

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6366696号  
(P6366696)

(45) 発行日 平成30年8月1日(2018.8.1)

(24) 登録日 平成30年7月13日(2018.7.13)

(51) Int.Cl.

F 1

C07J 31/00	(2006.01)	C07J 31/00	C S P
A61K 31/58	(2006.01)	A61K 31/58	
A61P 11/02	(2006.01)	A61P 11/02	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 29/00	
A61P 37/08	(2006.01)	A61P 37/08	

請求項の数 6 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-516309 (P2016-516309)
(86) (22) 出願日	平成26年5月28日 (2014.5.28)
(65) 公表番号	特表2016-520122 (P2016-520122A)
(43) 公表日	平成28年7月11日 (2016.7.11)
(86) 國際出願番号	PCT/IN2014/000359
(87) 國際公開番号	W02014/192027
(87) 國際公開日	平成26年12月4日 (2014.12.4)
審査請求日	平成29年4月21日 (2017.4.21)
(31) 優先権主張番号	1881/MUM/2013
(32) 優先日	平成25年5月28日 (2013.5.28)
(33) 優先権主張國	インド (IN)

(73) 特許権者	508265424 スン プハルマ アドバンセド リサーチ カンパニー リミテド インド国 マハラシュトラ ムンバイ-4 00093 アンデリ (イースト) オフ マハカリ カベス ロード マハル イン ダストリアル エステート 17/ビー
(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(72) 発明者	ジテン ランクフホドブハイ パテル インド国 390020 バロダ タンダ ルジャ ロード ネアル ブラトハム エ ンクラベ ニマ コムポウンド スン プ ハルマ アドバンセド リサーチ セント レ

最終頁に続く

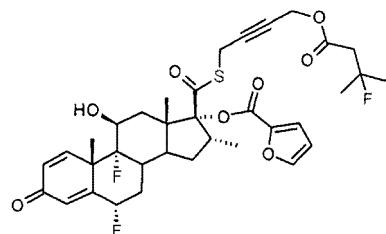
(54) 【発明の名称】 S-[4-(3-フルオロー-3-メチルブチリルオキシ)ブタ-2-イニル] 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -ジフルオロー-17 $\alpha$ -(フラン-2-イル)カルボニルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-16 $\alpha$ -メチ

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式Iの化合物

## 【化 1】



10

式 I

。

## 【請求項 2】

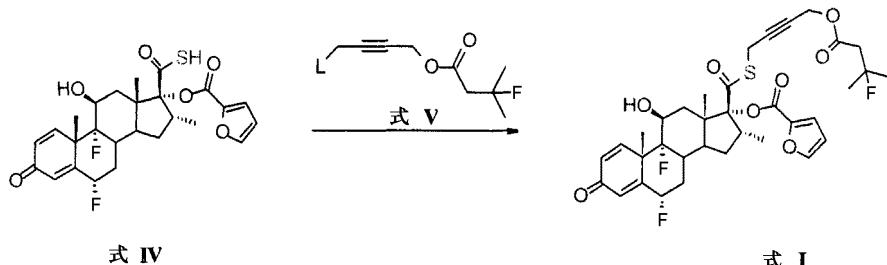
ヒトにおける炎症性病態又はそれに関連する症状を治療又は緩和するための医薬組成物であって、請求項1記載の化合物を含む、前記医薬組成物。

## 【請求項 3】

式Vのアルキン部分による式IVの化合物のアルキル化を含む、請求項1記載の式Iの化合物を製造する方法：

20

【化2】



(式中、式Vの化合物において、Lは脱離基を表す)。

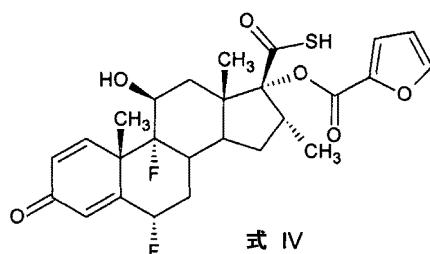
10

【請求項4】

請求項1記載の式Iの化合物を製造する方法であつて、

a. 式IVの化合物の

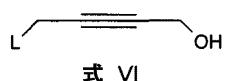
【化3】



20

式VIの化合物によるアルキル化により

【化4】

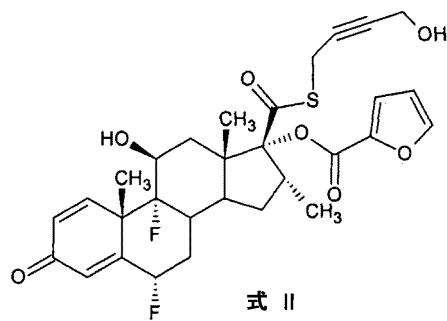


(式中、Lは脱離基である)

30

式IIの化合物を得ること

【化5】

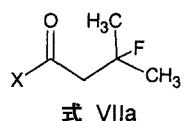
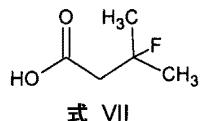


40

及び

b. 式IIの化合物を、式VIIの化合物又は式VIIaの化合物により処理すること

【化6】



(式中、Xはハロゲンである)

50

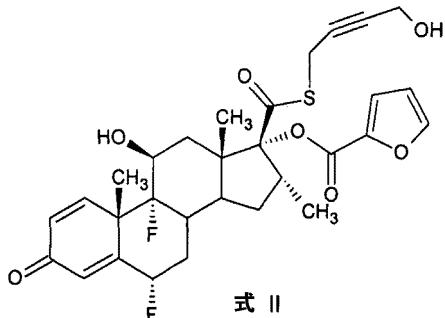
を含む、前記方法。

**【請求項 5】**

請求項1記載の式Iの化合物を製造する方法であって、

a. 式IIの化合物を

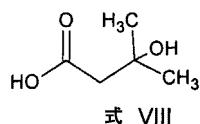
**【化 7】**



10

式VIIIの化合物によりアシル化して

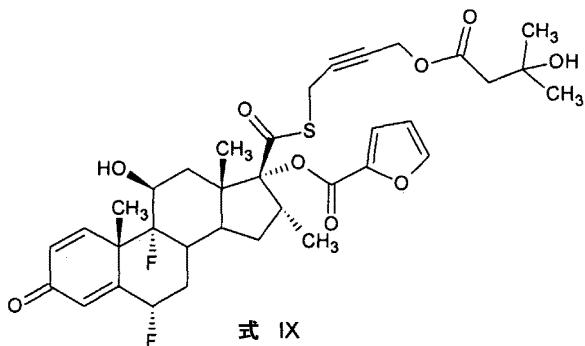
**【化 8】**



20

式IXの化合物を得ること

**【化 9】**



30

及び

b. 式IXの化合物をフッ素化すること

を含む、前記方法。

**【請求項 6】**

Xがクロロである、請求項4記載の方法。

**【発明の詳細な説明】**

40

**【技術分野】**

**【0 0 0 1】**

(関連出願)

本願は、2013年5月28日に出願されたインド特許出願第1881/MUM/2013号の利益を主張し、該出願は参照により本明細書に組み込まれる。

**【0 0 0 2】**

(発明の分野)

本発明は、アンドロスタン系列の新規抗炎症化合物であるS-[4-(3-フルオロ-3-メチルブチリルオキシ)ブタ-2-イニル]6<sub>-,9</sub>-ジフルオロ-17<sub>-</sub>(フラン-2-イル)カルボニルオキシ-11<sub>-</sub>ヒドロキシ-16<sub>-</sub>メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17<sub>-</sub>カルボチオ

50

アート及び炎症性病態を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

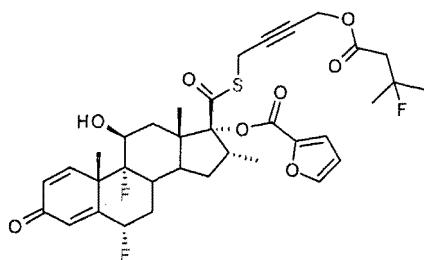
抗炎症性を有するコルチコステロイド(又はグルココルチコイド)は、皮膚、気道、眼、消化管、関節、CNSなどの炎症性病態又は疾患、並びにいくつかの自己免疫疾患の治療に広く使用されている。グルココルチコイドによる治療が処方される炎症性皮膚疾患のいくつかは、湿疹、乾癬、アレルギー性皮膚炎、そう痒症、過敏症反応などである。グルココルチコイドが使用される気道の炎症性又はアレルギー性病態には、鼻、喉、又は肺の疾患、例えば、鼻炎(花粉症を含む)、鼻ポリープ、喘息(アレルゲン誘発性喘息反応を含む)、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、線維症などがある。グルココルチコイド投与は、潰瘍性大腸炎及びクローゼン病などの炎症性腸疾患;並びに自己免疫疾患である関節リウマチなどの炎症性関節疾患にも利用される。しかし、コルチコステロイドの投与は一般的に、所望の薬理学的作用の他に、標的組織から離れた部位でいくつかの望ましくない又は有害な副作用、いわゆる全身作用を起こし得る。そのようなコルチコステロイドの長期使用は、視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸抑制、広範な免疫抑制、創傷の治癒の遅れ、骨代謝の増大、成長障害、筋衰弱又は萎縮、消化性潰瘍、皮膚菲薄化、糖尿病、肥満、高血圧、水分貯留、プロゲステロン及びエストロゲン関連疾患を含む重篤な望ましくない全身作用の発生により制限される。したがって、慢性治療に使用される場合、治療量で全身作用が最小限又は好ましくは全くない、標的組織で強力な抗炎症活性を有するグルココルチコイドを有することが望ましい。10

【発明の概要】

【0004】

本発明は、式Iの新規なグルココルチコイド化合物S-[4-(3-フルオロ-3-メチルブチリルオキシ)ブタ-2-イニル]6<sub>α</sub>,9<sub>β</sub>-ジフルオロ-17<sub>α</sub>-(フラン-2-イル)カルボニルオキシ-11<sub>α</sub>-ヒドロキシ-16<sub>α</sub>-メチル-3-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17<sub>β</sub>-カルボチオアートに関する。20

【化1】



式 I

【0005】

式Iの化合物は、炎症のインビボモデルにおいて、従来技術に開示されている化合物に比べて優れた安全性指標を示す。40

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】図1：オボアルブミンにより感作及び曝露されたモルモットにおけるオボアルブミン誘発性の血管浸透性に対する式Iの化合物鼻腔内製剤の作用。

【図2】図2：モルモットにおける鼻腔内圧のオボアルブミン誘発性の変化。

【図3】図3：モルモットにおけるオボアルブミン誘発性の結膜血管浸透性に対する作用。50

【図4】図4：ウサギのIOPに対する眼科用ステロイドの作用。

【発明を実施するための形態】

## 【0007】

## (定義)

「安全性指標」は、その安全性に対してその効能を示す尺度を指す。本明細書で言及される通り、それは、その安全性に関してその有効性を示す任意の尺度を示す。例えば、それは、望まれる効果を生み出す投与量に対する望まれない効果を生み出す投与量の比で測定され得る。それは、通常、望まれる効果及び望まれない効果のED<sub>50</sub>値を決定し、望まれる効果のED<sub>50</sub>に対する望まれない効果のED<sub>50</sub>の比を計算して測定される。例えば、Sephadex(登録商標)肺浮腫モデルにおいて、安全性指標は、ED<sub>50</sub>胸腺退縮/ED<sub>50</sub>肺浮腫の比で測定できる。安全性指標は、特定の投与量での望まれない効果のパーセントに対する望まれる効果のパーセントの比としても表すことができ、例えば、本明細書に例示されるコットンペレット肉芽腫試験において、特定の投与量での、胸腺重量の減少パーセントに対する肉芽腫の阻害パーセントの比が使用される。

10

## 【0008】

病態を「治療すること」は、臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るために処置を講じることを指す。本発明の目的には、有益又は所望の臨床結果には、1つ以上の症状の緩和又は改善、疾病進行の遅延又は緩徐化、病態の安定化、及び以下に記載される他の有益な結果があるが、これらに限定されない。

## 【0009】

用語「投与」は、全身及び/又は局所の投与を指す。

20

用語「全身性投与」は、投与された物質が体全体のいくつかの器官若しくは組織に影響を与えるか、又は投与された物質が標的部位に到達する際に体全体のいくつかの器官又は組織を通りぬけ得るような非局所投与を指す。

## 【0010】

本明細書で使用される用語「経口投与」は、口を経由する摂取による、又は食道を含む消化管系の他の部分を経由する化合物の投与を指す。経口投与に好適な医薬組成物は、例えば、錠剤(圧縮錠、コート錠、又は素錠を含む)、ペレット剤、丸剤、ロゼンジ剤、ハード若しくはソフトカプセル剤、水性若しくは油性懸濁剤、乳剤、分散性粉末剤若しくは顆粒剤、シロップ剤、又はエリキシル剤などを含み得る。

## 【0011】

用語「非経口投与」は、消化管以外で化合物が哺乳動物に投与されるあらゆる経路を指し、それらを含むが、そのような経路の非限定的な例には、静脈内注射、動脈内注射、筋肉内注射、及び静脈ライン、カニューレ、カテーテルなどによる注入がある。非経口投与に好適な医薬組成物は、例えば、静脈内、皮下、筋肉内、関節内、血管内、又は注入投薬などのための滅菌された液剤、懸濁剤、又は乳剤を含み得る。

30

## 【0012】

用語「局所適用」及び「局所適用された」は、哺乳類の皮膚の最外層への適用を指すように本明細書において互換的に使用され、皮膚に擦り込む、ブラシで塗る、塗布する、塗り広げる、及び撫でつけることによる適用を含む。局所投与に好適な医薬組成物は、例えば、軟膏、クリーム、水性又は油性の液剤又は懸濁剤、経皮パッチ、フィルム、ゲル、ローションなどを含み得る。

40

## 【0013】

本明細書で使用される用語「局所投与」は、特定の部位又はその付近での投与を指す。局所投与に好適な医薬組成物は、例えば、点眼薬/点耳薬/点鼻薬、皮膚科/眼科用途のクリーム/軟膏、スプレー剤、エアゾール剤、吹送、吸入のための散剤、噴霧療法用の液剤/懸濁剤などを含み得る。

## 【0014】

最適な投与方法は、各個体の場合で、治療すべき病態の性質及び重症度並びに各場合に使用される本発明の化合物の性質に依存する。

## 【0015】

(発明の詳細な説明)

50

本発明は、式Iの化合物を提供する。本発明は、抗炎症剤による治療に反応する患者の炎症性病態を治療又は緩和する方法であって、前記患者に、有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法も提供する。式Iの化合物は、0.01mg～10mgの投与量範囲で投与できる。用語「投与量」は、単一投与として投与される所定の分量又は量の有効成分を含む物理的に分離した単位を指す。

#### 【0016】

所望の生物学的效果を得るために使用される本発明の化合物の投与量は、いくつかの因子、例えば、意図される用途、望まれる治療の期間、投与の種類又は経路、投薬の頻度、及び患者の臨床状態による。投薬の頻度又は化合物の投与量の投与の頻度は、一般的に、1日1～3回である。

10

#### 【0017】

本発明の一実施態様において、該方法は、ヒトの炎症性病態又はそれに関連する症状を治療又は緩和することを含み、それを必要とする前記ヒトに、有効量の式Iの化合物を投与することを含む。

#### 【0018】

本発明の別な実施態様において、方法は、ヒトにおける季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、通年性非アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、再発性副鼻腔炎、鼻ボリープからなる群から選択される疾患に関連する炎症性病態又は症状を治療又は緩和することを含み、それを必要とする前記ヒトに、有効量の式Iの化合物を、鼻腔内投与することを含む。該方法は、0.01～2.5mgの範囲の1日あたりの鼻腔内投与量での式Iの化合物の投与に関する。より好ましくは、方法は、0.05mg～1.0mgの範囲の1日あたりの鼻腔内投与量での式Iの化合物の投与に関する。季節性アレルギー性鼻炎を患っている患者を治療するための好ましい実施態様において、0.1～0.4mgの投与量を、1日2回(BID)レジメンで鼻腔内投与することができ、1日あたりの鼻腔内投与量が0.2～0.8mgになる。

20

#### 【0019】

別な実施態様において、方法は、ヒトにおける喘息、慢性閉塞性肺疾患、細気管支炎、クループ、気管支肺異形成症、間質性肺疾患などの上気道若しくは下気道又は肺のアレルギー性、非アレルギー性、及び/又は炎症性疾患からなる群から選択される呼吸器疾患に関連する炎症性病態又は症状を治療又は緩和することを含み、吸入経路により、それを必要とする前記ヒトに、有効量の式Iの化合物を投与することを含む。吸入経路による本発明の化合物の投与のための投与量は、0.05mg～10mgの範囲である。

30

#### 【0020】

別な実施態様において、方法は、ヒトにおける湿疹、乾癬、アレルギー性皮膚炎、接触性皮膚炎、そう痒症、及び過敏症反応からなる群から選択される皮膚疾患に関連する炎症性病態又は症状を治療又は緩和することを含み、局所経路により、それを必要とする前記ヒトに、有効量の式Iの化合物を投与することを含む。

#### 【0021】

別な実施態様において、方法は、ヒトにおける過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローアン大腸炎などの炎症性腸状態、変形性関節症からなる群から選択される全身性炎症性疾患又は関節リウマチがあるがこれに限定されない自己免疫疾患に関連する炎症性病態又は症状を治療又は緩和することを含み、経口又は非経口経路により、それを必要とする前記ヒトに、有効量の式Iの化合物を投与することを含む。

40

#### 【0022】

さらに別な実施態様において、方法は、ヒトにおけるアレルギーによる眼の炎症(非限定的に、季節性/通年性アレルギー性結膜炎など)、角膜炎、春季カタル、アトピー性角結膜炎、巨大乳頭結膜炎、皮膚結膜炎、(接触アレルギー)、瞼裂斑炎、及び上強膜炎などの慢性病態からなる群から選択される眼又は耳鼻咽喉の炎症性疾患に関連する炎症性病態又は症状を治療又は緩和することを含み、局所経路により、それを必要とする前記ヒトに、有効量の式Iの化合物を投与することを含む。

#### 【0023】

50

ヒトの使用の他に、本発明の化合物は、獣医学において、抗炎症剤及び抗アレルギー剤として用いられ得る。本発明の化合物は、さらなる臨床評価を受ける。

本発明のさらなる態様によると、本発明の化合物を、1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体と共に含む、炎症性病態の治療に使用するための医薬組成物が提供される。

#### 【0024】

一実施態様において、本発明の化合物は、グルココルチコイド受容体への結合及びその受容体を介するその後の反応により、特に局所投与時に強力な抗炎症作用又は抗アレルギー作用を引き出す。

インビトロ受容体結合試験において、本発明の化合物は、良好な効力及びヒトグルココルチコイド受容体に対する選択性を示した。 10

#### 【0025】

炎症及びアレルギーの動物モデルにおいて、本発明の化合物は、全般的に、非常に良好な效能、作用時間、及び驚くほど低い全身性副作用を示した。本発明の化合物は、低い経口バイオアベイラビリティ及び短い全身血漿半減期など、局所ステロイドのための望ましい属性を有し、そのため、他のグルココルチコイドに見られるものとは違って、全身性副作用を起こしにくいということになる。

#### 【0026】

本発明の化合物は、本明細書の実施例によりさらに記載及び説明される炎症のインビトロモデルにおいて試験されると、最小限の副作用と共に著しい抗炎症活性を示した。本発明の化合物は、従来技術に開示された化合物より数倍向上した、非常に高い安全域(安全性指標)を示した。 20

#### 【0027】

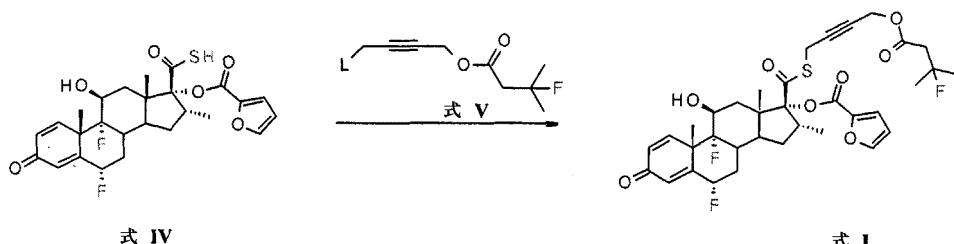
##### (製造のプロセス)

本発明の別な態様は、本発明の式IVの化合物の製造プロセスである。

一実施態様において、本発明の化合物は、スキームIに示される通り、式Vのアルキン部分によるアルキル化により、式IVのチオ酸から一工程で製造される。

#### 【化2】

スキーム-I



#### 【0028】

式Vの化合物において、Lは、脱離基(例えば、ハロゲン原子、メシリル又はトシリル基など)を表し、好ましくはLはクロロである。 40

#### 【0029】

アルキル化反応は、好都合には、不活性な有機極性溶媒、例えば、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなど、又はこれらの混合物中で、好ましくはアセトン中で好適な塩基の存在下で実施できる。好適な塩基の例は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ又はアルカリ土類金属炭酸塩、好ましくは炭酸カリウムである。

#### 【0030】

式IVの化合物は、以下の公知の方法、例えば、Gordon J. Phillipsらの文献(J. Med. Chem., 37, 3717-3729 (1994));US4335121; PCT公報WO 04/001369又はWO 04/039827により 50

製造できる。

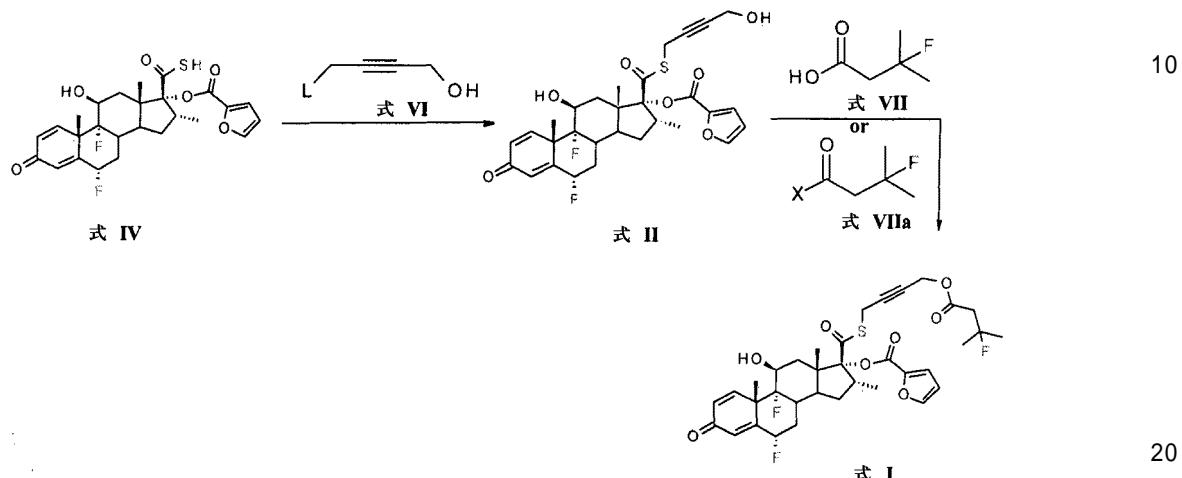
式Vの化合物は、当業者に公知の方法により製造できる。

【0031】

別な実施態様において、本発明の化合物は、スキームIIに示される2工程プロセスで製造される。

【化3】

スキーム-II



【0032】

式Iの化合物の製造は、当業者に公知の方法による、縮合剤の存在下、不活性な溶媒中の式IIの化合物と式VIIの化合物との縮合を含む。或いは、式VIIaの化合物（式中、Xは、ハライド、好ましくはクロロを表す）を使用して、好適な塩基の存在下で式IIをアシル化して、式Iの化合物を得ることができる。

【0033】

式IIの化合物は、式VIの化合物（式中、Lは、脱離基（例えば、ハロゲン原子、メシリ又はトシリ基など）を表し、好ましくはLはトシリである）による、式IVの化合物のアルキル化により製造できる。

【0034】

アルキル化反応は、好都合には、不活性な有機極性溶媒、例えば、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなど、好ましくはアセトン中で、好適な塩基の存在下で実施できる。好適な塩基の例は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ又はアルカリ土類金属炭酸塩、好ましくは炭酸カリウムである。

【0035】

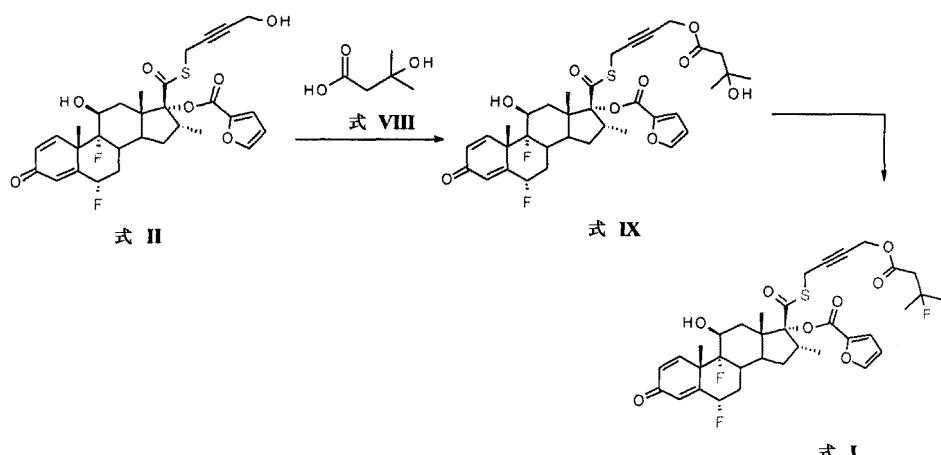
さらに別な実施態様において、本発明の化合物は、スキームIIIに示される式IIの化合物からの2工程で製造される。

30

40

## 【化4】

スキーム-III



## 【0036】

式Iの化合物を製造するプロセスは、式IXの化合物を、フッ素化試薬と、好適な溶媒中で反応させることを含む。

フッ素化試薬の例には、フッ化水素酸(例えば、HF水溶液、HF-ピリジン)、四フッ化硫黄(SF<sub>4</sub>)、三フッ化ジメチルアミノ硫黄、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(DAST)、三フッ化モルホリノ硫黄、Selectfluor(登録商標)などがある。好ましくは、フッ素化は、ジクロロメタン溶媒中でDASTを使用して実施される。

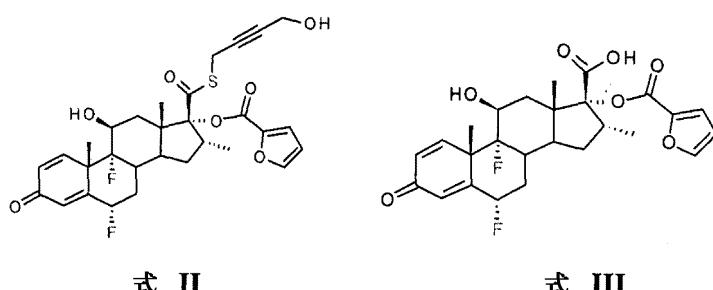
## 【0037】

式IXの化合物は、簡便には、当業者に公知な方法により、不活性な溶媒中の不活性な塩基及び/又は好適な触媒の存在下、式IIの化合物と式VIIIの化合物との縮合により製造できる。

## 【0038】

本発明の化合物は、非常に効率的な加水分解を受けて式IIの代謝物になるが、それはインビトロのグルココルチコイド受容体結合アッセイにおいて類似の効力を有する。しかし、驚くべきことに、式IIの化合物は、クロトンオイル耳介浮腫などの抗炎症効能の局所インビオモデルにおいて、本発明の化合物よりも著しく効力が劣った。本発明の化合物と式IIの化合物は両方とも肝代謝を受けて、不活性代謝物、式IIIの化合物を生み出す。式IIIのこの代謝物は、インビトロのグルココルチコイド受容体結合アッセイにおいて、効力が、本発明の化合物及び式IIの化合物の数分の一である(式IのIC<sub>50</sub>、2.3nMに対して式IIIでは0.1 μMで2%阻害)。

## 【化5】



以下の非限定的な例は本発明を説明する。

## 【実施例】

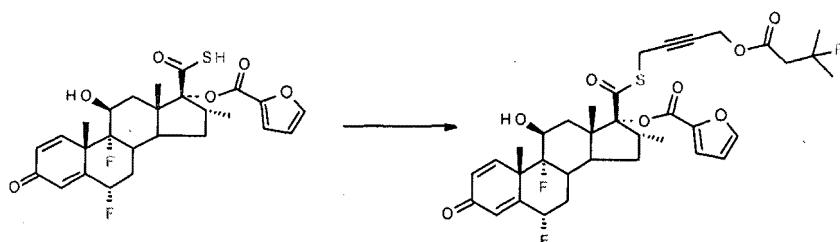
## 【0039】

(実施例1: S-[4-(3-フルオロ-3-メチルブチリルオキシ)ブタ-2-イニル]6-,9-ジフル

50

オロ-17-(フラン-2-イル)カルボニルオキシ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオアート)

## 【化6】



10

アセトン(25ml)中の6,9-ジフルオロ-17-(フラン-2-イル)カルボニルオキシ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸(5.0g、9.87mmol)と、4-クロロ-1-(3-フルオロ-3-メチルブチリルオキシ)-ブタ-2-イン(2.24g、1.085mmol)と、無水炭酸カリウム(1.5g、10.85mmol)の混合物を、窒素ブランケット下で、25~30℃で3時間攪拌した。DM水(100ml)を加え、25~30℃で1時間攪拌した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、60~65℃で乾燥させた。生じた乾燥生成物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中1%メタノール)により精製し、標記化合物を白色の固体として得た。

## 【化7】

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.05(d, J=6.99Hz, 3H), 1.20(s, 3H), 1.36-1.40(m, 1H), 1.46(s, 3H), 1.51(s, 3H), 1.55(s, 3H), 1.74-1.98(m, 3H), 2.28-2.53(m, 4H), 2.68(d, J=17.80Hz, 2H), 2.74(s, 1H), 3.45(m, 1H), 3.66(d, J=16.71Hz, 1H), 3.76(d, J=16.61Hz, 1H), 4.43(d, J=7.16Hz, 1H), 4.54(d, J=15.35Hz, 1H), 4.79(d, J=15.32Hz, 1H), 5.33-5.49(m, 1H), 6.40(d, J=10.16Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 6.50(br-s, 1H), 7.12(d, J=3.11Hz, 1H), 7.17(d, J=10.09Hz, 1H), 7.59(s, 1H).

30

<sup>13</sup>C NMR (50.33MHz in CDCl<sub>3</sub>), δ: 16.94(q), 17.76(q), 18.45(t), 23.63(q,d, J=5.36), 27.32(q,d, J=24.02), 27.53(q,d, J=23.93), 33.27 (d,dd, J<sub>1</sub>=19.35, J<sub>2</sub>=11.08), 34.34(t,d, J=21.56), 34.56(t), 36.33(t), 37.18(d), 43.47(d), 46.26(t,d, J=25.29), 48.77(s,dd, J<sub>1</sub>=22.37, J<sub>2</sub>=3.62), 49.98(s), 53.05(t), 72.09(d,d, J=37.06), 76.95(s), 82.57(s), 87.11(d,d, J=183.92), 93.79(s,d, J=170.16), 97.49(s), 99.79(s,d, J=177.49), 112.66(d), 119.46(d), 147.77(d), 121.45(d,d, J=12.80), 130.50(d), 144.19(s), 152.00(d), 157.55(s), 162.67(s, d, J=13.59), 170.06(s,d, J=8.15), 195.00(s), 186.38(s).

40

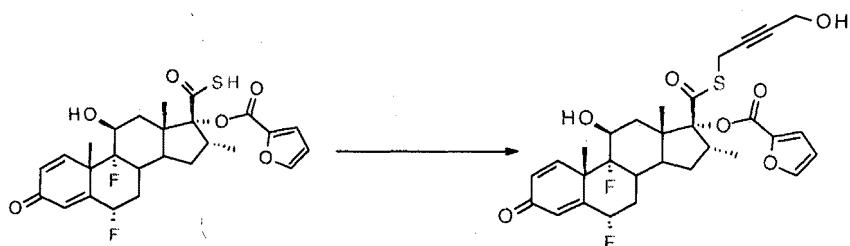
IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup>: 3357(br, m), 2980(m), 2945(m), 1727(s), 1707(s), 1667(s), 1622(m), 1606(m), 1301(m), 1176(m), 992(m), 771(m).

質量: 677.47m/z [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0040】

(実施例2: S-(4-ヒドロキシ-ブタ-2-イニル)6,9-ジフルオロ-17-(フラン-2-イル)カルボニルオキシ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオアート)

## 【化8】



アセトン(170ml)中の6<sup>o</sup>,9<sup>o</sup>-ジフルオロ-17<sup>o</sup>-(フラン-2-イル)カルボニルオキシ-11<sup>o</sup>ヒドロキシ-16<sup>o</sup>-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17<sup>o</sup>-カルボチオ酸(34.0g、67mmol)と、4-ヒドロキシ-1-トシリオキシ-ブタ-2-イン(17.8g、74mmol)と、無水炭酸カリウム(11.11g、80mmol)の混合物を、窒素プランケット下、25~30℃で1時間攪拌した。反応混合物をDM水(500ml)でクエンチし、25~30℃で1時間攪拌した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、70~75℃で乾燥させ、標記化合物を灰白色固体として得た。

## 【化9】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in CDCl<sub>3</sub>+DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 1.02(d, *J*=7.08Hz, 3H), 1.13(s,3H), 1.32-1.37(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.66-2.02(m, 4H), 2.07-2.32(m,4H), 3.38-3.41(m, 1H), 3.70(d, *J*=16.32,1H), 3.78(d, *J*=16.35Hz, 1H), 4.12-4.15(m, 2H), 4.33(d, *J*=6.37,1H), 4.88(t, *J*=5.92,1H), 5.14(m,1H), 5.36-5.53(m,1H), 6.29-6.32(m, 2H), 6.54(dd, *J*<sub>1</sub>=3.47Hz, *J*<sub>2</sub>=1.72Hz 1H), 7.11(d, *J*=3.46,1H), 7.25(d, *J*=10.45Hz, 1H), 7.66(m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (50.33MHz in CDCl<sub>3</sub>), δ: 15.79(q), 16.70(q), 17.70(t), 22.66(q,d, *J*=5.34Hz), 32.10(d,dd *J*<sub>1</sub>=18.93Hz, *J*<sub>2</sub>=11.02Hz), 33.36(t,d, *J*=19.73Hz), 33.36(t), 34.98(t), 36.02(d), 42.77(d), 47.69(s, dd *J*<sub>1</sub>=21.39Hz, *J*<sub>2</sub>=2.66Hz), 48.85(s), 49.18(t), 70.31(d,d, *J*=36.22Hz), 78.09(s), 82.39(s), 86.15(d,d, *J*=182.76Hz), 96.64(s), 99.12(s,d, *J*=177.5Hz), 111.78(d), 118.39(d), 120.01(d,d,*J*=12.79Hz), 129.14(d), 143.15(s), 146.94(d), 151.07(d), 156.31(s), 161.73(s,d *J*=12.73Hz), 184.70(s), 194.35(s).

IR (KBr),  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3546(m), 3341(m), 2982(m), 2959(m), 2936(m), 2878(m), 1701(s), 1682(s), 1657(s), 1614(s), 1577(m), 1471(s), 1393(m), 1171(s), 1119(s), 1073(s), 1019(m), 991(m), 891(s).

質量: 575.5m/z [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0041】

(実施例3: S-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチリルオキシ)-ブタ-2-イニル] 6<sup>o</sup>,9<sup>o</sup>-ジフルオロ-17<sup>o</sup>-(フラン-2-イル)カルボニル-オキシ-11<sup>o</sup>-ヒドロキシ-16<sup>o</sup>-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17<sup>o</sup>-カルボチオアート)

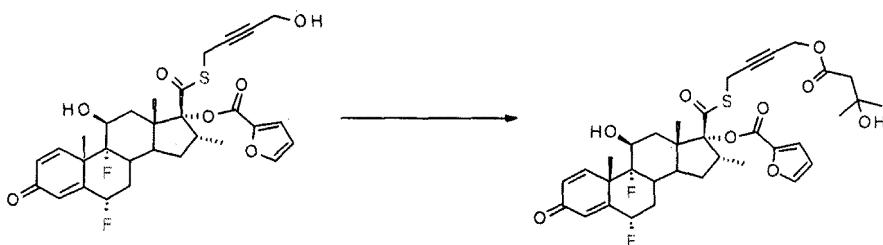
10

20

30

40

## 【化10】



乾燥ジクロロメタン(50ml)中のS-(4-ヒドロキシ-ブタ-2-イニル)-6,9-ジフルオロ-17-(フラン-2-イル)カルボニルオキシ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオアート(4.0g、6.96mmol)と、3-ヒドロキシ-3-メチル酪酸(1.23g、10.4mmol)と、トリエチルアミン(2.9ml、20.8mmol)の攪拌されている混合物に、(ベンズトリアゾール(benztriazol)-1-イルオキシ)-トリス-(ジメチアミノ(dimethylamino))ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)(4.6g、10.4mmol)を加え、該溶液を室温で1時間攪拌した。該反応混合物をDM水(100ml)に注ぎ、有機層を分離して、DM水及び飽和塩化ナトリウム溶液で連続的に洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物を灰白色固体として得た。

## 【化11】

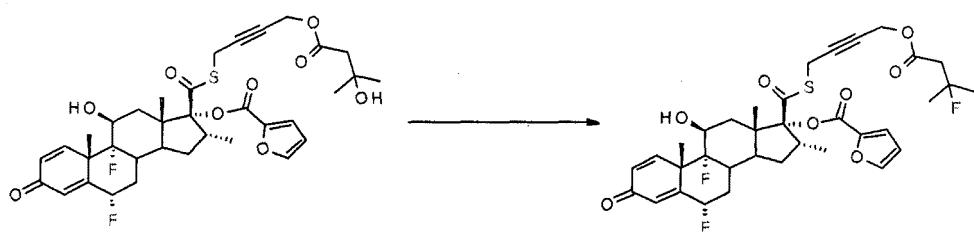
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05(d, *J*=7.09Hz, 3H), 1.17(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.35-1.40(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.65-1.95(m, 3H), 2.28-2.51(m, 4H), 2.53(s, 2H), 3.32(s, 1H), 3.38(s, 1H), 3.41-3.45(m, 1H), 3.68(d, *J*=16.75Hz, 1H), 3.76(d, *J*=16.75Hz, 1H), 4.43(d, *J*=8.18Hz, 1H), 4.69(s, 1H), 5.32-5.49(m, 1H), 6.39(dd, *J*<sub>1</sub>=10.79Hz, *J*<sub>2</sub>=1.23Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 6.50(dd, *J*<sub>1</sub>=3.15Hz, *J*<sub>2</sub>=1.40Hz, 1H), 7.12(d, *J*=3.36Hz, 1H), 7.16(d, *J*=10.12Hz, 1H), 7.59(s, 1H).

質量: 674.93m/z [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0042】

(実施例4: S-[4-(3-フルオロ-3-メチルブチリルオキシ)-ブタ-2-イニル]-6,9-ジフルオロ-17-(フラン-2-イル)-カルボニル-オキシ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオアート)

## 【化12】



乾燥ジクロロメタン(25ml)中のS-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチリルオキシ)-ブタ-2-イニル]-6,9-ジフルオロ-17-(フラン-2-イル)-カルボニルオキシ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオアート(3.2g、4.74mmol)の攪拌されている溶液に、三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄(DAST)(0.992g、6.15mmol)を加え、該混合物を、25~30℃で1.5時間攪拌した。DM水(100ml)でクエンチし、有機層を分離し、DM水及び飽和塩化ナトリウムで連続的に洗浄した。真空下で濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中1%メタノール)により精製し、標記化合物を白色の固体として得た。

## 【0043】

10

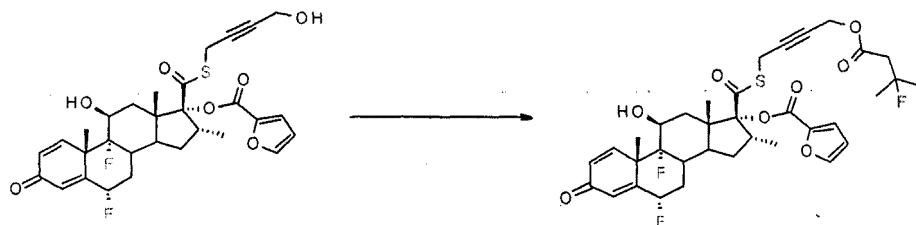
20

30

40

50

(実施例5: S-[4-(3-フルオロ-3-メチルブチリルオキシ)ブタ-2-イニル]6,9-ジフルオロ-17-(フラン-2-イル)カルボニルオキシ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオアート)  
【化13】



10

乾燥アセトニトリル(20ml)中のS-(4-ヒドロキシ-ブタ-2-イニル)6,9-ジフルオロ-17-(フラン-2-イル)カルボニルオキシ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオアート(0.59g、1mmol)と、3-フルオロ-3-メチル酪酸(0.25g、2mmol)と、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.025g、0.2mmol)の攪拌されている混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC HCl)(0.79g、4.1mmol)を加え、該混合物を室温で4時間攪拌した。該反応混合物をDM水(100ml)でクエンチし、生成物を酢酸エチル(100ml)に抽出し、DM水及び飽和塩化ナトリウム溶液で連続的に洗浄した。減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中1%メタノール)により精製し、標記化合物を灰白色固体として得た。

20

## 【0044】

(薬理学的データ)

(実施例6:ステロイド受容体結合アッセイ)

グルココルチコイド受容体に対する被験化合物の活性を、放射性リガンド結合アッセイを利用して評価した。グルココルチコイド受容体によりトランスフェクトされたヒトHeLa細胞を、3nM及び/又は10nM濃度の被験化合物の存在しない場合又は存在する場合で、RPMI-1640、10nM HEPES(pH 7.2)インキュベーション培地内で、 $[^3\text{H}]$ デキサメタゾンと共に25で2時間インキュベートした。遊離の $[^3\text{H}]$ デキサメタゾンを遠心分離により培地から除去し、液体シンチレーション計数法により受容体と結合したリガンドの濃度を上清中で決定した。

30

## 【0045】

参照化合物としてのデキサメタゾンを、各アッセイの必須部分として同時に試験し、得られた結果の妥当性を保証した。阻害%を、単一の濃度の被験化合物及び対応する放射線標識されたリガンドを利用して評価した。結果を、特異的結合の阻害パーセントとして表す。値は、各濃度の二連測定の平均である。

## 【0046】

他の関連するステロイド受容体への本発明の化合物による結合の決定のため、括弧内に示す細胞からクローニングされた受容体を使用した:エストロゲンEr<sub>1</sub>/Er<sub>2</sub>及びプログステロン(ヒト組換え型昆虫Sf9)、テストステロン(ヒトLnCAP)、及びアルドステロン(ウィスター(Wistar)ラット腎臓)。

40

表1:ヒトグルココルチコイド受容体結合(インビトロ)スクリーン

## 【表1】

化合物	IC <sub>50</sub>	K <sub>i</sub>
式 I	2.3nM	1.24 nM
デキサメタゾン	4.71nM	2.54nM

表2:ステロイド受容体結合(インビトロ)スクリーン

50

【表2】

化合物	受容体クラス /タイプ	種	IC <sub>50</sub>	K <sub>i</sub>
式I	アルドステロン	ラット	328 nM	256 nM
	プロゲステロン	ヒト	8.52 nM	3.29 nM
	プロゲステロン	ウシ	39.4 nM	5.14 nM
	エストロゲンErα	ヒト	100nMで 顕著な結合無し	--
	エストロゲンErβ	ヒト	100nMで 顕著な結合無し	--
	テストステロン	ラット	100nMで 顕著な結合無し	--

10

## 【0047】

上記のインビトロ受容体結合試験において、本発明の化合物は、良好な効力並びにアルドステロン、エストロゲン、プロゲステロン、及びテストステロン受容体などの他のステロイド受容体と比べてヒトグルココルチコイド受容体に対する選択性を示した(表1及び2参照)。

20

## 【0048】

## (実施例7:クロトンオイル耳介浮腫)

マウス(雄、CD-1)を、異なる群にした。文献に報告されているものに類似の方法を利用した。被験化合物を、ピリジン-水-アセトン(4:2:14)溶液に溶かし、化合物のこの溶液又はビヒクル溶液10 μlを、マウスの左耳に適用した。各マウスの右耳には、同時に、10 μlのピリジン:水:アセトン(4:2:14)溶液を適用した。2時間の化合物又はビヒクル適用後、10 μlのクロトンオイル溶液を、全動物の左耳に適用した。6時間のクロトンオイル処置後、動物を屠殺した。耳を摘出して、別々に秤量した。

30

表3:クロトンオイル耳介浮腫スクリーン

## 【表3】

化合物	耳介浮腫の阻害(%)
式I	75.5 (1 μg)
フルチカゾンプロピオン酸塩	81.09 (1.6 μg)
デキサメタゾン	50.05 (1.6 μg)

本発明の化合物は、より低い投与量で耳介浮腫の著しい阻害を示した。

## 【0049】

40

## (実施例8:コットンペレット肉芽腫)

SDラットを、コットンペレット肉芽腫法を利用する被験化合物の抗炎症活性の評価に使用した。重さが20mgの滅菌されたコットンペレットを準備した。500 μl中に各コットンペレットに要する量を得るように、被験化合物をアセトンに溶かした。異なるペレットに500 μlのアセトンを含浸させて、必要量の被験化合物を含ませ、乾燥させた。ビヒクル対照ペレットには、500 μlのアセトンを含浸させた。ラットを異なる群にした。2つのコットンペレットを、各ラットの肩甲部に、手術により移植した。そのような移植の6日目に、ペレットを肉芽腫と共に取り出した。胸腺も各動物から分離し、秤量した。ペレットを肉芽腫と共に60 ℃で20時間乾燥させ、秤量した。乾燥した肉芽腫及び胸腺の平均重量、体重増加/100g体重を計算した。

50

表4: コットンペレット肉芽腫試験

【表4】

化合物	投与量 (mcg/ ペレット)	肉芽腫 の平均阻害% A	胸腺重量 (減少%) B	比 A/B*
式I	100	58.13	4.67	12.44
シクレソニド	100	63.38	15.16	4.18
フルチカゾンプロピオン酸塩	100	66.04	73.56	0.89

\* A/Bの比は、安全性指標の尺度を示す。

## 【0050】

上記のコットンペレット肉芽腫モデルにおいて、胸腺退縮及び体重増加などの全身性副作用マーカーは、ペレットあたり100 mcgの投与量レベルですら、微々たるものであった。肉芽腫の阻害と胸腺退縮の程度の比として測定された、本発明の化合物の安全性指標は、シクレソニド及びフルチカゾンプロピオン酸塩などの市販の局所コルチコステロイドに比べると、はるかに優れていた。

## 【0051】

(実施例9:局所適用時のラットにおける皮膚萎縮及び全身性副作用)

雄のSDラットに、イソフルランで軽く麻酔をかけた。背中に、脇腹の両側に1つずつ左右対称に対をなす位置に印をつけた。該部位の一方に、アセトンに溶かした適切な投与量の本発明の化合物及びフルチカゾンプロピオン酸塩を、毎日14日間適用した。反対側の部位は、溶媒処置対照として作用し、アセトンを受け取った。体重を0~14日目にモニターした。15日目に、最終適用の24時間後、血液を尾静脈から採取し、総血液細胞数及び血液細胞百分率(differential blood cell count)を決定した。動物に麻酔をかけ、剃毛した部分からの全層皮膚に穴をあけ、直径15mmのプラグを得た。皮下脂肪及び筋肉を除去し、打ち抜いたプラグを秤量した。各動物の胸腺重量も、全身性コルチコステロイド活性のマーカーとして決定した。

表5:式Iの化合物及びフルチカゾンプロピオン酸塩の2週間の皮膚適用の、ラットの皮膚厚さ、胸腺重量、体重増加、及び白血球数に対する作用

【表5】

治療	投与量 ( $\mu$ g/ 部位)	阻害%					体重 増加 %
		皮膚 重量	胸腺	総白血 球数	リンパ 球	好中球	
ビヒクル	-	-	-				72.4
式I	6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	82.4
	18	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	80.8
	60	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	75.6
	180	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	80.4
フルチカゾン プロピオン 酸塩	6	25.3	2.0	31.4	31.7	25.8	68.1
	18	20.8	5.4	17.5	15.9	24.5	67.4
	60	27.9	23.0	15.2	15.6	14.5	61.9
	180	30.0	55.0	32.7	34.1	24.6	42.5

ビヒクル処置群の臓器重量又は細胞数に対する阻害の値。式Iの化合物処置群の全ての

10

20

30

40

50

値は、ビヒクル対照群に比べて、統計的に有意ではなかった。

【0052】

皮膚適用時の局所及び全身性副作用の上記の動物モデルで評価される場合、本発明の化合物は、180 mcgまでの投与量で、参照コルチコステロイドとして使用したフルチカゾンプロピオン酸塩とは異なり、皮膚萎縮も全身性免疫抑制作用も起こさなかった。胸腺の重量の変化は全身作用の尺度であり、したがって毒性の尺度である。胸腺の重量が低いほど、全身毒性は高い。表5に与えられたデータから、本発明の化合物の2週間の皮膚適用は、高投与量ですら胸腺重量の阻害を全く起こさなかったので、本発明の化合物がはるかに少ない全身作用を有することを示している。

【0053】

10

(実施例10: SDラットにおけるSephadex(登録商標)誘発性肺浮腫)

Sephadex(登録商標)G-200を滅菌食塩水中に調製し(10mg/ml)、少なくとも3日間室温で膨潤させた。被験化合物を、軽いエーテル麻酔下で、Sephadex(登録商標)の気管内投与(5 mg/kg)の24時間及び2時間前に、気管内に投与した。ビヒクル対照動物には、Sephadex(登録商標)の代りにビヒクルを投与した。Sephadex(登録商標)滴下の24時間後に、肺及び胸腺を各動物から摘出し、秤量した。肺及び胸腺の湿重量を、最初の体重100gに対して補正した。Sephadex(登録商標)が起こした肺重量の増加パーセンテージ及び化合物によるその阻害を計算した。ビヒクル対照群と比較した胸腺の阻害パーセンテージも計算した。

表6: SDラットのSephadex(登録商標)肺浮腫モデルにおける化合物の安全性指標

【表6】

20

化合物	ED <sub>50</sub> 肺浮腫阻害 (mg/kg, i.t.)	ED <sub>50</sub> 胸腺退縮 (mg/kg, i.t.)	安全性指標 ED <sub>50</sub> 胸腺退縮/ ED <sub>50</sub> 肺浮腫
式I	0.094	8.70	92.55
シクレソニド	0.388	3.13	8.07
ブデソニド	0.101	0.68	6.73
フルチカゾンプロピオン酸塩	0.086	0.36	4.19

30

【0054】

上記の肺炎症の動物モデル、すなわちSephadex(登録商標)誘発性肺炎症モデルにおいて、本発明の化合物は、ブデソニド、シクレソニド、及びフルチカゾンプロピオン酸塩などの参照コルチコステロイドに比べて、効能が優れているか、又は同等のいずれかであることが分かった。また、全身安全性プロファイル(胸腺退縮をマーカーとして使用)の点で、本発明の化合物は、これらの参照薬物より驚くほどはるかに優れているので、比較的高い安全性指標(副作用に対する効能の比、すなわち、局所抗炎症活性の全身作用からの分離)を示す。本発明の化合物の安全性指標は、フルチカゾンプロピオン酸塩よりも数倍高いことが分かった。

40

【0055】

(実施例11: ラットにおける肝臓グリコーゲン沈着)

体重が190~220gである雄のスプラーグドーリー(Sprague Dawley)ラットに、両側の副腎摘出手術を行い、実験全体にわたって0.9%食塩水上に保った。副腎摘出の5日目及び6日目に、動物を異なる群にして、冷食塩水中に調製した被験化合物(30分間超音波処理)を、24時間あけて3mg/kgの2回の投与で気管内に滴下した。最後の処置後15時間で、動物を屠殺し、肝臓を摘出し、秤量した。肝臓のグリコーゲン含量を、アントロン法により決定した。簡単に述べると、秤量された量の肝臓組織を、5%トリクロロ酢酸と共にホモジナイズし、上清をエタノールと混合し、一晩保存して沈殿させた。このように抽出されたグリ

50

コーゲンを、アントロン試薬の添加により、酸加水分解後に発生したグルコースとして620nmで評価する。グリコーゲン含量を、mg/100g肝臓として表した。

表7: ラットにおける肝臓グリコーゲン沈着

【表7】

化合物	投与量 (mg/kg)	グリコーゲン含量 (mg/100g 肝臓)	胸腺の 阻害%
式I	3	10.68	26.15
フルチカゾンプロピオン酸塩	3	1514.65	70.17
モメタゾンフランカルボン酸エステル	3	1117.32	43.51
ブデソニド	3	552.77	65.02
シクレソニド	3	263.96	61.34

【0056】

上記の試験において、本発明の化合物で望ましくない全身性副作用がないことが、気管内投与後にラットの肝臓グリコーゲン沈着を測定することによりさらに表された。肝臓グリコーゲン沈着は、グルココルチコイドの代謝性の全身性副作用の尺度であり、ブデソニド、シクレソニド、及びフルチカゾンプロピオン酸塩などの参照コルチコステロイドと比べて、本発明の化合物では全く微々たるものであった。これは、明らかに、本発明の化合物の最小の全身毒性及び強力な抗炎症活性を示している。10

【0057】

(実施例12: モルモットにおけるオボアルブミン誘発性の鼻腔内血管浸透性の阻害)

水酸化アルミニウムゲルに懸濁させたオボアルブミン(100 μg/0.5ml/動物)の4週にわたる毎週の腹腔内注射による感作とそれに続く60mg/ml、20 μl/鼻孔のオボアルブミン溶液の局所滴下により、アレルギー性鼻炎を誘発した。感作が成功した動物に、40 μlの式Iの化合物(0.0714%)、シクレソニド(0.0714%)、及びプラセボを、それぞれの群の両鼻孔に滴下し、8時間後、ペントバルビタールナトリウム(50mg/kg、腹腔内)により動物に麻酔をかけた。食道を縛り、口腔を生体接着剤で密封した。自発呼吸のために気管切開を実施し、鼻咽頭をカテーテル処理し、0.25ml/分の速度で送達するように設定した灌流ポンプに接続した。エバンスブルー染料(3% w/v、1ml/kg)を静脈内に投与した。鼻腔をオボアルブミン(1%)で10分間灌流し、生理食塩水で50分間灌流した。灌流液を60分間回収した。灌流液の上清を、染料含量に関して、620nmで分光光度的に評価した。静脈内に投与されたエバンスブルー染料の溢出を、血管浸透性のマーカーとしてモニターした。60分の期間にわたる鼻腔への染料漏出の総量を計算した。オボアルブミン曝露の8時間前の28.56 μg/鼻孔投与量での式Iの化合物鼻腔内製剤の鼻腔内投与は、オボアルブミンにより誘発される染料の漏出を減少させた。参考製剤シクレソニドも、式Iの化合物鼻腔内製剤に類似の染料漏出の阻害を起こした。これらの結果を図1に表す。20

【0058】

(実施例13: モルモットにおけるオボアルブミン誘発性の鼻腔内圧の増加の阻害)

上述の通りオボアルブミンに感作させた動物を、鼻腔内圧を決定する実験に使用した。式Iの化合物、フルチカゾンプロピオン酸塩、又はプラセボの鼻腔内滴下を、オボアルブミンによる曝露の24時間前及び2時間前に実施した。鼻咽頭をPEカニューレによりカテーテル処理し、その一端を圧力変換器に接続し、もう一端をネブライザーに接続した。オボアルブミン(5%)を鼻腔内に10分間噴霧した。鼻腔内圧の変化をその後の45分間記録し、差圧(dP)を計算した。式Iの化合物及びフルチカゾンプロピオン酸塩は、図2に示す通り鼻腔内圧の同等な阻害を起こした。40

【0059】

したがって、感作されたモルモットにおけるオボアルブミン誘発性の血管浸透性及びオボアルブミン誘発性の鼻腔内圧の増加などの上気道のアレルギー性炎症の上記のインビボ

10

20

30

40

50

モデルにおいて、本発明の化合物は、シクレソニド及びフルチカゾンプロピオン酸塩などの市販の局所コルチコステロイドと同等な効能を有することが見出された。

#### 【0060】

(実施例14:モルモットにおけるアレルゲン誘発性の結膜炎における効能)

モルモットを、腹腔内オボアルブミン(100 μg/動物、アジュバントとして水酸化アルミニウム)により感作させ、これらの実験に使用した。2回分の投与量の式Iの化合物、ロテプレドノールエタボン酸塩、プロドニゾロン酢酸塩、又はプラセボを、異なるモルモットの右目に3時間の間隔で滴下した。ステロイド製剤の第二の滴下の2時間後に、エバンスブルー染料(0.5%、4ml/kg、静脈内)を、頸静脈を経由して投与し、その直後、眼にオボアルブミンに曝露させ、瞼を除き、アセトンと硫酸ナトリウムの5mlの溶液を使用して染料を抽出し、620nmで分光光度的に定量した(結果を図3に示す-モルモットにおけるオボアルブミン誘発性の結膜血管浸透性に対する作用)。

10

#### 【0061】

眼のアレルギー性炎症、すなわち、モルモットのアレルゲン誘発性結膜炎の上記の動物モデルにおいて、本発明の化合物は、参照眼科用コルチコステロイド、すなわちロテプレドール(Iotepredol)エタボン酸塩及びプロドニゾロンと同等の効能を示した。

#### 【0062】

(実施例15:ウサギにおける眼内圧(IOP)に対する作用)

40 μlの式Iの化合物、ロテプレドノールエタボン酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、及びプラセボの眼への滴下を、1時間の間隔で1日あたり10回の滴下で10日間、動物の異なる群に行った。IOP測定を、最後の投与量の滴下の1時間後に行った(結果を図4に表す-ウサギにおけるIOPに対する眼科用ステロイドの作用)。

20

#### 【0063】

上記試験による本発明の化合物の場合、強力な眼科用コルチコステロイドの副作用である眼内圧(IOP)は、参照コルチコステロイドであるデキサメタゾン及びプロドニゾロンと比較して微々たるものである(プラセボと同等)。さらに、アレルゲン感作された動物に鼻腔内経路により投与する場合、鼻腔内抵抗の指標である、アレルゲン誘発性の鼻腔内圧の増加は、本発明の化合物により阻害される。

#### 【0064】

(実施例16:鼻腔内投与による効能及び安全性)

30

本試験は、季節性アレルギー性鼻炎モデルにおいて鼻腔内経路による本発明の化合物の効能及び安全性を決定するために実施した。これは、単施設、無作為、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較試験であった。

目的:本試験の目的是、治療の2週間後に、環境曝露室モデル(Environmental Exposure Chamber Model)(EEC)において、季節性アレルギー性鼻炎の徴候及び症状の緩和における、プラセボと比較した鼻腔内経路による本発明の化合物の効能及び安全性を評価することであった。

方法:本試験において、季節性アレルギー性鼻炎の病歴を有し、スクリーニングの前12か月以内にダクチリス・グロメラーテ(Dactylis glomerate)に対して皮膚プリック試験が陽性であって、2時間のスクリーニングEECの間に少なくとも1回TNSSスコアが6以上である18~65歳の男性及び女性の患者を含めた。全部で159名の患者を試験に含め、全部で154名の患者を効能分析のために考察した。39名の患者は200 μg(100 μg BID)、37名の患者は400 μg(200 μg BID)、39名の患者は800 μg(400 μg BID)の本発明の化合物を鼻腔内経路により受け取り、39名の患者はビヒクリルをプラセボとして受け取った。

40

#### 【0065】

主要効能エンドポイントは、ベースラインから15/16日で、EECにおけるダクチリス・グロメラーテ花粉による4時間の環境曝露におけるTNSS(鼻症状合計スコア)の変化であった。TNSSは、各症状(鼻づまり、鼻漏、鼻のかゆみ、及びくしゃみ)に対する4ポイント重症度スケール(0=なし、1=軽度、2=中程度、及び3=重症)の合計として計算した。

#### 【0066】

50

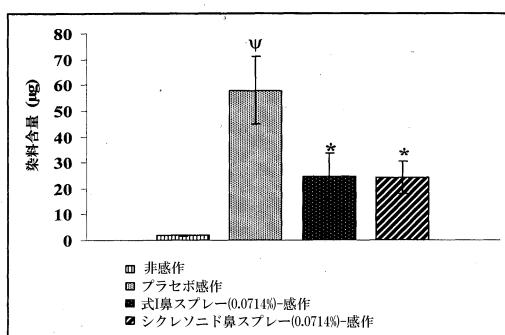
副次効能エンドポイントは、ベースラインから15/16日で、EECにおける4時間環境曝露のTNSSサブスケールの変化及び鼻腔内分泌の量の変化であった。安全性エンドポイントは、治療下で発現した有害事象の発生率であった。

### 【図1】

結果は、本発明の化合物とプラセボとの安全性プロファイルに有意差が全くなかったことを示した。本発明の化合物の投与量は全て、主要及び副次効能エンドポイントの全てでプラセボより統計的に優れており、本発明の化合物は、季節性アレルギー性鼻炎の治療にとって安全で有効であった。

### 【図1】

図1:オボアルブミンにより感作及び曝露されたモルモットにおける  
オボアルブミン誘発性の血管浸透性に対する式Iの化合物鼻腔内製剤  
の作用

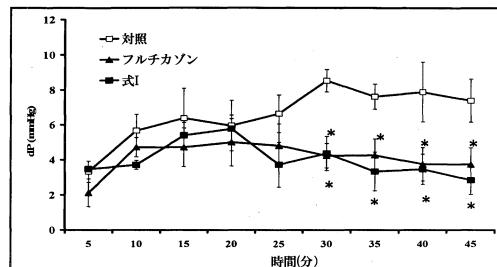


各バーは、6匹の動物の平均±S.D.を表す。\*非感作対照に比べて有意。

\*感作された対照に比べて有意、p<0.05、分散分析とそれに続くダネット検定。

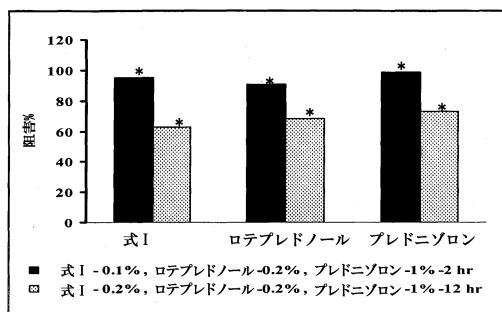
### 【図2】

図2:モルモットにおける鼻腔内圧のオボアルブミン誘発性の変化



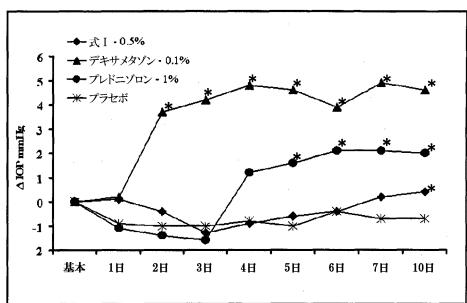
### 【図3】

図3:モルモットにおけるオボアルブミン誘発性の結膜血管浸透性に対する作用



## 【図4】

図4:ウサギにおけるIOPに対する眼科用ステロイドの作用



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
 A 6 1 P 17/04 (2006.01) A 6 1 P 17/04

- (72)発明者 ゴバルクマル チマンラル パテル  
 インド国 3 9 0 0 2 0 バロダ タンダルジャ ロード ネアル プラトハム エンクラベ ニ  
 マ コムポウンド スン プハルマ アドバンセド リサーチ セントレ  
 (72)発明者 ガウラブ サンジブクマル シエトフ  
 インド国 3 9 0 0 2 0 バロダ タンダルジャ ロード ネアル プラトハム エン克拉ベ ニ  
 マ コムポウンド スン プハルマ アドバンセド リサーチ セントレ  
 (72)発明者 サンジャイ ナンドラル マンドハネ  
 インド国 3 9 0 0 2 0 バロダ タンダルジャ ロード ネアル プラトハム エン克拉ベ ニ  
 マ コムポウンド スン プハルマ アドバンセド リサーチ セントレ  
 (72)発明者 チトトウリ トリナドハ ラオ  
 インド国 3 9 0 0 2 0 バロダ タンダルジャ ロード ネアル プラトハム エン克拉ベ ニ  
 マ コムポウンド スン プハルマ アドバンセド リサーチ セントレ  
 (72)発明者 ラジャマンナル トヘンナトイ  
 インド国 3 9 0 0 2 0 バロダ タンダルジャ ロード ネアル プラトハム エン克拉ベ ニ  
 マ コムポウンド スン プハルマ アドバンセド リサーチ セントレ

審査官 三上 竜子

(56)参考文献 特表2 0 0 9 - 5 2 4 6 4 9 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 C 0 7 J 1 / 0 0 - 7 5 / 0 0  
 A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4  
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )

(54)【発明の名称】S - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 3 - メチルブチリルオキシ ) ブタ - 2 - イニル ] 6 , 9 - ジフルオロ - 17 - ( フラン - 2 - イル ) カルボニルオキシ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソアンドロスター - 1 , 4 - ジエン - 17 - カルボチオアートを使用する炎症性病態の治療の方法