

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5191238号  
(P5191238)

(45) 発行日 平成25年5月8日(2013.5.8)

(24) 登録日 平成25年2月8日(2013.2.8)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/18
C 0 7 C 303/38 (2006.01)	C 0 7 C 303/38 C S P
C 0 7 C 311/16 (2006.01)	C 0 7 C 311/16
C 0 7 C 311/17 (2006.01)	C 0 7 C 311/17
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08

請求項の数 22 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-553514 (P2007-553514)
(86) (22) 出願日	平成18年1月28日 (2006.1.28)
(65) 公表番号	特表2008-528647 (P2008-528647A)
(43) 公表日	平成20年7月31日 (2008.7.31)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/000746
(87) 国際公開番号	W02006/081994
(87) 国際公開日	平成18年8月10日 (2006.8.10)
審査請求日	平成20年8月1日 (2008.8.1)
(31) 優先権主張番号	102005005397.1
(32) 優先日	平成17年2月5日 (2005.2.5)
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)

(73) 特許権者	300005035 エルテーエス ローマン テラピーージス テーマ アーゲー ドイツ連邦共和国 5 6 6 2 6 アンダーナッ ハ、ローマンシュトラッセ 2
(74) 代理人	100102842 弁理士 葛和 清司
(72) 発明者	ホフマン, ハンス-ライナー ドイツ連邦共和国 5 6 5 6 6 ノイヴィ ート、ブルクホフシュトラッセ 1 2 3
(72) 発明者	マトゥーシュ, ルドルフ ドイツ連邦共和国 3 5 0 4 1 マールブ ルク、アム ハーゼンキュッペル 1 8 アー

最終頁に続く

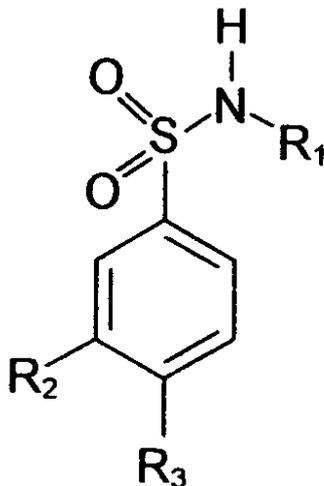
(54) 【発明の名称】 N-ブチルベンゼンスルホンアミドの単離、ベンゼンスルホンアミド誘導体の合成ならびにN-ブチルベンゼンスルホンアミドおよびベンゼンスルホンアミド誘導体の良性前立腺過形成および

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



10

のベンゼンスルホンアミド誘導体を含む抗アンドロゲン活性剤であって、式中、R<sub>1</sub>は脂

20

肪族の  $C_1 \sim C_{12}$  炭化水素を表し、 $R_2$  は水素または完全にハロゲン化されているか部分的にハロゲン化されている  $C_1$  残基であり；そして  $R_3$  は水素またはニトロ基、あるいは  $R_1$  がブチル基であってかつ  $R_2$  が水素であるときにフッ素である、前記抗アンドロゲン活性剤。

【請求項 2】

$R_2$  が完全にハロゲン化されているか部分的にハロゲン化されている  $C_1$  残基であり、 $R_3$  が水素またはニトロ基であり；または  $R_2$  が水素または完全にハロゲン化されているか部分的にハロゲン化されている  $C_1$  残基であり、 $R_3$  がニトロ基である、請求項 1 に記載の抗アンドロゲン活性剤。

10

【請求項 3】

$R_2$  が完全にハロゲン化されている  $C_1$  残基であり、 $R_3$  が水素またはニトロ基であり；または  $R_2$  は水素であり、 $R_3$  は水素である、請求項 1 に記載の抗アンドロゲン活性剤。

【請求項 4】

$R_1$  がブチル基であり、 $R_2$  および  $R_3$  がそれぞれ水素である、請求項 3 に記載の抗アンドロゲン活性剤。

【請求項 5】

ベンゼンスルホンアミド誘導体が、N - ブチルベンゼンスルホンアミド、N - メチルベンゼンスルホンアミド、N - エチルベンゼンスルホンアミド、N - プロピルベンゼンスルホンアミド、N - ゲラニルベンゼンスルホンアミド、N - ブチルトルエンズルホンアミド、N - ブチル - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド、N - ベンチルベンゼンスルホンアミド、N - ブチル - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド、N - ゲラニル - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド、N - ラウリル - ベンゼンスルホンアミド、N - ブチル - 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド、および N - ゲラニル - 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミドからなる群から選択される、請求項 1 に記載の抗アンドロゲン活性剤。

20

【請求項 6】

生物材料のエタノール抽出物または塩化メチレン抽出物を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗アンドロゲン活性剤であって、ベンゼンスルホンアミド誘導体が、該生物材料のエタノール抽出物または塩化メチレン抽出物に含まれている、前記抗アンドロゲン活性剤。

30

【請求項 7】

生物材料が、アフリカンプラムツリー *P. africana* の樹皮であることを特徴とする、請求項 6 に記載の抗アンドロゲン活性剤。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の抗アンドロゲン活性剤を含む、良性前立腺過形成および/または前立腺悪性腫瘍を処置するための医薬製剤。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の抗アンドロゲン活性剤を含む、良性前立腺過形成を処置するための医薬製剤。

40

【請求項 10】

前立腺悪性腫瘍が、アンドロゲンアンタゴニストによる治療に対して耐性である、請求項 8 に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

アンドロゲンアンタゴニストが、ピカルタミド、フルタミド、ヒドロキシフルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロンを含む群から選択されるものである、請求項 10 に記載の医薬製剤。

【請求項 12】

50

以下の工程を含む、N-ブチルベンゼンスルホンアミドをアフリカンプラムツリー-P. africanaの樹皮である生物材料から単離する方法：

- a . 前記生物材料を小片に砕く工程；
- b . 前記生物材料からの抽出を一価のC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコール類および高揮発性で（部分的に）ハロゲン化されているC<sub>1</sub> 炭化水素類を含む群から選択される溶媒によって行う工程；
- c . 前記抽出物を分画する工程、
- d . N - ブチルベンゼンスルホンアミドを含む画分からN - ブチルベンゼンスルホンアミドを単離する工程。

【請求項 1 3】

抽出が、極性が増大する一連の連続的な溶媒によって行われる選択的抽出であることを特徴とする、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

抽出物の分画が、溶離液の極性が増大する勾配エクストログラフィを用いて行われることを特徴とする、請求項 1 2 または 1 3 に記載の方法。

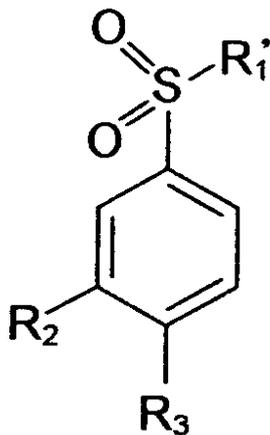
【請求項 1 5】

画分からのN - ブチルベンゼンスルホンアミドの単離が、クロマトグラフィを用いて行われることを特徴とする、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗アンドロゲン活性剤の製造方法であって、下記式のベンゼンスルホン酸誘導体の変換を、脂肪族第一級アミンによって行い、反応生成物をジクロロメタンまたはエーテルによって振盪抽出することを特徴とする、前記製造方法：

【化 2】



式中、R<sub>1</sub>' はハロゲンを表し、R<sub>2</sub> は水素または完全にハロゲン化されているか部分的にハロゲン化されているC<sub>1</sub> 残基であり、そしてR<sub>3</sub> は水素またはニトロ基あるいはR<sub>2</sub> が水素であるときにフッ素である。

【請求項 1 7】

脂肪族第一級アミンが、C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub> 脂肪族炭化水素類および好ましくはブチルアミンまたはゲラニルアミンを含む群から選択される請求項 1 6 に記載の製造方法。

【請求項 1 8】

以下の群から選択されるベンゼンスルホンアミド誘導体：N - ゲラニルベンゼンスルホンアミド、N - ペンチルベンゼンスルホンアミド、N - ブチル - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド、N - ゲラニル - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド、N - ブチル - 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド、およびN - ゲラニル - 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド。

【請求項 1 9】

10

20

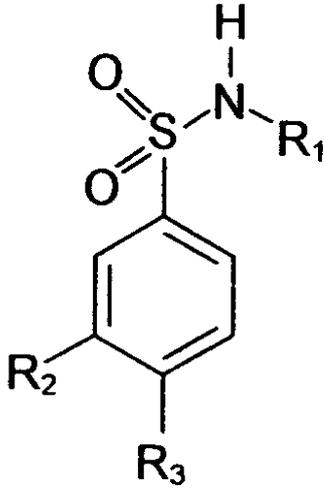
30

40

50

良性前立腺過形成および前立腺悪性腫瘍を処置するために有効な活性物質を同定する方法であって、

- 下記式のベンゼンスルホンアミド誘導体を作製する工程  
【化 3】



10

式中、 $R_1$  は脂肪族の  $C_{1} \sim C_{12}$  炭化水素または末端水酸基を有する脂肪族の  $C_{1} \sim C_{12}$  炭化水素を表し、 $R_2$  は水素または完全にハロゲン化されているか部分的にハロゲン化されている  $C_1$  残基であり； $R_3$  は水素またはニトロ基である；

20

- 該ベンゼンスルホンアミド誘導体を、該ベンゼンスルホンアミド誘導体の抗アンドロゲン効果を決定するために、抗アンドロゲン活性について試験を行う工程；および
  - 該抗アンドロゲン効果を、同じ試験により決定した公知の抗アンドロゲン化合物の抗アンドロゲン効果と比較する工程、
- を含む、前記方法。

【請求項 20】

試験が、レポーター遺伝子ベース試験においてヒトホルモン活性化アンドロゲン受容体の活性を阻害する能力を測定するものである、請求項 19 に記載の方法。

30

【請求項 21】

試験が、増殖がアンドロゲン依存性であることが知られているヒト前立腺癌細胞株を用いるものであり、試験される化合物の存在下にて該細胞株の細胞の培養を行い、細胞増殖速度を決定する工程をさらに含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

公知の抗アンドロゲン化合物が - シトステロールである、請求項 19 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

良性の前立腺肥大、良性前立腺症 (BPS) または良性前立腺過形成 (BPH) とも称されているもの、および前立腺癌 (= 前立腺悪性腫瘍) は加齢に伴って男性に影響を与える病気のうち最も普通のものである。

【背景技術】

【0002】

60 才を越えた男性の約 50% が良性型の前立腺肥大にかかっている。

良性前立腺過形成は前立腺癌の発症に深く関わっている。前立腺癌は西洋諸国の中年男性において最も多くみられる癌であり、男性の癌死の原因において 2 番目に多いものであ

50

る。

良性前立腺過形成および前立腺癌の特徴は、とくに、前立腺における進行性の肥大である。前立腺の肥大によって尿道狭窄（障害）および膀胱排尿障害が進行し、排尿障害につながる。進行したステージでは、尿道が完全に閉塞され、いわゆる無尿症となり、早期の処置を要する緊急事態に陥る。

前立腺の肥大の制御は、男性ホルモンであるアンドロゲンによって行われる。

#### 【 0 0 0 3 】

いくつかの方法、とくにホルモン療法が、前立腺悪性腫瘍の有効な処置として用いられる。癌が広がった後では、前立腺悪性腫瘍の治療は不可能である。このことは、三分の一の患者について、最初の診断時にあてはまる。これらの場合、腫瘍の成長の抑制およびそれに伴う病状の緩和が現在の治療法の目的となる。男性ホルモン（テストステロン）の産生を抑えることによってアンドロゲン受容体のトランス活性化機能を相殺することにより、一時的な成長阻害をなし得る。

10

#### 【 0 0 0 4 】

現在の治療法の主たる目的は、アンドロゲン受容体（AR）の不活化である。アンドロゲン受容体は男性の性分化を制御し、男性の生殖能力に関与し、通常の前立腺の成長を促進する一方、前立腺における癌細胞の増殖も促進する。そのため、アンドロゲン受容体は前立腺悪性腫瘍の治療法における重要なターゲットとなっている。

しかし、現在の治療法には明らかな限界がある。前立腺悪性腫瘍は、この治療法に対してやがて耐性を示すようになるからである。

20

#### 【 0 0 0 5 】

ARは、AR反応性遺伝子の発現を、アンドロゲンに結合することによって誘導する。アンドロゲン受容体の不活化はアンドロゲンの合成の低減またはアンドロゲンアンタゴニストの投与によってなされる。これまでのところ、ピカルタミド、フルタミド、ヒドロキシフルタミド（OH-F）、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン（CPA）が前立腺癌の処置に用いられている。これらの物質を投与する目的は、ヒトアンドロゲン受容体のトランス活性化の不活化である。

#### 【 0 0 0 6 】

しかしながら、かかる治療法の最中に、やがて前立腺悪性腫瘍が再成長し始め、ホルモン欠乏に対する耐性を示す。治療法にもかかわらず、アンドロゲン受容体が存在し、未だ活性状態にあることが示されている。この現象の原因の多くは不明である。

30

したがって、BPHおよび/または前立腺悪性腫瘍の有効な処置のための新規な活性物質が必要であることは明らかである。

#### 【 0 0 0 7 】

前立腺肥大を伴う症状の処置のための植物抽出物は、古くから多くの国において広範に用いられている。最も普通に用いられている抽出物はアフリカンブラムツリー(Pygeum africanum)からのもので、より最近の命名法によれば、Prunus africana (Hook. F.) Kalkm.、ノギリパルメット(Serenoa repens)およびパンプキン(Cucurbita pepo)とも称されている。これらの植物からの標準化された脂溶性抽出物に含有されているのは、ステロール類、飽和および不飽和の脂肪酸やn-ドコサノールである。正確な作用機構は不明である；しかし、推測では、前立腺肥大と関連する症状の改善はステロール化合物である $\beta$ -シトステロールによるものと考えられている。これは前記抽出物群において量的に主要な成分である。

40

#### 【 0 0 0 8 】

アフリカンブラムツリーの抽出物を用いた臨床学的研究のほとんどは、樹皮からのクロロホルム抽出物を用いて行われる。このクロロホルム抽出物に含有されているのは、とくにフィトステロール類、短鎖不飽和脂肪酸類(ラウリル酸、ミリスチン酸)および長鎖不飽和脂肪酸類(オレイン酸、リノレン酸)である。それはTadenan(登録商標)の商号の下、イタリア、フランスおよび他の欧州諸国においてBPHの対症療法のためにライセンスされているが、ドイツではライセンスされていない。

50

## 【 0 0 0 9 】

プラセボをコントロールとした、*P.africana*のクロロホルム抽出物類を用いた短期間の研究によって、実際に中程度の臨床的な効果が示されたが、その構想 (concept) は B P H に関する国際協議会 (the International Consultations) における最小限の要請にも合致するものではなかった。そのため、残念なことに、これらの研究の明確な評価は不可能である。

## 【 0 0 1 0 】

本発明の目的は、良性または悪性の前立腺肥大、すなわち良性前立腺過形成および/または前立腺悪性腫瘍の処置のための新規な物質を提供することにあった。

この目的は、アフリカンプラムツリー、*P.africana*の樹皮からの抽出物から抗アンドロゲン活性を有する物質を単離し、これらの物質の構造改変体を合成することによって達成された。

驚くべきことに、物質 N - ブチルベンゼンスルホンアミド (N B B S) が *P.africana* の樹皮から単離され、この物質に強い抗アンドロゲン活性があることが見出された。N B B S によって、ヒドロキシフルタミドを用いた処置に応答しない前立腺癌細胞の成長を抑えることもできる。

## 【 0 0 1 1 】

N B B S は脂溶性物質であり、ポリアミド類および好ましくはポリアミド類の製造において可塑剤として用いられているのみならず、スルホニルカーバメート除草剤の合成にも用いられている。N B B S は実用上水に不溶性であるが、アルコール類およびベンゼンには中程度の溶解性を示す。N B B S は極めて安定性が高く、環境中において残存する。そのため、N B B S は、かつて地下水、河川水、ワインおよび雪に  $100 \mu\text{g}/\text{l}$  まで濃縮されて見出されている。したがって、N B B S を B P H の処置の活性物質として用いる場合、毒性が問題となるとは考えにくい。

## 【 0 0 1 2 】

にもかかわらず、抗アンドロゲン効果によって、N B B S は B P H および/または前立腺癌の処置を可能ならしめる化合物なのである。N B B S は、少なくとも、B P H および/または前立腺悪性腫瘍の処置のための新たな活性物質を開発するためのリード物質なり得るものである。

前立腺過形成および/または前立腺悪性腫瘍の処置のための抗アンドロゲン性活性物質を提供する目的は、N B B S のスルホンアミド誘導体として、ブチル側鎖およびベンゼン環が置換基によって修飾されたものによっても達成される。

## 【 発明の開示 】

## 【 0 0 1 3 】

*P.africana*の樹皮の成分全体または一成分のうち B P H および/または前立腺悪性腫瘍の処置に有効なものの特定を可能とするために、樹皮を種々の溶媒によって選択的に抽出し、得られた抽出物についての抗アンドロゲン活性の調査を、レポーター遺伝子ベース試験 (reporter gene-based test) においてヒトホルモン活性化アンドロゲン受容体の活性を阻害する能力を測定することによって行った。この試験の結果を図 1 に示す。

## 【 0 0 1 4 】

見出されたのは、*P.africana*の樹皮の水抽出物およびメタノール抽出物は上記試験において抗アンドロゲン活性を示さないことであった。選択的ヘキサノール抽出物のみが、アンドロゲンによって誘導されたルシフェラーゼ活性をコントロールの約半分にする結果となった。コントロールは抽出物による処理を行っていないものである。

エタノール抽出物および塩化メチレン抽出物は、アンドロゲン誘導性ルシフェラーゼ活性を上記試験においてほぼ完全に阻害した。これら 2 つの抽出物は、最も高い生物活性を示した。

## 【 0 0 1 5 】

*P.africana*からの抗アンドロゲン活性物質をさらに見出すため、選択的な塩化メチレン抽出物の分画をシリカゲルクロマトグラフィを用いて行った。得られた画分の再度の試験

10

20

30

40

50

を抗アンドロゲン作用についてレポーター遺伝子ベース試験において行った。この試験の結果の一部を図2に示す。とくに画分F7およびF8が、上記培養細胞試験において抗アンドロゲン効果を示した。

両方の画分を用いて分析を進めた。分析データが示すように、調製HPLCによって、N-ブチルベンゼンスルホンアミドが画分F8から単離された。

#### 【0016】

N-ブチルベンゼンスルホンアミドはアンドロゲン誘導性ルシフェラーゼ活性を上記培養細胞試験において阻害した(図3を参照)。NBBSの活性を、ウルソル酸、オレアノール酸、フェルリン酸、安息香酸および $\beta$ -シトステロールの化合物群と比較した。これらもP. africanaに含有され、公知の植物由来薬剤であるTadenan(登録商標)の効力の原因であるか少なくとも可能性のある候補であることについて議論がなされているものである。この薬剤はP. africanaから抽出されたものである。この比較試験の結果を図3に示す。

$\beta$ -シトステロールを除き、上記比較化合物はいずれもアンドロゲン誘導性レポーター遺伝子活性に対して有意な影響を及ぼさなかった。

#### 【0017】

N-ブチルベンゼンスルホンアミドの抗アンドロゲン活性は、P. africanaからの物質の抗アンドロゲン活性を上回るものである。該物質は、この植物種からの標準化されたクロロホルム抽出物の効力の原因物質である可能性を考慮したものである。

したがって、本発明は、該使用は良性前立腺過形成の処置のため、および良性前立腺過形成の処置のための医薬の製造のための、NBBSの使用に関する。

#### 【0018】

前立腺細胞および前立腺癌細胞の増殖は、元来アンドロゲン類に依存している。NBBSのアンドロゲンアンタゴニスト活性が細胞増殖にも影響するか否かを調べるために、ヒト前立腺癌細胞株LNCaPを用いた。LNCaPの増殖はアンドロゲン依存性であることが知られている。LNCaP細胞の培養をNBBSの存在下にて行った。図4は、既に処理5日後に100 $\mu$ MのNBBSを処理した細胞の増殖が、無処理細胞より顕著に緩やかになっていることを示している。この効果は処理8日後にさらに明りょうとなった。100 $\mu$ MのNBBSが存在する場合も、LNCaP細胞の増殖の低下が処理8日後にみられたのに対して、OH-Fの処理では細胞の増殖は低下しなかった。後者の原因は、LNCaP細胞がヒトARリガンド結合領域に点突然変異を有することによって、OH-Fの抗アンドロゲンとしてこれらの細胞中において作用するのを妨げたことによるかもしれない。

#### 【0019】

これらのデータによって、アンドロゲンに対するNBBSのアンタゴニスト作用は、変異したヒトアンドロゲン受容体にも有効であることが示される。すなわち、NBBSはLNCaP細胞の増殖を阻害するのである。したがって、NBBSは、前立腺悪性腫瘍のうち、ヒドロキシフルタミドのような公知の抗アンドロゲン活性剤に対する耐性を有するものの処置にも用い得る可能性がある。

したがって、本発明はまた、NBBSの使用に関し、該使用は前立腺悪性腫瘍の処置のための使用および前立腺悪性腫瘍の処置のための医薬の製造における使用であり、とくに対象となる前立腺悪性腫瘍は公知のアンドロゲンアンタゴニスト、例えばビカルタミド、フルタミド、ヒドロキシフルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン、に耐性のものである。

#### 【0020】

本発明の他の主題は、NBBSの、良性前立腺過形成および/または前立腺悪性腫瘍の処置のための新規な活性物質を開発するためのリード物質としての使用である。

さらに本発明は、NBBSを、生物材料、とくにアフリカンプラムツリー、P. africanaの樹皮から単離する方法に関する。

該方法においては、まず前記植物材料を小片に碎き、次にNBBSが可溶性である溶媒によって抽出を行い、得られた抽出物からNBBSを精製する。精製は、例えば適したクロ

10

20

30

40

50

マトグラフィ法を用いた分画によって行い、当該物質を含有する画分から溶媒を除去することによってN B B Sを分離する。

【0021】

抽出は、好ましくは選択的抽出として、極性を増大する一連の連続的な溶媒によって行う。抽出物の分画は、好ましくは溶離液の極性が増大する勾配エクストログラフィを用いて行われる。N B B Sの単離を、調製H P L Cによって、N B B Sを含有する画分から続いて行ってよい。

このようにして、抗アンドロゲン性、脂溶性物質であるN B B Sの単離が、前記選択的塩化メチレン抽出物から可能であった。分析によって示されるとおり、N B B Sはエタノール抽出物にも含有され、同様に抗アンドロゲン作用を示す。

10

【0022】

したがって、N B B Sの植物材料からの抽出に好適な溶媒は、一価のC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコール類（炭素原子を1個 ~ 4個含むアルコール類）および高揮発性で、（部分的に）ハロゲン化されているC<sub>1</sub>炭化水素類、好ましくは塩化メチレンおよびクロロホルム、を含む群から選択される。

好ましいクロマトグラフィ法はカラムクロマトグラフィ分画であってシリカゲルによるもの、および調製H P L Cである。

【0023】

新規な物質として良性前立腺過形成および/または前立腺悪性腫瘍の処置のためのものを与える目的は、P. africanaから単離されたN B B Sを基に、この化合物の他の構造改変体を合成することによっても達成された。

20

【0024】

N B B Sの構造改変体の合成の出発は、アリアルスルホン酸クロリドおよび脂肪族第一級アミンから直接行った。酸クロリドとアミンとの反応は溶媒がなくても、単にこれら2つの成分を、乳鉢内にて乳棒を用いて混合することによって生じる。しかし、N B B Sの構造改変体の場合、いずれの出発物質もほとんどが液状形態で存在するため、攪拌機、還流冷却器、温度計および滴下漏斗を具備する三首フラスコが好ましかった。過剰量のアミンを用い、スルホン酸クロリドをゆっくりと、攪拌しながら滴下添加した。反応は発熱性が高く、定量的に進行した。反応混合物を冷ました後、水を添加し、反応生成物の振盪抽出をジクロロメタンによって行った。反応の進行は薄層クロマトグラフィによってモニターした。

30

【0025】

アミン：スルホン酸クロリドの比は、反応において2：1であった；ガス状のアミンであるメチルアミンおよびエチルアミンの場合、水溶液を用い、酸クロリドの量に対して4倍等量のアミンを用いた。

この反応第一級アミンとスルホン酸クロリドとの反応においては、フリーの電子対が求核剤としてスルホン酸クロリドのイオウを攻撃する。反応生成物とは別に、これによって塩酸が生成し、これが過剰量のアミンをプロトン化する。アミン塩は、スルホンアミドをクロロホルムによって振盪抽出した際に水相に留まるため、分離することができる。

【0026】

40

このようにして、一連のN - モノアルキルベンゼンスルホンアミド類として、アルキル鎖が異なるものを、まず調製する。液体のベンゼンスルホン酸クロリドおよび対応する第一級アミン成分を出発物質として用いた。スルホンアミドとしてアルキル鎖が異なるものの構造式を図5に示す。N - ゲラニル - スルホンアミド（S4）もそこに示す。この物質の合成を行った理由は、膜透過性がテルペノイド側鎖によって高められていることが期待されたからである。

【0027】

次に合成した一連のスルホンアミド類は、芳香族部位（aromatic）に置換基を有するもの（S5とS6）およびアミノアルキル鎖に末端水酸基を有する改変体（S7とS8）である。

50

化合物 S 5 および S 6 の製造は、4 - トルエンスルホン酸クロリドおよび 4 - フルオロベンゼンスルホン酸クロリドならびに N - ブチルアミンから、化合物 S 1 ~ S 7、S 9 および S 1 2 と同様に行った。

化合物 S 7 および S 8 の製造はこのようには行えなかった。この場合には用いたエタノールアミンの水酸基がアミノ基と競合するからである。したがって、スルホン酸アミドとは別に、ある量のスルホン酸エステルも製造された。

#### 【 0 0 2 8 】

しかしながら、S 7 および S 8 の合成は、まず 1 等量のベンゼンスルホン酸クロリドと 4 - フルオロベンゼンスルホン酸クロリドを、2 . 2 等量のエタノールアミンとしてオルトキシレン中のものによって、還流下、5 時間にわたりそれぞれ処理することによって成功した。反応の終了後、粘稠液体が底に沈殿していた；この液体を分離した。この液体はスルホンアミドであり、過剰量のアミンおよびその酸性の性質のために脱プロトン化の形態で存在し、そのため有機層から分離したものである。これとは異なり、スルホン酸エステルは酸性の物性を有しないため、キシレン相に溶解したままである。次に、分離したスルホンアミドにアルカリ水溶液を添加し、クリアーな溶液を得た。濃塩酸によって酸性化することによって、スルホンアミドは再び、精製された形態の黄色のシロップとして沈殿する。このスルホンアミドを分離した後、そこにアセトンを追加した。これによってスルホンアミドは溶解し、酸性化工程において生成し、共沈殿していた塩化ナトリウムは底部の沈殿物のままであるため、濾過によって分離することができた。アセトンを回転式エバポレータによって除去し、精製物を得た。

#### 【 0 0 2 9 】

N B B S の 3 番目の構造改変体群は、抗アンドロゲン物質である 2 - ヒドロキシフルタミドの構造を基にして行った (oriented)。2 - ヒドロキシフルタミドはフルタミド (Fugerel (登録商標)) の活性代謝物である。

トリフルオロメチル基をメタ位に導入すると分子の脂溶性が向上する。これによって、細胞膜透過能の改善が保証されると考えられる。

#### 【 0 0 3 0 】

S 1 3 および S 1 4 のパラ位に追加されるニトロ基によって、脂溶性の性質がさらに改善されることとなる。ゲラニル側鎖は、生物的膜におけるアンカー作用 (anchorage) を改善するためのものである。

#### 【 0 0 3 1 】

S 1 0 ~ S 1 4 の合成は、それぞれ 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミドと 4 - ニトロ o - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミドから、およびそれぞれ N - ブチルアミンと N - ゲラニルアミンから、出発して行った。4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミドは、室温において固体であるため、ジクロロメタンを溶媒として用いなければならなかった。

#### 【 0 0 3 2 】

ベンゼンスルホンアミド誘導体の A R 媒介トランス活性化の阻害における効果を調べるために、合成した化合物のそれぞれの濃度を  $10 \mu\text{M}$  とし、N B B S と比較した (図 6)。R 1 8 8 1 については高濃度  $3 \times 10^{-8} \text{M}$  ) を用いた。この場合、 $10 \mu\text{M}$  の N B B S は A R 媒介トランス活性化に対して特異的な阻害を示さなかった。

#### 【 0 0 3 3 】

化合物 S 1 ~ S 3 および S 5 ~ S 8 は、用いた濃度において N B B S の抗アンドロゲンを有意に上回る抗アンドロゲンを示さなかった。化合物 S 1 ~ S 3 および S 5 ~ S 8 の改変は、ブチル側鎖を短くすること (S 1 ~ S 3 および S 7) またはベンゼン環のパラ位における置換 (S 5、S 6 および S 8) を含んでいた。これらの化合物の抗アンドロゲン活性についての結果から、側鎖の長さおよびパラ位において置換されていないベンゼン環が、ベンゼンスルホンアミド誘導体の抗アンドロゲンにおいて重要であることが明らかである。

#### 【 0 0 3 4 】

驚くべきことに、ブチル側鎖をペンチル基またはゲラニル基によって側鎖を長くすると（S 4 および S 9）、抗アンドロゲン活性が高くなった。このことは、疎水性側鎖が抗アンドロゲン活性に重要であることを示唆している。しかし、ラウリル基によって側鎖をさらに伸長すると（S 1 2）アンドロゲンアンタゴニスト能は低下した。したがって、疎水性を高めるだけでは N B B S の抗アンドロゲン効果を向上せしめるのに十分ではない。

【 0 0 3 5 】

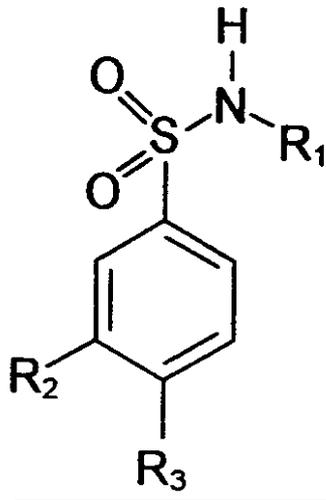
驚くべきことに、ベンゼン環のメタ位における置換によっても抗アンドロゲン活性が向上した（S 1 0、S 1 1、S 1 3 および S 1 4）。ベンゼン環における置換をさらにパラ位において行っても、化合物のメタ位における置換による抗アンドロゲン活性の増大には有意な影響を及ぼさなかった。このことは抗アンドロゲンを物質 S 1 4 と S 1 1 との比較、および S 1 3 と S 1 0 との比較によって説明される。

10

【 0 0 3 6 】

したがって、本発明の主題は下記式のベンゼンスルホンアミド誘導体の製造方法であり、

【化 1】

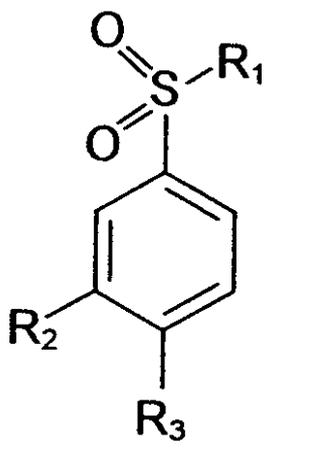


20

式中、R<sub>1</sub> は脂肪族の C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub> 炭化水素を表し、R<sub>2</sub> は水素または完全にハロゲン化されているか部分的にハロゲン化されている C<sub>1</sub> 残基であり；そして R<sub>3</sub> は水素またはニトロ基であり、該製造方法は、下記式のベンゼンスルホン酸誘導体の変換を、脂肪族第一級アミンによって行い、反応生成物をジクロロメタンによって振盪抽出することを特徴とする。

30

【化 2】



40

式中、R<sub>1</sub> はハロゲンであり、R<sub>2</sub> は水素または完全にハロゲン化されているか部分的に

50

ハロゲン化されている  $C_1$  残基であり、そして  $R_3$  は水素またはニトロ基である。脂肪族第一級アミンは、好ましくは  $C_1 \sim C_{12}$  脂肪族炭化水素類を含む群から選択される。ブチルアミンまたはゲラニルアミンは、とくに好ましい第一級アミンとして用いられる。

反応生成物を、エーテルによって振盪抽出してもよい。合成された化合物が、ハロゲン溶媒を用いたことによって薬剤の認証を得られなくなることを防ぐためである。

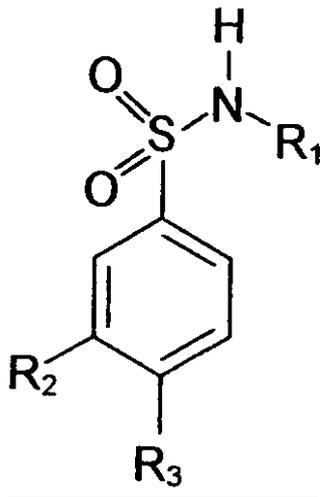
【0037】

「脂肪族」とは、有機化合物のうち炭素原子の配列が直鎖または分枝鎖となっているものを意味するように理解されるべきであって、飽和および/または不飽和の C - C 結合および/または官能基を含有していてもよく、炭素原子を 1 個しか含有しない有機化合物であってもよい。

10

【0038】

したがって、本発明の他の主題は、良性前立腺過形成および/または前立腺悪性腫瘍の処置のためのベンゼンスルホンアミド誘導体であって、下記式を特徴とするものである：  
【化3】



20

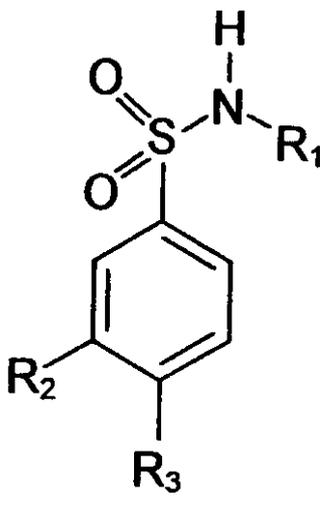
式中、 $R_1$  は脂肪族の  $C_1 \sim C_{12}$  炭化水素を表し、 $R_2$  は水素または完全にハロゲン化されているか部分的にハロゲン化されている  $C_1$  残基であり；そして  $R_3$  は水素またはニトロ基である。

30

【0039】

さらに、本発明は式

【化4】



40

のベンゼンスルホンアミド誘導体の使用にも関し、式中、 $R_1$  は脂肪族の  $C_1 \sim C_{12}$  炭

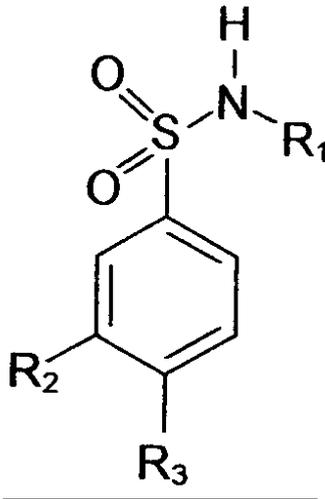
50

化水素を表し、 $R_2$  は水素または完全にハロゲン化されているか部分的にハロゲン化されている  $C_1$  残基であり；そして  $R_3$  は水素またはニトロ基であり、該使用は、良性前立腺過形成および/または前立腺悪性腫瘍の処置のための使用、その処置のための医薬の製造における使用、および良性前立腺過形成および/または前立腺悪性腫瘍の処置のためのさらなる/新規の活性物質を開発するためのリード物質としての使用であり、とくにアンドロゲンアンタゴニストによる治療に対して耐性である前立腺悪性腫瘍の処置のための使用に関する。

【0040】

本発明の他の主題は、良性前立腺過形成および/または前立腺悪性腫瘍の処置のための医薬製剤であって、少なくとも1種の下記式のベンゼンスルホンアミド誘導体を含む前記医薬製剤である：

【化5】



式中、 $R_1$  は脂肪族の  $C_1 \sim C_{12}$  炭化水素を表し、 $R_2$  は水素または完全にハロゲン化されているか部分的にハロゲン化されている  $C_1$  残基であり；そして  $R_3$  は水素またはニトロ基である。

【0041】

例1：植物材料の抽出

アフリカンプラムツリー(P.africanum)の乾燥樹皮を粉末化し、1.73kgの該粉末化樹皮を1リットルのn-ヘキサン(氷冷)中にてUltra Turraxを用いてホモジナイズした。この植物材料をカラム(Merck Prepbar(登録商標)400×100mm)に充填し、選択的な抽出を連続して、25.0リットルのn-ヘキサン、26.0リットルの塩化メチレン、25.0リットルのメタノール(MeOH)および12.5リットルの水によって、室温にて行った。得られた抽出物の溶媒の蒸留を、真空下、40にて行った。これによって4.80gの選択的ヘキサン抽出物、11.03gの塩化メチレン抽出物選択的、116.81gの選択的メタノール抽出物および7.00gの選択的水抽出物が得られた。

【0042】

エタノール抽出物を調製するために、300.00gのP.africanumの樹皮材料を粉末化し、3回の抽出をそれぞれ5.0リットルのエタノール(EtOH)によって行った。抽出物の濾過を、孔径0.7μmの濾紙によって行った後、溶媒の除去を抽出物全体から、40において回転式エバポレータを用いて行った。得られた抽出物の乾燥質量は16.02gであった。

【0043】

例2：塩化メチレン抽出物の分画

Pygeum africanumの選択的塩化メチレン抽出物の分画をシリカゲル(Macherey-Nagel

10

20

30

40

50

Si60、15 ~ 25  $\mu\text{m}$ ) によって行った。この目的のために、抽出物を 2000 ml の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解し、孔径 0.7  $\mu\text{m}$  の濾紙 (Schleicher & Scheull) によって濾過した。25 g のシリカゲル (Merck Si60、0.063 ~ 0.2 mm) 抽出物に添加し、次に溶媒の蒸散を真空中の 40 において行った。このようにしてコートしたシリカゲルを乾燥充填シリカゲルカラム (Merck Prepar (登録商標) 400 x 100 mm) の頂部に設置し、溶離を行った。流速は 120  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$  であり、直線的な勾配を 0 min ヘキサン (100 : 0)、50 min ヘキサン (100 : 0)、350 min  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 : 0)、500 min  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 : 0)、700 min  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - MeOH (80 : 20)、750 min MeOH (100 : 0)、800 min MeOH (100 : 0)、850 min  $\text{H}_2\text{O}$  (100 : 0)、885 min  $\text{H}_2\text{O}$  (100 : 0) とした。クロマトグラフィによって 35 個の画分が得られ、245 nm の波長によって検出された (表 1)。

【0044】

【表1】

表 1 : *P.africana* の選択的な塩化メチレン抽出物の分画

画分	Min	質量 (mg)	画分	Min	質量 (mg)
F1	0-148	3	F19	615-630	799
F2	149-184	52	F20	631-638	292
F3	185-204	33	F21	639-659	1338
F4	205-229	63	F22	660-663	20
F5	230-238	14	F23	664-671	327
F6	239-261	61	F24	672-692	634
F7	262-266	30	F25	693-703	157
F8	267-293	243	F26	704-724	333
F9	294-331	380	F27	725-749	350
F10	332-338	17	F28	750-771	393
F11	339-356	164	F29	772-784	316
F12	357-369	119	F30	785-803	141
F13	370-373	38	F31	804-820	57
F14	374-375	71	F32	821-828	58
F15	376-562	110	F33	829-836	1
F16	563-581	44	F34	837-858	126
F17	582-592	24	F35	859-880	1
F18	593-614	1537			

【0045】

例 3 : N - ブチルベンゼンスルホンアミドの単離

画分 F8 からの NBBS の単離を調製 HPLC によって行った (250 x 21 mm、100-5 C18 HD Macherey-Nagel、22  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 、UV 検出 220 nm、勾配 : 0 min ACN -  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1% の TFA を添加) ((20 : 80)、40 min ACN -  $\text{H}_2\text{O}$  (80 : 20)、45 min ACN (100 : 0))。NBBS の回収を 12.6 分後から 14.0 分後まで行った。その構造の推定を、 $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$  NMR、EI-MS、HR-EI-MS、IR および UV スペクトルに基づいて行った。

【0046】

10

20

30

40

50

例 4 : 細胞培養およびルシフェラーゼアッセイ

アンドロゲン受容体内在性でないサル腎臓細胞株 CV1 を、10% (v/v) ウシ胎児血清、ペニシリン (100 IU/ml) およびストレプトマイシン (100 IU/ml) を補足したダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) 中で、37、5% CO<sub>2</sub> にて培養した。

トランスフェクションの実験のために、細胞を、6 ウェル組織培養プレート (Nunc, Roskilde, Denmark) に、 $1.2 \times 10^5$  細胞/ウェルの密度で播種し、10% (v/v) デキストランコート活性化木炭処理 (charcoal stripped) 血清を補足した DMEM 培地において増殖させた。播種 6 時間後に、Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> 法を用いて細胞をトランスフェクトした。ヒトアンドロゲン受容体 (hAR) 発現ベクター (0.2 μg) を、1 μg のレポータープラスミド MMTV-luc および 0.2 μg のサイトメガロウイルス (CMV) 誘導ガラクトシダーゼ発現ウイルスとともに共トランスフェクトし、トランスフェクションの効率の内部標準とした。

## 【0047】

14 時間後に、培地を、メチルトリエノロン (R1881、 $3 \times 10^{-10}$  M の最終濃度) を添加せずに (図 1 ~ 3 の白色バー)、または添加して (図 1 ~ 3 の黒色バー)、示した抽出物 (図 1)、画分 (図 2) または物質 (図 3) を加えて、交換した。さらに 48 時間の後、細胞を採取してルシフェラーゼ活性および -ガラクトシダーゼ活性についてアッセイを行った。

## 【0048】

ルシフェラーゼ活性を決定するために、ルシフェリンをインジェクションし、562 nm における発光量を測定し、ルシフェラーゼ活性の正規化のために -ガラクトシダーゼ活性値を用いて、相対光量単位 (relative light units: RLU) として表した。示した全てのトランスフェクションアッセイは 2 連制で、少なくとも 2 回繰り返して行った。

P.africanum の樹皮からの種々の抽出物について抗アンドロゲン活性の決定を行うために、用いる抽出物の濃度を 300 μg/ml とした。結果を図 1 に示す。

## 【0049】

選択的塩化メチレン抽出物の画分における抗アンドロゲン活性を決定するために、2 μl の各画分を用い、最終濃度 30 μg/ml に対応するものとした。画分 F6 ~ F10 については、さらに 4 μl について試験を行い、最終濃度 60 μg/ml に対応するものとした。活性画分 F7 および F8 については、さらなる試験に用いた。結果の一部を図 2 に示す。

## 【0050】

抗アンドロゲン活性を P.africanum の化合物について比較するために、細胞を、細胞培養培地中の最終濃度  $10^{-5}$  M でのシトステロール、安息香酸、NBBS、フェルリン酸、オレアノール酸およびウルソール酸の存在下にて、メチルトリエノロン ( $3 \times 10^{-10}$  M) の存在下または非存在下にて培養した。結果は図 3 に示す。

## 【0051】

例 5 : ヒト前立腺悪性腫瘍細胞の NBBS による増殖阻害

ヒト前立腺悪性腫瘍細胞株 (LNCaP) を、10% (v/v) ウシ胎児血清、ペニシリン (100 IU/ml) およびストレプトマイシン (100 IU/ml)、2 mM のグルタミンならびに 1 mM のピルピン酸ナトリウムを補足した RPMI-1640 培地中で培養した。

細胞増殖のアッセイのために、LNCaP 細胞を、24 ウェル組織培養プレートに、 $5 \times 10^3$  細胞/ウェルの密度で播種し、5% のウシ胎児血清を含有する RPMI-1640 培地中で培養した。2 日目に、培養培地を交換し、エタノール/DMSO (コントロール)、NBBS (10 μM および 100 μM) または公知の抗アンドロゲン剤であるヒドロキシフルタミド (OH-F) (0.1 μM) を添加して細胞を処理した。1 日おきに、培地および添加したものを、新しい培地に新たに化合物を添加したもので交換した。細胞をトリプシン処理し、細胞計数チャンバーを用いて所定の日にカウントした。

## 【 0 0 5 2 】

例 6 : メチルベンゼンスルホンアミド (= S 1 ) の合成

I U P A C : N - メチルベンゼンスルホンアミド

実験式 :  $C_7H_9NO_2S$  ( MW = 171.04 )

合成 :

17.662 g のベンゼンスルホン酸クロリド ( 0.1 mol ) を 31.06 g のメチルアミン ( 0.4 mol ) の水溶液 ( 40% ) に、攪拌しながら滴下添加した。反応混合物を冷却した後、20 ml の水を添加し、反応生成物の振盪抽出をジクロロメタン ( 3 × 20 ml ) によって行った。有機層を合わせ、水で洗浄し ( 2 × 20 ml ) 、回転式エバポレータによって減圧下にて濃縮した ( narrowed down ) 。

10

## 【 0 0 5 3 】

【表 2】

外観 : 無色のオイル

収量 : 15.940 g ( 93% )

UV ( MeOH )  $\lambda_{max}$  nm : 220, 265

IR ( KBr )  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 3300, 3070, 2980, 1450, 1320, 1160

20

$^1H$ -NMR ( 500 MHz,  $CDCl_3$  ) ,  $\delta$  ( ppm ) :

7.80 ( 2H, *d*,  $^3J = 7.5$  Hz, C-2-H und C-6-H)

7.51 ( 1H, *t*,  $^3J = 6.5$  Hz, C-4-H)

7.45 ( 2H, *t*,  $^3J = 6.5$  Hz, C-3-H und C-5-H)

4.87 ( 1H, *s*, N-H)

2.57 ( 3H, *s*, C-1'-H)

30

$^{13}C$ -NMR ( 125 MHz,  $CDCl_3$  ) ,  $\delta$  ( ppm ) :

138.8 ( C-1)

29.3 ( C-1' )

132.7 ( C-4)

129.1 ( C-3 および C-5)

127.2 ( C-2 および C-6)

40

EI-MS ( 70 eV ) :  $m/z$  ( rel. int. ) :

171 [ M ]<sup>+</sup> ( 81 ) , 141 ( 52 ) , 77 ( 100 )

高精度質量決定 ( HR - EI - MS ) :

計算値 : [ M<sup>+</sup> ] について 171.0354

実測値 : 171.0338

## 【 0 0 5 4 】

例 7 : エチルベンゼンスルホンアミド (= S 2 ) の合成

50

IUPAC: N-エチルベンゼンスルホンアミド

実験式:  $C_8H_{11}NO_2S$  (MW = 185.05)

合成:

17.662 g のベンゼンスルホン酸クロリド (0.1 mol) の滴下添加を 25.76 g のエチルアミン (0.4 mol) の水溶液 (70%) に、攪拌しながら行った。反応混合物を冷却した後、20 ml の水を添加し、反応生成物の振盪抽出をジクロロメタン (3 × 20 ml) によって行った。有機層を合わせ、水で洗浄し (2 × 20 ml)、回転式エバポレータによって減圧下にて濃縮を行った。

【0055】

【表3】

10

外観: 無色の結晶

収量 : 17.373 g (94%)

融点 (°C): 51

UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  nm: 220, 264

IR (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 3300, 2980, 2940, 1450, 1320, 1160

20

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):

7.81 (2H, d,  $^3J = 8.0$  Hz, C-2-H および C-6-H)

7.51 (1H, t,  $^3J = 6.2$  Hz, C-4-H)

7.45 (2H, t,  $^3J = 6.9$  Hz, C-3-H および C-5-H)

4.43 (1H, s, N-H)

30

2.95 (2H, q,  $^3J = 6.0$  Hz, C-1'-H)

1.04 (3H, t,  $^3J = 5.5$  Hz, C-2'-H)

$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):

140.0 (C-1) 38.2 (C-1')

132.5 (C-4) 15.0 (C-2')

40

129.0 (C-3 および C-5)

127.0 (C-2 および C-6)

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (rel. int.):

185  $[M]^+$  (67), 170 (100), 141 (87), 77 (55)

高精度質量決定: (HR-EI-MS):

50

計算値：[M<sup>+</sup>]について185.0511

実測値：185.0512

【0056】

例8：プロピルベンゼンスルホンアミド (= S3) の合成

IUPAC：N - プロピルベンゼンスルホンアミド

実験式：C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (MW = 199.07)

合成：

8.831 g のベンゼンスルホン酸クロリド (0.05 mol) の滴下添加を11.8  
22 g のプロピルアミンに、攪拌しながら行った。反応混合物を冷却した後、20 ml の  
水を添加し、反応生成物の振盪抽出をジクロロメタン (3 × 20 ml) によって行った。  
有機層を合わせ、水で洗浄し (2 × 20 ml)、回転式エバポレータによって減圧下にて  
濃縮を行った。

【0057】



177 mg のベンゼンスルホン酸クロリド ( 1 mmol ) の滴下添加を 307 mg のゲラニルアミン ( 2 mmol ) に、攪拌しながら行った。反応混合物を冷却した後、10 ml の水を添加し、反応生成物の振盪抽出をジクロロメタン ( 3 × 10 ml ) によって行った。有機層を合わせ、0.1 mM の塩酸で洗浄し ( 3 × 5 ml ) 、回転式エバポレータによって減圧下にて濃縮を行った。

【 0 0 5 9 】

## 【表 5】

外観：茶色のオイル

収量：281 mg (96%)

UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 205, 221, 264

IR (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3280, 2900, 1450, 1330, 1160

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

7.82 (2H, *d*,  $^3J = 7.0$  Hz, C-2-HおよびC-6-H)

7.51 (1H, *t*,  $^3J = 6.4$  Hz, C-4-H)

7.45 (2H, *t*,  $^3J = 7.6$  Hz, C-3-HおよびC-5-H)

4.95 (2H, *m*,  $^3J = 7.0$  Hz, C-2'-HおよびC-6'-H)

4.31 (1H, *t*,  $^3J = 6.0$  Hz, N-H)

3.52 (2H, *q*,  $^3J = 6.5$  Hz, C-1'-H)

1.90 (2H, *q*,  $^3J = 8.0$  Hz, C-5'-H)

1.84 (2H, *t*,  $^3J = 8.0$  Hz, C-4'-H)

1.60 (3H, *s*, C-3'-Me)

1.50 (3H, *s*, C-7'-Me)                      1.46 (3H, *s*, C-8')

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

141.3 (C-3')                      127.1 (C-2 und C-6)                      26.2 (C-8')

140.1 (C-1)                      123.6 (C-2')                      25.6 (C-7'-Me)

132.6 (C-7')                      118.5 (C-6')                      17.7 (C-5')

131.9 (C-4)                      41.0 (C-1')                      16.2 (C-3'-Me)

129.0 (C-3 und C-5) 39.3 (C-4')

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (rel. int.):

293  $[\text{M}]^+$  (47), 210 (72), 170 (100), 152 (83), 141 (80), 77 (46)

高精度質量決定 (HR-EI-MS):

計算値:  $[\text{M}^+]$  について 293.1450

実測値: 293.1413

【0060】

例 10: プチルトルエンスルホンアミド (= S5) の合成

10

20

30

40

50



実測値：227.0986

【0062】

例11：ブチル - 4 - フルオロスルホンアミド (= S6) の合成

IUPAC：N - ブチル - 4 - フルオロスルホンアミド

実験式：C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>SF (MW = 231.07)

合成：

0.973 g の 4 - フルオロベンゼンスルホン酸クロリド (0.005 mol) の滴下添加を 0.732 g のブチルアミン (0.01 mol) に、攪拌および加熱をしながら行った。反応混合物を冷却した後、10 ml の水を添加し、反応生成物の振盪抽出をジクロロメタン (3 × 10 ml) によって行った。有機層を合わせ、水で洗浄し (2 × 5 ml)、回転式エバポレータによって減圧下にて濃縮を行った。

【0063】

## 【表 7】

外観：淡褐色固体

収量 : 1.081 g (93%)

融点 (°C): 33

UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 221, 260

IR (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1600, 1500, 1330, 1150

10

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

7.81 (2H, *dd*,  $^4\text{J}$  (H,F) = 5.0 Hz,  $^3\text{J}$  (H,H) = 8.3 Hz, C-2-H  
および C-6-H)

7.13 (2H, *t*,  $^3\text{J}$  (H,F) =  $^3\text{J}$  (H,H) = 8.3 Hz, C-3-H および C-5-H)

4.26 (1H, *s*, N-H)

20

2.89 (2H, *t*,  $^3\text{J}$  = 7.5 Hz, C-1'-H)

1.36 (2H, *m*,  $^3\text{J}$  = 7.5 Hz, C-2'-H)

1.22 (2H, *m*,  $^3\text{J}$  = 7.5 Hz C-3'-H)

0.79 (3H, *t*,  $^3\text{J}$  = 7.5 Hz, C-4'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

164.0 (C-4)                      42.9 (C-1')

30

136.1 (C-1)                      31.5 (C-2')

129.7 (C-2 und C-6)            19.7 (C-3')

116.2 (C-3 und C-5)            13.4 (C-4')

EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. int.):

231  $[\text{M}]^+$  (20), 188 (100), 159 (86), 95 (44)

高精度質量決定 (HR - EI - MS):

40

計算値:  $[\text{M}^+]$  について 231.0729

実測値: 231.0736

【0064】

例 1 2 : ヒドロキシエチルベンゼンスルホンアミド (= S 7) の合成

IUPAC: N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド

実験式:  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$  (MW = 201.05)

合成:

8.831 g のベンゼンスルホン酸クロリド (0.05 mol) および 6.720 g の

50



IUPAC : 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンゼンスルホンアミド

実験式 :  $C_8H_{10}NO_3SF$  ( MW = 219.04 )

合成 :

9.731 g の 4 - フルオロベンゼンスルホン酸クロリド ( 0.05 mol ) および 6.720 g のエタノールアミンの処理を、環流下において、5 時間にわたり 30 ml のオルトキシレン中、140 にて行った。冷却した後、粘稠液体が底に沈殿したところ、この液体を分液漏斗を用いて分離した。この粘稠液体を 40 ml の NaOH ( 10% ) に溶解した。次に生成物の沈殿を濃塩酸を用いて行い、分液漏斗中において分離した。50 ml のアセトンに生成物を添加し、生成物を濾別した ( 0.7  $\mu$ m )。アセトンの除去を回転式エバポレータによって、減圧下において行った。生成物を水で洗浄した ( 3  $\times$  5 ml )。

【 0 0 6 7 】

## 【表 9】

外観：白色粉末

収量 : 3.656 g (33%)

融点 (°C): 77

UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 220, 270

10

IR (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3430, 1590, 1320, 1150

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

7.81 (2H, *dd*,  $^4J$  (H,F) = 5.2 Hz,  $^3J$  (H,H) = 8.3 Hz, C-2-H  
および C-6-H)

7.13 (2H, *t*,  $^3J$  (H,F) =  $^3J$  (H,H) = 8.3 Hz, C-3-Hおよび C-5-H)

20

5.03 (1H, *s*, N-H)

3.66 (2H, *t*,  $^3J$  = 6.2 Hz, C-2'-H)

3.05 (2H, *t*,  $^3J$  = 4.2 Hz, C-1'-H)

1.96 (1H, *s*, O-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

164.1 (C-4) 61.2 (C-2')

135.8 (C-1) 45.1 (C-1')

30

129.9 (C-2およびC-6)

116.4 (C-3およびC-5)

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (rel. int.):

219  $[\text{M}]^+$  (5), 188 (100), 159 (91), 95 (56)

高精度質量決定 (HR-EI-MS):

計算値: 219.0365 for  $[\text{M}^+]$

40

実測値: 219.0367

【 0 0 6 8 】

例 1 4 : ペンチルベンゼンスルホンアミド (= S 9 ) の合成

IUPAC: N - ペンチルベンゼンスルホンアミド

実験式:  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$  (MW = 227.10)

合成:

17.66 g のベンゼンスルホン酸クロリド (0.01 mol) の滴下添加を 1.74 g のペンチルアミン (0.02 mol) に、攪拌しながら行った。反応混合物を冷却し

50



実験式：C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>SF<sub>3</sub> (MW = 281.07)

合成：

978 mg の 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホン酸クロリド (4 mmol) の滴下添加を 585 mg の ブチルアミン (8 mmol) に、攪拌しながら行った。反応混合物を冷却した後、20 ml の水を添加し、反応生成物の振盪抽出をジクロロメタン (3 × 10 ml) によって行った。有機層を合わせ、水で洗浄し (3 × 5 ml)、回転式エバポレータによって減圧下にて濃縮を行った。

【0071】

【表11】

外観：無色のオイル

収量 : 1.112 g (99%)

UV (MeOH) λ<sub>max</sub> nm: 205, 220, 265

IR (KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3290, 2960, 2940, 1610, 1330, 1160

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):

8.07 (1H, s, C-2-H)

7.99 (1H, d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, C-4-H)

7.77 (1H, d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, C-6-H)

7.62 (1H, t, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, C-5-H)

2.93 (2H, t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, C-1'-H)

1.38 (2H, m, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz C-2'-H)

1.24 (2H, m, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, C-3'-H)

0.79 (3H, t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, C-4'-H)

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):

140.4 (C-1)                      128.2 (C-5)                      30.5 (C-2')

130.6 (q, <sup>2</sup>J (C,F) = 33 Hz, C-3)                      123.1 (C-4)

18.7 (C-3')

129.2 (C-2)                      122.1 (q, <sup>2</sup>J (C,F) = 220 Hz, CF<sub>3</sub>)

128.9 (C-6)                      42.0 (C-1')                      12.5 (C-4')

EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

281 [M]<sup>+</sup> (8), 238 (100), 209 (84), 145 (58)

高精度質量決定 (HR-EI-MS):

計算値：[M<sup>+</sup>]について281.0697

実測値：281.0705

【0072】

例16：ゲラニル-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド (= S11) の合成

IUPAC：N-[(2E)-3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

実験式：C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>SF<sub>3</sub> (MW = 361.13)

合成：

1.233 gの3-トリフルオロメチルベンゼンスルホン酸クロリド(5 mmol)のドリップを40 mlのジクロロメタン中の919 mgゲラニルアミン(6 mmol)に、攪拌しながら行った。反応が完結した後、過剰であったアミンの振盪抽出を塩酸(0.1 mM)によって行った(3 × 10 ml)。ジクロロメタンの除去を回転式エバポレータによって、減圧下において行い、生成物を得た。

【0073】

## 【表 1 2】

外観：淡褐色オイル

収量：1.770 g (98%)

UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 205, 220, 265

IR (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 2970, 2930, 1440, 1330, 1160

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

8.07 (1H, *s*, C-2-H)

8.00 (1H, *d*,  $^3\text{J} = 8.0$  Hz, C-4-H)

7.77 (1H, *d*,  $^3\text{J} = 8.0$  Hz, C-6-H)

7.61 (1H, *t*,  $^3\text{J} = 8.0$  Hz, C-5-H)

4.95 (2H, *m*,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz, C-2'-HおよびC-6'-H)

4.44 (1H, *t*,  $^3\text{J} = 6.0$  Hz, N-H)

3.57 (2H, *q*,  $^3\text{J} = 6.5$  Hz, C-1'-H)

1.89 (2H, *q*,  $^3\text{J} = 8.0$  Hz, C-5'-H)

1.83 (2H, *t*,  $^3\text{J} = 8.0$  Hz, C-4'-H)

1.59 (3H, *s*, C-3'-Me)

1.49 (3H, *s*, C-7'-Me) 1.48 (3H, *s*, C-8')

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

141.7 (C-3') 129.8 (C-6) 41.1 (C-1') 16.2 (C-3'-Me)

141.6 (C-1) 129.2 (C-5) 39.3 (C-4')

131.9 (C-3) 124.2 (C-2') 26.1 (C-8')

131.6 (C-7') 123.5 (C-4) 25.6 (C-7'-Me)

130.3 (C-2) 118.1 (C-6') 17.6 (C-5')

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (rel. int.):

361  $[\text{M}]^+$  (39), 238 (100), 209 (67), 152 (75), 145 (58)

高精度質量決定：(HR-EI-MS)：

計算値： $[\text{M}^+]$ について361.1323

実測値：361.1333

【0074】

例 1 7：ラウリルベンゼンスルホンアミド (= S 1 2 ) の合成

IUPAC：N-ドデシルベンゼンスルホンアミド

実験式： $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}$  (MW = 325.21)

10

20

30

40

50

合成：

177 gのベンゼンスルホン酸クロリド(1 mmol)のドリップを10 mlのジクロロメタン中のドデシルアミン(2 mmol)に、攪拌しながら行った。10 mlの水を添加し、反応生成物の振盪抽出をジクロロメタン(3 × 10 ml)によって行った。有機層を合わせ、水で洗浄し(3 × 5 ml)、回転式エバポレータによって減圧下にて濃縮を行った。

【0075】

【表13】

外観：無色の結晶

10

収量 : 323 mg (99%)

融点 (°C): 59-61

UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  nm: 221, 265

IR (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 3280, 2850, 1470, 1330, 1160

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):

20

7.86 (2H, *d*,  $^3J = 8.0$  Hz, C-2-H und C-6-H)

7.49 (1H, *t*,  $^3J = 6.9$  Hz, C-4-H)

7.44 (2H, *t*,  $^3J = 8.0$  Hz, C-3-H und C-5-H)

5.61 (1H, *t*,  $^3J = 6.0$  Hz, N-H)

2.86 (2H, *q*,  $^3J = 7.0$  Hz, C-1'-H)

1.39 (2H, *m*,  $^3J = 7.1$  Hz, C-2'-H)

30

1.19 (18H, *m*, C-3'-H to C-11'-H)

0.82 (3H, *t*,  $^3J = 6.8$  Hz, C-12'-H)

$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):

139.9 (C-1)

43.0 (C-1')

13.9 (C-12')

132.4 (C-4)

31.7 (C-2')

128.7 (C-3およびC-5)

29.2 (7C, *m*, C-3' to C-10')

40

126.8 (C-2およびC-6)

22.5 (C-11')

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (rel. int.):

325  $[M]^+$  (9), 184 (88), 170 (100), 158 (58), 141 (64), 77

(21)

高精度質量決定 (HR - EI - MS) :

計算値 :  $[M^+]$  について 325.2076

実測値 : 325.2080

【0076】

50

例 18 : プチル - 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド (= S 1 3 ) の合成

I U P A C : N - プチル - 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

実験式 :  $C_{11}H_{13}N_2O_4SF_3$  ( MW = 326.05 )

合成 :

290 mg の 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホン酸クロリド ( 1 mmol ) として 10 ml のジクロロメタン中のもののドリップを、146 mg のプチルアミン ( 2 mmol ) に、攪拌しながら行った。反応混合物を冷却した後、20 ml の水を添加し、反応生成物の振盪抽出をジクロロメタン ( 3 × 10 ml ) によって行った。有機層を合わせ、水で洗浄し ( 3 × 5 ml ) 、回転式エバポレータによって減圧下にて濃縮を行った。

【 0 0 7 7 】

## 【表 1 4】

外観：白色粉末

収量：323 mg (99%)

融点 (°C)：99

UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 205, 250

IR (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3280, 2960, 1550, 1430, 1310, 1160, 1150

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

8.28 (1H, *s*, C-2-H)

8.19 (1H, *d*,  $^3J = 8.3$  Hz, C-5-H)

7.98 (1H, *d*,  $^3J = 8.3$  Hz, C-6-H)

4.62 (1H, *s*, N-H)

3.03 (2H, *q*,  $^3J = 6.3$  Hz, C-1'-H)

1.49 (2H, *m*,  $^3J = 7.3$  Hz C-2'-H)

1.31 (2H, *m*,  $^3J = 7.3$  Hz, C-3'-H)

0.87 (3H, *t*,  $^3J = 7.3$  Hz, C-4'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

149.9 (C-4)                      126.8 (C-5)                      31.7 (C-2')

144.9 (C-1)                      125.0 (C-3)                      19.6 (C-3')

131.8 (C-2)                      123.5 (*q*,  $^2J$  (C,F) = 188 Hz,  $\text{CF}_3$ )

126.9 (C-6)                      43.2 (C-1')                      13.4 (C-4')

EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. int.):

326  $[\text{M}]^+$  (14), 285 (22), 283 (100), 254 (82), 190 (53), 55 (17)

高精度質量決定 (HR - EI - MS):

計算値:  $[\text{M}^+]$  について 326.0548

実測値: 326.0553

【0078】

例 19: ゲラニル - 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド (= S 14) の合成

IUPAC: N - [ (2E) - 3, 7 - ジメチルオクタ - 2, 6 - ジエン - 1 - イル ] - 4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンゼンスルホンアミド

実験式:  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{SF}_3$  (MW = 406.12)

合成:

290 mg の 4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホン酸クロリド ( 1 mmol ) とし て 20 ml の ジクロロメタン 中 の も の の ドリ ッ プ を、 307 mg の ゲラニルアミン ( 2 mmol ) に、 攪拌 し な が ら 行 っ た。 反 応 が 完 結 し た 後、 過 剰 で あ っ た アミン の 振 盪 抽 出 を 塩 酸 ( 0.1 mM ) に よ っ て 行 っ た ( 3 × 10 ml )。 ジクロロメタンの除去を回転式エバポレータによって、減圧下において行い、生成物を得た。

【 0 0 7 9 】

【 表 1 5 】

外観：黄色がかったオイル

収量 : 386 mg (95%)

UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 205, 250

IR (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 2920, 1610, 1430, 1160

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

8.23 (1H, s, C-2-H)

8.14 (1H, d,  $^3J = 8.5$  Hz, C-5-H)

7.92 (1H, d,  $^3J = 8.5$  Hz, C-6-H)

4.97 (2H, m, C-2'-H und C-6'-H)

4.48 (1H, t,  $^3J = 5.8$  Hz, N-H)

3.63 (2H, q,  $^3J = 5.8$  Hz, C-1'-H)

1.88 (2H, q,  $^3J = 7.5$  Hz, C-5'-H)

1.85 (2H, t,  $^3J = 7.5$  Hz, C-4'-H)

1.61 (3H, s, C-3'-Me)

1.53 (3H, s, C-7'-Me)

1.50 (3H, s, C-8')

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

149.9 (C-4)      131.8 (C-7')      123.3 (C-2')      26.1 (C-8')

145.2 (C-1)      127.0 (C-6)      117.7 (C-6')      25.6 (C-7'-Me)

142.4 (C-3')      126.9 (C-5)      41.2 (C-1')      17.6 (C-5')

132.1 (C-2)      124.7 (C-3)      39.3 (C-4')      16.2 (C-3'-Me)

EI-MS (70 eV):  $m/z$  (rel. int.):

406  $[\text{M}]^+$  (77), 363 (55), 152 (96), 136 (51), 123 (100), 99 (99)

高精度質量決定 (HR-EI-MS):

計算値:  $[\text{M}^+]$  について 406.1174

実測値: 406.1175

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0080】

【図1】 P.africanaの異なる抽出物による、アンドロゲン活性の阻害を示す図である。

【図2】 P.africanaの選択的な塩化メチレン抽出物の画分の、抗アンドロゲン効果を示す図である。

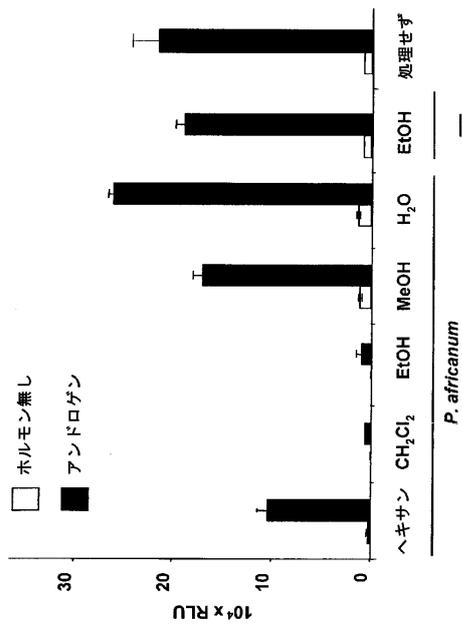
【図3】 P.africanaに含有されている化合物の抗アンドロゲン効果の対比を示す図である。

【図4】 ヒト前立腺悪性腫瘍細胞の増殖に対するNBBSによる阻害を図解する図である。

【図5】 合成ベンゼンスルホンアミド誘導体の構造式を表す図である。

【図6】 合成ベンゼンスルホンアミド誘導体の抗アンドロゲン効果を示す図である。

【図1】



【図2】

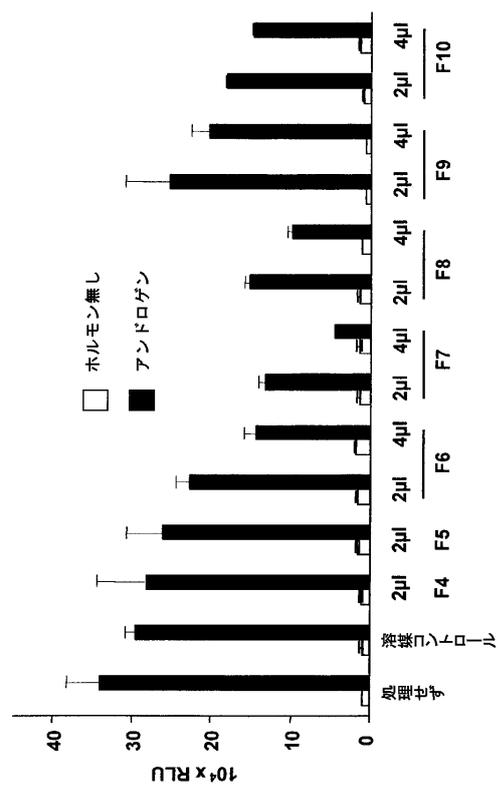


図 1

図 2

【 図 3 】

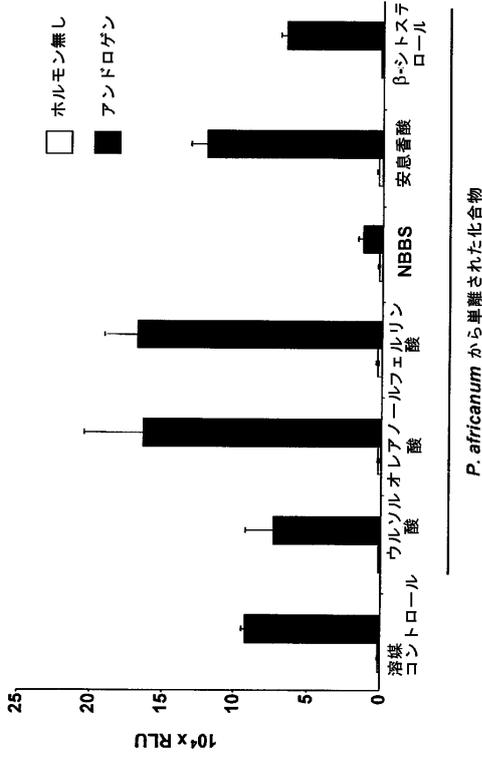


図 3

【 図 4 】

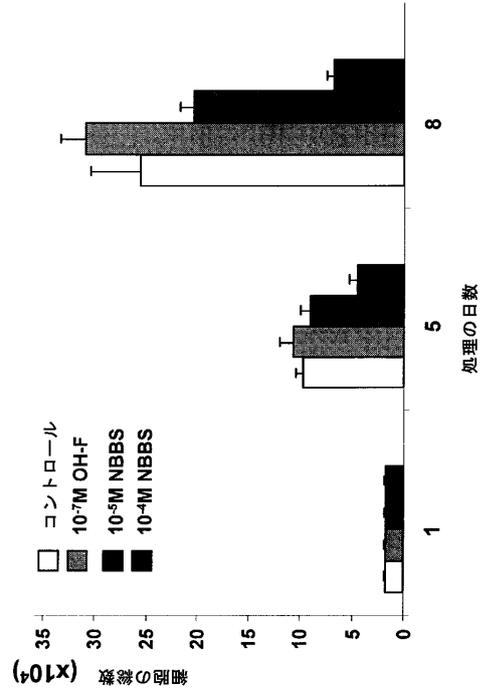


図 4

【 図 5 】

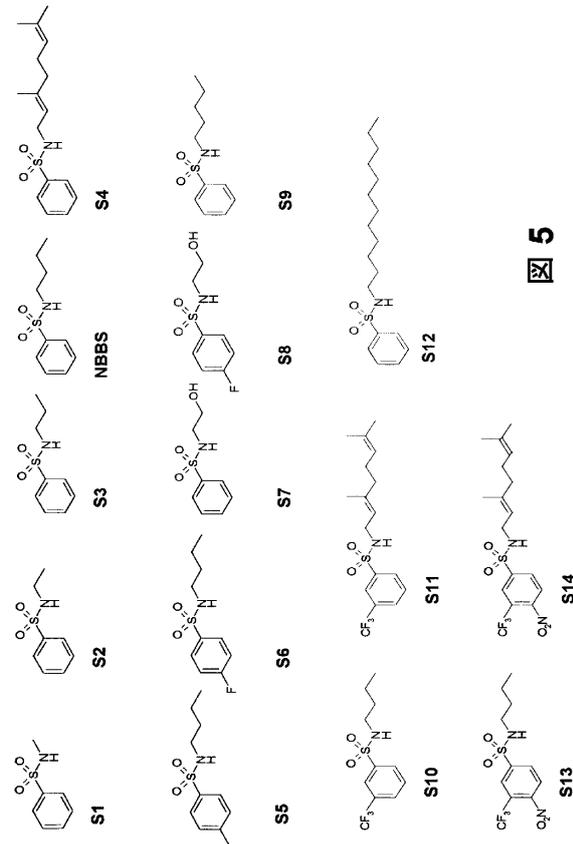


図 5

【 図 6 】

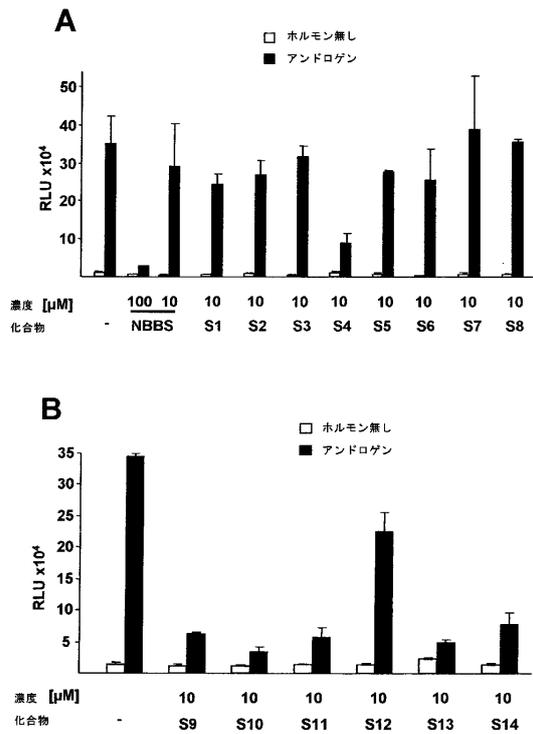


図 6

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 36/75	(2006.01)	A 6 1 K 35/78	K
A 6 1 K 31/63	(2006.01)	A 6 1 K 31/63	

(72)発明者 バニアーマド, アリア  
ドイツ連邦共和国 3 5 0 4 3 マールブルク、ベッテヴィーゼ 1 1

審査官 川崎 洋祐

(56)参考文献 国際公開第2004/066962(WO, A1)  
 独国特許出願公開第02948186(DE, A1)  
 特表2004-536082(JP, A)  
 米国特許第03518075(US, A)  
 特開2000-338660(JP, A)  
 特開平02-266351(JP, A)  
 Hass MA et al., Identification of components of Prunus africana extract that inhibit lipid peroxidation., Phytomedicine., 1999年11月, Vol.6 no.5, pp.379-388  
 Pines SH et al., New aspects of intramolecular hydrogen transfer in some ortho-substituted aryl radicals., J.Org.Chem., 1978年, Vol.43 No.7, pp.1337-1342  
 Radcliffe LG and Simpkin N, Normal amylbenzene and some of its derivatives, Journal of the Society of Chemical Industry, 1921年, Vol.40, pp.119-122  
 野津竜三郎 他, 芳香族フッ素化合物に関する研究(第1報) p-フルオールベンゼンスルホン酸およびその関連化合物の合成, 日本化学雑誌, 1955年, Vol.76 No.7, pp.775-778

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)  
 A61K 31/00 - 31/327  
 A61K 31/33 - 33/44  
 A61K 35/78 - 35/84  
 A61P 1/00 - 43/00  
 CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

(54)【発明の名称】N-ブチルベンゼンスルホンアミドの単離、ベンゼンスルホンアミド誘導体の合成ならびにN-ブチルベンゼンスルホンアミドおよびベンゼンスルホンアミド誘導体の良性前立腺過形成および/または前立腺悪性腫瘍の処置のための使用