

(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2004-511522

(P2004-511522A)

(43) 公表日 平成16年4月15日(2004.4.15)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 31/57
A61K 45/00
A61P 5/32
A61P 5/36
A61P 35/00

F 1

A 61 K 31/57
A 61 K 45/00
A 61 P 5/32
A 61 P 5/36
A 61 P 35/00

テーマコード(参考)

4 C 0 8 4
4 C 0 8 6
4 C 0 9 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 43 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2002-535668 (P2002-535668) | (71) 出願人 | 300049958 シェーリング アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国 テー-13353 ベ ルリン ミューラーシュトラーセ 178 |
| (86) (22) 出願日 | 平成13年10月17日 (2001.10.17) | (74) 代理人 | 100077517 弁理士 石田 敏 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成15年4月9日 (2003.4.9) | (74) 代理人 | 100092624 弁理士 鶴田 準一 |
| (86) 國際出願番号 | PCT/EP2001/012005 | (74) 代理人 | 100087871 弁理士 福本 積 |
| (87) 國際公開番号 | WO2002/032430 | (74) 代理人 | 100082898 弁理士 西山 雅也 |
| (87) 國際公開日 | 平成14年4月25日 (2002.4.25) | (74) 代理人 | 100081330 弁理士 樋口 外治 |
| (31) 優先権主張番号 | 00250341.5 | | |
| (32) 優先日 | 平成12年10月18日 (2000.10.18) | | |
| (33) 優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 60/240,998 | | |
| (32) 優先日 | 平成12年10月18日 (2000.10.18) | | |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ホルモン-依存性疾患の予防及び処理のための抗黄体ホルモンの使用

(57) 【要約】

本発明は、抗黄体ホルモン、特に抗黄体ホルモン 11 - (4 - アセチルフェニル) - 1
7 - ヒドロキシ - 17 - (1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル) - エストラ
- 4, 9 - ジエン - 3 - オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体による、哺乳類
におけるホルモン - 依存性疾患、特に乳癌を予防し、又は処理するための方法及び使用に
関する。本発明はさらに、前記抗黄体ホルモンを含んで成る医薬組成物に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

哺乳類におけるホルモン - 依存性疾病的予防又は処理のための薬剤の製造のためへの抗黄体ホルモン 11 - (4 - アセチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル) - エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体の使用。

【請求項 2】

前記疾病が乳癌である請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

前記哺乳類がヒトである請求項 1 又は 2 記載の使用。

10

【請求項 4】

前記薬剤が経口投与される請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 5】

前記抗黄体ホルモン 11 - (4 - アセチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル) - エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オンが、50mg の単位用量で投与される請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 6】

哺乳類におけるホルモン - 依存性疾病的予防又は処理のために十分な量で、抗黄体ホルモン 11 - (4 - アセチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル) - エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体を含んで成る医薬組成物。

【請求項 7】

前記疾病が乳癌である請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記哺乳類がヒトである請求項 6 又は 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

抗エストロゲンをさらに含んで成る請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】**【0001】****発明の分野:**

30

発明は、ホルモン - 依存性疾病、特に乳癌の予防及び処理のためへの抗黄体ホルモンの使用に関する。本発明はさらに、ホルモン - 依存性疾病、特に乳癌の予防及び処理のための抗黄体ホルモンを含んで成る医薬組成物及び投薬形に関する。本発明への使用のための特に好ましい抗黄体ホルモンは、抗黄体ホルモン 11 - (4 - アセチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル) - エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体である。

【0002】**発明の背景:**

内分泌治療は、転移性乳癌のための効果的で、最少の毒性の待機的処理の頼みの綱を提供する。手術できない乳癌の標準の待機的処理として、及び乳癌の一次処理後のアジュvant 治療のためには、主に、抗黄体ホルモン タモキシフエンが使用される。しかしながら、タモキシフエンは乳癌を治癒することができない。従って、二次治療のためには、プロゲスチン又はアロマターゼインヒビターが通常使用される。閉経期前の女性の卵巣摘出においては、タモキシフエン及び LHRH (黄体化ホルモン放出ホルモン) 類似体が比較できる効果を達成する (H. T. Mouridson など., Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 24, pp. 99 - 105, 1988)。

【0003】

タモキシフエンは乳癌のアジュvant 治療のために広く使用されるが、化学予防剤としてのその使用は、その処理が子宮内膜癌の発生率の上昇をもたらすことが示されているので、問題がある (I. N. White, Carcinogenesis, 20 (7) :

40

50

1153-60, 1999)。

【0004】

抗黄体ホルモンは、乳癌処理に対して有意な衝撃を有する、比較的新規で且つ有望な種類の治療剤を提供する。抗黄体ホルモンは本来、妊娠の非手術的な医薬的終結に関して創造されたが(EP 129499号)、一定の抗黄体ホルモンが最近、プロゲステロンに対する受容体を包含するそれらの乳癌の内分泌治療において重要性を増して来た(T. Maude Londeなど., J. G. M. Klijnなど., Hormonal Manipulation of Cancer, pepides, Growth Factors and New (Anti) Steroidal Agents, Raven Press, New York, 1987, pp. 55-59)。内分泌治療におけるこの新規手段は、インビトロでのプロゲステロン受容体-陽性ヒト乳癌細胞系、及びインビトロでのマウス又はラットのいくつかのホルモン-依存性乳癌における抗黄体ホルモンの抗腫瘍活性に基づかれる。10

【0005】

特に、抗黄体ホルモン オナプリストン及びミフェプリストン(RU 486)の抗腫瘍機構が、マウスホルモン-依存性MXT乳癌モデル、及びラットのDMBA-及びNMU-誘発された乳癌モデルを用いて研究された(M. R. Schneiderなど., Eur. J. Cancer Clin. Oncol., Vol. 25, No. 4, pp. 691-701, 1989; H. Michnaなど., Breast Cancer Research and Treatment 14: 275-288, 1989 : H. Michna, J. Steroid. Biochem. Vol. 34, Nos 1-6, pp. 447-453, 1989)。しかしながら、例えばミフェプリストンに関する低い活性及び悪い副作用のために、この化合物は乳癌の治療において単一の剤として推薦され得ない(D. Perraultなど., J. Clin. Oncol. 1996 Oct. 14 (10), pp. 2709-2712)。20

【0006】

抗ホルモン剤化合物は、流産を開始するために、及び従って、女性のための避妊薬として性交後受精制御への使用のために(WO-A 93/23020号、WO-A 92/21927号)、及びさらに、ホルモン不規則性の処理のために、月経を開始するために、及び分娩を開始するために適切である。さらなる徵候は、ホルモン置換療法(WO-A 94/18983号)、月経困難症に関連する苦痛の処理、及び子宮内膜症(EP-A 0266303号)及び筋腫の処理の分野に存在する。強い抗黄体ホルモン活性を有する17-フルオロアルキルステロイド及びそれらの生成方法がWO 93/34947号に記載される。それらの抗腫瘍活性のために、これまでに試験され又は使用された従来の抗黄体ホルモンは、一定の欠点を示した。30

【0007】

例えば、従来技術の抗黄体ホルモンが抗黄体ホルモン活性を示す事実にもかかわらず、それらの化合物は、ホルモン-依存性疾病、例えば乳癌のための適切な処置物ではなかった。特に、従来技術の化合物は、副作用に関連し、例えばミフェプリストンは強い抗グルココルチコイド副作用を示し(L. M. Kettellなど., Fertil. Steril. 1991 Sep, 56(3), pp. 402-407; X. Bertagna, Psychoneuroendocrinology 1997, 22 Suppl. 1, pp. 51-55)、そしてさらに、それは、臨床学的試験において中位の活性のみを示した(D. Perraultなど., J. Clin. Oncol. 1996. Oct, 14 (10), pp. 2709-2712を参照のこと)。他のホルモンに基づく治療の副作用に関しては、すでに言及されたように、タモキシフェン投与は、子宮内膜癌の発生率の上昇をもたらすことができる(I. N. White, Carcinogenesis, 20 (7) : 1153-60, 1999)。40

【0008】

従来技術の抗黄体ホルモンに関するもう1つの問題は、経口投与される場合、良好でない50

生物学的利用能であった。従って、それらは一般的に、可能な好ましくない副作用を生ぜしめる高い用量で投与されて来た。さらに、経口投与は、患者の便利性及びコンプライアンスに関して所望される。

【0009】

さらに、乳癌及び他のホルモン・依存性疾病の処理においてのみならず、また予防において活性的である化合物についての必要性が存在する。タモキシフェンに関する子宮膜癌の高められた発生率は、この化合物が健康な女性の予防処理のためには所望されず、そして他の適切な化合物が入手できないことを示す傾向がある (L. Bergmanなど., The Lancet, Vol. 356, Sept. 9, 2000, 881-887 を参照のこと)。

10

【0010】

本発明の目的:

ホルモン・依存性疾病、例えば乳癌を予防するか又は処理するための従来の方法の欠点を妨げるか又は減じることが本発明の目的である。非常に効果的な剤を通して、ホルモン・依存性疾病、例えば乳癌を予防するか又は処理する、既知の方法及び剤、例えば卵巣摘出胞よりも卓越した手段が提供されることが特に所望される。従って、卵巣摘出法に関連する重度で且つ危険を伴なった手術を妨げる、ホルモン・依存性疾病、例えば乳癌の処理法を提供することがさらに特に所望される。ホルモン・依存性疾病、例えば乳癌を処理し、そして予防するためのこれまでの知られているか又は提案されて来た方法よりも低い副作用を示す、本発明に従って使用するための剤を提供することがさらに所望される。

20

【0011】

乳癌及び他のホルモン・依存性疾病の予防及び処理のための非常に効果的な抗腫瘍剤を含んで成る医薬組成物を提供することが、本発明のさらなる目的である。

それらの目的は驚くべきことには、本発明の抗黄体ホルモンの使用により、及びそのような抗黄体ホルモンを含んで成る医薬組成物及び用量形により達成される。これに関して特に好ましいものは、抗黄体ホルモン 11 - (4-アセチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル) - エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体である。

【0012】

経口投与のために特に適切である抗黄体ホルモン、例えば抗黄体ホルモン 11 - (4-アセチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル) - エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体を提供することが、本発明のさらなる目的である。

30

【0013】

発明の要約:

本発明は、一定の抗黄体ホルモン、特に 11 - (4-アセチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル) - エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体が、DMBA (7, 12 - デミチルベンズアントラセン) - 及び NMU (N-メチルニトロソウレア) - 誘発された乳癌モデルにおける腫瘍増殖の予防及び軽減において非常に活性的である新規で且つ予測できない観察に基づかれる。実際、抗黄体ホルモン 11 - (4-アセチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル) - エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン (I) は、乳癌の進行の予防において、タモキシフェン及び卵巣摘出よりも明白に、より効果的であることがわかっている。

40

【0014】

従って、本発明は、医薬的有効量の抗黄体ホルモン、特に 11 - (4-アセチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル) - エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体を、患者に投与することを含んで成る、哺乳類、特にヒトにおける乳癌及びホルモン・依存性疾病の予防及び処理方法を提供する。

50

【0015】

本発明はさらに、乳癌又は他のホルモン・依存性疾病の予防又は処理のために十分な量で、抗黄体ホルモン、特に11-(4-アセチルフェニル)-17-ヒドロキシ-17-(1,1,2,2,2-ペントフルオロエチル)-エストラ-4,9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体を含んで成る医薬組成物を提供する。

【0016】

好みしい抗黄体ホルモン11-(4-アセチルフェニル)-17-ヒドロキシ-17-(1,1,2,2,2-ペントフルオロエチル)-エストラ-4,9-ジエン-3-オンは、この後、“抗黄体ホルモン(I)”として言及されるであろう。

【0017】

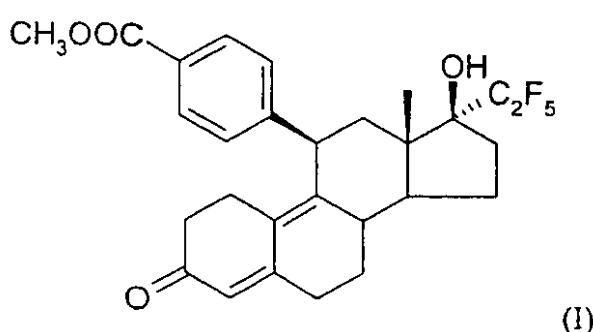
10

発明の特定の記載：

抗黄体ホルモン(I)-11-(4-アセチルフェニル)-17-ヒドロキシ-17-(1,1,2,2,2-ペントフルオロエチル)-エストラ-4,9-ジエン-3-オンは、下記式(I)：

【0018】

【化1】



20

により表される。

【0019】

抗黄体ホルモン(I)(又は比較できる活性を有する、医薬的に許容できるその誘導体又は類似体)は、強い抗黄体ホルモン活性を有する価値ある医薬剤である。抗黄体ホルモン(I)及びさらなる抗黄体ホルモン類が、乳癌及び他のホルモン・依存性疾病の予防及び処理のために本発明に従って使用され得る。

本発明における用語“抗黄体ホルモン”は、プロゲステロン受容体を競争的に阻害することができるすべての化合物を主に含んで成ることを意味する。しかしながら、それはまた、プロゲスチンの生合成を阻害できる化合物を包含するべきである。

40

【0020】

本発明における抗黄体ホルモン(I)の医薬的に許容できる誘導体又は類似体は、例えばWO 98/34947号に開示される発明の化合物のいずれか1つを包含することができる。

本発明における用語“ホルモン・依存性疾病”とは、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、メラノーマ、無排卵不妊症、髄膜腫、すなわちホルモン受容体及び/又はホルモン・依存性経路の存在に実質的に起因するか又はその存在により影響される疾病を包含するが、但しそれらだけには限定されない。

【0021】

50

従来技術以上の本発明の卓越性に関しては、例えば、本発明に従って使用される抗黄体ホルモン（I）においては、さらなる内分泌副作用、例えばアンドロゲン、エストロゲン、又は抗グルココルチコイド活性は存在したとしても、非常に弱いことが、特に好ましい。抗黄体ホルモン（I）の高い生物利用能により、それは経口投与され得、従って、その必要な患者のための処理を、できるだけ便利にする。

【0022】

さらなる好ましい結果として、抗黄体ホルモン（I）は、十分に許容され、そして確立された処理に比較して、比較的低い容量で投与され得、従って所望しない副作用、例えばタモキシフェンの投与による子宮内膜癌の発生率の上昇（I.N. White, Carcinogenesis, 20(7): 1153-60, 1999; L. Bergmanなど., The Lancet, Vol. 356, Sept. 9, 2000, 881-887）、及びミフェピリストンの投与に関する抗グルココルチコイド効果及び一定の毒性副作用（D. Perraultなど., J. Clin. Oncol. 1996 Oct, 14(10), pp. 2709-2712; L.M. Kettellなど., Fertil. Steril. 1991 Sep, 56(3), pp. 402-407; X. Bertagni, Psychoneuroendocrinology 1997, 22 Suppl. 1, pp. 51-55）を低める。

【0023】

従来技術を越える本発明のさらなる利点は、進行性又は再進行性ホルモン・依存性疾病の高い危険性下の患者が、そのような疾病的発生を回避するために処理され得るよう、ホルモン・依存性疾病、例えば乳癌の予防のための効果的方法の提供である。

第1の観点においては、本発明は、少なくとも1つの抗黄体ホルモン、好ましくは抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体を、予防又は処理の必要な哺乳類、例えばヒトに投与することを含んで成る、乳癌及び他のホルモン・依存性疾病の予防又は処理方法に関する。

【0024】

さらなる観点においては、本発明は、特に乳癌又は他のホルモン・依存性疾病の予防又は処理のための薬剤の製造のためへの上記で定義されたような抗黄体ホルモン、好ましくは抗黄体ホルモン（I）、又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体の使用に関する。もう1つの観点においては、本発明は、少なくとも1つの上記で定義されたような抗黄体ホルモン、好ましくは抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体を含んで成る医薬組成物に関する。任意には、抗黄体ホルモン（I）は、他の薬理学的活性剤と組合され得る。例えば、抗黄体ホルモンはまた、ホルモン受容体へのカップリングにより処理のための細胞毒性剤と組合され得る。

【0025】

薬剤の製造は、当業者に知られている方法に従って行われ得る。通常知られており、そして使用されるアジュバント、及びさらなる適切なキャリヤー又は稀釈剤が使用され得る。適切なキャリヤー及びアジュバントは、薬学、化粧品、及びUllmann's Encyclopedia of Technical Chemistry, vol. 4, (1953), pp. 1-36; Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 52 (1963), p. 918ff; H.v.Czeutsch-Lindenwald, "Hilfssstoffe fur Pharmazie und angrenzende Gebiete", Pharm. Ind. 2, 1961, p. 72ff; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe der Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971における関連する分野のために推薦される通りである。

【0026】

本発明の目的のために適切な抗黄体ホルモン、好ましくは抗黄体ホルモン（I）、又は医

10

20

30

40

50

薬的に許容できるその誘導体又は類似体は、経口又は非経口、例えば腹腔内、筋肉内、皮下又は経皮適用のための生薬を調製するための既知方法に従って、医薬組成物中に導入され得る。それらはまた、組織中に移植され得る。移植片は、不活性材料、例えば生物分解ポリマー又は合成シリコーン、例えばシリコンゴムを含んで成ることができる。

【0027】

それらは、錠剤、ピル、糖剤、ゲルカプセル、顆粒、坐剤、移植片、注射可能な無菌水性又は油状溶液、懸濁液又はエマルジョン、軟膏、クリーム、ゲルの形で、又は腔内（例えば、腔用リング）又は子宮内システム（例えば、隔膜、ループ）により投与され得る。

【0028】

経口投与のための医薬組成物の調製に関しては、上記で定義されたような本発明のために適切な抗黄体ホルモンは、通常知られており、そして使用されるアジュバント及びキャリヤー、例えばアラビアガム、タルク、澱粉、糖、例えばマンニトース、メチルセルロース、ラクトース、ゼラチン、界面活性剤、ステアリン酸マグネシウム、水性又は非水性賦形剤、パラフィン誘導体、架橋剤、乳化剤、滑剤、保存剤及び風味剤（例えば、エーテル性油）と共に混合され得る。医薬組成物においては、抗黄体ホルモンは、微小粒子、例えば超微粒状組成物に分散され得る。

【0029】

活性剤の生物利用能をさらに増強するために、上記で定義されるような本発明のために適切な抗黄体ホルモンはまた、それらと - 、 - 又は - シクロデキストリン又はその誘導体とを、PCT/E P 95/02656号に開示されるような方法に従って反応せしめることによって、シクロデキストリン包接体として配合され得る。

非経口投与に関しては、上記で定義されるような本発明のために適切な抗ホルモンは、生理学的に許容できる稀釀剤、例えば油に、溶解剤、界面活性剤、分散剤又は乳化剤を伴って、又はそれを伴なわぬで溶解されるか又は懸濁され得る。油として、例えばオリーブ油、ピーナッツ油、綿種子油、大豆油、ヒマシ油及ゴマ油（但し、それらだけには限定される）が使用され得る。

【0030】

投与されるべき量（すなわち、“医薬的有効量”）は、広い範囲内で変化し、そして処理される状態及び投与のモードに依存する。それは、意図される処理のために効果的ないずれかの量を満たすことができる。“医薬的有効量”的決定は、当業者の範囲内である。

1単位用量は、約0.1～100mgの活性剤を提供することができる。ヒトへの投与に関しては、活性剤の毎日の用量は、約0.1～400mg、好ましくは10～100mg、最も好ましくは50mgである。

【0031】

本発明の医薬組成物はまた、貯蔵物注入、移植片調製物又はIUD（内部子宮装置）を通して、任意には、活性剤の持効性供給のために投与され得る。

好ましい投与の態様は、経口投与である。本発明に従って使用のための抗黄体ホルモン、及び特に抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体は、経口投与のために特に適切である。

【0032】

本発明のすべての観点に従えば、上記で定義されるような少なくとも1つの抗黄体ホルモン、特に抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体を、少なくとも1つの抗エストロゲンと共に組合すことも可能である。なぜならば、多くのホルモン-依存性疾病、特に乳癌はプロゲストロン受容体のみならず、またエストロゲン受容体も示すからである。抗エストロゲンは、抗黄体ホルモンと同時に又はそれに統じて、及び特に抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体と同時に又はそれに統じて投与され得る。抗黄体ホルモン及び抗エストロゲンの量は、等しいか、又は1つの成分が他の成分よりもより卓越することができ、例えば抗黄体ホルモン：抗エストロゲンの比は、1：50～50：1、好ましくは1：30～30：1、及び最も好ましくは1：15～15：1である。

10

20

30

40

50

【0033】

本発明に従って使用するための適切な抗エストロゲンの例は、非ステロイド性抗エストロゲン、例えばタモキシフェン及びナフォキシジン、並びにラロキシフェン及びEM800、及びステロイド性抗エストロゲンファスロデキシンである。ステロイド性抗エストロゲンの例は、EPO348341A号に開示されるそれら、及びWO98/07740号に開示されるそれら、特に11-フルオロ-7-{5-[N-メチル-N-(4,4,5,5-ペンタフルオロペンチル)アミノ]-ペンチル}-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17-ジオール、又はWO99/33855号に開示されるそれら、特に11-フルオロ-7-{5-[メチル-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-ノナフルオロ-デシル)アミノ]-ペンチル}-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17-ジオール又は医薬的に許容できるそれらの誘導体又は類似体を包含する。抗エストロゲン効果を有するアロマターゼインヒビター、例えばEPO495825B1の第7~8頁に開示されるそれらはまた、抗エストロゲンとして使用され得る。

本発明は例においてさらに例示される。次の例は、本発明を限定するものではない。

【0034】

実施例例1. ラットにおけるDMBA-誘発された乳癌モデル（予防実験）材料及び方法：

未成熟の雌Prague-Dawleyラット（生後49~51日；10匹の動物／グループ）を、この研究に使用した。発癌性物質7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン(DMBA)を、単一の経口投与(10mg)として与えた。処理を次の通りに、20日後に開始した：1)溶媒対照、2)処理開始での卵巣摘出、3)タモキシフェン、1mg/kg s.c., 4)抗黄体ホルモン(I)、3mg/kg, s.c., 6日/週。ラットを、触診により乳癌について毎週、試験した。予防効果についてのパラメーターとして、腫瘍発生率(%での動物の数/腫瘍を有するグループ)を決定した。DMBA及びNMU予防モデルのさらなる記載及び評価については、R.G. Metha, European Journal of Cancer 36 (2000), pp. 1275-1282を参照のこと。

【0035】

結果：

対照グループにおいては、すべてのラットは、処理の開始の10週以内で乳房腫瘍を進行せしめ(100%の発生率)、そして進行性腫瘍増殖を観察した。抗黄体ホルモン(I)による予防処理は、12週間、腫瘍の進行を完全に予防し、そして22週後、実験の最終で、1匹のラットにおいてのみ、腫瘍を検出した(発生率10%)。卵巣摘出の後、実験の最終で、ラットの40%が腫瘍を進行せしめた。比較すると、抗黄体ホルモンタモキシフェンによる処理は、腫瘍発生率を単に60%に低めた(図1を参照のこと)。

【0036】

結論：

ラットにおけるDMBA-誘発された乳房腫瘍モデルにおいては、抗黄体ホルモン(I)は、処理の開始後、12週以上の間、損なわれていない動物において腫瘍進行を完全に抑制した。図1は、従来の抗乳癌試薬タモキシフェンよりも、及びさらに、予防処理に関する標準のエストロゲン消耗療法(卵巣摘出)よりも、抗黄体ホルモン(I)の活性の卓越性を明確に示す。従って、抗黄体ホルモン(I)は、疾病を進行する高い危険性下の女性における乳癌を予防するための確立された標準療法(タモキシフェン予防療法)よりも卓越している。

それらの及び次の結果は、乳癌の予防及び処理のためへの抗黄体ホルモン(I)の使用が確立された標準の処理よりも卓越することを示す。

【0037】

例2. ラットにおけるDMBA-誘発された乳癌モデル（治療実験／用量応答研究）

材料

10

20

30

40

50

及び方法

未成熟雌の Sprague - Dawley ラット（生後 49 ~ 51 日； 10 匹の動物 / グループ）を、この研究に使用した。乳房腫瘍を、10 mg の 7, 12 - ジメチルベンズ [a] アントラセン (DMBA, Serva / Heidelberg) の単一の経口に投与により誘発した。150 mm² 以上のサイズを有する少なくとも 1 つの確立された腫瘍を有するラットを、1) 溶媒対照、2) 処理開始での卵巣摘出、3) 抗黄体ホルモン (I)、0.5 mg / kg, s.c., 4) 抗黄体ホルモン (I)、2 mg / kg, s.c., 5) 抗黄体ホルモン (I)、5 mg / kg, s.c., 6) 抗黄体ホルモン (I)、10 mg / kg, s.c., 及び 7) オナプリストン、5 mg / kg, s.c. により 4 週間、毎週、処理した。増殖阻害についてのパラメーターとして、毎週のカリパス測定により決定された腫瘍面積の変化率（初期腫瘍サイズに対する %）を用いた。平均値のグループ間差異の統計学的分析のために、Kruskal - Wallis - 試験を用いた。10

【0038】

結果

損なわれていない対照動物においては、進行性腫瘍の増殖が観察され、ところが卵巣摘出は動物の 90 % において相当の腫瘍後退を引き起こした。2 mg / kg 以上の用量での抗黄体ホルモン (I) による処理は、対照に比較して、腫瘍増殖の有意な阻害をもたらした（図 2 を参照のこと）。明確な用量 - 応答関係が存在した。0.5 mg / kg の抗黄体ホルモン (I) による処理は腫瘍の増殖を有意に妨げなかつたが、2 mg / kg で、最大の増殖阻害が観察された。このグループにおいては、完全な腫瘍後退は、ラットの 50 % において見出された。この実験において試験された抗黄体ホルモン (I) の最高の用量 (10 mg / kg) の効果は、2 mg / kg の効果に比較できた。オナプリストン (5 mg / kg, s.c.) は、比較できる用量で、抗黄体ホルモン (I) よりも明確に低い効果を有した。20

結論：

ラットにおける DMBA - 誘発された乳房腫瘍モデルにおいては、抗黄体ホルモン (I) は、損なわれていない動物において腫瘍増殖を完全に抑制する。2 mg / kg の抗黄体ホルモン (I) が腫瘍増殖に対して最大の効果を有することが見出された。抗黄体ホルモン (I) は明確に、オナプリストンよりも卓越した。30

【0039】

例 3. ラットにおける NMU - 誘発された乳癌モデル（予防実験）

材料及び方法：

腫瘍を、雌 Sprague - Dawley ラット (Tierzucht Schonwald e から得られた；生後 50 ~ 55 日) において、NMU (ニトロソメチルウレア；50 mg / kg) の単一の静脈内注入により誘発した。処理は次の通りに、10 日後、6 日 / 週で開始した：1) 溶媒対照、2) 処理開始での卵巣摘出、3) タモキシフェン、3 mg / kg, s.c. 4) 抗黄体ホルモン (I)、3 mg / kg, s.c., 5) レトロゾール、3 mg / kg, s.c., 6) ラフォキシフェン、3 mg / kg, s.c. ラットを、触診により乳癌について毎週試験した。予防効果についてのパラメーターとして、腫瘍発生率（%での動物の数 / 腫瘍を有するグループ）を決定した。DMBA 及び NMU 予防モデルのさらなる記載及び評価については、R.G. Metha, European Journal of Cancer 36 (2000), pp. 1275 - 1282 を参照のこと。40

【0040】

結果：

対照グループにおいては、すべてのラットは、処理の開始の 10 週以内で乳房腫瘍を進行せしめ (100 % の発生率；図 3 を参照のこと)、そして進行性腫瘍増殖を観察した。抗黄体ホルモン (I) による予防処理は、12 週間、腫瘍の進行を完全に予防し、そして 27 週後、実験の最終で、1 匹のラットにおいてのみ、腫瘍を検出した（発生率 10 %）。50

比較すると、他の抗黄体ホルモン又はアロマターゼインヒビターレトロゾールによる処理においては、腫瘍発生率は、わずか20~60%に低められた。卵巣摘出の後、実験の最後で、ラットの20%が腫瘍を進行せしめた。

【0041】

結論：

ラットにおけるNMU-誘発された乳房腫瘍モデルにおいては、抗黄体ホルモン(I)は、処理の開始後、12週以上の間、損なわれていない動物において腫瘍進行を完全に抑制した。抗黄体ホルモン(I)による予防処理の効果は、乳癌治療のための従来の抗エストロゲン(すなわち、ラロキシフェン、タモキシフェン)、及びアロマラーゼインヒビターレトロゾール、並びに標準のエストロゲン消耗治療(卵巣摘出)の効果よりも、腫瘍発生率腫瘍増殖に関して、卓越した。10

D MBA-誘発された腫瘍モデルに関しては(例1を参照のこと)、それらの結果は、抗黄体ホルモン(I)が、例えばタモキシフェンによる標準の予防処理よりも卓越する態様で、乳癌の進行を効果的に予防することを示す。

【0042】

例4. ラットにおけるNMU-誘発された乳癌モデル(治療実験)

材料及び方法：

腫瘍を、雌Sprague-Dawleyラット(Tierzucht Schonwald eから得られた；生後50~55日)において、NMU(ニトロソメチルウレア；50mg/kg)の単一の静脈内注入により誘発した。10日後に出発して、少なくとも1つの確立された腫瘍を有するラットを、1)溶媒対照、2)処理開始での卵巣摘出、3)抗黄体ホルモン、1.0mg/kg/日、4)抗黄体ホルモン(I)、0.5mg/kg/日、及び5)オナプリストン、5mg/kg/日により4週間、処理した。増殖阻害についてのパラメーターとして、毎週のカリパス測定により決定された腫瘍面積の変化率(初期腫瘍サイズに対する%)を用いた。平均値のグループ間差異の統計学的分析のために、Kruskal-Wallis-試験を用いた。20

【0043】

結果：

損なわれていない対照動物においては、進行性腫瘍の増殖が観察され、ところが卵巣摘出は完全な腫瘍増殖阻害を引き起こした。0.5又は1.0mg/kgの用量での抗黄体ホルモン(I)による処理は、対照に比較して、腫瘍増殖の有意な阻害をもたらした(図4を参照のこと)。オナプリストン(5mg/kg)は、0.5mg/kgのより低い容量で、抗黄体ホルモン(I)よりも明確に効果を有した。30

【0044】

結論：

ラットにおけるMNU-誘発された乳房腫瘍モデルにおいては、抗黄体ホルモン(I)が、損なわれていない動物において腫瘍増殖を完全に抑制する。1.0mg/kgの用量及びわずか0.5mg/kgの用量でさえ、抗黄体ホルモン(I)は腫瘍増殖に対して有意な効果を有する。従って、抗黄体ホルモン(I)は、オナプリストンのような既知の抗黄体ホルモンよりも卓越した。40

【0045】

例5. T47Dヒト異種移植(治療実験)

材料及び方法：

雌Fox Chase scidマウス(M&B)を、エストラジオールペレット(Injective Research of America)により補充した。細胞培養物から得られ、そしてマトリゲルに懸濁されたT47D乳癌細胞を、マウスの両側腋窩に皮下移植した。腫瘍が約25mm²に達する場合、処理を開始した。処理は、腫瘍の進行まで続けられた。実験グループは次の通りであった：1)対照(ビーグル)、2)卵巣摘出、3)抗黄体ホルモン(I)、10mg/kg, s.c.。腫瘍面積を、カリパス測定により決定した。Kruskal-Wallis試験を、平均値のグループ間差異の統計

10

20

30

40

50

学的分析のために使用した。

【0046】

結果 :

T 4 7 D 乳癌モデルにおいては、卵巣摘出は、対照における急速な増殖に比較して、腫瘍増殖の相当の阻害をもたらした。図5は、10 mg / kg の抗黄体ホルモン（I）の皮下適用がまた、従来のエストロゲン消耗治療（卵巣摘出）の効果にほとんど匹敵できる、腫瘍増殖の阻害を引き起こしたこと示す。

【0047】

結論 :

Fox Chase acid マウスに異種移植されたヒトT 4 7 D 乳癌の増殖を阻害することにおける抗黄体ホルモン（I）の効果は、このモデルにおける乳癌の増殖を阻害する最大の効果的方法であると思われる標準のエストロゲン消耗療法（卵巣摘出）の効果に匹敵できる。

【0048】

例6. MCF7ヒト異種移植（治療実験）

材料及び方法 :

雌Fox Chase acid マウス（M & B）を、エストラジオールペレット（Innovative Research of America）により補充した。細胞培養物から得られ、そしてマトリゲルに懸濁されたMCF7 乳癌細胞を、マウスの両脛骨に皮下移植した。腫瘍が約25 mm²に達する場合、処理を開始した。処理は、腫瘍の進行まで続けられた。実験グループは次の通りであった：1) 対照（ピークル）、2) 卵巣摘出、3) 抗黄体ホルモン（I）、10 mg / kg, s.c.。腫瘍面積を、カリパス測定により決定した。Kruskall Wallis 試験を、平均値のグループ間差異の統計学的分析のために使用した。

【0049】

結果 :

MCF7 乳癌モデルにおいては、卵巣摘出は、対照における急速な増殖に比較して、腫瘍増殖の相当の阻害をもたらした。図6は、10 mg / kg の抗黄体ホルモン（I）の皮下適用がまた、従来のエストロゲン消耗治療（卵巣摘出）の効果にほとんど匹敵できる、腫瘍増殖の阻害を引き起こしたこと示す。

【0050】

結論 :

Fox Chase acid マウスに異種移植されたヒトMCF7 乳癌の増殖を阻害することにおける抗黄体ホルモン（I）の効果は、このモデルにおける乳癌の増殖を阻害する最大の効果的方法であると思われる標準のエストロゲン消耗療法（卵巣摘出）の効果に匹敵できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、対照、タモキシフェン及び卵巣摘出に比較しての、DMBA - 誘発されたラット乳癌における抗黄体ホルモン（I）の腫瘍成長予防効果を示す。

【図2】

図2は、対照、抗黄体ホルモンオナプリストン及び卵巣摘出に比較しての、DMBA - 誘発されたラット乳癌における用量 - 応答研究においての抗黄体ホルモン（I）の腫瘍増殖阻害効果を示す。この研究は、抗黄体ホルモン（I）の0.5、2.0、5.0及び10.0 mg / kg s.c. により行われた。

【図3】

図3は、対照、抗黄体ホルモンラロキシフェン及びタモキシフェン、アロマターゼインヒビターレトロゾール及び卵巣摘出と比較しての、ラットのNMU - 誘発された乳癌における抗黄体ホルモン（I）の腫瘍成長予防効果を示す。

【図4】

10

20

30

40

50

図4は、対照、オナブリストン(5mg/kg)及び卵巣摘出に比較しての、ラットのNMU-誘発された乳癌における0.5及び1.0mg/kgの用量の抗黄体ホルモン(I)の腫瘍成長阻害効果を示す。

【図5】

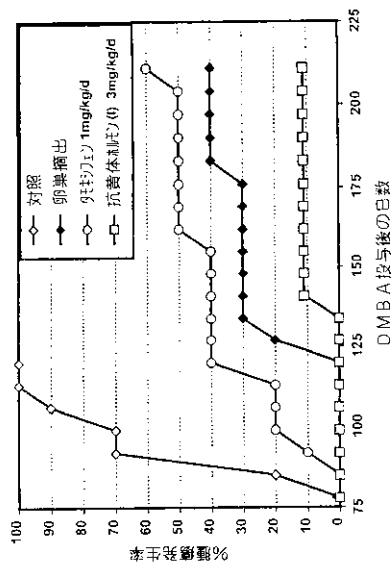
図5は、対照及び卵巣摘出と比較しての、scidマウスにおけるT47Dヒト異種移植においての10mg/kg, s.c.用量での抗黄体ホルモン(I)の腫瘍成長阻害効果を示す。

【図6】

図6は、対照及び卵巣摘出と比較しての、scidマウスにおけるMCF7ヒト異種移植においての10mg/kg, s.c.用量での抗黄体ホルモン(I)の腫瘍成長阻害効果を示す。 10

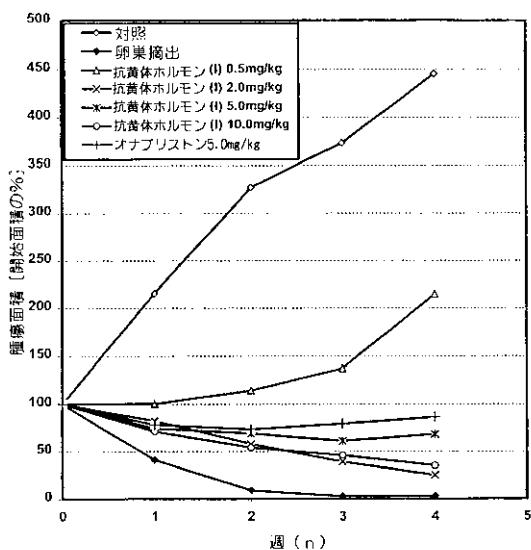
【図1】

FIG.1



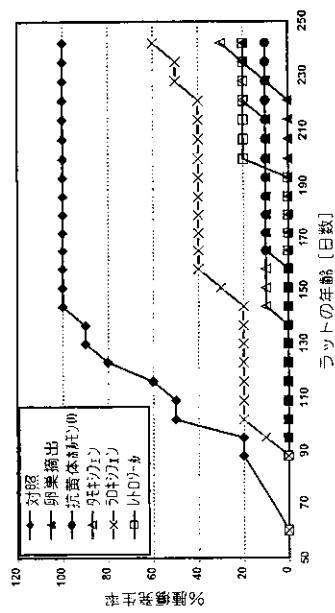
【図2】

FIG. 2



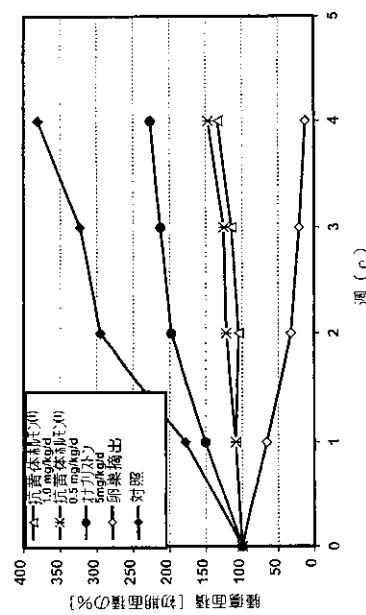
【図3】

FIG.3



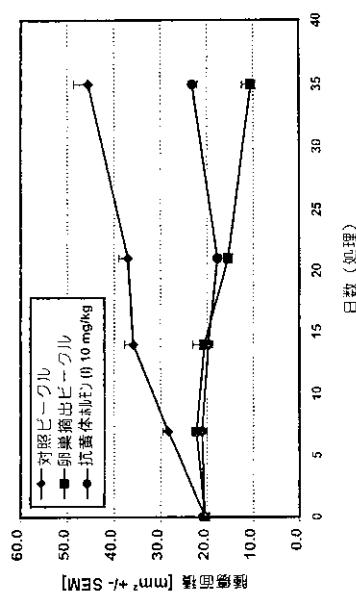
【図4】

FIG.4



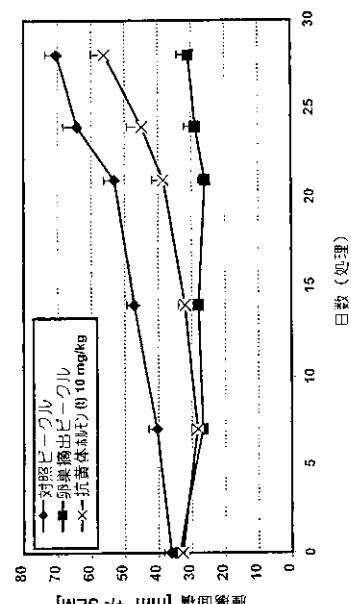
【図5】

FIG.5



【図6】

FIG.6



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
25 April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/32430 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/56. (81) Designated States (*multinational*): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EB, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KH, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, SK, SL, TI, TM, TR, TT, TZ, UA, UC, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) International Application Number: PCT/EP01/12005

(22) International Filing Date: 17 October 2001 (17.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00250341.5 18 October 2000 (18.10.2000) EP
60/240,998 18 October 2000 (18.10.2000) US(71) Applicant (*for all designated States except US*): SCHIERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE], Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): HOFFMANN, Jens [DE/DE], Grossgötzekstraße 27, 16567 Märkisch Buchholz (DE); LICHTNER, Rosemarie [DE/DE], Bülowstr. 39, 10823 Berlin (DE); SIMMEISTER, Gerhard [DE/DE], Reimerswalder Steig 26, 13903 Berlin (DE); SCHNEIDER, Martin [DE/DE], Schlinckstraße 6a, 13469 Berlin (DE); FÜHRMANN, Ulrike [DE/DE], Charlottenburger Ufer 6a, 10587 Berlin (DE).

(74) Common Representative: SCHIERING AKTIENGESELLSCHAFT, Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(84) Designated States (*regional*): ARPO patent (GI), GM,

KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), European

patent (AL, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European

patent (AL, BE, CH, CY, DE, DN, IS, IT, FR, GB, GR, IE,

IL, LU, MC, NL, PL, SE, TR), OA API patent (BH, BI, CF,

CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,

(TG).

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
— entirely in electronic form (except for this front page) and available upon request from the International Bureau

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/32430 A1

(54) Title: USE OF ANTIPOGESTINS FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF HORMONE DEPENDENT DISEASES

(57) Abstract: The present invention relates to methods and uses for preventing or treating hormone-dependent disease, in particular breast cancer, in a mammal by antiestrogens, in particular antiestrogen 17 β -(4-acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2-tetrafluoroethyl)estr-4-ol dien-3-one or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof. The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising said antiestrogen.

USE OF ANTIPOGESTINS FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF HORMONE-DEPENDENT DISEASES

Field of the Invention

The present invention relates to the use of antiprogestins for the prophylaxis and treatment of hormone-dependent diseases, in particular breast cancer. The present invention further relates to pharmaceutical compositions and dosage forms comprising antiprogestins for the prophylaxis and treatment of hormone-dependent diseases, in particular breast cancer. A particularly preferred antiprogestin for use in the invention is the antiprogestin 11β -(4-acetylphenyl)- 17β -hydroxy- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-estra-4,9-dien-3-one or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof.

Background of the Invention

Endocrine therapy represents a mainstay of effective, minimally toxic, palliative treatment for metastatic breast cancer. As a standard palliative treatment of non-operable mammary carcinomas as well as for adjuvant therapy after primary treatment of mammary carcinomas predominantly the antiestrogen tamoxifen is used. However, tamoxifen cannot cure breast cancer. Thus, for secondary therapy progestins or aromatase inhibitors are commonly used. In premenopausal women ovariectomy, tamoxifen and LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) analogs achieve comparable results (H.T. Mouridson et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 24, pp. 99-105, 1988).

Although tamoxifen is widely used for adjuvant therapy of breast cancer, its use as a chemopreventive agent is problematic, because it has been shown that the treatment

results in an increase in the incidence of endometrial cancers (I.N. White, *Carcinogenesis*, 20(7):1153-60, 1999).

Antiprogestins represent a relatively new and promising class of therapeutic agents that could have significant impact on breast cancer treatment. Although antiprogestins were originally created with regard to medicinal non-surgical termination of pregnancy (EP 129 499), certain antiprogestins have recently gained importance in the endocrine therapy of those breast cancers involving receptors for progesterone (T. Maudelonde et al., in: J.G.M. Klijn et al., *Hormonal Manipulation of Cancer: Peptides, Growth Factors and New (Anti) Steroidal Agents*, Raven Press, New York, 1987, pp. 55-59). This new strategy in endocrine therapy is based on the antitumor activity of antiprogestins in progesterone receptor-positive human breast cancer cell lines *in vitro* and in several hormone-dependent mammary tumors of the mouse and rat *in vivo*. In particular, the antitumor mechanism of the antiprogestins onapristone and mifepristone (RU 486) was investigated using the hormone-dependent MXT mammary tumor model of the mouse as well as the DMBA- and the NMU-induced mammary tumor models of the rat (M. R. Schneider et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, Vol. 25, No. 4, pp. 691-701, 1989; I.I. Michna et al., *Breast Cancer Research and Treatment* 14:275-288, 1989; H. Michna, *J. Steroid. Biochem.*, Vol. 34, Nos 1-6, pp. 447-453, 1989). However, due to low activity and adverse side effects involved with e.g. mifepristone this compound could not be recommended as a single agent in the management of breast cancer (D. Pertault et al., *J. Clin. Oncol.* 1996 Oct, 14(10), pp.2709-2712).

Antiprogestin compounds are suitable for initiating abortions and thus for use in postcoital fertility control, as contraceptives for women (WO-A 93/23020, WO-A 93/21927) and further for the treatment of hormone irregularities, for initiating menstruation and for initiating labor. Further indications are in the field of hormone substitution therapy (WO-A 94/18983), the treatment of afflictions related to dysmenorrhea and the treatment of endometriosis (EP-A 0 266 303) as well as myomas. 17 α -Fluoroalkylsteroids having strong antiprogestin activity as well as methods for producing them are described in WO 98/34947.

Antiprogestins of the prior art tested or used previously due to their antitumor activity frequently exhibited certain disadvantages.

- 5 For example, despite the fact that prior art antiprogestins exhibited antigestagenic activity, these compounds were not suitable treatments for hormone-dependent diseases such as breast cancer. In particular, prior art compounds were associated with side effects, e.g. mifepristone exhibits strong antiglucocorticoid side effects (cf. L.M. Kettell et al., *Fertil. Steril.* 1991 Sep, 56(3), pp. 402-407; X. Bertagna, *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22
10 Suppl. 1, pp. 51-55) and besides it showed only moderate activity in clinical trials (see again D. Perrault et al., *J. Clin. Oncol.* 1996 Oct, 14(10), pp.2709-2712). Regarding side effects of other hormone-based therapies, as already mentioned above, tamoxifen administration can result in an increase in the incidence of endometrial cancers (J.N. White, *Carcinogenesis*, 20(7):1153-60, 1999).
- 15 Another problem with prior art antiprogestins was poor bioavailability when administered orally. Thus, they generally had to be administered in high doses, giving rise to possible unfavorable side effects. Moreover, oral administration is desirable with respect to patient convenience and compliance.
- 20 Furthermore, there is still a need for compounds that are active not only in the treatment, but also in the prophylaxis of breast cancer and other hormone-dependent diseases. The increased incidence of endometrial cancer associated with tamoxifen tends to show that this compound is unsuitable for prophylaxis treatment of healthy women, and no other
25 suitable compounds are available (cf. L. Bergman et al., *The Lancet*, Vol. 356, Sept. 9, 2000; 881-887).

30 Object of the Present Invention

It is an object of the present invention to prevent or reduce the disadvantages of the prior art methods for preventing or treating hormone-dependent diseases, such as breast cancer. It is especially desired that a means of preventing and treating hormone-dependent diseases, such as breast cancer, via the administration of highly effective agents is provided that is superior to known methods and agents, including ovariectomy. Thus it is further especially desired to provide a treatment of hormone-dependent diseases, such as breast cancer, that prevents serious and risk-laden surgery involved with ovariectomy. It is further desired to provide an agent for use according to the invention exhibiting less side effects than previously known or suggested methods for treating and preventing hormone-dependent diseases such as breast cancer.

It is a further object of the present invention to provide pharmaceutical compositions comprising highly effective antitumor agents for the prophylaxis and treatment of breast cancer and other hormone-dependent diseases.

These objects are surprisingly achieved by the use of antiprogestins according to the present invention and by pharmaceutical compositions and dosage forms comprising such antiprogestins. Particularly preferred in this regard is the antiprogestin 11β -(4-acetylphenyl)- 17β -hydroxy- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-cstra-4,9-dien-3-one or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof.

It is a further object of the present invention to provide antiprogestins, such as the antiprogestin 11β -(4-acetylphenyl)- 17β -hydroxy- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-estra-4,9-dien-3-one or pharmaceutically acceptable derivatives or analogues thereof, that are particularly suitable for oral administration.

Summary of the Invention:

The present invention is based on the novel and unexpected observation that certain antiprogestins, in particular 11β -(4-acetylphenyl)- 17β -hydroxy- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-cstra-4,9-dien-3-one or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof, are exceptionally active in the prevention and reduction of tumor growth

in DMBA (7,12-dimethylbenzanthracene)- and NMU (*N*-methylnitrosourea)-induced breast cancer models. In fact, the antiprogestin 11 β -(4-acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-estra-4,9-dien-3-one (I) turned out to be distinctly more potent than tamoxifen and ovariectomy in the prevention of breast cancer development.

5

Thus, the present invention provides a method for prophylaxis and treatment of breast cancer and other hormone-dependent diseases in mammals, in particular humans, in need of such treatment, said method comprising administering a pharmaceutically effective amount of an antiprogestin, in particular 11 β -(4-acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-estra-4,9-dien-3-one, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof or analogue thereof, to a patient.

The present invention further provides pharmaceutical compositions comprising an antiprogestin, in particular 11 β -(4-acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-estra-4,9-dien-3-one or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof, in an amount sufficient for the prophylaxis or treatment of breast cancer or other hormone-dependent diseases.

The preferred antiprogestin 11 β -(4-acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-estra-4,9-dien-3-one will hereinafter be referred to as "antiprogestin (I)".

Brief Description of the Figures

Figure 1 shows the tumor development prevention effect of antiprogestin (I) in the DMBA-induced mammary carcinoma of the rat, compared with a control, tamoxifen and ovariectomy.

Figure 2 shows the tumor growth inhibiting effects of antiprogestin (I) in a dose-response study in the DMBA-induced mammary carcinoma of the rat, compared with a control, the antiprogestin onapristone as well as ovariectomy. The study was performed with 0.5, 2.0, 5.0 and 10.0 mg/kg s.c. doses of antiprogestin (I).

Figure 3 shows the tumor development prevention effect of antiprogestin (I) in the NMU-induced mammary carcinoma of the rat, compared with a control, the antiestrogens raloxifen and tamoxifen, the aromatase inhibitor letrozole as well as ovariectomy.

5

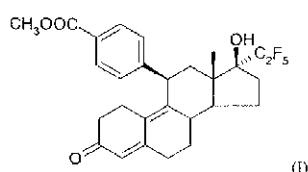
Figure 4 shows the tumor growth inhibiting effect of 0.5 and 1.0 mg/kg doses of antiprogestin (I) in the NMU-induced mammary carcinoma of the rat, compared with a control, onapristone (5 mg/kg) and ovariectomy.

10 Figure 5 shows the tumor growth inhibiting effect of antiprogestin (I) in a 10 mg/kg s.c. dose in the T47D human xenograft in scid mice, compared to a control as well as ovariectomy.

15 Figure 6 shows the tumor growth inhibiting effect of antiprogestin (I) in a 10 mg/kg s.c. dose in the MCF7 human xenograft in scid mice, compared to a control as well as ovariectomy.

Detailed Description of the Invention

20 Antiprogestin (I) — 1) β -(4-acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-estradi-4,9-dien-3-one — is represented below by formula (I):



25 Antiprogestin (I) (or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof having comparable activity) is a valuable pharmaceutical agent having strong antiprogestin activity. Antiprogestin (I), as well as further antiprogestins, can be used according to the

present invention for the prophylaxis and treatment of breast cancer and other hormone-dependent diseases.

The term "antiprogestin" in the context of the present invention is intended to primarily
5 comprise all compounds being capable of competitively inhibiting progesterone receptors.
However, it should also encompass compounds capable of inhibiting the biosynthesis of
progrestins.

A pharmaceutically acceptable derivative or analogue of antiprogestin (I) in the context of
10 the present invention may include, for example, any one of the inventive compounds
disclosed in WO 98/34947.

The term "hormone-dependent diseases" in the context of the present invention may
include, but is not limited to, breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, myeloma,
15 anovulatory infertility, meningoma, i.e. diseases which substantially originate or are
influenced by the presence of hormone receptors and/or hormone-dependent pathways.

As regards the superiority of the present invention over the prior art, it is especially
favorable that, e.g., in antiprogestin (I) used according to the present invention further
20 endocrine side effects, such as e.g. androgen, estrogen or antiglucocorticoid activity are
only very weak, if present at all. Due to the high bioavailability of antiprogestin (I) it can
be administered orally, thus rendering the treatment for a patient in need thereof as
convenient as possible. As a further favorable consequence, antiprogestin (I) is well
tolerated and can be administered in relatively low doses compared to established
25 treatments thus reducing undesirable side effects, such as an increase in the incidence of
endometrial cancers with the administration of tamoxifen (see I.N. White, *Carcinogenesis*,
20(7):1153-60, 1999; L. Bergman et al., *The Lancet*, Vol. 356, Sept. 9, 2000, 881-887) as
well as the antiglucocorticoid effects and certain toxic side effects related to the
administration of mifepristone (see D. Perrault et al., *J. Clin. Oncol.* 1996 Oct, 14(10),
30 pp.2709-2712; L.M. Kettell et al., *Fertil. Steril.* 1991 Sep, 56(3), pp.402-407; X. Bertagna,
Psychoneuroendocrinology 1997, 22 Suppl. 1; pp. 51-55).

A further advantage of the present invention over the prior art is the provision of an effective method for the prophylaxis of hormone-dependent diseases such as breast cancer, such that patients under high risk of developing or re-developing hormone-dependent diseases can be treated in advance to avoid incidence of such diseases.

In a first aspect the present invention relates to a method for the prophylaxis or treatment of breast cancer and other hormone-dependent diseases, comprising administering at least one antiprogestin, preferably antiprogestin (I) or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof to a mammal, preferably a human, in need of such prophylaxis or treatment.

In a further aspect the present invention relates to the use of antiprogestins as defined above, preferably antiprogestin (I) or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof, for the manufacture of a medicament, in particular for the prophylaxis or treatment of breast cancer or other hormone-dependent diseases.

In another aspect the present invention relates to pharmaceutical compositions comprising at least one antiprogestin as defined above, preferably antiprogestin (I) or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof. Optionally the antiprogestin (I) can be combined with other pharmacologically active agents. For example, the antiprogestin may also be combined with a cytotoxic agent for treatment by coupling to a hormone receptor.

The manufacture of the medicaments may be performed according to methods known in the art. Commonly known and used adjuvants as well as further suitable carriers or diluents may be used. Suitable carriers and adjuvants may be such as recommended for pharmacy, cosmetics and related fields in: *Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry*, Vol. 4, (1953), pp. 1-39; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 52 (1963), p. 918ff; H.v.Czetsch-Lindenwald, "Hilfsmstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete";

Pharm. Ind. 2, 1961, p. 72ff; Dr. H.P. Fiedler, *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971.

Antiprogestins suitable for the purposes of the present invention, preferably antiprogestin
5 (I) or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof, can be incorporated
into pharmaceutical compositions according to known methods of preparing galenics for
oral or parenteral, e.g., intraperitoneal, intramuscular, subcutaneous or percutaneous
application. They can also be implanted into tissue. Implants can comprise as inert
materials e.g. biologically degradable polymers or synthetic silicones such as e.g. silicone
10 rubber.

They can be administered in the form of tablets, pills, dragees, gel capsules, granules,
suppositories, implants, injectable sterile aqueous or oily solutions, suspensions or
emulsions, ointments, creams, gels or by intravaginal (e.g., vaginal rings) or intrauterine
15 systems (e.g., diaphragms, loops).

For the preparation of pharmaceutical compositions for oral administration, the
antiprogestins suitable for the purposes of the present invention as defined above can be
admixed with commonly known and used adjuvants and carriers such as for example, gum
20 arabic, talcum, starch, sugars such as, e.g., mannitose, methyl cellulose, lactose, gelatin,
surface-active agents, magnesium stearate, aqueous or non-aqueous excipients, paraffin
derivatives, cross-linking agents, dispersants, emulsifiers, lubricants, conserving agents
and flavoring agents (e.g., ethereal oils). In the pharmaceutical composition, the
antiprogestin may be dispersed in a microparticle, e.g. a nanoparticulate, composition.

25 In order to further enhance the bioavailability of the active agent, the antiprogestins
suitable for the purposes of the present invention as defined above can also be formulated
as cyclodextrin clathrates by reacting them with α -, β - or γ -cyclodextrines or derivatives
thereof according to the method as disclosed in PCT/EP95/02656.

For parenteral administration the antiprogestins suitable for the purposes of the present invention as defined above can be dissolved or suspended in a physiologically acceptable diluent, such as, e.g., oils with or without solubilizers, surface-active agents, dispersants or emulsifiers. As oils for example and without limitation, olive oil, peanut oil, cottonseed oil, soybean oil, castor oil and sesame oil may be used.

The amount to be administered (i.e., a "pharmaceutically effective amount") varies within a broad range and depends on the condition to be treated and the mode of administration. It can cover any amount efficient for the intended treatment. Determining a "pharmaceutically effective amount" is within the purview of the person skilled in the art.

One unit dose may represent about 0.1 to 100 mg active agent(s). For administration to humans, the daily dose of the active agent(s) is about 0.1 to 400 mg, preferably 10 to 100 mg, most preferably 50 mg.

15 The pharmaceutical compositions according to the present invention can also be administered via a depot injection, an implant preparation or an IUD (internal uterine device), optionally for sustained delivery of the active agent(s).

20 The preferred mode of administration is oral administration. The antiprogestins for use according to the invention, and in particular, antiprogestin (I) or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof are particularly suitable for oral administration.

According to all aspects of the present invention it is also possible to combine at least one antiprogestin as defined above, in particular antiprogestin (I) or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof, with at least one antiestrogen, because many hormone-dependent diseases, in particular breast cancer, exhibit not only progesterone receptors, but also estrogen receptors. The antiestrogen may be administered either simultaneously with or sequentially to the antiprogestin, and in particular with/to
25
30 antiprogestin (I) or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof. The amount of antiprogestin and antiestrogen may be equal or one component may be more

predominant than the other, such as in an antiprogestin:antiestrogen ratio of 1:50 to 50:1, preferably 1:30 to 30:1, and most preferably 1:15 to 15:1.

- Examples of suitable antiestrogens for use according to the invention are non-steroidal antiestrogens, such as tamoxifen and nafoxidine as well as raloxifene and EM800 and the steroid antiestrogen faslodex. Examples of steroid antiestrogens include those disclosed in EP 0 348 341 A and those disclosed in WO 98/07740, in particular, 11 β -fluo-7 α -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5-pentafluoropentylthio-propylamino)-pentyl]-estradiol, or those disclosed in WO 99/33855, in particular 11 β -fluo-7 α -{5-[methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluoro-decyl)-amino]-pentyl}-estradiol or pharmaceutically acceptable derivatives or analogues thereof. Aromatase inhibitors having an antiestrogenic effect, such as those disclosed on pages 7 to 8 of EP 0 495 825 B1 may also be used as antiestrogens.
- 15 The invention is further illustrated in the examples. The following examples are not to be understood as a limitation.

Examples

- 20 Example 1:
DMBA-induced breast cancer model in rat (prevention experiment)

Materials and Methods:

- 25 Immature female Sprague-Dawley rats (49 - 51 days old; 10 animals/group) were used in this study. The carcinogen 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) was given as a single oral administration (10 mg). Treatment was started 20 days later as follows: 1) solvent control, 2) ovariectomy at treatment start, 3) tamoxifen, 1 mg/kg s.c., 4) antiprogestin (I), 3 mg/kg, s.c., 6 days/week. Rats were examined weekly for breast tumors by palpation. As a parameter for the prophylactic effect the tumor incidence (number of animals/group with tumors in %) was determined. For a further description
- 30

WO 02/32430

PCT/EP01/12065

12

and evaluation of DMBA and NMU prevention models, see R.G. Metha, *European Journal of Cancer* 36 (2000), pp. 1275-1282.

Results:

5

In the control group all rats developed mammary tumors within 10 weeks after treatment start (incidence 100%) and progressive tumor growth was observed. Prophylactic treatment with the antiprogestin (I) prevented the tumor development for 12 weeks completely, and at the end of the experiment, after 22 weeks, in only one rat a tumor was 10 detected (incidence 10%). After ovariectomy at the end of the experiment 40% of the rats had developed tumors. In comparison, treatment with the antiestrogen tamoxifen reduced the tumor incidence only to 60% (see fig. 1)

Conclusion:

15

In the DMBA-induced mammary tumor model in the rat, the antiprogestin (I) completely suppressed the tumor development in intact animals for more than 12 weeks after treatment start. Figure 1 clearly shows the superiority in activity of antiprogestin (I) over the conventional anti-breast cancer reagent tamoxifen and even over standard estrogen 20 deprivation therapy (ovariectomy) with respect to prophylactic treatment. Antiprogestin (I) is thus superior to the established standard therapy for preventing breast cancer in women under high risk of developing the disease (tamoxifen prophylactic therapy).

These and the following results indicate that the use of antiprogestin (I) for the 25 prophylaxis and treatment of breast cancer is superior to established standard treatments.

30

Example 2:DMBA-induced breast cancer model in rat (therapy experiment/dose-response study)

Materials and Methods:

5

Immature female Sprague-Dawley rats (49 - 51 days old; 10 animals/group) were used in this study. Mammary tumors were induced by a single oral administration of 10 mg 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA, Serva/Heidelberg). Rats with at least one established tumor with a size of more than 150 mm² were treated for 4 weeks by: 1) solvent control, 10 2) ovariectomy at treatment start, 3) antiprogestin (I), 0.5 mg/kg s.c., 4) antiprogestin (I), 2 mg/kg s.c., 5) antiprogestin (I), 5 mg/kg s.c., 6) antiprogestin (I), 10 mg/kg s.c., and 7) onapristone, 5 mg/kg, s.c., daily. As a parameter for growth inhibition the change of tumor area (in % with respect to initial tumor size) determined by weekly caliper measurements was used. For statistical analysis of intergroup differences of mean values the Kruskal-Wallis-test was used.

15

Results:

In intact control animals, progressive tumor growth was observed, whereas ovariectomy caused a considerable tumor regression in 90% of the animals. Treatment with antiprogestin (I) at doses of or above 2 mg/kg resulted in a significant inhibition of tumor growth compared with the control (see fig. 2). There was a clear dose-response relationship. Whereas treatment with 0.5 mg/kg antiprogestin (I) did not significantly prevent the tumor from growing, at 2 mg/kg maximal growth inhibition was observed. In this group a complete tumor regression was seen in 50% of the rats. The effect of the highest dose of antiprogestin (I) tested in this experiment (10 mg/kg), was comparable to that of 2 mg/kg. Onapristone (5 mg/kg, s.c.) was distinctly less effective than antiprogestin (I) at comparable doses.

20

25

30

Conclusion:

In the DMBA-induced mammary tumor model in the rat, antiprogestin (I) completely suppresses the tumor growth in intact animals. It was found that 2 mg/kg antiprogestin (I)
5 has a maximal effect on tumor growth. Antiprogestin (I) was distinctly superior to onapristone.

Example 3:**10 NMU-induced breast cancer model in rat (prevention experiment)****Materials and Methods:**

Tumors were induced by a single intravenous injection of NMU (nitrosomethylurea, 50
15 mg/kg) in female Sprague-Dawley rats (obtained from Tierzucht Schönwalde, age 50-55 days). Treatment was started 10 days later as followed: 1) solvent control, 2) ovariectomy at treatment start, 3) tamoxifen, 3 mg/kg s.c., 4) antiprogestin (I), 3 mg/kg, s.c., 5) letrozole, 3 mg/kg s.c., 6) raloxifene, 3 mg/kg s.c., 6 days/week. Rats were examined weekly for breast tumors by palpation. As a parameter for the prophylactic effect the
20 tumor incidence (number of animals/group with tumors in %) was determined. For a further description and evaluation of DMBA and NMU prevention models, see R.G. Metha, *European Journal of Cancer* 36 (2000), pp. 1275-1282.

Results:

25 In the control group all rats developed mammary tumors within 10 weeks after treatment start (incidence 100%; see fig. 3) and progressive tumor growth was observed. Prophylactic treatment with the antiprogestin (I) prevented the tumor development for 12 weeks completely, and at the end of the experiment, after 27 weeks, in only one rat a
30 tumor was detected (incidence 10%). In comparison, in treatment with the other antiestrogens or the aromatase inhibitor letrozole the tumor incidence was reduced only to

20 - 60%. After ovariectomy at the end of the experiment 20% of the rats had developed tumors.

Conclusion:

5

In the NMU-induced mammary tumor model in the rat, antiprogestin (I) completely suppressed the tumor development in intact animals for more than 12 weeks after treatment start. The effect of the prophylactic treatment by antiprogestin (I) was superior to that of conventional antiestrogens for breast cancer therapy (i.e., raloxifene, tamoxifen) 10 and aromatase inhibitor fadrozole and to standard estrogen deprivation therapy (ovarectomy) regarding tumor incidence and tumor growth.

As in the DMBA-induced tumor model (see Example 1), these results indicate that antiprogestin (I) effectively prevents the development of breast tumors in a manner which 15 is superior to the standard prophylactic treatment, e.g. with tamoxifen.

Example 4:

NMU-induced breast cancer model in rat (therapy experiment)

20

Materials and Methods:

Tumors were induced by a single intravenous injection of NMU (nitrosomethylurea, 50 mg/kg) in female Sprague-Dawley rats (obtained from Tierzucht Schönwalde, age 50-55 25 days). Starting 10 days later, rats with at least one established tumor were treated for 4 weeks by: 1) solvent control, 2) ovariectomy at treatment start, 3) antiprogestin (I), 1.0 mg/kg/day, 4) antiprogestin (I), 0.5 mg/kg/day and 5) onapristone, 5 mg/kg/day. As a parameter for growth inhibition the change of tumor area (in % of initial tumor size) determined by weekly caliper measurements was used. For statistical analysis of 30 intergroup differences of mean values the Kruskal-Wallis-test was used.

Results:

In intact control animals, progressive tumor growth was observed, whereas ovariectomy caused a complete tumor growth inhibition. Treatment with antiprogestin (I) at doses of 5 0.5 or 1.0 mg/kg resulted in a significant inhibition of tumor growth compared with the control (see fig. 4). Onapristone (5 mg/kg) was distinctly less effective than antiprogestin (I) at the much lower dose of 0.5 mg/kg.

Conclusions:

10 In the MNNU-induced mammary tumor model in the rat, antiprogestin (I) completely suppresses the tumor growth in intact animals. It was found that at a dose of 1.0 mg/kg and even at a dose of only 0.5 mg/kg antiprogestin (I) has a significant effect on tumor growth. Thus, antiprogestin (I) was superior to known antiprogestins like onapristone.

15

Example 5:**T47D Human xenograft (therapy experiment)****20 Materials and Methods:**

Female Fox Chase scid mice (M&B) were supplemented with estradiol pellets (Innovative Research of America). T47D breast cancer cells, obtained from cell culture and suspended in matrigel, were implanted s.c. in the inguinal region of the mice. Treatment was started 25 when the tumors were approximately 25 mm² in size. Treatment was continued until progression of the tumors. Experimental groups were: 1) control (vehicle), 2) ovariectomy, 3) antiprogestin (I), 10 mg/kg s.c.. Tumor area was determined by caliper measurements. The Kruskal Wallis test was used for statistical analysis of intergroup differences of mean values.

30

Results:

In the T47D breast cancer model, ovariectomy resulted in a considerable inhibition of tumor growth, compared with the rapid growth in the control. Fig. 5 shows that the s.c.

- 5 application of 10 mg/kg antiprogestin (I) also caused an inhibition of tumor growth, almost comparable to the effect of conventional estrogen deprivation therapy (ovariectomy).

Conclusion:

10

The effect of antiprogestin (I) in inhibiting the growth of the human T47D breast cancer xenografted in Fox Chase scid mice is comparable to the effect of standard estrogen deprivation therapy (ovariectomy) which is considered to be the maximum effective method of inhibiting growth of breast cancer in this model.

15

Example 6:**MCF7 Human xenograft (therapy experiment)**20 **Materials and Methods:**

Female Fox Chase scid mice (M&B) were supplemented with estradiol pellets (Innovative Research of America). MCF7 breast cancer cells, obtained from cell culture and suspended in matrigel, were implanted s.c. in the inguinal region of the mice. Treatment was started when the tumors were approximately 25 mm² in size. Treatment was continued until progression of the tumors. Experimental groups were: 1) control (vehicle), 2) ovariectomy, 3) antiprogestin (I), 10 mg/kg s.c. Tumor area was determined by caliper measurements. The Kruskal Wallis test was used for statistical analysis of intergroup differences of mean values.

30

Results:

In the MCF7 breast cancer model, ovariectomy resulted in a considerable inhibition of tumor growth, compared with the rapid growth in the control. Fig. 6 shows that the s.c. application of 10 mg/kg antiprogestin (I) also caused an inhibition of tumor growth, almost comparable to the effect of conventional estrogen deprivation therapy (ovariectomy).

Conclusion:

10

The effect of antiprogestin (I) in inhibiting the growth of the human MCF7 breast cancer xenografted in Fox Chase scid mice is comparable to the effect of standard estrogen deprivation therapy (ovariectomy) which is considered to be the maximum effective method of inhibiting growth of breast cancer in this model.

16

20

CLAIMS

5

1. Use of the antiprogestin 11β -(4-acetylphenyl)- 17β -hydroxy- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-estra-4,9-dien-3-one or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof for the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a hormone-dependent disease in a mammal.
- 10 2. Use according to claim 1, wherein the disease is breast cancer.
3. Use according to claims 1 or 2, wherein the mammal is a human.
- 15 4. Use according to any preceding claim, wherein the medicament is administered orally.
5. Use according to any preceding claim, wherein the antiprogestin 11β -(4-acetylphenyl)- 17β -hydroxy- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-estra-4,9-dien-3-one is administered in a unit dose of 50 mg.
- 20 6. Pharmaceutical composition comprising the antiprogestin 11β -(4-acetylphenyl)- 17β -hydroxy- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-estra-4,9-dien-3-one or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof in an amount sufficient for the prophylaxis or treatment of a hormone-dependent disease in a mammal.
- 25 7. Pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the disease is breast cancer.

30

8. Pharmaceutical composition according to claims 6 or 7, wherein the mammal is a human.
9. Pharmaceutical composition according to any one of claims 6 to 8, further comprising an antiestrogen.
5

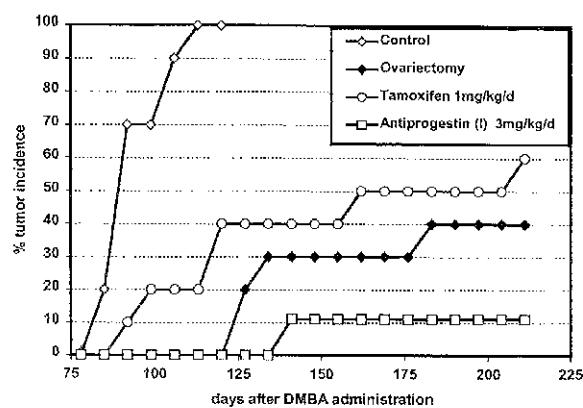
FIG. 1

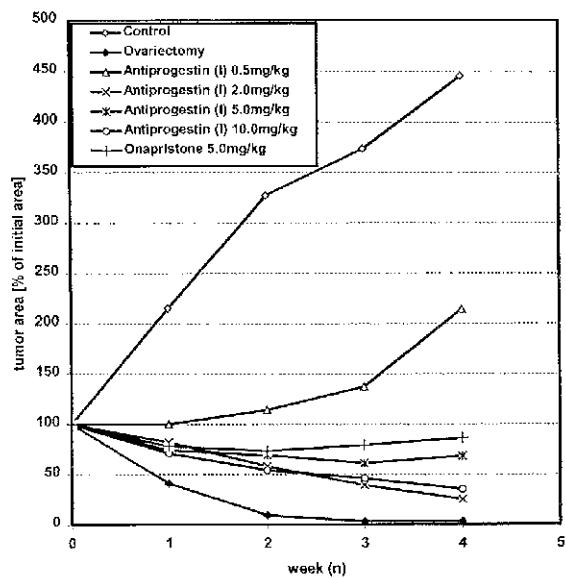
FIG. 2

FIG. 3

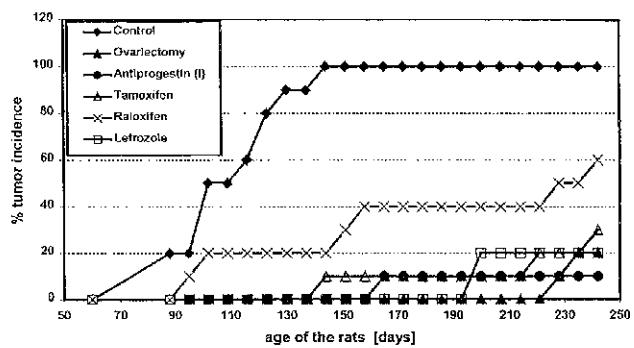


FIG. 4

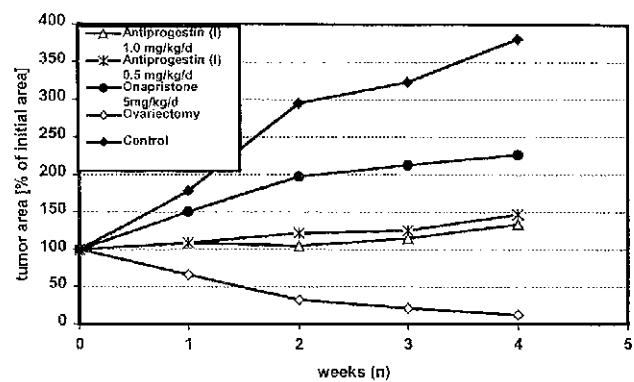


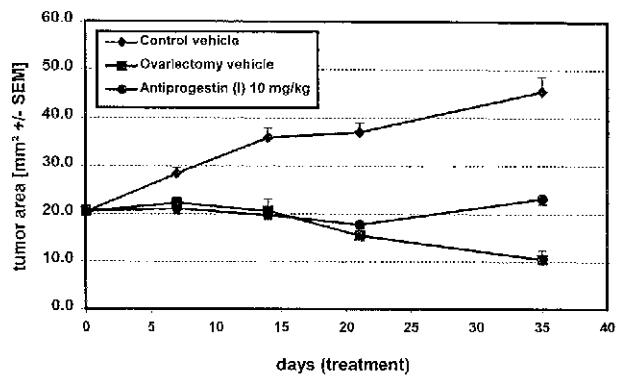
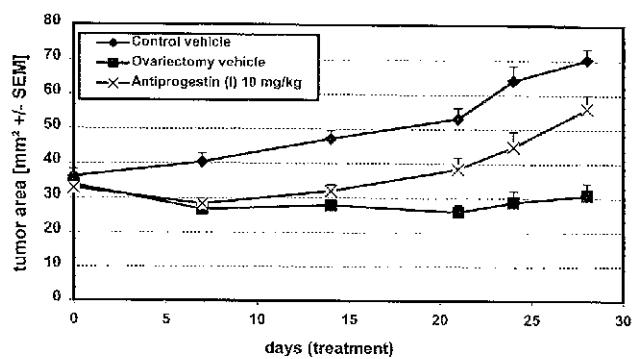
FIG. 5

FIG. 6



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 01/12005

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/56 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Maximum documentations searched: (classification system followed by name of index used)

IPC 7 A61K

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

Patent data base consulted during the International search (name of data base used, where practical, year(s) from which data base consulted)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Description of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | DE 197 06 061 A (SCHERING AG) 13 August 1998 (1998-08-13) abstract; claims 1-22; example 3 ----- | 1, 3-6, 8, 9 |
| P, X | FUHRMANN ULRIKE ET AL.: "Synthesis and Biological Activity of a Novel, Highly Potent Progesterone Receptor Antagonist" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 43, no. 26, 7 December 2000 (2000-12-07), pages 5010-5016, XP001064233 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US ISSN: 0022-2623 the whole document ----- | 1-9 |

Further documents are listed in the continuation of box G.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document containing general rules of law which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document published later than the international application date

"T" citation which may (but does not necessarily) contain(s) what is cited to be relevant; the publication date of that or the citation or the specific reason for citation

"C" document forming an integral part of an application, e.g. exhibition or other material

"D" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but which contains the principle or theory underlying the invention

"K" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to be new if it has been disclosed in another document which is earlier than the international application

"R" document of relevance when this document is referred to as a reference for examination of the claimed invention, e.g. to be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents in the combination being of value to a person skilled in the art

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the International Search Report

12 March 2002

21/03/2002

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.O. 5018 Petzenhausen 2
 D-8039 Munich 2
 Tel. (+49-89) 306-2000, Telex 01 051 doco 1
 Fax 01 72 306-3216

Authorized officer

Stienon, P

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | | |
|--|------------------|--|-----------------------|
| Information on patent family members | | | |
| | | Info | Int'l Application No. |
| | | PCT/EP | 01/12005 |
| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
| DE 19706061 | A 13-08-1998 | DE 19706061 A1 13-08-1998 AU 742234 B2 10-01-2002 AU 6100598 A 26-08-1998 BG 103603 A 30-06-2000 B6 9867667 A 15-02-2000 CN 1324802 A 05-12-2001 CN 1246365 T 08-03-2000 EE 9900339 A 15-02-2000 NO 9834947 A1 13-08-1998 EP 0970103 A1 12-01-2000 HU 0000968 A2 28-10-2000 JP 2001510479 T 31-07-2001 NO 993811 A 04-10-1999 PL 334878 A1 27-03-2000 SK 103899 A3 16-05-2000 TR 9901855 T2 21-04-2000 US 6316432 B1 13-11-2001 ZA 9800985 A 03-08-1999 | |

Form PCT/ISA/10 (revised family tree) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
C 0 7 J 7/00 C 0 7 J 7/00

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,R0,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72) 発明者 ホフマン, イエンス
ドイツ連邦共和国, 1 6 5 6 7 ミューレンベク, グロステュッケンフェルト 2 7
(72) 発明者 リヒトナー, ロゼマリー
ドイツ連邦共和国, 1 0 8 2 3 ベルリン, ベルツィガー シュトラーセ 3 9
(72) 発明者 ジーマイスター, ゲルハルト
ドイツ連邦共和国, 1 3 5 0 3 ベルリン, ライメルスバルダー シュタイク 2 6
(72) 発明者 シュナイダー, マルティン
ドイツ連邦共和国, 1 3 4 6 9 ベルリン, シュルヒゼーシュトラーセ 6 アー
(72) 発明者 フールマン, ウルリケ
ドイツ連邦共和国, 1 0 5 8 7 ベルリン, シャルロッテンブルガー ウファー 6 アー
F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA52 NA14 ZB261 ZC112 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 DA10 MA01 MA02 MA04 MA52 NA14 ZB26 ZC11
ZC75
4C091 AA01 BB05 BB09 CC01 DD01 EE07 FF01 GG01 HH01 JJ01
KK05 LL01 MM03 NN01 PA03 PA05 PA09 PB02 QQ01