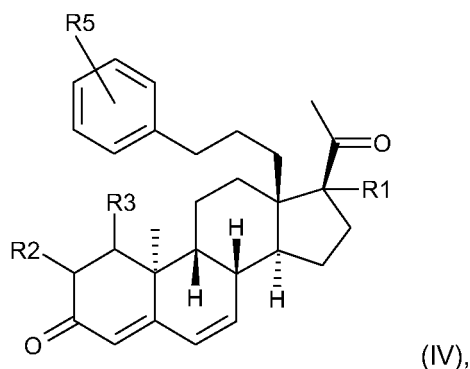
$\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、および $\text{R}^{14}$ は、水素 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、およびハロゲン化 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキルからなる群から、独立して選択され；  
または

$\text{R}^{12}$  および  $\text{R}^{13}$  が結合される窒素原子と共に  $\text{R}^{12}$  および  $\text{R}^{13}$  は、複素環の 4 -、5 -、6 -、7 - または 8 - 員環系を形成し、これは飽和、部分不飽和、または芳香族であり、付加的な N 原子の数が 0、1、2、もしくは 3 個であり、O および S 原子の数が各々 0、1、もしくは 2 個である N、O、および S からなる群から選択される 1、2、または 3 個の付加的なヘテロ原子を任意に含み；およびこの環は、複数の縮合環系の任意の部分である。

#### 【0035】

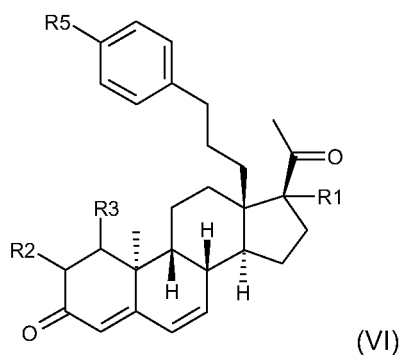
本発明の化合物は、一般式 (IV)

#### 【化 8】



によって表される化合物、および一般式 (VI)

#### 【化 9】



によって表される化合物を含む。

#### 【0036】

式中、一般式 (IV) の化合物ならびに一般式 (VI) の化合物に対して、 $\text{R}_1$  から  $\text{R}_{14}$  までのすべては、一般式 (III) の化合物ならびに一般式 (V) の化合物に対して上述と同じ定義を有する。

#### 【0037】

さらなる態様では、本発明は、活性成分および少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体および / または少なくとも 1 つの薬学的に許容される補助物質として、 $\text{R}_1$  から  $\text{R}_{14}$  および  $n$  のすべてが上述と同じ定義を有する上述の I から VI の式のうちの任意の 1 つに



従って本発明の少なくとも１つの化合物、またはその塩またはプロドラッグの薬理的有効量を含む医薬組成物に関する。

【００３８】

さらに、本発明は、薬としての用途ために、本発明の化合物またはその塩またはプロドラッグに関する。

【００３９】

さらに、本発明は、ＰＲによって媒介される、またはＰＲ受容体の調節を介して治療されることが可能である疾患または状態の治療または予防用の薬の製造のために、本発明の化合物の使用に関する。

【００４０】

さらに、本発明は、個体で、好ましくは哺乳動物、特にヒトで、ＰＲによって媒介される、またはＰＲ受容体の操作を介して治療されることが可能である疾患または状態の治療または予防のための、本発明の化合物の有効量の使用に関する。

【００４１】

好ましくは、ＰＲによって媒介される、またはＰＲ受容体の操作を介して治療されることが可能な疾患または状態は、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮平滑筋腫、子宮内膜増殖症、月経困難症、機能不全性子宮出血、月経過多、不正子宮出血、過多月経、顔面紅潮、気分障害、髄膜腫、ホルモン依存性癌、特に、女性の性ステロイド依存性癌、卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌、および前立腺癌、女性の骨粗鬆症、クッシング症候群、大うつ病、神経変性疾患、アルツハイマー病、および脱髄疾患から選択される。

【００４２】

さらなる態様では、本発明は、女性の避妊用、受胎能の調節用、ホルモン補充療法（閉経後の女性のホルモン障害の治療）用の薬剤の製造のために、本発明の化合物の使用に関する。

【００４３】

さらに、医薬組成物およびこれらの化合物を含有する製剤を含む本発明の化合物は、上述の状態および疾患を治療するために、広範囲な併用療法で用いられることが可能であることは、当業者によって理解されている。従って、本発明の化合物は、他のホルモン、特にエストロゲン化合物およびエストロゲン受容体モジュレーターとの併用で、細胞増殖抑制剤および細胞毒性薬等の化学療法薬、インターフェロン、インターロイキン、成長ホルモン、および他のサイトカイン等の免疫修飾因子、ホルモン療法、外科療法および放射線療法を含むがこれらに限定されない他の療法との併用で使用されることが可能である。

【００４４】

特に、本発明の医薬組成物は、さらに少なくとも１つの低用量天然または合成エストロゲンまたはそのプロドラッグ（複数のプロドラッグ）を含み；好ましくは、エストロゲンは天然エストロゲンとして、例えば妊娠した雌馬の尿から得られる抱合卵胞ホルモン（抱合ウマエストロゲン）として使用される。あるいは、エストロゲンはそれぞれの３－スルファミン酸塩として示されることもある。

【００４５】

一実施形態において、本発明の医薬組成物は、子宮内避妊器具（ＩＵＤ）の形態、経皮パッチまたはゲルの形態である。

【００４６】

さらに、本発明は、また、ＰＲによって媒介される状態またはＰＲ受容体の調節を介して治療されることが可能な状態を有する個体、すなわち、ヒト等の哺乳動物を治療する方法に関し、該個体に本発明の化合物またはその塩またはプロドラッグを、状態を治療するための有効量で投与することを含む。リストされる状態の治療に用いられる他の医薬品との併用での本発明の化合物の投与は、熟慮される。

【００４７】

治療される状態は以下を含むがこれらに限定されない：子宮内膜症、子宮筋腫、子宮平滑筋腫、子宮内膜増殖症、月経困難症、機能不全性子宮出血、月経過多、不正子宮出血、

10

20

30

40

50

過多月経、顔面紅潮、気分障害、髄膜腫、ホルモン依存性癌、特に、女性の性ステロイド依存性癌、卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌、および前立腺癌、女性の骨粗鬆症、クッシング症候群、大うつ病、神経変性疾患、アルツハイマー病、および脱髄疾患。さらに、治療される状態は、女性のホルモン補充療法で軽減される可能性がある。

【0048】

さらなる態様では、本発明は、個体における受胎能を調節する、例えば、避妊薬、抗妊娠剤、妊娠中絶薬として、体外受精のための、および妊娠維持のための、本発明の化合物の使用方法であって、該個体に本発明の化合物またはその塩またはプロドラッグの医薬的に有効量を投与することを含む方法に関する。好ましくは、本発明は、本発明の化合物またはその塩またはプロドラッグの医薬的に有効量を個体に投与することを含む、該個体に避妊法を提供する。

10

【0049】

これらの化合物を含有する医薬組成物および製剤を含む本発明の化合物は、受胎能のモジュレーターとして特に女性のホルモン補充療法のために、および女性の骨粗鬆症の治療で、1つまたは複数のエストロゲン化合物またはエストロゲン受容体モジュレーターと組み合わせてまたは併用して使用されることが可能である。

【0050】

本発明のさらなる態様に従って、本発明の化合物またはその塩またはプロドラッグをPRを調節する有効量で該個体に投与することを個体におけるPRを調節する方法が開示される。好ましくは、該調節は、活性化である。

20

【0051】

さらに、本発明の化合物は、また、例えば放射線標識または同位体標識されるとき、細胞のバックグラウンドまたは抽出物でPRの存在を決定するアッセイで使用するリガンドとして有用性を有する。本発明の化合物は、PRを選択的に活性させるその能力のために特に有用であり、従って、他のステロイド受容体または関連する細胞内受容体の存在下でそのような受容体の存在を決定するために使用されることが可能である。従って、本発明はまた、細胞または細胞抽出物でプロゲステロン受容体(PR)の存在を決定する方法に関し、(a)本発明の化合物またはその塩またはプロドラッグを標識すること、(b)細胞または細胞抽出物を前述の標識化合物と接触させること、および(c)接触させた細胞または細胞抽出物を試験してプロゲステロン受容体の存在を決定することを含む。

30

【0052】

発明の詳細な説明

定義：

以下の用語は、本発明を記述するために使用される。用語は、明確に記載されない限り、以下の意味で定義される：

用語「含む(comprising)」および「含む(including)」は、本明細書で開放的な、非制限的な意味で使用される。

【0053】

用語「化合物」は、化合物を明確に表す式が特定の立体化学を示さない限り、任意およびすべての異性体(例えば、鏡像異性体、立体異性体、ジアステレオマー、回転異性体、互変異性体)または異性体の任意の混合物、前述の化合物のプロドラッグ、および薬学的に許容される任意の塩を包含すると理解されることとする。

40

【0054】

化合物、塩等に対して複数形が使用される場合には、これは、単数の化合物、塩等も意味すると解釈される。

【0055】

本明細書で使用される用語「プロドラッグ」は、本発明の化合物の誘導体を表し、任意の周知の経路で患者に投与された後、化学的または生理的な過程によってin vivoでより活性な代謝薬物を放出する薬物前駆体である。プロドラッグは、親薬物分子の有用性に対する一部の障壁を解決するために使用される薬物分子の生体可逆的な誘導体である

50

。これらの障壁は、以下を含むがこれらに限定されない：溶解性、透過性、安定性、プレシステミック代謝、および標的限定 (Medicinal Chemistry: Principles and Practice, 1994, ISBN 0-85186-494-5, Ed.: F.D. King, p. 215; J. Stella, "Pro-drugs as therapeutics", Expert Opin. Ther. Patents, 14(3), 277-280, 2004; P. Ettmayer et al., "Lessons learned from marketed and investigational pro-drugs", J. Med. Chem., 47, 2393-2404, 2004)。特に、プロドラッグは本発明の化合物の誘導体であり、その中で官能基は付加的な置換基を運ぶ。それらの置換基は、in vivoの生理的条件下で開裂されることが可能であり、それによって化合物の活性成分 (例えば、生理的 pH にもどる、または酵素作用を介してプロドラッグは、所望の薬物形態に変換される) が放出される。上記の化合物のプロドラッグも、本発明の範囲内である。式 (I) を有する化合物に代謝するプロドラッグは、本発明に属する。特に、これは、第一級もしくは第二級アミノ基またはヒドロキシ基を有する化合物に関する。投与後に容易に除去される付加的な基、例えば、アミジン、エナミン、マンニヒ塩基、ヒドロキシル-メチレン誘導体、O-(カルバミン酸アシルオキシメチレン) 誘導体、カルバミン酸塩、エステル、アミド、またはエナミノンを含むがこれらに限定されない基が存在する式 (I) を有する化合物を産生するために、そのような化合物を有機酸と反応させることが可能である。

10

#### 【0056】

20

本発明の任意の化合物は、種々の医薬組成物への取り込みのために、薬学的に許容される塩として合成されることが可能である。用語「薬学的に許容される塩」は、薬理的に許容され、かつ本発明の化合物を投与される被験者にとって実質的に非毒性である塩の形態を示す。式 I ~ VI のうちの 1 つの化合物の薬学的に許容される塩は、適切な非毒性の有機酸もしくは無機酸または無機塩基から形成される従来の塩および化学量論的な酸付加塩または塩基付加塩を含む。

#### 【0057】

例えば、塩基窒素原子を有する本発明の化合物由来の酸付加塩は、好ましくは、有機酸または無機酸で形成される。適切な無機酸は、塩酸、硫酸、またはリン酸等のハロゲン酸を含むがこれらに限定されない。適切な有機酸は、当業者にとって周知のカルボン酸、ホスホン酸、またはスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ヒドロキシ酪酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、ニコチン酸、サリチル酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、フェニル酢酸、ステアリン酸、アジピン酸、酒石酸、クエン酸、グルタル酸、2-または3-グリセロリン酸、および他のミネラル、カルボン酸を含むがこれらに限定されない。塩は、従来の方法で塩を生成するために、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させることによって製造される。

30

#### 【0058】

酸性置換基を含有する本発明の化合物は、また、無機塩基または有機塩基と反応させて塩を作ることにも可能である。塩の生成の適切な塩基の例は、アルカリまたはアルカリ土類金属 (例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウムまたはマグネシウム) 水酸化物等の無機塩基、および水酸化アンモニウム由来のもの (例えば、テトラメチルアンモニウムヒドロキシド等の第四級水酸化アンモニウム) を含むがこれらに限定されない。また、例えばアンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、N-メチルグルカミン、ベンジルアミン、ピペリジン、ピリジン、ピペラジン、およびピロリジン等の薬学的に許容されるアミンで作られる塩が検討される。特定の化合物、例えばカルボキシル基またはフェノールヒドロキシル基を有する化合物は、本来は酸性である。フェノールの塩は、当業者に周知の方法に従って、上述の任意の塩基を用いて酸性化合物を加熱することによって生成されることが可能である。

40

#### 【0059】

本明細書で使用されるように、用語「組成物」は、特定成分を特定量で含む産物、なら

50

びに特定成分の特定成量での組み合わせから直接的にまたは間接的に生じる任意の産物を包含することを目的とする。

【0060】

本明細書で使用されるように、語句「有効量」は、治療される症状および/または状態を有意にかつ積極的に修飾する(例えば、陽性の臨床反応を提供する)ために十分な化合物または組成物の量を意味する。医薬組成物の用途のための活性成分の有効量は、治療される特定の状態、状態の重症度、治療期間、併用療法の性質、使用されている特定の活性成分、利用される特定の薬学的に許容される賦形剤/担体、ならびに主治医の知識および専門知識の範囲内で同様の要因によって異なってくる。

【0061】

用語「媒介する」は、作用することまたは影響を与えることを意味する。従って、例えば、プロゲステロン受容体によって媒介される状態は、プロゲステロン受容体が役割を果たす状態である。プロゲステロン受容体は、例えば、不妊症、避妊、妊娠維持および中絶、女性ホルモン欠乏症、機能不全性子宮出血、子宮内膜症、気分障害、骨粗鬆症、およびホルモン依存性癌を含む状態で役割を果たすことが知られている。

【0062】

本明細書で使用される用語「プロゲステロン受容体」は、常にプロゲステロン受容体(PR)および/またはプロゲステロン受容体(PR)アイソフォームを含む。他のステロイドホルモン受容体のように、PRはヒトを含む特定の生物で2つのアイソフォームで発現される。ヒトPRは、ヒトPRの切断型であり、N末端で164個のアミノ酸が欠けている。両アイソフォームは、DNA結合およびリガンド結合ドメインで同一であり、プロゲスチン媒介遺伝子転写を誘発するが、どういうわけか異なるトランス活性化行動を示す(例えば国際公開第02/054064号を参照)。

【0063】

用語「選択的な」および「選択性」は、もう1つの受容体(例えば、グルココルチコイド受容体、アンドロゲン受容体および/またはエストロゲン受容体)に対して実質的な交差反応性を示すことなく特定の受容体(例えばプロゲステロン受容体)に対して反応性を示す化合物を示す。従って、例えば、本発明の選択的な化合物は、他のステロイドホルモン受容体に対して実質的な交差反応性を示すことなく、プロゲステロン受容体に対して反応性を示し得る。一実施形態において、本発明の化合物は、PRに対して少なくとも約10倍の選択性、PRに対して少なくとも約50倍の選択性、PRに対して少なくとも約100倍の選択性、PRに対して少なくとも約250倍の選択性、または所望の標的に対して少なくとも約500倍の選択性を有する。

【0064】

以下の用語は、本発明で有用な化学組成の様々な成分を記述するために使用される。明確に記述されない限り、用語は以下の通りに定義される：

あらゆる不斉炭素原子は、立体化学が対応する化合物の式に明確に示されない限り、(R)-、(S)-または(R,S)-立体配置で、好ましくは、(R)-または(S)-立体配置で存在する可能性があり、いずれかが最も活性である。二重結合または環の置換基は、立体化学が対応する化合物の式に明確に示されない限り、シス(=Z-)または、トランス(=E-)の形態で存在し得る。

【0065】

本発明の化合物は、レトロステロイドの立体配置(すなわち9、10立体配座を有するステロイド)の一般に使用される定義に従って、それらのステロイド核の構造内に定義された立体化学を有する：

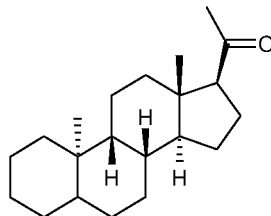
10

20

30

40

## 【化 10】



## 【0066】

レトロステロイド核構造内の立体化学は、常に対応する化合物の式で示され、本発明の範囲内で変化してはならないのに対して、付加的な側鎖を有するステロイド核の炭素原子の立体化学および側鎖自体内のどの不斉炭素原子の立体化学も、固定されない。従って、用語「式(I)の化合物」または「式(II)の化合物」等もまた、特定の立体化学が式に明確に示されない限り、表された化合物の立体異性体を含む。それぞれの式で示される立体化学は、一般用語「立体異性体」より優先する。

10

## 【0067】

本発明の化合物は、種々の置換基の性質によって、分子、例えばキラル炭素原子の上にさらに不斉中心を含むこともある。そのような不斉中心の場合には、化合物は、このように2つの光学活性立体異性体の形で、または、ラセミ化合物として存在することもあり得る。場合によっては、特定化合物の2つの芳香環に隣接する中心結合のまわりの束縛回転のために、不斉が存在することもある。特定の立体化学が個別の化合物を表す式で明確に示されない限り、不斉中心の性質または上述の束縛回転のいずれかによる分離異性体、純粋な異性体もしくは部分的に精製された異性体またはそれらのラセミ混合物として、すべての異性体（鏡像異性体およびジアステレオマーを含む）は、この発明の範囲内に含まれることを目的とする。

20

## 【0068】

用語「置換される」は、特定の基または部分が1つまたは複数の置換基を有することを意味する。任意の基が複数の置換基を有することが可能であり、様々な可能な置換基が提供される場合には、置換基は個別に選択され、同一である必要はない。用語「非置換の」は、特定の基が置換基を有しないことを意味する。用語「任意に置換される」は、特定の基が非置換であるか、または1つもしくは複数の置換基によって置換されることを意味する。

30

## 【0069】

用語「ハロゲン」は、フッ素(F、フルオロ-)、臭素(Br、プロモ-)、塩素(Cl、クロロ-)、およびヨウ素(I、ヨード-)原子を示す。用語「ジハロゲン」、「トリハロゲン」、および「パーハロゲン」は、2つ、3つ、および4つの置換基を示し、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、およびヨウ素原子からなる群からそれぞれ、個別に選択される。

## 【0070】

用語「ヒドロキシル」は、-OH基を示す。

40

## 【0071】

用語「オキソ」は、=O基を示す。

## 【0072】

用語「カルバモイル」は、-CO-NH<sub>2</sub>基を示す。

## 【0073】

用語「ニトリル」または「シアノ」は、-CN基を示す。

## 【0074】

用語「カルボニル」は、-CHO基を示す。

## 【0075】

用語「ケタール」は、1~6個の炭素原子を含むモノヒドロキシ脂肪族アルコール(例

50

えば、メタノール、イソプロパノール、トリクロロエタノール等)の2つの分子とステロイドを含むオキシ基の1つの分子との間の反応から生じる、または2～6個の炭素原子を含むジヒドロキシ脂肪族アルコール(例えば、エチレングリコール、1,3-プロパンジオール等)の1つの分子とステロイドを含むオキシ基の1つの分子との間の反応から生じるケタール化オキシ基を示す。

#### 【0076】

本発明の目的で、部分を含む様々な炭化水素の炭素含有量は、部分の炭素原子の最小および最大数を示す接頭辞(すなわち接頭辞 $C_i - C_j$ は、整数「i」から整数「j」までを含む炭素原子の存在数を定義する)によって示される。従って、 $C_1 - C_4$ -アルキルは、1～4個の炭素原子(またはメチル、エチル、プロピル、ブチル、およびその異性体の形のアルキルを含む)を示す。

10

#### 【0077】

用語「アルキル」は、炭化水素基を表し、それは線形、環状、または1つまたは複数の分枝を持つ分岐形であり、それによって一般にアルキル基は、1～12個の炭素原子を含む。一実施形態において、用語「アルキル」は、1～4個の炭素原子を含む線形または1つまたは複数の分枝を持つ分岐形アルキル鎖を表し、用語( $C_1 - C_4$ )アルキルによって例示される。用語( $C_1 - C_4$ )アルキルは、メチル;エチル;n-プロピル;イソプロピル;n-ブチル;sec-ブチル;イソブチル;およびtert-ブチル等の基によって、さらに例示される。アルキルまたは( $C_1 - C_4$ )アルキル基は、部分的に不飽和であり得、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、およびブテニル等の基を形成する。用語「アルキル」は、さらに、シクロアルキル基、好ましくは、シクロプロピルまたはシクロブチルと呼ばれるチクロ( $C_3 - C_4$ )アルキル、およびその異性体の形(例えばメチルシクロプロピル)を含む。シクロアルキル基は、また、部分的に不飽和であり得る。さらに、用語「アルキル」は、4～12個の炭素原子を含むシクロアルキル-アルキル基を含み、好ましくは、チクロ( $C_3 - C_8$ )アルキル基で置換された1～4個の炭素原子のアルキル基と呼ばれる「-( $C_1 - C_4$ )アルキル-チクロ( $C_3 - C_8$ )アルキル」を含む。従って、用語( $C_1 - C_4$ )アルキルも、シクロプロピルメチル基を含む。

20

#### 【0078】

用語「メチレン」は、 $-CH_2-$ を示し、任意に置換されることが可能である。

30

#### 【0079】

ハロゲン化アルキル、好ましくは、ハロゲン化( $C_1 - C_6$ )アルキルは、置換基であり、そのアルキル部分(好ましくは、( $C_1 - C_4$ )アルキル、最も好ましくはメチル)が、ハロゲンと、通常、塩素および/またはフッ素で、部分的にもしくは完全に置換される。そのような置換基の好ましい例は、トリフルオロメチル、ジクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ジクロロプロピル、フルオロメチル、およびジフルオロメチルである。

#### 【0080】

用語「アリール」または「Ar」は、6～14個、より好ましくは、6～10個の炭素原子を含み、少なくとも1つの芳香環または複数の縮合環(そのうち少なくとも1つの環が芳香族である)を有する芳香族炭素環式基を示す。好ましくは、アリールはフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、または1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルであり、最も好ましいアリールはフェニルである。

40

#### 【0081】

用語「ヘテロアリール」は、単一の4～8員環を有する、または6～14個の、より好ましくは6～10個の環原子を含み、かつN原子の数が0、1、2、もしくは3個であり、OおよびS原子の数が各々0もしくは1個であるN、O、およびSからなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を少なくとも1つの環内に含有し、その基内の少なくとも1つの複素環が芳香族である複数の縮合環を有する芳香族炭素環式基を示す。そのような基の例は、ピロリル、チエニル、フリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニ

50

ル、ピリダジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、1, 3 - ジヒドロベンゾイミダゾリル、ベンゾフラン、ベンゾ [ b ] チオフェン等を含む。好ましくは、ヘテロアリールは、キノリニル、フリル、ベンゾイミダゾリル、ピリジニル、チエニル、インドリル、ベンゾ [ b ] チオフェン、ピリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、またはチアゾリルである。最も好ましいヘテロアリールは、フリルまたはピリジルと示す。

#### 【 0 0 8 2 】

本明細書に明確に例示される置換基に加えて、アリールは、隣接する炭素原子に結合し、かつ飽和または部分不飽和環の 5、6、7、もしくは 8 - 員環系に組み合わされ、N 原子の数が 0、1、2、もしくは 3 個であり、O および S 原子の数が各々 0、1、もしくは 2 個である N、O、および S からなる群から選択される 1、2、または 3 個のヘテロ原子を任意に含む 2 つの基によって置換され得る。好ましくは、隣接する炭素原子に結合する 2 つの基は、飽和環の 5 又は 6 - 員環系に組み合わされ、N 原子の数が 0、1、2、もしくは 3 個であり、O 原子の数が 0、1、もしくは 2 個である N および O から選択される 1、2、または 3 個のヘテロ原子を任意に含む 2 つの基によって任意に置換され得る。この環状環系はさらにオキソ基によって任意に置換される。このような置換アリール基の好ましい例はベンゾ [ 1, 3 ] ジオキソールおよび 1, 3 - ジヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オンである。

10

#### 【 0 0 8 3 】

用語「アリール - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル」は、アリールがフェニル、ナフチル、インドニル、インデニル、または 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イルであり、好ましくは、アリールがフェニルまたはナフチルであり、例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル、またはナフチルエチル等の基を形成するアリール基で置換される ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル基を示す。アルキル鎖は、ビニル基等のように部分不飽和であり得る。アリール部分を、本明細書に定義するように、任意に置換することが可能である。

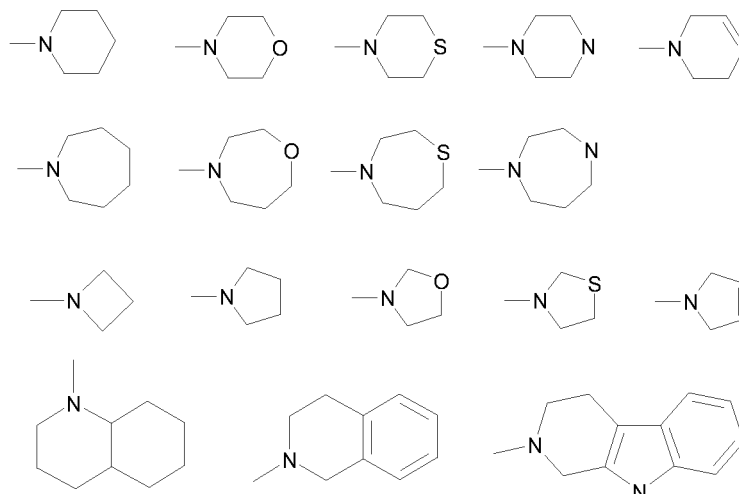
20

#### 【 0 0 8 4 】

2 つの側鎖 (例えば R<sup>1 2</sup> と R<sup>1 3</sup>) が 1 つの N (例えば、- CO - NR<sup>1 2</sup> R<sup>1 3</sup> または - NR<sup>1 2</sup> R<sup>1 3</sup> 置換基内のように) の上に見つかる時、該側鎖は、側鎖が結合する N を含めて、4 -、5 -、6 -、7 -、または 8 原子の複素環に組み合わせることが可能であり、それは飽和、部分不飽和、または芳香族であり得、N 原子の数が 0、1、2、または 3 個であり、O および S 原子の数が各々 0、1、もしくは 2 個である N、O、および S からなる群から選択される 1、2、または 3 個の付加的なヘテロ原子を任意に含むことが可能であり、および環は、一部の環が芳香族であり得る複数の縮合環系の部分であり得ることの記載がなされる。それぞれの側鎖が結合される N を含むそのような複素環系の好ましい例は、以下の通りである：

30

## 【化 1 1】



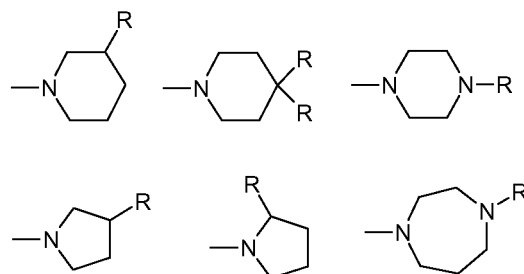
10

## 【0085】

上述した複素環系は、1、2、または、3個の置換基によって任意に置換されることができ、それは複素環系のどんな炭素原子または窒素原子にも結合されることが可能である。置換複素環系の好ましい例は、以下の通りである：

20

## 【化 1 2】



## 【0086】

30

複素環系のために任意の1、2、または3個を独立して選択される置換基は、 $-(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロゲン化 $-(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトリル、アリール、アリール $-(C_1 - C_4)$ アルキル、およびヘテロアリールから選択される。好ましくは、複素環系は、ヒドロキシル、オキソ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、アリール、またはアリール $-(C_1 - C_4)$ アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換される。

## 【0087】

化合物の番号付け（命名法）

さらに、類似の構造をもつが異なる置換基をもつ化合物の命名に一貫性を維持する目的で、本明細書に記述される化合物は、以下の一般ガイドラインに従って命名される。そのような化合物の置換基の位置の番号付けシステムも、提供される。

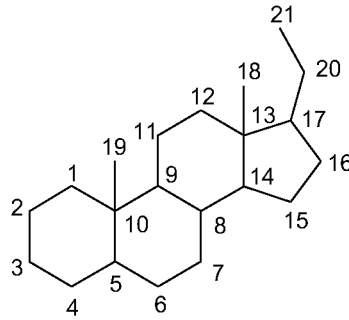
40

## 【0088】

プレグナン誘導体のステロイド核のC原子は、以下の一般的なスキームに従って番号を付けられる：



## 【化 1 3】

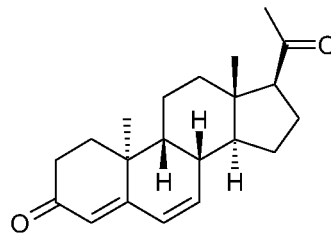


10

## 【 0 0 8 9】

ジドロゲステロン - ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン  
- は、以下の式を有する：

## 【化 1 4】

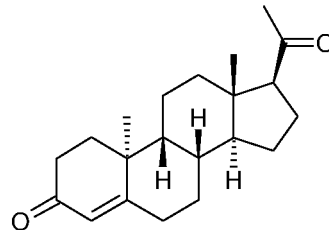


20

## 【 0 0 9 0】

レトロプロゲステロン - ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン -  
は、以下の式を有する：

## 【化 1 5】



30

## 【 0 0 9 1】

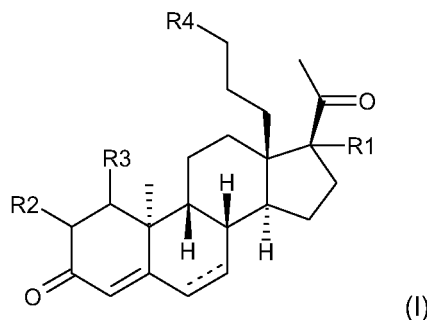
一般構造式は、通常は I、I I、I I I 等のローマ数字で示される。中間体は、対応する一般式のローマ数字と同じ数字、およびさらなる文字、例えば、一般式 X の範囲に該当する特定の誘導体のために X - H 等で示される。本発明の化合物は、第 1、第 2 等のように示される。

## 【 0 0 9 2】

実施形態（サブクレームおよびさらなる実施形態）  
さらなる実施形態では、本発明は、一般式（ I ）

40

## 【化 1 6】



10

[ 式中、R<sup>1</sup> は、水素、-OH、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、および-O-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選択され；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、両方ともに水素であるか、共にメチレン基を形成し；

R<sup>4</sup> は、-O-R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、およびアリールからなる群から選択され、ここで、任意のアリールは、-CHO；-CO-O-R<sup>9</sup>、-CO-NR<sup>1 2</sup>R<sup>1 3</sup>、-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>9</sup>、-CH=N-O-R<sup>1 4</sup>、-CH=N-O-CO-NHR<sup>1 2</sup>、-CH=N-O-CO-R<sup>1 1</sup>、-CH=N-O-CO-O-R<sup>1 4</sup>、-CH<sub>2</sub>-NH-CO-NHR<sup>1 2</sup>、-CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>1 1</sup>、ならびに-CH<sub>2</sub>-NH-CO-O-R<sup>1 4</sup>、-ハロゲンおよび-O-R<sup>9</sup>からなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、または

20

ここで、任意のアリールは、隣接する炭素原子に結合し、かつ飽和環または部分不飽和環の5、6、7-員環系に組み合わされ、N原子の数が0、1、もしくは2個であり、O原子の数が0、1、もしくは2個であるNおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を任意に含む2つの基によって任意に置換され；

R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>1 1</sup>、R<sup>1 2</sup>、R<sup>1 3</sup>、およびR<sup>1 4</sup>は、水素-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、およびハロゲン化-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から、独立して選択され；または

R<sup>1 2</sup> および R<sup>1 3</sup> が結合される窒素原子と共にR<sup>1 2</sup> および R<sup>1 3</sup> は、複素環の4-、5-、6-、7-または8-員環系を形成し、この複素環は飽和、部分不飽和、または芳香族であり、付加的なN原子の数が0、1、2、もしくは3個であり、OおよびS原子の数が各々0、1、もしくは2個であるN、O、およびSからなる群から選択される1、2、または3個の付加的なヘテロ原子を任意に含み；およびこの環は、複数の縮合環系の任意の部分である]の化合物に関する。

30

## 【0093】

一実施形態において、R<sup>1 2</sup> および R<sup>1 3</sup> が結合される窒素原子と共にR<sup>1 2</sup> および R<sup>1 3</sup> は、複素環の5-、6-、または7-員環系を形成し、それは飽和、部分不飽和であり、付加的なN原子の数が0、1、もしくは2個であり、O原子の数が0もしくは1個であるNおよびOからなる群から選択される1または2個の付加的なヘテロ原子を任意に含む。

40

## 【0094】

別の実施形態において、式(I)の化合物の置換基R<sup>1</sup>は、水素および-O-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選択される。

## 【0095】

さらに、本発明は、好ましくは、置換基R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> の両方ともに水素を表す一般式(I)の化合物に関する。

## 【0096】

さらなる実施形態では、式(I)の化合物内の置換基R<sup>4</sup>は、-OH、フェニル、フリル、およびピリジルからなる群から選択され、

ここで、任意のフェニルがメタ位またはパラ位またはメタ位およびパラ位で、-CHO；

50

- CO - O - R<sup>9</sup>、- CO - NR<sup>1 2</sup>R<sup>1 3</sup>、- CH<sub>2</sub> - O - R<sup>9</sup>、- CH = N - O - R<sup>1 4</sup>、- CH = N - O - CO - NHR<sup>1 2</sup>、- ハロゲンおよび - O - R<sup>9</sup> からなる群から独立して選択された 1 つまたは 2 つの、好ましくは 1 つの置換基と任意に置換され、または

ここで、任意のフェニルが、隣接する炭素原子に結合し、および飽和環状の 5 -、6 -、または 7 - 員環系に組み合わせられた 2 つの基によって任意に置換され、任意に 1 または 2 個の O 原子を含み；および

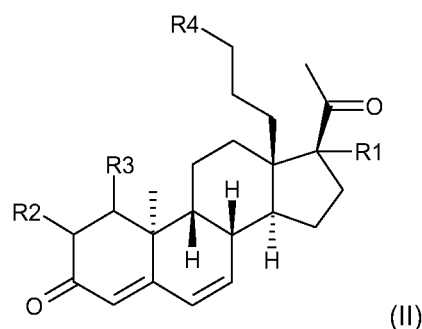
R<sup>9</sup>、R<sup>1 2</sup>、R<sup>1 3</sup>、および R<sup>1 4</sup> は、水素、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、およびハロゲン化 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルからなる群から、独立して選択され；または

R<sup>1 2</sup> および R<sup>1 3</sup> が結合される窒素原子と共に R<sup>1 2</sup> および R<sup>1 3</sup> は、飽和複素環の 5 -、6 -、または 7 - 員環系を形成し、それが N および O からなる群から選択される 1 つの付加的なヘテロ原子を任意に含む。

【0097】

好ましくは、本発明の化合物は、以下の一般式 (I I)

【化 17】



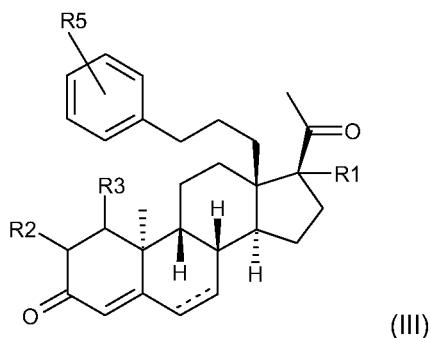
を有し、

その際、置換基の定義は、本明細書に上述したように式 (I) の化合物のための範囲内である。

【0098】

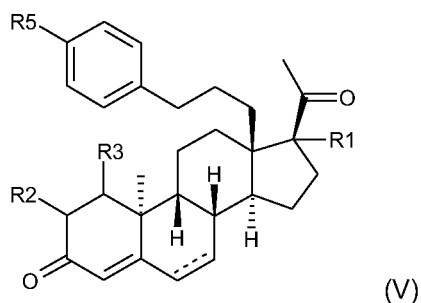
さらなる実施形態において、本発明は、一般式 (I I I)

【化 18】



の化合物、特に一般式 (V)

【化 19】



10

20

30

40

50

の化合物に関する。

【 0 0 9 9 】

式中、R<sup>1</sup>は、水素および - O - CO - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキルからなる群から選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、両方ともに水素であり；

R<sup>5</sup>は、- CHO；- CO - O - R<sup>9</sup>、- CO - NR<sup>1 2</sup> R<sup>1 3</sup>、- CH<sub>2</sub> - O - R<sup>9</sup>、- CH = N - O - R<sup>1 4</sup>、- CH = N - O - CO - NHR<sup>1 2</sup>、- ハロゲンおよび - O - R<sup>9</sup>からなる群から選択され；

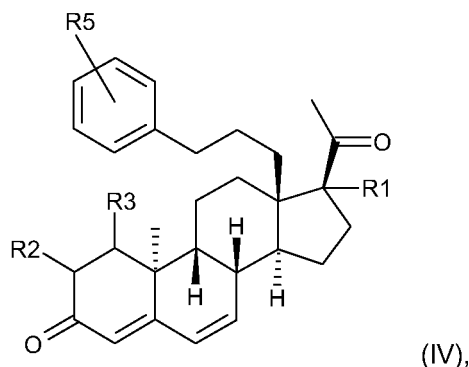
R<sup>9</sup>、R<sup>1 2</sup>、R<sup>1 3</sup>、およびR<sup>1 4</sup>は、水素、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、およびハロゲン化 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキルからなる群から、独立して選択され；または

R<sup>1 2</sup>およびR<sup>1 3</sup>が結合される窒素原子と共にR<sup>1 2</sup>およびR<sup>1 3</sup>は、複素環の5 - 、6 - 、または7 - 員環系を形成し、それは飽和、部分不飽和であり、付加的なN原子の数が0、1、または2個であり、O原子の数が0もしくは1個であるNおよびOから選択される1、または2個の付加的なヘテロ原子を任意に含む。

【 0 1 0 0 】

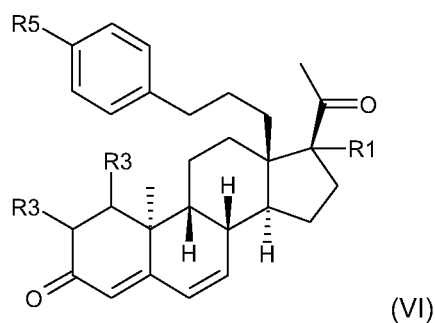
好ましくは、本発明の化合物は、以下の一般式 ( I V )

【 化 2 0 】



を有し、または以下の一般式 ( V I )

【 化 2 1 】



を有し、

ここで、置換基の定義は、本明細書に上述したように一般式 ( I I I ) の化合物および一般式 ( V ) の化合物のための範囲内である。

【 0 1 0 1 】

本発明による代表的なPRモジュレーター化合物、すなわち、作用薬、部分的作用、および拮抗薬は、以下を含む：

18 - [ 2 - ( 4 - オキシミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - ( ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 1 ) 、

18 - [ 2 - ( 4 - オキシミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - ( ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 2 ) 、

18 - [ 2 - ( 4 - オキシミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - 3 , 20 - ジオキソ - ( ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 17 - イル - 炭酸エチルエステル (

第 . 3 )、

18 - [ 2 - ( 4 - N - エチルカルバモイル - オキシイミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - ( ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 4 )、

18 - [ 2 - ( 4 - N - エチルカルバモイル - オキシイミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - ( ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 5 )、

18 - [ 2 - ( 4 - N - エチルカルバモイル - オキシイミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - 3 , 20 - ジオキソ - ( ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 17 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 6 )、

18 - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシメチル - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 7 )、

18 - ( 2 - [ 4 - ヒドロキシメチル - フェニル ] - エチル ) - 3 , 20 - ジオキソ - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 17 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 8 )、

18 - [ 2 - ( 4 - ホルミル - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 9 )、

18 - [ 2 - ( 4 - ホルミル - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 10 )、

18 - [ 2 - ( 4 - ホルミル - フェニル ) - エチル ] - 3 , 20 - ジオキソ - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 17 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 11 )、

18 - [ 2 - ( 4 - ホルミル - フェニル ) - エチル ] - 3 , 20 - ジオキソ - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 17 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 12 )、

18 - [ 2 - ( 4 - ホルムアミド - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 13 )、

18 - [ 2 - ( 4 - ギ酸 - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 14 )、

18 - [ 2 - ( 4 - ギ酸 - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 15 )、

18 - [ 2 - フェニル ] - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 16 )、

18 - [ 2 - フェニル ] - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 17 )、

18 - [ 2 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 18 )、

18 - [ 2 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 19 )、

18 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 20 )、

18 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 21 )、

18 - [ 2 - ピリジン - 3 - イル - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 22 )、

18 - [ 2 - ピリジン - 3 - イル - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 23 )、

18 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 24 )、

18 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 25 )、

18 - [ 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 26 )、

18 - [ 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 27 )、

10

20

30

40

50

18 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 28 ) 、  
18 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 29 ) 、  
18 - [ 2 - ( 3 - トリフルオロ - メトキシフェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 30 ) 、  
18 - [ 2 - ( 3 - トリフルオロ - メトキシフェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 31 ) 、  
18 - { 2 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - フェニル ] - エチル } - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 32 ) 、および  
18 - { 2 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - フェニル ] - エチル } - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 33 ) 。

#### 【 0 1 0 2 】

投与形態 ( 医薬品 )

本発明の方法は、哺乳動物、好ましくは、ヒトおよび他の霊長類におけるプロゲステロン受容体により媒介される疾患、障害、もしくは状態、またはそれらの受容体の調節によって治療されることが可能な疾患、障害、もしくは状態の治療を第一に目的とする。特に、本発明は、良性婦人科障害、特に子宮内膜症および子宮筋腫の治療または予防で、女性のホルモン避妊法で、またはホルモン補充療法での前述の新規レトロステロイド誘導体の治療的用途に関する。

#### 【 0 1 0 3 】

該化合物は、用量単位製剤で、経口的に、経皮的に、非経口的に、注入によって、肺送達もしくは鼻腔送達によって、または舌下的に、または局所投与、すなわち経直腸的に、経膣的に、または子宮内腔内によって投与されることが可能である。用語「注入によって投与される」は、静脈内、関節内、筋肉内 ( 例えば、活性化合物をデポから血液にゆっくり放出し、そこから目標の器官へ送達する蓄積注射によって ) 、腹腔内、皮内、皮下、および髄膜注入、ならびに注入技術の使用を含む。経皮投与は、局所適用または経皮投与を含み得る。1つまたは複数の化合物は、賦形剤、アジュバンド ( 例えば緩衝剤 ) 、担体、不活性固体希釈剤、懸濁剤、防腐剤、充填剤、安定剤、抗酸化剤、食品添加物、生物学的利用率の増進剤、コーティング材、造粒剤および崩壊剤、結合剤等、ならびに必要に応じて他の活性成分等の1つまたは複数の薬学的に許容される非毒性の補助剤と関連して、存在する可能性がある。

#### 【 0 1 0 4 】

該医薬組成物は、例えば、即時放出型、徐放型、脈動放出型、2段階以上の段階放出型、蓄積製剤または他の種類の放出製剤として配合され得る。

#### 【 0 1 0 5 】

本発明に従う医薬組成物の製造は、当業者に周知の方法によって実施されることが可能であり、さらに詳細に以下に説明される。一般に知られ、使用される薬学的に許容される補助剤ならびに、さらに適した希釈剤、香味料、甘味剤、着色料等は、所望の投与方法ならびに溶解性、生物学的利用率等の使用される活性化合物の特定の特性によって、使用される。適した補助剤およびさらなる成分は、薬学、化粧品、および関連分野に推奨されるようなもの、および好ましくは、ヨーロッパ薬局方、FDA承認医薬品リストに掲げられている、または「GRAS」リスト ( 「一般に安全と認められる」 ( GRAS ) である食品添加物の米国食品医薬品局リスト ) に記載されているものであり得る。

#### 【 0 1 0 6 】

一般式 ( I ) の化合物の適用または、1つもしくは複数の前述の化合物を含む医薬組成物の適用の1つの方法は、例えば、錠剤、丸薬、糖衣錠、硬および軟ゲルカプセル、顆粒、小丸薬、水溶液剤、脂質溶液、油性溶液、もしくは他の溶液、水中油型乳剤等の乳剤、リポソーム懸濁液、水性懸濁液、もしくは油性懸濁液、シロップ、エリキシル剤、固体乳剤、固溶体、または分散性粉末による経口適用である。経口投与のための医薬組成物製剤

のために、上記に定義されるように本発明の目的に適している化合物は、例えば、アラビアゴム、滑石、デンプン、糖類（例えば、マニトース、メチルセルロース、ラクトース）、ゼラチン、界面活性剤、ステアリン酸マグネシウム、水性もしくは非水性溶媒、パラフィン誘導体、架橋剤、分散剤、乳化剤、滑剤、保存剤、香料添加剤（例えばエーテル油）、溶解増進剤（例えば、安息香酸ベンジルもしくはベンジルアルコール）、または生物学的利用率増進剤（例えばゲルシレ（Gelucire）（登録商標））等の一般に知られ使用されているアジュバンドおよび賦形剤と混合されることが可能である。医薬品組成物において、活性成分は、微小粒子、例えばナノ粒子組成物で分散されることも可能である。

#### 【0107】

非経口投与のために、活性薬剤は、例えば、水、緩衝液、可溶化剤を含むもしくは含まない油、界面活性剤、分散剤、または乳化剤等の生理的に許容される希釈剤で溶解するまたは懸濁することが可能である。これらに限定されないが、例えば油として、オリーブ油、ピーナツ油、綿実油、大豆油、ヒマシ油、およびゴマ油が、使用され得る。より一般的には、非経口投与のための活性薬剤は、水溶性、脂質、油性、もしくは他の種類の溶液または懸濁液の形態であり得、またはリポソーム懸濁液またはナノ懸濁液の形態で投与されることも可能である。

#### 【0108】

経皮適用は、当技術分野で周知のように、活性薬剤の経皮送達のために特に設計された好適なパッチによって、場合によって特異的な浸透性増進剤の存在下で達成される。さらに、また、乳化剤、軟膏、ペースト、クリーム、またはゲルは、経皮送達のために使用され得る。

#### 【0109】

投与の別の適切な方法は、腔内装置（例えば、膣リング）、または子宮内避妊システム（IUS）および子宮内避妊器具（IUD）（それぞれ、長期期間にわたり活性薬剤の制御放出のための貯蔵器を含む）による。そのようなIUSまたはIUD（例えば、MIRENA（登録商標）として）は、子宮腔に導入され、そこで最長5年にわたって（またはそのシステムが取り外されるまで）規定量のホルモンを連続的に放出する。

#### 【0110】

薬物の直腸または腔内の投与のために、化合物は、また坐薬の形態で投与されることも可能である。これらの組成物は、常温で固体だが、直腸温または腔内温では液体であり、従って薬物を放出させるために、直腸内または腔内で融解する適切な非刺激性の賦形剤と薬物を混合させることで製造されることができ。

#### 【0111】

例えば、欧州特許第0977555 A1号、米国特許第5,993,856号、米国特許第6,652,874号、または米国特許第6,416,778号に記載されるように、さらなる薬物製剤は、種々の状態、特に骨盤、子宮、子宮頸部、および膣の疾患等の女性の生殖器系の局性疾患を治療するために、生殖器官、特に子宮、卵管、腹腔腔、骨盤底、卵巣、および尿生殖路からなる群から選択される体内領域に有効量の化合物の局所（topical）投与、局所（local）投与および/または領域への投与を目的とする製剤である。製剤は、有効量が薬物の全身投与と比べて低い血清中薬物濃度および低下した副作用をもたらす用量である薬物の有効量の局所投与に適している薬物粒子を、好ましくは、微小またはナノ粒子の形態で含む。特に、製剤は、血流への薬物の迅速な摂取を促進する担体、薬物の放出を操作する担体、液体懸濁もしくは液分布、ヒドロゲル懸濁もしくはヒドロゲル分布、局所軟膏、クリーム、ローション、および発泡剤からなる群から選択される薬物の粘着力を促進する担体を含む。

#### 【0112】

適用の別の方法は、生物学的に分解可能なポリマー等の不活性担体物質または例えばシリコーンゴム等の合成シリコーンを含むインプラント型デポの移植による。そのような移植は、長期間（例えば3～5年間）にわたって制御された方法で活性薬剤を放出するよう

10

20

30

40

50

に設計されている。

### 【 0 1 1 3 】

特定の投与方法が、様々な因子、治療剤を投与する際に通常考えられるすべての因子に依存することは、当業者によって理解される。しかしながら、任意の所定の患者に対する本発明の薬剤の実際の用量は、次のような使用される特定の化合物の活性、配合される特定の組成物、投与方法、投与時間、投与経路および治療される特定の部位、宿主、および疾患、さらに、患者の年齢、患者の体重、患者の総体的な健康、患者の性別、患者の食事療法、排出速度、薬物併用、および療法を受ける状態の重症度等を含む様々な因子に依存するが、これらに限定されない。さらに、治療の最適な過程、すなわち、治療方法および決められた日数間にわたって投与される式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩の 1 日あたりの投与回数が、従来の治療試験を用いる当業者によって確認され得ることを当業者は理解する。所定の条件下での最適な用量は、所定の化合物の実験データを考慮して従来の用量決定試験を用いる当業者によって確認され得る。経口投与のために、通常使用される典型的な 1 日量は、約  $0.001 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 10 \text{mg} / \text{kg}$  (体重) であり、それによって治療の過程が、適切な間隔で繰り返される。プロドラッグの投与は、完全に活性な化合物の質量濃度に化学的に同等の体重濃度で 1 回分ずつ分けることが可能である。非経口適用の 1 日量は、通常、約  $0.001 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 10 \text{mg} / \text{kg}$  (総体重) である。直腸の 1 日の投与法は、通常、約  $0.001 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 20 \text{mg} / \text{kg}$  (総体重) である。腔の 1 日の投与法は、通常、約  $0.001 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 10 \text{mg} / \text{kg}$  (総体重) である。局所の 1 日の投与法は、通常、1 日あたり 1 回 ~ 4 回の範囲で約  $0.01 \mu\text{g} \sim 10 \text{mg}$  である。経皮的濃度は、通常、 $0.001 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 10 \text{mg} / \text{kg}$  (総体重) の 1 日量を維持するために必要とされる濃度である。長期間、すなわち約数週間から数年までにわたり薬物化合物を放出する投与形態の総用量は、投与時間、器具の種類 (腔内器具、子宮内システム、子宮内避妊器具、インプラント等)、および特定器具の放出挙動に依存する。一般に、活性化合物の 1 日の放出量は、約  $0.001 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 1 \text{mg} / \text{kg}$  (総体重) である。これらの器具は、活性化合物の特定の局所および / または領域の濃度を達成するためにのみ必要とされることが多いために、1 日の放出量は、例えば経口投与と比較して低い用量であり得る。

### 【 0 1 1 4 】

省略形と頭字語

本明細書に使用されるように、以下の用語は示された意味を有する。

この中に使用されるにつれて、以下の条件は示された意味を持つ。

a b s 無水の

A C N アセトニトリル

A P アルカリホスファターゼ

a p p r o x およそ

a q 水性の

A R アンドロゲン受容体

c o n c . 濃縮された

d 日

D C C ジシクロヘキシルカルボジイミド

D C M ジクロロメタン  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

D D Q 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - p - ベンゾキノン

D E E ジエチル エーテル

D H P 3, 4 - ジヒドロ - [ 2 H ] - ピラン

D I B A H ジイソブチル - アルミニウム - 水素化物

D I P E ジイソプロピル エーテル

D I P E A N, N - ジイソプロピルエチルアミン

D M A P 4 - ( N, N - ジメチルアミノ ) - ピリジン

D M F N, N - ジメチルホルムアミド



D M S O ジメチルスルホキシド  
 E D C I 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド  
 E D C l - H C l 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド  
 塩酸塩  
 E R エストロゲン受容体  
 E t O A c 酢酸エチル  
 G R グルココルチコイド受容体  
 G R A S 「一般に安全なものと認められる」  
 h 時間  
 H O B T ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物  
 I U D 子宮内避妊器具  
 L A H 水素化アルミニウムリチウム  
 L T A 四酢酸鉛  
 M e O H メタノール  
 m i n 分  
 M T B E メチル第三級ブチルエーテル  
 N M M O N - メチルモルホリン - N - 酸化物  
 N M R 核磁気共鳴  
 P C C ピリジニウムクロクロマート  
 P G 保護基  
 P R プロゲステロン受容体  
 p T o s O H パラトルエンスルホン酸  
 R T 室温  
 s a t 飽和した  
 S P R M 選択プロゲステロン受容体モジュレーター  
 T B D P S t e r t - ブチルジフェニルシリル  
 T B M E t e r t - ブチル メチル エーテル  
 T E A トリエチルアミン  
 T E M P O 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ、遊離基  
 T H F テトラヒドロフラン  
 T H P テトラヒドロピラン  
 T L C 薄層クロマトグラフィー  
 T M O F トリメチル オルトギ酸塩  
 T M S C I トリメチルシリルクロリド  
 T P P トリフェニルホスフィン  
 【 0 1 1 5 】

10

20

30

40

#### 【 0 1 1 5 】 一般的な製造方法

本発明の化合物は、既知の化学反応および手順の使用によって、9 , 1 0 - ステロイドから製造される。それでもなお、以下の実施例を説明するための実験の部に記載される具体的な詳細と共に、以下の一般的な製造方法は、読者が本発明の S P R M 化合物を合成する際の支援となるように提供される。これらの方法の可変基のすべては、それらが以下に明確に定義されてない場合、一般的な説明に記載されるとおりである。

#### 【 0 1 1 6 】

請求する任意の各官能基を有する本発明の化合物は、以下に示される各々の方法によって製造されないこともあると認識される。各方法の範囲内で、好適な置換基は、試薬または中間体に現れることもあり、それは保護基かまたは非関与基として作用する可能性がある。当業者には周知の方法を利用し、これらの基は、本発明の化合物を提供する合成スキームの過程で導入および/または除去される。

#### 【 0 1 1 7 】

フローダイアグラム

50

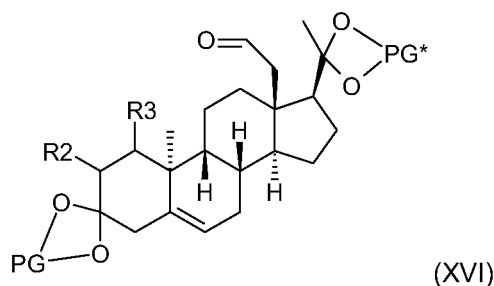
本発明の化合物を合成する一般的なスキームのための一連のステップを以下に示す。各スキームにおいて、R基（例えば、R1、R2、等）は、詳細な説明および実施例に述べる特定の置換パターンに対応する。しかしながら、式I、II、およびIIIの化合物の示された位置での本明細書に開示される他の官能性は、また、スキームの構造で類似する位置に対する潜在的な置換基を含むことが、当業者によって理解される。

【0118】

中間体：式XVIの18-ホルミル-(9, 10)-プレグナ-5-エン-3, 20-ジケタール

PGおよびPG\*が、ステロイド核のケト官能基（例えば、ジアルキルまたは環状ケタール誘導体を形成する）に対する従来の保護基を表す第1の重要な中間体式XVIの18-ホルミル-(9, 10)-プレグナ-5-エン-3, 20-ジケタール（C1-C2位でメチレン基と任意に置換される）

【化22】

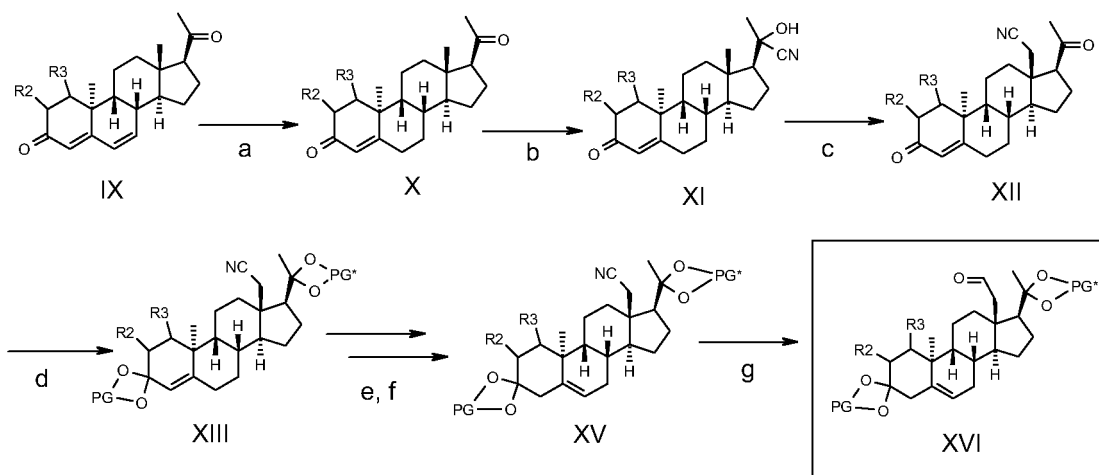


の合成は、米国特許第3,555,053号に開示される手順に従って、van MoorselaarおよびHalke [1969]によって記述されたように、ならびに以下の一般的なスキームIに示されるように実施され得る。

【0119】

スキームI

【化23】



【0120】

C1、2位でメチレン基と任意に置換される市販のジドロゲステロン（9, 10-プレグナ-4, 6-ジエン-3, 20-ジオン）は、出発物質として使用される。1, 2-メチレン基の導入は、Halkenら [1972] によっておよび米国特許第3,937,700に記載されるように脱水素およびジメチルスルホキシニウムメチリドとの置換反応による17-ヒドロキシ-9, 10-プレグナ-4, 6-ジエン-3, 20-ジオンのための周知の手順に従って実施されることが可能である。任意に1, 2メチレンを置換した一般式IXの9, 10-プレグナ-4-ジエン-3, 20-ジオンは、次いで還元性条件下（ステップa）で、一般式Xの対応する9, 10-プレグナ-4,

6 - ジエン 3 , 20 - ジオン ( 9 , 10 - プロゲステロン ) に変換される。ステップ b では、一般式 X の化合物は、HCN と反応して対応する式 X I の 20 - シアノ - 20 - ヒドロキシ化合物を生成し、続いてヨウ素および四酢酸鉛の存在下での照射により一般式 X I I の 18 - シアノ誘導体をもたらす ( ステップ c ) 。次いで、前述の 18 - シアノ誘導体の 2 つのオキシ基は、式 X I I I の 18 - シアノ - 3 , 20 - ジケタール誘導体を生成する触媒の存在下でケタール化によって、好ましくは、ジヒドロキシアルコールを用いて保護され ( ステップ d ) 、次いで結果として生じる 5 - ジケタールと 4 - 20 - モノケタール誘導体の混合物の異性化、部分的脱ケタール化、およびクロマトグラフ分離によって対応する一般式 X V の 5 - 18 - シアノ - 3 , 20 - ケタール化ジオンに変換される ( ステップ e および f ) 。続いて、一般式 X V の 5 - 18 - シアノ - 3 , 20 - ジケタールは、ジイソブチル - アルミニウム - 水素化物 ( D I B A H ) 等の還元剤によって処理されてアルジミン中間体をもたらし、該中間体は、一般式 X V I の所望の 18 - ホルミル - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジケタール化合物に加水分解される ( ステップ g ) 。

10

#### 【 0 1 2 1 】

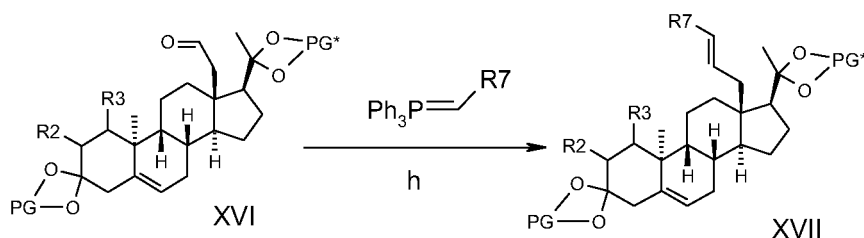
式 X V I の 18 - ホルミル - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジケタールのカルボニル官能基の誘導体化

次の反応の目的は、以下の一般的なスキーム I I に示すようにウィッティヒ付加反応 ( ステップ h ) を用いて、レトロステロイド核の C 18 位のホルミル基の誘導体化である：

20

スキーム I I

#### 【 化 2 4 】



式中、PG および PG \* はステロイド核のケト官能基 (例えば、ジアルキルまたは環状ケタール誘導体を形成する) に対する従来の保護基を表し、R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> は前述の意味を有し、R<sup>7</sup> は水素残基、ヘテロアリール残基、またはアリール残基を表す。ヘテロアリール残基またはアリール残基は、ヘテロアリール基またはアリール基内で、-CH<sub>2</sub>-O-PG<sup>\*\*</sup>; -CH<sub>2</sub>-O-R<sup>9</sup>、-CO-O-PG<sup>\*\*</sup>、-CO-O-R<sup>9</sup>、-CO-NR<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>、-CN、-ハロゲン、-O-PG<sup>\*\*</sup>、-O-R<sup>9</sup>、-N(PG<sup>\*</sup>)<sub>2</sub>、-NPG<sup>\*\*</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、およびハロゲン化-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基と任意に置換され、それによってPG<sup>\*</sup>はヒドロキシル官能基またはアミン官能基のための従来の保護基を表し、ならびにそれによってR<sup>9</sup>、R<sup>12</sup>、およびR<sup>13</sup>は、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルもしくはハロゲン化-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルを表し、またはR<sup>12</sup>、およびR<sup>13</sup>は、結合される窒素原子と共に、複素環の4 -、5 -、6 -、7 - または 8 - 員環系を形成し、この複素環は飽和、部分不飽和、または芳香族であり、付加的なN原子の数が0、1、2、もしくは3個であり、OおよびS原子の数が各々0、1、もしくは2個であるN、O、およびSから選択される1、2、または3個の付加的なヘテロ原子を任意に含み；およびこの環は、複数の縮合環系の任意の部分である。または、R<sup>7</sup>のアリール部分は、隣接する炭素原子に結合し、かつ飽和環または部分不飽和環の5、6、7、もしくは8 - 員環系に組み合わされ、N原子の数が0、1、2、または3個であり、OおよびS原子の数が各々0、1、もしくは2個であるN、O、およびSから選択される1、2、または3個のヘテロ原子を任意に含む2つの基によって任意に置換される。

30

40

#### 【 0 1 2 2 】

50

本出願に記述される適切な保護基  $PG^{**}$  または他の保護基は、当技術分野で周知であり、当業者によって日常的に選択されることができる。有機合成の保護基の付加およびその後の除去についての詳細は、T. W. Greene & P. G. M. Wuts "Protective groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons の最新版に見出すことが可能である。

#### 【0123】

ウィッティヒ試薬 ( $Ph_3P=CH-R^7$  ホスホラン (またはホスホニウム - イリド)) は、対応するトリフェニルホスホニウムハロゲン化物塩 ( $Ph_3P-CH_2-R^7$ ) ハルを、フェニルリチウムまたはブチルリチウム等の強塩基と接触させることによって、新たに製造される。対応するトリフェニルホスホニウムハロゲン化物塩 ( $Ph_3P-CH_2-R^7$ ) ハルは、市販されており、または当業者にとって周知の方法 (対応する市販のハロゲン化合物誘導体をトリフェニルホスフィン (TPP) と反応させることによって開始する) で合成することも可能である。必要に応じて、ハロゲン化物誘導体は、対応するヒドロキシル誘導体から製造され得る。新たに製造したウィッティヒ試薬は、次いで、式 XVI の 18 - ホルミル - (9, 10) - プレグナ - 5 - エン - 3, 20 - ジケタールのカルボニル官能基と反応し、対応する式 XVII の不飽和付加生成物を生成する (ステップ h)。

10

#### 【0124】

さらなる反応ステップは、 $R^7$  の性質に依存して異なる。

#### 【0125】

20

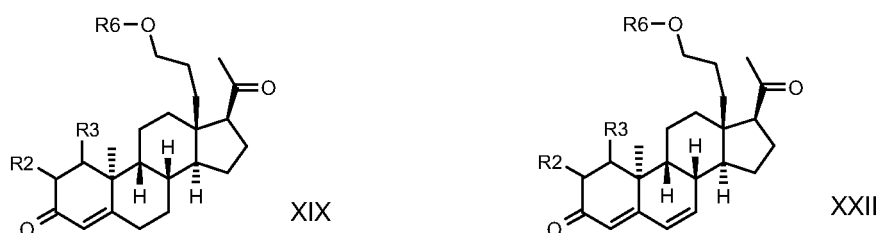
A:  $R^7$  は、 $R^4$  が  $-O-R^6$  を表す一般式 I の化合物の水素合成を表す：

$R^7$  が水素を表す場合、一般式 XVII の 18 - ビニル - (9, 10) - プレグナ - 5 - エン - 3, 20 - ジケタールから開始する次の反応ステップは、 $R^4$  が  $-O-R^6$  を表し、かつ  $R^6$  が水素、 $-(C_1-C_4)$  アルキル、またはハロゲン化  $-(C_1-C_4)$  アルキルを表す一般式 I の誘導体を生成するために実施される。

#### 【0126】

このように、一般式 XIX および XXII の本発明の化合物

#### 【化25】

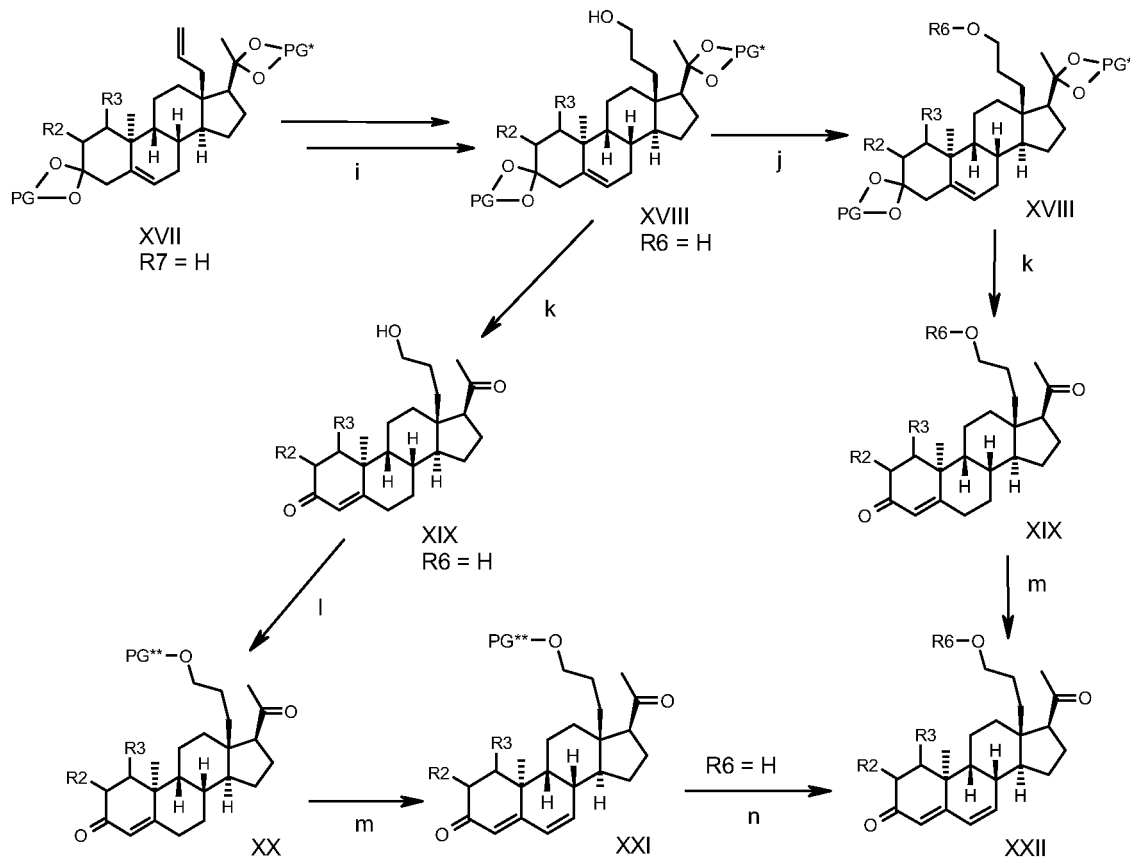


30

は、以下の一般的なスキーム III に示すように反応に従って得られる：

スキーム III

## 【化 2 6】



10

20

30

40

式中、PGおよびPG\*はステロイド核のケト官能基（例えば、ジアルキルまたは環状ケタール誘導体を形成する）に対する従来の保護基を表し、PG\*\*はヒドロキシル官能基（例えば、アシル基）に対する従来の保護基を表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>6</sup>は上述の意味を有す。任意に1,2-メチレンを置換した式XVIIの18-ビニル-(9,10)-プレグナ-5-エン-3,20-ジケタールは、アルコールをもたらすためにヒドロホウ素化反応およびその後の酸化によって、水素を表すR<sup>6</sup>を有する対応する一般式XVIIIの18-(2-ヒドロキシエチル)-(9,10)-プレグナ-5-エン-3,20-ジケタールに変換される（ステップi）。任意のステップjでは、水素を表すR<sup>6</sup>を有する一般式XVIIIのアルコールは、適切な(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル-ハロゲン化物と反応して、対応する一般式XVIIIの18-(2-アルコキシエチル)-(9,10)-プレグナ-5-エン-3,20-ジケタールを生成する。一般式XVIII(R<sup>6</sup>=Hを有する)またはXVIIIの得られた誘導体は、それぞれ次いで脱ケタール化され、一般式XIXおよびXIX(R<sup>6</sup>=Hを有する)の18-(2-アルコキシエチル)-または18-(2-ヒドロキシエチル)-(9,10)-プレグナ-4-エン-3,20-ジオンをもたらす（ステップk）。得られた化合物は、一般式Iの化合物の範囲に含まれ、本発明の化合物に属する。ステロイド核の6,7位に第2の2重結合を再導入するために、化合物XIX(R<sup>6</sup>=Hを有する)の遊離ヒドロキシル基は、最初に保護されなければならない（ステップl）。ステップmの脱水素反応は、遊離ヒドロキシル基の脱保護化（ステップn）の後、任意に、一般式XXIIの対応する(9,10)-プレグナ-4,6-ジエン3,20-ジオン誘導体をもたらす。

## 【0127】

A: R<sup>7</sup>は、任意に置換されたアリールまたは、R<sup>4</sup>が任意に置換されたアリールもしくはヘテロアリールを表す一般式Iの化合物のヘテロアリール合成を表す:

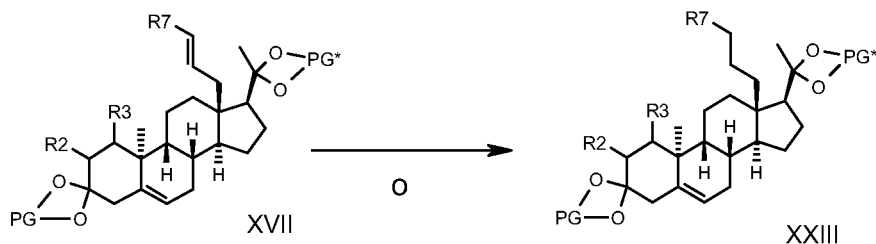
R<sup>7</sup>が、任意に置換されたアリール基またはヘテロアリール基を表す場合、一般式XVIIIの中間体から開始する次の反応ステップは、以下の一般的なスキームIVに従って、一般式XXIIの対応する18-(R<sup>7</sup>-置換)-エチル-(9,10)-プレグ

50

ナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジケタルを生成するために、不飽和側鎖の還元である：

スキーム I V

【化 2 7】



10

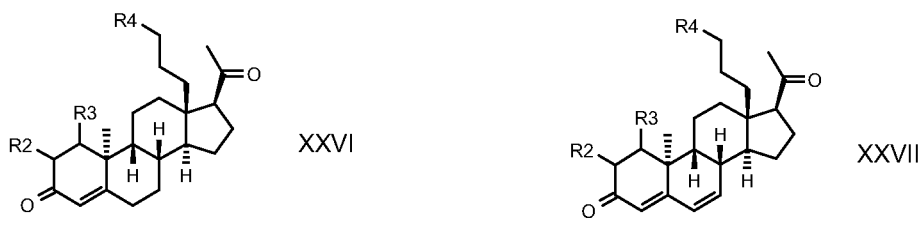
【 0 1 2 8 】

式中、PG、PG\* および R<sup>7</sup> は、上記一般的なスキーム I I に定義されたように同じ意味を有するが、R<sup>7</sup> は、水素を表すことができない。還元は、好ましくは、触媒水素化（ステップ o）によって実施される。

【 0 1 2 9 】

一般式 X X I I I の 18 - ( R<sup>7</sup> - 置換 ) - エチル - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジケタルから開始し、以下の一般式 X X V I および X X V I I の化合物

【化 2 8】



20

は、製造されることが可能であり、それらの化合物は、一般式 I の範囲に入り、プロゲステロン受容体の調節特性を示す本発明の化合物を表す。

【 0 1 3 0 】

式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は上述の意味を有し、一般式 I に従って、本発明の化合物に対して本明細書に定義されるように、R<sup>4</sup> は任意に置換されるアリールまたはヘテロアリールを表す。一般的なスキーム V に示されるように 4 , 6 - ジエンが所望の生成物である場合、一般式 X X V I および X X V I I のこれらの化合物は、少なくとも 1 つの脱ケタール化ステップ（ステップ p）およびさらに脱水素化ステップ（ステップ q）を含む一連の異なる反応ステップにより生成される。一般式 X X I I I の出発中間体によって、特に R<sup>7</sup> のアリールまたはヘテロアリール部分の置換基の種類によって、所望の置換基 R<sup>4</sup> を得るために、さらなる反応が実施されなければならない。これらの変換反応は、以下にさらに詳細に記述され、それによって脱ケタール化反応（ステップ p）および脱水素化（ステップ q）は、全体的な反応スキームで最適と思われるとき、すなわち、または R<sup>7</sup> および / または相互に独立での修飾の後に実施され得る。

30

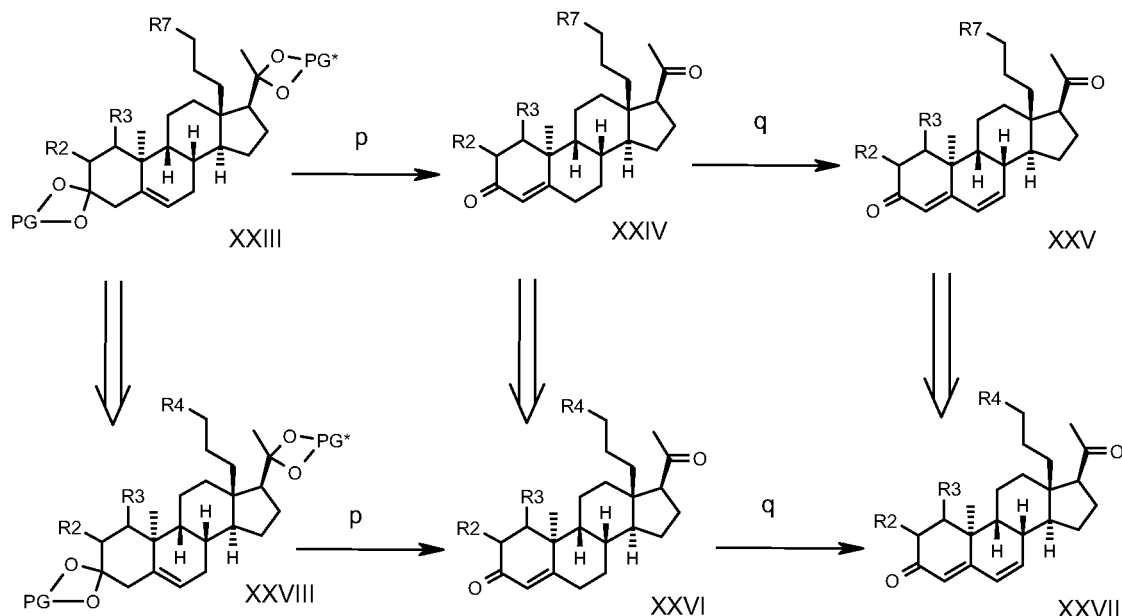
【 0 1 3 1 】

以下のスキーム V は、一般化合物 X X I I I の脱ケタール化による化合物 X X I V への変換（ステップ p）および脱水素化による X X V 化合物への変換（ステップ q）を示す。R<sup>7</sup> がすでに所望の残基 R<sup>4</sup> を表す場合、または 1 つもしくは複数の付加的な反応ステップによって R<sup>4</sup> に変換されることが可能な場合、これらの化合物は所望の化合物 X X V I および X X V I I に対応する。

40

【 0 1 3 2 】

## 【化 2 9】



10

式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、PG、PG\*、 $R^7$  および  $R^4$  は、上述の意味を有する。

20

## 【0133】

$R^7$  がすでに所望の残基  $R^4$  を表している場合、または  $R^4$  に容易に変換できる場合（すなわち、 $R^7$  が、ヘテロアリール基またはアリール基内で、 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^9$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-R^9$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロゲン、 $-\text{O}-R^9$ 、 $-\text{NR}^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  アルキル、およびハロゲン化  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  アルキルからなる群から独立して選択された1つまたは2つの置換基と任意に置換されたヘテロアリール基またはアリール残基を表すとき、それによって  $R^9$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  は  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  アルキルまたはハロゲン化  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  アルキルを表す、または  $R^{12}$  および  $R^{13}$  は結合される窒素原子と共に、複素環の4-、5-、6-、7-または8-員環系を形成し、この複素環は飽和、部分不飽和、または芳香族であり、付加的なN原子の数が0、1、2、もしくは3個であり、OおよびS原子の数が各々0、1、もしくは2個であるN、O、またはSから選択される1、2、または3個の付加的なヘテロ原子を任意に含み；およびこの環は、複数の縮合環系の任意の部分であり；またはここで  $R^7$  のアリール部分は、隣接する炭素原子に結合し、かつ飽和環または部分不飽和環の5、6、7、もしくは8-員環系に組み合わせられ、N原子の数が0、1、2、もしくは3個であり、OおよびS原子の数が各々0、1、もしくは2個であるN、O、およびSからなる群から選択される1、2、または3個のヘテロ原子を任意に含む2つの基によって任意に置換される）、次いで、一般式XXIIIの18- ( $R^7$ -置換)-エチル-(9, 10)-プレグナ-5-エン-3, 20-ジケタル中間体は、脱ケタル化ステップpに従って、化合物XXIVを生成し、任意に直ちに酸化ステップqが続き、化合物XXVを生成し、それによって一般式XXVIおよびXXVIIの所望の化合物をもたらす。

30

40

## 【0134】

$R^7$  が、ヘテロアリール基またはアリール基内で、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PG}^{**}$ ； $-\text{CO}-\text{O}-\text{PG}^{**}$ 、 $-\text{O}-\text{PG}^{**}$ 、 $-\text{N}(\text{PG}^{**})R^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{PG}^{**})_2$ 、または $-\text{CN}$ からなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基と任意に置換され、それにより1つの置換基が、 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^9$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-R^9$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{O}-R^9$ 、 $-\text{NR}^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  アルキル、およびハロゲン化  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  アルキルからなる群からも選択され得るヘテロアリール基またはアリール残基を表す場合、アリール部分またはヘテロアリール部分それぞれで  $R^7$  が必要とする修飾およびその置換基は、一般的に、上述した置換基からPG

50

\* \* 基を除去することによって脱保護ステップから開始し、それによりそれぞれ官能基 -  $\text{CH}_2 - \text{OH}$ ; -  $\text{CO} - \text{OH}$ 、-  $\text{OH}$ 、-  $\text{NHR}^{10}$ 、および -  $\text{NH}_2$  をもたらす。置換基 -  $\text{CN}$  の場合、任意の修飾は、さらに、THF 中の水素化アルミニウムリチウム、アルコール溶媒中の水素化ホウ素ナトリウム、または例えばラネーニッケルを用いる接触還元による等の従来の還元剤を使用して、シアノ基の -  $\text{CH}_2 - \text{NH}_2$  置換基への還元を含む。

#### 【0135】

$\text{R}^7$  のアリール部分またはヘテロアリール部分内の置換基のこの修飾ステップは、レトロステロイド核の  $\text{C}18$  位に修飾  $\text{R}^7$  エチル残基 ( $\text{R}^7$  エチル残基と呼ばれる) を有する一般式  $\text{XXIII}$ 、 $\text{XXIV}$ 、または  $\text{XXV}$  の化合物の誘導体を結果として生じる、または修飾  $\text{R}^7$  残基 (すなわち  $\text{R}^7$  残基) がすでに所望の残基  $\text{R}^4$  を表す場合、一般式  $\text{XXVII}$ 、 $\text{XXVI}$ 、または  $\text{XXVIII}$  の化合物を直接的にもたらす。従って、修飾残基  $\text{R}^7$  は、好ましくは、-  $\text{CH}_2 - \text{OH}$ ; -  $\text{COOH}$ 、-  $\text{OH}$ 、-  $\text{NHR}^{10}$ 、-  $\text{NH}_2$ 、および -  $\text{CH}_2 - \text{NH}_2$  からなる群から独立して選択された1つまたは2つの置換基、および残基  $\text{R}^7$  に対して上述された1つの置換基と任意に置換されたアリール基またはヘテロアリール基を表す。

10

#### 【0136】

すでに上述したように、対応する (9, 10) - プレグナ - 4 - エン - 3, 20 - ジオンを生成するための 18 - (2 -  $\text{R}^7$  /  $\text{R}^{71}$  / 4 - 置換 - エチル) - (9, 10) - プレグナ - 5 - エン - 3, 20 - ジケタル誘導体の中間体の脱ケタル化 (ステップ p)、一般式  $\text{XXVI}$  および  $\text{XXVIII}$  の本発明の化合物をもたらしするための、任意にそれに続く、または先行する脱水素化 (ステップ q) は、それぞれ最適と思われるところで実施されることが可能である。

20

#### 【0137】

さらに、 $\text{R}^7$  の誘導体化は、一般式  $\text{XXVI}$  または  $\text{XXVIII}$  の所望の化合物を得るために必要なこともあり、ここで  $\text{R}^4$  は上記に定義されるように任意に置換されたアリール基またはヘテロアリール基を表し、好ましくは、-  $\text{CHO}$ 、-  $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CO} - \text{R}^{11}$ 、-  $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CO} - \text{NHR}^{12}$ 、-  $\text{CO} - \text{O} - \text{R}^9$ 、-  $\text{CO} - \text{NR}^{12} \text{R}^{13}$ 、-  $\text{O} - \text{CO} - \text{R}^{11}$ 、-  $\text{O} - \text{CO} - \text{NHR}^{12}$ 、-  $\text{NR}^{10} - \text{CO} - \text{R}^{11}$ 、-  $\text{NR}^{10} - \text{CO} - \text{NHR}^{12}$ 、-  $\text{NR}^{10} - \text{CO} - \text{O} - \text{R}^{14}$ 、-  $\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{NHR}^{12}$ 、-  $\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{R}^{11}$ 、および -  $\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{O} - \text{R}^{14}$  からなる群から独立して選択された1つまたは2つの置換基と置換されたアリール基またはヘテロアリール基を表し、それによって1つの置換基は、また、-  $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{R}^9$ 、- ハロゲン、-  $\text{O} - \text{R}^9$ 、-  $\text{NR}^{12} \text{R}^{13}$ 、- ( $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ) アルキル、およびハロゲン化 - ( $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ) アルキルからなる群から選択されることが可能であり、ここで  $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、および  $\text{R}^{14}$  は、前述の意味を有する。 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、および / または  $\text{R}^{14}$  が水素を表す場合、酸素原子または窒素原子の中間体保護は、全体的な反応スキームで必要になり得る。

30

#### 【0138】

A)  $\text{R}^7$  アリール基またはヘテロアリール基内の -  $\text{CH}_2 - \text{OH}$  置換基の誘導体化

40

$\text{R}^7$  が少なくとも1つの -  $\text{CH}_2 - \text{OH}$  基と置換されたアリール基またはヘテロアリール基を表す場合、誘導体化は、例えばジョーンズ試薬を用いる -  $\text{CH}_2 - \text{OH}$  基のカルボニル -  $\text{CHO}$  基への酸化を含むこともある。あるいは、この酸化反応は、例えば、求電子試薬、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは塩化オキサリル (いわゆる「スワーン酸化」) の存在下で酸化剤としてジメチルスルホキシド (=  $\text{DMSO}$ ) を用いて実施されることが可能である。さらに、選択的酸化も、酸化剤としてクロロクロム酸ピリジニウム (=  $\text{PCC}$ ) を用いて実施されることが可能である。

#### 【0139】

別の選択は、安定な有機ニトロキシラジカルの触媒量の存在下で酸化反応を実施することである。上記の反応は、有機ニトロキシラジカルの存在下で電解酸化によって実施

50



されることも可能である。または、酸化反応は、ニトロオキシラジカル、および *m*-クロロ過安息香酸、高原子価金属塩、臭化ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウムもしくはカルシウム、*N*-クロロスクシンイミド、または[ビス(アセトキシ)ヨード]ベンゼン等の超原子価ヨウ素化合物からなる群から選択された共酸化剤の少なくとも1モル当量の存在下で実施されることが可能である。好ましくは、共酸化剤は、次亜塩素酸ナトリウムである。安定な有機ラジカルは、好ましくは、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ、遊離基(TEMPO、フリーラジカル)等の完全な置換ピペリジン-1-オキシラジカルを含む。

#### 【0140】

結果として生じるカルボニル官能基は、さらに官能基化され得る(下記参照)。

10

#### 【0141】

-CH<sub>2</sub>-OH置換基の別の可能な修飾は、(a)少なくとも1つの置換基-O-CO-NHR<sup>1 2</sup>を有するアリール基もしくはヘテロアリール基を表す所望のR<sup>4</sup>側鎖を有する対応する化合物を生成するために、適切に置換されたイソシアネートR<sup>1 2</sup>-N=C=Oと、または(b)少なくとも1つの置換基-CH<sub>2</sub>-O-CO-R<sup>1 1</sup>を有するアリール基もしくはヘテロアリール基を表す所望のR<sup>4</sup>側鎖を有する対応する化合物を生成するために、エステル化反応で適切に置換されたカルボン酸R<sup>1 1</sup>-CO-OHもしくはより反応するその誘導体(例えば、酸無水物もしくは酸塩化物)と、遊離ヒドロキシル基との反応を含む。

20

#### 【0142】

B) R<sup>7 1</sup>アリール基またはヘテロアリール基内の-COOH置換基の誘導体化

R<sup>7 1</sup>が、少なくとも1つの-COOH基と置換されたアリール基またはヘテロアリール基を表す場合、-COOH置換基は、適切なアルコールR<sup>9</sup>-OHとの求核置換によってエステルもしくはアミド誘導体に、または当業者にとって周知の反応(例えば、EDCカップリング)によって適切なアミンR<sup>1 2</sup>R<sup>1 3</sup>NHに修飾されることが可能であり、それによって、少なくとも1つの置換基-CO-O-R<sup>9</sup>および-CO-NR<sup>1 2</sup>R<sup>1 3</sup>をそれぞれ有するアリール基またはヘテロアリール基を表す残基R<sup>4</sup>を有する一般化合物XXIII、XXIV、またはXXVの誘導体を生じる。

#### 【0143】

C) R<sup>7 1</sup>アリール基またはヘテロアリール基内の-OH置換基の誘導体化

30

R<sup>7 1</sup>が、少なくとも1つの-OH基と置換されたアリール基またはヘテロアリール基を表す場合、遊離ヒドロキシル置換基は、(a)少なくとも1つの置換基-O-CO-NHR<sup>1 2</sup>を有するアリール基もしくはヘテロアリール基を表す所望のR<sup>4</sup>側鎖を有する対応する化合物を生成するために、適切に置換されたイソシアネートR<sup>1 2</sup>-N=C=Oと、または(b)少なくとも1つの置換基-O-CO-R<sup>1 1</sup>を有するアリール基もしくはヘテロアリール基を表す所望のR<sup>4</sup>側鎖を有する対応する化合物を生成するために、エステル化反応で適切に置換されたカルボン酸R<sup>1 1</sup>-CO-OHもしくはより反応するその誘導体(例えば、酸無水物もしくは酸塩化物)と、反応させることが可能である。

#### 【0144】

D) R<sup>7 1</sup>アリール基またはヘテロアリール基内の-NHR<sup>1 0</sup>または-NH<sub>2</sub>置換基の誘導体化

40

R<sup>7 1</sup>が、少なくとも1つの-NHR<sup>1 0</sup>基および/または-NH<sub>2</sub>基と置換されたアリール基またはヘテロアリール基を表す場合、続く反応は、適切に置換された酸ハロゲン化物R<sup>1 1</sup>-CO-ハル、適切に置換されたイソシアネートR<sup>1 2</sup>-N=C=O、および適切に置換されたクロロギ酸エステルR<sup>1 4</sup>-O-CO-Clそれぞれとアミン官能基-NH<sub>2</sub>または-NHR<sup>1 0</sup>との反応によって、R<sup>4</sup>のアリール基もしくはヘテロアリール基内に少なくとも1つの-NH-CO-R<sup>1 1</sup>、-NH-CO-NHR<sup>1 2</sup>、または-NH-CO-O-R<sup>1 4</sup>、および-NR<sup>1 0</sup>-CO-R<sup>1 1</sup>、-NR<sup>1 0</sup>-CO-NHR<sup>1 2</sup>、または-NR<sup>1 0</sup>-CO-O-R<sup>1 4</sup>置換基を有する化合物を生じさせることが可能である。

50

## 【 0 1 4 5 】

E)  $R^{7,1}$  アリール基またはヘテロアリール基内の  $-CH_2-NH_2$  置換基の誘導体化  
 $R^{7,1}$  が、少なくとも1つの  $-CH_2-NH_2$  基と置換されたアリール基またはヘテロアリール基を表す場合、続く反応は、適切に置換されたイソシアネート  $R^{1,2}-N=C=O$ 、適切に置換された酸ハロゲン化物  $R^{1,1}-CO-$  ハルもしくはエステル  $R^{1,1}-CO-OH$ 、および適切に置換されたクロロギ酸エステル  $R^{1,4}-O-CO-Cl$  それぞれとアミン官能基  $-CH_2-NH_2$  との反応によって、 $R^4$  のアリール基もしくはヘテロアリール基内に少なくとも1つの  $-CH_2-NH-CO-NHR^{1,2}$ 、 $-CH_2-NH-CO-O-R^{1,1}$ 、および  $-CH_2-NH-CO-O-R^{1,4}$  置換基を有する化合物を生じさせることが可能である。

10

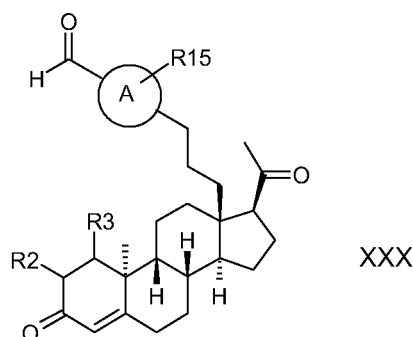
## 【 0 1 4 6 】

A、B、C、D、またはEに要約される上記の反応の一部は、好ましくは、3, 20-ジケト基の脱ケタール化の前に実施されることができる。

## 【 0 1 4 7 】

すでにケタール化した18-(2- $R^{7,1}$ -置換-エチル)-(9, 10)-プレグナ-4-エン-3, 20-ジオン誘導体が、少なくとも1つの  $-CH_2-OH$  基と置換されたアリール基またはヘテロアリール基を表す残基  $R^{7,1}$  を有する場合、上述したように、前述の  $-CH_2-OH$  基のカルボニル  $-CHO$  基への酸化は、さらなる官能基化のために一般式 XXX

20



30

[ 式中、 $R^2$  および  $R^3$  は上述の意味を有し；

式中、環 A は、アリール基またはヘテロアリール基を表し、

ここで  $R^{1,5}$  は、水素、 $-CH_2-OR^{9,1}$ 、 $-CO-O-R^{9,1}$ 、 $-CO-NR^{1,2,1}R^{1,3,1}$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-OR^{9,1}$ 、 $-NHR^{1,0,1}$ 、 $-NR^{1,2,1}R^{1,3,1}$ 、 $-(C_1-C_4)$  アルキル、ハロゲン化  $-(C_1-C_4)$  アルキル、 $-CH_2-O-CO-R^{1,1,1}$ 、 $-CH_2-O-CO-NHR^{1,2,1}$ 、 $-O-CO-R^{1,1,1}$ 、 $-O-CO-NHR^{1,2,1}$ 、 $-NR^{1,0,1}-CO-R^{1,1,1}$ 、 $-NR^{1,0,1}-CO-NHR^{1,2,1}$ 、および  $-NR^{1,0,1}-CO-O-R^{1,4,1}$  からなる群から選択される置換基を表し、および  $R^{1,5}$  は、好ましくは、水素を表し；ならびに

ここで  $R^{9,1}$ 、 $R^{1,0,1}$ 、 $R^{1,1,1}$ 、 $R^{1,2,1}$ 、 $R^{1,3,1}$ 、および  $R^{1,4,1}$  は、 $R^9$ 、 $R^{1,0}$ 、 $R^{1,1}$ 、 $R^{1,2}$ 、 $R^{1,3}$ 、および  $R^{1,4}$  に対して本明細書に記述した意味を有するが、水素を表さず、従来の保護基 PG\* も表さない] の役立つ出発化合物が生成する。

40

## 【 0 1 4 8 】

アリール基またはヘテロアリール基 A 上のカルボニル官能基の誘導体化は、 $-CH=N-O-R^{1,4}$ 、 $-CH=N-O-CO-NHR^{1,2}$ 、 $-CH=N-O-CO-R^{1,1}$ 、および  $-CH=N-O-CO-O-R^{1,4}$  からなる群から選択される置換基を生じさせることが可能であり、および米国特許第 5, 693, 628 号に記載される手順に従ってカルボニル官能基の反応によって実施され得る：例えば、カルボニル基は、Y が水素原子、 $-(C_1-C_4)$  アルキル残基、またはハロゲン化  $-(C_1-C_4)$  アルキル残基である一般式  $NH_2-O-Y$  の化合物と反応することが可能であり、それぞれ A 内に  $-CH=N-$

50

$O - R^{14}$  置換基を有する化合物を生成する。一般式  $NH^2 - O - Y$  の化合物は、そのような化合物の形で、または一般式  $NH^2 - O - Y$  の化合物が反応の選択された条件下で放出される形で存在する。好ましくは、反応は、対応する出発物の等モル比で実施される。アリール基またはヘテロアリール基 A 内に  $-CH=N-OH$  置換基を有する結果として生じる化合物は、ヒドロキシル・イミノ・メチル基の周知の反応、例えば、不活性溶媒中の適切に置換されたイソシアネート  $R^{12} - N=C=O$  との反応による対応するウレタン誘導体  $-CH=N-O-CO-NHR^{12}$  の形成；適切に置換された酸ハロゲン化物  $R^{11} - CO - Hal$ 、または塩基の存在下での酸無水物  $(R^{11} - CO)_2O$  等のアシル化剤を用いることで対応する  $-CH=N-O-CO-R^{11}$  側鎖を生成するためのエステル化；または適切に置換されたクロロギ酸エステル誘導体  $R^{14} - O - CO - Cl$  との反応によって対応する  $-CH=N-O-CO-O-R^{14}$  誘導体の形成

10

# 【0149】

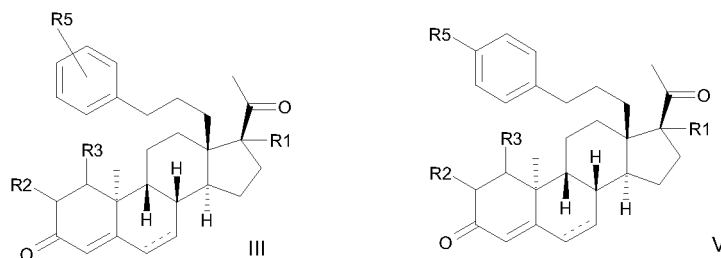
上述の反応を用いて、一般式 XXVI の本発明の化合物を生成することが可能である。一般式 XXVII の本発明の化合物をもたらす任意の脱水素化ステップ q は、全体的な反応スキームで最適と思われるところで、好ましくは、カルボニル官能基への  $NH_2 - O - Y$  の付加的な前に、実施され得る。

# 【0150】

一般式 III または V

# 【化31】

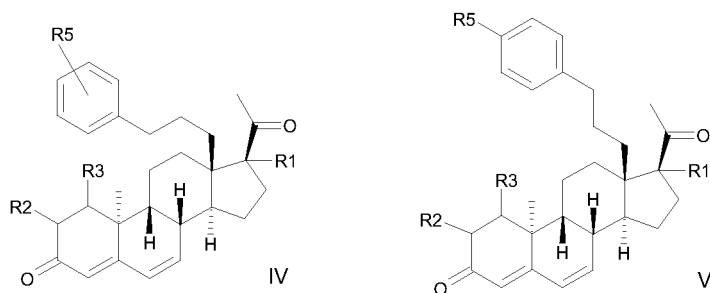
20



の本発明の好ましい化合物の合成の概要および特に一般式 IV または VI

# 【化32】

30



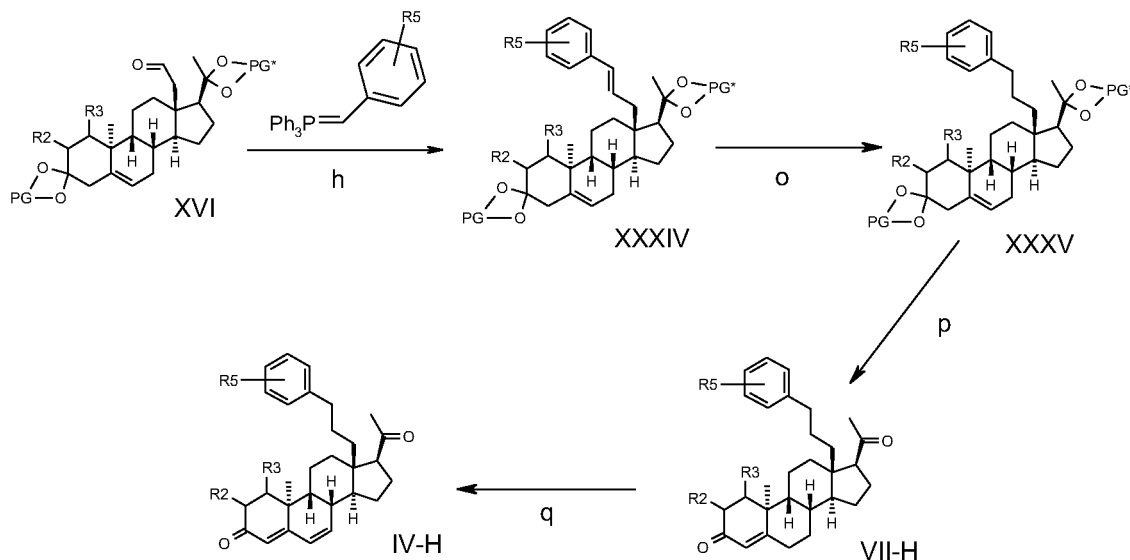
の化合物の概要

[ 式中、 $R^1$  は、依然として H (および一般式 IV - H と VI - H それぞれの化合物として以下に示される) を表し、以下の一般式 IV の化合物のための反応スキーム VI 内に表示される ]。しかしながら、一般式 VI の化合物をもたらすために、同一の反応が適用され得ることは明らかである：

40

スキーム VI

## 【化 3 3】



10

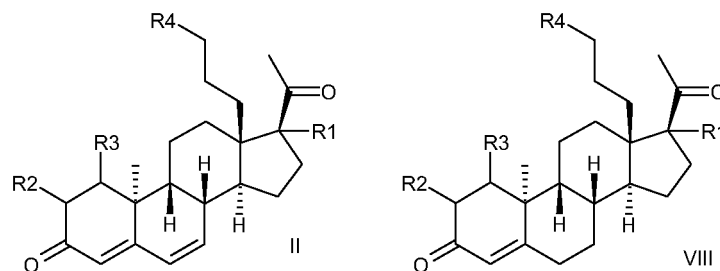
20

式中、 $\text{R}^5$  は、本明細書に記述されるまたは残基としての意味を有することが可能であり、該残基から所望の  $\text{R}^5$  残基は、所望の  $\text{R}^4$  残基をもたらすために、 $\text{R}^7$  および / または  $\text{R}^{7'}$  のアリール基またはヘテロアリール基の任意の置換基の誘導体化のための上述の反応によって引き出されることが可能である。上述したように、反応ステップ h はウィティッヒ付加反応と呼ばれ、ステップ o は水素化、ステップ p は 3, 20 ジケト官能基の脱ケタール化、およびステップ q はステロイド核の 6, 7 結合の脱水素化と呼ばれる。 $\text{R}^5$  の誘導体化の反応は、最適と思われるとき、すなわち脱ケタール化 (ステップ p) および / または脱水素化 (ステップ q) の前後に実施され得る。

## 【0151】

一般式 I I または V I I I の本発明の化合物を生成するために、ステロイド核の C 1 7 位へのさらなる官能性の導入

## 【化 3 4】



30

式中、 $\text{R}^1$  は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$  ( $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ) アルキル、 $-\text{O}-\text{CO}-$  ( $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ) アルキル、および  $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$  ( $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ) アルキルを表し、ここで  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、および  $\text{R}^4$  は、上述したような意味を有する。

40

## 【0152】

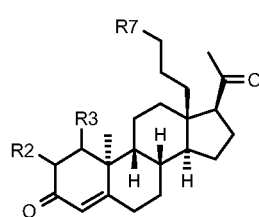
C 1 7 位の誘導体化は、 $\text{R}^4$  側鎖およびその前駆体  $\text{R}^7$  および  $\text{R}^{7'}$  の安定性および反応性によって異なる中間体から、ならびに側鎖の  $\text{R}^{15}$  または  $\text{R}^5$  置換基から開始されることが可能である。従って、出発物質は、好ましくは、一般式 X X I V もしくは X X V I の中間体化合物の 1 つもしくはそれらの間の任意の中間体、または一般式 X X I I I および X X V I I I の C 3 および C 2 0 位それぞれに依然として保護されているケト官能基を有する対応する誘導体である。しかしながら、C 1 7 位をさらに修飾する前に、C 3 および C 2 0 位のオキソ基は、脱ケタール化 (ステップ p) によって脱保護される必要がある。従って、以下の中間体化合物の 1 つは、好ましくは、C 1 7 官能基の誘導体化の出発物質として使用され、それによって、ヒドロキシル基またはアミノ官能基等の  $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{7'}$ 、または  $\text{R}^4$  側鎖の任意の反応基は、適切な保護基  $\text{PG}^{**}$  を付加することによって保護

50

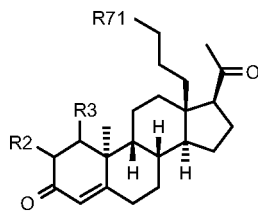
される必要がある。

【 0 1 5 3 】

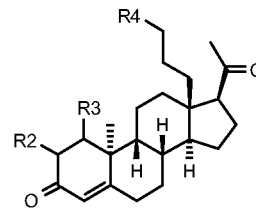
【 化 3 5 】



XXIV



XXVI-1



XXVI

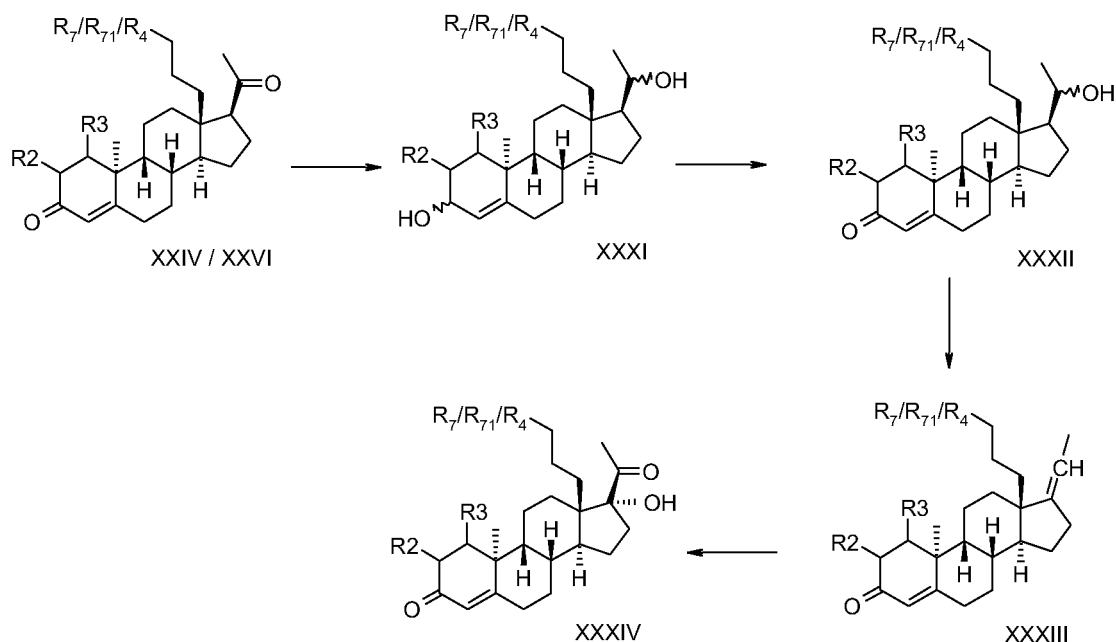
10

【 0 1 5 4 】

C 1 7 位の官能基化は、以下の一般的な反応スキーム V I I ( および米国特許第 3 , 5 5 5 , 0 5 3 号に、ならびに H a l k e s および v a n M o o r s e l a a r [ 1 9 6 9 ] によって示されるような反応に従って ) に表示されるように C 1 7 位での - O H 基の導入から開始する :

スキーム V I I

【 化 3 6 】



20

30

式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ 、 $R^{71}$ 、および  $R^4$  は上述の意味を有し、かつ例えばヒドロキシル基またはアミノ官能基等の  $R^7$ 、 $R^{71}$ 、または  $R^4$  側鎖内の任意の反応基が、適切な保護基  $PG^{**}$  によって保護されている。

【 0 1 5 5 】

反応スキーム V I I は、一般式 X X X I の対応する 3 , 2 0 - ジオールを生成するために、水素化アルミニウムリチウム ( L A H ) 等の適切な還元剤を用いて、一般式 X X I V または X X V I の 1 8 - (  $R^7 / R^{71} / R^4$  - 置換 ) - エチル - ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオンの還元から開始する。この一般化合物の 3 - ヒドロキシ基は、次いで、芳香族溶剤または二酸化マンガン中で 2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - p - ベンゾキノン ( D D Q ) 等の選択的酸化剤の手段によって選択的に再酸化される。一般式 X X X I I の結果として生じる 1 8 - (  $R^7 / R^{71} / R^4$  - 置換 ) - エチル - 2 0 - ヒドロキシ - ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 - オンは、さらに、ピリジン中でトシルクロリドを用いるトシル化によって、シスおよびトランス異性体の混合物中で一般式 X X X I I I の 1 7 , 2 0 不飽和誘導体をもたらす沸騰したピリジンを用いる生成されたトシレートその後の処理によって脱水された。後者の化合物は、次いで、一般式

40

50

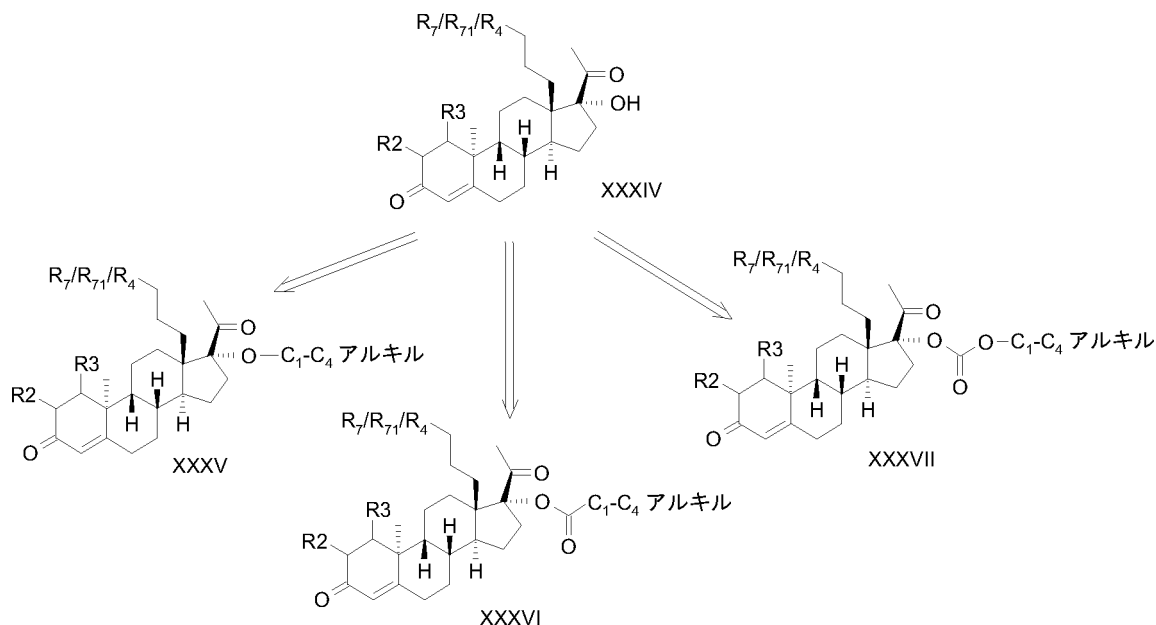
XXXIVの対応する17-ヒドロキシ-18-(R<sup>7</sup>/R<sup>71</sup>/R<sup>4</sup>-置換)-エチル-(9,10)-プレグナ-4-エン-3,20-ジオンをもたらすために、化学量論的な酸化剤としてN-メチルモルホリン-N-オキシド(NMMO)等のアミノオキシドと、触媒量の四酸化オスミウムの存在下で付加的な過酸化水素を用いて酸素化させる。

一般式XXXIVの化合物は、一般式XXXV、XXXVI、またはXXXVIIの化合物を生成するために、(ベルギー特許第577,615号または米国特許第3,937,700号に一般に記載される反応、および以下の一般的なスキームVIIIIに表示される反応によって)、炭素原子C17でヒドロキシル基のエーテル化、エステル化、またはカルボキシル化の反応に従って、さらに修飾されることが可能である：

スキームVIIII

10

【化37】



20

式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>71</sup>、ならびにR<sup>4</sup>は、上述の意味を有し、かつ例えばヒドロキシル基またはアミノ官能基等のR<sup>7</sup>、R<sup>71</sup>、またはR<sup>4</sup>側鎖内の任意の反応基が、適切な保護基PG\*\*によって保護されている。

30

【0156】

適切なアシル化剤は、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、無水物、もしくはピリジン-HCl等の触媒の存在下で、または有機塩基(例えば、コリジン)等の酸性結合剤の存在下でのカルボン酸、カルボン酸無水物、またはカルボン酸塩化物がある。アシル化反応は、炭化水素(例えば、ベンゼンまたはトルエン)等の溶媒の存在下で実施される。反応温度は、室温から使用される溶媒の沸点までの範囲で変わる可能性がある。17-OH基は別として、出発物質がさらに1つまたは複数のOH基を含む場合、これらもエステル化されるために、さらにOH基はあらかじめ保護される必要がある。

【0157】

40

アルキル化反応は、以下の方法によって実施されることが可能である：

1. Ag<sub>2</sub>Oの存在下でアルキルハロゲン化物を用いる反応。
2. 弱酸性、弱アルカリ性、または中性の媒体中でのジヒドロピランまたはジヒドロフランの反応。

【0158】

C17ヒドロキシル基のカルボキシル化は、Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の存在下でアルキルハロゲン化物を用いる反応によって達成され得る。

【0159】

一般式IIまたはVIIIIの本発明の目的とする化合物に到達するために、一般式XXXIV、XXXV、XXXVI、またはXXXVIIの化合物は、さらに、任意にR<sup>7</sup>、

50

$R^{7'}$ 、および  $R^4$  残基内でそれぞれ修飾され、所望の側鎖を生成する；特に、任意の保護基  $PG^{**}$  は、除去されることが可能であり、 $-CH_2-OH$ 、 $-CO-OH$ 、 $-OH$ 、 $-NHR^{10}$ 、または  $-CH_2-NH_2$  基等の  $R^7$  もしくは  $R^{7'}$  のアリール基またはヘテロアリール基の置換基は、上述のようにさらに誘導体化される。さらに、一般式  $II$  の 4, 6 不飽和誘導体をもたらす脱水素化ステップ  $q$  は、全体的な反応スキームで最適と思われるところで実施される必要がある。

#### 【0160】

##### 図面

図1：モルモットにおける排卵後10日目から17日目までの処置期間にわたる血清プロゲステロンプロファイルの決定により評価されたジドロゲステロン（PR作用薬）、ミフェプリストン（PR拮抗薬）、および本発明の化合物の坑黄体融解性の活性を示す。

10

#### 【0161】

図2：モルモットにおけるジドロゲステロン（PR作用薬）、ミフェプリストン（PR拮抗薬）、および本発明の化合物を用いる処置後の、子宮PR発現の免疫組織学的スコアを示す（1本の棒は1匹のモルモットを表す）。

#### 【0162】

##### 実験の部

##### 実験

本発明の化合物の製造実施例を以下の詳細な合成手順に示す。1つの化合物の合成では、特に明記しない限り、すべての反応を磁氣的に攪拌し、またはオービタルシェーカーを用いて振とうさせた。感受性液体および溶液をシリンジまたはカニューレで移し、ゴム製セプタムを通して反応容器に導入した。これらの場合、反応を乾燥アルゴンまたは乾燥窒素の陽圧下で実施した。市販の品質等級試薬および溶媒を、さらに精製せずに使用した。

20

#### 【0163】

特に明記しない限り、用語「減圧下の濃度」は、ビューキまたはハイドルフ回転式蒸発器（ロータベーパー）または真空遠心分離機（GeneVac）の約15mmHgでの使用を示す。すべての温度を、未修正の摂氏度（ $^{\circ}C$ ）で報告する。特に明記しない限り、すべての部分およびパーセンテージは、容積比である。

#### 【0164】

薄層クロマトグラフィー（TLC）は、特に明記しない限り、Merck（登録商標）製のシリカゲルがブリコートされたガラスプレートまたはアルミニウムシートプレート（60Å F-254~250 $\mu m$ ）の上で実施した。プレートの視覚化は、以下の技術から1つまたは複数を用いて行なった：（a）紫外線照射（254nmまたは266nm）、（b）ヨウ素蒸気またはヨウ素蒸気とリンモリブデン酸にさらし、その後加熱する、（c）Schlittler試薬溶液をプレートに噴霧し、その後加熱する、（d）アニスアルデヒド溶液をプレートに噴霧し、その後加熱する、および/または（e）Rauzx試薬溶液をプレートに噴霧し、その後加熱する。

30

#### 【0165】

融点（mp）を、Reichert Thermovar融点測定装置またはメトラ（Mettler）DSC822自動融点測定装置を用いて決定し、未修正である。

40

#### 【0166】

プロトン（ $^1H$ ）核磁気共鳴（NMR）スペクトルを、標準として $Me_4Si$ （0.00）またはプロトン化残留溶媒（ $CHCl_3$  7.26； $CHD_2OD$  3.30； $DMSO-d_5$  2.50）のいずれかを用いてブルカー（Bruker）ARX（400MHz）またはブルカーADVANCE（500MHz）分光計で測定した。炭素（ $^{13}C$ ）NMRスペクトルを、標準として $Me_4Si$ （0.00）または溶媒（ $CDCl_3$  77.05； $CD_3OD$  49.0； $DMSO-d_5$  39.45）のいずれかを用いてブルカーARX（100MHz）分光計で測定した。

#### 【0167】

化合物のNMRスペクトルおよび元素分析は、割り当てた構造体と一致した。

50

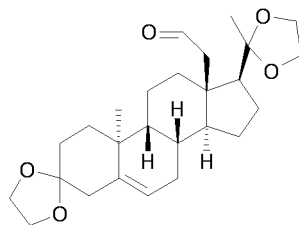
## 【0168】

重要な中間体または参考実施例 - 詳細な合成

式XVI-Hの中間体18 - ホルミル - (9, 10) - プレグナ - 5 - エン - 3, 20 - ジエチレンジオキシケタール

式XVI-Hの第1の重要な中間体18 - ホルミル - (9, 10) - プレグナ - 5 - エン - 3, 20 - ジケタール

## 【化38】



(XVI-H)

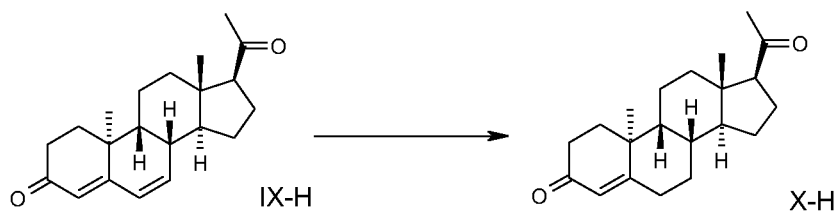
10

の合成を、一般的なスキームIに示す反応に従って実施し、以下に詳細に述べる。

## 【0169】

9, 10 - プレグナ - 4 - エン - 3, 20 - ジオン (9, 10 - プロゲステロンまたはレトロプロゲステロン) [X-H]

## 【化39】



20

## 【0170】

式IX-Hの市販のジドロゲステロン (9, 10 - プレグナ - 4, 6 - ジエン - 3, 20 - ジオン) を、還元条件下で式X-Hの対応する9, 10 - プレグナ - 4 - エン - 3, 20 - ジオン (9, 10 - プロゲステロン) に変換する (ステップa)。

## 【0171】

30

50 gのジドロゲステロン (160 ml) を550 mlのトルエンで溶解させた。100 mlトルエン中の0.75 gのPd/CaCO<sub>3</sub> (5%のPd) (1.5%の出発物) の懸濁液を、水素で洗浄した水素化フラスコに導入した。混合物を勢いよく攪拌しながら、触媒を水素化した。次いで、ジドロゲステロン溶液をフラスコに注入し、残留ジドロゲステロンを、各50 mlのトルエンで2回洗い落としながら加えた。3.6 lのH<sub>2</sub>が吸収されるまで、勢いよく攪拌することで水素化を行なった (約1時間)。次いで、フラスコを空にして、アルゴン (3%) で洗浄した。懸濁液を珪藻土で吸引ろ過させ、少量のトルエンで再度洗浄した。溶媒を真空下で除去し、結果として生じた残留物を約90 mlのDCMで再溶解させた。結晶化を、900 mlの温かいヘキサンを添加することによって開始し、混合物を一晩放置することで、完了させた。形成した結晶を吸引ろ過によって取り除き、100 mlの10% DCM / ヘキサンで再洗浄した。真空乾燥により36.9 gの(X-H) ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -60 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)) を生じた。溶媒を母液から完全に除去し、残留物 (約13 g) を約20 mlのDCMで溶解させた。結晶化を150 mlのヘキサンを添加することによって開始した。吸引ろ過および洗浄後、7.3 gの(X-H)の二次結晶を採取した。全収率: 44.2 gの(X-H) (88%)。

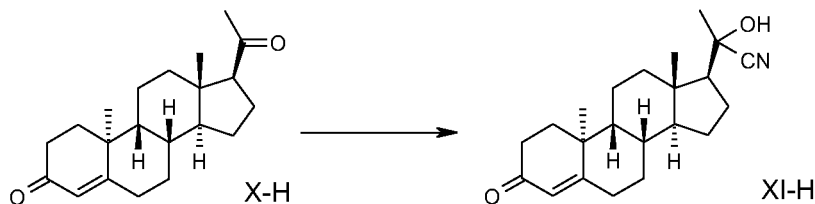
40

## 【0172】

20 - シアノ - 20 - ヒドロキシ - 9, 10 - プレグナ - 4 - エン - 3, 20 - ジオン [XI-H] (9, 10 - プロゲステロン 20 - シアノヒドリン)



## 【化 4 0】



## 【 0 1 7 3】

ステップ b では、9, 10 - プレグナ - 4 - エン - 3, 20 - ジオン (X - H) を HCN と反応させて、式 XI - H の対応する 20 - シアノ - 20 - ヒドロキシ化合物を生成する。

10

## 【 0 1 7 4】

装置：機械式攪拌器、内部温度計、二口取付け、滴下漏斗、およびガス放出タップ付き 500 ml 三つ口フラスコを、下流側に接続した 5 つの洗瓶 (1 × 空、1 × CaCl<sub>2</sub> を満たす、1 × 空、1 × 濃縮 KOH、および最後にアルカリ性 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液；過剰な HCN を吸収して分解させるため) に準備した。均圧管にシャットオフタップを有する滴下漏斗の最上部に、その上部にジャケットコイル冷却器が付いた直線型アダプターが固定されている。タップで閉めることが可能な 3 つの追加の洗瓶 (1 × 空、1 × 濃縮 KOH、および 1 × アルカリ性 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液) をアダプターの吸引ポートに接続する。HCN ガスを供給する管を、ジャケットコイル冷却器の上端にすりガラスコネクターを介して接続する。3 つ口フラスコを循環冷却器の冷却槽に固定し、循環ポンプにジャケットコイル冷却器を通して冷却液を循環させる。シアン化水素ガスを 1 l の 3 つ口フラスコ内で発生させる。フラスコを、マグネットスターラで加熱することが可能な水槽に設置する。その上に滴下漏斗 (アルゴンガス注入口付き) と下向きに傾斜させた蒸留橋 (非冷却) を固定する。レシーバは、250 ml のアダプター付き丸底フラスコを含み、その吸引ポートを、さらに直列に接続した 3 つの洗瓶 (HCN ガスを乾燥させるためのグラスウールおよび塩化カルシウムを充填した) に接続する。HCN の凝縮を防止するために、レシーバと洗瓶を約 50 °C の温度の水槽中に保持する。最後の洗瓶から上述したジャケットコイル冷却器の上部まで管を通し、ジャケットコイル冷却器内でシアン化水素が続いて凝縮される。すべての継ぎ目をクランプ/ワイヤーで固定し、意図せずにゆるむことがないようにする。装置からの 2 か所の放出口 (一連の 5 つの洗瓶から下流側および一連の 3 つの洗瓶から下流側) をドラフトに直接接続し、ガスマスクを手元に保管しておく。

20

30

## 【 0 1 7 5】

反応：1) 最初に、35 g (111 mmol) の 9, 10 - プログステロンを 500 ml 3 つ口フラスコに導入し、425 ml の MeOH で懸濁させた。この混合物を室温で 30 分間攪拌し、それによって装置全体に不活性アルゴン雰囲気を提供し、次いで、約 - 5 °C まで冷却 (アルゴンの緩流下で) した。4.7 ml のトリエチルアミン (33 mmol) を懸濁液に加えた。2) 50 ml の水を 1 l の 3 つ口フラスコに導入し、104 g の濃縮 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (95% ; 1.0 mol) と 0.6 g の硫酸第二鉄を加え、水槽を 70 °C に調節した。次いで、82 g シアン化ナトリウム (1.67 mol) の 140 ml 水溶液を滴下漏斗に満たした。3) 冷却剤循環ポンプに電源を入れ、HCN ガスを凝縮するためにジャケットコイル冷却器を冷却した。シアン化物溶液を 1 l の 3 つ口フラスコに徐々に滴下添加することで発生する HCN は、しばらくしてジャケットコイル冷却器内に凝縮し、500 ml フラスコ上の滴下漏斗に滴下した (約 45 分後、58 ml の液体 HCN を採取した)。装置内の残留 HCN をすべてジャケットコイル冷却器に移すために、アルゴンを慎重に注入した。4) 次いで、攪拌した 9, 10 - プログステロン懸濁液に液体 HCN を 15 分間かけて滴下添加した。温度が均一になった時点で、反応混合物を - 8 ~ - 3 °C で 2 日間攪拌した。反応の進行を TLC 分析で制御した (CHCl<sub>3</sub> / MeOH 95 : 5 (vol : vol) ; 出発物 R<sub>f</sub> : 0.7 ; 生成物 R<sub>f</sub> : 0.5)。

40

## 【 0 1 7 6】

50

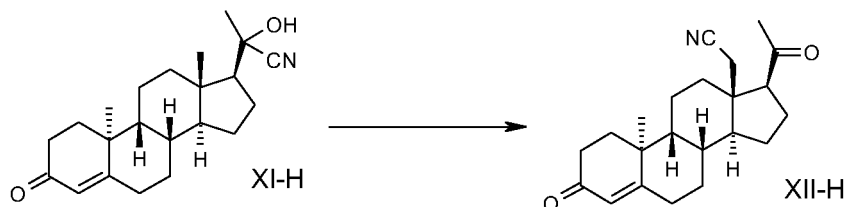
後処理：HCN残留物を洗瓶に入れるために、装置をアルゴンで洗浄した。500 ml フラスコの上の滴下漏斗に100 mlの希釈硫酸を満し、それを2時間かけて反応混合物に滴下添加させ、それによって過剰HCNをアルゴンの緩流下で洗瓶に入れた。次いで、反応混合物を前もって冷却した(5) 1 lのDCMに加え、最後の残留ガスをアルゴンで気泡させて除去した。相を分離させて、水相を冷たいDCMで抽出する(各200 mlで2回)。複合有機相を洗浄した(酸性の冷水、各200 mlで2回)。溶媒を真空下で乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )および除去した後、黄色がかった結晶状で38.1 gの(XI-H)を採取した(100%収率)。

【0177】

18 - シアノ - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 18 - シアノ - レトロプロゲステロン ) [ XII - H ]

10

【化41】



【0178】

ステップcでは、式XII-Hの18 - シアノ誘導体を得るために、式XI-Hの20 - シアノ - 20 - ヒドロキシ - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオンを、ヨウ素および四酢酸鉛(LTA)の存在下で照射によって変換する。

20

【0179】

装置として、マグネットスターラ、ジャケットコイル還流冷却器、およびアルゴン接続を備えた1 lの石英フラスコを準備して、高圧水銀蒸気ランプ(400 W、フィリップス(Philips)HPA400/30 SD-C)およびアルミニウム反射板を装備した(距離約5 cm)。フラスコにアルゴンを満し、24 gのLTA( $\text{KOH}$ /アルゴンで予備乾燥させた)を導入した。10 gの $\text{CaCO}_3$ と500 mlのシクロヘキサンを添加した後、懸濁液を加熱して、アルゴン下で1/2時間還流させ、その後約35℃まで冷却した。250 ml DCM中の8.5 gシアノヒドリン(XI-H)溶液を製造して、アルゴンで脱気させ、次いで冷却器を通して四酢酸鉛懸濁液に加えた。2.1 gのヨウ素をアルゴンの緩還流下に加えた。照射を3回実施し(各々約6分間)、各照射後、フラスコを3分の1回転させ、さらに2.1 gのヨウ素を加えた。次いで、フラスコの内壁上の付着物をアルゴンの緩流下で除去し、再び20.1 gの四酢酸鉛と2.1 gのヨウ素を加え、その後、上述のようにさらに3回の照射(各々約6分間)を実施した。反応の進行をTLC分析で制御した( $\text{EtOAc}$ /ヘキサン 50:50 (vol:vol); 出発物 $R_f$ : 0.5; 生成物 $R_f$ : 0.25)。後処理: 反応混合物を冷却、放置して沈澱させた。上澄みを別に保持し、チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄した(約100 g/ml; 200 mlで2回)。残留固体/スラリーをブフナー漏斗の上に洗い流して吸引ろ過させ、次いでDCMで洗浄した(100 mlで2回)。固体を廃棄し、収集した濾液をチオ硫酸溶液で振とうさせた。合わせたチオ硫酸洗浄溶液をDCMで逆抽出させた。有機相を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ の上で乾燥させた。次いで溶媒を真空下で除去した。油性の残留物を-20℃で保管する。反応を4~5回実施した後、採取した反応生成物全部を合わせて、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにかけた(移動溶媒:  $\text{EtOAc}$ /ヘキサン 50:50)。出発物として38 gのシアノヒドリンXI-Hから、24.5 gの(XII-H)を黄色がかった凍結気泡の形状で採取した(65%収率)。

30

40

【0180】

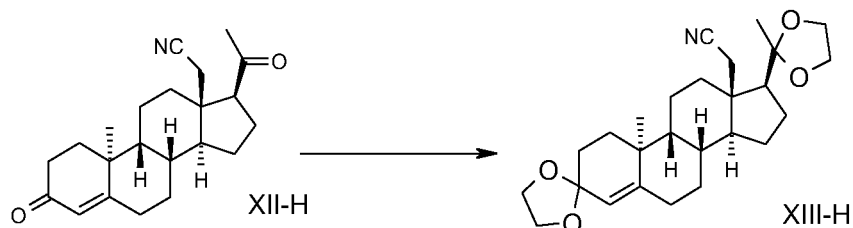
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.75 (m, 1H, H-4, 非常に小さいカップリング); 2.80 (t, 1H); 2.32 (s, 3H, 21-CH<sub>3</sub>); 1.4 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>); 2.55-1.1 (~21 脂肪族H); 1.1 (m, 1H, 脂肪族H)。

50

## 【 0 1 8 1 】

18 - シアノ - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジエチレンジオキシケ  
 タール [ X I I I - H ]

## 【 化 4 2 】



10

## 【 0 1 8 2 】

ステップ d では、式 X I I I - H の 18 - シアノ - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジエチレンジオキシケタールを生成するために、式 X I I - H の 18 - シアノ - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオンの 2 つのオキシ基をエチレングリコールを用いるケタール化によって保護する。

## 【 0 1 8 3 】

21.5 g の 18 - シアノ - レトロプロゲステロン ( X I I - H ) ( 63.3 mmol ) を 150 ml のエチレングリコールで懸濁させた。21 ml の T M O F ( 0.19 mol ) を加えて、約 1 / 4 時間攪拌した。次いで、150 ml のヘプタンと 50 ml のジオキサンを加えた。混合物を室温で 1 / 2 時間攪拌した。0.12 g の p T o s O H 水和物を加えて、混合物を再び室温で一晩攪拌した。18 時間後、反応混合物を T L C 分析で制御した ( E t O A c / ヘキサン 50 : 50 ( v o l : v o l ) ; 出発物 R<sub>f</sub> : 0.2 ; 生成物 R<sub>f</sub> : 0.5 ) 。 1 ml のコリジンを反応混合物に添加した後、700 ml のトルエンと 900 ml の半飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液を加え、混合物を約 5 分間十分に攪拌した。相を分離させ、水相をトルエンで抽出した ( 各 200 ml で 2 回 ) 。複合有機相を洗浄 ( 各 400 ml の H<sub>2</sub>O で 3 回 ) し、それによって水性洗浄を兼ね、トルエンで逆抽出させた。複合有機相を K<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。残留物を 200 ml の D E E 中で沸騰させて、攪拌しながら冷却した。約 1 時間後、混合物を吸引ろ過し、さらに少量の D E E で洗浄し、15.5 g の ( X I I I - H ) 黄色がかった結晶を採取した。

20

30

## 【 0 1 8 4 】

母液を真空下で蒸発させ、残留物を 200 ml の D I P E で懸濁させて、短時間で沸騰させた。5 ml のイソプロパノールを添加することによって、完全に溶解させた。約 5 g の活性炭を添加した後、混合物を再び沸騰させて、攪拌しながら徐々に冷却した ( 1 時間 ) 。混合物を珪藻土で吸引ろ過して、D I P E で再洗浄した。濾液を約 80 ml まで蒸発させ、短時間沸騰させてから、攪拌しながら徐々に冷却した ( 18 時間 ) 。二次結晶を吸引ろ過によって除去して、D E E で洗浄し、真空下で乾燥させ、さらに 3 g の黄色がかった結晶 ( X I I I - H ) を採取した。

40

## 【 0 1 8 5 】

溶媒を真空下で母液から除去し、残留物 ( 約 8 g ) をカラムクロマトグラフィー ( A l<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ( 中性 ) 、移動溶媒 : M T B E / ヘキサン 約 75 : 25 ) にかけて、さらに 4.2 g の ( X I I I - H ) を黄色がかった凍結気泡の形状で採取した。 ( X I I I - H ) の全収率 22.7 g ( 84% )

## 【 0 1 8 6 】

<sup>1</sup>H-NMR ( 500 MHz, C D C l<sub>3</sub> ) : 5.23 ( s, 1H, H-4 ) ; 4.20-3.85 ( m, 8H, エチレン-H ) ; 2.56-2.33 ( m, 4H, 脂肪族 H ) ; 2.22-1.52 ( m, ~17H, 脂肪族 H ) ; 1.29 ( s, 3H, 21-CH<sub>3</sub> ) ; 1.20 ( s, 3H, 19-CH<sub>3</sub> ) ; 0.95 ( m, 1H, 脂肪族 H ) .

## 【 0 1 8 7 】

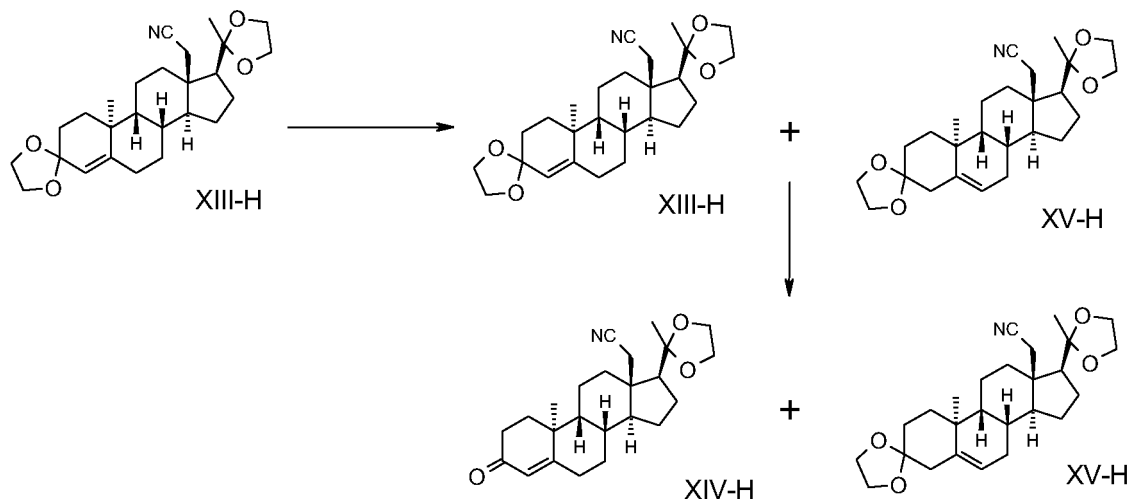
50

18 - シアノ - 9 , 10 - プレグナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジエチレンジオキシケ  
 タール [ X V - H ]

ステップ e および f では、 5 - ジケタールおよび 4 - 20 - モノケタール誘導体の結果として生じる混合物の異性化、部分的脱ケタール化、およびクロマトグラフ分離によって、式 X I I I - H の 18 - シアノ - 3 , 20 - ジケタール誘導体を式 X V - H の対応する 5 - 18 - シアノ - 3 , 20 - ケタール化ジオンに変換する。

【 0 1 8 8 】

【 化 4 3 】



10

20

【 0 1 8 9 】

マグネットスターラ、4 分子ふるいカートリッジ / 貫流型抽出器を備えた還流冷却器、およびアルゴンフラスコを備えたフラスコに、最初に 200 ml のベンゼン、53 g のグリコール、および 0.25 g の p - T o s O H 水和物を導入し、還流下で加熱し、それによって凝縮生成物が分子ふるいカートリッジから滴下した (約 1 ~ 2 時間)。溶液を冷却した。次いで、100 ml ベンゼン中の 24.1 g ジケタール X I I I - H (56.4 mmol) 溶液を加えた。不活性アルゴン雰囲気下で、還流させながら混合物を継続的に加熱した。約 8 ~ 16 時間後異性化過程を完了させ、反応の進行を T L C 分析で制御した (E t O A c / ヘキサン 20 : 80 (v o l : v o l) ; 4 (X I I I - H) : R<sub>f</sub> : 0.2 ; 5 (X V - H) : R<sub>f</sub> : 0.22 ; モノケタール (X I V - H) : R<sub>f</sub> : 0.1)。後処理 : 10 g の K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> (無水) を加え、混合物を十分に攪拌した (5 分間)。0.5 l の半飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液を添加した後、十分に攪拌して、相を分離させ、水相をベンゼンで抽出した (各 150 ml で 3 回)。複合有機相を洗浄し (200 ml の飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液、200 ml の水 ; 洗液を逆抽出した)、K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> 上で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。

30

【 0 1 9 0 】

結果として生じた異性体混合物 ( - 4 / - 5 ) (約 25 g) を、次いで、5 l の 3 つ口フラスコ中の 900 ml の A C N で溶解させた。380 ml のホウ酸塩緩衝液 (5 g の N a B<sub>4</sub> O<sub>7</sub> · x 10 H<sub>2</sub> O の 500 ml 水溶液、18 % H C l 溶液を添加することによって p H 8 に上げた) を加えた。次いで、977 mg の硝酸アンモニウムセリウム (C e (N H<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (N O<sub>3</sub>)<sub>6</sub>、1.78 mmol) を 20 ml の水と 20 ml の A C N に溶解させた溶液を異性体混合物に加えた。結果として生じた混合物を室温で 15 分間攪拌した。制御を T L C 分析で実施した。20 分後に、1.3 l の水と 1.3 l の D E E を加えて、混合物を十分に攪拌した。相を分離させ、水相を D E E で抽出した (各 750 ml で 2 回)。複合有機相を洗浄して、乾燥させた (N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>)。溶媒を除去した残留物をカラムクロマトグラフィー (A l<sub>2</sub> O<sub>3</sub> 中性、移動溶媒 : M T B E / ヘキサン 75 : 25) にかけた。9.1 g の X V - H の無色の結晶を採取した (38 % 収率) (融点 : 150 ~ 151)。さらに溶出させた後、約 11.1 g のモノケタール (X I V - H)

40

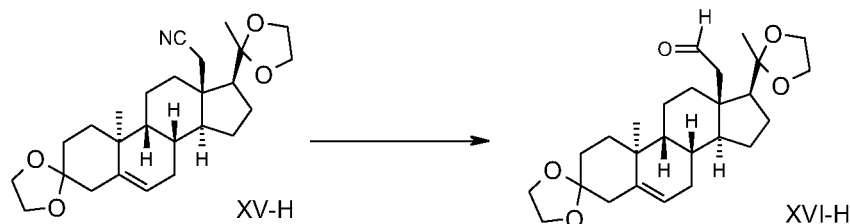
50

を凍結気泡として採取した。ジケタール (X I I I - H) をもたらし、この方法で再利用するために、反応ステップ d と同様の方法でモノケタールを再びケタール化させることが可能である。

【0191】

18 - ホルミル - 9 , 10 - プレグナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジエチレンジオキシケタール [ X V I - H ]

【化44】



10

【0192】

ステップ g では、一般式 X V I - H の所望の 18 - ホルミル - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジケタール化合物に加水分解されるアルジミン中間体をもたらすため、式 X V - H の 5 - 18 - シアノ - 3 , 20 - ジケタールを、ジイソプル - アルミニウム - 水素化物 ( D I B A H ) 等の還元剤によって処理する。

20

【0193】

マグネットスターラ、セプタム、アルゴン接続付き還流冷却器、および計泡器を備えた 250 ml 丸底フラスコをアルゴン下で予熱して、2.5 g の 18 - シアノ - 5 - ジケタール ( X V - H ) ( 5.85 mmol ; 真空下で  $P_2O_5$  上で乾燥させた ) を導入し、不活性アルゴン雰囲気の下で 110 ml のトルエンに溶解させた。溶液を 0 ~ 5 に冷却し、次いで 7.25 ml の D I B A H (トルエン中 20%、0.86 g / ml) をシリンジで滴下添加した。混合物をさらに 15 分間攪拌する。次いで、24 ml のエタノールを加え、その後 60 ml の  $H_2O$  および 2.5 ml の 2 N NaOH 溶液を添加した。混合物を加熱して、還流させ、ガス発生が止まるまで沸騰させた (約 1 / 2 時間)。反応混合物を冷却し、相に分離させた。水相を飽和 NaCl 溶液および飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (各 50 ml) で希釈し、トルエンで抽出した (各 75 ml で 2 回)。複合有機相を洗浄 (半飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液)、乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。真空下で溶媒が約 15 ~ 20 ml 残るまで除去した (浴温 40)。生成物 (X V I - H) を含有するこの粗溶液をさらに精製せずに直ちに次の反応ステップ h (ウィティッヒ試薬の添加) で使用し、平行して準備した使用可能なイリド溶液に滴下添加し、一般式 X V I I の対応するウィティッヒ付加物を得るために即刻反応させた。

30

ウィティッヒ試薬  $Ph_3P=CH_2-R^7$  の製造、ここで  $R^7$  は、水素または任意に置換されたヘテロアリール残基またはアリール残基を表す。ウィティッヒ試薬 ( $Ph_3P=CH_2-R^7$  ホスホラン (またはホスホニウム - イリド)) を対応するトリフェニールホスホニウムハロゲン化合物塩 ( $Ph_3P-CH_2-R^7$ ) から常に新しく製造する。該ハロゲン化合物塩は、市販されており、または当業者には周知の方法である、フェニルリチウムまたはブチルリチウム等の強塩基との接触によって合成することが可能である。

40

【0194】

残基  $R^7$  は、水素、ヘテロアリール残基、またはアリール残基を表し、ヘテロアリール残基またはアリール基内で、 $-CH_2-O-PG^{**}$ ;  $-CH_2-O-R^9$ 、 $-CO-O-PG^{**}$ 、 $-CO-O-R^9$ 、 $-CO-NR^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $-CN$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-O-PG^{**}$ 、 $-O-R^9$ 、 $-N(PG^{**})_2$ 、 $-NPG^{**}R^{10}$ 、 $-NR^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $-(C_1-C_4)$  アルキル、およびハロゲン化  $-(C_1-C_4)$  アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基と任意に置換され、それによって  $PG^{**}$  は、ヒドロキシル官能基またはアミン官能基のための従来の保護基を表し、ならびに  $R^9$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  は、 $-(C_1-C_4)$  アルキルもしくはハロゲ

50

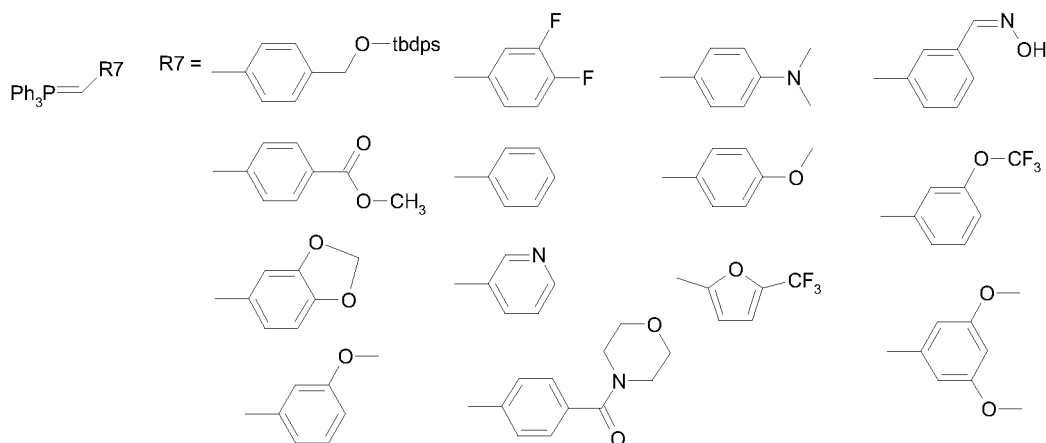
ン化 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルを表し、または R<sup>1 2</sup>、および R<sup>1 3</sup> は、結合される窒素原子と共に、複素環の 4 -、5 -、6 -、7 - または 8 - 員環系を形成し、この複素環は飽和、部分不飽和、または芳香族であり、付加的な N 原子の数が 0、1、2、もしくは 3 個であり、O および S 原子の数が各々 0、1、もしくは 2 個である N、O、または S からなる群から選択される 1、2、もしくは 3 個の付加的なヘテロ原子を任意に含み；およびこの環は、複数の縮合環系の任意の部分である。または、R<sup>7</sup> のアリール部分は、隣接する炭素原子に結合し、かつ飽和環または部分不飽和環の 5、6、7、もしくは 8 - 員環系に組み合わされ、N 原子の数が 0、1、2、もしくは 3 個であり、O および S 原子の数が各々 0、1、もしくは 2 個である N、O、および S からなる群から選択される 1、2、または 3 個のヘテロ原子を任意に含む 2 つの基によって任意に置換される。

10

## 【0195】

ウィティッヒ試薬のための好ましい実施例は、以下を含む：

## 【化45】



20

## 【0196】

実施例 - 詳細な合成

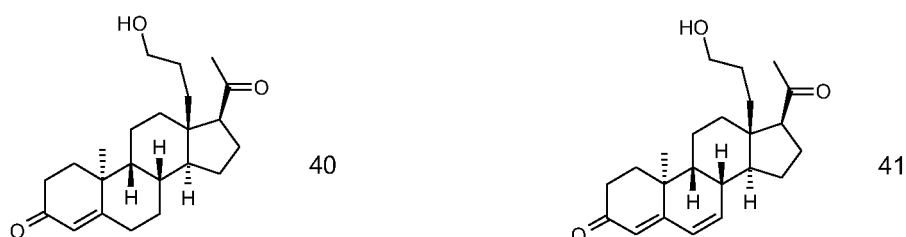
本発明の性質および同発明を実施する方法をより完全に説明するために、以下の実施例が提示されるが、それらは制限的と受け止められてはならない。

30

## 【0197】

1. ) 18 - (2 - ヒドロキシエチル) - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン (第 40) および 18 - (2 - ヒドロキシエチル) - 9 , 10 - プレグナ - 4 , 6 - ジエン 3 , 20 - ジオン ( = 18 - (2 - ヒドロキシエチル) - ジドロゲステロン ) (第 41)

## 【化46】



40

## 【0198】

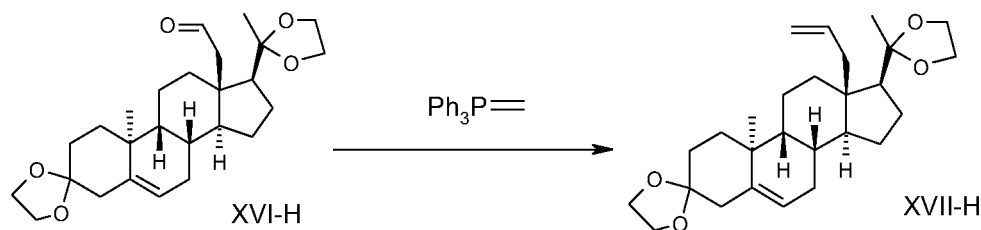
本発明のこれら 2 つの化合物を一般的反応スキーム I I (ステップ h、ウィティッヒ付加反応) および I I I に示されるような反応によって得た。

## 【0199】

1. a) 18 - ビニル - 9 , 10 - プレグナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジエチレンジオキシケタール (X V I I - H)

50

この中間体化合物を以下のスキームに従ってウィティッヒ付加反応によって製造した：  
【化 4 7】



【 0 2 0 0 】

10

12.5 g の乾燥臭化メチルトリフェニルホスホニウム (35.1 mmol) を 200 ml の THF で懸濁させた。不活性アルゴン雰囲気下で、この混合物をドライアイス / アセトンを使って約 -65 °C まで冷却した。次いで、14 ml の BuLi (ヘキサン中 2.5 M; 35.1 mmol) を滴下添加した。混合物を -65 °C で 30 分間攪拌し、次いで 30 分間かけて温度を室温まで上げた。溶液がほとんど透明に見えるまで、さらに攪拌した (約 1 時間)。次いで、溶液を -65 °C まで冷却して、1.5 g の粗製 18 - ホルミル - 5 - ジケタール (XVI-H) (20 ml のトルエンに溶解させた) (3.51 mmol) を加えた。混合物を -65 °C で 1 / 2 時間連続して攪拌し、次いで、温度を 1 / 2 時間かけて室温まで徐々に上げて、さらに、室温で一晩攪拌した。反応の進行を TLC 分析で制御した (EtOAc / ヘキサン 30 : 70 (vol : vol) ; 出発物  $R_f$  : 0.25 ; 生成物  $R_f$  : 0.5)。24 ~ 48 時の反応時間後、このバッチを 0.5 l の水と 200 ml の EtOAc 混合液に加えて十分に攪拌した。相を分離させて、水相を EtOAc で抽出した (各 200 ml で 2 回)。複合有機相を洗浄し (飽和 NaHCO<sub>3</sub>)、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を真空下で除去した。結果として生じた残留物をシリカゲル (移動溶媒 : MTBE / ヘキサン 約 10 : 90) 上でカラムクロマトグラフィーにかけた。収率 : 1.0 g の (XVII-H) を無色の凍結気泡として採取した。

20

【 0 2 0 1 】

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.1 (m, 1H, オレフィン H); 5.35 (m, 1H, H-6); 5.05 (d, 1H, オレフィン H); 4.95 (d, 1H, オレフィン H); 4.05-3.80 (m, 8H, エチレン H); 2.6 (dd, 1H, 脂肪族 H); 2.35-1.1 (m, 21H, 脂肪族 H); 1.33 (s, 3H, 21-CH<sub>3</sub>); 1.21 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>).

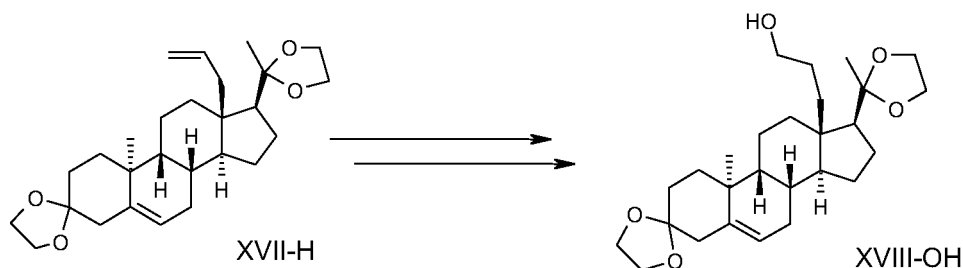
30

【 0 2 0 2 】

1. b) 18 - (2 - ヒドロキシエチル) - 9 , 10 - プレグナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジエチレンジオキシケタール (XVII-H)

以下のスキーム (スキーム III のステップ i) に従って、ヒドロホウ素化およびそれに続く酸化によって式 XVII-H のビニル誘導体を 18 - (2 - ヒドロキシエチル) - 9 , 10 - プレグナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジエチレンジオキシケタールに変換させた：

【化 4 8】



40

【 0 2 0 3 】

0.79 g の 18 - ビニル - 9 , 10 - プレグナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジエチレンジオキシケタール (XVII-H) (1.8

50

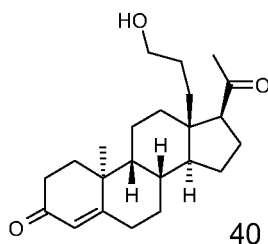
4 mmol) を 10 ml の THF で溶解させた。不活性アルゴン雰囲気下で、この溶液をドライアイス / アセトンで - 65 °C まで冷却し、次いで 2 ml の  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1 M、2.0 mmol) を加え、混合物を攪拌して、徐々に - 30 °C まで上げ (1 時間)、さらに 2 ~ 3 時間 - 30 ~ - 20 °C で攪拌した。反応の進行を TLC 分析で制御した (EtOAc / ヘキサン 40 : 60 (vol : vol) ; 出発物  $R_f$  : 0.8 ; 生成物  $R_f$  : 0.45 ; 反応混合物の試料を 1 / 4 ml の 2 N NaOH に加えて、振とうした。1 分後、 $\text{H}_2\text{O}_2$  を 5 滴と少量の MTBE を加えて、再び振とうした。通常のように、斑点が見えるようになった)。後処理 : 温度を約 - 10 °C まで上げ、10 ml の 2 N NaOH を加えた。混合物を 0 °C で 15 分間攪拌し、次いで 2 ml の  $\text{H}_2\text{O}_2$  溶液 (35 %) を加え、再び混合物を 35 °C で 15 分間攪拌した。このバッチを 50 ml の水と 50 ml の DEE 混合液に加えて、十分に振とうした。相を分離させ、水相を DEE で抽出した (各 20 ml で 2 回)。複合有機相を洗浄し、乾燥させて、溶媒を真空下で除去した。収率 : 0.83 g の (XVII - OH) を無色の凍結気泡として採取した (100 %)。

10

【0204】

1. c) 18 - (2 - ヒドロキシエチル) - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン (第 40)

【化 49】



20

【0205】

一般的なスキーム III のステップ k に従って、式 XVII - OH のジケタール誘導体を 18 - (2 - ヒドロキシエチル) - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン (第 40) に変換させた : 0.83 g の 18 - (ヒドロキシエチル) - 9 , 10 - プレグナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジエチレンジオキシケタール (XVIII - OH) (1.87 mmol) を 40 ml のアセトンに溶解させた。次いで、3 ml の 18 %  $\text{H}_2\text{SO}_4$  を加え、混合物を室温で約 18 時間攪拌した。反応の進行を TLC 分析で制御した (EtOAc / ヘキサン 40 : 60 (vol : vol) ; 出発物  $R_f$  : 0.45 ; 生成物  $R_f$  : 0.2)。後処理 : バッチを 150 ml の半飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液で希釈して、DEE (150 ml) で攪拌した。相を分離させ、水相を DEE で抽出した (各 100 ml で 2 回)。複合有機相を洗浄し ( $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和 NaCl)、乾燥させて ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、溶媒を真空下で除去した。結果として生じた物質を 20 ml の温かい MTBE で溶解させ、結晶化させるために播種して、+ 5 °C で一晩放置した。結晶を吸引ろ過によって除去し、真空下で乾燥させた。収率 : 317 mg の無色の結晶 (第 40) を採取した (約 47 %)。粗母液もさらに使用した。

30

【0206】

40

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.73 (s, 1H, H-4); 3.5 (m, 2H, 2 x H-23,  $\text{D}_2\text{O}$  交換後に三重線になる); 2.6-1.1 (m, 25H, 脂肪族 H 及び OH); 2.23 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1.39 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ).

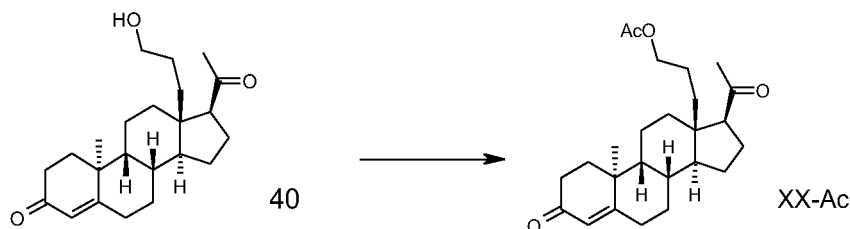
【0207】

1. d) 18 - (2 - アセトキシエチル) - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン (XX - Ac)

ステロイド核の 6、7 - 位に第 2 の 2 重結合を再導入するためには、以下のスキーム (一般的なスキーム III のステップ I に対応する) に示すように遊離ヒドロキシル基を最初に保護する必要がある :



## 【化 5 0】



## 【 0 2 0 8】

0.42 g の 18 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 40 ) ( 粗液、約 1.17 mmol ) を 20 ml の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で溶解させた。まず、14.3 mg の 4 - ( N , N - ジメチルアミノ ) - ピリジン ( DMA P ) ( 117  $\mu\text{mol}$  )、次いで 287  $\mu\text{l}$  のピリジン ( 3.5 mmol ) を加えた。122  $\mu\text{l}$  の  $\text{Ac}_2\text{O}$  ( 1.29 mmol ) を添加した後、反応混合物を室温で 8 時間攪拌した ( TLC 分析 : EtOAc / ヘキサン 40 : 60 ( vol : vol ) ; 出発物  $R_f$  : 0.2 ; 生成物  $R_f$  : 0.5 )。後処理 : 溶媒を真空下で除去し、残留物を MTBE ( 75 ml ) で再溶解させた。洗浄を 20 ml の 1% HCl、30 ml 半飽和  $\text{NaHCO}_3$  で 2 回行なった。複合有機相を乾燥させ (  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  )、溶媒を真空下で除去した。該物質を 3 ~ 4 ml の温かい MTBE で溶解させ、混濁が始まるまでヘキサンを加えた。結晶化させるためにバッチを播種し、室温で一晩放置した。結晶を吸引ろ過によって除去し、真空下で乾燥させた。収率 : 282 mg の無色の結晶 ( XX - AC ) を採取した ( 60 % )。

## 【 0 2 0 9】

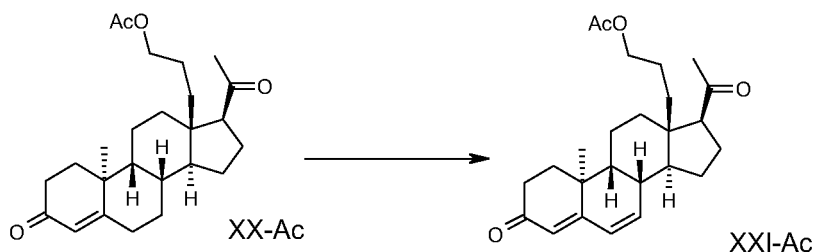
$^1\text{H-NMR}$  ( 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 5.67 ( s, 1H, H-4 ) ; 3.88 ( m, 2H, 2 x H-23 ) ; 2.5-1.1 ( m, 24H, 脂肪族 H ) ; 2.15 ( s, 3H, 21- $\text{CH}_3$  ) ; 1.98 ( s, 3H, OAc ) ; 1.32 ( s, 3H, 19- $\text{CH}_3$  )。

## 【 0 2 1 0】

1 . e ) 18 - ( 2 - アセトキシエチル ) - 9 , 10 - プレグナ - 4 , 6 - ジエン 3 , 20 - ジオン ( XX I - Ac )

以下のスキーム ( 一般的なスキーム I I I のステップ m に対応する ) に示すように、18 - ( 2 - アセトキシエチル ) - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( XX - Ac ) を脱水素化によって対応する 4 , 6 不飽和誘導体に変換する :

## 【化 5 1】



## 【 0 2 1 1】

セプタムとマグネットスター付き 100 ml 先細フラスコ ( pointed flask ) に 25 ml の無水ジオキサンおよびガス状の塩化水素 ( 氷冷下で ) を導入し、塩酸含有量を決定して、約 90 mg の HCl / ml の含有量を確立するようジオキサンで希釈した。カラム ( 4 x 18 cm ) に DEE 中の酸化アルミニウム ( 中性 ) スラリーを詰め、慎重にエーテル性の塩酸 ( 200 ml、約 40 mg HCl / ml を含有する ) で調整した。カラムを 200 ml の DEE で洗浄した。次いで、317 mg のアセトキシステロイド ( XX - Ac ) ( 819  $\mu\text{mol}$  ) と 240 mg の DDQ ( 1.06  $\mu\text{mol}$  ) を 3 ml のジオキサン ( 無水 ) で溶解させ、溶解するまで室温で攪拌した。この溶液を、上記の

( 滴 定 し た ) 塩 酸 / ジ オ キ サ ン 溶 液 に 攪 拌 し な が ら カ ニ ュ ー レ で 加 え た 。 反 応 混 合 物 を さ ら に 室 温 で 2 0 分 間 攪 拌 し た 。 次 い で 、 該 バ ッ チ を 1 5 0 m l の D E E で 希 釈 し て 、 直 ち に 上 述 の 酸 化 ア ル ミ ニ ウ ム の カ ラ ム に 導 入 し た 。 こ の カ ラ ム を 1 l の D E E で 洗 浄 し 、 さ ら に E t O A c / ヘ キ サ ン 5 0 : 5 0 で 溶 出 さ せ た 。 合 計 2 0 の 画 分 に 、 各 々 2 0 0 m l を 採 取 し た 。 非 極 性 の 二 次 生 成 物 を 最 初 に 溶 出 さ せ た 。 そ れ に 続 く 画 分 ( 生 成 物 を 含 有 す る ) を 合 わ せ 、 溶 媒 を 真 空 下 で 除 去 し た 。 残 留 物 を シ リ カ ゲ ル ( 移 動 溶 媒 : D C M / M e C N 約 9 7 : 3 ~ 9 0 : 1 0 ) 上 で ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ っ て 超 精 製 し た 。 収 率 : 2 0 5 m g の ( X X I - A c ) を 黄 色 の 油 と し て 採 取 し た ( 6 5 % ) 。

【 0 2 1 2 】

1 . f ) 1 8 - ( 2 - ヒ ド ロ キ シ エ チ ル ) - 9 , 1 0 - プ レ グ ナ - 4 , 6 - ジ エ ン 3 , 2 0 - ジ オ ン ( 第 4 1 )

所 望 の 1 8 - ( 2 - ヒ ド ロ キ シ エ チ ル ) - 9 , 1 0 - プ レ グ ナ - 4 , 6 - ジ エ ン 3 , 2 0 - ジ オ ン ( 本 発 明 の 第 4 1 化 合 物 ) を も た ら す た め に 、 1 8 - ( 2 - ア セ ト キ シ エ チ ル ) - 9 , 1 0 - プ レ グ ナ - 4 , 6 - ジ エ ン 3 , 2 0 - ジ オ ン ( X X I - A c ) を 一 般 的 な ス キ ー ム I I I の ス テ ッ プ n に 対 応 す る 反 応 に よ っ て 脱 保 護 す る 。

【 0 2 1 3 】

マ グ ネ ッ ト ス タ ー ラ 付 き 1 0 0 m l 先 細 フ ラ ス コ に 1 2 0 5 m g の ア セ ト キ シ ス テ ロ イ ド ( X X I - A c ) ( 5 1 4  $\mu$  m o l ) を 導 入 し 、 1 1 m l の ジ オ キ サ ン で 溶 解 さ せ た 。 2 . 5 m l の 水 に 溶 解 さ せ た 3 2 . 5 m g の L i O H  $\cdot$  H<sub>2</sub> O ( 7 7 2  $\mu$  m o l ) を 加 え て 、 混 合 物 を 室 温 で 4 時 間 攪 拌 し た 。 ( T L C 分 析 を E t O A c / ヘ キ サ ン 4 0 : 6 0 ( v o l : v o l ) を 用 い て 行 な っ た ; 出 発 物 R<sub>f</sub> : 0 . 3 ; 生 成 物 R<sub>f</sub> : 0 . 1 ) 。 後 処 理 : 2 0 0 m l の 水 を 反 応 混 合 物 に 加 え て 、 5 0 m l の M T B E で 振 と う さ せ る こ と に よ っ て 抽 出 し た ( 3 回 ) 。 複 合 有 機 相 を 洗 浄 し ( H<sub>2</sub> O ) 、 乾 燥 さ せ た ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) 。 溶 媒 を 除 去 し た 後 、 ク ロ マ ト グ ラ フ 精 製 を 実 施 し た ( 移 動 溶 媒 : E t O A c / ヘ キ サ ン 4 0 : 6 0 ~ 7 0 : 3 0 ) 。 高 真 空 下 で 慎 重 に 乾 燥 さ せ た 後 、 1 5 4 m g の 第 4 1 化 合 物 を 黄 色 が っ た 固 体 と し て 採 取 し た ( 8 3 % ) 。

【 0 2 1 4 】

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.1 (m, 2H, H-5, H-6); 5.59 (s, 1H, H-4); 3.65 (t, 2H, 2 x H-23); 2.99 (dd, 1H, 脂肪族 H); 2.5-0.95 (m, 21H, 脂肪族 H, OH); 2.05 (s, 3H, 21-CH<sub>3</sub>); 1.26 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>).

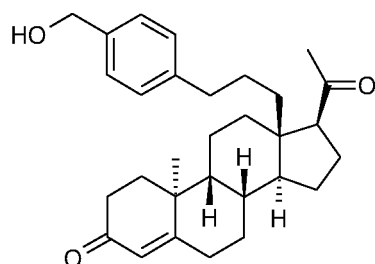
【 0 2 1 5 】

( N M R に よ る と 、 該 物 質 は 依 然 と し て 約 1 0 % の 未 同 定 不 純 物 を 含 有 し た が 分 離 す る こ と が で き な っ た 。 )

【 0 2 1 6 】

2 . ) 1 8 - ( 2 - [ 4 - ヒ ド ロ キ シ メ チ ル フ ェ ニ ル ] - エ チ ル ) - 9 , 1 0 - プ レ グ ナ - 4 - エ ン - 3 , 2 0 - ジ オ ン ( 第 7 )

【 化 5 2 】



番号 7

【 0 2 1 7 】

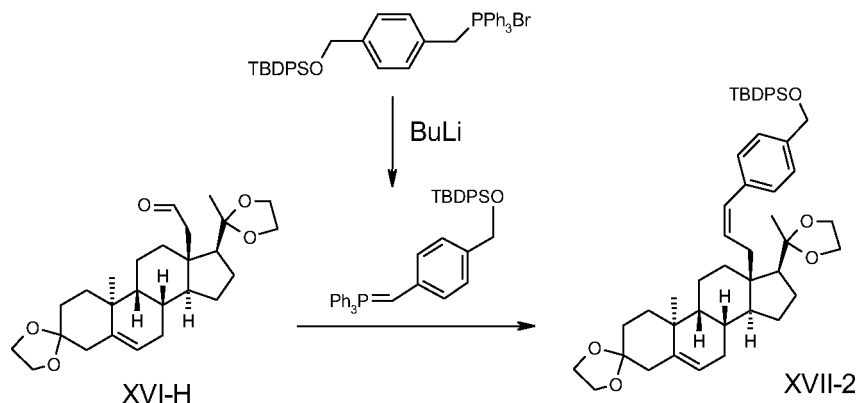
本 発 明 の こ の 第 7 化 合 物 を 、 一 般 的 な 反 応 ス キ ー ム I I ( ス テ ッ プ h 、 ウ ィ テ ィ ッ ヒ 付 加 反 応 ) 、 I V 、 V 、 お よ び V I に そ れ ぞ れ 示 さ れ る よ う な 反 応 に よ っ て 得 た 。

【 0 2 1 8 】

2 . a ) 1 8 - ( 2 - [ 4 - ( T B D P S - オ キ シ メ チ ル ) - フ ェ ニ ル ] - ビ ニ ル ) -

9, 10 - プレグナ - 5 - エン - 3, 20 - ジエチレンジオキシケタール (XVII-2)

この中間体化合物を以下のスキームに従ってウィティッヒ付加反応によって製造した：  
【化53】



10

【0219】

8.2 g の乾燥ホスホニウム塩 (11.7 mmol) を 250 ml の無水 THF に導入して、懸濁させた。不活性アルゴン雰囲気下で、混合物をドライアイス / アセトンで -65 °C まで冷却し、次いで、5 ml の BuLi (ヘキサン中 2.5 M; 12.6 mmol) を滴下添加した。攪拌を -65 °C で 30 分間継続させ、次いで温度を 30 分かけて室温まで上げ、溶液がほぼ透明になるまで混合物をさらに 15 分間攪拌した。次いで、溶液を再び -65 °C まで冷却し、18 - ホルミルジケタール (XVI-H) のトルエン溶液 (2.5 g の粗製 18 - ホルミル - 5 - ジケタール (XVI-H) を 20 ml のトルエンに溶解させた) (5.85 mmol) を 5 分間かけて滴下添加した。攪拌を -65 °C でさらに 30 分間継続させ、次いで温度を 1 時間かけて徐々に室温まで上げ、アルゴンの非常にゆっくりとした緩流下の室温で混合物をさらに一晩攪拌した。(TLC 分析: EtOAc / ヘキサン 30 : 70 (vol : vol); 出発物  $R_f$  : 0.2; 生成物  $R_f$  : 0.5)。後処理: 約 24 ~ 48 時間後、パッチを 1 l の水と 250 ml の EtOAc の混合液に加えて、十分に攪拌した。相を分離させ、水相を EtOAc で抽出した (各 250 ml で 3 回)。複合有機相を洗浄し (飽和  $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ )、乾燥させて ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲル (移動溶媒: MTBE / ヘキサン 約 20 : 80) 上でクロマトグラフィーにかけた。収率: 2.09 g の (XVII-2) を無色の凍結気泡として採取した。化合物は、シス / トランス混合物として存在し、さらに水素化を行なった後のみに明確に特徴付けられた。

20

30

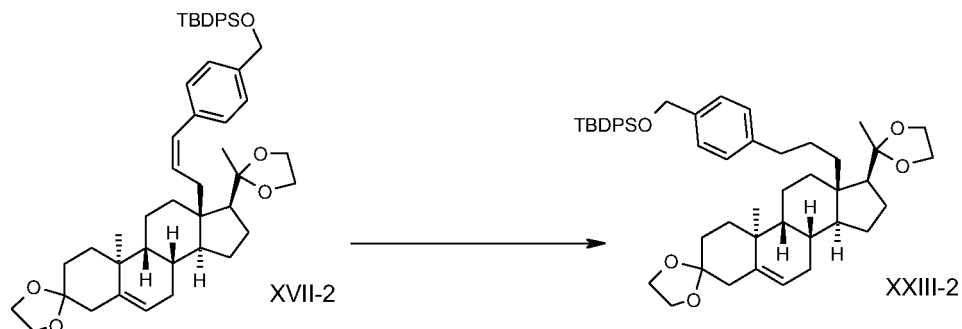
【0220】

2. b) 18 - (2 - [4 - (TBDPS - オキシメチル) - フェニル] - エチル) - 9, 10 - プレグナ - 5 - エン - 3, 20 - ジエチレンジオキシケタール (XXII-I-2)

スキーム (一般的なスキーム IV のステップ o に対応する) に従って対応する 18 - (2 - [4 - (TBDPS - オキシメチル) - フェニル] - エチル) - (9, 10) - プレグナ - 5 - エン - 3, 20 - ジケタール XXII-I-2 を生成するために、化合物 XVII-2 から開始する次の反応ステップは、不飽和側鎖の還元であった：

40

## 【化 5 4】



10

330 mg の触媒（炭酸カルシウム（5%）上のパラジウム）を 30 ml のトルエンと 36 ml のエタノールで懸濁させた。次いで、触媒を  $H_2$  の雰囲気下で攪拌することによって水素化した。2.05 g のウィティッヒ付加物（XVII-2）（2.65 mmol）を 30 ml のトルエンで溶解させて、アルゴンで脱気させ、水素化触媒に加え、3 時間勢いよく攪拌することで水素化させた。（TLC 分析：EtOAc / ヘキサン 20 : 80（vol : vol）；出発物  $R_f$  : 0.7；生成物  $R_f$  : 0.72）。後処理：反応混合物を、珪藻土層に吸引ろ過させ、トルエンで再洗浄した。濾液を、真空下で蒸発させた。収率：2.1 g の（XXIII-2）を無色の凍結気泡として採取した。

## 【0221】

20

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.1 - 7.7 (14H, 芳香族 H); 5.35 (bs, 1H, オレフィン H); 4.75 (d, 2H, ベンジル H); 3.75 - 4.00 (m, 8H, エチレンケタール-H); 1.1 (s, 9H, t-Bu); 0.8 - 2.65 (脂肪族 H).

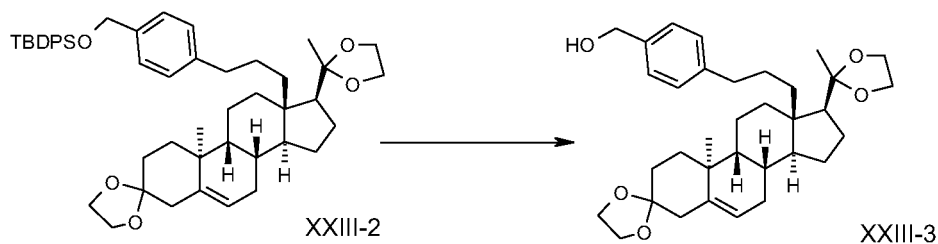
## 【0222】

2. c) 18 - (2 - [4 - ヒドロキシメチル - フェニル] - エチル) - 9 , 10 - プレグナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジエチレンジオキシケタール (XXIII-3)

以下のスキームに従って対応する 18 - (2 - [4 - ヒドロキシメチル] - フェニル) - エチル) ステロイド XXIII-3 を生成するために、化合物 XXIII-2 から開始する次の反応ステップは、側鎖内の保護基の除去であった：

## 【化 5 5】

30



## 【0223】

2 g のステロイド（XXIII-2）（2.6 mmol）を 40 ml の THF で溶解させた。2.71 ml のテトラブチルアンモニウムフルオリド（TBAF）（THF 中 1 M , 5%  $H_2O$  ; 2.71 mmol）を添加した後、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した（TLC 分析：EtOAc / ヘキサン 40 : 60（vol : vol）；出発物  $R_f$  : 0.6；生成物  $R_f$  : 0.2）。後処理：溶媒を真空下で除去し、残留物を 50 ml の DEE と 50 ml の水で再溶解させた。十分に攪拌した後、相を分離させ、水相を DEE で抽出した（各 50 ml で 2 回）。複合有機相を洗浄し（ $H_2O$ ）、乾燥させた（ $MgSO_4$ ）。溶媒を真空下で除去した後、残留物をシリカゲル（移動溶媒：MTBE / ヘキサン 約 30 : 70 ~ 75 : 25）上でクロマトグラフィーにかけた。収率：1.36 g の（XVIII-3）を無色の凍結気泡として採取した。

40

## 【0224】

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.28 - 7.13 (m, 4H, 芳香族 H); 5.35 (m, 1H, オレフィン H); 4.65 (d, 2H, ベンジル H); 3.85 - 4.00 (m, 8H, エチレンケタール-H); 3.73 (s, 1H, OH, H-D ex.); 0.85 - 2.6 (脂肪族 H).

【 0 2 2 5 】

2 . d ) 1 8 - ( 2 - [ 4 - ヒドロキシメチル - フェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 7 )

一般的なスキーム V のステップ p に従って、化合物 X X I I I - 3 の脱ケタール化は、対応するレトロプロゲステロン誘導体の第 7 化合物をもたらした。

【 0 2 2 6 】

6 5 m l アセトン中の 1 . 1 9 g のジケタール X X I I I - 3 ( 2 . 2 2 m m o l ) の溶液に 4 m l の希釈 ( 2 0 % ) 硫酸を加えて室温で 5 時間攪拌した ( T L C 分析 : E t O A c / ヘキサン 5 0 : 5 0 ( v o l : v o l ) ; 出発物  $R_f$  : 0 . 4 ; 生成物  $R_f$  : 0 . 2 ) 。後処理 : 溶媒アセトンを真空下で除去し、残留物を 2 5 0 m l の D E E と 2 5 0 m l の水の混合液で再溶解させた。十分に攪拌した後、相を分離させ、水相を D E E で 3 回抽出した。複合有機相を洗浄し ( 飽和  $\text{NaHCO}_3$  、  $\text{H}_2\text{O}$  、 飽和  $\text{NaCl}$  ) 、乾燥させた (  $\text{MgSO}_4$  ) 。溶媒を真空下で除去した後、 1 . 0 g の第 7 化合物を無色の凍結気泡として採取した。

10

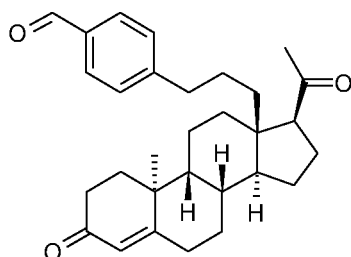
【 0 2 2 7 】

3 . ) 1 8 - ( 2 - [ 4 - ホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 9 )

20

1 8 - ( 2 - [ 4 - ホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 9 ) を 1 8 - ( 2 - [ 4 - ヒドロキシメチル - フェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 7 )

【化 5 6 】



番号 9

30

の酸化によって採取した。

【 0 2 2 8 】

3 2 m l の水と 4 g の  $\text{NaHCO}_3$  を 4 0 m l D C M 中の 1 . 6 g の第 7 化合物 ( 3 . 5 7 m m o l ) の溶液に加えた。混合物を 0 ~ 5 まで冷却した。1 7 m g の 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イルオキシ ( T E M P O ) ( 1 0 7  $\mu\text{mol}$  ) を添加した後、2 . 2 m l の  $\text{NaOCl}$  溶液 ( 1 3 % 、 4 . 6 m m o l ) を滴下添加し、勢いよく攪拌した。反応混合物を 0 ~ 5 で 1 時間攪拌した ( T L C 分析 : E t O A c / ヘキサン 5 0 : 5 0 ( v o l : v o l ) ; 出発物  $R_f$  : 0 . 3 ; 生成物  $R_f$  : 0 . 5 ) 。さらに  $\text{NaOCl}$  溶液の部分を完全な変換が得られるまで加えた。後処理 : 相を分離させて、水相を水で希釈し、D C M で抽出した ( 各 4 0 m l で 2 回 ) 。複合有機相を洗浄し (  $\text{H}_2\text{O}$  ) 、乾燥させた (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 。溶媒を真空下で除去した後、 1 . 7 g の残留物を採取し、シリカゲル ( 移動溶媒 : M T B E / ヘキサン約 5 0 : 5 0 ) 上でクロマトグラフィーにかけた。収率 : 1 . 5 6 g の第 9 化合物を無色の凍結気泡として採取した。

40

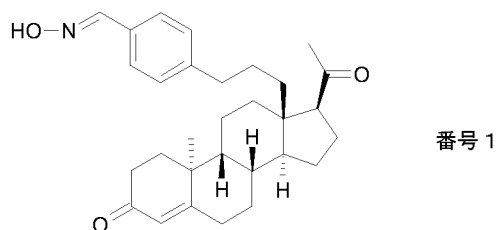
【 0 2 2 9 】

4 . ) 1 8 - ( 2 - [ 4 - オキシイミノホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 1 )

1 8 - ( 2 - [ 4 - オキシイミノホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 1 ) を 1 8 - ( 2 - [ 4 - ホルミルフェニル ] - エ

50

チル) - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 9 )  
【化 5 7】



の変換によって得た。

10

【 0 2 3 0 】

100 ml の A C N に溶解させた 0.9 g のアルデヒドステロイド ( 第 9 ) ( 2.02 mmol ) を 14 ml の緩衝酢酸溶液 ( 2.6 g の NaOAc を 50 ml の H<sub>2</sub>O に溶解させて、HOAc で pH 5.0 に調整した ) および 147 mg の NH<sub>2</sub>OH・HCl ( 2.12 mmol ) と混合させて、室温で 3 ~ 5 時間攪拌した ( TLC 分析 : CHCl<sub>3</sub> / MeOH 95 : 5 ( vol : vol ) ; 出発物 R<sub>f</sub> : 0.7 ; 生成物 R<sub>f</sub> : 0.3 ) 。  
後処理 : 反応混合物を 200 ml の水に注ぎ、200 ml の DEE で十分に攪拌した。相を分離させて、水相を DEE で抽出した ( 各 100 ml で 3 回 ) 。複合有機相を洗浄し ( H<sub>2</sub>O ) 、乾燥させた ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 。溶媒を真空下で除去した後、0.89 g の半結晶の残留物を採取し、シリカゲル ( 移動溶媒 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 100 : 0 ~ 99.5 : 0.5 ) 上でクロマトグラフィーにかけた。生成物を含む画分を合わせて、MTBE から結晶化させた。収率 : 0.56 g の第 1 化合物を無色の結晶として採取した。

20

【 0 2 3 1 】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.05 (s, 1H, CH-オキシム); 7.40 (d, 2H, 芳香族 H); 7.10 (d, 2H, 芳香族 H); 5.65 (s, 1H, H-4); 2.5-1.05 (m, 26H, 脂肪族 H); 2.15 (s, 3H, 21-CH<sub>3</sub>); 1.30 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>).

【 0 2 3 2 】

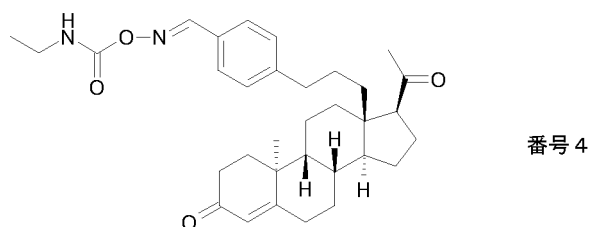
5. ) 18 - ( 2 - [ 4 - N - エチルカルバモイル - オキシイミノ - ホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 4 )

30

18 - ( 2 - [ 4 - N - エチルカルバモイル - オキシイミノ - ホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 4 ) を、イソシアン酸エチルと 18 - ( 2 - [ 4 - オキシイミノホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 1 ) との反応によって得た。

【 0 2 3 3 】

【化 5 8】



40

【 0 2 3 4 】

還流冷却器、アルゴン接続、およびマグネットスターを備えた 25 ml シュレンクフラスコに、4 ml のトルエンと 4 ml の A C N に溶解させた 0.312 g のアルデヒドオキシムステロイド ( 第 1 ) ( 675 μmol ) を不活性アルゴン雰囲気下で供給した。次いで、9.4 μl のトリエチルアミン ( TEA ) ( 68 μmol ) を加え、続いて 105 μl のイソシアン酸エチルを加え、混合物を 65 で攪拌した。1 時間の間隔を置いて、さらに、各 105 μl のイソシアン酸エチルの 2 部分をシリンジで加えた ( 計 4.05 m

50

m o l のイソシアン酸エチルを加えた)。アルゴン下の 6 5 で混合物をさらに攪拌した。必要に応じて、完全な変換が得られるまで、さらにイソシアン酸エチル / T E A を加えた ( 2 4 ~ 4 8 時間 ) ( T L C 分析 : E t O A c / ヘキサン 7 0 : 3 0 ( v o l : v o l ) ; 出発物  $R_f$  : 0 . 6 ; 生成物  $R_f$  : 0 . 4 ) 。後処理 : 溶媒を真空下で除去し、過剰なイソシアン酸エチル / トリエチルアミンを高真空下で取り除いた ( 1 / 4 時間 ) 。採取した残留物 ( 約 0 . 4 7 g ) をシリカゲル上でクロマトグラフィーによって精製した ( 移動溶媒 : D C M / M e O H 1 0 0 : 0 ~ 9 9 : 1 ) 。収率 : 0 . 3 6 g の第 4 化合物を無色の凍結気泡として採取した。

【 0 2 3 5 】

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.30 (s, 1H, CH-オキシム); 7.57 (d, 2H, 芳香族 H); 7.21 (d, 2H, 芳香族 H); 6.23 (t, 1H, NH); 5.73 (s, 1H, H-4); 3.39 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.63-1.1 (m, ~26H, 脂肪族 H); 2.2 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1.25 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.2 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ).

10

【 0 2 3 6 】

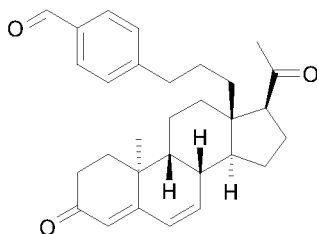
6 . ) 1 8 - ( 2 - [ 4 - ホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 1 0 )

1 8 - ( 2 - [ 4 - ホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 1 0 ) を、一般的なスキーム V のステップ q に従って 1 8 - ( 2 - [ 4 - ホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 9 ) の脱水素化によって得た。

20

【 0 2 3 7 】

【 化 5 9 】



番号 1 0

【 0 2 3 8 】

30

以下の試薬量を用いて上記の実施例 1 . e ) に記述されるように反応を実施した :

1 5 m l のジオキサン / H C l ( 約 1 7 0 m g H C l / m l )

D E E 中に酸化アルミニウム ( 中性 ) スラリーを詰めたカラム ( 4 x 1 2 c m )

2 5 0 m l のエーテル性の塩酸 ( 約 7 0 m g H C l / m l )

5 0 0 m l の D E E

2 5 0 m g の 1 8 - ( 2 - [ 4 - ホルミルフェニル ] - エチル ) - レトロプロゲステロン ( 第 9 ) ( 5 6 0  $\mu\text{mol}$  )

1 5 3 m g の D D Q ( 6 7 2  $\mu\text{mol}$  )

2 m l のジオキサン ( 無水 )

3 0 0 m l の D E E

40

2 l の E t O A c / ヘキサン 5 0 : 5 0

収率 : 0 . 2 3 g の粗生成物を採取し、2 m l の D C M に溶解させた。混合物を 2 0 m l の M T B E で希釈し、結晶化させるために、播種して室温で一晩放置した。吸引ろ過および M T B E での洗浄後、1 2 2 m g の第 1 0 化合物を黄色がかった結晶として採取した。母液には、カラムクロマトグラフィーで単離され得る少量の生成物が依然として含まれていた。

【 0 2 3 9 】

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.00 (s, 1H, CHO); 7.83 (d, 2H, 芳香族 H); 7.38 (d, 2H, 芳香族 H); 6.16 (m, 2H, H-5, H-6); 5.66 (s, 1H, H-4); 3.00 (dd, 1H, H-17 (?); 2.75 (t, 2H, 脂肪族 H); 2.57-2.39 (m, 3H, 脂肪族 H); 2.20 (m, 1H, 脂肪族 H); 2.10 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 2.02-1.53 (m, 11H, 脂肪族 H); 1.35-1.2 (m, 3H, 脂肪族 H); 1.20 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ); 0.95 (m, 1H, 脂肪族 H).

【 0 2 4 0 】

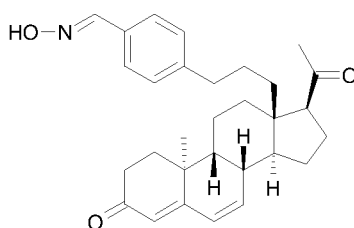
7 . ) 1 8 - ( 2 - [ 4 - オキシイミノホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0  
- プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 2 )

1 8 - ( 2 - [ 4 - オキシイミノホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグ  
ナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 2 ) を、 1 8 - ( 2 - [ 4 - ホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 1 0 ) の変換によって得た。

10

【 0 2 4 1 】

【 化 6 0 】



番号 2

20

【 0 2 4 2 】

1 3 0 m l の A C N に溶解させた 4 5 4 m g のアルデヒドステロイド ( 第 1 0 ) ( 1 . 0 3 m m o l ) を 5 m l の緩衝酢酸溶液 ( 2 . 6 g の  $\text{NaOAc}$  を 5 0 m l の  $\text{H}_2\text{O}$  に溶解させて、 $\text{HOAc}$  で  $\text{pH}$  5 . 0 に調整した ) に溶解させた 7 6 m g の  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  ( 1 . 0 9 m m o l ) と混合させた。2 . 2 m l の緩衝酢酸溶液で洗浄した後、混合物を室温で 1 8 時間攪拌した ( T L C 分析 :  $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH}$  9 5 : 5 ( v o l : v o l ) ; 出発物  $R_f$  : 0 . 7 ; 生成物  $R_f$  : 0 . 3 ) 。後処理 : 溶媒が約 4 0 m l の残留物になるまで真空下で除去して、6 0 0 m l の水で希釈し、2 0 0 m l の M T B E で十分に攪拌した。相を分離させて、水相を D E E で抽出した ( 各 1 5 0 m l で 2 回 ) 。複合有機相を洗浄し (  $\text{H}_2\text{O}$  ) 、乾燥させた (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 。溶媒を真空下で除去した後、0 . 5 5 g の残留物を採取し、シリカゲル ( 移動溶媒 :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  1 0 0 : 0 ~ 9 9 . 5 : 5 ) 上でクロマトグラフィーにかけた。生成物を含有する画分を合わせて、M T B E / ヘキサンから結晶化させた。吸引ろ過および乾燥後、2 2 3 m g の第 2 化合物を無色の結晶として採取した。

30

【 0 2 4 3 】

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.05 (s, 1H, CH-オキシム); 7.45 (d, 2H, 芳香族 H); 7.15 (d, 2H, arom. H); 6.08 (m, 2H, H5, H6); 5.60 (s, 1H, H-4); 3.15 (s, 1H, OH(?); 2.95 (m, 1H, 脂肪族 H); 2.6 - 0.9 (m, 21H, 脂肪族 H); 2.0 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1.15 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ).

40

【 0 2 4 4 】

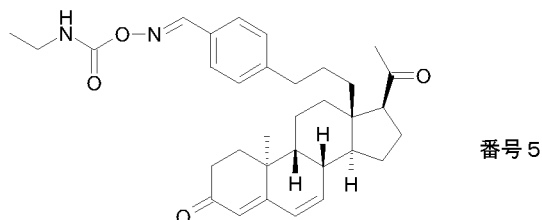
8 . ) 1 8 - ( 2 - [ 4 - N - エチルカルバモイル - オキシイミノ - ホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 5 )

1 8 - ( 2 - [ 4 - N - エチルカルバモイル - オキシイミノ - ホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 5 ) を、イソシアン酸エチルと 1 8 - ( 2 - [ 4 - オキシイミノホルミルフェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 2 ) との反応によって得た。

【 0 2 4 5 】



## 【化 6 1】



## 【0246】

還流冷却器、アルゴン接続、およびマグネットスターを備えた25mlシュレンクフラスコに、2.4mlのトルエンと2.4mlのACNに溶解させた173mgのアルデヒドオキシムステロイド(第2)(376μmol)を10.5μlのTEA(75μmol)と混合させた。次いで、178μlのイソシアン酸エチルを加え、反応混合物をアルゴン下の65で18時間攪拌した(TLC分析: EtOAc/ヘキサン 70:30 (vol:vol); 出発物R<sub>f</sub>: 0.6; 生成物R<sub>f</sub>: 0.5)。後処理: 溶媒を真空下で除去し、過剰なイソシアン酸エチルを高真空下で取り除いた(1/4時間)。残留物(約0.2g)をシリカゲル上でクロマトグラフィーによって精製した(移動溶媒: MTBE/ヘキサン 80:20~95:5)。収率: 165mgの第5化合物を黄色がかった凍結気泡として採取した。

10

## 【0247】

20

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.25 (s, 1H, CH-オキシム); 7.55 (d, 2H, 芳香族 H); 7.2 (d, 2H, 芳香族 H); 6.1 (m, 2H, H-5, H-6); 5.60 (s, 1H, H-4); 3.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.92 (d, 1H, 脂肪族 H); 2.65-0.9 (m, 23H, 22 脂肪族 H, 1x OH); 2.02 (s, 3H, 21-CH<sub>3</sub>); 1.15 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.12 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>).

## 【0248】

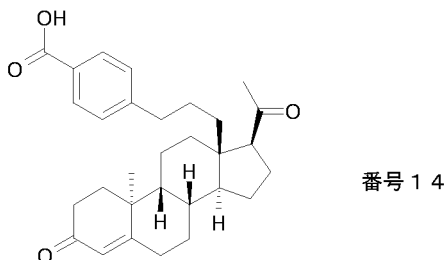
9. ) 18 - [ 2 - ( 4 - ギ酸 - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 14 )

本発明のこの第14化合物を一般的な反応スキームII(ステップh、ウィティッヒ付加反応)、IV、およびV内に示したような反応によって採取した。反応を上述の実施例2.)下に記述したように実施した。

30

## 【0249】

## 【化 6 2】

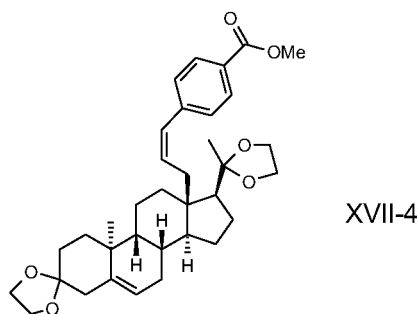


40

## 【0250】

9. a ) : 18 - ( 2 - [ 4 - メトキシカルボニル - フェニル ] - ビニル ) - 9 , 10 - プレグナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジエチレンジオキシケタール X V I I - 4

## 【化 6 3】

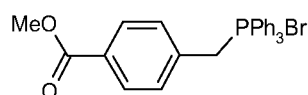


10

## 【 0 2 5 1】

この中間体化合物を、出発試薬として以下のホスホニウム塩を用いてウィティッヒ付加反応によって製造した：

## 【化 6 4】



## 【 0 2 5 2】

マグネットスターラ、セブタム、および気泡器を備えた 500 ml RB フラスコに、アルゴンを勢いよく入れ、6.56 g の乾燥ホスホニウム塩 (13.4 mmol) を 250 ml のトルエン (無水の) で懸濁させた。約 30 ml のトルエンをアルゴン不活性雰囲気下の真空で蒸留した。次いで、KOFBu (1.5 g、13.4 mmol) を加えて、反応混合物を室温で攪拌した (1 時間)。攪拌を中断し、内容物を沈澱させた。セブタムとマグネットスターラを備えた、別の適切に乾燥させた RB フラスコに、2.3 g の粗製 18 - ホルミル - 5 - ジケタール (XVI - H) をアルゴン雰囲気下で 50 ml のトルエンに溶解させた。新しく製造した、透明なイリド溶液をカニューレから添加した。反応混合物をアルゴンの緩流下の 65 ° で一晩攪拌した。TLC 制御は、不完全な変換だけを示したが、90 % でさらに 1.5 時間攪拌することで若干改善させることのできるものであった (TLC 分析：EtOAc / ヘキサン 40 : 60 (vol : vol) ; 出発物  $R_f$  : 0.3 ; 生成物  $R_f$  : 0.4)。後処理：反応混合物を 1 / 2 l の水溶性飽和重炭酸水素ナトリウムに注ぎ、勢いよく攪拌した。沈澱した後、層を分離し、水溶性の層をトルエンで抽出した (各 200 ml で 2 回)。複合有機抽出物を  $H_2O$  で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  の上で乾燥させた。真空下および EtOAc / ヘキサン (20 : 80) を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで溶媒を除去し、無色の凍結気泡として 0.97 g の化合物 XVI - 4 を採取した。

20

30

## 【 0 2 5 3】

$^1H$ -NMR: 7.98 (d, 2H, 芳香族 H); 7.37 (d, 2H, 芳香族 H); 6.7 - 6.1 (4 ピーク, 2H, オレフィン -H, ~ 2:1 cis/trans); 5.36 (m, 1H, H-6); 4.1 - 3.9 (m, 8H, エチレン -H); 3.9 (s, 3H, OMe); 2.6 - 1.15 (脂肪族 -H).

40

## 【 0 2 5 4】

9. b) 18 - (2 - [4 - メトキシカルボニル - フェニル] - エチル) - 9 - プレグナ - 5 - エン - 3, 20 - ジエチレンジオキシケタール XXIII - 4  
一般的なスキーム IV のステップ o) に従って対応する 18 - (2 - [4 - メトキシカルボニル - フェニル] - エチル) - (9, 10) - プレグナ - 5 - エン - 3, 20 - ジケタール XXIII - 4 を生成するために、化合物 XVI - 4 から開始する次の反応ステップは、不飽和側鎖の還元であった。

## 【 0 2 5 5】

マグネットスターラ、セブタム、水素供給 (ガスビュレット) 付き三方活栓およびアルゴンフラスコを備えた 250 ml シュレンクフラスコで、35 mg の触媒 (炭酸カルシウ

50

ム ( 5 % ) 上のパラジウム) を 2 0 m l のエタノールに懸濁させた。フラスコを繰り返し空にして、アルゴンで洗浄し ( 3 回 ) 、次いで 3 回空にして水素を満たした。次いで、触媒を勢いよく攪拌しながら水素化した。2 0 m l トルエン中の 0 . 8 4 g のウィティッヒ付加物 ( X V I I - 4 ) ( 1 . 5 1 m m o l ) の溶液をアルゴンで脱気させて、シリンジでフラスコに加えた。後者を 2 . 5 m l のトルエンで洗浄してから、3 時間勢いよく攪拌しながら出発物を水素化した ( T L C 分析 : E t O A c / ヘキサン 3 0 : 7 0 ( v o l : v o l ) ; 出発物  $R_f$  : 0 . 3 ; 生成物  $R_f$  : 0 . 3 5 ) 。後処理 : フラスコを空にして、アルゴンで洗浄した ( 3 回 ) 。反応混合物を、珪藻土層に吸引ろ過させて、少量のトルエン / エタノールで再洗浄した。濾液を真空下で濃縮させた。収率 : 0 . 8 2 g の ( X X I I I - 4 ) を無色の凍結気泡として採取した。

10

## 【 0 2 5 6 】

9 . c ) 1 8 - ( 2 - [ 4 - ギ酸 - フェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 5 - エン - 3 , 2 0 - ジエチレンジオキシケタール X X I I I - 5

対応する 1 8 - ( 2 - [ 4 - ギ酸 - フェニル ] - エチル ) ステロイド X X I I I - 5 を生成するために、化合物 X X I I I - 4 から開始する次の反応ステップは、側鎖内の保護基の除去であった。

## 【 0 2 5 7 】

マグネットスターラを備えた 2 5 0 m l 丸底フラスコで、0 . 8 g のエステル ( X X I I I - 4 ) ( 1 . 4 2 m m o l ) を 3 0 m l ジオキサンに溶解させた。2 0 m l の Me O H を加えた後、8 m l の水に溶解させた 1 1 9 m g の  $LiOH \cdot H_2O$  ( 2 . 8 3 m m o l ) を 4 0 で攪拌しながら滴下添加した。攪拌をアルゴン下で 3 0 時間継続させた ( T L C 分析 : E t O A c / ヘキサン 4 0 : 6 0 ( v o l : v o l ) ; 出発物  $R_f$  : 0 . 5 ; 生成物  $R_f$  : 0 . 3 ) 。

20

後処理 : 反応混合物を酢酸 ( 2 m l のジオキサン中 1 7 0 m g ) で大体中和して、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を繰り返しジオキサンに取り込み、真空下で乾燥させた ( 各 2 0 m l で 2 回 ) 。このようにして採取した粗生成物をさらに精製せずに脱ケタール化で使用した。

## 【 0 2 5 8 】

9 . d ) 1 8 - ( 2 - [ 4 - ギ酸 - フェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 1 4 )

30

一般的なスキーム V のステップ p に従って、化合物 X X I I I - 5 の脱ケタール化は、対応するレトロプロゲステロン誘導体の第 1 4 化合物をもたらした。反応を以下の試薬量で上述の実施例 2 . d ) のように実施した :

0 . 8 g の 1 8 - ( 2 - [ 4 - ギ酸 - フェニル ] - エチル ) - 5 - レトロプロゲステロン - 3 , 2 0 - ジエチレンジオキシケタール ( X X I I I - 5 ) ( 粗液、約 1 . 4 m m o l ) ; 1 0 0 m l のアセトン ; 5 m l の硫酸 ( 2 0 % )

T L C 分析 : E t O A c / ヘキサン 4 0 : 6 0 ( v o l : v o l ) ; 出発物  $R_f$  : 0 . 3 ; 生成物  $R_f$  : 0 . 1 5 。後処理 : 4 g の  $NaHCO_3$  と 1 0 m l の水を反応混合物に加え、攪拌を 5 分間続け、その後真空下で 1 0 m l まで濃縮させた。次いで、反応混合物を D C M と水 ( 1 0 0 m l + 1 0 0 m l ) で希釈した。5 % 塩酸を加えて pH を 1 に調整した。十分に攪拌した後、相を分離させた。水相を D C M で抽出した ( 各 5 0 m l で 2 回 ) 。複合有機抽出物を  $H_2O$  で洗浄し、乾燥させた (  $Na_2SO_4$  ) 。真空下で溶媒を除去し、黄色がかった凍結気泡として 0 . 7 0 g の第 1 4 化合物を採取した。

40

## 【 0 2 5 9 】

$^1H$ -NMR: 8.0 (d, 2H, 芳香族 H); 7.23 (d, 2H, 芳香族 H); 5.74 (s, 1H, H-4); 2.2 (s, 3H, Me-21); 1.4 (s, 3H, Me-19); 2.7-1.2 ( 脂肪族 H ) .

## 【 0 2 6 0 】

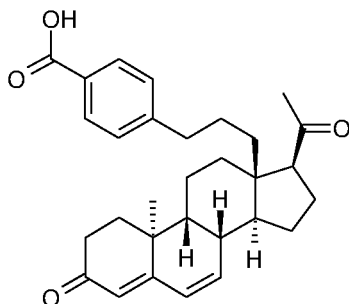
1 0 . ) 1 8 - ( 2 - [ 4 - ギ酸 - フェニル ] - エチル ) - 9 , 1 0 - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 1 5 )

50

一般的なスキームVのステップqに従って、18 - (2 - [4 - ギ酸 - フェニル] - エチル) - 9 , 10 - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン (第15) を、18 - (2 - [4 - ギ酸 - フェニル] - エチル) - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン (第14) の脱水素化によって得た。

【0261】

【化65】



番号15

10

【0262】

300 mg の 18 - [2 - (4 - ギ酸 - フェニル) - エチル] - レトロプロゲステロン (第14) (649  $\mu\text{mol}$ ) をアルゴン下で 5 ml のジオキサンに溶解させた。7.5 ml のジオキサン / HCl (100 mg HCl / ml を含有する) を加えた。10 ml ジオキサン中の 162 mg の DDQ (713  $\mu\text{mol}$ ) を反応混合物に加えて攪拌し (10 分間)、続いて攪拌を継続しながら 3.4 g の酢酸ナトリウム、25 ml の水、および 25 ml の DCM の混合物で処理した。相を分離させ、水相を 5% 塩酸 (pH 約 2) で酸性にして、再び抽出した (DCM、各 10 ml で 3 回)。複合有機抽出物を水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  の上で乾燥させた。真空下で溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ (溶媒系 DCM / MeOH 2%)、0.21 g の第15化合物を黄色がかった凍結気泡として採取した。

20

TLC 分析: DCM / MeOH 90 : 10 ; 出発物  $R_f$  / 生成物  $R_f$  : 0.3

【0263】

$^1\text{H-NMR}$ : 8.0 (d, 2H, 芳香族 H); 7.24 (d, 2H, 芳香族 H); 6.16 (m, 2H, H-5, H-6); 5.7 (s, 1H, H-4); 2.2 (s, 3H, Me-21); 1.3 (s, 3H, Me-19); 2.75 - 1.2 (脂肪族 H)。

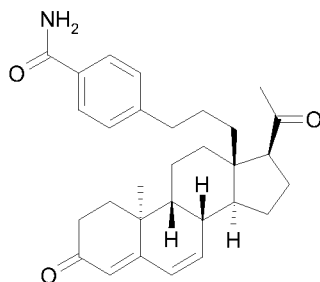
30

【0264】

11. ) 18 - [2 - (4 - ホルムアミド - フェニル) - エチル] - (9 t , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン (第13)

18 - (2 - [4 - ギ酸 - フェニル] - エチル) - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン (第14) を求核置換反応によって対応する第13アミドに変換した:

【化66】



番号13

40

【0265】

マグネットスターラと氷槽を備えた 25 ml 梨型フラスコで、215 mg の 18 - (2 - [4 - ギ酸 - フェニル] - エチル) - ジドロゲステロン (467  $\mu\text{mol}$ ) を 2.2 ml の THF と 2.2 ml の ACN に加えた。66.2 mg のヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) (490  $\mu\text{mol}$ ) を添加した後、このフラスコを 0 まで冷却し

50

た。次いで、0.25 ml THF 中で溶解させた 101 mg のジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (490  $\mu$ mol) を添加し、続いて 3.8 ml の ACN / NH<sub>3</sub> (6.3 mg NH<sub>3</sub> / ml ; 1.4 mmol NH<sub>3</sub>) を加えた。攪拌を室温で一晩継続させた (TLC 分析 : EtOAc / ヘキサン 80 : 20 + 3 滴の HAc / 5 ml ; 出発物 R<sub>f</sub> : 0.6 ; 生成物 R<sub>f</sub> : 0.2)。後処理 : 反応混合物を珪藻土でろ過させて、少量の THF で洗浄した。固体を廃棄した。濾液の溶媒を真空下で除去し、残留物を 20 ml の DCM で溶解させ、繰り返し洗浄した (1% HCl、1% NaOH、および H<sub>2</sub>O)。複合有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。真空下で溶媒を蒸発させ、溶媒として EtOAc / ヘキサン (80 : 20) を用いるシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけ、0.193 g の第 13 化合物を泡状の固体として採取した。

10

【0266】

<sup>1</sup>H-NMR: 7.3 (d, 2H, 芳香族 H), 7.22 (d, 2H, 芳香族 H); 6.17 (m, 2H, H-5, H-6); 6.05 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>); 5.7 (s, 1H, H-4); 2.7-1.2 (脂肪族 H).

【0267】

#### 12.) ステロイド核の C 17 位でのヒドロキシ基の導入

第 7 化合物の C 17 位での -OH 基の導入を一般的な反応スキーム V I I 示すように (および米国特許第 3,555,053 号記載のなればい Hal kes および van Mo or se l a a r [1969] によって示される反応に従って) 実施した。

20

【0268】

#### 12.a) 18 - (2 - [4 - TBDPS - オキシメチル - フェニル] - エチル) - (9, 10) - プレグナ - 4 - エン - 3, 20 - ジオン (XXVI - 1)

最初に、第 7 化合物の側鎖内の遊離ヒドロキシ基を、以下の反応スキームに示すように適切な保護基によって保護する必要がある :

【化 67】



30

【0269】

7.35 g の 18 - (2 - [4 - ヒドロキシメチル - フェニル] - エチル - レトロプロゲステロン (第 7) (16.4 mmol) を 125 ml の乾燥 DMF で溶解させ、次いでイミダゾール (2.0 g、29.5 mmol) を加えて、攪拌しながら内容物を 0 ~ 5 まで冷却した。7.2 g の tert - ブチルジフェニルシリルクロリド (TBDPS - Cl) (26.2 mmol) を加えて、攪拌を一晩継続させた (0 室温)。TLC 分析 : EtOAc / ヘキサン 50 : 50 (vol : vol) ; 出発物 R<sub>f</sub> : 0.25 ; 生成物 R<sub>f</sub> : 0.6。後処理 : 反応混合物を、勢いよく攪拌しながら 0.5 l の H<sub>2</sub>O と 0.5 l の DEE に注いだ。相を分離させて、水相を DEE で抽出した (各 200 ml で 2 回)。複合有機抽出物を H<sub>2</sub>O と飽和 NaCl 溶液で洗浄して、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。真空下で溶媒を除去した後に採取した残留物をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにかけながら、EtOAc / ヘキサン (30 : 70) で溶出させ、無色の泡状の固体として 10.7 g の生成物 (XXVI - 1) をもたらした。

40

【0270】

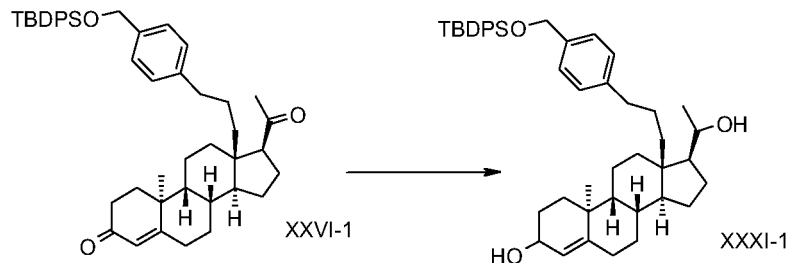
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ); 7.68 (d, 4H, 芳香族 H); 7.4 (d, 2H, 芳香族 H); 7.35 (m, 4H, 芳香族 H), 7.24 (d, 2H, 芳香族 H); 7.10 (d, 2H, 芳香族 H); 5.72 (s, 1H, H-4); 2.5-1.2 (m, 26, 脂肪族 H); 2.2 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1.4 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ); 1.1 (s, 9H, t-Bu)

【0271】

12. b) 18 - (2 - [4 - TBDPS - オキシメチル - フェニル] - エチル - (9, 10) - プレグナ - 4 - エン - 3, 20 - ジオール (XXXI - 1))

次いで、採取した XXXVI - 1 生成物を式 XXXI - 1 の対応する 3, 20 - ジオールに還元する：

【化68】



【0272】

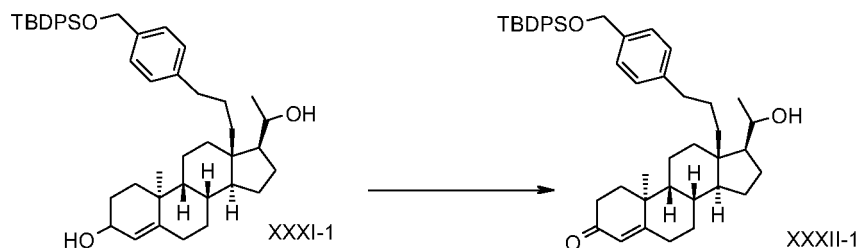
マグネットスターラ、温度計、および滴下漏斗を備える500ml 3つ口丸底フラスコを、氷 - 塩浴中に設置し、アルゴで洗浄した。アルゴンの陽圧下で、1.8gのLAH (48mmol) をフラスコに置き、-10℃まで冷却し、勢いよく攪拌しながら100mlのTHFを加えた。100mlの無水THFに溶解させた10.7gの18 - (2 - [4 - (TBDPS - オキシメチレン) - フェニル] - エチル) - レトロプロゲステロン (XXXVI - 1) (16mmol) を -10℃ ~ -5℃で滴下添加し (1/4時間)、-10℃で30分間攪拌した (TLC分析: EtOAc / ヘキサン 30 : 70 (vol : vol)); 出発物  $R_f$  : 0.25; 生成物  $R_f$  : 0.2)。後処理: 十分に冷却しながら、2mlの水を反応混合物に滴下添加し、その後2mlの15%水溶性NaOHと6mlの水を滴下添加した。反応混合物を攪拌しながら、徐々に室温まで上げて、0.3lのDEEと200mlの15%水溶性NaOH溶液を加えた。相を分離させ、水相をDEE (200ml) で抽出した。水相を15%水溶性NaOH (15ml)、10gの酒石酸カリウムナトリウム、および200mlのDEEで処理して、約1/2時間攪拌した。分離後、有機抽出物を合わせて、洗浄し ( $\text{H}_2\text{O}$ 、水溶性飽和NaCl)、次いで $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、無色の泡状の固体 (粗生成物) として、11.3gの (XXXI - 1) を採取した。

【0273】

12. c) 18 - (2 - [4 - TBDPS - オキシメチル - フェニル] - エチル - (9, 10) - プレグナ - 4 - エン - 3 - オン - 20 - オール (XXXII - 1))

次いで、以下の反応スキームに従って化合物XXXII - 1をもたらすために、中間体化合物XXXI - 1の3 - ヒドロキシ基を選択的に再酸化させる：

【化69】



【0274】

10

20

30

40

50

10

## 20

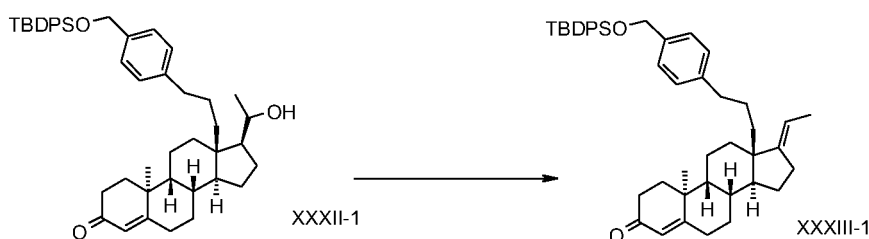
30

## 40

50

## 50

## 50



## 50

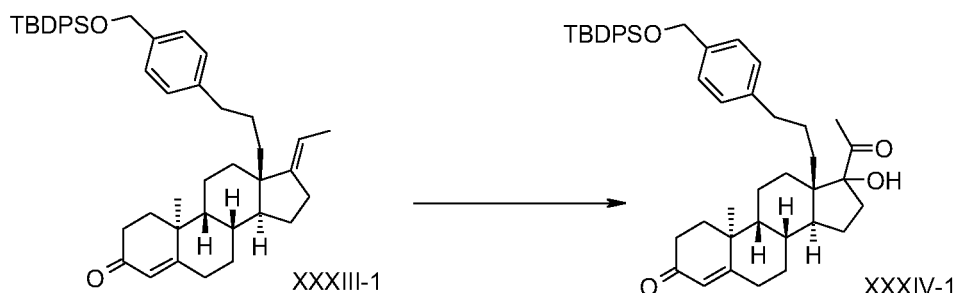
50

【 0 2 7 9 】

12 . e ) 18 - ( 2 - [ 4 - T B D P S - オキシメチル - フェニル ] - エチル ) - 1  
7 - ヒドロキシ - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( X X X I V  
- 1 )

化合物 X X X I V - 1 をもたらすために、次いで、四酸化オスミウムの触媒量の存在下で化学量論的な酸化剤として N M M O および付加的な過酸化水を用いて、採取した化合物 X X X I I I - 1 を酸素化した：

【化 7 1】



10

【 0 2 8 0】

400 ml の t e r t - ブタノールに溶解させた 6 . 3 9 g の 18 - [ 2 - ( 4 - T B D P S - オキシメチル - フェニル ) - エチル ] - 9 , 10 - プレグナ - 4 , 17 ( 20 ) - ジエン - 3 - オン ( X X X I I I - 1 ) ( 9 . 5 2 m m o l ) に、5 . 4 m l のピリジンと 1 . 9 m l の四酸化オスミウム溶液 ( t e r t - ブタノール中 4 % ; 2 3 8 μ m o l ) を加えた。室温で 20 分間攪拌した後、50 ml の t e r t - ブタノールに溶解させた 2 . 7 9 g の N M M O ( 2 3 . 8 m m o l ) および 2 . 0 4 m l の 3 5 % 水溶性 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( 2 3 . 8 m m o l ) を加えて室温で 5 4 時間攪拌した。T L C 分析：E t O A c / ヘキサン 40 : 60 ( v o l : v o l ) ; 出発物 R<sub>f</sub> : 0 . 7 5 ; 生成物 R<sub>f</sub> : 0 . 3 5。後処理：反応混合物を 120 ml の H<sub>2</sub>O と 12 g の N a<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> を加え、続いて勢いよく攪拌する ( 10 分間 ) ことで徐々に進めた。50 ml の N a H S O<sub>3</sub> 溶液 ( 3 5 % ) を加えた後、攪拌を約 30 分間継続させた。反応混合物を D E E で ( 各 150 ml で 5 回 ) 抽出した。複合有機抽出物を 200 ml の水溶性 K H S O<sub>4</sub> ( 3 % ) 、 200 ml の水溶性飽和 N a H C O<sub>3</sub> 、 および水溶性飽和 N a C l で 2 回洗浄した。洗液をすべて再抽出した。複合有機抽出物を無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> の上で乾燥させた。溶媒を除去した後に採取した残留物をシリカゲルのカラム上でクロマトグラフィーにかけ、無色の泡状固体として 3 . 5 6 g の ( X X X I V - 1 ) を採取した。

20

30

【 0 2 8 1】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.62 (d, 4H, 芳香族 H); 7.3 (m, 6-H, 芳香族 H); 7.25 (d, 2H, 芳香族 H); 7.03 (d, 2H, 芳香族 H); 5.65 (s, 1H, H-4); 4.65 (s, 2H, ベンジル -H); 2.7 - 0.8 (m, 26H, 脂肪族); 2.2 (s, 3H, 21-Me); 1.35 (s, 3H, 19-Me); 1.0 (s, 9H, t-Bu).

【 0 2 8 2】

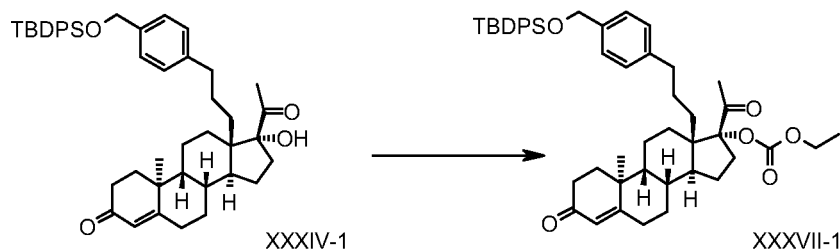
13 . ) 18 - ( 2 - [ 4 - T B D P S - オキシメチル - フェニル ] - エチル ) - 3 ,  
20 - ジオキソ - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 17 - イル - 炭酸エチルエス  
テル X X X V I I - 1

40

実施例 12 e ) で得た化合物 X X X I V - 1 を、次いで、エチルヨウ素と A g<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> の存在下でカルボキシル化して、70 % の平均収率で 17 - 炭酸エチルエステル化合物を得た。反応を一般的なスキーム V I I I に従って行なった：



## 【化 7 2】



## 【 0 2 8 3 】

55 ml の DMF に溶解させた 2.3 g の 18 - [ 2 - ( 4 - T B D P S - オキシメチル - フェニル ) - エチル ] - 17 - ヒドロキシ - 9 , 10 - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( X X X I V - 1 ) ( 3.27 mmol ) に、5.3 ml のエチルヨウ素 ( 156 g / mol ; 20 当量 )、および 18 g の  $Ag_2CO_3$  ( 275.8 g / mol ; 20 当量 ) を加えて、混合物を 70 で攪拌した ( 1 時間 )。TLC 分析 : EtOAc / ヘキサン 40 : 60 ( v : v ) ; 出発物  $R_f$  : 0.4 ; 生成物  $R_f$  : 0.5。さらに 1.3 ml のエチルヨウ素と 4.6 g の  $Ag_2CO_3$  を加えて、攪拌を 1 時間継続させた。混合物を冷却し、固体 ( Ag 塩 ) を除去した。残った濾液中の溶媒を真空下で除去した後、残留物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、溶媒系 EtOAc / ヘキサン 20 : 80 ) にかけて、無色の泡状個体として 1.8 g の ( X X X V I I - 1 ) を採取した。

10

20

## 【 0 2 8 4 】

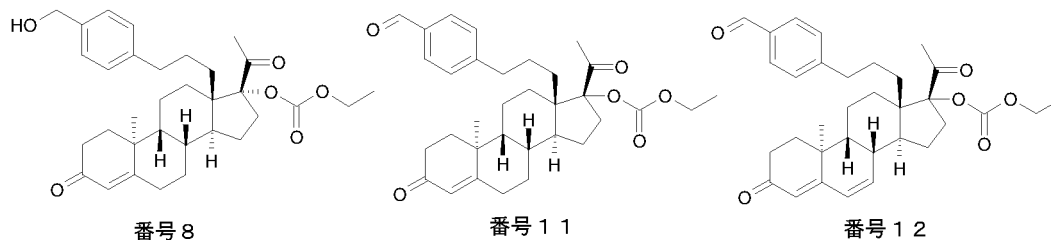
$^1H$ -NMR ( 500 MHz,  $CDCl_3$  ) :  $\delta$  7.61 ( d, 4H, 芳香族 -H ) ; 7.36-7.28 ( m, 6H, arom.-H ) ; 7.18 ( m, 2H, 芳香族 -H ) ; 7.04 ( m, 2H, 芳香族 -H ) ; 5.66 ( s, 1H, H-4 ) ; 4.66 ( s, 2H, ベンジル -H ) ; 4.10 ( m, 2H,  $CH_2$  ( OEt ) ) ; 2.95 ( m, 1H ) ; 2.1 ( s, 3H, 21- $CH_3$  ) ; 1.4 ( s, 3H, 19- $CH_3$  ) ; 1.25 ( t, 3H,  $CH_3$  ( OEt ) ) ; 1.0 ( s, 9H, tBu ) ; 2.55-0.8 ( m, 脂肪族 H )。

## 【 0 2 8 5 】

14 . ) 18 - ( 2 - [ 4 - ヒドロオキシメチル - フェニル ] - エチル ) - 3 , 20 - ジオキソ - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 17 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 8 )、18 - [ 2 - ( 4 - ホルミル - フェニル ) - エチル ] - 3 , 20 - ジオキソ - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 17 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 11 ) および 18 - [ 2 - ( 4 - ホルミル - フェニル ) - エチル ] - 3 , 20 - ジオキソ - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン 17 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 12 )

30

## 【化 7 3】



40

## 【 0 2 8 6 】

実施例 13 . ) で得た化合物 X X X V I I - 1 を、次いで、TBAF で脱シリル化して、対応する 18 - ( 2 - [ 4 - ヒドロオキシメチル - フェニル ] - エチル ) - 3 , 20 - ジオキソ - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 17 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 8 ) を生成し、それを続いて NaOCl で酸化させて、アルデヒド ( 第 11 ) を得た。対応するジドロゲステロン誘導体 ( 第 12 ) をもたらすために、アルデヒド ( 第 11 ) の DDQ 脱水素化を、250 mg スケールで 3 通りのバッチで実施した。約 60 % の平均収率を達成した。反応をそれぞれ実施例 2 c、3、および 1 e、にそれぞれに上述したように行なった。

50

## 【 0 2 8 7 】

1 8 - ( 2 - [ 4 - ヒドロキシメチル - フェニル ] - エチル ) - 3 , 2 0 - ジオキソ  
- ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 - エン - 1 7 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 8 )

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,2 (d, 2H, 芳香族-H); 7,1 (d, 2H, 芳香族-H); 5,6 (s, 1H, H-4); 4,6 (s, 2H, ベンジル-H); 4,1 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  (OEt)); 2,9 (m, 1H); 2,1 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1,4 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ); 1,25 (t, 3H,  $\text{CH}_3$  (OEt)); 2,5-1,0 (m, 脂肪族-H).

## 【 0 2 8 8 】

1 8 - [ 2 - ( 4 - ホルミル - フェニル ) - エチル ] - 3 , 2 0 - ジオキソ - ( 9 ,  
1 0 ) - プレグナ - 4 - エン - 1 7 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 1 1 )

10

出発物: 0.81 g の第 8 化合物 ( 1.5 mmol )

TLC 分析: EtOAc / ヘキサン 50 : 50 ( vol : vol ); 出発物  $R_f$  : 0.4 ; 生成物  $R_f$  : 0.6

生成物: 無色の泡状の第 11 化合物 780 mg

## 【 0 2 8 9 】

1 8 - [ 2 - ( 4 - ホルミル - フェニル ) - エチル ] - 3 , 2 0 - ジオキソ - ( 9 ,  
1 0 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 1 7 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 1 2 )

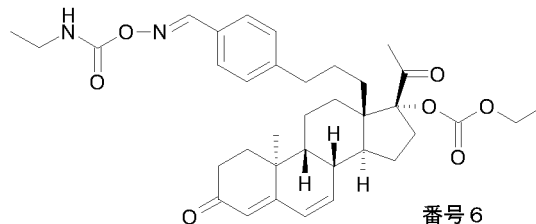
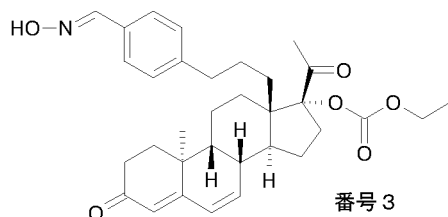
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,9 (s, 1H, CHO); 7,7 (d, 2H, 芳香族-H); 7,25 (d, 2H, 芳香族-H); 6,1 (m, 2H, H-5, H-6); 5,6 (s, 1H, H-4); 4,1 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  (OEt)); 2,95 (m, 1H); 2,1 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1,35 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ); 1,2 (t, 3H,  $\text{CH}_3$  (OEt)); 2,6-0,8 (m, 脂肪族-H).

20

## 【 0 2 9 0 】

1 5 . ) 1 8 - [ 2 - ( 4 - オキシイミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - 3 , 2 0  
- ジオキソ - ( ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 1 7 - イル - 炭酸エチル  
エステル ( 第 3 ) および 1 8 - [ 2 - ( 4 - N - エチルカルバモイル - オキシイミノ - ホ  
ルミルフェニル ) - エチル ] - 3 , 2 0 - ジオキソ - ( ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4  
, 6 - ジエン - 1 7 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 6 )

## 【 化 7 4 】



30

## 【 0 2 9 1 】

アルデヒド 1 8 - [ 2 - ( 4 - ホルミル - フェニル ) - エチル ] - 3 , 2 0 - ジオキソ  
- ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 1 7 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第  
1 2 ) を、次いで、実施例 7 に記述の反応によって対応するオキシム誘導体 ( 第 3 化合物  
) に変換して、クロマトグラフィーによって精製した。次いで、精製した第 3 化合物をさら  
に反応させて、実施例 5 および 8 に記述の反応でカルバモイルオキシムの第 6 化合物を  
得た。

40

## 【 0 2 9 2 】

1 8 - [ 2 - ( 4 - オキシイミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - 3 , 2 0 - ジオキ  
ソ - ( ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 1 7 - イル - 炭酸エチルエステル  
( 第 3 )

出発物: 第 12 化合物 480 mg ( 901  $\mu\text{mol}$  )

TLC 分析: クロロホルム / MeOH 95 : 5 ( vol : vol ); 出発物  $R_f$  : 0.7 ; 生成物  $R_f$  : 0.3

生成物: 黄色がかった泡状の第 3 化合物 376 mg

50

## 【 0 2 9 3 】

1 8 - [ 2 - ( 4 - N - エチルカルバモイル - オキシミノ - ホルミルフェニル ) - エチル ] - 3 , 2 0 - ジオキソ - ( ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 1 7 - イル - 炭酸エチルエステル ( 第 6 )

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,3 (s, 1H, CH=N); 7,6 (d, 2H, 芳香族-H); 7,2 (d, 2H, 芳香族-H); 6,2 (m, 3H, H-5, H-6, NH); 5,7 (s, 1H, H-4); 4,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub> (OEt)); 3,4 (m, 2H, CH<sub>2</sub> (NEt)); 3,0 (m, 1H); 2,15 (s, 3H, 21-CH<sub>3</sub>); 1,4 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>); 1,3 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,25 (t, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,6-1,1 (m, 脂肪族-H).

## 【 0 2 9 4 】

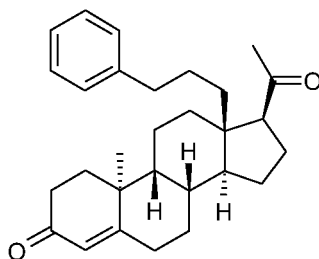
1 6 . ) さらに以下の典型的な化合物を、一般的な反応スキーム I I、I V、V、および V I にそれぞれに示すように一般的な手順に従って製造した：

以下のレトロプロゲステロン誘導体第 1 6、1 8、2 0、2 2、2 4、2 6、2 8、3 0、および 3 2 の合成を、対応するウィティッヒ試薬 Ph<sub>3</sub>P = CH - Ar または Ph<sub>3</sub>P = CH - Het Ar を用いて、実施例 2 および実施例 9 に記述する反応に従って、中間体化合物 X V I - H から開始して達成した（反応 2 a および 9 a（ウィティッヒ反応）は、一般的なスキームのステップ h に対応する；反応 2 b および 9 b（不飽和側鎖の還元を達成する）は、一般的なスキームのステップ o に対応する；反応 2 d および 9 d（C 1 8 置換化合物の脱ケタール化）は、対応するレトロプロゲステロン誘導体をもたらし、一般的なスキームのステップ p に対応する）。実施例 1 e および 6 に記述するように実施して得たレトロプロゲステロン化合物の脱水素化は、対応するジドロゲステロン誘導体第 1 7、1 9、2 1、2 3、2 5、2 7、2 9、3 1、および 3 3 をもたらす（この反応は、一般的なスキームのステップ q に対応する）。

## 【 0 2 9 5 】

1 8 - [ 2 - フェニル - エチル ] - ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 1 6 )

## 【化 7 5】

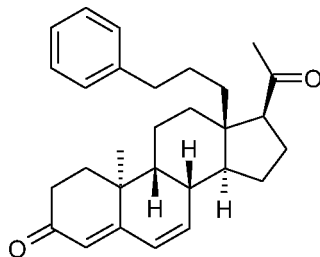


## 【 0 2 9 6 】

ウィティッヒ試薬：Ph<sub>3</sub>P = CH - フェニル

1 8 - [ 2 - フェニル - エチル ] - ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 1 7 )

## 【化 7 6】



## 【 0 2 9 7 】

10

20

30

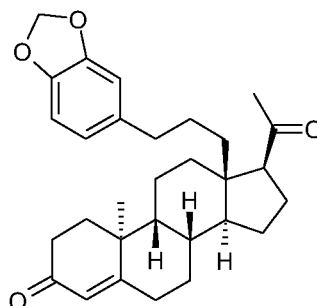
40

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,25 - 7,1 (m, 5H, 芳香族 H); 6,1 (m, 2H, H-5, H-6); 5,6 (s, 1H, H-4); 2,9 (m, 1H); 2,6 (m, 2H, アリル H); 2,5-0,9 (m, 脂肪族 H); 2,0 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1,1 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ).

【 0 2 9 8 】

1 8 - [ 2 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - エチル ] - ( 9 , 1 0 )  
- プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 1 8 )

【 化 7 7 】

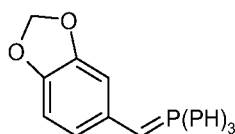


10

【 0 2 9 9 】

ウィティッヒ試薬：

【 化 7 8 】

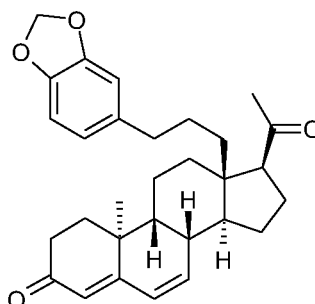


20

【 0 3 0 0 】

1 8 - [ 2 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - エチル ] - ( 9 , 1 0 )  
- プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 1 9 )

【 化 7 9 】



30

【 0 3 0 1 】

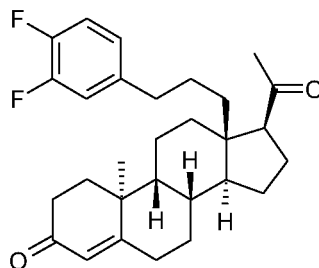
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,65 (m, 3H, 芳香族 H); 6,1 (m, 2H, H-5, H-6); 5,9 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -アセタール); 5,6 (s, 1H, H-4); 2,95 (m, 1H); 2,05 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1,1 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ); 2,6-0,9 (m, 脂肪族 H).

40

【 0 3 0 2 】

1 8 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 1 0 ) - プレ  
グナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 2 0 )

【化 8 0】



【 0 3 0 3】

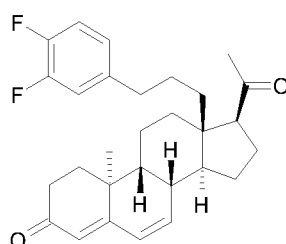
10

ウィティッヒ試薬：  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-$  (3, 4 - ジフルオロフェニル)

【 0 3 0 4】

18 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 2 1 )

【化 8 1】



20

【 0 3 0 5】

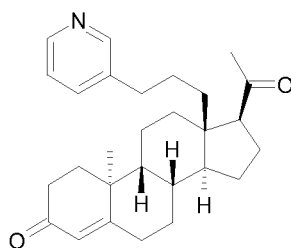
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,0 (ddd, 1H, 芳香族 H); 6,9 (ddd, 1H, 芳香族 H); 6,8 (m, 1H, 芳香族 H); 6,1 (m, 2H, H-5, H-6); 5,6 (s, 1H, H-4); 2,9 (d, 1H); 2,5 (m, 2H, アリル H); 2,5-0,85 (m, 脂肪族 H); 2,0 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1,1 (s; 3H, 19- $\text{CH}_3$ ).

【 0 3 0 6】

18 - [ 2 - ピリジン - 3 - イル - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 2 2 )

30

【化 8 2】



【 0 3 0 7】

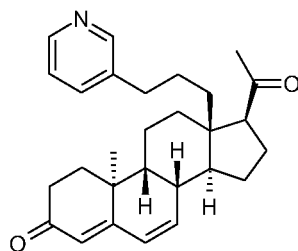
40

ウィティッヒ試薬：  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-$  (ピリジン - 3 - イル)

【 0 3 0 8】

18 - [ 2 - ピリジン - 3 - イル - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 2 3 )

## 【化 8 3】



## 【 0 3 0 9 】

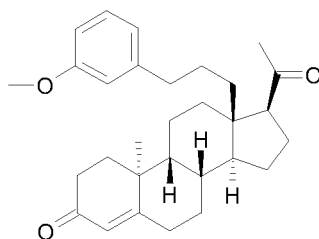
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,7 (s, 1H, 芳香族 H); 8,6 (d, 1H, 芳香族 H); 8,15 (d, 1H, 芳香族 H); 7,8 (t, 1H, 芳香族 H); 6,1 (m, 2H, H-5, H-6); 5,6 (s, 1H, H-4); 2,95 (m, 1H, 脂肪族 H); 2,85 (m, 2H, アリル H); 2,5-0,9 (m, 脂肪族 H); 2,05 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1,1 (s; 3H, 19- $\text{CH}_3$ ).

10

## 【 0 3 1 0 】

1 8 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 2 4 )

## 【化 8 4】



20

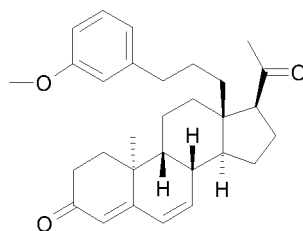
## 【 0 3 1 1 】

ウィティッヒ試薬:  $\text{Ph}_3\text{P} = \text{CH} - (3 - \text{メトキシフェニル})$

## 【 0 3 1 2 】

1 8 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 2 5 )

## 【化 8 5】



30

## 【 0 3 1 3 】

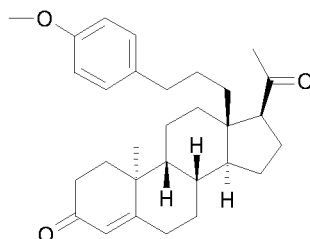
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,15 (m, 1H, 芳香族 H); 6,75 (m, 1H, 芳香族 H); 6,7 (m, 2H, 芳香族 H); 6,1 (m, 2H, H-5, H-6); 5,6 (s, 1H, H-4); 3,75 (s, 3H, OMe); 2,95 (m, 1H); 2,6 (m, 2H, アリル H); 2,5-0,9 (m, 脂肪族 H); 2,0 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1,1 (s; 3H, 19- $\text{CH}_3$ ).

40

## 【 0 3 1 4 】

1 8 - [ 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 2 6 )

## 【化 8 6】



## 【 0 3 1 5】

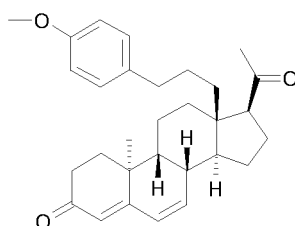
ウィティッヒ試薬：  $\text{Ph}_3\text{P} = \text{CH} - (4\text{-メトキシフェニル})$

10

## 【 0 3 1 6】

18 - [ 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 2 7 )

## 【化 8 7】



20

## 【 0 3 1 7】

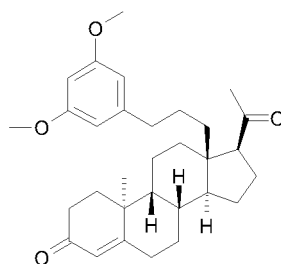
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.05 (d, 2H, 芳香族 H); 6.8 (d, 2H, 芳香族 H); 6.1 (m, 2H, H-5, H-6); 5.6 (s, 1H, H-4); 3.7 (s, 3H, OMe); 2.95 (m, 1H); 2.55 (m, 2H, アリルH); 2.5-0.9 (m, 脂肪族 H); 2.0 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1.1 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ).

## 【 0 3 1 8】

18 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 20 - ジオン ( 第 2 8 )

## 【化 8 8】

30



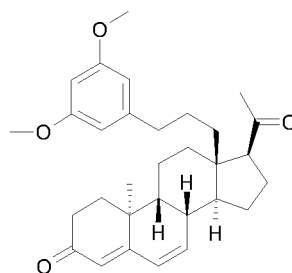
## 【 0 3 1 9】

ウィティッヒ試薬：  $\text{Ph}_3\text{P} = \text{CH} - (3,5\text{-ジメトキシフェニル})$

40

18 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 10 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン ( 第 2 9 )

## 【化 8 9】



## 【 0 3 2 0 】

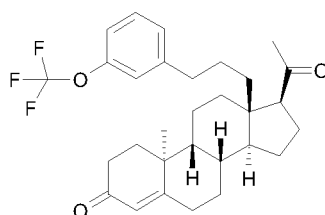
10

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.35-6.25 (m, 3H, 芳香族 H); 6.1 (m, 2H, H-5, H-6); 5.6 (s, 1H, H-4); 3.73 (s, 6H, 2 OMe); 2.95 (m, 1H); 2.6-0.9 (脂肪族 H); 2.0 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1.15 (s; 3H, 19- $\text{CH}_3$ ).

## 【 0 3 2 1 】

1 8 - [ 2 - ( 3 - トリフルオロ - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 3 0 )

## 【化 9 0】



20

## 【 0 3 2 2 】

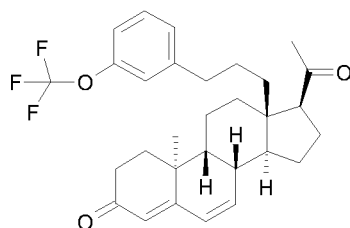
ウィティッヒ試薬:  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-(3,5\text{-トリフルオロメトキシフェニル})$

## 【 0 3 2 3 】

1 8 - [ 2 - ( 3 - トリフルオロ - メトキシ - フェニル ) - エチル ] - ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 3 1 )

## 【化 9 1】

30



## 【 0 3 2 4 】

40

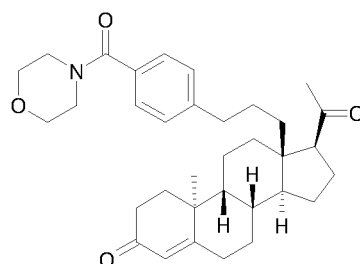
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25 (m, 1H, 芳香族 H); 7.07 (m, 1H, 芳香族 H); 7.0 (m, 2H, 芳香族 H); 6.1 (dd, 1H, H-6); 6.07 (d, 1H, H-5); 5.6 (s, 1H, H-4); 2.9 (m, 1H); 2.6 (m, 2H, アリルH); 2.5-0.9 (m, 脂肪族 H); 2.0 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1.15 (s; 3H, 19- $\text{CH}_3$ ).

## 【 0 3 2 5 】

1 8 - { 2 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - フェニル ] - エチル } - ( 9 , 1 0 ) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン ( 第 3 2 )



## 【化 9 2】



## 【 0 3 2 6 】

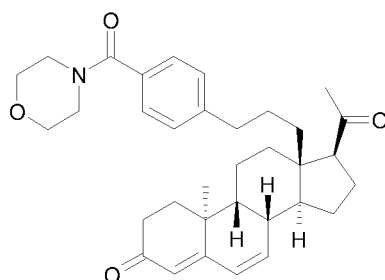
10

ウィティッヒ試薬：  $\text{Ph}_3\text{P} = \text{CH} - [4 - (\text{モルホリン} - 4 - \text{カルボニル}) - \text{フェニル}]$

## 【 0 3 2 7 】

$\frac{18 - \{2 - [4 - (\text{モルホリン} - 4 - \text{カルボニル}) - \text{フェニル}] - \text{エチル}\} - (9, 10)}{10} - \text{プレグナ} - 4, 6 - \text{ジエン} - 3, 20 - \text{ジオン} (\text{第} 33)$

## 【化 9 3】



20

## 【 0 3 2 8 】

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,3 (d, 1H, 芳香族 H); 7,25 (d, 1H, 芳香族 H); 7,2 (d, 1H, 芳香族 H); 7,1 (d, 1H, 芳香族 H); 6,1 (m, 2H, H-5, H-6); 5,6 (s, 1H, H-4); 3,6 (m, 8H, モルホリノ-H); 2,95 (m, 1H); 2,6 (m, 2H, アリル H); 2,6-0,9 (脂肪族 H); 2,1 (s, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ); 1,2 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ).

## 【 0 3 2 9 】

30

生物学的試験の材料および方法

I. プロゲステロン受容体結合アッセイ

プロゲステロン受容体 (PR) 結合アッセイを C E R E P ( C e l l e 1 ' E v e s c a u l t , F r a n c e ) で実施した。

## 【 0 3 3 0 】

## 実施内容

リガンドとして 3 H - R 5 0 2 0 と、プロゲステロン受容源として子宮組織を用いて、ウシプロゲステロン受容体 (アッセイ Cat 番号: プロゲステロン受容体 - 8 1 4 ) への結合を測定した。Hurd および Moudgil [ 1 9 8 8 ] によって記述されるようにアッセイを実施した。

40

## 【 0 3 3 1 】

リガンドとして 3 H - R 5 0 2 0 と、プロゲステロン受容体源として M C F 7 細胞を用いて、ヒトプロゲステロン受容体 (アッセイ Cat 番号: プロゲステロン受容体 - 8 1 4 h ) への結合を測定した。Eckert および Katzenellenbogen [ 1 9 8 2 ] によって記述されるようにアッセイを実施した。

## 【 0 3 3 2 】

アッセイは、2つのプロゲステロン受容体アイソフォーム、PR と PR を区別しない。

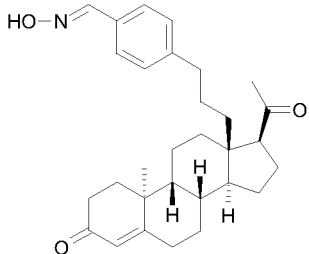
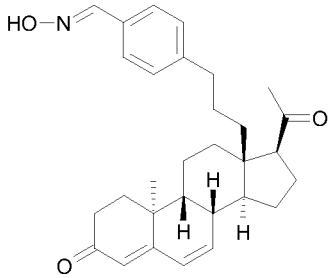
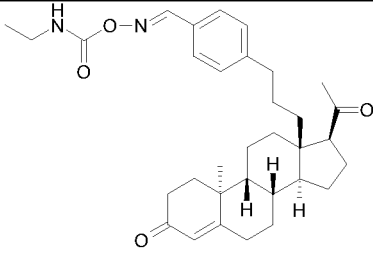
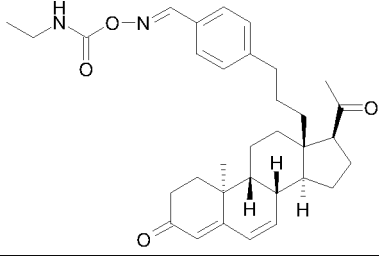
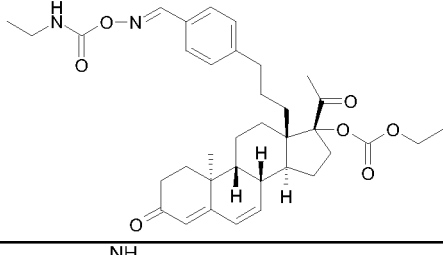
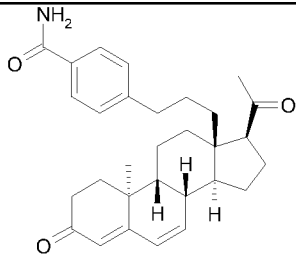
## 【 0 3 3 3 】

## 結果

50

受容体結合アッセイの結果を、各化合物の濃度範囲の結合活性を測定することで決定したウシPRに対する個々の $pK_i$ 値として表す。選択化合物のデータを以下の表に要約する：

【表 1】

化合物番号	化合物の構造	プロゲステロン受容体結合 ( $pK_i$ )
1		6.0 (ウシ)
2		6.7 (ウシ)
4		6.3 (ウシ)
5		6.7 (ウシ)
6		6.3 (ウシ)
13		6.7 (ウシ)

10

20

30

40

## II. プロゲステロン依存性アルカリホスファターゼ発現アッセイ

アルカリホスファターゼ発現のプロゲステロン依存性の調節を、T47Dヒト乳癌細胞 [Keydarら、1979] を使用して試験した。拮抗性活性およびアゴニスト活性を決定するために、Di Lorenzoら (1991) によって以前に記述されているように、比較のプロゲスチンとしてジドロゲステロンを用いる修飾を使用してアッセイを実施した。

### 【0335】

#### 実施内容

細胞系をCLS Cell Lines Service (Hildastrasse 21, D-69214 Eppelheim, Germany) から購入した。

10

### 【0336】

手短に説明すると、以下の増殖培地を使用して、40,000細胞/ウェルで96ウェルプレートに細胞を平板培養した：RPMI 1640培地 (10% FBS、1 mMのピルビン酸ナトリウムMEM、10 mMのヘブス、0.01 mg/mlのウシインスリン、および25 µg/mlのゲンタマイシンを含む)；24時間の培養後、増殖培地を、2%のウシ胎仔血清を含む培地に変えて、化合物の適切な濃度を達成するために各ウェルに試験化合物を添加した：アゴニスト活性の測定のために、試験化合物だけを添加し、拮抗性活性の測定のために、試験化合物とさらに標準的なプロゲステロン作用薬としてジドロゲステロンとを1 nMの終濃度に添加した。48時間の培養後、培地を除去して、細胞を、カルシウムとマグネシウムを除いた200 µlのダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (PBS (-)) で洗浄した。

20

### 【0337】

次いで、細胞を、リン酸緩衝生理食塩水中3.7%のホルムアルデヒドで、22で15分間固定した。細胞をPBSで洗浄した後、100 µlのバラ-ニトロ-フェノール (pNPP) 溶液 (pNPP Liquid Substrate System; Sigma) を各ウェルに添加して、遮光、室温で2時間インキュベートした。100 µlの1 N NaOHで反応を中断させ、405 nmで分光光度計 (Victor, Perkin Elmer) で吸光度を測定した。

### 【0338】

結果を、試験化合物の特定の濃度でのアルカリホスファターゼ誘導 (1 nMジドロゲステロンで100%として) として、または抑制 (1 nMジドロゲステロンによるアルカリホスファターゼ誘導に対して) として表す。

30

### 【0339】

#### 計算：

%刺激 = (作用化合物 - 基準) / (作用ジドロ 1 nM - 基準) × 100

1 nMジドロの%抑制 = 100 × { 1 - [ (作用化合物 - 基準) / (作用ジドロ 1 nM - 基準) ] }

各化合物について%抑制 (PI) と%刺激 (PS) それぞれを100 nMの化合物濃度で決定した。選択化合物について、対応する値をいくつかの異なる濃度で測定し、続いて試験化合物の濃度に対してプロットし、IC50値 (拮抗性効力について；IC50値は、濃度 (nM) であり、最大反応を50%低減するために必要とされる) およびEC50値 (アゴニスト効力について；EC50値は、最大反応の50%をもたらす有効濃度 (nM) である) をそれぞれ算出するために使用した。

40

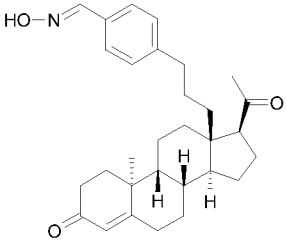
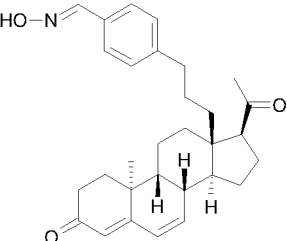
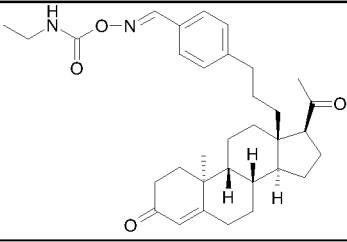
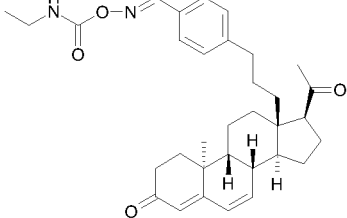
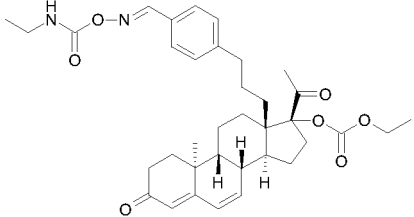
### 【0340】

#### 結果

APアッセイの結果を以下表に示す。

### 【0341】

【表 2】

化合物番号	化合物の構造	A P アッセイの結果			
		PI [100 nM]	PS [100 nM]	pIC50	pEC50
1		60	1	7.5	
2		77	10	7.7	
4		51	4	7.3	
5		52	35	8.3	
6		32	60		7.3

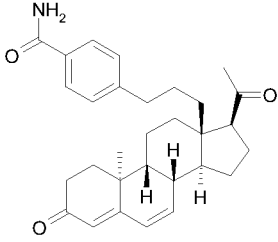
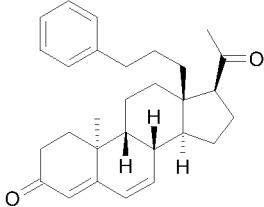
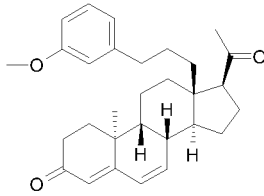
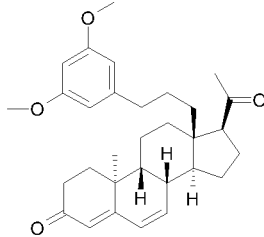
【 0 3 4 2 】

10

20

30

【表 3】

化合番号	化合物の構造	A P アッセイの結果			
		PI [100 nM]	PS [100 nM]	pIC50	pEC50
13		79	7	7.3	
17		79	8		7.6
25		73	12		7.8
29		69	15		7.8

## 【0343】

## I I I . クラウベルク - マクフェイルアッセイ

本発明の選択PRモジュレーター化合物の *in vivo* 活性を、マクフェイルアッセイ法を利用して評価した。クラウベルクまたはマクフェイルアッセイは、古典的なアッセイ法でありウサギを使ってプロゲステロン活性を測定し、化合物の黄体ホルモン薬効果および抗黄体ホルモン薬効果の評価を可能にする [McPhail, 1934]。ウサギが使われる理由は、ウサギで観察される結果がヒトでの活性の良好な指標または予測指標であることが証明されたからである。このアッセイでは、未成熟のウサギは、最初に子宮の発育を誘発するエストラジオールで処置される。この後に、子宮の腺内容に大きな変化を引き起こすプロゲスチンで処置を行なう。プロゲスチンのプロゲステロン活性の基準は、腺成分のこの変化である。これらの腺変化の測定は、子宮の染色された部分を使用して組織学的に行なわれる。

## 【0344】

## 実施内容

6週齢の若い雌のウサギ（ニュージーランドホワイト種）で試験を実施する。1～6日目、子宮内膜の増殖を誘発するために、すべてのウサギを5.0 μg/kg/日の17-エストラジオール（皮下注射、0.5 ml/kg/日）で刺激する。7～11日目、試験化合物を0.001～10 mg/kg/日の用量範囲で（0.5 ml/kg/日）投与する。エストラジオール準備刺激の後、媒体だけを投与する群を、負の対照として使用する。エストラジオール準備刺激の後、子宮内膜分化を誘導するためにプロゲステロンだけ

を投与する第2の群を、陽性対照として使用する。拮抗性活性を、プロゲステロンと試験化合物の適切な用量での併用投与によって測定する。

#### 【0345】

##### 評価

剖検を12日目に実施する。黄体ホルモン薬活性のパラメータとして、マクフェイルの指数（すなわち、分化の程度）を光学顕微鏡の手段によって決定する（スコア：1～4；1＝腺分化がない、4＝最大の分化）

明らかに、プロゲステロンは最大のマクフェイルスコア4をもたらし、プロゲステロンの非存在下でPR拮抗薬を用いる処置は、臨床的に関連性のある用量（すなわち、0.01mg～10mg/ウサギ）の用量反応曲線のプラトーで4よりも明らかに低いスコアのマクフェイルスコアをもたらし。好ましくは、SPRMは、RU486（ミフェプリストン）の任意の用量下のスコアよりも高い（すなわち0.5～1.0を超える、優先的には2.0～3.0を超える）マクフェイルスコアをもたらし。プロゲステロン機能を拮抗するSPRMの能力は、また、3～4の範囲のマクフェイルスコアを誘導するプロゲステロン用量を用いるマクフェイル試験で試験されることが可能である。SPRMは、プロゲステロンの効果を有意な程度まで抑制するが、その最大抑制は、RU486または他の純粋な抗プロテストチン（オナプリストン等）で誘導され得る最大抑制よりも低い。

10

#### 【0346】

##### 結果

本発明の好ましい化合物は、0.5～1.0を超える、優先的には2.0～3.0を超えるマクフェイルスコアをもたらし。拮抗性のモードでは、本発明の好ましい化合物は、投与されるプロゲステロンの効果の有意な抑制を示すが、しかしながら、それらの化合物は純粋な抗プロゲステチンで誘発され得るよりも明らかに低い最大抑制を示す。

20

#### 【0347】

##### IV. モルモットのモデル

*in vivo*でのPRアゴニスト活性および拮抗性活性に関してプロゲステロン拮抗薬（PA）およびプロゲステロン受容体モジュレーター（PRM）を評価するアッセイ法は、モルモットの周期を使用し、Elgerら[2000]によっておよび国際公開第04/014935に記述されている。このアッセイでは、純粋なPR拮抗薬は、卵巢周期の終わりに黄体融解を抑制するが、PR作用薬とSPRMは、黄体融解を支持する、すなわち、これはSPRMのアゴニスト残効性を明らかにするための非常に繊細な*in vivo*での方法である。10～17日目の上昇する血清プロゲステロン濃度および子宮プロスタグランジンF<sub>2</sub>の抑制によって、ならびに子宮および卵巢の特定の組織学的特徴、例えば、プロゲステロン受容体の発現の上昇および子宮内の腺分化の減少によって、ならびに大きな黄体が18日目まで未変化で持続されることによって、黄体融解の抑制が反映される。

30

#### 【0348】

##### 実施内容

成熟した雌のモルモット（ダンキンハートレー系、Cr1:HA；体重500～700g）をCharles River（Sulzfeld, Germany）から購入する。プロゲステロン濃度の測定によって卵巢周期をモニターするために、血液試料を週に3回伏在静脈から採血する。少なくとも2回の規則的な卵巢周期を示すモルモットに、周期の10～17日目の期間、1日1回安息酸ベンジル/ヒマシ油（1+4容積）に溶解させた試験化合物を10mg/kgで皮下注射処置を施す。この処置期間中、プロゲステロン測定のための血液試料を1日1回採取する。18日目に、モルモットをCO<sub>2</sub>窒息死させる。卵巢と子宮を収集し、組織学的分析のために処理する。

40

#### 【0349】

##### 評価

10～17日目の処置期間をとおして、血清プロゲステロンプロファイルの評価によって抗黄体融解活性を評価する（図1）。ミフェプリストン（RU486）等の抗プロゲス

50

チンを投与すると、プロゲステロン濃度は低下しない、すなわち黄体融解が抑制される。プロゲスチン（例えばジドロゲステロン）およびSPRMを用いると、プロゲステロン濃度が低下し、黄体融解の抑制が観察されないことを意味する。

#### 【0350】

子宮の坑プロゲステロン効果は、PR発現の程度の測定によって評価される。製造者の指示に従ってダコエンビジョン（DAKO Envision）方法およびマウス坑ヒトプロゲステロン受容体抗体（1：20希釈、DAKO Diagnostika, Hamburg, Germany）を用いて、子宮の5  $\mu$ mの断面を免疫組織化学によってPRを染色する。染色強度とPR陽性細胞数によって判断される最大スコアの3を、強いPR発現に割り当て、一方最小の組織学的スコアの0をPRの発現がない部分に割り当てる（図2；一本の棒は、1匹のモルモットを表す）。PR作用薬は子宮のPR発現を低減させるのに対して、PR拮抗薬はPRを遮断して、PR発現を増加させる。

10

#### 【0351】

##### 結果

既知の作用薬やSPRMのように、本発明の化合物は、黄体融解を支持する（図1）が、純粋な作用薬とは違って、これらの化合物は、子宮のPR発現を低下させる（図2）。

#### 【0352】

##### V. 概要

本発明の化合物および医薬組成物は、PRの極めて強力なモジュレーターとなり得るが、また一方、それらの絶対的なアゴニスト活性は、用量反応曲線のプラトーにおいて天然のプロゲステロンのアゴニスト活性を下回り、それらの絶対的な拮抗性活性は、オナプリストンまたはミフェプリストン（RU486）等の既知の坑プロゲスチンの拮抗性活性を下回る。

20

#### 【0353】

例えば、本発明の化合物および組成物は、10  $\mu$ M未満の濃度でプロゲステロン受容体の最大活性化の50%を示し得る。本発明の一部の化合物および組成物は、1  $\mu$ M未満の濃度でPRの最大活性化の50%を示すことも可能であり、なかには100 nM未満または10 nM未満もの濃度でそのような活性化を示し得るものもある。

#### 【0354】

本発明のさらに好ましい実施形態では、化合物は1  $\mu$ M未満の濃度で、好ましくは100 nM未満、より好ましくは10 nM未満の濃度でAPアッセイの拮抗性モードで測定される最大抑制の50%を提供し、さらに10  $\mu$ M未満の濃度で、好ましくは1  $\mu$ M未満、より好ましくは100 nM未満もの濃度で、本明細書に記述されるようにアゴニストAPアッセイ法を用いて測定される最大活性化の50%を提供する。

30

#### 【0355】

##### 典型的な医薬品組成物

以下の例は、具体例の医薬組成物製剤を提供する：

##### I. 硬ゼラチンカプセル

#### 【表4】

以下の成分を使用して硬ゼラチンカプセルを製造する：

40

成分	分量 (mg/カプセル)
第5化合物	1
乾燥デンプン	105
ステアリン酸マグネシウム	14
合計	120

#### 【0356】

上記の成分を混合して、120 mg分量で硬ゼラチンカプセルに充填する。

#### 【0357】

##### II. 錠剤

50

## 【表 5】

以下の成分を使用して錠剤を製造する：

成分	分量 (mg/錠剤)
第5化合物	1
微結晶セルロース	209
フュームド二酸化ケイ素	10
ステアリン酸	10
合計	230

## 【0358】

10

成分を混合し、圧縮して、各 230 mg の重さの錠剤を形成する。

## 【0359】

III . 坐薬

## 【表 6】

各 1 mg の活性成分を含有する座薬を以下のように生成することが可能である：

成分	分量 (mg/座薬)
第5化合物	1
飽和脂肪酸グリセリド	2,000
合計	2,001

20

## 【0360】

活性成分を適当な大きさの網目のふるいにかけて、最小加熱で事前に融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁させる。次いで、混合物を通常 2 g 容量の座薬の流し込み型に注ぎ、冷却させる。

## 【0361】

IV . 静脈内投与製剤

## 【表 7】

静脈内投与製剤を以下のように製造することが可能である：

成分	分量
第5化合物	5 mg
等張生理食塩水	1000 ml
グリセリン	100 ml

30

## 【0362】

化合物をグリセリン中で溶解させ、次いでその溶液を等張生理食塩水で徐々に希釈する。

## 【0363】

一般規定

本発明の範囲は、実施例の記述によって限定されるものではない。本発明の改変および変更は、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、当業者にとって明らかである。従って、当然のことながら、本発明の範囲は、実施例の目的で提示された特定の実施例によってよりはむしろ、添付の特許請求の範囲によって定義される。

40

## 【0364】

引用文献

本出願全体のいかなる参照の引用も、そのような参照が本出願に対する先行技術であるとの承認として解釈されないものとする。

- ・ベルギー特許第 577, 615 号
- ・ベルギー特許第 652, 597 号

・Di Lorenzy D. ; Albertine A. ; Zava D. (1991

50



- ) : Progesterin regulation of alkaline phosphatase in the human breast cancer cell line T47D. Cancer Research 51:4470 - 4475
- Eckert RL&Katzenellenbogen BS (1982) "Effects of estrogens and antiestrogens on estrogen receptor dynamics and the induction of progesterone in MCF-7 human breast cancer cells". Cancer Res. 42(1):139 - 44.
- Elger W, Bartley J, Schneider B, Kaufmann G, Schubert G, Chwalisz K. (2000) "Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and PR modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity". Steroids, 65(10~11): 713 - 23
- 欧州特許第0152138B1号 (米国特許第4,601,855号)
- 欧州特許第0558119B1号 (米国特許第5,304,291号)
- 欧州特許第0648778号 (米国特許第5,693,628号)
- 欧州特許第1229906号 (国際公開第01/15679号)
- 欧州特許第0909764号
- 欧州特許第0152138B1号 (米国特許第4,601,855号)
- 欧州特許第0558119B1号 (米国特許第5,304,291号)
- Halkes SJ, Hartog J, Morsink L, de Wachter AM. (1972) "Investigations on sterols. 38. Synthesis of 1,2-methylene-17-acetoxy-9,10-pregnanes, a class of potent progestational agents" J Med Chem, 15(12): 1288 - 92
- Halkes SJ&Van Moorselaar R (1969) "Investigations on Sterols XXXIV: Synthesis of 18-methyl-9,10-androstanes" Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 1969, 88(7): 752 - 765
- Hartog J, Wittelaar JI, Morsink L, de Wachter AM (1972) "Investigations on sterols. 39. Synthesis and progestational activities of some 16-methylene-17-acetoxy-9,10-pregna-4,6-diene-3,20-dione derivatives" J Med Chem. 1972 Dec; 15(12): 1292 - 7
- Hurd C&Moudgil VK (1988) "Characterization of R5020 and RU486 binding to progesterone receptor from calf uterus." Biochemistry, 27(10): 3618 - 23
- Keydar, I. et al., (1979): Establishment and characterization of a cell line of human breast carcinoma origin. Eur. J. Cancer 15:659 - 670
- McPhail MK (1934) "The assay of progesterin" J Physiol 83:145 - 156
- Mencaglia, L., Perino, A., Hamon, J. (19

- 87) Hysteroscopy in Perimenopausal and Post-menopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding. *J. Reprod. Med.* 32:577
- Schubert G, Elger W, Kaufmann G, Schneider B, Reddersen G, Chwalisz K. (2005) "Discovery, chemistry, and reproductive pharmacology of asoprisnil and related 11-benzaldoxime substituted selective progesterone receptor modulators (SPRMs)." *Semin Reprod Med.* 23(1):58-73. Review 10
- Sobek L, Di Lorenzo D, Oettel M, Kaufmann G. (1994) "Normal and stable transfected cancer cell lines: tools for a screening of progestogenic, antiprogestogenic and antiglucocorticoid substances." *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 16(7):545-51. Review
- Spitz IM. "Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview" *Steroids.* 2003 68(10-13):981-93 20
- Spitz IM. "Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators" *Expert Opin Investig Drugs.* 2003 12(10):1693-707. Review
- Spitz IM. "Progesterone receptor antagonists and selective progesterone receptor modulators (SPRMs)" *Semin Reprod Med.* 2005 23(1):3-7
- T.W. Greene & P. G. M. Wuts "Protective groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons 30
- Tamaya T, Fujimoto J, Okada H. "Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium." *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985; 64(4):307-9
- 米国特許第3,304,314号
- 米国特許第3,555,053号
- 米国特許第3,937,700号
- Van Moorselaar R. & Halckes SJ (1969) "Investigations on Sterols XXXIII: Synthesis of 18-alkyl-9,10-pregnane derivatives" *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 88(7):737-51 40
- Westerhof P & Hartog J. "Investigations on Sterols XXIX: Synthesis and properties of some 6,7-dehydro-9,10-steroids" *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* 1965, 84(7):918-31
- Westerhof P., Hartog J. & Halckes SJ (1965) 50

"Investigations on Sterols XXVI: Synthesis and properties of 6-substituted 9,10-steroids" Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 84: 863-884

- ・国際公開第00/34306号
- ・国際公開第01/15679号
- ・国際公開第01/18025号
- ・国際公開第01/44267号
- ・国際公開第02/054064号
- ・国際公開第03/093292号
- ・国際公開第04/014935号
- ・国際公開第99/45022号
- ・国際公開第99/45023号
- ・国際公開第99/62928号
- ・国際公開第99/62929号

10

・Zahradnik (1992) "Menstruation". In Kaser O et al., (editors) Gynaekologie und Geburtshilfe [Gynecology and Obstetrics], Vol. 1/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York: 7.31-7.51

20

・Zhang P, Fensome A, Wrobel J, Winneker R、

Zhang Z (2003) "Non-steroidal progesterone receptor modulators" Expert Opin Ther Patents 13(12): 1839-1847

【図面の簡単な説明】

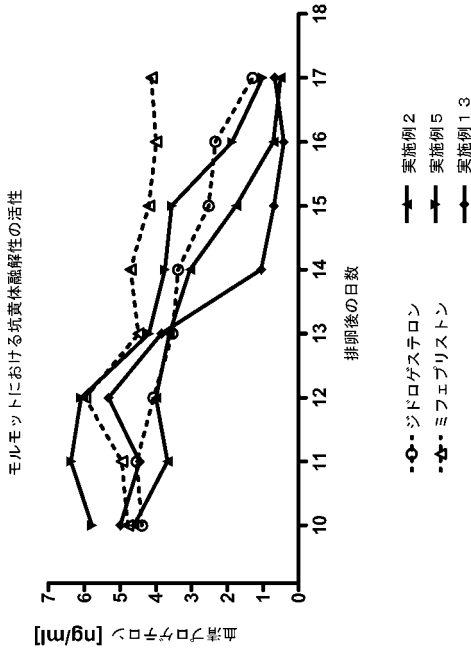
【0365】

【図1】図1は、モルモットにおける排卵後10日目から17日目までの処置期間にわたる血清プロゲステロンプロファイルの決定により評価されたジドロゲステロン（PR作用薬）、ミフェプリストン（PR拮抗薬）、および本発明の化合物の坑黄体融解性の活性を示す。

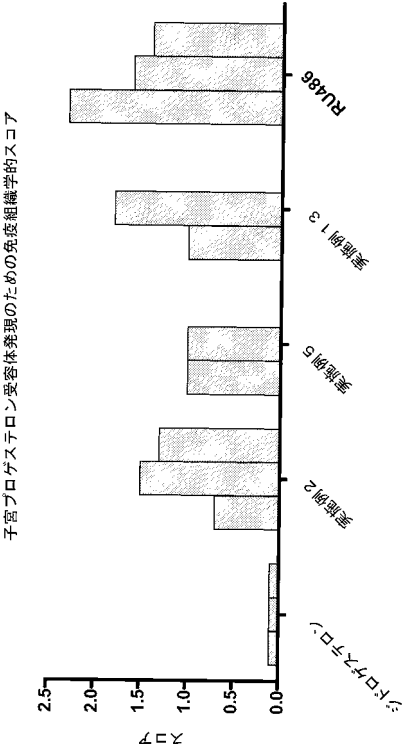
30

【図2】図2は、モルモットにおけるジドロゲステロン（PR作用薬）、ミフェプリストン（PR拮抗薬）、および本発明の化合物を用いる処置後の、子宮PR発現の免疫組織学的スコアを示す（1本の棒は1匹のモルモットを表す）。

【 図 1 】



【 図 2 】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		International application No PCT/EP2006/066842
INV. C07J15/00 A61K31/57 A61P5/34 A61P5/36		
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, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1 247 661 A (N.V. PHILIPS' GLOEILAMPENFABRIEKEN) 29 September 1971 (1971-09-29) cited in the application page 1, lines 30-33 page 3, lines 23-32; examples 5,7	1-27
A	VAN MOORSELAAR, R. ET AL: "Sterols. XXXIII. Synthesis of 18-alkyl-9.beta.,10.alpha.-pregnane derivatives" RECUEIL DES TRAVAUX CHIMIQUES DES PAYS-BAS, 88(7), 737-51 CODEN: RTCPA3; ISSN: 0165-0513, 1969, XP008061917 page 742; compound XXII XXIII page 744, paragraph 1 ----- -/-	1-27
<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  9 February 2007		Date of mailing of the international search report  15/02/2007
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) 340-3015		Authorized officer  Watchorn, Peter

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/066842

[Continuation]. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>PITT, COLIN G. ET AL: "Synthesis of 11.beta.,13.beta.- and 13.beta.,16.beta.-propano steroids: probes of hormonal activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 22(8), 966-70 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1979, XP002373151 page 968, column 1; compounds 24A-E page 968, column 2, paragraph 3</p>	1-27

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2006/066842

**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 claims 15-17 and 19-26 are 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/EP2006/066842

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1247661	A	29-09-1971	BE 717951 A	13-01-1969
			DE 1768897 A1	30-12-1971
			ES 355911 A1	01-01-1970
			FR 8088 M	20-07-1970
			NL 6809797 A	14-01-1969
			SE 345128 B	15-05-1972
			US 3555053 A	12-01-1971



## 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 5/34 (2006.01)		A 6 1 P 5/34	
A 6 1 P 5/30 (2006.01)		A 6 1 P 5/30	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)		A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/08 (2006.01)		A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)		A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)		A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 15/18 (2006.01)		A 6 1 P 15/18	
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)		C 1 2 Q 1/02	

(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,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,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 100099483

弁理士 久野 琢也

(74)代理人 100110593

弁理士 杉本 博司

(74)代理人 100128679

弁理士 星 公弘

(74)代理人 100135633

弁理士 二宮 浩康

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(74)代理人 230100044

弁護士 ラインハルト・アインゼル

(72)発明者 ヨーゼフ メッシンガー

ドイツ連邦共和国 ゼーデ フリードリッヒ オットー ショット ヴェーク 3

(72)発明者 ハインリヒ・フーベルト トーレ

ドイツ連邦共和国 ハノーファー グロース ブーフホルツァー キルヒヴェーク 3 2

(72)発明者 ベッティーナ フーゼン

ドイツ連邦共和国 ハノーファー アルテンベケナー ダム 3 7

(72)発明者 クリスティアーネ ベッカー

ドイツ連邦共和国 ハノーファー ブランデシュトラッセ 1 0

(72)発明者 マリア イナージ

フランス国 ナンシー リュ ジャン ミー 1 5 ビス

(72)発明者 モニカ ブーフホルツ

ドイツ連邦共和国 ランゲンフェルト タールシュトラッセ 1 9 4

(72)発明者 クリストフ マルク

ドイツ連邦共和国 ヴォルムス ヤコブ ハンメル シュトラッセ 5

(72)発明者 ビブーティ クリンガー・ダブル

ドイツ連邦共和国 グリースハイム ブフツェンシュトラッセ 6 7

F ターム(参考) 4B063 QA01 QA18 QQ08 QR45 QR66 QS36 QX02  
4C076 AA01 AA09 AA12 AA36 AA54 AA72 CC01 CC17 CC18 CC27  
CC30 DD29 DD38E DD41 DD47 EE31 EE38 FF15 FF27  
4C086 AA01 AA02 AA03 DA09 DA10 MA01 MA02 MA04 MA13 MA17  
MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA52 MA56 MA60 MA63 MA66  
NA14 ZA01 ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA81 ZA86 ZA97 ZB26  
ZC11 ZC75  
4C091 AA01 BB05 BB08 DD01 EE07 FF01 GG01 HH01 JJ03 KK01  
LL01 MM04 NN01 PA02 PA05 PB02 QQ01