

(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.

C07J 7/00 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

F 1

C07J 7/00
A61K 31/57
A61K 31/565
A61K 9/06
A61K 9/70

テーマコード(参考)

4B063
4C076
4C086
4C091
4O1

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) 國際出願番号 PCT/EP2006/066842
(87) 國際公開番号 WO2007/039544
(87) 國際公開日 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 歐州特許庁 (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 歐州特許庁 (EP)

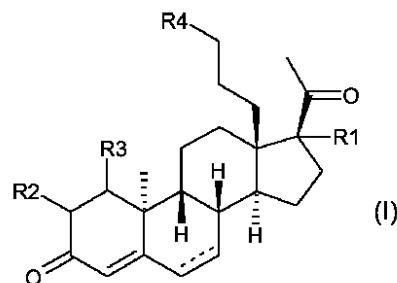
(71) 出願人 391027619
ゾルファイ ファーマスティカルズ ゲ
ゼルシャフト ミット ペシュレンクテル
ハフツング
Solvay Pharmaceutic
als GmbH
ドイツ連邦共和国 ハノーヴァー ハンス
-ペックラー-アレー 20
Hans-Beckler-Allee
20, D-30173 Hannov
er, Germany
(74) 代理人 100061815
弁理士 矢野 敏雄
(74) 代理人 100094798
弁理士 山崎 利臣

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。

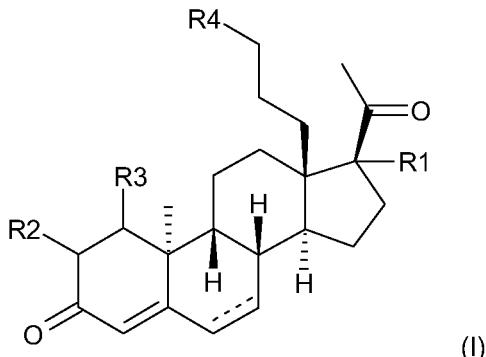


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



10

[式中、

R1は、水素、-OH、-O-(C₁-C₄)アルキル、-O-CO-(C₁-C₄)アルキル、および-O-CO-O-(C₁-C₄)アルキルからなる群から選択され；

R2およびR3は、両方ともに水素であり、共にメチレン基を形成し；

R4は、-O-R⁶、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が、-CHO；-CO-O-R⁹、-CO-NR¹₂R¹₃、-CH₂-O-R⁹、-CH₂-O-CO-R¹₁、-CH₂-O-CO-NHR¹₂、-CH=N-O-R¹₄、-CH=N-O-CO-NHR¹₂、-CH=N-O-CO-R¹₁、-CH=N-O-CO-O-R¹₄、-CN；-CH₂-NH-CO-NHR¹₂、-CH₂-NH-CO-R¹₁、-CH₂-NH-CO-O-R¹₄、-NR¹₂R¹₃、-NR¹₀-CO-R¹₁、-NR¹₀-CO-NHR¹₂、-NR¹₀-CO-O-R¹₄、-(C₁-C₄)アルキル、およびハロゲン化-(C₁-C₄)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、

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；

R⁶、R⁹、R¹₀、R¹₁、R¹₂、R¹₃、およびR¹₄は、水素、-(C₁-C₄)アルキル、およびハロゲン化-(C₁-C₄)アルキルからなる群から独立して選択され；または

R¹₂およびR¹₃が結合される窒素原子と共にR¹₂およびR¹₃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。

20

30

40

【請求項 2】

R4は、-O-R⁶、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-R⁹、-CO-NR¹₂R¹₃、-CH₂-O-R⁹；-CH=N-O-R¹₄、-CH=N-O-CO-NHR¹₂、-CH=N-O-CO-R¹₁、-CH=N-O-CO-O-R¹₄、-CH₂-NH-CO-R¹₁、-CH₂-NH-CO-O-R¹₄、-NR¹₂R¹₃、-NR¹₀-CO-R¹₁、-NR¹₀-CO-NHR¹₂、-NR¹₀-CO-O-R¹₄、-(C₁-C₄)アルキル、およびハロゲン化-(C₁-C₄)アルキルからなる群から独立して選択され；

50

ハロゲンおよび - O - R⁹ 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；

R⁶、R⁹、R^{1 1}、R^{1 2}、R^{1 3}、および R^{1 4} は、水素、- (C₁ - C₄) アルキル、およびハロゲン化 - (C₁ - C₄) アルキルからなる群から独立して選択され；または

R^{1 2} および R^{1 3} が結合される窒素原子と共に R^{1 2} および R^{1 3} 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。 10

【請求項 3】

R₁ は、水素および - O - CO - O - (C₁ - C₄) アルキルからなる群から選択され；

R₂ および R₃ は、両方ともに水素であり；

R₄ 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、 20
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 - R⁹、- CO - NR^{1 2} R^{1 3}、- CH₂ - O - R⁹；- CH = N - O - R^{1 4}、- CH = N - O - CO - NHR^{1 2}、- ハロゲンおよび - O - R⁹ 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

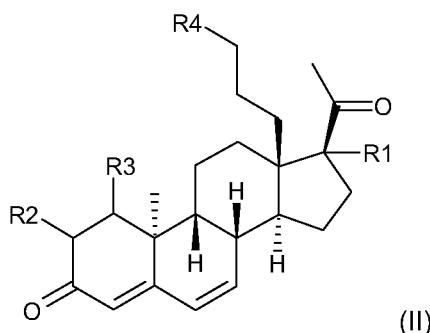
R⁹、R^{1 2}、R^{1 3}、および R^{1 4} は、水素、- (C₁ - C₄) アルキル、およびハロゲン化 - (C₁ - C₄) アルキルからなる群から独立して選択され；または

R^{1 2} および R^{1 3} が結合される窒素原子と共に R^{1 2} および R^{1 3} 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。 30

【請求項 4】

一般式 (II)

【化 2】

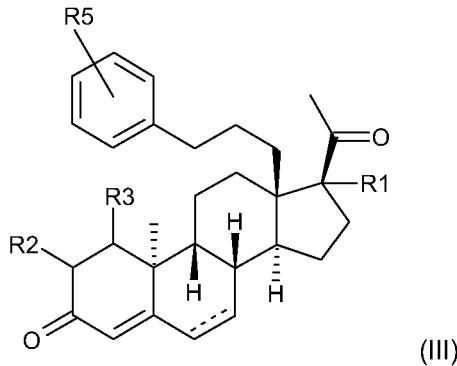


の化合物である、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

一般式 (III)

【化3】



10

[式中、R1は、-OH、-O-(C₁-C₄)アルキル、-O-CO-(C₁-C₄)アルキル、および-O-CO-O-(C₁-C₄)アルキルからなる群から選択され；

R2およびR3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；

R5は、-CHO；-CO-O-R⁹、-CO-NR¹₂R¹₃、-CH₂-O-R⁹、-CH₂-O-CO-R¹₁、-CH₂-O-CO-NHR¹₂；-CH=N-O-R¹₄、-CH=N-O-CO-NHR¹₂、-CH=N-O-CO-R¹₁、-CH=N-O-CO-O-R¹₄、-CN；-CH₂-NH-CO-NHR¹₂、-CH₂-NH-CO-R¹₁、-CH₂-NH-CO-O-R¹₄、-ハロゲン、-O-R⁹、-O-CO-R¹₁、-O-CO-NHR¹₂、-NR¹₂R¹₃、-NR¹₀-CO-R¹₁、-NR¹₀-CO-NHR¹₂、-NR¹₀-CO-O-R¹₄、-(C₁-C₄)アルキル、およびハロゲン化-(C₁-C₄)アルキルからなる群から選択され；

R⁹、R¹₀、R¹₁、R¹₂、R¹₃、およびR¹₄は、水素、-(C₁-C₄)アルキル、およびハロゲン化-(C₁-C₄)アルキルからなる群から独立して選択され；または

R¹₂およびR¹₃が結合される窒素原子と共にR¹₂およびR¹₃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。

【請求項6】

R1は、水素および-O-CO-O-(C₁-C₄)アルキルからなる群から選択され；

R2およびR3は、両方ともに水素であり；

R5は、-CHO；-CO-O-R⁹、-CO-NR¹₂R¹₃、-CH₂-O-R⁹；-CH=N-O-R¹₄、-CH=N-O-CO-NHR¹₂、-ハロゲン、および-O-R⁹からなる群から選択され；ならびに

R⁹、R¹₂、R¹₃、およびR¹₄は、水素、-(C₁-C₄)アルキル、およびハロゲン化-(C₁-C₄)アルキルからなる群から独立して選択され；または

R¹₂およびR¹₃が結合される窒素原子と共にR¹₂およびR¹₃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(I I I)の化合物。

【請求項7】

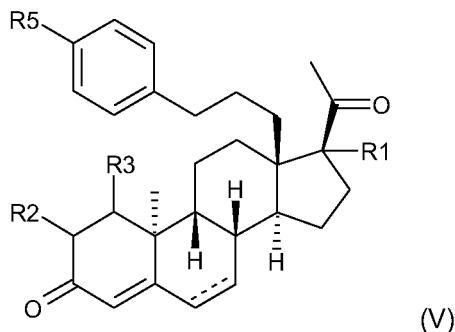
化合物が一般式(V)

20

30

40

【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) ,	20
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 , 6 - ジエン - 3 , 20 - ジオン (第 2) ,	
18 - [2 - (4 - 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 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) ,	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。
 10 20 30 40 50

【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11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】

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、卵巣癌、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。

30

【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され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。

【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、卵巣癌、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

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】

P R モジュレーターおよび S P R M

本発明の範囲内で、プロゲステロン受容体（P R）モジュレーターは、用語「P R」が常にプロゲステロン受容体（P R）および／またはプロゲステロン受容体（P R）アイソフォームを含むP R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P R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(ミフェブリストン)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、オナブ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も可能である。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（A F S）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、T a m a y a r a [1 9 8 5] 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、G n R H作用薬、およびプロゲスト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 [A m e r i c a n C o l l e g e o f O b s t e t r i c i a n s a n d G y n e c o l o g i s t s, 1 9 8 2] 。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 [Z a h r a d n i k, 1 9 9 2] 。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、これらの薬品治療は中止されなければならない。

10

【0012】

S P R M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。

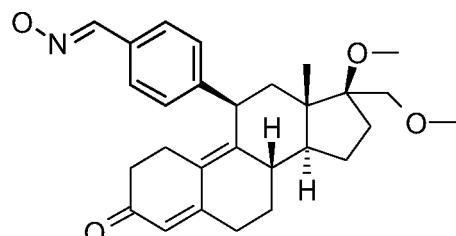
20

【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。

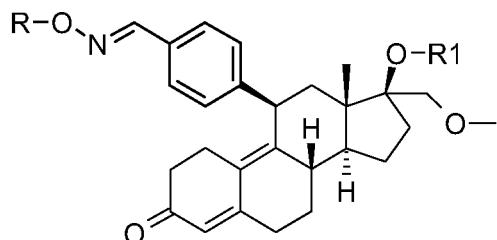
【0016】

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、
欧洲特許第1229906号および欧洲特許第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、もしくはアリール基、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】



【0018】

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、RU486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。

【0019】

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-エポキシ-エステル-44エン誘導体が、記述される。

【0020】

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、抗ホルモン的に効果的であり、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。

20

【0021】

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

【0022】

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。

【0023】

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は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

【0024】

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ィー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チン(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(RU486))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徵候に投与される場

50

合、グルココルチコイド受容体（G R）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。

【 0 0 2 5 】

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。

〔 0 0 2 6 〕

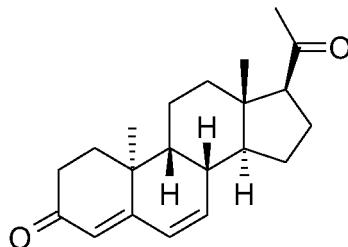
既知のレトロスコピード

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、欧洲特許第0152138B1号(米国特許第4,601,855号)および欧洲特許第0558119B1号(米国特許第5,304,291号)内に記載される。

【 0 0 2 7 】

【化 3】

20



【 0 0 2 8 】

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、Westendorf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-ブレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオン誘導体の一部に、およびHalkesら [1972] の1,2-メチレン-17-アセトキシ-9,10-ブレグナンに開示される。さらに、18-アルキル-9,10-ブレグナン誘導体は、Van MoorselhaarおよびHalkes [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。

30

〔 0 0 2 9 〕

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。

50

【0030】

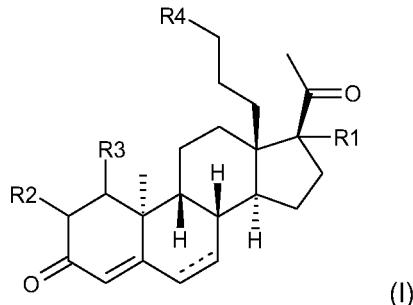
発明の開示

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。

【0031】

驚くべきことに、本発明の化合物は、in vivo PRでアゴニスト活性および/または拮抗活性を有するPRモデ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】



10

20

30

40

50

[式中、R1は、水素、-OH、-O-(C₁-C₄)アルキル、-O-CO-(C₁-C₄)アルキル、および-O-CO-O-(C₁-C₄)アルキルからなる群から選択され；

R2およびR3は、両方ともに水素であるか、共にメチレン基を形成し；

R4は、-O-R⁶、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-R⁹、-CO-NR¹⁻²R¹⁻³、-CH₂-O-R⁹、-CH₂-O-CO-R¹⁻¹、-CH₂-O-CO-NHR¹⁻²、-CH=N-O-R¹⁻⁴、-CH=N-O-CO-NHR¹⁻²、-CH=N-O-CO-R¹⁻¹、-CH=N-O-CO-O-R¹⁻⁴、-CN；-CH₂-NH-CO-NHR¹⁻²、-CH₂-NH-CO-R¹⁻¹、-CH₂-NH-CO-O-R¹⁻⁴、-ハロゲン、-O-R⁹、-O-CO-R¹⁻¹；-O-CO-NHR¹⁻²、-NR¹⁻²R¹⁻³、-NR¹⁻⁰-CO-R¹⁻¹、-NR¹⁻⁰-CO-NHR¹⁻²、-NR¹⁻⁰-CO-O-R¹⁻⁴、-(C₁-C₄)アルキル、およびハロゲン化-(C₁-C₄)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；

R⁶、R⁹、R¹⁻⁰、R¹⁻¹、R¹⁻²、R¹⁻³、およびR¹⁻⁴は、水素、-(C₁-C₄)アルキル、およびハロゲン化-(C₁-C₄)アルキルからなる群から、独立して選択され；または

R¹⁻²およびR¹⁻³が結合される窒素原子と共にR¹⁻²およびR¹⁻³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。

【0032】

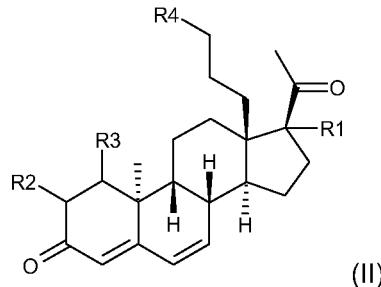
本発明の化合物の薬学的に許容される塩ならびにすべての互変異性体、立体異性体、ラセミ化合物、鏡像異性体、およびそれらの混合物も、化合物を表す式が特定の立体化学を明確に示さない限り、本発明の範囲内である。そのような異性体は、分別結晶およびキラルカラムクロマトグラフィーを含む標準的な解像度技術によって単離することができる。さらに、本発明の化合物も、同位体的標識化合物および放射標識化合物、ならびにこれらの化合物の一般に使われるプロドラッグおよび活性代謝物を含む。

【0033】

本発明の化合物は、一般式(II)

【化5】

10



[ここで、R1からR14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。

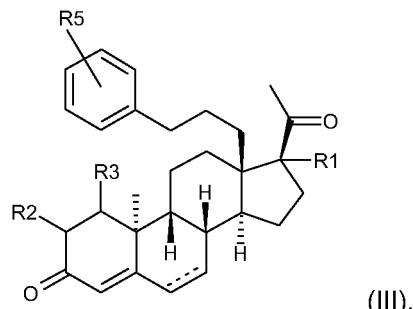
20

【0034】

さらに、本発明は、一般式(III)

【化6】

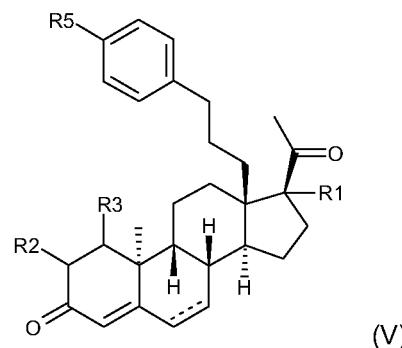
30



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(III)の化合物ならびに一般式(V)の化合物に対して、

R1は、水素、-OH、-O-(C₁-C₄)アルキル、-O-CO-(C₁-C₄)アルキル、および-O-CO-O-(C₁-C₄)アルキルからなる群から選択され；

R2およびR3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；

R5は、-CHO；-CO-O-R⁹、-CO-NR¹₂R¹₃、-CH₂-O-R⁹

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、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CO}-\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CN}$ ； $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^9$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{10}-\text{CO}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{CO}-\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{10}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{14}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 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；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および 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

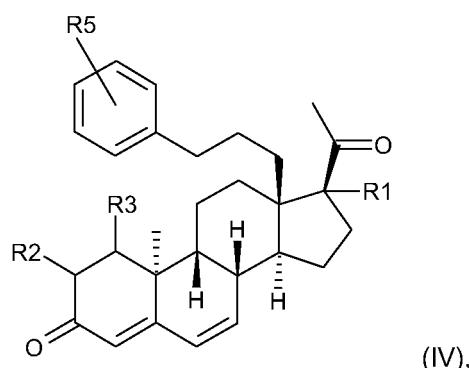
10

R^{12} および R^{13} が結合される窒素原子と共に R^{12} および 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】

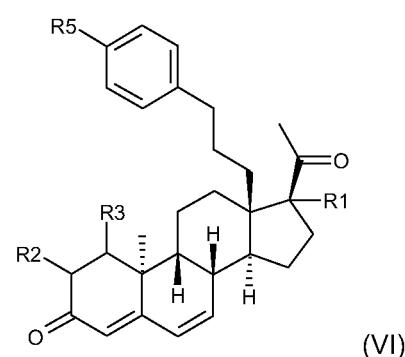


20

によって表される化合物、および一般式(VI)

30

【化9】



40

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、R1からR14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、R1からR14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

50

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、および脱髓疾患から選択される。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

【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關し、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、

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、および脱髓疾患。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關し、(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、プレシスティック代謝、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 investigated 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、マンニッヒ塩基、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できる。

10

20

30

40

【0056】

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。

20

30

【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

40

【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（P R）および／またはプロゲステロン受容体（P R）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、P R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P Rは、ヒトP R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「選択性」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、本発明の選択性化合物は、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、P Rに対して少なくとも約10倍の選択性、P Rに対して少なくとも約50倍の選択性、P Rに対して少なくとも約100倍の選択性、P R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：

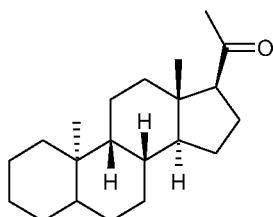
10

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、ブロモ-)、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-NH₂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ソ基の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ソ基の1つの分子との間の反応から生じるケタール化オキソ基を示す。

【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、C₁-C₄-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(C₁-C₄)アルキルによって例示される。用語(C₁-C₄)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(C₁-C₄)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(C₃-C₄)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(C₃-C₈)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「-(C₁-C₄)アルキル-チクロ(C₃-C₈)アルキル」を含む。従って、用語(C₁-C₄)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、-CH₂-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(C₁-C₆)アルキルは、置換基であり、そのアルキル部分(好ましくは、(C₁-C₄)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。

40

【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。

【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。

【0082】

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

【0083】

用語「アリール-(C₁-C₄)アルキル」は、アリールがフェニル、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、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(C₁-C₄)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。

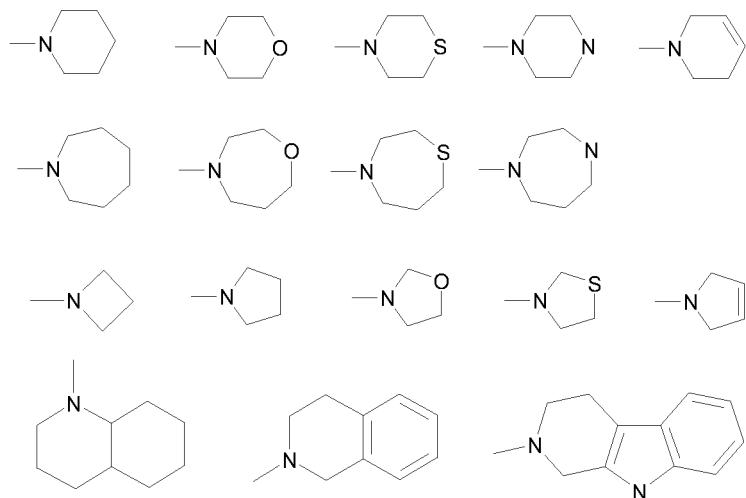
20

【0084】

2つの側鎖(例えばR¹⁻²とR¹⁻³)が1つのN(例えば、-CO-NR¹⁻²R¹⁻³または-NR¹⁻²R¹⁻³置換基内のように)の上に見つかるとき、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11】



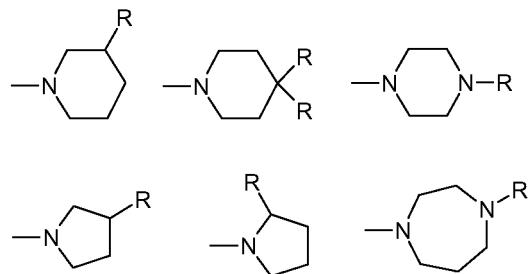
10

20

【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：

【化12】



30

【0086】

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、-(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン化-(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、ヒドロキシリル、オキソ、ニトリル、アリール、アリール-(C₁-C₄)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、ヒドロキシリル、オキソ、(C₁-C₄)アルキル、アリール、またはアリール-(C₁-C₄)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)

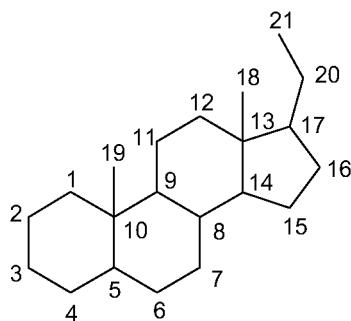
さらに、類似の構造をもつが異なる置換基をもつ化合物の命名に一貫性を維持する目的で、本明細書に記述される化合物は、以下の一般ガイドラインに従って命名される。そのような化合物の置換基の位置の番号付けシステムも、提供される。

40

【0088】

ブ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13】

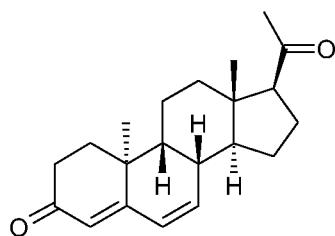


10

【0089】

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、以下の式を有する：

【化14】

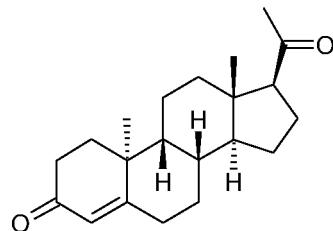


20

【0090】

レトロプロゲステロン - (9, 10) - プレグナ - 4 - エン - 3, 20 - ジオン - は、以下の式を有する：

【化15】



30

【0091】

一般構造式は、通常は I、II、III 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。

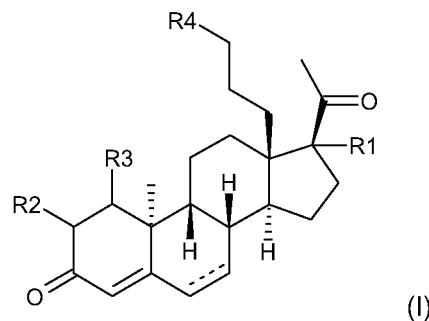
【0092】

実施形態（サブクレームおよびさらなる実施形態）

40

さらなる実施形態では、本発明は、一般式 (I)

【化16】



10

[式中、R1は、水素、-OH、-O-(C₁-C₄)アルキル、-O-CO-(C₁-C₄)アルキル、および-O-CO-O-(C₁-C₄)アルキルからなる群から選択され；

R2およびR3は、両方ともに水素であるか、共にメチレン基を形成し；

R4は、-O-R⁶、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-R⁹、-CO-NR¹₂R¹₃、-CH₂-O-R⁹、-CH=N-O-R¹₄、-CH=N-O-CO-NHR¹₂、-CH=N-O-CO-R¹₁、-CH=N-O-CO-O-R¹₄、-CH₂-NH-CO-NHR¹₂、-CH₂-NH-CO-R¹₁、ならびに-CH₂-NH-CO-O-R¹₄、-ハロゲンおよび-O-R⁹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；

R⁶、R⁹、R¹₁、R¹₂、R¹₃、およびR¹₄は、水素-(C₁-C₄)アルキル、およびハロゲン化-(C₁-C₄)アルキルからなる群から、独立して選択され；または

R¹₂およびR¹₃が結合される窒素原子と共にR¹₂およびR¹₃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、R¹₂およびR¹₃が結合される窒素原子と共にR¹₂およびR¹₃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R1は、水素および-O-CO-O-(C₁-C₄)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R2およびR3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R4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

- C O - O - R⁹、- C O - N R¹ ² R¹ ³、- C H₂ - O - R⁹、- C H = N - O - R¹ ⁴、- C H = N - O - C O - N H R¹ ²、- ハロゲンおよび- O - R⁹ 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

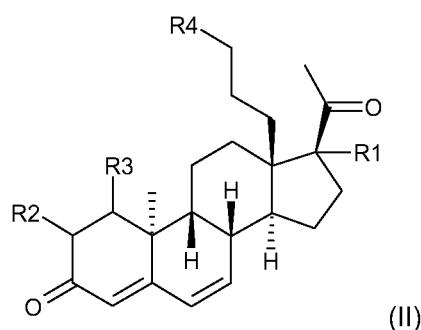
R⁹、R¹ ²、R¹ ³、および R¹ ⁴ は、水素、- (C₁ - C₄) アルキル、およびハロゲン化- (C₁ - C₄) アルキルからなる群から、独立して選択され；または

R¹ ² および R¹ ³ が結合される窒素原子と共に R¹ ² および R¹ ³ 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 (II)

【化17】



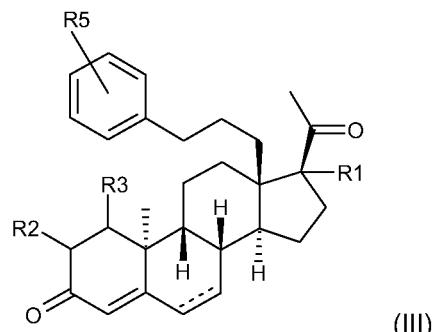
を有し、

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】

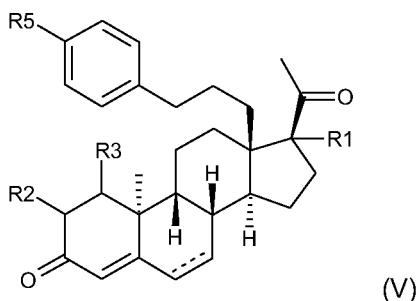
さらなる実施形態において、本発明は、一般式 (III)

【化18】



の化合物、特に一般式 (V)

【化19】



の化合物に関する。

【0099】

式中、R1は、水素および-O-CO-O-(C₁-C₄)アルキルからなる群から選択され；

R2およびR3は、両方ともに水素であり；

R5は、-CHO；-CO-O-R⁹、-CO-NR¹₂R¹₃、-CH₂-O-R⁹、-CH=N-O-R¹₄、-CH=N-O-CO-NHR¹₂、-ハロゲンおよび-O-R⁹からなる群から選択され；

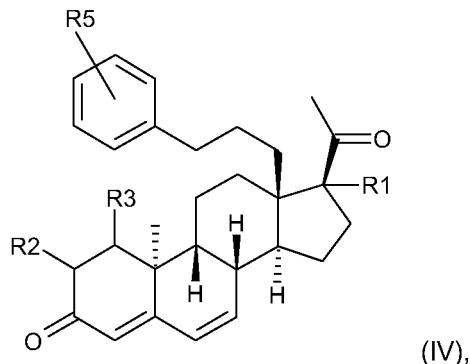
R⁹、R¹₂、R¹₃、およびR¹₄は、水素、-(C₁-C₄)アルキル、およびハロゲン化-(C₁-C₄)アルキルからなる群から、独立して選択され；または

R¹₂およびR¹₃が結合される窒素原子と共にR¹₂およびR¹₃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。

【0100】

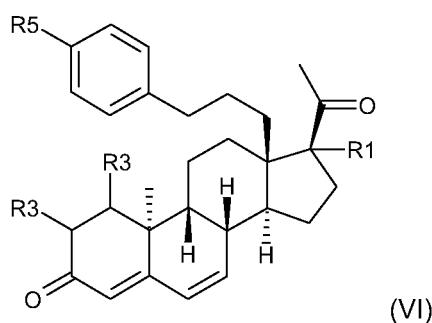
好ましくは、本発明の化合物は、以下の一般式(IV)

【化20】



を有し、または以下の一般式(VI)

【化21】



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(III)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。

【0101】

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

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

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

18-[2-(4-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)-ブレグナ-4,6-ジエン-17-イル-炭酸エチルエステル(

50

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 10
 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) 。

【 0102 】

投与形態 (医薬品)

本発明の方法は、哺乳動物、好ましくは、ヒトおよび他の靈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。 20

【 0103 】

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、経腔的に、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 (例えは、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 (例えは緩衝剤) 、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。 30

【 0104 】

該医薬組成物は、例えは、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。

【 0105 】

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、F D A 承認医薬品リストに掲げられている、または「 G R A S 」リスト (「 一般に安全と認められる 」 (G R A S) 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。 40

【 0106 】

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、例えは、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 50

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】

10

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、ピーナッツ油、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】

20

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、腔リング）、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】

30

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る。

【0111】

40

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、および腔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、腹膜腔、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】

50

適用の別な方法は、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

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 . 0 0 1 $\mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 1 0 mg / 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 . 0 0 1 $\mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 1 0 mg / kg (総体重) である。直腸の 1 日の投与法は、通常、約 0 . 0 0 1 $\mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 2 0 mg / kg (総体重) である。膣の 1 日の投与法は、通常、約 0 . 0 0 1 $\mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 1 0 mg / 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 . 0 1 μg ~ 約 1 0 mg である。経皮的濃度は、通常、0 . 0 0 1 $\mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 1 0 mg / 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 (膣内器具、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 . 0 0 1 $\mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 1 mg / 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 C H ₂ C l 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

10

20

30

40

50

D M S O デメチルスルホキシド
 E D C I 1 - (3 - デ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 - デ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

min 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

【0115】

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 , 10 - 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。

【0116】

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。

【0117】

フローダイアグラム

10

20

30

40

50

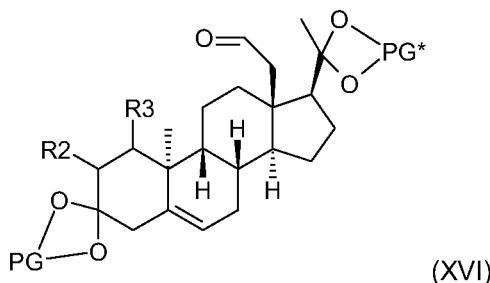
本発明の化合物を合成する一般的なスキームのための一連のステップを以下に示す。各スキームにおいて、R基（例えば、R1、R2、等）は、詳細な説明および実施例に述べる特定の置換パターンに対応する。しかしながら、式I、II、およびIIIの化合物の示された位置での本明細書に開示される他の官能性は、また、スキームの構造で類似する位置に対する潜在的な置換基を含むことが、当業者によって理解される。

【0118】

中間体：式XVII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XVII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】

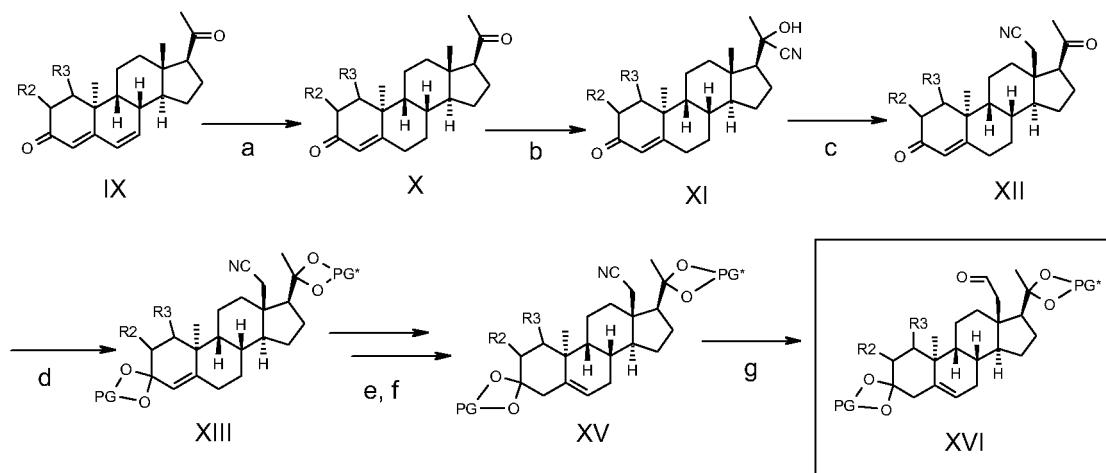


の合成は、米国特許第3,555,053号に開示される手順に従って、van MoorselhaarおよびHalkes[1969]によって記述されたように、ならびに以下の一般的なスキームIに示されるように実施され得る。

【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ソ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,

10

20

30

40

50

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、 H C N 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 つのオキソ基は、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) - ブレグナ - 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)。

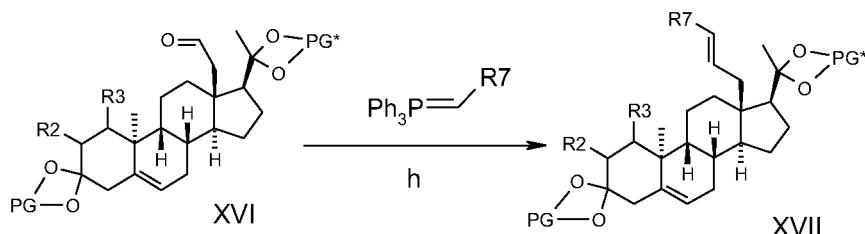
【 0121 】

式 X V I の 18 - ホルミル - (9 , 10) - ブレグナ - 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：

スキーム I I

【 化 24 】



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、 R² , R³ は前述の意味を有し、 R⁷ 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、 - C H₂ - O - P G * * ; - C H₂ - O - R⁹ ' , - C O - O - P G * * , - C O - O - R⁹ ' , - C O - N R¹ ₂ , R¹ ₃ ' , - C N 、 - ハロゲン、 - O - P G * * , - O - R⁹ ' , - N (P G * *) ₂ , - N P G * * R¹ ₀ , - N R¹ ₂ , R¹ ₃ ' , - (C₁ - C₄) アルキル、およびハロゲン化 - (C₁ - C₄) 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 P G * 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 R⁹ ' , R¹ ₂ ' , および R¹ ₃ ' は、 - (C₁ - C₄) アルキルもしくはハロゲン化 - (C₁ - C₄) アルキルを表し、または R¹ ₂ ' および R¹ ₃ ' 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、 R⁷ 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。

【 0122 】

10

20

30

40

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することができる。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。

【 0 1 2 3 】

ウイッティヒ試薬 ($\text{Ph}_3\text{P} = \text{CH} - \text{R}^7$) は、対応するトリフェニルホスホニウムハロゲン化物塩 ($\text{Ph}_3\text{P}^+ - \text{CH}_2^- - \text{R}^7$) 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 ($\text{Ph}_3\text{P}^+ - \text{CH}_2^- - \text{R}^7$) 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。新たに製造したウイッティヒ試薬は、次いで、式 X VI 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 X VII の不飽和付加生成物を生成する (ステップ h) 。

【 0 1 2 4 】

さらなる反応ステップは、R⁷の性質に依存して異なる。

【 0 1 2 5 】

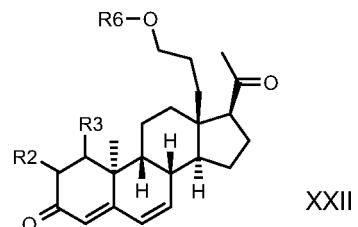
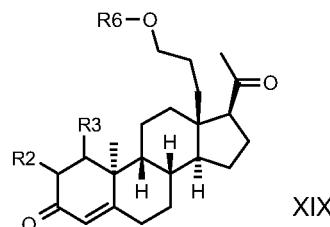
A : R⁷ は、 R⁴ が -O-R⁶ を表す一般式 I の化合物の水素合成を表す：

R^7 が水素を表す場合、一般式 $XVII$ の 18-ビニル-(9,10)-ブレグナ-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。

【 0 1 2 6 】

このように、一般式 X_1IX および XX_1I の本発明の化合物

【化 2 5】



は、以下の一般的なスキーム I-I-E に示すように反応に従って得られる。

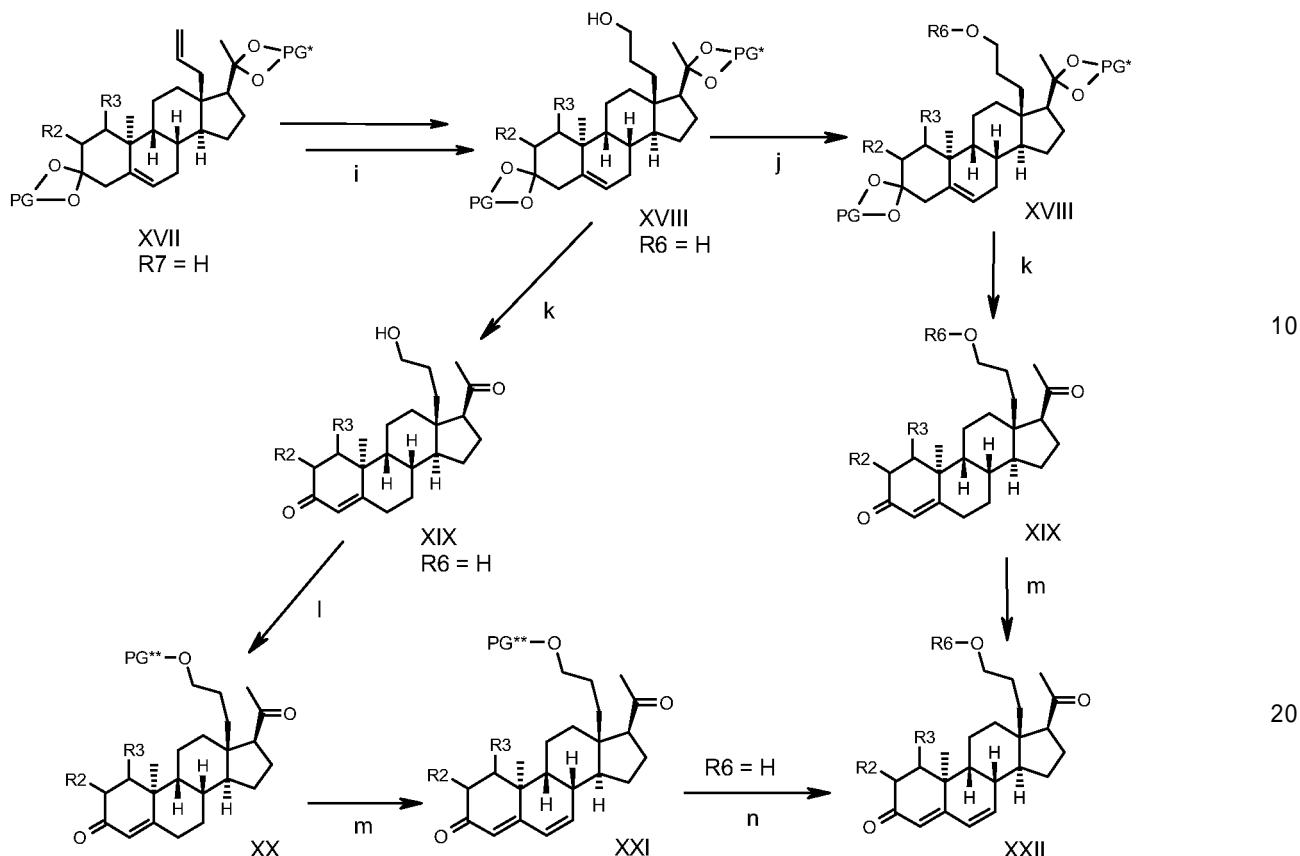
スキーミング

10

20

30

【化26】



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、アシリル基）に対する従来の保護基を表し、R²、R³、およびR⁶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)-ブレグナ-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R₆を有する対応する一般式XVIIの18-(2-ヒドロキシエチル)-(9, 10)-ブレグナ-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R₆を有する一般式XVIIのアルコールは、適切な(C₁-C₄)アルキル-ハロゲン化物と反応して、対応する一般式XVIIの18-(2-アルコキシエチル)-(9, 10)-ブレグナ-5-エン-3, 20-ジケタールを生成する。一般式XVII (R₆ = Hを有する)またはXVII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 (R₆ = 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)-ブレグナ-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 (R₆ = 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)-ブレグナ-4, 6-ジエン-3, 20-ジオン誘導体をもたらす。

【0127】

A : R⁷は、任意に置換されたアリールまたは、R⁴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：

R⁷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XVII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-(R⁷-置換)-エチル-(9, 10)-ブレグ

10

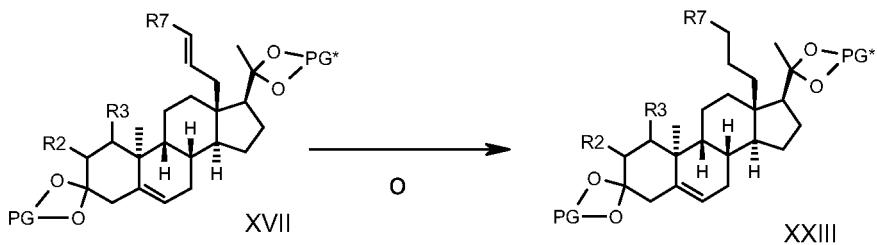
20

30

40

50

ナ - 5 - エン - 3 , 20 - ジケター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 27】



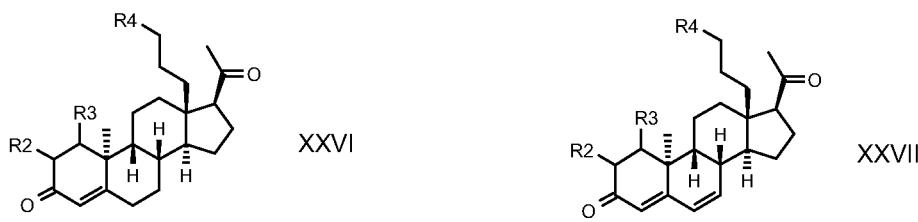
【0128】

式中、PG、PG*およびR⁷は、上記一般的なスキームIIに定義されたように同じ意味を有するが、R⁷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。

【0129】

一般式XXIIIの18-(R⁷-置換)-エチル-(9,10)-ブレグナ-5-エン-3,20-ジケタールから開始し、以下の一般式XXVIおよびXXVIIの化合物

【化 28】



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。

【0130】

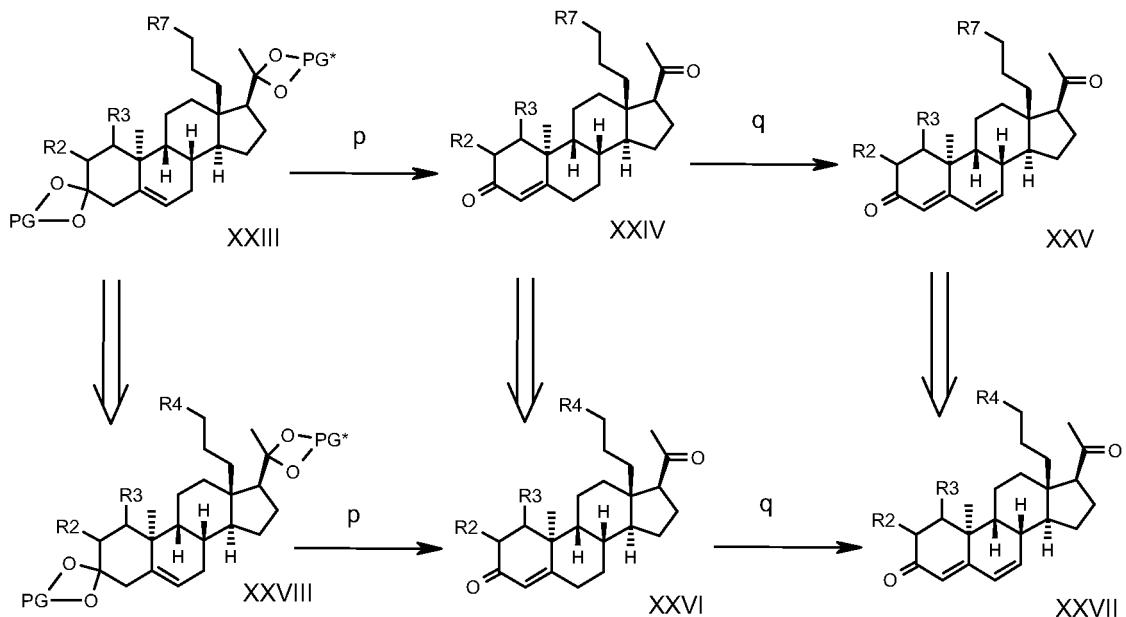
式中、R²、R³は上述の意味を有し、一般式Iに従って、本発明の化合物に対して本明細書に定義されるように、R⁴は任意に置換されるアリールまたはヘテロアリールを表す。一般的なスキームVに示されるように4,6-ジエンが所望の生成物である場合、一般式XXVIおよびXXVIIのこれらの化合物は、少なくとも1つの脱ケタール化ステップ（ステップp）およびさらに脱水素化ステップ（ステップq）を含む一連の異なる反応ステップにより生成される。一般式XXIIIの出発中間体によって、特にR⁷のアリールまたはヘテロアリール部分の置換基の種類によって、所望の置換基R⁴を得るために、さらなる反応が実施されなければならない。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R⁷および/または相互に独立での修飾の後に実施され得る。

【0131】

以下のスキームVは、一般化合物XXIIIの脱ケタール化による化合物XXIVへの変換（ステップp）および脱水素化によるXXV化合物への変換（ステップq）を示す。R⁷がすでに所望の残基R⁴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R⁴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XXIVおよびXXVIIに対応する。

【0132】

【化29】



式中、R²、R³、PG、PG*、R⁷およびR⁴は、上述の意味を有する。

【0133】

R⁷ がすでに所望の残基 R⁴ を表している場合、または R⁴ に容易に変換できる場合（すなわち、R⁷ が、ヘテロアリール基またはアリール基内で、-CH₂-O-R⁹’、-CO-O-R⁹’、-CO-NR¹’₂-R¹’₃’、-CN、-ハロゲン、-O-R⁹’、-NR¹’₂-R¹’₃’、-(C₁-C₄) アルキル、およびハロゲン化-(C₁-C₄) 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 R⁹’、R¹’₂、および R¹’₃’ は -(C₁-C₄) アルキルまたはハロゲン化-(C₁-C₄) アルキルを表す、または R¹’₂ および R¹’₃’ 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 R⁷ 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）、次いで、一般式 XXIII の 18-(R⁷-置換)-エチル-(9,10)-ブレグナ-5-エン-3,20-ジケタール中間体は、脱ケタール化ステップ 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。

【0134】

R⁷ が、ヘテロアリール基またはアリール基内で、-CH₂-O-PG*’’；-CO-O-PG*’’、-O-PG*’’、-N(PG*’’)-R¹’₀、-N(PG*’’)₂、または-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、-CH₂-O-R⁹’、-CO-O-R⁹’、-CO-NR¹’₂-R¹’₃’、-ハロゲン、-O-R⁹’、-NR¹’₂-R¹’₃’、-(C₁-C₄) アルキル、およびハロゲン化-(C₁-C₄) 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 R⁷ 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

10

20

30

40

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 - C H₂ - O H ; - C O - O H 、 - O H 、 - N H R^{1 0} 、および - N H₂ をもたらす。置換基 - C N の場合、任意の修飾は、さらに、T H F 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 - C H₂ - N H₂ 置換基への還元を含む。

【 0 1 3 5 】

R⁷ 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 C 1 8 位に修飾 R⁷ エチル残基 (R^{7 1} エチル残基と呼ばれる) を有する一般式 X X I I I 、 X X I V 、または X X V の化合物の誘導体を結果として生じる、または修飾 R⁷ 残基 (すなわち R^{7 1} 残基) がすでに所望の残基 R⁴ を表す場合、一般式 X X V I I I 、 X X V I 、または X X V I I の化合物を直接的にもたらす。従って、修飾残基 R^{7 1} は、好ましくは、 - C H₂ - O H ; - C O O H 、 - O H 、 - N H R^{1 0} 、 - N H₂ 、および - C H₂ - N H₂ 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 R⁷ 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ルール基またはヘテロアリール基を表す。

【 0 1 3 6 】

すでに上述したように、対応する (9 , 1 0) - プレグナ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオンを生成するための 1 8 - (2 - R^{7 / 7 1 / 4} - 置換 - エチル) - (9 , 1 0) - プレグナ - 5 - エン - 3 , 2 0 - ジケタール誘導体の中間体の脱ケタール化 (ステップ p) 、一般式 X X V I および X X V I I の本発明の化合物をもたらすための、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。

【 0 1 3 7 】

さらに、R^{7 1} の誘導体化は、一般式 X X V I または X X V I I の所望の化合物を得るために必要なこともあり、ここで R⁴ 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、 - C H O 、 - C H₂ - O - C O - R¹ 、 - C H₂ - O - C O - N H R^{1 2} 、 - C O - O - R⁹ 、 - C O - N R^{1 2} R^{1 3} 、 - O - C O - R^{1 1} 、 - O - C O - N H R^{1 2} 、 - N R^{1 0} - C O - R^{1 1} 、 - N R^{1 0} - C O - N H R^{1 2} 、 - N R^{1 0} - C O - O - R^{1 4} 、 - C H₂ - N H - C O - N H R^{1 2} 、 - C H₂ - N H - C O - R^{1 1} 、および - C H₂ - N H - C O - O - R^{1 4} 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、 - C H₂ - O - R⁹ 、 - ハロゲン - O - R⁹ 、 - N R^{1 2} R^{1 3} 、 - (C₁ - C₄) アルキル、およびハロゲン化 - (C₁ - C₄) 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 R⁹ 、 R^{1 0} 、 R^{1 1} 、 R^{1 2} 、 R^{1 3} 、および / または R^{1 4} は、前述の意味を有する。 R⁹ 、 R^{1 0} 、 R^{1 1} 、 R^{1 2} 、 R^{1 3} 、および / または R^{1 4} 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。

【 0 1 3 8 】

A) R^{7 1} アリール基またはヘテロアリール基内の - C H₂ - O H 置換基の誘導体化

R^{7 1} が少なくとも 1 つの - C H₂ - O H 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 - C H₂ - O H 基のカルボニル - C H O 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 (= D M S O) 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 (= P C C) を用いて実施されることも可能である。

【 0 1 3 9 】

別の選択は、安定な有機ニトロキシル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、有機ニトロキシルラジカルの存在下で電解酸化によって実施

されることも可能である。または、酸化反応は、ニトロオキシルラジカル、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】

-CH²-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-CH₂-O-CO-NHR¹⁻²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R⁴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R¹⁻²-N=C=Oと、または(b)少なくとも1つの置換基-CH₂-O-CO-R¹⁻¹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R⁴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R¹⁻¹-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。

【0142】

20

B) R⁷⁻¹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

R⁷⁻¹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R⁹-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、EDCIカップリング)によって適切なアミンR¹⁻²R¹⁻³NH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-R⁹および-CO-NR¹⁻²R¹⁻³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R⁴を有する一般化合物XXII、XXIV、またはXXVの誘導体を生じる。

【0143】

30

C) R⁷⁻¹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

R⁷⁻¹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-NHR¹⁻²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R⁴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R¹⁻²-N=C=Oと、または(b)少なくとも1つの置換基-O-CO-R¹⁻¹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R⁴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R¹⁻¹-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】

40

D) R⁷⁻¹アリール基またはヘテロアリール基内の-NHR¹⁻⁰または-NH₂置換基の誘導体化

R⁷⁻¹が、少なくとも1つの-NHR¹⁻⁰基および/または-NH₂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R¹⁻¹-CO-ハル、適切に置換されたイソシアネートR¹⁻²-N=C=O、および適切に置換されたクロロギ酸エステルR¹⁻⁴-O-CO-C₁それぞれとアミン官能基-NH₂または-NHR¹⁻⁰との反応によって、R⁴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-R¹⁻¹、-NH-CO-NHR¹⁻²、または-NH-CO-O-R¹⁻⁴、および-NR¹⁻⁰-CO-R¹⁻¹、-NR¹⁻⁰-CO-NHR¹⁻²、または-NR¹⁻⁰-CO-O-R¹⁻⁴置換基を有する化合物を生じさせることが可能である。

50

【0145】

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 $R^{1-4}-O-CO-C1$ 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 $-CH_2-NH-CO-NHR^{1-2}$ 、 $-CH_2-NH-CO-O-R^{1-4}$ 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

【0146】

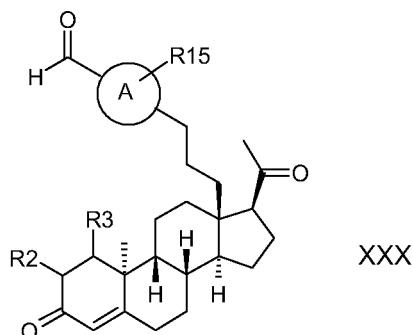
A、B、C、D、またはEに要約される上記の反応の一部は、好ましくは、3,20-ジケト基の脱ケタール化の前に実施されることができる。

【0147】

すでにケタール化した $18-(2-R^{7-1}-\text{置換}-\text{エチル})-(9,10)-\text{ブレグナ}-4-\text{エン}-3,20-\text{ジオン}$ 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

【化30】



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、 $-CH_2-OR^{9-1}$ 、 $-CO-O-R^{9-1}$ 、 $-CO-NR^{1-2}R^{1-3}$ 、 $-OR^{9-1}$ 、 $-NHR^{1-0}$ 、 $-NR^{1-2}R^{1-3}$ 、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン化 $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-CH_2-O-CO-R^{1-1}$ 、 $-CH_2-O-CO-NHR^{1-2}$ 、 $-O-CO-R^{1-1}$ 、 $-O-CO-NHR^{1-2}$ 、 $-NR^{1-0}-CO-R^{1-1}$ 、 $-NR^{1-0}-CO-NHR^{1-2}$ 、および $-NR^{1-0}-CO-O-R^{1-4}$ 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} 、 R^{1-1} 、 R^{1-2} 、 R^{1-3} 、および R^{1-4} 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

【0148】

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できあり、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 - R¹ - R⁴ 置換基を有する化合物を生成する。一般式 NH² - O - Y の化合物は、そのような化合物の形で、または一般式 NH² - 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 - C H = N - O H 置換基を有する結果として生じる化合物は、ヒドロキシリル - 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 R¹ - N = C = O との反応による対応するウレタン誘導体 - C H = N - O - C O - N H R¹ の形成；適切に置換された酸ハロゲン化物 R¹ - C O - ハル、または塩基の存在下での酸無水物 (R¹ - C O)₂ O 等のアシル化剤を用いることで対応する - C H = N - O - C O - R¹ 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 R¹ - O - C O - C l との反応によって対応する - C H = N - O - C O - O - R¹ 誘導体の形成によってさらに修飾されることも可能である。

10

【0149】

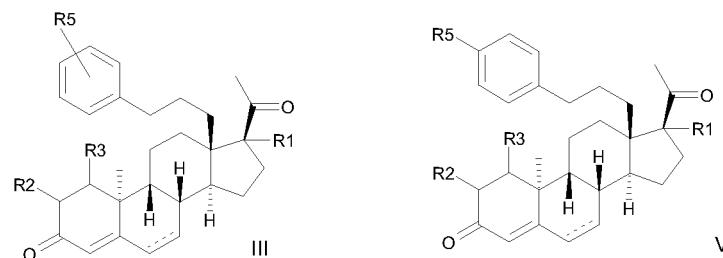
上述の反応を用いて、一般式 XXVI の本発明の化合物を生成することが可能である。一般式 XXVII の本発明の化合物をもたらす任意の脱水素化スッテップ q は、全体的な反応スキームで最適と思われるところで、好ましくは、カルボニル官能基への NH₂ - O - Y の付加的な前に、実施され得る。

【0150】

一般式 II II または V

【化31】

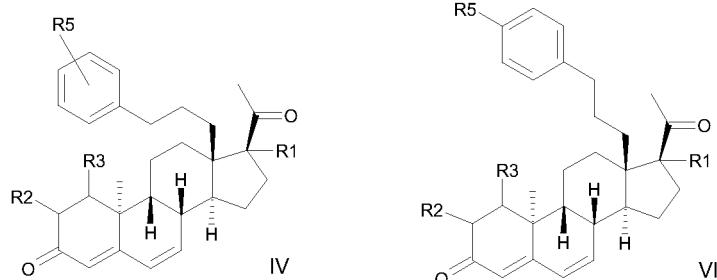
20



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



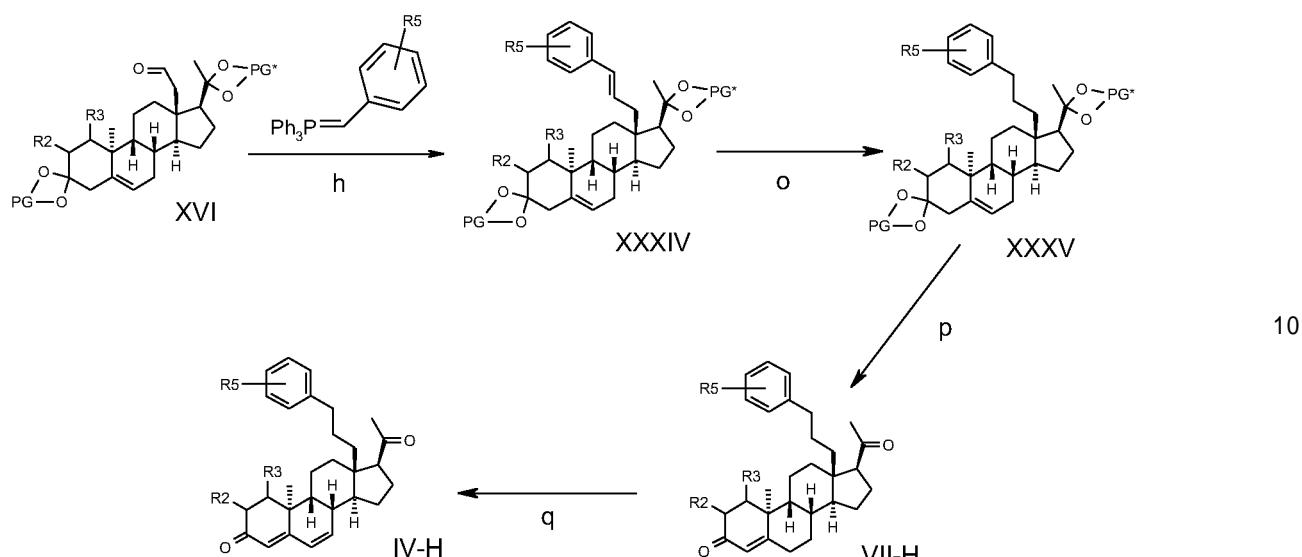
の化合物の概要

[式中、R¹ 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 V I 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 V I

【化33】



10

20

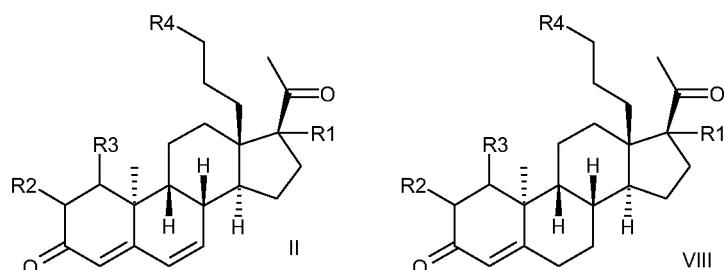
30

式中、R⁵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ことが可能であり、該残基から所望のR⁵残基は、所望のR⁴残基をもたらすために、R⁷および/またはR⁷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はウイ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。R⁵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IIまたはVIIの本発明の化合物を生成するために、ステロイド核のC17位へのさらなる官能性の導入

【化34】



式中、R¹は、-OH、-O-(C₁-C₄)アルキル、-O-CO-(C₁-C₄)アルキル、および-O-CO-O-(C₁-C₄)アルキルを表し、ここでR²、R³、およびR⁴は、上述したような意味を有する。

【0152】

C17位の誘導体化は、R⁴側鎖およびその前駆体R⁷およびR⁷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R¹またはR⁵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XXIVもしくはXXVI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XXIIIおよびXXVIIのC3およびC20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、C17位をさらに修飾する前に、C3およびC20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、C17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R⁷、R⁷、またはR⁴側鎖の任意の反応基は、適切な保護基PG**を付加することによって保護

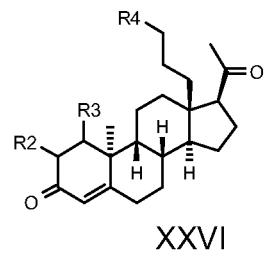
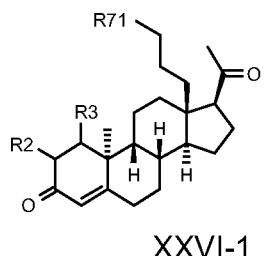
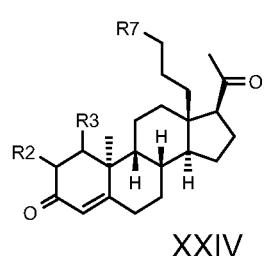
40

50

される必要がある。

【0153】

【化35】



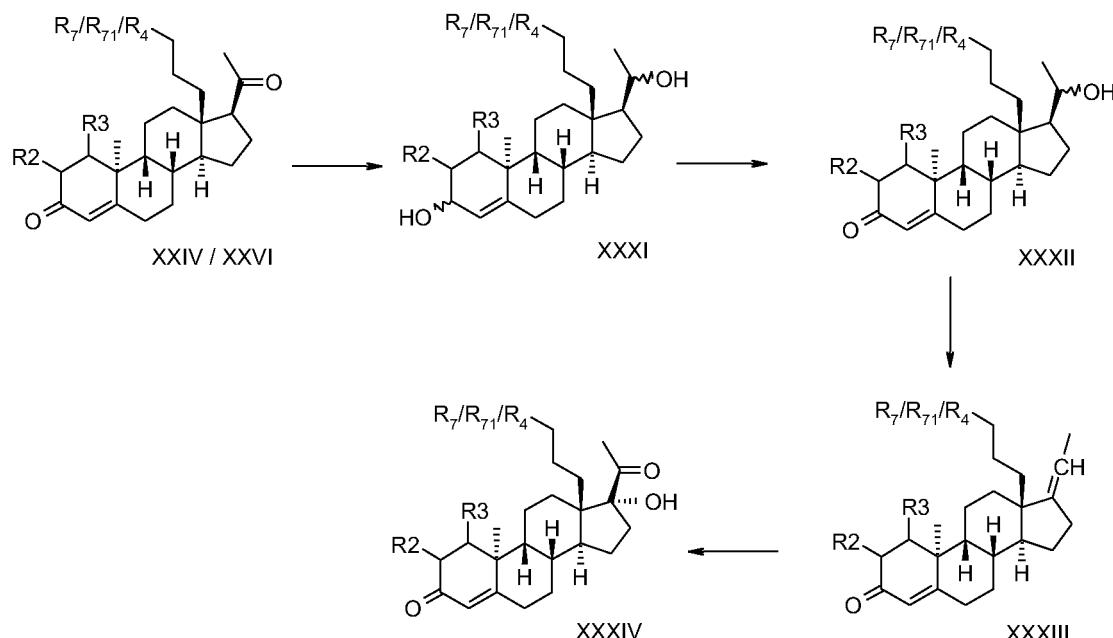
10

【0154】

C17位の官能基化は、以下の一般的な反応スキームVII（および米国特許第3,555,053号に、ならびにHalkesおよびvan Moorselaar[1969]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C17位での-OH基の導入から開始する：

スキームVII

【化36】



20

30

式中、R²、R³、R⁷、R⁷¹、およびR⁴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R⁷、R⁷¹、またはR⁴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。

【0155】

反応スキームVIIは、一般式XXXIの対応する3,20-ジオールを生成するため、水素化アルミニウムリチウム(LAH)等の適切な還元剤を用いて、一般式XXIVまたはXXVIの18-(R⁷/R⁷¹/R⁴-置換)-エチル-(9,10)-ブレグナ-4-エン-3,20-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(DDQ)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XXXIIの結果として生じる18-(R⁷/R⁷¹/R⁴-置換)-エチル-20-ヒドロキシ-(9,10)-ブレグナ-4-エン-3-オンは、さらに、ピリジン中でトシリクロリドを用いるトシリ化によって、シスおよびトランス異性体の混合物中で一般式XXXIIIの17,20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の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

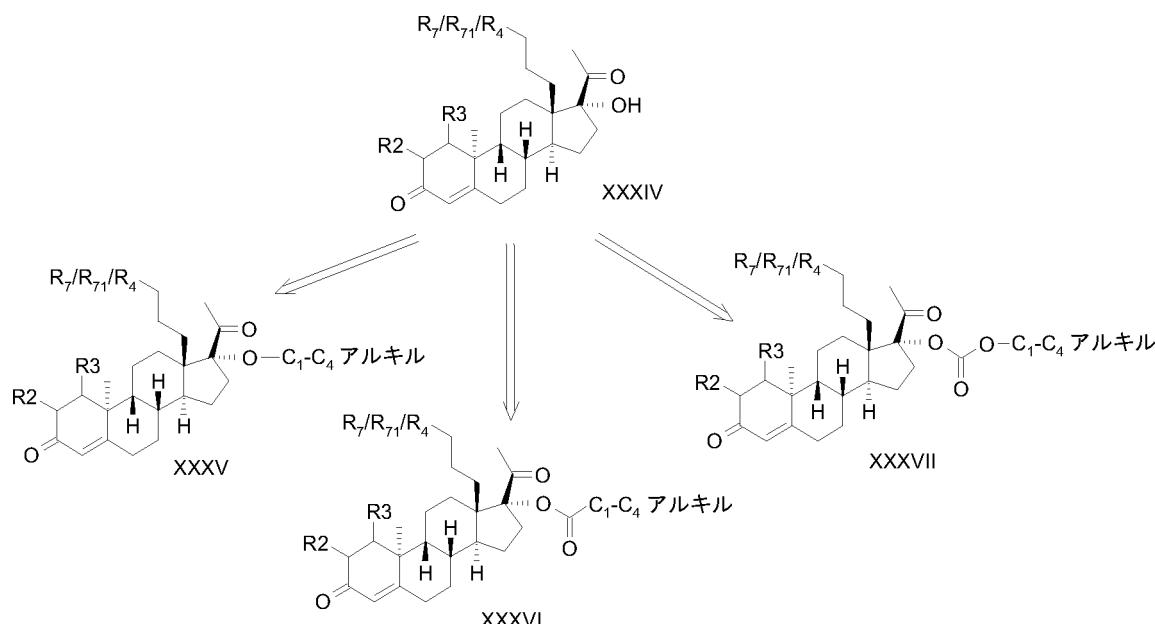
50

XXXIV の対応する 17 - ヒドロキシ - 18 - (R⁷ / R⁷¹ / R⁴ - 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) 等のアミンオキシドと、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 V III 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 V III

【化 37】



式中、R² および R³、R⁷、R⁷¹、ならびに R⁴ 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 R⁷、R⁷¹、または R⁴ 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。

【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こともある。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】

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. Ag₂O 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 ヒドキシル基のカルボキシル化は、Ag₂CO₃ 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 I I または V III 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 R⁷、

10

20

30

40

50

R^{7-1} 、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、-CH₂-OH、-CO-OH、-OH、-NHR¹⁰、または-CH₂-NH₂基等の R^7 もしくは R^{7-1} 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抗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、すべての反応を磁気的に攪拌し、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ドリ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、ピューキまたはハイドロフ回転式蒸発器（ロータベイパー）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（）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）製のシリカゲルがプ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（60A F-254～250μm）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）Raux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 Thermo var融点測定装置またはメトラー（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Me₄Si（0.00）またはプロトン化残留溶媒（CHCl₃ 7.26；CD₂OD 3.30；DMSO-d₅ 2.50）のいずれかを用いてブルカーベルク（Bruker）ARX（400MHz）またはブルカーベルクADVANCE（500MHz）分光計で測定した。炭素（¹³C）NMRスペクトルを、標準としてMe₄Si（0.00）または溶媒（CDCl₃ 77.05；CD₃OD 49.0；DMSO-d₅ 39.45）のいずれかを用いてブルカーベルク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

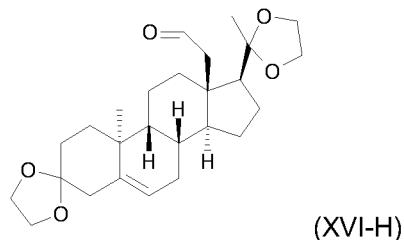
〔 0 1 6 8 〕

重要な中間体または参考実施例 - 詳細な合成

式 X VI - 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 X VI - 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 3 8】



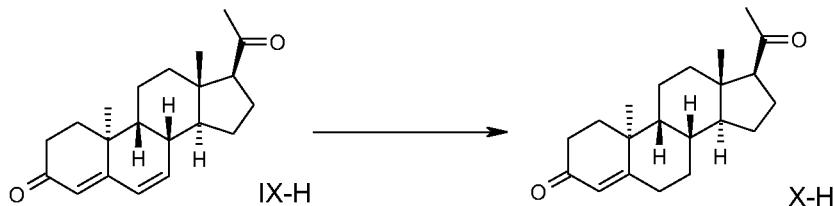
10

の倉庫を、一般的なスキームに示す反応に従って実施し、以下に詳細に述べる。

〔 0 1 6 9 〕

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 3 9】



20

【 0 1 7 0 】

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)。

[0 1 7 1]

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 / CaCO₃ (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 H₂ 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。溶媒を真空中で除去し、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) ([] D₂₀ = -60 (c = 1, CHCl₃)) 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で開始した。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%)。

(0 1 7 2)

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

30

40

【化40】



【0173】

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

【0174】

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 500m1 三つ口フラスコを、下流側に接続した 5 つの洗瓶 (1 × 空、1 × C a C l₂ を満たす、1 × 空、1 × 濃縮 KOH、および最後にアルカリ性 H₂O₂ 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でき可能な 3 つの追加の洗瓶 (1 × 空、1 × 濃縮 KOH、および 1 × アルカリ性 H₂O₂ 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って冷却液を循環させる。シアノ化水素ガスを 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、250m1 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 20 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ノ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、意図せずにゆるむないようにする。装置からの 2 カ所の放出口 (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。 30

【0175】

反応：1) 最初に、35 g (111 mmol) の 9, 10 - プロゲステロンを 50 0m1 3 つ口フラスコに導入し、425m1 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 まで冷却 (アルゴンの緩流下で) した。4.7m1 のトリエチルアミン (33 mmol) を懸濁液に加えた。2) 50m1 の水を 1 l の 3 つ口フラスコに導入し、104 g の濃縮 H₂SO₄ (95% ; 1.0 mol) と 0.6 g の硫酸第二鉄を加え、水槽を 70 40 に調節した。次いで、82 g シアノ化ナトリウム (1.67 mol) の 140m1 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。シアノ化物溶液を 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、500m1 フラスコ上の滴下漏斗に滴下した (約 45 分後、58m1 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 プロゲ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 で 2 日間攪拌した。反応の進行を TLC 分析で制御した (CHCl₃ / MeOH 95:5 (v₀l : v₀l) ; 出発物 R_f : 0.7 ; 生成物 R_f : 0.5)。 50

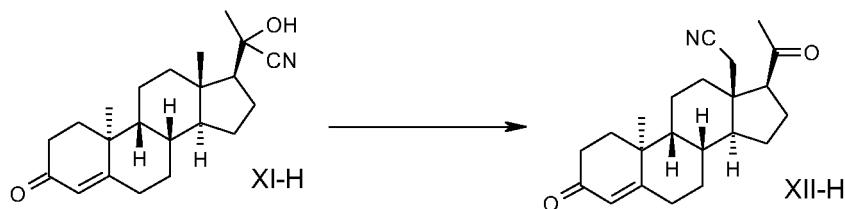
【0176】

後処理：H C N 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。500m1 フラスコの上の滴下漏斗に100m1の希釈硫酸を満たし、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H C N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)11のD C M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D C Mで抽出する(各200m1で2回)。複合有機相を洗浄した(酸性の冷水、各200m1で2回)。溶媒を真空下で乾燥(Na₂SO₄)および除去した後、黄色がかった結晶状で38.1g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)[XI I - H]

【化41】



【0178】

ステップcでは、式XI I - 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(L T A)の存在下で照射によって変換する。

【0179】

装置として、マグネットスター、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11の石英フラスコを準備して、高圧水銀蒸気ランプ(400W、フィリップス(Philips)HPA400/30SD-C)およびアルミニウム反射板を装備した(距離約5cm)。フラスコにアルゴンを満たし、24gのL T A(KOH/アルゴンで予備乾燥させた)を導入した。10gのCaCO₃と500m1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。250m1 D C M中の8.5g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。2.1gのヨウ素をアルゴンの緩還流下で加えた。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2.1g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20.1gの四酢酸鉛と2.1g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(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100g/m1；200m1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D C Mで洗浄した(100m1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D C Mで逆抽出させた。有機相を合わせ、Na₂SO₄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：EtOAc/ヘキサン 50:50)。出発物として38gのシアノヒドリンXI - Hから、24.5gの(XI I - H)を黄色がかった凍結気泡の形状で採取した(65%収率)。

【0180】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 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-CH₃); 1.4 (s, 3H, 19-CH₃); 2.55-1.1 (~21 脂肪族H); 1.1 (m, 1H, 脂肪族H)。

10

20

30

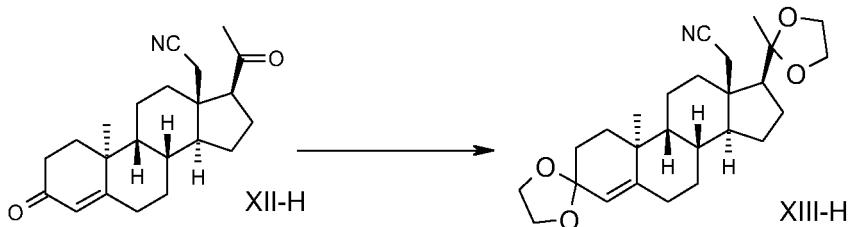
40

50

【0181】

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42】



【0182】

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つのオキソ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。

【0183】

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_f : 0.2 ; 生成物 R_f : 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 O₃ 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 H₂O 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 K₂C O₃ 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。

【0184】

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。

【0185】

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 l₂O₃ (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 %)

【0186】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 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-CH₃); 1.20 (s, 3H, 19-CH₃); 0.95 (m, 1H, 脂肪族 H)。

【0187】

10

20

30

40

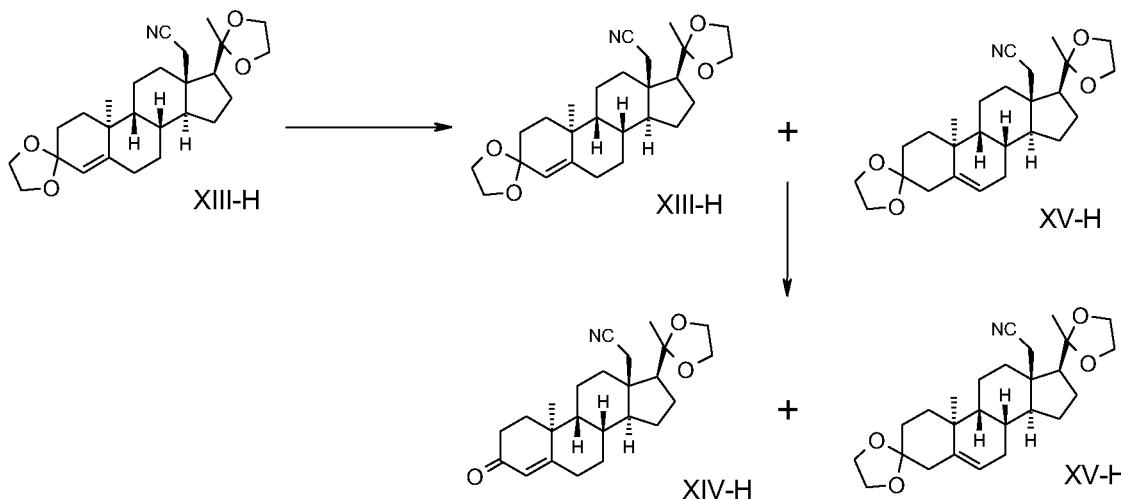
50

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XIII-Hの18-シアノ-3,20-ジケタール誘導体を式XV-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】



[0 1 8 9]

マグネットスター、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200mlのベンゼン、53gのグリコール、および0.25gのp-TosOH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、100mlベンゼン中の24.1gジケタールXIII-H（56.4mmol）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TLC分析で制御した（EtOAc/ヘキサン 20:80 (v/v) : v/v) ; 4 (XIII-H) : R_f : 0.2 ; 5 (XV-H) : R_f : 0.22 ; モノケタール (XIV-H) : R_f : 0.1）。後処理：10gのK₂CO₃（無水）を加え、混合物を十分に攪拌した（5分間）。0.5lの半飽和NaHCO₃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150mlで3回）。複合有機相を洗浄し（200mlの飽和NaHCO₃溶液、200mlの水；洗液を逆抽出した）、K₂CO₃上で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。

【 0 1 9 0 】

結果として生じた異性体混合物（-4/-5）（約25g）を、次いで、51の3つ口フラスコ中の900mlのACNで溶解させた。380mlのホウ酸塩緩衝液（5gのNaB₄O₇・^x10H₂Oの500ml水溶液、18%HCl溶液を添加することによってpH8に上げた）を加えた。次いで、977mgの硝酸アンモニウムセリウム（Ce(NH₄)₂(NO₃)₆、1.78mmol）を20mlの水と20mlのACN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TLC分析で実施した。20分後に、1.31の水と1.31のDEEを加えて、混合物を十分に攪拌した。相を分離させ、水相をDEEで抽出した（各750mlで2回）。複合有機相を洗浄して、乾燥させた（Na₂SO₄）。溶媒を除去した残留物をカラムクロマトグラフィー（Al₂O₃ 中性、移動溶媒：MTBE/ヘキサン 75:25）にかけた。9.1gのXV-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11.1gのモノケタール（XIV-H）

0

20

50

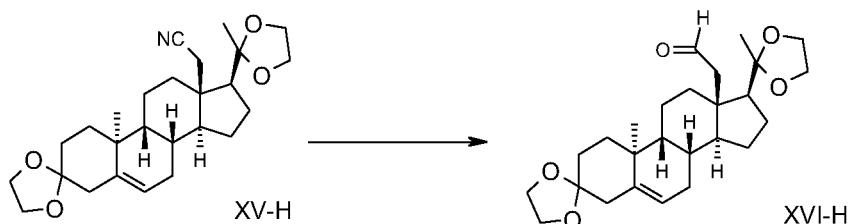
-0

50

を凍結気泡として採取した。ジケタール (XIII-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-ブレグナ-5-エン-3,20-ジエチレンジオキシケタール [XVI-H]
【化44】



【0192】

ステップgでは、一般式XVI-Hの所望の18-ホルミル-(9,10)-ブレグナ-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XV-Hの5-18-シアノ-3,20-ジケタールを、ジイソブル-アルミニウム-水素化物(DIBAH)等の還元剤によって処理する。

【0193】

マグネットスター、セブタム、アルゴン接続付き還流冷却器、および計泡器を備えた250m1丸底フラスコをアルゴン下で予熱して、2.5gの18-シアノ-5-ジケタール(XV-H) (5.85mmol; 真空下でP₂O₅上で乾燥させた)を導入し、不活性アルゴン雰囲気の供給下で110m1のトルエンに溶解させた。溶液を0~5℃に冷却し、次いで7.25m1のDIBAH(トルエン中20%、0.86g/m1)をシリングで滴下添加した。混合物をさらに15分間攪拌する。次いで、24m1のエタノールを加え、その後60m1のH₂Oおよび2.5m1の2N 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NaHCO₃溶液(各50m1)で希釈し、トルエンで抽出した(各75m1で2回)。複合有機相を洗浄し(半飽和NaHCO₃溶液)、乾燥させた(MgSO₄)。真空下で溶媒が約15~20m1残るまで除去した(浴温40℃)。生成物(XVI-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(ウティイッヒ試薬の添加)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XVIIの対応するウティイッヒ付加物を得るために即刻反応させた。

ウティイッヒ試薬Ph₃P=CH₂-R⁷の製造、ここでR⁷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。ウティイッヒ試薬(Ph₃P=CH₂-R⁷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(Ph₃P-CH₂-R⁷)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。

【0194】

残基R⁷は、水素、ヘテロアリール残基、またはアリール残基を表し、ヘテロアリール基またはアリール基内で、-CH₂-O-PG^{**}; -CH₂-O-R⁹; -CO-O-PG^{**}、-CO-O-R⁹、-CO-NR¹₂-R¹₃、-CN、-ハロゲン、-O-PG^{**}、-O-R⁹、-N(PG^{**})₂、-NPG^{**}R¹₀、-NR¹₂-R¹₃、-(C₁-C₄)アルキル、およびハロゲン化-(C₁-C₄)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R⁹、R¹₂、およびR¹₃は、-(C₁-C₄)アルキルもしくはハロゲ

10

20

30

40

50

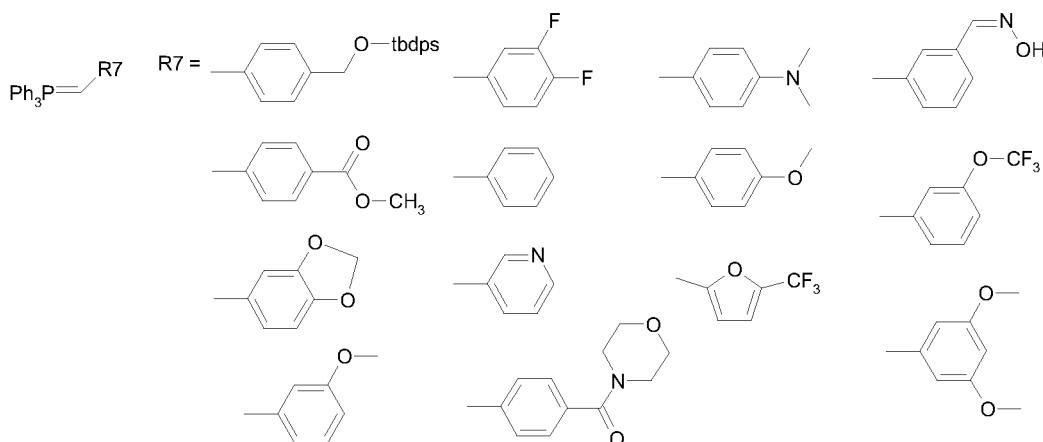
ン化 - (C₁ - C₄) アルキルを表し、または R¹⁻² および R¹⁻³ は、結合される窒素原子と共に、複素環の 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - または 8 - 員環系を形成し、この複素環は飽和、部分不飽和、または芳香族であり、付加的な N 原子の数が 0 、 1 、 2 、もしくは 3 個であり、O および S 原子の数が各々 0 、 1 、もしくは 2 個である N 、 O 、または S からなる群から選択される 1 、 2 、もしくは 3 個の付加的なヘテロ原子を任意に含み；およびこの環は、複数の縮合環系の任意の部分である。または、R⁷ のアリール部分は、隣接する炭素原子に結合し、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

[0 1 9 5]

ウイティッヒ試薬のための好ましい実施例は、以下を含む：

【化 4 5】



20

〔 0 1 9 6 〕

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

〔 0 1 9 7 〕

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 4 6】



40

〔 0 1 9 8 〕

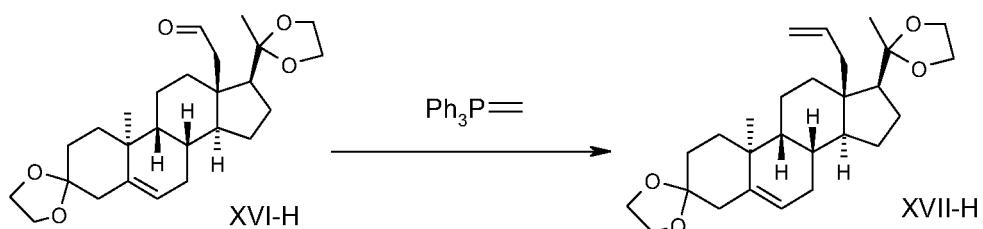
本発明のこれら 2 つの化合物を一般的反応スキーム II (ステップ h、ウイティッヒ付加反応) および III に示されるような反応によって得た。

[0 1 9 9]

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(XVII-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47】



【0200】

10

12.5 g の乾燥臭化メ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 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 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 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 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 (v/v : v/v))；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 NaHCO₃)、乾燥させ (Na₂SO₄)、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

【0201】

20

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 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-CH₃); 1.21 (s, 3H, 19-CH₃).

30

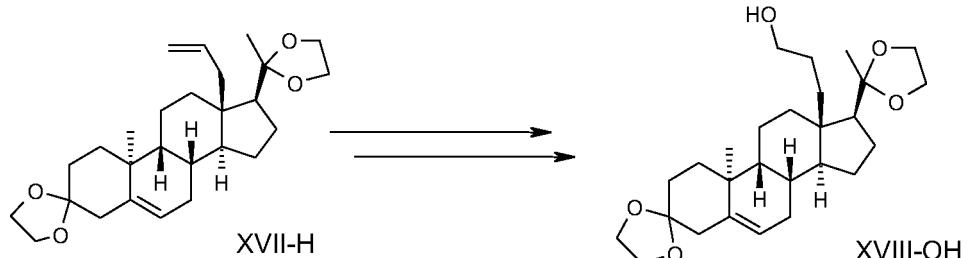
【0202】

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

以下のスキーム (スキーム II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-ブレグナ-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48】

40



【0203】

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

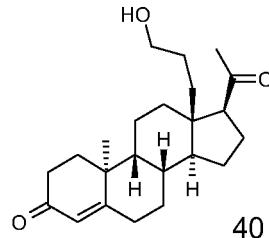
50

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 まで冷却し、次いで 2 ml の BH₃ · THF (1 M, 2.0 mmol) を加え、混合物を攪拌して、徐々に -30 まで上げ (1 時間)、さらに 2 ~ 3 時間 -30 ~ -20 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 (v₀l : v₀l))；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 2N NaOH に加えて、振とうした。1 分後、H₂O₂ 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 まで上げ、10 ml の 2N NaOH を加えた。混合物を 0 で 15 分間攪拌し、次いで 2 ml の H₂O₂ 溶液 (35%) を加え、再び混合物を 35 で 15 分間攪拌した。このバッヂを 50 ml の水と 50 ml の D_{EE} 混合液に加えて、十分に振とうした。相を分離させ、水相を D_{EE} 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 (XVIII-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】



【0205】

一般的なスキーム III のステップ k に従って、式 XVIII-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% H₂SO₄ 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 (v₀l : v₀l))；出発物 R_f : 0.45；生成物 R_f : 0.2)。後処理：バッヂを 150 ml の半飽和 NaHCO₃ 溶液で希釈して、D_{EE} (150 ml) で攪拌した。相を分離させ、水相を D_{EE} で抽出した (各 100 ml で 2 回)。複合有機相を洗浄し (H₂O、飽和 NaCl)、乾燥させて (Na₂SO₄)、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、結晶化するために播種して、+5 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】

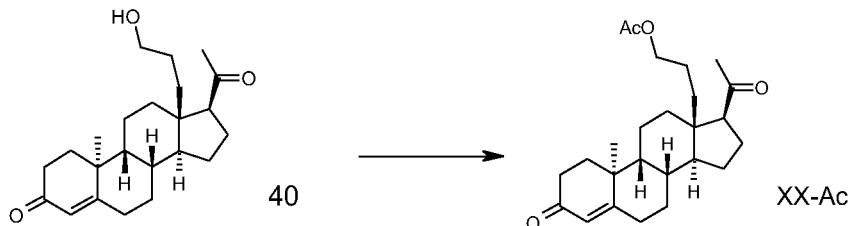
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : 5.73 (s, 1H, H-4); 3.5 (m, 2H, 2 x H-23, D₂O 交換後に三重線になる); 2.6-1.1 (m, 25H, 脂肪族 H 及び OH); 2.23 (s, 3H, 21-CH₃); 1.39 (s, 3H, 19-CH₃)。

【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50】



【0208】

0.42 g の 18-(2-ヒドロキシエチル)-9,10-ブレグナ-4-エン-3,20-ジオン (第40) (粗液、約 1.17 mmol) を 20 mL の CH_2Cl_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 μmol)、次いで 287 μl のピリジン (3.5 mmol) を加えた。122 μl の Ac_2O (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 (v/v : v/v))；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 NaHCO_3 で 2 回行なった。複合有機相を乾燥させ (Na_2CO_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ヂを播種し、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%)。

【0209】

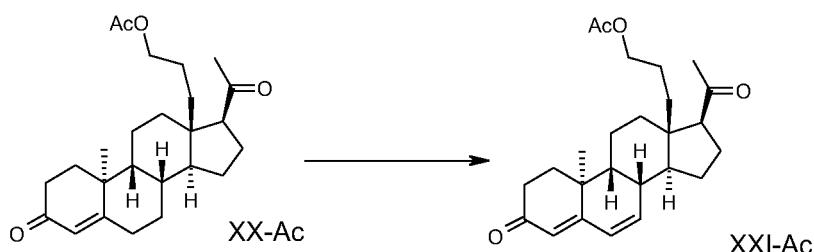
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 5.67 (s, 1H, H-4); 3.88 (m, 2H, 2x H-23); 2.5-1.1 (m, 24H, 脂肪族 H); 2.15 (s, 3H, 21-CH₃); 1.98 (s, 3H, OAc); 1.32 (s, 3H, 19-CH₃).

【0210】

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

以下のスキーム (一般的なスキーム III 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-ブレグナ-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51】



【0211】

セプタムとマグネットスター-ラ付き 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 μmol) と 240 mg の DDQ (1.06 μmol) 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

10

20

20

30

40

50

(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20分間攪拌した。次いで、該バッヂを150ml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11のD E Eで洗浄し、さらにE t O A c / ヘキサン 50:50で溶出させた。合計20の画分に、各々200ml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、溶媒を真空中で除去した。残留物をシリカゲル(移動溶媒: D C M / M e C N 約97:3~90:10)上でクロマトグラフィーによって超精製した。収率: 205mgの(XXI-Ac)を黄色の油として採取した(65%)。

【0212】

1. f) 18 - (2 - ヒドロキシエチル) - 9 , 10 - プレグナ - 4 , 6 - ジエン 10
3 , 20 - ジオン (第 41)

所望の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(本発明の第41化合物)をもたらすために、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(XXI - Ac)を一般的なスキームIIIのステップnに対応する反応によって脱保護する。

【0213】

マグネットスター付き100ml先細フラスコに1205mgのアセトキシステロイド(XXI - Ac)(514μmol)を導入し、11mlのジオキサンで溶解させた。2.5mlの水に溶解させた32.5mgのLiOH · H₂O(772μmol)を加えて、混合物を室温で4時間攪拌した。(TLC分析をE t O A c / ヘキサン 40:60(vol:vol)を用いて行なった;出発物R_f:0.3;生成物R_f:0.1)。後処理: 200mlの水を反応混合物に加えて、50mlのMTBE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(H₂O)、乾燥させた(Na₂SO₄)。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 40:60~70:30)。高真空中で慎重に乾燥させた後、154mgの第41化合物を黄色がかった固体として採取した(83%)。

【0214】

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): 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-CH₃); 1.26(s, 3H, 19-CH₃).

30

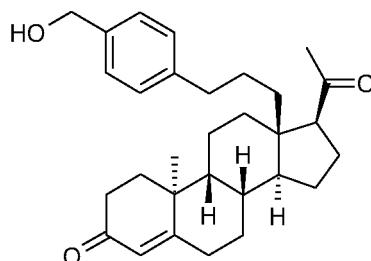
【0215】

(NMRによると、該物質は依然として約10%の未同定不純物を含有したが分離することができなかった。)

【0216】

2.) 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)

【化52】



番号7

【0217】

本発明のこの第7化合物を、一般的な反応スキームII(ステップh、ウイティッヒ付加反応)、IV、V、およびVIにそれぞれ示されるような反応によって得た。

【0218】

2. a) 18 - (2 - [4 - (T B D P S - オキシメチル) - フェニル] - ビニル) -

10

20

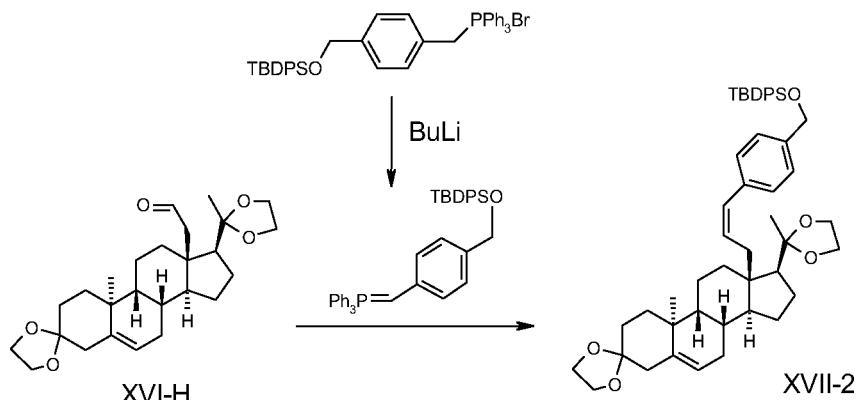
30

40

50

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

20

30

40

【0219】

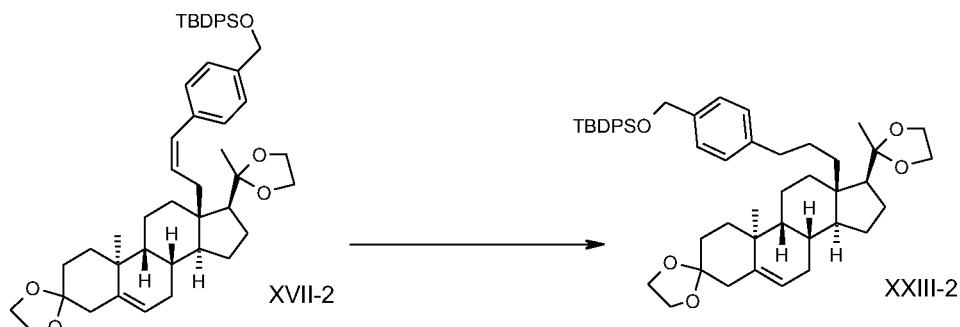
8.2 g の乾燥ホスホニウム塩 (11.7 mmol) を 250 ml の無水 THF に導入して、懸濁させた。不活性アルゴン雰囲気下で、混合物をドライアイス / アセトンで -65 まで冷却し、次いで、5 ml の BuLi (ヘキサン中 2.5 M; 12.6 mmol) を滴下添加した。攪拌を -65 で 30 分間継続させ、次いで温度を 30 分かけて室温まで上げ、溶液がほぼ透明になるまで混合物をさらに 15 分間攪拌した。次いで、溶液を再び -65 まで冷却し、18-ホルミルジケタール (XVI-H) のトルエン溶液 (2.5 g の粗製 18-ホルミル - -5 - ジケタール (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 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 (v/v : v/v); 出発物 R_f : 0.2; 生成物 R_f : 0.5)。後処理：約 24 ~ 48 時間後、バッヂを 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 NaHCO₃、H₂O)、乾燥させて (Na₂SO₄)、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 (XVI - 2) を無色の凍結気泡として採取した。化合物は、シス / テ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。

【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 - 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 - 2 を生成するため、化合物 XVI - 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：

【化54】



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 (v/v : v/v); 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】

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).

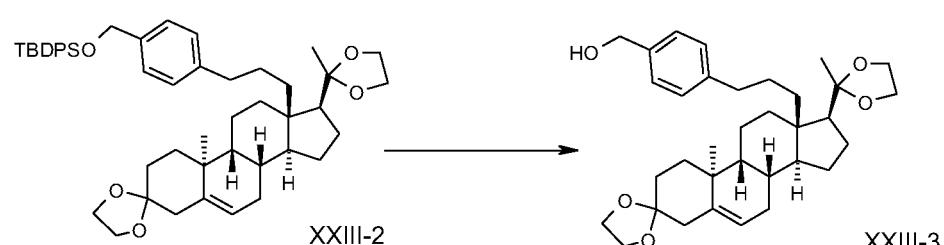
20

【0222】

2. c) 18-(2-[4-ヒドロキシメチル-フェニル]-エチル)-9,10-ブレグナ-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55】



【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 1M, 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 (v/v : v/v); 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 DCE 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 DCE 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 (XVI-3) を無色の凍結気泡として採取した。

40

【0224】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 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).

【0225】

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XXXII-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。

【0226】

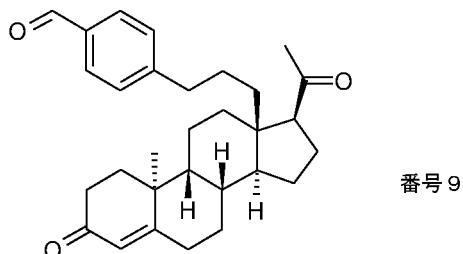
65m1アセトン中の1.19gのジケタールXXXII-3(2.22mmol)の溶液に4m1の希釈(20%)硫酸を加えて室温で5時間攪拌した(TLC分析: EtOAc/ヘキサン 50:50(vol:vol)); 出発物R_f: 0.4; 生成物R_f: 0.2。後処理: 溶媒アセトンを真空下で除去し、残留物を250m1のD_{EE}と250m1の水の混合液で再溶解させた。十分に攪拌した後、相を分離させ、水相をD_{EE}で3回抽出した。複合有機相を洗浄し(飽和NaHCO₃、H₂O、飽和NaCl)、乾燥させた(MgSO₄)。溶媒を真空下で除去した後、1.0gの第7化合物を無色の凍結気泡として採取した。

【0227】

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)

18 - (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18 - (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56】



の酸化によって採取した。

【0228】

32m1の水と4gのNaHCO₃を40m1DCM中の1.6gの第7化合物(3.57mmol)の溶液に加えた。混合物を0~5まで冷却した。17mgの2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-イルオキシ(TEMPO)(107μmol)を添加した後、2.2m1のNaOC1溶液(13%、4.6mmol)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(TLC分析: EtOAc/ヘキサン 50:50(vol:vol)); 出発物R_f: 0.3; 生成物R_f: 0.5)。さらにNaOC1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、DCMで抽出した(各40m1で2回)。複合有機相を洗浄(H₂O)、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を真空下で除去した後、1.7gの残留物を採取し、シリカゲル(移動溶媒: MTBE/ヘキサン約50:50)上でクロマトグラフィーにかけた。収率: 1.56gの第9化合物を無色の凍結気泡として採取した。

【0229】

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)

18 - (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18 - (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)と比較した。

10

20

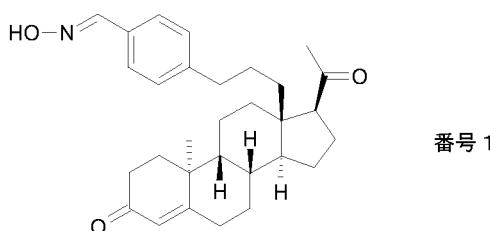
30

40

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 H₂O に溶解させて、HOAc で pH 5.0 に調整した) および 147 mg の NH₂OH · HC1 (2.12 mmol) と混合させて、室温で 3 ~ 5 時間攪拌した (TLC 分析: CHCl₃ / MeOH 95 : 5 (v/v : v/v) ; 出発物 R_f : 0.7 ; 生成物 R_f : 0.3)。後処理: 反応混合物を 200 ml の水に注ぎ、200 ml の D E 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 100 ml で 3 回)。複合有機相を洗浄し (H₂O)、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒を真空中で除去した後、0.89 g の半結晶の残留物を採取し、シリカゲル (移動溶媒: CH₂Cl₂ / MeOH 100 : 0 ~ 99.5 : 0.5) 上でクロマトグラフィーにかけた。生成物を含有する画分を合わせて、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】

¹H-NMR (CDCl₃): 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-CH₃); 1.30 (s, 3H, 19-CH₃)。

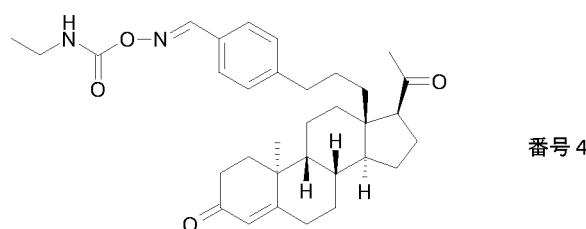
【0 2 3 2】

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)
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、イソシアニ酸エチルと 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。

30

【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 のイソシアニ酸エチルを加え、混合物を 65 °C で攪拌した。1 時間の間隔を置いて、さらに、各 105 μl のイソシアニ酸エチルの 2 部分をシリンジで加えた (計 4.05 ml)

50

mol のイソシアニ酸エチルを加えた)。アルゴン下の 65°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、さらにイソシアニ酸エチル / TEA を加えた(24~48時間)(TLC分析: EtOAc / ヘキサン 70:30(vol:vol); 出発物 R_f : 0.6; 生成物 R_f : 0.4)。後処理: 溶媒を真空中で除去し、過剰なイソシアニ酸エチル / トリエチルアミンを高真空中で取り除いた(1/4時間)。採取した残留物(約 0.47g)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: DCM / MeOH 100:0~99:1)。収率: 0.36g の第4化合物を無色の凍結気泡として採取した。

【0235】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 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, CH₂); 2.63-1.1 (m, ~26H, 脂肪族 H); 2.2 (s, 3H, 21-CH₃); 1.25 (t, 3H, CH₃); 1.2 (s, 3H, 19-CH₃)。

10

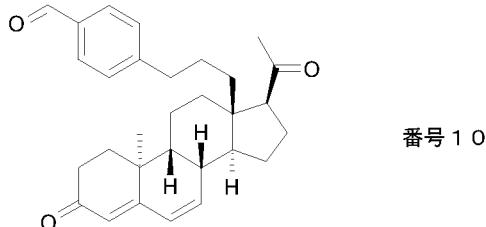
【0236】

6.18-(2-[4-ホルミルフェニル]-エチル)-9,10-ブレグナ-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)-9,10-ブレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオン(第10)を、一般的なスキームVのステップqに従って 18-(2-[4-ホルミルフェニル]-エチル)-9,10-ブレグナ-4-エン-3,20-ジオン(第9)の脱水素化によって得た。

20

【0237】

【化59】



【0238】

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:

15ml のジオキサン / HCl (約 170mg HCl / ml)

DEE 中に酸化アルミニウム(中性)スラリーを詰めたカラム(4 × 12cm)

250ml のエーテル性の塩酸(約 70mg HCl / ml)

500ml のDEE

250mg の 18-(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)(560 μmol)

153mg のDDQ(672 μmol)

2ml のジオキサン(無水)

300ml のDEE

21のEtOAc / ヘキサン 50:50

収率: 0.23g の粗生成物を採取し、2ml のDCMに溶解させた。混合物を20ml のMTBE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MTBEでの洗浄後、122mg の第10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。

40

【0239】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 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-CH₃); 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-CH₃); 0.95 (m, 1H, 脂肪族 H).

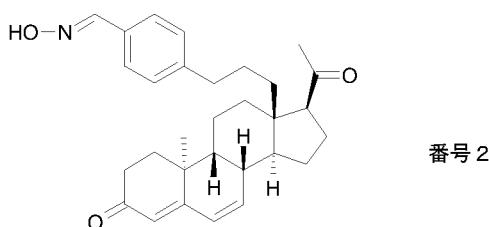
【0240】

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

【0241】

【化60】



20

【0242】

130m1のACNに溶解させた454mgのアルデヒドステロイド(第10)(1.03mmol)を5m1の緩衝酢酸溶液(2.6gのNaOAcを50m1のH₂Oに溶解させて、HOAcでpH5.0に調整した)に溶解させた76mgのNH₂OH·HCl(1.09mmol)と混合させた。2.2m1の緩衝酢酸溶液で洗浄した後、混合物を室温で18時間攪拌した(TLC分析:CHCl₃/MeOH 95:5(vol:vol);出発物R_f:0.7;生成物R_f:0.3)。後処理:溶媒が約40m1の残留物になるまで真空下で除去して、600m1の水で希釈し、200m1のMTBE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150m1で2回)。複合有機相を洗浄し(H₂O)、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を真空下で除去した後、0.55gの残留物を採取し、シリカゲル(移動溶媒:CH₂Cl₂/MeOH 100:0~99.5:5)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、MTBE/ヘキサンから結晶化させた。吸引ろ過および乾燥後、223mgの第2化合物を無色の結晶として採取した。 30

【0243】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 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-CH₃); 1.15 (s, 3H, 19-CH₃). 40

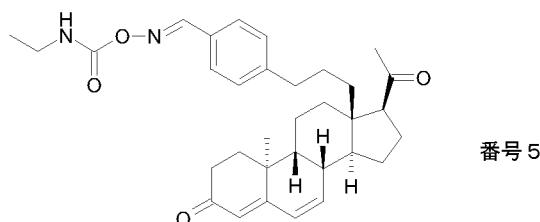
【0244】

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。

【0245】

【化 6 1】



【 0 2 4 6 】

還流冷却器、アルゴン接続、およびマグネットスターラを備えた 2.5 ml シュレンクフラスコに、2.4 ml のトルエンと 2.4 ml の ACN に溶解させた 1.73 mg のアルデヒドオキシムステロイド（第 2）（3.76 μ mol）を 1.05 μ l の TEA（7.5 μ mol）と混合させた。次いで、1.78 μ l のイソシアニ酸エチルを加え、反応混合物をアルゴン下の 65 度で 18 時間攪拌した（TLC 分析：EtOAc / ヘキサン 70:30 (v/v : v/v)；出発物 R_f : 0.6；生成物 R_f : 0.5）。後処理：溶媒を真空中で除去し、過剰なイソシアニ酸エチルを高真空中で取り除いた（1/4 時間）。残留物（約 0.2 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：MTBE / ヘキサン 80:20 ~ 95:5）。収率：1.65 mg の第 5 化合物を黄色がかかった凍結気泡として採取した。

【 0 2 4 7 】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 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, CH₂); 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-CH₃); 1.15 (t, 3H, CH₃); 1.12 (s, 3H, 19-CH₃).

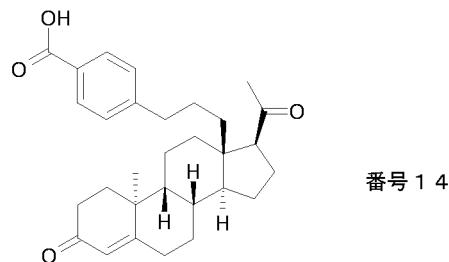
【 0 2 4 8 】

- 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン (第 1 4)

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、ウィティッシュ付加反応)、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。

【 0 2 4 9 】

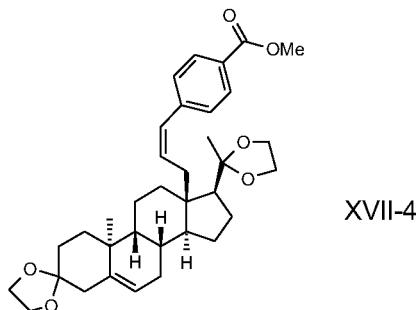
【化 6 2】



【 0 2 5 0 】

9 . a) : 18 - (2 - [4 - メトキシカルボニル - フェニル] - ビニル) - 9 , 1
0 - 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63】

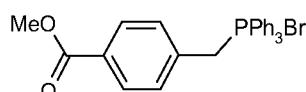


10

【0251】

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イティッヒ付加反応によって製造した：

【化64】



【0252】

マグネットスター、セプタム、および気泡器を備えた 500m1 RB フラスコに、アルゴンを勢いよく入れ、6.56g の乾燥ホスホニウム塩 (13.4mmol) を 250m1 のトルエン (無水の) で懸濁させた。約 30m1 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 (1.5g、13.4mmol) 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。セプタムとマグネットスターを備えた、別の適切に乾燥させた RB フラスコに、2.3g 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 50m1 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できるものであった (TLC 分析: EtOAc / ヘキサン 40:60 (v/v : v/v) ; 出発物 R_f : 0.3 ; 生成物 R_f : 0.4)。後処理: 反応混合物を 1/21 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 200m1 で 2 回)。複合有機抽出物を H₂O で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 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 0.97g の化合物 XVI-4 を採取した。

20

30

30

【0253】

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

【0254】

9. b) 18 - (2 - [4 - メトキシカルボニル - フェニル] - エチル) - 9, 10 - ブレグナ - 5 - エン - 3, 20 - ジエチレンジオキシケタール XXII-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) - ブレグナ - 5 - エン - 3, 20 - ジケタール XXII-4 を生成するためには、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。

【0255】

マグネットスター、セプタム、水素供給 (ガスピュレット) 付き三方活栓およびアルゴンフラスコを備えた 250m1 シュレンクフラスコで、35mg の触媒 (炭酸カルシウ

50

ム(5%)上のパラジウム)を20ml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。20mlトルエン中の0.84gのウイティッヒ付加物(XVII-4)(1.51mmol)の溶液をアルゴンで脱気させて、シリングでフラスコに加えた。後者を2.5ml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(TLC分析:EtOAc/ヘキサン 30:70(vol:vol);出発物R_f:0.3;生成物R_f:0.35)。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:0.82gの(XIXI-4)を無色の凍結気泡として採取した。

10

【0256】

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

対応する18-(2-[4-ギ酸-フェニル]-エチル)ステロイドXXIII-5を生成するために、化合物XXIII-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。

【0257】

マグネットスターを備えた250ml丸底フラスコで、0.8gのエステル(XXI-4)(1.42mmol)を30mlジオキサンに溶解させた。20mlのMeOHを加えた後、8mlの水に溶解させた119mgのLiOH×H₂O(2.83mmol)を40で攪拌しながら滴下添加した。攪拌をアルゴン下で30時間継続させた(TLC分析:EtOAc/ヘキサン 40:60(vol:vol));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(2mlのジオキサン中170mg)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20ml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。

【0258】

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

30

一般的なスキームVのステップpに従って、化合物XXIII-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14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:

0.8gの18-(2-[4-ギ酸-フェニル]-エチル)-5-レトロプロゲステロン-3,20-ジエチレンジオキシケタール(XXI-5)(粗液、約1.4mmol);100mlのアセトン;5mlの硫酸(20%)

TLC分析:EtOAc/ヘキサン 40:60(vol:vol);出発物R_f:0.3;生成物R_f:0.15。後処理:4gのNaHCO₃と10ml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10mlまで濃縮させた。次いで、反応混合物をDCMと水(100ml+100ml)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DCMで抽出した(各50mlで2回)。複合有機抽出物をH₂Oで洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。真空下で溶媒を除去し、黄色がかった凍結気泡として0.70gの第14化合物を採取した。

40

【0259】

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).

【0260】

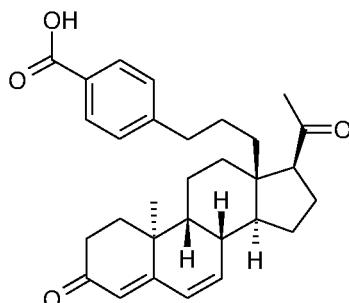
10. 18-(2-[4-ギ酸-フェニル]-エチル)-9,10-ブレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオン(第15)

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 μ 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 / HC1 (100 mg HC1 / mL を含有する) を加えた。10 mL デシケーター中の 162 mg の DDQ (713 μ 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、 Na_2SO_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).

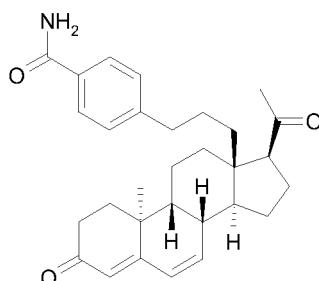
30

【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 μ 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 μ 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 のジシクロヘキシリカルボジイミド (DCC) (490 μ mol) を添加し、続いて 3.8 ml の ACN / NH₃ (6.3 mg NH₃ / ml; 1.4 mmol NH₃) 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_f: 0.6; 生成物 R_f: 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 H₂O)。複合有機層を無水 MgSO₄ 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】

¹H-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, NH₂); 5.7 (s, 1H, H-4); 2.7-1.2 (脂肪族 H)。

【0267】

12. ステロイド核の C17 位でのヒドロキシリル基の導入

第 7 化合物の C17 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 号記載のならびに Halkes および van Morsselaar [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 - TB DPS - 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リル基を、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 - ヒドロキシリル - 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 (TB DPS - C1) (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 (v/v : v/v); 出発物 R_f: 0.25; 生成物 R_f: 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 H₂O と 0.5 l の D_{EE} に注いだ。相を分離させて、水相を D_{EE} で抽出した (各 200 ml で 2 回)。複合有機抽出物を H₂O と飽和 NaCl 溶液で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 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】

¹H-NMR (CDCl₃): 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-CH₃); 1.4 (s, 3H, 19-CH₃); 1.1 (s, 9H, t-Bu)

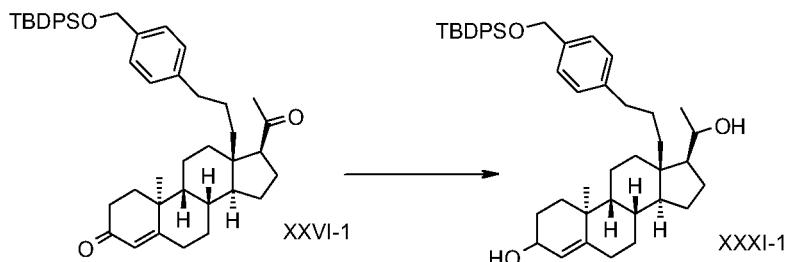
【0271】

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

次いで、採取したXXXI-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】

10



【0272】

マグネットスター、温度計、および滴下漏斗を備える500ml 13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 (4.8mmol) 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-(TBDPSO)-オキシメチレン]-フェニル)-エチル)-レトロプロゲステロン (XXVI-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 (v/v))；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(H₂O、水溶性飽和NaCl)、次いでNa₂SO₄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。

20

30

30

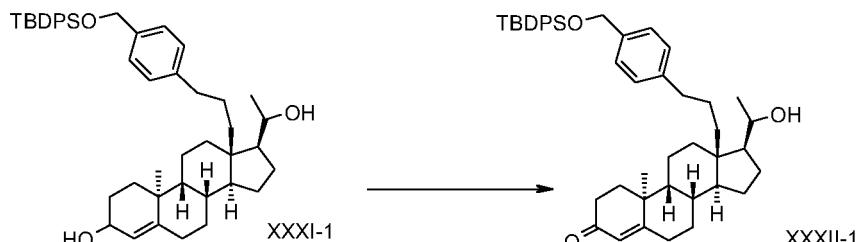
【0273】

12. c) 18-(2-[4-(TBDPSO)-オキシメチル-フェニル]-エチル-(9,10)-ブレグナ-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：

40

【化69】



【0274】

50

150mlのDCMに溶解させた11.3gの粗製18-(2-[4-TBDPS-オキシメチル-フェニル]-エチル-(9,10)-ブレグナ-4-エン-3,20-ジオール(XXXI-1)(約15.6mmol)に25gのMnO₂(アルドリッチ(Aldrich)、粒子径<5μm)を加えて、混合物を一晩勢いよく攪拌した。TLC分析: DCM/Et₂O 5:0.5(vol:vol); 出発物R_f: 0.3; 生成物R_f: 0.4。さらに、MnO₂の部分(3~5g)を攪拌しながら混合物に加えて、反応を終えた。後処理: 内容物をろ過し、少量のDCMで洗浄した。固体を処理して、還流させて(2分間)、攪拌しながらDCMで繰り返し洗浄した(各150mlで3回)。攪拌しながら室温まで冷却した後、固体をろ過した。濾液を合わせて、真空下で溶媒を除去し、10.4gの残留物を採取し、それを溶媒としてDCM/MeCNを使用するシリカゲルの上でカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物を含有する画分を合わせた。真空下で溶媒を除去し、泡状の固体として8.6gの(XXXI-1)を採取した。

10

【0275】

¹H-NMR (CDCl₃): 7.7 (d, 4H, 芳香族H); 7.35 (m, 6H, 芳香族H); 7.25 (d, 2H, 芳香族H); 7.15 (d, 2H, 芳香族H); 5.7 (s, 1H, H-4); 4.7 (s, 2H, ベンジルH); 3.65 (m, 1H, H-20); 2.6 (t, 2H); 2.4-0.9 (m, 24H, 脂肪族H); 1.4 (H-D-交換可能), 1.35 (s, 3H, 19-CH₃); 1.15 (d, 3H, 21-Me); 1.1 (s, 9H, t-Bu)

【0276】

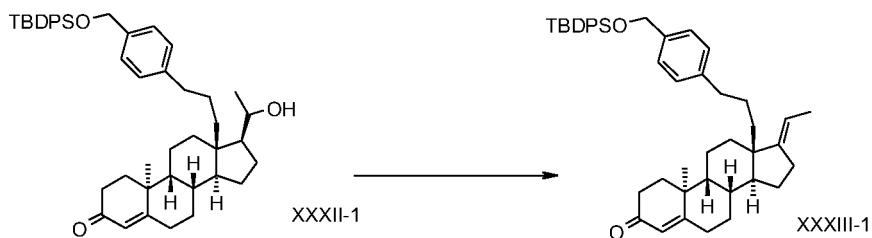
12. d) 18-(2-[4-TBDPS-オキシメチル-フェニル]-エチル-9,10-ブレグナ-4,17(20)-ジエン-3-オン(XXXII-1)

20

次いで、シスおよびトランス異性体の混合物中の式XXXII-1の17,20不飽和誘導体をもたらすために、化合物XXXII-1をさらに、ピリジン中のトシリルクロリドを用いるトシリル化、続いて生成されたトシレートを沸騰するピリジンを用いる処理で脱水させた。

【0277】

【化70】



30

【0278】

8.6gの18-(2-[4-(TBDPS-オキシメチル)-フェニル]-エチル-9,10-ブレグナ-3-オン-4-エン-20-オール(XXXI-1)(12.5mmol)を120mlのピリジンで溶解させ、4.76gのpTosCl(25mmol)と80mgのDMAPを加えた。混合物をアルゴン下の室温で48時間攪拌した。温度を60(槽)まで上げて、攪拌をさらに18時間継続させた。TCL分析: EtOAc/ヘキサン 30:70(vol:vol); 出発物R_f: 0.25; 中間体(20-トシレートと推定される)R_f: 0.3; 生成物R_f: 0.6。後処理: 溶媒を真空下で蒸発させた。残留物を75mlの水で洗浄し、150mlのDEEで希釈して、十分に攪拌した。3相が観察された。有機相を分離させた。中間の油性相を水相と合わせて、DEEで抽出した(各200mlで3回)。複合有機相と抽出物を洗浄した; 150mlの3%水溶性KHSO₄(4回)、150mlの水溶性飽和NaHCO₃溶液(1回)、および150mlの水溶性飽和NaCl溶液(1回)。洗液を繰り返し抽出させて、上記のように精製した。複合有機抽出物を無水硫酸ナトリウムの上で乾燥させた。真空下で溶媒を除去した後、残留物をカラムクロマトグラフィー(溶媒系MTBE/ヘキサン10:90)にかけ、無色の泡状の6.39gの(XXXI-1)を採取した。

40

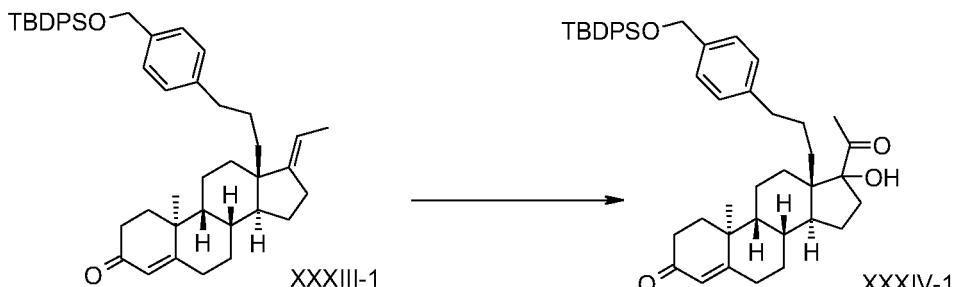
【0279】

50

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 (XXXIV
 - 1)

化合物 XXXIV-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 NMMO および付加的な過酸化水を用いて、採取した化合物 XXXII-1 を酸素化した：

【化 7 1】



[0 2 8 0]

400 ml の tert - プタノールに溶解させた 6.39 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) (9.52 mmol) に、 5.4 ml のピリジンと 1.9 ml の四酸化オスミウム溶液 (tert - プタノール中 4 % ; 238 μ mol) を加えた。室温で 20 分間攪拌した後、 50 ml の tert - プタノールに溶解させた 2.79 g の NMMO (23.8 mmol) および 2.04 ml の 35 % 水溶性 H_2O_2 (23.8 mmol) を加えて室温で 54 時間攪拌した。 TLC 分析 : E t O A c / ヘキサン 40 : 60 (v o l : v o l) ; 出発物 R_f : 0.75 ; 生成物 R_f : 0.35 。後処理 : 反応混合物を 120 ml の H_2O と 12 g の $Na_2S_2O_4$ 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 $NaHSO_3$ 溶液 (35 %) 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 $KHSO_4$ (3 %) 、 200 ml の水溶性飽和 $NaHCO_3$ 、および水溶性飽和 $NaCl$ 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 Na_2SO_4 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 3.56 g の (X X X I V - 1) を採取した。

[0 2 8 1]

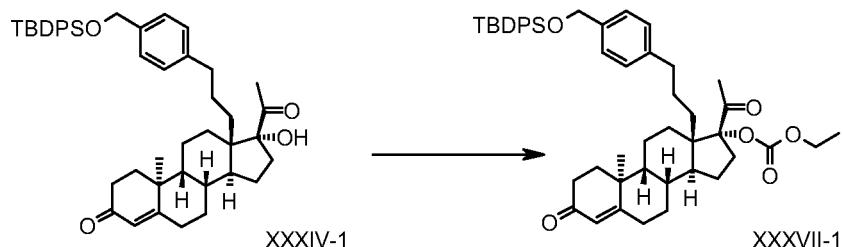
¹H-NMR (CDCl₃): 7.62 (d, 4H, 芳香族 H); 7.3 (m, 6-H, 芳香族 H); 7.25 (d, 2H, 芳香族 H); 7.03 (d, 2H, 芳香族 H); 5.65 (s, 1H, H-4); 4.65 (s, 2H, ベンジル -H); 2.7 - 0.8 (m, 26H, 脂肪族); 2.2 (s, 3H, 21-Me); 1.35 (s, 3H, 19-Me); 1.0 (s, 9H, *t*-Bu).

[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

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 Ag_2CO_3 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-TBDPS-オキシメチル-フェニル)-エチル]-17-ヒドロキシ-9,10-ブレグナ-4-エン-3,20-ジオン (XXXIV-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 度で攪拌した (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中で除去した後、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 (XXXVI-1) を採取した。

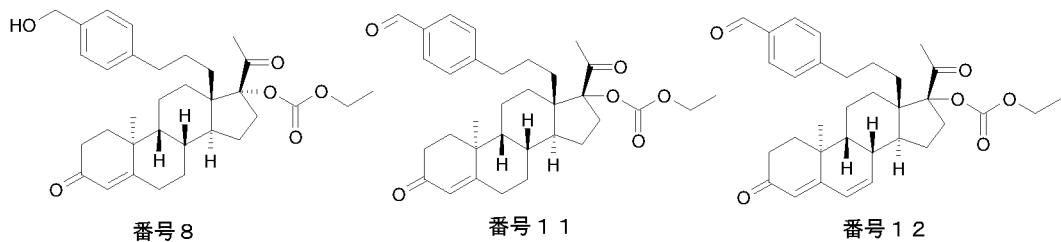
【 0 2 8 4 】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 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, CH₂ (OEt)); 2,95 (m, 1H); 2,1 (s, 3H, 21-CH₃); 1,4 (s, 3H, 19-CH₃); 1,25 (t, 3H, CH₃ (OEt)); 1,0 (s, 9H, tBu); 2,55-0,8 (m, 脂肪族 H).

[0 2 8 5]

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)

【化 7 3】



【 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、 T B A F 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 N a O C l で酸化させて、アルデヒド (第 11) を得た。対応するジドログステロン誘導体 (第 12) をもたらすために、アルデヒド (第 11) の D D Q 脱水素化を、 250 m g スケールで 3 通りのバッチで実施した。約 60 % の平均收率を達成した。反応をそれぞれ実施例 2c 、 3 、および 1e 、にそれぞれに上述したように行なった。

〔 0 2 8 7 〕

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)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 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, CH₂ (OEt)); 2,9 (m, 1H); 2,1 (s, 3H, 21-CH₃); 1,4 (s, 3H, 19-CH₃); 1,25 (t, 3H, CH₃ (OEt)); 2,5-1,0 (m, 脂肪族-H).

【 0 2 8 8 】

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

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 7.80 mg

[0 2 8 9]

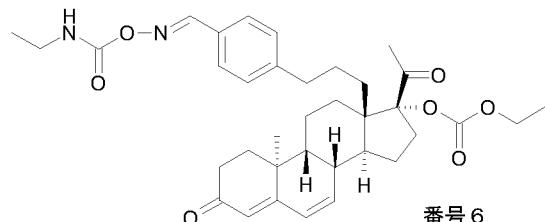
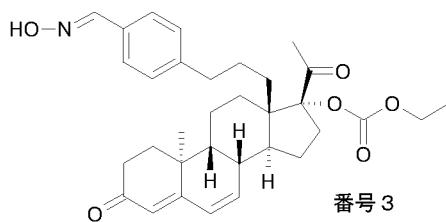
18 - [2 - (4 - ホルミル - フェニル) - エチル] - 3 , 20 - ジオキソ - (9 , 10) - プレグナ - 4 , 6 - ジエン - 17 - イル - 炭酸エチルエステル (第 12)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 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, CH₂ (OEt)); 2,95 (m, 1H); 2,1 (s, 3H, 21-CH₃); 1,35 (s, 3H, 19-CH₃); 1,2 (t, 3H, CH₃ (OEt)); 2,6-0,8 (m, 脂肪族-H).

[0 2 9 0]

15.) 18 - [2 - (4 - 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 3) および 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)

【化 7 4】



〔 0 2 9 1 〕

アルデヒド 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) 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。

[0 2 9 2]

18-[2-(4-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)-ブレグナ-4,6-ジエン-17-イル-炭酸エチルエステル
(第3)

出発物：第12化合物 4.80 mg (9.01 μmol)

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 3.76 mg

【0293】

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)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 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, CH₂ (OEt)); 3.4 (m, 2H, CH₂ (NEt)); 3.0 (m, 1H); 2.15 (s, 3H, 21-CH₃); 1.4 (s, 3H, 19-CH₃); 1.3 (t, 3H, OCH₂CH₃); 1.25 (t, 3H, NCH₂CH₃); 2.6-1.1 (m, 脂肪族-H).

【0294】

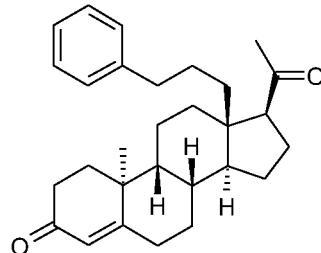
16.) さらに以下の典型的な化合物を、一般的な反応スキーム I I 、 I V 、 V 、および V I にそれぞれに示すように一般的な手順に従って製造した：

以下のレトロプロゲステロン誘導体第 16 、 18 、 20 、 22 、 24 、 26 、 28 、 30 、および 32 の合成を、対応するウィティッヒ試薬 Ph₃P = CH - Ar または Ph₃P = CH - HetAr 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 18 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 17 、 19 、 21 、 23 、 25 、 27 、 29 、 31 、および 33 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) 。

【0295】

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)

【化75】

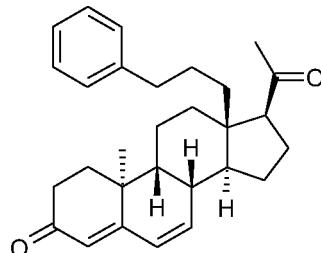


【0296】

ウィティッヒ試薬 : Ph₃P = CH - フェニル

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)

【化76】



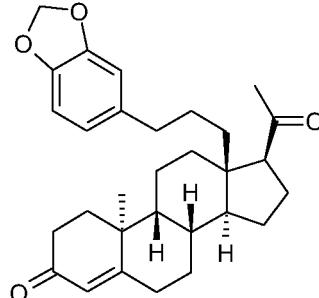
【0297】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 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-CH₃); 1,1 (s; 3H, 19-CH₃).

【0298】

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

【化77】

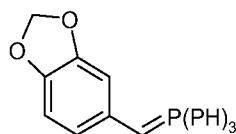


10

【0299】

ウェイティッヒ試薬：

【化78】

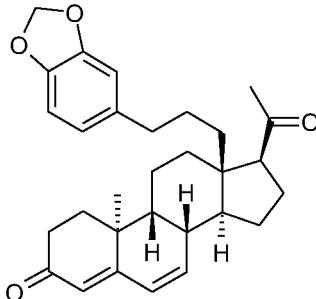


20

【0300】

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

【化79】



30

【0301】

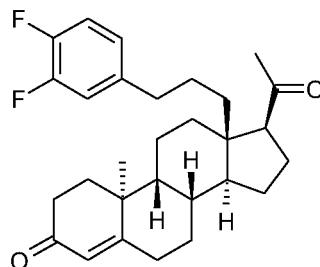
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6,65 (m, 3H, 芳香族 H); 6,1 (m, 2H, H-5, H-6); 5,9 (s, 2H, CH₂-アセタール); 5,6 (s, 1H, H-4); 2,95 (m, 1H); 2,05 (s, 3H, 21-CH₃); 1,1 (s; 3H, 19-CH₃); 2,6-0,9 (m, 脂肪族 H).

40

【0302】

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

【化80】



【0303】

10

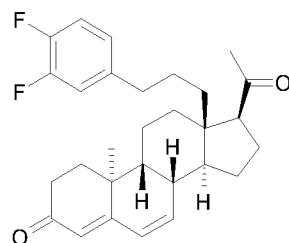
ウイティッヒ試薬: Ph₃P = CH - (3, 4 - デフルオロフェニル)

【0304】

11

18 - [2 - (3, 4 - デフルオロ - 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)

【化81】



20

【0305】

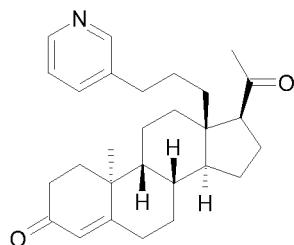
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,0 (ddd, 1H, 芳香族H); 6,9 (ddd, 1H, 芳香族H); 6,8 (m, 1H, 芳香族H); 6,1 (m, 2H, H-5, H-6); 5,6 (s, 1H, H-4); 2,9 (d, 1H); 2,5 (m, 2H, アリルH); 2,5-0,85 (m, 脂肪族H); 2,0 (s, 3H, 21-CH₃); 1,1 (s, 3H, 19-CH₃).

【0306】

30

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)

【化82】



【0307】

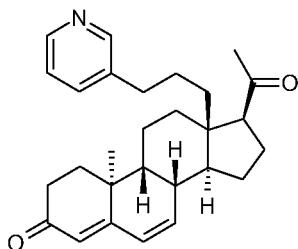
40

ウイティッヒ試薬: Ph₃P = CH - (ピリジン - 3 - イル)

【0308】

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)

【化83】



【0309】

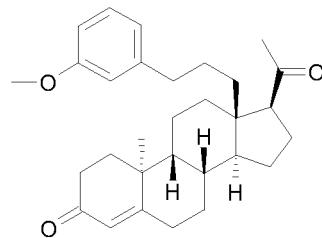
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.7 (s, 1H, 芳香族 H); 8.6 (d, 1H, 芳香族 H); 8.15 (d, 1H, 芳香族 H); 7.8 (t, 1H, 芳香族 H); 6.1 (m, 2H, H-5, H-6); 5.6 (s, 1H, H-4); 2.95 (m, 1H, 脂肪族 H); 2.85 (m, 2H, アリル H); 2.5-0.9 (m, 脂肪族 H); 2.05 (s, 3H, 21-CH₃); 1.1 (s, 3H, 19-CH₃).

10

【0310】

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)

【化84】



20

【0311】

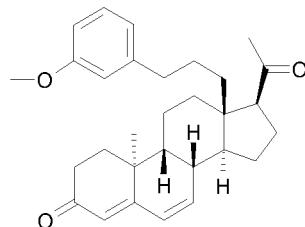
ウェイティッヒ試薬: Ph₃P = CH - (3 - メトキシフェニル)

【0312】

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)

30

【化85】



【0313】

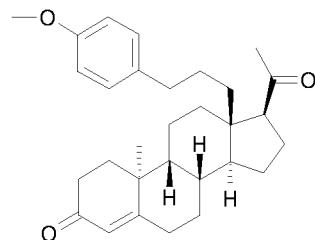
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (m, 1H, 芳香族 H); 6.75 (m, 1H, 芳香族 H); 6.7 (m, 2H, 芳香族 H); 6.1 (m, 2H, H-5, H-6); 5.6 (s, 1H, H-4); 3.75 (s, 3H, OMe); 2.95 (m, 1H); 2.6 (m, 2H, アリル H); 2.5-0.9 (m, 脂肪族 H); 2.0 (s, 3H, 21-CH₃); 1.1 (s, 3H, 19-CH₃).

40

【0314】

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)

【化 8 6】



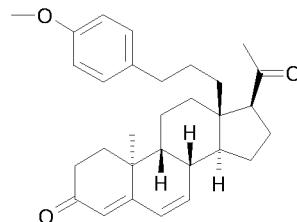
【 0 3 1 5 】

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

【 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 27)

【化 8 7】



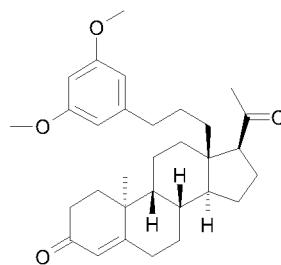
【 0 3 1 7 】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 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, 0Me); 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-CH₃); 1,1 (s; 3H, 19-CH₃).

【 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 28)

【化 8 8】

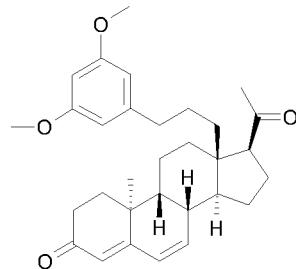


【 0 3 1 9 】

ウイティッヒ試薬: Ph₃P = CH - (3, 5 - ジメトキシフェニル)

18-[2-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-エチル]- (9,10)-ブレ
グナ-4,6-ジエン-3,20-ジオン(第29)

【化89】



【0320】

10

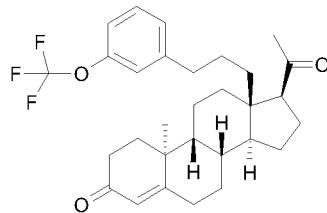
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6,35-6,25 (m, 3H, 芳香族 H); 6,1 (m, 2H, H-5, H-6); 5,6 (s, 1H, H-4); 3,73 (s, 6H, 2OMe); 2,95 (m, 1H); 2,6-0,9 (脂肪族 H); 2,0 (s, 3H, 21-CH₃); 1,15 (s, 3H, 19-CH₃).

【0321】

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)

【化90】

20



【0322】

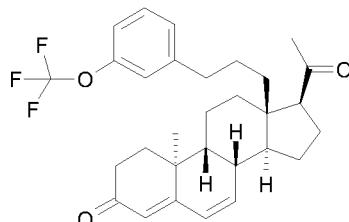
ウェイティッシュ試薬: Ph₃P = CH - (3,5 - トリフルオロメトキシフェニル)

【0323】

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)

【化91】

30



【0324】

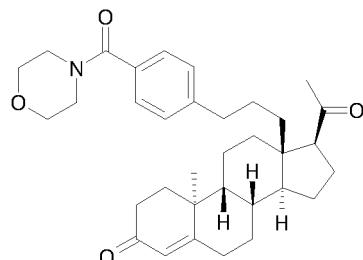
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (m, 1H, 芳香族 H); 7,07 (m, 1H, 芳香族 H); 7,0 (m, 2H, 芳香族 H); 6,1 (dd, 1H, H-6); 6,07 (d, 1H, H-5); 5,6 (s, 1H, H-4); 2,9 (m, 1H); 2,6 (m, 2H, アリルH); 2,5-0,9 (m, 脂肪族 H); 2,0 (s, 3H, 21-CH₃); 1,15 (s, 3H, 19-CH₃).

40

【0325】

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)

【化92】



【0326】

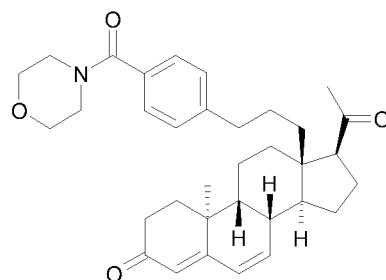
10

ウイティッヒ試薬: Ph₃P = CH-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]

【0327】

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

【化93】



20

【0328】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 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-CH₃); 1.2 (s, 3H, 19-CH₃).

【0329】

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 l ' E v e s c a u l t , F r a n c e) で実施した。

【0330】

実施内容

リガンドとして 3H-R5020 と、プロゲステロン受容体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 - 814) への結合を測定した。Hurd および Moudgil [1988] によって記述されるようにアッセイを実施した。

40

【0331】

リガンドとして 3H-R5020 と、プロゲステロン受容体源として MCF7 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 - 814h) への結合を測定した。Eckert および Katzenellenbogen [1982] によって記述されるようにアッセイを実施した。

【0332】

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。

【0333】

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pKi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 (pKi)
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)

I I . 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、T 47D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、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 C L S C e l l L i n e s S e r v i c e (H i l d a s t r a s s e 21, D - 6 9 2 1 4 E p p e l h e i m , G e r m a n y) 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 / ウエルで96ウェルプレートに細胞を平板培養した：R P M I 1640培地 (10% F B S、1mMのピルビン酸ナトウムM E M、10mMのヘペス、0.01mg / mlのウシインスリン、および25μg / 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1nM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200μlのダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (P B S (-)) 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%のホルムアルデヒトで、22で15分間固定した。細胞をP B Sで洗浄した後、100μlのパラ-ニトロ-フェノール (p N P P) 溶液 (p N P P L i q u i d S u b s t r a t e S y s t e m ; S i g m a) 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。100μlの1N N a O Hで反応を中断させ、405nmで分光光度計 (V i c t o r , P e r k i n E l m e r) 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 (1nMジドロゲステロンで100%として) として、または抑制 (1nM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：

$$\% \text{ 刺激} = (\text{作用化合物} - \text{基準}) / (\text{作用ジドロ} 1 \text{ nM} - \text{基準}) \times 100$$

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

各化合物について%抑制 (P I) と%刺激 (P S) それぞれを100nM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、I C 50値 (拮抗性効力について; I C 50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E C 50値 (アゴニスト効力について; E C 50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

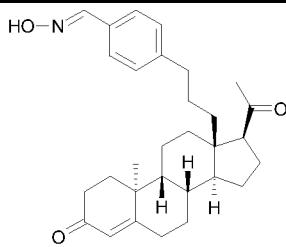
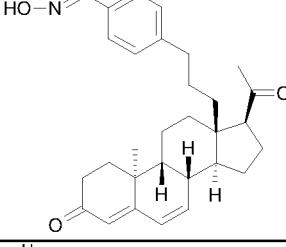
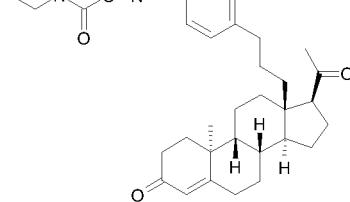
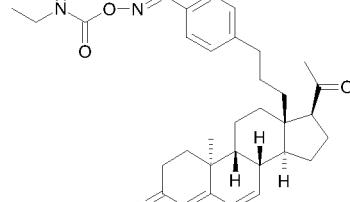
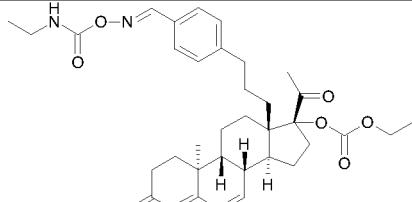
【0340】

結果

A Pアッセイの結果を以下表に示す。

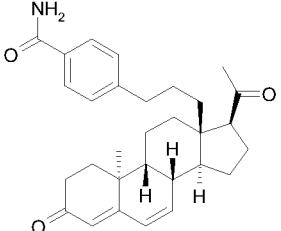
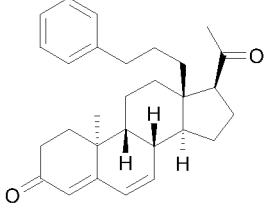
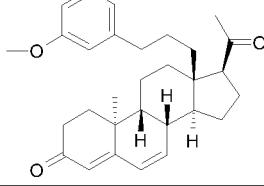
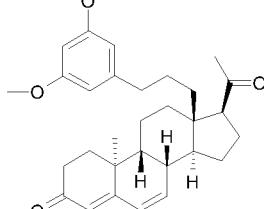
【0341】

【表2】

化合物番号	化合物の構造	AP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】

【表3】

化合物番号	化合物の構造	AP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

10

20

30

40

50

【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す。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を越える、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す。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または他の純粋な坑プロテスチン（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す。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坑プロテス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】

I V . 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、Elegirl [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、卵巣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F2の抑制によって、ならびに子宮および卵巣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巣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回の規則的な卵巣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CO₂窒息死させる。卵巣と子宮を収集し、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坑黄体融解活性を評価する（図1）。ミフェプリストン（RU486）等の坑プロゲス

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 μm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、オナブリストンまたはミフェブリストン（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 μM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 μM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100nM未満または10nM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 μM未満の濃度で、好ましくは100nM未満、より好ましくは10nM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 μM未満の濃度で、好ましくは1 μM未満、より好ましくは100nM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、120mg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
フュームドニ酸化ケイ素	10
ステアリン酸	10
合計	230

【0358】

成分を混合し、圧縮して、各230mgの重さの錠剤を形成する。

【0359】

I I I . 坐薬

【表6】

各1mg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

10

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2g容量の座薬の流し込み型に注ぎ、冷却させる。

【0361】

I V . 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。

【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

・D i L o r e n z y D . ; A l b e r t i n e A . ; Z a v a D . (1991)

40

50

-) : Progestin 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, Wittlehaar 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 progesteron 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. (1950)

- 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 progestrone 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, anti-progestogenic and anti-glucocorticoid substances." *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 16(7): 545-51. Review
- Spitz IM. "Progesterone antagonists and progestrone receptor modulators: an overview" *Steroids.* 2003 68(10-13): 981-93 20
- Spitz IM. "Progesterone antagonists and progestrone receptor modulators" *Expert Opin Investig Drugs.* 2003 12(10): 1693-707. Review
- Spitz IM. "Progesterone receptor antagonists and selective progestrone 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
- 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. & Halkes 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. & Halkes 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
- ・Zahradník (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

10
・Zhang P, Fensome A, Wrobel J, Winneker R,

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

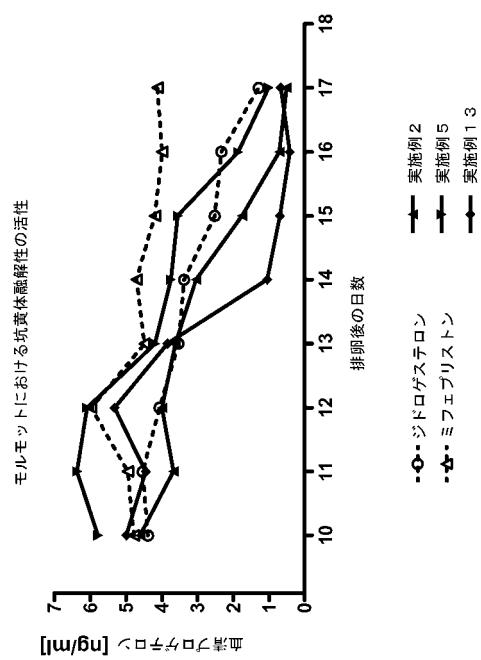
20
【図面の簡単な説明】

【0365】

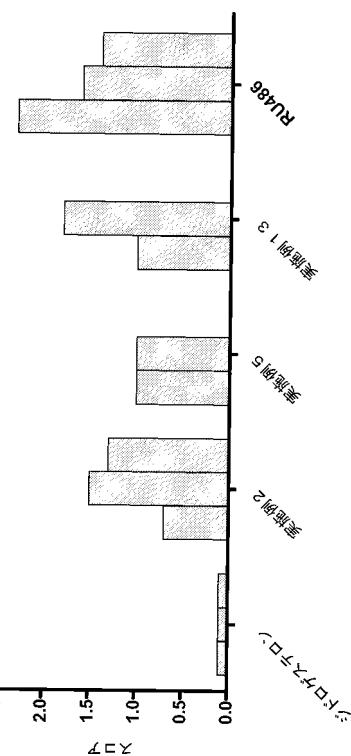
【図1】図1は、モルモットにおける排卵後10日目から17日目までの処置期間にわたる血清プロゲステロンプロファイルの決定により評価されたジドロゲステロン（PR作用薬）、ミフェブリストン（PR拮抗薬）、および本発明の化合物の抗黄体融解性の活性を示す。

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）、ミフェブリストン（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

International application No
PCT/EP2006/066842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
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 -/-

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier 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.

Z 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.O. Box 5018 Patenten 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2006/066842

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

A	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	1-27
---	---	------

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational 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 5.4(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, L, C, 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 ゼーンデ 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 キルヒヴィーア 32
(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 37
(72) 発明者 クリストイアーネ ベッカー ドイツ連邦共和国 ハノーファー ブランデシュトラーセ 10
(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 15 ピス
(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 タールシュトラーセ 194
(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 シュトラーセ 5
(72) 発明者 ピーター クリンガー - ダブル ドイツ連邦共和国 グリースハイム プフツエンシュトラーセ 67

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