

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-526807

(P2008-526807A)

(43) 公表日 平成20年7月24日 (2008.7.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 J 3/00 (2006.01)	C 0 7 J 3/00 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/56 (2006.01)	A 6 1 K 31/56	4 C 0 9 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-549870 (P2007-549870)
 (86) (22) 出願日 平成18年1月9日 (2006.1.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年9月3日 (2007.9.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/000150
 (87) 国際公開番号 W02006/072600
 (87) 国際公開日 平成18年7月13日 (2006.7.13)
 (31) 優先権主張番号 0500406.4
 (32) 優先日 平成17年1月10日 (2005.1.10)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0518775.2
 (32) 優先日 平成17年9月14日 (2005.9.14)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

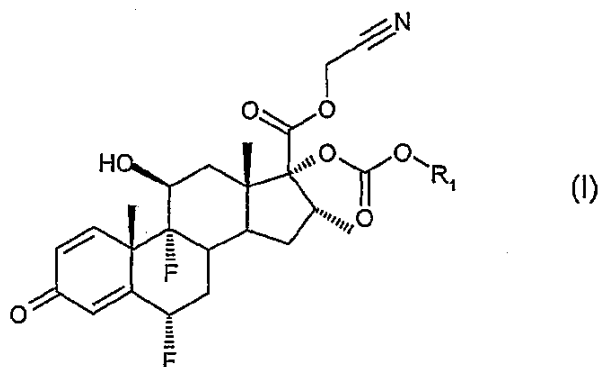
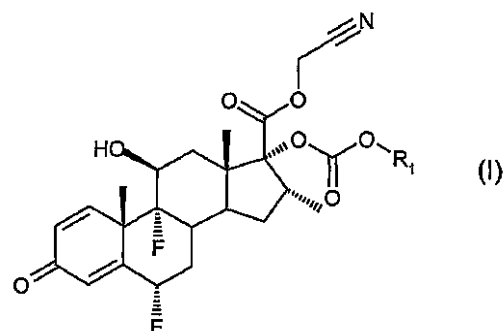
(71) 出願人 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症性及びアレルギー性症状の治療に使用するためのアンドロスタン17- α -アルファー-カルボネート

(57) 【要約】

本発明は、式(I)の化合物 (式中、 R_1 は 1,1-ジメチルエチル基又は 1,1-ジメチルプロピル基を示す) ; 並びにその生理的に許容される溶媒和物、その生理的に許容される機能性誘導体、該化合物を含む医薬組成物、特に炎症性及び / 又はアレルギー性症状の治療用の医薬を製造するための該化合物の使用、該化合物の製造方法、及び該化合物の製造方法における化学的中間体に向けられる。

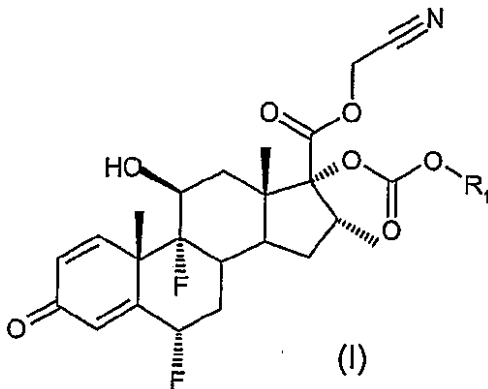


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物：

【化 1】



10

(式中、

R_1 は 1,1-ジメチルエチル基又は 1,1-ジメチルプロピル基を示す)；

又はその生理的に許容される溶媒和物。

【請求項 2】

(6 β ,11 β ,16 α ,17 α)-17-({[(1,1-ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸シアノメチルである、請求項 1 に記載の化合物。 20

【請求項 3】

(6 β ,11 β ,16 α ,17 α)-17-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸シアノメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

獣医又はヒトの医療に使用するための請求項 1～3 の何れか 1 項に記載の式(I)の化合物又はその生理的に許容される溶媒和物。

【請求項 5】

炎症性及び / 又はアレルギー性症状の治療用医薬を製造するための請求項 1～3 の何れか 1 項に記載の式(I)の化合物又はその生理的に許容される溶媒和物の使用。 30

【請求項 6】

請求項 1～3 の何れか 1 項に記載の式(I)の化合物又はその生理的に許容される溶媒和物を、所望により 1 種又はそれ以上の生理的に許容される希釈剤又は担体と混合して含む医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 1～3 の何れか 1 項に記載の式(I)の化合物又はその生理的に許容される溶媒和物、及び噴射剤としてのフッ化炭素又は水素含有クロロフッ化炭素を、場合により界面活性剤及び / 又は共溶媒と組み合わせて含む医薬エアゾール製剤。 40

【請求項 8】

別の治療活性剤を更に含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

上記別の治療活性剤が β_2 -アドレナリン受容体作動剤である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

炎症性及び / 又はアレルギー性症状のヒト又は動物被験者の治療方法であって、該ヒト又は動物被験者に有効量の請求項 1～3 の何れか 1 項に記載の式(I)の化合物又はその生理的に許容される溶媒和物を投与することを含む、上記治療方法。

【請求項 11】

50

(6, 11, 16, 17)-17-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸である化合物。

【請求項 1 2】

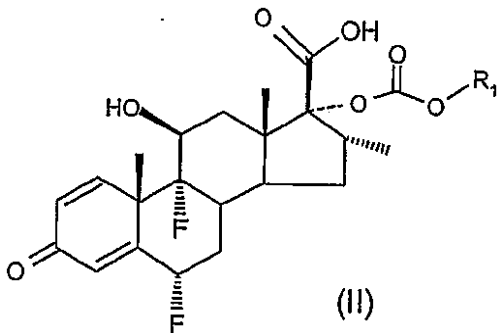
(6, 11, 16, 17)-17-({[(1,1-ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸である化合物。

【請求項 1 3】

式(II)のカルボン酸

【化 2】

10



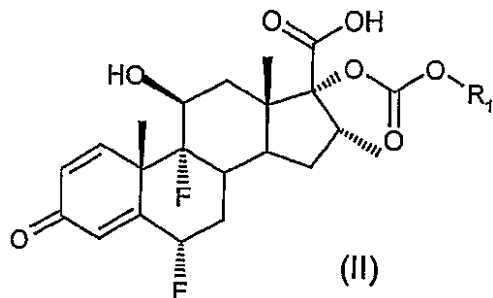
(式中、R₁ は請求項 1 で定義した通りである) を式 L-CH₂-CN の化合物 (式中、L は脱離基を示す) と反応させることを含む、式(I)の化合物の製造方法。

20

【請求項 1 4】

式(II)の化合物

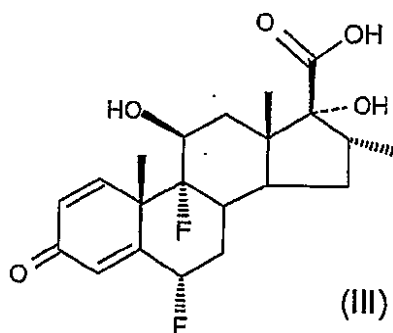
【化 3】



30

(式中、R₁ は請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項で定義した通りである) の製造方法であって、クロロホルメート R₁OCOCI 又は無水物 (R₁OCO)₂O を対応する式(III)の 17-ヒドロキシル誘導体

【化 4】



40

と反応させることを含む、上記製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アンドロスタン系列のグルココルチコイド受容体作動剤である化合物、及び

50

それらの製造方法に関する。本発明はまた、該化合物を含有する医薬製剤、並びにその治療的使用、特に炎症性及びアレルギー性症状を治療するための使用に関する。

【背景技術】

【0002】

抗炎症特性を有するグルココルチコステロイドは公知であり、炎症性障害又は疾患、例えば喘息又は鼻炎の治療のために広く使用されている。抗炎症活性を有すると言われるアンドロスタン17-カルボネート化合物は米国特許 4,996,335 に開示されている。Drugs of Today 2000, 36(5), 313-320 は、アレルギー性気道疾患を治療するためのロテブレドノールエタポネートを開示している。本発明者らは、新規系列のアンドロスタン17-カルボネート誘導体を同定した。

10

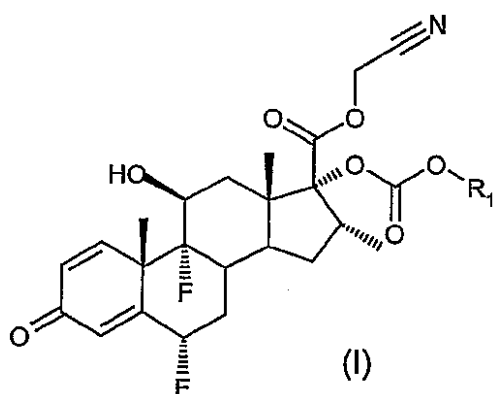
【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0003】

従って、本発明の一つの態様によれば、式(I)の化合物：

【化1】



20

【0004】

(式中、

R_1 は 1,1-ジメチルエチル基又は 1,1-ジメチルプロピル基を示す) ;
又はその生理的に許容される溶媒和物が提供される。

30

【0005】

溶媒和物の例は、水和物を包含する。

【0006】

以下で、本発明に係る化合物への言及は、式(I)の化合物及びその溶媒和物の両者を包含する。

【0007】

一つの好ましい式(I)の化合物は：

(6,11,16,17)-17-([[(1,1-ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル]オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸シアノメチルである。

40

【0008】

別の好ましい式(I)の化合物は：

(6,11,16,17)-17-([[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル]オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸シアノメチルである。

【0009】

本発明の式(I)の化合物は、特に局所投与において、例えばそれらがグルココルチコイド受容体に結合し、かつその受容体を介した反応を許さないそれらの能力により示される、潜在的に有益な抗炎症性又は抗アレルギー性効果を有する。従って、式(I)の化合物は、炎症性及び/又はアレルギー性障害の治療において潜在的に有用である。

50

【 0 0 1 0 】

本発明の化合物が実用性を有し得る疾患状態の例は、皮膚疾患、例えば湿疹、乾癬、アレルギー性皮膚炎、神経皮膚炎、掻痒及び過敏反応；鼻、喉又は肺の炎症性症状、例えば喘息（アレルゲン誘導性喘息反応を包含する）、鼻炎（花粉症を包含する）、鼻ポリープ、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎及び線維症；炎症性腸症状、例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病；並びに自己免疫疾患、例えば関節リウマチを包含する。

【 0 0 1 1 】

本発明の化合物はまた、結膜及び結膜炎の治療に使用することができる。

【 0 0 1 2 】

本明細書において治療への言及は、予防並びに確立した症状の治療にまで拡張することが当業者には分かるだろう。

10

【 0 0 1 3 】

上記のように、式(1)の化合物は、ヒト又は獣医の医療において、特に抗炎症剤及び抗アレルギー剤として有用であり得る。

【 0 0 1 4 】

従って、本発明のもう一つの態様として、ヒト又は獣医の医療において、特に炎症性及び／又はアレルギー性症状の患者の治療に使用するための式(1)の化合物又はその生理的に許容される溶媒和物が提供される。

【 0 0 1 5 】

本発明の別の態様によれば、炎症性及び／又はアレルギー性症状の患者の治療用医薬を製造するための式(1)の化合物又はその生理的に許容される溶媒和物の使用が提供される。

20

【 0 0 1 6 】

もう一つの又は代わりの態様において、炎症性及び／又はアレルギー性症状のヒト又は動物被験者の治療方法であって、該ヒト又は動物被験者に有効量の式(1)の化合物又はその生理的に許容される溶媒和物を投与することを含む、上記治療方法が提供される。

【 0 0 1 7 】

本発明に係る化合物は任意の便利な方法で投与するために製剤することができ、従って本発明はまたその範囲内に、式(1)の化合物又はその生理的に許容される溶媒和物を、所望により1種又はそれ以上の生理的に許容される希釈剤又は担体と混合して含む医薬組成物を包含する。

30

【 0 0 1 8 】

更に、成分を混合することを含むこのような医薬組成物の製造方法が提供される。

【 0 0 1 9 】

本発明の化合物は、例えば経口、鼻内、口腔、舌下、非経口、局所又は直腸投与、特に局所投与のために製剤することができる。

【 0 0 2 0 】

本明細書で用いられる局所投与は、吹送及び吸入による投与を包含する。局所投与のための種々のタイプの調製物の例は、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、フォーム、経皮パッチにより送出するための調製物、粉末、スプレー、エアゾール、吸入器若しくは吹送器で使用するためのカプセル又はカートリッジ又は滴剤（例えば点眼剤又は点鼻剤）、噴霧のための溶液／懸濁液、坐剤、ペッサリー、停留浣腸、及び嚙むか若しくは舐める錠剤又はペレット（例えばアフター性潰瘍の治療のため）又はリボソーム若しくはマイクロカプセル化調製物を包含する。

40

【 0 0 2 1 】

軟膏、クリーム及びゲルは、例えば、水性又は油性基剤を用い、好適な増粘剤及び／又はゲル化剤及び／又は溶剤を加えて製剤することができる。従ってこのような基剤は、例えば、水及び／又は油、例えば流動パラフィン又は植物油、例えばラッカセイ油若しくはナタネ油、又は溶剤、例えばポリエチレングリコールを包含し得る。基剤の性質により使用し得る増粘剤及びゲル化剤は、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステア

50

リルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、蜜蝋、カルボキシポリメチレン及びセルロース誘導体、及び／又はグリセリルモノステアレート及び／又は非イオン乳化剤を包含する。

【0022】

ローションは水性又は油性基剤を用いて形成することができ、また一般的に1種又はそれ以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤及び／又は増粘剤を含むだろう。

【0023】

外部適用のための粉末は、任意の好適な粉末基剤、例えばタルク、乳糖又は澱粉を用いて形成することができる。滴剤は、1種又はそれ以上の分散剤、可溶化剤、懸濁剤又は保存剤をも含む水性又は非水性基剤を用いて製剤することができる。

10

【0024】

スプレー組成物は、例えば水性溶液若しくは懸濁液として又は加圧バック、例えば計測用量吸入器から送出されるエアゾールとして、液化噴射剤を用いて製剤することができる。吸入に適するエアゾール組成物は懸濁液又は溶液の何れであってもよく、式(1)の化合物及び好適な噴射剤、例えばフッ化炭素又は水素含有クロロフッ化炭素又はその混合物、特にヒドロフルオロアルカン、とりわけ1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパン又はその混合物を一般的に含有する。エアゾール組成物は、当技術分野で周知の追加の製剤用助剤、例えば界面活性剤、例えばオレイン酸又はレシチン及び共溶媒、例えばエタノールを場合により含有することができる。

20

【0025】

有利には、本発明の製剤は好適な緩衝剤を加えて緩衝することができる。

【0026】

吸入器又は吹送器で使用するための、本発明の化合物及び好適な粉末基剤、例えば乳糖又は澱粉を含有する、例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジを製剤することができる。各カプセル又はカートリッジは一般的に20 µg ~ 10 mgの式(1)の化合物を含有することができる。別法として、本発明の化合物は乳糖のような賦形剤なしで存在することができる。

【0027】

本発明に係る局所用組成物中の式(1)の活性化合物の比率は、製造すべき製剤の正確なタイプに依存するが、一般的に0.001 ~ 10重量%の範囲内にあるだろう。しかしながら一般的に、大部分のタイプの調製物に有利に用いられる比率は、0.005 ~ 1%、好ましくは0.01 ~ 0.5%の範囲内であろう。しかしながら、吸入又は吹送のための粉末に用いられる比率は、0.1 ~ 5%の範囲内であろう。

30

【0028】

エアゾール製剤は、エアゾールの計測用量又は「一吹き(パフ)」が式(1)の化合物20 µg ~ 2000 µg、好ましくは約20 µg ~ 500 µgを含有するように調整することが好ましい。投与は1日1回又は1日数回、例えば2、3、4又は8回であってよく、毎回1、2又は3用量を与える。エアゾールによる全体的な1日量は100 µg ~ 10mg、好ましくは200 µg ~ 2000 µgの範囲内であろう。吸入器若しくは吹送器においてカプセル及びカートリッジにより送出される全体的な1日量又は計測用量は、エアゾール製剤によるものの一般的に2

40

【0029】

局所用調製物は1日当たり1回又はそれ以上の患部への塗布により投与することができ；皮膚部分の上には閉鎖包帯を有利に使用することができる。

【0030】

内部投与のために、本発明に係る化合物は、例えば経口、非経口又は直腸投与のための普通の方法で製剤することができる。経口投与のための製剤は、シロップ、エリキシル、粉末、顆粒、錠剤及びカプセルを包含し、これらは典型的に普通の助剤、例えば結合剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤、湿潤剤、懸濁剤、乳化剤、保存剤、緩衝塩、矯味矯臭剤、着色剤及び／又は甘味料を必要に応じて含有する。しかしながら、以下に記載するような投与

50

量単位形態が好ましい。

【0031】

内部投与のための調製物の好ましい形態は投与量単位形態、すなわち錠剤及びカプセルである。このような投与量単位形態は本発明の化合物を 0.1mg ~ 20mg、好ましくは 2.5 ~ 10mg 含有する。

【0032】

本発明に係る化合物は、全身的副腎皮質療法が適応される場合に内部投与によって一般的に与えることができる。

【0033】

一般論として、内部投与のための調製物は、関係する調製物のタイプに応じて 0.05 ~ 100% の活性成分を含有し得る。1日量は、治療される症状及び所望の治療期間に応じて 0.1mg ~ 60mg、例えば 5 ~ 30mg で変動してよい。

【0034】

徐放性又は腸溶コート製剤は、特に炎症性腸障害の治療のために有利であり得る。

【0035】

本発明に係る化合物及び医薬製剤は、1種又はそれ以上の他の治療剤、例えば抗炎症剤、抗コリン剤（特に $M_1/M_2/M_3$ 受容体拮抗剤）、 β_2 -アドレナリン受容体作動剤、抗感染剤（例えば抗生物質、抗ウイルス剤）又は抗ヒスタミン剤から選択されるものと組み合わせて使用するか又はそれらを含むことができる。従って本発明は、もう一つの態様において、式(1)の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物若しくは生理的機能性誘導体を、1種又はそれ以上の他の治療活性剤、例えば抗炎症剤（例えば別のコルチコステロイド又は NSAID）、抗コリン剤、 β_2 -アドレナリン受容体作動剤、抗感染剤（例えば抗生物質、抗ウイルス剤）又は抗ヒスタミン剤から選択されるものと一緒に含む組み合わせが提供される。式(1)の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物若しくは生理的機能性誘導体を、 β_2 -アドレナリン受容体作動剤、及び又は抗感染剤、及び / 又は PDE-4 阻害剤と一緒に含む組み合わせが好ましい。

【0036】

必要に応じて、他の治療成分を塩の形態で（例えばアルカリ金属若しくはアミン塩又は酸付加塩として）、又はプロドラッグの形態で、又はエステル（例えば低級アルキルエステル）として、又は溶媒和物（例えば水和物）として使用して、治療成分の活性及び / 又は安定性及び / 又は物理的特性（例えば溶解性）を最適化できることは、当業者に明らかであろう。

【0037】

本発明の化合物を β_2 -アドレナリン受容体作動剤と一緒に含む組み合わせが特に好ましい。

【0038】

β_2 -アドレナリン受容体作動剤の例は、サルメテロール（例えばラセミ体又は単一エナンチオマー、例えば R-エナンチオマーとして）、サルブタモール、フォルモテロール、サルメファモール、フェノテロール又はテルブタリン及びその塩、例えばサルメテロールのキシナホ酸塩、サルブタモールの硫酸塩若しくは遊離塩基又はフォルモテロールのフマル酸塩を包含する。長期作用性 β_2 -アドレナリン受容体作動剤、特に 24 時間にわたる治療効果を有するものが好ましい。

【0039】

β_2 -アドレナリン受容体作動剤の他の例は、カルモテロール、エタンテロール、ナミンテロール、クレンブレロール、ビルブテロール、フレロブテロール、レプロテロール、バムブテロール、インダカテロール及びその塩を包含する。

【0040】

好ましい β_2 -アドレナリン受容体作動剤は、WO 02/066422、WO 02/070490、WO 02/076933、WO 03/024439、WO 03/072539、WO 03/091204、WO 04/016578、WO 2004/022547、WO 2004/037807、WO 2004/037773、WO 2004/037768、WO 2004/039762、WO 2004/039766、WO 0

10

20

30

40

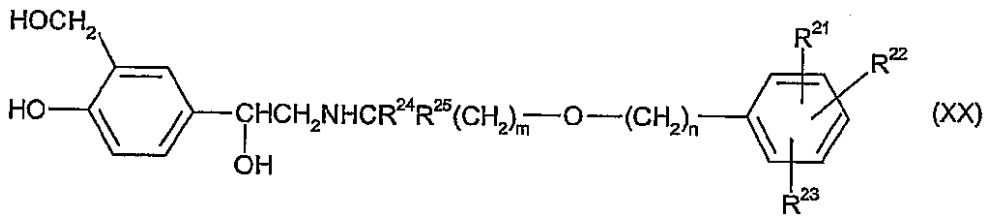
50

1/42193 及び WO 03/042160 に記載されたものを包含する。

【 0 0 4 1 】

特に好ましい α_2 -アドレナリン受容体作動剤は、式 (XX) の化合物：

【 化 2 】



10

【 0 0 4 2 】

又はその塩若しくは溶媒和物を包含し、式中：

m は 2 ~ 8 の整数であり；

n は 3 ~ 11 の整数であり、

但し、m + n は 5 ~ 19 であり、

R²¹ は -XSO₂NR²⁶R²⁷ であり、ここで、X は -(CH₂)_p- 又は C₂₋₆ アルキレンであり

；

R²⁶ 及び R²⁷ は水素、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、C(O)NR²⁸R²⁹、フェニル及びフェニル(C₁₋₄ アルキル)- から独立して選択され、

又は、R²⁶ 及び R²⁷ はそれらが結合している窒素と一緒に 5、6 又は 7 員の窒素含有環を形成し、そして R²⁶ 及び R²⁷ はそれぞれ場合によりハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシで置換された C₁₋₆ アルコキシ、-CO₂R²⁸、-SO₂NR²⁸R²⁹、-CONR²⁸R²⁹、-NR²⁸C(O)R²⁹、又は 5、6 若しくは 7 員のヘテロ環式環から選択される 1 又は 2 個の基で置換されており；

R²⁸ 及び R²⁹ は水素、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、フェニル及びフェニル(C₁₋₄ アルキル)- から独立して選択され；そして

p は 0 ~ 6、好ましくは 0 ~ 4 の整数であり；

R²² 及び R²³ は水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ、フェニル及び C₁₋₆ ハロアルキルから独立して選択され；そして

R²⁴ 及び R²⁵ は水素及び C₁₋₄ アルキルから独立して選択され、但し R²⁴ 及び R²⁵ の炭素原子の総数は 4 以下である。

【 0 0 4 3 】

特に好ましい α_2 -アドレナリン受容体作動剤は下記のものである：

3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンゼンスルホンアミド；

3-(3-{[7-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル]フェニル]エチル}-アミノ)ヘブチル]オキシ}プロピル)ベンゼンスルホンアミド；

4-({(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール)；

4-({(1R)-2-[(6-{4-[3-(シクロペンチルスルホニル)フェニル]ブトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール；

N-[2-ヒドロキシ-1-5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[[2-4-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]フェニル]エチル]アミノ]エチル]フェニル]ホルムアミド；

N-2{2-[4-(3-フェニル-4-メトキシフェニル)アミノフェニル]エチル}-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノン-5-イル)エチルアミン；及び

5-({(R)-2-(2-{4-[4-(2-アミノ-2-メチル-プロポキシ)-フェニルアミノ]-フェニル}-エチルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル}-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン。

【 0 0 4 4 】

好適な抗炎症剤はコルチコステロイドを包含する。本発明の化合物と組み合わせて使用し得る好適なコルチコステロイドは、経口及び吸入コルチコステロイド又は抗炎症活性を

50

有するそれらのプロドラッグである。例は、メチルプレゾニドロン、プレゾニドロン、フルチカゾンプロピオン酸エステル、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸 S-フルオロメチルエステル、フルオロメチルエステル、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸 S-フルオロメチルエステル、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸 S-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)エステル、ベクロメタゾンエステル（例えば 17-プロピオン酸エステル又は 17,21-ジプロピオン酸エステル）、ブデゾニド、フニゾリド、モメスタゾンエステル（例えばフロ酸エステル）、トリアムシノロンアセトニド、ロフレボニド、シクレゾニド（16,17-[[（R）-シクロヘキシルメチレン]ビス（オキシ）]-11,21-ジヒドロキシ-プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン）、ブチキソコルトプロピオン酸エステル、RPR-106541 及び ST-126 を包含する。好ましいコルチコステロイドは、フルチカゾンプロピオン酸エステル、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸 S-フルオロメチルエステル及び 6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸 S-フルオロメチルエステルを包含する。コルチコステロイドの更なる例は、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-(2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピルカルボニル)オキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸 S-シアノメチルエステル及び 6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-(1-メチルシクロプロピルカルボニル)オキシ-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸 S-フルオロメチルエステルを包含する。

【0045】

転写活性化よりも転写抑制に対して選択性を有することがあり、併用療法に有用なことがあるグルココルチコイド作用を有する非ステロイド系化合物は、次の特許で保護されているものを包含する：WO 03/082827、WO 01/10143、WO98/54159、WO 04/005229、WO 04/009016、WO 04/009017、WO 04/018429、WO 03/104195、WO 03/082787、WO 03/082280、WO 03/059899、WO 03/101932、WO 02/02565、WO 01/16128、WO 00/66590、WO 03/086294、WO 04/026248、WO 03/061651、WO 03/08277。

【0046】

好適な抗炎症剤は、非ステロイド系抗炎症剤（NSAID）を包含する。

【0047】

好適な NSAID は、クロモグリク酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害剤（例えばテオフィリン、PDE4 阻害剤又は混合 PDE3/PDE4 阻害剤）、ロイコトリエン拮抗剤、ロイコトリエン合成の阻害剤（例えばモンテルカスト）、iNOS 阻害剤、トリプターゼ及びエラスターゼ阻害剤、ベータ-2 インテグリン拮抗剤及びアデノシン受容体作動剤又は拮抗剤（例えばアデノシン 2a 作動剤）、サイトカイン拮抗剤（例えばケモカイン拮抗剤、例えば CCR3 拮抗剤）又はサイトカイン合成の阻害剤、又は 5-リボキシゲナーゼ阻害剤を包含する。好適な他の β_2 -アドレナリン受容体作動剤は、サルメテロール（例えばキシナホ酸エステルとして）、サルブタモール（例えば硫酸塩又は遊離塩基として）、フォルモテロール（例えばフマル酸塩として）、フェノテロール又はテルブタリン及びその塩を包含する。iNOS（誘導性酸化窒素シンターゼ阻害剤）は経口投与のために好ましい。好適な iNOS 阻害剤は、WO 93/13055、WO 98/30537、WO 02/50021、WO95/34534 及び WO99/62875 に開示されたものを包含する。好適な CCR3 阻害剤は、WO02/26722 に開示されたものを包含する。

【0048】

10

20

30

40

50

吸入に適応した製剤の場合には特に、ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤と組み合わせた式(1)の化合物の使用が特に興味深い。本発明のこの態様に有用な PDE4 特異的阻害剤は、PDE4 阻害を阻害することが知られているか又は PDE4 阻害剤として作用することが発見されている任意の化合物であってよく、それらは PDE4 阻害剤のみであって、PDE ファミリーの他のメンバー、例えば PED3 及び PDE5、並びに PDE4 を阻害する化合物ではない。

【0049】

興味深い化合物は、シス-4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン及びシス-[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール] を包含する。また、1996年9月3日発行の米国特許 5,552,438 に記載されているシス-4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサン-1-カルボン酸 (シロミラストとしても知られている) 及びその塩、エステル、プロドラッグ又は物理形態であり; この特許及びこれが開示している化合物は参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【0050】

興味深い他の化合物は、Elbion からの AWD-12-281 (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98; CAS 参照番号 247584020-9); NCS-613 と命名された 9-ベンジルアデニン誘導体 (INSERM); Chiroscience and Schering-Plough からの D-4418; CI-1018 (PD-168787) と命名されかつ Pfizer によるベンゾジアゼピン PDE4 阻害剤; ベンゾジオキサールと確認され Kyowa Hakko により WO 99/16766 に開示されたベンゾジアゼピン PDE4 阻害剤; Kyowa Hakko からの K-34; Napp からの V-11294A (Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); Byk-Gulden からのロフルミラスト (CAS 参照番号 162401-32-3) 及びフトラジノン (WO99/47505, その開示は参照により本明細書に組み込まれる); プマフェントリン、(-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2-メチルベンゾ[c][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンズアミド、これは Byk-Gulden、現在は Altana により製造されかつ公表された混合 PDE3/PDE4 阻害剤である; Almirall-Prodesfarma により開発中のアロフィリン; Vernalis からの VM554/UM565; 又は T-440 (Tanabe Seiyaku; Fujii, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162)、及び T2585 を包含する。

【0051】

興味深い更なる化合物は、公開国際特許出願 WO04/024728 (Glaxo Group Ltd)、PCT/EP 2003/014867 (Glaxo Group Ltd) 及び PCT/EP2004/005494 (Glaxo Group Ltd) に開示されている。

【0052】

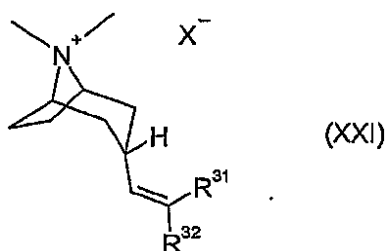
好適な抗コリン剤は、ムスカリン性受容体において拮抗剤として作用する化合物、特に M_1 又は M_3 受容体の拮抗剤、 M_1/M_3 若しくは M_2/M_3 受容体の二重拮抗剤又は $M_1/M_2/M_3$ 受容体の総拮抗剤である化合物である。吸入による投与のための例示的な化合物は、イプラトロピウム (例えば臭化物として、CAS 22254-24-6、Atrovent の名称で販売されている)、オキシトロピウム (例えば臭化物として、CAS 30286-75-0) 及びチオトロピウム (例えば臭化物として、CAS 136310-93-5、Spiriva の名称で販売されている) を包含する。同様に興味深いものはレバトロペート (例えば臭化水素酸塩として、CAS 262586-79-8) 及び WO 01/04118 に開示されている LAS-34273 である。経口投与のための例示的な化合物は、ピレンゼピン (CAS 28797-61-7)、ダリフェナシン (CAS 133099-04-4、又は Enablex の名称で販売されている臭化水素酸塩については CAS 133099-07-7)、オキシブチニン (CAS 5633-20-5、Ditropan の名称で販売されている)、テロジリン (CAS 15793-40-5)、トルテロジン (CAS 124937-51-5、又は酒石酸塩については CAS 124937-52-6、Detrol の名称で販売されている)、オチロリウム (例えば臭化物として、CAS 26095-59-0

、Spasmomen の名称で販売されている)、塩化トロスピウム (CAS 10405-02-4) 及びソリフェナシン (CAS 242478-37-1、又は YM-905 としても知られておりかつ Vesicare の名称で販売されているコハク酸塩については CAS 242478-38-2) を包含する。

【0053】

他の好適な抗コリン剤は、米国特許出願 60/487981 に開示されている式 (XXI) の化合物を包含する：

【化3】



10

【0054】

式中、トロパン環に結合するアルキル鎖の好ましい配置はエンドであり；

R^{31} 及び R^{32} は独立して、好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状の低級アルキル基、5 ~ 6 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、6 ~ 10 個の炭素原子を有するシクロアルキル-アルキル基、2-チエニル、2-ピリジル、フェニル、4 個以下の炭素原子を有するアルキル基で置換されたフェニル及び 4 個以下の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されたフェニルからなる群から選択され；

20

X^- は N 原子の正電荷に関与する陰イオンを示す。 X^- は塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩及びトルエンスルホン酸塩であってよいが、これらに限定されることなく、

例えば下記のものを含む：

(3-エンド)-3-(2,2-ジ-2-チエニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンブロミド；

(3-エンド)-3-(2,2-ジフェニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンブロミド；

(3-エンド)-3-(2,2-ジフェニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタン 4-メチルベンゼンスルホネート；

30

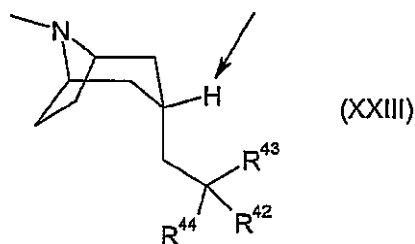
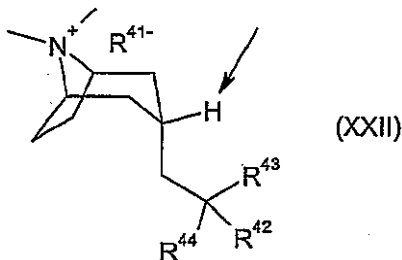
(3-エンド)-8,8-ジメチル-3-[2-フェニル-2-(2-チエニル)エテニル]-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンブロミド；及び / 又は

(3-エンド)-8,8-ジメチル-3-[2-フェニル-2-(2-ピリジニル)エテニル]-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンブロミド。

【0055】

更なる好適な抗コリン剤は、米国特許出願 60/511009 に開示されている式 (XXII) 又は (XXIII) の化合物を包含する：

【化4】



40

【0056】

式中：

指示した H 原子はエキソ位であり；

R^{41} は N 原子の正電荷に関与する陰イオンを示す。 R^{41} は塩化物、臭化物、ヨウ化物

50

、硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩及びトルエンスルホン酸塩であってよいが、これらに限定されることなく；

R^{42} 及び R^{43} は独立して、直鎖状又は分枝状の低級アルキル基（好ましくは 1 ～ 6 個の炭素原子を有する）、シクロアルキル基（5 ～ 6 個の炭素原子を有する）、シクロアルキル-アルキル基（6 ～ 10 個の炭素原子を有する）、ヘテロシクロアルキル（5 ～ 6 個の炭素原子及びヘテロ原子として N 又は O を有する）、ヘテロシクロアルキル-アルキル（6 ～ 10 個の炭素原子及びヘテロ原子として N 又は O を有する）、アリール、場合により置換されたアリール、ヘテロアリール及び場合により置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{44} は (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_{12}) シクロアルキル、 (C_3-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_1-C_6) アルキル (C_3-C_{12}) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルキル (C_3-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_1-C_6) アルキル-アリール、 (C_1-C_6) アルキル-ヘテロアリール、 $-OR^{45}$ 、 $-CH_2OR^{45}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2O(CO)R^{46}$ 、 $-CO_2R^{47}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(R^{47})SO_2R^{45}$ 、 $-SO_2N(R^{47})(R^{48})$ 、 $-CON(R^{47})(R^{48})$ 、 $-CH_2N(R^{48})CO(R^{46})$ 、 $-CH_2N(R^{48})SO_2(R^{46})$ 、 $-CH_2N(R^{48})CO_2(R^{45})$ 、 $-CH_2N(R^{48})CONH(R^{47})$ からなる群から選択され；

R^{45} は (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキル (C_3-C_{12}) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルキル (C_3-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_1-C_6) アルキル-アリール、 (C_1-C_6) アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{46} は (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_{12}) シクロアルキル、 (C_3-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_1-C_6) アルキル (C_3-C_{12}) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルキル (C_3-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_1-C_6) アルキル-アリール、 (C_1-C_6) アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{47} 及び R^{48} は独立して、H、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_{12}) シクロアルキル、 (C_3-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_1-C_6) アルキル (C_3-C_{12}) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルキル (C_3-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_1-C_6) アルキル-アリール、及び (C_1-C_6) アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択され、例えば下記のものを含む：

(エンド)-3-(2-メトキシ-2,2-ジ-チオフエン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオニトリル；

(エンド)-8-メチル-3-(2,2,2-トリフェニル-エチル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオンアミド；

3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオン酸；

(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタプロミド；

3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロパン-1-オール；

N-ベンジル-3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオンアミド；

(エンド)-3-(2-カルバモイル-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

1-ベンジル-3-[3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-尿素；

1-エチル-3-[3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-尿素；

10

20

30

40

50

N-[3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-アセトアミド；

N-[3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-ベンズアミド；

3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジ-チオフエン-2-イル-プロピオンニトリル；

(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジ-チオフエン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

N-[3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-ベンゼンスルホンアミド；

[3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-尿素；

N-[3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-メタンスルホンアミド；及び/又は

(エンド)-3-{2,2-ジフェニル-3-[(1-フェニル-メタノイル)-アミノ]-プロピル}-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンブロミド。

【0057】

本発明による有用なより好ましい化合物は、下記のものを含む：

(エンド)-3-(2-メトキシ-2,2-ジ-チオフエン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンブロミド；

(エンド)-3-(2-カルバモイル-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジ-チオフエン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；及び/又は

(エンド)-3-{2,2-ジフェニル-3-[(1-フェニル-メタノイル)-アミノ]-プロピル}-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンブロミド。

【0058】

好適な抗ヒスタミン剤（H1 受容体拮抗剤とも呼ばれる）は、H1 受容体を阻害し、かつヒトへの使用に安全であることが知られている多数の拮抗剤の1種又はそれ以上を含む。第一世代の拮抗剤は、エタノールアミン、エチレンジアミン及びアルキルアミンの誘導体、例えばジフェニルヒドラミン、ピリルアミン、クレマスチン、クロロフェニルアミンを含む。鎮静作用のない第二世代の拮抗剤は、イオラチジン、デスロラチジン、テルフェナジン、アステミゾール、アクリバスチン、アゼラスチン、レボセチリジン、フェキソフェナジン及びセチリジンを包含する。

【0059】

好ましい抗ヒスタミン剤の例は、ロラチジン、デスロラチジン、フェキソフェナジン及びセチリジンを包含する。

【0060】

従って本発明は、もう一つの態様において、式(1)の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物又は生理的に許容される機能性誘導体を、PDE4 阻害剤と一緒に含む組み合わせを提供する。

【0061】

従って本発明は、もう一つの態様において、式(1)の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物又は生理的に許容される機能性誘導体を、 β_2 -アドレナリン受容体作動剤と一緒に含む組み合わせを提供する。

【0062】

10

20

30

40

50

従って本発明は、もう一つの態様において、式(I)の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物又は生理的に許容される機能性誘導体を、抗コリン剤と一緒に含む組み合わせを提供する。

【0063】

従って本発明は、もう一つの態様において、式(I)の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物又は生理的に許容される機能性誘導体を、抗ヒスタミン剤と一緒に含む組み合わせを提供する。

【0064】

従って本発明は、もう一つの態様において、式(I)の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物又は生理的に許容される機能性誘導体を、PDE4 阻害剤及び β_2 -アドレナリン受容体作動剤と一緒に含む組み合わせを提供する。

10

【0065】

従って本発明は、もう一つの態様において、式(I)の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物又は生理的に許容される機能性誘導体を、抗コリン剤及び PDE-4 阻害剤と一緒に含む組み合わせを提供する。

【0066】

上記の組み合わせは、好都合には医薬製剤の形態で使用するために提示することができ。従って、上記の組み合わせを医薬上許容される希釈剤又は担体と一緒に含む医薬製剤は、本発明のもう一つの態様を示す。

【0067】

20

このような組み合わせの個々の化合物は、個別の又は複合した医薬製剤で、順次又は同時の何れによっても投与することができる。好ましくは、このような組み合わせの個々の化合物は、複合した医薬組み合わせで同時に投与することができる。公知の治療剤の適切な用量は、当業者には容易に分かるだろう。

【0068】

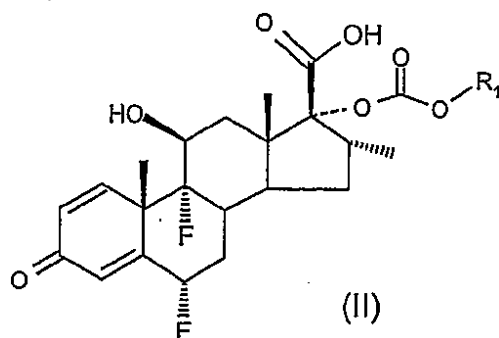
式(I)の化合物及びその溶媒和物は、本発明のもう一つの態様を構成する下記の方法により製造することができる。

【0069】

式(I)の化合物を製造するための本発明に係る方法は、式(II)のカルボン酸

【化5】

30



【0070】

40

(式中、R₁ は上記で定義した通りである)を式 L-CH₂-CN の化合物(式中、L は脱離基を示す)と反応させることを含む。

【0071】

この方法において、式(II)の化合物は、式 L-CH₂-CN の化合物(式中、L は脱離基、例えばハロゲン原子、トシル又はメシル基等を示す)と標準的な条件下で反応させることができる。例えば、この反応は、不活性極性有機溶剤、例えば N,N-ジメチルホルムアミド中で、塩基、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムの存在下に行うことができる。

【0072】

式(II)の化合物は、好都合には、塩として(このような塩が結晶形態で製造できる場合)又は溶媒和物として採用することができる。

50

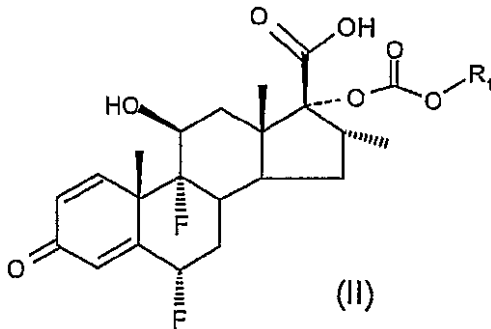
【 0 0 7 3 】

式 $L-CH_2-CN$ の化合物は公知であるか、又は公知方法により製造することができる。

【 0 0 7 4 】

本発明のもう一つのの実施形態において、式(II)の化合物

【化 6】



10

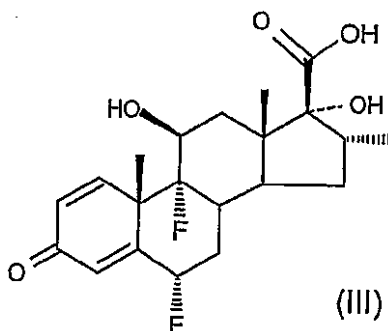
【 0 0 7 5 】

(式中、 R_1 は式(I)の化合物のために定義した通りである) が提供される。

【 0 0 7 6 】

式(II)の化合物は、対応する式(III)の17 -ヒドロキシル誘導体：

【化 7】



20

【 0 0 7 7 】

(式中、 R_1 は上記で定義した通りである) から、ピリジン溶液中でクロロホルメート $R_1OCOC l$ 又は好ましくは無水物 $(R_1OCO)_2O$ と反応させることにより製造することができる。

30

【 0 0 7 8 】

式(III)の化合物及びその合成は、G. H. Phillipps et al., Journal of Medicinal Chemistry, (1994), 37, 3717-3729 に記載されている。

【 0 0 7 9 】

下記の式(II)の化合物は新規であり、本発明の一態様を形成する：

(6, 11, 16, 17)-17-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボキシレート；

40

(6, 11, 16, 17)-17-({[(1,1-ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボキシレート。

【 0 0 8 0 】

式(I)の化合物及び / 又はその溶媒和物はグルココルチコイド受容体において作動作用を示す。

【 0 0 8 1 】

式(I)の化合物及び / 又はその溶媒和物は良好な抗炎症特性を示すことができ、予測可能な薬物動態学的及び薬力学的挙動を有する。それらはまた、例えば、プロゲステロン受容体よりもグルココルチコイド受容体に対して上昇した選択性及び / 又は転写活性化より

50

もグルココルチコイド受容体媒介転写抑制に対して上昇した選択性により示される魅力的な副作用プロファイルを有し得る。そしてそれらはヒト患者における従来の治療方法と適合し易い。

【 0 0 8 2 】

下記の非限定的実施例により包含を説明する：

【実施例】

【 0 0 8 3 】

一般

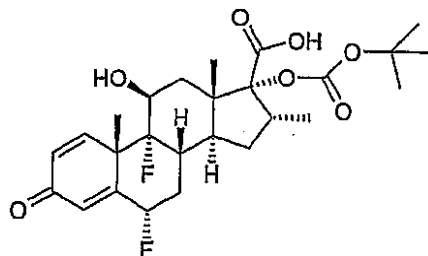
クロマトグラフィー精製は、Varian から市販されているBond Elut シリカゲルカートリッジを用いて行った。これらのカートリッジは使用前にジクロロメタンで前調整した。LCMS は Supelcosil LCABZ+PLUS カラム (3.3 cm x 4.6 mm ID) 上で行い、水中の 0.1% HCO₂H 及び 0.01 M 酢酸アンモニウム (溶剤 A)、並びにアセトニトリル中の0.05% HCO₂H 及び5% 水 (溶剤 B) で次の溶離勾配を用いて溶離した：3 ml/分の流速で 0~0.7分間 0%B、0.7~4.2分間 100%B、4.2~5.3分間 0%B、5.3~5.5分間 0%B。質量スペクトルは、Fisons VG Platformf分光計上でエレクトロスプレー正及び負モード (ES+ve 及び ES-ve) を用いて記録した。

【 0 0 8 4 】

中間体の例

中間体 1：(6,11,16,17)-17-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸

【化 8】



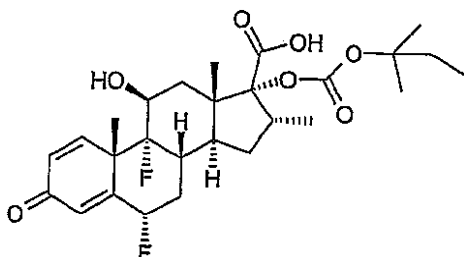
【 0 0 8 5 】

ビス(1,1-ジメチルエチル)カルボネート(121mg, 0.56mmol)を、ピリジン(5ml)中の(6,11,16,17)-6,9-ジフルオロ-11,17-ジヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸 (G. H. Phillipps et al., (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729)(200mg, 0.5mmol)の攪拌溶液に加え、この混合物を室温で一夜攪拌した。溶剤を蒸発させ、残留物を 2M 塩酸(20ml)と共に攪拌し、生成した沈殿を濾過により集め、水洗し、60℃で真空乾燥して表題の化合物を得た：LCMS 保持時間 3.27分。

【 0 0 8 6 】

中間体 2：(6,11,16,17)-17-({[(1,1-ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸

【化 9】



【 0 0 8 7 】

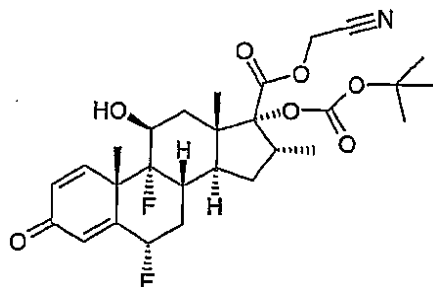
ビス(1,1-ジメチルプロピル)ジカルボネートから、(6,11,16,17)-17-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体 1)のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.38分。

【0088】

実施例

実施例 1 : (6,11,16,17)-17-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸シアノメチル

【化 10】

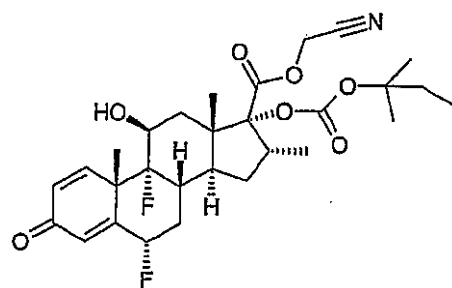


【0089】

炭酸ナトリウム(321mg, 3mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(3ml)中の(6,11,16,17)-17-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体 1)(150mg, 0.3mmol)の溶液に窒素下に加え、この混合物を室温で15分間攪拌し、次いで氷中で冷却した。プロモアセトニトリル(55μl, 0.815mmol)を加え、この混合物を室温に温まらせ、一夜攪拌した。ジエチルアミン(40μl, 0.51mmol)を加え、次いでこの混合物を2M塩酸(20ml)に滴下した。生成物を酢酸エチル中に抽出し、抽出物を乾燥し、蒸発させ、Bond Elutカートリッジ上で0~100%シクロヘキサン/エーテル勾配を用いて精製して、表題の化合物を得た(123mg): LCMS 保持時間 3.51分、m/z 536 MH⁺

実施例 2 : (6,11,16,17)-17-({[(1,1-ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸シアノメチル

【化 11】



【0090】

実施例 2は、(6,11,16,17)-17-({[(1,1-ジメチルプロピル)オキシ]カルボニル}オキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸(中間体 2)から、実施例 1のために記載したのと同様の方法を用いて製造した。LCMS 保持時間 3.59分、m/z 550 MH⁺

薬理学的活性

薬理学的活性はグルココルチコイド作動剤活性の機能性インビトロアッセイで評価することができる。

【0091】

グルココルチコイド作動剤の転写抑制活性のアッセイ

10

20

30

40

50

K.P.Ray et al. により Biochem J. (1997), 328, 707-715 に記載されたアッセイに基づく機能性アッセイは、グルココルチコイド作動剤の転写抑制活性の尺度を与える。sPAP (分泌アルカリホスファターゼ) に結合した ELAM 遺伝子プロモーターに由来する NF- B 反応性エレメントを含有するリポーター遺伝子で安定的にトランスフェクトした A549 細胞を、適切な用量の試験化合物で 37 で 1 時間処理する。次いで細胞を腫瘍壊死因子 (TNF, 10ng/ml) で 16 時間刺激し、その時間に生成したアルカリホスファターゼを標準的比色分析アッセイにより測定する。用量反応曲線を作成し、それから EC_{50} 値を推定した。

【 0 0 9 2 】

実施例 1 及び 2 の pEC_{50} 値は、このアッセイで >10 であった。

【 0 0 9 3 】

グルココルチコイド作動剤の転写活性化活性のアッセイ

R.J.H. Austin et al. により Eur Resp J. (2002), 20, 1386-1392 に記載されたアッセイに基づく機能性アッセイは、化合物が遺伝子発現を直接転写活性化する能力を測定する。レニラルシフェラーゼに結合したマウス乳癌ウイルスの長い末端反復 (MMTV-LTR) を含有するリポーター遺伝子で安定的にトランスフェクトした A549 細胞を、適切な用量の試験化合物で 37 で 6 時間処理した。次いで細胞内に存在するルシフェラーゼ活性の量を好適な基質とのインキュベーション後に放出された光を測定することによって決定する。用量反応曲線を作成し、それから EC_{50} 値を推定した。また、それからデキサメタゾン (100%) に対する最大反応を計算する。

【 0 0 9 4 】

実施例 1 及び 2 の化合物は、このアッセイで $<10\%$ の最大反応を示した。

【 0 0 9 5 】

プロゲステロン受容体活性のアッセイ

密度が細胞密集度 80% の CV-1 細胞の T225 フラスコを PBS で洗浄し、0.25% トリプシンを用いてフラスコから分離し Sysmex KX-21N を用いて計数した。10% ハイクローン、2mM L-グルタミン酸塩及び 1% Pen/Strep を含有する DMEM 中に細胞を 140 細胞/ μ l で希釈し、10% PRb-BacMam 及び 10% MMTV-BacMam で形質導入した。化合物を必要濃度で含有する白色 Nunc 384 ウェルプレートの各ウェルに、懸濁細胞 70ml を分配した。24 時間後に 10 μ l の Steady Glo をプレートの各ウェルに加えた。プレートを暗所で 10 分間インキュベートした後、Viewlux リーダー上で読み取った。用量反応曲線を作成し、それから pEC_{50} 値を推定した。

【 0 0 9 6 】

実施例 1 及び 2 の化合物の pEC_{50} 値は、このアッセイで <7 であった。

【 0 0 9 7 】

明細書及び請求項の全体を通して、文脈が別のことを要求しない限り、「含む (comprise)」、並びに「comprises」及び「comprising」のような変化は、記載した整数若しくは手段又は整数の群を包含することを意味するが、他の何れかの整数若しくは手段又は整数若しくは手段の群を除外することを意味するものではないと理解されるだろう。

【 0 0 9 8 】

この明細書及び請求項が構成要素をなす出願は、任意の後願に関して優先権のための基礎として使用することができる。このような後願は、本明細書に記載された任意の特色又は特色の組み合わせに指向することができる。それらは、生成物、組成物、又は使用の請求項の形を取ってよく、一例としてかつ例外なく、本願請求項を包含することができる。

【 0 0 9 9 】

本願に記載した特許及び特許出願は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000150

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07J41/00	C07J3/00	A61P5/44 A61P37/00 A61K31/56
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07J A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 996 335 A (BODOR ET AL) 26 February 1991 (1991-02-26) cited in the application column 53; examples 7A-27 column 66; examples 7C-1, 7C-2	1-14
A	RACHWAL S ET AL: "Chemistry of loteprednol etabonate and related steroids. II. Reactions at ring C and NMR structural studies of the resulting compounds" STERIODS 1998 UNITED STATES, vol. 63, no. 4, 1998, pages 193-201, XP004122439 ISSN: 0039-128X page 196; compound 11	1-14
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 April 2006		Date of mailing of the international search report 19/04/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Duval, E

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000150

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/005451 A (GLAXO GROUP LIMITED; BIGGADIKE, KEITH; JOHN, MATTHEW, PETER; NEEDHAM,) 20 January 2005 (2005-01-20) page 34; example 10	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/000150

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4996335	A	26-02-1991	NONE	
WO 2005005451	A	20-01-2005	AU 2004255854 A1	20-01-2005
			AU 2004255855 A1	20-01-2005
			CA 2531905 A1	20-01-2005
			CA 2531911 A1	20-01-2005
			WO 2005005452 A1	20-01-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/04	(2006.01)	A 6 1 P 11/04	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
		A 6 1 P 27/02	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74)代理人 100130443

弁理士 遠藤 真治

(72)発明者 ビガダイク, キース

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ニーダム, デボラ

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 DA08 MA01 MA04 MA13 NA14 ZA33
ZA34 ZA59 ZA66 ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15
4C091 AA01 BB03 BB05 CC03 CC06 DD01 EE07 FF04 FF13 GG01
HH03 JJ03 KK12 LL01 MM03 NN04 PA03 PA09 PA12 PB01
QQ01 RR08