

(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2015-533801

(P2015-533801A)

(43) 公表日 平成27年11月26日 (2015. 11. 26)

(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 7 6
A 6 1 K 31/58 (2006. 01)	A 6 1 K 31/58	4 C 0 8 4
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/00 (2006. 01)	A 6 1 P 11/00	4 C 0 9 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 48 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-531511 (P2015-531511)	(71) 出願人	304037234
(86) (22) 出願日	平成25年8月23日 (2013. 8. 23)		シエシー ファルマセウティチィ ソシエ
(85) 翻訳文提出日	平成27年5月8日 (2015. 5. 8)		タ ペル アチオニ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/067509		イタリア国 イー-43100 パルマ
(87) 国際公開番号	W02014/040837		ヴィア パレルモ 26/アー
(87) 国際公開日	平成26年3月20日 (2014. 3. 20)	(74) 代理人	100123788
(31) 優先権主張番号	12184286.8		弁理士 宮崎 昭夫
(32) 優先日	平成24年9月13日 (2012. 9. 13)	(74) 代理人	100127454
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 緒方 雅昭
		(72) 発明者	ギディニ、 エレオノーラ
			イタリア国 イー-43100 パルマ
			ヴィア パレルモ 26/アー シエシー
			ファルマセウティチィ ソシエタ ペル
			アチオニ内
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 イソキサゾリジン誘導体

(57) 【要約】

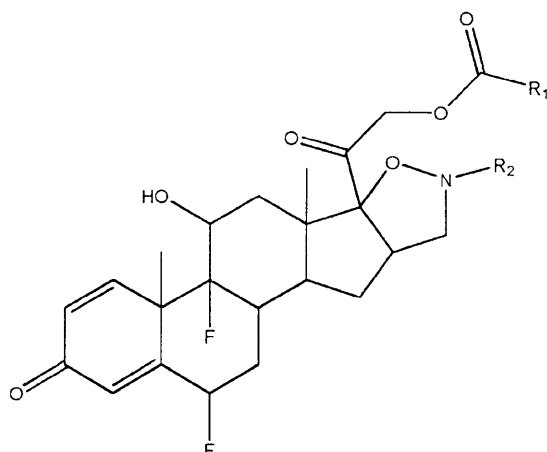
本発明は、グルココルチコステロイド系の新規抗炎症性かつ抗アレルギー性の化合物、そのような化合物を調製する方法、それらを含む医薬組成物、それらの組合せおよび治療的使用に関する。より具体的には、本発明は、イソキサゾリジンの誘導体であるグルココルチコステロイドに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) で示される化合物：

【化 1】



(I)

10

20

(式中、 R_1 は、直鎖または分岐 ($C_1 - C_{16}$) アルキル、直鎖または分岐 ($C_2 - C_{18}$) アルケニル、 $-OR_6$ 、アリール、アリール ($C_1 - C_{16}$) アルキル、 $-SR_6$ 、 $-N(R_4)$ (R_5)、($C_3 - C_8$) シクロアルキル、($C_3 - C_8$) ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで一または二以上の水素原子が ($C_1 - C_6$) アルキルで任意に置換され、 R_4 および R_5 は、独立して、Hまたは直鎖もしくは分岐 ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、 R_6 は、直鎖または分岐 ($C_1 - C_{16}$) アルキルであり、

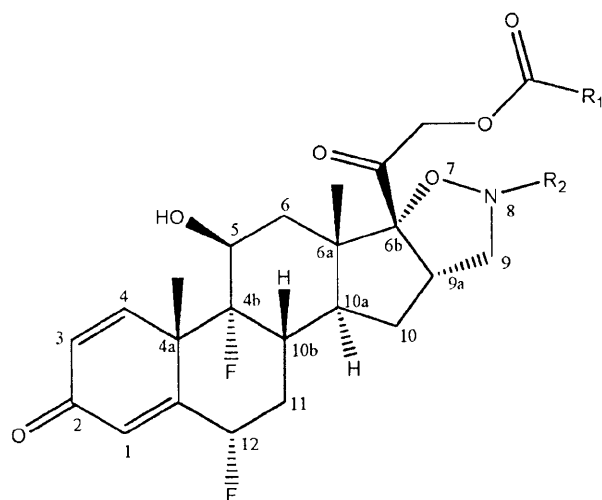
R_2 は、一または二以上の水素原子で任意に置換されているアリールである)、および、薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 2】

立体炭素が、一般式 (I')

30

【化 2】



(I')

40

で示される立体化学を有する請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 が、メチル、イソプロピル、エチル、ペンタデシル、ブチル、ヘキシル、ヘプタデ

50

セニル、メトキシ、メチルスルファニル、イソブチル、イソペンチル、tert-ブチル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニル、シクロプロピル、シクロペンチル、メチルプロパノキシ、ベンジル、ピリジル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、チアゾリジニルおよびフリルからなる群より選択され、R₂がp-クロロフェニルである請求項1または2に記載の化合物、および、薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項4】

イソ酪酸2-[(4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bR, 9aS, 10aS, 10bS, 12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b, 12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a, 6a-ジメチル-2-オキソ-2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル;

プロピオン酸2-[(4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bR, 9aS, 10aS, 10bS, 12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b, 12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a, 6a-ジメチル-2-オキソ-2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル;

ヘキサデカン酸2-[(4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bR, 9aS, 10aS, 10bS, 12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b, 12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a, 6a-ジメチル-2-オキソ-2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル;

オクタデク-9-エン酸2-[(4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bR, 9aS, 10aS, 10bS, 12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b, 12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a, 6a-ジメチル-2-オキソ-2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル;

ペンタン酸2-[(4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bR, 9aS, 10aS, 10bS, 12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b, 12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a, 6a-ジメチル-2-オキソ-2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル;

酢酸2-[(4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bR, 9aS, 10aS, 10bS, 12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b, 12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a, 6a-ジメチル-2-オキソ-2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル;

安息香酸2-[(4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bR, 9aS, 10aS, 10bS, 12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b, 12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a, 6a-ジメチル-2-オキソ-2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル;

炭酸メチル(蟻酸メチル)2-[(4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bR, 9aS, 10aS, 10bS, 12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b, 12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a, 6a-ジメチル-2-オキソ-2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2, 1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル);

10

20

30

40

50

チオ炭酸 S - メチル (または S - メチルメタンチオエート) 2 - [(4 a S , 4 b R , 5 S , 6 a S , 6 b R , 9 a S , 1 0 a S , 1 0 b S , 1 2 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 b , 1 2 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 a , 6 a - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 4 a , 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2 , 1 - a] フェナントレン - 6 b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル ;

3 - メチルブタン酸 2 - [(4 a S , 4 b R , 5 S , 6 a S , 6 b R , 9 a S , 1 0 a S , 1 0 b S , 1 2 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 b , 1 2 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 a , 6 a - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 4 a , 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2 , 1 - a] フェナントレン - 6 b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル ;

10

ピバル酸 2 - [(4 a S , 4 b R , 5 S , 6 a S , 6 b R , 9 a S , 1 0 a S , 1 0 b S , 1 2 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 b , 1 2 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 a , 6 a - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 4 a , 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2 , 1 - a] フェナントレン - 6 b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル ;

2 - フェニル酢酸 2 - [(4 a S , 4 b R , 5 S , 6 a S , 6 b R , 9 a S , 1 0 a S , 1 0 b S , 1 2 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 b , 1 2 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 a , 6 a - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 4 a , 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2 , 1 - a] フェナントレン - 6 b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル ;

20

フラン - 2 - カルボン酸 2 - [(4 a S , 4 b R , 5 S , 6 a S , 6 b R , 9 a S , 1 0 a S , 1 0 b S , 1 2 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 b , 1 2 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 a , 6 a - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 4 a , 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2 , 1 - a] フェナントレン - 6 b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル ;

シクロペンタン - カルボン酸 2 - [(4 a S , 4 b R , 5 S , 6 a S , 6 b R , 9 a S , 1 0 a S , 1 0 b S , 1 2 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 b , 1 2 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 a , 6 a - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 4 a , 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2 , 1 - a] フェナントレン - 6 b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル ;

30

シクロプロパン - カルボン酸 2 - [(4 a S , 4 b R , 5 S , 6 a S , 6 b R , 9 a S , 1 0 a S , 1 0 b S , 1 2 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 b , 1 2 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 a , 6 a - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 4 a , 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2 , 1 - a] フェナントレン - 6 b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル ;

40

イソニコチン酸 2 - [(4 a S , 4 b R , 5 S , 6 a S , 6 b R , 9 a S , 1 0 a S , 1 0 b S , 1 2 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 b , 1 2 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 a , 6 a - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 4 a , 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2 , 1 - a] フェナントレン - 6 b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル ;

炭酸イソブチルメチル 2 - [(4 a S , 4 b R , 5 S , 6 a S , 6 b R , 9 a S , 1 0 a S , 1 0 b S , 1 2 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 b , 1 2 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 a , 6 a - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 4 a , 4 b , 5 , 6 , 6 a ,

50

8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2, 1 - a] フェナントレン - 6b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル ;

炭酸ヘキシル 2 - [(4a S, 4b R, 5 S, 6a S, 6b R, 9a S, 10a S, 10b S, 12 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4b, 12 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4a, 6a - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2, 1 - a] フェナントレン - 6b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル) ;

ジメチル 2 - [(4a S, 4b R, 5 S, 6a S, 6b R, 9a S, 10a S, 10b S, 12 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4b, 12 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4a, 6a - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2, 1 - a] フェナントレン - 6b - イル] - 2 - オキソ - エチルカルバメート ;

メチル 2 - [(4a S, 4b R, 5 S, 6a S, 6b R, 9a S, 10a S, 10b S, 12 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4b, 12 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4a, 6a - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2, 1 - a] フェナントレン - 6b - イル] - 2 - オキソ - エチルカルバメート ;

ピペラジン - 1 - カルボン酸 2 - [(4a S, 4b R, 5 S, 6a S, 6b R, 9a S, 10a S, 10b S, 12 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4b, 12 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4a, 6a - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2, 1 - a] フェナントレン - 6b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル ;

チアゾリジン - 4 - カルボン酸 2 - [(4a S, 4b R, 5 S, 6a S, 6b R, 9a S, 10a S, 10b S, 12 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4b, 12 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4a, 6a - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2, 1 - a] フェナントレン - 6b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル ;

プロリン 2 - [(4a S, 4b R, 5 S, 6a S, 6b R, 9a S, 10a S, 10b S, 12 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4b, 12 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4a, 6a - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2, 1 - a] フェナントレン - 6b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル ;

ピペリジン - 4 - カルボン酸 2 - [(4a S, 4b R, 5 S, 6a S, 6b R, 9a S, 10a S, 10b S, 12 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4b, 12 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4a, 6a - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2, 1 - a] フェナントレン - 6b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル ;

である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれかに定義された化合物を、一または二以上の薬学的に許容されるキャリアおよび / または賦形剤と共に含む医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれかに定義された化合物と、 2 - 作動薬、抗ムスカリン様作用薬、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (P 3 8 M A P キナーゼ) 阻害剤、核因子

10

20

30

40

50

- Bキナーゼサブユニット (I K K 2) 阻害剤、ヒト好中球エラスターゼ (H N E) 阻害剤、ホスホジエステラーゼ 4 (P D E 4) 阻害剤、ロイコトリエン調節物質、非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D)、鎮咳薬、粘液調節物質、粘液溶解薬、去痰薬 / 粘液動的調節物質、ペプチド粘液溶解薬、抗生物質、J A K の阻害剤、S Y K の阻害剤、P I 3 K または P I 3 K の阻害剤、M 3 - 拮抗薬 / 2 - 作動薬 (M A B A) および M 3 - 拮抗薬 / P D E 4 - 阻害剤 (M A P I) の群から選択される一または二以上の有効成分との組み合わせ。

【請求項 7】

薬剤として用いるための請求項 1 ~ 4 のいずれかに定義される化合物。

【請求項 8】

炎症細胞の数、活動性および移動の低下が含まれる疾患の予防および / または治療に用いるための請求項 1 ~ 4 のいずれかに定義される化合物。

【請求項 9】

呼吸器疾患の予防および / または治療に用いるための請求項 1 ~ 5 のいずれかに定義される化合物。

【請求項 10】

喘息および C O P D の予防および / または治療に用いるための請求項 1 ~ 4 のいずれかに定義される化合物。

【請求項 11】

単回または反復投与ドライパウダー吸入器、定量吸入器またはソフトミストネブライザーであってよい、請求項 5 に記載の医薬組成物を含むデバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、グルココルチコステロイド系の新規な抗炎症性かつ抗アレルギー性の化合物、そのような化合物を調製する方法、それらを含む医薬組成物、それらの組み合わせおよび治療用途に関する。より詳しくは、本発明は、イソキサゾリジン誘導体であるグルココルチコステロイドに関する。

【背景技術】

【0002】

コルチコステロイドは、炎症細胞の数、活動性および移動を低下させることができる強力な抗炎症剤である。

【0003】

これらは、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、アレルギー性鼻炎、関節リウマチ、炎症性腸疾患および自己免疫疾患を含む広範囲の慢性および急性炎症状態を治療するために一般的に用いられる。

【0004】

コルチコステロイドは、グルココルチコイド受容体 (G R) を通してそれらの効果を媒介する。コルチコステロイドの G R への結合はその核転座を誘発し、それが、順に、D N A 結合依存的 (例えば、転写促進) および非依存的 (例えば、転写抑制) 機構を介する多くの下流経路に影響を与える。

【0005】

喘息および C O P D のような肺における慢性炎症状態を治療するためのコルチコステロイドは、最近では、吸入により投与されている。吸入コルチコステロイド (I C S) を採用する利点の一つは、薬剤を作用部位に直接送達し、全身性副作用を制限し、その結果としてより迅速な臨床反応とより高い治療可能比を得る可能性である。

【0006】

I C S による治療は重要な利益を与えることができるが、特に喘息においては、慢性投与に付随するかもしれない不要な副作用の発生およびその重症度につながる I C S の全身

10

20

30

40

50

暴露を最少化することが重要である。さらに、臨床診療業務において現在入手可能なICSの作用の期間が限定されているので、疾患の準最適な管理となる。吸入器技術は肺を狙うための肝要技術であるが、コルチコステロイド分子足場上の置換基の調節は、経口生体利用性を低下させ、薬理学的活性を肺のみに限定し（プロドラッグおよびソフトドラッグ）および全身クリアランスを上昇させるように薬物動態的および薬力学的特性を最適化するのに重要である。さらに、一日一回のICS投与は、投与回数を減らし、すなわち、患者コンプライアンスを実質的に向上させ、その結果として、疾病の管理および制御を実質的に向上させるので、肺における長く続くICS活性は高度に望ましい。要するに、向上した薬物動態的および薬力学的特性を有するICSを開発することが医学的に差し迫って必要とされている。

10

【0007】

グルココルチコイドイソキサゾリジン誘導体が、例えば、WO2006/005611（特許文献1）、GB 1578446および「Synthesis and topical anti-inflammatory activity of some steroidal [16, 17-d] isoxazolidines」（J. Med. Chem., 25, 1492-1495, 1982）（非特許文献1）に記載されている。

【0008】

一部のグルココルチコイドイソキサゾリジン誘導体が、同時継続特許出願WO2011/029547、WO2012/123482およびWO2012/123493にも記載されている。

20

【0009】

驚くべきことに、本発明の化合物は、全身暴露、選択性および作用の持続時間のような薬物動態的または薬力学的特性の向上を示すことが分かった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第2006/005611号パンフレット

【非特許文献】

【0011】

30

【非特許文献1】J. Med. Chem., 25, 1492-1495, 1982

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明は、グルココルチコステロイド系の抗炎症性かつ抗アレルギー性の化合物、それらの調製方法、それらを含む組成物、治療的使用、および、呼吸器疾患を治療するための他の医薬有効成分との、中でも、 β_2 -作動薬、抗ムスカリン様作用薬、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（P38 MAPキナーゼ）阻害剤、核因子 κ -Bキナーゼサブユニット（IKK2）阻害剤、ヒト好中球エラスターゼ（HNE）阻害剤、ホスホジエステラーゼ4（PDE4）阻害剤、ロイコトリエン調節物質、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、鎮咳薬、粘液調節物質、粘液溶解薬、去痰薬/粘液動的調節物質、ペプチド粘液溶解薬、抗生物質、JAKの阻害剤、SYKの阻害剤、PI3K またはPI3Kの阻害剤、M3-拮抗薬/ β_2 -作動薬（MABA）およびM3-拮抗薬/PDE4-阻害剤（MAPI）との組み合わせに関する。

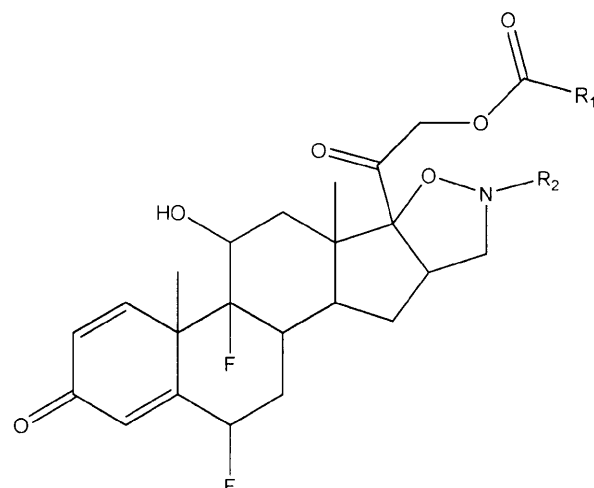
40

【0013】

特に、本発明は、一般式（I）で示される化合物：

【0014】

【化 1】



(I)

10

【0015】

(式中、 R_1 は、直鎖または分岐 ($C_1 - C_{16}$) アルキル、直鎖または分岐 ($C_2 - C_{18}$) アルケニル、 $-OR_6$ 、アリール、アリール ($C_1 - C_{16}$) アルキル、 $-SR_6$ 、 $-N(R_4)(R_5)$ 、($C_3 - C_8$) シクロアルキル、($C_3 - C_8$) ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで一または二以上の水素原子が ($C_1 - C_6$) アルキルで任意に置換され、 R_4 および R_5 は、独立して、Hまたは直鎖もしくは分岐 ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、 R_6 は、直鎖または分岐 ($C_1 - C_{16}$) アルキルであり、

20

R_2 は、一または二以上の水素原子で任意に置換されているアリールである)、および、薬学的に許容されるそれらの塩に関する。

【0016】

本発明において、特記しない限り、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子を含む。

30

【0017】

「($C_1 - C_{16}$) アルキル」という用語は、炭素原子数が 1 ~ 16 である直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。前記基は、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、エチル-ブチル、プロピル-ブチル、メチル-ブチル、エチル-メチル-プロピル、ヘキサデシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル等である。

【0018】

「($C_2 - C_{18}$) アルケニル」という表現は、一または二以上の二重結合を有し炭素原子数が 2 ~ 18 である直鎖または分岐炭素鎖を意味する。前記基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ペンタデセニル等が挙げられる。

40

【0019】

「($C_3 - C_8$) シクロアルキル」という表現は、炭素原子数 3 ~ 8 のモノまたはビスシクロ脂肪族炭化水素基を意味する。例えば、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、ビスシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル等が挙げられる。

【0020】

「($C_3 - C_8$) ヘテロシクロアルキル」という表現は、少なくとも一つの環炭素原子

50

がヘテロ原子またはヘテロ芳香族基（例えば、N、NH、SまたはO）で置換されている（ $C_3 - C_8$ ）シクロアルキル基を意味する。例えば、ピペラジニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられる。

【0021】

「アリール」という表現は、6～20個の、好ましくは6～15個の環原子数であり、少なくとも一つの環が芳香族である一、二または三環式環系を意味する。

【0022】

適当なアリール一環式系としては、例えば、ベンゼン基等が挙げられる。

【0023】

適当なアリール二環式系としては、例えば、ナフタレン、ビフェニレン基等が挙げられる。 10

【0024】

適当なアリール三環式系としては、例えば、フルオレン基等が挙げられる。

【0025】

「アリール（ $C_1 - C_6$ ）アルキル」という表現は、アリールによりさらに置換されている（ $C_1 - C_6$ ）アルキル基を意味する。

【0026】

ここで用いられる「ヘテロアリール」という用語は、5～20個の、好ましくは5～15個の環原子数であり、少なくとも一つの環が芳香族であり、少なくとも一つの環原子がヘテロ原子またはヘテロ芳香族基（例えば、N、NH、SまたはO）である一、二または三環式環系を意味する。 20

【0027】

適当なヘテロアリール一環式系としては、例えば、チオフエン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、イソキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、ピリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジンおよび、テトラヒドロフランのようなフラン基、等が挙げられる。

【0028】

適当なヘテロアリール二環式系としては、例えば、プリン、プテリジン、ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾジオキサン、ベンゾチオフエン基等が挙げられる。 30

【0029】

一般式（I）で示される化合物は、少なくとも4a、4b、5、6a、6b、9a、10aおよび10b位に不斉中心を含み、従って、多くの立体異性体およびそれらの混合物として存在し得ることが、当業者には明らかである。

【0030】

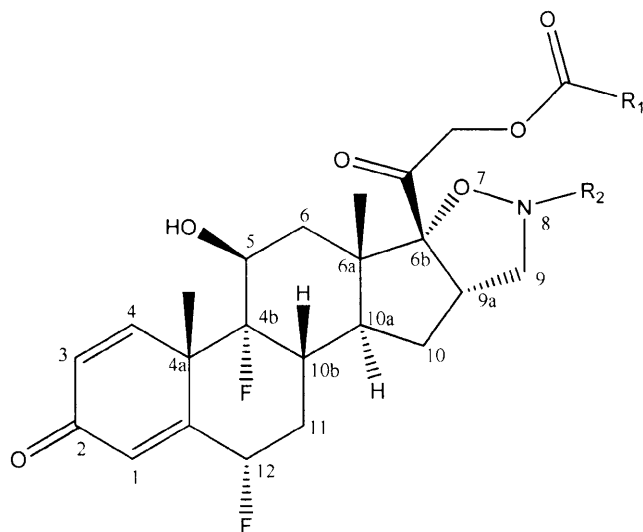
すなわち、本発明は、これらの型の全て、およびそれらの混合物にも関する。

【0031】

立体炭素原子の立体化学が以下の式（I'）に報告されている如くであり、絶対配置が基の優先順位に基づくカーン - インゴールド - プレログ命名法により定められ、 R_1 および R_2 の意味が前述のように定義される一般式（I）で示される化合物が好ましい。 40

【0032】

【化 2】



(I')

【0033】

一つの好ましい態様において、式 (I') で示される化合物について、絶対配置は不斉中心 4 a において (S) であり、4 b において (R) であり、5 において (S) であり、6 a において (S) であり、6 b において (R) であり、9 a において (S) であり、10 a において (S) であり、10 b において (S) であり、12 において (S) である。

【0034】

一般式 (I) で示される化合物は、特に薬学的に許容される酸と、酸付加塩を形成し得る。

【0035】

式 (I') で示される化合物も包含する式 (I) で示される化合物の薬学的に許容される酸付加塩としては、無機酸、例えば、フッ化水素酸、塩化水素酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸のようなハロゲン化水素酸；硝酸、硫酸、リン酸；および有機酸、例えば、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸およびプロピオン酸のような脂肪族モノカルボン酸；乳酸、クエン酸、酒石酸またはリンゴ酸のような脂肪族ヒドロキシ酸；マレイン酸、フマル酸、シュウ酸またはコハク酸のようなジカルボン酸；安息香酸のような芳香族カルボン酸；芳香族ヒドロキシ酸およびスルホン酸との塩が挙げられる。

【0036】

これらの塩は、式 (I) または (I') で示される化合物から、既知の塩形成手順により調製することができる。

【0037】

式 (I) で示される化合物について以下に記載される全ての好ましい基または態様は、互いに組み合わせてよく、必要な変更を加えれば同様に適用されると解すべきである。

【0038】

一般式 (I) または (I') で示される化合物の好ましい群は、 R_1 が、直鎖または分岐 ($C_1 - C_{16}$) アルキル、直鎖または分岐 ($C_2 - C_{18}$) アルケニル、 $-OR_6$ 、アリール、アリール ($C_1 - C_{16}$) アルキル、 $-SR_6$ 、 $-N(R_4)(R_5)$ 、($C_3 - C_8$) シクロアルキル、($C_3 - C_8$) ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで一または二以上の水素原子が ($C_1 - C_6$) アルキルにより任意に置換されており、

R_4 および R_5 が、独立に、H または直鎖もしくは分岐 ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、 R_6 が、直鎖または分岐 ($C_1 - C_{16}$) アルキルであり、 R_2 が、一または二以上のハロゲン原子により任意に置換されているアリールである群である。

【 0 0 3 9 】

この群の中で一層より好ましいものは、 R_1 が、メチル、イソプロピル、エチル、ペンタデシル、ブチル、ヘキシル、ヘプタデセニル、メトキシ、メチルスルファニル、イソブチル、イソペンチル、*tert*-ブチル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニル、シクロプロピル、シクロペンチル、メチルプロパノキシ、ベンジル、ピリジル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、チアゾリジニルおよびフリルからなる群より選択され、 R_2 が *p*-クロロフェニルである一般式 (I) または (I ') で示される化合物である。

【 0 0 4 0 】

以下、式 (I) および (I ') で示される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩 および溶媒和物は、「本発明の化合物」と称される。 10

【 0 0 4 1 】

本発明の好ましい化合物の例を以下に示す。

【 0 0 4 2 】

【表 1 - 1】

化合物	化学名
1	イソ酪酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
3	プロピオン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
4	ヘキサデカン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
5	オクタデク-9-エン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
6	ペンタン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
7	酢酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
8	安息香酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル

(続く)

【表 1 - 2】

9	炭酸メチル(蟻酸メチル)2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	
10	チオ炭酸 S-メチル(または S-メチルメタンチオエート) 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	10
11	3-メチルブタン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	
12	ピバル酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	20
13	2-フェニル酢酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	
14	フラン-2-カルボン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	30
15	シクロペンタン-カルボン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	

(続く)

【表 1 - 3】

16	シクロプロパン-カルボン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	
17	イソニコチン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	10
18	炭酸イソブチルメチル 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	
19	炭酸ヘキシル 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル)	20
20	ジメチル 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルカルバメート	
21	メチル 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルカルバメート	30
22	ピペラジン-1-カルボン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	

(続く)

40

【表 1 - 4】

23	チアゾリジン-4-カルボン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
24	プロリン 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4 ^a ,6 ^a -ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6 ^a ,8,9,9 ^a ,10,10 ^a ,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
25	ピペリジン-4-カルボン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル

10

20

【0046】

ここに記載の類似の手順および方法に従って、本発明の以下の好ましい化合物を得ることができる。

【0047】

【表 2 - 1】

化合物	化学名
26	ブタン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
27	ブタン酸2-メチル2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
28	シクロブタンカルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4 ^a ,6 ^a -ジメチル-2-オキソ-2,4 ^a ,4b,5,6,6 ^a ,8,9,9 ^a ,10,10 ^a ,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
29	シクロヘキサンカルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4 ^a ,6 ^a -ジメチル-2-オキソ-2,4 ^a ,4b,5,6,6 ^a ,8,9,9 ^a ,10,10 ^a ,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
30	2-チオフェンカルボン酸テトラヒドロ2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4 ^a ,6 ^a -ジメチル-2-オキソ-2,4 ^a ,4b,5,6,6 ^a ,8,9,9 ^a ,10,10 ^a ,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
31	2H-チオピラン-4-カルボン酸テトラヒドロ2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4 ^a ,6 ^a -ジメチル-2-オキソ-2,4 ^a ,4b,5,6,6 ^a ,8,9,9 ^a ,10,10 ^a ,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
32	シクロペンタンカルボン酸 2,5-ジメチル 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4 ^a ,6 ^a -ジメチル-2-オキソ-2,4 ^a ,4b,5,6,6 ^a ,8,9,9 ^a ,10,10 ^a ,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル

10

20

30

40

(続く)

【表 2 - 2】

33	シクロヘキサンカルボン酸 2,6-ジメチル 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	
34	3-ピリジンカルボン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	10
35	1H-ピロール-3-カルボン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	
36	3-チオフェンカルボン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	20
37	3-フランカルボン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	
38	1H-インドール-7-カルボン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	30
39	1H-インデン-7-カルボン酸 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	40

(続く)

【表 2 - 3】

40	8-キノリンカルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	
41	キノリン-3-カルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	10
42	ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	
43	1H-インドール-3-カルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	20
44	ベンゾフラン-3-カルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	
45	ベンゾフラン-2-カルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	30
46	2-チオフェンカルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロフェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル	40

(続く)

【表 2 - 4】

47	2-フランカルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
48	1H-ピロール-2-カルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
49	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
50	4-メチルピペラジン-1-カルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
51	モルホリン-4-カルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル
52	2-ピリジンカルボン酸2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-クロロ-フェニル)-4b,12-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-2-オキソ-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-テトラデカヒドロ-7-オキサ-8-アザ-ペンタレノ[2,1-a]フェナントレン-6b-イル]-2-オキソ-エチルエステル

10

20

30

【0051】

本発明は、本発明の化合物をそのものとしてまたは薬学的に許容される塩として含み、およびまたは二以上の薬学的に許容されるキャリアおよび/または賦形剤を含む医薬組成物も提供する。

40

【0052】

本発明の化合物は、単独の活性薬剤として、または、呼吸器疾患の治療において近年用いられているものを含む他の医薬有効成分、例えば、2-作動薬、抗ムスカリン様作用薬、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(P38 MAPキナーゼ)阻害剤、核因子-Bキナーゼサブユニット(IKK2)阻害剤、ヒト好中球エラスターゼ(HNE)阻害剤、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害剤、ロイコトリエン調節物質、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、鎮咳薬、粘液調節物質、粘液溶解薬、去痰薬/粘液動的調節物質、ペプチド粘液溶解薬、抗生物質、JAKの阻害剤、SYKの阻害剤、PI3KまたはPI3Kの阻害剤、M3-拮抗薬/2-作動薬(MABA)およびM3-

50

拮抗薬 / P D E 4 - 阻害剤 (M A P I) と組み合わせて投与してよい。

【 0 0 5 3 】

本発明は、本発明の化合物そのものまたは薬学的に許容されるその塩と、カルモテロール、 G S K - 6 4 2 4 4 4、インダカテロール、ミルベテロール、アルホルモテロール、アルホルモテロール酒石酸塩、ホルモテロール、ホルモテロールフマル酸塩、サルメテロール、サルメテロールキシナホ酸塩、サルブタモール、アルブテロール、レブアルブテロール、テルブタリン、インダカテロール (Q A B - 1 4 9)、 A Z D - 3 1 9 9、 B I - 1 7 4 4 - C L、 L A S - 1 0 0 9 7 7、 G S K 1 5 9 7 9 7、 G S K 5 9 7 9 0、 G S K 1 5 9 8 0 2、 G S K 6 4 2 4 4 4、 G S K 6 7 8 0 0 7、 G S K 9 6 1 0 8、バンブテロール、イソプロテレノール、プロカテロール、クレンブテロール、レプロテロール、フェノテロール、ピトルテロール、ブロドキサテロール (b r o d x a t e l o r) および A S F - 1 0 2 0 並びにそれらの塩からなる群より選択される 2 - 作動薬との組み合わせも提供する。

10

【 0 0 5 4 】

本発明は、本発明の化合物そのものまたは薬学的に許容されるその塩と、アクリジニウム、チオトロピウム、チオトロピウム臭化物 (S p i r i v a (登録商標))、イプラトロピウム、イプラトロピウム臭化物、トロスピウム、グリコピロレート、 N V A 2 3 7、 L A S 3 4 2 7 3、 G S K 6 5 6 3 9 8、 G S K 2 3 3 7 0 5、 G S K 5 7 3 1 9、 L A S 3 5 2 0 1、 Q A T 3 7 0 およびオキシトロピウム塩からなる群より選択される抗ムスカリン様作用薬との組み合わせも提供する。

20

【 0 0 5 5 】

本発明は、本発明の化合物そのものまたは薬学的に許容されるその塩と、 A N - 2 7 2 8、 A N - 2 8 9 8、 C B S - 3 5 9 5、アプレミラスト、 E L B - 3 5 3、 K F - 6 6 4 9 0、 K - 3 4、 L A S - 3 7 7 7 9、 I B F B - 2 1 1 9 1 3、 A W D - 1 2 - 2 8 1、シパンフィリン、シロミラスト、ロフルミラスト、 B A Y 1 9 - 8 0 0 4 および S C H - 3 5 1 5 9 1、 A N - 6 4 1 5、インダス (i n d u s) - 8 2 0 1 0、 T P I - P D 3、 E L B - 3 5 3、 C C - 1 1 0 5 0、 G S K - 2 5 6 0 6 6、オグレミラスト、 O X - 9 1 4、テトミラスト、 M E M - 1 4 1 4 および R P L - 5 5 4 からなる群より選択される P D E 4 阻害剤との組み合わせも提供する。

30

【 0 0 5 6 】

本発明は、本発明の化合物そのものまたは薬学的に許容されるその塩と、セマピモド、タルマピモド、ピルフェニドン、 P H - 7 9 7 8 0 4、 G S K - 7 2 5、 G S K 8 5 6 5 5 3、 G S K 6 8 1 3 2 3、キノカインおよびロスマピモド並びにそれらの塩からなる群より選択される P 3 8 M A P キナーゼ阻害剤との組み合わせも提供する。

【 0 0 5 7 】

好ましい態様において、本発明は、本発明の化合物と I K K 2 阻害剤との組み合わせを提供する。

【 0 0 5 8 】

本発明は、本発明の化合物と、 A A T、 A D C - 7 8 2 8、アエリバ (a e r i v a)、 T A P I、 A E - 3 7 6 3、 K R P - 1 0 9、 A X - 9 6 5 7、 P O L - 6 0 1 4、 A E R - 0 0 2、 A G T C - 0 1 0 6、レスプリバ (r e s p r i v a)、 A Z D - 9 6 6 8、ゼマイラ (z e m a i r a)、 A A T I V、 P G X - 1 0 0、エラフィン、 S P H D - 4 0 0、プロラスチン C および吸入されたプロラスチンからなる群より選択される H N E 阻害剤との組み合わせも提供する。

40

【 0 0 5 9 】

本発明は、本発明の化合物と、モンテルカスト、ザフィルルカストおよびブランルカストからなる群より選択されるロイコトリエン調節物質との組み合わせも提供する。

【 0 0 6 0 】

本発明は、本発明の化合物と、イブプロフェンおよびケトプロフェンからなる群より選択される N S A I D との組み合わせも提供する。

50

【0061】

本発明は、本発明の化合物と、コデインおよびデキストラモルファン (d e x t r a m o r p h a n) からなる群より選択される鎮咳薬との組み合わせも提供する。

【0062】

本発明は、本発明の化合物と、Nアセチルシステインおよびフドステインからなる群より選択される粘液溶解薬との組み合わせも提供する。

【0063】

本発明は、本発明の化合物と、アンブロキソール、高張液 (例えば、生理食塩水またはマンニトール) および界面活性剤からなる群より選択される去痰薬 / 粘液動的調節物質との組み合わせも提供する。

10

【0064】

本発明は、本発明の化合物と、組み換えヒトデオキシリボヌクレアーゼI (ドルナーゼ - アルファおよび r h D N a s e) およびヘリシジンからなる群より選択されるペプチド粘液溶解薬との組み合わせも提供する。

【0065】

本発明は、本発明の化合物と、アジスロマイシン、トブラマイシンおよびアズトレオナムからなる群より選択される抗生物質との組み合わせも提供する。

【0066】

本発明は、本発明の化合物と、INS - 37217、ジクワホソル、シベナデト、CS - 003、タルネタント、DNK - 333、MSI - 1956およびゲフィチニブからなる群より選択される粘液調節物質との組み合わせも提供する。

20

【0067】

本発明は、本発明の化合物そのものまたは薬学的に許容されるその塩と、CP - 690550およびGLPG0634からなる群より選択されるJAKの阻害剤との組み合わせも提供する。

【0068】

本発明は、本発明の化合物そのものまたは薬学的に許容されるその塩と、R406、R343およびPRT062607からなる群より選択されるSYKの阻害剤との組み合わせも提供する。

【0069】

30

本発明は、薬剤として使用するための本発明の化合物も提供する。

【0070】

本発明は、試験管内および / または生体内において炎症細胞の数、活動性および移動を低下させるための本発明の化合物の使用にも関する。

【0071】

本発明は、炎症細胞の数、活動性および移動の低下が含まれる疾患の予防または治療において使用するための本発明の化合物にも関する。

【0072】

さらなる局面において、本発明は、炎症細胞の数、活動性および移動の低下が含まれる疾患の予防および / または治療のための本発明の化合物の使用を提供する。

40

【0073】

特に、本発明の化合物を、単独でまたは一または二以上の有効成分と組み合わせて、喘息およびCOPDのような気道閉塞を特徴とする気道の疾患の予防および / または治療のために、投与することができる。

【0074】

さらなる局面において、本発明は、炎症細胞の数、活動性および移動の低下が含まれる疾患の予防および / または治療のための薬剤の調製のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0075】

さらに、本発明は、炎症細胞の数、活動性および移動の低下が含まれる疾患の予防およ

50

び / または治療のための方法であって、そのような治療を必要としている患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 7 6 】

本発明は、吸入投与、注入投与、経口投与または鼻腔内投与に適している本発明の化合物の医薬製剤も提供する。

【 0 0 7 7 】

吸入性製剤としては、吸入性粉末、推進剤含有定量エアロゾルまたは推進剤非含有吸入性製剤が挙げられる。

【 0 0 7 8 】

本発明は、単回または反復投与ドライパウダー吸入器、定量吸入器またはネブライザー、特に本発明の化合物を含むソフトミストネブライザーであり得るデバイスにも関する。

10

【 0 0 7 9 】

本発明は、本発明の化合物の単独からなるまたは一または二以上の薬学的に許容されるキャリアおよび / または賦形剤と組み合わせまたは混合してなる医薬組成物と、単回または反復投与ドライパウダー吸入器、定量吸入器またはネブライザーであり得るデバイスとを含むキットにも関する。

【 0 0 8 0 】

本発明の化合物は、従来の方法および技術に従って行われるまたは以下に記載するような種々の合成工程により調製することができる。

【 0 0 8 1 】

一つの態様において、本発明は、本発明の化合物およびその中間体を調製する方法を提供する。

20

【 0 0 8 2 】

前記の全ての事項から、適当な立体化学的形状の出発材料を選択することにより、式 (I) で示される任意の可能な立体異性体を得ることができることが当業者には明らかである。

【 0 0 8 3 】

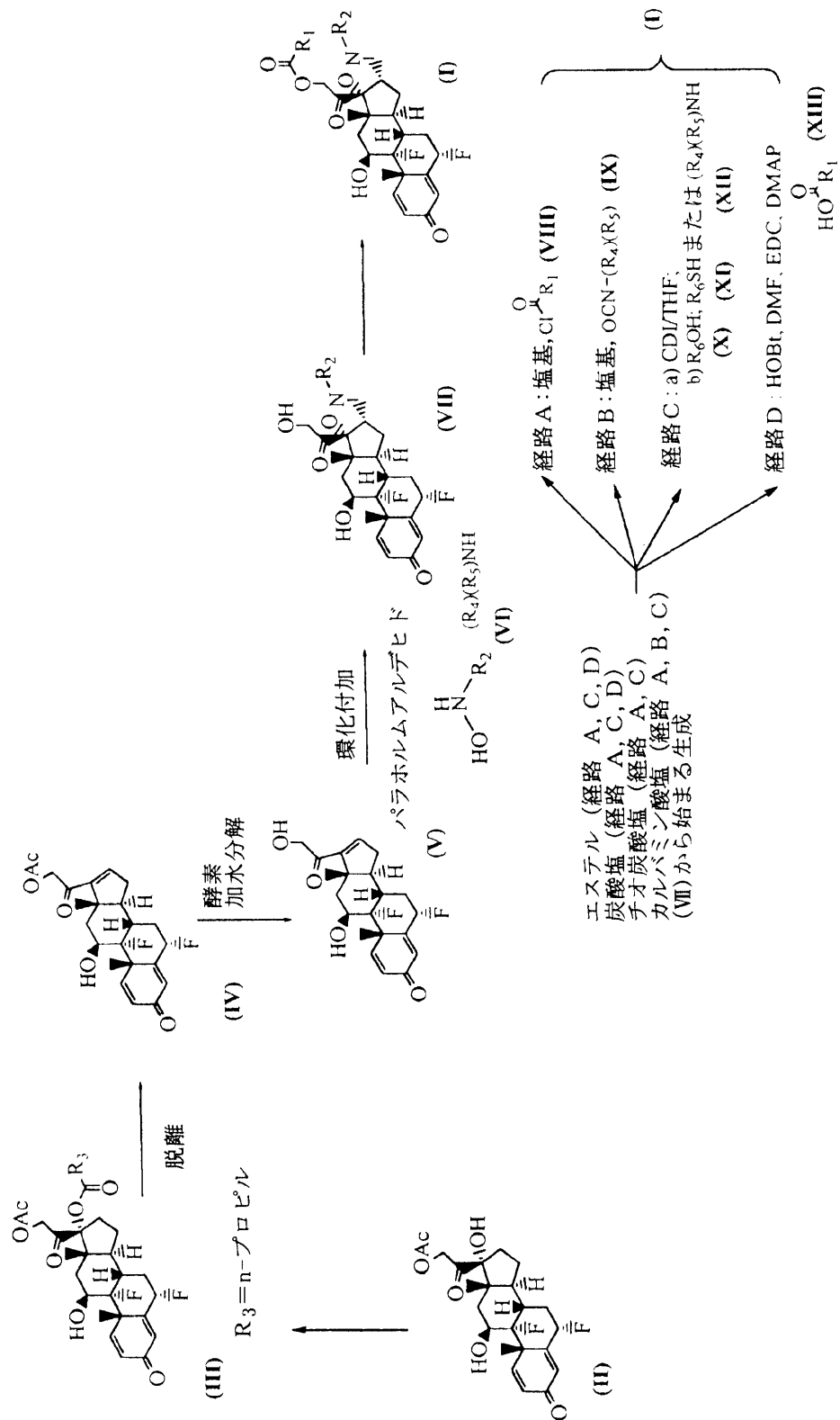
以下のスキームに記載のような式 (I ') で示される化合物を調製するために用いられる幾つかのプロセスを、式 (I) で示される化合物に適用することもできる。

【 0 0 8 4 】

30

【化 3】

スキーム



【0085】

本発明の化合物を調製する手順

本発明の化合物は、置換基 R_1 および R_2 の性質により、前記スキームに記載の異なる

10

20

30

40

50

経路に従って調製することができる。

【0086】

通常、本発明の化合物は、入手容易な出発材料、試薬および従来の合成手順を用いて、一般的反応スキームに示された方法またはその改良法により調製することができる。これらの反応において、当業者によく知られている変形を利用することもできる。

【0087】

式(III)で示される化合物は、一般式(II)で示される化合物から出発して、既知の方法により、既知の化合物から容易に調製することができる(J. Med. Chem., 1982, 25, 1492-1495)。これらは市販もされている。

【0088】

式(IV)で示される化合物は、文献に報告されている標準的手順に従って都合よく調製することができる。例えば、それらは、一般式(III)で示される化合物を、酢酸カリウムのような塩基で処理することにより調製することができる。この反応は、通常、DMFのような適当な極性溶媒中において行われ、典型的には、80~110の温度範囲で0.5~4時間進む。

【0089】

式(V)で示される化合物は、式(IV)で示される化合物を加水分解することにより調製することができる。この反応は、好ましくは、化合物(IV)を、カンジダ・アンタークティカ由来固定化リパーゼ(Sigma Aldrich製)(Tetrahedron, 50, 13165-13172, 1994)のような酵素の作用に付することにより行われる。

【0090】

一般式(VII)で示される化合物は、ニトロンの付加環化によりイソキサゾリジンを形成するための既知の手順を用いて、パラホルムアルデヒドの存在下における式(V)で示される化合物と式(VI)で示される化合物との反応から出発して調製することができる(J. Med. Chem., 25, 1492-1495, 1982)。この反応は、エタノールのようなプロトン性溶媒中、80~100の範囲の温度で行うことが都合がよい。式(VI)で示されるヒドロキシルアミンは、市販されている、または、既知の手順を用いて、例えば、ボランピリジン錯体のような還元剤を用いてオキシムを還元することにより(J. Med. Chem., 40, 1955-1968, 1997)、または、O-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミンとハロゲン化アルキルのような適当なアルキル化剤とを反応させることにより(Chem. Pharm. Bull., 46, 966-972, 1998)、容易に調製することができる。

【0091】

一般式(VII)で示される化合物のヒドロキシル基の、エステル、炭酸塩、カルバミン酸塩またはチオ炭酸塩への転化は、記載されている合成経路(経路A-D)に従って、一般式(VII)で示される化合物を一般式(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)または(XIII)で示される化合物と反応させることにより容易に行うことができる。

【0092】

当業者は、適切な場合には、合成経路が本発明のさらなる化合物の提供に適合するように、実験に具体的に記載されている条件に適当な変化を導入することができる。そのような変化としては、様々な化合物を生み出すための適当な出発材料の使用、溶媒および反応温度の変更、反応を類似の化学的役割に置き換えること、反応条件および試薬に感受性のある官能基の保護/脱保護ステージの導入または除去、並びに、化学的足場のさらなる官能化を意図した特定の合成ステップの導入または除去が挙げられるが、それらに限定されない。

【0093】

経路Aに従って一般式(VII)で示される中間体を塩化アシル(VIII)と反応させて一般式(I)で示される化合物を得ることは、溶媒としてのDCM(ジクロロメタン

10

20

30

40

50

）中、トリエチルアミン、D I P E A (N , N - ジイソプロピル - エチルアミン) またはピリジンのような塩基の存在下、室温で 4 ~ 5 0 時間行われることが都合良い。

【 0 0 9 4 】

また、経路 B による一般式 (V I I) で示される化合物のヒドロキシル基のカルバミン酸塩への転化は、既知の手順に従って一般式 (V I I) で示される化合物を一般式 (I X) で示される化合物と反応させることにより容易に行うことができる。この反応は、溶媒としての D C M 中、D M A P のような塩基の存在下、室温で 4 ~ 5 0 時間行われることが都合良い。

【 0 0 9 5 】

経路 C に従って、一般式 (V I I) で示される中間体を C D I (1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール) と反応させ、続いて所望のアルコール (X) 、チオール (X I) またはアミン (X I I) を加えて一般式 (I) で示される化合物を得ることは、T H F (テトラヒドロフラン) 中、室温で 4 ~ 5 0 時間行われることが都合良い。

10

【 0 0 9 6 】

また、経路 D による一般式 (V I I) で示される化合物のヒドロキシル基の一般式 (I) で示される化合物への転化は、一般式 (X I I I) で示される化合物を H O B t (ヒドロキシベンゾトリアゾール) と反応させ、続いて一般式 (V I I) で示される化合物、E D C (1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド) および D M A P (4 - ジメチルアミノピリジン) を加えることにより達成することができる。反応は、溶媒としての D M F 中、室温で 4 ~ 5 0 時間行われることが都合良い。

20

【 0 0 9 7 】

全ての先の記述から、記載した基のいずれもが、そのものとして、または任意の適当に保護された状態で存在し得ることが明らかである。

【 0 0 9 8 】

特に、中間体および化合物中に存在し不要な副反応および副産物を発生させ得る官能基は、アルキル化、アシル化、カップリングまたはスルホニル化が起こる前に、適切に保護される必要がある。同様に、前記反応の完了時に、これら同じ保護された基がその後脱保護されることがある。

【 0 0 9 9 】

本発明において、特記しない限り、「保護基」という用語は、それが結合する基の機能を保存するように適合される保護基を意味する。典型的には、保護基は、アミノ、ヒドロキシルまたはカルボキシル官能基を保存するように用いられる。すなわち、適切な保護基としては、例えば、当業者によく知られているベンジル、ベンジロキシカルボニル、t - ブトキシカルボニル、アルキルまたはベンジルエステル等が挙げられる [一般的参照として、2 0 T . W . Green ; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley , N . Y . 1 9 8 1) を参照されたい] 。

30

【 0 1 0 0 】

本発明の化合物は、例えば、0 . 0 0 1 ~ 1 0 0 0 m g / 日、好ましくは 0 . 1 ~ 5 0 0 m g / 日の範囲の投与量で投与することが有利である。

【 0 1 0 1 】

吸入経路で投与する場合、本発明の化合物の投与量は、0 . 0 1 ~ 2 0 m g / 日、好ましくは 0 . 1 ~ 1 0 m g / 日の範囲が有利である。

40

【 0 1 0 2 】

好ましくは、本発明の化合物は、単独でまたは他の有効成分と組み合わせて、喘息、慢性気管支炎および慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) のような閉塞性呼吸器疾患の予防および / または治療のために投与することができる。

【 0 1 0 3 】

しかしながら、本発明の化合物は、炎症細胞の数、活動性および移動の低下が含まれるいかなる疾患の予防および / または治療のためにも投与することができる。

【 0 1 0 4 】

50

そのような疾患の例としては、喘息および他のアレルギー性疾患、COPD、急性鼻炎のような炎症を含む疾患；逆急性移植拒絶および選択された自己免疫疾患の急性増悪、骨髄移植における移植片対宿主疾患；関節リウマチおよび他の関節炎のような自己免疫疾患；全身性エリテマトーデス、全身性皮膚筋炎、乾癬のような皮膚症状；炎症性腸疾患、炎症性眼疾患、自己免疫血液疾患、および多発性硬化症の急性増悪；腎臓、肝臓、心臓および他の器官の移植；ベーチェット急性眼症候群、内因性ブドウ膜炎、アトピー性皮膚炎、炎症性腸疾患およびネフローゼ症候群；ホジキン病および非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫および慢性リンパ球性白血病（CLL）；CLLに関わる自己免疫性溶血性貧血および血小板減少症；白血病および悪性リンパ腫が挙げられる。

【0105】

10

好ましくは、本発明の化合物は、喘息およびCOPDの軽症乃至急性重症症状のような呼吸器疾患の予防および／または治療のために投与することができる。

【実施例】

【0106】

本発明を、ここで、以下の実施例によりさらに説明する。

【0107】

報告された実験手順において、以下の略号を用いてよい：TEA = トリエチルアミン；DCM = ジクロロメタン；RT = 室温；AcOEt = 酢酸エチル；DMF = N, N - ジメチルホルムアミド；DMSO = ジメチルスルホキシド；HATU = O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオ

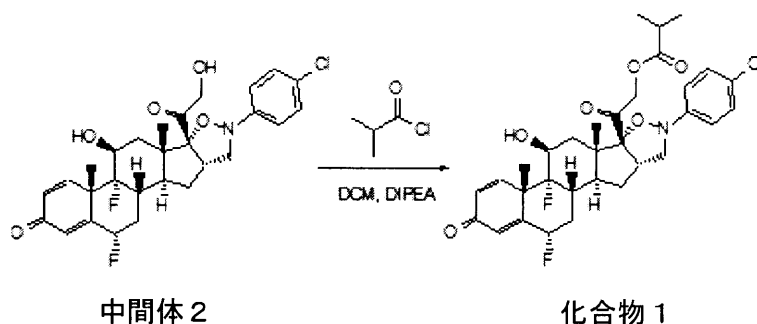
20

【0108】

(実施例1)

【0109】

【化4】



30

【0110】

イソ酪酸 2 - [(4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bR, 9aS, 10aS, 10bS, 12S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4b, 12 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4a, 6a - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ[2, 1 - a]フェナントレン - 6b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル (化合物1) の調製

40

中間体2 (600 mg、1.124 mmol) およびDIPEA (0.391 ml、2.247 mmol) を無水ジクロロメタン (30 ml) 中に含む攪拌下の溶液に、窒素雰囲気下5 で、塩化イソブチリル (0.235 ml、2.247 mmol) を加え、反応混合物を5 で10分間および室温で16時間攪拌した。DIPEA (0.196 ml、1.124 mmol) および塩化イソブチリル (0.118 ml、1.124 mmol)

50

をさらに加え、混合物を室温で72時間攪拌した。さらなるDIEA (0.196 ml、1.124 mmol) および塩化イソブチリル (0.118 ml、1.124 mmol) をさらに加え、反応混合物を室温で1時間および50℃で1.5時間攪拌した。

【0111】

反応混合物をDCM (100 ml) で希釈し、有機層を1N HCl、NaHCO₃ の飽和溶液および食塩水で洗い、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィにて、DCM / AcOEt 98 : 2 ~ DCM / AcOEt 92 : 8 のグラジエント溶出により精製して、純粋な化合物 481 mg を得た (収率 71% ; AcOEt / DCM 10 : 90 において $R_f = 0.37$) 。

【0112】

10

【数1】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.31 - 7.45 (m, 2 H), 7.26 (dd, 1 H), 6.98 - 7.10 (m, 2 H), 6.29 (dd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.62 (d, 1 H), 5.42 - 5.78 (m, 1 H), 5.06 (d, 1 H), 4.90 (d, 1 H), 4.18 - 4.32 (m, 1 H), 4.17 (t, 1 H), 3.44 - 3.62 (m, 1 H), 2.56 - 2.71 (m, 2 H), 2.63 (spt, 1 H), 2.04 - 2.34 (m, 3 H), 1.84 - 1.96 (m, 1 H), 1.63 - 1.83 (m, 1 H), 1.52 - 1.63 (m, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 1.14 (d, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 0.94 (s, 3 H)

20

LC-MS (ESI POS): 604.10 MH+

$[\alpha]_D^{25} = +58.3$ (c 0.2; MeOH)

【0113】

表中に列挙した化合物は、中間体2を適当な塩化アシルでアシル化して、化合物1について既述したように調製した。

【0114】

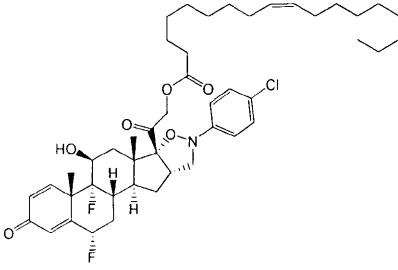
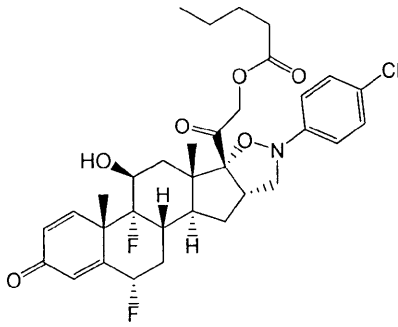
【表 3 - 1】

表 1

化合物	構造	収率	分析値
3		61%	LC-MS (ESI POS): 590.14 MH ⁺ $[\alpha]_D^{25} = +59.7$ (c 0.2 MeOH) ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7.31 - 7.43 (m, 2 H), 7.26 (dd, 1 H), 6.90 - 7.10 (m, 2 H), 6.29 (dd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.62 (dd, 0 H), 5.45 - 5.73 (m, 1 H), 5.06 (d, 1 H), 4.90 (d, 1 H), 4.19 - 4.31 (m, 1 H), 4.17 (t, 1 H), 3.45 - 3.64 (m, 1 H), 2.56 - 2.69 (m, 2 H), 2.41 (q, 2 H), 2.07 - 2.28 (m, 3 H), 1.82 - 1.93 (m, 1 H), 1.64 - 1.81 (m, 1 H), 1.51 - 1.64 (m, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.07 (t, 3 H), 0.94 (s, 3 H)
4		70%	LC-MS (ESI POS): 772.6 MH ⁺ $[\alpha]_D^{25} = +65.9$ (c 0.2 CHCl ₃) ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7.31 - 7.41 (m, 2 H), 7.26 (d, 1 H), 6.98 - 7.10 (m, 2 H), 6.29 (dd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.62 (d, 1 H), 5.43 - 5.79 (m, 1 H), 5.06 (d, 1 H), 4.89 (d, 1 H), 4.18 - 4.29 (m, 1 H), 4.17 (t, 1 H), 3.45 - 3.61 (m, 1 H), 2.55 - 2.73 (m, 2 H), 2.37 (t, 2 H), 2.03 - 2.31 (m, 3 H), 1.88 (d, 1 H), 1.62 - 1.81 (m, 1 H), 1.51 - 1.62 (m, 4 H), 1.50 (s, 3 H), 1.24 (s, 24 H), 0.93 (s, 3 H), 0.86 (t, 3 H)

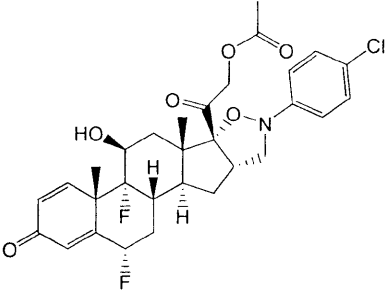
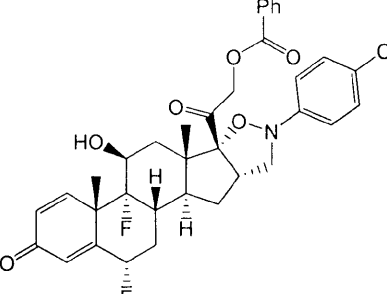
(続く)

【表 3 - 2】

5		<p>LC-MS (ESI POS): 798.31 MH⁺</p> <p>$[\alpha]_D^{25} = + 47$ (c 0.0765; MeOH)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.30 - 7.39 (m, 2 H), 7.26 (dd, 1 H), 6.97 - 7.09 (m, 2 H), 6.29 (dd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.62 (d, 1 H), 5.47 - 5.81 (m, 1 H), 5.21 - 5.40 (m, 2 H), 5.06 (d, 1 H), 4.88 (d, 1 H), 4.07 - 4.31 (m, 2 H), 3.52 (q, 1 H), 2.60 (dd, 2 H), 2.37 (t, 2 H), 2.06 - 2.26 (m, 3 H), 1.92 - 2.05 (m, 4 H), 1.87 (d, 1 H), 1.62 - 1.80 (m, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.45 - 1.61 (m, 4 H), 1.26 (m, 20 H), 0.93 (s, 3 H), 0.85 (t, 3 H)</p>
6		<p>LC-MS (ESI POS): 618.23 MH⁺</p> <p>$[\alpha]_D^{25} = + 68.6$ (c 0.2 CHCl₃)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.30 - 7.42 (m, 2 H), 7.26 (dd, 1 H), 6.93 - 7.14 (m, 2 H), 6.29 (dd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.62 (d, 1 H), 5.42 - 5.79 (m, 1 H), 5.07 (d, 1 H), 4.89 (d, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.17 (t, 1 H), 3.43 - 3.63 (m, 1 H), 2.55 - 2.66 (m, 2 H), 2.39 (t, 2 H), 2.00 - 2.25 (m, 3 H), 1.88 (d, 1 H), 1.63 - 1.81 (m, 1 H), 1.42 - 1.61 (m, 4 H), 1.50 (s, 3 H), 1.26 - 1.41 (m, 2 H), 0.93 (s, 3 H), 0.81 - 0.92 (m, 3 H)</p> <p>56%</p>

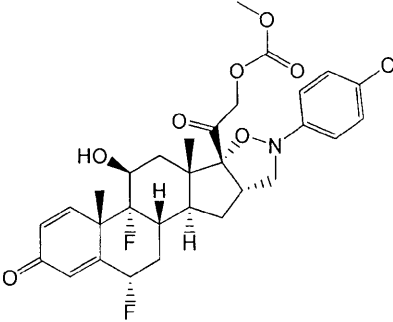
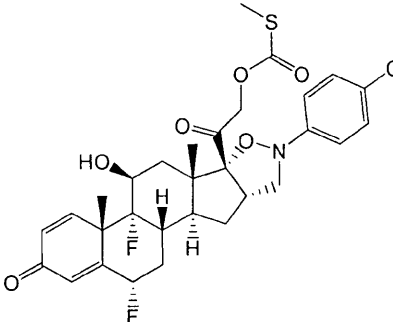
(続く)

【表 3 - 3】

7		<p>LC-MS (ESI POS): 576.23 MH⁺</p> <p>$[\alpha]_D^{25} = + 53.8$ (c 0.2 MeOH)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.30 - 7.40 (m, 2 H), 7.26 (dd, 1 H), 6.88 - 7.12 (m, 2 H), 6.29 (dd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.62 (dd, 1 H), 5.39 - 5.77 (m, 1 H), 5.05 (d, 1 H), 4.88 (d, 1 H), 4.18 - 4.28 (m, 1 H), 4.17 (t, 1 H), 3.46 - 3.67 (m, 1 H), 2.58 - 2.71 (m, 1 H), 2.60 (dd, 1 H), 2.12 - 2.32 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.81 - 1.94 (m, 1 H), 1.64 - 1.81 (m, 1 H), 1.51 - 1.64 (m, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H)</p>
8		<p>LC-MS (ESI POS): 638.15 MH⁺</p> <p>$[\alpha]_D^{25} = + 66$ (c 0.2 MeOH)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.93 - 8.06 (m, 2 H), 7.66 - 7.76 (m, 1 H), 7.49 - 7.63 (m, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.00 - 7.15 (m, 2 H), 6.30 (dd, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 5.67 (dd, 1 H), 5.49 - 5.85 (m, 1 H), 5.35 (d, 1 H), 5.17 (d, 1 H), 4.23 - 4.32 (m, 1 H), 4.21 (t, 1 H), 3.47 - 3.65 (m, 1 H), 2.56 - 2.69 (m, 2 H), 2.09 - 2.32 (m, 3 H), 1.91 - 2.04 (m, 1 H), 1.66 - 1.83 (m, 1 H), 1.53 - 1.65 (m, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)</p>

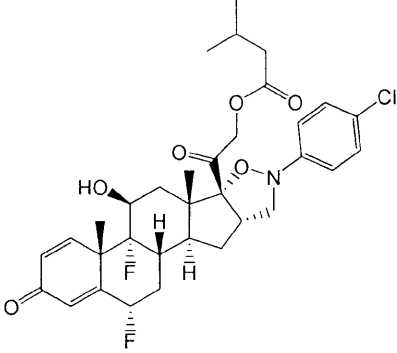
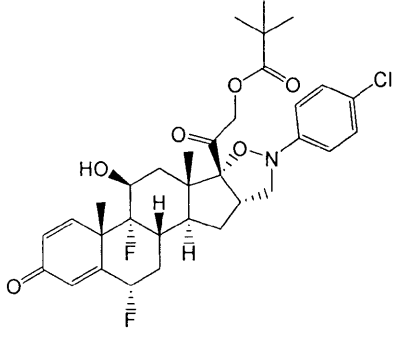
(続く)

【表 3 - 4】

9		<p>LC-MS (ESI POS): 592.13 MH⁺</p> <p>$[\alpha]_D^{25} = + 48.6$ (c 0.2 MeOH)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.30 – 7.39 (m, 2 H), 7.26 (dd, 1 H), 6.96 – 7.10 (m, 2 H), 6.29 (dd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.63 (dd, 1 H), 5.47 – 5.75 (m, 1 H), 5.07 (d, 1 H), 4.94 (d, 1 H), 4.19 – 4.29 (m, 1 H), 4.18 (t, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.45 – 3.61 (m, 1 H), 2.62 – 2.72 (m, 1 H), 2.61 (dd, 1 H), 2.04 – 2.29 (m, 3 H), 1.85 (d, 1 H), 1.63 – 1.80 (m, 1 H), 1.51 – 1.63 (m, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)</p>
10		<p>LC-MS (ESI POS): 608.08 MH⁺</p> <p>$[\alpha]_D^{25} = + 50.8$ (c 0.2 MeOH)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.30 - 7.42 (m, 2 H), 7.26 (d, 1 H), 6.94 - 7.10 (m, 2 H), 6.29 (dd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.63 (dd, 1 H), 5.45 - 5.78 (m, 1 H), 5.22 (d, 1 H), 5.06 (d, 1 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.44 - 3.62 (m, 1 H), 2.59 - 2.72 (m, 1 H), 2.61 (dd, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.02 - 2.29 (m, 3 H), 1.80 - 1.89 (m, 1 H), 1.64 - 1.79 (m, 1 H), 1.51 - 1.62 (m, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)</p>

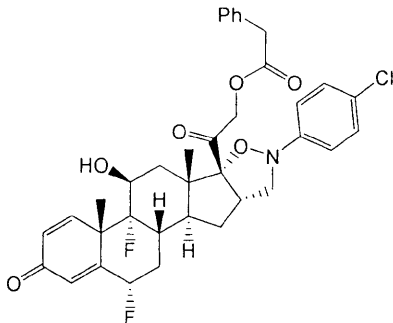
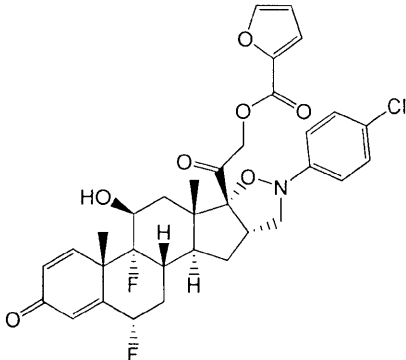
(続く)

【表 3 - 5】

11		<p>LC-MS (ESI POS): 618.13 MH⁺</p> <p>$[\alpha]_D^{25} = + 63.4$ (c 0.2 MeOH)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.29 - 7.46 (m, 2 H), 7.26 (dd, 1 H), 6.94 - 7.13 (m, 2 H), 6.29 (dd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.62 (dd, 1 H), 5.39 - 5.81 (m, 1 H), 5.08 (d, 1 H), 4.89 (d, 1 H), 4.21 - 4.39 (m, 1 H), 4.17 (t, 1 H), 3.41 - 3.63 (m, 1 H), 2.56 - 2.70 (m, 2 H), 2.27 (d, 2 H), 2.07 - 2.25 (m, 3 H), 1.94 - 2.09 (m, 1 H), 1.80 - 1.94 (m, 1 H), 1.64 - 1.80 (m, 1 H), 1.51 - 1.62 (m, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.95 (d, 6 H)</p>
12		<p>LC-MS (ESI POS): 618.12 MH⁺</p> <p>$[\alpha]_D^{25} = + 53.6$ (c 0.2 MeOH)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.30 - 7.41 (m, 2 H), 7.26 (dd, 1 H), 6.95 - 7.12 (m, 2 H), 6.29 (dd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.61 (d, 1 H), 5.48 - 5.75 (m, 1 H), 5.06 (d, 1 H), 4.91 (d, 1 H), 4.17 (t, 1 H), 4.09 - 4.35 (m, 1 H), 3.53 (q, 1 H), 2.56 - 2.68 (m, 2 H), 2.04 - 2.26 (m, 3 H), 1.89 (d, 1 H), 1.62 - 1.80 (m, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.57 (d, 2 H), 1.19 (s, 9 H), 0.94 (s, 3 H)</p>

(続く)

【表 3 - 6】

13		<p>LC-MS (ESI POS): 652.14 MH⁺</p> <p>$[\alpha]_D^{25} = + 129.6$ (c 0.3; DCM)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.13 - 7.46 (m, 8 H), 6.76 - 7.13 (m, 2 H), 6.28 (dd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.60 (d, 1 H), 5.40 - 5.77 (m, 1 H), 5.10 (d, 1 H), 4.93 (d, 1 H), 4.11 - 4.31 (m, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.43 - 3.66 (m, 1 H), 2.55 - 2.66 (m, 2 H), 2.09 - 2.30 (m, 3 H), 1.86 (d, 1 H), 1.72 (d, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.33 - 1.63 (m, 2 H), 0.93 (s, 3 H)</p>
14		<p>LC-MS (ESI POS): 628.2 MH⁺</p> <p>$[\alpha]_D^{25} = + 34.9$ (c 0.2, MeOH)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.02 (dd, 1 H), 7.32 - 7.43 (m, 3 H), 7.27 (d, 1 H), 6.98 - 7.13 (m, 2 H), 6.73 (dd, 1 H), 6.30 (dd, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 5.66 (d, 1 H), 5.46 - 5.79 (m, 1 H), 5.30 (d, 1 H), 5.11 (d, 1 H), 4.20 (t, 1 H), 4.09 - 4.36 (m, 1 H), 3.47 - 3.66 (m, 1 H), 2.63 (dd, 2 H), 2.06 - 2.27 (m, 3 H), 1.93 (d, 1 H), 1.64 - 1.83 (m, 1 H), 1.56 (dd, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H)</p>

10

20

30

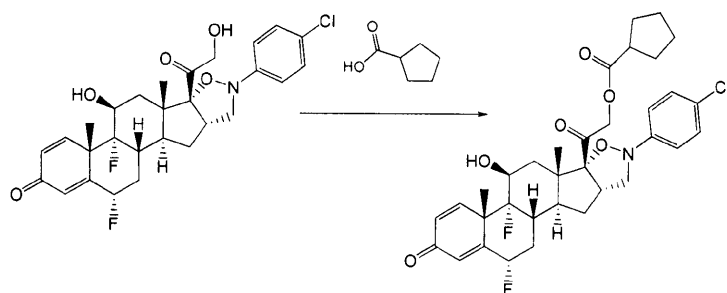
【 0 1 2 0 】

(実施例 2)

【 0 1 2 1 】

40

【化 5】



中間体 2

化合物 1 5

10

【 0 1 2 2 】

シクロペンタンカルボン酸 2 - [(4 a S , 4 b R , 5 S , 6 a S , 6 b R , 9 a S , 1 0 a S , 1 0 b S , 1 2 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 b , 1 2 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 a , 6 a - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 4 a , 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2 , 1 - a] フェナントレン - 6 b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル (化合物 1 5) の調製

20

シクロペンタンカルボン酸 (1 3 7 m g 、 1 . 2 m m o l 、 1 . 2 当量) を D M F (5 m l) に溶解し、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1 6 2 m g 、 1 . 2 m m o l 、 1 . 2 当量) を加え、反応混合物を 2 0 分間攪拌した。中間体 2 (5 3 4 m g , 1 m m o l) 、 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (3 0 5 m g 、 2 . 5 m m o l 、 2 . 5 当量) および E D C * H C l (2 3 0 m g 、 1 . 2 m m o l 、 1 . 2 当量) をこの順番で加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。転化率を T L C 分析 (H e x / E t O A c 7 / 6) によりモニターした。反応液を 0 . 6 N H C l で急冷し、生成物を E t O A c で 2 回抽出した。回収した有機層を N a H C O ₃ 飽和溶液および食塩水で洗い、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥した。粗生成物を、1 N N a O H (1 0 m l) 、ピリジン (シクロペンタンカルボン酸を水層に移すために使用、2 m l) および E t O A c (3 0 m l) で処理して精製した。有機層を水で 2 回洗い、シリカパッド上で濾過した。化合物 1 5 を固形物として得、真空にて 5 0 °C で 2 時間乾燥させた (3 0 0 m g 、 収率 4 7 . 6 %) 。

30

【 0 1 2 3 】

【 数 2 】

LC-MS (ESI POS): 630.10 MH⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.34 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H), 7.19 - 7.28 (m, 1 H),

7.04 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H), 6.18 - 6.37 (m, 1 H), 5.97 - 6.13 (m, 1 H), 5.46 - 5.75 (m, 2 H), 4.78 -

40

5.17 (m, 2 H), 4.06 - 4.31 (m, 2 H), 3.42 - 3.55 (m, 1 H), 2.78 - 2.93 (m, 1 H), 2.54 - 2.74 (m, 2

H), 2.09 (m, 3 H), 1.49 (m, 15 H), 0.93 (s, 3 H).

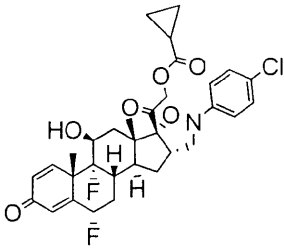
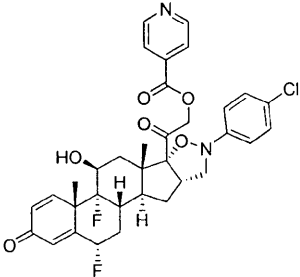
【 0 1 2 4 】

表 2 に列挙する化合物は、対応するカルボン酸から出発して、化合物 1 5 について既述したように調製した。

【 0 1 2 5 】

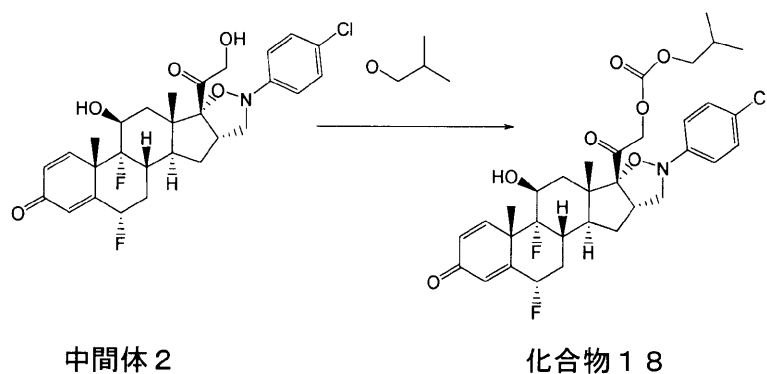
【表 4】

表 2

化合物	構造	収率	分析値
16		71%	LC-MS (ESI POS): 602.2 MH ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.26 - 7.37 (m, 2 H), 7.14 - 7.24 (m, 1 H), 6.90 - 7.05 (m, 2 H), 6.15 - 6.40 (m, 1 H), 5.99 - 6.06 (m, 1 H), 5.39 - 5.72 (m, 2 H), 4.74 - 5.12 (m, 2 H), 4.03 - 4.22 (m, 2 H), 3.39 - 3.57 (m, 1 H), 2.50 - 2.70 (m, 2 H), 1.94 - 2.22 (m, 3 H), 1.76 - 1.90 (m, 1 H), 1.59 - 1.73 (m, 2 H), 1.36 - 1.56 (m, 5 H), 0.71 - 1.01 (m, 7 H).
17		46%	LC-MS (ESI POS): 639.2 MH ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.76 - 8.95 (m, 2 H), 7.76 - 7.88 (m, 2 H), 7.37 (d, <i>J</i> =8.82 Hz, 2 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.09 (d, <i>J</i> =8.82 Hz, 2 H), 6.24 - 6.35 (m, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 5.51 - 5.76 (m, 2 H), 5.11 - 5.45 (m, 2 H), 4.09 - 4.32 (m, 2 H), 3.48 - 3.65 (m, 1 H), 2.59 - 2.75 (m, 2 H), 2.12 - 2.36 (m, 3 H), 1.89 - 2.06 (m, 1 H), 1.51 (m, 6 H), 0.98 (s, 3 H).

【 0 1 2 6 】
 (実施例 3)
 【 0 1 2 7 】

【化 6】



10

【0128】

炭酸イソブチルメチル 2 - [(4 a S , 4 b R , 5 S , 6 a S , 6 b R , 9 a S , 10 a S , 10 b S , 12 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 b , 12 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 a , 6 a - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 4 a , 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 9 , 9 a , 10 , 10 a , 10 b , 11 , 12 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2 , 1 - a] フェナントレン - 6 b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル (化合物 18) の調製

20

THF (3 ml) 中の中間体 2 (350 mg 、 0.66 mmol) に、室温で、CDI (127 mg 、 0.79 mmol 、 1.2 当量) を少しずつ加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、転化率は TLC 分析により検出した (100 % EtOAc) 。反応混合物に 0 でイソブチルアルコール (1.0 ml , 10 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。微量の所望の生成物が観察された。次に、反応混合物を 50 で 4 時間加熱すると、転化率が上昇した。50 で 12 時間後、TLC 分析 (ヘキサン / EtOAc 3 / 7) により完全な転化が検出された。溶媒を真空下に蒸発させ、粗生成物を EtOAc / H₂O で処理した。回収した有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、粗生成物をシリカパッド上で精製して化合物 18 を得た (240 mg 、 収率 58 %) 。

【0129】

30

【数 3】

LC-MS (ESI POS): 634.2 LC-MS

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.34 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H), 7.20 - 7.30 (m, 1 H), 7.04 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H), 6.21 - 6.37 (m, 1 H), 6.00 - 6.12 (m, 1 H), 5.47 - 5.72 (m, 2 H), 4.83 - 5.17 (m, 2 H), 4.10 - 4.29 (m, 2 H), 3.91 (dd, *J*=6.62, 0.88 Hz, 2 H), 3.43 - 3.60 (m, 1 H), 2.55 - 2.74 (m, 2 H), 2.04 - 2.29 (m, 3 H), 1.81 - 1.99 (m, 2 H), 1.64 - 1.76 (m, 1 H), 1.49 (m, 5 H), 0.81 - 0.96 (m, 9 H).

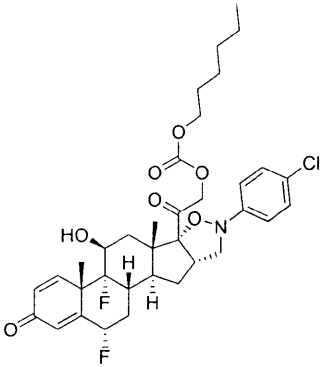
40

【0130】

化合物 19 は、ヘキシルアルコールから出発して、化合物 18 について既述したように調製した。

【0131】

【表 5】

化合物	構造	収率	分析値
19		30%	LC-MS (ESI POS): 662.2 MH ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.33 (s, 2 H), 7.18 - 7.29 (m, 1 H), 7.00 - 7.11 (m, 2 H), 6.22 - 6.37 (m, 1 H), 6.02 - 6.11 (m, 1 H), 5.49 - 5.77 (m, 2 H), 4.79 - 5.17 (m, 2 H), 4.14 - 4.27 (m, 2 H), 4.04 - 4.13 (m, 2 H), 3.44 - 3.62 (m, 1 H), 2.53 - 2.68 (m, 2 H), 2.03 - 2.29 (m, 3 H), 1.77 - 1.90 (m, 1 H), 1.49 (m, 8 H), 1.22 - 1.36 (m, 6 H), 0.76 - 0.99 (m, 6 H).

10

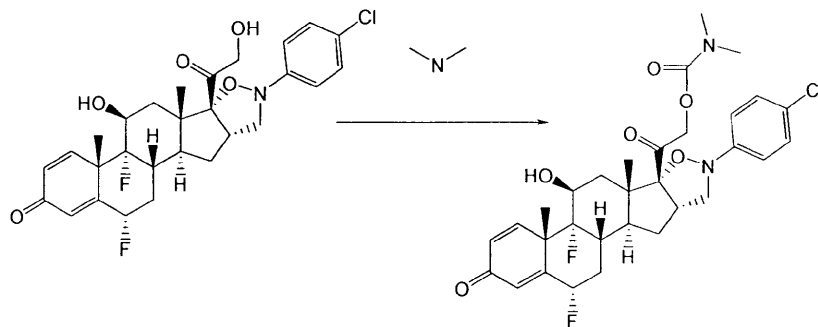
20

【0132】

(実施例4)

【0133】

【化7】



中間体2

化合物20

30

【0134】

カルバミン酸ジメチル 2 - [(4 a S , 4 b R , 5 S , 6 a S , 6 b R , 9 a S , 1 0 a S , 1 0 b S , 1 2 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 b , 1 2 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 a , 6 a - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 4 a , 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 9 , 9 a , 1 0 , 1 0 a , 1 0 b , 1 1 , 1 2 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2 , 1 - a] フェナントレン - 6 b - イル] - 2 - オキソ - エチルエステル (化合物 2 0) の調製

CH₂Cl₂ (3 m l) 中の中間体 2 (3 1 0 m g 、 0 . 5 8 m m o l) に、室温で、CDI (1 1 1 m g 、 0 . 7 0 m m o l 、 1 . 2 当量) を少しずつ加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、TLC 分析 (1 0 0 % E t O A c) により完全な転化を検出した。CH₂Cl₂ を真空下に蒸発させ、粗生成物を THF (2 m l) に溶解し、次に、THF 中の 2

40

50

Mジメチルアミン溶液を0 で加え(1.15 ml、2.32 mmol)、室温で1時間攪拌した。TLC分析(ヘキサン/EtOAc 2/8)により完全な転化を検出した。溶媒を真空下に蒸発させ、粗生成物をCH₂Cl₂/H₂Oで処理した。回収した有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥し、粗生成物をシリカパッド上で精製し、次に、得られたベージュ色の固形物を、ヘキサン/酢酸エチル混合物(8/2、8 ml)中で一晚研和した。濾過した固形物を真空下に50 で一定重量になるまで乾燥し、化合物20を得た(200 mg、収率57%)。

【0135】

【数4】

10

LC-MS (ESI POS): 605.2 LC-MS

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.31 - 7.44 (m, 2 H), 7.21 - 7.30 (m, 1 H), 6.99 - 7.07 (m, 2 H), 6.20 - 6.43 (m, 1 H), 6.01 - 6.12 (m, 1 H), 5.47 - 5.76 (m, 2 H), 4.69 - 5.10 (m, 2 H), 4.08 - 4.25 (m, 2 H), 3.43 - 3.59 (m, 1 H), 2.80 - 3.00 (m, 6 H), 2.55 - 2.72 (m, 2 H), 2.03 - 2.28 (m, 3 H), 1.83 - 1.96 (m, 1 H), 1.65 - 1.81 (m, 1 H), 1.49 (m, 5 H), 0.93 (s, 3 H).

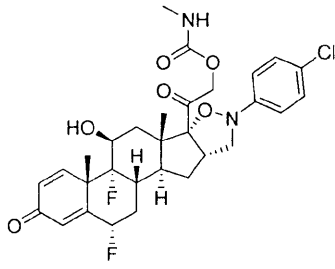
20

【0136】

化合物21は、メチルアミンから出発して、化合物20について既述したように調製した。

【0137】

【表6】

化合物	構造	収率	分析値
21		56.3%	LC-MS (ESI POS): 591.1 MH ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.34 (d, <i>J</i> =8.82 Hz, 2 H), 7.15 - 7.28 (m, 2 H), 7.03 (d, <i>J</i> =8.82 Hz, 2 H), 6.19 - 6.41 (m, 1 H), 6.02 - 6.12 (m, 1 H), 5.45 - 5.75 (m, 2 H), 4.62 - 5.07 (m, 2 H), 4.12 - 4.28 (m, 2 H), 3.40 - 3.56 (m, 1 H), 2.58 (m, 5 H), 2.05 - 2.34 (m, 3 H), 1.84 - 1.96 (m, 1 H), 1.56 - 1.77 (m, 1 H), 1.49 (s, 5 H), 0.93 (s, 3 H).

30

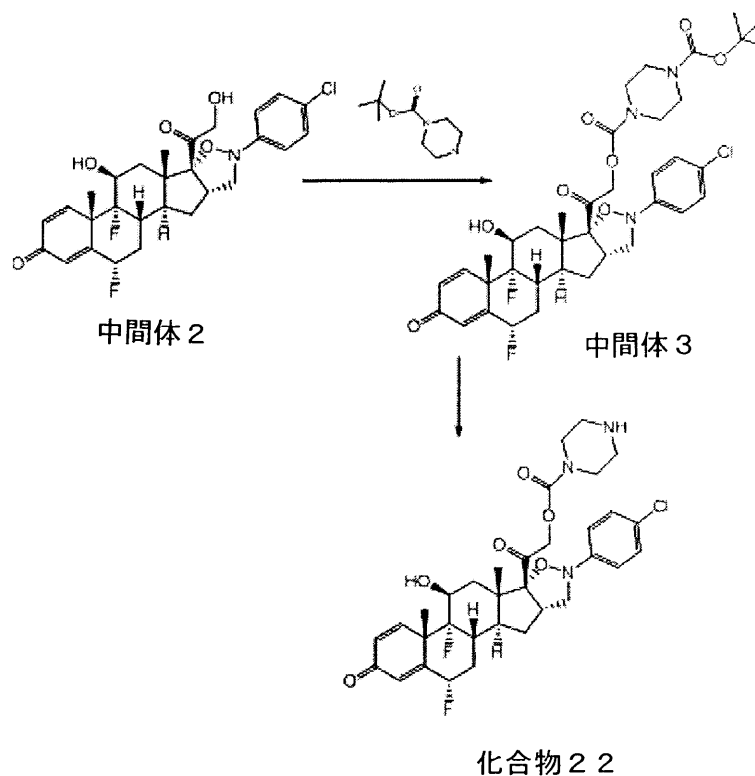
40

【0138】

(実施例5)

【0139】

【化 8】



10

20

【0140】

ピペラジン - 1 - カルボン酸 2 - [(4 a S , 4 b R , 5 S , 6 a S , 6 b R , 9 a S , 10 a S , 10 b S , 12 S) - 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 b , 12 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 a , 6 a - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 4 a , 4 b , 5 , 6 , 6 a , 8 , 9 , 9 a , 10 , 10 a , 10 b , 11 , 12 - テトラデカヒドロ - 7 - オキサ - 8 - アザ - ペンタレノ [2 , 1 - a] フェナントレン - 6 b - イル] - 2 - オキソ -

30

エチルエステル (化合物 22) の調製
THF (3.5 ml) 中の中間体 2 (500 mg 、 0.94 mmol) に、室温で、CDI (180 mg 、 1.12 mmol 、 1.2 当量) を少しずつ加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、TLC 分析 (ヘキサン : EtOAc 3 / 7) により、活性化中間体への完全な転化を検出した。反応混合物を 10 に冷却し、次に、ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (174 mg 、 0.94 mmol 、 1.0 当量) を加え、室温で一晩攪拌した。TLC 分析 (ヘキサン / EtOAc 3 / 7) により転化率を検出した。溶媒を真空下に蒸発させ、粗生成物を EtOAc / H₂O で処理した。回収した有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、粗化合物である中間体 3 を、さらに精製することなく次のステップで用いた (260 mg 、 収率 37 %) 。

40

【0141】

CH₂Cl₂ (5 ml) 中に中間体 3 (260 mg , 0.35 mmol) を含む溶液を 0 に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (63 μl 、 1.0 当量) を滴下した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次に、脱塩水で急冷した。有機層を NaHCO₃ 飽和溶液で洗い、次に、脱塩水で洗い、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、原料化合物を得、これをシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し (EtOAc / TEA 99 : 1 で溶出) 、真空下に 50 で一定重量になるまで乾燥して、化合物 22 を得た (190 mg 、 収率 84 %) 。

【0142】

【数 5】

LC-MS (ESI POS): 646.4 MH⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.33 (d, *J*=8.82 Hz, 3 H), 7.03 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H), 6.19 - 6.39 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 5.46 - 5.76 (m, 2 H), 4.76 - 5.14 (m, 2 H), 4.05 - 4.28 (m, 2 H), 3.41 - 3.60 (m, 1 H), 3.18 - 3.30 (m, 5 H), 2.66 (m, 6 H), 1.95 - 2.28 (m, 3 H), 1.81 - 1.95 (m, 1 H), 1.57 - 1.79 (m, 1 H), 1.48 (m, 5 H), 0.93 (s, 3 H).

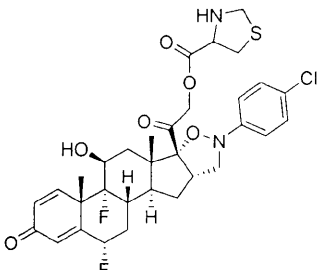
10

【0 1 4 3】

以下の表に列挙する化合物は、対応する中間体から出発して、化合物 2 2 について既述したように調製した。

【0 1 4 4】

【表 7 - 1】

化合物	構造	収率	分析値
23		26%	LC-MS (ESI POS): 649.4 MH ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.17 - 7.40 (m, 3 H), 6.88 - 7.11 (m, 2 H), 6.21 - 6.34 (m, 1 H), 5.99 - 6.13 (m, 1 H), 5.44 - 5.74 (m, 2 H), 4.99 - 5.23 (m, 3 H), 4.04 - 4.34 (m, 2 H), 3.39 - 3.64 (m, 1 H), 3.06 - 3.25 (m, 3 H), 2.81 - 2.92 (m, 1 H), 2.70 - 2.79 (m, 1 H), 2.54 - 2.66 (m, 2 H), 2.03 - 2.29 (m, 3 H), 1.80 - 1.92 (m, 1 H), 1.64 - 1.78 (m, 1 H), 1.49 (m, 5 H), 0.93 (s, 3 H)

(続く)

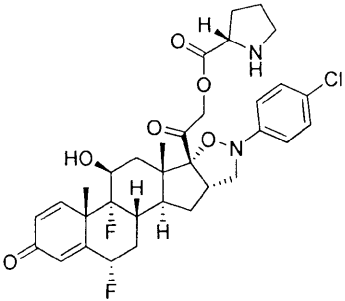
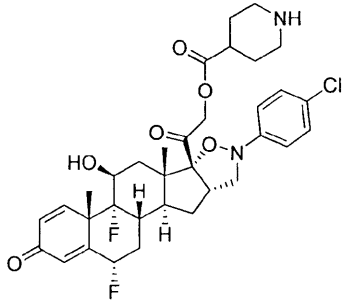
20

30

40

【0 1 4 5】

【表 7 - 2】

24		27%	<p>LC-MS (ESI POS): 631.2 MH⁺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 7.34 (m, 3 H), 7.04 (d, <i>J</i>=8.82 Hz, 2 H), 6.22 - 6.41 (m, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.41 - 5.78 (m, 2 H), 4.74 - 5.18 (m, 2 H), 4.08 - 4.26 (m, 2 H), 3.69 - 3.84 (m, 1 H), 3.42 - 3.59 (m, 1 H), 2.71 - 2.96 (m, 2 H), 2.54 - 2.69 (m, 2 H), 1.96 - 2.25 (m, 5 H), 1.80 - 1.93 (m, 2 H), 1.60 - 1.75 (m, 3 H), 1.49 (m, 5 H), 0.93 (s, 3 H)</p>	10
25		31%	<p>LC-MS (ESI POS): 645.3 MH⁺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 7.34 (d, <i>J</i>=8.82 Hz, 3 H), 7.04 (d, <i>J</i>=8.82 Hz, 2 H), 6.21 - 6.42 (m, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.42 - 5.86 (m, 2 H), 4.80 - 5.12 (m, 2 H), 4.01 - 4.30 (m, 2 H), 3.41 - 3.58 (m, 1 H), 2.81 - 2.97 (m, 2 H), 2.52 - 2.74 (m, 2 H), 2.31 - 2.47 (m, 2 H), 1.90 - 2.27 (m, 6 H), 1.63 - 1.78 (m, 3 H), 1.49 (m, 7 H), 0.93 (s, 3 H)</p>	20 30

【 0 1 4 6 】

凡例

* N M R

s = 一重線

d = 二重線

t = 三重線

q = 四重線

d d = 二重線の二重線

m = 多重線

b r = ブロード

E S I - P O S = エレクトロスプレー陽イオン化

L C - M S = 液体クロマトグラフィー - 質量分析。

【 0 1 4 7 】

本発明の化合物の薬理学的活性

生体内研究

(実施例 6)

リポ多糖類 (L P S) 誘発肺好中球増加症

本発明に記載の化合物の有効性及び作用時間を、*A m . J . R e s p i r . C r i t . C a r e M e d . V o l 1 6 2 . p p 1 4 5 5 - 1 4 6 1 , 2 0 0 0*に記載の方法を少し変更して、肺炎症の急性モデルにおいて生体内で評価した。

【 0 1 4 8 】

試験は、スプラーグドーリー雄ラット (2 0 0 g) について行った。

L P S の気管内注入により、B A L F 中の好中球濃度が統計的に有意に増加し、急性進行中肺炎症が証明された。

【 0 1 4 9 】

7 5 % 阻害診断試験を提供するグルココルチコイドの投与量 (E D 7 5 投与量) について、化合物 (体重 1 k g 当たり 0 . 0 1 ~ 1 μ m o l e s) を、懸濁液 (0 . 9 % N a C l 中に T w e e n 8 0 を 0 . 2 %) として、L P S 攻撃の 1 時間前に気管内投与した。

【 0 1 5 0 】

L P S 誘発肺好中球増加症への試験化合物の阻害効果の投与量 - 反応曲線を作成し、このバイオアッセイにおける有効性の評価基準として、グルココルチコイドの E D 5 0 投与量を採用した。本発明の代表的化合物についての E D 5 0 投与量は、体重 1 k g 当たり 0 . 0 5 ~ 0 . 1 6 μ m o l e s の範囲内であった。

【 0 1 5 1 】

作用持続時間の評価を意図した第二の実験系において、化合物は、L P S 攻撃の 2 4 時間前に、懸濁液として E D 7 5 投与量で気管内投与した。最も興味深い化合物は、L P S 攻撃の 2 4 時間前に投与したときに活性であった (5 0 % を超える阻害率) 。

【 0 1 5 2 】

試験管内研究

(実施例 7)

グルココルチコイド受容体 (G R) 転座アッセイプロトコール

本発明の化合物の G R 核転座の定量的測定を、*A S S A Y D r u g D e v e l . T e c h n o l . , 4 (3) , 2 6 3 - 2 7 2 , 2 0 0 6*に従って、*D i s c o v e R x (F r e m o n t , C A)*により開発された酵素フラグメント相補性 (E F C) フォーマットにおける新規細胞系 G R - 転座アッセイにより行った。

【 0 1 5 3 】

グルココルチコイドの不存在下では、グルココルチコイド受容体 (G R) が、ヒートショックタンパクを含む種々のタンパクと複合されて細胞質ゾル中に存在する。

【 0 1 5 4 】

グルココルチコイドが細胞膜を通して細胞質中に拡散しグルココルチコイド受容体 (G R) に結合すると、ヒートショックタンパク質が放出され、核内への転座が起こり、遺伝子転写が調節される。

【 0 1 5 5 】

D i s c o v e R x アッセイは、加工された C H O - K 1 バイオセンサー細胞中における G T - 転座の標識として b - ガラクトシダーゼ (b - g a l) の E F C を用いる。b - g a l の酵素受容体 (E A) フラグメントは、私有の配列付加および修飾技術の使用により設計されているように、核内に存在する。b - g a l の小ペプチド酵素ドナー (E D) フラグメントを、G R の C - 末端に直接融合させ、受容体シグナルの不存在下に細胞質中に局在化させた。G R 配位子に結合したときに、複合体は核に転座し、そこで、相補性により完全な酵素活性を回復し、b - g a l 活性を検出した。

【 0 1 5 6 】

b - g a l の N L S - 酵素受容体フラグメント (E A) および b - g a l の G R - 酵素ドナー (E D) フラグメントを安定的に発現している C H O - K 1 細胞を、5 % の C O ₂ と 9 5 % の空気を含む加湿雰囲気下に、3 7 ° で、F 1 2 培地 (*I n v i t r o g e n , C a r l s b a d , C A*) 中に維持した。培地は、1 0 % の F B S 、L - グルタミン 2 m M 、ペニシリン 5 0 U / m l 、ストレプトマイシン 5 0 μ g / m l 、ハイグロマイシン 2

10

20

30

40

50

50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および G418 (Invitrogen) 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を含んでいた。

【0157】

GR-転座は、細胞膜透過性試薬および -gal 基質 (DiscoverX, Fremont, CA) を含む PathHunter 検出キットを用いて測定した。全ての化合物は、 $10^{-11} \sim 10^{-6}$ M の範囲の種々の濃度を用いてスクリーニングした。アッセイは、48-穴 (1つの穴当たり105個の細胞) で行った。スクリーニングした化合物を用いたインキュベーションは37 で2時間行った。DiscoverXにより供給されるキットからの検出緩衝液を加え、室温で1時間インキュベーションすることにより検出を行った。CENTRO LB 960マイクロプレートリーダー (Berthold Technologies) を用いて、蛍光を検出した。

10

【0158】

Prism-version 3.0 Graphpad Software (San Diego, CA) を用いて、EC50の統計的分析および決定を行った。

【0159】

GR転座を用いて調べた本発明の代表的化合物は、3.2 nM ~ 207 nM の範囲の EC50を示した。

【0160】

(実施例8)

RAW264.7マクロファージにおけるLPS-誘発一酸化窒素生成の阻害

20

本発明のコルチコステロイドの抗炎症性効果を試験するために、マクロファージネズミ細胞系RAW 264.7に基づく試験管内モデルを用いた。

【0161】

炎症過程中、誘発性イソ型NO生成酵素 (iNOS) により大量の一酸化窒素 (NO) が発生した。マクロファージにおける炎症反応を刺激するために、実験設定において、通常、細菌性リポ多糖 (LPS) を用いた。

【0162】

フェノールレッドを用いることなく培地 (熱不活性化10%ウシ胎仔血清、グルタミン2 mM、ペニシリン100 U/ml およびストレプトマイシン0.1 mg/ml を補足したRPMI) において細胞を成長させた。100 ng/ml の最終濃度になるまでLPSと共に細胞を24時間インキュベーションすることにより細胞刺激を誘発させた。LPS暴露の15分前に、DMSO (最終濃度0.1%) に混入された化合物を最終的所望濃度になるまで添加することにより、本発明の化合物による処理を行った。一酸化窒素生成の指標として、亜硝酸塩の濃度を、Griess比色分析反応 (J. Neuroimmunol., 150, 29-36, 2004) を用いて、馴化培地において測定した。

30

【0163】

Prism-version 3.0 Graphpad Software (San Diego, CA) を用いて、IC50の統計的分析および決定を行った。本発明の代表的化合物について試験したIC50値は、12.2 ~ 151 nM の範囲であった。

【0164】

40

(実施例9)

インターロイキン-8 (IL-8) 放出アッセイプロトコール

新規吸入コルチコステロイドの抗炎症性効果を評価するために、ヒト気道平滑筋細胞 (ASMC) からのTNF- α 誘発IL-8放出の阻害における化合物の選択を調べた。

【0165】

種々の炎症媒介物質 (腫瘍壊死因子 (TNF) - またはIL-1) に暴露されたhASMCは、表現型を変化させ、ケモカインおよびサイトカインを分泌することができ、それは、炎症細胞の活性化および補充により粘膜炎症性変化に関与する、または永続させる場合がある (Damera et al., 2009; Howarth et al., 2004; Chung, 2000; Koyama et al., 2000)。

50

【0166】

最近のエビデンスは、炎症媒介物質により誘発されるケモカインおよびサイトカイン分泌が、h A S M C および肺線維芽細胞においてグルコルチコイドにより阻害されることを示している (John et al., 1998; Spoelstra et al., 2002; Tobler et al., 1992)。ステロイドは、炎症性遺伝子発現を調節する核因子- B および活性化タンパク- 1 のような活性化転写因子と活性化グルコルチコイド受容体との間の直接阻害相互作用により、ケモカインのサイトカイン誘発分泌を阻害することができる。さらに、グルコルチコイドは、ステロイドによりトランス活性化された遺伝子の一つである p 3 8 M A P キナーゼ、M K P - 1 の効果的内因性阻害剤の迅速誘発により m R N A の安定性を低下させることによって、ケモカイン発現を制御することができる (King et al., 2009)。

10

【0167】

初代ヒト気道平滑筋細胞 (A S M C) を、L O N Z A (B a s e l、C H) から購入し、10%のウシ胎仔血清、グルタミン2 mM、ペニシリン100 U およびストレプトマイシン (Invitrogen) 100 µg / ml を補足した D M E M 培地において、95%の空気と5%の C O₂ とからなる雰囲気中、37 で培養した。

【0168】

A S M C を、48 - 穴組織培養プレートにおいて1つの穴当たり104個の細胞の密度で、10%の F B S を含む D M E M 0.5 ml 中に接種し、5%の C O₂ を用いて37 で24時間成長させた。次に、細胞を、18時間血清飢餓させてから、異なる濃度の L A G R A (10 - 12 M - 10 - 6 M、最終的 D M S O 濃度0.1%) で60分間処理してから、T N F で刺激した (A S M C の最終的濃度: 0.1 ng / ml)。無血清 D M E M 中で18時間インキュベーション後、上澄みへの I L 8 の放出を、L L I S A キット (Invitrogen) を用いて調べた。化合物の性能は、T N F で刺激後に得られた投与量 - 反応曲線において最大の半分 (50%) の I L - 8 放出を阻害することができる濃度 [I C 5 0] として表現した。

20

【0169】

前記全ての値は、平均 ± 標準誤差 (S E M) である。化合物の性能 (最大の半分 (50%) の阻害濃度 [I C 5 0] として表現) は、P r i s m ソフトウェア (G r a p h P a d S o f t w a r e, S a n D i e g o, C A) を用いる4パラメーター非線形反復曲線フィッティング分析から得た。P r i s m ソフトウェア (G r a p h P a d S o f t w a r e, S a n D i e g o, C A) を用いることにより、統計的分析、S 字形曲線設計および分析を行った。

30

【手続補正書】

【提出日】平成27年5月28日 (2015.5.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項8】

炎症細胞の数、活動性および移動の低下が含まれる疾患の予防および / または治療に用いる 薬剤を調製するための請求項1～4のいずれかに定義される化合物の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項9】

呼吸器疾患の予防および / または治療に用いる 薬剤を調製するための請求項1～5のい

ずれかに定義される化合物の使用。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 1 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 1 0】

喘息および C O P D の予防および / または治療に用いる 薬剤を調製するための請求項 1 ~ 4 のいずれかに定義される化合物の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/067509

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07J71/00 A61K31/58 A61P11/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/029547 A2 (CHIESI FARMA SPA [IT]; ARMANI ELISABETTA [IT]; GHIDINI ELEONORA [IT];) 17 March 2011 (2011-03-17) cited in the application the whole document pages 10-13	1-11
X,P	WO 2012/123482 A2 (CHIESI FARMA SPA [IT]; GHIDINI ELEONORA [IT]; RIZZI ANDREA [IT]) 20 September 2012 (2012-09-20) cited in the application compound 187 the whole document	1,2,5-11
X,P	WO 2013/017374 A1 (CHIESI FARMA SPA [IT]; GHIDINI ELEONORA [IT]; CAPELLI ANNA MARIA [IT]) 7 February 2013 (2013-02-07) compounds 22, 25 the whole document	1-11

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier 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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 2013

Date of mailing of the international search report

28/11/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tabanella, Stefania

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/067509

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011029547 A2	17-03-2011	AR 078164 A1	19-10-2011
		AU 2010294598 A1	05-04-2012
		CA 2773594 A1	17-03-2011
		CN 102482318 A	30-05-2012
		CO 6511204 A2	31-08-2012
		EA 201290091 A1	28-12-2012
		EP 2475676 A2	18-07-2012
		JP 2013504524 A	07-02-2013
		KR 20120055651 A	31-05-2012
		MA 33561 B1	01-09-2012
		PE 08942012 A1	13-08-2012
		SG 179055 A1	27-04-2012
		TW 201114776 A	01-05-2011
		US 2011065678 A1	17-03-2011
		WO 2011029547 A2	17-03-2011
WO 2012123482 A2	20-09-2012	AR 085817 A1	30-10-2013
		AU 2012228334 A1	03-10-2013
		CN 103391945 A	13-11-2013
		US 2012234316 A1	20-09-2012
		WO 2012123482 A2	20-09-2012
WO 2013017374 A1	07-02-2013	US 2013035320 A1	07-02-2013
		WO 2013017374 A1	07-02-2013

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 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 K 9/72 (2006.01)		A 6 1 K 9/72		
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00		
A 6 1 P 37/08 (2006.01)		A 6 1 P 37/08		
A 6 1 M 15/00 (2006.01)		A 6 1 M 15/00	Z	
A 6 1 M 15/08 (2006.01)		A 6 1 M 15/08		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, UZ

Fターム(参考) 4C076 AA93 AA95 BB27 CC04 CC15 FF31
 4C084 AA19 MA13 MA43 MA56 NA12 NA13 NA14 ZA59 ZB11 ZB13
 ZC75
 4C086 AA01 AA02 AA03 DA12 GA16 MA01 MA04 MA13 MA43 MA56
 NA12 NA13 NA14 ZA59 ZB11 ZB13 ZC75
 4C091 AA01 BB03 BB05 CC01 DD01 EE07 FF04 FF13 GG01 HH03
 JJ03 KK12 LL01 MM03 NN01 PA02 PA05 PB02 QQ09 QQ15