

(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2016-531852

(P2016-531852A)

(43) 公表日 平成28年10月13日 (2016. 10. 13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 J 71/00 (2006. 01)	C 0 7 J 71/00 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/58 (2006. 01)	A 6 1 K 31/58	4 C 0 9 1
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 11/06 (2006. 01)	A 6 1 P 11/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 75 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-516578 (P2016-516578)
 (86) (22) 出願日 平成26年9月25日 (2014. 9. 25)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年4月26日 (2016. 4. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/057497
 (87) 国際公開番号 W02015/048316
 (87) 国際公開日 平成27年4月2日 (2015. 4. 2)
 (31) 優先権主張番号 61/882, 444
 (32) 優先日 平成25年9月25日 (2013. 9. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 505298467
 ヴァン アンデル リサーチ インスティ
 テュート
 アメリカ合衆国 ミシガン 49503,
 グランド ラピッズ, エヌイー, ボ
 ストウィック アベニュー 333

最終頁に続く

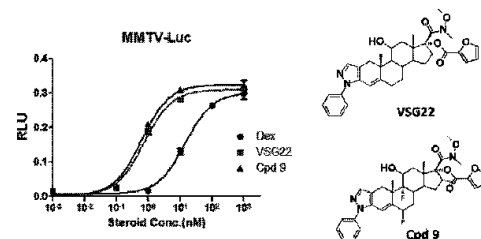
(54) 【発明の名称】 非常に強力なグルココルチコイド

(57) 【要約】

本発明は、新規なグルココルチコイド化合物に関する。
 本発明はまた、これらの化合物の使用法、これらの化合物の合成、ならびに前記グルココルチコイド化合物を含む組成物および製剤、ならびにそれらの使用に関する。構造に基づく設計は、非常に改善された効力を有するいくつかの新規なグルココルチコイドの合成につながった。総合すると、これらの結果は、グルココルチコイドの効力の重要な構造機構を明らかにし、非常に強力なグルココルチコイドを開発するための合理的根拠を提供する。

C

Figure 6 continued

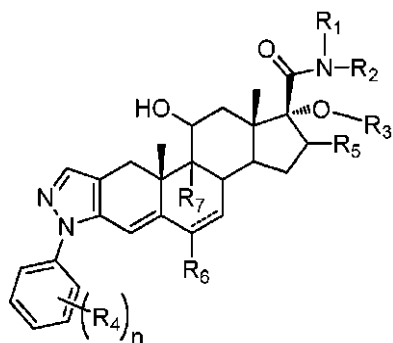


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 5 7】



式 I

(式中

【化 5 8】

は結合であるか、または存在せず、

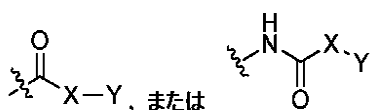
R_1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OH$ またはアルコキシであり、 R_1 は、場合により置換されており；

R_2 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、 R_2 は、場合により置換されており；

R_3 は、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OH$ またはアルコキシであり、 R_3 は、場合により置換されており；

各 R_4 は独立して、水素、

【化 5 9】



(式中、 X は、 $-O-$ または $-NH-$ であり、 Y は、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アルコキシ、 $-OH$ 、ハロアルキルまたはスルホニルである) であり、 R_4 は、場合により置換されており；

R_5 は、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R_6 は、水素またはハロであり；

R_7 は、水素またはハロであり；

n は、0、1、2、3、4 または 5 である) またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 がそれぞれ独立して、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、 CN 、カルボキシルまたはオキソで場合により置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 が、水素、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、 $-OH$ またはアルコキシである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_1 が $-OH$ またはアルコキシである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

10

20

30

40

50

R_1 がアルコキシである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_1 がメトキシである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_1 が C_{1-6} アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

R_1 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルまたは tert-ブチルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_1 がエチルである、請求項 8 に記載の化合物。

10

【請求項 10】

R_1 がプロピルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

R_1 がアラルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 12】

R_1 がベンジルである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R_2 が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R_2 が C_{1-6} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 15】

R_2 がメチルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R_3 が、水素、 C_{1-6} アルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり、 R_3 が、オキソで場合により置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

R_3 が水素である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

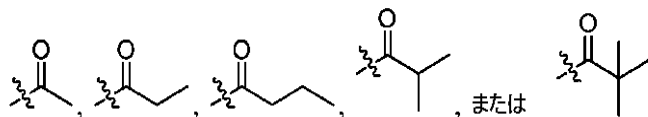
R_3 が、オキソで場合により置換されている C_{1-6} アルキルである、請求項 16 に記載の化合物。

30

【請求項 19】

R_3 が

【化 60】



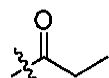
である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R_3 が

40

【化 61】



である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 21】

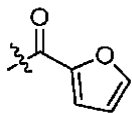
R_3 が、オキソで場合により置換されているヘテロアラルキルである、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 22】

R_3 が

50

【化 6 2】

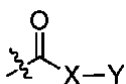


である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 23】

R_4 が

【化 6 3】



10

(式中、X は、-NH- であり、Y は、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アルコキシ、-OH、ハロアルキルまたはスルホニルである) であり、 R_4 が、ハロ、CN、カルボキシルまたはオキソで場合により置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

n が 1 である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

Y がアラルキルである、請求項 23 に記載の化合物。

20

【請求項 26】

Y がベンジルである、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

【化 6 4】

が結合である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 28】

R_6 および R_7 の少なくとも 1 つがハロである、請求項 27 に記載の化合物。

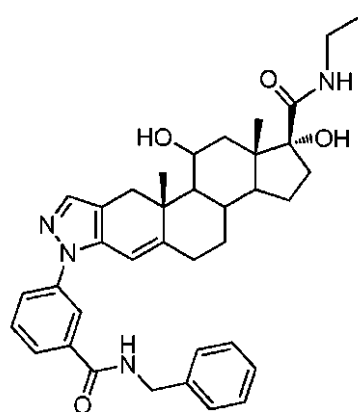
【請求項 29】

R_6 および R_7 が両方とも -F である、請求項 28 に記載の化合物。

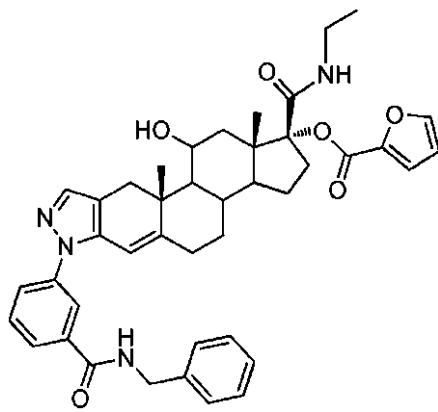
30

【請求項 30】

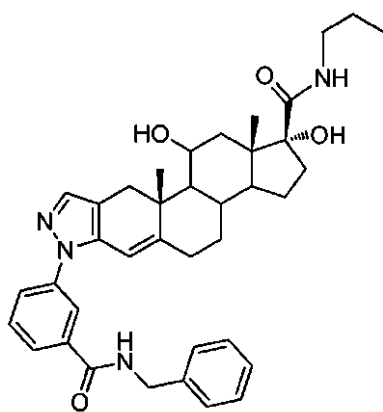
【化 6 5 - 1】



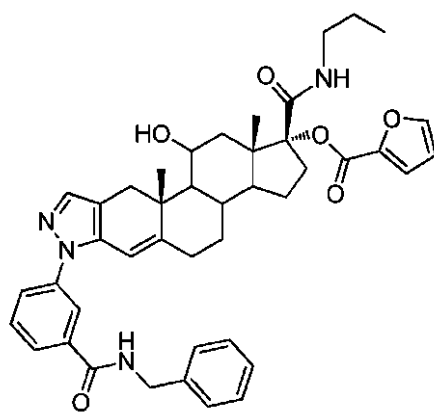
1



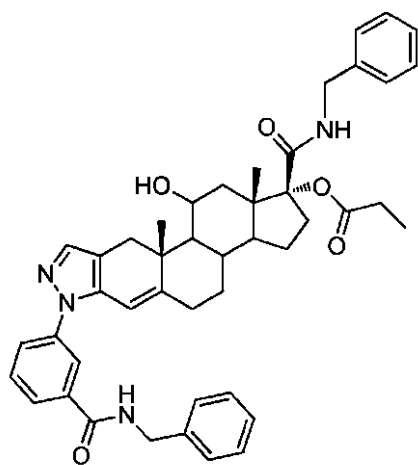
2



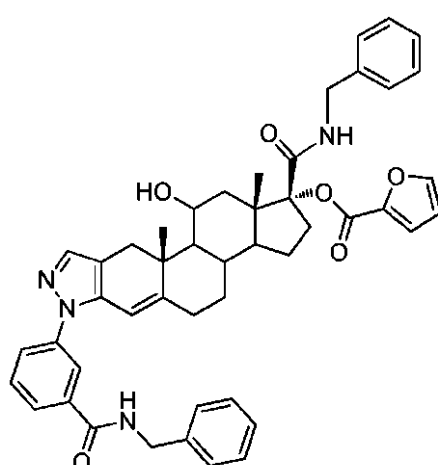
3



4



5



6

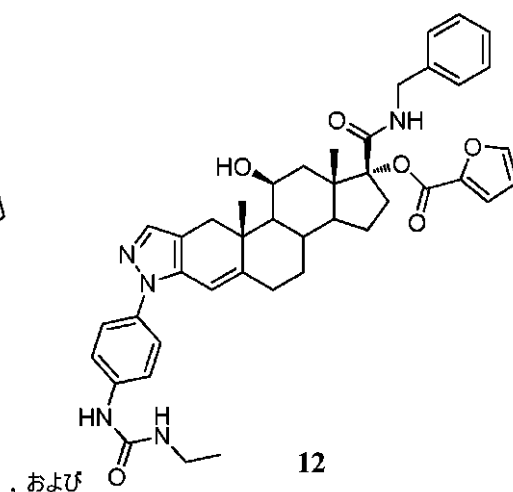
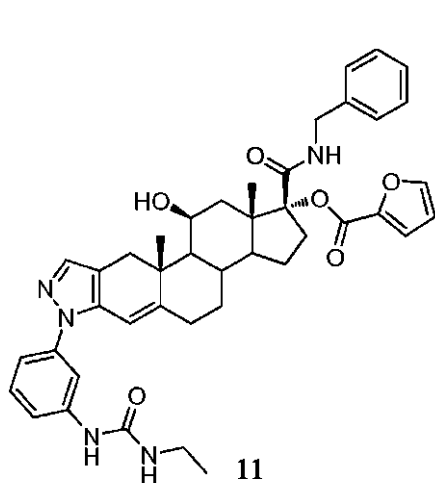
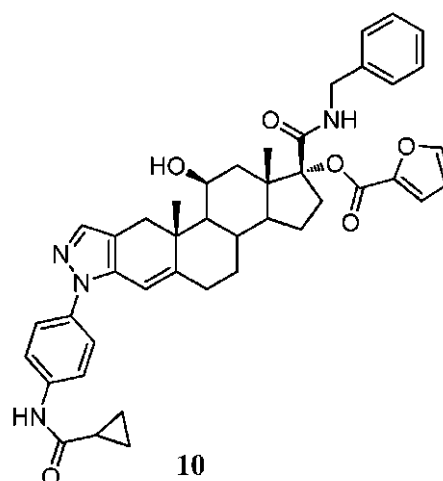
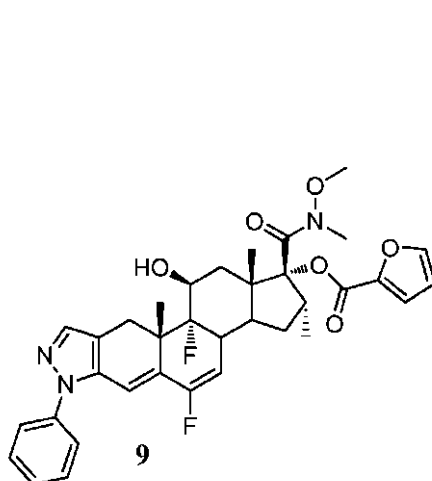
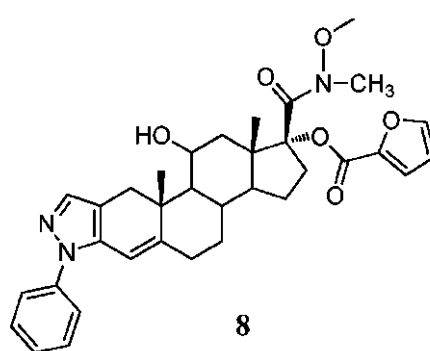
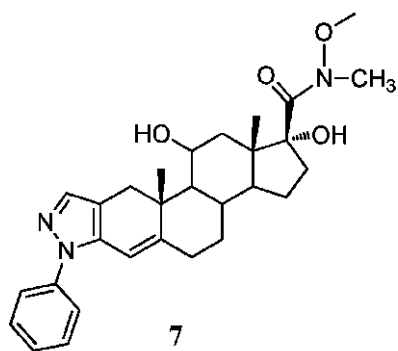
10

20

30

40

【化 6 5 - 2】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

請求項 1 に記載の化合物と、薬学的に許容され得る担体またはアジュバントとを含む、医薬組成物。

【請求項 3 2】

生物学的サンプルにおけるグルコルチコイド受容体の活性を調節する方法であって、前記グルコルチコイド受容体を請求項 1 に記載の化合物と接触させる工程を含む、方法。

【請求項 3 3】

患者における炎症性疾患の重症度を処置または低減する方法であって、有効量の請求項

10

20

30

40

50

1 に記載の化合物を前記患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 3 4】

前記疾患が、喘息、関節炎、狼瘡、クローン病、炎症性腸疾患、セリアック病、糸球体腎炎、尋常性座瘡、白血病および膵臓癌から選択される、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記疾患が、喘息および関節炎から選択される、請求項 3 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

連邦の出資

本発明は、国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所 / アメリカ国立衛生研究所によって与えられた D K 0 6 6 2 0 2 および D K 0 7 1 6 6 2 の下での政府支援を受けてなされた。政府は、本発明において一定の権利を有する。

【0002】

関連出願への相互参照

この P C T 出願は、2013 年 9 月 25 日に提出された米国仮出願第 61 / 882, 444 号の利益を主張する。当該文献の全体の内容は、本明細書に参考として援用される。

【0003】

20

発明の技術分野

本発明は、新規なグルココルチコイド化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物の使用方法、これらの化合物の合成、ならびに前記グルココルチコイド化合物を含む組成物および製剤、ならびにそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

プレドニゾン、デキサメタゾン (D E X) およびブデソニドなどのグルココルチコイドは、最も有効な抗炎症薬である。それらは、喘息、関節炎、狼瘡およびクローン病などの炎症および自己免疫疾患を処置するために広く使用されている (1、2)。これらの薬物は、グルココルチコイド受容体 (G R) (核内受容体スーパーファミリーのリガンド活性化転写因子) に対する結合を介して、それらの生理学的役割を発揮する。グルココルチコイドの非存在下では、G R は細胞質内に存在し、h s p 9 0 および h s p 7 0 などのシャペロンタンパク質と結合する。ホルモンが結合すると、G R の立体構造が変化して、それが核内に移行し、転写制御活性 (活性化 (転写促進) または抑制 (転写抑制) のいずれか) を発揮する。転写促進では、G R が二量体化し、特定のグルココルチコイド応答エレメントに直接結合し、次いで、転写を活性化する活性化補助因子をリクルートする。転写抑制では、G R が他の転写因子 (例えば、N F - B、A P - 1) に結合し、タンパク質 - タンパク質相互作用を介してそれらの結合部位に間接的にテザリングされるとというのが一般的なモデルである。標的プロモーターの近くにテザリングされると、G R は、下流の遺伝子発現を抑制する (3)。一般に、転写抑制は、G R の二量体化を必要としないと考えられている (4、5)。

30

40

【0005】

転写抑制は、グルココルチコイドが抗炎症剤として作用する主要な機構である (6)。G R が N F - B / A P - 1 プロモーターにテザリングされると、炎症促進サイトカイン (例えば、T N F - α 、I L - 1 および I L - 6)、ケモカイン (例えば、C C L 2、C C L 19) および炎症の発症に関連する酵素 (例えば、C O X 2、M M P 13 およびホスホリパーゼ A 2) を含む主要な下流の炎症促進因子が転写抑制される (2)。それらの迅速な作用および持続的な効果により、グルココルチコイドは依然として、炎症性疾患を処置するための第一選択薬である。しかしながら、特に高用量でのグルココルチコイドの

50

長期使用は、糖尿病／グルコース不耐性、高血圧、肥満および骨粗鬆症を含む多くの有害な結果をもたらす（ 7、 8 ）。これらの結果のほとんどは、GRの転写促進に起因する。例えば、グルココルチコイドは、肝臓における糖新生経路の律速酵素（グルコース - 6 - ホスファターゼおよびホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ）をコードする遺伝子を誘導して（ 9、 10 ）、グルコースのデノボ合成を増強し、最終的に体重増加または糖尿病をもたらす。グルココルチコイドはまた、骨の発達の重要な調節遺伝子 *Dickkopf-1*（*DKK1*）（このアップレギュレーションは、骨粗鬆症および骨量の減少につながる）を誘導する（ 11 ）。一般に、グルココルチコイドの副作用の多くは、グルココルチコイドの高用量の使用に関連することが認められている（ 12 ~ 14 ）。例えば、プレドニゾンの使用では、「閾値パターン」が観察された： 7.5 mg / 日では、それは、緑内障、鬱病および高血圧を引き起こす（ 12 ）。これらの副作用は、GRの転写促進によってだけでなく、高血圧を引き起こす他の受容体（例えば、ミネラルコルチコイド受容体（MR））の非標的活性化によっても引き起こされる（ 15 ）。したがって、望ましくない副作用を減少させるためには、非常に強力かつ選択的なグルココルチコイドを開発することが重要である。

【 0006 】

効力および有効性は、グルココルチコイドの 2 つの主要な薬物動態パラメータである。有効性は、所定の薬物が最大濃度で通常達成し得る最大活性であり、効力は、半最大活性（*EC50*）に達するために必要な所定の薬物の濃度である。同じ有効性を有する 2 つのグルココルチコイドの場合、効力が高いものは、同じ処置効果を達成するために必要な用量が少ないであろう（ 14、 15 ）。重要なことに、グルココルチコイドは、転写促進および転写抑制について異なる効力を有し得る；例えば、DEXを介したGRによる遺伝子誘導は、遺伝子抑制よりも 5 ~ 6 倍高いグルココルチコイド濃度を必要とする（ 16 - 18 ）。このディファレンシャルな応答は、転写促進活性および副作用を最小限に抑えながら、炎症シグナルの完全な抑制を達成するために低用量で使用し得る非常に強力なグルココルチコイドを開発する機会を提供する。最後に、グルココルチコイド治療に対する不感受性および耐性の発現は、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチおよび炎症性腸疾患などの一般的な炎症性疾患の処置における主要な問題である（ 19 ）。グルココルチコイド耐性はまた、白血球癌、特に小児急性白血病に関する未解決の問題である（ 20 ）。キナーゼ経路の変更、補因子の変化、および受容体の減少または突然変異を含むいくつかのグルココルチコイド耐性機構が同定または提案されている（ 19、 21 ）。1つの一般的な観察結果は、グルココルチコイド耐性患者では、受容体に対するリガンドの親和性が減少していることである。非常に強力なグルココルチコイドで処置されたこのような患者は改善を示したが、その効果は徐々に減少した（ 22 ）。したがって、新世代のより強力なグルココルチコイドの開発が急務である。

コルチゾールは、副腎によって産生される内因性グルココルチコイドである。コルチゾールは、最も一般的に使用される合成グルココルチコイド、例えばDEXと比べて低い効力および受容体結合能を有する（ 23 ）。一方、フランカルボン酸モメタゾン（MF）は、炎症性皮膚疾患（*Elocon*）、喘息（*Asmanex*）および副鼻腔炎（*Nasonex*）を処置するために使用される強力なグルココルチコイドである（ 24、 25 ）。MFは、ステロイドD環のC17 位に親油性フロ酸エステルを有し、これが、その高い効力の原因であると考えられている（ 26 ）。本明細書では、本発明者らは、MFおよびコルチゾールに結合したGR LBDの結晶構造を決定したが、これにより、MFとコルチゾールとの間のリガンド効力を識別する基本的機構が明らかになる。次いで、本発明者らは、観察された構造機構を使用して、非常に改善された効力および有効性を有するいくつかの新規なグルココルチコイドであって、炎症性疾患を処置するための治療薬開発の出発リードとして機能し得るいくつかの新規なグルココルチコイドを設計した。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0007 】

10

20

30

40

50

【非特許文献 1】Barnes P J (1998) Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. Clin Sci (Lond) 94 (6): 557 - 572

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

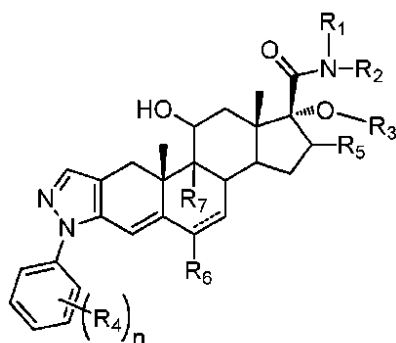
発明の要旨

グルココルチコイド薬の進化は、有益な抗炎症作用を維持しながら望ましくない副作用を低下させるという要求によって促された。多くの望ましくない副作用は高用量に関連するので、効力は、この進化の非常に重要な側面である。より低用量で同じ処置効果を達成する非常に強力なグルココルチコイドによって、副作用を最小限に抑え得る。この要求が、低い効力から高い効力へのグルココルチコイドの進化を促した。コルチゾールは、比較的低い効力を有する内因性グルココルチコイドであり、フランカルボン酸モメタゾン (MF) は、多くの炎症性疾患の処置に使用されている非常に強力な合成グルココルチコイドである。グルココルチコイドの進化を促した基本的機構を理解するために、本発明者らは、コルチゾールおよび MF に結合したグルココルチコイド受容体 (GR) リガンド結合ドメイン (LBD) の X 線構造を決定した。コルチゾール結合 GR LBD により、ステロイド A 環中の 1, 2 単結合の柔軟性が、コルチゾールの低い GR 親和性の主な原因であることが明らかになった。一方、MF 結合 GR LBD により、MF の高い効力は、その 17 フロエート基 (これは、リガンド結合ポケットを完全に満たして、高親和性結合のためのさらなるアンカー接触を提供する) によって達成されることが明らかになった。リガンド結合ポケット中の単一アミノ酸 Q642 は、MF とコルチゾールとの間のリガンド効力を区別する役割を果たす。構造に基づく設計は、非常に改善された効力を有するいくつかの新規なグルココルチコイドの合成につながった。総合すると、これらの結果は、グルココルチコイドの効力の重要な構造機構を明らかにし、非常に強力なグルココルチコイドを開発するための合理的根拠を提供する。

【0009】

一態様では、本発明は、式 I の化合物

【化 1】



式 I

(式中

【化 2】

は結合であるか、または存在せず、

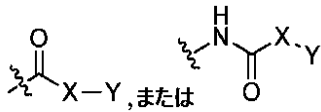
R₁ は、水素、C₁ - 6 アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OH またはアルコキシであり、R₁ は、場合により置換されており；

R₂ は、水素または C₁ - 6 アルキルであり、R₂ は、場合により置換されており；

R₃ は、水素、C₁ - 6 アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OH またはアルコキシであり、R₃ は、場合により置換されており；

各 R₄ は独立して、水素、

【化 3】



(式中、X は、-O- または -NH- であり、Y は、C₁ - 6 アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アルコキシ、-OH、ハロアルキルまたはスルホニルである) であり、R₄ は、場合により置換されており；

R₅ は、水素または C₁ - 4 アルキルであり；

R₆ は、水素またはハロであり；

R₇ は、水素またはハロであり；

n は、0、1、2、3、4 または 5 である) またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0010】

別の態様では、本発明は、請求項 1 に記載の化合物と、薬学的に許容され得る担体またはアジュバントとを含む医薬組成物を提供する。

【0011】

さらに別の態様では、本発明は、生物学的サンプルにおけるグルココルチコイド受容体の活性を調節する方法であって、前記グルココルチコイド受容体を有効量の請求項 1 に記載の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。

【0012】

さらに別の態様では、本発明は、患者における炎症性疾患の重症度を処置または低減する方法であって、有効量の請求項 1 に記載の化合物を前記患者に投与する工程を含む方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図 1】コルチゾール結合 GR LBD および MF 結合 GR LBD の全体構造。(A) コルチゾール結合 GR LBD および MF 結合 GR LBD のアーキテクチャ。(B) DEX 結合 GR LBD および MF 結合 GR LBD の構造比較。矢印は、これらの 2 つの差異を示す。1: ヘリックス 1 の前のループ領域；2: ヘリックス 5 ~ ヘリックス 7 の前のループ領域。3: AF2 ヘリックスの C 末端の方向。(C) GR LBD のリガンド結合ポケットにおけるコルチゾールおよび MF の電子密度マップ。

【0014】

【図 2】コルチゾール、DEX および MF の効力。(A) コルチゾール、DEX および MF の化学構造。ステロイド環 (A ~ D) が示されている。キー原子の数は、右の位置の近くに小文字として記されている。DEX 構造では、DEX とコルチゾールとの間の差異が示されている。MF のフロエート基が示されている。(B ~ C) AD293 細胞における誘導レポーター MMTV-Luc および抑制レポーター AP1-Luc に対する、コルチゾール、DEX および MF の用量反応曲線。RLU: 相対ルシフェラーゼ単位。エラーバーは、標準偏差を表す (n = 3)。(D) MF、DEX およびコルチゾールのインビトロ GR 結合アッセイ。CPM: カウント毎秒。エラーバーは、標準偏差を表す (n = 2)。

【0015】

【図 3】1, 2 単結合の柔軟性は、コルチゾールの低親和性に起因する。(A) GR LBD のリガンド結合ポケットにおけるコルチゾールおよび DEX の水素結合ネットワーク。(B) AD293 細胞における MMTV-Luc の GR 転写促進に対する、コルチゾー

ル、プレドニゾロンおよびDEXの用量反応曲線。プレドニゾロンは、1, 2二重結合によってのみコルチゾールと区別される。エラーバーは、標準偏差を表す($n = 3$)。

【0016】

【図4】GRリガンド結合ポケットにおける17 フロエート基の完全占有。(A、B) DEXおよびMFの三次元構造。(C) GR LBDのリガンド結合ポケットにおけるDEXおよびMFのアライメント。MFの17 フロエート基は、GRリガンド結合ポケットを拡大し、ステロイドD環の上の疎水性空洞を完全に占有している。(D) GR LBDリガンド結合ポケットの疎水性空洞における17 フロエート基と残基との詳細な疎水性相互作用。

【0017】

【図5】Q642は、異なる効力のリガンドの認識において重要な役割を果たす。(A) Q642と異なるリガンドとの詳細な相互作用：DEX結合GR-LBDおよびMF結合GR-LBD。(B) 不飽和濃度のステロイドにおけるQ642突然変異の転写促進活性(DEX 10 nM; MF 1 nM)。エラーバーは、標準偏差を表す($n = 3$)。(C) AD293細胞におけるMMTV-Lucに対する、野生型(WT)GRおよびQ642N突然変異体に関するMF、DEXおよびコルチゾールの用量反応曲線。エラーバーは、標準偏差を表す($n = 3$)。

【0018】

【図6-1】17 フロエート基の誘導は、グルココルチコイド化合物の効力を増加させる。(A) AD293細胞におけるMMTV-Lucに対する、VSG22、VSG24、DACおよびDEXの用量反応曲線。化学構造中のフロエート基。エラーバーは、標準偏差を表す($n = 3$)。(B) AD293細胞におけるMMTV-Lucに対する転写促進活性効力に関する、17 フロエート基を有する/有しない化合物の対照比較。エラーバーは、標準偏差を表す($n = 3$)。(C) 誘導レポーターアッセイにおける化合物9とVSG22の比較。

【図6-2】17 フロエート基の誘導は、グルココルチコイド化合物の効力を増加させる。(A) AD293細胞におけるMMTV-Lucに対する、VSG22、VSG24、DACおよびDEXの用量反応曲線。化学構造中のフロエート基。エラーバーは、標準偏差を表す($n = 3$)。(B) AD293細胞におけるMMTV-Lucに対する転写促進活性効力に関する、17 フロエート基を有する/有しない化合物の対照比較。エラーバーは、標準偏差を表す($n = 3$)。(C) 誘導レポーターアッセイにおける化合物9とVSG22の比較。

【0019】

【図7】溶解突然変異および結晶化突然変異の位置。上のパネル：GR LBDを可溶性にする突然変異の位置；下のパネル：GR LBDの結晶化を促進する表面突然変異。

【0020】

【図8】選択したGR LBD突然変異のタンパク質発現および精製。GR LBD突然変異体を発現させ、10 μ Mコルチゾールの存在下で精製した。

【0021】

【図9】コルチゾール結合GR LBDおよびMF結合GR LBDのタンパク質結晶および回折マップ。(A) コルチゾール結合GR LBD。(B) MF結合GR LBD。

【0022】

【図10】GR AYVTI突然変異の転写活性。(A) AD293細胞におけるMMTV-Lucに対する、GR AYVTI突然変異の転写促進活性。DEX、100 nM。エラーバーは、標準偏差を表す($n = 3$)。(B) AD293細胞におけるAP1-Lucに対する、GR AYVTI突然変異の転写抑制活性。DEX、100 nM。エラーバーは、標準偏差を表す($n = 3$)。

【0023】

【図11】GR LBDのリガンド結合ポケットにおけるDEXおよびコルチゾールのステロイドC-9 基およびC-16 基の詳細な構造比較。(A) DEXのC-9 位にお

10

20

30

40

50

けるF原子は、GR LBDのリガンド結合ポケットにおいてF623、L563およびM646と密着する。(B)DEXのC-16メチル基は、GR LBDのリガンド結合ポケットにおいてY735、L732、M646およびQ642と密着する。

【0024】

【図12】F623およびM639突然変異は、MFおよびDEXの活性を区別することができない。(A)AD293細胞におけるMMTV-Lucに対する、F623突然変異の転写促進活性。DEX 10 nM、MF 1 nM。エラーバーは、標準偏差を表す(n=3)。(B)AD293細胞におけるMMTV-Lucに対する、M639突然変異の転写促進活性。DEX 10 nM、MF 1 nM。エラーバーは、標準偏差を表す(n=3)。

10

【0025】

【図13】GR Q642A突然変異タンパク質のインビトロ結合アッセイ。(A)野生型GRまたはQ642A突然変異GRのいずれかを発現したAD293細胞由来の細胞質ゾルを使用したインビトロリガンド結合実験。CPM:カウント毎分。エラーバー=SD、n=2。(B)MMTV-LucレポーターアッセイにおけるWT GRおよびQ642A GRのDEX用量反応曲線。エラーバー=SD、n=3。(C)GR Q642Aリガンド競合アッセイ。エラーバー=SD、n=2。

【0026】

【図14】C-17 フロエート基を有する化合物の転写抑制特性。(A)AD293細胞におけるAP1-Luc活性に対する、VSG22、VSG24、DACおよびDEXの用量反応曲線。エラーバー=SD、n=3。(B)AD293細胞におけるAP1-Lucに対する転写抑制活性効力に関する、導入C-17 フロエート基を有するおよび有しない化合物の対照比較。エラーバー=SD、n=3。

20

【0027】

【図15】グルココルチコイドVSG111、VSG112およびVSG113の活性。データは、DEXに対するパーセントとしてプロットされている。ステロイド濃度10 nM。

【0028】

【図16】VSG111とZK 216348およびAL438との比較。データは、DEXに対するパーセントとしてプロットされている。

30

【0029】

上記図面は例示目的で提供するものであり、決して限定的であることを意味するものではない。

【発明を実施するための形態】

【0030】

詳細な説明

グルココルチコイドはほぼ60年にわたって使用されており、それらは依然として、多くの炎症性疾患および自己免疫疾患を処置するための第一選択薬である。しかしながら、グルココルチコイドの長期使用は、多くの有害な結果を引き起こし得る。GRの活性化および抑制の構造的原理を理解することは、副作用の少ない新規なグルココルチコイドを開発するために非常に重要である。しかしながら、特に低親和性リガンドに関して、細菌系におけるGRの発現レベルが低いことが、この重要な細胞調節因子の構造研究の障害であった。ステロイド受容体ファミリーで保存されている残基を比較することにより、本発明者らは、受容体の生理機能に影響を与えずに受容体の発現を促進し得るアミノ酸突然変異を同定することに成功した。この方法は、未来の次世代グルココルチコイドを保持し得る特に低親和性リガンド(例えば、非ステロイドリガンド)に関して、GRの構造研究を加速させるであろう。

40

【0031】

非常に強力なグルココルチコイドの開発は、2種類の緊急性(1つは、高用量の使用によって引き起こされるグルココルチコイドの副作用であり、もう1つは、臨床的なグルコ

50

コルチコイド耐性症候である)によって促された。リガンド親和性は効力の決定要因であるが、それだけではない。細胞補助因子もまた、リガンド結合によって引き起こされる表面差異を認識することによって重要な役割を果たし、異なるリガンドの結合によって誘導されるわずかな変化は、補因子の選択性に大きな影響を及ぼし得る。強固なコルチゾール骨格を改変して効力を増加させるために様々な戦略が取られ、DEXの開発につながった。コルチゾール結合GR LBDおよびDEX結合GR LBDの構造比較は、R611と重要な水素結合を形成するC3ケトンの最適な配置のために、改変の中でも¹二重結合が重要であることを示している。続いて、研究者らは、C-17位におけるアルキルまたはプロピオン酸エステル(26)などの親油性のエステル基がグルココルチコイド活性を大きく増強し得ることを見出した。最も一般的に使用されている喘息薬の1つであるフルチカゾンプロピオン酸エステル(FP)は、C-17位においてヒドロキシル基をプロピオン酸エステルで置換することによって作製された。これらのデータにより、リガンド結合ポケットにおいて、疎水性空洞がステロイドD環の上に存在することが示唆された。フロ酸エステル基を有するFPをさらに最適化してプロピオン酸エステルを置換することにより、非常に強力なグルココルチコイドであるフロ酸フルチカゾン(FF)を作製されたが、これは、フロエート基が前記空洞に最適にフィットし得ることを示している。FF結合GR LBDの構造は解明されたが(35)、MFの高い効力の構造機構は不明確であった。本明細書では、本発明者らは、MFの高い効力が、リガンド結合ポケット全体を占有するC-17フロエート基と、リガンドの結合によって引き起こされる表面立体構造の変化との両方に起因することを発見した。突然変異誘発を使用して、本発明者らは、単一アミノ酸残基Q642が、C-17フロエート基の認識、および他のアミノ酸側鎖の配置の調整において重要な役割を果たすことを実証した。Q642Nは、わずか1個のメチル基が野生型タンパク質と異なるが、MF、DEXおよびコルチゾールの活性を完全に区別するのに十分であり、このことは、受容体の活性がどれ程正確に調節されているかを示している。

【0032】

本発明者らは、C-17フロエート基が、リガンド結合ポケットにおいて、正確かつ堅固に低親和性リガンドを配置するための「アンカー」ポイントとして機能し得ることを実証した。高い解離特性のために設計されたDAC誘導体の改変の成功は、治療解離グルココルチコイド、臨床的なグルココルチコイド耐性症候が軽減されたグルココルチコイド、または非ステロイドグルココルチコイド化合物(これらの化合物は一般に、低い受容体親和性を示す)を設計するためのロバスタな戦略を実証している。要約すると、本発明者らは、生理的リガンド(低い効力のグルココルチコイドであるコルチゾール)に結合したGR LBDの最初の結晶構造、および臨床的に重要な高い効力の合成リガンドMFに結合したLBDの構造を解明した。生化学的分析および突然変異分析と組み合わせ、本発明者らは、グルココルチコイドの親和性および効力の重要な決定要因を構造的に同定し、非常に強力なグルココルチコイドの構造に基づく設計および合成によってこれらの決定要因を検証した。

【0033】

定義

【0034】

本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edにしたがって特定される。さらに、有機化学の一般原則は、「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999および「March's Advanced Organic Chemistry」, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001(これらの全内容は、参照により本明細書に組み込まれる)に記載されている。

10

20

30

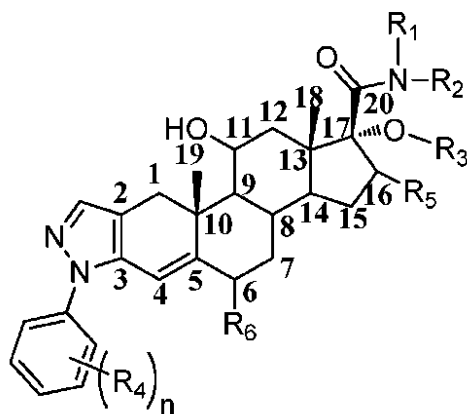
40

50

【 0 0 3 5 】

本発明の目的のために、式 I の化合物の炭素ナンバリングは、ステロイド構造について認められている慣例である。したがって、式 I の化合物は、以下のようにナンバリングされる：

【 化 4 】



10

【 0 0 3 6 】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、1つまたはそれを超える置換基で場合により置換されていてもよく、例えば、一般には上記のものであるが、または本発明の特定のクラス、サブクラスおよび種によって例示されるものである。

20

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用される「アルキル」基は、1～12個（例えば、1～8個、1～6個または1～4個）の炭素原子を含有する飽和脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、直鎖状または分枝状であり得る。アルキル基の例としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘプチルまたは2-エチルヘキシルが挙げられる。アルキル基は、1つまたはそれを超える置換基、例えば、ハロ、ホスホ、シクロ脂肪族〔例えば、シクロアルキルまたはシクロアルケニル〕、ヘテロシクロ脂肪族〔例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル〕、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アシル〔例えば、（脂肪族）カルボニル、（シクロ脂肪族）カルボニルまたは（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル〕、ニトロ、シアノ、アミド〔例えば、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニルまたはヘテロアリールアミノカルボニル〕、アミノ〔例えば、脂肪族アミノ、シクロ脂肪族アミノまたはヘテロシクロ脂肪族アミノ〕、スルホニル〔例えば、脂肪族-SO₂-〕、スルフィニル、スルファニル、スルホキシ、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、シクロ脂肪族オキシ、ヘテロシクロ脂肪族オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシまたはヒドロキシで置換されていてもよい（すなわち、場合により置換されている）。限定されないが、置換アルキルのいくつかの例としては、カルボキシアリル（例えば、HOOC-アルキル、アルコキシカルボニルアルキルおよびアルキルカルボニルオキシアリル）、シアノアルキル、ヒドロキシアリル、アルコキシアリル、アシルアルキル、アラルキル、（アルコキシアリル）アルキル、（スルホニルアミノ）アルキル（例えば、（アルキル-SO₂-アミノ）アルキル）、アミノアルキル、アミドアルキル、（シクロ脂肪族）アルキルまたはハロアルキルが挙げられる。

30

40

【 0 0 3 8 】

50

本明細書で使用される「アルケニル」基は、2～8個（例えば、2～12個、2～6個または2～4個）の炭素原子と、少なくとも1つの二重結合とを含有する脂肪族炭素基を指す。アルキル基と同様に、アルケニル基は、直鎖状または分枝状であり得る。アルケニル基の例としては、限定されないが、アリル、イソプレニル、2-ブテニルおよび2-ヘキセニルが挙げられる。アルケニル基は、1つまたはそれを超える置換基、例えば、ハロ、ホスホ、シクロ脂肪族〔例えば、シクロアルキルまたはシクロアルケニル〕、ヘテロシクロ脂肪族〔例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル〕、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アシル〔例えば、（脂肪族）カルボニル、（シクロ脂肪族）カルボニルまたは（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル〕、ニトロ、シアノ、アミド〔例えば、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニルまたはヘテロアリールアミノカルボニル〕、アミノ〔例えば、脂肪族アミノ、シクロ脂肪族アミノ、ヘテロシクロ脂肪族アミノまたは脂肪族スルホニルアミノ〕、スルホニル〔例えば、アルキル-SO₂-、シクロ脂肪族-SO₂-またはアリール-SO₂-〕、スルフィニル、スルファニル、スルホキシ、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、シクロ脂肪族オキシ、ヘテロシクロ脂肪族オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシまたはヒドロキシで場合により置換されていてもよい。限定されないが、置換アルケニルのいくつかの例としては、シアノアルケニル、アルコキシアルケニル、アシルアルケニル、ヒドロキシアルケニル、アラルケニル、（アルコキシアリール）アルケニル、（スルホニルアミノ）アルケニル（例えば、（アルキル-SO₂-アミノ）アルケニル）、アミノアルケニル、アミドアルケニル、（シクロ脂肪族）アルケニルまたはハロアルケニルが挙げられる。

10

20

【0039】

本明細書で使用される「アルキニル」基は、2～8個（例えば、2～12個、2～6個または2～4個）の炭素原子を含有する脂肪族炭素基であって、少なくとも1つの三重結合を有する脂肪族炭素基を指す。アルキニル基は、直鎖状または分枝状であり得る。アルキニル基の例としては、限定されないが、プロパルギルおよびブチニルが挙げられる。アルキニル基は、1つまたはそれを超える置換基、例えば、アロイル、ヘテロアロイル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、スルホ、メルカプト、スルファニル〔例えば、脂肪族スルファニルまたはシクロ脂肪族スルファニル〕、スルフィニル〔例えば、脂肪族スルフィニルまたはシクロ脂肪族スルフィニル〕、スルホニル〔例えば、脂肪族-SO₂-、脂肪族アミノ-SO₂-またはシクロ脂肪族-SO₂-〕、アミド〔例えば、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノまたはヘテロアリールアミノカルボニル〕、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロ脂肪族、ヘテロシクロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アシル〔例えば、（シクロ脂肪族）カルボニルまたは（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル〕、アミノ〔例えば、脂肪族アミノ〕、スルホキシ、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、（シクロ脂肪族）オキシ、（ヘテロシクロ脂肪族）オキシまたは（ヘテロアリール）アルコキシで場合により置換されていてもよい。

30

40

【0040】

50

本明細書で使用される「アミノ」基は、 $-NR^X R^Y$ （式中、 R^X および R^Y はそれぞれ独立して、水素、脂肪族、シクロ脂肪族、（シクロ脂肪族）脂肪族、アリール、アリール脂肪族、ヘテロシクロ脂肪族、（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族、ヘテロアリール、カルボキシ、スルファニル、スルフィニル、スルホニル、（脂肪族）カルボニル、（シクロ脂肪族）カルボニル、（（シクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル、アリールカルボニル、（アリール脂肪族）カルボニル、（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル、（（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル、（ヘテロアリール）カルボニルまたは（ヘテロアリール脂肪族）カルボニルであり、これらはそれぞれ本明細書に定義されており、場合により置換されている）を指す。アミノ基の例としては、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはアリールアミノが挙げられる。「アミノ」という用語が末端基（例えば、アルキルカルボニルアミノ）ではない場合、それは $-NR^X-$ により表される。 R^X は、上記に定義されているものと同じ意味を有する。

10

【0041】

本明細書で使用される場合、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリールオキシアルキル」のようにより大きい部分の一部として使用される「アリール」基は、単環式（例えば、フェニル）；二環式（例えば、インデニル、ナフタレニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロインデニル）；および三環式（例えば、フルオレニル、テトラヒドロフルオレニルまたはテトラヒドロアントラセニル、アントラセニル）環系であって、単環式環系が芳香族であるか、または二環式または三環式環系における環の少なくとも1つが芳香族であるものを指す。二環式および三環式基としては、ベンゾ縮合2～3員炭素環式環が挙げられる。例えば、ベンゾ縮合基としては、2つまたはそれを超える C_{4-8} 炭素環式部分と縮合したフェニルが挙げられる。アリールは、1つまたはそれを超える置換基、例えば、脂肪族〔例えば、アルキル、アルケニルまたはアルキニル〕；シクロ脂肪族；（シクロ脂肪族）脂肪族；ヘテロシクロ脂肪族；（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；（シクロ脂肪族）オキシ；（ヘテロシクロ脂肪族）オキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；（アリール脂肪族）オキシ；（ヘテロアリール脂肪族）オキシ；アロイル；ヘテロアロイル；アミノ；オキソ（ベンゾ縮合二環式または三環式アリールの非芳香族炭素環式環におけるもの）；ニトロ；カルボキシ；アミド；アシル〔例えば、（脂肪族）カルボニル；（シクロ脂肪族）カルボニル；（（シクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル；（アリール脂肪族）カルボニル；（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル；（（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル；または（ヘテロアリール脂肪族）カルボニル〕；スルホニル〔例えば、脂肪族 $-SO_2-$ またはアミノ $-SO_2-$ 〕；スルフィニル〔例えば、脂肪族 $-S(O)-$ またはシクロ脂肪族 $-S(O)-$ 〕；スルファニル〔例えば、脂肪族 $-S-$ 〕；シアノ；ハロ；ヒドロキシ；メルカプト；スルホキシ；ウレア；チオウレア；スルファモイル；スルファミド；またはカルバモイルで場合により置換されている。あるいは、アリールは、非置換であり得る。

20

30

【0042】

置換アリールの非限定的な例としては、ハロアリール〔例えば、モノ-、ジ（例えば、p、m-ジハロアリール）および（トリハロ）アリール〕；（カルボキシ）アリール〔例えば、（アルコキシカルボニル）アリール、（（アラルキル）カルボニルオキシ）アリールおよび（アルコキシカルボニル）アリール〕；（アミド）アリール〔例えば、（アミノカルボニル）アリール、（（アルキルアミノ）アルキル）アミノカルボニル）アリール、（アルキルカルボニル）アミノアリール、（アリールアミノカルボニル）アリールおよび（（ヘテロアリール）アミノ）カルボニル）アリール〕；アミノアリール〔例えば、（（アルキルスルホニル）アミノ）アリールまたは（（ジアルキル）アミノ）アリール〕；（シアノアルキル）アリール；（アルコキシ）アリール；（スルファモイル）アリール〔例えば、（アミノスルホニル）アリール〕；（アルキルスルホニル）アリール；（シアノ）アリール；（ヒドロキシアルキル）アリール；（（アルコキシ）アルキル）アリール；（ヒドロキシ）アリール、（（カルボキシ）アルキル）アリール；（（（ジアルキル）アミノ）アルキル）アリール；（ニトロアルキル）アリール；（（（アルキルスルホニル

40

50

）アミノ）アルキル）アリール；（（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル）アリール；（（アルキルスルホニル）アルキル）アリール；（シアノアルキル）アリール；（ヒドロキシアルキル）アリール；（アルキルカルボニル）アリール；アルキルアリール；（トリハロアルキル）アリール；p - アミノ - m - アルコキシカルボニルアリール；p - アミノ - m - シアノアリール；p - ハロ - m - アミノアリール；または（m - （ヘテロシクロ脂肪族） - o - （アルキル））アリールが挙げられる。

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用される「アリール脂肪族」、例えば、「アラルキル」基は、アリール基で置換されている脂肪族基（例えば、 C_{1-4} アルキル基）を指す。「脂肪族」、「アルキル」および「アリール」は、本明細書に定義されている。アリール脂肪族、例えば、アラルキル基の例は、ベンジルである。

10

【 0 0 4 4 】

本明細書で使用される「アラルキル」基は、アリール基で置換されているアルキル基（例えば、 C_{1-4} アルキル基）を指す。「アルキル」および「アリール」は両方とも、上記に定義されている。アラルキル基の例は、ベンジルである。アラルキルは、1つまたはそれを超える置換基、例えば、脂肪族 [例えば、アルキル、アルケニルまたはアルキニル、例えばカルボキシアルキル、ヒドロキシアルキルまたはハロアルキル、例えば、トリフルオロメチル]、シクロ脂肪族 [例えば、シクロアルキルまたはシクロアルケニル]、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミド [例えば、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノまたはヘテロアラルキルカルボニルアミノ]、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイルで場合により置換されている。

20

【 0 0 4 5 】

本明細書で使用される「二環式環系」は、共通して少なくとも1個の原子（例えば、共通して2個の原子）を有する2つの環を形成する8～12（例えば、9、10または11）員構造を含む。二環式環系としては、ビシクロ脂肪族（例えば、ビシクロアルキルまたはビシクロアルケニル）、ビシクロヘテロ脂肪族、二環式アリールおよび二環式ヘテロアリールが挙げられる。

30

【 0 0 4 6 】

本明細書で使用される「炭素環」または「シクロ脂肪族」基は、「シクロアルキル」基および「シクロアルケニル」基を包含し、これらはそれぞれ、以下に示されているように場合により置換されている。

【 0 0 4 7 】

本明細書で使用される「シクロアルキル」基は、3～10個（例えば、5～10個）の炭素原子の飽和炭素環式単環式または二環式（縮合または架橋）環を指す。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、ノルボルニル、キュビル、オクタヒドロ - インデニル、デカヒドロ - ナフチル、ビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、ビシクロ [3 . 3 . 1] ノニル、ビシクロ [3 . 3 . 2 .] デシル、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アダマンチルまたは（（アミノカルボニル）シクロアルキル）シクロアルキルが挙げられる。

40

【 0 0 4 8 】

本明細書で使用される「シクロアルケニル」基は、1つまたはそれを超える二重結合を

50

有する 3 ~ 10 個 (例えば、4 ~ 8 個) の炭素原子の非芳香族炭素環式環を指す。シクロアルケニル基の例としては、シクロペンテニル、1, 4 - シクロヘキサ - ジ - エニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ヘキサヒドロ - インデニル、オクタヒドロ - ナフチル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクテニルまたはビシクロ [3 . 3 . 1] ノネニルが挙げられる。

【 0 0 4 9 】

シクロアルキルまたはシクロアルケニル基は、1 つまたはそれを超える置換基、例えば、ホスホ、脂肪族 [例えば、アルキル、アルケニルまたはアルキニル]、シクロ脂肪族、(シクロ脂肪族) 脂肪族、ヘテロシクロ脂肪族、(ヘテロシクロ脂肪族) 脂肪族、アリーール、ヘテロアリーール、アルコキシ、(シクロ脂肪族) オキシ、(ヘテロシクロ脂肪族) オキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、(アリーール脂肪族) オキシ、(ヘテロアリーール脂肪族) オキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アミノ、アミド [例えば、(脂肪族) カルボニルアミノ、(シクロ脂肪族) カルボニルアミノ、((シクロ脂肪族) 脂肪族) カルボニルアミノ、(アリーール) カルボニルアミノ、(アリーール脂肪族) カルボニルアミノ、(ヘテロシクロ脂肪族) カルボニルアミノ、((ヘテロシクロ脂肪族) 脂肪族) カルボニルアミノ、(ヘテロアリーール) カルボニルアミノまたは(ヘテロアリーール脂肪族) カルボニルアミノ]、ニトロ、カルボキシ [例えば、H O O C -、アルコキシカルボニルまたはアルキルカルボニルオキシ]、アシル [例えば、(シクロ脂肪族) カルボニル、((シクロ脂肪族) 脂肪族) カルボニル、(アリーール脂肪族) カルボニル、(ヘテロシクロ脂肪族) カルボニル、((ヘテロシクロ脂肪族) 脂肪族) カルボニルまたは(ヘテロアリーール脂肪族) カルボニル]、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、スルホニル [例えば、アルキル - S O₂ - およびアリーール - S O₂ -]、スルフィニル [例えば、アルキル - S (O) -]、スルファニル [例えば、アルキル - S -]、スルホキシ、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイルで場合により置換されている。10

【 0 0 5 0 】

本明細書で使用する「複素環」または「ヘテロシクロ脂肪族」という用語は、ヘテロシクロアルキル基およびヘテロシクロアルケニル基を包含し、これらはそれぞれ、以下に示されているように場合により置換されている。

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用する「ヘテロシクロアルキル」基は、3 ~ 10 員単環式または二環式 (縮合または架橋) (例えば、5 ~ 10 員単環式または二環式) 飽和環構造であって、環原子の 1 つまたはそれを超えるものがヘテロ原子 (例えば、N、O、S またはそれらの組み合わせ) であるものを指す。ヘテロシクロアルキル基の例としては、ペリリジル、ペラジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、1, 4 - ジオキサニル、1, 4 - ジチアニル、1, 3 - ジオキサニル、オキサゾリジル、イソオキサゾリジル、モルホリニル、チオモルホリル、オクタヒドロベンゾフリル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロチオクロメニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロピリジニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロベンゾ [b] チオフォニル、2 - オキサ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクチルおよび 2, 6 - ジオキサ - トリシクロ [3 . 3 . 1 . 0^{3,7}] ノニルが挙げられる。単環式ヘテロシクロアルキル基は、フェニル部分と縮合して、ヘテロアリーールとして分類される構造、例えばテトラヒドロイソキノリンを形成し得る。30

【 0 0 5 2 】

本明細書で使用する「ヘテロシクロアルケニル」基は、1 つまたはそれを超える二重結合を有する単環式または二環式 (例えば、5 ~ 10 員単環式または二環式) 非芳香族環構造であって、環原子の 1 つまたはそれを超えるものがヘテロ原子 (例えば、N、O または S) であるものを指す。単環式および二環式ヘテロシクロ脂肪族は、標準的的化学命名法にしたがってナンバリングされる。

【 0 0 5 3 】

10

20

30

40

50

ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基は、1つまたはそれを超える置換基、例えば、ホスホ、脂肪族〔例えば、アルキル、アルケニルまたはアルキニル〕、シクロ脂肪族、(シクロ脂肪族)脂肪族、ヘテロシクロ脂肪族、(ヘテロシクロ脂肪族)脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、(シクロ脂肪族)オキシ、(ヘテロシクロ脂肪族)オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、(アリール脂肪族)オキシ、(ヘテロアリール脂肪族)オキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アミノ、アミド〔例えば、(脂肪族)カルボニルアミノ、(シクロ脂肪族)カルボニルアミノ、((シクロ脂肪族)脂肪族)カルボニルアミノ、(アリール)カルボニルアミノ、(アリール脂肪族)カルボニルアミノ、(ヘテロシクロ脂肪族)カルボニルアミノ、((ヘテロシクロ脂肪族)脂肪族)カルボニルアミノ、(ヘテロアリール)カルボニルアミノまたは(ヘテロアリール脂肪族)カルボニルアミノ〕、ニトロ、カルボキシ〔例えば、 HOOC- 、アルコキシカルボニルまたはアルキルカルボニルオキシ〕、アシル〔例えば、(シクロ脂肪族)カルボニル、((シクロ脂肪族)脂肪族)カルボニル、(アリール脂肪族)カルボニル、(ヘテロシクロ脂肪族)カルボニル、((ヘテロシクロ脂肪族)脂肪族)カルボニルまたは(ヘテロアリール脂肪族)カルボニル〕、ニトロ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、スルホニル〔例えば、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニル〕、スルフィニル〔例えば、アルキルスルフィニル〕、スルファニル〔例えば、アルキルスルファニル〕、スルホキシ、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイルで場合により置換されていてもよい。

10

20

【0054】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」基は、4～15個の環原子を有する単環式、二環式または三環式環系であって、環原子の1つまたはそれを超えるものがヘテロ原子(例えば、N、O、Sまたはそれらの組み合わせ)であり、単環式環系が芳香族であるか、または二環式もしくは三環式環系における環の少なくとも1つが芳香族であるものを指す。ヘテロアリール基としては、2～3個の環を有するベンゾ縮合環系が挙げられる。例えば、ベンゾ縮合基としては、1つまたは2つの4～8員ヘテロシクロ脂肪族部分(例えば、インドリジル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ〔b〕フリル、ベンゾ〔b〕チオフエニル、キノリニルまたはイソキノリニル)とベンゾ縮合しているものが挙げられる。ヘテロアリールのいくつかの例は、アゼチジニル、ピリジル、1H-インダゾリル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフリル、イソキノリニル、ベンズチアゾリル、キサンテン、チオキサンテン、フェノチアジン、ジヒドロインドール、ベンゾ〔1,3〕ジオキサール、ベンゾ〔b〕フリル、ベンゾ〔b〕チオフエニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリル、シノリル、キノリル、キナゾリル、シノリル、フタラジル、キナゾリル、キノキサリル、イソキノリル、4H-キノリジル、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾリルまたは1,8-ナフチリジルである。

30

40

【0055】

限定されないが、単環式ヘテロアリールとしては、フリル、チオフエニル、2H-ピロリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、2H-ピラニル、4-H-ピラニル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラゾリル、ピラジルまたは1,3,5-トリアジルが挙げられる。単環式ヘテロアリールは、標準的の化学命名法にしたがってナンバリングされる。

【0056】

限定されないが、二環式ヘテロアリールとしては、インドリジル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ〔b〕フリル、ベンゾ〔b〕チオフエニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、ベンゾ〔b〕フリル、ベキソ〔b〕チオフエニル、インダゾリル、ベンズイミダジル、ベンズチアゾリル、プリニル、4H-キノリジル、キノリル、イソキノリル、シノリル、フタラジル、キナゾリル、キノキサリル、1,8-ナフチリジルまたはプテリリルが挙げら

50

れる。二環式ヘテロアリールは、標準的の化学命名法にしたがってナンバリングされる。

【0057】

ヘテロアリールは、1つまたはそれを超える置換基、例えば、脂肪族〔例えば、アルキル、アルケニルまたはアルキニル〕；シクロ脂肪族；（シクロ脂肪族）脂肪族；ヘテロシクロ脂肪族；（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；（シクロ脂肪族）オキシ；（ヘテロシクロ脂肪族）オキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；（アリール脂肪族）オキシ；（ヘテロアリール脂肪族）オキシ；アロイル；ヘテロアロイル；アミノ；オキソ（二環式または三環式ヘテロアリールの非芳香族炭素環式または複素環におけるもの）；カルボキシ；アミド；アシル〔例えば、脂肪族カルボニル；（シクロ脂肪族）カルボニル；（（シクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル；（アリール脂肪族）カルボニル；（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル；（（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル；または（ヘテロアリール脂肪族）カルボニル〕；スルホニル〔例えば、脂肪族スルホニルまたはアミノスルホニル〕；スルフィニル〔例えば、脂肪族スルフィニル〕；スルファニル〔例えば、脂肪族スルファニル〕；ニトロ；シアノ；ハロ；ヒドロキシ；メルカプト；スルホキシ；ウレア；チオウレア；スルファモイル；スルファミド；またはカルバモイルで場合により置換されている。あるいは、ヘテロアリールは、非置換であり得る。

【0058】

置換ヘテロアリールの非限定的な例としては、（ハロ）ヘテロアリール〔例えば、モノ-およびジ-（ハロ）ヘテロアリール〕；（カルボキシ）ヘテロアリール〔例えば、（アルコキシカルボニル）ヘテロアリール〕；シアノヘテロアリール；アミノヘテロアリール〔例えば、（（アルキルスルホニル）アミノ）ヘテロアリールおよび（（ジアルキル）アミノ）ヘテロアリール〕；（アミド）ヘテロアリール〔例えば、アミノカルボニルヘテロアリール、（（アルキルカルボニル）アミノ）ヘテロアリール、（（（（アルキル）アミノ）アルキル）アミノカルボニル）ヘテロアリール、（（（ヘテロアリール）アミノ）カルボニル）ヘテロアリール、（（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル）ヘテロアリールおよび（（アルキルカルボニル）アミノ）ヘテロアリール〕；（シアノアルキル）ヘテロアリール；（アルコキシ）ヘテロアリール；（スルファモイル）ヘテロアリール〔例えば、（アミノスルホニル）ヘテロアリール〕；（スルホニル）ヘテロアリール〔例えば、（アルキルスルホニル）ヘテロアリール〕；（ヒドロキシアルキル）ヘテロアリール；（アルコキシアルキル）ヘテロアリール；（ヒドロキシ）ヘテロアリール；（（カルボキシ）アルキル）ヘテロアリール；（（（ジアルキル）アミノ）アルキル）ヘテロアリール；（ヘテロシクロ脂肪族）ヘテロアリール；（シクロ脂肪族）ヘテロアリール；（ニトロアルキル）ヘテロアリール；（（（アルキルスルホニル）アミノ）アルキル）ヘテロアリール；（（アルキルスルホニル）アルキル）ヘテロアリール；（シアノアルキル）ヘテロアリール；（アシル）ヘテロアリール〔例えば、（アルキルカルボニル）ヘテロアリール〕；（アルキル）ヘテロアリールおよび（ハロアルキル）ヘテロアリール〔例えば、トリハロアルキルヘテロアリール〕が挙げられる。

【0059】

本明細書で使用される「ヘテロアリール脂肪族」（例えば、ヘテロアラルキル基）は、ヘテロアリール基で置換されている脂肪族基（例えば、 $C_1 - 4$ アルキル基）を指す。「脂肪族」、「アルキル」および「ヘテロアリール」は、上記に定義されている。

【0060】

本明細書で使用される「ヘテロアラルキル」基は、ヘテロアリール基で置換されているアルキル基（例えば、 $C_1 - 4$ アルキル基）を指す。「アルキル」および「ヘテロアリール」は両方とも、上記に定義されている。ヘテロアラルキルは、1つまたはそれを超える置換基、例えば、アルキル（例えば、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキルおよびハロアルキル、例えば、トリフルオロメチル）、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキルアルキル)カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)カルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキルアルキル)カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイルで場合により置換されている。

【0061】

本明細書で使用される「環状部分」および「環状基」は、単環式、二環式および三環式環系、例えば、シクロ脂肪族、ヘテロシクロ脂肪族、アリールまたはヘテロアリールを指し、これらはそれぞれ、先に定義されている。

【0062】

本明細書で使用される「架橋二環式環系」は、二環式複素環脂肪族環系または二環式シクロ脂肪族環系であって、環が架橋されているものを指す。架橋二環式環系の例としては、限定されないが、アダマンタニル、ノルボルナニル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ[3.2.3]ノニル、2-オキサビシクロ[2.2.2]オクチル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクチル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクチルおよび2,6-ジオキサトリシクロ[3.3.1.0^{3,7}]ノニルが挙げられる。架橋二環式環系は、1つまたはそれを超える置換基、例えば、アルキル(例えば、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキルおよびハロアルキル、例えば、トリフルオロメチル)、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキルアルキル)カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)カルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキルアルキル)カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、ウレア、チオウレア、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイルで場合により置換されていてもよい。

【0063】

本明細書で使用される「アシル」基は、ホルミル基または $R^X - C(O) -$ (例えば、アルキル $-C(O) -$ 、「アルキルカルボニル」とも称される)(式中、 R^X および「アルキル」は、先に定義されている)を指す。アセチルおよびピバロイルは、アシル基の例である。

【0064】

本明細書で使用される「アロイル」または「ヘテロアロイル」は、アリール $-C(O) -$ またはヘテロアリール $-C(O) -$ を指す。アロイルまたはヘテロアロイルのアリールおよびヘテロアリール部分は、先に定義されるように場合により置換されている。

【0065】

本明細書で使用される「アルコキシ」基は、アルキル $-O -$ 基(式中、「アルキル」は、先に定義されている)を指す。

【0066】

本明細書で使用される「カルバモイル」基は、構造 $-O - CO - NR^X R^Y$ または $-NR^X - CO - O - R^Z$ (式中、 R^X および R^Y は、上記に定義されており、 R^Z は、脂肪族、アリール、アリール脂肪族、ヘテロシクロ脂肪族、ヘテロアリールまたはヘテロアリ

10

20

30

40

50

ール脂肪族であり得る)を有する基を指す。

【0067】

本明細書で使用される「カルボキシ」基は、末端基として使用される場合には -COOH、-COOR^x、-OC(O)H、-OC(O)R^x；または内部基として使用される場合には -OC(O)- または -C(O)O- を指す。

【0068】

本明細書で使用される「ハロ脂肪族」基は、1～3個のハロゲンで置換されている脂肪族基を指す。例えば、ハロアルキルという用語は、基 -CF₃ を含む。

【0069】

本明細書で使用される「メルカプト」基は、-SHを指す。

10

【0070】

本明細書で使用される「スルホ」基は、末端に使用される場合には -SO₃H もしくは -SO₃R^x、または内部に使用される場合には -S(O)₃- を指す。

【0071】

本明細書で使用される「スルファミド」基は、末端に使用される場合には構造 -NR^x-S(O)₂-NR^yR^z、および内部に使用される場合には -NR^x-S(O)₂-NR^y- (式中、R^x、R^y および R^z は、上記に定義されている) を指す。

【0072】

本明細書で使用される「スルホンアミド」基は、末端に使用される場合には構造 -S(O)₂-NR^xR^y もしくは -NR^x-S(O)₂-R^z；または内部に使用される場合には -S(O)₂-NR^x- もしくは -NR^x-S(O)₂- (式中、R^x、R^y および R^z は、上記に定義されている) を指す。

20

【0073】

本明細書で使用される「スルファニル」基は、末端に使用される場合には -S-R^x、および内部に使用される場合には -S- (式中、R^x は、上記に定義されている) を指す。スルファニルの例としては、脂肪族 -S-、シクロ脂肪族 -S-、アリール -S- などが挙げられる。

【0074】

本明細書で使用される「スルフィニル」基は、末端に使用される場合には -S(O)-R^x、および内部に使用される場合には -S(O)- (式中、R^x は、上記に定義されている) を指す。例示的なスルフィニル基としては、脂肪族 -S(O)-、アリール -S(O)-、(シクロ脂肪族(脂肪族))-S(O)-、シクロアルキル -S(O)-、ヘテロシクロ脂肪族 -S(O)-、ヘテロアリール -S(O)- などが挙げられる。

30

【0075】

本明細書で使用される「スルホニル」基は、末端に使用される場合には -S(O)₂-R^x、および内部に使用される場合には -S(O)₂- (式中、R^x は、上記に定義されている) を指す。例示的なスルホニル基としては、脂肪族 -S(O)₂-、アリール -S(O)₂-、(シクロ脂肪族(脂肪族))-S(O)₂-、シクロ脂肪族 -S(O)₂-、ヘテロシクロ脂肪族 -S(O)₂-、ヘテロアリール -S(O)₂-、(シクロ脂肪族(アミド(脂肪族)))-S(O)₂- などが挙げられる。

40

【0076】

本明細書で使用される「スルホキシ」基は、末端に使用される場合には -O-SO-R^x または -SO-O-R^x、および内部に使用される場合には -O-S(O)- または -S(O)-O- (式中、R^x は、上記に定義されている) を指す。

【0077】

本明細書で使用される「ハロゲン」または「ハロ」基は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。

【0078】

本明細書で使用される場合、単独でまたは別の基と併せて使用される「アルコキシカルボニル」(これは、カルボキシという用語に包含される)は、基、例えば、アルキル-O

50

- C (O) - を指す。

【 0 0 7 9 】

本明細書で使用される「アルコキシアルキル」は、アルキル基、例えば、アルキル - O - アルキル - (式中、アルキルは、上記に定義されている) を指す。

【 0 0 8 0 】

本明細書で使用される「カルボニル」は、- C (O) - を指す。

【 0 0 8 1 】

本明細書で使用される「オキソ」は、= O を指す。

【 0 0 8 2 】

本明細書で使用される「ホスホ」という用語は、ホスフィナートおよびホスホナートを指す。ホスフィナートおよびホスホナートの例としては、- P (O) (R^P)₂ (式中、R^P は、脂肪族、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、(シクロ脂肪族) オキシ、(ヘテロシクロ脂肪族) オキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロ脂肪族またはアミノである) が挙げられる。

10

【 0 0 8 3 】

本明細書で使用される「アミノアルキル」は、構造 (R^X)₂ N - アルキル - を指す。

【 0 0 8 4 】

本明細書で使用される「シアノアルキル」は、構造 (N C) - アルキル - を指す。

【 0 0 8 5 】

本明細書で使用される「ウレア」基は、構造 - N R^X - C O - N R^Y R^Z を指し、「チオウレア」基は、末端に使用される場合には構造 - N R^X - C S - N R^Y R^Z、および内部に使用される場合には - N R^X - C O - N R^Y - または - N R^X - C S - N R^Y - (式中、R^X、R^Y および R^Z は、上記に定義されている) を指す。

20

【 0 0 8 6 】

本明細書で使用される「グアニジン」基は、構造 - N = C (N (R^X R^Y)) N (R^X R^Y) または - N R^X - C (= N R^X) N R^X R^Y (式中、R^X および R^Y は、上記に定義されている) を指す。

【 0 0 8 7 】

本明細書で使用される「アミジノ」基という用語は、構造 - C = (N R^X) N (R^X R^Y) (式中、R^X および R^Y は、上記に定義されている) を指す。

30

【 0 0 8 8 】

一般に、「近接」という用語は、2 個またはそれを超える炭素原子を含む基の置換基の配置であって、置換基が隣接する炭素原子に結合しているものを指す。

【 0 0 8 9 】

一般に、「ジェミナル」という用語は、2 個またはそれを超える炭素原子を含む基の置換基の配置であって、置換基が同じ炭素原子に結合しているものを指す。

【 0 0 9 0 】

「末端に」および「内部に」という用語は、置換基内の基の位置を指す。基が、化学構造の残部にさらに結合していない置換基の末端に存在する場合、前記基は末端にある。カルボキシアルキル、すなわち、R^X O (O) C - アルキルは、末端に使用されるカルボキシ基の例である。基が、化学構造の置換基の中央に存在する場合、前記基は内部にある。アルキルカルボキシ (例えば、アルキル - C (O) O - またはアルキル - O C (O) -) およびアルキルカルボキシアリール (例えば、アルキル - C (O) O - アリール - またはアルキル - O (C O) - アリール -) は、内部に使用されるカルボキシ基の例である。

40

【 0 0 9 1 】

本明細書で使用される「脂肪族鎖」は、分枝状または直鎖状脂肪族基 (例えば、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基) を指す。直鎖状脂肪族鎖は、構造 - [C H₂]_v - (式中、v は、1 ~ 12 である) を有する。分枝状脂肪族鎖は、1 つまたはそれを超える脂肪族基で置換されている直鎖状脂肪族鎖である。分枝状脂肪族鎖は、構造 - [C Q Q]_v - (式中、各 Q は独立して、水素または脂肪族基であるが ; Q は、少なくとも 1 つ

50

の場合において脂肪族基でなければならない)を有する。脂肪族鎖という用語は、アルキル鎖、アルケニル鎖およびアルキニル鎖(アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、上記に定義されている)を含む。

【0092】

「場合により置換されている」という語句は、「置換または非置換」という語句と互換的に使用される。本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、例えば、上記に一般に示されているように、または本発明の特定のクラス、サブクラスおよび種により例示されているように、1つまたはそれを超える置換基で場合により置換されていてもよい。本明細書に記載されるように、可変部 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X および Y ならびに本明細書に記載される式に含まれる他の可変部は、特定の基、例えば、アルキルおよびアリールを包含する。特に注記がない限り、可変部の特定の基はそれぞれ、本明細書に記載される1つまたはそれを超える置換基で場合により置換されていてもよい。特定の基の各置換基は、ハロ、シアノ、オキソ、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アリール、シクロ脂肪族、ヘテロシクロ脂肪族、ヘテロアリール、ハロアルキルおよびアルキルの1~3個でさらに場合により置換されている。例えば、アルキル基は、アルキルスルファニルで置換されていてもよく、アルキルスルファニルは、ハロ、シアノ、オキソ、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アリール、ハロアルキルおよびアルキルの1~3個で場合により置換されていてもよい。さらなる例として、(シクロアルキル)カルボニルアミノのシクロアルキル部分は、ハロ、シアノ、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロアルキルおよびアルキルの1~3個で場合により置換されていてもよい。2つのアルコキシ基が同じ原子または隣接する原子に結合している場合、それら2つのアルコキシ基は、それらが結合している原子と一緒になって環を形成し得る。

10

20

【0093】

一般に、「置換されている」という用語は、「場合により」という用語と共に用いられるか否かにかかわらず、特定の置換基のラジカルによる、所定の構造における水素ラジカルの交換を指す。特定の置換基は、定義において先に記載されており、化合物の説明およびその実施例において以下に記載されている。特に指示がない限り、場合により置換されている基は、基の置換可能な各位置に置換基を有し得、あらゆる所定の構造における複数の位置が、特定の群から選択される複数の置換基で置換されていてもよい場合、置換基は、各位置において、同じものでもよいし、または異なるものでもよい。環置換基、例えば、ヘテロシクロアルキルは、別の環、例えば、シクロアルキルに結合して、スピロ-二環式環系を形成し得る(例えば、両環は、1つの共通の原子を共有する)。当業者であれば認識するように、本発明により想定される置換基の組み合わせは、安定なまたは化学的に可能な化合物の形成をもたらす組み合わせである。

30

【0094】

本明細書で使用される「安定なまたは化学的に可能な」という語句は、生産、検出、好ましくは回収、精製、および本明細書に開示される目的の1つまたはそれを超えるものの使用を可能にする条件に供された場合に、実質的に変化しない化合物を指す。いくつかの実施形態では、安定な化合物または化学的に可能な化合物は、40 またはそれ未満の温度で、水分の非存在下でまたは他の化学的に反応性の条件下で少なくとも1週間維持された場合に、実質的に変化されないものである。

40

【0095】

特に指定がない限り、本明細書に示される構造はまた、構造のすべての異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何的(または立体配座))形態;例えば、それぞれの不斉中心についてRおよびS配置、(Z)および(E)二重結合異性体ならびに(Z)および(E)立体配座異性体を含むことが意図される。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学的異性体ならびにエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何的(または立体配座)混合物は、本発明の範囲内である。

【0096】

さらに、特に指定がない限り、本明細書に示される構造はまた、1つまたはそれを超え

50

る同位体含有原子の存在においてのみ異なる化合物を含むものである。例えば、水素の重水素またはトリチウムによる交換、または炭素の ^{13}C - または ^{14}C 含有炭素による交換を除いて、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールもしくはプローブとして、または治療剤として有用である。

【0097】

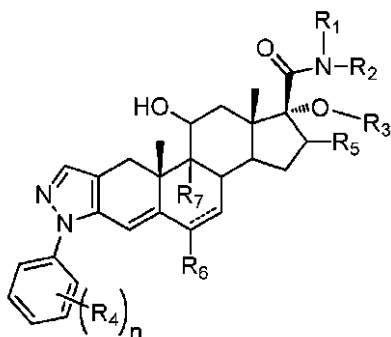
化合物

【0098】

一態様では、本発明は、式 I の化合物

【化5】

10



式 I

20

(式中

【化6】

は結合であるか、または存在せず、

R_1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OH$ またはアルコキシであり、 R_1 は、場合により置換されており；

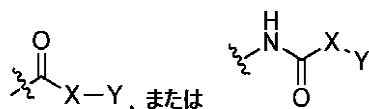
R_2 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、 R_2 は、場合により置換されており；

30

R_3 は、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OH$ またはアルコキシであり、 R_3 は、場合により置換されており；

各 R_4 は独立して、水素、

【化7】



(式中、X は、 $-O-$ または $-NH-$ であり、Y は、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アルコキシ、 $-OH$ 、ハロアルキルまたはスルホニルである) であり、 R_4 は、場合により置換されており；

40

R_5 は、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R_6 は、水素またはハロであり；

R_7 は、水素またはハロであり；

n は、0、1、2、3、4 または 5 である) またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0099】

いくつかの実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はそれぞれ独立して、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、CN、カ

50

ルボキシルまたはオキシで場合により置換されている。

【0100】

一実施形態では、 R_1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、 $-OH$ またはアルコキシである。

【0101】

別の実施形態では、 R_1 は、 $-OH$ またはアルコキシである。

【0102】

別の実施形態では、 R_1 は、アルコキシである。

【0103】

さらなる実施形態では、 R_1 は、メトキシである。

10

【0104】

一実施形態では、 R_1 は、 C_{1-6} アルキルである。

【0105】

別の実施形態では、 R_1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルまたは *tert*-ブチルである。

【0106】

さらなる実施形態では、 R_1 は、エチルである。

【0107】

別のさらなる実施形態では、 R_1 は、プロピルである。

【0108】

20

一実施形態では、 R_1 は、アラルキルである。

【0109】

さらなる実施形態では、 R_1 は、ベンジルである。

【0110】

一実施形態では、 R_2 は、水素である。

【0111】

一実施形態では、 R_2 は、 C_{1-6} アルキルである。

【0112】

さらなる実施形態では、 R_2 は、メチルである。

【0113】

30

一実施形態では、 R_3 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり、 R_3 は、場合によりオキシで置換されている。

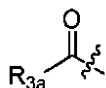
【0114】

一実施形態では、 R_3 は、水素である。

【0115】

一実施形態では、 R_3 は、構造

【化8】



40

(式中、 R_{3a} は、 C_{1-6} アルキル、アリールまたはヘテロアリールである)を有する。

【0116】

一実施形態では、 R_{3a} は、 C_{1-6} アルキルである。さらなる実施形態では、 R_{3a} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルまたは *tert*-ブチルである。またさらなる実施形態では、 R_{3a} は、エチルである。

【0117】

別の実施形態では、 R_{3a} は、ヘテロアリールである。さらなる実施形態では、 R_{3a} は、フリル、ピロリル、ピロゾリル、トリアゾリル、フェニル、ピリジル、ピリミジルま

50

たはピラジルである。またさらなる実施形態では、 R_{3a} は、フリルである。

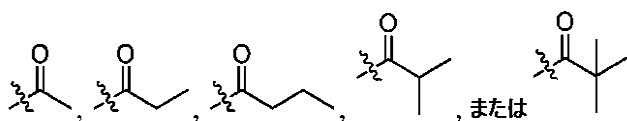
【0118】

別の実施形態では、 R_3 は、オキソで場合により置換されている C_{1-6} アルキルである。

【0119】

さらなる実施形態では、 R_3 は、

【化9】



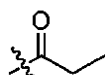
10

である。

【0120】

またさらなる実施形態では、 R_3 は、

【化10】



である。

【0121】

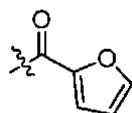
一実施形態では、 R_3 は、オキソで場合により置換されているヘテロアルキルである。

20

【0122】

一実施形態では、 R_3 は、

【化11】



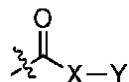
である。

30

【0123】

一実施形態では、 R_4 は、

【化12】



(式中、Xは、 $-NH-$ であり、Yは、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、 $-OH$ 、ハロアルキルまたはスルホニルである)であり、 R_4 は、ハロ、 CN 、カルボキシルまたはオキソで場合により置換されている。

40

【0124】

一実施形態では、 R_5 は、水素である。

【0125】

別の実施形態では、 R_5 は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。さらなる実施形態では、 R_5 は、メチルである。

【0126】

一実施形態では、 R_6 は、フルオロである。別の実施形態では、 R_6 は、クロロである。別の実施形態では、 R_6 は、ブromoである。別の実施形態では、 R_6 は、ヨードである。

【0127】

50

一実施形態では、 n は、1である。

【0128】

一実施形態では、 Y は、アラルキルである。

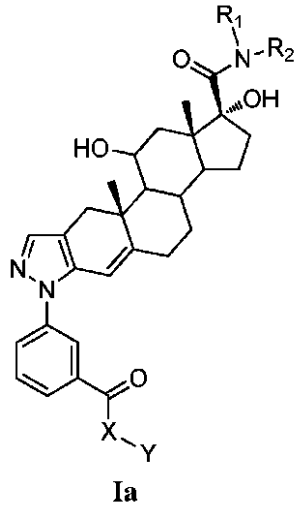
【0129】

一実施形態では、 Y は、ベンジルである。

【0130】

いくつかの態様では、本発明は、式 Ia の化合物

【化13】



10

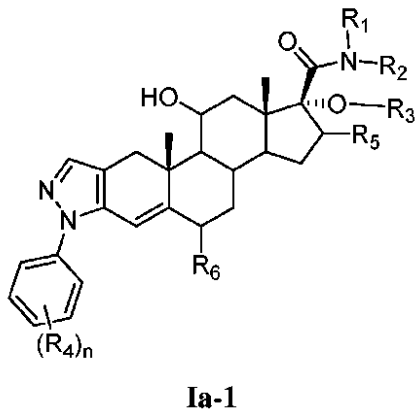
20

(式中、可変部 R_1 、 R_2 、 X および Y は、上記のように定義される) またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【0131】

いくつかの態様では、本発明は、式 Ia-1 の化合物

【化14】



30

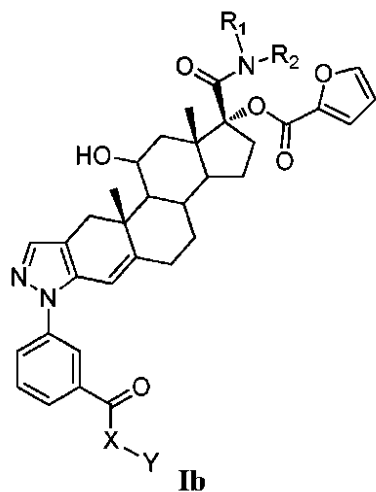
(式中、可変部 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および n は、上記のように定義される) またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

40

【0132】

いくつかの態様では、本発明は、式 Ib の化合物

【化 1 5】



10

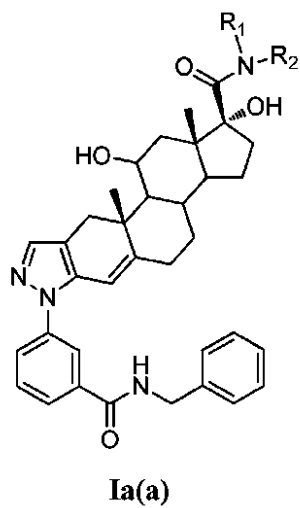
(式中、可変部 R_1 、 R_2 、 X および Y は、上記のように定義される) またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【0 1 3 3】

いくつかの態様では、本発明は、式 I a (a) の化合物

【化 1 6】

20



30

(式中、可変部 R_1 および R_2 は、上記のように定義される) またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【0 1 3 4】

いくつかの態様では、本発明は、式 I b (a) の化合物

10



20

30

40

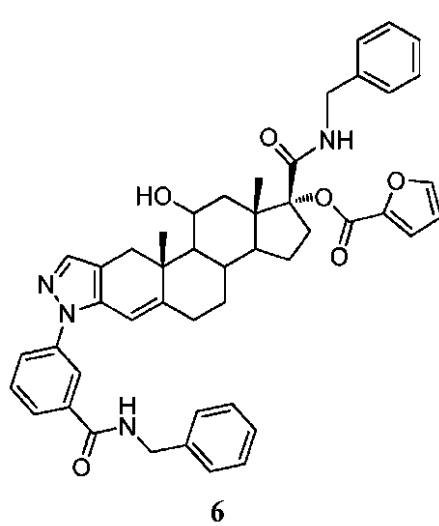
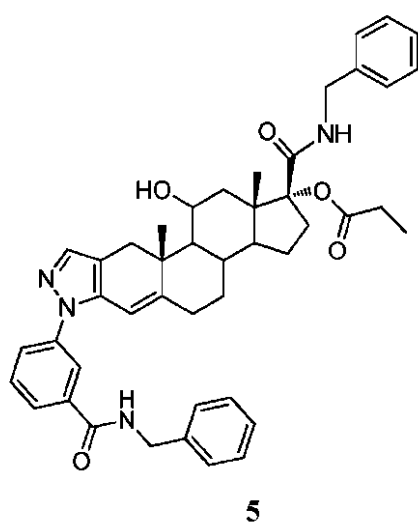
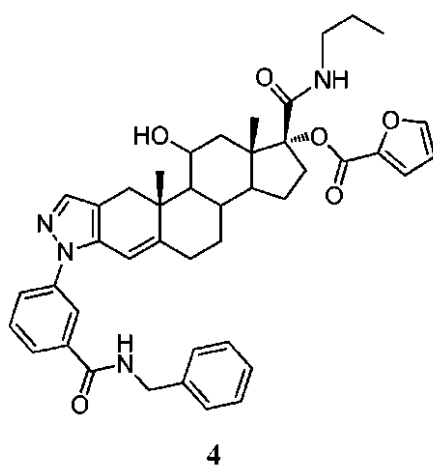
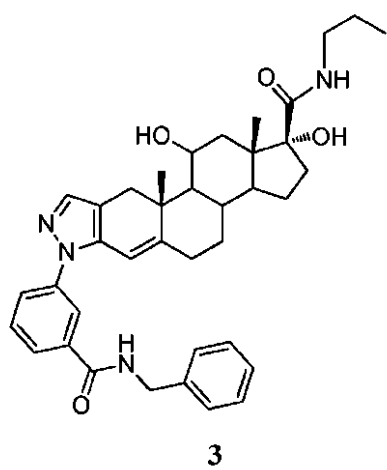
50



【化 1 9 - 1】



【化 1 9 - 2】

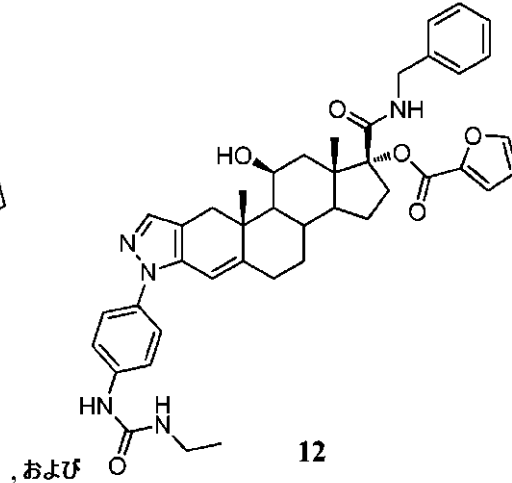
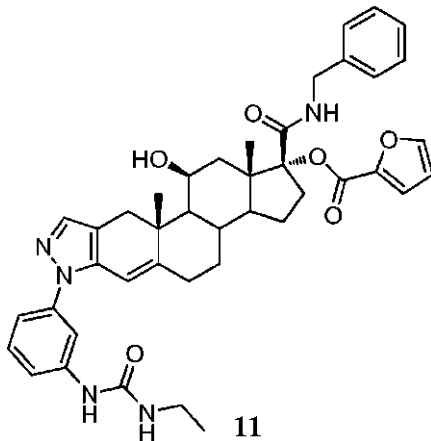
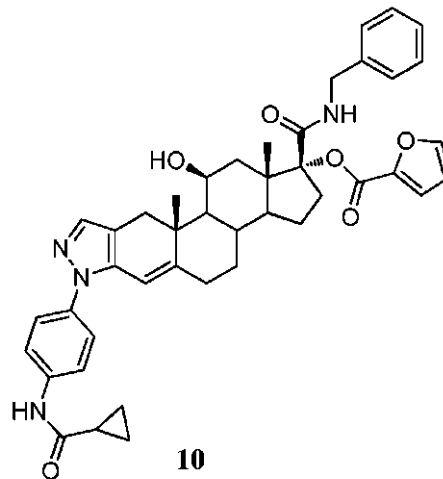
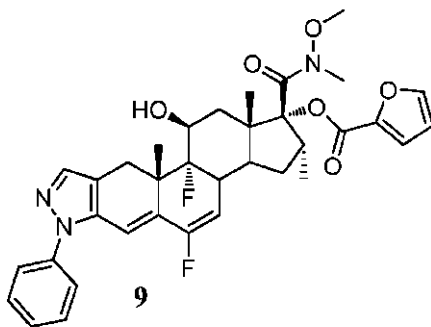
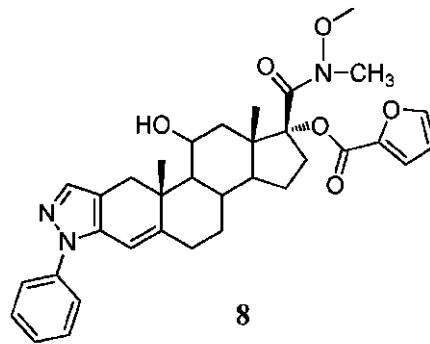
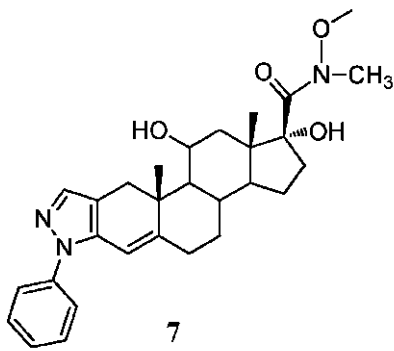


10

20

30

【化 19 - 3】



から選択される。

【0137】

別の態様では、本発明は、式 I の化合物と、薬学的に許容され得る担体またはアジュバントとを含む医薬組成物を提供する。

【0138】

また別の態様では、本発明は、生物学的サンプルにおけるグルコルチコイド受容体の活性を調節する方法であって、前記グルコルチコイド受容体を有効量の式 I の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。

【0139】

また別の態様では、本発明は、患者における炎症性疾患の重症度を処置または低減する方法であって、有効量の式 I の化合物を前記患者に投与する工程を含む方法を提供する。

【0140】

10

20

30

40

50

この態様の一実施形態では、疾患は、喘息、関節炎、狼瘡、クローン病、炎症性腸疾患、セリアック病、糸球体腎炎、尋常性座瘡、白血病および膵臓癌から選択される。さらなる実施形態では、疾患は、喘息および関節炎から選択される。

【0141】

薬学的に許容され得る組成物

【0142】

本発明の一態様では、本明細書に記載される化合物のいずれかを含む薬学的に許容され得る組成物であって、薬学的に許容され得る担体、アジュバントまたはビヒクルを場合により含む薬学的に許容され得る組成物が提供される。特定の実施形態では、これらの組成物は、1つまたはそれを超えるさらなる治療剤を場合によりさらに含む。

10

【0143】

本発明の化合物のいくつかは、処置のために遊離型で、または適切な場合、その薬学的に許容され得る誘導体もしくはプロドラッグとして存在し得るとも認識されよう。本発明によれば、薬学的に許容され得る誘導体またはプロドラッグとしては、限定されないが、薬学的に許容され得る塩、エステル、このようなエステルの塩、またはそれを必要とする患者に投与した場合に、本明細書に別様に記載される化合物もしくはその代謝産物もしくは残基を直接的もしくは間接的に提供することができる任意の他の付加体もしくは誘導体が挙げられる。

【0144】

本明細書で使用される「薬学的に許容され得る塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適切な塩であって、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わず、合理的なリスク・ベネフィット比に見合う塩を指す。「薬学的に許容され得る塩」は、本発明の化合物の任意の非毒性塩または本発明の化合物のエステルの任意の非毒性塩であって、レシピエントに投与した場合に、本発明の化合物またはその阻害活性代謝産物もしくは残基を直接的または間接的に提供することができるものを意味する。

20

【0145】

薬学的に許容され得る塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、薬学的に許容され得る塩を詳細に、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 (これは、参照により本明細書に組み込まれる)に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容され得る塩としては、適切な無機および有機酸および塩基に由来するものが挙げられる。薬学的に許容され得る非毒性の酸付加塩の例は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸または有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸と形成された、または当技術分野で使用される他の方法、例えば、イオン交換を使用することにより形成されたアミノ基の塩である。

30

【0146】

他の薬学的に許容され得る塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エジシル酸塩 (エタンジスルホン酸塩)、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基に由来する塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび $N^+ (C_{1-4} \text{ア$

40

50

ルキル)₄塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書に開示される化合物のあらゆる塩基性窒素含有基の四級化も想定する。水溶性生成物または油溶性生成物または分散性生成物は、このような四級化により得られ得る。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に許容され得る塩としては、適切な場合、非毒性の、対イオン、例えば、ハライド、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリアルスルホン酸塩を使用して形成された、アンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオンが挙げられる。

【0147】

上記のように、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、薬学的に許容され得る担体、アジュバントまたはビヒクルをさらに含み、本明細書で使用される場合、これらとしては、所望の特定の剤形に適切である、あらゆるすべての溶媒、希釈剤または他の液体媒体、分散または懸濁アジュバント、界面活性剤、等張剤、増粘または乳化剤、保存剤、固体結合剤、潤滑剤などが挙げられる。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)では、薬学的に許容され得る組成物の製剤化に使用される様々な担体およびそれらの公知の調製技術が開示されている。あらゆる通常の担体媒体が、例えば、任意の望ましくない生物学的効果を生じることにより、または薬学的に許容され得る組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することにより、本発明の化合物と不適合性である場合を除き、その使用は、本発明の範囲内であるとして考慮される。薬学的に許容され得る担体として役立つ物質のいくつかの例としては、限定されないが、以下が挙げられる：イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸塩、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロック重合体、羊毛脂、糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、カカオバターおよび坐薬ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油；ベニバナ油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油および大豆油；グリコール；例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質非含有水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコールおよびリン酸緩衝液、ならびに他の非毒性の適合性潤滑剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色料、解除剤、コーティング剤、甘味料、香味料および芳香剤、保存剤および抗酸化剤もまた、製剤化を行う者の判断にしたがって、組成物中に存在し得る。

【0148】

化合物の使用および投与

【0149】

別の態様では、本発明は、被験体における炎症の重症度を処置または低減する方法であって、式Iの化合物を含む有効量の組成物を、それを必要とする被験体、好ましくは哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。本発明はまた、被験体における炎症性疾患の重症度を処置または低減する方法であって、式Iの化合物を含む有効量の組成物を、それを必要とする被験体、好ましくは哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

【0150】

さらに別の態様では、本発明は、グルココルチコイド受容体が関与する症状、疾患また

は障害の重症度を処置または低減する方法を提供する。特定の実施形態では、本発明は、グルココルチコイド受容体活性の欠損が関与する症状、疾患または障害を処置する方法であって、式 I の化合物を含む有効量の組成物を、それを必要とする被験体、好ましくは哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。特定の実施形態では、本発明は、正常なグルココルチコイド受容体活性を有する被験体における炎症性症状、炎症性疾患または炎症性障害を処置する方法であって、式 I の化合物を含む有効量の組成物を、それを必要とする被験体、好ましくは哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

【0151】

別の態様では、本発明は、グルココルチコイド受容体が関与する症状、疾患または障害の重症度を処置または低減する方法であって、前記症状、疾患または障害が、喘息、関節炎、狼瘡、クローン病、炎症性腸疾患、セリアック病、糸球体腎炎、尋常性座瘡、白血病および膵臓癌から選択される方法を提供する。

10

【0152】

本発明によれば、前記化合物または薬学的に許容され得る組成物の「有効量」は、上記疾患、障害または症状の 1 つまたはそれを超える重症度を処置または低減するのに有効な量である。

【0153】

本発明の方法によれば、上記疾患、障害または症状の 1 つまたはそれを超える重症度を処置または低減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して、前記化合物および組成物を投与し得る。

20

【0154】

必要とされる正確な量は、被験体の種、年齢および全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに依存して、被験体によって変動するであろう。本発明の化合物は、好ましくは、投与の容易性および用量の均一性のために用量単位形態で製剤化される。「用量単位形態」という表現は、処置されるべき患者のために適切な物理的に別々の単位の薬剤を指す。しかしながら、本発明の化合物および組成物の 1 日使用総量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されると理解されよう。任意の特定の患者または生物のための特定の有効な用量レベルは、処置されるべき障害および障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康、性別および食事；投与時間、投与経路、使用される特定の化合物の排泄率；処置の持続時間；使用される特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物および医学技術分野で周知の同様の因子を含む様々な因子に依存する。本明細書で使用される「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを意味する。

30

【0155】

本発明の薬学的に許容され得る組成物は、ヒトおよび他の動物に、経口的に、直腸性に、非経口的に、嚢内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（粉末、軟膏、点滴剤またはパッチにより）、頬側に、経口または点鼻薬としてなど、処置されるべき感染の重症度に応じて投与され得る。特定の実施形態では、本発明の化合物は、経口的または非経口的に、約 0.01 mg / 被験体の体重 kg / 日 ~ 約 50 mg / 被験体の体重 kg / 日、好ましくは約 0.5 mg / 被験体の体重 kg / 日 ~ 約 25 mg / 被験体の体重 kg / 日の用量レベルで、1 日 1 回またはそれを超えて投与され得ることにより、所望の治療効果が得られる。

40

【0156】

経口投与のための液体剤形としては、限定されないが、薬学的に許容され得る乳濁液、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が挙げられる。活性化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性な希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、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（具体的には、綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソ

50

ルピタンの脂肪酸エステルおよびそれらの混合物を含有し得る。不活性な希釈剤に加えて、経口組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、香味料および芳香剤を含み得る。

【0157】

注射用調製物、例えば、無菌注射用水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して公知の技術にしたがって製剤化され得る。無菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液としての、無菌注射用溶液、懸濁液または乳濁液であり得る。使用され得る許容される媒体および溶媒のなかでも、水、リンゲル液、U.S.P.および等張塩化ナトリウム溶液が挙げられる。さらに、無菌固定油は、通常、溶媒または懸濁化剤として用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含むあらゆる無刺激性固定油が用いられ得る。さらに、注射剤の調製では、脂肪酸、例えば、オレイン酸が使用される。

【0158】

注射用製剤は、例えば、細菌-保持フィルタを介したる過により、または使用前に無菌水もしくは他の無菌注射用媒体に溶解もしくは分散され得る無菌固体組成物の形態に滅菌剤を組み込むことにより、無菌化され得る。

【0159】

本発明の化合物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅くすることが、多くの場合に望ましい。これは、水溶解性が不良な結晶性または非晶質物質の液体懸濁液の使用により達成され得る。このため、化合物の吸収速度はその溶解速度に依存し、今度はこれが結晶サイズおよび結晶形に依存し得る。あるいは、非経口的に投与された化合物形態の遅延性吸収は、化合物を油媒体に溶解または懸濁することにより達成される。注射用デポー形態は、生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸-ポリグリコライド中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成させることにより、作られる。化合物のポリマーに対する比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、身体組織に適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を封入することによっても調製される。

【0160】

直腸または腔投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、環境温度では固体であるが、身体温度では液体であり、したがって直腸または腔腔で融解して活性化化合物を放出する適切な非刺激性の賦形剤または担体、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐薬ワックスと混合することによって調製され得る坐薬である。

【0161】

経口投与のための固体剤形としては、カプセル、錠剤、丸剤、粉末および顆粒が挙げられる。このような固体剤形では、活性化化合物は、少なくとも1つの不活性な薬学的に許容され得る賦形剤または担体、例えば、クエン酸ナトリウムまたは第2リン酸カルシウム、および/またはa)充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、b)結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアラビアゴムなど、c)湿潤剤、例えば、グリセロール、d)崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウム、e)溶液遅延剤、例えば、パラフィン、f)吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、g)湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなど、h)吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土、およびi)潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤および丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含み得る。

【0162】

類似のタイプの固体組成物はまた、賦形剤、例えば、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、ソフトフィルドゼラチンカプセルおよびハードフィルドゼラチンカプセルにおける充填剤として用いられ得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒の固体剤形は、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティングおよび他の医薬製剤化技術分野で周知のコーティングを使用して調製することができる。それらは乳白剤を場合により含み得、有効成分のみを、または優先的に、腸管の特定の部分において、場合により、遅延性様式で放出する組成物であり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、重合物質およびワックスが挙げられる。類似のタイプの固体組成物はまた、賦形剤、例えば、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、ソフトフィルドゼラチンカプセルおよびハードフィルドゼラチンカプセルにおける充填剤として用いられ得る。

10

【0163】

活性化化合物はまた、1つまたはそれを超える上記賦形剤を有するマイクロカプセル化形態におけるものであり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒の固体剤形は、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび他の医薬製剤化技術分野で周知のコーティングを使用して調製され得る。このような固体剤形では、活性化化合物は、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプンと混合され得る。このような剤形はまた、通常の習慣のとおり、不活性な希釈剤以外のさらなる物質、例えば、錠剤化潤滑剤および他の錠剤化アジュバント、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび結晶セルロースを含み得る。カプセル、錠剤および丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含み得る。それらは乳白剤を場合により含有し得、腸管の特定部位において、場合により遅延様式で有効成分のみを、または有効成分を優先的に放出する組成物であり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、重合物質およびワックスが挙げられる。

20

【0164】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧剤、吸入剤またはパッチが挙げられる。活性成分は、無菌条件下で薬学的に許容され得る担体および、必要とされ得る場合にはあらゆる必要な保存剤または緩衝剤と混合される。眼用製剤、点耳薬および点眼薬もまた本発明の範囲内であると企図される。さらに、本発明は、身体への化合物の制御送達を提供するというさらなる利点を有する経皮パッチの使用を企図する。このような剤形は、化合物を適切な媒体中に溶解または分配することによって調製される。吸収促進薬もまた、化合物の皮膚を横切る流動を上昇させるために使用され得る。速度は、速度制御膜を提供することにより、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散することにより、制御され得る。

30

【0165】

グルココルチコイド受容体の調節因子として本発明で利用される化合物の活性は、当技術分野および本明細書の実施例に一般に記載される方法にしたがってアッセイされ得る。

【実施例】

【0166】

本明細書の実施例は、本発明がより十分に理解され得るように提供されるものであり、決して限定的であることを意味するものではない。

40

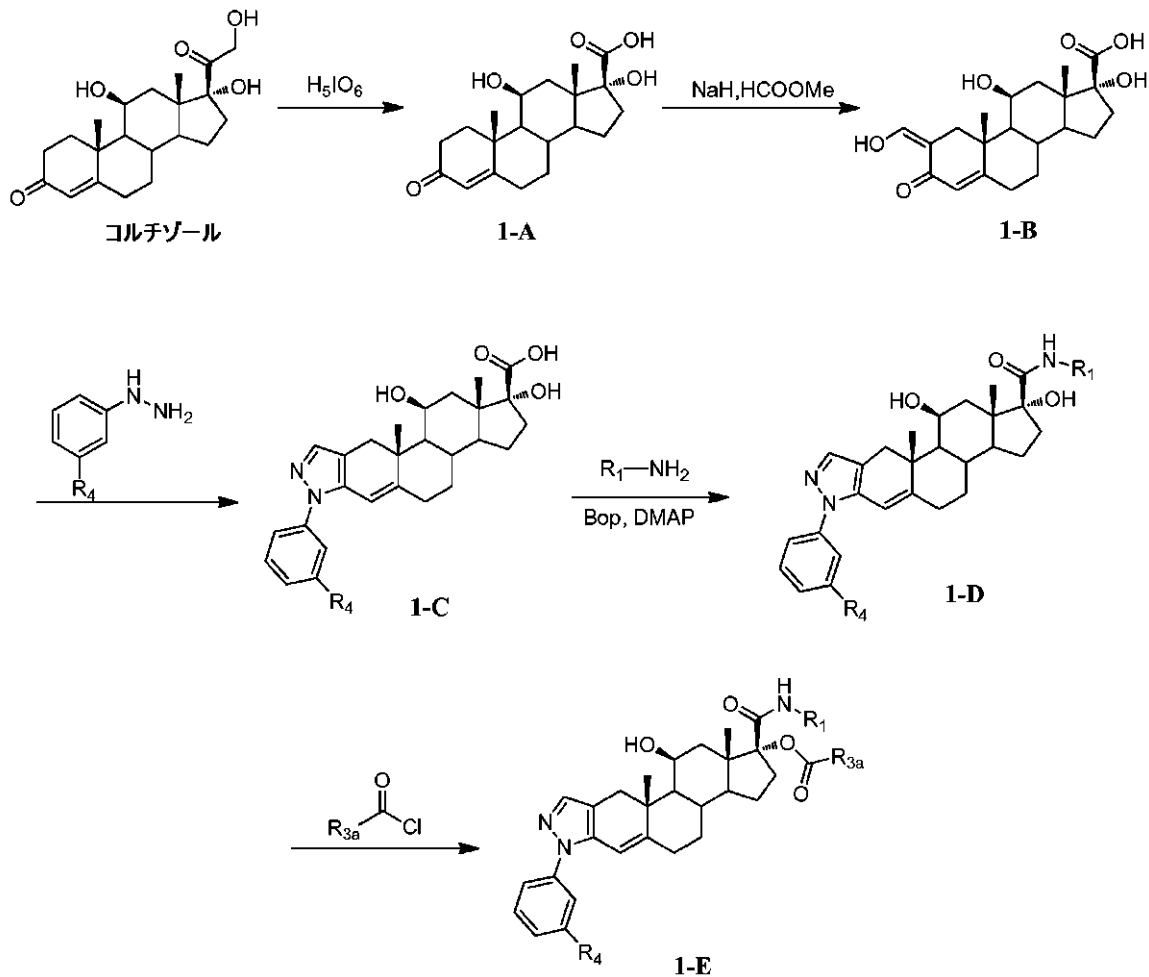
【0167】

一般的な合成スキーム

【0168】

【化 2 0】

スキーム1:



10

20

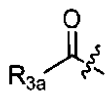
【0169】

30

スキーム1は、市販のコルチゾールから式1-Eの化合物を合成するための一般的な合成スキームを提供し、R₁、R₄およびR_{3a}は、上記に定義される。過ヨウ素酸などの試薬でコルチゾールを酸化して式1-Aのカルボン酸を得、これを、合成における後の段階でさらに官能化し得る。塩基およびアルデヒド試薬、例えばNaH/ギ酸メチル条件で1-Aを処理して、式1-Bの化合物を得る。ヒドラジン試薬、例えばフェニルヒドラジンまたはN-ベンジル-3-ヒドラジニルベンズアミドで1-Bを処理して、式1-Cの化合物を得る。式NH₂-R₁のアミン試薬で式1-Cの化合物のカルボン酸部分を官能化して、式1-Dの化合物を得る。構造

【化 2 1】

40

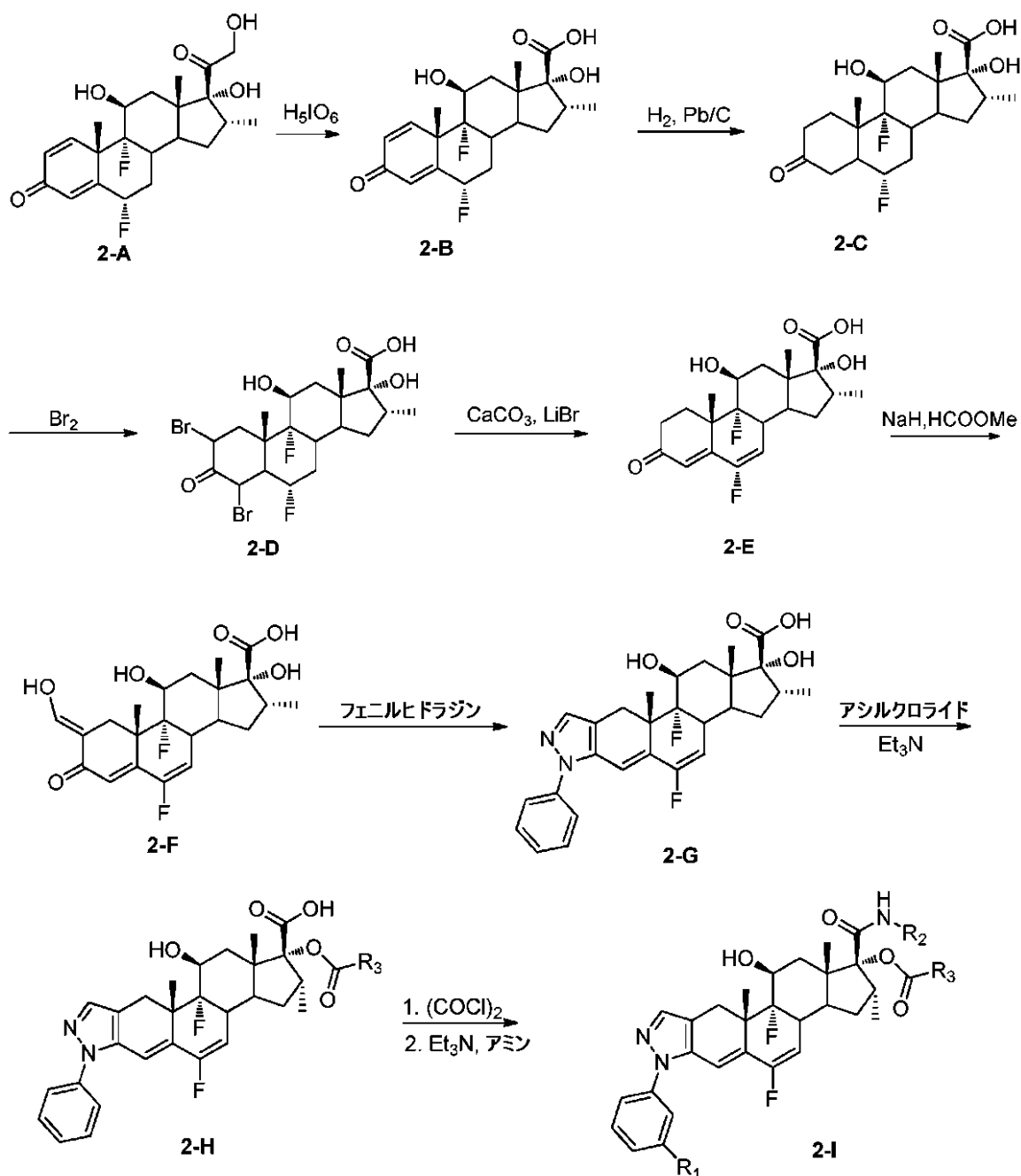


のアシルクロライドで1-Eの化合物のカルボン酸部分を官能化して、式1-Eの化合物を得る。

【0170】

【化 2 2】

スキーム2:



10

20

30

40

50

【0171】

上記スキーム2にしたがって、2-Aなどの出発化合物から、式2-Iの化合物を合成し得る。使用する反応工程、これらの工程の手順および試薬は例示的なものであり、決して本発明を限定するものではない。

【0172】

2-Bを得るための、2-Aの-ヒドロキシアセチル基のヒドロキシルメチル基の酸化開裂は、過ヨウ素酸を使用して達成し得る。例えば、水素ガスおよびPd/C触媒を使用して、2-Bのオレフィン部分を還元して、飽和生成物2-Cを得る。続いて、例えば、分子臭素を使用して、臭素化して、ビス- , 'プロミド化合物2-Dを得る。塩基、例えば炭酸カルシウムおよび触媒、例えば臭化リチウムを使用して、臭化物置換基を二重脱離して、2-Eを得る。塩基、例えば水素化ナトリウムを用いて、2-Eのエノラートの生成を達成し得、続いて、ギ酸メチルの求核付加により、化合物2-Fを得ることができる。

【0173】

フェニルヒドラジンを使用して2-Fをアミノ化して、ピラジン化合物2-Gを得ることができる。続いて、式 $R_3-C(O)-X$ の活性化カルボニル化合物（式中、Xは、塩化物などの脱離基である）を使用して、2-Gの遊離ヒドロキシル基をエステル化して、式2-Hの化合物を得ることができる。式 R_2-NH_2 のアミンを使用して、式2-Hの化合物のカルボン酸部分をアミド化して、式2-Iの化合物を得ることができる。

【0174】

材料および方法

【0175】

タンパク質の発現および精製。突然変異F602A、C622Y、T668V、S674T、V675I、K699AおよびK703A（フランカルボン酸モメタゾンの場合）ならびに突然変異F602A、C622Y、T668V、S674T、V675I、E684AおよびE688A（コルチゾールの場合）を含有するGR LBD（残基525-777）を、発現ベクターpET24a（Novagen）から6xHis-GST融合タンパク質として発現させた。この修飾融合タンパク質は、N末端にHis6タグ（MKKGHHHHHHG）を含有し、GSTとGR LBDとの間にトロンピンプロテアーゼ部位を含有する。発現プラスミドで形質転換したBL21DE3細胞を、16のLBブロス中で約1のOD600まで成長させ、0.1mM IPTGおよび50μMフランカルボン酸モメタゾンまたはコルチゾールで誘導した。細胞を回収し、細胞12リットル当たり200mlの抽出緩衝液（50mM Tris [pH8]、150mM NaCl、2M尿素、10%グリセロール+1μMリガンド）に再懸濁し、1000Paに圧力を設定したフレンチプレスに3回通した。溶解物を20,000rpmで30分間遠心分離し、上清を25mlニッケルカラムにロードした。700mlの抽出緩衝液でカラムを洗浄し、300mlの50%緩衝液B（25mM Tris [pH8]、500mMイミダゾール（Imizadol））、10%グリセロール、1μMリガンド）で溶出した。低温室において、20mM Tris [pH8]、500mM NaCl、10%グリセロール、1μMリガンドに対して透析しながら、1:1000のプロテアーゼ/タンパク質比で、GR LBDをトロンピンで一晩切断した。Ni-NTAニッケルカラムに結合することによって、H6GSTタグを除去した。ゲルろ過（20mM Tris [pH8]、500mM NaCl、1mM DTT、1mM EDTA、10%グリセロール、1μMリガンド）によって、フロースルーをさらに精製した。フランカルボン酸モメタゾン結合タンパク質をより長いバージョンのSRC2-3ペプチド：SPKKKENALLRYLLDKDDTKDと複合体形成させ、6mg/mlにろ過濃縮した。コルチゾールGR LBDをより短いバージョンのSRC2-3：KENALLRYLLDKDDおよび0.2%B-オクチルグルコシドと複合体形成させ、7mg/mlにろ過濃縮した。

【0176】

結晶化。GP2ペプチドと複合体形成した1μlのタンパク質を含有する懸滴、ならびに0.1Mクエン酸ナトリウム [pH6] および2.2M塩化ナトリウムを含有する2μlのウェル溶液中で、フランカルボン酸モメタゾンGR結晶を室温で成長させた。1μlのタンパク質複合体を含有する懸滴、ならびに0.1Mイミダゾール（pH6.5）、1M酢酸ナトリウム三水和物を含有する1μlのウェル溶液中で、コルチゾールGR結晶を室温で成長させた。両方とも、30%スクロースのウェル緩衝液を抗凍結剤として使用した。

【0177】

構造決定。CCP4プログラムPHASERを分子置換（36）に使用し、検索モデルとしてGR LBD/デキサメタゾン構造（PDBコード：1M2Z）（27）を用いた。初期モデルを手動で再構築し、CNS（37）およびCCP4プログラムREFMAC5（38）を使用して微調整した。PyMOL（The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.3, Schrodinger LLC）を使用して、すべての構造図を作成した。

【0178】

細胞トランスフェクションおよびレポーターアッセイ。トランスフェクションの前日に、24ウェルプレートにおいて、AD293細胞を20,000/ウェルで分けた。転写促進の場合、X-tremeGENE 9 (Roche) によって、5 ngのphRGtkRenillaと共に100 ngのpHHLuc (MMTV-Luc) プラスミド、0.1 ngのpRShGRを1ウェル当たりのAD293細胞にトランスフェクトした。転写抑制の場合、10 ngのAP1-Luc、100 ngのpRShGRおよび5 ngのphRGtkRenillaを1ウェル当たりのAD293細胞にトランスフェクトした。トランスフェクションの翌日、異なる処理(ステロイドまたはビヒクル)によって、細胞を一晩16時間誘導した。1xPassive lysis buffer (Promega) によって細胞を回収し、Dual-Glo Luciferase system (Promega) によってルシフェラーゼ活性をアッセイした。Luciferase Value/Renilla Valueによって、相対ルシフェラーゼ単位(RLU)としてデータをプロットした。

10

【0179】

インビトロGRリガンド結合アッセイ。インビトロGR結合アッセイは、以前に記載されているもの(39)と同様である。基本的には、ホトリガンド[3H]Dexを25 nMで固定し、TAPS緩衝液(pH8.8)中で5%GR細胞質ゾル+20 mMモリブデン酸ナトリウムと共にインキュベートし、コールドリガンド(0.1 nM~10 μMで変化)を追加して、ホトリガンド結合と競合させた。GraphPad Prism 5 によって、標準競合曲線としてデータをプロットした。

20

【0180】

生物学の実施例

【0181】

実施例1: コルチゾール結合GR LBDおよびMF結合GR LBDの全体構造

【0182】

GR LBDの結晶化は常に、その溶解度の問題により難題であった。タンパク質の溶解性を改善するF602S突然変異を有するGR LBDに結合した高親和性リガンドDEX(27)を用いて、元のGR LBD構造を決定した。しかしながら、コルチゾールは、DEXよりもはるかに弱いリガンドであるため、F602S突然変異は、内因性ホルモンであるコルチゾールに結合したGR LBDを安定化するために十分ではない(図8、レーン1)。全体構造に影響を与えずにGR LBD溶解度を増加させ得るアミノ酸を同定するために、本発明者らは、GRと、GRよりもはるかに可溶性であるステロイドホルモンファミリーの最も近縁なメンバー(MR、アンドロゲン受容体(AR)およびプロゲステロン受容体(PR))とをアライメントした。F602の他に、残基C622、T668、S674およびV675も、前記ファミリーの保存されている配列と異なるので、本発明者らは、これらのアミノ酸を突然変異させて、保存されている残基に戻した(F602A、C622Y、T668V、S674TおよびV675I。AYVTIと称する)。これらの残基のほとんどは、PR LBD構造中で上手くパッキングされるPR残基を有するタンパク質の内部に見られる(28)。実際、AVYTI GR LBDは、コルチゾールに結合すると、F602S LBDよりもはるかに優れた溶解度を有する(図8、レーン2)。突然変異GR LBDを発現させ、1リットル当たり5 mg超の収量で精製し得る。しかしながら、本発明者らは、コルチゾールまたはMFに結合したこの突然変異GR LBDの結晶を得ることができなかった。GR LBDは、そのヘリックスH9においていくつかのリジンおよびグルタミン酸残基を有し、その長い側鎖は、結晶化に影響を与え得る。表面エントロピー低減突然変異として、これらの残基のアラニン突然変異(MFの場合はK669A/K703Aおよびコルチゾールの場合はE684A/E688A)を有するGR LBDは依然として可溶性であったので(図8、レーン3および4)、本発明者らは、MFおよびコルチゾールに結合したGR LBDの結晶を得ることができた(図9)。これらの突然変異はすべて、リガンド結合ポケットからかなり離れて

30

40

50

おり、リガンドによって媒介される G R 転写促進および転写抑制機能を変化させない (図 1 0) 。

【 0 1 8 3 】

M F 結合 G R L B D およびコルチゾール結合 G R L B D の全体構造 (図 1 A) は、D E X 結合 G R L B D に類似しており、1 1 個のヘリックスが 3 層のヘリカルサンドイッチバンドルにパッキングされ、リガンド結合空洞が前記バンドルの下部に埋め込まれている。データ収集の統計および微調整を表 S 1 に要約する。コルチゾール結合 G R L B D の全体構造は、D E X 結合 G R L B D とほぼ同一であるのに対して、M F 結合 G R L B D と D E X 結合 G R L B D との間には、ヘリックス 1 の前のループの方向 (図 1 B では「 1 」と表記されている) ; ヘリックス 5 と 6 との間のループ領域の拡大 (図 1 B では「 2 」と表記されている) ; および A F - 2 ヘリックスの C 末端方向の変化 (図 1 B では「 3 」と表記されている) を含め、いくつかの顕著な差異がある。コルチゾールおよび M F のリガンド結合様式は、結合したリガンドおよびその周囲のポケットの残基の明確な電子密度マップによって明確に定義される (図 1 C) 。

【表 1】

表S1. データセットの統計および構造の微調整		
	GR/コルチゾール	GR/モメタゾン
PDBコード	4P6X	4P6W
データ収集		
APSビームライン	APS-21ID	APS-21ID
スペースグループ	P2 ₁	P2 ₁
解像度, Å	30-2.5	30-1.95
格子パラメータ, Å, °	a=b=220.8, c=74.2; α=β=90, γ=120	a=b=c=150.2; α=β=γ=90
全体の反射/ユニークな反射	650426/71878	545016/53521
完全性, %	100 (100)	99.4 (98.0)
I/σ	19.9 (5.2)	23.5 (2.0)
冗長性	9.0 (7.6)	10.2 (8.7)
R _{sym}	0.10 (0.32)	0.128 (0.51)
構造の決定		
解像度, Å	40-2.5	30-1.95
反射の数	71517	53326
NCS分子	6	1
残基の数	1362	264
溶媒分子の数	427	130
非H原子の数	13695	2315
R _{cryst}	24.9%	20.8%
R _{free}	29.2%	22.7%
rmsd結合, Å	0.004	0.008
rmsd角度, °	0.886	1.671
平均B係数, Å ²	53.0	39.5
ラマチャンドラン統計値	好適値 94.6%, 許容値 4.5%, 外れ値 0.9%	好適値 97.7%, 許容値 2.3%, 外れ値 0.0%
rmsdは、タンパク質の理想的な形状からの平均二乗偏差に関するものである。		

【0184】

実施例 2：コルチゾール、DEXおよびMFの効力、親和性

【0185】

コルチゾール、DEXおよびMFの化学構造の変化（図2A）は、グルココルチコイドの進化（単純から複雑へ、および一レベルから複数レベルへ）を映し出している。コルチゾールの構造は、基本的な4環ステロイド骨格を提供し；次いで、DEXは、1, 2-ダブルボーン、16メチル化および9-ハロゲン化を追加し（図2A）；さらに、MFは22位をクロル化し、より重要なことには、DEXおよびコルチゾールのヒドロキシル基を置換して、17位に親油性フロエステル基を追加する（図2A）。GRの効力に対するこれらの化学変化の効果を試験するために、本発明者らは、完全用量反応曲線の形式で、GR転写促進および転写抑制の両方に対するMF、DEXおよびコルチゾールの活性を対照比較した。転写促進の場合、本発明者らは、MMTV駆動ルシフェラーゼレポーター系を使用した（図2B）。MFおよびDEXは、飽和濃度（1 μM）においてほぼ同じ有効

性（最大活性）を示したのに対して、コルチゾールは、その飽和濃度（ $10 \mu\text{M}$ ）においてDEXの有効性のわずか80%であった。DEXと比べて、MFの用量反応曲線は、左方向へのシフトが大きかったが、これは、MFがDEXよりも20倍を超えて高効力であることを示している。一方、コルチゾールの曲線は、右方向へのシフトは大きかったが、これは、コルチゾールがDEXよりも10倍未満の低効力であることを示している。転写促進におけるMF、DEXおよびコルチゾールのEC50値は、それぞれ0.33 nM、6.7 nMおよび70 nMであった。

【0186】

転写抑制の場合、AP1駆動のルシフェラーゼレポーターを使用した（図2C）。MF、DEXおよびコルチゾールは、それらの飽和濃度において同様の有効性を示した。この場合もやはり、MFは、DEXよりもはるかに高い（60倍）効力を示し、コルチゾールは、DEXよりもはるかに弱かった；転写抑制におけるMF、DEXおよびコルチゾールのEC50値は、それぞれ0.005 nM、0.32 nMおよび2.7 nMであった。より高濃度のステロイドが誘導に必要であるという頻繁な観察結果と一致して、誘導効力は、各化合物の抑制効力よりも少なくとも10倍低かった。この差異は、非常に低用量のグルココルチコイドを使用することによって、転写促進と転写抑制とを分ける機会を提供する。例えば、0.1 nMでは、MFが達成する転写抑制効果は95%であるが、転写促進効果はわずか25%である（図2Bおよび2C）。

【0187】

一般に、高い効力は、高い受容体親和性によって決定されるが、細胞補助因子も重要な役割を果たす（29、30）。MFのGR親和性を試験するために、本発明者らは、MF、DEXおよびコルチゾールについて、インビトロGRリガンド結合競合アッセイを実施したところ（図2D）、GR結合親和性の順序はMF > DEX > コルチゾールであることが示された。MF、DEXおよびコルチゾールのKi値は、それぞれ0.7 nM、8 nMおよび91 nMであった。この結果は、本発明者らの効力の結果と一致していた。しかしながら、MFとDEXとの間のインビトロ結合IC50の差はわずか約10倍であったが、効力の差ははるかに大きかった（誘導の場合は20倍、および抑制の場合は60倍）（図2Bおよび2C）。効力の差に関する他の要素は、異なるリガンドの結合によって引き起こされる表面立体構造の変化を認識する細胞因子との相互作用が寄与しているはずである。

【0188】

実施例3：コルチゾールの低いGR親和性に起因する1, 2単結合の柔軟性

【0189】

コルチゾールの低親和性の基本的機構を理解するために、本発明者らは、コルチゾール結合GR LBDおよびDEX結合GR LBDの構造比較を行った。コルチゾール結合GR LBDの全体構造は、DEX結合GR LBDとほとんど全く同じであり、顕著な立体構造の変化はない。次いで、本発明者らは、リガンド結合の詳細を調査した。上述のように、1, 2二重結合、9ハロゲン化および16メチル化の点においてのみ、DEXはコルチゾールと異なる（図2A）。DEXのC1 - C2二重結合は、ステロイドA環およびC-3ケトン基の平面化を引き起こして、C3 - ケトンがR611およびQ570と容易に相互作用することを可能にする（図3A）。対照的に、コルチゾールのC1 - C2単結合の柔軟性により、ステロイドA環は、R611およびQ570と水素結合を形成するためには曲がる必要がある。また、未結合のコルチゾールのC1 - C2単結合は、2つの立体構造（A環平面の上および下）間で変動するので、水素結合ネットワークを形成してリガンドをその位置に保持するためには、水分子が必要である。これらの観察結果により、コルチゾールの比較的低いGR親和性が説明された。C1 - C2二重結合の重要性を確認するために、本発明者らは、転写促進アッセイにおいて、C1 - C2二重結合（図3B、茶色）の付加の点においてのみコルチゾールと異なるプレドニゾロンの効力を測定した。実際、プレドニゾロンのC1 - C2二重結合は、コルチゾールの用量反応曲線の約5倍の左方向へのシフトを引き起こしたので（図3B）、DEXによって引き起こされる左

方向へのシフト全体の半分以上を説明することができる。効力の残りの増加は、C - 9 ハロゲン化およびC - 16メチル化に起因する可能性があり、これらは両方とも、受容体ポケット内の相互作用面を増加させる（図11）。

【0190】

実施例4：17 フロエートは、MFの高親和性を決定した

【0191】

DEXの化学構造は、ほぼ平面の二次元表面を形成するが（図4A）、MFでは、17 フロエートエステルは、環平面に対してほぼ90°でその表面から突出しており、リガンドを三次元の物体にしている（図4B）。DEX結合GR LBDでは、ステロイドD環の上に空間（ヘリックス3、ヘリックス5、3～4ターンおよびヘリックス6～7によって形成された疎水性空洞）がある（図4C）。MF結合GR LBDの構造では、突出している17 フロエートがリガンド結合ポケットをわずかに拡大し、その空洞のほとんどのスペースを占めている。親油性17 フロエートは、疎水性空洞によくフィットしており、関節内にしっかりと固定された球のように、周囲のF623、I629、M639、C643、I559およびL563アミノ酸と大規模な疎水性相互作用を形成しているが（図4D）、これにより、MFがDEXよりも10倍高いGR親和性を有する理由が説明される。

【0192】

実施例5：Q642は、異なる効力のグルココルチコイドの認識において重要な役割を果たす

【0193】

GR LBDによるグルココルチコイドの基本的な認識について説明されている（27、31、32）。DEX結合GR LBDのように、Q570およびR611は、ステロイドA環のC - 3ケト基と相互作用し、N564は、ステロイドC環のC - 11ヒドロキシル基と相互作用し、T739は、側鎖のC - 21カルボニル基と相互作用する（図3A）。これら4組の重要な水素結合は、ステロイド骨格をその位置にしっかりと固定する。DEX結合GR LBDおよびコルチゾール結合GR LBDと比べて、MFのC - 17 フロエート基の導入は、リガンド結合ポケット内に唯一の大きな変化（これは、ヘリックス7のQ642の移動である）を引き起こす（図5A）。DEX結合GR LBDの構造では、Q642はヘリックス7の軸に対して垂直であり、DEXのC - 17 ヒドロキシル基と水素結合を形成する。MFが結合すると、C - 17 フロエート基はQ642を押し出して、それを、ヘリックス7の軸に対して平行な位置へ約90°折り曲げる（図5A）。

【0194】

Q642の方向は、MFの結合時のリガンド結合ポケット内の唯一の大きな変化であるので、本発明者らは、Q642を突然変異させて、それをより小型（Q642A）、より大型（Q642F）、疎水性（Q642L）もしくは帯電性（Q642E、Q642K）にし、またはごくわずかな変化を作った（Q642N）。本発明者らは、準飽和濃度（MF、1nM；DEX、10nM）のMFまたはDEXのいずれかを使用して、これらの突然変異を試験した。興味深いことに、ある突然変異（Q642N）の場合、DEXの活性はほぼ抑制されたが、MFの活性は依然として最大であった（図5B）。したがって、単一の突然変異は、MFの活性とDEXの活性とを完全に区別することができる。他の突然変異は、DEXおよびMFの両方の活性のほとんどを喪失させた。例外的に、Q642Lでは、MFの場合には活性が半分であり、DEXの場合には活性が全くないかまたは非常に低かった。MFの17 フロエートもまた、M560およびM639の周囲の立体構造をわずかに変化させたが、これらの残基の突然変異は、Q642N突然変異と同じ効果を有していなかった（図12）。

【0195】

異なる効力のリガンドの認識におけるQ642の重要な役割を分析するために、本発明者らは、GR転写促進アッセイにおいて、Q642Nに対する結合に関するMF、DEX

10

20

30

40

50

およびコルチゾールの完全用量反応曲線（これは、それぞれ高効力、中効力および低効力を表す）を決定した（図5C）。MFの場合、Q642Nの用量反応曲線は、野生型のもものと区別不可能であった。DEXの場合、野生型と比べて、Q642Nは曲線を右方向に大きくシフトさせ、EC50は7.5 nM ~ 40 nMで変化し、効力は5倍減少した。コルチゾールの場合、Q642N受容体変異体は、飽和濃度においてさえ不活性であった。したがって、単一突然変異Q642Nは、高効力、中効力および低効力のリガンドを完全に区別する能力を有しており、このことは、Q642が、異なる効力のリガンドを認識するセンサーとして機能することを示唆している。中効力または低効力のグルココルチコイド（例えば、DEXまたはコルチゾール）に結合すると、Q642は、17 ヒドロキシル基と水素結合を形成して、結合したリガンドをリガンド結合ポケット内の位置にテザリングする。MFなどの非常に強力なリガンドに結合すると、Q642は、17 親油性基によって押し出される。この変化は、リガンド結合によって引き起こされる他の小さな変化と協調して、ヘリックス6、6および7を不安定化し、ヘリックス5とヘリックス6との間のループを拡大させ、AF2ヘリックスのC末端の方向を変化させ（図1B）、高効力の特性をもたらす。

10

【0196】

異なるリガンドの結合におけるQ642の正確な役割を調査するために、本発明者らは、GR Q642Aのリガンド結合能を試験したところ、DEXは、単一不飽和濃度において転写促進活性をほとんど有していなかった（図5B）。野生型GRまたはGR Q642Aのいずれかを発現するAD293細胞由来の細胞質ゾルを使用したインビトロ結合アッセイでは、Q642A突然変異体は、野生型GRと比較して、DEXに対する結合親和性の実質的な喪失を示したが（ $K_d(Q642A) = 22.3 \text{ nM}$ 対 $K_d(WT) = 5.2 \text{ nM}$ ）、高いリガンド濃度では、いくつかの親和性を依然として保持していた（図13A）。一方、レポーターアッセイでは、Q642Aは、飽和DEX濃度においてさえ転写促進活性をほとんど示さなかった（図13B）。これらのデータは、GR Q642AのDEX転写促進の欠如が、リガンド親和性の減少と、GRの活性化を阻害する立体構造変化との両方によるものであることを示している。DEXおよびコルチゾールとは異なり、Q642は、MFと水素結合を形成しない。Q642AがMF結合能を依然として有するかを決定するために、本発明者らは、GR Q642A突然変異体タンパク質を使用して、競合結合実験を実施した（図13C）。MFおよびコルチゾールは両方とも、GR Q642Aに対する³H-DEXの結合と競合することができたが、親和性は大きく減少した（野生型GRに対する K_i が0.7 nMおよび9.1 nMであったのと比較して、MFおよびコルチゾールの K_i は、それぞれ9 nMおよび250 nMであった）。総合すると、これらの結果は、Q642が、C-17 フロエート基を有するリガンドを押し出しながら、C-17 ヒドロキシル基含有リガンドと水素結合を形成することによって、ヘリックス7のリッジを支持するための支柱として作用することを示唆している。アラニンのような小さな残基でQ642を置換することにより、ヘリックス7のリッジを崩壊させて、すべての転写促進の喪失をもたらす得る。

20

30

【0197】

実施例6：新規なグルココルチコイドの分子設計

40

【0198】

以下は、本明細書で議論される化合物の指定番号と関連する：

【化 2 3】

VSG #	化合物 #
VSG02	1
VSG03	3
VSG10	2
VSG11	4
VSG14	6
VSG15	5
VSG22	8
VSG24	7
VSG 111	10
VSG 112	11
VSG 113	12

10

【0199】

M F 結合 G R L B D の構造により、M F の高い効力は、リガンド結合ポケット残基を有する 17 フロエート基の親和性増強相互作用によって主に達成されることが明らかになった。さらに非常に強力なグルココルチコイドを得るために、本発明者らは、これらの構造的な知見を新規なグルココルチコイドの設計に適用した。以前に、本発明者らは、デアシルコルチバゾール (D A C) (ステロイド A 環の C - 3 ケトンに巨大なフェニルピラゾール基を有する合成グルココルチコイド (図 6 A)) に結合した G R L B D の結晶構造を決定した (32)。D A C は、グルココルチコイド耐性小児急性白血病の処置に使用されている高親和性グルココルチコイドである (22)。しかしながら、D A C は、高濃度で使用した場合に強力な細胞毒性を有し、癌細胞が薬剤耐性を徐々に生じる (33)。D A C は、C - 17 位にヒドロキシル基を有する。M F 結合 G R L B D により、D A C の 17 ヒドロキシル基を 17 フロエート基で置換することによる、超強力なグルココルチコイドの開発の可能性が示唆された。本発明者らは、出発点として D A C 部分 V S G 24 を選択した (図 6 A) 。M M T V レポーターアッセイでは、V S G 24 それ自体は、活性をほとんど有しない。フロ酸エステル (V S G 22) による 17 ヒドロキシル基の置換は、効力および有効性の両方を大きく増加させて、E C 50 の 1000 倍を超える変化をもたらす。V S G 24 F の効力は、D E X および D A C のものよりも優れていた (図 6 A) 。これらのデータは、C 17 位の親油基がグルココルチコイドの効力を増加させる力を実証している。V S G 22 は M F よりも依然としてわずかに弱い、C 17 における単純な変化による効力の劇的な変化は、この戦略がグルココルチコイドの効力を増強する力を示している。プロピオン酸フルチカゾンの効力を増強して、非常に強力な化合物フロ酸フルチカゾン (広く使用されている喘息薬) を得るために、同様の戦略が使用されている (34)。

20

30

【0200】

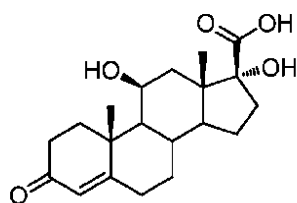
D A C 結合 G R L B D の構造により、D A C のフェニルピラゾール基によって開かれたこれまでに発見されていないチャンネルが明らかになった (32)。本発明者らは、より大きな基を C - 3 ケトンに導入することによって、いくつかのこのようなグルココルチコイドを設計および合成した (V S G 02、V S G 03、V S G 15; 図 5 B) 。これらの化合物はすべて、比較的低い G R 効力を示した。M F 結合 G R L B D の構造に基づいて、本発明者らは、フロエート基を C - 17 位に導入して、それぞれ対応する化合物 V S G 10、V S G 11 および V S G 14 を生産した。全 3 つの化合物のうち、17 フロエートは、G R の効力および有効性の両方を大きく増加させたが (図 6 B; 図 14) 、これは、17 フロエートが、設計グルココルチコイドの効力を増大させる一般的な戦略であり得ることをさらに示唆している。

40

【0201】

合成例

【化 2 4】



1-A

【 0 2 0 2 】

10

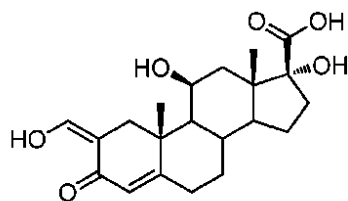
化合物 1 - A の合成：

【 0 2 0 3 】

コルチゾール (3 . 6 g 、 1 0 m m o l) をメタノール (6 0 m l) に溶解し、次いで、過ヨウ素酸 (6 0 m l の水に 4 . 5 g 、 2 0 m m o l) を 0 で滴下した。混合物を室温で 2 時間撹拌した。次いで、メタノールを濃縮し、 H_2O (1 0 0 m l) を追加すると、沈殿が形成された。沈殿物をろ過し、水 (1 5 × 3 m l) で洗浄し、空気乾燥して、白色の固体として化合物 1 - A (2 . 8 g) を得た。 1H NMR (4 0 0 M H z , $DMSO-d_6$) 1 2 . 2 2 (s , 1 H) , 5 . 5 5 (s , 1 H) , 4 . 7 7 (s , 1 H) , 4 . 4 0 - 4 . 0 8 (m , 2 H) , 1 . 3 7 (s , 3 H) , 0 . 8 8 (s , 3 H) .

20

【化 2 5】



1-B

【 0 2 0 4 】

30

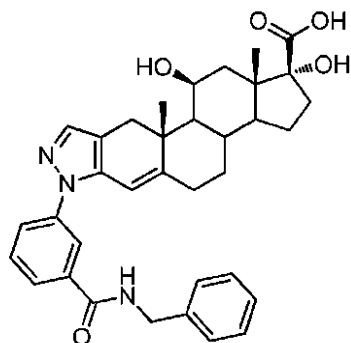
化合物 1 - B の合成：

【 0 2 0 5 】

化合物 1 - A (1 . 7 g 、 5 m m o l) を無水トルエン (1 5 m l) に溶解し、ギ酸メチル (2 m l) を追加した。次いで、 NaH (9 0 0 m g 、 2 0 m m o l 、 鉱油中 6 0 % 分散液) を追加し、反応物を室温で 4 時間撹拌した。次いで、1 N HCl (1 2 0 m l) を追加し、 $EtOAc$ で混合物を数回抽出した。溶媒を乾燥および除去して、黄色の泡状物質として 1 . 8 g の化合物 1 - B を得、これを精製せずに次の工程で使用した。LR - Mass (ESI) m/z : 3 7 5 . 3 [$M - H$] $^+$.

【化 2 6】

40



1-Ca

50

【0206】

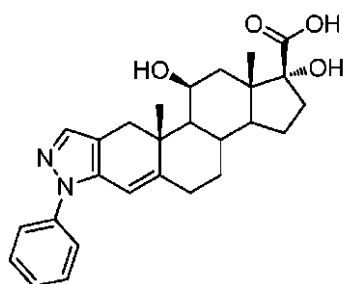
化合物 1 - C a の合成：

【0207】

化合物 1 - B (1 . 8 g 、 5 m m o l) を A c O H (1 5 m l) および H₂O (3 m l) に溶解し、N - ベンジル - 3 - ヒドラジニルベンズアミド (1 . 1 g 、 5 m m o l) を追加した。混合物を室温で4時間撹拌した。冷水 (1 0 0 m l) を追加し、沈殿物をろ過し、H₂O (1 0 × 3 m l) で洗浄し、空気乾燥して、黄色の固体として化合物 1 - C a (1 . 9 g) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) 9 . 2 4 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 8 . 0 1 (s , 0 H) , 7 . 9 0 (d t , J = 7 . 3 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 7 - 7 . 5 8 (m , 1 H) , 7 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 2 0 (m , 4 H) , 6 . 1 5 (s , 1 H) , 4 . 4 9 (d , J = 5 . 9 H z , 2 H) , 4 . 3 0 (m , 1 H) , 1 . 2 3 (s , 3 H) , 0 . 9 0 (s , 2 H) .

10

【化27】



1-Da

20

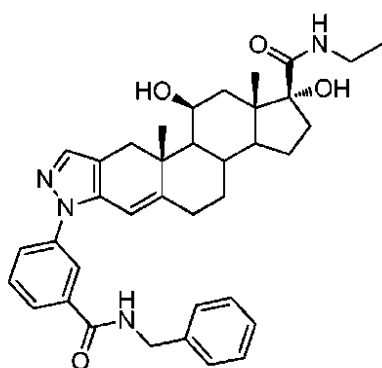
化合物 1 - D a の合成：

【0208】

化合物 1 - C a の調製について記載されているものと同一の手順を使用して、N - ベンジル - 3 - ヒドラジニルベンズアミドに代えてフェニルヒドラジンを使用して、白色の固体として化合物 1 - D a を得た。LR - M a s s (E S I) m / z : 4 4 7 . 3 [M - H]⁺.

30

【化28】



1

40

【0209】

化合物 1 の合成：

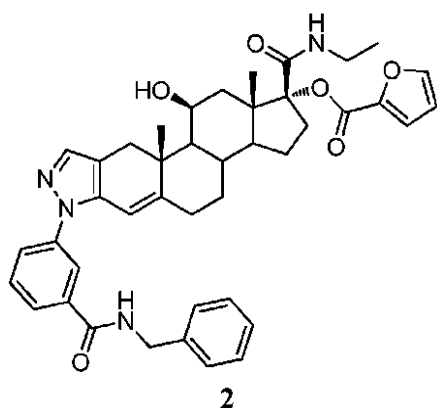
【0210】

化合物 1 - C a (2 9 0 m g 、 0 . 5 m m o l) を無水 D M F (4 m l) に溶解し、D M A P (1 8 3 m g 、 1 . 5 m m o l) 、 B o p (2 6 5 m g 、 0 . 6 m m o l) およびエチルアミンヒドロクロリド (5 0 m g 、 0 . 6 m m o l) を追加した。室温で一晩撹拌した後、H₂O (2 0 m l) を追加し、E t O A c で混合物を抽出し、ブラインで洗浄し、N a₂S O₄ で脱水した。D C M : M e O H (2 0 : 1) を用いてクロマトグラフィー

50

によって粗生成物を精製して、白色の固体として化合物 1 を得た (75%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.98 (s, 1H, Ph-H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 5H, Ph-H), 6.68 (t, 1H, NH), 6.41 (t, 1H, NH), 6.11 (s, 1H, CH=C), 5.34 (s, 1H, OH), 4.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.48 (brs 1H, OH), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.98 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.51-1.19 (m, 20H), 1.05 (s, 3H, CH₃); LR-Mass (ESI) m/z: 609.3 [M + H]⁺.

【化 29】



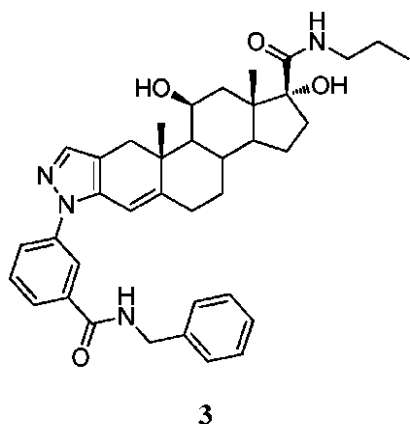
【0211】

化合物 2 の合成 :

【0212】

化合物 1 (120 mg、0.2 mmol)、TEA (0.056 mL、0.4 mmol) の無水 DCM (1 mL) 溶液に、 α -フロイルクロリド (29 mg、0.22 mmol) を N₂ 下、0℃ で追加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これを、DCM:MeOH (50:1) を用いてクロマトグラフィーによって精製して、白色の固体として化合物 2 を得た (82%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.99 (s, 1H, Ph-H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 5H, Ph-H), 7.17 (d, 1H), 6.73 (t, 1H, NH), 6.51-6.50 (m, 1H), 6.14 (s, 1H, CH=C), 5.60 (t, 1H, NH), 4.64 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.57 (brs 1H, OH), 4.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 2H), 3.01 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.51-1.15 (m, 20H), 1.03 (s, 3H, CH₃); LR-Mass (ESI) m/z: 703.3 [M + H]⁺.

【化 3 0】



10

【 0 2 1 3】

化合物 3 の合成：

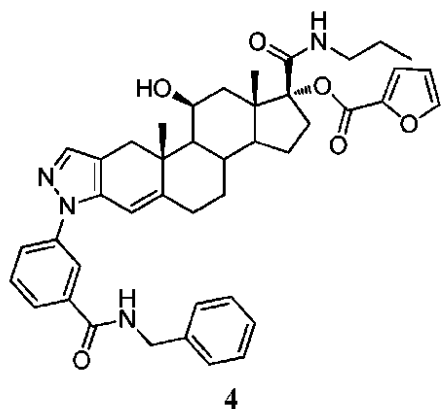
【 0 2 1 4】

化合物 1 の調製について記載されている手順と同じ手順を使用して、エチルアミンヒドロクロリドに代えて 1 - アミノプロパンヒドロクロリドを使用して、白色の固体として化合物 3 を得た (68%)。¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.99 (s, 1H, Ph - H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 5H, Ph - H), 6.64 (t, 1H, NH), 6.17 (t, 1H, NH), 6.11 (s, 1H, CH = C), 4.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.49 (br s, 1H, OH), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.26 - 3.23 (m, 2H), 2.98 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.51 - 1.19 (m, 19H), 1.01 (s, 3H, CH₃), 0.89 (t, 3H); LR - Mass (ESI) m/z: 623.3 [M + H]⁺.

20

【化 3 1】

30



40

【 0 2 1 5】

化合物 4 の合成：

【 0 2 1 6】

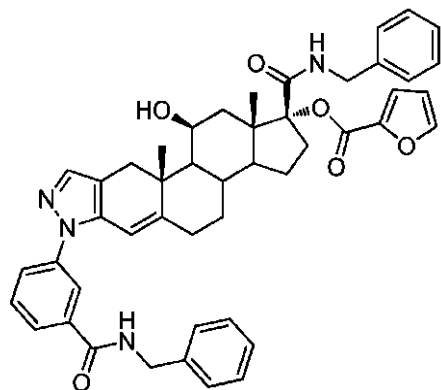
化合物 2 の調製について記載されているものと同一の手順を使用して、化合物 1 に代えて化合物 3 を使用して、白色の固体として化合物 4 を得た (75%)。¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.95 (s, 1H, Ph - H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 5H, Ph - H

50

), 7.18 (d, 1H), 6.91 (t, 1H, NH), 6.51 - 6.50 (m, 1H), 6.12 (s, 1H, CH=C), 5.63 (t, 1H, NH), 4.65 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.57 (brs 1H, OH), 3.50 - 3.48 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.02 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.51 - 1.15 (m, 19H), 1.05 (s, 3H, CH₃), 0.87 (t, 3H); LR - Mass (ESI) m/z: 717.4 [M + H]⁺.

【化32】

10



6

20

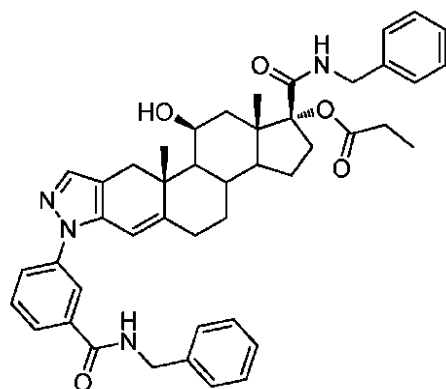
化合物6の合成：

【0217】

化合物1について記載されているものと同一の手順を使用して、エチルアミンヒドロクロリドに代えてベンジルアミンを使用して、続いて、化合物2について記載されているものと同一の手順を使用して、白色の固体として化合物6を得た(61%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.99 (s, 1H, Ph-H), 7.58 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 10H, Ph-H), 7.13 (d, 1H), 6.54 (t, 1H, NH), 6.51 - 6.49 (m, 1H), 6.14 (s, 1H, CH=C), 5.83 (t, 1H, NH), 4.65 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.54 (brs 1H, OH), 4.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.01 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 12 Hz, 1H), 1.97 - 1.15 (m, 17H), 1.06 (s, 3H, CH₃); LR - Mass (ESI) m/z: 765.4 [M + H]⁺; 787.4 [M + Na]⁺.

30

【化 3 3】



5

10

【 0 2 1 8 】

化合物 5 の合成：

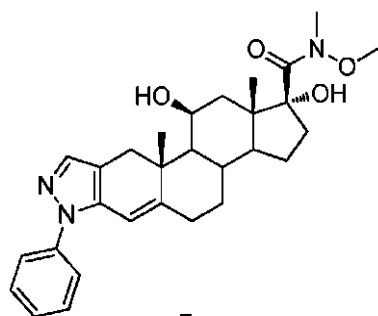
【 0 2 1 9 】

化合物 6 について記載されているものと同一の手順を使用して、 α -フロイルクロリドに代えてプロパノイルクロリドを使用して、白色の固体として化合物 5 を得た (55%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 7.96 (s, 1H, Ph-H), 7.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 10H, Ph-H), 6.52 - 6.55 (t, 1H, NH), 6.13 (s, 1H, CH=C), 5.67 - 5.64 (t, 1H, NH), 4.65 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 2.99 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.25 (t, 2H), 1.97 - 1.07 (m, 20H), 1.05 (s, 3H, CH_3); LR-Mass (ESI) m/z : 727.4 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

20

【化 3 4】

30



7

40

【 0 2 2 0 】

化合物 7 の合成：

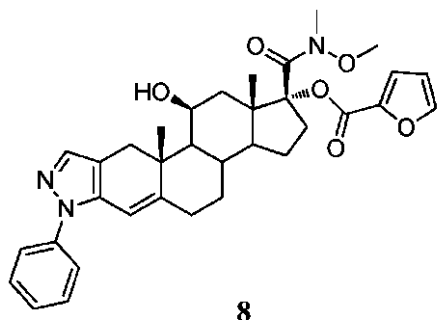
【 0 2 2 1 】

化合物 1 の調製について記載されているものと同一の手順を使用して、エチルアミンヒドロクロリドに代えて N, O - ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリドを使用し、化合物 1 - Ca に代えて化合物 1 - Da を使用して、白色の固体として化合物 7 を得た (46%)。 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz) : 7.53 - 7.48 (m, 4H, Ph-H), 7.45 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H, Ph-H), 6.13 (s, 1H, CH=C), 4.78 (s, 1H, OH), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.58

50

(s, 1H, OH), 3.16 (m, 1H), 3.0 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H, NCH₃), 2.36 - 1.29 (m, 13H), 1.25 (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 3H, CH₃); LR-Mass (ESI): m/z 492.3 [M + H]⁺.

【化35】



10

【0222】

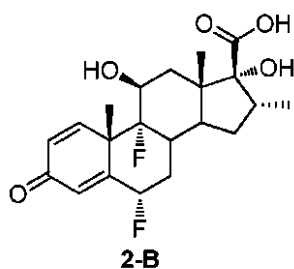
化合物8の合成：

【0223】

化合物2の調製について記載されているものと同一の手順を使用して、化合物1に代えて化合物7を使用して、白色の固体として化合物8を得た(71%)。¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) : 8.18 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.75 - 7.50 (m, 7H), 6.79 (s, 1H), 6.20 (s, 1H, CH=C), 4.75 (s, 1H, OH), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.0 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.74 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H, NCH₃), 2.38 - 1.29 (m, 13H), 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.09 (s, 3H, CH₃); LR-Mass (ESI): m/z 586.2 [M + H]⁺.

20

【化36】



30

【0224】

化合物2-Bの合成：

【0225】

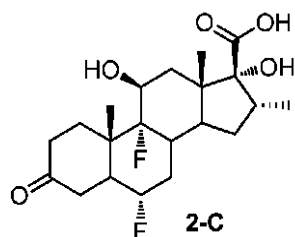
市販の化合物2-A(4.1g、10mmol)をメタノール(60ml)に溶解し、次いで、過ヨウ素酸(60mlの水に4.5g、20mmol)を0で滴下した。混合物を室温で2時間撹拌した。メタノールを濃縮し、H₂O(100ml)を追加した。沈殿物をろ過し、水(15×3ml)で洗浄し、空気乾燥して、白色の固体として化合物2-B(3.2g)を得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO) : 12.47 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 10.2, 1.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.63 (dddd, J = 48.5, 9.6, 6.7 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3

40

50

. 3 4 (s, 1H), 2.84 (dddd, J = 11.1, 7.1, 4.1 Hz, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LR - Mass (ESI) m/z: 397.1 [M + H]⁺.

【化37】



10

【0226】

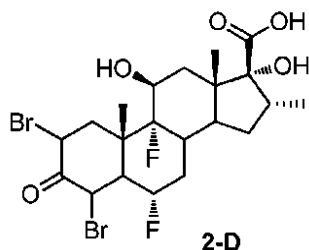
化合物 2 - C の合成 :

【0227】

化合物 2 - B (1.9 g, 5 mmol) をメタノール (200 ml) に溶解し、Pb / C (200 mg) を追加した。その後、H₂ 下、室温で1日間撹拌した。この溶液をセライトパッドに通してろ過し、次いで、減圧下で濃縮して、精製せずにさらに使用するための 2 - C (1.8 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 5.20 - 4.99 (m, 1H), 4.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.56 (m, J = 15.9 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LR - Mass (ESI) m/z: 401.2 [M + H]⁺.

20

【化38】



30

【0228】

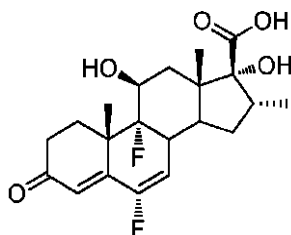
化合物 2 - D の合成 :

【0229】

化合物 2 - C (1.6 g) の酢酸 (40 ml) 溶液を、6.6 M 臭化水素の酢酸 (1.6 ml) 溶液および臭素の酢酸 (4.5 ml) 溶液で逐次処理した。その後、室温で40分間撹拌した。水で希釈して、未精製の 2 - D (2.1 g) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO) : 5.32 - 4.96 (m, 3H), 4.69 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.84 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LR - Mass (ESI) m/z: 559.1 [M + H]⁺.

40

【化 3 9】

**2-E**

【 0 2 3 0】

10

化合物 2 - E の合成：

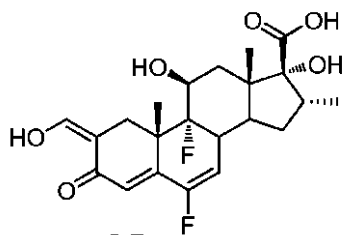
【 0 2 3 1】

窒素下で 100 に維持した炭酸カルシウム (1 . 1 g) および無水臭化リチウム (0 . 8 g) の激しく攪拌したジメチルアセトアミド (17 ml) 懸濁液に、化合物 2 - D (2 . 0 g) を追加した。3 時間後、冷却した混合物を過剰な希塩酸に注ぎ、EtOAc で混合物を抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。クロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、白色の固体として化合物 2 - E を得た (0 . 6 g 、 43 %)。

¹H NMR (400 MHz , DMSO) : 5 . 85 (s , 1 H) , 5 . 62 (d , J = 14 . 8 Hz , 1 H) , 5 . 27 - 5 . 19 (m , 1 H) , 4 . 74 (m , 1 H) , 4 . 11 (m , 1 H) , 3 . 07 - 2 . 78 (m , 3 H) , 2 . 70 - 2 . 58 (m , 1 H) , 2 . 42 - 2 . 03 (m , 6 H) , 1 . 45 (s , 3 H) , 1 . 03 (s , 3 H) , 0 . 89 (d , J = 7 . 1 Hz , 3 H) . LR - Mass (ESI) m/z : 397 . 1 [M + H]⁺ .

20

【化 4 0】

**2-F**

30

【 0 2 3 2】

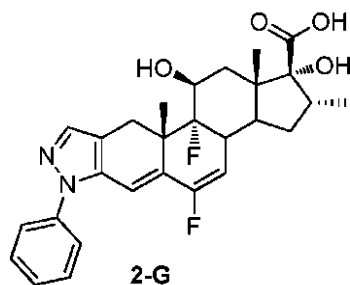
化合物 2 - F の合成：

【 0 2 3 3】

化合物 2 - E (0 . 5 g) を無水トルエン (15 ml) およびギ酸メチル (2 ml) に溶解した。次いで、NaH (900 mg 、 20 mmol 、 鉱油中 60 % 分散液) を追加した。室温で 4 時間攪拌した後、1 N HCl (120 ml) を追加し、EtOAc で混合物を数回抽出した。溶媒を乾燥および除去して、精製せずにさらに使用するための黄色の泡状物質として 0 . 6 g の 2 - F を得た。LR - Mass (ESI) m/z : 425 . 3 [M + H]⁺ .

40

【化 4 1】



【 0 2 3 4 】

10

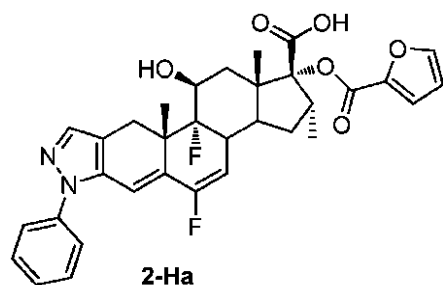
化合物 2 - G の合成 :

【 0 2 3 5 】

化合物 2 - F (0 . 5 0 g) を A c O H (1 5 m l) および H_2O (3 m l) に溶解し、フェニルヒドラジン (0 . 1 4 g) を追加した。混合物を室温で 4 時間撹拌した。冷水 (1 0 0 m l) を追加した。沈殿物をろ過し、 H_2O ($10 \times 3 m l$) で洗浄し、空気乾燥して、黄色の固体として化合物 2 - G (0 . 4 4 g) を得た。 1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO) : 7 . 6 1 (s , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 4 9 (m , 4 H) , 7 . 4 2 (m , 1 H) , 6 . 5 4 (s , 1 H) , 5 . 3 3 - 5 . 2 0 (m , 2 H) , 4 . 1 6 (s , 1 H) , 2 . 3 8 - 2 . 2 9 (m , 1 H) , 2 . 1 0 (d , J = 1 4 . 1 Hz , 1 H) , 1 . 7 1 (q , J = 1 1 . 5 Hz , 1 H) , 1 . 5 3 (d , J = 1 3 . 7 Hz , 1 H) , 1 . 2 6 (s , 3 H) , 1 . 0 5 (s , 3 H) , 0 . 8 7 (d , J = 7 . 1 Hz , 3 H) . LR - Mass (ESI) m / z : 4 9 7 . 3 [M + H] $^+$.

20

【化 4 2】



30

【 0 2 3 6 】

化合物 2 - H a の合成 :

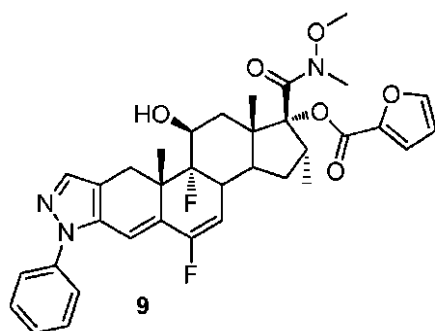
【 0 2 3 7 】

化合物 2 - G (4 0 0 m g 、 TEA (3 0 0 m l) の無水 DCM (1 0 m l) 溶液に、
- フロイルクロリド (2 0 0 m g) を N_2 下、0 で追加した。混合物を室温で 3 0 分
間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これを、DCM : MeOH (5 0
: 1) を用いてクロマトグラフィーによって精製して、白色の固体として 2 - H a を得た
(8 2 %) 。 1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO) : 8 . 0 1 - 7 . 9 8 (m , 1 H) , 7 . 6 4 (s , 1 H) , 7 . 6 0 - 7 . 5 1 (m , 5 H) , 7 . 4 5 (m , 1 H) , 7 . 1 6 (dd , J = 3 . 5 , 0 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 7 0 (dd , J = 3 . 5 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 6 . 5 9 (s , 1 H) , 5 . 3 8 (dd , J = 2 1 . 7 , 8 . 8 Hz , 2 H) , 4 . 2 6 (s , 1 H) , 1 . 2 9 (s , 3 H) , 1 . 2 3 (s , 2 H) , 1 . 1 1 (s , 3 H) , 0 . 9 2 (d , J = 7 . 1 Hz , 3 H) . LR - Mass (ESI) m / z : 5 9 1 . 2 [M + H] $^+$.

40

50

【化 4 3】



10

【0238】

化合物 9 の合成：

【0239】

化合物 2 - H a (58 mg) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液を $(\text{COCl})_2$ (20 μL) で処理した。1 時間撹拌した後、この溶液を真空中で蒸発させ、次いで、無水 DCM (1 mL) に溶解し、N , O - ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド (20 mg) を N_2 下、0 で追加し、続いて、 Et_3N (50 μL) を追加した。混合物を室温で 30 分間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これを、DCM : MeOH (50 : 1) を用いてクロマトグラフィーによって精製して、白色の固体として化合物 9 を得た (42 %)。 ^1H NMR (400 MHz , DMSO) : 7.99 (s , 1H) , 7.65 (s , 1H) , 7.61 - 7.51 (m , 4H) , 7.45 (m , 1H) , 7.16 (d , J = 3.1 Hz , 1H) , 6.70 (dd , J = 3.4 , 1.7 Hz , 1H) , 6.59 (s , 1H) , 5.47 - 5.28 (m , 2H) , 4.27 (s , 1H) , 3.52 (s , 3H) , 3.11 (s , 3H) , 1.29 (s , 3H) , 1.11 (s , 3H) , 0.86 (d , J = 6.4 Hz , 3H) . LR - Mass (ESI) m/z : 634.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

図 6 (C) は、誘導レポーターアッセイにおける化合物 9 と VSG22 との比較を示す。

20

【0240】

化合物 1 - A の代替合成：

30

【0241】

コルチゾール (3.6 g , 10 mmol) を EtOH (60 mL) に溶解し、次いで、過ヨウ素酸 (60 mL の水に 3.0 g , 20 mmol) を 0 で滴下した。混合物を室温で 2 時間撹拌した。EtOH を濃縮し、 H_2O (100 mL) を追加した。沈殿物をろ過し、冷水 (15 \times 3 mL) で洗浄し、空気乾燥して、白色の固体として化合物 1 - A (3.0 g) を得た。 ^1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : 12.22 (s , 1H) , 5.55 (s , 1H) , 4.77 (s , 1H) , 4.40 - 4.08 (m , 2H) , 1.37 (s , 3H) , 0.88 (s , 3H) .

【0242】

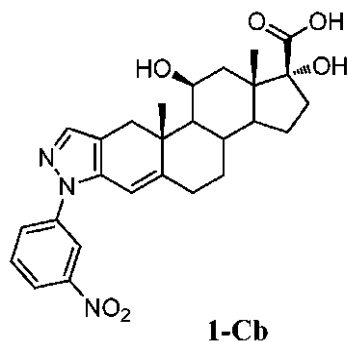
40

化合物 1 - B の代替合成：

【0243】

化合物 1 - A (1.7 g , 5 mmol) を無水 THF (15 mL) およびギ酸メチル (2 mL) に溶解した。次いで、NaH (900 mg , 20 mmol 、鉱油中 60 % 分散液) を追加した。室温で 4 時間撹拌した後、1 N HCl (120 mL) を追加し、EtOAc で混合物を数回抽出した。溶媒を乾燥および除去して、精製せずにさらに使用するための黄色の泡状物質として 1.8 g の化合物 1 - B を得た。LR - Mass (ESI) m/z : 375.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【化 4 4】



10

【 0 2 4 4】

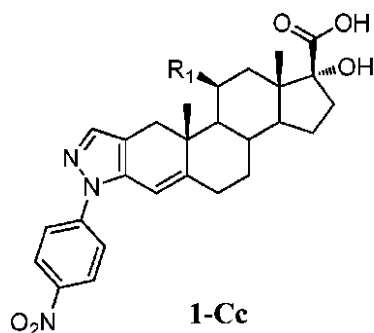
化合物 1 - C b の合成：

【 0 2 4 5】

化合物 1 - B (1 . 8 g、5 m m o l) を A c O H (1 5 m l) に溶解し、(3 - ニトロフェニル) ヒドラジン (0 . 7 5 g、5 m m o l) を追加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。冷水 (1 0 0 m l) を追加し、沈殿物をろ過し、H₂O (1 0 × 3 m l) で洗浄し、空気乾燥して、黄色の固体として化合物 1 - C b (1 . 1 g) を得た。L R - M a s s (E S I) m / z : 4 9 4 . 3 [M + H]⁺。

【化 4 5】

20



30

【 0 2 4 6】

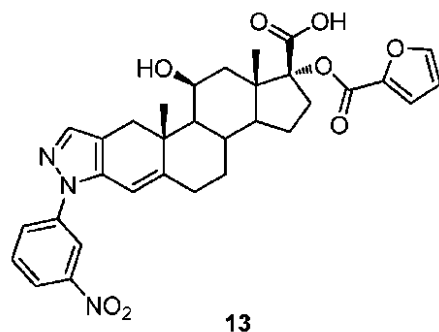
化合物 1 - C c の合成：

【 0 2 4 7】

(4 - ニトロフェニル) ヒドラジン、および 1 - C b の調製について記載されているものと同一の手順を使用して、黄色の固体として 1 - C c を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) : 8 . 3 6 (d , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 7 . 8 2 (d , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 7 . 6 1 (s , 1 H) , 6 . 3 2 (s , 1 H) , 4 . 2 8 (m , 3 H) , 1 . 2 6 (s , 3 H) , 0 . 9 0 (d , J = 5 . 7 H z , 4 H) . L R - M a s s (E S I) m / z : 4 9 4 . 3 [M + H]⁺ .

40

【化 4 6】



10

【 0 2 4 8】

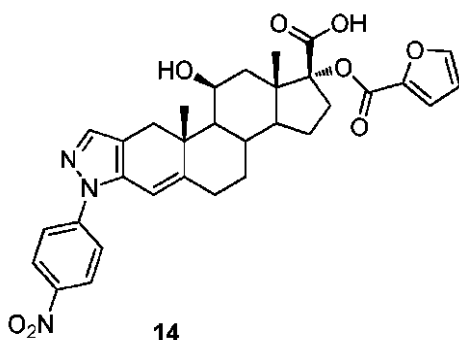
化合物 13 の合成：

【 0 2 4 9】

化合物 1 - C b (1 0 0 m g 、 0 . 2 m m o l) 、 T E A (0 . 0 5 6 m L 、 0 . 4 m m o l) の無水 D C M (1 m L) 溶液に、 α -フロイルクロリド (2 9 m g 、 0 . 2 2 m m o l) を N_2 下、0 で追加した。混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これを、D C M : M e O H (5 0 : 1) を用いてクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体として化合物 13 を得た (6 8 %) 。 1H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) : 8 . 2 7 (t , J = 2 . 1 H z , 1 H) , 8 . 2 5 - 8 . 1 9 (m , 1 H) , 7 . 9 9 (m , 2 H) , 7 . 8 1 (t , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 5 9 (s , 1 H) , 7 . 3 7 (d , J = 3 . 5 H z , 1 H) , 6 . 6 9 (d d , J = 3 . 5 , 1 . 7 H z , 1 H) , 6 . 2 9 (s , 1 H) , 4 . 4 1 (m , 3 H) , 1 . 2 7 (s , 3 H) , 1 . 0 1 (s , 3 H) . L R - M a s s (E S I) m / z : 5 8 8 . 2 [M + H] ^ + .

20

【化 4 7】



30

【 0 2 5 0】

化合物 14 の合成：

【 0 2 5 1】

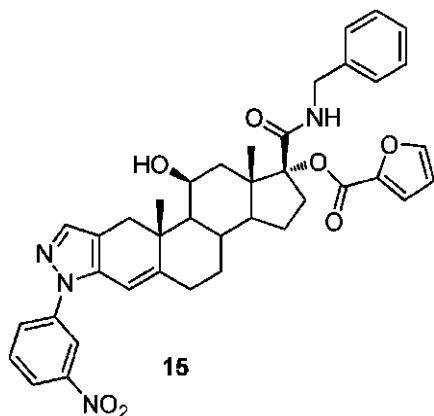
化合物 1 - C c (1 0 0 m g 、 0 . 2 m m o l) 、 T E A (0 . 0 5 6 m L 、 0 . 4 m m o l) の無水 D C M (1 m L) 溶液に、 α -フロイルクロリド (2 9 m g 、 0 . 2 2 m m o l) を N_2 下、0 で追加した。混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これを、D C M : M e O H (5 0 : 1) を用いてクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体として化合物 14 を得た (7 1 %) 。 1H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) : 8 . 3 7 (d , J = 9 . 1 H z , 2 H) , 7 . 9 8 (m , 1 H) , 7 . 8 2 (d , J = 9 . 1 H z , 2 H) , 7 . 6 3 (s , 1 H) , 7 . 3 7 (d , J = 3 . 5 H z , 1 H) , 6 . 6 9 (d d , J = 3 . 6 , 1 . 7 H z , 1 H) , 6 . 3 4 (s , 1 H) , 4 . 4 0 (m , 3 H) , 1 . 2 6 (s , 3 H) ,

40

50

1.01 (s, 3H). LR-Mass (ESI) m/z : 588.2 [M + H]⁺.

【化48】



10

【0252】

化合物15の合成：

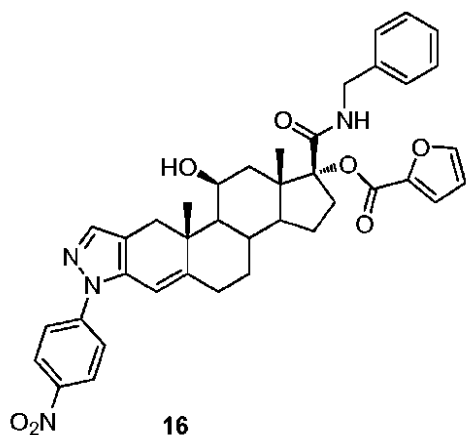
【0253】

化合物13 (290 mg、0.5 mmol) を無水DMF (4 ml) に溶解し、DMA P (183 mg、1.5 mmol)、Bop (265 mg、0.6 mmol)、エチルアミンヒドロクロリド (50 mg、0.6 mmol) を追加した。室温で一晩攪拌した後、H₂O (20 ml) を追加し、EtOAcで混合物を抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。DCM-MeOH (20:1) を用いてクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、黄色の固体として化合物15を得た (75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 8.29 - 8.10 (m, 3H), 7.97 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.8, 5.6 Hz, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.52 - 4.24 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). LR-Mass (ESI) m/z : 677.3 [M + H]⁺.

20

30

【化49】



40

【0254】

化合物16の合成：

【0255】

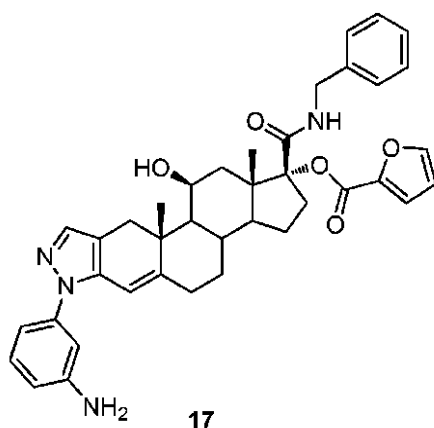
化合物14 (290 mg、0.5 mmol) を無水DMF (4 ml) に溶解し、DMA P (183 mg、1.5 mmol)、Bop (265 mg、0.6 mmol)、エチルアミンヒドロクロリド (50 mg、0.6 mmol) を追加した。室温で一晩攪拌した後、

50

H₂O (20 ml) を追加し、EtOAc で混合物を抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。DCM - MeOH (20 : 1) を用いてクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、黄色の固体として化合物 16 を得た (67%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 8.36 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.13 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 6H), 6.67 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.50 - 4.23 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). LR - Mass (ESI) m/z : 677.3 [M + H]⁺.

10

【化 50】



20

【0256】

化合物 17 の合成 :

【0257】

化合物 15 (68 mg, 0.1 mmol) を MeOH (4 ml) に溶解し、H₂O (1 ml)、Fe (56 mg, 1.0 mmol)、NH₄Cl (53 mg, 1.0 mmol) を追加した。6 時間還流撹拌した後、混合物をろ過し、EtOAc で洗浄し、減圧下で濃縮した。DCM - MeOH (20 : 1) を用いてクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、白色の固体として化合物 17 を得た (75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 8.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 6H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 3.7, 1.6 Hz, 2H), 6.65 - 6.56 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.55 - 4.31 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 0.98 (s, 3H). LR - Mass (ESI) m/z : 647.3 [M + H]⁺.

30

40

10



20

【 0 2 5 9 】

化合物 16 (68 mg、0.1 mmol) を MeOH (4 ml) に溶解し、H₂O (1 ml)、Fe (56 mg、1.0 mmol)、NH₄Cl (53 mg、1.0 mmol) を追加した。6 時間還流撹拌した後、混合物をろ過し、EtOAc で洗浄し、減圧下で濃縮した。DCM - MeOH (20 : 1) を用いてクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、白色の固体として化合物 18 を得た (79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 8.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 7H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.79 - 6.61 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.52 - 4.31 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。LR - Mass (ESI) m/z : 647.3 [M + H]⁺。

30



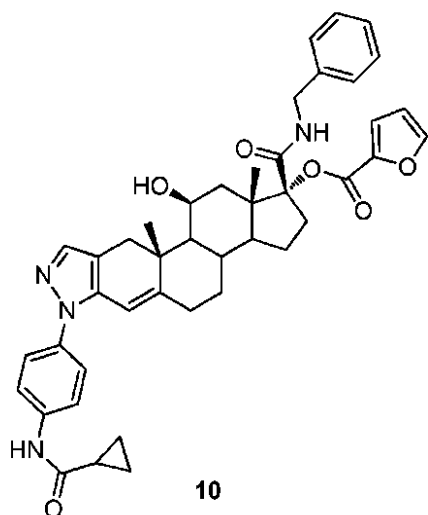
40

【 0 2 6 1 】

50

グラフィーによって精製して、黄色の固体として化合物 19 を得た (88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 10.40 (s, 1H), 8.14 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.11 (m, 6H), 6.67 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.48 - 4.26 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.83 - 0.80 (m, 4H). LR - Mass (ESI) m/z : 715.3 [M + H]⁺. 10

【化 53】



20

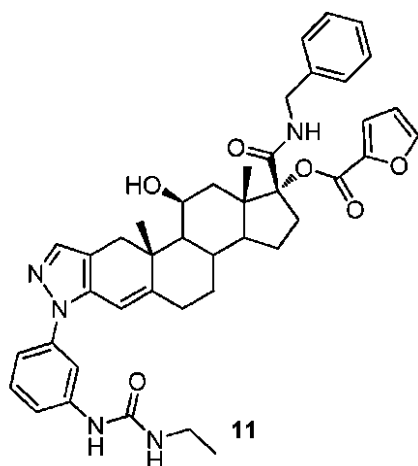
【0262】

化合物 10 の合成 :

【0263】

化合物 18 (65 mg、0.1 mmol)、TEA (0.028 mL、0.2 mmol) の無水 DCM (1 mL) 溶液に、シクロプロパンカルボニルクロリド (13 mg、0.12 mmol) を N₂ 下、0 で追加した。混合物を室温で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これを、DCM : MeOH (50 : 1) を用いてクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体として化合物 10 を得た (82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 10.36 (s, 1H), 8.14 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 4H), 6.67 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.49 - 4.24 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.84 - 0.79 (m, 4H). LR - Mass (ESI) m/z : 715.3 [M + H]⁺. 40

【化 5 4】



10

【 0 2 6 4 】

化合物 1 1 の合成：

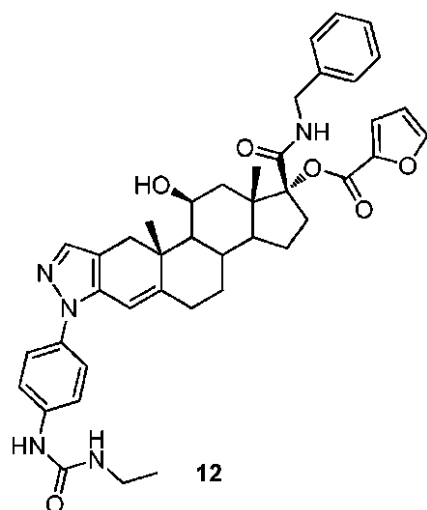
【 0 2 6 5 】

化合物 1 7 (6 5 m g 、 0 . 1 m m o l) 、 T E A (0 . 0 2 8 m L 、 0 . 2 m m o l) の無水 D C M (1 m L) 溶液に、イソシアネートエタン (1 4 m g 、 0 . 2 m m o l) を N_2 下、0 で追加した。混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これを、D C M : M e O H (5 0 : 1) を用いてクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体として化合物 1 1 を得た (8 5 %) 。 1H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) : 8 . 6 8 (s , 1 H) , 8 . 1 4 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 7 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 6 6 (s , 1 H) , 7 . 4 5 (s , 1 H) , 7 . 3 8 - 7 . 1 7 (m , 8 H) , 6 . 9 9 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 6 . 6 8 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 6 . 1 7 (d d , J = 1 3 . 2 , 7 . 8 H z , 2 H) , 5 . 7 6 (s , 1 H) , 4 . 4 9 - 4 . 2 7 (m , 4 H) , 3 . 1 1 (m , 2 H) , 1 . 2 5 (s , 3 H) , 1 . 0 6 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) , 0 . 9 3 (s , 3 H) . L R - M a s s (E S I) m / z : 7 1 8 . 3 [M + H] $^+$.

20

30

【化 5 5】



40

【 0 2 6 6 】

化合物 1 2 の合成：

【 0 2 6 7 】

50

化合物 18 (65 mg、0.1 mmol)、TEA (0.028 mL、0.2 mmol) の無水 DCM (1 mL) 溶液に、イソシアネートエタン (14 mg、0.2 mmol) を N₂ 下、0 で追加した。混合物を室温で 12 時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これを、DCM : MeOH (50 : 1) を用いてクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体として化合物 12 を得た (84%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 8.68 (s, 1H), 8.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 - 7.17 (m, 8H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 13.2, 7.8 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.49 - 4.27 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H). LR - Mass (ESI) m/z : 718.3 [M + H]⁺.

10

20

【0268】

図 15 および 16 は、化合物 VSG 111、VSG 112 および VSG 113 (また、それぞれ化合物 10、11 および 12) に関する活性データを示す。グルコルチコイド VSG 111、VSG 112 および VSG 113 の活性を示す図 15 (DEX に対するパーセントとしてプロットされているデータ; ステロイド濃度 10 nM)、ならびに VSG 111 と ZK 216348 (Schacke, Hら、Proc Natl Acad Sci USA, Jan 6; 101(1): 227 - 32 at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14694204> を参照のこと) および AL438 (Coghlan, M.Jら、Mol Endocrinol., 2003 May; 17(5): 860 - 9 at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586843>) との比較を示す図 16 (DEX に対するパーセントとしてプロットされているデータ) を参照のこと。

【0269】

他の実施形態

【0270】

本発明をその詳細な説明と共に説明したが、上記説明は例示であり、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲を限定するものではないことを理解すべきである。他の態様、利点および改変は、特許請求の範囲の範囲内である。

30

【0271】

参考文献

【化 5 6 - 1】

1. Barnes PJ (1998) Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)* 94 (6):557-572.
2. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G (2003) The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev* 24 (4):488-522.
3. Lefstin JA, Yamamoto KR (1998) Allosteric effects of DNA on transcriptional regulators. *Nature* 392 (6679):885-888. 10
4. Heck S, *et al.* (1994) A distinct modulating domain in glucocorticoid receptor monomers in the repression of activity of the transcription factor AP-1. *EMBO J* 13 (17):4087-4095.
5. Reichardt HM, *et al.* (1998) DNA binding of the glucocorticoid receptor is not essential for survival. *Cell* 93 (4):531-541.
6. Rosen J, Miner JN (2005) The search for safer glucocorticoid receptor ligands. *Endocr Rev* 26 (3):452-464. 20
7. Schacke H, Docke WD, Asadullah K (2002) Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 96 (1):23-43.
8. Stanbury RM, Graham EM (1998) Systemic corticosteroid therapy--side effects and their management. *Br J Ophthalmol* 82 (6):704-708.
9. Nakae J, Kitamura T, Silver DL, Accili D (2001) The forkhead transcription factor Foxo1 (Fkhr) confers insulin sensitivity onto glucose-6-phosphatase expression. *J Clin Invest* 108 (9):1359-1367.
10. Opherck C, *et al.* (2004) Inactivation of the glucocorticoid receptor in hepatocytes leads to fasting hypoglycemia and ameliorates hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Mol Endocrinol* 18 (6):1346-1353. 30
11. Pinzone JJ, *et al.* (2009) The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood* 113 (3):517-525.
12. Hoes JN, *et al.* (2009) Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 68 (12):1833-1838.
13. Spies CM, *et al.* (2011) Glucocorticoids. *Best Pract Res Cl Rh* 25 (6):891-900. 40

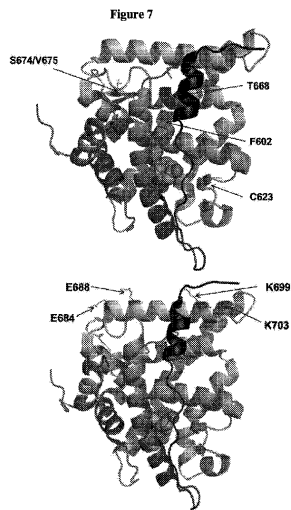
【化 5 6 - 2】

14. Hoes JN, Jacobs JW, Buttgereit F, Bijlsma JW (2010) Current view of glucocorticoid co-therapy with DMARDs in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 6 (12):693-702.
15. Frey FJ, Odermatt A, Frey BM (2004) Glucocorticoid-mediated mineralocorticoid receptor activation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13 (4):451-458.
16. Simons SS, Jr. (2008) What goes on behind closed doors: physiological versus pharmacological steroid hormone actions. *Bioessays* 30 (8):744-756. 10
17. Wei P, *et al.* (1998) Modulation of hormone-dependent glucocorticoid receptor function using a tetracycline-regulated expression system. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 64 (1-2):1-12.
18. Adcock IM, Nasuhara Y, Stevens DA, Barnes PJ (1999) Ligand-induced differentiation of glucocorticoid receptor (GR) trans-repression and transactivation: preferential targeting of NF-kappaB and lack of I-kappaB involvement. *Br J Pharmacol* 127 (4):1003-1011. 20
19. Barnes PJ, Adcock IM (2009) Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 373 (9678):1905-1917.
20. Kaspers GJ, *et al.* (1994) Glucocorticoid resistance in childhood leukemia. *Leuk Lymphoma* 13 (3-4):187-201.
21. Haarman EG, Kaspers GJL, Veerman AJP (2003) Glucocorticoid resistance in childhood leukaemia: Mechanisms and modulation. *Brit J Haematol* 120 (6):919-929.
22. Gaynon PS, Carrel AL (1999) Glucocorticosteroid therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Adv Exp Med Biol* 457:593-605. 30
23. Baxter JD (1976) Glucocorticoid hormone action. *Pharmacol Ther B* 2 (3):605-669 .
24. Onrust SV, Lamb HM (1998) Mometasone furoate. A review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 56 (4):725-745.
25. McCormack PL, Plosker GL (2006) Inhaled mometasone furoate: A review of its use in persistent asthma in adults and adolescents. *Drugs* 66 (8):1151-1168.
26. Crim C, Pierre LN, Daley-Yates PT (2001) A review of the pharmacology and pharmacokinetics of inhaled fluticasone propionate and mometasone furoate. *Clin Ther* 23 (9):1339-1354. 40
27. Bledsoe RK, *et al.* (2002) Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition. *Cell* 110 (1):93-105.

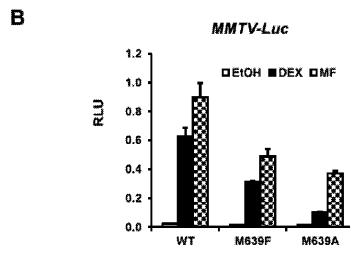
【化 5 6 - 3】

28. Williams SP, Sigler PB (1998) Atomic structure of progesterone complexed with its receptor. *Nature* 393 (6683):392-396.
29. Simons SS (2003) The importance of being varied in steroid receptor transactivation. *Trends in Pharmacological Sciences* 24 (5):253-259.
30. Simons SS, Jr. (2006) How much is enough? Modulation of dose-response curve for steroid receptor-regulated gene expression by changing concentrations of transcription factor. *Curr Top Med Chem* 6 (3):271-285. 10
31. Kauppi B, Jakob C, Farnegardh M, *et al.* The three-dimensional structures of antagonistic and agonistic forms of the glucocorticoid receptor ligand-binding domain: RU-486 induces a transconformation that leads to active antagonism. *J. Biol Chem* 2003; 278:22748-22754.
32. Suino-Powell K, *et al.* (2008) Doubling the size of the glucocorticoid receptor ligand binding pocket by deacylcortivazol. *Mol Cell Biol* 28 (6):1915-1923.
33. Harmon JM, Schmidt TJ, Thompson EB (1982) Non-glucocorticoid receptor-mediated effects of the potent glucocorticoid deacylcortivazol. *Cancer Res* 42 (6):2110-2114 . 20
34. Valotis A, Hogger P (2007) Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respir Res* 8:54.
35. Biggadike K, *et al.* (2008) X-ray crystal structure of the novel enhanced-affinity glucocorticoid agonist fluticasone furoate in the glucocorticoid receptor-ligand binding domain. *J Med Chem* 51 (12):3349-3352.
36. Bailey S (1994) The Ccp4 Suite - Programs for Protein Crystallography. *Acta Crystallogr D* 50:760-763. 30
37. Brunger AT, *et al.* (1998) Crystallography & NMR system: A new software suite for macromolecular structure determination. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 54 (Pt 5):905-921.
38. Murshudov GN, Vagin AA, Dodson EJ (1997) Refinement of macromolecular structures by the maximum-likelihood method. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 53 (Pt 3):240-255.
39. He Y, *et al.* (2011) Identification of a lysosomal pathway that modulates glucocorticoid signaling and the inflammatory response. *Sci Signal* 4 (180):ra44. 40

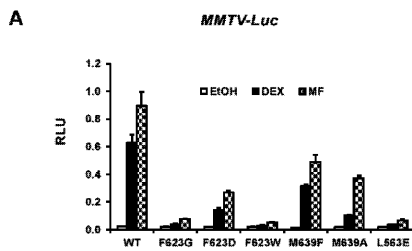
【図 7】



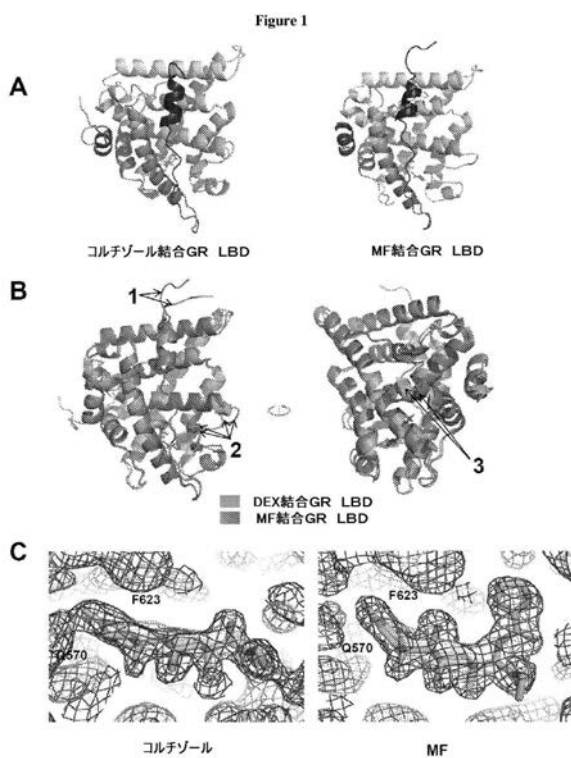
【図 1 2 B】



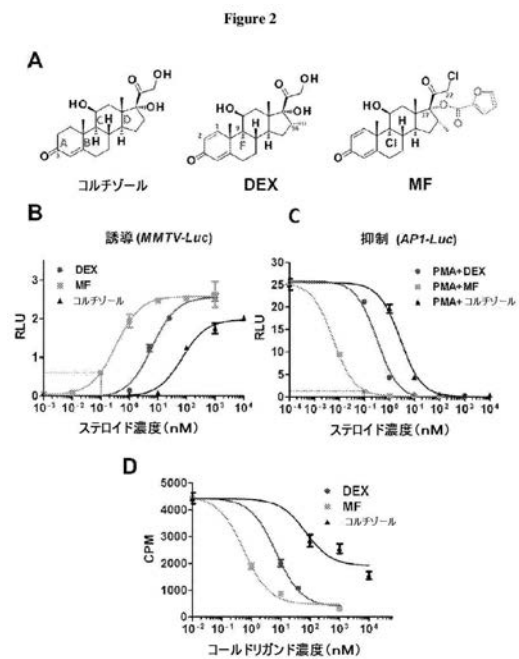
【図 1 2 A】



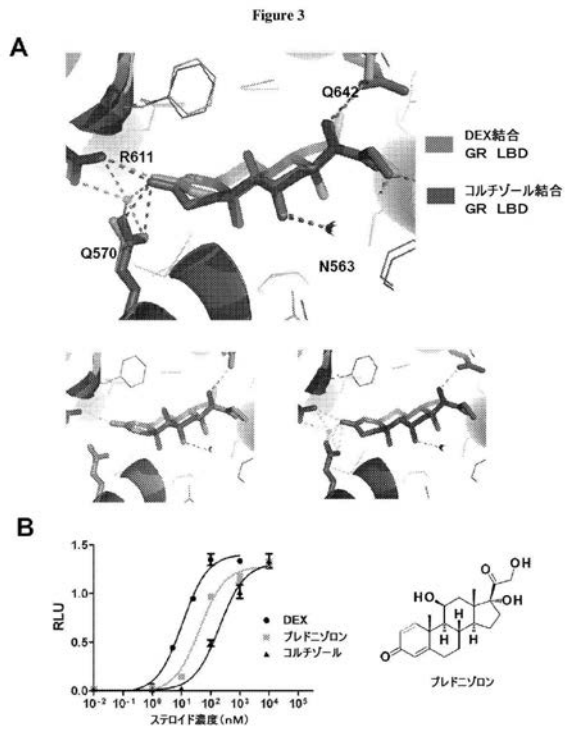
【図 1】



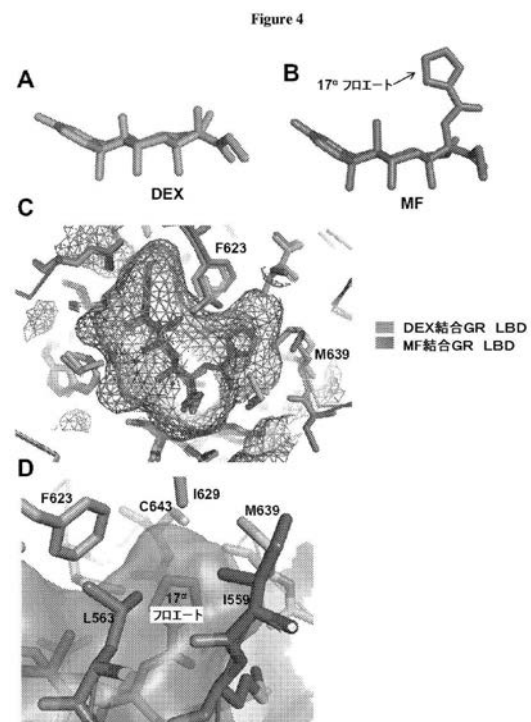
【図 2】



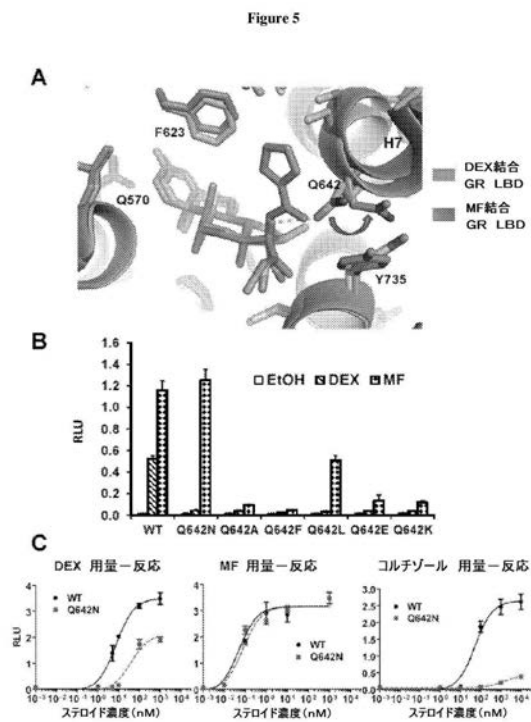
【 図 3 】



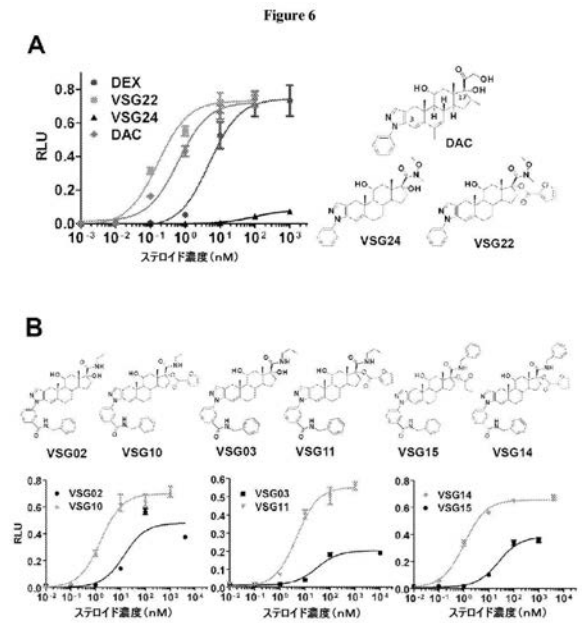
【 図 4 】



【 図 5 】

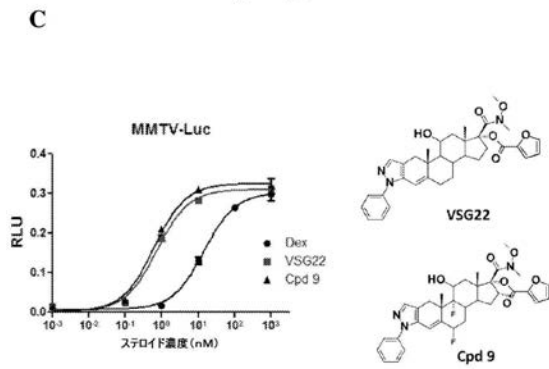


【 図 6 - 1 】



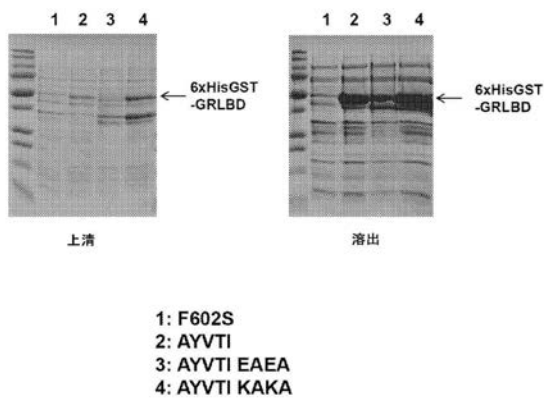
【図 6 - 2】

Figure 6 続き



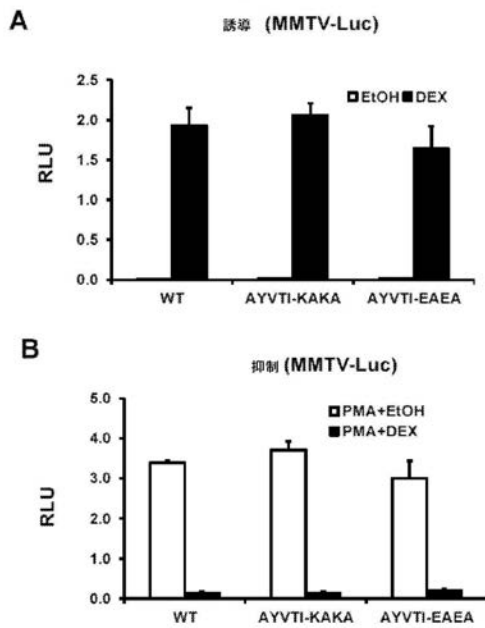
【図 8】

Figure 8



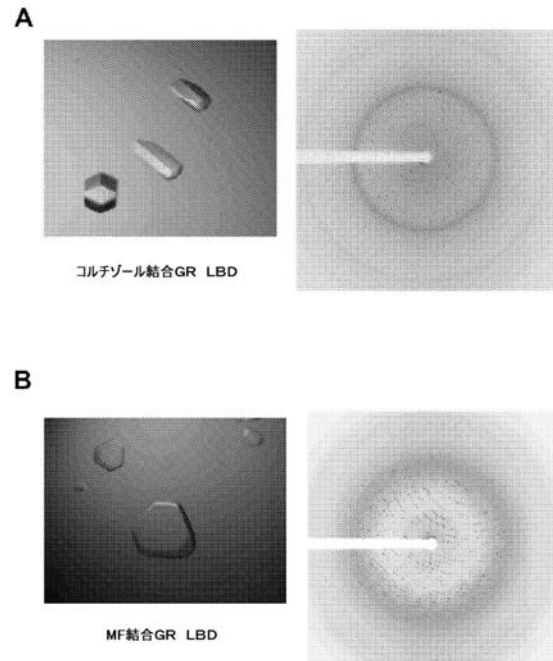
【図 10】

Figure 10



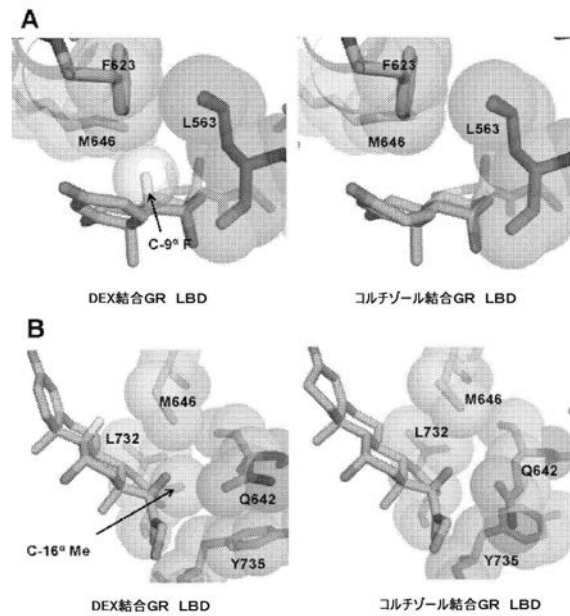
【図 9】

Figure 9



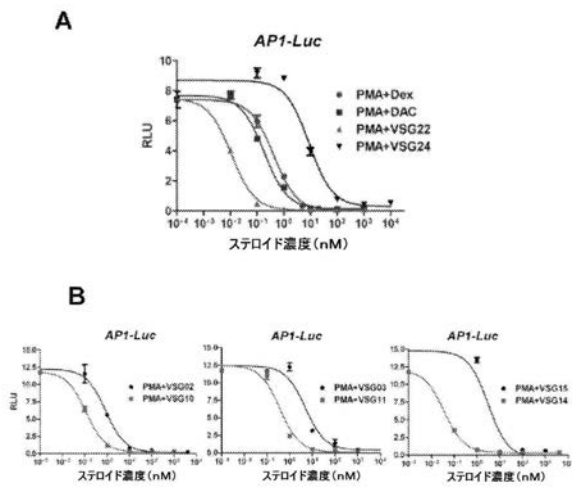
【図 11】

Figure 11



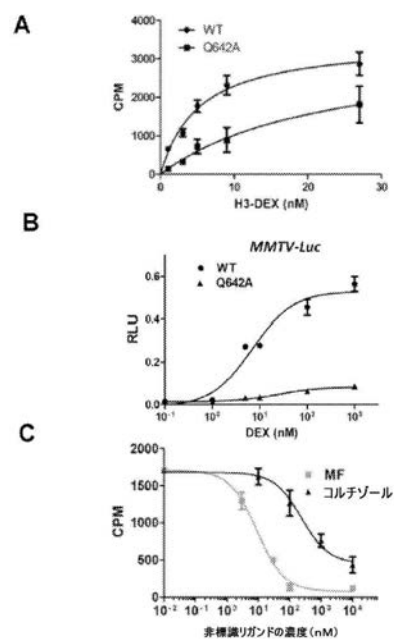
【 図 1 3 】

Figure 13



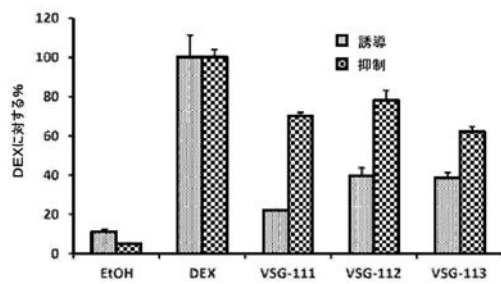
【 図 1 4 】

Figure 14



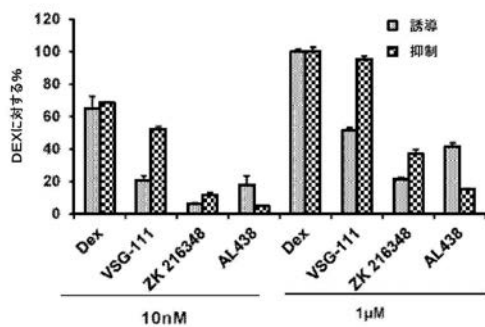
【 図 1 5 】

Figure 15



【 図 1 6 】

Figure 16



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/57497

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/58; A61P 5/44, 11/06; C07J 71/00 (2014.01)

CPC - A61K 31/58, 31/58; C07J 71/0047

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)

IPC (8) - A61K 31/58; A61P 5/44, 11/00, 11/02, 11/06, 19/02, 27/02, 37/08; C07J 71/00 (2014.01); CPC - A61K 31/58, 31/58; C07J 71/0047, 71/0063; USPC - 514/170, 171, 176; 540/52, 53

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 practicable, search terms used)

MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C-B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google Scholar; PubMed; IP.com; ProQuest; SureChem; PubChem; glucocorticoid, glucocorticoid receptor, pharmaceutical acceptable carrier, adjuvant, inflammatory disease, asthma, arthritis, lupus, Crohn's disease, inflammatory bowel, pancreatic cancer, 2'H-pregna-2,6-trieno[3,2-c]pyrazol-20-one, [3,2-c] pyrazole pregnane

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/0237507 A1 (BURKAMP, F et al.) September 12, 2013; paragraphs [0008]-[0028], [0032], [0170], [0176], [0178], [0444]-[0445]	1-3, 7-10, 13-29, 31-35
Y	US 2012/0171126 A1 (PURAKKATTLE, BJ et al.) July 5, 2012; paragraphs [0009], [0014], [0017], [0037], [0047], [0066]	4-6, 11-12
Y	US 2012/0171126 A1 (PURAKKATTLE, BJ et al.) July 5, 2012; paragraphs [0009], [0014], [0017], [0037], [0047], [0066]	4-6, 11-12
A	US 8,173,670 B2 (XU, HE et al.) May 8, 2012; figure 2	30
A	US 8,163,724 B2 (BLADH, H et al.) April 24, 2012; column 2, lines 10-25; columns 8-25	30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* 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 application or patent 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

"I" 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

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 2014 (18.11.2014)

Date of mailing of the international search report

11 DEC 2014

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Shane Thomas

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

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 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	

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

(71) 出願人 515240326

中国科学院上 海 薬 物研究所

SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

中国 201203, 上海市浦東 張 江祖 冲 之路555号

555 Zu Chong Zhi Road Zhang Jiang Pudong, Shanghai, 201203, China

(74) 代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74) 代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72) 発明者 シュー, ファチアン エリック

アメリカ合衆国 ミシガン 49546, グランド ラピッズ, ムアリング ハイッ コート
エスイー 7145

(72) 発明者 ヘ, ユアンゼン

アメリカ合衆国 ミシガン 49525, グランド ラピッズ, エス.イー., バートン
コート 5337

(72) 発明者 メルシャー, カルステン

アメリカ合衆国 ミシガン 49525, グランド ラピッズ, エヌ.イー., ミシガン
ストリート 4213

(72) 発明者 イー, ウェイ

中華人民共和国 201203 シャンハイ, プドン, ファトゥオ ロード 275, ルーム
2-513

(72) 発明者 シ, ジンジン

中華人民共和国 201203 シャンハイ, プドン, ハイケ ロード 501, ルーム
2-507

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA12 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA68 ZA81

ZA89 ZB07 ZB11 ZC41

4C091 AA01 BB05 CC01 DD20 EE10 FF01 GG01 HH01 JJ03 KK12

LL01 MM03 NN01 PA03 PA09 PA12 QQ02 QQ09 QQ15