

(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2017-538775

(P2017-538775A)

(43) 公表日 平成29年12月28日(2017.12.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07J 43/00 (2006.01)	C07J 43/00 CSP	4C086
A61K 31/58 (2006.01)	A61K 31/58	4C091
A61K 31/662 (2006.01)	A61K 31/662	
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 3/04	
A61P 13/08 (2006.01)	A61P 13/08	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-533562 (P2017-533562)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月22日 (2015.12.22)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年8月18日 (2017.8.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/FI2015/050928
 (87) 国際公開番号 W02016/102775
 (87) 国際公開日 平成28年6月30日 (2016.6.30)
 (31) 優先権主張番号 20146149
 (32) 優先日 平成26年12月23日 (2014.12.23)
 (33) 優先権主張国 フィンランド (F1)

(71) 出願人 515358975
 フォレンド ファーマ リミテッド
 フィンランド国, エフアイー20520
 トゥルク, イタイネン ピカカツ 4 ビー
 ー
 (74) 代理人 110001999
 特許業務法人はなぶさ特許商標事務所
 (72) 発明者 ヒルベラ, リーナ
 フィンランド国, 20520 トゥルク,
 イタイネン ピカカツ 4 ビー, フォレ
 ンド ファーマ リミテッド内
 (72) 発明者 コスキミエス, パシ
 フィンランド国, 20520 トゥルク,
 イタイネン ピカカツ 4 ビー, フォレ
 ンド ファーマ リミテッド内
 最終頁に続く

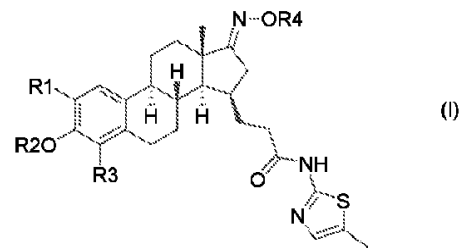
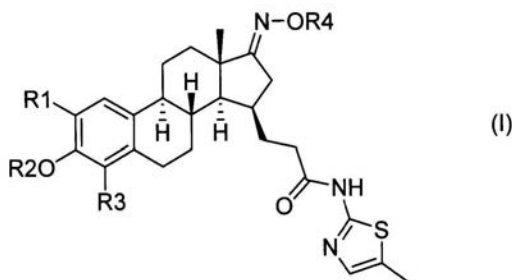
(54) 【発明の名称】 17β-HSD1抑制剤のプロドラッグ

(57) 【要約】

【課題】

本発明は、R1、R2、R3およびR4が請求項において定義されているとおりである式(I)の新規化合物を提供する。

【化1】



【解決手段】

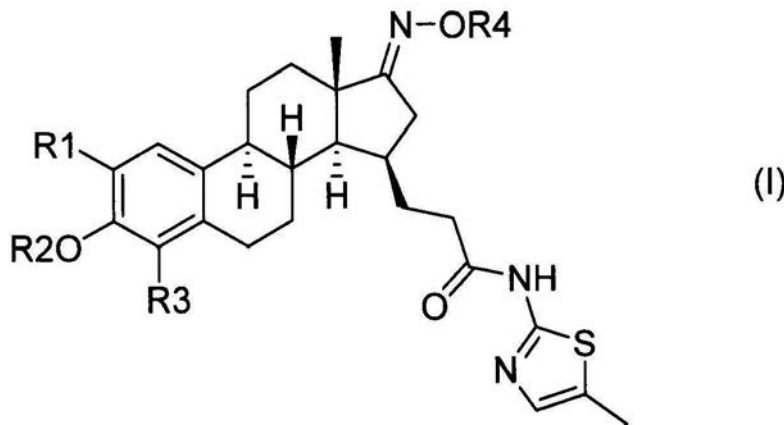
本発明はさらに、17β-HSD1酵素の阻害および/または内因性エストラジオール濃度の低下を必要とするステロイドホルモン依存性疾患または障害のような、ステロイドホルモン依存性疾患または障害の治療または予

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



10

[式中]

R 1 が炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基であり；

R 2 は SO_2OH 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $(\text{CH}_2\text{O})_m\text{PO}(\text{OR}')_2$ 、
 COOR' 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}')_2$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、
 および $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ からなる群から選択され；

R 3 は H またはハロゲン原子であり；

R 4 は H または炭素原子数 1 ないし 3 のアルキル基であり；

これにより

R' は H または炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 3 のハロアルキル基、もしくは炭素原子数 1 ないし 3 のペルハロアルキル基であるか、またはいずれかの $\text{N}(\text{R}')_2$ の部分である場合、両方の R' はそれらが結合する窒素と一緒に、それぞれ独立して N および O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 6
 の脂肪族または芳香族の複素環を形成し得るか、または R' が上記の通りである荷電した $\text{N}(\text{R}')_3^+$ 基を形成し得；

R'' は炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 3 のハロアルキル基、炭素原子数 1 ないし 3 のペルハロアルキル基、または任意に置換されたフェニル基であり；

R''' は炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基；炭素原子数 2 ないし 6 のアルケニル基；
 $(\text{CH}_2)_n$ 炭素原子数 3 ないし 6 のシクロアルキル基；窒素原子は R' が上記の通りである $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ によって任意の N 原子において任意に置換され、N および O からそれぞれ独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 6 の脂肪族または芳香族の複素環；または任意に置換されたフェニル基であり；

m は 0 または 1 であり；

n は 1 または 2 である] で表される化合物、または、それらの薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R 1 が t - B u 基である、請求項 1 に記載の式 (1) の化合物。

【請求項 3】

R 4 がメチル基である、請求項 1 または 2 に記載の式 (1) の化合物。

【請求項 4】

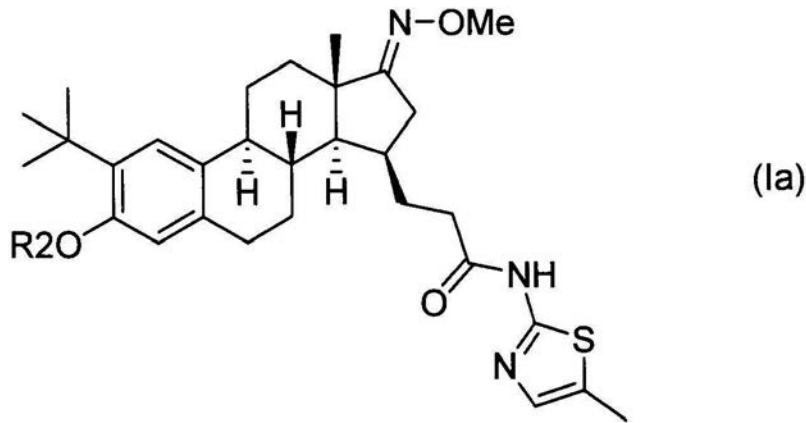
R 3 が H である、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の式 (1) の化合物。

【請求項 5】

式 (1a)

50

【化 2】



10

[式中

R₂は、SO₂OH、SO₂R'、SO₂N(R')₂、(CH₂O)_mPO(OR')₂、COOR'、C(O)N(R')₂、C(O)(CH₂)_nN(R')₂、C(O)CH₂NR'C(O)R'、C(O)CH₂NR'C(O)OR' およびC(O)R' からなる群から選択され；

R₃はHまたはハロゲン原子であり；

R₄はHまたは炭素原子数1ないし3のアルキル基であり；

これにより

R'はHまたは炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし3のハロアルキル基、もしくは炭素原子数1ないし3のペルハロアルキル基であるか、

またはいずれかのN(R')₂の部分である場合、両方のR'はそれらが結合する窒素と一緒に、それぞれ独立してNおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含む5ないし6の脂肪族または芳香族の複素環を形成し得るか、またはR'が上記の通りである荷電したN(R')₃⁺基を形成し得；

R''は炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし3のハロアルキル基、炭素原子数1ないし3のペルハロアルキル基、または任意に置換されたフェニル基であり；

R'''は炭素原子数1ないし6のアルキル基；炭素原子数2ないし6のアルケニル基；(CH₂)_n炭素原子数3ないし6のシクロアルキル基；窒素原子はR'が上記の通りであるC(O)R'によって任意のN原子において任意に置換され、NおよびOからそれぞれ独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含む5ないし6の脂肪族または芳香族の複素環；または任意に置換されたフェニル基であり；

mは0または1であり；

nは1または2である]で表される請求項1に記載の式(1)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R₂が(CH₂O)_mPO(OR')₂、C(O)(CH₂)_nN(R')₂、C(O)CH₂NR'C(O)R'、およびC(O)CH₂NR'C(O)OR' からなる群から選択される、請求項1ないし5のいずれか一項に記載の式(1)の化合物。

【請求項7】

R₂がC(O)(CH₂)_nN(R')₂である、請求項1ないし5のいずれか一項に記載の式(1)の化合物。

【請求項8】

R₂が(CH₂O)_mPO(OR')₂の場合、R'はH、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし3のハロアルキル基、もしくは炭素原子数1ないし3のペルハロアルキル基であり、かつ、mは0もしくは1である、請求項1ないし6のいずれか一

40

50

項に記載の式(1)の化合物。

【請求項9】

mが1である、請求項8に記載の式(1)の化合物。

【請求項10】

化合物1 リン酸モノ - { (13S, 15R) - 2 - tert - ブチル - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - [2 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) エチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル } エステル ;

化合物2 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル (tert - ブトキシカルボニル) グリシン酸塩 ;

化合物3 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル グリシン酸塩 ;

化合物4 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル ジメチルグリシン酸塩 ;

化合物5 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル N - tert - ブトキシカルボニル) - N - メチルグリシン酸塩 ;

化合物6 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル メチルグリシン酸塩 ;

化合物7 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル 2 - モルホリノ酢酸塩 ;

化合物8 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル トリエチルグリシン酸塩, 塩化物塩 ;

化合物9 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル イソプロピルグリシン酸塩 ;

化合物10 酢酸 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 13 - メチル - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 15 - [2 - (5 - メチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - エチル] - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル エステル ;

10

20

30

40

50

化合物 1 1 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル 硫酸水素塩;

化合物 1 2 (13S, 15R, E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (メトキシミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル スルファミン酸塩;

化合物 1 3 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル 3 - シクロペンチルプロピオン酸塩;

10

化合物 1 4 ジ - tert - ブチル ((13S, 15R, E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (メトキシミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) オキシ) - メチル) リン酸塩;

化合物 1 5 ((13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) オキシ) - メチル) リン酸二水素塩;

20

化合物 1 6 tert - ブチル ((13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) 炭酸塩;

化合物 1 7 1 - (tert - ブチル) 2 - ((13S, 15R, E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (メトキシミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸塩;

30

化合物 1 8 (13S, 15R, E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (メトキシミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル プロリン酸塩;

およびそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選ばれる式 (I) で表される化合物。

40

【請求項 1 1】

医薬としての用途のための、請求項 1 ないし 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

ステロイドホルモン依存性の悪性または良性の疾患または障害の治療または予防に使用するための、請求項 1 ないし 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

前記疾患または障害がエストラジオール依存性疾患または障害である、請求項 1 2 に記載のステロイドホルモン依存性の悪性または良性の疾患または障害の治療または予防に使用するための化合物。

【請求項 1 4】

1 7 HSD 酵素の阻害を必要とする疾患または障害の治療または予防に使用するため

50

の、請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

乳がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮がん、子宮内膜がん、子宮内膜増加症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮平滑筋腫、腺筋症、月経困難症、月経過多症、子宮出血、前立腺炎、良性前立腺過形成、膀胱機能障害、多嚢胞性卵巣症候群、下部尿路症候群、多発性硬化症、肥満、慢性関節リウマチ、結腸がん、組織創傷、皮膚のしわ、および白内障からなる群から選択される疾患または障害の治療または予防に使用するための請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の有効量の化合物を、1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤と一緒に含む医薬組成物。

10

【請求項 17】

請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物を 1 つ以上の他の有効成分と組み合わせて含む、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、ステロイドホルモン依存性の悪性もしくは良性の疾患または障害を治療する方法。

【請求項 19】

請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮がん、子宮内膜がん、子宮内膜増加症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮平滑筋腫、腺筋症、月経困難症、月経過多症、子宮出血、前立腺炎、良性前立腺過形成、膀胱機能障害、多嚢胞性卵巣症候群、下部尿路症候群、多発性硬化症、肥満、慢性関節リウマチ、結腸がん、組織創傷、皮膚のしわ、および白内障からなる群から選択されるステロイドホルモン依存性の悪性もしくは良性の疾患または障害を治療する方法。

20

【請求項 20】

ステロイドホルモン依存性の悪性もしくは良性の疾患または障害の治療に使用するための医薬の製造のための、請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物の使用。

30

【請求項 21】

乳がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮がん、子宮内膜がん、子宮内膜増加症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮平滑筋腫、腺筋症、月経困難症、月経過多症、子宮出血、前立腺炎、良性前立腺過形成、膀胱機能障害、多嚢胞性卵巣症候群、下部尿路症候群、多発性硬化症、肥満、慢性関節リウマチ、結腸がん、組織創傷、皮膚のしわ、および白内障からなる群から選択されるステロイドホルモン依存性の悪性もしくは良性の疾患または障害の治療に使用するための医薬の製造のための、請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は新規な化合物、薬学的に許容される塩、および 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼを阻害するための治療におけるそれらの使用に関する。本発明はさらに、これらの化合物を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

17 - ケトステロイドレダクターゼ (17 - KSR) としても知られている 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (17 - HSDs) は、全てのエストロゲンおよびアンドロゲンの形成において最後および重要な段階を触媒する NAD (H) - および / または NADP (H) 依存性アルコールオキシドレダクターゼ酵素である。より特には、

50

17 - HSDs は 17 - ヒドロキシステロイドを対応する 17 - ケトステロイドへの脱水素化 (酸化) または、非活性 17 - ケトステロイドを対応する活性な 17 - ヒドロキシステロイドへの水素化 (還元) を触媒する。

【0003】

エストロゲンおよびアンドロゲンは、17 - ヒドロキシ形態において、それらの受容体に対して最大の親和性を有するので、17 - HSD / KSRs は、性ホルモンの生物学的活性を調節する。現在、17 - HSDs の 15 のヒトメンバーが記載されている (タイプ 1 - 15)。17 - HSD / KSRs の異なるタイプは、それらの基質および補因子特異性において異なる。17 KSR 活性は低活性前駆体をより強力な形態に変換する一方で、17 - HSD 活性はエストロゲンおよびアンドロゲンの効力を減少させ、その結果、過剰なホルモン作用から組織を保護することができる。

10

【0004】

17 - HSD の各タイプは、選択的基質親和性および幾つかの場合において重複するものの、特有の組織分布を有する。

【0005】

タイプ 1 の 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (17 - HSD 1) は、何れもエストロゲン生合成組織である、卵巣中およびヒト胎盤中における発生卵胞の卵巣顆粒膜細胞において最も豊富に発現される。加えて、17 - HSD 1 は、胸部、子宮内膜および骨を含むエストロゲン標的組織中で発現される。ヒトの 17 - HSD 1 は、エストロゲン性基質に特異的であり、インビボにおいてエストロンのエストラジオールへの還元を触媒する。

20

【0006】

他方、タイプ 2 の 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (17 - HSD 2) は、エストラジオール、テストステロンおよび 5 α - ジヒドロテストステロンをそれらの低活性形態のエストロン、アンドロステジオンおよび 5 α - アンドロスタンジオンにそれぞれ変換する。子宮、胎盤、肝臓並びに胃腸管および尿路などの様々なエストロゲンおよびアンドロゲン標的組織の多くにおけるその広範囲でかつ豊富な発現に起因して、タイプ 2 酵素は組織を過度のステロイド作用から保護することが示唆されてきた。

【0007】

エストラジオール (E2) はそのエストロゲン性効果において、エストロン (E1) の約 10 倍強力であり、エストラジオール (E3) の約 80 倍強力である。ある種の他のエストロゲンとは対照的に、エストラジオールはエストロゲン受容体 ER および ER の両方によく結合し、したがって種々の遺伝子の発現を調節する。

30

【0008】

17 - HSD 1 と 17 - HSD 2 の両方が健康な閉経前のヒトに存在するが、ホルモン依存性乳がんを有する閉経後の患者の腫瘍における 17 - HSD 2 に対する 17 - HSD 1 の比率の増加が幾つかの研究で示されている。17 HSD 1 遺伝子の増幅および 17 HSD 2 対立遺伝子のヘテロ接合の喪失は、乳房腫瘍における還元的エストロゲン合成経路の増加に關与する潜在的な機構である。タイプ 1 酵素のタイプ 2 酵素に対する増加した比率は、後にエストロゲン受容体 (ER) を介してがん組織の増殖を促進する、エストラジオールの増加したレベルを結果として生じる。したがって、エストロゲンの高レベルは、乳がんおよび子宮の内壁のがん、即ち、子宮内膜がんおよび子宮がんなどのある種のがんを支持する。

40

【0009】

同様に、17 - HSD 2 は子宮内膜症において下方制御され、一方でアロマターゼおよび 17 - HSD 1 の両方が、正常な子宮内膜と比較して発現されるかまたは上方制御されることが示唆されてきた。これは再び、組織の増殖を促進するエストラジオール (E2) の高濃度の存在を結果として生じる。子宮平滑筋腫 (子宮筋腫) および子宮内膜増加症においても同様のメカニズムが解明されてきた。

【0010】

50

罹患組織における内因性エストロジオール濃度の減少は、結果として前記組織における17 - エストロジオール細胞の減少または障害された増殖を生じ、したがって、悪性および良性エストロジオール依存性病状の予防および治療に利用され得る。多くの悪性および良性の病状における提案されている17 - エストロジオールの関与に起因して、エストロンからのエストロジオールの内因性産生を減じるのに使用できる17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤は、そのような障害または疾患の予防または治療における治療的価値において多大な需要がある。

【0011】

17 - HSD 1 酵素の幾つかの小分子阻害剤が P o i r i e r D . (2 0 0 3 年) C u r r M e d C h e m 1 0 : 4 5 3 - 7 7 頁および P o i r i e r D . (2 0 1 0 年) E x p e r t O p i n . T h e r . P a t e n t s 2 0 (9) : 1 1 2 3 - 1 1 4 5 頁で認定および概説された。さらに17 - HSD の小分子阻害剤は、国際公開第2001 / 42181号パンフレット、国際公開第2003 / 022835号パンフレット、国際公開第2003 / 033487号パンフレット、国際公開第2004 / 046111号パンフレット、国際公開第2004 / 060488号パンフレット、国際公開第2004 / 110459号パンフレット、国際公開第2005 / 032527号パンフレット、および国際公開第2005 / 084295号パンフレットにおいて開示されている。

10

【0012】

国際公開第2004 / 085457号パンフレットは、17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼを阻害することができるステロイド化合物を開示している。国際公開第2006 / 003012号パンフレットは、17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ タイプ1の阻害によって影響され得るエストロゲン依存性疾患の治療に適した2 - 置換D - ホモ - エストリエン誘導体を開示している。同様に国際公開第2006 / 003013号パンフレットは、17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ タイプ1の阻害することによって影響を受けるエストロゲン依存性疾患の予防および治療のために使用可能な2 - 置換エストラトリエノンを開示している。

20

【0013】

局所的に活性なエストロゲンとして作用する15 - 置換エストロジオール類似体は、国際公開第2004 / 085345号パンフレット中提示されている。国際公開第2006 / 027347号パンフレットは、エストロゲン受容体関連疾患および生理学的状態の治療または予防のための選択的エストロゲン活性を有する15b - 置換エストロジオール誘導体を開示する。さらに、国際公開第2005 / 047303号パンフレットは、17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ タイプ1を阻害することができる3 , 15 置換エストロン誘導体を開示している。

30

【0014】

国際出願である国際公開第2008 / 034796号パンフレットは、17 - HSD のタイプ1、タイプ2またはタイプ3酵素のような17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害を必要とするステロイドホルモン依存性疾患または障害の治療および予防における使用に適したエストラトリエントリアゾールに関する。17 - HSD のタイプ3酵素の阻害剤は、国際公開第99 / 46279号パンフレット中に開示されている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】国際公開第2001 / 42181号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2003 / 022835号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2003 / 033487号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2004 / 046111号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2004 / 060488号パンフレット

50

- 【特許文献6】国際公開第2004/110459号パンフレット
 【特許文献7】国際公開第2005/032527号パンフレット
 【特許文献8】国際公開第2005/084295号パンフレット
 【特許文献9】国際公開第2004/085457号パンフレット
 【特許文献10】国際公開第2006/003012号パンフレット
 【特許文献11】国際公開第2006/003013号パンフレット
 【特許文献12】国際公開第2004/085345号パンフレット
 【特許文献13】国際公開第2006/027347号パンフレット
 【特許文献14】国際公開第2005/047303号パンフレット
 【特許文献15】国際公開第2008/034796号パンフレット
 【特許文献16】国際公開第99/46279号パンフレット

10

【非特許文献】

【0016】

【非特許文献1】Poirier D. (2003年) Curr Med Chem 10:453-77頁

【非特許文献2】Poirier D. (2010年) Expert Opin. Ther. Patents 20(9):1123-1145頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

20

本発明の目的は、エストロジールの増加したレベルに関連するおよび/または17-HSD1酵素の阻害によって治療可能な障害および疾患の治療に有用な改善された治療特性を有する新規な化合物を提供することである。本発明のさらなる目的は、17-HSD2酵素に対する阻害効果をほとんどまたは全く示さない化合物を提供することである。

【0018】

本発明の化合物は、プロドラッグとして作用することができる。マスキング部分の性質の効力により、本発明の化合物に含まれる場合、マスキングされた生物活性物質は、それを必要とする患者に送達され得る。さらに、本発明の化合物は、対応するありのままの生物学的活性実体よりも良好な溶解性および結果としてインビボでの良好な生物学的利用能を有利に示す。

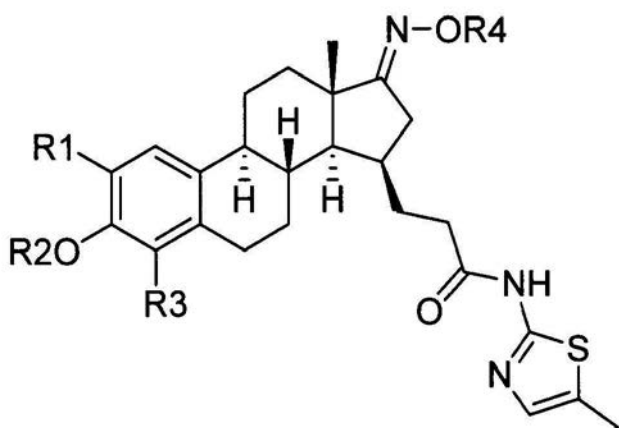
30

【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明は、従って、式(I)の新規化合物を提供し、R1、R2、R3およびR4は、請求項に定義される通りである。

【化1】



40

【0020】

50

本発明は、式 (I) で表される化合物の 1 種以上の有効量を含む医薬組成物にも関する。

【 0 0 2 1 】

さらに、本発明は、医薬としての用途のための式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 2 2 】

本発明はまた、エストロール依存性の悪性または良性の疾患および障害の治療に使用するための式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩にも関する。

【 0 0 2 3 】

最後に、本発明は、式 (I) の化合物の調製方法を提供する。

10

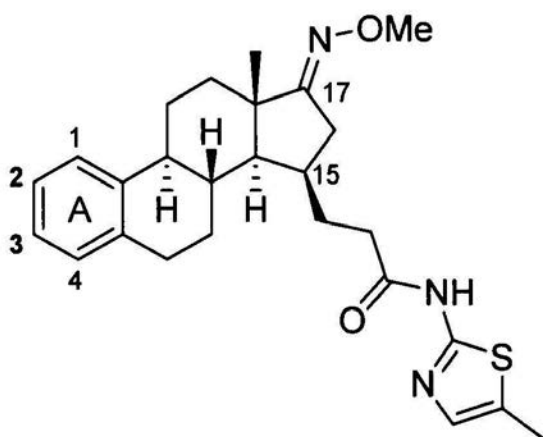
【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 4 】

本発明の詳細な記載

本発明の化合物は、エストロゲンの天然立体配置である、規定された立体化学を有するステロイド核構造を含有する。

【 化 2 】



20

本発明の化合物は、C 15 に - 配置でメチルチアゾリル側鎖を有し、A 環の特定の置換様式と一緒にあって、本発明の化合物の独創的な特性を提供する。同様に、天然のエストロン核の C - 17 カルボニル基は、C - 17 ケチミンとしてマスクされる。この特定の C - 17 部分は、本発明の化合物の代謝特性および/または阻害特性を高める。そして特に、活性実体の C - 3 O H 部分は、毒性のない保護基でマスクされて、化合物の溶解性を有利に変化させる。

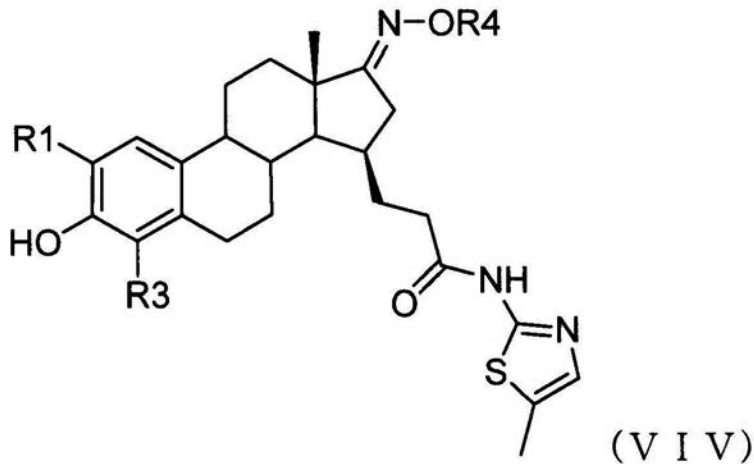
30

【 0 0 2 5 】

本発明者らは、PCT / FI 2014 / 050518 に開示されている化合物、全体の内容および開示が参照により本明細書に組み込まれる、がエストロールのレベルの増加に関連する、および/または 17 - HSD 1 酵素の阻害によって治療可能な障害および疾患の治療に有用であることを以前に示した。これらの化合物は、17 - HSD 2 酵素に対する阻害効果をほとんどまたは全く示さない。PCT / FI 2014 / 050518 に開示されたそのような化合物の特定の例は、式 (V I V) の化合物であり、

40

【化3】



10

ここで

R 1 が炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基であり；

R 3 は H またはハロゲン原子であり；および

R 4 は H または炭素原子数 1 ないし 3 のアルキル基である。

【0026】

しかし、PCT/FI2014/050518 に開示されている化合物は、水に難溶性または不溶性のいずれかであり、したがって投与経路および/または薬剤処方を制限する。例えば、経口投与の場合、PCT/FI2014/050518 に開示されている化合物は、一部の患者に深刻な副作用を引き起こす可能性のある界面活性剤で投与されなければならない。従って、生物学的利用能を改善するために水溶性化合物の開発が非常に望まれている。

20

【0027】

本発明の目的は、式(VIV)の治療効果のある活性実体を含む化合物を提供することである。本発明の一態様では、本発明の化合物は、水溶性プロドラッグ化合物である。特定の水溶性化合物は、望ましくない溶解助剤なしで経口投与することができる。

【0028】

本発明の化合物は、被験者への投与後に実質的に水不溶性の選択的 17 - HSD 1 阻害化合物に変換する。本発明の化合物は、インピボでエステラーゼによって加水分解されて活性成分を送達する。化合物はまた、そのような生物学的活性を有することもできる。したがって、本発明の化合物は、生物学的に活性な親分子を送達するだけでなく、活性実体であってもよい。以下の構造式(I)を有する本発明の化合物それ自体は 17 - HSD 1 に対して弱いまたは強いインピトロ阻害活性を示す一方で、マスクされた活性物質(VIV)は 17 - HSD 1 に対して強い阻害活性を有するが、17 - HSD 2 に対する阻害効果はほとんどまたは全く示さなかった。

30

【0029】

それ自体としてまたはハロアルキル基、ペルハロアルキル基若しくはアルコキシ基の一部として、ここでおよび以下に使用される用語“アルキル基”は、脂肪族の直鎖、分岐状もしくは環状特に、直鎖または分岐状の、指定された数の炭素原子を有する炭化水素基、例えば、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基は、アルキル部分中に 1 ないし 6 個の炭素原子を有し、したがって、たとえば、炭素原子数 1 ないし 3 のアルキル基は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピルを含み、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基はさらに分岐鎖および直鎖である n - ブチル、sec - ブチル、イソ-ブチル、tert - ブチル、ペンチルおよびヘキシルを含む。

40

【0030】

ここでおよび以下に使用される用語“ハロアルキル基”は、1つ以上の水素原子がハロゲン原子：特に I、Br、F または Cl で置き換えられている上記アルキル基のいずれか

50

を言及する。ハロアルキル基の例としては、クロロメチル、フルオロメチルおよび $-CH_2CF_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。“ペルハロアルキル基”という用語は、すべての水素原子がハロゲン原子で置換されているアルキル基を指すと理解される。好ましい例としては、トリフルオロメチル ($-CF_3$) およびトリクロロメチル ($-CCl_3$) が挙げられる。

【0031】

それ自身でまたは他の基の一部として、ここでおよび以下に使用される用語“ハロゲン原子”は、第VIIA族の元素を言及し、F、Cl、BrおよびIを意味する。

【0032】

ここでおよび以下に使用される用語“炭素原子数3ないし6のシクロアルキル基”は、3ないし6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味し、したがってシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

10

【0033】

ここでおよび以下に使用される用語“アルケニル基”は、任意の2つの炭素原子間に少なくとも1つのオレフィン性二重結合を有し、示された数の炭素原子を有する不飽和の直鎖または分岐炭化水素基であり、例えば、炭素原子数2ないし6のアルケニル基は、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルのようなアルケニル部分中に2ないし6の炭素原子を有する。好ましいアルケニル基の例には、ビニルおよびアリル基のような末端二重結合を有する線状アルケニル基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0034】

フェニル基に関連してここでおよび以下に使用される“任意に置換された”という用語は、未置換であるか、またはあらゆる利用可能な原子において結合して安定な化合物を提供する1個以上の、特に、1、2または3個の置換基で独立して置換されたフェニル基を表し、たとえば、フェニル基は、フェニル環のo-、p-またはm-位に結合した示された置換基で一度置換されていてもよい。一般に、“置換された”とは、特に断らない限り、その中に含まれる水素原子への1つ以上の結合が非水素原子への結合で置き換えられた、本明細書で定義される置換基を言及する。該置換基は、ハロゲン原子；炭素原子数1ないし4のアルキル基、特にメチル；OH；炭素原子数1ないし4のアルコキシ基、特にメトキシ；CN；NO₂；およびアセトキシ基からなる群からそれぞれ独立して選択される。好ましくは、前記フェニル基はアセトキシ基で任意に置換される。

30

【0035】

“任意の”または“任意に”は、以降に記載された事象または状況が生じ得るが、必ずしもそうである必要はないことを意味し、該記載は、該事象または状況が起こる場合および起こらない場合を含む。“含む”または“から成る”は、以降に記載される集合が他の要素を含むことができるが、必ずしも含む必要はないことを示す。

【0036】

“薬学的に許容される”という表現は、一般的に安全であり、非毒性であり、生物学的にもその他の点でも望ましくないものではない医薬組成物の調製において有用であることを意味し、家畜への使用およびヒト医薬用途の両方に有用であることを含む。

40

【0037】

“薬学的に許容される塩”という用語は、非毒性であることが知られており、医薬文献に一般に使用されている塩を言及する。典型的には、これらは、関連した化合物の酸付加塩または塩基付加塩である。

【0038】

“酸付加塩”という表現は、式(I)の化合物が形成することができる任意の非毒性の有機および無機酸付加塩を含む。適切な塩を形成する無機酸の事例には、塩化水素、臭化水素、硫酸およびリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。適切な塩を形成する有機酸の事例としては、酢酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸

50

、メタンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。ここで使用される“酸付加塩”という用語はまた、化合物およびその塩が形成することができる溶媒和物、例えば、水和物、アルコールなどを含む。これらの塩は、ラセミ化合物のキラル分割に有用な塩も含む。

【0039】

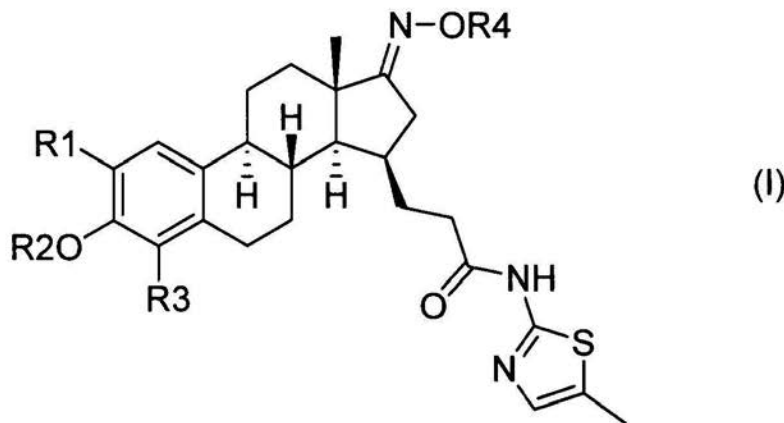
“塩基付加塩”という表現は、式(I)の化合物が形成することができる任意の非毒性塩基付加塩を含む。適切な塩基塩には、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩および亜鉛塩、特にナトリウム塩およびアンモニウム塩のような無機塩基から誘導される塩が挙げられるが、これらに限定されない。有機塩基付加塩のさらなる例としては、トリエチルアミン塩およびトリメチルアミン塩並びにコリン塩のようなトリアルキルアミンの塩が挙げられる。

10

【0040】

本発明の目的は、式(I)

【化4】



20

[式中

R1が炭素原子数1ないし6のアルキル基であり；

30

R2はSO₂OH、SO₂R'、SO₂N(R')₂、(CH₂O)_mPO(OR')₂、COOR'、C(O)N(R')₂、C(O)(CH₂)_nN(R')₂、C(O)CH₂NR'C(O)R'、C(O)CH₂NR'C(O)OR'およびC(O)R'からなる群から選択され；

R3はHまたはハロゲン原子であり；

R4はHまたは炭素原子数1ないし3のアルキル基であり；

これにより

R'はHまたは炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし3のハロアルキル基、もしくは炭素原子数1ないし3のペルハロアルキル基であるか、またはいずれかのN(R')₂の部分である場合、両方のR'はそれらが結合する窒素と一緒に、それぞれ独立してNおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含む5ないし6の脂肪族または芳香族の複素環を形成し得るか、またはR'が上記の通りである荷電したN(R')₃⁺基を形成し得；

40

R''は炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし3のハロアルキル基、炭素原子数1ないし3のペルハロアルキル基、または任意に置換されたフェニル基であり；

R'''は炭素原子数1ないし6のアルキル基；炭素原子数2ないし6のアルケニル基；(CH₂)_n炭素原子数3ないし6のシクロアルキル基；窒素原子はR'が上記の通りであるC(O)R'によって任意のN原子において任意に置換され、NおよびOからそれぞれ独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含む5ないし6の脂肪族または

50

芳香族の複素環；または任意に置換されたフェニル基であり；

mは0または1であり；

nは1または2である]で表される新規な化合物およびそれらの薬学的に許容される塩によって達成することができる。

【0041】

本発明の一態様では、R1はt-Bu基である。R1がt-Bu基である式の化合物(I)は、特に良好な17-HSD1阻害を示す。

【0042】

本発明のさらなる態様において、R4はメチル基またはエチル基であり、特にメチル基である。R4がメチル基またはエチル基、特にメチル基である式(I)の化合物は17-HSD2酵素に対する阻害効果をほとんどまたは全く示さないことを特徴とする

10

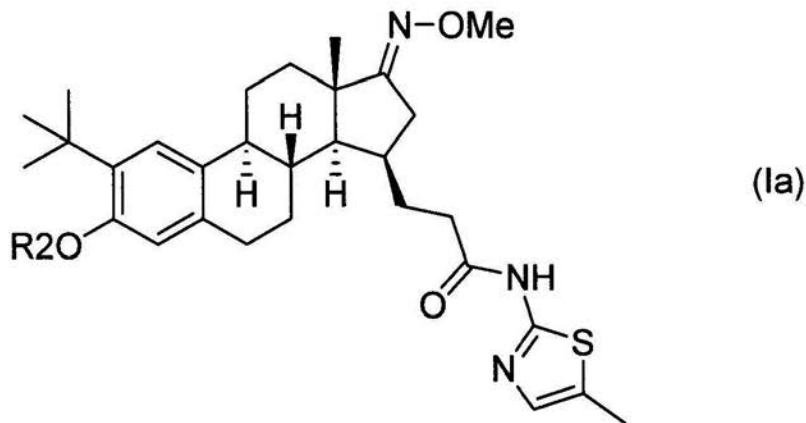
【0043】

本発明のさらなる態様では、R3はHである

【0044】

発明の特定の態様では、式(Ia)で表される式(I)の化合物

【化5】



20

[式中

R2は、SO₂OH、SO₂R'、SO₂N(R')₂、(CH₂O)_mPO(OR')₂、COOR'、C(O)N(R')₂、C(O)(CH₂)_nN(R')₂、C(O)CH₂NR'C(O)R'、C(O)CH₂NR'C(O)OR'およびC(O)R'からなる群から選択され；

30

R3はHまたはハロゲン原子であり；

R4はHまたは炭素原子数1ないし3のアルキル基であり；

これにより

R'はHまたは炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし3のハロアルキル基、もしくは炭素原子数1ないし3のペルハロアルキル基であるか、

またはいずれかのN(R')₂の部分である場合、両方のR'はそれらが結合する窒素と一緒にあって、それぞれ独立してNおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含む5ないし6の脂肪族または芳香族の複素環を形成し得るか、またはR'が上記の通りである荷電したN(R')₃⁺基を形成し得；

40

R''は炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし3のハロアルキル基、炭素原子数1ないし3のペルハロアルキル基、または任意に置換されたフェニル基であり；

R'''は炭素原子数1ないし6のアルキル基；炭素原子数2ないし6のアルケニル基；(CH₂)_n炭素原子数3ないし6のシクロアルキル基；窒素原子はR'が上記の通りであるC(O)R'によって任意のN原子において任意に置換され、NおよびOからそれぞれ独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含む5ないし6の脂肪族または

50

芳香族の複素環；または任意に置換されたフェニル基であり；

mは0または1であり；

nは1または2である]またはそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【0045】

本発明のさらなる態様では、 $(CH_2O)_mPO(OR')_2$ 、 $C(O)(CH_2)_nN(R')_2$ 、 $C(O)CH_2NR'C(O)R'$ および $C(O)CH_2NR'C(O)OR'$ からなる群から選択されるR₂である式(I)および(Ia)の化合物が提供される。

好ましくは、R₂が $C(O)(CH_2)_nN(R')_2$ である式(I)と(Ia)の化合物である。これらの化合物は、水溶性を示す。

【0046】

さらに好ましくは、R₂が $(CH_2O)_mPO(OR')_2$ 、R'がHまたは炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし3のハロアルキル基、もしくは炭素原子数1ないし3のペルハロアルキル基であり、かつ、mは0または1である式(I)および(Ia)の化合物である。これらの化合物は、以下に示すように、特に良好な水溶性を示す。

【0047】

本発明の1つの態様において、

化合物1 リン酸モノ-{(13S, 15R)-2-tert-ブチル-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-[2-(5-メチルチアゾール-2-イルカルバモイル)エチル-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル}エステル；

化合物2 (13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル (tert-ブトキシカルボニル)グリシン酸塩；

化合物3 (13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル グリシン酸塩；

化合物4 (13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル ジメチルグリシン酸塩；

化合物5 (13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル N-tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン酸塩；

化合物6 (13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル メチルグリシン酸塩；

化合物7 (13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル 2-モルホリノ酢酸塩；

化合物8 (13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシ

10

20

30

40

50

イミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル トリエチルグリシン酸塩, 塩化物塩;

化合物 9 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル イソプロピルグリシン酸塩;

化合物 10 酢酸 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 13 - メチル - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 15 - [2 - (5 - メチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - エチル] - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル エステル;

化合物 11 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル 硫酸水素塩;

化合物 12 (13S, 15R, E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (メトキシイミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル スルファミン酸塩;

化合物 13 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル 3 - シクロペンチルプロピオン酸塩;

化合物 14 ジ - tert - ブチル ((13S, 15R, E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (メトキシイミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) オキシ) - メチル) リン酸塩;

化合物 15 ((13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) オキシ) - メチル) リン酸二水素塩;

化合物 16 tert - ブチル ((13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) 炭酸塩;

化合物 17 1 - (tert - ブチル) 2 - ((13S, 15R, E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (メトキシイミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸塩;

化合物 18 (13S, 15R, E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (メトキシイミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル プロリン酸塩;

10

20

30

40

50

からなる群から選択される式 (I) の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 4 8 】

本発明の好ましい態様では、

化合物 1 リン酸モノ - { (1 3 S , 1 5 R) - 2 - tert - ブチル - 1 7 [(E) - メトキシイミノ] - 1 3 - メチル - 1 5 - [2 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) エチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル } エステル ;

化合物 2 (1 3 S , 1 5 R) - 2 - (tert - ブチル) - 1 7 [(E) - メトキシイミノ] - 1 3 - メチル - 1 5 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル (tert - ブトキシカルボニル) グリシン酸塩 ;

化合物 3 (1 3 S , 1 5 R) - 2 - (tert - ブチル) - 1 7 [(E) - メトキシイミノ] - 1 3 - メチル - 1 5 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル グリシン酸塩 ;

化合物 4 (1 3 S , 1 5 R) - 2 - (tert - ブチル) - 1 7 [(E) - メトキシイミノ] - 1 3 - メチル - 1 5 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル ジメチルグリシン酸塩 ;

化合物 5 (1 3 S , 1 5 R) - 2 - (tert - ブチル) - 1 7 [(E) - メトキシイミノ] - 1 3 - メチル - 1 5 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル N - tert - ブトキシカルボニル) - N - メチルグリシン酸塩 ;

化合物 6 (1 3 S , 1 5 R) - 2 - (tert - ブチル) - 1 7 [(E) - メトキシイミノ] - 1 3 - メチル - 1 5 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル メチルグリシン酸塩 ;

化合物 7 (1 3 S , 1 5 R) - 2 - (tert - ブチル) - 1 7 [(E) - メトキシイミノ] - 1 3 - メチル - 1 5 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル 2 - モルホリノ酢酸塩 ;

化合物 8 (1 3 S , 1 5 R) - 2 - (tert - ブチル) - 1 7 [(E) - メトキシイミノ] - 1 3 - メチル - 1 5 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル トリエチルグリシン酸塩 , 塩化物塩 ;

化合物 9 (1 3 S , 1 5 R) - 2 - (tert - ブチル) - 1 7 [(E) - メトキシイミノ] - 1 3 - メチル - 1 5 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル イソプロピルグリシン酸塩 ;

化合物 1 4 ジ - tert - ブチル ((((1 3 S , 1 5 R , E) - 2 - (tert - ブチル) - 1 7 - (メトキシイミノ) - 1 3 - メチル - 1 5 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 -

10

20

30

40

50

イル)オキシ)-メチル)リン酸塩;

化合物15 ((13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-(5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル)オキシ)-メチルリン酸二水素塩;

化合物17 1-(tert-ブチル)2-((13S, 15R, E)-2-(tert-ブチル)-17-(メトキシイミノ)-13-メチル-15-(3-(5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル)ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸塩;

化合物18 (13S, 15R, E)-2-(tert-ブチル)-17-(メトキシイミノ)-13-メチル-15-(3-(5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル プロリン酸塩;

からなる群から選択される式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩に関する。

【0049】

本発明の別の態様は、

化合物1 リン酸モノ-{(13S, 15R)-2-tert-ブチル-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-[2-(5-メチルチアゾール-2-イルカルバモイル)]エチル-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル}エステル;

化合物1a リン酸モノ-{(13S, 15R)-2-tert-ブチル-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-[2-(5-メチルチアゾール-2-イルカルバモイル)]エチル-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル}エステル二ナトリウム塩;

化合物2 (13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-(5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル (tert-ブトキシカルボニル)グリシン酸塩;

化合物3a (13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-(5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル グリシンエステルトリフルオロ酢酸塩;

化合物3b (13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-(5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル グリシンエステル塩酸塩;

化合物4 (13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-(5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル ジメチルグリシン酸塩;

化合物4a (13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-(5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ

10

20

30

40

50

) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル ジメチルグリシンエステル塩酸塩 ;

化合物 5 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル N - tert - ブトキシカルボニル) - N - メチルグリシン酸塩 ;

化合物 6 a (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル メチルグリシンエステル塩酸塩 ;

化合物 7 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル 2 - モルホリノ酢酸塩 ;

化合物 8 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル トリエチルグリシン酸塩, 塩化物塩 ;

化合物 9 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル イソプロピルグリシン酸塩 ;

化合物 9 a (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル イソプロピルグリシンエステル塩酸塩 ;

化合物 10 酢酸 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 13 - メチル - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 15 - [2 - (5 - メチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - エチル] - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル エステル ;

化合物 11 a (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル 硫酸水素塩、トリエチルアンモニウム塩 ;

化合物 12 (13S, 15R, E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (メトキシイミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル スルファミン酸塩 ;

化合物 13 (13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル 3 - シクロペンチル

10

20

30

40

50

プロピオン酸塩；

化合物 14 ジ - tert - ブチル (((13 S , 15 R , E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (メトキシイミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) オキシ) - メチル) リン酸塩；

化合物 15 (((13 S , 15 R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) オキシ) - メチル) リン酸二水素塩；

10

化合物 15 a (((13 S , 15 R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) オキシ) - メチル) 二水素リン酸二ナトリウム塩；

化合物 16 tert - ブチル ((13 S , 15 R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) 炭酸塩；

20

化合物 18 a (13 S , 15 R , E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (メトキシイミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル プロリンエステル 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩；および

化合物 18 b (13 S , 15 R , E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (メトキシイミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル プロリンエステル塩酸塩；

30

からなる群から選択される式 (I) の化合物に関する。

【実施例】

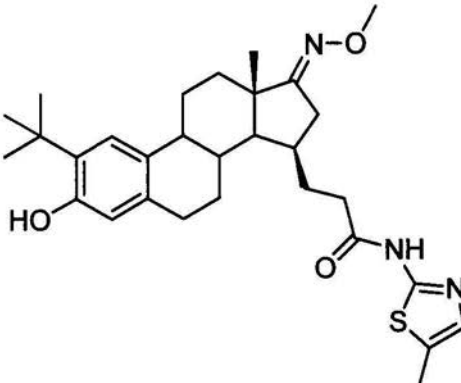
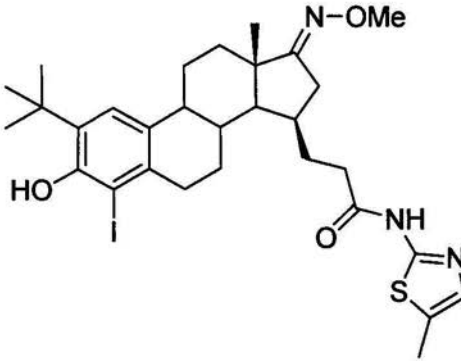
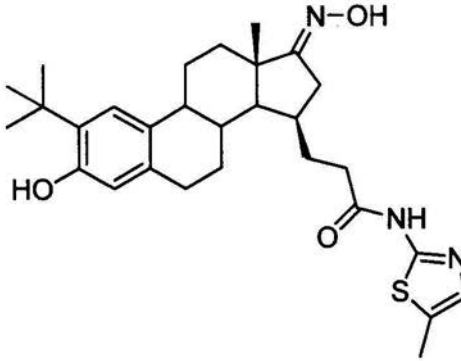
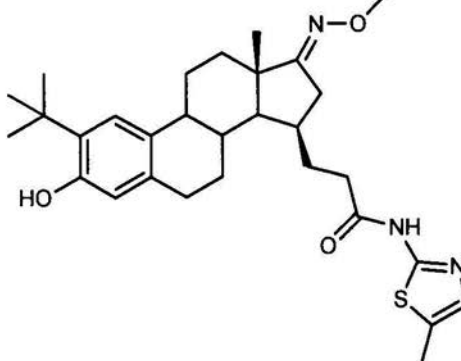
【0050】

式 (V I V) の治療効果のある活性実体の例

式 (I) の化合物から遊離される活性種の代表的な例を第 1 表に示す。

【表 1】

第 1 表：

VIV-1		10
VIV-2		20
VIV-3		30
VIV-4		40

【 0 0 5 1 】

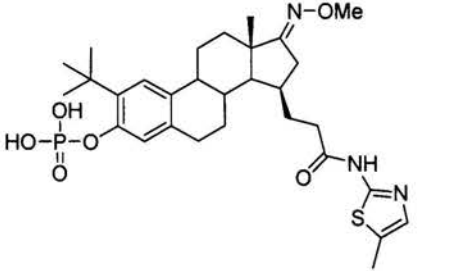
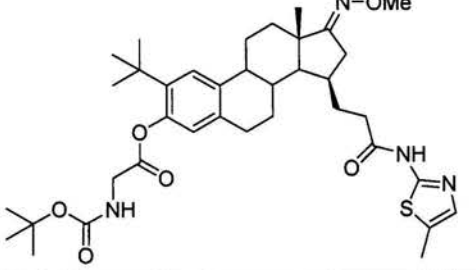
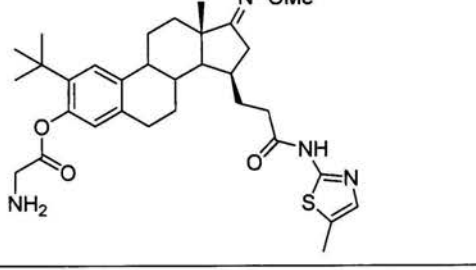
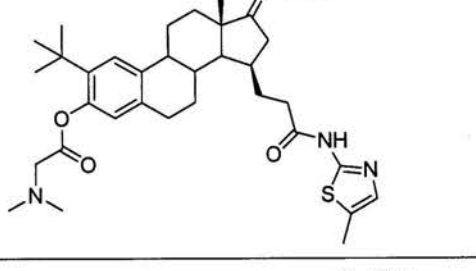
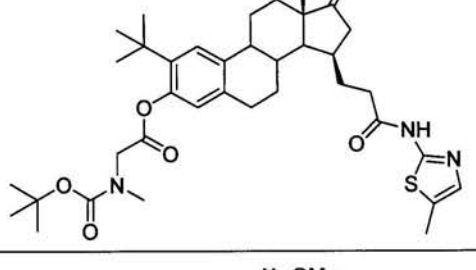
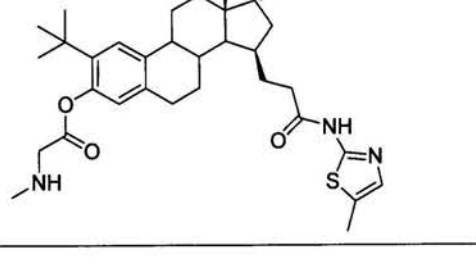
本発明の実施例

式 (I) の化合物の代表例を第 2 表に示す。

50

【表 2】

第2表：式（I）の化合物の例

1	
2	
3	
4	
5	
6	

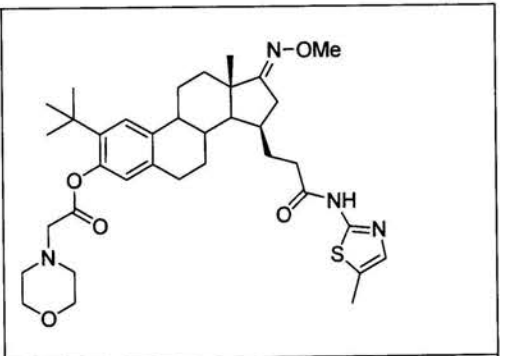
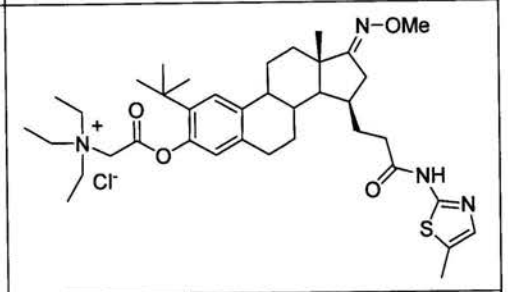
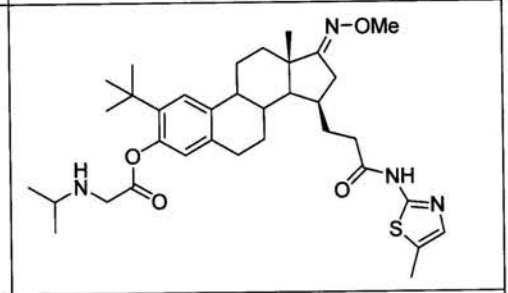
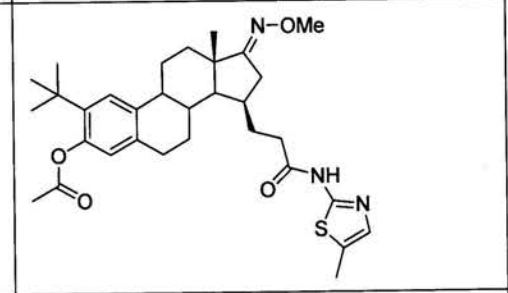
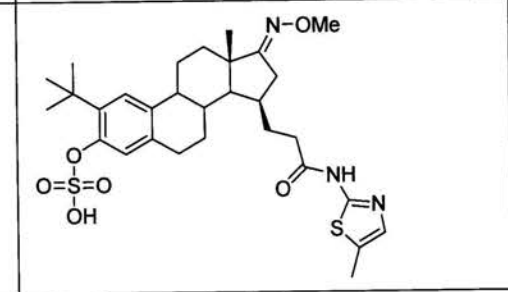
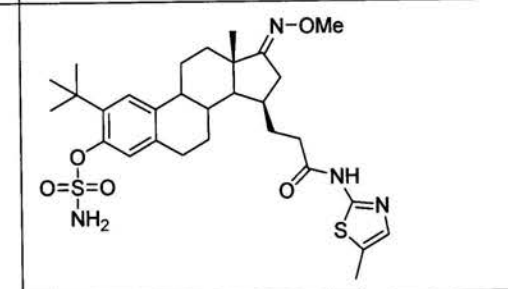
10

20

30

40

【表 3】

7	
8	
9	
10	
11	
12	

10

20

30

40

【表 4】

13	
14	
15	
16	
17	
18	

10

20

30

40

一般的調製方法

本発明の化合物は、当該技術分野で公知の方法によって調製することができる。以下の実施例は、式(I)の化合物の調製を説明する。

【0053】

一般情報

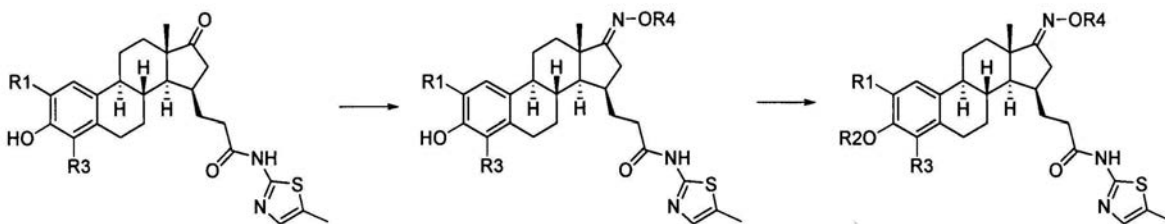
市販グレードの試薬および溶媒は、さらに精製することなく使用された。薄層クロマトグラフィー(TLC)をMerck-plate;事前に被覆されたアルミニウムシートで実施した。プレートの可視化は以下の技術で行われた:1)紫外線照射(254nm)、2)プレートをアニスアルデヒドまたはパニリン溶液に浸漬してから加熱する。示された溶媒を用いてBruker DPX(200MHz)分光計で¹H-NMRスペクトルは測定された。

10

【0054】

本発明の化合物は、R₂がHである対応するC-17カルボニル誘導体を、次いでR₂をアルキル基に必要な誘導体化およびC₃-OH基の修飾から製造することができる。

【化6】



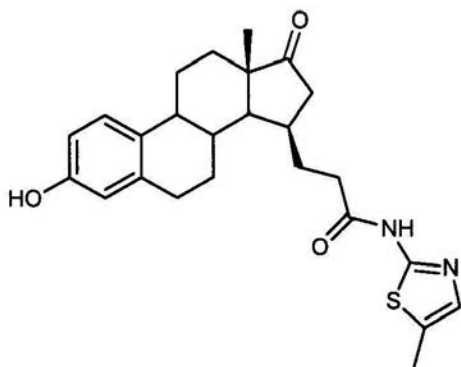
20

【0055】

合成出発物質および前駆体の調製

化合物VII

【化7】



30

化合物VIIは、Messinger et al. Mol Cell Endocrinol. 2009 (301) 216-224. に開示されているように合成することができる。エストロンから出発する化合物VIIの詳細な合成は、Solvay PharmaceuticalsのPCT出願 国際公開第2005/047303号パンフレットおよび国際公開第2006/125800号パンフレットに記載されている。

40

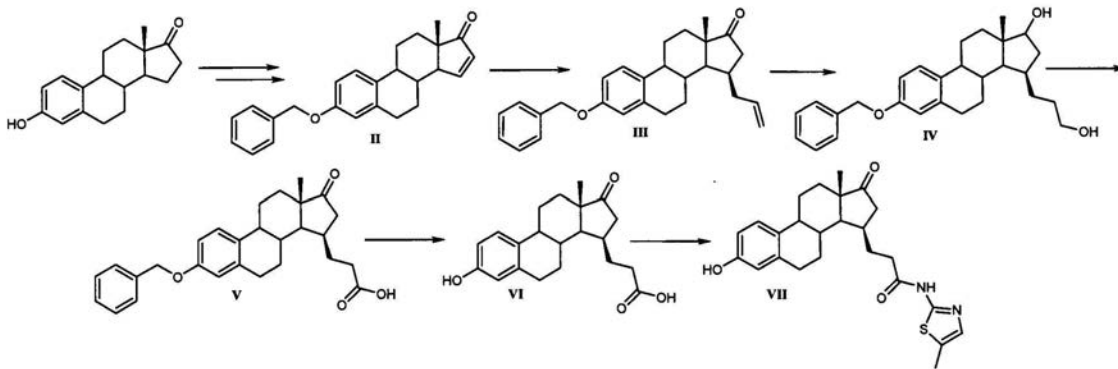
【0056】

ベンジル-C₁₅-C₁₆-デヒドロエストロンIIを以前に記載された方法に従ってエストロンから5段階で調製した。化合物IIを-78℃中、ヨウ化第一銅および塩化リチウムの存在下、アリル系グリニャール試薬で処理した。化合物IIIへのボランテトラヒドロフラン錯体による室温でのヒドロホウ素化、それに続いてアルカリ条件下での過酸化水素の酸化は、ジオールIVを90%以上の収率で生成した。アセトン-水中でのジョーンズ酸化により、酸Vが得られ、触媒としてPd/Cを使用した水素化による脱ベンジル化されることで化合物VIになった。最後の工程は、-チアゾールVIIを与えるア

50

ミド形成であった。鍵前駆体、すなわちエストロンからのフェノール性チアゾールVIIの合成を下記に示す。

【化8】



10

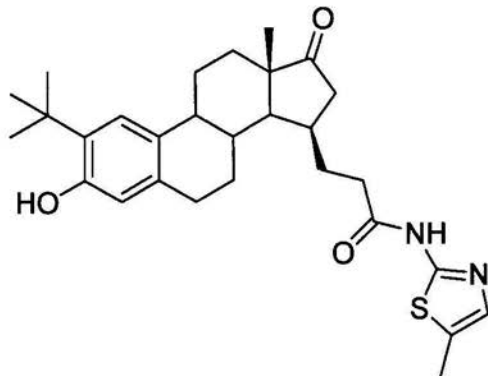
【0057】

化合物VII-1

3 - ((1 3 S , 1 5 R) - 2 - (tert - ブチル) - 3 - ヒドロキシ - 1 3 - メチル - 1 7 - オキシ - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 1 5 - イル) - N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) プロパンアミド ;

20

【化9】



30

乾燥ジクロロメタン中の化合物VII (2 . 0 g 、 1 0 0 m o l %) の攪拌懸濁液に、tert - ブタノール (1 . 5 m l) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (3 . 2 m l) が室温に加え、反応をTLCで追跡した。混合物を室温で一晩攪拌し、追加量の三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (1 m l) およびtert - ブタノール (5 0 0 μ l) を添加した。得られたオレンジ色の溶液を3時間攪拌した後、水 (4 0 m l) およびDCM (4 0 m l) を注意深く添加した。層を分離し、水層をDCM (3 × 3 0 m l) で抽出した。合一した有機層を水 (3 × 3 0 m l) 、飽和NaHCO₃水溶液 (3 0 m l) および食塩水 (3 × 3 0 m l) で洗浄した。溶媒を蒸発させ、沈殿物をヘプタンで洗浄して1 . 8 g の生成物VII-1を得た (収率 8 0 %) 。

40

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 0 . 9 7 (s , 3 H) , 1 . 2 - 1 . 4 5 (m , 1 2 H) , 1 . 5 - 2 . 4 (m , 1 6 H) , 2 . 6 - 2 . 9 5 (m , 2 H) , 6 . 4 7 (s , 1 H) , 7 . 0 1 (s , 1 H) , 7 . 1 1 (s , 1 H) , 8 . 9 7 (s , 1 H) , 1 1 . 9 2 (s , 1 H 、 - NH) 。 MS m / z (TOF ES +) : 5 1 7 (M + Na) 。

【0058】

C - 1 7 (アルキル) オキシムの合成

C - 1 7 メチルオキシムの調製のための一般的な方法 :

窒素雰囲気下、エタノール (3 m l) とTHF (2 m l) の混合物にケトン (0 . 3 m o l) を溶解した。ピリジン (1 . 5 m m o l) およびメトキシルアミン塩酸塩 (0 .

50

9 mmol) をこの溶液に添加した。反応混合物を 1 ないし 2 時間還流した。溶媒を蒸発させた。水を加え、生成物をろ過するか、または酢酸エチルで抽出し、希塩酸で洗浄し、最後に水で洗浄した。必要であれば、フラッシュクロマトグラフィーによりオキシムをさらに精製した。

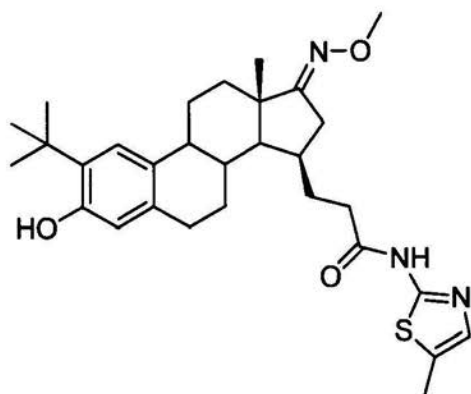
【0059】

化合物 V I V - 1

3 - { (1 3 S , 1 5 R) - 2 - tert - ブチル - 3 - ヒドロキシ - 1 7 - [(E) - メトキシイミノ] - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 1 5 - イル } - N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) プロパンアミド

10

【化 1 0】



20

化合物 V I I I - 1 を出発物質として使用し、C - 1 7 メチルオキシムの調製で記載した方法によって調製することで V I V を定量的収率で与えた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$) : 1 . 0 9 (s , 3 H) , 1 . 3 - 2 . 9 (m , 3 3 H) , 3 . 8 5 (s , 3 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 7 . 0 7 (s , 1 H) , 7 . 1 7 (s , 1 H) , 1 2 . 3 4 (b r , 1 H) 。 MS m/z (TOF ES +) : 5 4 6 (M + Na) 。

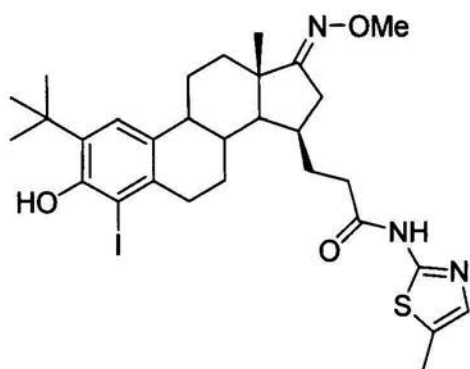
30

【0060】

化合物 V I V - 2

3 - ((1 3 S , 1 5 R , E) - 2 - (tert - ブチル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ヨード - 1 7 - (メトキシイミノ) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 1 5 - イル) - N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) プロパンアミド

【化 1 1】



40

化合物 V I V - 1 (1 0 0 m g 、 0 . 1 9 1 m m o l 、 1 0 0 m o l %) および p - T s O H (3 3 m g 、 1 0 0 m o l %) を乾燥 A C N (2 m l) に溶解し、室温で 1 5 分

50

間攪拌した。N - ヨードスクシンイミド (5 2 m g 、 0 . 2 2 9 m m o l 、 1 2 0 m o l %) を少しずつ加えた。反応物を室温で 2 . 5 時間攪拌し、追加量の N - ヨードスクシンイミド (2 4 m o l %) を添加した。攪拌を室温で一晩続けた。水を添加し (5 m l) 、 pH が 8 になるまで 1 0 % N a ₂ C O ₃ を添加した。生成物を E t O A c (3 × 1 0 m l) で抽出した。合一した有機層を 1 0 % N a ₂ S O ₃ 、水および食塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。溶媒を蒸発させた。粗生成物 (1 2 3 m g) をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。化合物 V I V - 2 の収量は 8 0 m g であった。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1 . 0 2 (s , 3 H) , 1 . 3 3 (s , 9 H) , 1 . 2 0 - 2 . 8 0 (m , 2 1 H) , 3 . 7 3 (s , 3 H) , 7 . 1 1 (s , 1 H) , 7 . 1 4 (s , 1 H) , 7 . 9 7 (s , 1 H) , 1 1 . 9 0 (b r s , 1 H) 。

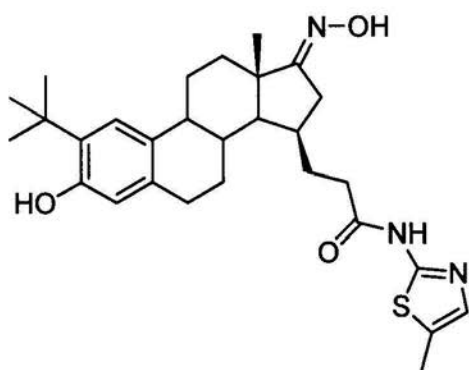
10

【 0 0 6 1 】

化合物 V I V - 3

3 - { (1 3 S , 1 5 R) - 2 - tert - ブチル - 3 - ヒドロキシ - 1 7 - [(E) - エトキシイミノ] - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 1 5 - イル } - N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) プロパンアミド

【 化 1 2 】



20

化合物 V I I I - 1 を出発物質として、ヒドロキシルアミン塩酸塩を試薬として使用し、上記の一般的な方法を用いて 9 5 % の収率で調製した。

30

¹H - NMR (C D C l ₃ + M e O H - d ₄) : 1 . 1 1 (s , 3 H) , 1 . 3 - 3 . 1 (m , 3 4 H) , 6 . 4 6 (s , 1 H) , 7 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 1 5 (s , 1 H) . M S m / z (T O F E S +) : 5 3 2 (M + N a) 。

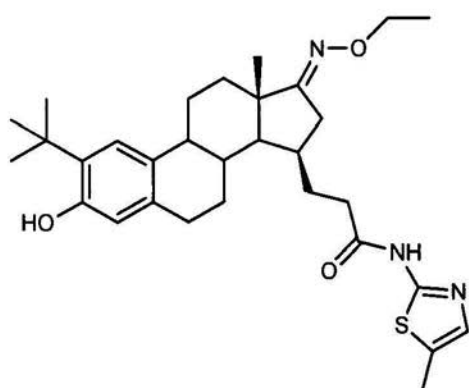
【 0 0 6 2 】

化合物 V I V - 4

3 - { (1 3 S , 1 5 R) - 2 - tert - ブチル - 1 7 - [(E) - エトキシイミノ] - 3 - ヒドロキシ - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 1 5 - イル } - N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) プロパンアミド

40

【化 1 3】



10

VIII - 1 (700 mg、100 mol%) および EtOH (無水) (30 ml) の懸濁液に、エチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (670 mg、500 mol%)、続いてピリジン (1.52 g、1200 mol%) を加えた。得られた溶液を3時間還流し、溶媒を蒸発させた。残渣に水を加えた。水層を EtOAc で抽出した。合一した有機層を水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をヘプタンで粉砕した。生成物の収率は87%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.2 - 2.8 (m, 18H), 2.33 (s, 3H), 3.99 (q, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.91 (s, 1H)。MS m/z (TOF ES^+): 560 ($\text{M} + \text{Na}$), 538 ($\text{M} + 1$)。

20

【0063】

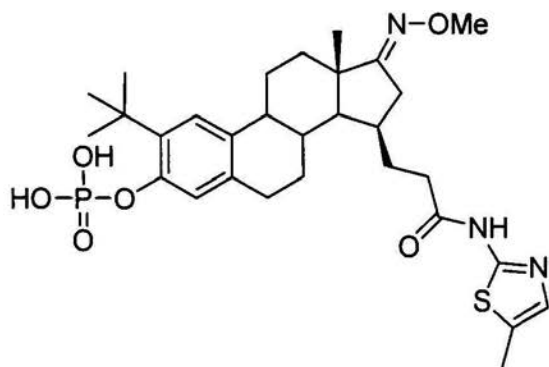
C - 3 誘導体の合成

化合物 1

リン酸モノ - { (13S, 15R) - 2 - tert - ブチル - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - [2 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イルカルバモイル) エチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル } エステル

30

【化 1 4】



40

IV - 1 (5.0 g、100 mol%) を乾燥 THF (75 ml) に溶解した。そこにピリジン (800 mol%) を加えた後、オキシ塩化リン (800 mol%) を滴下した。反応が完了するまで、溶液を窒素下室温で一晩攪拌した。翌日、溶液を冷却し、200 ml の水を注意深く加えた。攪拌を一晩続けた。THF を蒸発させた。THF 蒸発後の沈殿溶液を水 (~200 ml) で希釈し、白色リン酸塩沈殿が完了するまで 6N HCl 溶液 (~20 ml) を添加した。固体物質を濾過し、濾液が中性になるまで多量の水

50

で注意深く洗浄した。粗生成物をトルエンおよびエタノールと共蒸発させた。リン酸エステルを真空中で注意深く乾燥させた。1の収率は2.6gであった。収率90%。

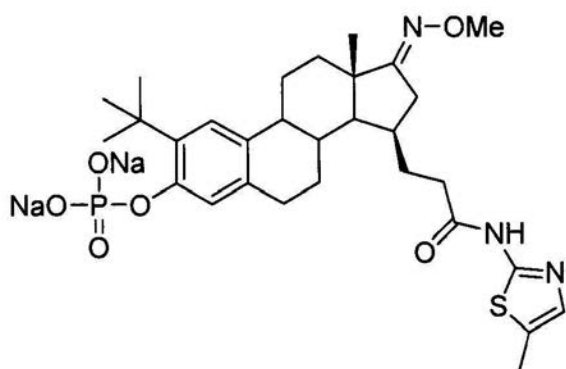
^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.04 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.48 - 2.90 (m, 23H), 3.73 (s, 3H), 7.11 - 7.15 (3H), 11.92 (br s, 1H). ^{31}P -NMR (DMSO- d_6): -7.04. MS m/z (TOF ES+): 604 (M+H).

【0064】

化合物 1a

リン酸モノ-{(13S, 15R)-2-tert-ブチル-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-[2-(5-メチルチアゾール-2-イルカルバモイル)]エチル-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル}エステル二ナトリウム塩

【化15】



乾燥した1(2.2g、3.6mmol)を無水エタノール(35ml)に溶解し、次いで無水エタノール(5ml)に溶かしたNaOH(400mol%)の濾液を添加した。窒素下室温で2時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。沈殿物をEt₂OおよびEt₂O:EtOH(4:1)で数回洗浄した。1aの収量は2.31g; 収率98%。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.11 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.60 - 2.95 (m, 22H), 3.79 (s, 3H), 7.05 (d, 2H), 7.49 (s, 1H). ^{31}P -NMR (MeOH- d_4): -0.41. MS m/z (TOF ES+): 604 [(M-2Na)+H]⁺.

【0065】

化合物 2

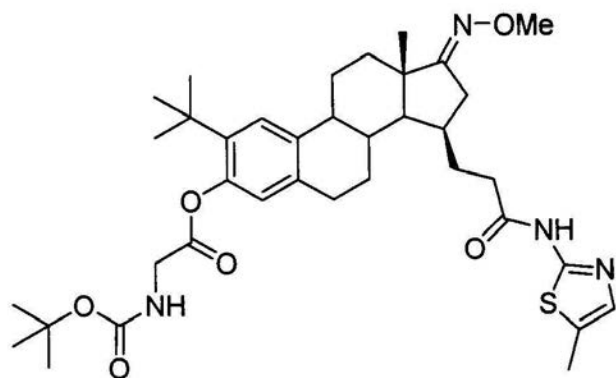
(13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル (tert-ブトキシカルボニル) グリシン酸塩

10

20

30

【化 16】



10

VIV-1 (500 mg、0.95 mmol、100 mol %) を乾燥 DCM (10 ml) に室温で溶解した。ピリジン (154 μ l、1.91 mmol、200 mol %)、BOC-グリシン (184 mg、1.05 mmol、110 mol %) および DCC (236 mg、1.15 mmol、120 mol %) を加えた。反応物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。さらにDCC (59 mg、30 mol %) を加え、攪拌を一晩続けた。さらに追加でBOC-グリシン (184 mg、110 mol %) およびDCC (177 mg、90 mol %) を添加し、攪拌を7時間続けた。DHUを濾過し、DCMで洗浄した。水 (30 ml) を加え、層を分離した。水層をDCM (3 \times 20 ml) で洗浄した。合一した有機層を1N HCl (5 \times 20 ml)、水 (3 \times 30 ml) および食塩水 (2 \times 30 ml) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。粗生成物 (1.0 g) を、溶離液としてDCM:MeOH 99:1を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物の量は670 mgであった。

20

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.05 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 1.10 - 2.90 (m, 22H), 3.73 (s, 3H), 3.95 - 3.98 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 11.90 (br s, 1H)。

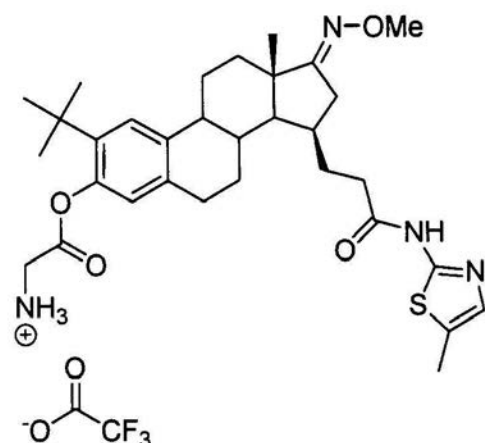
【0066】

化合物 3a

30

(13S, 15R) - 2 - (tert-ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル グリシンエステルトリフルオロ酢酸塩

【化 17】



40

2 (450 mg) を乾燥 DCM (6 ml) に溶解した。TFA (1.2 ml) を氷冷し

50

た反応混合物に窒素雰囲気下で注意深く添加した。反応物を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、トルエンとの共蒸発を2回行った。粗生成物をEt₂O(5ml)で粉砕した。沈殿物を濾過し、Et₂O(2×2ml)で洗浄して400mgの生成物を得た。

¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆) ppm 1.06(s, 3H), 1.28(s, 9H), 1.10-2.90(m, 21H), 3.74(s, 3H), 4.19(m, 2H), 6.76(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.28(s, 1H), 8.42(br s, 2H), 11.92(br s, 1H)。

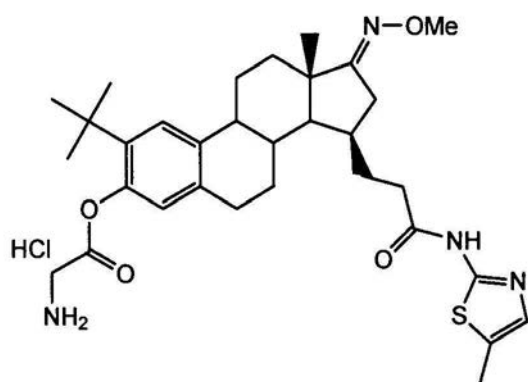
【0067】

化合物3b

10

(13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル グリシンエステル塩酸塩；

【化18】



20

2(300mg, 0.52mmol)を、20滴のMeOHを含む無水EtOH(10ml)に溶解した。2M HCl(430μl)を窒素雰囲気下に加え、反応を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、トルエンと共蒸発させた。粗生成物をEtOAc(3×1ml)で粉砕し、濾過し、EtOAc(1ml)で洗浄した。生成物の量は160mgであった

30

¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆) ppm 1.06(s, 3H), 1.28(s, 9H), 1.10-2.90(m, 21H), 3.74(s, 3H), 4.17(m, 2H), 6.77(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.27(s, 1H), 8.53(br s, 2H), 11.93(br s, 1H). MS m/z(TOF ES+): 603(-HCl+Na), 581(-HCl; M+H)。

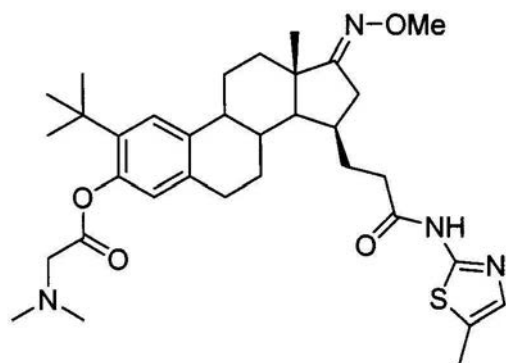
【0068】

化合物4

40

(13S, 15R)-2-(tert-ブチル)-17[(E)-メトキシイミノ]-13-メチル-15-(3-((5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル ジメチルグリシン酸塩

【化 19】



10

4は、DMAP (30 mol %) を添加したVIV-1を出発物質として使用し、化合物2で記載したDCC法を用いて調製した。反応混合物をシュウ酸で処理し、沈殿したDHUを濾別した。生成物は、2で記載した抽出後に定量的収率で単離した。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.04 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.40 - 2.90 (m, 27H), 3.46 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 11.89 (br s, 1H)。

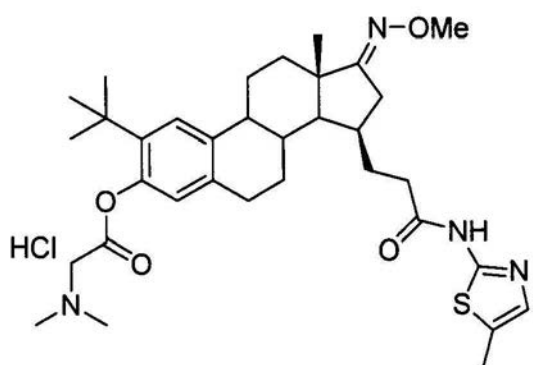
20

【0069】

化合物 4 a

(13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル ジメチルグリシンエステル塩酸塩

【化 20】



30

ジメチルグリシン誘導体4 (2.9 g, 4.8 mmol) をEtOAc (20 ml) に溶解した。EtOAc (10 ml) に濃HCl (1.5 ml) を溶かし、窒素雰囲気下で反応混合物に滴下し、室温で10分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、トルエンと共蒸発させた。粗生成物をEtOAc (3 × 1 ml) で粉砕し、濾過し、少量のEtOAcで数回洗浄した。生成物の量は2.53 gであった；収率82%。

40

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.05 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.48 - 2.45 (m, 18H), 2.60 - 2.82 (m, 3H), 2.92 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.59 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 10.70 (br, 1H), 11.98 (br s, 1H)。MS m/z (TOF ES+) : 609 [(M - HCl) + H]⁺。

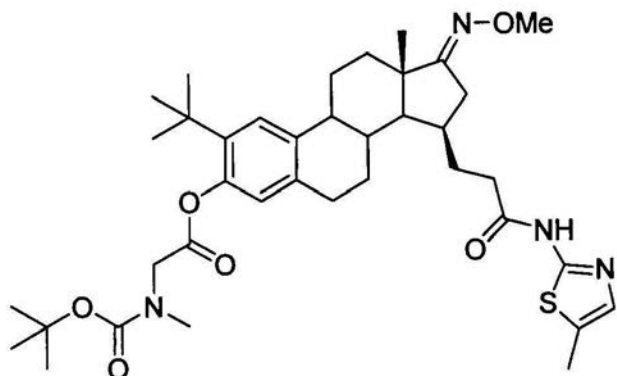
【0070】

化合物 5

50

(13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル N - tert - ブトキシカルボニル) - N - メチルグリシン酸塩

【化 2 1】



10

5 は、DMAP (30 mol %) を添加した VIV - 1 を出発物質として使用し、化合物 2 で記載した DCC 法を用いて調製した。反応混合物をシュウ酸で処理し、沈殿した DHU を濾別した。抽出後、生成物を収率 74 % で単離した。

20

^1H - NMR (DMSO - d_6) : 1.04 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.47 - 2.93 (m, 22H), 3.73 (s, 3H), 4.28 (d, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 11.90 (br s, 1H)。

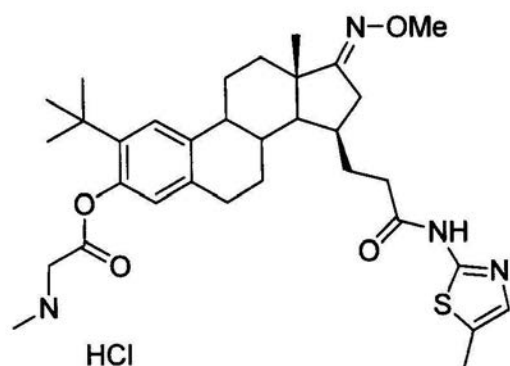
【0071】

化合物 6 a

(13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル メチルグリシンエステル塩酸塩

30

【化 2 2】



40

塩酸塩調製のために HCl - EtOAc 溶液を用いることにより化合物 3 b に使用された方法に従って 73 % の収率で調製した。

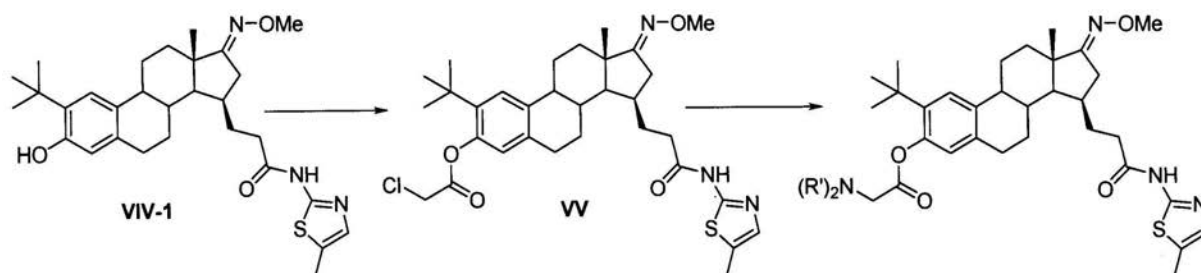
^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6) ppm 1.05 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.60 - 2.45 (m, 21H), 3.73 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 4.32 (br s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 9.44 (br s, 1H), 11.96 (br s, 1H)。

【0072】

50

C 3 C (O) (C H ₂) N (R ') ₂ - 誘導体の合成

【化 2 3】



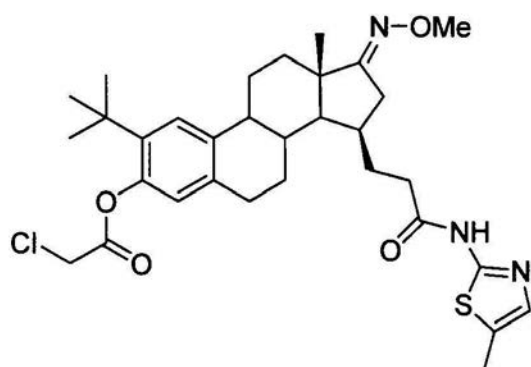
10

【 0 0 7 3】

化合物 V V - 1

(1 3 S , 1 5 R) - 2 - (tert - ブチル) - 1 7 [(E) - メトキシイミノ] - 1 3 - メチル - 1 5 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7、8、9、11、12、13、14、15、16、17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル 2 - クロロ酢酸塩

【化 2 4】



20

V I V - 1 (5 0 0 m g、0 . 9 5 m m o l、1 0 0 m o l %) を乾燥 D C M (5 m l) に溶解し、窒素雰囲気下でピリジン (2 3 0 μ l、2 . 9 m m o l、3 0 0 m o l %) を加えた。反応混合物を氷浴で冷却し、乾燥 D C M (2 m l) に溶解したクロロアセチルクロリド (2 3 0 μ l、2 . 9 m m o l、3 0 0 m o l %) を滴下した。氷浴中で攪拌を 2 . 5 時間続けた。反応混合物を D C M (1 0 m l) および水 (2 0 m l) で希釈し、生成物を有機相中に抽出した。水相を D C M (3 × 5 m l) で抽出した。有機相を合一し、1 N H C l (3 0 m l)、1 N N a O H (3 × 2 0 m l)、水 (3 × 5 0 m l)、最後に食塩水 (3 0 m l) で洗浄した。粗生成物 5 5 0 m g (9 6 %) を精製せずにさらなる反応に使用した。

30

¹H N M R (2 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 0 5 (s , 3 H) , 1 . 2 5 (s , 9 H) , 1 . 4 0 - 2 . 8 0 (m , 2 1 H) , 3 . 7 4 (s , 3 H) , 4 . 7 2 (s , 2 H) , 6 . 8 0 (s , 1 H) , 7 . 1 1 (s , 1 H) , 7 . 2 5 (s , 1 H) , 1 1 . 9 1 (b r s , 1 H) 。

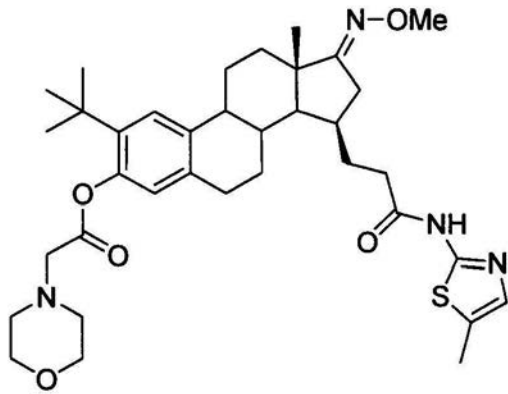
40

【 0 0 7 4】

化合物 7

(1 3 S , 1 5 R) - 2 - (tert - ブチル) - 1 7 [(E) - メトキシイミノ] - 1 3 - メチル - 1 5 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7、8、9、11、12、13、14、15、16、17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル 2 - モルホリノ酢酸塩

【化 2 5】



10

VV (200 mg、0.33 mmol、100 mol %) を乾燥 THF (4 ml) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (150 mg、1.0 mmol、300 mol %) を加え、室温、窒素下で1時間攪拌した。次に、反応混合物を氷浴で冷却し、モルホリン (43 μ L、0.50 mmol、150 mol %) を THF (1 ml) に溶解して滴下した。氷浴で1時間、次いで室温で2時間攪拌を続けた。溶媒を蒸発させ、沈殿物を EtOAc (10 ml) に溶解し、反応混合物を氷冷した 0.1 N HCl 溶液に注いだ。相を分離した。水相を EtOAc (3 \times 5 ml) で抽出した。有機相を合一し、水 (3 \times 30 ml)、最後に食塩水 (3 \times 20 ml) で洗浄した。MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を蒸発させて、生成物 192 mg を得た；収率は 89 % であった。

20

¹H NMR (200 MHz、DMSO-d₆) ppm 1.05 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.40 - 2.92 (m, 28H), 3.73 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 10.67 (br s, 1H), 11.96 (br s, 1H)。

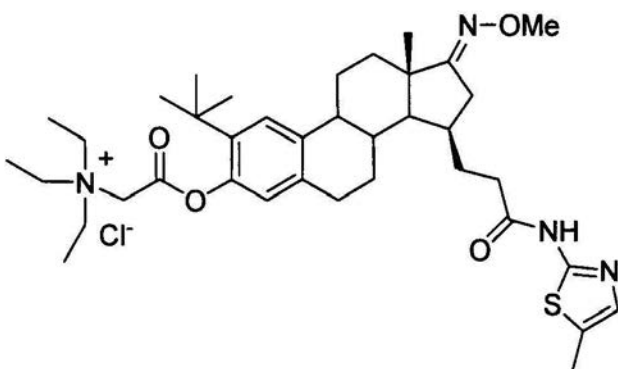
【0075】

化合物 8

(13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル トリエチルグリシン酸塩、塩化物塩

30

【化 2 6】



40

トリエチルグリシン酸塩は、VV を出発物質、トリエチルアミン (150 mol %) を試薬として使用し、化合物 7 について記載したのと同じ方法によって調製した。生成物をクロマトグラフィーで精製した。

¹H NMR (200 MHz、DMSO-d₆) ppm 1.05 (s, 3H), 1.27 (m, 18H), 1.48 - 2.81 (m, 21H), 3.57 (q, 6H), 3.73 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.11 (s, 1H)

50

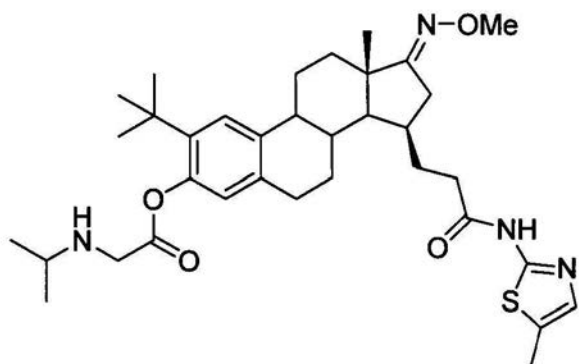
), 7.28 (s, 1H), 11.91 (br s, 1H)。

【0076】

化合物9

(13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル イソプロピルグリシン酸塩

【化27】



10

VV (100 mg, 0.17 mmol, 100 mol %) を乾燥 THF (4 ml) に溶解し、NaI (125 mg, 0.83 mmol, 500 mol %) を加えた。反応物を室温で0.5時間攪拌した。反応物を氷浴で0℃に冷却し、乾燥 THF (1 ml) に溶解したイソプロピルアミン (165 μl, 2.01 mmol, 1200 mol %) を滴下した。反応物を0℃で5時間攪拌した。EtOAc (5 ml) を加え、反応混合物を氷冷水 (5 ml) に注いだ。層を分離し、水層をEtOAc (3 × 5 ml) で抽出した。合一した有機層を水 (3 × 5 ml) および食塩水 (3 × 5 ml) で抽出し、MgSO₄ で乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物の量は35 mgであった。

20

¹H NMR (200 MHz, DMSO - d₆) ppm 0.98 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.12 - 2.90 (m, 23H), 3.62 (br s, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 11.90 (br s, 1H)

30

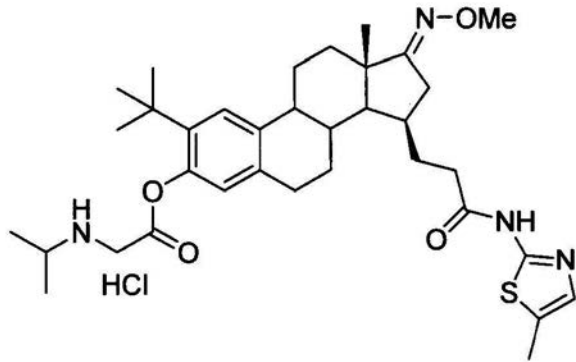
【0077】

化合物9a

(13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル イソプロピルグリシンエステル塩酸塩

40

【化 2 8】



10

9 (300 mg、0.52 mmol) を乾燥 EtOAc (1 ml) に溶解した。乾燥 EtOAc (0.2 ml) に溶解した HCl (34 μ l) を添加し (pH ~ 1)、反応物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、トルエンと共蒸発させた。粗生成物を EtOAc (3 x 1 ml) および Et₂O (5 x 1 ml) で粉砕した。生成物の量 41 mg。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.05 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.31 (s, 6H), 1.49 - 2.90 (m, 17H), 3.41 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.34 (t, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 9.35 (br s, 2H), 11.94 (s, 1H), 11.90 (br s, 1H)。

20

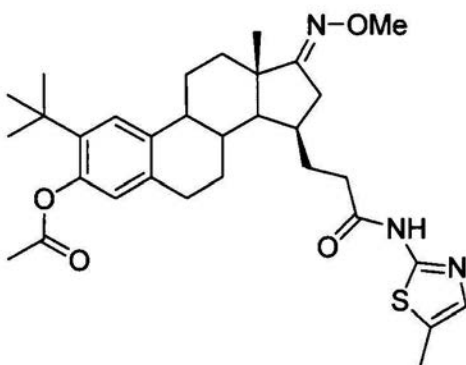
【0078】

他の C3 誘導体の合成

化合物 10

酢酸 (13S, 15R) - 2 - (tert-ブチル) - 13 - メチル - 17 [(E) - メトキシミノ] - 15 - [2 - (5 - メチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - エチル] - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル エステル

【化 2 9】



30

VIV-1 (500 mg、0.95 mmol、100 mol %) を乾燥 DCM (10 ml) に溶解した。ピリジン (930 μ l、~11 mmol、~1200 mol %) および無水酢酸 (450 μ l、4.8 mmol、500 mol %) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。DCM (10 ml) で希釈した後、生成物を 2N HCl 溶液 (3 x 20 ml)、水 (3 x 30 ml)、最後に食塩水 (3 x 20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.05 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.29 - 1.47 (m, 3H), 1.79 - 2.10 (m, 6H), 2.23 - 2.44 (m, 13H), 2.67 - 2.83 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 11.90 (br s, 1H)。

40

50

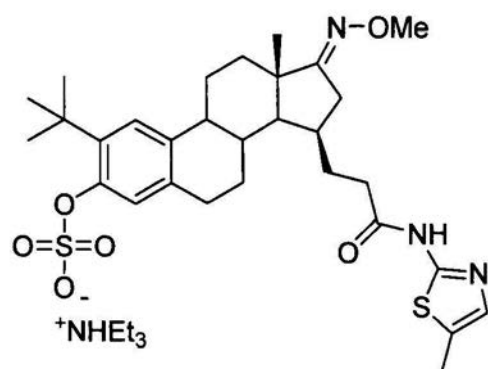
. 90 (br s, 1H)。MS m/z (TOF ES+) : 588 (M+Na) +。

【0079】

化合物 11a

(13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル 硫酸水素塩、トリエチルアンモニウム塩

【化30】



10

VIV - 1 (0.4 g、0.76 mmol、100 mol %) を乾燥 DMF (10 ml) に溶解した。三酸化硫黄トリエチルアミン錯体 (415 mg、2.3 mmol、300 mol %) を反応混合物に添加した。2 時間後に追加量の試薬 (140 mg、0.76 mmol、100 mol %) を添加した。反応混合物を週末にかけて室温で撹拌した。シリカゲル (5 グラム) を加え、溶媒を蒸発させた (浴温は +35 未満)。生成物を、トルエン - エタノール - トリエチルアミン (v/v 3 : 1 : 0.05) を用いてシリカから溶出し、溶媒を蒸発させた。沈殿物を少量のエタノールで数回粉碎した。トリエチルアンモニウム塩の収量は 288 mg であった ; 収率は 53 % であった。

20

^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6) ppm 1.05 (s, 3H), 1.17 (t, 9H), 1.30 (s, 9H), 1.40 - 2.81 (m, 22H), 3.09 (q, 6H), 3.73 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 11.91 (br s, 1H)。MS m/z (TOF ES+) : 705 M+。

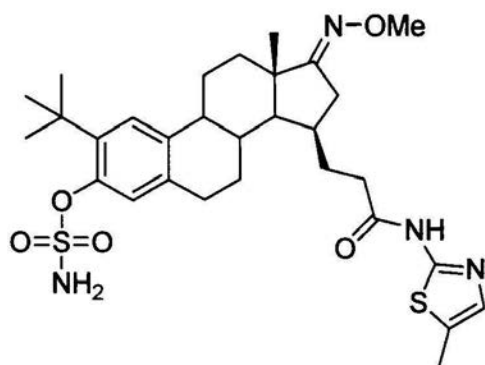
30

【0080】

化合物 12

(13S, 15R, E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (メトキシイミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル スルファミン酸塩

【化31】



40

50

V I V - 1 (1 0 0 m g 、 0 . 1 9 1 m m o l 、 1 0 0 m o l %) およびトリエチルアミン (2 4 0 μ l 、 1 . 7 2 m m o l 、 9 0 0 m o l %) を乾燥 D C M (3 m l) に溶解した。反応物を氷浴で 0 に冷却した。塩化スルファモイル (1 9 9 m g 、 1 . 7 2 m m o l 、 9 0 0 m o l %) を乾燥 D C M (3 m l) に溶解し、反応物に加えた。反応物を室温で 2 日間攪拌し、その間に塩化スルファモイル試薬を 2 回 (2 \times 9 0 m o l %) 添加した。D C M (1 0 m l) を加え、水 (2 \times 1 0 m l) および食塩水 (1 0 m l) で抽出した。粗生成物 (1 1 0 m g) をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物の量は 2 5 m g であった。H P L C (2 1 8 n m) 9 % .

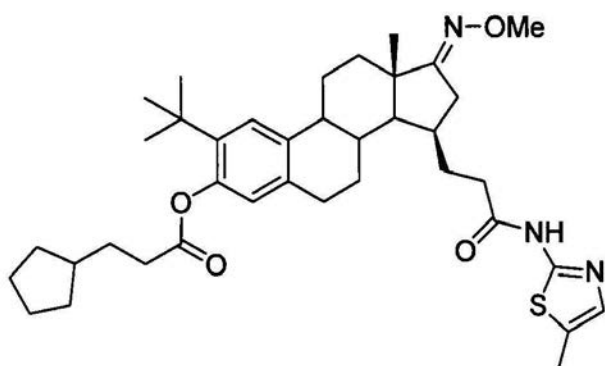
$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d_6) : 1 . 0 4 (s , 3 H) , 1 . 3 3 (s , 9 H) , 1 . 2 0 - 2 . 9 0 (m , 2 1 H) , 3 . 7 2 (s , 3 H) , 7 . 1 1 (s , 1 H) , 7 . 2 3 (s , 2 H) , 8 . 1 3 (b r s , 2 H) , 1 1 . 9 0 (b r s , 1 H) .

【 0 0 8 1 】

化合物 1 3

(1 3 S , 1 5 R) - 2 - (tert - ブチル) - 1 7 [(E) - メトキシイミノ] - 1 3 - メチル - 1 5 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル 3 - シクロペンチルプロピオン酸塩

【 化 3 2 】



V I V - 1 (0 . 4 g 、 0 . 7 6 m m o l) を乾燥 D C M (1 0 m l) に溶解した。ピリジン (6 2 0 μ L 、 7 . 6 m m o l) およびシクロペンタンプロピオニルクロリド (5 9 0 μ L 、 3 . 8 m m o l) を窒素雰囲気下に加えた。反応が完了するまで反応混合物を還流させた (約 6 時間) 。反応混合物を D C M (1 0 m l) で希釈し、水および 1 N H C l で数回洗浄し、続いて水および食塩水で洗浄した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、生成物 2 5 4 m g を得た ; 収率は 5 1 % であった。

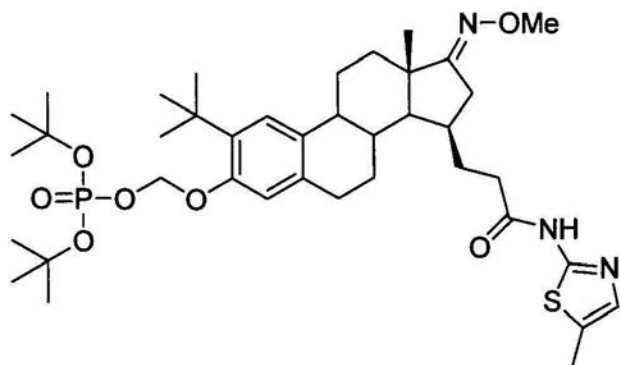
$^1\text{H-NMR}$ (2 0 0 M H z 、 D M S O - d_6) p p m 1 . 0 4 (s , 3 H) , 1 . 2 5 (s , 9 H) , 1 . 4 4 - 2 . 7 0 (m , 3 2 H) , 2 . 6 7 - 2 . 8 3 (m , 2 H) , 3 . 7 2 (s , 3 H) , 6 . 6 8 (s , 1 H) , 7 . 1 0 (d , 1 H) 、 7 . 2 2 (s , 1 H) , 1 1 . 8 9 (b r s , 1 H) .

【 0 0 8 2 】

化合物 1 4

ジ - tert - ブチル ((((1 3 S , 1 5 R , E) - 2 - (tert - ブチル) - 1 7 - (メトキシイミノ) - 1 3 - メチル - 1 5 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) オキシ) メチル) リン酸塩

【化 3 3】



10

VIV-1 (400 mg、0.764 mmol、100 mol %) を乾燥 DMF (10 ml) に溶かした。ジ-tert-ブチルクロロメチルホスホナート [85%] (300 μ L、30 mol %) およびテトラブチルアンモニウムヨード (Bu_4NI) (56 mg、20 mol %) を加えた。反応物を 0 に冷却した。NaH [60%] (68 mg、1.68 mmol、220 mol %) を注意深く加えた。反応物を最初に 0 で 30 分間、次いで室温で 5 時間攪拌した。反応が完了するまで少量 (33 mol %) のジ-tert-ブチルクロロメチルリン酸試薬を追加で加えた。反応を 10% クエン酸 (20 ml) でクエンチし、EtOAc (3 \times 20 ml) で抽出した。合一した有機層を 10% クエン酸 (1 \times 20 ml)、水 (2 \times 30 ml) および食塩水 (2 \times 30 ml) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。生成物をヘプタン : EtOAc (8 : 2) で粉碎して 310 mg の生成物を得た。

20

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.04 (s, 3H), 1.10 - 2.90 (m, 21H), 1.32 (s, 9H), 1.41 (s, 18H), 3.73 (s, 3H), 5.57 - 5.63 (d, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.11 - 7.13 (m, 2H), 11.91 (br s, 1H)。

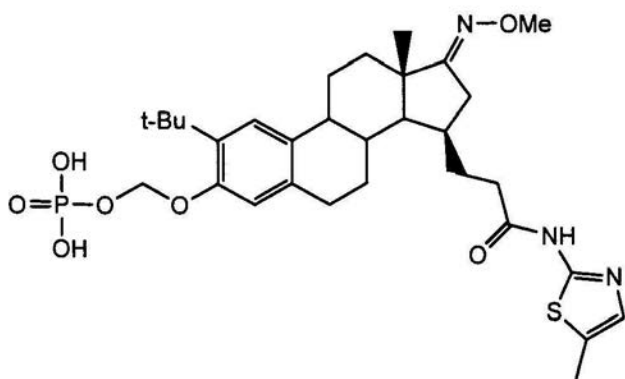
【0083】

化合物 15

(((13S, 15R) - 2 - (tert-ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) オキシ) - メチルリン酸二水素塩

30

【化 3 4】



40

14 (300 mg) を乾燥 DCM (3 ml) に溶解した。反応物を 0 に冷却した。トリフルオロ酢酸 (62 μ L) を乾燥 DCM (300 μ L) に溶解し、反応に加えた。反応物を最初に 0 で数時間、次いで室温で一晩攪拌した。追加量の TFA (111 μ L) を加え、攪拌を続けた。総反応時間は 3 日間だった。溶媒を蒸発させた。粗生成物を EtO

50

AcおよびEt₂Oを用いて粉碎することにより精製し、81mgの量の生成物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.04 (s, 3H), 1.10 - 2.90 (m, 23H), 1.31 (s, 9H), 3.73 (s, 3H), 5.53 - 5.59 (d, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 11.91 (br s, 1H).

【0084】

化合物15a

((13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) オキシ) - メチル二水素リン酸二ナトリウム塩

10

二ナトリウム塩15aを、1aについて記載した方法と同じ方法によって調製した。

¹H - NMR (D₂O): 0.90 (s, 3H), 0.90 - 2.80 (m, 21H), 1.30 (s, 9H), 3.75 (s, 3H), 5.44 - 5.47 (d, 2H), 6.99 - 7.15 (m, 3H)。³¹P - NMR (D₂O): 1.38。MS m/z (TOF ES+): 634 [(M - 2Na) + H]⁺。

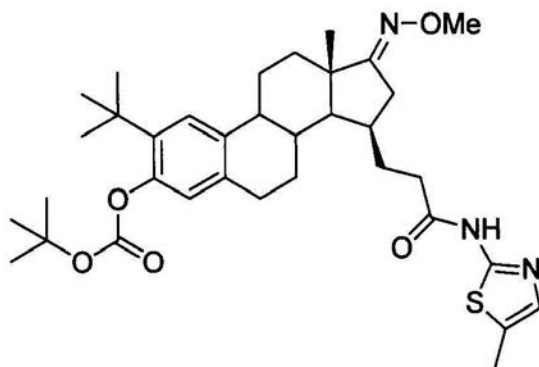
【0085】

化合物16

tert - ブチル ((13S, 15R) - 2 - (tert - ブチル) - 17 [(E) - メトキシイミノ] - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) 炭酸塩

20

【化35】



30

VIV - 1 (100mg、0.191mmol、100mol %) を乾燥DCM (2ml) に溶解した。トリエチルアミン (133μL、0.955mmol、500mol %) を加えた。反応物を氷浴で0 に冷却した。二炭酸ジ - tert - ブチル (175μL、0.763mmol、400mol %) およびDMAP (4mg、0.033mmol、17mol %) を加えた。反応物を0 で30分間攪拌し、次いで室温で約25時間攪拌した。二炭酸ジ - tert - ブチル (175μl) およびDMAP (4mg) を添加し、3時間攪拌を続けた。反応物を氷水に注ぎ、DCM (3 × 10ml) で抽出した。合一した有機層を水 (2 × 20ml) および食塩水 (2 × 20ml) で抽出した。粗生成物 (165mg) をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物の量は114mgであった。

40

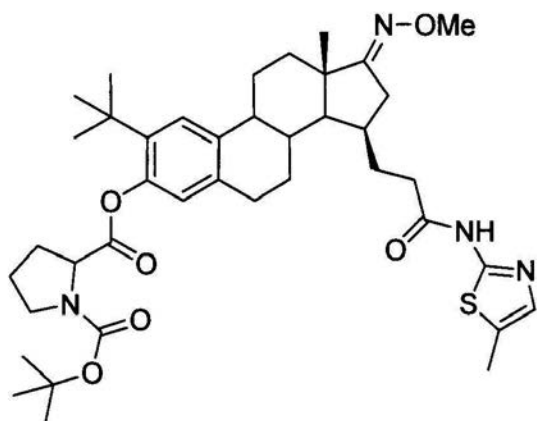
¹H - NMR (DMSO - d₆): 1.04 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.10 - 2.90 (m, 21H), 3.73 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 11.90 (br s, 1H)。

【0086】

化合物17

50

1 - (tert - ブチル) 2 - ((13 S , 15 R , E) - 2 - (tert - ブチル)
 - 17 - (メトキシイミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール -
 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 1
 5 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル) ピ
 ロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸塩
 【化 36】



10

窒素雰囲気下、VIV - 1 (500 mg、0.955 mmol、100 mol %) を
 乾燥 DCM (10 ml) に溶かした。反応混合物にピリジン (616 μ l、800 mol
 %)、BOC - Pro - OH (411 mg、200 mol %) および DCC (787
 mg、400 mol %) を加えた。反応物を室温で 4 時間、40 で 2 時間、室温で
 一晚撹拌した。DMA P (30 mol %) を加え、室温で 3 時間撹拌を続けた。MeOH
 (1 ml) に溶解したシュウ酸 (340 mg、395 mol %) を加え、撹拌を室温で
 一晚続けた。沈殿した DHU を濾別し、溶媒を蒸発させた。残渣を DCM に溶解し、0.
 5 N HCl (3 \times 20 ml)、水 (3 \times 20 ml) および食塩水 (2 \times 20 ml) で洗
 浄した。粗生成物をクロマトグラフィーで精製し、ヘプタンで粉碎した。生成物の量は 4
 67 mg であった。

20

^1H - NMR (CDCl_3) : 1.12 (s , 3 H) , 1.34 (s , 9 H) , 1.48
 (s , 9 H) , 1.10 - 2.90 (m , 25 H) , 3.40 - 3.65 (m , 2 H) ,
 3.85 (s , 3 H) , 4.50 - 4.60 (m , 1 H) , 6.74 - 6.77 (m , 1
 H) , 7.05 (s , 1 H) , 7.29 (s , 1 H) , 11.58 (br s , 1 H) 。

30

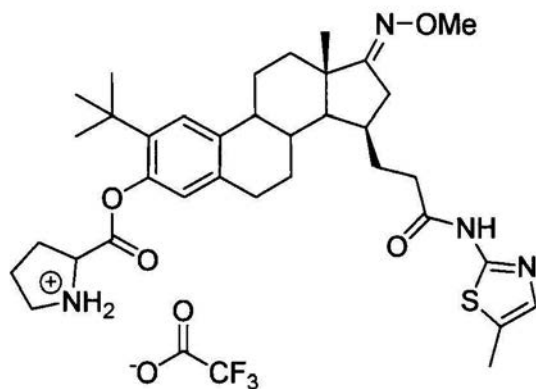
【0087】

化合物 18 a

(13 S , 15 R , E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (メトキシイミノ) - 1
 3 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソ
 プロピル) - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6
 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル プロリンエステル 2 , 2 , 2 - トリ
 フルオロ酢酸塩

40

【化 37】



10

17 (450 mg、0.624 mmol) を乾燥 DCM (5 ml) に溶解し、氷浴で冷却した。トリフルオロ酢酸 (1.2 ml) を滴下し、反応混合物を氷浴中で 4.5 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、最後にトルエンと共蒸発させた。沈殿物を Et₂O で粉砕して、TFA 塩 365 mg を得た。収率 80%。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.10 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.10 - 2.90 (m, 25H), 3.40 - 3.60 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.60 - 4.80 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)。

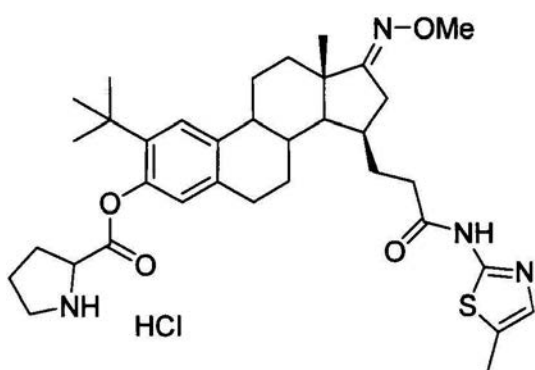
20

【0088】

化合物 18b

(13S, 15R, E) - 2 - (tert-ブチル) - 17 - (メトキシイミノ) - 13 - メチル - 15 - (3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル プロリンエステル塩酸塩

【化 38】



30

TFA 塩 18a (60 mg、0.082 mmol、100 mol%) を EtOAc (1 ml) に溶解し、4 M HCl 溶液 (45 μl) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を蒸発させ、続いてトルエンと共蒸発させた。残渣を EtOAc で粉砕した。沈殿物を濾過し、EtOAc で洗浄して HCl 塩 (48 mg) を得た。収率 88%。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.05 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.10 - 2.90 (m, 25H), 3.15 - 3.40 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.60 - 4.80 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 10.36 (br s, 1H), 11.95 (br s, 1H)。MS m/z (TOF ES+): 621 (-HCl);

50

M + 1) .

【0089】

薬理試験

以下の試験は、実例として本発明を実証するために提供され、本発明の範囲を限定するものとみなすべきではない。さらに、アッセイにおける化合物の濃度は例示的なものであり、限定的であると解釈されるべきではない。当業者は、当該分野で公知の方法を用いて、薬学的に関連する濃度を規定し得る。

【0090】

17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ タイプ1 酵素の阻害

17 - HSD1の製造および単離：組み換えバキュロウイルスを、“Bac to B ac Expression System” (インビトロゲン (Invitrogen)) により発生させた。組み換えバクミドを“Cellfection Reagent” (インビトロゲン (Invitrogen)) を使用してSd9昆虫細胞に導入した。60時間後に細胞を採取した；マイクロソーム画分を、Puranen, T. J., Poutanen, M. H., Peltoketo, H. E., Vihko, P. T. および Vihko, R. K. (1994) Site-directed mutagenesis of the putative active site of human 17 - hydroxysteroid dehydrogenase type 1. Biochem. J. 304: 289 - 293 に記載されているようにして単離した。アリコート

【0091】

アッセイ - 組み換えヒト17 - HSD1の阻害：タンパク質ホモジネート (0.1 μg/ml) を1 μM または0.1 μM の濃度で潜在的阻害剤の存在下、30 nM エストロン (³H - エストロンを800000 cpm/ml 含む) を伴う20 mM KH₂PO₄ pH 7.4 および1 mM のNADPH中、室温で30分間インキュベートした。阻害剤貯蔵液をDMSO中で調製した。全ての試料において、DMSOの最終濃度を1% に調整した。該酵素反応を10% トリクロロ酢酸 (最終濃度) の添加により停止させた。試料を4000 rpmで10分間、マイクロタイタープレート中で遠心分離した。上澄みを、Waters Sentry Guardカラムを備えた、Waters Symmetry C18カラムで逆相HPLCにかけた。イソクラティックHPLCの移動を、室温で、1 mL/分の流速で、移動溶媒としてのアセトニトリル：水 48：52において実施した。放射活性を、Packard Flow Scintillation Analyzerにより、溶出液において測定した。エストロンおよびエストラジオールについての全放射活性を各サンプルで決定し、エストロンのエストラジオールへの転換パーセントを以下の式に従って計算した：

【数1】

転換% = 100 ×

{(阻害剤を伴う試料中のcpmエストラジオール) /

[(阻害剤を伴う試料中のcpmエストロン) + (阻害剤を伴う試料中のcpmエストラジオール)]}

{(阻害剤を伴わない試料中のcpmエストラジオール) /

[(阻害剤を伴わない試料中のcpmエストロン) + (阻害剤を伴わない試料中のcpmエストラジオール)]}.

【0092】

阻害パーセントを以下のように計算した：阻害% = 100 - 転換%

阻害%値を親化合物について測定し、結果を第3表にまとめた。

【0093】

17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ タイプ2 酵素の阻害

17 - HSD2の製造および単離：17 - HSD1と同様に、組み換えバキュロウイルスを、“Bac to Bac Expression System”（インビトロゲン（Invitrogen））により発生させた。組み換えバクミドを“Cellfection Reagent”（インビトロゲン（Invitrogen））を使用してSd9昆虫細胞に導入した。60時間後に細胞を収集し、上澄みを以下のプロトコルにより、分画した：

- 細胞を40mlのA - 緩衝液（40mM TRIS、pH8.0、20%グリセロール、20μM NAD、0.4mM PMSF、150mM NaCl、0.5%ドデシル - マルトシド + プロテアーゼ阻害剤カクテル）中に溶解した

- 細胞を超音波処理した

- 溶解物を氷上で15分間インキュベートした

- 溶解物を、+4 で15分間、5000rpmで遠心分離した

- 上澄み180000gを、+4 で30分間、遠心分離

- ベレットを8mlのA - 緩衝液中に溶解した

- 再懸濁しない物質を、+4 で15分、5000rpmでの遠心分離により取り除いた

- 透明な上澄みを100μlアリコートに分割し、酵素活性の測定まで凍結保存した。

17 - HSD2の量を、免疫プロット法により分析し、各抽出バッチの総タンパク質濃度を決定した。

【0094】

アッセイ - 組み換えヒト17 - HSD2の阻害：タンパク質ホモジネート（4μg/ml）を、1μMまたは0.1μMの濃度での潜在的阻害剤の存在下、50nMエストラジオール（³H - エストラジオールを800000cpm/ml含む）を伴う20mM KH₂PO₄ pH8.5および1mM NADH中、室温で30分間インキュベートした。

阻害剤貯蔵液をDMSO中で調製した。全ての試料において、DMSOの最終濃度を1%に調整した。該酵素反応を10%トリクロロ酢酸（最終濃度）の添加により停止させた。試料を4000rpmで10分間、マイクロタイタープレート中で遠心分離した。上澄みを、Waters Sentry Guardカラムを備えた、Waters Symmetry C18カラムで逆相HPLCにかけた。イソクラティックHPLCの移動を、室温で、1mL/分の流速で、移動溶媒としてのアセトニトリル：水 48：52において実施した。放射活性を、Packard Flow Scintillation Analyzerにより、溶出液において測定した。エストロンおよびエストラジオールについての全放射能を各サンプルで決定し、エストロンのエストラジオールへの転換パーセントを以下の式に従って計算した：

10

20

30

40

【数 2】

転換% = 100 ×

{(阻害剤を伴う試料中の c pm エストロン) /

[(阻害剤を伴う試料中の c pm エストラジオール) + (阻害剤を伴う試料中の c pm エストロン)]}

[(阻害剤を伴わない試料中の c pm エストロン) /

[(阻害剤を伴わない試料中の c pm エストラジオール) + (阻害剤を伴わない試料中の c pm エストロン)]}.

10

【0095】

阻害パーセントを以下のように計算した：阻害% = 100 - 転換%

阻害% 値を活性実体について測定し、結果を第3表にまとめた。

【表 5】

第3表：活性実体の薬理学的活性

#	1 μM での 17 β-HSD 1 阻害%	1 μM での 17 β-HSD 2 阻害%
VIV-1	86	14
VIV-3	95	41
VIV-4	89	8

20

【0096】

エストロゲン受容体結合アッセイ

エストロゲン受容体 a (ER_a) に対する親化合物の結合親和性は、Koffman 等 REF により記載されたインビトロの ER 結合アッセイに従って、決定され得る。さもなくば、エストロゲン受容体結合アッセイは、国際特許出願である国際第 2000/07996 号パンフレットに従って、遂行され得る。

30

【0097】

エストロゲン受容体転写促進アッセイ

エストロゲン受容体に対する結合親和性を示す親化合物は、それらの個々のエストロゲン性または抗-エストロゲン性の潜在力 (ER_a または ER_β へのアゴニスト性またはアンタゴニスト性の結合) に関して更に試験され得る。エストロゲン受容体のアンタゴニスト活性の測定は、例えば、米国特許出願である US 2003/0170292 において記載されている、MMTV-ERE-LUC レポーターシステムを使用するインビトロアッセイシステムに従って、遂行され得る。

40

【0098】

代謝安定性アッセイ

親化合物のインビトロ代謝安定性は、ヒト肝マイクロソームおよびホモジネートインキュベーションを用いて例示化合物について測定した。適当な補因子を用いるかまたは用いずに使用されたインキュベーションの時点は、0 分および 60 分であった。試料を両方の時点において収集し、基質を LC/PDA/TOF-MS を使用して検出した。化合物のインビトロ代謝安定性 (ヒト肝臓ホモジネートまたはマイクロソームにおける 60 分後の残量%) を計算し、結果を第 4 表にまとめた。

【表 6】

第4表：代謝安定性

#	インビトロ代謝安定性、60分後の残量%
V I I	13
V I V - 1	100
V I V - 3	100

10

【0099】

式(1)の化合物の酵素加水分解

実施例1, 3a, 4aおよび15aの化合物の親化合物V I V - 1への加水分解を試験した。ウシ腸粘膜由来のアルカリホスファターゼV I I S型の単位量は、供給業者(S i g m a A l d r i c h)によって規定された通りに使用した。適切な量の化合物(最終濃縮物、典型的には50 μ M)を予熱した緩衝液(p H 7.4)に溶解し、溶液を37の恒温調節された水浴中に置いた。酵素反応は、酵素を溶液に加えることによって開始した。ブランク溶液では、加水分解が明らかに酵素によるものであることを確実にするために、酵素を同じ容量の水で置換した。所定の時間間隔で、200 μ lの試料を取り出し、200 μ lのよく冷やしたアセトニトリルを各試料に加えて酵素加水分解を停止させた。試料を氷上に置き、14000 r p mで10分間遠心分離し、上澄みをH P L Cで分析した。化合物の加水分解のための擬一次半減期($t_{1/2}$)は、時間に対する残りの化合物のプロット対数の直線部分の勾配から計算した。

20

【0100】

全ての試験化合物は、約38分以内にそれらの対応する親分子に加水分解された。

【0101】

水溶性試験

親化合物V I V - 1、V I V - 2、V I V - 3およびV I V - 4ならびに実施例1、1a、3a、4aおよび15aの化合物の水溶性を、適切な緩衝液(0.16 M リン酸緩衝液、またはp H 7.4の0.05 m M トリス - H C l 緩衝液、p H 5.0の0.05 M 酢酸緩衝液、p H 1.0の50 m M (イオン強度0.15) H C l 緩衝液)で測定した。混合物のp Hを研究の間一定に保った。過剰量または既知量の各成分を1または0.5 m lの緩衝液に加え、混合物を室温で48時間またはそれ以下で攪拌し、ろ過し(0.45 μ m M i l l i p o r e)、H P L Cで分析した。結果を第5表に示す。

30

【表 7】

第5表：溶解性のデータ

化合物	水溶解度、p H 7.4の緩衝液
V I V	定量限界 (0.52 μ g / m l)
1 a	32 m g / m l 以上
3 a	8.26 μ g / m l
4 a	7.99 μ g / m l
15 a	30 m g / m l 以上

40

【0102】

第5表から、実施例1、1a、3a、4aおよび15aは改善された水溶性を示し、リン酸誘導化合物1aおよび15は顕著な水溶性を示すことが分かるだろう。

50

【0103】

生物学的利用能の測定

この研究は、インビボでの本化合物の生物学的利用能を測定するために行った。すべての動物実験は、倫理的行為と適切な制度上の動物保護および使用方針の基準に従って行われた。

【0104】

親化合物VIV-1および本発明の化合物の薬物動態研究を、カニクイザルにおいて評価した。研究化合物は、親薬物10mg/kgに相当する用量レベルで経口投与された。共通の水性製剤、水中の0.5%カルボキシメチルセルロースを賦形剤として使用した。血液サンプルは、投与前の直接的な静脈穿刺、および経口投与後に10の順次時点で得られた。

10

【0105】

血漿サンプルの定量的生物分析は、ガイダンスBioanalytical Method Validation (FDA, 2001) およびBioanalytical Method Validationガイドライン (European Medicines Agency, 2011) に従って実施した。分析方法は、適切なクロマトグラフィー (ピーク形状、保持) および質量分析 (イオン化効率) の特性について最適化された。

【0106】

WinNonlin (登録商標) プロフェッショナルバージョン6.3 (Pharsight Corporation): Cmax (最大観察濃度) およびtmax (最大観察濃度に達するのに要した時間) 値を用いて、個々の血漿濃度 - 時間曲線を用いて非コンパートメント薬物動態解析を行った。0から最後の測定可能な濃度 (AUCt) までの濃度 - 時間曲線下面積を、線形対数台形規則を用いて計算した。

20

【0107】

研究化合物の得られたCmaxおよびAUCt値は、第6表に示された。

【表8】

第6表: CmaxとAUCt値

化合物	Cmax (ng/mL)	AUCt (ng·h/mL)
VIV	61	692
1a	274	2397
4a	240	2348
6a	147	1885
7	41	515
10	36	394
15a	288	2893

30

40

【0108】

第6表から、本発明の全ての試験化合物は、それ自体で投与される活性実体と少なくとも同等の生物学的利用能を提供することが分かるであろう。しかしながら、リン酸誘導化合物は生物学的利用能において有意な改善を示す。

【産業上の利用可能性】

【0109】

50

発明の有用性

本発明の化合物は、親化合物および/またはそれ自体に代謝される時、17 - H S D 1 酵素の選択的な阻害性潜在力および、17 - H S D 2 酵素に対する阻害活性がほとんどまたは全くないことを示し、そのため、ステロイドホルモン依存性の悪性または良性の疾患または障害、特にいくつかのエストロゲン依存性の疾患および障害の治療および予防について有用であり得る。さらに、本発明の化合物は、エストラジオールの増加したレベルと関連する疾患および障害の治療のために有用であり得るが、それは17 - H S D 1 酵素の阻害剤により予防、治療および/または改善され得る。

【0110】

炎症性疾患および症状の例としては、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮がん、子宮内膜がん、子宮内膜増加症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮平滑筋腫、腺筋症、月経困難症、月経過多症、子宮出血、前立腺炎、良性前立腺過形成、膀胱機能障害、多嚢胞性卵巣症候群、下部尿路症候群、多発性硬化症、肥満、慢性関節リウマチ、結腸がん、組織創傷、皮膚のしわ、および白内障が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0111】

ここで使用される“治療または予防”は、いったん確立された該障害の緩和、改善、除去もしくは治癒または、指定された障害もしくは症状に罹患する個人のリスクを低減するだけでなく予防または病気の予防法が挙げられる。

【0112】

したがって、本発明の化合物は、17 - H S D 酵素の阻害を必要とする疾患または障害の治療または予防のための医薬組成物における有効成分として有用であり得る。

20

【0113】

本発明の化合物は、体重の約0.1 μg / kg ないし約300 mg / kg、好ましくは1.0 μg / kg ないし10 mg / kg の投与範囲内の有効量で投与することができる。本発明の化合物は、1日1回投与で投与してもよく、または毎日2回、3回または4回に分割して投与してもよい。

【0114】

“有効量”とは、治療を受けた対象に治療効果を与える化合物の量を言及する。この治療効果は、客観的（すなわち、何らかの試験またはマーカーによって測定可能）または主観的（すなわち、被験体が効果の兆候を示すかまたは感じる）であり得る。そのような治療は、必ずしも疾患の状態を完全に改善する必要はない。さらに、このような治療または予防は、症状を軽減するために当業者に知られている他の従来の治療法と併せて使用することができる。

30

【0115】

本発明の化合物は、最も好ましくは、単独でまたは他の有効成分中で使用される。本発明の化合物は、種々の経路、例えば、非経口、皮下、静脈内、関節内、髄腔内、筋肉内、腹腔内、および皮内注射により、経皮、直腸、口腔、口腔粘膜、鼻腔、眼内経路を介して、吸入を介しておよび移植を介して投与することができる。本発明の化合物を有効成分として含む医薬組成物は、薬学的に許容される添加物をさらに含んでもよい。

【0116】

化合物は、適切な組成物に調合され得る；適切な投与形態は、例えば、溶液、分散液、懸濁液、粉末、カプセル、錠剤、丸剤、放出制御カプセル、放出制御錠剤および放出制御丸剤が挙げられる。薬理的に活性な化合物に加えて、該化合物の医薬組成物は、活性化合物の薬学的に使用され得る調製物への加工を容易にする、賦形剤および助剤を含む、好適な薬学的に許容される担体を含み得る。

40

【0117】

さらに、式(I)の化合物は、他の化合物、特に、他の薬学的に活性な成分の調製のための合成中間体として使用され得るが、それは、例えば、官能基の置換または修飾の導入により、式(I)で表される化合物から得ることができる。

【0118】

50

技術が進歩するにつれて、本発明の概念は様々な方法で実施できることは、当業者には明らかである。本発明およびその実施形態は、上記の例に限定されず、特許請求の範囲内で変更することができる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FI2015/050928

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07J43/00	C07J51/00	A61K31/58 A61P35/00 A61P5/24
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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/047303 A2 (SOLVAY PHARM GMBH [DE]) 26 May 2005 (2005-05-26) cited in the application page 1, paragraph 1 page 6, last paragraph - page 7, paragraph 2 page 111; example 329 page 113; example 329A page 158; example 329; table 42 -----	1-21
A	US 2006/281710 A1 (MESSINGER JOSEF [DE] ET AL) 14 December 2006 (2006-12-14) page 86; example 9 pages 97-99; examples 2, 6, 30, 32, 34, 36-38, 40-42, 44 page 105; examples 163, 164 -----	1-21
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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 "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
15 March 2016		29/03/2016
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 Watchorn, Peter

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FI2015/050928

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 2004/085457 A2 (STERIX LTD [GB]; VICKER NIGEL [GB]; LAWRENCE HARSHANI RITHMA RUCHI [GB]) 7 October 2004 (2004-10-07) cited in the application page 9, last paragraph page 79, paragraph 2 page 256; compounds 338, 454 page 257; compound 515 -----</p>	1-21
A	<p>ALLAN G M ET AL: "Modification of estrone at the 6, 16, and 17 positions: novel potent inhibitors of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 49, no. 4, 23 February 2006 (2006-02-23), pages 1325-1345, XP002684169, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM050830T [retrieved on 2006-01-26] page 1333; table 3; compounds 5-8 -----</p>	1-21
A,P	<p>WO 2014/207310 A1 (FORENDO PHARMA LTD [FI]) 31 December 2014 (2014-12-31) cited in the application page 3, paragraph 5-6 page 22; compound 58 page 26; compound 76 pages 32-33; compounds 100-104 pages 108-110; table 2 page 110; table 3 -----</p>	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FI2015/050928

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 2005047303 A2	26-05-2005	AR 046580 A1	14-12-2005		
		AT 407139 T	15-09-2008		
		AU 2004289459 A1	26-05-2005		
		BR P10416551 A	27-02-2007		
		CA 2545704 A1	26-05-2005		
		DK 1685150 T3	01-12-2008		
		EP 1685150 A2	02-08-2006		
		ES 2314478 T3	16-03-2009		
		HK 1099309 A1	02-09-2011		
		HR P20080603 T3	31-03-2009		
		IL 175220 A	30-12-2010		
		JP 4778438 B2	21-09-2011		
		JP 2007510697 A	26-04-2007		
		KR 20060121171 A	28-11-2006		
		PT 1685150 E	12-11-2008		
		RU 2369614 C2	10-10-2009		
		SI 1685150 T1	31-12-2008		
		TW I331154 B	01-10-2010		
		WO 2005047303 A2	26-05-2005		
		US 2006281710 A1	14-12-2006	US 2006281710 A1	14-12-2006
US 2011021480 A1	27-01-2011				
WO 2004085457 A2	07-10-2004	AU 2004224061 A1	07-10-2004		
		BR P10408697 A	28-03-2006		
		CA 2519956 A1	07-10-2004		
		CN 1791611 A	21-06-2006		
		EP 1631579 A2	08-03-2006		
		EP 2336146 A1	22-06-2011		
		JP 5000294 B2	15-08-2012		
		JP 2006521338 A	21-09-2006		
		MX PA05010340 A	18-04-2006		
		US 2006074060 A1	06-04-2006		
		WO 2004085457 A2	07-10-2004		
		WO 2014207310 A1	31-12-2014	AU 2014300894 A1	28-01-2016
				CA 2914667 A1	31-12-2014
				SG 11201510251T A	28-01-2016
TW 201534612 A	16-09-2015				
WO 2014207310 A1	31-12-2014				

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 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(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

(72) 発明者 ラミンタウスタ, リスト

フィンランド国, 2 0 5 2 0 トゥルク, イタイネン ピカカツ 4 ビー, フォレンジ ファーマ リミテッド内

(72) 発明者 ハコラ, マルヨ

フィンランド国, 2 0 5 2 0 トゥルク, イタイネン ピカカツ 4 ビー, フォレンジ ファーマ リミテッド内

(72) 発明者 エロランタ, メール

フィンランド国, 2 0 5 2 0 トゥルク, イタイネン ピカカツ 4 ビー, フォレンジ ファーマ リミテッド内

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA12 HA19 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA33
 ZA70 ZA81 ZA89 ZA96 ZB15 ZB26 ZC20
 4C091 AA01 BB05 CC03 DD03 DD05 EE05 FF01 GG01 HH01 JJ01
 KK01 LL04 LL06 MM03 NN01 PA11 QQ01

【要約の続き】

防に関する。

【選択図】【化1】