

(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2014-532685

(P2014-532685A)

(43) 公表日 平成26年12月8日(2014.12.8)

(51) Int.Cl.	F 1	C O 7 J 21/00	C S P	テーマコード (参考)
<b>C 07 J 21/00</b> (2006.01)		C O 7 J 21/00	C S P	4 C 08 4
<b>A 6 1 K 31/585</b> (2006.01)		A 6 1 K 31/585		4 C 08 6
<b>A 6 1 K 45/00</b> (2006.01)		A 6 1 K 45/00		4 C 09 1
<b>A 6 1 P 15/00</b> (2006.01)		A 6 1 P 15/00		
<b>A 6 1 P 43/00</b> (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

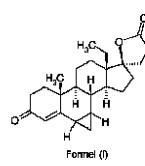
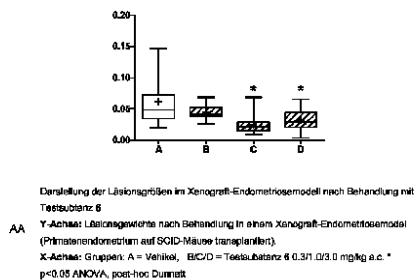
(21) 出願番号	特願2014-539339 (P2014-539339)	(71) 出願人	507113188 バイエル・ファルマ・アクチエンゼルシヤフト Bayer Pharma Aktien gesellschaft ドイツ連邦共和国デーー13353ベルリン、ミューラーシュトラーセ178番
(86) (22) 出願日	平成24年11月2日 (2012.11.2)		
(85) 翻訳文提出日	平成26年6月27日 (2014.6.27)		
(86) 國際出願番号	PCT/EP2012/071700		
(87) 國際公開番号	W02013/064620		
(87) 國際公開日	平成25年5月10日 (2013.5.10)		
(31) 優先権主張番号	PCT/EP2011/069464		
(32) 優先日	平成23年11月4日 (2011.11.4)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
(31) 優先権主張番号	102012212838.7		
(32) 優先日	平成24年7月23日 (2012.7.23)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 18-メチル-6, 7-メチレン-3-オキソ-17-プレグナ-4-エン-21, 17 $\beta$ -カルボラクトン、該化合物を含有する医薬製剤、および子宮内膜症の治療におけるその使用

## (57) 【要約】

本発明は、一般式(I) [式中、6, 7-メチレン基は位または位であり得る]で示される18-メチル-6, 7-メチレン-17-プレグナ-4-エン-21, 17-カルボラクトン、該式(I)で示される異性体の少なくとも1種を含む医薬製剤、および子宮内膜症の治療におけるその使用に関する。



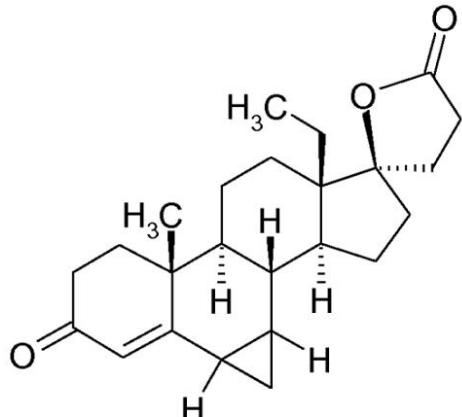
AA... Graph of the lesion sizes in the xenograft endometriosis model after treatment with test substance B  
Y-axis: Lesion weights after treatment in a xenograft endometriosis model (primate endometrium transplanted onto SCID mice).  
X-axis: Groups: A = vehicle, B/C/D = test substance B 0.3/1.0/3.0 mg/kg s.c. \* p < 0.05 ANOVA, post-hoc Dunnett

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



式 I

(式中、6,7 - メチレン基は、1位または2位であり得る)

で示される18 - メチル - 6,7 - メチレン - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4 - エン - 21,17 - カルボラクトン。

## 【請求項 2】

18 - メチル - 6,7 - メチレン - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4 - エン - 21,17 - カルボラクトンである、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 3】

子宮内膜症治療用の18 - メチル - 6,7 - メチレン - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4 - エン - 21,17 - カルボラクトン。

## 【請求項 4】

子宮内膜症治療用の18 - メチル - 6,7 - メチレン - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4 - エン - 21,17 - カルボラクトン。

## 【請求項 5】

少なくとも1種の請求項1または2記載の化合物および少なくとも1種の医薬上無害な担体を含有する医薬製剤。

## 【請求項 6】

医薬上無害の担体中に少なくとも1種の請求項1または2記載の化合物と、選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)、エストロゲン受容体(ER)アンタゴニスト、アロマターゼ阻害薬、17-HSD1阻害薬、ステロイドスルファターゼ(STS)阻害薬、GnRHアゴニストおよびアンタゴニスト、キスペプチン受容体(KISSR)アンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体調節薬(SARM)、5-レダクターゼ阻害薬、選択的プロゲステロン受容体調節薬(SPRM)、ゲスターーゲン、抗ゲスターーゲン、経口避妊薬、マイトジエン活性化タンパク質(MAP)キナーゼの阻害薬およびMAPキナーゼキナーゼ(Mkk3/6、Mek1/2、Erk1/2)の阻害薬、プロテインキナーゼB(PKB)/Akt1/2/3の阻害薬、ホスホイノシチド-3-キナーゼ(PI3K)の阻害薬、サイクリン依存性キナーゼ(CDK1/2)の阻害薬、低酸素誘導シグナル経路の阻害薬(HIF1阻害薬、プロリルヒドロキシラーゼの活性化薬)、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬、プロスタグランジンF受容体(PP)(PTGFR)アンタゴニストまたは非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)からなる群から選択される少なくとも1種の他の活性医薬成分とを含有する、請求項5記載の医薬製剤。

## 【請求項 7】

請求項1または2記載の化合物と、ERアンタゴニスト、アロマターゼ阻害薬、キナーゼ

10

20

30

40

50

ゼ阻害薬またはN S A I Dからなる群から選択される少なくとも1種の他の活性医薬成分とを含有する、請求項6記載の医薬製剤。

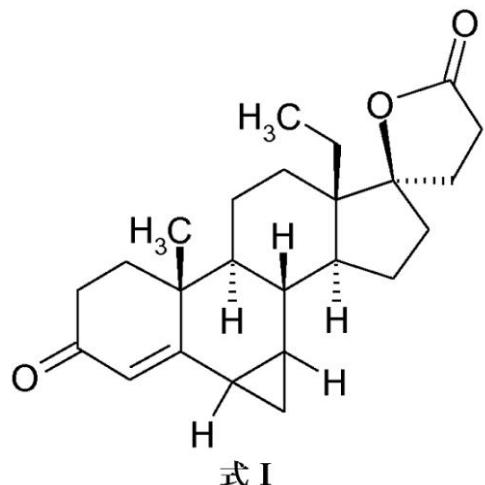
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特許請求の範囲において特徴付けられるもの、すなわち、18-メチル-6,7-メチレン-3-オキソ-17-ブレグナ-4-エン-21,17-カルボラクトン(式I)(ここで、ステロイド骨格の6,7位にあるメチレン基は、1位または2位であり得る)、明示された異性体の少なくとも1種を含有する医薬製剤、および子宮内膜症の治療におけるその使用に関する。 10

【化1】



【0002】

本発明が解決しようとする課題は、現在入手可能な治療薬よりも優れた作用/副作用プロファイルを示す、子宮内膜症治療用の新規化合物を提供することである。特に、本発明の化合物によって、子宮内膜症の永久的治療または長期的治療が可能となる。 20

【0003】

さらにまた、当該新規治療方法によって、子宮内膜症にゲスターングを使用する場合に生じるような副作用、例えば出血障害が、回避される。 30

【背景技術】

【0004】

子宮内膜症の臨床像は、包括的に研究され、記載されているが、その発症メカニズムは、まだ、完全には、分かっていない。子宮内膜症とは、子宮の内腔領域の局在以外で内膜組織が増殖することである。これらのいわゆる子宮内膜症病変には、子宮の筋肉領域に生じるもの(内性子宮内膜症、子宮腺筋症)、または腹腔の様々な部位、例えば、韌帯に生じるもの、ダグラス窓壁側腹膜に生じるもの(腹膜子宮内膜症)、腸壁に生じるもの、卵巣に生じるもの(いわゆる、子宮内膜腫)または直腸壁に生じるもの(直腸壁腫瘍、しばしば、深部浸潤性子宮内膜症)があり、当該病変は、それらの原発組織の性質を保持している。 40

【0005】

子宮内膜症は、その様々な症状の全てにおいて、ホルモン依存性であり、本質的に炎症の特徴を示す。子宮内膜症は、出産年齢の女性の10~20%が罹患している。当該疾患は、閉経後の女性においては例外的なケースとして生じるだけである。子宮内膜症の中核症状は、慢性下腹部痛、月経困難症、性交疼痛症、排尿障害、出血障害および不妊症である。当該症状は、ほとんど、併発する。当該病変は、卵管を経由し、いわゆる逆行性月経を介して腹膜腔に侵入し、次いで、そこに植え付けられると考えられる。

【0006】

診断された子宮内膜症の治療のための現行の治療方法は非常に制限されている。 50

## 【0007】

かくして、子宮内膜症は、顕微鏡下での子宮内膜症病変除去手術によって治療され得る。子宮内膜症病変は、熱（電気灼熱術）または切除術（摘出術）によって外科的に除去される。さらに、存在する接着部分を分離し、子宮内膜囊胞を除去し、患者が子供を産むことを望む場合には、色素通水法によって卵管の疎通性を検査することができる。しかしながら、このような手術の後の再発率は、非常に高い（25～30%）。子宮摘出術、すなわち子宮全摘は、これらの特に難治性のケースにおける最終的な治療選択肢である。

## 【0008】

特に重篤な疾患においては、両方の卵巣および卵管の除去（両側卵管卵巣摘出術、付属器摘出術）だけしか症状からの決定的な解放をもたらすことができない場合がある。

10

## 【0009】

子宮筋層における子宮内膜症（子宮腺筋症）に起因する月経痛および長期の出血または激しい出血もまた、子宮摘出術で良好に治療され得る。

## 【0010】

しかしながら、これらの手術は、関連する問題を抱える不妊症および早発閉経を引き起こすので、利益は、不利益を考慮して慎重に検討される必要がある。

20

## 【0011】

侵襲的な外科治療に加えて、薬物療法を検討することもできる。これは、しばしば、十分に手術できない可能性がある広い領域が侵されている場合に検討されるが、軽度から中等度までの疾患の場合にも適用され得る。非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）による純粋な疼痛治療と同様に、基本的に4つの物質群が考えられる：

20

(a) 混合経口避妊薬（OC、エストロゲンおよびゲスターーゲンからなる）

(b) ゲスターーゲン

(c) GnRHアナログ（GnRH = ゴナドトロピン放出ホルモン）および

(d) ダナゾール（登録商標）

## 【0012】

混合経口避妊薬（a）は、月経周期を調節し、月経の強さを軽減する。これは、子宮内膜症患者におけるそれらの有効性の説明となると推定される。しかしながら、一方では疼痛症状の再発率は非常に高いと考えられており、他方では新しい研究によってこれらのホルモン活性物質の長年にわたる使用が深部浸潤性子宮内膜症（非特許文献1）、特に痛いタイプの子宮内膜症の割合の増大と関連していることが示される。

30

## 【0013】

OCの使用は、また、特許文献にも記載されている。かくして、特許文献1には、微粒子化ドロスピレノンが子宮内膜症の治療に適していることが記載されている。該特許文献の段落[0045]には、ドロスピレノンと低含有量のエストロゲンを含む組成物またはエストロゲンを含まないものでさえ、子宮内膜症の治療にとりわけ適していることが記載されている。これは、ドロスピレノンのゲスターーゲン性特性によって説明される。特許文献1には、ドロスピレノン0.5～10mgが有効であることが記載されている。この特許文献には、ドロスピレノンによる子宮内膜症の治療期間について何ら記載されていない。

40

## 【0014】

子宮内膜症治療用医薬の製造のためのミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストが特許文献2に記載されている。純粋な抗ミネラルコルチコイド作用を有する化合物の使用に加えて、さらに、プロゲステロン受容体、エストロゲン受容体、グルココルチコイド受容体および/またはアンドロゲン受容体に対する作用を発揮する化合物も提案されている。特に、特許文献2に記載されている化合物であるスピロノラクトンおよび上記ドロスピレノンはまたゲスターーゲン性作用を有する。

## 【0015】

特許文献2において純粋なMRアンタゴニストとして記載されている化合物エプレレノンは、比較的弱いインビトロ活性を示す（表1を参照）。インビトロトランス活性化アッ

50

セイにおいて、エプレレノンと比べて少なくとも 10 倍低い I C<sub>50</sub> を有する M R アンタゴニストが好ましい。

【 0 0 1 6 】

ドロスピレノン [ 0 0 1 3 ] に加えて、他のゲスターーゲン ( b ) もまた子宮内膜症の治療において記載されている。これは、一方では卵巣機能の抑制に基づき、他方では子宮内膜の最終分化、最終的に組織壊死に至る脱落膜化をもたらすことに基づく。

【 0 0 1 7 】

ゲスターーゲンの作用下では、身体は妊娠が始まったと「思い」、これにより、ホルモン状態の変更が引き起こされる。もはや排卵は起こらず、子宮内膜が消失する。原則として、次いで、子宮内膜症の症状は、6 ~ 8 週間以内に弱まる。

10

【 0 0 1 8 】

デポ - M P A ( 酢酸メドロキシプロゲステロン ) およびビサーネ ( 著作権 ) ( ジェエノゲスト ) は、子宮内膜症治療に対して認可されている。M P A の場合、該化合物の抗エストロゲン作用のために、6 ヶ月の使用期間の後に骨量が減少するおそれがある。したがって、2 年よりも長く使用してはいけない ( 非特許文献 2 ) 。ゲスターーゲンによる治療の間に、さらにまた、一般的な副作用は、出血プロファイル、破綻出血および乳房圧痛の不規則さである ( 非特許文献 3 ) 。

【 0 0 1 9 】

一般的に、ホルモンサイクルに加えて、ゲスターーゲンは、また、ゲスターーゲンの一般的な副作用としての出血障害で出血プロファイルに影響を与える。これは、また、他のホルモン受容体に対して活性を有し、同時にゲスターーゲン性活性を有する物質、例えばスピロノラクトンに適用する。子宮内膜の脱落膜化の間に異常な血管新生 ( 新しい血管形成、子宮内膜において循環的に起こる過程 ) を介して、血管壁は脆弱になり、月経出血とは独立して、いわゆる破綻出血が生じ、ゲスターーゲンによる慢性的な治療の特徴を示す ( 非特許文献 4 ) 。

20

【 0 0 2 0 】

子宮内膜症患者は、しばしば、いわゆる相対的プロゲステロン抵抗性も有する ( 非特許文献 5 ) 。プロゲステロンシグナル伝達は、子宮内膜症病変内で阻害され、変換を完了し、子宮内膜の剥離がプロゲステロン耐性によって阻止されると考えられる。病変の持続および疾患の慢性経過は、かくして、促進され得る。疾患の永久的治療のために、作用がプロゲステロンシグナル伝達に依存しない治療方法が必要とされる。

30

【 0 0 2 1 】

ゴナドトロピンゴナドトロピン放出ホルモンアナログ ( G n R H ) ( c ) は、現在、子宮内膜症の全ての段階に対して承認された治療薬の代表例である。G n R H アナログは、脳下垂体を完全に遮断する。月経周期はもはや生じない。したがって、これらの物質は、女性の身体を一時的に閉経期にシフトし、その結果、子宮内膜症組織もまた、出血しない。当該組織は、発育不全となる。

【 0 0 2 2 】

しかしながら、この治療方法は、副作用のプロファイルのために、短期間 ( 六か月まで ) の使用にのみ適している。かくして G n R H - アゴニストは、閉経後の症状、例えば、ホットフラッシュ ( 80 ~ 90 ) 、睡眠障害 ( 60 ~ 90 % ) 、膣の乾燥 ( 30 % ) 、頭痛 ( 20 ~ 30 % ) 、気分変動 ( 10 % ) 、および骨粗鬆症のリスクの増大に関連する骨密度の低下を誘発する。

40

【 0 0 2 3 】

上記の副作用は別として、治療が終われば、2 ~ 3 か月以内に正常な周期が再開する。その後、60 % を超える罹患女性において、子宮内膜症の症状が戻るので、反復治療周期を検討しなければならない。

【 0 0 2 4 】

G n R H アナログは、若干優れている副作用プロファイルのために、1970 年代に確立されたゲスターーゲン性アンドロゲンであるダナゾール ( 登録商標 ) による標準的な治療

50

に取って代わったにもかかわらず、上記の不利益のために、今までのところ、子宮内膜症の治療における広い応用が見出されていない。

【0025】

ダナゾール（登録商標）（d）は、子宮内膜症の最初の「古典的な」治療剤であり、1970年代までは代表的なものであった。長期使用において、ダナゾール（登録商標）は、男性性ホルモンテストステロンと同様に、女性の男性化を引き起こす。さらなる副作用は、ざ瘡、アンドロゲン過剰症、多毛症および声の高さの（不可逆的）変化のようなアンドロゲンの既知の作用である。

【0026】

ダナゾール（登録商標）は、GnRHアゴニストと同様に、卵巣を刺激するホルモンの生産の原因となる脳下垂体に対して作用する。結果として、卵巣でのエストロゲンの生産が止められる。

【0027】

したがって、子宮内膜症の非侵襲的治療を可能にし、従来技術の不利益を有さない、代替製剤が緊急に必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0028】

【特許文献1】欧州特許出願公開第1257280号明細書

【特許文献2】国際公開第2008/107373号

10

20

【非特許文献】

【0029】

【非特許文献1】Chapron et al. Hum Reprod. 2011 Aug; 26(8):2028-35

【非特許文献2】Physician Information for depo-subQ provera 104; Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain; P.G.Crosignani et al., Human Reproduction Vol. 21, No. 1 pp. 248-256, 2006

【非特許文献3】Brown et al., Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14; 3:CD002122.; McCormack Drugs. 2010 Nov 12; 70(16):2073-88

30

【非特許文献4】Lockwood, Menopause. 2011 Apr; 18(4):408-11

【非特許文献5】Al-Sabbagh et al., Mol Cell Endocrinol. 2012 Jul 25; 358(2):208-15

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0030】

したがって、本発明が解決しようとする一の課題は、従来技術の不利益を解消する、特に、ゲスターーゲンに起因する副作用（例えば、出血障害）またはエストロゲン欠乏に起因する作用（例えば、骨量減少および鬱状態）を回避する新規物質を提供することである。すなわち、本発明が解決しようとする課題は、非ゲスターーゲン性物質を提供することである。

40

【0031】

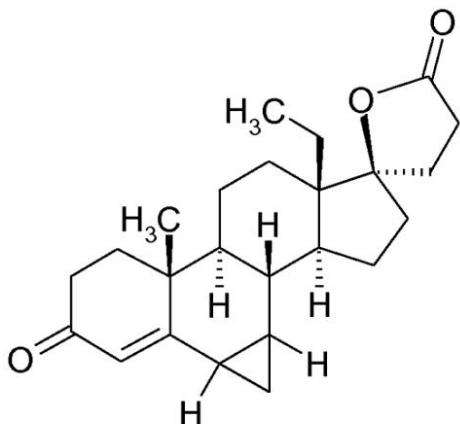
本発明が解決しようとするもう1つの課題は、改善された副作用プロファイルを有する慢性治療用物質を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0032】

式I:

【化2】



式I

10

20

30

40

50

で示される化合物が上記の課題を解決し、子宮内膜症の治療に非常に適していることが判明した。6<sub>1</sub>, 7<sub>1</sub>-メチレン異性体が特に好ましい。この2種類の異性体は、2011年11月4日に出願されたWO 2012/059594(図4および5)にて初めて記載されたものであり、本願は、その優先権を主張している。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0033】

【図1】図1は、試験物質6による処理後の異種移植子宮内膜症も出るにおける病変のサイズを示す図である。

【図2】図2は、試験物質6による処理後の子宮内膜症同系マウスモデルにおける病変のサイズを示す図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0034】

したがって、本発明は、式Iで示される化合物、式Iで示される少なくとも1種類の異性体を含有する医薬製剤、および子宮内膜症の治療におけるその使用に関する。

## 【0035】

驚くべきことに、実施例5の表1の#1(ミネラルコルチコイドおよびプロゲステロン受容体に対するインビトロトランス活性化データ、ゲスターーゲン性インビボ作用)に詳しく記載されている6<sub>1</sub>, 7<sub>1</sub>異性体および実施例5の表1の#1Aに詳しく記載されている6<sub>1</sub>, 7<sub>1</sub>異性体であるこれらの化合物は、例えばMuhnら(Muhn et al., Contraception 1994, 51:99-110)またはKuhnzら(Kuhnz et al., Contraception 1995, 51(2):131-139)によって開示されているような構造上非常に類似する化合物がゲスターーゲン性特性を有する(実施例5の表1の#2および#3を参照)にもかかわらず、関連動物モデルにおいてゲスターーゲン性効果を全く示さない。特に、実施例5の表1の#1および#2の数値と#3および#4の数値を比べると分かるように、驚くべきことに、当業者に周知のステロイド骨格の18位にさらにメチル基を挿入した場合のゲスターーゲン性インビボ活性の増大は見られなかった。

## 【0036】

上記の化合物、特に6<sub>1</sub>, 7<sub>1</sub>異性体は、今まで利用できた治療よりも優れた作用/副作用プロファイルを示し、したがって、優れた子宮内膜症治療剤である。

## 【0037】

さらにまた、本発明の化合物は、公知のミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト(エプレレノン、スピロノラクトン、ドロスピレノン)よりも高い効力およびゲスターーゲン性作用がないことを特徴とする。

## 【0038】

インビトロトランス活性化アッセイにおいてエプレレノンよりも10倍低いIC<sub>50</sub>を有する化合物は、本発明という意味で強力なミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストと

定義される。

【0039】

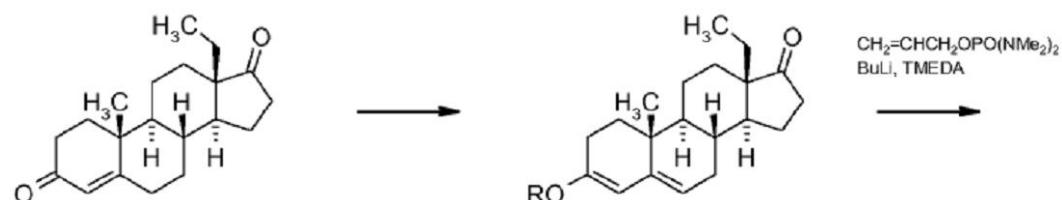
顕著なゲスターーゲン性活性を有しないミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストは、インビトロプロゲステロン受容体トランス活性化アッセイおよび／またはインビボアッセイ（妊娠の維持のためのゲスターーゲン感受性アッセイ）において、全く作用を示さない物質である。

【0040】

本発明に従って使用可能な化合物は、下記のように製造される。スキーム1による当該新規18-メチル-6,7-メチレン-3-オキソ-17-ブレグナ-4-エン-21,17-カルボラクトンの合成経路は、例えば、エンジオン2 (Kerb, Ger. Offen. (1970), DE 1921396, CAS [31320-40-8]) から出発する。

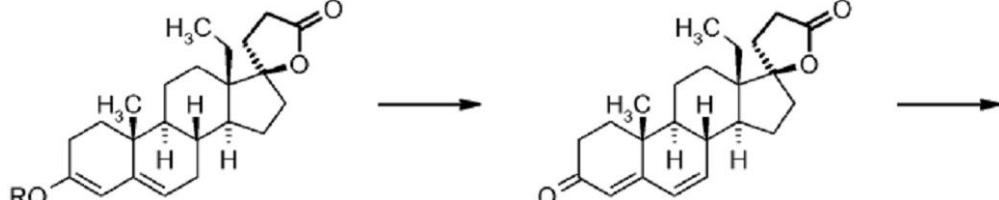
【0041】

【化3】

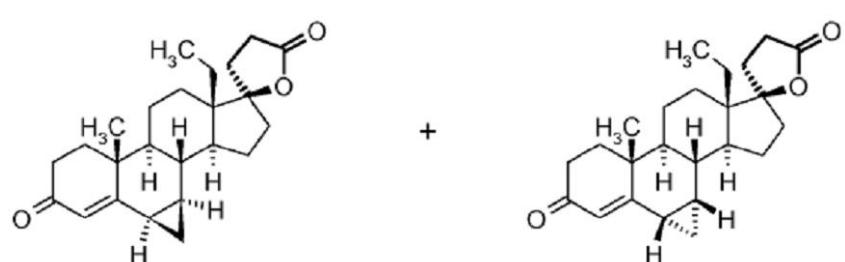


10

20



30



40

6                    7

スキーム1

【0042】

公知の方法によって、例えば、R = メチルの場合には2,2-ジメトキシプロパンおよびp-トルエン硫酸ピリジニウムを用いて、エンジオン2の異性化エステル化によってジエノールエーテル3が製造され、次いで、例えばSturtz (Sturz Synthesis 1980, 289) の方法または別の公知の方法 (Bittler Angew. i.e. 21 1982, 696; Laurent J. Steroid

50

Biochem. 19 1983, 771) によって、スピロラクトン4を得る。3,5-ジエノールエーテル4の臭素化および続く臭化水素の開裂 (J. Fried, J.A. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, von Nostrand Reinhold Company 1972, S. 265-374) によって、6,7二重結合が導入される。

## 【0043】

ジエノールエーテル臭素化は、例えばJ.A. Zdericら (J.A. Zderic, Humberto Carpio, A. Bowers and Carl Djerassi in Steroids 1, 233 (1963)) の詳述と同様に行なうことができる。ジメチルホルムアミドのような非プロトン性溶媒中にて、塩基性試薬、例えば臭化リチウムまたは炭酸リチウムと一緒に6-ブロモ化合物を50~120の温度で加熱することによって、またはコリジンまたはルチジンのような溶媒中にて6-ブロモ化合物を加熱することによって、臭化水素が開裂されて化合物5となる (Strike in FR 1529949 (1968), CAS[23675-27-6])。次いで、これを、例えばジメチルスルホキソニウムメチリド [例えば、独国特許出願公開第1183500号明細書、独国特許出願公開第2922500号明細書、欧州特許出願公開第0019690号明細書、米国特許第4,291,029号明細書; E. J. Corey and M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 84, 867 (1962) を参照] を用いて、公知の方法による6,7二重結合のシクロプロパン化によって、本発明の式Iで示される化合物、すなわち、式6および7で示される立体異性体に変換する。6,7- -立体異性体と6,7- -立体異性体の混合物は、例えば、クロマトグラフィーによって、個々の異性体に分離される。

## 【0044】

1種または複数の当該活性物質を通常の賦形剤と混合することができる。当該ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストは、当業者に自体公知の方法で製剤化される。

## 【0045】

治療上有効量は、体重、投与経路、個体反応、製剤の種類および投与の時点または間に依存する。体重70kgの女性の典型的な投与量の範囲は、1~100mg/日、好ましくは5~20mg/日である。10mg/日の投与量が特に好ましい。

## 【0046】

本発明は、また、少なくとも1種の本発明の化合物を含有している医薬品であって少なくとも1種以上の他の活性物質を含有していてもよい医薬品、および子宮内膜症治療のためのその使用に関する。適切な併用活性物質として、例えば、好ましくは、以下のものが挙げられる：選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM)、エストロゲン受容体 (ER) アンタゴニスト、アロマターゼ阻害薬、17- -HSD1阻害薬、ステロイドスルファターゼ (STS) 阻害薬、適切なGnRHアゴニスト (特に、スーパーアゴニスト) やびアンタゴニスト、キスペブチン受容体 (KISSR) アンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体調節薬 (SARM)、5- -レダクターゼ阻害薬、選択的プロゲステロン受容体調節薬 (SPRM)、ゲスター-ゲン、抗ゲスター-ゲン、経口避妊薬、マイトジエン活性化タンパク質 (MAP) キナーゼの阻害薬およびMAPキナーゼキナーゼ (MKK3/6、Me k1/2、Erk1/2) の阻害薬、プロテインキナーゼB (PKB / / ; Akt1/2/3) の阻害薬、ホスホイノシチド-3-キナーゼ (PI3K) の阻害薬、サイクリン依存性キナーゼ (CDK1/2) の阻害薬、低酸素誘導シグナル経路の阻害薬 (HIF1阻害薬、プロリルヒドロキシラーゼの活性化薬)、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬、プロスタグランジンF受容体 (FP) (PTGFR) アンタゴニストまたは非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)。

## 【0047】

本発明の化合物は、全身作用および/または局所作用を有し得る。この目的のために、それらは、適切な経路、例えば、経口経路、非経口経路、肺経路、鼻経路、舌下経路、舌経路、頬側経路、直腸経路、皮膚経路、経皮経路、結膜経路、局所経路によって、またはインプラントとして、投与され得る。

## 【0048】

これらの投与経路については、本発明で使用される化合物は、適切な投与剤形に変換す

10

20

30

40

50

ることができる。

【0049】

式Iで示される本発明の化合物に加えてさらなる活性物質が存在する場合、これらは、一般的な投与剤形に製剤化され得るか、または、併用剤として投与されてもよい。

【0050】

経口投与には、本発明の化合物を結晶形および／または非晶形および／または溶解形で含有する投与剤形、例えば、先行技術に準じて機能し、本発明で使用される化合物を、迅速に、および／または、修飾された様式で放出する、錠剤（非コーティング錠またはコーティング錠、例えば、本発明で使用される化合物の放出を制御する腸溶性コーティング剤または遅延溶解性もしくは不溶性コーティング剤で被覆されている錠剤）、口腔内で迅速に崩壊する錠剤もしくはフィルム剤／オブラーート剤、フィルム剤／凍結乾燥剤、カプセル剤（例えば、ハードまたはソフトゼラチンカプセル）、糖衣丸剤、顆粒剤、ペレット剤、散剤、乳剤、懸濁剤、エアゾル剤または液剤が適している。10

【0051】

非経口投与は、吸收工程を回避して（例えば、静脈内経路、動脈内経路、心臓内経路、脊髄内経路または腰椎内経路によって）、または吸收工程を含めて（例えば、筋肉内経路、皮下経路、皮内経路、経皮経路または腹腔内経路によって）行われうる。特に、非経口投与の投与剤形としては、液剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤または滅菌散剤の剤形の注射用および点滴用製剤が適している。

【0052】

他の投与経路には、例えば、吸入用医薬形態（特に、粉末吸入器、ネプライザー）、点鼻薬、鼻用液剤もしくはスプレー剤、舌用、舌下用もしくは頬側用の錠剤、フィルム剤／オブラーート剤もしくはカプセル剤、坐剤、腫瘍用カプセル剤、水性懸濁剤（ローション、振盪混合物）、親油性懸濁剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮治療システム（例えば、パッチ剤）、ミルク剤、ペースト剤、フォーム剤、散布用散剤、インプラントが適している。20

【0053】

経口投与または非経口投与が好ましく、特に経口投与および静脈内投与が好ましい。

【0054】

本発明で使用される化合物は、上記した投与剤形に変換され得る。これは、不活性かつ非毒性の医薬的に適している賦形剤と混合することにより、自体公知の方法で行われうる。これらの賦形剤としては、特に、担体（例えば、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例、液体ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定化剤（例えば、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸）、着色剤（例、無機色素、例えば酸化鉄）ならびに矯味および／または矯臭剤が挙げられる。30

【0055】

それにもかかわらず、必要に応じて、特に体重、投与経路、活性物質に対する個体反応、製剤の種類および投与の時点または間に依存して、該用量は上記の量から逸脱してもよい。したがって、上記の最小量より少なくとも十分な場合があつてもよく、一方上記の上限を超えないければならない場合もある。多量に投与する場合、これらの量を1日で複数の個々の用量に分割することが望ましいこともある。40

【0056】

子宮内膜症動物モデル（実施例4のマウス）において見出されるように、本発明の化合物が上記の範囲の投与量で使用された場合、子宮内膜病変のサイズの減少がインビボで観察され得る。

【0057】

驚くべきことに、本発明の化合物は、MRに対するインピトロ効力が高いにもかかわらず、ゲスターーゲン性効果を全く示さない（実施例5の表1を参照）。

【実施例】

10

20

30

40

50

## 【0058】

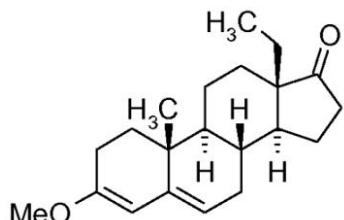
下記の実施例によって本発明を説明するが、これらの実施例は本発明を何ら制限するものではない。

## 【0059】

実施例 1 18 - メチル - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4,6 - ジエン - 21,17 - カルボラクトン

a) 3 - メトキシ - 18 - メチル - アンドロスタ - 3,5 - ジエン - 17 - オン

## 【化4】



10

トリル酸ピリジニウム 3.9 g を 18 - メチル - アンドロスタ - 4,6 - ジエン - 3,17 - ジオン (Kerb, Ger. Offen. (1970), DE 1921396, CAS[31320-40-8]) 2.7 g の 2,2 - ジメトキシプロパン 5.40 ml 中溶液に添加した。次いで、浴温 100 で 8 時間攪拌した。室温に冷却した後、ピリジン 5.3 ml を添加し、真空下にて蒸発乾固させた。該残留物をメタノール 8.0 ml で沈殿させ、吸引濾過した。3 - メトキシ - 18 - メチル - アンドロスタ - 3,5 - ジエン - 17 - オン 2.48 g を無色の固体として得た。

20

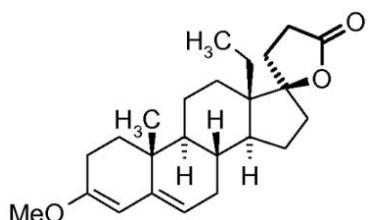
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 5.29 - 5.22 (m, 1H)、5.14 (s, 1H)、3.58 (s, 3H)、2.43 (dd, 1H)、2.36 - 2.20 (m, 2H)、2.16 - 2.03 (m, 3H)、1.99 - 1.57 (m, 8H)、1.49 - 1.04 (m, 7H)、1.00 (s, 3H)、0.80 (t, 3H) [ppm]。

20

## 【0060】

b) 3 - メトキシ - 18 - メチル - 17 - プレグナ - 3,5 - ジエン - 21,17 - カルボラクトン

## 【化5】



30

テトラヒドロフラン 5.9 ml に溶解したアリル - テトラメチルホスホジアミデート 3.65 g を -55 の 1.6 M ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中) 2.26 ml に滴下した。-55 で 1 時間攪拌した後、-20 に加熱し、N,N,N,N - テトラメチルエタンジアミン 4.6 ml を添加し、室温に加温した。3 - メトキシ - 18 - メチル - アンドロスタ - 3,5 - ジエン - 17 - オン 18.9 g のテトラヒドロフラン 2.13 ml 中溶液を添加し、80 でさらに 5 時間攪拌した。次いで、塩化アンモニウム飽和溶液を添加し、水中に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出し、水および塩化ナトリウム溶液で中性になるまで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下にて 40 で蒸発させた。3 - メトキシ - 18 - メチル - 17 - プレグナ - 3,5 - ジエン - 21,17 - カルボラクトン 2.23 g を得た。

40

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) : δ = 5.26 - 5.20 (m, 1H)、5.13 (s, 1H)、3.58 (s, 3H)、2.54 - 2.25 (m, 5H)、2.19 (dt, 1H)、2.10 (dd, 1H)、1.97 - 1.77 (m, 5H)、1.73 - 1.51 (m, 6H)、1.42 (qd, 1H)、1.34 - 1.12 (m, 4H)、0.98 (s, 3H)、0.97 (t, 3H) [ppm]。

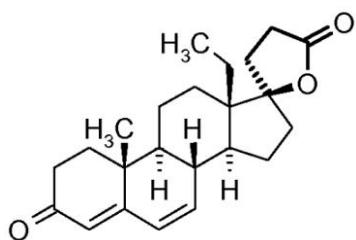
40

## 【0061】

50

c) 18 - メチル - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4, 6 - ジエン - 21, 17 - カルボラクトン

## 【化6】



10

0 の 3 - メトキシ - 18 - メチル - 17 - プレグナ - 3, 5 - ジエン - 21, 17 - カルボラクトン 22 g のジメチルホルムアミド 220 ml 中懸濁液に、10% 酢酸ナトリウム溶液 22 ml、次いで、1, 3 - ジブロモ - 5, 5 - ジメチルヒダトイソ 8.84 g を数回に分けて滴下し、0 (氷浴) で 0.5 時間攪拌し、臭化リチウム 8.25 g および炭酸リチウム 7.24 g を添加し、浴温 80 で 5 時間攪拌した。次いで、攪拌しながら氷水 / 食塩に添加し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、ヘキサン / 酢酸エチルを用いてシリカゲルクロマトグラフィー処理した。18 - メチル - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4, 6 - ジエン - 21, 17 - カルボラクトン 10.7 g を得た。

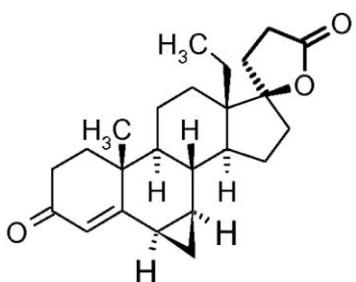
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) : δ = 6.17 - 6.12 (m, 1 H)、6.12 - 6.07 (m, 1 H)、5.69 (s, 1 H)、2.66 - 2.32 (m, 7 H)、2.07 - 1.79 (m, 5 H)、1.78 - 1.50 (m, 6 H)、1.46 - 1.36 (m, 1 H)、1.32 - 1.17 (m, 3 H)、1.13 (s, 3 H)、1.01 (t, 3 H) [ppm]。

20

## 【0062】

実施例 2 18 - メチル - 6, 7 - メチレン - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4 - エン - 21, 17 - カルボラクトン (6)

## 【化7】



30

トリメチルスルホキソニウムヨージド 50 g の水素化ナトリウム (油中 55%) 9.73 g を含むジメチルスルホキシド 750 ml 中懸濁液をアルゴン下にて室温で 2 時間溶解し、18 - メチル - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4, 6 - ジエン - 21, 17 - カルボラクトン (実施例 1 の記載に従って製造した) 24.7 g を添加し、室温でさらに 24 時間攪拌した。次いで、攪拌しながら、氷水 / 食塩 1.5 リットルに添加し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下にて 60 で乾燥させた。粗生成物 22.4 g を得た。ヘキサン / 酢酸エチルを用いてシリカゲルクロマトグラフィー処理して、フラクション II として、18 - メチル - 6, 7 - メチレン - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4 - エン - 21, 17 - カルボラクトン 7.5 g を得た。210 ~ 211、[η]<sub>D</sub> - 151.9 ° ± 0.05 ° (クロロホルム、c = 10 mg / ml)

40

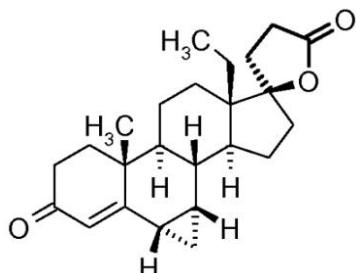
<sup>1</sup>H - NMR (600 MHz, クロロホルム - d) : δ = 6.02 (s, 1 H)、2.62 - 2.44 (m, 3 H)、2.43 - 2.36 (m, 3 H)、1.98 - 1.81 (m, 6 H)、1.75 - 1.65 (m, 2 H)、1.65 - 1.42 (m, 8 H)、1.28 - 1.11 (m, 4 H)、1.09 (s, 3 H)、1.08 - 1.01 (m, 2 H)、0.96 (t, 3 H)、0.80 (q, 1 H) [ppm]。

50

## 【0063】

実施例3 18-メチル-6,7-メチレン-3-オキソ-17-プレグナ-4-エン-21,17-カルボラクトン(7)

## 【化8】



10

実施例2の方法に従って、クロマトグラフィー処理後、フラクションIとして、18-メチル-6,7-メチレン-3-オキソ-17-プレグナ-4-エン-21,17-カルボラクトン2.9gを融点230~231の固体として得た。[ ]D = 102.6° ± 0.11°(クロロホルム、c = 10mg/ml)。

<sup>1</sup>H-NMR (600MHz, クロロホルム-d) : δ = 5.95 (s, 1H)、2.58 - 2.44 (m, 3H)、2.43 - 2.34 (m, 3H)、2.21 - 2.15 (m, 2H)、1.98 - 1.86 (m, 5H)、1.81 - 1.74 (m, 2H)、1.65 - 1.48 (m, 6H)、1.34 - 1.26 (m, 2H)、1.17 - 1.07 (m, 2H)、1.14 (s, 3H)、0.98 (t, 3H)、0.89 - 0.84 (m, 1H)、0.77 - 0.71 (m, 1H)、0.47 (q, 1H) [ppm]。

20

## 【0064】

## 実施例4 インビポ子宮内膜症モデル

靈長類の子宮内膜を有する異種移植子宮内膜症モデル：

子宮内膜症病変の増殖に対する本発明の化合物の効果を調べるために、アカゲザルの子宮内膜を移植した免疫不全SCIDマウスにおいて異種移植子宮内膜症モデルを使用した。

靈長類の子宮内膜に最適なホルモン環境を作るために、卵巣摘出SCIDマウスにホルモン補充としてエストラジオールおよびプロゲステロンのカプセル剤を投与した。ドナーのサルをエストラジオールおよびプロゲステロンで7日間処理した。次いで、該動物の子宮内膜を搔爬し、2×2×4mmの小片に切り分けた。上記のマウスの腹腔に子宮内膜を開腹手術によって移植するか、または皮下に埋め込んだ。エストラジオールおよびプロゲステロン処理により14日間病変を増大させた後、14日間のエストラジオール処理(一月経周期に相当)を行った。該処理は、本発明の化合物0.3、1.0および3.0mg/kgを28日間毎日皮下投与することにより開始し、エストラジオール補充を続けた。当該処理期間の後、該動物に最後の開腹手術を行い、動物1匹当たりの病変の重さを測定した。正の対照としてスピロノラクトン10mg/kg(ビヒクリル：安息香酸ベンジル/ヒマシ油)を使用した。本発明の化合物6は、1.0および3.0mg/kg/日で、ビヒクリル(A)または最小用量グループ(B = 0.3mg/kg)と比べて病変の増大に対して有意な効果を示した。測定の結果を図1/2に示す。

30

40

## 【0065】

同系マウス子宮内膜症モデル：

マウスにおける子宮内膜症の同系誘導は、子宮内膜症治療用物質の効力を試験するために一般的に使用される動物モデルである。同株のドナーマウスからのマウス子宮断片をレシピエントマウスの腹腔に移植することによって、子宮内膜症を実験的に誘発させる。bala b/c株の雌性動物を使用した。腫瘍スミアによってマウスのサイクルを測定した。発情期のドナー動物だけを使用した。ドナー動物を屠殺し、子宮角を取り出し、次いで、縦方向に切開した。パンチを使用して、子宮から2mmの生検組織を打ち抜き、次いで、レシピエント動物に縫合した。該レシピエント動物を麻酔処理し、開腹手術を行った。該手

50

術の間に、ドナーマウスからの子宮パンチサンプル 6 個をレシピエントマウスの壁側腹膜上に縫合した。この手術の翌日に、試験物質により 4 週治療を開始した（ビヒクル：T w e e n 8 0 / C a p t e x 2 0 0 P）。28 日後、該動物に最後の開腹手術を行い、病変のサイズを測定した。大きくなった病変を写真によって記録し、A x i o V i s i o n ソフトウェアを使用して面積を測定した。1 つの処理グループにつき動物 14 匹を使用した。

この場合、試験物質 6 を 3 種類の投与スキームで試験し、病変のサイズをビヒクル処理グループ（グループ A）と比べて評価した。下記の投与量を試験した：3、10 および 30 mg / kg / 日（グループ B、C、D）。図 2 / 2 は、動物 1 匹当たりの病変の平均サイズ (mm<sup>2</sup>) (y 軸) を示した。10

#### 【 0 0 6 6 】

##### 実施例 5 MR および PR に対するインビトロ / インビボ作用

表 1 は、物質のゲスターーゲン性についてのインビボデータを示す。インビボでのゲスターーゲン性は、2 種類のアッセイによって測定することができる：1 つは、ラットにおける妊娠維持試験であり、もう 1 つは、ウサギにおける M c P h a i l 試験（子宮内膜変換）である。本発明の化合物 6 および 7 の入手可能なデータが（表 1 の # 1 および # 1 A）示され、比較のためにスピロノラクトンのデータを示す。アッセイ間の同等性を確保するために、ゲスターーゲンであるドロスピレノンおよびレボノルゲストレルが示され、そのデータは、両アッセイから分かる。さらにまた、18 - メチル基のゲスターーゲン性効力ニに対する効果を説明するために、レボノルゲストレルと共にノルエチステロンが示される。20

#### 【 0 0 6 7 】

【表1】

#	化合物の構造	化合物の名称	IC <sub>50</sub> (M R)	ED <sub>50</sub> (PR)	インビボPR
#1		18-メチル-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -メチレン-3-オキソ-17-プレグナ-4エン-21,17 $\beta$ -カルボラクトン	0.71 nM (有効率50%)	1.2 nM (有効率50%)	影響なし (試験した最高用量: 30 mg/kg/d s.c., ラットの妊娠維持)
#1A		18-メチル-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -メチレン-3-オキソ-17-プレグナ-4エン-21,17 $\beta$ -カルボラクトン	5.6 nM (有効率38.6%)	100 nM (有効率38.6%)	影響なし (試験した最高用量: 30 mg/kg/d s.c., ラットの妊娠維持)
# 2~6 = 比較例					
#2		ドロスピレノン (D RSP)	1.48 nM (有効率83%)	3.6 nM (有効率83%)	妊娠維持: 12 mg/kg s.c. (80%) <sup>6</sup> ウサギにおけるMcPhail試験: EDmin ~0.2 mg/kg/d <sup>6</sup>
#3		レボノルゲスト렐 (LNG)	337 nM (有効率108%)	1.6 nM (有効率108%)	妊娠維持: 1.2 mg/kg s.c. (80%) <sup>7</sup> ウサギにおけるMcPhail試験: EDmin ~0.02 mg/kg/d <sup>6</sup>
#4		ノルエチステロン	調べてい ない	4.1 nM (有効率87.9%)	ウサギにおけるMcPhail試験: EDmin ~0.3 mg/kg/d <sup>14</sup>
#5		スピロノラクトン	10.5 nM (有効率43%)	666 nM (有効率43%)	ウサギにおけるMcPhail試験: ED min ~15 mg/kg/d s.c. <sup>6</sup>
#6		エブレレノン	1.10 μM	> 1 μM	調べてい ない

<sup>6</sup> Muhn et al., Contraception 1994, 51: 99-110<sup>7</sup> Kuhnz et al., Contraception 1995, 51(2): 131-139<sup>14</sup> Phillips et al., Contraception 1987, 36(2): 181-192

## 【0068】

インビトロトランス活性化データ（ $I C_{50}$ 値）およびゲスターーゲン性インビボ活性は、下記のとおりに測定した。

## 【0069】

1. 他のステロイドホルモン受容体に対する阻害性MR活性およびMR選択性を測定するための細胞インビトロ試験

ヒトのミネラルコルチコイド受容体（MR）のアンタゴニストを同定するため、および本明細書に記載の化合物の効力を定量化するために、組換え細胞株を使用する。該細胞は、ハムスターの卵巣上皮細胞に由来した（チャイニーズハムスター卵巣、CHO K1、ATCC：American Type Culture Collection、V A 20108、USA）。

このCHO K1細胞株において、ヒステロイドホルモン受容体のリガンド結合ドメインが酵母転写因子GAL4のDNA結合ドメインと融合されている確立したキメラシステムを使用する。得られたGAL4ステロイドホルモン受容体キメラは、CHO細胞中にレポーター構築物を同時導入され、安定に発現される。

## 【0070】

## クローニング：

GAL4ステロイドホルモン受容体キメラを作成するために、ベクターpFC2-dbd（Stratagene社から）からのGAL4-DNA結合ドメイン（アミノ酸1-147）をミネラルコルチコイド受容体（MR、アミノ酸734-985）およびプロゲステロン受容体（PR、アミノ酸680-933）のPCR増幅結合ドメインと一緒にベクターpIRES2（Clontech社から）にクローン化する。チミジンキナーゼプロモーターの上流に5コピーのGAL4結合部位を含有するレポーター構築物は、それぞれの特異的なアゴニストアルドステロン（MR）およびプロゲステロン（PR）によるGAL4ステロイドホルモン受容体キメラの活性化および結合後にホタルルシフェラーゼ（Photinus pyralis）を発現させる。

## 【0071】

## 試験手順：

試験前日に、96ウェル（または384ウェルまたは1536ウェル）マイクロタイターブレートの培地（Optimem、2.5% FCS、2 mMグルタミン、10 mM HEPES）中にMR細胞およびPR細胞を蒔き、セルインキュベーター（空気湿度96%、5% v/v CO<sub>2</sub>、37）中に保持する。試験当日に、上記培地に試験物質を溶かし、細胞を加える。試験物質の添加から約10~30分後、ステロイドホルモン受容体のそれぞれの特異的なアゴニストを添加する。さらに5~6時間インキュベートした後、ルシフェラーゼ活性をビデオカメラで測定する。測定した比較的明るいユニットが物質濃度の関数としてS字型の刺激曲線を生じる。コンピュータープログラムGraphPad Prism（version 3.02）を用いて、 $I C_{50}$ 値を算出する。

## 【0072】

## 2. インビボゲスターーゲン性活性試験：ラットにおける妊娠維持

妊娠維持試験は、子宮内膜のゲスターーゲンに対する応答を非常に高感度に調べるモデルである。妊娠は、有効なゲスターーゲンの存在下でのみ継続される。妊娠ラットを卵巣切除し、試験物質または正の対照で7日間処理する。処理が終わった後に、試験物質のゲスターーゲン性作用、すなわち妊娠維持作用の指標として、胎仔の生存数および死亡数を測定する。

## 【0073】

## 3. インビボゲスターーゲン性活性試験：ウサギにおけるMcPhailアッセイ

雌性ウサギを卵巣切除する。卵巣切除から7日後、該動物にエストラジオールを6日間投与する。該動物を試験物質で5日間処理し、次いで、子宮を取り出し、組織学的に調製する。ゲスターーゲン性作用の指標として、子宮内膜の分泌転換を評価する（分泌転換の発現がある閾値量）。

10

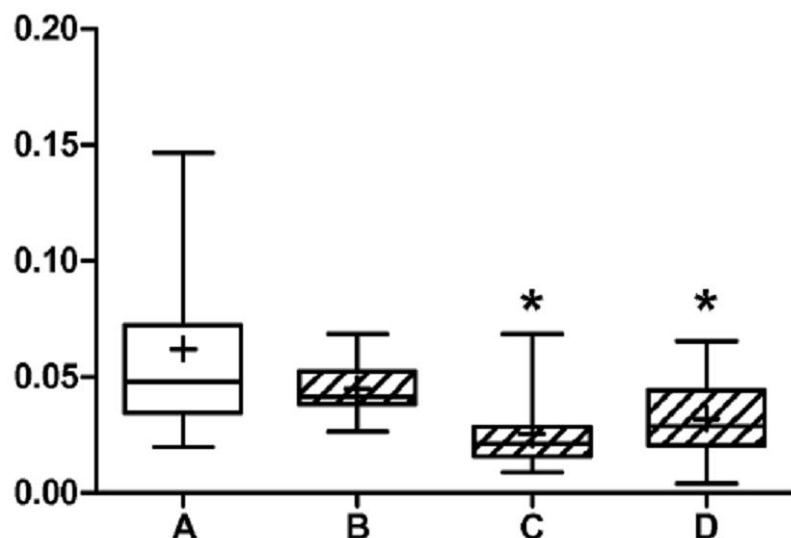
20

30

40

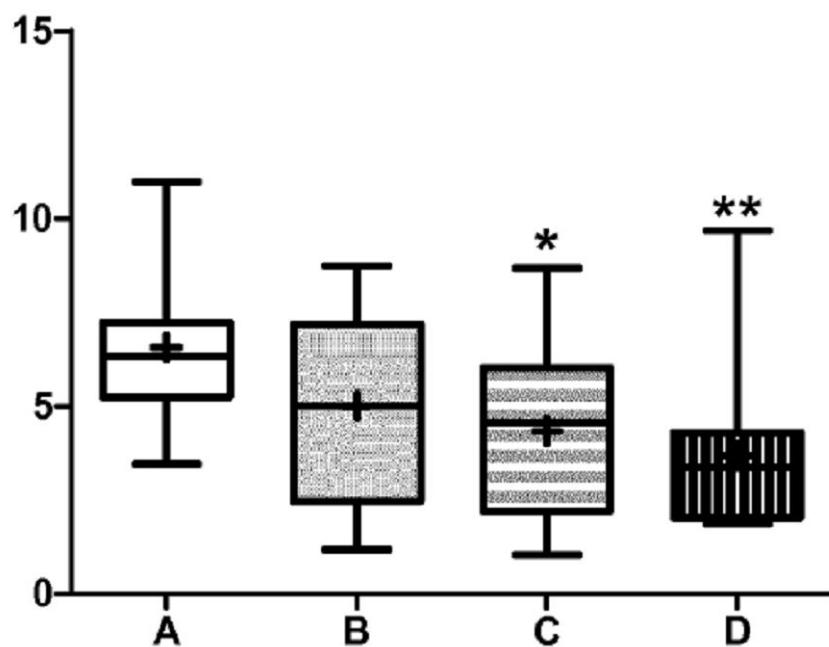
50

【図1】



試験物質6による処理後の異種移植子宮内膜症モデルにおける病変のサイズを示す図  
Y軸：異種移植子宮内膜症モデル（SCIDマウスへの壺長類子宮内膜移植）における  
処置後の病変の重量。  
X軸：グループ：A=ビヒクル、B/C/D=試験物質6 0.3/1.0/3.0mg/  
kg s.c. \* p<0.05 ANOVA, post-hoc Dunnett

【図2】



試験物質6による処理後の子宮内膜症同系マウスマodelにおける病変のサイズを示す図  
Y軸：動物1匹当たりの平均病変サイズ [mm<sup>2</sup>]。  
X軸：グループ：A=ビヒクル、B/C/D=試験物質6 3/10/30mg/kg/日。  
\* p<0.05 ; \*\* p<0.01 ANOVA, post-hoc Dunnett

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2012/071700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K31/585 A61P5/42 A61P5/46  
ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/107373 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; MOELLER CARSTEN [DE]; KAUFMANN ULRIKE [DE]) 12 September 2008 (2008-09-12) cited in the application the whole document -----	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

29 January 2013

06/02/2013

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Ansaldo, M

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2012/071700

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008107373	A1	12-09-2008	AR 065585 A1 17-06-2009
		AU 2008223859 A1	12-09-2008
		CA 2679520 A1	12-09-2008
		CN 101621995 A	06-01-2010
		DE 102007011105 A1	04-09-2008
		EP 2131825 A1	16-12-2009
		JP 2010520178 A	10-06-2010
		KR 20090119870 A	20-11-2009
		RU 2009136305 A	10-04-2011
		TW 200900080 A	01-01-2009
		US 2011003778 A1	06-01-2011
		WO 2008107373 A1	12-09-2008

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2012/071700
---

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K31/585 A61P5/42 A61P5/46 ADD.
---

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)  
A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2008/107373 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; MOELLER CARSTEN [DE]; KAUFMANN ULRIKE [ ]) 12. September 2008 (2008-09-12) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-7

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist  
 "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist  
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)  
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolliert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist  
 "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden  
 "V" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist  
 "S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  29. Januar 2013	Abeendeatum des internationalen Recherchenberichts  06/02/2013
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Ansaldo, M

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**Angaben zu Veröffentlichungen, die zur **selben Patentfamilie** gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/071700

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2008107373 A1	12-09-2008	AR 065585 A1	17-06-2009
		AU 2008223859 A1	12-09-2008
		CA 2679520 A1	12-09-2008
		CN 101621995 A	06-01-2010
		DE 102007011105 A1	04-09-2008
		EP 2131825 A1	16-12-2009
		JP 2010520178 A	10-06-2010
		KR 20090119870 A	20-11-2009
		RU 2009136305 A	10-04-2011
		TW 200900080 A	01-01-2009
		US 2011003778 A1	06-01-2011
		WO 2008107373 A1	12-09-2008

---

フロントページの続き

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

(71)出願人 512137348

バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング  
Bayer Intellectual Property GmbH  
ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート・ノーベル・シュトラーセ10番

(74)代理人 100101454

弁理士 山田 卓二

(74)代理人 100062144

弁理士 青山 葵

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ヤン・ヒューブナー

ドイツ10317ベルリン、アリス・ウント・ヘラ・ヒルシュ・リング14番

(72)発明者 ロルフ・ボールマン

ドイツ14055ベルリン、クーラー・ヴェーク6アー番

(72)発明者 イザベラ・ガシャヴ

アメリカ合衆国94025カリフォルニア州メンロ・パーク、ミルズ・ストリート1220番

(72)発明者 オリヴァー・マルティン・フィッシャー

ドイツ12099ベルリン、ゲルマニアシュトラーセ157ペー番

(72)発明者 ヨアヒム・クーンケ

ドイツ14482ポツダム、シュールシュトラーセ16番

(72)発明者 ノルベルト・ガルス

ドイツ12099ベルリン、ゲッツシュトラーセ25番

(72)発明者 イルディコ・テレベジ

ドイツ141195ベルリン、ライヒエンシュタイナー・ヴェーク5番

(72)発明者 ラインハルト・ヌッペマイヤー

ドイツ13509ベルリン、モーアヴェーク96番

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA34 MA35 MA36

MA37 MA41 MA44 MA52 MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA66

NA05 NA14 ZA81

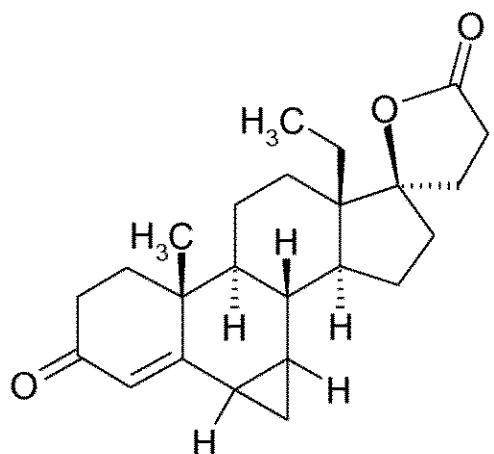
4C086 AA01 AA02 AA03 DA13 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA81

ZC75

4C091 AA02 BB05 CC01 DD01 EE07 FF04 FF06 GG02 GG05 HH01

JJ03 KK01 LL01 MM04 NN01 PA13 QQ07 QQ18

【要約の続き】



式 (I)