

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4611019号
(P4611019)

(45) 発行日 平成23年1月12日 (2011. 1. 12)

(24) 登録日 平成22年10月22日 (2010. 10. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 J 9/00 (2006. 01)

C O 7 J 9/00

C O 7 J 41/00 (2006. 01)

C O 7 J 41/00 C S P

A 6 1 K 31/575 (2006. 01)

A 6 1 K 31/575

A 6 1 K 31/661 (2006. 01)

A 6 1 K 31/661

A 6 1 P 3/04 (2006. 01)

A 6 1 P 3/04

請求項の数 24 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-515868 (P2004-515868)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月17日 (2003. 6. 17)
 (65) 公表番号 特表2005-533807 (P2005-533807A)
 (43) 公表日 平成17年11月10日 (2005. 11. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/019157
 (87) 国際公開番号 W02004/000869
 (87) 国際公開日 平成15年12月31日 (2003. 12. 31)
 審査請求日 平成18年5月30日 (2006. 5. 30)
 (31) 優先権主張番号 10/174, 750
 (32) 優先日 平成14年6月19日 (2002. 6. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10/460, 491
 (32) 優先日 平成15年6月12日 (2003. 6. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500369876
 カロ バイオ エービー
 スウェーデン国 エスー 1 4 1 5 7 ヒ
 ユディング ノヴム (以下番地の表示なし)
)
 (74) 代理人 100104581
 弁理士 宮崎 伊章
 (72) 発明者 トーマス ダブリュー. フォン ジェル
 ダー
 アメリカ合衆国 6 0 0 7 1 イリノイ州
 リッチモンド、ウェスト ソロン ロー
 ド 4 2 0 9

最終頁に続く

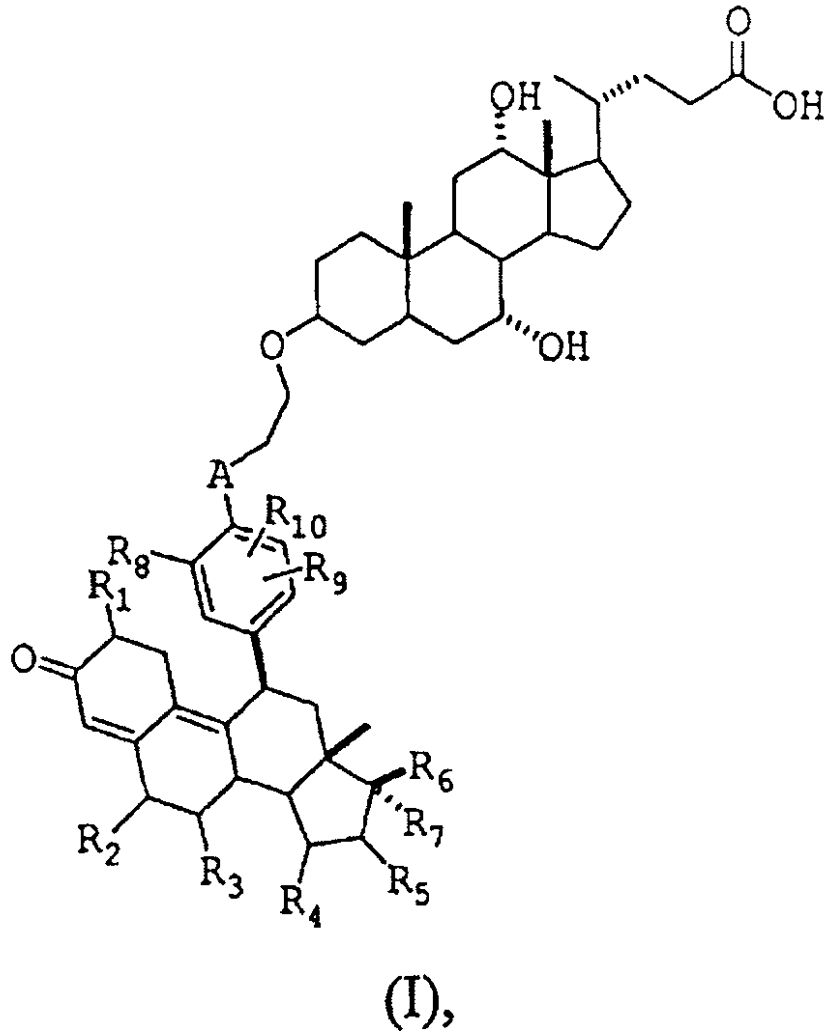
(54) 【発明の名称】 代謝異常治療のための新規な糖質コルチコイド受容体結合体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物；

【化 1】



又はその薬剤学的に許容される塩もしくはそれらのプロドラッグ。

ここにおいて、

Aは、-O-又は-NR_Aからなる群から選ばれるいずれか1種、ここでR_Aは、水素及びアルキル基からなる群から選ばれるいずれか1種；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆およびR₇は、それぞれ、水素、炭素数1～6 (C₁-C₆)のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれるいずれか1種；及び、

R₈、R₉及びR₁₀は、それぞれ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、及び、-NR_BR_Cから選ばれるいずれか1種であって、R_BおよびR_Cは、それぞれ水素およびアルキルからなる群から選ばれるいずれか1種。

【請求項 2】

R₁、R₂、R₃及びR₄は水素であり、R₅は水素及びアルキルからなる群から選ばれたいずれか1種である請求項1の化合物。

【請求項 3】

R₁、R₂、R₃、R₄、R₈、R₉及びR₁₀は水素であり、R₅は水素及びアルキル基からなる群から選ばれたいずれか1種、R₆はOH、R₇はアルキンである請求項1の化合物。

【請求項 4】

R₁、R₂、R₃、R₄、R₈、R₉及びR₁₀は水素であり、R₅は水素及びアルキ

ルからなる群から選ばれたいずれか 1 種、 R_6 は OH、 R_7 は $-C \equiv C-CH_3$ である請求項 1 の化合物。

【請求項 5】

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は水素であり、 R_5 は水素及びアルキルからなる群から選ばれたいずれか 1 種、 R_6 は OH、 R_7 は $-C \equiv C-CH_3$ 、A は $-NCH_3$ である請求項 1 の化合物。

【請求項 6】

(3, 5, 7, 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - { 2 - [{ 4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル] フェニル } (メチル) アミノ] エトキシ } - 24 - コラン酸
((3, 5, 7, 12) - 7, 12-Dihydroxy-3-{2-[{4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4, 9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid);

(3, 5, 7, 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - { 2 - [{ 4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル] - 2 - フルオロフェニル } (メチル) アミノ] エトキシ } - 24 - コラン酸 ((3, 5, 7, 12) - 7, 12-Dihydroxy-3-{2-[{4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4, 9-dien-11-yl]-2-fluorophenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid); 及び

(3, 5, 7, 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - { 2 - [{ 4 - [(11, 16, 17) - 17 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル] フェニル } (メチル) アミノ] エトキシ } - 24 - コラン酸 ((3, 5, 7, 12) - 7, 12-Dihydroxy-3-{2-[{4-[(11, 16, 17)-17-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4, 9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid)

からなる群から選ばれる請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

R_6 は OH、 R_7 は $-C \equiv C-CH_3$ 、A は $-O-$ である請求項 1 の化合物。

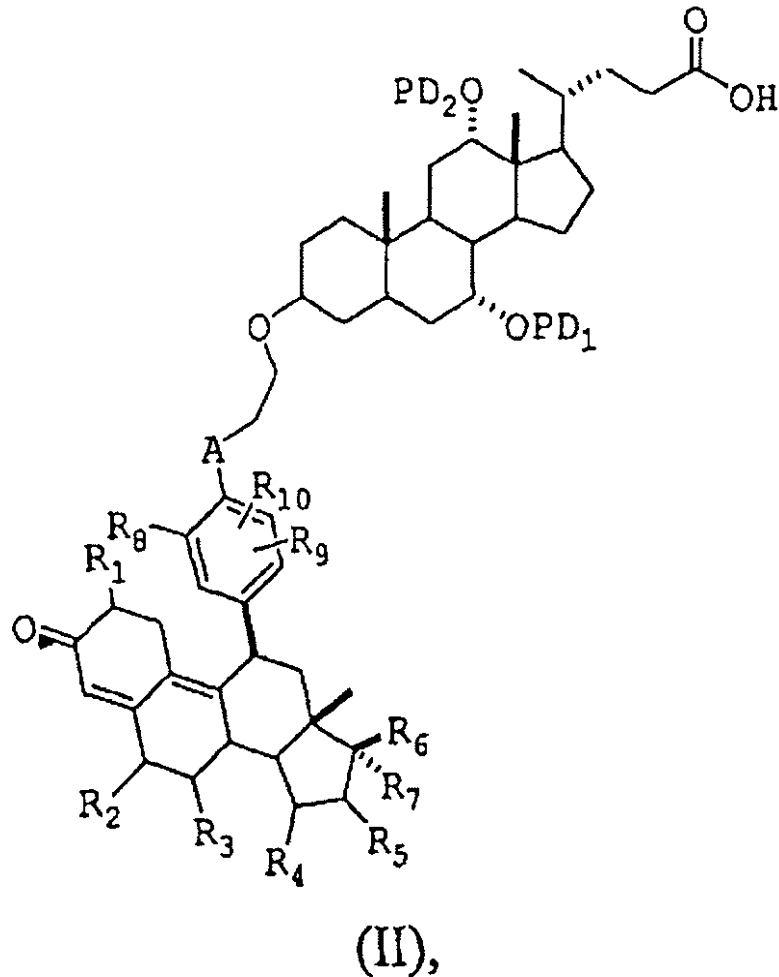
【請求項 8】

(3, 7, 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - (2 - (4 - ((11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) エトキシ) 24 コラン酸 ((3, 7, 12) - 7, 12-dihydroxy-3-(2-(4-((11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4, 9-dien-11-yl)-2-methylphenoxy)ethoxy)cholan-24-oic acid) である請求項 7 の化合物。

【請求項 9】

式 II の化合物、

【化 2】



またはその薬剤学的に許容される塩。

ここにおいて、

A は - O - 又は - N R_A からなる群から選ばれるいずれか 1 種、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ および R₇ は、それぞれ、水素、炭素数 1 ~ 6 (C₁ - C₆) のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコシアルキル、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれるいずれか 1 種；及び、

R₈、R₉、R₁₀ は、それぞれ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、及び、- N R_B R_C から選ばれるいずれか 1 種であって、

R_A は水素及びアルキルからなる群から選ばれるいずれか 1 種、

R_B および R_C は、それぞれ水素およびアルキルからなる群から選ばれるいずれか 1 種であって、P D₁ 及び P D₂ のうち 1 つは、式 II の化合物がエステル、リン酸塩、ホスホリルオキシメチルカーボネート、カルバメート、アシロキシメチルエーテル或いはホスホリルオキシメチルエーテルである群であって、その群は生体内で解離されており、P D₁ 及び P D₂ のもう一方はこれらの意味の一つをもっているか又は水素原子である。

【請求項 10】

P D₁ 及び P D₂ のうちの 1 つが、[(2 - アンモニオエトキシ) カルボニル、(3 - アンモニオプロポキシ) カルボニル、ホスホリル、ホスホリルオキシメトキシ、4 - アンモニオブタノイル、5 - アンモニオペンタノイル及び 4 - アンモニオブタノイルオキシメチルからなる群から選ばれるものであり、P D₁ 及び P D₂ のもう一方はこれらの意味の一つをもっているか又は水素原子である請求項 9 の化合物。

【請求項 1 1】

R₁、R₂、R₃、R₄、R₈、R₉ 及び R₁₀ は水素であり、R₅ は水素及びアルキルからなる群から選ばれたいずれか 1 種、R₆ は OH、R₇ は -C(C)-CH₃ である請求項 1 0 の化合物。

【請求項 1 2】

(3, 5, 7, 12) - 7 - [(2 - アンモニオエトキシ)カルボニルオキシ] - 12 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [{4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} - 24 - コラン酸

(3, 5, 7, 12) - 7 - [(2-ammonioethoxy)carbonyloxy] - 12-hydroxy-3-{2-[(4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl)(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid);

10

(3, 5, 7, 12) - 7 - [(3 - アンモニオプロポキシ)カルボニルオキシ] - 12 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [{4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} - 24 コラン酸 (3, 5, 7, 12) - 7 - [(3-ammonioproxy)carbonyloxy] - 12-hydroxy-3-{2-[(4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl)(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid);

(3, 5, 7, 12) - 7 - ホスホリルオキシ - 12 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [{4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} - 24 コラン酸 (3, 5, 7, 12) - 7 - Phosphoryloxy - 12-hydroxy-3-{2-[(4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl)(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid);

20

(3, 5, 7, 12) - 7 - ホスホリルオキシメトキシ - 12 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [{4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} - 24 コラン酸 (3, 5, 7, 12) - 7 - Phosphoryloxymethoxy - 12-hydroxy-3-{2-[(4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl)(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid);

30

(3, 5, 7, 12) - 7 - (4 - アンモニオブタノイルオキシ) - 12 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [{4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} - 24 コラン酸 (3, 5, 7, 12) - 7 - (4-ammoniobutanoyloxy) - 12-hydroxy-3-{2-[(4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl)(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid);

(3, 5, 7, 12) - 7 - (5 - アンモニオペンタノイルオキシ) - 12 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [{4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} - 24 コラン酸 (3, 5, 7, 12) - 7 - (5-ammoniopentanoyloxy) - 12-hydroxy-3-{2-[(4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl)(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid); 及び

40

(3, 5, 7, 12) - 7 - (4 - アンモニオブタノイルオキシメトキシ) - 12 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [{4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} - 24 コラン酸 (3, 5, 7, 12) - 7 - (4-ammoniobutanoyloxymethoxy) - 12-hydroxy-3-{2-[(4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl)(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid);

からなる群から選ばれる請求項 1 1 の化合物。

【請求項 1 3】

50

臨床的に有効な量の請求項 1 の式 I の化合物からなる哺乳動物の糖質コルチコイド受容体の作用を選択的に拮抗させるための医薬組成物。

【請求項 1 4】

臨床的に有効な量の請求項 9 の式 II の化合物からなる哺乳動物の糖質コルチコイド受容体の作用を選択的に拮抗させるための医薬組成物。

【請求項 1 5】

臨床的に有効な量の請求項 1 の式 I の化合物からなる哺乳動物の肝臓内糖質コルチコイド受容体の作用を選択的に拮抗させるための医薬組成物。

【請求項 1 6】

臨床的に有効な量の請求項 9 の式 II の化合物からなる哺乳動物の肝臓内糖質コルチコイド受容体の作用を選択的に拮抗させるための医薬組成物。

10

【請求項 1 7】

臨床的に有効な量の請求項 1 の式 I の化合物からなる哺乳動物の糖尿病、肥満症もしくは X 症候群を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 8】

臨床的に有効な量の請求項 9 の式 II の化合物からなる哺乳動物の糖尿病、肥満症もしくは X 症候群を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 9】

臨床的に有効な量の請求項 1 の式 I の化合物からなる哺乳動物の高血糖症、不適切なグルコースクリアランス、高インシュリン血症、高脂血症、肥満性高血圧または肝糖質コルチコイド高レベル症を治療するための医薬組成物。

20

【請求項 2 0】

臨床的に有効な量の請求項 9 の式 II の化合物からなる高血糖、不適切なグルコースクリアランス、高インシュリン血症、高脂血症、肥満性高血圧または肝糖質コルチコイド高レベル症を治療するための医薬組成物。

【請求項 2 1】

薬剤学的に適した賦形剤と共に臨床的に有効な量の請求項 1 の式 I の化合物からなる医薬組成物。

【請求項 2 2】

薬剤学的に適した賦形剤と共に臨床的に有効な量の請求項 9 の式 II の化合物からなる医薬組成物。

30

【請求項 2 3】

臨床的に有効な量の請求項 1 の式 I の化合物からなる哺乳動物の高血糖症を治療するための医薬組成物。

【請求項 2 4】

臨床的に有効な量の請求項 9 の式 II の化合物からなる哺乳動物の高血糖症を治療するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0 0 0 1】

40

この発明は肝選択性糖質コルチコイド受容体拮抗物である新規な化合物及び当該化合物の製造方法ならびに代謝制御、特に血清中糖レベルの低下及び / 又は体重の減少のための当該化合物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

2 型及び 1 型糖尿病における重要な問題は、肝臓において過剰かつ不適切なグルコース産生が行われることである。この異常は、空腹時高血糖症の主たる原因であり、インシュリンの放出制御の欠損や抹消におけるインシュリンに対する感受性の低下を共に生じる。従って、肝におけるグルコース産生を低下させる薬剤が 2 型ならびに 1 型糖尿病の治療に有益なものとなる。

50

1 型糖尿病の高血糖に対する集中的な治療は、眼、腎臓、神経障害性の合併症を明らかに減少させてきた。また、そのような治療は 2 型糖尿病にとってもまた有益なものであることが証明されている。入手可能なデータはまた、1 型及び 2 型糖尿病患者の多くが適切な治療を受けられていないということを示している。

この不適切さは、インシュリンの放出増強剤（例えば、スルホニル尿素）、肝糖生産抑制剤（例えば、メトフォルミン）、インシュリン感受性改善薬（例えば、トログリタゾン）及びグリコース吸収抑制剤（例えば、 α -グリコシターゼ阻害剤）を含む数多くの他の治療法だけでなく、種々の異なったタイプのインシュリン製剤が利用可能であるにもかかわらず存在している。全体とすれば、2 型糖尿病におけるインシュリン使用は 1 型糖尿病に比べて過剰であり、2 型糖尿病や他の肥満関連症の治療にはさらに経口投与可能な薬剤が必要であることは一般的に認められるところである。

10

副腎の糖質コルチコイド分泌（人間においてはコルチゾールが最強である）と言われるのは、糖代謝制御作用を有するからである。これらのステロイドは肝臓におけるグルコース産生を高めるが、これが糖新生（つまりグリコーゲンからのグルコースではない）である。従って、糖質コルチコイドの不足下では、肝グリコース生産が低下し、低血糖傾向にある。さらに、糖尿病下におけるアジソン病の発症は、概してグルコースレベルを低下させる傾向にある。逆に、糖質コルチコイドの過剰は、それぞれ潜在的な糖尿病の個体において真性糖尿病を誘発し、一般的に顕在化した糖尿病において血糖調節を悪化させる。同様な影響は、様々な動物モデルにおいても観察されることでもある。

糖質コルチコイドに応答して増加した糖生産は、数多くのたんぱく質への影響によるものである。これらの中で重要なことは、アミノ酸をグルコースの前駆体に変換する種々のトランスアミナーゼや、グルコース-6-ホスファターゼやホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ（PEPCK）のような重要な糖新生酵素に対する影響である。トランスジェニックマウスに見られるような PEPCK の緩和な増加でさえ、高血糖症へと導く。遺伝性の 2 型糖尿病マウスモデルはコルチコステロン（当該マウスにおける内因性糖質コルチコイド）のレベルが上昇し、それに伴って PEPCK の供給が増加する。この PEPCK の過剰供給は、GR 拮抗剤である RU-38486 の投与により抑えられ、それにより高血糖が低減される。他の肝臓中のタンパク質も同じように糖質コルチコイドによって制御される。例えば、肝酵素であるチロシントランスアミナーゼ（TAT）は、GR 作用剤であるプレドニゾロンやデキサメタゾンによる治療によって低減され、この上昇した酵素レベルは RU-38486 による治療によって正常化される。

20

30

【0003】

上記の考察は、肝臓におけるグルコース生成に対する糖質コルチコイドの作用が選択的に抑えられるのなら、血糖コントロールが、糖尿病患者に有益になるように改善されることを示している。しかしながら、今日まで、糖質コルチコイドの作用を抑える全ての手段は、全身性のものであった。これらの手段は、システムの糖質コルチコイドの信号連鎖を抑制する結果、好ましくない副作用を引き起こす。そして、副腎摘出は、患者を真性の副腎機能不全やアジソン病の問題をもたらす。副腎ステロイド生成の遮断、例えば、メチラボンによる遮断、糖質コルチコイド作用の遮断、例えば RU-38486 による遮断は、通常、有効性に持続性はない。そして、それが有効であるならば、副腎の機能不全に陥らせる。長期的に見れば、補償的な ACTH の分泌過剰と増加したコルチゾールの放出は、結果的に遮断以上のものとなり、これらの処置を意味のないものにする。上昇した末梢性のコルチゾールレベルは、低カリウム血症のような望まない副作用を引き起こすきっかけとなる。それとは対照的に、肝選択性の GR 拮抗剤は、このような問題もなく、糖尿病患者において増加した肝グルコース産生に対して反対の作用を示し、2 型糖尿病の治療に有用となるはずである。

40

【0004】

糖尿病や肥満症の治療方法として、従前における糖質コルチコイド作用を遮断しようとする努力は、使用された化合物は、一般的に全ての組織において糖質コルチコイドの作用を阻害し、糖質コルチコイドの機能不全という潜在的問題、低血圧やショック、及びもし

50

個体がかなり強いストレス状態にあれば最終的には死に至るという事実によって阻害されてきた。それに対して、肝臓以外においては最小の作用しか示さない肝選択性 G R 拮抗剤はこのような問題はなく、2 型糖尿病に対する最前線の治療として使用されうるものであり、現存の治療法と共に共存して使用されうる。

肝選択性 G R 拮抗剤は数多くの利点を提供する。第 1 に、肝臓におけるグルコース産生を低減する。この作用は血糖調節に顕著な効果を奏する。事実、肝臓における過剰なグルコース産生は、2 型糖尿病における重要な欠点でありえる。次に、そのような薬剤は、代謝環境の全般的な改善やインシュリン作用や分泌における高血糖により誘発された欠点の改善の結果、インシュリン感受性を高めるはずである。高血糖低下の結果として生じたセルの分泌に対する要求の減少は、2 型糖尿病の特徴である進行性 セル機能不全を阻害する。スルホニル尿素やインシュリン療法に比べ、肝選択性 G R 拮抗剤の他の利点は、患者が高血糖という危険な目に合うことが少ないということである。

10

【発明の開示】

【0005】

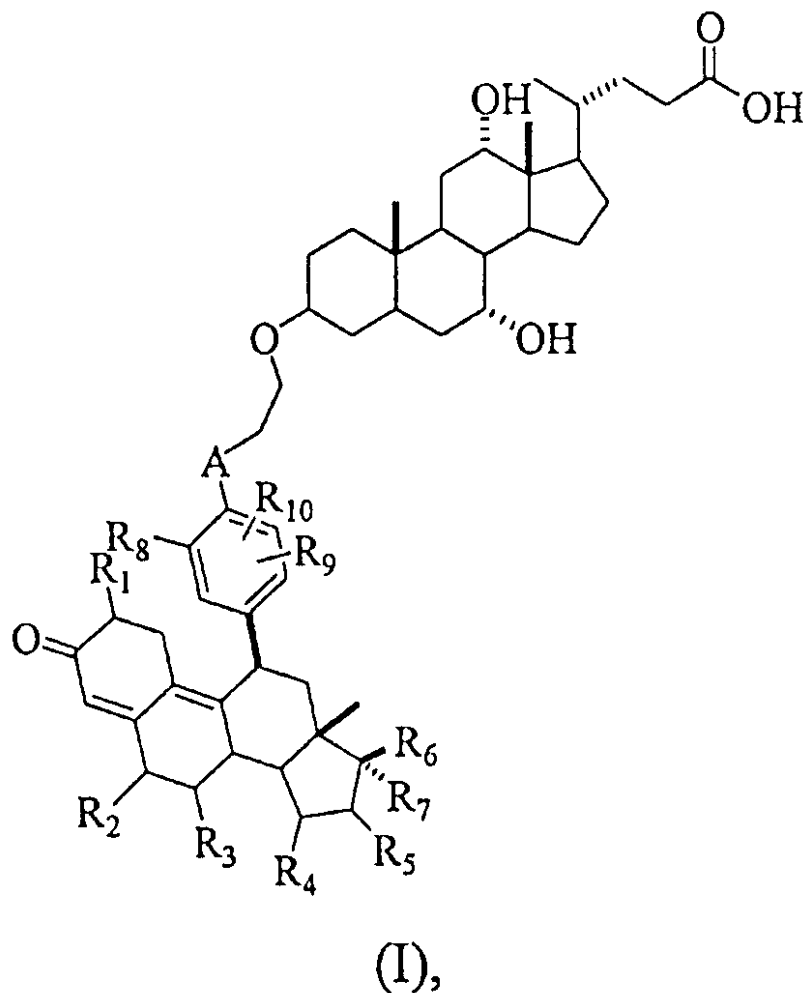
発明の要約

本発明は、2 型糖尿病、肥満症、X 症候群、高血糖症、高血圧症、不適切なグルコースクリアランス、高インシュリン血症、高脂血症、肝性糖質コルチコイド高濃症の治療に有用である式 (I) の化合物、又はその薬剤学的に許容されるその塩もしくはそのプロドラッグを示すものである。

20

【0006】

【化 1】



30

40

ここにおいて、

50

Aは、-O-又は-NR_Aからなる群から選ばれるいずれか1種、ここでR_Aは、水素及びアルキルからなる群から選ばれるいずれか1種；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆およびR₇は、それぞれ、水素、炭素数1~6(C₁-C₆)のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、アルコシアルキル、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれるいずれか1種；及び、

R₈、R₉、R₁₀は、それぞれ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、及び、-NR_BR_Cから選ばれるいずれか1種であって、R_BおよびR_Cは、それぞれ水素およびアルキルからなる群から選ばれるいずれか1種である。

10

【0007】

また、他の態様として、本発明は、臨床的に有効な量の式Iの化合物を投与して、哺乳動物の糖質コルチコイド受容体の効果を選択的に拮抗させる方法に関するものである。

また、他の態様として、本発明は、臨床的に有効な量の式Iの化合物を投与して、哺乳動物の肝臓における糖質コルチコイド受容体の効果を選択的に拮抗させる方法に関するものである。

さらに他の態様として、本発明は、臨床的に有効な量の式Iの化合物を投与して、糖尿病、肥満症もしくはX症候群を治療する方法に関する。

さらに他の態様として、本発明は、臨床的に有効な量の式Iの化合物を投与して、高血糖、不適切なグルコースクリアランス、高インシュリン血症、高脂血症、肥満性高血圧または肝性の糖質コルチコイド高レベル症を治療する方法に関する。

20

また、本発明は、薬剤学的に適した賦形剤と共に臨床的に有効な量の式Iの化合物を含む医薬組成物に関する。

そして、本発明は、薬剤学的に許容される式Iの化合物のプロドラッグに関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

発明の詳細な説明

用語「アルケニル(alkenyl)」は、少なくとも炭素-炭素二重結合を有する単価水素から誘導された2乃至12炭素数である一価の直鎖若しくは分岐鎖を意味する。本発明においてアルケニル基は場合によっては、アルコキシ、アルカノイルオキシ、アルコシカルボニル、アミノ、アジド、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、パーフルオロアルキル、パーフルオロアルコキシ、オキソ、チオアルコキシ、非置換又は置換基を有するアリル、非置換又は置換基を有するヘテロアリル、及び非置換又は置換基を有する複素環基から選ばれる1~5の置換基によって置換されることもある。本発明において、アルキルを置換する置換基を有するアリル、置換基を有するヘテロアリル及び置換基を有する複素環は、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アジド、カルボキシアルデヒド、ハロ、ヒドロキシ、パーフルオロアルキル、パーフルオロアルコキシから選ばれた少なくとも1の置換基によって置換されうる。

30

用語「アルコキシ(alkoxy)」は、酸素原子が親分子に結合したアルキル基を意味する。

40

用語「アルコシアルキル(alkoxyalkyl)」は、アルキレン基が親分子に結合したアルコキシ基を意味する。

用語「アルキル(alkyl)」は、飽和炭化水素から誘導された炭素数が1~12である一価の直鎖または分岐鎖の基を意味する。本発明におけるアルキルは場合によっては、アルコキシ、アルカノイルオキシ、アルコシカルボニル、アミノ、アジド、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、パーフルオロアルキル、パーフルオロアルコキシ、オキソ、チオアルコキシ、非置換又は置換基を有するアリル、非置換又は置換基を有するヘテロアリル、及び非置換又は置換基を有する複素環から選ばれる1~5の置換基によって置換されることもある。本発明において、アルキルを置換する置換基を有するアリル、置換基を有するヘテロアリル及び置換基を有する複素環は、アルキル、

50

アルコキシ、カルボキシ、アジド、カルボキシアルデヒド、ハロ、ヒドロキシ、パーフルオロアルキル、パーフルオロアルコキシから選ばれた少なくとも1の置換基によって置換されうる。

【0009】

用語「アリル (aryl)」は、1つ又は2つの芳香族環を有する単環式又は双環式の炭素環族を意味する。アリルは、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタン、シクロペンテン環が一体となってもよい。本発明におけるアリル基は場合によって、それぞれ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルケニル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルカノイルオキシアルキル、アルカノイルオキシアルケニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルケニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アルキルスルホニルアルケニル、アミノ、アミノアルキル、アミノアルケニル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルケニル、アジド、カルボキシアルデヒド、(カルボキシアルデヒド)アルキル、(カルボキシアルデヒド)アルケニル、カルボキサミド、カルボキサミドアルキル、カルボキサミドアルケニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル、シアノ、シアノアルキル、シアノアルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ニトロ、オキソ、パーフルオロアルキル、パーフルオロアルコキシ、パーフルオロアルコキシアルキル、パーフルオロアルコキシアルケニルチオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、チオアルコキシアルケニル、非置換又は置換基を有するアリル、非置換又は置換基を有するヘテロアリル、及び非置換又は置換基を有する複素環から選ばれる1~5の置換基によって置換されることもある。本発明において、アルキル基を置換する置換基を有するアリル、置換基を有するヘテロアリル及び置換基を有する複素環基は、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アジド、カルボキシアルデヒド、ハロ、ヒドロキシ、パーフルオロアルキル、パーフルオロアルコキシから選ばれた少なくとも1の置換基によって置換されうる。

【0010】

用語「シアノ (cyano)」は、-CNを意味する。

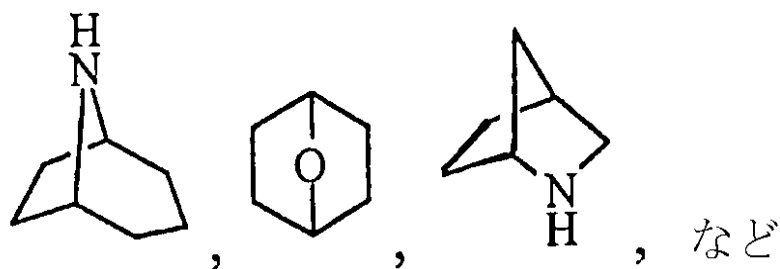
用語「ハロ (halo) 又はハロゲン (halogen)」は、F、Cl、Br 又はIを意味する。

ここで使われる用語「複素環 (heterocycle)」は、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選ばれた少なくとも1つの原子を含む環状で、非芳香性の、4、5、6又は7員環を意味する。4員環化合物は二重結合を持たない。5員環化合物は二重結合を持たないか一つの二重結合を有する。そして6員環、7員環化合物は、二重結合を持たないか一つまたは二つの二重結合を有する。本発明における複素環基として、ジヒドロキシピリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサニルのようなものが例示される。本発明の複素環基は、アリル基や複素ヘテロアリル基と一体となってもよい。また、本発明の複素環基は、環上の置換されうる炭素原子もしくは窒素原子を通じて親分子基と関連づけられる。

複素環化合物は、例えば次の化合物のように、単環の複素環がアルキレン基によって橋かけされた、架橋された双環複素環グループを包むものである。

【0011】

【化 2】



10

【0012】

本発明における複素環基は、場合によっては、それぞれ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルケニル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルカノイルオキシアルキル、アルカノイルオキシアルケニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルケニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アルキルスルホニルアルケニル、アミノ、アミノアルキル、アミノアルケニル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルケニル、アジド、カルボキシアリド、(カルボキシアリド)アルキル、(カルボキシアリド)アルケニル、カルボキサミド、カルボキサミドアルキル、カルボキサミドアルケニル、カルボキシ、カルボキシアリル、カルボキシアリケニル、シアノ、シアノアルキル、シアノアルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアリル、ヒドロキシアリケニル、ニトロ、オキソ、パーフルオロアルキル、パーフルオロアルコキシ、パーフルオロアルコキシアルキル、パーフルオロアルコキシアルケニルチオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、チオアルコキシアルケニル、非置換又は置換基を有するアリル基、非置換又は置換基を有するヘテロアリル基、及び非置換又は置換基を有する複素環基から選ばれる1~5の置換基によって置換されることもある。

20

【0013】

ここで用いられる用語「ヘテロアリル(heteroaryl)」は、少なくとも一の原子が窒素原子、酸素原子または硫黄原子からなる群から選ばれた1つであって他の原子が炭素原子である環状、芳香性の5員環または6員環化合物である。5員環は2つの二重結合を有し、6員環は3つの二重結合を有する。本発明におけるヘテロアリル基は、環上の置換される炭素原子もしくは窒素原子を通じて親分子基と関連づけられる。ヘテロアリル基には、フラニル、チエニル、ピリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、トリアジニルのようなものが例示される。本発明において、ヘテロアリル基は、アリル基や複素環基さらに他のヘテロアリル基と結合されることもある。本発明におけるヘテロアリルは、場合によっては、それぞれ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルケニル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルカノイルオキシアルキル、アルカノイルオキシアルケニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルケニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アルキルスルホニルアルケニル、アミノ、アミノアルキル、アミノアルケニル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアルキル、アミノスルホニルアルケニル、アジド、カルボキシアリド、(カルボキシアリド)アルキル、(カルボキシアリド)アルケニル、カルボキサミド、カルボキサミドアルキル、カルボキサミドアルケニル、カルボキシ、カルボキシアリル、カルボキシアリケニル、シアノ、シアノアルキル、シアノアルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアリル、ヒドロキシアリケニル、ニトロ、オキソ、パーフルオロアルキル、パーフルオロアルコキシ、パーフルオロアルコキシアルキル、パーフルオロアルコキシアルケニルチオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、チオアルコキシアルケニル、非置換又は置換基を有するアリル、非置換又は置換基を有する

30

40

50

るヘテロアリル、及び非置換又は置換基を有する複素環から選ばれる 1~5 の置換基によって置換されることもある。本発明においては、ヘテロアリルを置換する置換基を有するアリル、置換基を有するヘテロアリル、及び置換基を有する複素環は、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アジド、カルボキシアルデヒド、ハロ、ヒドロキシ、パーフルオロアルキル、パーフルオロアルコキシから選ばれた少なくとも 1 の置換基によって置換される。

用語「ヒドロキシ (hydroxy)」は、 $-OH$ を意味する。

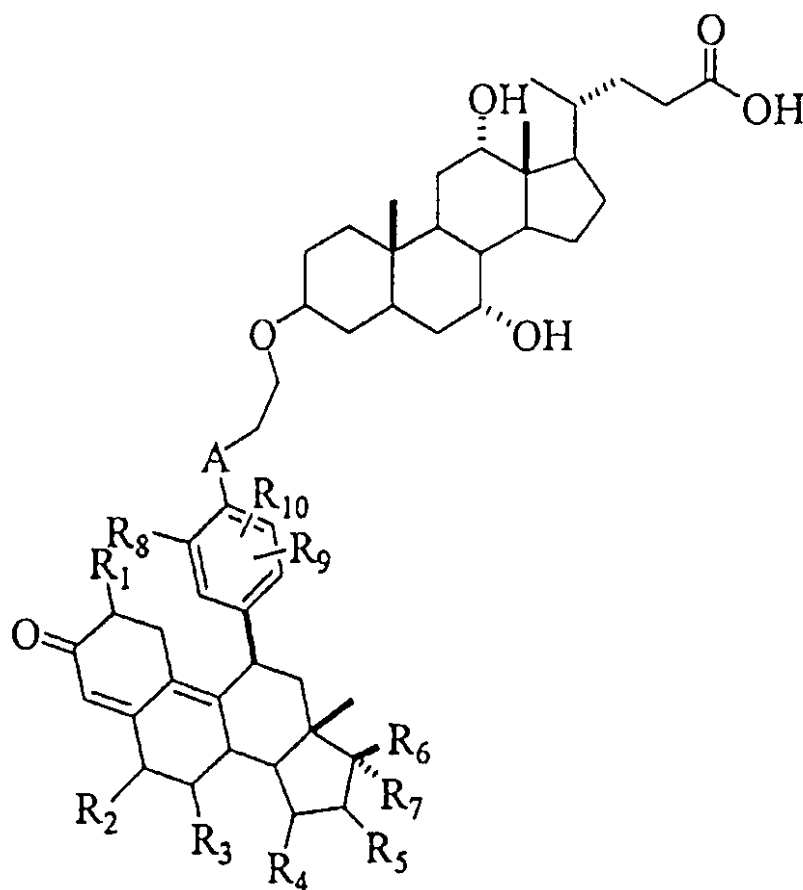
用語「ヒドロキシアルキル (hydroxyalkyl)」は、アルキル基を介して親分子に結合されるヒドロキシ基を意味する。

【0014】

本発明は、式 (I) の化合物または薬剤学的に許容される塩ならびにプロドラッグに関する。

【0015】

【化 3】



(I),

ここにおいて、A は、 $-O-$ 又は $-NR_A$ からなる群から選ばれるいずれか 1 種、ここで R_A は 水素及びアルキルからなる群から選ばれるいずれか 1 種；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、それぞれ、水素、炭素数 1~6 ($C_1 - C_6$) のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、アルコシアルキル、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれるいずれか 1 種；及び、

R_8 、 R_9 及び R_{10} は、それぞれ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、及び、 $-NR_B R_C$ から選ばれるいずれか 1 種であって、 R_B および R_C は、それぞれ水素およびアルキルからなる群から選ばれるい

れか 1 種である。

【 0 0 1 6 】

本発明の一態様によると、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は水素であり、 R_5 は水素及びアルキルからなる群から選ばれたいずれか 1 種であって、 A 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_A 、 R_B 及び R_C は式 (I) で定義された式 (I) の化合物が提供される。

また、本発明の別な態様によれば、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は水素であり、 R_5 は水素及びアルキルからなる群から選ばれたいずれか 1 種、 R_6 は OH、 R_7 はアルキンであって、 A 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_A 、 R_B 及び R_C は式 (I) で定義された式 (I) の化合物が提供される。

本発明の別な態様では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は水素であり、 R_5 は水素及びアルキルからなる群から選ばれたいずれか 1 種、 R_6 は OH、 R_7 は $-C \equiv C - CH_3$ であって、 A 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_A 、 R_B 及び R_C は式 (I) で定義された式 (I) の化合物が提供される。

10

本発明の別な態様では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は水素であり、 R_5 は水素及びアルキルからなる群から選ばれたいずれか 1 種、 R_6 は OH、 R_7 は $-C \equiv C - CH_3$ 、 A は $-NCH_3$ であって、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_A 、 R_B 及び R_C は式 (I) で定義された式 (I) の化合物が提供される。

本発明の別な態様では、 R_6 は OH、 R_7 は $-C \equiv C - CH_3$ 、 A は $-O-$ であって、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_A 、 R_B 及び R_C は式 (I) で定義された式 (I) の化合物が提供される。

20

本発明の他の形態は、薬剤学的に許容される式 (I) の化合物のプロドラッグを提供する。

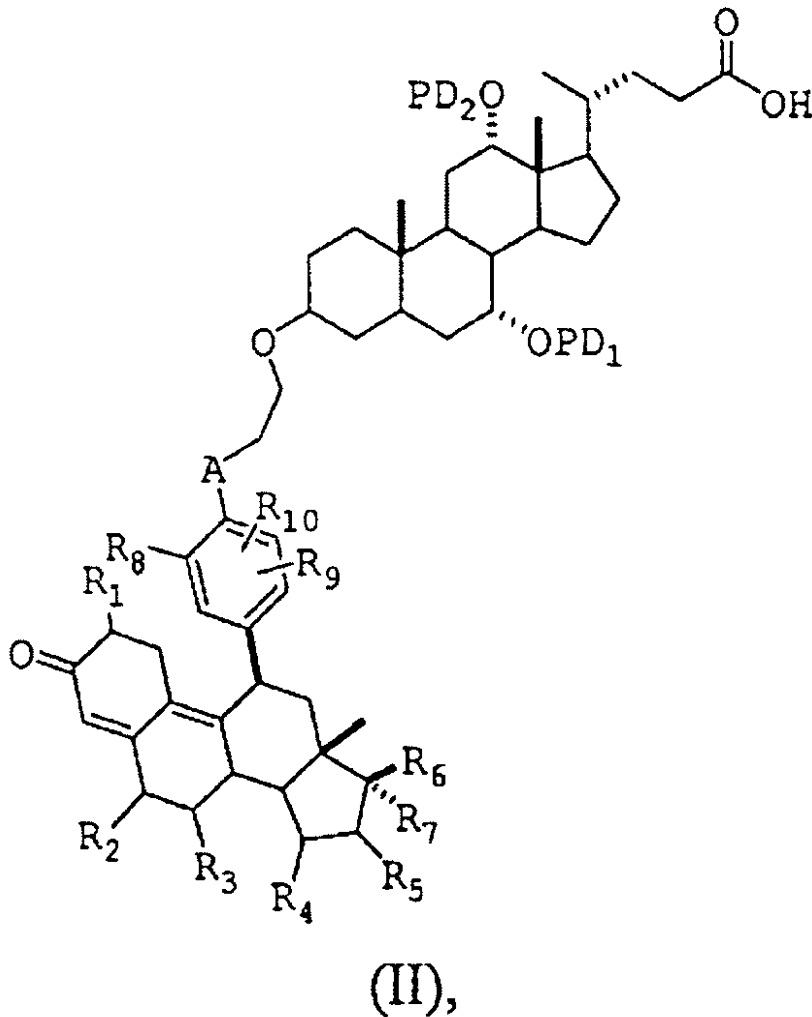
そして、その一態様は、消化管において式 (I) の化合物を解離するプロドラッグを提供する。

【 0 0 1 7 】

また、本発明の他の形態では、次の式 (II) の化合物または薬剤学的に許容しうる塩が提供される。

【 0 0 1 8 】

【化 4】



ここにおいて、Aは - O - 又は - N R_A からなる群から選ばれるいずれか 1 種、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ および R₇ は、それぞれ、水素、炭素数 1 ~ 6 (C₁ - C₆) のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれるいずれか 1 種；及び、

R₈、R₉ 及び R₁₀ は、それぞれ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、及び、- N R_B R_C から選ばれるいずれか 1 種であって、

R_A は、水素及びアルキルからなる群から選ばれるいずれか 1 種、

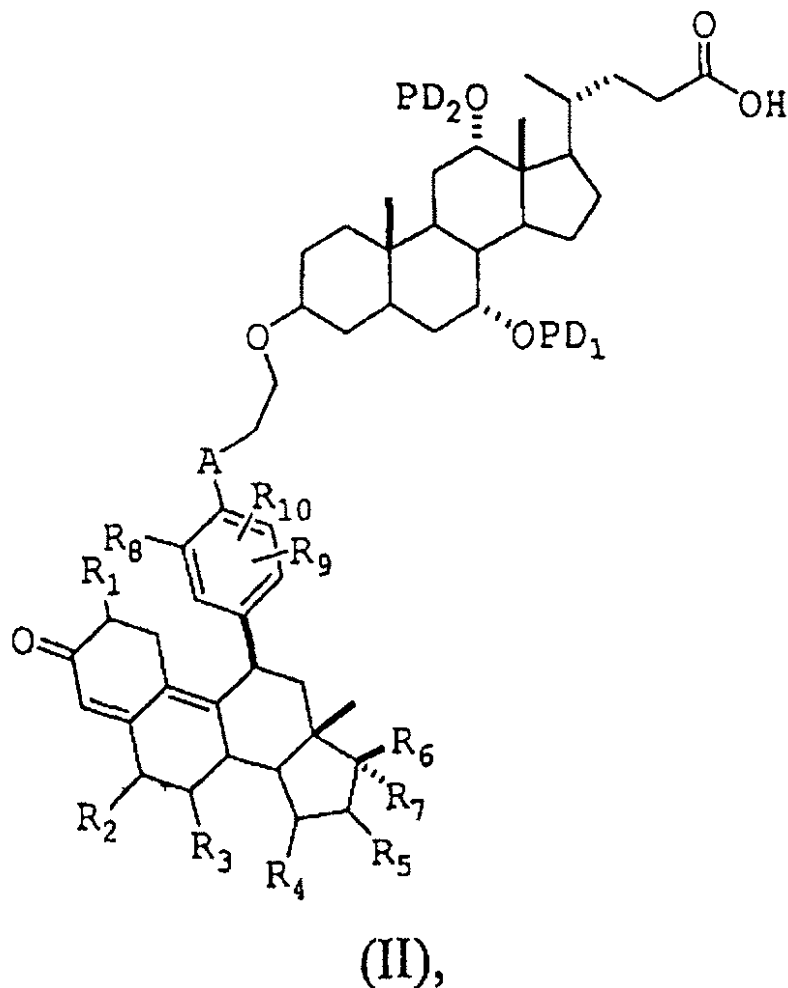
R_B および R_C は、それぞれ水素およびアルキルからなる群から選ばれるいずれか 1 種であって、P D₁ 及び P D₂ のうちの 1 又はそれ以上は、生体内において解離されている。

【 0 0 1 9 】

そして本発明の別の態様は、式 (II) の化合物または薬剤学的に許容しうる塩である。

【 0 0 2 0 】

【化 5】



ここで、A は - O - 又は - N R_A からなる群から選ばれるいずれか 1 種、
 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 及び R₇ は、それぞれ、水素、炭素数 1 ~ 6 (C₁ - C₆) のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、アルコシアルキル、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれるいずれか 1 種；
 及び、

R₈、R₉、R₁₀ は、それぞれ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、及び、- N R_B R_C から選ばれるいずれか 1 種であって、

R_A は水素及びアルキルからなる群から選ばれるいずれか 1 種、
 R_B および R_C は、それぞれ水素及びアルキルからなる群から選ばれるいずれか 1 種であって、PD₁ 及び PD₂ のうち 1 又はそれ以上は、生体内において解離されている。

【0021】

さらに本発明の別な態様では、R₁、R₂、R₃、R₄、R₈、R₉ 及び R₁₀ は水素であり、R₅ は水素及びアルキルからなる群から選ばれたいずれか 1 種、R₆ は OH、R₇ は - C C - CH₃ である式 (II) の化合物が提供される。そして、本発明の一態様では、臨床的に有効な量の式 (I) の化合物を投与して、哺乳動物の糖質コルチコイド受容体の効果を選択的に拮抗させる方法が提供される。

【0022】

また、本発明の一態様では、臨床的に有効な量の式 (II) の化合物を投与して、哺乳動物の糖質コルチコイド受容体の作用を選択的に拮抗させる方法が提供される。

本発明の一態様では、臨床的に有効な量の式 (I) の化合物を投与して、哺乳動物の肝糖質コルチコイド受容体の作用を選択的に拮抗させる方法が提供される。

本発明の一態様では、臨床的に有効な量の式(II)の化合物を投与して、哺乳動物の肝糖質コルチコイド受容体の作用を選択的に拮抗させる方法が提供される。

本発明の一態様では、臨床的に有効な量の式(I)の化合物を投与して、糖尿病、肥満症もしくはX症候群を治療する方法が提供される。

本発明の一態様では、臨床的に有効な量の式(II)の化合物を投与して、糖尿病、肥満症もしくはX症候群を治療する方法が提供される。

本発明の一態様では、臨床的に有効な量の式(I)の化合物を投与して、高血糖、不適切なグルコースクリアランス、高インシュリン血症、高脂血症、肥満性高血圧または肝糖質コルチコイド高レベル症を治療する方法が提供される。

本発明の一態様では、臨床的に有効な量の式(II)の化合物を投与して、高血糖、不適切なグルコースクリアランス、高インシュリン血症、高脂血症、肥満性高血圧または肝糖質コルチコイド高レベル症を治療する方法が提供される。

本発明の一態様では、薬剤学的に適した賦形剤と共に臨床的に有効な量の式(I)の化合物を含む医薬組成物が提供される。

本発明の一態様では、薬剤学的に適した賦形剤と共に臨床的に有効な量の式(II)の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0023】

本発明において、用語「プロドラッグ」なる語は、生体内において、例えば、血中や消化管中における加水分解を受けて式(I)で示された化合物に変化する化合物を意味する。詳細な記述が、T. Higuchi、V. Stella、Pro-grugs as Novel Delivery Systems、Vol. 14 A.C.S. シンポジウムシリーズや、Edward B. Roche著、Bioreversible Carriers in Drug Desing、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987、によって提供されており、これらは参考としてここに包含されるものである。

【0024】

用語「薬剤学的に許容されるプロドラッグ」は、本発明における化合物のプロドラッグであって、種々のイオン形態だけでなく、適切な医学的判断の観点において、好ましくない毒性や刺激、アレルギー反応のようなものを生じることなく、人や下等動物の組織と接触して使用に適切であり、適切なリスク/ベネフィット比に合致し、その目的とする使用に有効なものを意味する。例えば、エステルであるプロドラッグが、J. Pharm. Sci. 1981、70、181-186に記載のあるAnderson、Taphouseの方法に従って調整されるであろう。リン酸塩であるプロドラッグが、Arzeneim. - Forschung 1972、22、402-410に記載のあるKitagawa、Mohri、Kitagawaの方法、J. Med. Chem. 1993、36、2575-2577に記載のあるThaisrivongsらの方法によって調整されるであろう。ホスホリルオキシ-メチル-カーボネートやカルバメートが、Pharm. Res. 1993、10(9)、1350-1355に記載のあるSafadi、Oliyai、Stellaによって提案された方法によって調整されるであろう。これらの化合物やアシロキシメチルエーテルやホスホリルオキシメチルエーテルを含む他のプロドラッグが、Bioorg. Med. Chem. Letts. 2003、13、1695-1698に記載のあるHewawasamらによって概略された戦略によって調整されるであろう。さらに水溶性プロドラッグの例として、J. Controlled Release 69(2000)、369-377、Y. Hattori、S. Kawakami、F. Yamashita、とM. Hashidaや、J. Med. Chem. 2000、43、440-448、R. Sauer、J. Maurinsh、U. Reith、F. Fuller、K-N. Klotz、C. Mullerによって記載されている。これらはいずれも参考としてここに包含されるものである。

【0025】

用語「薬剤学的に許容される塩」は、本発明における化合物の塩であって、適切な医学

10

20

30

40

50

的判断の観点において、好ましくない毒性や刺激、アレルギー反応のようなものを生じることなく、人や下等動物の組織と接触して使用に適切であり、適切なリスク/ベネフィット比に合致し、その目的とする使用に有効なものを意味する。薬剤学的に許容される塩は従来技術としてよく知られている。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences、66: 1 - 19 (1977)において薬理学的に許容される塩について詳細に述べている。それらの塩は、本発明の化合物が最終的に単離精製される段階において生成されるか、もしくはそれぞれ適当な有機酸とそれらのフリーな塩基部分との反応によって生成される。代表的な酸の添加による塩は、アセテート（酢酸塩）、アジペート（アジピン酸塩）、アルギネート（アルギニン酸塩）、アスコルベート（アスコルビン酸塩）、アスパラテート（アスパル酸塩）、ベンゼンスルホネート（ベンゼンスルホン酸塩）、ベンゾエート（安息香酸塩）、ビスルフェート（亜硫酸塩）、ボレート（ホウ酸塩）、ブチレート（ブチル酸塩）、カンホレート（樟脳酸塩）、カンファースルホネート（樟脳硫酸塩）、シトレート（クエン酸塩）、シクロペンタンプロピオネート（シクロペンタンプロピオン酸塩）、ジグルコネート（ジグルコール酸塩）、ドデシルスルホネート（ドデシルスルホン酸塩）、エタンスルホネート（エタンスルホン酸塩）、フマレート（フマル酸塩）、グルコヘプトネート（グルコヘプトニック酸塩）、グリセロホスファート（グリセロリン酸塩）、ヘミスルフェート（ヘミ硫酸塩）、ヘプトネート（ヘプトン酸塩）、ヘキサノエート（ヘキサン酸塩）、ヒドロプロマイド（臭化水素酸塩）、ヒドロクロライド（塩酸塩）、ヒドロアイオダイド（ヨウ化水素酸塩）、2 - ヒドロキシ - エタンスルホネート（2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩）、ラクトバイオネート（ラクトン水素酸塩）、ラクテート（乳酸塩）、ラウレート（ラウリン酸塩）、ラウリルスルフェート（ラウリル硫酸塩）、マラート（リンゴ酸塩）、マレイト（マレイン酸塩）、マロネート（マロン酸塩）、メタンスルホネート（メタンスルホン酸塩）、2 - ナフタレンスルホネート（2 - ナフタレンスルホン酸塩）、ニコチネート（ニコチン酸塩）、オレエート（オレイン酸塩）、パルミテート（パルミチン酸塩）、パモエート（パモ酸塩）、ペクチネート（ペクチン酸塩）、パースルフェート（過硫酸塩）、3 - フェニルスルホネート（3 - フェニルスルホン酸塩）、ホスフェート（硫酸塩）、ピクレート（ピクリン酸塩）、ピバレート（トリメチル酢酸塩）、プロピオネート（プロピオン酸塩）、ステアレート（ステアリン酸塩）、サクシネート（コハク酸塩）、スルフェート（スルホン酸塩）、タートレート（酒石酸塩）、チオシアネート（チオシアン酸塩）、トルエンスルホネート（トルエンスルホン酸塩）、ウンデカネート（ウンデカン酸塩）、バレレート塩（吉草酸塩）、などを包含する。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのほか、無毒のアンモニウム、4級アンモニウムそれにアミン陽イオンなども含み、さらにアンモニウムに限られず、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなども包含する。

【0026】

本発明の化合物は、不整中心または光学中心が存在する立体異性体として存在することもある。これらの化合物には、光学中心炭素周りの置換基の相対的配置に従って「R」または「S」の記号が付される。それから、本発明は様々な立体異性体やそれらの混合物をも包含するものである。立体異性体の中には光学対称体やジアステレオマーをも含み、光学対称体の等量混合体は（±）で表される。本発明の化合物の各立体異性体は、商業的に流通している不整炭素または光学活性を有する出発物質から化学合成的に準備されうるか、若しくはラセミ混合物を得たのち、従来技術として汎用されている公知技術を用いて分割することにより準備されうる。こうした分割方法として、例えば（1）エナンチオマーの混合物に光学活性を有する補助物質を結合させ、再結晶やクロマトグラフィーによって立体異性体の混合物を分割し、補助物質から光学的に純品を分離する方法、（2）光学活性を有するクロマトグラフ用カラムを用いてエナンチオマーの混合物から直接分離する方法が挙げられる。

【0027】

幾何異性体もまた本発明の化合物においては存在する。本発明は炭素炭素二重結合の周りにある置換基の配置や環周りの置換基の配置によって生じる種々の幾何異性体や混合物を含むものである。炭素炭素二重結合の周りにある置換基はZ又はEの記載によって定義される。「Z」は炭素炭素二重結合に対して同じ側の置換基であることを示し、「E」は炭素炭素二重結合に対して反対側の置換基であることを示す。環周りの置換基の配置は、シス、トランスで定義され、用語「シス」は環の面に対して同じ側にあることを示し、用語「トランス」は環の面に対して反対側にあることを示す。環の面に対して同じ側および反対側に置換基が配置された化合物の混合物は、シス/トランスによって定義される。

【0028】

本発明は医薬組成物をも提供する。当該組成物は、本発明の化学式で示された化合物と1又はそれ以上の無毒である薬剤学的に許容される担持体からなる。医薬組成物は、特に固形物、液体である経口投与用や腸管外性の注射用または座剤適用用に設計される。

【0029】

本発明の医薬組成物は、ヒトや他の動物に対して経口的に、直腸適用に、腸管外性的に、大槽内的に、腔内的に、腹膜組織内的に、局所的に（粉末として、軟膏としてあるいは滴剤として）、頬側に、あるいは経口スプレーや鼻腔スプレーとして投与される。用語「腸管外性的な（parenteral）」投与は、静脈内や筋肉内、腹膜組織内、胸骨内、皮下そして腹腔内への注射および注入を意味する。

【0030】

腸管外性の注射のための本発明の医薬組成物は、薬剤学的に許容される滅菌された水性溶液や非水性の溶液、分散剤、懸濁剤や乳剤だけでなく、使用に先立って滅菌された注射可能な溶液もしくは分散液とされる滅菌された粉体をも含む。許容されうる水性又は非水性の基剤、希釈剤、溶剤、媒体の例は、水、エタノール、ポリオール（グリセリンやプロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）及びそれらの適当な混合物、植物油（オリーブ油など）及びオレイン酸エステルのような注射可能な有機物エステルを包含する。例えば、レシチンのようなコーティング用物質の使用によって、また、懸濁剤の場合には要求される粒子径の維持により、そして界面活性剤の使用により、適切な流動性が維持されうる。反対に、小さくされた粒子径は生物学的な活性が維持されうる。

【0031】

これらの組成物は保存剤や湿潤剤、乳化剤や分散剤などのような補助剤を含む。微生物活動の防止は、種々の抗菌物質や抗カビ物質、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などのような物質の添加によって確実にされる。また、糖や塩化ナトリウムなどのような等張性物質を加えるのが好ましい。注射可能な組成物の持続的吸収は、アルミニウムモノステアリン酸やゼラチンのような吸収遅延剤の添加によってもたらされる。

場合によっては薬物の効果を延長させるために、皮下注射または筋肉内注射によって薬物の吸収を遅らせるのが好ましい。これは、水への溶解性が低い結晶性のあるいはアモルファスの物質からなる液状の懸濁剤を用いることによって達成されうる。薬物の吸収速度はその拡散速度、つまり、結晶の大きさや結晶形に依存する。あるいは、腸管外性的に投与された投薬形態による吸収遅延は、油性の担体への溶解もしくは懸濁によって達成される。

注射可能なデポー製剤の処方は、ポリ乳酸-ポリグリコライドのような生分解性のポリマー中に薬物のマイクロカプセル化されたマトリックスを形成することによって得られる。薬物とポリマーの比や使用されるポリマーの特性によって、薬物の放出速度が制御される。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ（オルトエステル）やポリ（アンハイドライド）を包含する。注射可能なデポー製剤の調整は、体細胞と適合性のあるリポソームやマイクロエマルジョンに薬物を取り込ませることによっても行われる。

注射用の処方、例えば、バクテリア非通過性のフィルターによるろ過や、使用に先立って滅菌水や他の滅菌された注射用の媒体に溶解もしくは懸濁されうる無菌の固形組成物にされた滅菌剤との併用により滅菌される。

10

20

30

40

50

【0032】

経口投与のための固形状の剤型は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤それに顆粒剤を包含する。このような固形状の剤型は、主薬と少なくとも一つの不活性で、薬剤学的に許容される賦形剤や担体、例えばクエン酸カルシウムやリン酸カルシウム及び／又は a) 例えばデンプンや乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニトールやケイ酸のような充填剤や増量剤、b) 例えばカルボキシメチルセルロースやアルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖やアカシアなどの結合剤、c) グリセリンのような保湿剤、d) 寒天や炭酸カルシウム、バレイショやタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸、炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解制御剤、f) 4 級アンモニウム化合物のような吸収促進剤、g) セチルアルコールやモノステアリン酸グリセリンエステルのような湿潤剤、h) カオリンやベントナイトなどの吸収剤、i) タルクやステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体状のポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物などの滑沢剤と混合される。カプセル剤や錠剤、丸剤、散剤の場合には、その処方もまた必要成分から構成される。

10

同様なタイプの固形組成物は、高分子量のポリエチレングリコールなどと乳糖やミルクシュガーなどの賦形剤とともに、充填物として軟カプセルまたは硬カプセルに利用される。

錠剤や糖衣錠、カプセル剤、丸剤、顆粒剤の固形製剤は、腸溶性皮膜や製剤学的に公知である他の皮膜などのコーティングや皮膜が施されうる。それらは、場合によって、混濁化剤を含むかもしれないし、好ましくは腸管のある部位に、任意的に遅らされた状態で、活性ある成分だけを放出するような組成物にもさえうる。使用されうる埋設組成物の例は、重合体やワックスを包含する。

20

主薬は、また適当であるならば、上記賦形剤の 1 以上とともにマイクロカプセルにもされうる。

【0033】

経口投与される液状の剤型は、薬剤学的に許容しうる懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤を包含する。主薬に加えて、液状の剤型は、従来から汎用されている不活性である、例えば、水あるいはエチルアルコールやイソプロピルアルコール、炭酸ジエチル、酢酸エチル、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、ゴマ油）、グリセリン、テトラヒドロフルフラールアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタン脂肪酸エステルおよびこれらの混合物などの他の溶媒、希釈剤、可溶化剤などを含む。

30

不活性である希釈剤に加えて、経口される組成物は、湿潤剤や懸濁もしくは可溶化剤、甘味剤、矯味剤や着香料などの添加剤を含みうる。

乳化剤は、主薬に加えて、例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコールやポリオキシエチレンソルビトールやソルビタンエステル、マイクロクリスタリンセルロース、メタヒドロキシアルミニウム、ベントナイト、寒天、トラガントあるいはこれらの混合物などの懸濁化剤を含みうる。

直腸や膣への剤型としての組成物は、好ましくは座剤であり、本発明の化合物と適当な刺激性のない賦形剤や担体、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、直腸もしくは膣内では解けて主薬が放出されるように室温では固体であるが体温では液状である座剤用ワックスとの混合によって調整される。

40

【0034】

本発明の化合物はリポソームの形態としても投与可能なものである。従来技術として知られているように、通常はリポソームや他の脂質から調整される。リポソームは、水溶性の媒体中に分散された単一もしくは複数の層板状の含水脂質結晶から作成される。非毒で、生理学的に許容され、代謝されうるリポソームの形成が不可能いかなる脂質も使用されうる。リポソームの中におけるこれらの組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存剤、賦形剤のようなものも含む。好ましい脂質は、天然合成を問わず、リン脂質やホス

50

ファチジルコリン（レクチン）である。

リポソームの製法は従来技術として知られている。例えば、Prescottの著作による *Methods in Cell Biology*、Vol 16、Academic Press、New York、N.Y. (1976)、p. 33などを参照されたい。

【0035】

この発明における化合物の局所適用剤は、粉末やスプレー、軟膏、吸入剤を包含する。主薬は、無菌状態において、薬剤学的に許容される担体や必要な保存剤、緩衝剤、必要とされる噴射剤と混合される。点眼剤、眼軟膏剤、粉末や液剤もまた、本発明の範囲に含まれる。

10

本発明における医薬組成物における実投与量は、個々の患者や組成物、投与形態等に併せて臨床的に薬効が得られるに必要な活性体の量によって異なる。選択される投与量は、個々の化合物の活性や投与方法、治療される状態の深刻度、治療される患者の薬歴に依存する。ところで、望まれる治療効果を達成するために必要な量よりも低い化合物の投与量から始めて、治療効果が見られるまで投与量を増加することは、従来よりよく知られたことである。

一般的な投与量は、経口であれば哺乳動物体重 1 kg 当たり 0.1 ~ 50 mg、さらに好ましくは約 1 ~ 約 10 mg である。望ましくは、投与に際して一日の有効量は数回、例えば、一日 2 ~ 4 回に分与される。

【0036】

20

本発明の化合物は以下に示された工程図に示された反応によって得ることができる。これらの合成においては適当な試薬に置き換えて合成され、各工程は種々のスケールで行い得ることは当業者に容易に理解されることである。例えば、以下の工程図における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 や R^{10} は、水素が例示のためには手軽であるのが常である。これらの基が水素以外であれば、実施時の反応条件は指示される。化合物の合成をうまくするために保護基による反応や保護基の脱離反応が行われることも明白である。保護基の詳細な説明が、*Protective Groups in Organic Synthesis*、第3版、John Wiley & Sons、New York (1999) に示されている。

工程図や実施例の説明に使われている略語は、次の通りである。DMF：N,N-ジメチルホルムアミド、DMSO：ジメチルスルホキシド、HFA：ヘキサフルオロアセトン三水合物、 PPh_3 ：トリフェニルホスフィン、 OsO_4 ：四酸化オスミウム、 $NaBH_4$ ：ナトリウムボロハイドライド、 $(iPr)_2EtN$ ：イソプロピルエチルアミン、 $NaIO_4$ ：過ヨウ素酸ナトリウム、LiOH：水酸化リチウム、TBTU：2-(1H-ベンゾチアゾール-1-イル)-1,1,2,2-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ素、NBS：N-ブロモコハク酸イミド、THF：テトラヒドロフラン

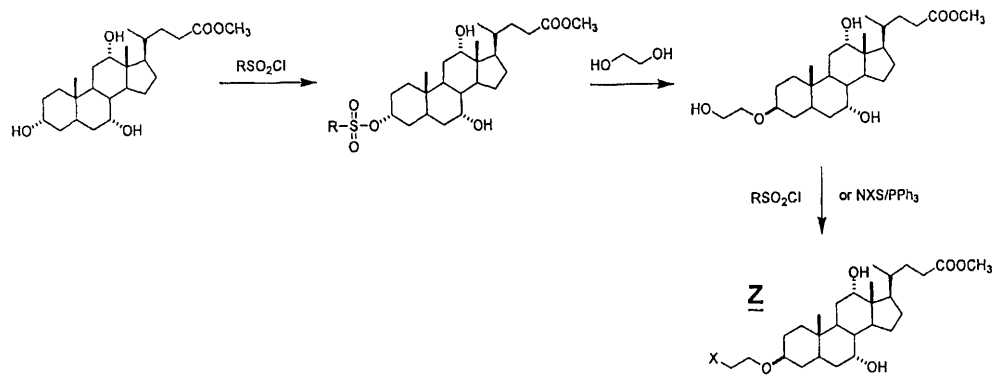
30

【0037】

工程図1．活性なコール酸中間体の製造工程

【化 6】

Scheme 1. Preparation of activated bile acid intermediates



10

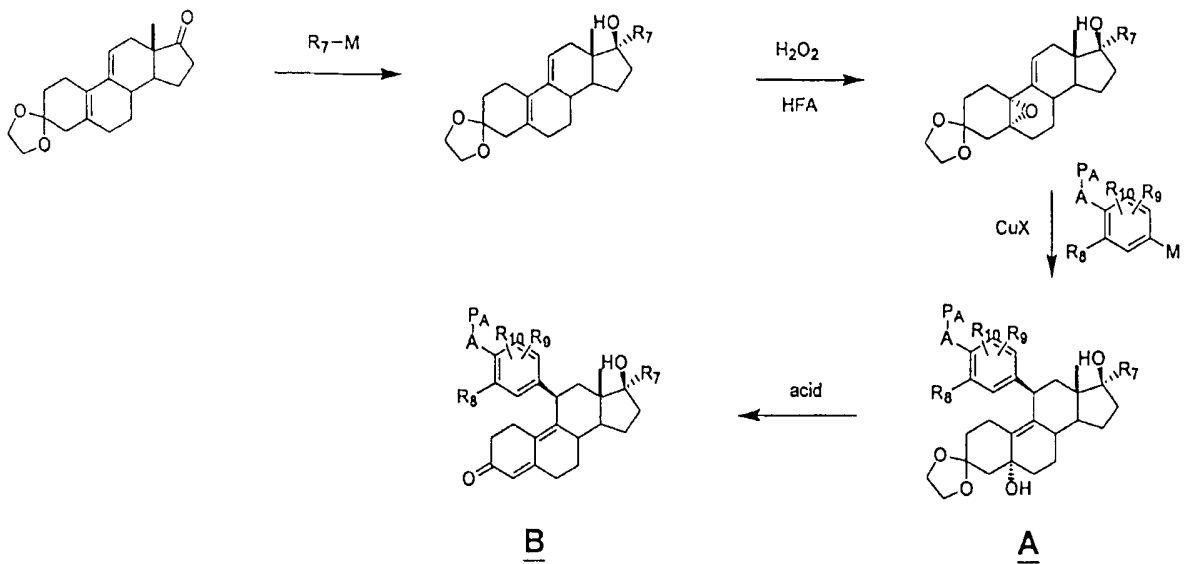
【 0 0 3 8 】

工程図 2 . 糖質コルチコイド拮抗剤中間体の製造工程

【化 7】

Scheme 2. Preparation of glucocorticoid antagonist intermediates

20



30

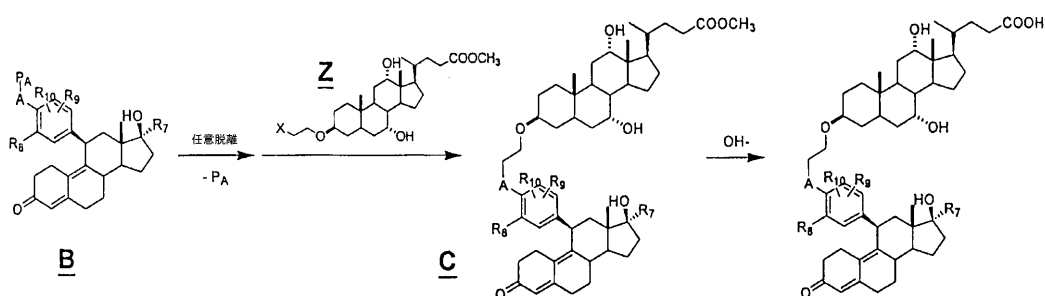
【 0 0 3 9 】

工程図 3 . 断片の導入

【化 8】

Scheme 3. Assembly of fragments

40



50

【 0 0 4 0 】

本発明の化合物は、工程図 1 ~ 3 に記載された方法により製造される。コール酸に結合可能性のある反応基を導入する一方法が工程図 1 に記載されている。コール酸のメチルエステルは、例えば、スルホン酸ハロゲンなどによって 3 位が選択的に活性化される。活性化された 3 位アルコールは、エチレングルコールによって置換され、その結果、生じたアルコールは、例えば、ハロゲン化物や硫酸化物などに変換されて、中間体 Z の生成のための脱離基として活性化される。

工程図 2 においては、中間体 A 及び B が次に述べるような数工程による公知のケトン - ケタールから得られる。C 17 ケトンに、例えば、臭化プロピニルマグネシウムなどのような有機金属試薬を添加して、大部分が立体異性体である対応した β - アルコールを誘導する。例えば、ヘキサフルオロアセトンなどの触媒とともに過酸化水素を使用して、(5, 10) の二重結合を選択的にエポキシ化し、有機金属試薬、例えば、4 - (N - Boc - N - メチル) - フェニルマグネシウムと S_N2 機構に従って反応する不飽和エポキシドにし、対応する 11 位に置換基を有するアリルアルコール A を得る。例えば、p - トルエンスルホン酸水和物や塩酸などの酸触媒によって保護基を脱離させると、5 位のアルコールが脱離するとともに B に示すエノン体を得られる。

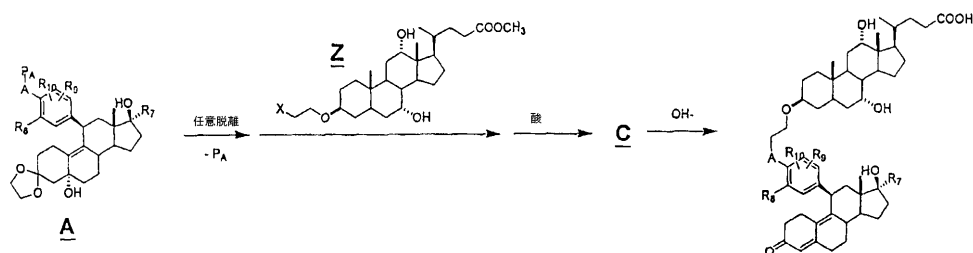
工程図 3 においては、11 位に結合した置換基の自由離脱の後、このフラグメントは、例えばトリメチルアミンなどのようなアルカリによって反応途中で生成する酸を除去しながら、工程図 1 に示された修飾された胆汁酸 Z にカップリングする。その結果得られた生成物 C からエステル部分を加水分解すると、目的とする化合物が得られる。

【 0 0 4 1 】

工程図 4 . 断片の導入方法の変法

【 化 9 】

Scheme 4. Alternative assembly of fragments



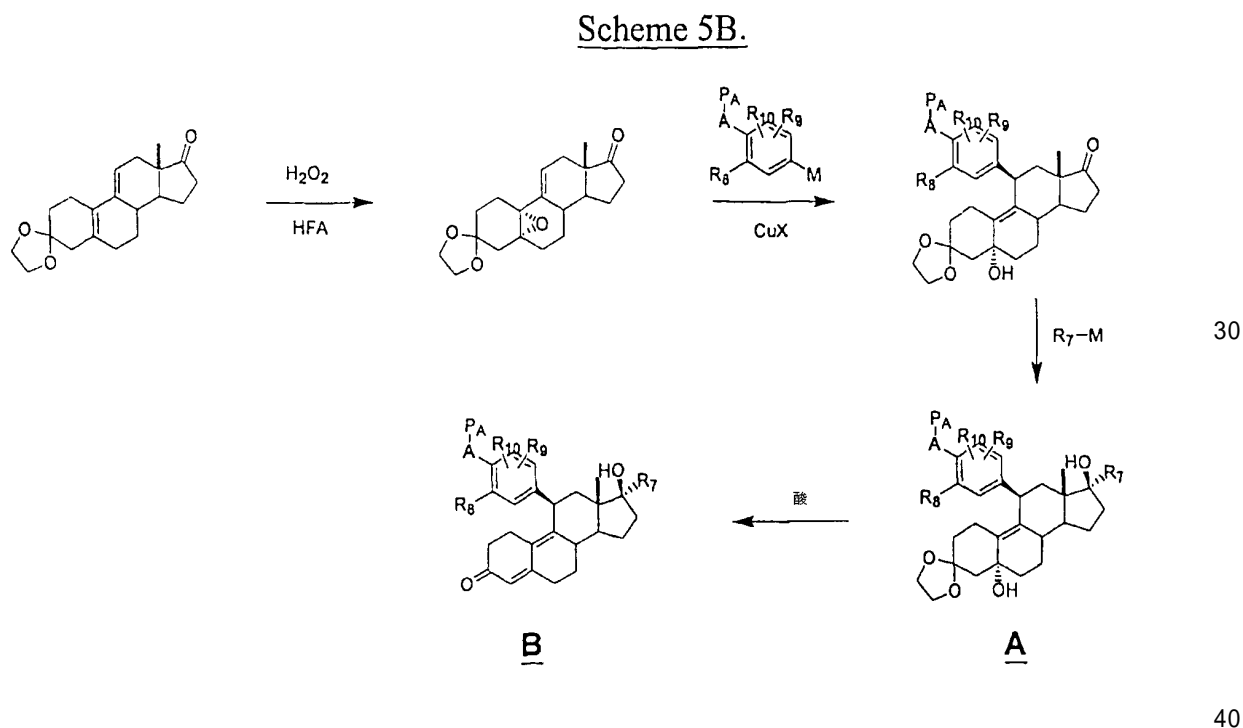
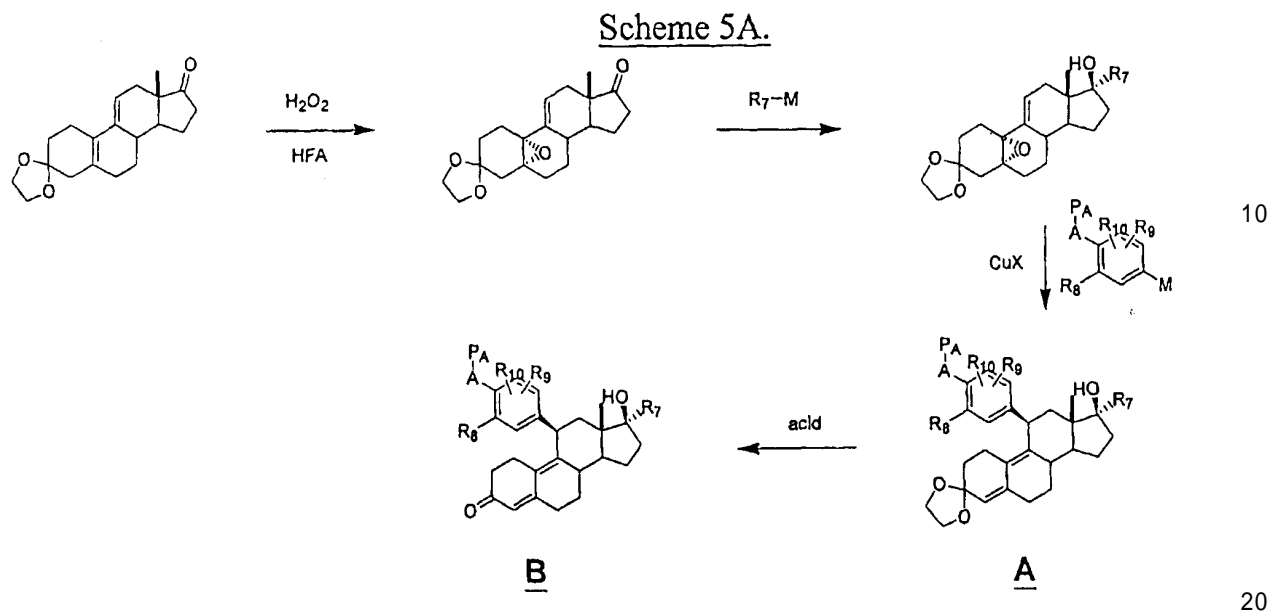
【 0 0 4 2 】

工程図 4 は、工程図 3 に示したカップリング方法の変法を示す。11 位に結合した保護基の自由脱離を行った後、工程図 2 の中間体 A に直接工程図 1 から修飾された胆汁酸 Z をカップリングさせる方法である。カップリングにより得られた化合物は酸により 3 位のケタールを脱離させ、3 位のアルコール基が除去される。そして得られたエノンエステル C を前記したように加水分解して目的とする化合物を得る。

【 0 0 4 3 】

工程図 5 . 糖質コルチコイド拮抗剤中間体の製造工程の変法

【化 1 0】

Scheme 5. Alternative assembly of glucocorticoid antagonist intermediates

【 0 0 4 4】

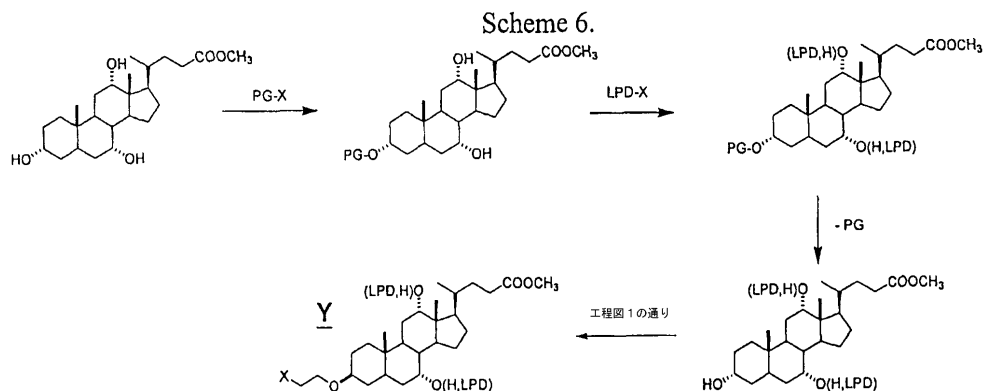
構造 - 反応関係の試験のために、鍵となる中間体 B は、工程図 5 に示すように幾つの変法によって製造される。このように、例えば、工程図 5 A に示したように、5, 10 オレフィンのエポキシ化は、17 位の置換基の導入に先立って行われる。また、得られたエポキシアルコールの転移は、工程図 2 において説明されている。あるいは、17 位置置換基の導入は、合成の最終にまで遅らせることもできる。この場合において、工程図 5 B に示されるように、11 位及び 17 位の導入順序を入れ替えることもできる。他の転移は工

程図 2 に記載されている。

【 0 0 4 5 】

工程図 6

【 化 1 1 】



10

【 0 0 4 6 】

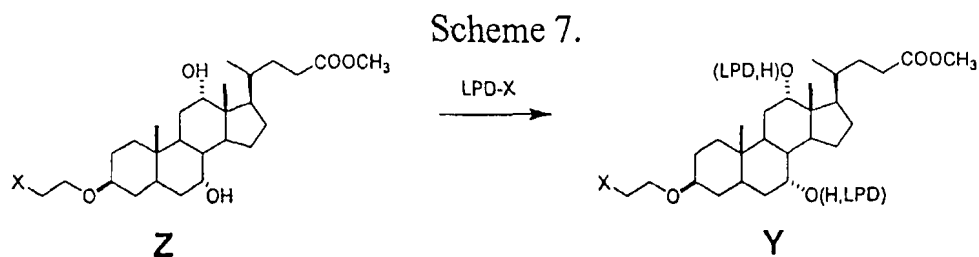
本発明における化合物のプロドラッグは、工程図 6 ~ 1 0 に示された概略的に示された方法によって得られる。コール酸誘導体の 3 位水酸基は、例えば、エステルやトリアルキルシリルエーテルなどとして保護され、7 位及び / 又は 1 2 の水酸基がインビボで潜在的に開列可能な部分に処理される。このような反応をする基 (LPD-X) の例は、ジアルキルホスホクロリデイトや、活性化された酸、クロロ炭酸エステルなどを包含するであろう。3 位の保護基は選択的に除去され、そして 3 位アルコールは工程図 1 に示されたように結合しうる基に変換され、中間体 D が得られる。

20

【 0 0 4 7 】

工程図 7

【 化 1 2 】



30

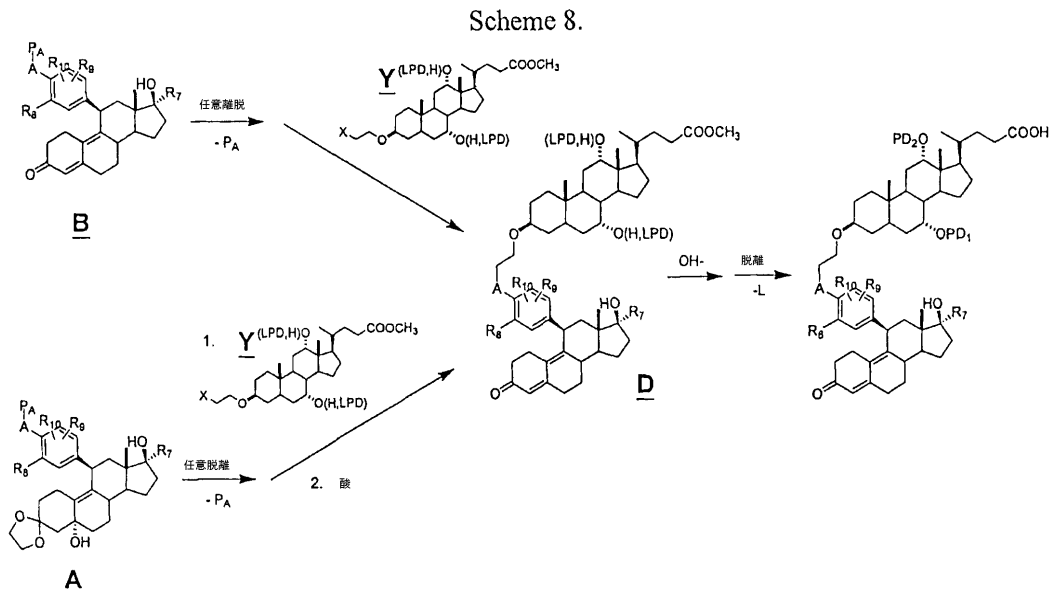
あるいは 工程図 7 に示したように、工程図 1 に従って得られた化合物 Z から、7 位及び / 又は 1 2 の水酸基がインビボで潜在的に開列可能な部分に処理され、直接的に中間体を得ることができる。

【 0 0 4 8 】

工程図 8

40

【化 1 3】



【 0 0 4 9】

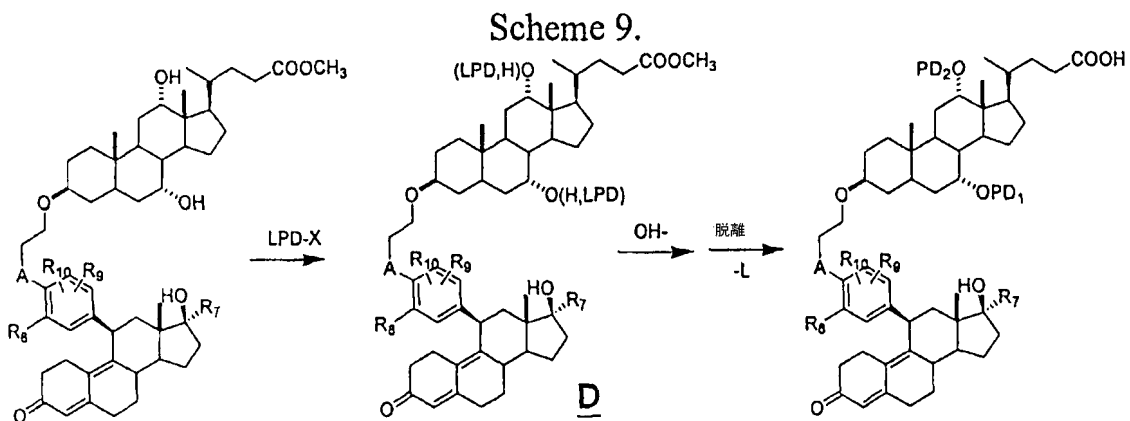
工程図 8 においては、工程図 6 又は工程図 7 に示された方法に従って得られた化合物 Y を、工程図 3 に示されたようにジエノン B (保護基の自由脱離後) と反応させて、十分に保護されたカップリング化合物 D を得る。D におけるエステルを加水分解し、保護基を外して最終的なプロドラッグとしての酸を得る。あるいは、中間体 A (保護基の自由脱離後) と化合物 Y とを反応させた後、酸性にしてカップリング化合物 D を得る。

20

【 0 0 5 0】

工程図 9

【化 1 4】



【 0 0 5 1】

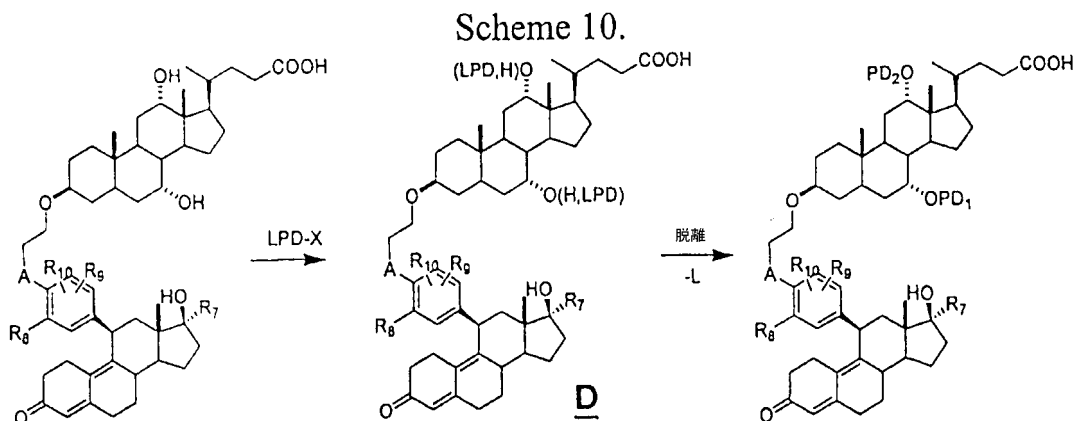
工程図 9 は、インピボで潜在的に開列可能な部分が反応して、ペナルティメート中間体 C から化合物 D が直接得られることを示している。この反応基は、例えば、ジアルキルホスホリレートや、活性化された酸、クロロ炭酸エステルなどを包含するであろう。D のエステル部分を加水分解して保護基を脱離させ、最終的なプロドラッグである酸を得る。

40

【 0 0 5 2】

工程図 10

【化 15】



10

【0053】

工程図10は、本発明の化合物が直接プロドラッグの形として用いられることを示している。この化合物は、生体内で潜在的に開列可能な部分と反応させた後に、保護基を脱離させる。このような反応基は、例えばジアルキルホスホクロリデイトや、活性化された酸、クロロ炭酸エステルなどを包含するであろう。

【0054】

20

本発明は以下に各工程図に示された好ましい実施形態に関連して説明されるが、これらは何ら本発明の範囲を制約するものではない。その一方、本発明は全ての变法、修飾、請求の範囲に含まれる全ての等価物を含むものである。そして、以下の実施例は、本発明の特に好ましい実施例を示すが、これらの実施例は、好ましい具体例を示すための目的のものであることが理解され、最も有益で、その方法や考え方がたやすく理解されるものを提供する。

【0055】

合成方法

工程図及び実施例の説明において用いられる略語としては、次のような、酢酸エチルはEtOAc、ジクロロメタンはCH₂Cl₂、クロロホルムはCHCl₃、アセトニトリルはCH₃CN、テトラヒドロフランはTHF、メチルtert-ブチルエーテルはMTBEが挙げられる。

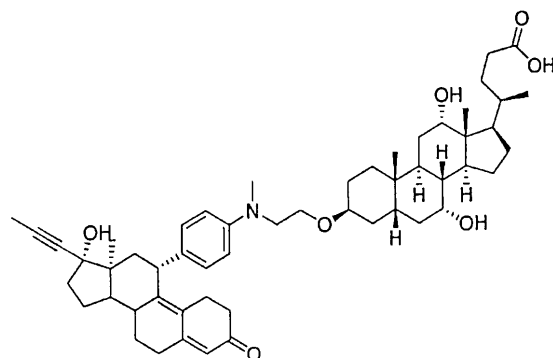
30

【実施例】

【0056】

【化 16】

Experimentals



40

Example 1

(3β,5β,7α,12α)-7,12-dihydroxy-3-{2-[4-[(11β,17α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl](methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

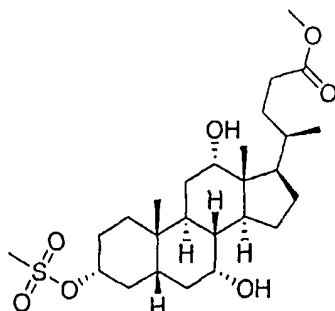
50

実施例 1

(3 α , 5 β , 7 α , 12 α)-7,12-ジヒドロキシ-3-{2-[(4-[(11 α , 17 β)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} 24-コラン酸

【 0 0 5 7 】

【 化 1 7 】



10

Example 1A

Methyl (3 α , 5 β , 7 α , 12 α)-7,12-dihydroxy-3-(methanesulfonyloxy)cholan-24-oate

20

実施例 1A

メチル(3 α , 5 β , 7 α , 12 α)-7,12-ジヒドロキシ-3-(メタンスルフォニルオキシ)コラン-24オエート

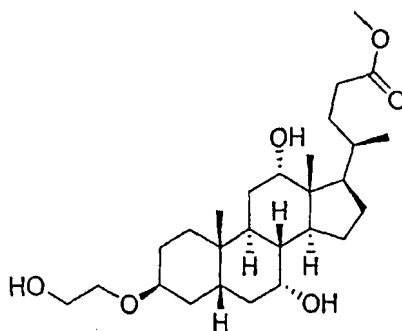
【 0 0 5 8 】

ピリジン (7 5 m L) 中でコラン酸メチルエステル溶液 (2 5 g , 5 9 . 2 m m o l) に
対し、 0 で攪拌して、メタンスルホンクロライド (5 . 0 4 m L , 6 5 . 1 m m o l)
を滴状に 3 0 分にわたり加えた。その反応物を室温まで加温し、 6 時間攪拌した。その反
応混合物を E t O A c (2 0 0 m L)、1N H C l (2 0 0 m L) および氷の混合物に注
入した。層が分離し、有機層を 1N H C l (2 x 5 0 m L) で洗浄し、 (N a ₂ S O ₄)
乾燥し、濃縮して、淡黄色油分を得た。その粗原料をシリカのプラグに通し、 5 0 % E t
O A c / ヘキサンで溶出して、標記化合物の 2 4 . 5 g (8 3 %) が得られた。これを高
真空ポンプにかけると白色の、粘着性のある発泡体になった。

30

【 0 0 5 9 】

【 化 1 8 】



40

Example 1B

Methyl (3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7,12-dihydroxy-3-(2-hydroxyethoxy)cholan-24-oate

実施例 1B

メチル(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7,12-ジヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)コラン-24オ

50

エート

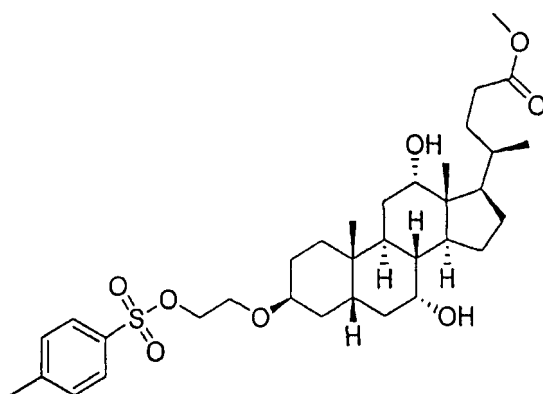
【 0 0 6 0 】

実施例 1 A の化合物 (1 0 . 0 g , 2 0 mmol) が入っている加圧容器 (2 5 0 m L フラスコ) に環境温度 (ambient temperature) にてエチレングリコール (2 0 m L) とピリジン (4 m L) を充填し、密閉後、1 2 0 で 4 時間加熱した。その反応物質を環境温度まで冷却し、E t O A c (5 0 m L) で希釈し、その後 1 N H C l (3 0 m L) で急冷した。層が分離し、有機層を 1 N H C l (2 x 3 0 m L) で洗浄し、(N a ₂ S O ₄) 乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (1 0 % __ > 40% アセトン / ヘキサン) による精製で標記化合物の (3 . 5 g , 3 7 %) が得られた。M S (E S I) m/e 484 (M + N H ₄) ⁺

10

【 0 0 6 1 】

【 化 1 9 】



20

Example 1C

Methyl (3β, 5β, 7α, 12α)-7,12-dihydroxy-3-[2-(p-toluenesulfonyloxy)ethoxy]
cholan-24-oate

実施例 1C

30

メチル (3 , 5 , 7 , 12) - 7 , 12 - ジヒドロキシ - 3 - [2 - (p - トルエンサルフォニルオキシ) エトキシ コラン - 24 オエート

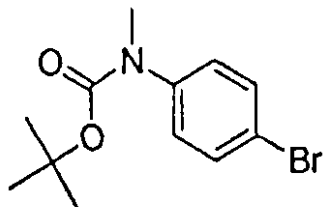
【 0 0 6 2 】

実施例 1 B の化合物 (1 . 5 0 g , 3 . 2 mmol) をクロロホルム 1 5 m l とピリジン 1 5 m l 中で溶解し、p - トルエンサルフォニルクロライド (9 2 0 m g , 4 . 8 3 mmol) 1 5 m l を加え、この混合物を一晩中撹拌した。クロロホルム (2 5 0 m l) を加え、その結果として得られた溶液を、5 % H C l 溶液と sat. N a ₂ S O ₄ で洗浄した。真空中で溶剤除去後、この粗原料物質をカラム・クロマトグラフィーによりシリカゲル (4 0 % __ > 6 0 % エチルアセート / ヘキサン) 上で精製した。該標記化合物の収率は 1 . 4 0 g (7 1 %) であった。

40

【 0 0 6 3 】

【化 20】

Example 1DN-Boc-N-methyl-4-bromoaniline

10

実施例1DN-Boc-N-メチル-4-ブロモアニリン

【0064】

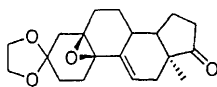
4-ブロモアニリン(0.86g)5.0mmolをTHF 10mL中に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボネート1.09g(5.0mmol)を加え、得られた溶液を50℃で5時間加温する。反応は水と酢酸エチルとの間で分配して行なわれ、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、白色固体を得た。この粗原料は乾燥THF 20mL中で溶解し、氷浴中で冷却する。その後NaH(60%オイル分散)250mg(1.25eq)を部分状に加える。ガスを排出して15分後に泡状半固体が残る。さらにTHF(10mL)を加え、該発泡体を粉砕し、続いてヨードメタン0.5mL(1.6eq)を加える。得られた混合物を一晩中撹拌し、環境温度まで徐々に加温する。この反応混合物を1N H_3PO_4 水溶液(多少ガスを排出する!)に慎重に加え、得られた混合物を酢酸メチルで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させる。該粗原料物質をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、0%~10%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶離するとわずかに黄色がかった油分として標記化合物1.08g(全体で76%)が得られる。

20

【0065】

30

【化 21】

Example 1E

(5'R,10'R,13'S)-13'-methyl-1',2',6',7',8',12',13',14',15',16'-decahydro-17'H-spiro[1,3-dioxolane-2,3'-[5,10]epoxycyclopenta[a]phenanthren]-17'-one

実施例1E

(5'R,10'R,13'S)-13'-メチル-1',2',6',7',8',12',13',14',15',16'-デカヒドロ-17'H-スピロ[1,3-ジオキサン-2,3'-[5,10]エポキシシクロペンタ[a]フェナントレン]-17'-オン

40

【0066】

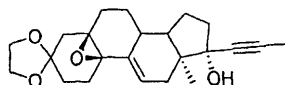
CH_2Cl_2 (160mL)中0℃で、ディエン(5.0g,15.9mmol)、ヘキサフルオロアセトン トリハイドレート(349mg,1.59mmol)およびピリジン(75mg,0.95mmol)溶液に対し、30% H_2O_2 溶液(2.7g,23.8mmol)を滴状に加えた。0℃で2時間および環境温度で2日間撹拌して反応させた(TLCによるモニター)。次に、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液で急冷し、 CH_2Cl_2 (250mL×3)で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶剤を真空中で除去し、得られた黄色の固体を密閉したフラスコ内で一晩中磁気にて撹拌しながら、ジエチルエーテル35mL

50

と共に粉砕した。その混合物を粗い孔付焼結ガラス漏斗でろ過し、ジエチルエーテル 5 mL で 3 回洗浄し、1 時間吸収乾燥させた。得られるろ過ケーキ物は、純度の高い粉末として残り、真空中で乾燥させると、標記化合物 (2.0 g, 38% 収率) が得られた。残りの物質 (~2.6 g) は上記手順で再度処理すると、さらにアルファ-エポキシイド 0.5 g を採取できる。

【0067】

【化22】



Example 1F

(5'R,10'R,13'S,17'S)-13'-methyl-17'-prop-1-ynyl-1',2',7',8',12',13',14',15',16',17'-decahydro-6'H-spiro[1,3-dioxolane-2,3'-[5,10]epoxycyclopenta[a]phenanthren]-17'-ol

10

実施例 1F

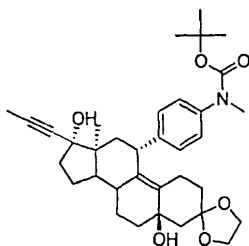
(5'R,10'R,13'S,17'S)-13'-メチル-17'-プロプ-1-イニル-1',2',7',8',12',13',14',15',16',17'-デカヒドロ-6'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,3'-[5,10]エポキシシクロペンタ[a]フェナントレン]-17'-オール

【0068】

THF (1.2 mL, 蒸留) 中、0 で、実施例 1 E の化合物 100 mg (0.30 mmol) 溶液に対し、1-プロピニルマグネシウム プロマイド溶液 (THF 中、1.2 mL, 0.60 mmol, 0.5 M) を滴状に加えた。その反応混合物を 2 時間撹拌した。当該溶剤を真空中で除去し、残渣を NH₄Cl 飽和水溶液で急冷し、EtOAc (20 mL x 3) で抽出した。該混合有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させた。真空中で溶剤を除去後、標記化合物 110 mg を得た (収率: ~100%)。

【0069】

【化23】



Example 1G

tert-butyl 4-((5R,11R,13S,17S)-5,17-dihydroxy-13-methyl-17-prop-1-ynyl-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydrospiro[cyclopenta[a]phenanthrene-3,2'-[1,3]dioxolan]-11-yl)phenyl(methyl)carbamate

30

40

実施例 1G

tert-ブチル 4-((5R,11R,13S,17S)-5,17-ジヒドロキシ-13-メチル-17-プロプ-1-イニル-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロスピロ[シクロペンタ[a]フェナントレン-3,2'-[1,3]ジオキソラン]-11-イル)フェニル(メチル)カルバメート

【0070】

Mg パウダー (44 mg, 1.8 mmol) を入れた 50 mL フラスコを N₂ 下でヒート・ガンにより乾燥させた。該器具を室温まで冷却後、THF (2 mL) とヨウ素小結晶を加えた。効率的に撹拌した該混合物に THF (2 mL) 中、実施例 1 D (500 mg, 1.75 mmol) の化合物溶液 0.6 mL を加えた。該混合物を約 5 分間還流加熱後、ヨウ

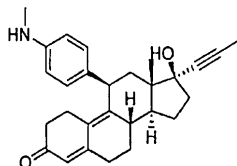
50

素の色度は瞬時に無色になった。さらにこの混合物を室温まで冷却した。プロマイド溶液の残りを20分にわたり滴状に加えた。その混合物を30分間氷浴にて冷却し、CuI (132 mg, 0.69 mmol、パウダー)を一部加えた。その混合物を2分間攪拌後、THF (2 mL)中の実施例1F (256 mg, 0.69 mmol)の化合物の溶液を加えた。すると多量の淡黄色沈殿物を生成した。30分後、NH₄Cl (5 mL, 飽和)溶液を徐々に加え、続いてEtOAc (10 mL)を加えた。その混合物を10分間攪拌後、水性層が分離され、EtOAcで抽出した。この合成された有機層をブライン (3x)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。この粗原料物質をHPLC (ノーマル相)で精製して、標記化合物 (352 mg, 収率90%)を得た。

【0071】

【化24】

10



Example 1H

(11β,17α)-17-hydroxy-11-(4-(methylamino)phenyl)-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-3-one

20

実施例1H

(11β,17α)-17-ヒドロキシ-11-(4-(メチルアミノ)フェニル)-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-3-オン

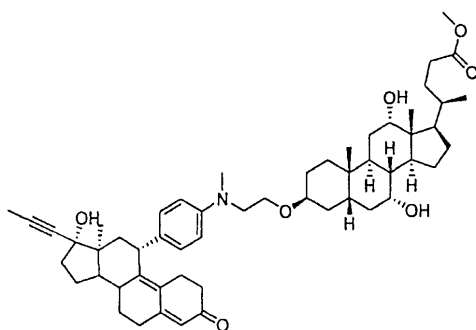
【0072】

実施例1Gの化合物 (36 mg)を、TsOH·H₂O / CH₂Cl₂ / THF (1.9 g / 3 mL / 3.8 mL)溶液3 mL中に溶解した。得られた混合物を3時間室温にて攪拌した。この反応混合物をNaHCO₃溶液 (2 mL, 飽和)に滴状に加え、EtOAc (3x)で抽出した。この混合物有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。この粗原料物質を分取TLCで精製して、標記化合物 (20 mg, 収率74%)を得た。

【0073】

【化25】

30



Example 1I

Methyl (3β,5β,7α,12α)-7,12-dihydroxy-3-{2-[[4-[(11β,17α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl](methylamino)ethoxy}cholan-24-oate

40

実施例1I

メチル(3β,5β,7α,12α)-7,12-ジヒドロキシ-3-{2-[[4-[(11β,17α)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル](メチル)アミノ]エトキシ}コラン-24オエート

【0074】

50

実施例 1 C の化合物 (1 5 g , 2 4 . 2 mmol) および実施例 1 H の化合物 (1 1 g , 2 6 . 5 mmol) を、NaI (2 . 7 g) と、1 リットルの加圧ボトル内にあるアセトニトリル 4 0 0 m L 中のジイソプロピルエチルアミン (3 . 1 2 g) とに混合した。その溶液を 1 0 0 で加熱した。TLC (EtOAc : ヘキサン , 6 0 : 4 0) 又は HPLC の反応の完了を確認した。出発物質は 1 6 時間後には観察されなかった。かかる反応混合物を環境温度まで冷却し、セライトでろ過した。真空中で溶剤を除去した。この粗原料を EtOAc (5 0 0 m L) で希釈し、塩化アンモニウム飽和溶液 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄した。真空中で溶剤を除去後、この粗原料をシリカゲルカラムに入れ、ヘキサン / EtOAc (3 : 2 - 1 : 1 - 2 : 3) で溶離した。純度のあるフラクションを集めて濃縮し、標記化合物 1 4 . 5 g (6 3 . 3 %) を得た。

10

【 0 0 7 5 】

実施例 I J

(3 , 5 , 7 , 12) - 7,12-ジヒドロキシ-3-{2-[{4-[(11 , 17) -17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロブ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}コラン - 24オエート

【 0 0 7 6 】

実施例 1 I の化合物 (1 . 4 0 g , 1 . 6 2 mmol) を THF 1 5 m l 中に溶解した。1N LiOH 水溶液 1 5 m l を加え、得られた混合物を環境温度で 5 時間撹拌した。真空中で有機溶剤を除去し、十分な水を加え、一つの相を形成した。この溶液を酢酸で酸化し、淡黄色固体を沈殿させ、ろ過により集め、水で何度か洗浄した。この物質を凍結乾燥機

20

で一晩中乾燥させた。標記化合物の収量 1 . 3 5 g (9 8 %) 。
¹HNMR (500MHz, MeOH) 7.07-7.71(m, 4 H), 5.76(s, 1 H), 4.57(d, 1 H), 3.95(s, 1 H), 3.78(d, 1 H), 3.74(t, 1 H), 3.44(m, 1 H), 3.23(m, 3 H), 2.86(m, 1 H), 2.66(m, 1 H), 2.50(m, 2 H), 2.16-2.41(m, 7 H), 2.15(m, 2 H), 2.08(m, 1 H), 1.95(m, 3 H), 1.85(m, 5 H), 1.75(m, 5 H), 1.57(m, 7 H), 1.40(m, 8 H), 1.31(m, 6 H), 1.01(d, 3 H), 0.92(m, 5H), 0.71(s, 3 H), 0.48(s, 3 H); MS(ESI) m/e 850(M+H)⁺, 848(M-H)⁻; Exact mass

Calcd. for C₅₄H₇₅NO₇:

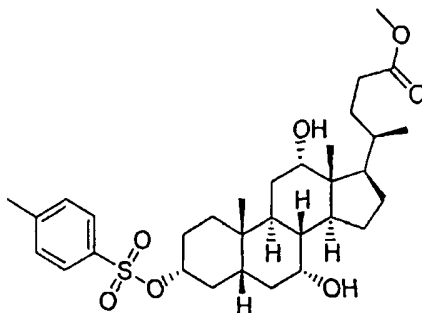
850.5616; found: 850.5620.

【 0 0 7 7 】

(3 , 5 , 7 , 12) - 7,12-ジヒドロキシ-3-{2-[{4-[(11 , 17) -17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロブ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}24コラン酸の代替合成

【 0 0 7 8 】

【 化 2 6 】



40

Example 1K, alternative to Example 1A

Methyl (3α, 5β, 7α, 12α)-7,12-dihydroxy-3-(p-toluenesulfonyloxy)cholan-24-oate

—

実施例 1K, 実施例 1A の代替物

メチル (3 , 5 , 7 , 12) - 7,12-ジヒドロキシ-3-(p-トルエンスルホニルオキシ) コラン

50

- 24オエート

【 0 0 7 9 】

ピリジン (2 2 5 0 m L) 中のコール酸メチルエステル (1 0 0 0 . 0 g , 2 . 3 6 6 m o l) 溶液に対し、 - 1 0 で、ピリジン (6 5 0 m L) 中 p - トルエンスルホニル塩化物 (6 5 4 . 2 g , 2 . 4 3 1 m o l) 溶液を 2 . 5 時間にわたり、滴状に加えた。その間は反応温度を - 1 0 から - 6 に維持する。この溶液を - 1 0 でさらに 1 2 . 5 時間混合し、冷却を継続しつつ水 (6 1 . 8 g) で希釈した。この混合物を - 7 . 5 で 4 3 分間にわたり M T B E (5 L) および 6 N H C l (6 . 2 L) の混合物に加えた。層が分離し、その有機相を 7 % N a H C O ₃ (2 L) で洗浄し、続いて 2 % N a C l (2 L) で洗浄し、最後に p H 7 の磷酸緩衝剤 (2 L) で洗浄した。この有機相は、ろ過し、減圧下で M T B E (3 × 2 0 0 m L) で濃縮して、非常に粘りけのある淡黄色をし、次のステップで直接使用されるところのオイル (9 5 . 3 % 有効調整収率) 1 6 0 8 . 9 3 g が得られた。

¹H NMR (C D C l ₃ ,

400 MHz) 7.79(d, J=8.5

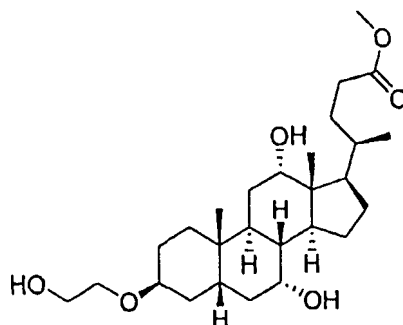
Hz, 2 H), 7.32(d, J=8.6 Hz, 2 H), 4.40-4.31(m, 1 H), 3.97(br s, 1 H),

3.83(br s, 1 H), 3.68(s, 3 H), 2.60-2.50(m, 1H), 2.45(s, 3 H), 2.43-1.34(m, 25

H), 0.99(d, J=6.3Hz, 3 H), 0.88(s, 3 H), 0.69(s, 3 H). MS(ESI) 期待値=576; ベース=594.2(576+NH₄⁺).

【 0 0 8 0 】

【 化 2 7 】



Example 1L, alternative to Example 1B

Methyl (3β, 5β, 7α, 12α)-7,12-dihydroxy-3-(2-hydroxyethoxy)cholan-24-oate

実施例1L, 実施例1Bの代替物

メチル (3 , 5 , 7 , 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) コラン - 24 オエート

【 0 0 8 1 】

残りの M T B E (3 1 1 . 5 g) を含む実施例 1 K (1 2 9 7 . 3 g , 2 . 2 5 m o l) からの粗原料の第 2 トシレート (tosylate) に対し、エチレングリコール (2 5 1 6 g , 4 0 . 5 m o l) 及びピリジン (4 4 5 g , 5 . 6 3 m o l) が充填され、その混合物を 6 0 で 1 5 時間加熱した。さらに 8 0 で 4 時間加熱した。かかる混合物を 3 0 度以下に冷却し、酢酸イソプロピル (5 . 3 L) を加え、続いて H C l (3 3 8 7 m L) を 1 . 1 5 M 加えた。層が分離し、その水性層を酢酸イソプロピル (3 L) で抽出した。この混合有機物を 1 0 % ブライン (5 L) で洗浄し、残渣にまで濃縮した。この残渣をメタノール (1 5 L) 及び水 (7 . 5 L) に溶解し、かかる混合物をヘプタン (3 0 L) を用いて抽出した。さらに水 (7 . 5 L) を加え、メタノール / 水の溶液を 4 5 にまで加熱し、ヘプタン (2 × 3 0 L) を用いて抽出した。このメタノール / 水の相を室温まで冷却し、塩化メチレン (1 5 L) 及び 2 0 % ブライン (1 5 L) を加えて層を分離した。この塩化メチレン溶液を減圧下で除去し、この残渣にトルエンを加え、その生成物をろ過し乾

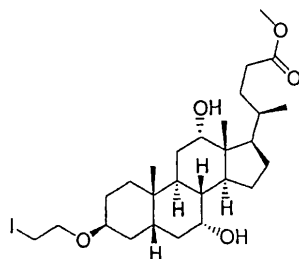
燥させて、実施例 1 B の白色固形をした (4 6 2 . 2 g , 4 4 %) 化合物を得た。

¹HNMR

(CDCl₃, 400 MHz) 3.97(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.70(m, 2H), 3.65(s, 3H), 3.58(m, 1H), 3.47(m, 2H), 1.10-2.40(m, 27H), 0.98(d, J=6.3Hz, 3H), 0.91(s, 3H), 0.69(s, 3H). MS(M+NH₄)⁺=484.3.

【 0 0 8 2 】

【 化 2 8 】



Example 1M, alternative to Example 1C

Methyl (3β, 5β, 7α, 12α)-7,12-dihydroxy-3-[2-(iodo)ethoxy]cholan-24-oate

10

実施例 1M, 実施例 1C の代替物

メチル (3 , 5 , 7 , 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - [2 - (イオド) エトキシ] コラン - 24 オエート

20

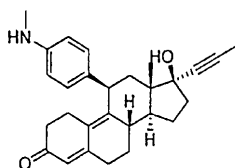
【 0 0 8 3 】

- 1 1 にて、ピリジン (6 7 . 5 m L) 中の実施例 1 B (3 0 . 0 g , 6 4 . 2 m o l) からの第一級アルコール溶液に対し、ピリジン (2 2 . 5 m L) 中の p - トルエンスルフォニル塩化物 (1 5 . 5 7 g , 8 1 . 5 m m o l) を 3 5 分間にわたり、滴状に加えた。その間は反応温度を - 1 1 から - 8 に維持する。 - 1 2 でさらに 6 時間反応混合し、水 (1 . 5 g) を加えて急冷した。この急冷反応混合物を - 1 2 . 5 で 5 分間にわたり t - ブチルメチルエステル (1 8 0 m L) 及び 3N H C l (3 6 9 m L) の混合物に加えて、層分離させた。有機層を 7 % N a H C O ₃ (9 0 m L) で洗浄し、続いて 2 % N a C l (9 0 m L) で洗浄し、最後に pH 7 の緩衝溶液 (9 0 m L) で洗浄した。この有機相を減圧下で濃縮し、M T B E (9 0 m L) を加えた。さらにアセトン (9 0 m L) を加えて、粘りけのあるオイル 5 1 . 2 6 g を得た。アセトン (3 8 6 m L) を加え、さらにヨウ化ナトリウム (1 4 . 4 5 g , 9 6 . 4 m m o l) を加えた。この反応混合物をトシレートが消費されるまで窒素下で加熱還流した。M T B E (2 0 0 m L) 及び H ₂ O (2 0 0 m L) を、冷却された当該反応混合物に加え、層分離させた。その有機相を H ₂ O (1 5 0 m L) で洗浄し濃縮し、その際 C H ₃ C N を追加した。ろ過により C H ₃ C N から生成物質を単離し、これを乾燥させて、標記化合物 2 9 . 5 1 g (7 6 . 9 %) を得た。

30

【 0 0 8 4 】

【 化 2 9 】



40

Example 1N, alternative to Example 1H

(11β, 17α)-17-hydroxy-11-(4-(methylamino)phenyl)-17-prop-1-ynylester-4,9-dien-3-one

実施例 1N, 実施例 1H の代替物

(11 , 17) - 17 - ヒドロキシ - 11 - (4 - (メチルアミノ) フェニル) - 17 - プロブ - 1 - イニルエスト

50

ラ-4,9-ジエン-3-オン

【 0 0 8 5 】

実施例 1 G の化合物 (3 6 m g) を、 T s O H ・ H ₂ O / C H ₂ C l ₂ / T H F (1 . 9 g / 3 m L / 3 . 8 m L) 溶液 0 . 3 m L に溶解した。得られた混合物を 3 時間室温で撹拌した。この反応混合物に N a H C O ₃ 溶液 (2 m L , 飽和) を滴状に加え、 E t O A c で (3 回) 抽出した。この混合有機層をブラインで洗浄し、 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮した。かかる粗原料物質を分取 T L C で精製して、標記化合物 (2 0 m g , 収率 7 4 %) を得た。

【 0 0 8 6 】

実施例 10, 実施例 1H の追加代替物

10

(11 , 17)-17-ヒドロキシ-11-(4-(メチルアミノ)フェニル)-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-3-オン

【 0 0 8 7 】

(11 , 17)-17-ヒドロキシ-11-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-3-オン (2 0 0 g , 0 . 4 6 6 m o l) の C H ₂ C l ₂ (5 0 0 m L) 溶液を、ろ過された N M O (2 6 0 g , 2 . 2 2 m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 2 5 0 m L) 溶液に加え、これを N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、得られた溶液を、 N ₂ 下、 - 1 0 ° で冷却した。 T P A P (1 6 . 1 g , 0 . 0 4 6 m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 5 0 m L) 溶液を 2 5 分間にわたり滴状に加え、得られた溶液を - 1 0 ° で混合した。かかる反応物に 1 0 % ナトリウム ビサルファイト (2 1 0 0 m L) を加え、 2 0 分間にわたり漏斗に注ぎ、急冷した。該溶液を室温まで温め、さらに 1 0 分間撹拌した。 E t O A c (3 . 5 L) 及び H ₂ O (2 L) を加え、層分離させた。その水性層を E t O A c (2 L) で逆抽出し、混合された有機物を p H 7 の燐酸緩衝剤 (2 x 4 L) で洗浄した。この有機層をセライトでろ過し、炭素 (D a r c o G - 6 0 , 4 6 . 1 g) で脱色した。この生成溶液を濃縮し沈殿させた。かかる生成物質をろ過し、乾燥させて、 1 3 0 . 1 7 g のホルムアミド (6 3 . 0 %) が得られた。

20

¹H NMR (C D C l ₃ ,

400 MHz) 8.47(s, 1 H),

7.22(d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.09(d, J=8.7 Hz, 2 H), 5.80(s, 1 H), 4.44(d, J=7.2 Hz, 1

H), 3.31(s, 3 H), 2.85-2.2(m, 11 H), 1.92(s, 1 H), 2.1-1.3(m, 6H), 0.53(s, 3

30

H). 試料は約 20 mole% の EtOAc を含む。MS(ESI), M+1=444, M-1=442.

【 0 0 8 8 】

ホルムアミド (1 3 0 . 1 7 g , 0 . 2 6 5 m o l) の 1 5 - 2 0 ° におけるメタノール (2 . 6 L) 溶液に対し、 5 % の H C l 水溶液 (6 9 6 m L の conc. H C l 及び 1 4 4 0 m L の H ₂ O) を加えた。反応は室温まで加温し、 4 0 時間混合して行なわれた。かかる反応混合物は 1 5 ° まで冷却され、 1 0 % の N a ₂ C O ₃ 溶液を加えて p H を調整した。かかる生成物質は p H 3 で沈殿し始めた (1 2 ° での最終 p H = 7 . 0 5) 。この物質をろ過により単離し、湿ったケーキを C H ₂ C l ₂ (7 0 0 m L) に溶解した。層が分離され、有機層を真空下にて厚みのある残渣にまで濃縮した。 C H ₃ C N に溶剤を交換した後、当該生成物質をろ過し乾燥させて、実施例 1 H の化合物 (1 0 4 . 2 g , 8 5 . 4 %) を得た。

40

¹H NMR (C D C l ₃ ,

400 MHz) 6.98(d, J=8.1

Hz, 2 H), 6.56(d, J=8.7 Hz, 2 H), 5.77(s, 1 H), 4.35(d, J=6.9 Hz, 1 H), 2.83(s, 3

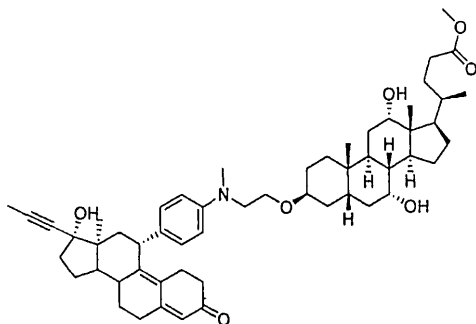
H), 2.85-2.1(m, 10 H), 1.91(s, 3 H), 2.1-1.3(m, 6H), 0.53(s, 3 H). 試料は約 80 mo

le% の C H ₃ C N を含む。MS(ESI),

M+1=416, M-1=414

【 0 0 8 9 】

【化 30】



10

Example 1P, alternative to Example 1I

Methyl (3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7,12-dihydroxy-3-{2-[(4-{(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl}phenyl)(methylamino)ethoxy}cholan-24-oate

実施例1P、実施例1Iの代替物

メチル(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7,12-ジヒドロキシ-3-{2-[(4-{(11 β , 17 α)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}コラン-24オエート

【0090】

20

実施例1H(4.0g, 9.63mmol)の化合物、実施例1M(7.44g, 12.9mmol)の第一ヨウ化物、ジイソプロピルエチルアミン(1.66g, 12.9mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(20mL)溶液を、窒素下、18時間、80℃で加熱した。冷却された反応混合物は、酢酸イソプロピル(50mL)で希釈し、10%NH₄Cl(50mL)で洗浄した。さらにpH7の燐酸緩衝剤(50mL)で洗浄した。真空中で有機層を濃縮し、この粗原料物質をシリカ(50%EtOAc/ヘプタンから100%EtOAc)上でクロマトグラフィーにかけて、標記化合物(5.95g, 76.8%)を得た。

【0091】

実施例1Q、実施例1Iの追加代替物

30

メチル(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7,12-ジヒドロキシ-3-{2-[(4-{(11 β , 17 α)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}コラン-24オエート

【0092】

(11 β , 17 α)-17-ヒドロキシ-11-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-3-オン(4.14g, 9.63mmol)、実施例1Lより得た第1ヨウ化物(7.44g, 12.9mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1.66g, 12.9mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(20.7mL)溶液を、窒素下で19時間80℃まで加熱した。冷却されたこの反応混合物は、酢酸イソプロピル(50mL)で希釈し、10%のNH₄Cl(50mL)で洗浄してから、pH7の燐酸緩衝剤(50mL)で洗浄した。その有機相を真空中で濃縮させ、かかる粗原料物質をシリカ(50%のEtOAc/ヘプタン~100%のEtOAc)上でクロマトグラフにかけて標記化合物を得た。(4.96g, 60.6%)

40

【0093】

実施例1R、実施例1Iの追加代替物

メチル(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7,12-ジヒドロキシ-3-{2-[(4-{(11 β , 17 α)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}コラン-24オエート

【0094】

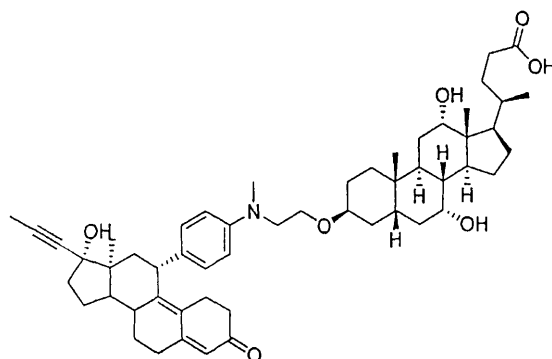
実施例1Bより得た第1アルコール(8.69g, 18.62mmol)をCH₂Cl₂

50

(8 7 m L) に溶解させ、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (6 . 1 4 g , 4 7 . 5 2 m m o l) を加え、その溶液を - 4 5 ~ - 5 5 まで冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水化物 (5 . 3 1 g , 1 8 . 8 2 m m o l) を、- 5 2 ~ - 4 7 の状態で 2 時間半以上の間、加えた。その溶液を約 - 4 8 の状態で 4 7 分間混合してから、(1 1 , 1 7) - 1 7 - ヒドロキシ - 1 1 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 1 7 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 - オン (5 . 0 0 g , 1 1 . 6 m m o l) を加え、その混合物を - 6 まで温め、8 8 時間混合した。その溶液を 1 0 % の NH_4Cl 溶液で洗浄し、その溶剤を真空中で除去した。その残渣をアセトニトリル (5 0 m L) に溶解させ、その溶剤を真空中で除去した。 ; アセトニトリルを加え、出発アニリン約 1 0 m L / g の最終アセトニトリルのボリウムを得た。N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 2 7 g , 1 7 . 5 6 m m o l) 及び NaI (5 . 2 4 g , 3 4 . 9 6 m m o l) をその溶液に加え、その混合物を加熱して還流させ、4 5 時間混合した。その少し濁った溶液を冷却し、 CH_2Cl_2 (2 0 m L) 及び EtOAc (5 0 m L) を加え、その溶液を 5 % の NH_4Cl 溶液で、続けて 2 0 % の NaCl 溶液で洗浄した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタンの勾配溶離) による精製により標記化合物を (8 2 . 7 %) 得た。

【 0 0 9 5 】

【 化 3 1 】



Example 1S, alternative to Example 1J

(3β, 5β, 7α, 12α)-7,12-Dihydroxy-3-{2-[{4-[(11β, 17α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例 1 S、実施例 1 J の代替物

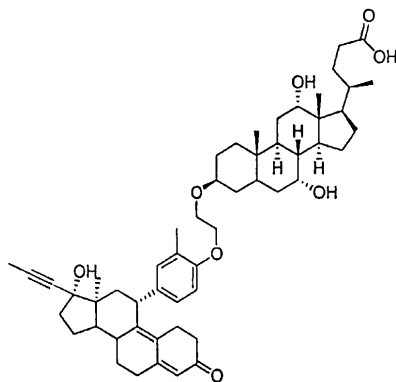
(3 , 5 , 7 , 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - { 2 - [{ 4 - [(1 1 , 1 7) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル] フェニル } (メチル) アミノ] エトキシ } 24 コロン酸

【 0 0 9 6 】

実施例 II 化合物 (1 7 . 2 8 g , 2 0 m m o l , 9 1 % の化学的ポテンシー故に 1 5 . 7 2 g , 1 8 . 2 m m o l) の 5 の EtOH (1 7 3 m L) 溶液に、 < 7 の内部温度を維持できる割合で、3N KOH (3 3 . 3 m L , 1 0 0 m m o l) を充填した。反応物を 5 にて 1 7 時間攪拌した。この反応混合物を、 < 1 0 の内部温度を維持しながら、3N HCl (3 3 . 3 m L , 1 0 0 m m o l) で中和した (0 . 2 m L の 3N KOH を用いて最終 pH は 4 . 6 3 から 4 . 8 7)。この反応混合物は、3N HCl を後添加し数分後、結晶化した。この反応混合物は環境温度まで加温し、結晶種を入れ (種晶 2 0 m g)、4 0 まで 3 時間温め、徐々に環境温度に冷却して戻し、さらに 1 6 時間攪拌した。このスラリーをろ過し、洗浄し、乾燥して、標記化合物 1 4 . 3 0 g (9 2 . 4 %) を得た。

【 0 0 9 7 】

【化 3 2】



10

Example 2

(3β,7α,12α)-7,12-dihydroxy-3-(2-(4-((11β,17α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl)-2-methylphenoxy)ethoxy)cholan-24-oic acid

—

実施例2

(3 , 7 , 12)-7,12-ジヒドロキシ-3-(2-(4-((11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロブ-1イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル)-2-メチルフェノキシ)エトキシ) 24 - コラン酸

20

【 0 0 9 8 】

実施例2A

1-アリルオキシ-4-プロモ-2-メチル-ベンゼン

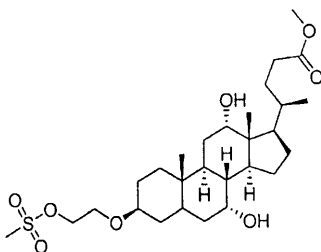
【 0 0 9 9 】

4 - プロモ - 2 - メチル - フェニル (2 . 0 g , 1 0 . 7 mmol) の T H F (1 0 0 m L) 溶液に、固体の Cs_2CO_3 (3 . 8 g , 1 1 . 7 mmol) 及び臭化アリル (1 . 9 m L , 2 1 . 4 mmol) を加えた。この反応混合物を、室温で 2 0 時間攪拌した。完了次第、その溶液を NH_4Cl 水溶液で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。結合した有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、真空中で濃縮させた。そして、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の酢酸エチル 0 ~ 1 0 0 %) により精製し、白色固体 1 . 1 g (4 5 %) を得た。

30

【 0 1 0 0 】

【化 3 3】



40

Example 2B

Methyl (3β,7α,12α)-7,12-dihydroxy-3-(2-((methylsulfonyl)oxy)ethoxy)cholan-24-oate

—

実施例2B

メチル(3 , 7 , 12)-7,12-ジヒドロキシ-3-(2-((メチルスルフォニル)オキシ)エトキシ)コラン-24-オエイト

【 0 1 0 1 】

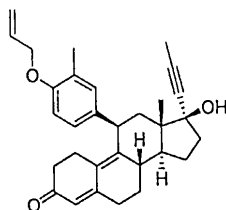
実施例 1 B (1 . 0 g , 2 . 1 mmol) の化合物を T H F (2 1 m L) に溶解し、0 まで冷却した。この冷却された溶液にメタンスルフォニルクロライド (0 . 2 5 m L , 3 . 2 1 mmol) を加え、続いてトリエチルアミン (0 . 4 5 m L , 3 . 2 1 mmol)

50

を滴状に加えた。この反応溶液を室温まで加温し、一晚攪拌した。飽和された NH_4Cl 水溶液を加え、当該溶液を酢酸エチルで抽出した。かかる有機相をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン:酢酸エチル) で精製した。この生成物の収量は 429 mg (37%) であった。

【0102】

【化34】



Example 2C

(11β,17α)-11-(4-(allyloxy)-3-methylphenyl)-17-hydroxy-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-3-one

実施例2C

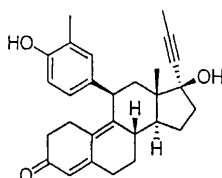
(11, 17) - 11 - (4 - (アリルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン

【0103】

Mg パウダー (916 mg, 38 mmol) を丸底フラスコに加え、火炎乾燥した。室温までの冷却においてヨウ素結晶を添加した。この合わされた固体に 30 mL の THF を加え、この懸濁液を水浴に浸漬した。次に、実施例 2A (10 - 30 mL の THF 溶液として 6 g, 38 mmol) で作られた化合物を敵状に添加した。反応の開始は、ヨウ素の色によって示され、臭化物を添加して 15 分以内に発生する。この反応溶液を 0 °C まで冷却し、CuI (3.6 g, 19 mmol) を一部添加した。2 分後、10 mL の THF に溶解した実施例 1F (2.8 g, 7.5 mmol) から得られるエポキシド溶液をすばやく加えた。0 °C で 1 時間攪拌後、この反応物を NH_4Cl 水溶液を用いて急冷し、酢酸エチルで抽出した。この有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。粗原料の残留物は THF (150 mL) に溶解し、これに 2 M HCl (75 mL) を加えた。反応混合物は、室温で 1 時間攪拌した。NaHCO₃ 水溶液を加えて中和し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。この有機抽出物をブラインで抽出し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (4:1 ヘキサン:酢酸エチル) によって抽出した。この反応物の収量は 737 mg (21%) であった。

【0104】

【化35】



Example 2D

(11β,17α)-17-hydroxy-11-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-3-one

実施例2D

(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 11 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン

【0105】

実施例 2C に記載の化合物 (737 mg, 1.6 mmol) を塩化メチレン (8 mL)

10

20

30

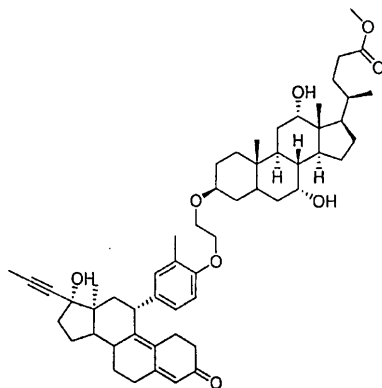
40

50

に溶解させた。その反応混合物が黒色に変わった時点で、その溶液にフェニルシラン (0.4 mL, 3.2 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (186 mg, 0.2 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した後、その溶液をブラインで希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。結合された有機フラクションを MgSO_4 上で乾燥し、濃縮させた。そして、カラムクロマトグラフィー (70:30 ヘキサン:酢酸エチル) により精製し、白色の固体生成物 369 mg (55%) を得た。

【0106】

【化36】



Example 2E

Methyl (3β,7α,12α)-7,12-dihydroxy-3-(2-(4-((11β,17α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl)-2-methylphenoxy)ethoxy)cholan-24-oate

実施例2E

メチル(3,7,12)-7,12-ジヒドロキシ-3-(2-(4-((11,17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル)-2-メチルフェノキシ)エトキシ)コラン-24-オエート

【0107】

実施例2Dから得られるフェノール (252 mg, 0.6 mmol) 及び実施例2Bで作られたメシラート (390 mg, 0.7 mmol) を THF (6 mL) 中で混合し溶解させた。その溶液に Cs_2CO_3 (600 mg, 1.8 mmol) 及び $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (450 mg, 1.2 mmol) を加え、得られた混合物を 55℃ まで24時間温めた。室温まで冷却した上で、その混合物をブラインで希釈させ酢酸エチルで抽出した。その有機フラクションを MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮させた。そして、カラムクロマトグラフィー (70:30 ヘキサン:酢酸エチル) を使い精製した。このカップリングの収量は 480 mg (93%) であった。

【0108】

実施例2F

(3,7,12)-7,12-ジヒドロキシ-3-(2-(4-((11,17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル)-2-メチルフェノキシ)エトキシ)-24-コラン酸

【0109】

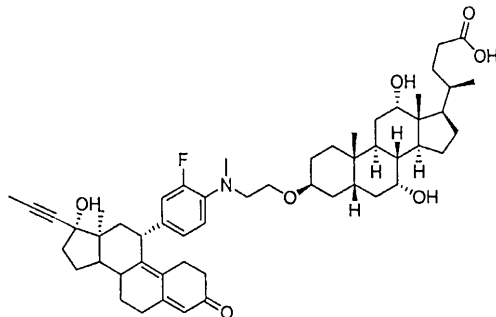
実施例2E記載のエステルを、THF (2 mL) とメタノール (2 mL) の混合物中で溶解させた。その混合物に LiOH (1 M 水溶液の 1.4 mL) を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。その後、反応混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水性のフラクションを 1 M H_3PO_4 で酸化し、酢酸エチルで抽出した。結合された有機成分を MgSO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。オフホワイトの粗原料の固体は更に精製されなかった。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 6.95(d, $J=2.03$ Hz, 1 H), 6.84(m, 1 H), 6.71(d, $J=8.48$ Hz, 1 H), 5.76(s, 1 H), 4.34(d, $J=6.10$ Hz, 1H), 4.06(m, 2H),

3.99(s, 1H), 3.85(d, J=2.37, 1H), 3.72(dd, J=4.58, 6.27 Hz, 2 H), 3.65(d, J=2.71 Hz, 1 H), 2.75(m, 2H), 2.59(m, 4 H), 2.36(m, 12 H), 2.19(s, 3 H), 1.97(m, 4H), 1.90(m, 3 H), 1.54(m, 19H), 1.01(m, 3H), 0.90(s, 3 H), 0.71(s, 3 H), 0.53(s, 3 H). MS(ESI)m/e 851.6(M+H)⁺, 849.6(M-H).

【 0 1 1 0 】

【 化 3 7 】



Example 3

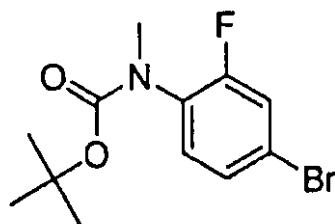
(3β, 5β, 7α, 12α)-7,12-Dihydroxy-3-{2-[[4-[(11β, 17α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]-2-fluorophenyl]}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例3

(3, 5, 7, 12)-7,12-ジヒドロキシ-3-{2-[[4-[(11, 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]-2-フルオロフェニル]}(メチル)アミノ]エトキシ}-24-コラン酸

【 0 1 1 1 】

【 化 3 8 】



Example 3A

N-Boc-N-methyl-2-fluoro-4-bromoaniline

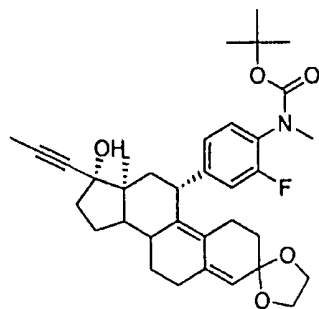
実施例3A

N-Boc-N-メチル-2-フルオロ-4-ブロモアニリン

4-ブロモアニリンの代わりに4-ブロモ-2-フルオロアニリンを用いて、実施例1Dの手順に従ってこの化合物を合成した。

【 0 1 1 2 】

【化 3 9】



Example 3B

10

tert-butyl 2-fluoro-4-((11R,13S,17S)-17-hydroxy-13-methyl-17-prop-1-ynyl-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydrospiro[cyclopenta[a]phenanthrene-3,2'-[1,3]dioxolan]-11-yl)phenyl(methyl)carbamate

実施例3B

tert-ブチル 2-フルオロ-4-((11R, 13S, 17S)-17-ヒドロキシ-13-メチル-17-プロプ-1-イニル-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロスピロ[シクロペンタ[a]フェナントレン-3,2'-[1,3]ジオキソラン]-11-イル)フェニル(メチル)カルバメート

20

【 0 1 1 3】

実施例 1 D の化合物の代わりに実施例 3 A の化合物を用いて、実施例 1 G の手順によりこの化合物を合成した。(収率 95%)

¹H

NMR(300 MHz, DMSO) 7.23(t, J=8.4

Hz, 1 H), 7.06(m, 1 H), 7.02(m, 1H), 5.07(s, 1 H), 4.26(d, J=6.3 Hz, 1 H),

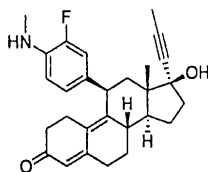
4.17(m, 1 H), 3.91-3.70(m, 4 H), 3.08(s, 3 H), 2.33-0.98(m, 16H), 1.83(s, 3 H),

1.29(s, 9 H), 0.32(s, 3 H); MS(ESI) m/e 578(M+H)⁺.

【 0 1 1 4】

【化 4 0】

30



Example 3C

(11β,17α)-11-(3-fluoro-4-(methylamino)phenyl)-17-hydroxy-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-3-one

実施例3C

(11, 17)-11-(3-フルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル)-17-ヒドロキシ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン

【 0 1 1 5】

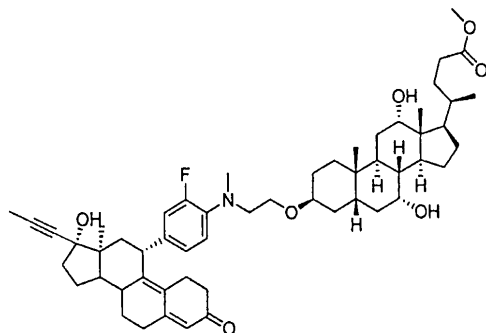
実施例 3 B の化合物 (490 mg, 0.85 mmol) の 0 の CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液に、TFA の CH₂Cl₂ (50% の溶液 6 mL) 溶液を滴状に加えた。得られた混合物を 0 で 35 分間攪拌した。NaHCO₃ 溶液 (飽和) を滴状に加えてその反応混合物を中和した後、EtOAc で抽出 (3 回) した。結合した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。この粗原料物質をシリカゲルクロマトグラフィー (33% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物を得た。(244 mg, 収率 66%)

50

)
 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) 6.84-6.76(m, 2 H), 6.64(t, $J=8.3$ Hz, 1 H), 5.77(s, 1 H), 4.33(d, $J=6.9$ Hz, 1 H), 2.87(s, 3 H), 2.81-1.30(m, 18 H), 1.89(s, 3 H), 0.55(s, 3 H); MS(ESI) m/e 434($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 432($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

【 0 1 1 6 】

【 化 4 1 】



Example 3D

Methyl (3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7,12-dihydroxy-3-{2-[[4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylester-4,9-dien-11-yl]-2-fluorophenyl](methylamino)ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例3D

メチル(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7,12-ジヒドロキシ-3-{2-[[4-[(11 β , 17 α)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]-2-フルオロフェニル](メチル)アミノ]エトキシ}-24-コラン酸

【 0 1 1 7 】

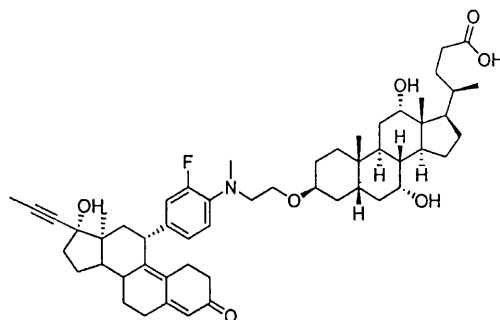
実施例 1 C の化合物 (7 9 m g , 0 . 1 3 m m o l) 、 実施例 3 C の化合物 (5 5 m g , 0 . 1 3 m m o l) 、 ジイソプロピルアミン (2 5 m g , 0 . 1 9 3 m m o l) 及び N a I (1 5 m g , 0 . 1 6 m m o l) の混合物を、 CH_3CN (1 . 9 m L) 中において、封管内で 1 1 5 $^{\circ}\text{C}$ にて 4 0 時間加熱した。この反応混合物を EtOAc に入れ、 NH_4Cl 溶液及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。この粗原料物質をシリカゲルクロマトグラフィー (4 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) にて精製し、

標記化合物を得た (6 8 m g , 収率 6 1 %) 。
 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) 6.84-6.74(m, 3 H), 5.77(s, 1 H), 4.34(d, $J=6.9$ Hz, 1 H), 3.98(m, 1

H), 3.83(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.53-3.32(m, 5 H), 2.91(s, 3 H), 2.80-1.10(m, 44 H), 1.89(s, 3H), 0.98(d, $J=6.3$ Hz, 3 H), 0.89(s, 3 H), 0.69(s, 3 H), 0.55(s, 3 H); MS(ESI) m/e 882($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 880($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

【 0 1 1 8 】

【化 4 2】

Example 3E

(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7,12-Dihydroxy-3-{2-[4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]-2-fluorophenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例3E

(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7,12-ジヒドロキシ-3-{2-[4-[(11 β , 17 α)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]-2-フルオロフェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}-24-コロン酸

【 0 1 1 9 】

実施例3Dの化合物 (360mg, 0.408mmol) を THF 6ml 及び CH₃OH (1:1) に溶解させた。その後、LiOH 溶液 (1M, 水溶液) 2.5ml を 0℃ にて加えた。得られた混合物を環境温度で 5 時間攪拌した。有機溶剤を真空中で除去し、十分な水を加えて、一つの相を作った。その溶液を酢酸で酸化させ、淡黄色の固体を沈殿させた。それを EtOAc で抽出した (3 回)。結合された有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。真空中で濃縮し、標記化合物を得た。(350mg, 収率 98%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

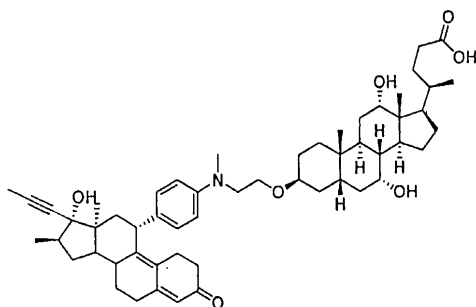
6.83-6.74 (m, 3 H),

5.78 (s, 1 H), 4.34 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 3.84 (m, 1 H), 3.52-3.33 (m, 5 H), 2.92 (s, 3 H), 2.80-1.10 (m, 44 H), 1.89 (s, 3 H), 0.99 (d, J=6.0 Hz, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 0.69 (s, 3 H), 0.55 (s, 3 H); MS (ESI) m/e 868 (M+H)⁺, 866 (M-H)⁻.

【 0 1 2 0 】

実施例4

【化 4 3】

Example 4

(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7,12-dihydroxy-3-{2-[4-[(11 β , 16 α , 17 α)-17-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

10

20

30

40

50

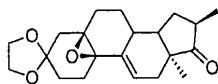
(3, 5, 7, 12)-7, 12-ジヒドロキシ-3-{2-[4-{11, 16, 17}-17-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}-24-コラン酸

【0121】

実施例 4 A

【化 4 4】

Example 4A



10

(5'R,10'R,13'S,16'R)-13',16'-dimethyl-1',2',6',7',8',12',13',14',15'-nonahydro-17'H-spiro[1,3-dioxolane-2,3'-[5,10]epoxycyclopenta[a]phenanthren]-17'-one

(5'R, 10'R, 13'S, 16'R)-13', 16'-ジメチル-1', 2', 6', 7', 8', 12', 13', 14', 15'-ノナヒドロ-17'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,3'-[5,10]エポキシシクロペンタ[a]フェナントレン]-17'-オン

【0122】

20

実施例 1 E の化合物 (3.0 g, 9.1 mmol) を THF 30 mL に溶解させ、-78℃まで冷却した。その冷却された溶液に LiHMDS (THF 中の 1.0 M, 9.5 mL) を加え、得られた混合物を -78℃で 1 時間攪拌した。MeI (6.0 mL, 91 mmol) をシリンジですばやく加え、その溶液を 20 分間以上室温になるまで加温した。NH₄Cl 水溶液を加えてその反応物を急冷させ、酢酸エチルで 2 回抽出した。その結合された有機物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空中で濃縮して標記物質 3.03 g (97%) を得、更なる精製をせずにそれを使用した。

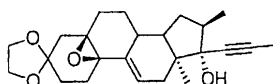
【0123】

実施例 4 B

【化 4 5】

30

Example 4B



(5'R,10'R,13'S,16'R,17'S)-13',16'-dimethyl-17'-prop-1-ynyl-1',2',7',8',12',13',14',15',17'-nonahydro-6'H-spiro[1,3-dioxolane-2,3'-[5,10]epoxycyclopenta[a]phenanthren]-17'-ol

(5'R, 10'R, 13'S, 16'R, 17'S)-13', 16'-ジメチル-17'-プロプ-1イニル-1', 2', 7', 8', 12', 13', 14', 15', 17'-ノナヒドロ-6'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,3'-[5,10]エポキシシクロペンタ[a]フェナントレン]-17'-オール

【0124】

40

実施例 4 A 記載の化合物 (3.03 g, 8.80 mmol) を THF (35 mL) に溶解し、0℃まで冷却した。プロピニルマグネシウム臭化物 (THF 中の 0.5 M, 35 mL) を一部加えた。その反応混合物を 0℃で 2.5 時間攪拌した。完了次第、その反応物を NH₄Cl 水溶液で急冷し酢酸エチルで抽出した。その有機成分をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。この粗原料物質の残渣をカラムクロマトグラフィー (70 : 30 ヘキサン : 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 1.0 g (29%) を

50

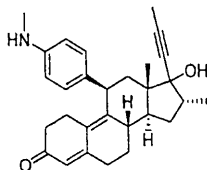
得た。

【 0 1 2 5 】

実施例 4 C

【 化 4 6 】

Example 4C



(11β,16α,17α)-17-hydroxy-16-methyl-11-(4-(methylamino)phenyl)-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-3-one

(11 , 16 , 17)-17-ヒドロキシ-16-メチル-11-(4-(メチルアミノ)フェニル)-17-プロ
プ-1-イニルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン

【 0 1 2 6 】

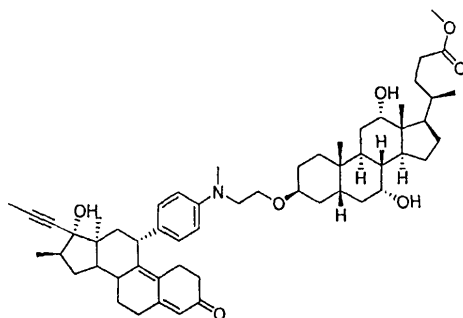
(還流冷却器、ガラス栓及びゴムのセブタムを装着した) 火炎乾燥用 3 首丸底フラスコに、THF 20 mL と共に、Rieke Mg (THF 中の 1.0 M, 13 mL) を加えた。次に、実施例 1 D 記載の化合物 (1.86 g, 6.50 mmol) を滴状に加えた。臭化物を少量加えた後、反応し始めるまでフラスコをヒートガンで加熱させた。残りの臭化物を一部加え、反応混合物を還流し、冷却した。添加の完了次第、その反応溶液を室温まで冷却し、氷浴にて冷却した。CuI (1.23, 6.50 mmol) を一部加えた。2 分後、実施例 4 B 記載の化合物 (1.0 g, 2.6 mmol) の THF 溶液 (THF 6 mL) を即座に加えた。0 で、1 時間攪拌後、その反応物を NH₄Cl 水溶液で急冷し、酢酸エチルで抽出した。その有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。この粗原料物質の残渣を 7.6 mL の THF 及び 6 mL の CH₂Cl₂ に溶解した。その溶液に TsOH (3.8 g, 19.9 mmol) を加え、得られたその溶液を室温で 3 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、その反応物を中和し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。その有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (70 : 30 ヘキサン : 酢酸エチル) により精製した。標記化合物を収率 34 % にて単離させた。(250 mg)

【 0 1 2 7 】

実施例 4 D

【 化 4 7 】

Example 4D



Methyl (3β,5β,7α,12α)-7,12-dihydroxy-3-{2-[4-[(11β,16α,17α)-17-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl](methylamino)ethoxy}cholan-24-oate

メチル(3 , 5 , 7 , 12)-7,12-ジヒドロキシ-3-{2-[4-[(11 , 16 , 17)-17-ヒド

ロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル
{(メチル)アミノ]エトキシ}コラン-24-オエート

【 0 1 2 8 】

圧力管において、実施例 4 C 記載のアニリン (2 5 0 m g , 0 . 5 8 1 m m o l) を実施例 1 C のトシレート (3 6 1 m g , 0 . 5 8 1 m m o l) と結合し、アセトニトリル 8 m L に溶解した。その溶液に N a l (1 0 4 m g , 0 . 6 9 6 m m o l) 及びヒュニツヒ塩基 Hunig ' s base (0 . 2 m L , 0 . 8 7 3 m m o l) を加えた。その反応混合物を 6 0 にて 2 日間攪拌した。室温になるまで冷却後、その溶液をブラインで希釈し、酢酸エチルで抽出した。その有機成分をブラインで洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、真空中で濃縮した。この粗原料物質の残渣をカラムクロマトグラフィー (3 : 2 ヘキサン : 酢酸エチル) により精製し、標記化合物 2 1 5 m g (4 2 %) を得た。

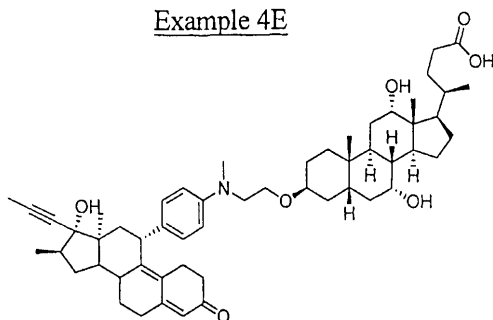
10

【 0 1 2 9 】

実施例 4 E

【 化 4 8 】

Example 4E



20

(3β, 5β, 7α, 12α)-7,12-Dihydroxy-3-{2-[[4-[(11β, 16α, 17α)-17-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl](methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

(3 , 5 , 7 , 12)-7, 12-ジヒドロキシ-3-{2-[[4-[(11 , 16 , 17)-17- ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル] (メチル)アミノ]エトキシ}-24-コラン酸

【 0 1 3 0 】

30

実施例 4 D 記載の化合物 (2 1 5 m g , 0 . 2 4 4 m m o l) を 3 m L の T H F 及び 3 m L の M e O H に溶解した。その後、L i O H 水溶液 (1 . 0 M , 1 . 0 m L) を加えて、得られた溶液を室温で 3 時間攪拌した。そのアルカリ溶液を E t ₂ O で 1 回抽出し、1 N H ₃ P O ₄ で酸化させ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルのフラクションを N a ₂ S O ₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。その白色固体に更なる精製の必要はなかった。

¹H

NMR (5 0 0 M H z , M e O H) 7 . 0 7 - 7 . 7 1 (m , 4

H) , 5 . 7 6 (s , 1 H) , 4 . 4 (d , 1 H) , 3 . 9 5 (s , 1 H) , 3 . 7 8 (b s , 1 H) , 3 . 7 4 (t , 1 H) , 3 . 4 4 (m , 4 H) , 2 . 8 6 (m , 1 H) , 2 . 6 6 (m , 1 H) , 2 . 5 0 (m , 2 H) , 2 . 1 6 - 2 . 4 1 (m , 9 H) , 2 . 1 5 (m , 2 H) , 2 . 0 8 (m , 1 H) , 1 . 9 (m , 3 H) , 1 . 8 5 (m , 5 H) , 1 . 7 5 (m , 5 H) , 1 . 5 7 (m , 7 H) , 1 . 4 0 (m , 8

40

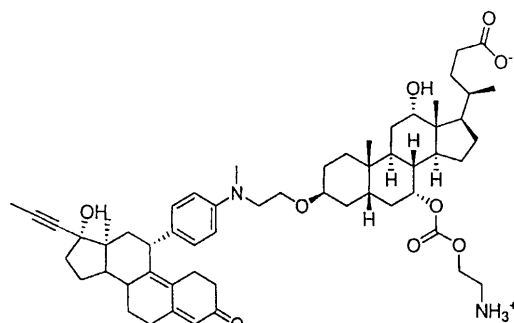
H) , 1 . 3 1 (m , 6 H) , 1 . 0 5 (d , 3 H) , 1 . 0 1 (d , 3 H) , 0 . 8 1 (s , 3 H) , 0 . 7 1 (s , 3 H) , 0 . 6 (s , 3 H) . M S (E S I) m / e 8 6 4 (M + H) ⁺ , 8 6 3 (M - H) ⁻ ; E x a c t

mass C a l c d . f o r C ₅₅ H ₇₈ N O ₇ : 8 6 4 . 5 7 6 9 ; f o u n d

8 6 4 . 5 7 7 3 .

【 0 1 3 1 】

【化 4 9】



Example 5.

10

(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-[(2-ammonioethoxy)carbonyloxy]-12-hydroxy-3-{2-[(4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methylamino)ethoxy}cholan-24-oic acid

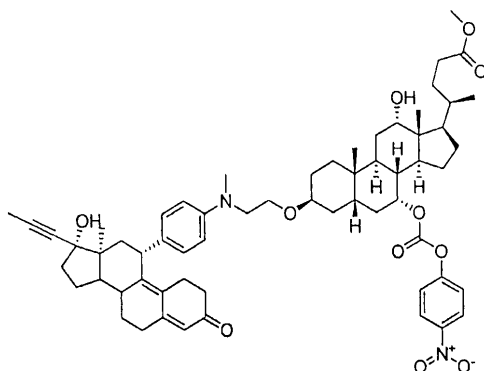
実施例 5

(3 , 5 , 7 , 12)-7-[(2-アンモニオエトキシ)カルボニルオキシ]-12-ヒドロキシ-3-{2-[(4-[(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}-24-コラン酸

20

【 0 1 3 2】

【化 5 0】



Example 5A.

30

Methyl (3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-(4-nitrophenoxy carbonyloxy)-12-hydroxy-3-{2-[(4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methylamino)ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例 5 A

メチル(3 , 5 , 7 , 12)-7-(4-ニトロフェノキシカルボニルオキシ)-12-ヒドロキシ-3-{2-[(4-[(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}-24-コラン酸

40

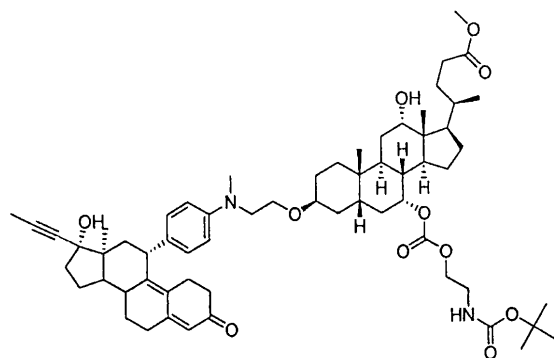
【 0 1 3 3】

よく攪拌した 0 のピリジン (4 . 1 m L) 中の実施例 1 I の化合物 (1 . 2 0 g , 1 . 3 9 m m o l) 溶液に 4 - ニトロフェニルクロロフォルメイト (6 9 8 m g , 3 , 4 7 m m o l) を加え、室温になるまで一晩加温した。その反応混合物を H_3PO_4 (1 N) 及び EtOAc 間に分配した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し濃縮した。粗原料物質をシリカゲルクロマトグラフィー (5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製し、標記物質を得た。(0 . 7 0 g , 収量 4 9 %)

【 0 1 3 4】

50

【化 5 1】



10

Example 5B.

Methyl (3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-[2-(*tert*-butoxycarbonylamino)ethoxycarbonyloxy]-12-hydroxy-3-{2-[{4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

实施例5B

メチル(3, 5, 7, 12)-7, [2-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)エトキシカルボ
ニルオキシ]-12-ヒドロキシ-3-{2-[4-[(11, 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロ
ブ-1-イニル]エストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}-24-コ
ロン酸

20

【 0 1 3 5 】

実施例 5 A の化合物 (8 3 m g , 0 . 0 8 1 m m o l) 、 2 - (t e r t - ブチルオキシ - カルボニルアミノ) エタノール (2 6 m g , 0 . 1 6 1 m m o l) 、 D M A P (1 0 m g) 及びヒュニツヒ塩基 (Hunig ' s base) (0 . 1 m L) の混合物を、アセトニトリル (1 m L) 中、9 0 にて一晩攪拌した。その反応混合物を H₂O 及び E t O A c 間に分配した。有機相を N a₂S O₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (4 5 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製し標記物質を得た。 (7 3 m g , 収量 8 6 %)

30

【 0 1 3 6 】

实施例 5 C .

(3, 5, 7, 12)-7-(2-アミノエトキシ)カルボキシ-12-ヒドロキシ-3-{2-[4[(11, 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ)エトキシ}-24-コラン酸

【 0 1 3 7 】

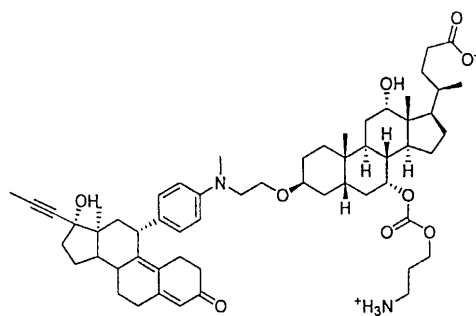
1, 4 - ジオキサン (4 M, 0.3 mL) 中の HCl 溶液を実施例 5 B の化合物 (20 mg, 0.019 mmol) に加えた。得られた混合物を、室温にて 6 時間攪拌した。その反応混合物を HPLC (逆相) により精製し、標記化合物を与えた。(5 mg, 収率 28%)

40

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.33-7.21(m, 2 H), 7.18-7.07(m, 2 H), 5.75(s, 1 H), 4.75(m, 1 H), 4.51 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 4.42-4.31(m, 1 H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.98(m, 1 H), 3.71-1.07(m, 52 H), 3.14(s, 3 H), 1.86(s, 3 H), 1.02(d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.93(s, 3H), 0.72(s, 3 H), 0.51(s, 3 H); MS(ESI) m/e 937(M+H)⁺, 935(M-H)⁻

【 0 1 3 8 】

【化 5 2】



Example 6.

10

(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-[(3-ammoniopropoxy)carbonyloxy]-12-hydroxy-3-{2-[4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

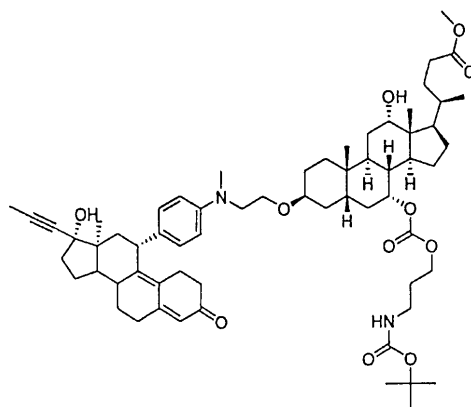
実施例 6 .

(3 , 5 , 7 , 12)-7- [(3-アンモニオプロポキシ)カルボニルオキシ] -12-ヒドロキシ-3-{2- [{4- [(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロブ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル} フェニル} (メチル) アミノ } エトキシ} -24-コラン酸

20

【 0 1 3 9 】

【化 5 3】



Example 6A.

30

Methyl (3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-[3-(*tert*-butyloxycarbonyl)aminopropoxycarbonyloxy]-12-hydroxy-3-{2-[4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例 6 A .

40

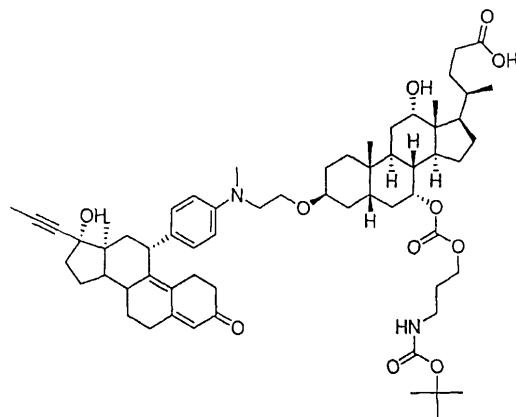
メチル(3 , 5 , 7 , 12)-7- [3-(*tert*-ブチルオキシカルボニル)アミノプロポキシカルボニルオキシ] -12-ヒドロキシ-3-{2- [{4- [(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロブ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル} フェニル} (メチル) アミノ } エトキシ} -24-コラン酸

【 0 1 4 0 】

標記化合物を実施例 5 B の手順を用いて合成し、3 - (t - ブチルオキシカルボニルアミノ) プロパノールの代わりに 2 - (t - ブチルカルボニルアミノ) エタノール (6 5 %) を用いた。

【 0 1 4 1 】

【化 5 4】



10

Example 6B.

(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-[3-(*tert*-butyloxycarbonyl)aminopropoxycarbonyloxy]-12-hydroxy-3-{2-
 [{4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-
 yl]phenyl}(methylamino)ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例 6 B .

20

(3 , 5 , 7 , 12)-7- [(3-(*tert*ブチルオキシカルボニル)アミノプロポキシカルボニ
 ルオキシ) -12-ヒドロキシ-3-{2- [{4- [(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロ
 プ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル} フェニル}(メチル)アミノ) エトキシ} -24-
 コラン酸

【 0 1 4 2】

化合物 5 (4 6 m g , 0 . 0 4 3 m m o l) を T H F 及び C H ₃ O H 2 . 5 m L (1
 : 1 . 5) に溶解させた。次に L i O H 溶液 0 . 8 m L (1 M , 水溶液) を 0 で加えた
 。得られた混合物を環境温度にて一晚攪拌した。有機溶剤を真空中で除去し、十分な水を
 加えて 1 つの相をつくった。その溶液を H ₃ P O ₄ (1 M) で酸化させ、淡黄色の固体を
 沈殿させ、これを E t O A c で抽出した (2 度) 。その結合された有機層をブラインで洗
 浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させた。真空中で濃縮して標記化合物 6 を得た (4 6 m g ,
 収率 1 0 0 %) 。

30

【 0 1 4 3】

実施例 6 C .

(3 , 5 , 7 , 12)-7- [(3-アンモニオプロポキシ)カルボニルオキシ) -12-ヒドロキシ
 -3-{2- [{4- [(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-
 ジエン-11-イル} フェニル}(メチル)アミノ) エトキシ} -24-コラン酸

【 0 1 4 4】

1 , 4 - d i o x a n e (4 M , 0 . 4 m L) 中の H C l 溶液を 0 にて実施例 6 B の
 化合物 (2 4 m g , 0 . 0 2 3 m m o l) に加えた。得られた混合物を、 0 にて 0 . 5
 時間攪拌した後、室温にて 0 . 5 時間攪拌した。その反応混合物を H P L C (逆相) に
 より精製し、標記化合物を得た。 (5 m g , 収率 2 3 %)

40

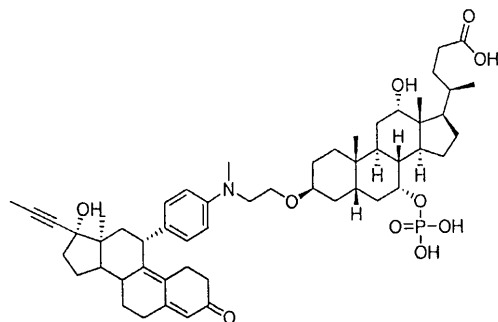
¹H NMR (300 M H z , C D ₃ O D) 7.46-7.36 (m , 4 H) , 5.77 (s , 1 H) , 4.73 (m , 1 H) , 4.57 (d , J =
 6.8 H z , 1

H) , 4.31-4.21 (m , 1 H) , 4.21-4.10 (m , 1 H) , 3.98 (m , 1 H) , 3.82-1.06 (m , 54 H) , 3.24 (s , 3 H) , 1
 .86 (s , 3 H) , 1.02 (d ,

J = 6.4 H z , 3 H) , 0.95 (s , 3 H) , 0.73 (s , 3 H) , 0.49 (s , 3 H) ; M S (E S I) m / e 951 (M + H) ⁺ , 949 (M - H)
 -

【 0 1 4 5】

【化 5 5】



Example 7.

(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-Phosphoryloxy-12-hydroxy-3-{2-[{4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

10

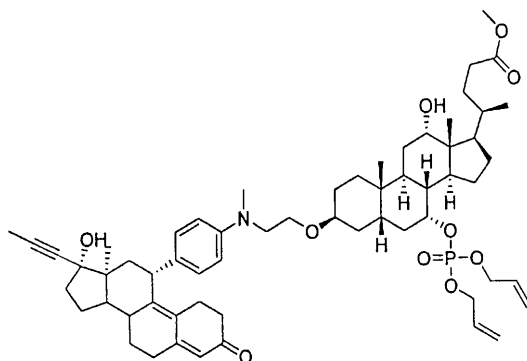
実施例 7.

(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-フォスフォリルオキシ-12-ヒドロキシ-3-{2-[{4-[(11 β , 17 α)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}-24-コラン酸

【 0 1 4 6 】

【化 5 6】

20



Example 7A.

Methyl (3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-diallylphosphoryloxy-12-hydroxy-3-{2-[{4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

30

実施例 7 A .

メチル(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-ジアリルホスホリルオキシ-12-ヒドロキシ-3-{2-[{4-[(11 β , 17 α)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}-24-コラン酸

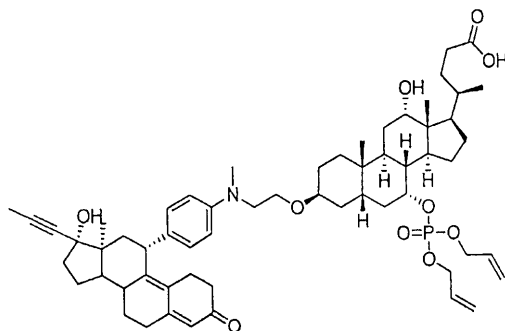
【 0 1 4 7 】

実施例 1 I の化合物を THF に溶解させ、0℃まで冷却する。n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 2 . 5 M 溶液 ; 1 . 5 eq) を滴状に加える。白色の固体が形成され分散し、その溶液は淡黄色に変色する。ジアリルホスホクロリデート (Diallyl phosphochloridate) (2 eq) を加えると、即座に発色する。その溶液をゆっくりと暖め環境温度にし、一晩攪拌する。その反応物を重炭酸塩水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、真空で濃縮する。粗原料をカラムクロマトグラフィーで精製する。

【 0 1 4 8 】

40

【化 5 7】



Example 7B.

(3β, 5β, 7α, 12α)-7-Diallylphosphoryloxy-12-hydroxy-3-{2-[[4-[(11β, 17α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl](methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例 7 B .

(3 , 5 , 7 , 12)-7- ジアリルホスホリルオキシ-12-ヒドロキシ-3-{2- [{4- [(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロブ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル} フェニル} (メチル) アミノ } エトキシ} -24-コラン酸

【 0 1 4 9】

実施例 7 A の化合物を T H F に溶解させる。L i O H の水溶液を加え、得られた混合物を環境温度にて 3 時間攪拌する。その反応物は、磷酸水溶液 (1 N) を加え急冷し、酢酸エチルで抽出する。その結合された有機層を乾燥し (N a ₂ S O ₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗原料をさらなる精製なしに処理する。

【 0 1 5 0】

実施例 7 C .

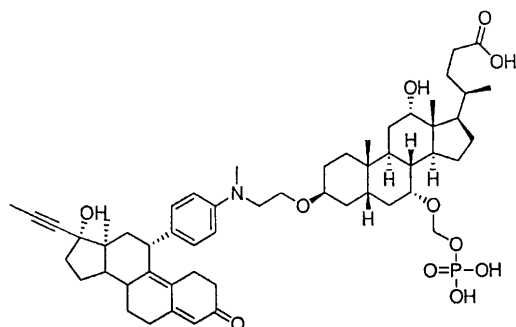
(3 , 5 , 7 , 12)-7-ホスホリルオキシ-12-ヒドロキシ-3-{2- [{4- [(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロブ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル} フェニル} (メチル) アミノ } エトキシ} -24-コラン酸

【 0 1 5 1】

実施例 7 B の化合物を T H F に溶解させる。トリフェニルホスフィン (0 . 5 e q) , ギ酸 (2 e q) , n - ブチルアミン (2 e q) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 3 e q) を加え、得られた混合物を環境温度にて 3 時間攪拌する。その溶剤を真空中で除去し、残渣を 1 N N a O H 水溶液中で吸収し、ジクロロメタンで抽出する。水性相を磷酸 (1 N) 水溶液中で酸化し、その物質を逆相の H P L C で精製する。

【 0 1 5 2】

【化 5 8】



Example 8.

(3β, 5β, 7α, 12α)-7-Phosphoryloxymethoxy-12-hydroxy-3-{2-[[4-[(11β, 17α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl](methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

10

20

30

40

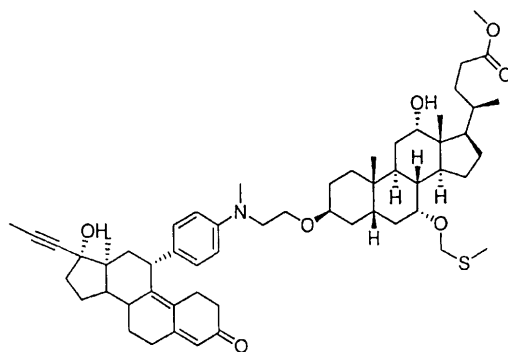
50

実施例 8 .

(3 , 5 , 7 , 12)-7-ホスホリルオキシメトキシ-12-ヒドロキシ-3-{2-〔4-〔(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル〕フェニル〕(メチル)アミノ〕エトキシ}-24-コラン酸

【 0 1 5 3 】

【 化 5 9 】



Example 8A.

Methyl (3β, 5β, 7α, 12α)-7-methylthiomethoxy-12-hydroxy-3-{2-[[4-[(11β, 17α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl]](methylamino)ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例 8 A .

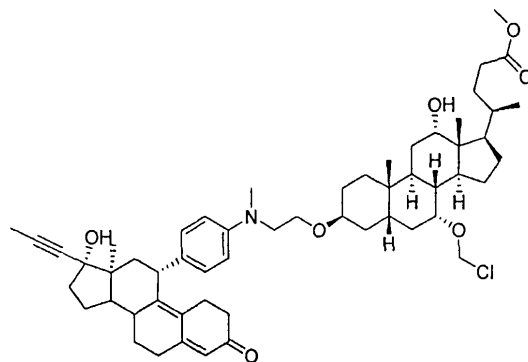
メチル(3 , 5 , 7 , 12)-7-メチルチオメトキシ-12-ヒドロキシ-3-{2-〔4-〔(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル〕フェニル〕(メチル)アミノ〕エトキシ}-24-コラン酸

【 0 1 5 4 】

実施例 1 I の化合物をピリジンに溶解させ、氷浴にて冷却する。メチルチオメチル塩化物 (1 . 2 e q) を加え、その混合物を暖めて環境温度とし、その後 9 0 まで一晩加熱する。その溶剤を真空中で除去する。その残渣を磷酸水溶液 (1 N) 及び酢酸エチルの間で分配する。その有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、ろ過し、真空中で濃縮する。粗原料をカラムクロマトグラフィーで精製する。

【 0 1 5 5 】

【 化 6 0 】



Example 8B.

Methyl (3β, 5β, 7α, 12α)-7-chloromethoxy-12-hydroxy-3-{2-[[4-[(11β, 17α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl]](methylamino)ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例 8B .

メチル(3 , 5 , 7 , 12)-7-クロロメトキシ-12-ヒドロキシ-3-{2-〔4-〔(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル〕フェニル〕

10

20

30

40

50

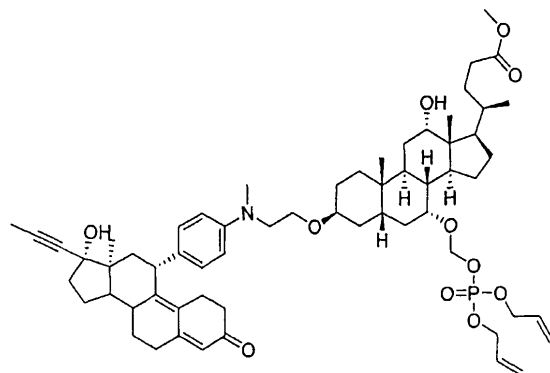
}(メチル)アミノ}エトキシ}-24-コラン酸

【0156】

実施例 8 A の化合物をジクロロメタン中に溶解し、塩化スルフルル (1 . 1 e q) を加え、その混合物を出発物質が消費されるまで環境温度下にて攪拌する。その反応物に重炭酸ナトリウム水溶液を追加して急冷し、有機層を除去し、水性相をジクロロメタンで再度抽出する。その結合された有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過し、真空中で濃縮する。粗原料をさらなる精製なしに使用する。

【0157】

【化61】



Example 8C.

Methyl (3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-Diallylphosphoryloxymethoxy-12-hydroxy-3-{2-[4-{(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methylamino)ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例 8 C .

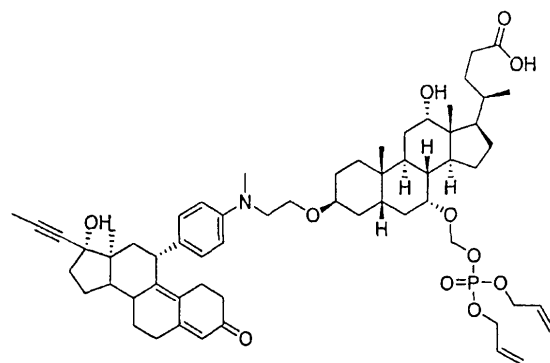
メチル(3 , 5 , 7 , 12)-7-ジアリルホスホスリルオキシメトキシ-12-ヒドロキシ-3-{2-[4-{(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル}フェニル}(メチル)アミノ}エトキシ}-24-コラン酸

【0158】

実施例 8 B の化合物を T H F 中に溶解する。銀ジアリルホスフェートを加え、その混合物を還流で一晩加熱する。環境温度へ冷却の後、その生反応混合物をシリカゲルのプラグに通過させて塩を除去する。

【0159】

【化62】



Example 8D.

(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-Diallylphosphoryloxymethoxy-12-hydroxy-3-{2-[4-{(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methylamino)ethoxy}cholan-24-oic acid

10

20

30

40

50

实施例 8 D

(3, 5, 7, 12)-7-ジアリルホスホスリルオキシメトキシ-12-ヒドロキシ-3-{2-[(4-(11, 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル)フェニル]{(メチル)アミノ}エトキシ}-24-コラン酸

【 0 1 6 0 】

実施例 8 C の化合物を T H F 中に溶解する。L i O H 水溶液を加え、得られた混合物を環境温度にて 3 時間攪拌する。その反応物は、燐酸水溶液 (1 N) を加え急冷し、酢酸エチルで抽出する。粗原料をさらなる精製なしに処理する。

【 0 1 6 1 】

实施例 8 E

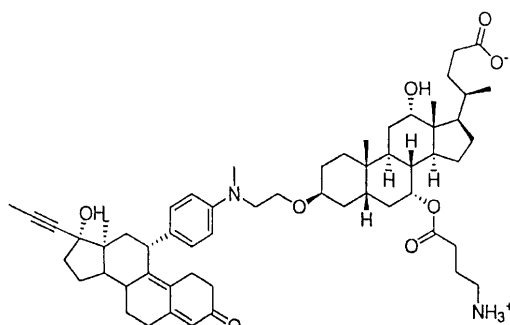
(3, 5, 7, 12)-7-ホスホリルオキシメトキシ-12-ヒドロキシ-3-{2-[{4-[(11, 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}-24-コラン酸

【 0 1 6 2 】

実施例 8 D の化合物を T H F 中に溶解する。トリフェニルホスフィン (0 . 5 e q) ,
ギ酸 (2 e q) , n - ブチルアミン (2 e q) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン)
パラジウム (0) (0 . 3 e q) を加え、得られた混合物を環境温度にて 3 時間攪拌する。
その溶剤を真空中で除去し、残渣を 1 N N a O H 水溶液中で吸収し、ジクロロメタンで
抽出する。水性相を燐酸 (1 N) 水溶液で酸化し、その製品を逆相の H P L C で精製する。

【 0 1 6 3 】

【化 6 3】



Example 9.

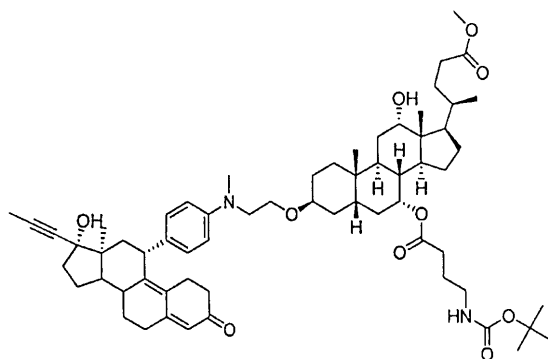
(3β, 5β, 7α, 12α)-7-(4-ammoniobutanoyloxy)-12-hydroxy-3-{2-[{4-[(11β, 17α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methylamino) ethoxy}cholan-24-oic acid

实施例9

(3, 5, 7, 12)-7-(4-アンモニオブタノイルオキシ)-12-ヒドロキシ-3-{2-〔4-〔(11, 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル〕フェニル}(メチル)アミノ〕エトキシ}-24-コラン酸

【 0 1 6 4 】

【化 6 4】



Example 9A.

Methyl (3β, 5β, 7α, 12α)-7-(4-tert-butoxycarbonylaminobutanoyloxy)-12-hydroxy-3-{2-[[4-[(11β, 17α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl](methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例 9 A

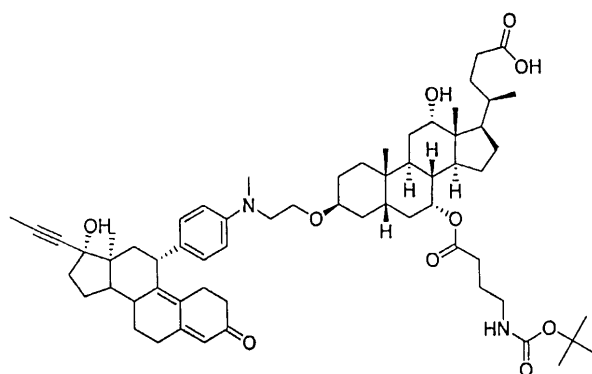
メチル(3 , 5 , 7 , 12)-7-(4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノブタノロキシ)-12-ヒドロキシ-3-{2-[[4-[(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロブ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ)エトキシ}-24-コラン酸

【 0 1 6 5】

実施例 8 B の化合物を D M F に溶解させ、4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - ブタン酸 (1 . 3 e q) を加え、C s ₂ C O ₃ の 1 . 2 当量とともに加える。その結果得られた混合物を環境温度にて一晩攪拌する。反応混合物をリン酸水溶液 (1 N) 及び酢酸エチルの間で分配する。その有機抽出物を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮する。粗原料をヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用してシリカゲル上で精製し、標記化合物を得る。

【 0 1 6 6】

【化 6 5】



Example 9B.

(3β, 5β, 7α, 12α)-7-(4-tert-butoxycarbonylaminobutanoyloxy)-12-hydroxy-3-{2-[[4-[(11β, 17α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl](methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例 9 B

(3 , 5 , 7 , 12)-7-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブタノロキシ)-12-ヒドロキシ-3-{2-[[4-[(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロブ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ)エトキシ}-24-コラン酸

【 0 1 6 7】

実施例 9 A の化合物を T H F に溶解させる。L i O H 水溶液を加え、その結果として得

10

20

30

40

50

られた混合物を環境温度にて3時間攪拌する。燐酸水溶液(1N)を加えてその反応物を急冷し酢酸エチルで抽出する。粗原料をさらなる精製なしに処理する。

【0168】

実施例9C

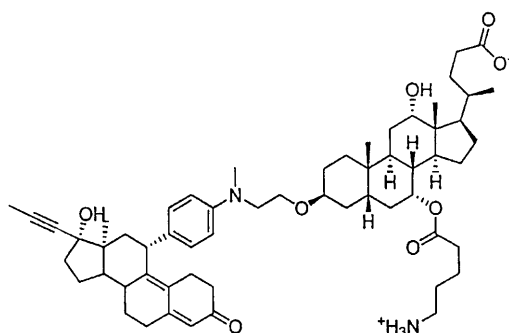
(3, 5, 7, 12)-7-(4-アンモニオブタノロキシ)-12-ヒドロキシ-3-{2-[{4-[(11, 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}-24-コラン酸

【0169】

実施例9Bの化合物をジオキサン中のHCl(4N)溶液で処理する。その結果として得られた混合物を室温にて1時間攪拌する。その反応混合物をHPLC(逆相)で精製し、標記化合物を得る。

【0170】

【化66】



Example 10.

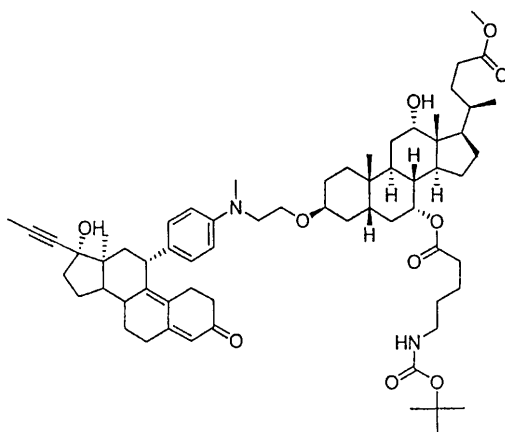
(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-(5-ammoniopentanoyloxy)-12-hydroxy-3-{2-[{4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例10

(3, 5, 7, 12)-7-(5-アンモニオペンタノイルオキシ)-12-ヒドロキシ-3-{2-[{4-[(11, 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}-24-コラン酸

【0171】

【化67】



Example 10A.

Methyl (3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-(5-*tert*-butoxycarbonylaminopentanoyloxy)-12-hydroxy-3-{2-[{4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

10

20

30

40

50

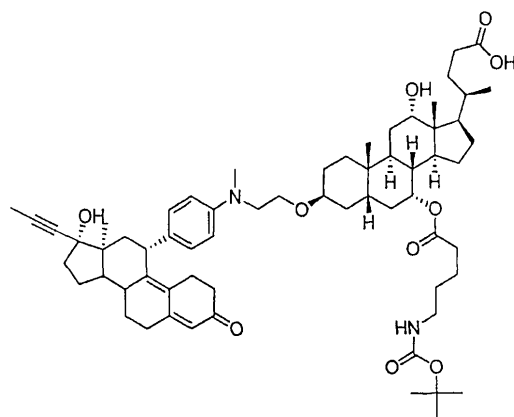
実施例 10 A .

メチル(3, 5, 7, 12)-7-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノペンタノイルオキシ)-12-ヒドロキシ-3-{2-[{4-[(11, 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ}エトキシ}-24-コラン酸
【0172】

実施例 8 B の化合物を DMF に溶解させ、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ブタン酸 (1.3 eq) を加え、 Cs_2CO_3 の 1.2 当量とともに加える。その結果として得られた混合物を環境温度で一晩攪拌する。その反応混合物をリン酸水溶液 (1 N) 及び酢酸エチルの間で分配する。その有機抽出物を (Na_2SO_4 上で) 乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮する。粗原料をヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用してシリカゲル上で精製し、標記化合物を得る。

【0173】

【化68】



Example 10B.

(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-(5-tert-butoxycarbonylamino-pentanoyloxy)-12-hydroxy-3-{2-[{4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例 10 B .

(3, 5, 7, 12)-7-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノペンタノキシ)-12-ヒドロキシ-3-{2-[{4-[(11, 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ}エトキシ}-24-コラン酸

【0174】

実施例 9 A の化合物を THF に溶解させる。LiOH 水溶液を加え、その結果として得られた混合物を環境温度にて 3 時間攪拌する。リン酸水溶液 (1 N) を加えてその反応物を急冷し酢酸エチルで抽出する。粗原料をさらなる精製なしに処理する。

【0175】

実施例 10 C .

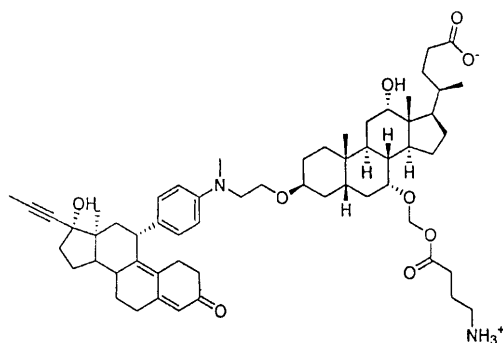
(3, 5, 7, 12)-7-(5-アンモニオペンタノイルオキシ)-12-ヒドロキシ-3-{2-[{4-[(11, 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ}エトキシ}-24-コラン酸

【0176】

実施例 9 B の化合物をジオキサン中の HCl 溶液 (4 N) で処理する。その結果として得られた混合物を室温にて 1 時間攪拌する。反応混合物を HPLC (逆相) で精製し標記化合物を得る。

【0177】

【化 6 9】

Example 11.

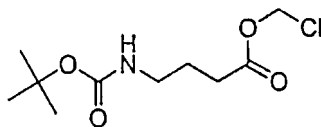
(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-(4-ammoniobutanoyloxymethoxy)-12-hydroxy-3-{2-[{4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例 1 1 .

(3 , 5 , 7 , 12)-7-(4-アンモニオブタノイルオキシメトキシ)-12-ヒドロキシ-3-{2- [{4- [(11 , 17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロブ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル] フェニル}(メチル)アミノ) エトキシ} -24-コラン酸

【 0 1 7 8】

【化 7 0】

Example 11A.

4-tert-butoxycarbonylaminobutanoic acid, chloromethyl ester

実施例 1 1 A .

4-tert-ブトキシカルボニルアミノブタン酸，クロロメチルエステル

【 0 1 7 9】

4-N-tert-ブトキシカルボニルアミノブタン酸(5mmol)をDMF 20 mLに溶解し、トリエチルアミン10mmol及びクロロヨードメタン20mmolを加え、得られた溶液を環境温度で24時間攪拌する。その反応混合物を酢酸エチル及び水の間で分配する。得られた溶液を(Na₂SO₄上で)乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗原料をヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用してシリカゲル上で精製し、標記化合物を得る。

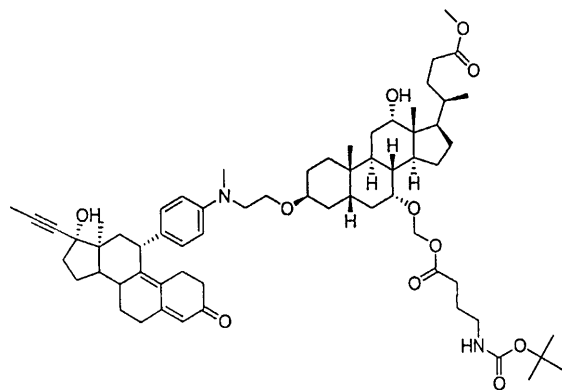
【 0 1 8 0】

10

20

30

【化 7 1】

Example 11B.

Methyl (3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-(4-tert-butoxycarbonylamino)butanoyloxymethoxy)-12-hydroxy-3-{2-[4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino] ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例 1 1 B .

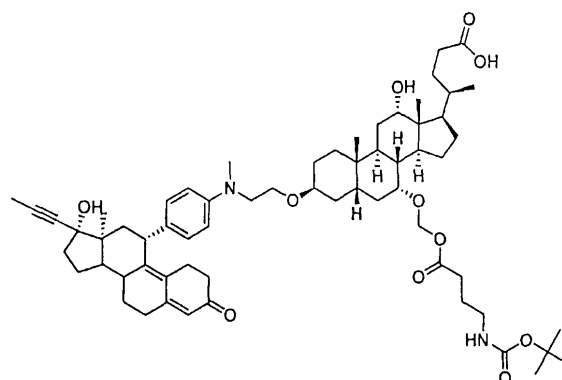
メチル(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブタノイルオキシメトキシ)-12-ヒドロキシ-3-{2-[4-[(11 β , 17 α)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ}-24-コラン酸

【0181】

実施例 1 I の化合物 (1 m m o l) を等モル量の実施例 1 1 A の化合物とアセトニトリル 1 m L 内で化合する。ジイソプロピルエチルアミン (2 e q) 及び N a I (2 0 m g) を加え、得られた混合物を 9 0 C で 2 0 時間加熱する。その反応混合物を酢酸エチル及び水の間で分配し、その有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄)、ろ過し、真空中で濃縮する。粗原料をヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用してシリカゲル上で精製し標記化合物を得る。

【0182】

【化 7 2】

Example 11C

(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-(4-tert-Butoxycarbonylamino)butanoyloxymethoxy)-12-hydroxy-3-{2-[4-[(11 β , 17 α)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino] ethoxy}cholan-24-oic acid

実施例 1 1 C

(3 β , 5 β , 7 α , 12 α)-7-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブタノイルオキシメトキシ)-12-ヒド

10

20

30

40

50

ロキシ-3-{2-〔{4-〔(11),
17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル〕フェ
ニル}(メチル)アミノ〕エトキシ}-24-コラン酸

【0183】

実施例11Bの化合物をTHF(1mmol)に溶解する。LiOHの水溶液を加え、得られた混合物を環境温度で3時間攪拌する。その反応物を燐酸水溶液(1N)を加えて急冷し、酢酸エチルで抽出する。この粗原料をさらなる精製なしに処理する。

【0184】

実施例11D

(3, 5, 7, 12)-7-(4-アンモニオブタノイルオキシメトキシ)-12-ヒドロキシ-3-{2-〔{4-〔(11),
17)-17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-プロプ-1-イニルエストラ-4,9-ジエン-11-イル〕フェ
ニル}(メチル)アミノ〕エトキシ}-24-コラン酸

【0185】

実施例11Cの化合物をジオキサン中、HCL溶液(4N)で処理する。得られた混合物を室温で20分間攪拌する。その反応混合物をHPLC(逆相)で精製し、標記化合物を得る。

【0186】

生物学的データ

肝選択性のある化合物であることの確認する一つの戦略は、コール酸のような胆汁酸と結合させることである。この方法は、近時、KramerとWess(Kramer, W.; Wess, G.; "Bile acid transport systems as pharmaceutical targets"; Eur. J. Clin. Invest. 1996, 26, 715-732)によって明らかにされた。例えば胆汁酸との結合体は、甲状腺ホルモンT3及びHMG-CoA還元阻害剤とによって調整される。結合体の各分子は、好ましくない末梢作用を最小にしながら血清中のコレステロールレベルを低減させることが分かっている。これらのことは、胆汁酸結合体は、時として肝選択的であり肝臓に対して臨床的に有効な量の薬物を搬送する可能性があることを示している。胆汁酸結合体について興味あることは、これらは腸管から吸収され、胆汁に排泄され、そして何度も繰り返し再吸収されることである。それ故、胆汁酸は非常に効果的に持続性を示すデリバリーシステムを提供する。しかし、胆汁酸結合体は注意してデザインされなければならない。親薬物と胆汁酸との結合部位は、必要とされる性質を結合される化合物に持ち込まれるように選択されなければならない。好ましい生化学的な活性(例えば、酵素活性や受容体結合親和性)及び選択性が十分に発揮するように、結合部位が選択され、親薬物分子に結合されなければならない。同様に、胆汁酸が肝臓選択的に結合体を誘導するように胆汁酸化合物が選択され、結合部位に結合されなければならない。それに加え、経口的に投与可能な形態を得るためには、得られた結合体全体の性質が、能動的(トランスポーター介在性)および受動的(拡散性)機構の協働を通じて腸管腔から吸収されうる最適なものになされなければならない。

【0187】

EP0417725号公報には、種々の疾病治療のための胆汁酸誘導体が記載されている。問題となる誘導体は、「修飾された胆汁酸ラジカル」が結合部位を通じて、「活性化化合物の一部分であるW、これはペプチド、抗体、抗ウイルス作用剤、抗ガン剤、抗肝作用剤、抗高脂血剤、利尿剤、抗高血圧剤、レニン拮抗剤、プロリン水酸化酵素阻害剤」に結合したものである。US5780444号公報には、移植細胞に対する薬物として核酸と結合した一連の胆汁酸が記載されている。そして、「・・・直接若しくは間接に1又はそれ以上の第2の化合物が共有結合した胆汁酸およびその類縁物質からなる結合体」がクレームされている。WO9944616号公報には、抗菌性物質として修飾された胆汁酸が記載されている。許容される修飾体は、第2のステロイドに結合された結合基である。これらの例は、KramerとWessの報告にまとめられた文献によったものであり、これ

10

20

30

40

50

らは全て胆汁酸結合体戦略が肝臓において選択的な活性を示す薬物を導くかもしれない。しかしながら、いずれもいかなる戦略が、活性薬物が糖質コルチコイド拮抗剤であるという特殊な事例を導けるのかについては示していない。事実、表1に報告されている具体例がまとめられているが、経口的に投与可能で肝選択的な糖質コルチコイド拮抗剤の発見に寄与するような事実は明らかではない。

【0188】

【表1】

表1：肝臓及び全身性糖質コルチコイド反応における胆汁酸結合ステロイドの効果

化合物	GR伝達反応の阻害		
	TAT	グリコーゲン	リンホサイト
RU-38468	100%	74%	108%
化合物1	85%	111%	35%
化合物A	39%	9%	9%
化合物B	11%	20%	4%
化合物C	阻害示さず	阻害示さず	14%
化合物D*	22%	阻害示さず	8%

全ての化合物の経口投与量は100mg/kgラット、*化合物Dについては23mg/kg

【0189】

生体内における活性及び肝選択性の分析は、ラットに対して投与されたプレドニゾロンチャレンジを包含する一つの薬理的試験によって行われた。プレドニゾロンは、広範囲に分布する糖質コルチコイド作動薬であって、肝臓及び肝臓外におけるGR-作動効果を示す。正常なラットに対する10mg/kg(10mg/kg)のプレドニゾロンの投与は、7時間後により、糖質コルチコイドに制御される酵素チロシンアミノトランスフェラーゼ(TAT)の3倍量の誘導を導く。同時に、その作動薬は、肝グリコーゲンの沈着において60%の増強を引き起こす。これらの両効果は、肝臓のGRを直接的に活性させることを通じて実現されていると信じられている。この実験結果が図1に示される。

糖質コルチコイドの全身性作用は、抗炎症作用、これはGRと関連したリンパ球の活動を抑制した結果によるものであるが、を導く。実際には、上記で述べたプレドニゾロンチャレンジ、正常なラットでは循環リンパ球レベルを低下させる(図2にその結果が要約されている)。

【0190】

RU-38486は、GR拮抗剤のプロトタイプであって、経口投与によって全身に広く分布し、種々の組織においてその効果を発揮する。ラットにおけるプレドニゾロンチャレンジにおいては、RU-38486は、30mg/kgの経口投与において、TAT誘導における作動薬効果を完全に抑える(表1)。この実験において、プレドニゾロンによって誘導される肝グリコーゲンの沈着もまた同様に抑制された。このようにRU-38486は、肝臓における糖質コルチコイド受容体を遮断する経口的に有効な薬物としての好ましい性質を持っている。しかしながら、この薬物は、肝臓外における作用を有している。つまり、同じ実験において示されているが、プレドニゾロンにより誘導されたリンパ球に対する応答も遮断する能力を有する。これらの肝臓外における効果が、RU-38483を長期治療に対して好ましく候補としている。

【0191】

種々の結合体が、胆汁酸に結合するGR拮抗剤として報告されてきた(代表的な構造に

については図1を参照)。これらの化合物は、上記した評価方法によって、インビボにおける活性や肝選択性についての評価がなされている。本願でクレームされた化合物は、このラットチャレンジモデルにおいてプレドニゾロンの肝での効果を遮断できるが、全身性作用に対する重要な作用はほとんど示さない。例えば、実施例1に示された化合物は、100mpkの経口投与によって、TAT活性やグリコーゲンレベルにおいてプレドニゾロンによって引き起こされる増加をほぼ抑えることができる(それぞれ85%、115%)が、循環リンパ球数においてはほとんど変化を生じない(プレドニゾロンによって引き起こされる減少の35%に過ぎない)。肝選択性拮抗剤のこの性質は、長期の治療、例えば、肥満症のような代謝異常の治療には、有利であると思われる。

経口投与可能であって、糖質コルチコイド受容体に拮抗する肝選択性薬物にするために要求される化合物種の詳細は明らかではない。実施例1の化合物は3つの主たる構造を有する。好ましい生化学的性質を付与する糖質コルチコイドの拮抗剤様の部分、肝組織への結合の目標となるべき胆汁酸様の部分、それぞれの活性を保持しつつ他の2つの部分をまとめるだけでなく、全体として物理化学的に結合するのに寄与しうる結合部分である。これら3つの部分におけるわずかな変更は、予期せずに好ましい薬理的作用を低下させるかもしれない。例えば、実施例1の化合物の胆汁酸部分を、コール酸からタウロコール酸に置換して、化合物Aを生成することもできる(図1)。予想どおり、化合物Aは化合物1と同様にGRに親和性を保持する(ヒトGRに対する IC_{50} は化合物1では3.6nMであり、化合物Aでは3.0nMである)。しかし、2つの化合物の薬理作用(表1)は、全く違ったものである。化合物1とは異なり、この類縁物質はTAT活性の抑制には緩和な作用しか示さず(同じ経口投与量において39%の阻害)、グリコーゲンの沈着やリンパ球応答には実質的に作用を示さない。事実、肝臓のGRが全身性作用かは選択的でなく、事実、インビボにおける活性は最小であった。化合物BやCに示されたように、結合部位におけるわずかな変更は、肝臓における糖質コルチコイド応答を遮断することはできない類縁物質に導く。最も保存的な変更(化合物Cのように)であっても、結合部位の変更はGR拮抗部位や胆汁酸部分に対する結合変化を与えないのは確かなことである。これらのわずかな改変は、GRに対する結合体の結合性に対してはほとんど効果を奏しない(ヒトGRに対する IC_{50} は、化合物Bでは3.1nM、化合物Cでは4.3nM)。最後に、この戦略の使用に際し目的される特異的なGR拮抗剤の選択における改変は、結合体分子の性質に大きな影響を与える。RU-43044は、RU-38486(IC_{50} = 1.1nM)と非常に近い能力(ヒトGRに対して IC_{50} = 2.2nM)を有するステロイド的なGR拮抗剤である。RU-43044は先に述べられたように機能的な類縁物質としてコール酸に結合し、化合物Dとなるとと思われる。化合物Dは、化合物1の結合能と同様な能力でGRに結合する(化合物1が3.6nMであるのに対し、 IC_{50} = 5.2nM)。しかし、それはインビボでは非活性であり、ラットのプレドニゾロンチャレンジングモデルにおいては選択性を示さない。上記に示した実施例のように、望ましい肝選択的薬剤特性をもつ化合物に導く構造的な詳細は、簡単に判別することや予想することはできない。

【0192】

例えば、RU-38486の投与によって生じたGRの全身性遮断は、視床下部-下垂体-副腎(HPA)系を介した補償的反応を減じることが期待されるであろう。抑制された全身性糖質コルチコイドによって引き金となる視床下部の刺激は下垂体による副腎皮質ホルモン(ACTH)の分泌を誘導する。ACTHは副腎に作用して内因性の、例えばコルチゾール(男性では)やコルチコステロン(齧歯類では)のようなコルチコイドの生成を促す。実際に、RU-38486製剤の経口投与は、正常マウスにおいてACTH及びコルチコステロン両者の循環レベルを増加させる(図3)。化合物1の同様な投与は、両者の数値の変化がないことによって示されているように、HPA系を刺激することはない。この結果は、化合物1が肝選択的な薬理作用を示しているラットのプレドニゾロンチャレンジング実験の結果からも確認される。また、その結果は、HPA系の活性から生じる副作用を生じることなく、化合物1が肝臓におけるGRを遮断してグルコースを低下させ

10

20

30

40

50

うるかもしれないことを推測させるのにさらなる証拠となる。化合物 1 に似た類縁物質は、このように、糖尿病や肥満症のような代謝性疾病の治療にとり、改善された有効かつ安全であるという性質を有しているようである。

【0193】

ヒト糖質コルチコイドおよびプロゲステロン受容体サイトソルを用いた放射性リガンドの結合性調査のための方法

³ (H) - デキサメタゾン (TRK645)、以下、³ (H) - dex と参照される、は、Pharmacia Amersham, Uppsala, スウェーデンから購入された。デキサメタゾン、以下 dex と参照される、は、SIGMA から購入された。Costar 96 穴ポリプロピレン製プレート (3794 又は 3365) は、Life Technologies AB, Ta (ウムラウト) by, スウェーデンから購入された。GF/B フィルター (1450-521)、フィルターカセット (1450-104)、MeltiLex シンチレーティングワックス (1450-441)、サンプルバッグ (1450-42)、MicrobetaTM 1450-PLUS および Microsealer 1495-021 はすべて、Wallac Oy, Turku, フィンランドから購入された。ヒト糖質コルチコイド受容体は、クローンされた hGR 遺伝子を含む組換えバクテリオファージ転写ベクターによって感染された Sf9 細胞から抽出された。組換えバクテリオファージは、提供元の指示に従って BAC-T-O-BAC 発現システム (Life Technologies) を使って得られた。hGR をコードする配列は、標準的な技術によって、バクテリオファージ転写ベクターにクローンされた。hGR を発現する組換えバクテリオファージは増殖され、Sf9 細胞の感染に用いられた。感染された細胞は、感染後 48 時間培養された。受容体はリン酸緩衝液 (1 mM EDTA, 20 mM KPO₄ (pH 8), 8.6 % グリセリン、12 mM MTG, 20 mM Na₂MoO₄ を含む) を用いて培養細胞から抽出された。抽出物中の hGR レベルは、J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 50, No. 5/6, 313-318, 1994 に記載のある G25 アッセイによって、選択的に結合した ³ (H) - dex 結合体として測定され、約 25 nM であると推定された。抽出物は分注され -70 で保存された。

【0194】

フィルターバイディングアッセイ：被験物質及び対照としてのデキサメタゾンの希釈系列は、DMSO に予め溶解された 10 mM (1 mM dex) 溶液から作成された。希釈液 10 µl をウェルに同量ずつ入れた。細胞抽出物は、EPMo + MTG 緩衝液 (1 mM EDTA, HPO₄ 20 mM (pH 8), 6 mM MTG) によって 10 倍に希釈された。この希釈された抽出物は、ウェルに添加された (110 µl)。³ (H) - dex は、予め調整された溶液から 10 - 10.8 nM となるように EPMo + MTG 緩衝液で希釈された。110 µl の希釈された ³ (H) - dex 溶液は先のウェルに添加された。実験中における hGR の最終レベルは約 1 nM と見積もられた。これらの調製は、室温 (20 - 25) 環境下の氷上および +4 の緩衝液を用いて行われた。プレートは、+4 で一昼夜培養された (15 ~ 20 時間)。

【0195】

培養は、Tomtec Cell harvester での GF/B フィルターによる濾過によって停止された。Tomtec Cell harvester での濾過は、次の手順に決められた。1) 濾過に先立ち、EP 緩衝液 (1 mM EDTA, 20 mM HPO₄ (pH 8)) による準備、2 度の (洗い/吸引 0.6 秒、吸引 0.5 秒); 2) EP + PEI 緩衝液 (EP 緩衝液, 0.3 % ポリエチレンイミン) による予湿潤 (吸引 0.8 秒); 3) 濾過/96 穴培養プレートからの捕集 3 度の (洗い/吸引 0.6 秒、吸引 0.5 秒)。GF/B フィルターは、65 で少なくとも 1 時間は乾燥された。MeltiLex シンチレーティングワックスは、Microsealer によってフィルター上で溶かされた。そのフィルターはサンプルバッグ中に置かれ、その後鋏によってトリミングされたのち、フィルターカセット中に納められた。カセットは、Microbeta 中に入れられ、1 箇所につき 1 分間測定され、ccpm (1 分間のカウント数) に換算され

た。

【0196】

受容体からトリチウムデキサメタゾンを放出させることができる化合物のために、 IC_{50} 値 ($^3(H) - dex$ の結合を 50 % 阻害するのに必要なレベルが、非線形 4 因子理論モデルによって決定された；

$$b = ((b_{max} - b_{min}) / (1 + (I / IC_{50})^S)) + b_{min}$$

 I が結合阻害の濃度に加えられる。 IC_{50} は最大に結合する場合の $1/2$ を阻害するレベルであり、 S は傾斜係数である。¹⁾ (1) ; Hagglad, J., Carlsson, B., Kivela (ウムラウト), P., Siitari H., (1995) Biotechniques 18, 146 - 151)。溶液中の $^3(H) - dex$ 濃度の決定には、常法である Wallac Rackbeta 1214 中でのシンチレーション計測が SupermixTM (Wallac) を用いて行われた。

Microbeta 装置は、平均 cpm (1 分間のカウント) 値 / 分を生成し、検出器間の個々の偏差を補正して補正後の cpm 値を生成する。異なる検出器間における計数効率のバラツキは 5 % 以下である。

同様の実験手法が、プロゲステロン (PG) 受容体に対する本発明における化合物の親和性の測定にも採用された。

本発明の化合物の糖質コルチコイドに対する親和性が示され、GR に対する選択性は、以下に示すように PR を上回った。

【0197】

【表 2】

実験 #	GR 結合 (IC_{50} , μM)	PR 結合 (IC_{50} , μM)
1	0.0036	0.0087
2	0.0028	0.0023
3	0.0020	0.0045
4	0.0033	0.0016

【0198】

本発明の化合物は、以下に述べる実験モデルを用いてインビボにおける活性が評価された。インビボモデルにおけるこれらと同等なことが、ある種の化合物が肝臓において選択的に糖質コルチコイド作用を遮断する能力を示すことにも用いられうる。

肝を標的とする糖質コルチコイド受容体拮抗剤の評価のためのラットプレドニゾロンチャレンジングモデル

1 昼夜絶食された 150 g の雌 Sprague Dawley ラットに対して、器具を用いて RU-486 (30 - 100 mg / kg)、選択された糖質コルチコイド受容体拮抗剤 (30 - 100 mg / kg) が経口投与された。また、その 60 分前にはプレドニゾロンが 10 mg / kg で経口チャレンジが実施された。プレドニゾロンチャレンジング 6 時間後に、ラットは炭酸ガスによって安楽死させられ、血中リンパ球及び血清中薬物レベルの評価のために、心臓穿刺によって瀉血された。穿刺採取された 7 mm の肝臓はチロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT)、肝グリコーゲンおよび GR 拮抗剤の測定のために培養された。さらなる肝臓組織、腹膜後の脂肪、骨格筋、腎、耳穿刺による皮膚が、mRNA をそれぞれ分離するために採取された。プレドニゾロンは肝 TAT やグリコーゲンレベルを増加させ、6 時間のチャレンジングの間に重篤なリンパ球減少症を誘発する。100 mpk の投与量では、RU-486 はこれらの肝及び末梢における反応を完全に抑える。

本発明の化合物は、表 1 に示されたように、上記モデルにおいてはインビボにおける有

効性及び肝選択性を示す。

【0199】

マウスにおける視床下部 - 下垂体 - 副腎 (HPA) 系活性モデル

絶食されていないCD-1系雄マウス、体重約25gは、器具によって、RU-486 (30-100mg/kg) またはGR拮抗剤 (30-100mg/kg) が、コルチコステロンのレベルが低くなる午前8時に投与された。2時間後に、マウスは炭酸ガスによって安楽死させられ、マスクロマトグラフィーによるコルチコステロンの測定及びELISA法による副腎皮質ホルモン (ACTH) の測定のために血漿が分析された。GR拮抗剤の濃度測定のために脳及び血漿が採取された。100mpkの投与量では、RU-486は、対照に比べて顕著にACTH及びコルチコステロンレベルを増加させた。本発明は、図3に示すようにHPA系の興奮を低下させることを示す。

10

本発明の化合物は、過剰な肝糖質コルチコイド反応に関連した疾患の治療に使用される。このような疾患は、次のようなものを包含するが、これらに限られるものではない；糖尿病、肥満症、X症候群、高血糖、不適切なグルコースクリアランス、高血圧、高インシュリン症、肝糖質コルチコイド高レベル症。

【0200】

糖尿病、X症候群、高血糖の治療のために、本発明の化合物は、単独またはいずれかの抗糖尿病剤または抗高血糖剤と併用されて使用される。そのような併用療法として用いられる薬剤には、インシュリンに限られず、メカセルミンなどのようなインシュリン類似物質、ナテグリニド、エグゼンジンなどのようなインシュリン分泌促進剤、ピオグリタゾンやロシグリタゾンなどのようなインシュリン感受性向上剤、グリピジド、グリブリドなどのようなスルホニル尿素、メトホルミンやフェンホルミンなどのようなビグアナイド、レバグリニドのようなメチグリニド、及びアカルボース、ミグリトールなどのような - グリコシダーゼ阻害剤が包含される。他の同様な薬剤は当業者にはよく知られている。本発明の化合物が糖尿病やX症候群、高血糖を治療できることは、単独若しくは他の薬剤との併用にせよ、ここにおいて述べられた実験モデルや方法あるいはJ. Biol. Chem. 1997, 272(50), 31475-31481に記載されているFriedmannらによる方法に従って論証される。本発明の化合物の有効性を試験するための他の方法も当業者にはよく知られている。

20

【0201】

肥満症の治療のために、本発明の化合物は、単独またはいずれかの抗肥満剤と併用されて使用される。このような併用療法として用いられる薬剤には、プロモクリプチンやデキセフェンフルラミンのような食欲不振物質に限られず、シブトラミンなどのようなモノアミン再吸収阻害剤、ペンテルミン、フェンジメトラジンなどのような交感神経興奮剤、オルリスタットなどのような脂質吸収阻害剤、トリヨードチロシンなどのような甲状腺類似物質が包含される。他のそのような高肥満薬は当業者にはよく知られている。本発明の化合物が糖尿病やX症候群、高血糖を治療できることは、単独若しくは他の薬剤との併用にせよ、Am. J. Physiol. 1990, 259(Reg. Int. Comp. Phys. 28) R539-544にLangleyとYorkによって記載され、あるいはAm. J. Physiol. 1992, 262(Endo. Metab. 25) E-110-117にWalkerとRomsosによって記載された実験モデルおよび方法に従って論証される。

30

40

【0202】

不適切なフルコースクリアランスや肝糖質コルチコイド高レベル症の治療のために、本発明の化合物は、単独またはいずれかのグルコース吸収や肝グルコース生成に作用する薬剤と併用されて使用される。このような併用療法として用いられる薬剤には、インシュリンに限られず、メカセルミンなどのようなインシュリン類似物質、ナテグリニド、エグゼンジンなどのようなインシュリン分泌促進剤、ピオグリタゾンやロシグリタゾンなどのようなインシュリン感受性向上剤、グリピジド、グリブリドなどのようなスルホニル尿素、メトホルミンやフェンホルミンなどのようなビグアナイド、レバグリニドのようなメチ

50

グリニドが包含される。他のそのような薬剤は当業者にはよく知られている。本発明の化合物が不適切なグルコールクリアランスや肝性の糖質コルチコイド高レベル症を治療できることは、単独若しくは他の薬剤との併用にせよ、ここにおいて述べられた実験モデルや方法あるいは *Endocrinology* 1986, 118: 674 - 678 に記載されている *Terrettaz, Assimacopoulos - Jeannet*, 及び *Jeanrenaud* による方法に従って論証されう。本発明の化合物の有効性を試験するための他の方法も当業者にはよく知られている。

糖尿病性高血圧の治療のために、本発明の化合物は、単独またはいずれかの抗高血圧剤と併用されて使用されう。このような併用療法として用いられる薬剤には、カプトプリルやエナリプリルなどのような ACE 阻害剤に限られず、フロセミド、ヒドロクロロチアジドなどのような利尿剤、アテノロールやカルベディオールなどのような - ブロッカー、アモロジピンやニフェジピンなどのようなカルシウムブロッカーが包含される。他のそのような薬剤は当業者にはよく知られている。本発明の化合物が糖尿病性高血圧を治療できることは、単独若しくは他の薬剤との併用にせよ、*Hypertension* 1997 (5), 1232 - 1237 に記載されている *Velasquez* らによる方法に従って論証されう。本発明の化合物の有効性を試験するための他の方法も当業者にはよく知られている。

【0203】

高インシュリン症の治療のために、本発明の化合物は、単独またはいずれかのインシュリンレベルやインシュリン感受性に効果を奏する薬剤と併用されて使用されう。このような併用療法として用いられる薬剤には、インシュリンに限られず、メカセルミンなどのようなインシュリン類似物質、ナテグリニド、エグゼンジンなどのようなインシュリン分泌促進剤、ピオグリタゾンやロシグリタゾンなどのようなインシュリン感受性向上剤が包含される。他のそのような薬剤は当業者にはよく知られている。本発明の化合物が糖尿病性高血圧を治療できることは、単独若しくは他の薬剤との併用にせよ、ここにおいて述べられた実験モデルや方法あるいは *Metabolism* 1991, 40 (10): 1025 - 1030 に記載されている *Shulman* による方法や *Diabetes* 2000, 49 (12): 2154 - 2159 に記載されている *Hevener, Reichart* と *Olefsky* による方法に従って論証されう。本発明の化合物の有効性を試験するための他の方法も当業者にはよく知られている。

高脂血症の治療のために、本発明の化合物は、単独またはいずれかの抗高脂血症剤と併用されて使用されう。このような併用療法として用いられる薬剤には、ナイアシンに限られず、ロバスタチン、シムバスタチンなどのようなスタチン、フェノフィブレート、ジェムフィブロジルなどのようなフィブレート剤、コレスチラミン、コレスチポールなどのような胆汁酸排泄剤が包含される。他のそのような薬剤は当業者にはよく知られている。本発明の化合物が高脂血症を治療できることは、単独若しくは他の薬剤との併用にせよ、*Atherosclerosis* 1988, 74 (1 - 2), 15 - 21 に *Olivier* らによって記載された実験モデルおよび方法に従って論証されう。本発明の化合物の有効性を試験するための他の方法も当業者にはよく知られている。

【図面の簡単な説明】

【0204】

【図1】図1は実施例1の化合物を含む代表的な GR 拮抗剤 - 胆汁酸結合化合物を示す図である。

【図2】図2は、10 mpk のプレドニゾロンをラットに投与した場合において、肝臓 (TAT、グリコーゲン) 及び全身性 (リンパ球レベル) における糖質コルチコイドにより制御される反応への効果を示す図である。

【図3】図3は、視床下部 - 下垂体 - 副腎 (HPA) 系における糖質コルチコイド拮抗剤の効果を示す図である。なお、RU - 38486 及び化合物1の両者は100 mpk の投与量で正常マウスに投与された。反応は1時間後に測定された。

【図 1】

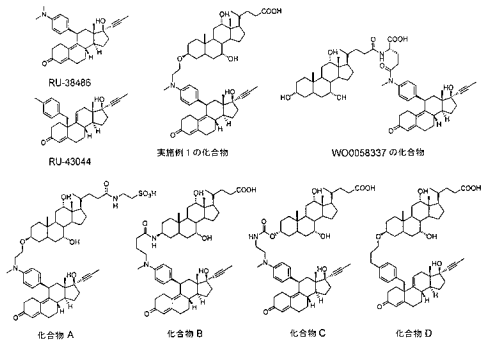


図 1 実施例 1 の化合物を含む代表的な GR 拮抗剤一類
経口経口化合物

【図 3】

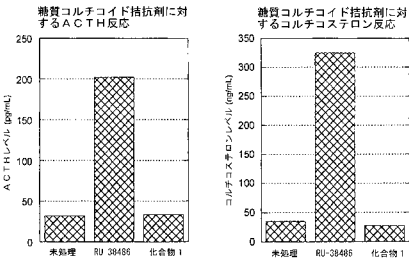


図 3. 視床下部-下垂体-副腎 (HYP-A) 系における糖質コルチコイド拮抗剤の効果
RU-38485 及び化合物 1 の両者は 1.00 mg/kg の投与量で正常マウスに投与された。反応は 1 時間後に測定された。

【図 2】

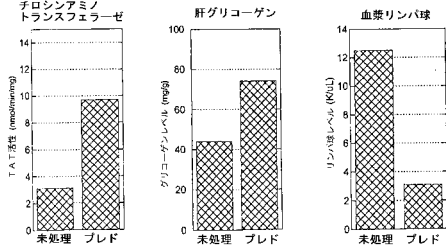


図 2. 1.0 mg/kg のプレドニゾロン投与に投与した場合に比較して、糖質コルチコイド拮抗剤 (RU-38485 及び化合物 1) の両者は 1.00 mg/kg の投与量で正常マウスに投与された。反応は 1 時間後に測定された。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/46 (2006.01)	A 6 1 P 5/46	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3

- (72)発明者 ジェイムス ティー . リンク
アメリカ合衆国 6 0 2 0 1 イリノイ州 エバンストン、エイピーティー . 1 4 0 5、シカゴ
アベニュー 1 6 3 0
- (72)発明者 ノア ツー
シンガポール国 6 6 9 5 8 3 メラロッジ # 0 5 - 0 3、ヒルビュー アベニュー 8 3
- (72)発明者 フィリップ アール . キム
アメリカ合衆国 6 0 0 3 0 イリノイ州 グレイスレイク、ヒルサイド アベニュー 1 4 1
- (72)発明者 チュンクィウ ライ
アメリカ合衆国 6 0 0 4 8 イリノイ州 リバティビル、タマラック レーン 1 1 0 3
- (72)発明者 スティーブン ジェイ . リチャーズ
アメリカ合衆国 6 0 6 1 4 イリノイ州 シカゴ、ノース クラーク ストリート # 1 2 0 4
2 6 2 5
- (72)発明者 ピア ビー . ジェイコブソン
アメリカ合衆国 6 0 0 4 8 イリノイ州 リバティビル、リバティ ペル レーン 8 4 9
- (72)発明者 リチャード ディー . ビショップ
アメリカ合衆国 6 0 0 3 0 イリノイ州 グレイスレイク、メインセイル コート 6
- (72)発明者 ブラッドリ ディー . ゲイツ
アメリカ合衆国 6 0 0 5 6 イリノイ州 マウント プロスペクト、オードリ レーン 1 8

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 国際公開第 0 0 / 0 5 8 3 3 7 (W O , A 1)
特開平 0 4 - 3 3 1 2 8 4 (J P , A)
特開平 0 5 - 2 9 4 9 8 8 (J P , A)
特開平 0 3 - 1 0 9 3 9 6 (J P , A)
KRAMER W , JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY , 米国 , AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMIS
TS , 1 9 9 2 年 9 月 1 5 日 , V267 N26 , P18598-18604

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07J 9/00
C07J 41/00
A61K 31/00-661
CA/REGISTRY(STN)