

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-512769

(P2017-512769A)

(43) 公表日 平成29年5月25日 (2017.5.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/565 (2006.01)	A 6 1 K 31/565	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/566 (2006.01)	A 6 1 K 31/566	
A 6 1 K 31/568 (2006.01)	A 6 1 K 31/568	
A 6 1 K 31/5685 (2006.01)	A 6 1 K 31/5685	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁) 最終頁に続く		

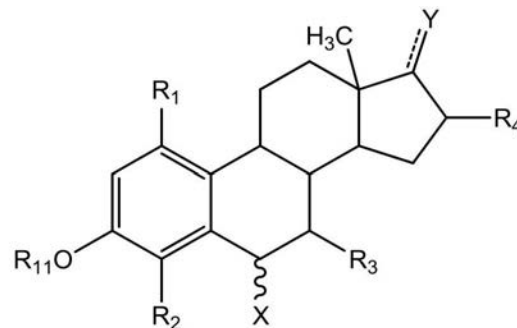
(21) 出願番号	特願2016-556841 (P2016-556841)	(71) 出願人	508095348
(86) (22) 出願日	平成27年3月19日 (2015.3.19)		エンディース エルエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成28年9月9日 (2016.9.9)		ENDECE, LLC
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/021538		アメリカ合衆国, ウィスコンシン州 53
(87) 国際公開番号	W02015/143201		092, メコン, スイート 105ビル,
(87) 国際公開日	平成27年9月24日 (2015.9.24)		ウエスト グレン オークス レーン 1
(31) 優先権主張番号	61/955, 578		001
(32) 優先日	平成26年3月19日 (2014.3.19)		1001 WEST GLEN OAKS
(33) 優先権主張国	米国 (US)		LANE, Suite 105b,
			Mequon, WI 53092
		(74) 代理人	110000671
			八田国際特許業務法人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー病の治療のための6-置換エストラジオール誘導体

(57) 【要約】

下記式を有する6-置換エストラジオール化合物を用いたアルツハイマー病の治療方法を開示する。



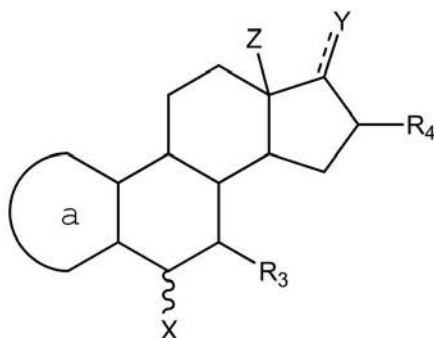
当該方法は、リポタンパク質リパーゼまたはアポリポタンパク質 C 2 の上方制御に関連する多様な疾患を治療するのに使用できる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療上有効な量の式：

【化 1】

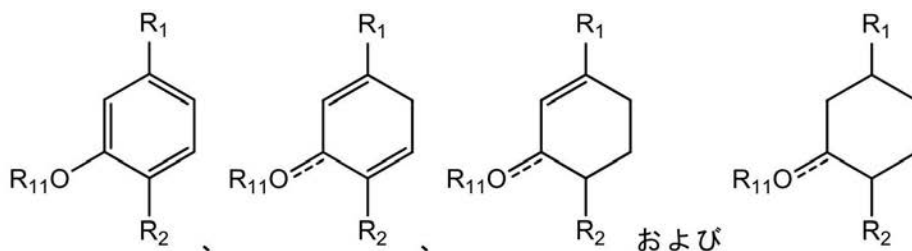


10

式中、

「a」環は、

【化 2】



20

からなる群より選択され；

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、スルフェート (sulfate)、グルクロニド (glucuronide)、-OH、嵩高い基 (a bulky group)、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、-N(CH₂)_n、ホスフェート (phosphate) 基、およびホスフィネート (phosphinate) 基からなる群より選択され；

R_{11} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、スルフェート、グルコロニド (glucoronide)、-SO₂NH₂、-COOH、-CN、-CH₂CN、-NHCN、-CHO、=CHOCH₃、-COO 塩、-OSO₂ アルキル、-NH₂、および -NHCO(CH₂)_n からなる群より選択され；

X は、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_2 - C_{12}$ アルケニル、 $C_2 - C_{12}$ アルキニル、ハロゲン、グルコロニド (glucoronide)、-NH₂、-SO₂NH₂、-COOH、-CN、-CH₂CN、-NHCN、-CHO、-COO 塩、-OSO₂ アルキル、-SH、-SCH₃、-CH[(CH₂)_nCH₃]COOCH₃、-(CH₂)_mCOOCH₃、-(CH₂)_m-O-CH₃、-(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_m-S-CH₃、-(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃、-(CH₂)_m-NH-(CH₂)_nCH₃、-C₂-C₈ アルケニル-O-(CH₂)_nCH₃、-C₂-C₈ アルケニル-S-(CH₂)_nCH₃、-C₂-C₈ アルケニル-N-(CH₂)_nCH₃、-C₂-C₈ アルキニル-O-(CH₂)_nCH₃、-C₂-C₈ アルキニル-S-(CH₂)_nCH₃、-C₂-C₈ アルキニル-N-(CH₂)_nCH₃、-(CH₂)_m-OH、-(CH₂)_m-NH₂、-(CH₂)_m-O-NH₂、-(CH₂)_m-S-NH₂、-NH(CH₂)_mCH₃、-NH(CH₂)_mOCH₃、-NH(CH₂)_mCHOH-COOH、-N(CH₃)₂、-(CH₂)_m(NH)CH₂OH、-NHCOOH、-(CH₂)_mNHCOOH、-NO₂、-SCN、-SO₂ アルキル、-B(OH)₂、-(CH₂)_mN(CH₃)-SO₂-NH₃、-(CH₂)_m-NH-SO₂-NH₂、-NHC(=S)CH₃、および -NHNH₂ からなる群より選択され；

50

Y は、H、= O、- O C O (C ₁ - C ₂₀ アルキル) および - O H からなる群より選択され；

Z は、H およびメチルからなる群より選択され；

m は、0 ~ 20 の整数であり；

n は、0 ~ 8 の整数であり；

それぞれ、

記号

【化 3】



は、独立して、3 または 17 位でケト基を形成することができる、単結合または二重結合のいずれかを表し；および

記号

【化 4】



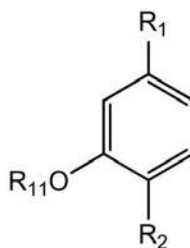
は、立体化学を問わない任意の形式の結合を表す；

を有する 6 - 置換エストラジオール誘導体、ならびに前記化合物のそれぞれのエナンチオマー、他の立体化学異性体、水和物、溶媒和物、互変異性体、および薬学的に許容される塩を、必要とする患者に投与することを含む、アルツハイマー病を予防または治療する方法。

【請求項 2】

前記「a」環は、

【化 5】



であり；

Y は、- O H であり；

Z は、メチルであり；

R₁₁ は、H であり；

R₄ は、H、ハロおよび C₁ - C₆ アルキルからなる群より選択され；

R₁ および R₂ は、独立して、H、- O H およびハロからなる群より選択され；

R₃ は、H、ハロおよび - O H からなる群より選択され；

m は、1 ~ 12 の整数であり；ならびに

n は、0 ~ 4 の整数である、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

X は、C₁ - C₁₂ アルキル C₂ - C₁₂ アルケニル、- (C H ₂)_m - O - C H ₃、- (C H ₂)_m - O - (C H ₂)_n C H ₃、(C H ₂)_m - S - C H ₃、および - (C H ₂)_m - S - (C H ₂)_n C H ₃ からなる群より選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記化合物は、

(6 S , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 3 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシメチル) - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 15 , 16 - オクタヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 (14 H) - オン；

(6 R , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 3 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシメチル) - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 15 , 16 - オクタヒドロ - 6 H - シク

10

20

30

40

50

- ロペンタ [a] フェナントレン - 17 (14 H) - オン ;
 (6 S , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 17 - ジオール ;
 (6 R , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 17 - ジオール ;
 (6 S , 8 R , 9 S , 10 R , 13 S , 14 S) - 17 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシメチル) - 10 , 13 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オン ;
 (6 R , 8 R , 9 S , 10 R , 13 S , 14 S) - 17 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシメチル) - 10 , 13 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オン ;
 (6 S , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 17 - ジオール ;
 (6 R , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 17 - ジオール ;
 (6 R , 8 R , 9 S , 10 R , 13 S , 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 10 , 13 - ジメチルヘキサデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 17 - ジオール ;
 (6 R , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 6 - ((アミノオキシ) メチル) - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 17 - ジオール ;
 (6 S , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 6 - ((アミノオキシ) メチル) - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 17 - ジオール ;
 (6 R , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 6 - ((アミノオキシ) メチル) - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オン ;
 (6 S , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 6 - ((アミノオキシ) メチル) - 17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オン ;
 (6 R , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 6 - (((メトキシメチル) アミノ) メチル) - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 17 - ジオール ;
 (6 S , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 6 - (((メトキシメチル) アミノ) メチル) - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 17 - ジオール ;
 1 - ((((6 R , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 3 , 17 - ジヒドロキシ - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 6 - イル) メチル) アミノ) プロパン - 2 - オン ;
 1 - ((((6 S , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 3 , 17 - ジヒドロキシ - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 6 - イル) メチル) アミノ) プロパン - 2 - オン ;
 (6 R , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 6 - メトキシ - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 17 - ジオール ;
 (6 S , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 6 - (2 - メトキシエチル) - 13 - メチル

- 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロ
ペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 6 - (4 - メトキシブチル) - 13 - メチル
- 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロ
ペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 6 - (6 - メトキシヘキシル) - 13 - メチ
ル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シク
ロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 6 - (6 - メトキシオクチル) - 13 - メチ
ル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シク
ロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 3 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシメチル) -
13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ -
6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イルステアリン酸塩 ;

(6 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 10, 1
3 - ジメチル - 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 - デカヒドロ -
3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 (6 H) - ジオン ;

(6 S, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 10, 1
3 - ジメチル - 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 - デカヒドロ -
3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 (6 H) - ジオン ;

(6 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 10, 1
3 - ジメチル - 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,
17 - テトラデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオー
ル ;

(6 S, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 10, 1
3 - ジメチル - 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,
17 - テトラデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオー
ル ;

(6 S, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 13 - メチル - 1
7 - オキソ - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6
H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル硫酸水素塩 ;

(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 13 - メチル - 1
7 - オキソ - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6
H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル硫酸水素塩 ;

(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 13 - メチル - 6 - (4 - プロポキシブチル
) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シク
ロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 13 - メチル - 6 - (5 - エトキシペンチル
) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シク
ロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 10, 1
3 - ジメチルヘキサデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 -
ジオール ; および

(6 R, 8 S, 9 S, 14 S, 17 S) - 6 - (メトキシメチル) - 7, 8, 9, 11
, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナ
ントレン - 3, 17 - ジオール

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記化合物は、(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 1
3 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6

10

20

30

40

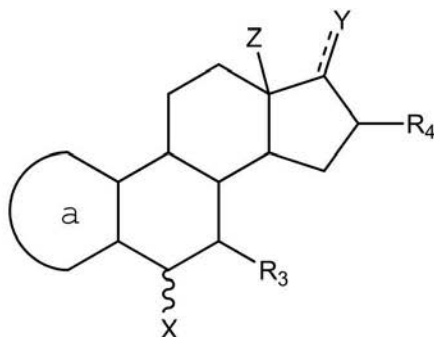
50

H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 17 - ジオールおよび (6 R , 8 R , 9 S , 13 S , 14 S) - 6 - (6 - メトキシヘキシル) - 13 - メチル - 7 , 8 , 9 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 17 - ジオールからなる群より選択される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

哺乳類の L P L および / または A p o C 2 の機能活性を上方制御 (u p - r e g u l a t i o n) する方法であって、有効な量の式：

【化 6】

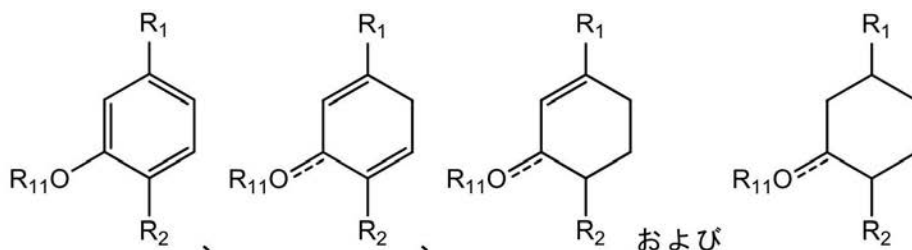


10

式中、

「 a 」環は、

【化 7】



20

からなる群より選択され；

R₁、R₂、R₃ および R₄ は、独立して、H、C₁ - C₆ アルキル、ハロ、スルフェート、グルコニド、- OH、嵩高い基、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、- N (C H₂)_n、ホスフェート基、およびホスフィネート基からなる群より選択され；

30

R₁₁ は、H、C₁ - C₆ アルキル、ハロゲン、スルフェート、グルコニド (g l u c o r o n i d e)、- S O₂ N H₂、- C O O H、- C N、- C H₂ C N、- N H C N、- C H O、= C H O C H₃、- C O O 塩、- O S O₂ アルキル、- N H₂、および - N H C O (C H₂)_n からなる群より選択され；

X は、C₁ - C₁₂ アルキル、C₂ - C₁₂ アルケニル、C₂ - C₁₂ アルキニル、ハロゲン、グルコニド (g l u c o r o n i d e)、- N H₂、- S O₂ N H₂、- C O O H、- C N、- C H₂ C N、- N H C N、- C H O、- C O O 塩、- O S O₂ アルキル、- S H、- S C H₃、- C H [(C H₂)_n C H₃] C O O C H₃、- (C H₂)_m C O O C H₃、- (C H₂)_m - O - C H₃、- (C H₂)_m - O - (C H₂)_n C H₃、(C H₂)_m - S - C H₃、- (C H₂)_m - S - (C H₂)_n C H₃、- (C H₂)_m - N H - (C H₂)_n C H₃、- C₂ - C₈ アルケニル - O - (C H₂)_n C H₃、- C₂ - C₈ アルケニル - S - (C H₂)_n C H₃、- C₂ - C₈ アルケニル - N - (C H₂)_n C H₃、- C₂ - C₈ アルキニル - O - (C H₂)_n C H₃、- C₂ - C₈ アルキニル - S - (C H₂)_n C H₃、- C₂ - C₈ アルキニル - N - (C H₂)_n C H₃、- (C H₂)_m - O H、- (C H₂)_m - N H₂、- (C H₂)_m - O - N H₂、- (C H₂)_m - S - N H₂、- N H (C H₂)_m C H₃、- N H (C H₂)_m O C H₃、- N H (C H₂)_m C H O H - C O O H、- N (C H₃)₂、- (C H₂)_m (N H) C H₂ O H、- N H C O O H、- (C H₂)_m N H C O O H、- N O₂、- S C N、- S O₂ アルキ

40

50

ル、 $-B(OH)_2$ 、 $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$ 、 $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$ 、 $-NHC(=S)CH_3$ 、および $-NHNH_2$ からなる群より選択され；

Yは、H、 $=O$ 、 $-OCO(C_1-C_{20}$ アルキル)および $-OH$ からなる群より選択され；

Zは、Hおよびメチルからなる群より選択され；

mは、0～20の整数であり；

nは、0～8の整数であり；

それぞれ、

記号

10

【化8】



は、独立して、3または17位でケト基を形成することができる、単結合または二重結合のいずれかを表し；および

記号

【化9】



は、立体化学を問わない任意の形式の結合を表す；

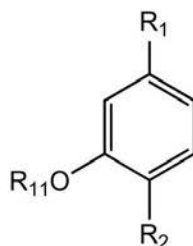
を有する化合物、ならびに前記化合物のそれぞれのエナンチオマー、他の立体化学異性体、水和物、溶媒和物、互変異性体および薬学的に許容される塩を、前記哺乳類に投与することを含む、方法。

20

【請求項7】

前記「a」環は、

【化10】



30

であり；

Yは、 $-OH$ であり；

Zは、メチルであり；

R_{11} は、Hであり；

R_4 は、H、ハロおよび C_1-C_6 アルキルからなる群より選択され；

R_1 および R_2 は、独立して、H、 $-OH$ およびハロからなる群より選択され；

R_3 は、H、ハロおよび $-OH$ からなる群より選択され；

mは、1～12の整数であり；ならびに

nは、0～4の整数である、

40

請求項6に記載の方法。

【請求項8】

Xは、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_{12} アルケニル、 $-(CH_2)_m-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_m-S-CH_3$ 、および $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ からなる群より選択される、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記化合物は、

(6S, 8R, 9S, 13S, 14S)-3-ヒドロキシ-6-(メトキシメチル)-13-メチル-7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16-オクタヒドロ-6H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17(14H)-オン；

50

(6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシメチル) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 5 , 1 6 - オクタヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 1 7 (1 4 H) - オン ;

(6 S , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S) - 6 - (メトキシメチル) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ;

(6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S) - 6 - (メトキシメチル) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ;

(6 S , 8 R , 9 S , 1 0 R , 1 3 S , 1 4 S) - 1 7 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシメチル) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オン ;

(6 R , 8 R , 9 S , 1 0 R , 1 3 S , 1 4 S) - 1 7 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシメチル) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オン ;

(6 S , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ;

(6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ;

(6 R , 8 R , 9 S , 1 0 R , 1 3 S , 1 4 S) - 6 - (メトキシメチル) - 1 0 , 1 3 - ジメチルヘキサデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ;

(6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S) - 6 - ((アミノオキシ) メチル) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ;

(6 S , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S) - 6 - ((アミノオキシ) メチル) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ;

(6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S) - 6 - ((アミノオキシ) メチル) - 1 7 - ヒドロキシ - 1 3 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オン ;

(6 S , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S) - 6 - ((アミノオキシ) メチル) - 1 7 - ヒドロキシ - 1 3 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オン ;

(6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S) - 6 - (((メトキシメチル) アミノ) メチル) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ;

(6 S , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S) - 6 - (((メトキシメチル) アミノ) メチル) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ;

1 - ((((6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S) - 3 , 1 7 - ジヒドロキシ - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 6 - イル) メチル) アミノ) プロパン - 2 - オン ;

1 - ((((6 S , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S) - 3 , 1 7 - ジヒドロキシ - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 6 - イル) メチル) アミノ) プロパン - 2 - オン ;

(6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S) - 6 - メトキシ - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フ

10

20

30

40

50

エンナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 S, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 6 - (2 - メトキシエチル) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 6 - (4 - メトキシブチル) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 6 - (6 - メトキシヘキシル) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 6 - (6 - メトキシオクチル) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 3 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシメチル) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イルステアリン酸塩 ;

(6 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 10, 13 - ジメチル - 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 - デカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 (6 H) - ジオン ;

(6 S, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 10, 13 - ジメチル - 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 - デカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 (6 H) ジオン ;

(6 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 10, 13 - ジメチル - 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 S, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 10, 13 - ジメチル - 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 S, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 13 - メチル - 17 - オキソ - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル硫酸水素塩 ;

(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 13 - メチル - 17 - オキソ - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - イル硫酸水素塩 ;

(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 13 - メチル - 6 - (4 - プロポキシブチル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S) - 13 - メチル - 6 - (5 - エトキシペンチル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ;

(6 R, 8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) - 6 - (メトキシメチル) - 10, 13 - ジメチルヘキサデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール ; および

(6 R, 8 S, 9 S, 14 S, 17 S) - 6 - (メトキシメチル) - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3, 17 - ジオール

からなる群より選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

前記化合物は、(6R, 8R, 9S, 13S, 14S) - 6 - (メトキシメチル) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ[a]フェナントレン - 3, 17 - ジオールおよび(6R, 8R, 9S, 13S, 14S) - 6 - (6 - メトキシヘキシル) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ[a]フェナントレン - 3, 17 - ジオールからなる群より選択される、請求項10に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2014年3月19日に出願された米国仮特許出願番号61/955, 578号の優先権および利益を主張し、その全体は参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

本願は、6 - 置換エストラジオール化合物およびこれらの薬学的に許容される塩またはプロドラッグを用いたアルツハイマー病(AD)の治療方法に関する。当該化合物は、リポタンパク質リパーゼ(LPL)および/またはLPLを活性化するタンパク質であるアポリポタンパク質(apolipoprotein) C2 (ApoC2)の上方制御を提供する。

【背景技術】

【0003】

アルツハイマー病(AD)は、主に高齢者に影響を与える進行性の神経変性疾患である。ADには2つの形態があり、それは早発型および遅発性である。早発性ADはまれであり、早ければ20代で感受性個体を襲い、遺伝子の小さなセットの変異としばしば関連する。遅発性、または自発的ADは一般的であり、60代または70代で襲い、多くの遺伝的危険因子を有する多因子疾患である。遅発性ADは、65歳以上の人では認知症の主な原因である。アメリカの65歳以上の人口のおよそ7~10%、およびアメリカの80歳超の人口の40%以下は、ADに罹患している。疾患初期、患者は記憶および方向の損失を覚える。疾患が進行するにつれて、患者が完全に無能力となるまで、認知機能がさらに損なわれる。

【0004】

脳の細胞外空間におけるアミロイドベータ(A β)ペプチドの蓄積およびA β 分子構成の変化が、ADにおけるシナプスおよび認知の欠損の進行にとって決定的であることが広く許容されてきた。A β は、2種類のアスパルチルプロテアーゼ、セクレターゼおよびセクレターゼによるアミロイド前駆体タンパク質(APP)の連続的で制限されたタンパク質分解によって生成される。セクレターゼによるタンパク質分解は最終のプロセス段階であり、A β の放出をもたらす。通常、セクレターゼの切断は、40アミノ酸長さのA β タンパク質(A β 40)および42アミノ酸長さのA β タンパク質(A β 42)をもたらす。後者は老人斑における優勢種である(Iwatsubo, T., et al., 1994 Neuron 13, 45 - 53)。A β レベルは、生成および分解/クリアランス間のバランスによって決定づけられ、弱毒化したA β 異化は、老化した脳におけるA β の蓄積を引き起こすと示唆される(Tanzi, R.E., et al., 2004 Neuron 43, 605 - 608)。これまでの研究では、星状膠細胞およびミクログリアがA β 42を直接取り込んで分解すること(Wyss-Coray, T., et al., 2003 Nat. Med. 9, 453 - 457; Jiang, Q., et al., 2008 Neuron 58, 681 - 693)、およびA β の分解はエンドソーム-リソソーム区画で起こること(Majumdar, A., et al., 2007 Mol. Biol. Cell 18, 1490 - 1496; Mandrek, S., 2009 J. Neurosci. 29, 4252 - 4262)が示されている。

【0005】

リポタンパク質リパーゼ(LPL)は、トリグリセリドの加水分解を触媒し、血管内でのリポタンパク質と硫酸化グリコサミノグリカン(GAGs)またはリポタンパク質受容

体との「橋渡し分子」として機能することで細胞がリボタンパク質を取り込むのを媒介する (Williams, K. J., et al, 1992 J. Biol. Chem. 267, 13284 - 13292; Mulder, M., et al, 1993 J. Biol. Chem. 268, 9369 - 9375)。硫酸化GAGsは、細胞外マトリックス内および周辺組織 (例えば、脂肪、心臓および骨格筋組織、および脳) の細胞表面上で通常発見されるプロテオグリカンの側鎖である。脳におけるLPLの役割はこれまで知られていなかった。

【0006】

興味深いことに、LPLはAD脳の老人斑に蓄積することが示されている (Rebeck, G. W., et al, 1995 Ann. Neurol. 37, 211 - 217)。さらに、LPL遺伝子のコード領域の一塩基多型 (SNPs) が、神経原線維変化および斑密度を含め、臨床的に診断されたAD患者における疾患の発生、LPL mRNA発現レベル、脳コレステロールレベル、およびAD病変の重症度と関連する (Blain, J. F., et al, 2006 Eur. J. Neurosci. 24, 1245 - 1251)。これらの結果から、LPLは脳において生理学的役割を有し、その変化がAD病変と関連することが示唆される。

10

【0007】

近年、研究者らは、LPLがA β と相互作用して星状膠細胞におけるA β の細胞取り込みおよび分解を促進するのかを確かめる実験を行い、LPLが、A β と複合体を形成し、ヘパラン硫酸およびコンドロイチン硫酸GAG鎖に依存した機構を介して、マウス初代星状膠細胞においてA β の細胞表面結合および取り込みを促進し、A β のリソソーム分解をもたらす証拠を発見した (Nishitsuji, K., et al, 2011 J. Biol. Chem. 286 (8), 6393 - 6401)。さらに、サイクリン依存性キナーゼ5 (CDK5) の活性向上がミクログリアにおけるLPLの上方制御およびA β の食作用促進に寄与するのに対し、CDK5の阻害がLPL発現およびA β の内在化を低減することが発見された。ゆえに、実行可能なAD治療は、LPLの上方制御 (および/またはApoC2、またはアポリタンパク質C2、LPLを活性化するタンパク質) である。この目的を達成するために、スタチンのような化合物は、LPL活性を刺激することが示されており、ゆえにAD病変において役割を果たしうるかもしれない (Schoonjans, K., et al, 1999 FEBS Lett 452, 160 - 164; Mead, J., et al, 2002 J. Mol. Med. 80, 753 - 769)。

20

30

【0008】

これは、現行のAD治療に比べて著しい進歩であろう。今日市販されているAD治療専用薬であるAricapt, RTM、Cognex, RTM、Reminyl, RTMおよびExelon, RTMは、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤である。これらの薬はADの基礎病理に対処しない。これらは神経細胞が依然機能できるようその有効性を向上することはほとんどなく、疾患からの症状の緩和を提供するのみである。疾患は継続するため、これらの治療の恩恵はわずかである。

40

【0009】

したがって、本明細書では、いくつかの6-置換エストラジオール誘導体がLPL (および/またはApoC2) の上方制御を提供することを開示する。エストロゲン受容体 (ER) を安定的に発現する遺伝子組み換え3T3-L1脂肪細胞において、エストロゲン自身が、トリグリセリド蓄積と同様に、脂肪蓄積およびLPL mRNAの量を顕著に減少させることが過去に報告されているという点で、これは驚くべきことである (Homma, H., et al, 2000 J. Biol. Chem. 275 (15), 11404 - 11411)。以下に示すように、本開示は、AD治療のための異なる驚くべきアプローチを呈示し、それにより先行技術で示された欠陥に取り組む。

【発明の概要】

【0010】

50

上述に照らし、本発明の目的は、治療上有効な量の 6 - 置換エストラジオール誘導体を必要とする患者に投与することを含む、アルツハイマー病患者の治療方法を提供することにある。本発明の 6 - 置換エストラジオール誘導体は、リポタンパク質リパーゼ (L P L) および / またはアポリポタンパク質 C 2 (A p o C 2) の上方制御を提供する。当業者であれば、本発明の 1 以上の態様がある目的を達成でき、その一方で 1 以上の他の態様が他のある目的を達成できることを、理解するであろう。それぞれの目的は、そのすべての点で、本発明のあらゆる態様に均等に適用されないこともある。このようにして、以下目的は、本発明のいずれか 1 つの形態について選択的に見ることができる。

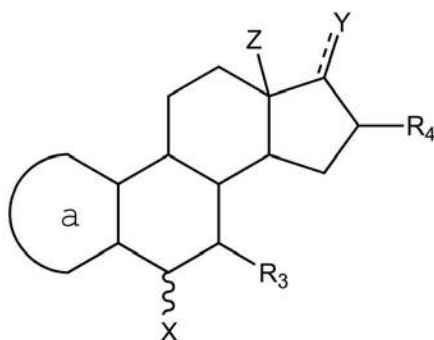
【 0 0 1 1 】

したがって、本発明の一態様において、本明細書において開示される方法に用いられる 6 - 置換エストラジオール誘導体は、式 I :

10

【 0 0 1 2 】

【 化 1 】



20

I

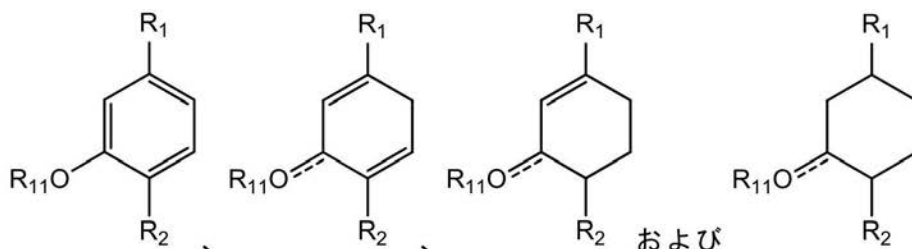
【 0 0 1 3 】

式 I 中、

「 a 」環は、

【 0 0 1 4 】

【 化 2 】



30

【 0 0 1 5 】

からなる群より選択され ;

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、スルフェート、グルコロニド、 $-OH$ 、嵩高い基 (a b u l k y g r o u p)、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 $-N(CH_2)_n$; ホスフェート基、およびホスフィネート基であり ;

40

R_{11} は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、スルフェート、グルコロニド (g l u c o r o n i d e)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NHCN$ 、 $-CHO$ 、 $=CHOCH_3$ 、 $-COO$ 塩、 $-OSO_2$ アルキル、 $-NH_2$ および $-NHCO(CH_2)_n$ からなる群より選択され ;

X は、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_2 - C_{12}$ アルケニル、 $C_2 - C_{12}$ アルキニル、ハロゲン、グルコロニド (g l u c o r o n i d e)、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NHCN$ 、 $-CHO$ 、 $-COO$ 塩、 $-OSO_2$ アルキル、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH[(CH_2)_nCH_3]COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_mCOOCH_3$ 、 $-(CH_2)_m-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ 、

50

$(\text{CH}_2)_m - \text{S} - \text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m - \text{S} - (\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m$
 $-\text{NH} - (\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル $- \text{O} - (\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル $- \text{S} - (\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル $- \text{N} - (\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル $- \text{O} - (\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル $- \text{S} - (\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル $- \text{N} - (\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m - \text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m - \text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m - \text{O} - \text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m - \text{S} - \text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m \text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m \text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m \text{CHOH} - \text{COOH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m (\text{NH}) \text{CH}_2 \text{OH}$ 、 $-\text{NHCOOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{NHCOOH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{N}(\text{CH}_3) - \text{SO}_2 - \text{NH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m - \text{NH} - \text{SO}_2 - \text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{S})\text{CH}_3$ および $-\text{NHNH}_2$ からなる群より選択され；

10

Y は、水素、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OCO}(\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ アルキル) および $-\text{OH}$ から選択され；ならびに

Z は、水素またはメチルであり；

この際、

m は、0 ~ 20 の整数であり、

n は、0 ~ 8 の整数であり、

記号

【0016】

20

【化3】

【0017】

は3位および/または17位でケト基を形成することができる単結合または二重結合のいずれかを表し；および

記号

【0018】

【化4】

~~~~~

【0019】

30

は、立体化学に問わない任意の形式の結合を表す；

を有する化合物、ならびに前記化合物のそれぞれのエナンチオマー、他の立体異性体、水和物、溶媒和物、互変異性体および薬学的に許容される塩である。

【0020】

本発明の他の態様において、当該方法は特に、エストロゲン受容体 ( $\text{ER} -$ ) およびエストロゲン受容体 ( $\text{ER} -$ ) の一方または両方と結合する化合物を提供する。かような方法は、LPL および/またはAPOC2の発現のために、鍵であるシグナル経路に関与されるRNAコード遺伝子への遺伝子転写を開始し、高め、または増進することを含んでもよい。

【0021】

40

本発明の他の目的、特徴、恩恵および利点は、この要約および以下のいくつかの態様の記載から明らかであり、各種ステロイド化合物および関連する治療方法の知見を有する当業者にとって明白であろう。このような目的、特徴、恩恵および利点は、添付の実施例、データ、図面、または本明細書に組み込まれる文献の考慮と共に検討すれば、上述から明らかであろう。

【0022】

(発明の詳細な説明)

別途に定義しない限り、本明細書で用いられる全ての技術的および科学的用語は、この発明が属する分野の当業者に一般的に理解されているのと同じ意味であり、後述の意味を持つものと理解される。本明細書で参照されるすべての刊行物および特許は、その全体が

50

参照されて組み込まれる。特段の規定が無い限り、特定の化合物への参照は、これらのラセミおよび他の混合物を含む、その全ての異性体を含む。また、特段の規定が無い限り、特定の化合物への参照は、例えば本明細書で説明するように、これらのイオン性の、塩、溶媒和物（例えば、水和物）、保護された形態、プロドラッグ、および他の立体異性体を含む。

#### 【0023】

活性化合物に対応する塩（例えば、薬学的に許容される塩）を調製し、精製し、および/または取り扱うことが、便利であるか望ましいことがある。薬学的に許容される塩の例としては、Berge et al., 1977, 「Pharmaceutically Acceptable Salts,」 J. Pharm. Sci., Vol. 66, p. 1 - 19 に詳しく述べられており、本明細書においても説明される。

10

#### 【0024】

本明細書中、疾患を治療する文脈において使用される用語「治療 (treatment)」または「治療 (therapy)」は、一般的に哺乳類被験体、ヒトまたは非ヒト動物（例えば、獣医学の応用）のいずれかの治療に関し、例えば、疾患の進行が阻害されるなど何らかの望ましい治療効果が達成され、さらに、進行速度の低下、進行速度の停止、疾患の改善、および/または疾患の治癒を含む。また、予防策としての治療も含まれる。治療は、組み合わせの治療を含み、例えば、順次または同時に、2以上の治療が組み合わせられる。治療の例は、特に制限されるものではないが、化学療法（例えば、薬、（例えば免疫療法にあるような）抗体、抗炎症、（例えば3位または17位などの適切な位置にリン酸誘導体およびホスフィネートなどの保護基を有する）プロドラッグ、光力学治療に用いられる他の化合物、GDEPT、ADEPTなどの活性剤の投与）、手術、放射線治療、および遺伝子治療が挙げられる。

20

#### 【0025】

本明細書で用いられる「立体化学異性体 (stereochemical isomer)」という用語は、空間における原子の配向の仕方のみが互いに異なる異性体を意味する。本発明において特に重要な2つの立体異性体はエナンチオマーおよびジアステレオマーであり、2つの異性体が互いの鏡像体であるか否かに依存する。好ましい実施形態では、請求項に係る製剤は、単離され、光学分割され、および「実質的に他の異性体を含まない (substantially free of other isomers)」化合物を含む。

30

#### 【0026】

本明細書で用いられる「治療上有効な量」という用語は、活性化合物、または活性化合物を含む材料、組成物もしくは剤形の量に関し、これは合理的な利益/リスク比に見合う、何らかの望ましい治療効果を生じさせるのに有効である。「有効な量」という用語は、一般的に、検出可能な効果をもたらす量を意味する。

#### 【0027】

「患者」または「被験体」という用語は、哺乳類を含む動物を指し、好ましくはヒトである。

#### 【0028】

「組織」という用語は、一般的に、特定の機能を発揮する特殊化した細胞を指す。「組織」という用語は、個々の細胞または複数のもしくは凝集した細胞を指すこともあり、例えば、膜、血液または臓器である。また、「組織」という用語は、異常細胞または複数の異常細胞を含む。典型的な組織の例としては、乳腺細胞などの乳房組織、内皮および上皮を含む膜組織、ラミナ、間質組織を含む結合組織、脳組織ならびに腫瘍が挙げられる。

40

#### 【0029】

本発明中、「アルキル」とは、1~20個、および好ましくは1~12個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。例としては、特に制限されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、

50

3 - ヘキシル、および 3 - メチルペンチルが挙げられる。各アルキル基は、任意に、例えば、ハロ、シクロアルキル、アリール、アルケニル、またはアルコキシ基などの 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されてもよい。

【0030】

「アリール」は、単環（例えば、フェニル）、多環（例えば、ビフェニル）、または少なくとも 1 つが芳香族である複数の縮合環（例えば、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル）を有する、芳香族炭素環基を意味する。また、アリール基は、任意に、例えば、ハロ、アルキル、アルケニル、シクロアルキルまたはアルコキシなどで、1 置換、2 置換または 3 置換されてもよい。

【0031】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素または硫黄から選択されるヘテロ原子を少なくとも 1 個、最大で 4 個まで含む、5 員環、6 員環または 7 員環の、1 または複数の縮合芳香族環系を意味する。例としては、特に制限されないが、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリルおよびベンゾオキサゾリルが挙げられる。また、ヘテロアリール基は、任意に、例えば、ハロ、アルキル、アルケニル、シクロアルキルまたはアルコキシなどで、1 置換、2 置換、または 3 置換されてもよい。

【0032】

「シクロアルキル」は、単環（例えば、シクロヘキシル）、多環（例えば、ビスシクロヘキシル）、複数の縮合環（例えば）を有する、炭素環基を意味する。シクロアルキル基は、任意に、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでもよい。加えて、シクロアルキル基は、1 以上の二重結合を有していてもよい。また、シクロアルキル基、任意に、例えば、ハロ、アルキル、アルケニル、アリールまたはアルコキシなどで、1 置換、2 置換、または 3 置換されてもよい。

【0033】

「アルコキシ」は、アルキル部分を有するオキシ含有基を意味する。例としては、特に制限されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよび tert - ブトキシが挙げられる。また、アルコキシ基は、任意に、例えば、ハロ、アリール、シクロアルキルまたはアルコキシなどで、1 置換、2 置換、または 3 置換されてもよい。

【0034】

「アルケニル」とは、2 ~ 20 個、および好ましくは 2 ~ 6 個の炭素原子、ならびに 1 ~ 3 個の二重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味し、例えばエテニル、プロペニル、1 - ブト - 3 - エニル、1 - ペント - 3 - エニル、1 - ヘキス - 5 - エニルが挙げられる。また、アルケニル基は、任意に、例えば、ハロ、アリール、シクロアルキルまたはアルコキシなどで、1 置換、2 置換、または 3 置換されてもよい。

【0035】

「ハロ (halo)」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を有するハロゲン基である。

【0036】

「グルクロニド (glucuronide)」は、グルクロン酸のグルコシド基を意味する。

【0037】

「スルフェート (sulfate)」という用語は、一般式 - OS(O)<sub>2</sub> - OR' を有する基を指し、式中、R' は水素、金属またはアルキル基である。

【0038】

「ホスフェート (phosphate)」という用語は、一般式 - OP(O)(OR')<sub>2</sub> を有する基を指し、式中、各 R' は独立して水素、金属またはアルキル基である。

【0039】

「ホスフィネート (phosphinate)」という用語は、一般式 - OP(O)(R')<sub>2</sub> を有する基を指し、式中、各 R' は独立して水素、金属またはアルキル基である。

。

10

20

30

40

50

## 【0040】

「嵩高い基 (bulky group)」は、それが結合している空間について立体障害を生じさせる置換基 (例えば、*t*-ブチル基) を指す。

## 【0041】

本明細書で用いられる「アミノアルキル (amino alkyl)」という用語は、アミノ基がそこに付いたアルキル基 (例えば、 $H_2N-CH_2-$ 、 $H_2N-CH_2CH_2-$ 、 $Me_2NCH_2-$  など) を指し、この際、接続点はアルキル鎖の炭素である；本明細書で用いられる「アルキルアミノ (alkyl amino)」という用語は、窒素原子に接続したアルキル基を有するアミノ基 (例えば、 $CH_3NH-$ 、 $EtNH-$ 、 $iPr-NH-$  など) を指し、この際、接続点はアミノ基の窒素原子を経由する。連結した基が用いられる全ての他の用語は、類似の規則に従う。

10

## 【0042】

本発明の一実施形態において、治療上有効な量の式 I を有する 6-置換エストラジオール誘導体を必要とする患者に投与することを含む、患者のアルツハイマー病を治療または予防する方法が望ましい。好ましくは、当該方法は、哺乳類の LPL および / または Apoc2 の機能活性の上方制御を提供し、前記方法は、有効な量の式 I を有する化合物を前記哺乳類に投与することを含む。

## 【0043】

また、アミロイド斑の構築に關与する他の疾患が式 I を有する化合物によって治癒されてもよく、特に制限されないが、例えば、レビー小体型認知症、封入体筋炎、脳アミロイド血管症が挙げられる。

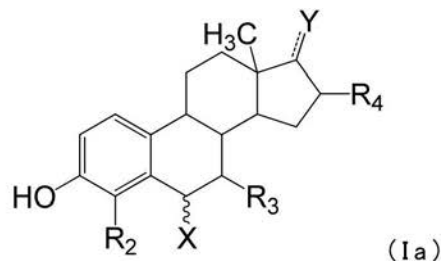
20

## 【0044】

本発明の一実施形態において、当該方法の化合物は、下記式 (Ia) :

## 【0045】

## 【化5】



30

## 【0046】

式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $X$  および  $Y$  は、上記の式 (I) で定義したものと同様である、  
で示される一般的構造を有する。

## 【0047】

さらにより好ましくは、

$Y$  は、 $=O$  および  $-OH$  から選択され；

$R_4$  は、水素、ハロゲンおよび  $C_1 - C_6$  アルキルから選択され；

40

$R_2$  は、水素、 $-OH$  およびハロゲンから選択され；

$R_3$  は、水素、ハロゲンおよび  $-OH$  から選択され；ならびに

$X$  は、 $C_1 - C_{12}$  アルキル、 $C_2 - C_{12}$  アルケニル、 $-(CH_2)_mCOOCH_3$ 、 $-(CH_2)_m-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ 、 $-(CH_2)_m-S-CH_3$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ 、 $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$ 、 $-C_2-C_8$  アルケニル- $O-(CH_2)_nCH_3$ 、 $-C_2-C_8$  アルケニル- $S-(CH_2)_nCH_3$ 、 $-C_2-C_8$  アルケニル- $N-(CH_2)_nCH_3$ 、 $-C_2-C_8$  アルキニル- $O-(CH_2)_nCH_3$ 、 $-C_2-C_8$  アルキニル- $S-(CH_2)_nCH_3$ 、 $-C_2-C_8$  アルキニル- $N-(CH_2)_nCH_3$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-S-NH_2$ 、 $-NH(CH_2)_m$

50



$m$   $\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{CHOH}-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m(\text{NH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHCOOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_3)-\text{SO}_2-\text{NH}_3$ 、および  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$  から選択され；  
 $m$  は、1～20の整数であり；  
 $n$  は、0～8の整数であり；および  
 記号

【0048】

【化6】



【0049】

10

は単結合または二重結合のいずれかを表す、  
 で示される一般構造を有する。

【0050】

さらにより好ましくは、  
 $Y$  は、 $(S)-\text{OH}$ であり；  
 $R_4$  は、水素またはアルキルから選択され；  
 $R_2$  は、水素であり；  
 $R_3$  は、水素であり；および  
 $X$  は、 $C_1-C_{12}$  アルキル、 $C_2-C_{12}$  アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{CH}_3$ 、および  $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$  から選択され；  
 $m$  は、1～12の整数であり；  
 $n$  は、0～4の整数であり；および  
 $C-13$  メチルは  $(S)$  型立体配置である。

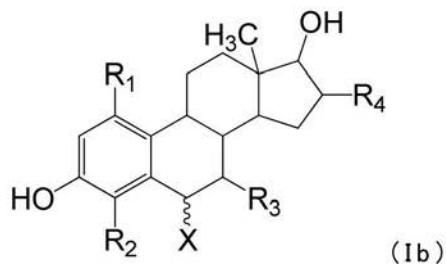
20

【0051】

本発明の別の実施形態は、式 (Ib)：

【0052】

【化7】



30

【0053】

式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $X$  は、上記の式 (I) で定義したものと同様である、  
 を有する化合物を用いる方法を対象とする。

【0054】

40

さらにより好ましくは、  
 $R_1$  は、水素、 $-\text{OH}$  およびハロから選択され；  
 $R_4$  は、水素、ハロおよび  $C_1-C_6$  アルキルから選択され；  
 $R_2$  は、水素およびハロから選択され； $R_3$  は水素、ハロおよび  $-\text{OH}$  から選択され；  
 ならびに  
 $X$  は、 $C_1-C_{12}$  アルキル、 $C_2-C_{12}$  アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$  アルケニル  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$  アルケニル  $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$  アルケニル  $-\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、

50

- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル - S - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル - N - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - OH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - NH<sub>2</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - NH<sub>2</sub>、- NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> CH<sub>3</sub>、- NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> OCH<sub>3</sub>、- NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> CHOH - COOH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> (NH) CH<sub>2</sub> OH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> NHC(=O)OH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> N(CH<sub>3</sub>) - SO<sub>2</sub> - NH<sub>3</sub>、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - NH - SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub> から選択され；

m は、1 ~ 20 の整数であり；ならびに

n は、0 ~ 8 の整数である。

#### 【0055】

さらにより好ましくは、

R<sub>1</sub> は、水素であり；

R<sub>4</sub> は、水素またはアルキルから選択され；

R<sub>2</sub> は、水素であり；

R<sub>3</sub> は、水素であり；ならびに

X は、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> アルケニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - CH<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - CH<sub>3</sub>、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub> から選択され；

m は、1 ~ 12 の整数であり；

n は、0 ~ 4 の整数であり；ならびに

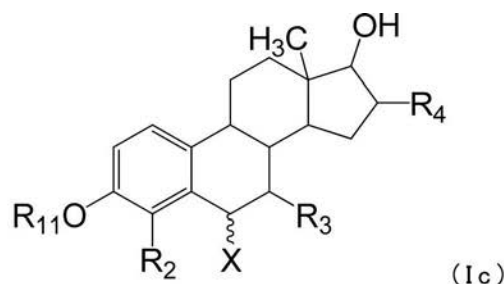
C - 13 メチルおよび C - 17 ヒドロキシルは、(S) 型立体配置である。

#### 【0056】

本発明のさらに別の実施形態は、式 (Ic)：

#### 【0057】

#### 【化8】



#### 【0058】

式中、R<sub>11</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> および X は上記の式 (I) で定義したものと同様である、

を有する化合物を用いる方法を対象とする。

#### 【0059】

さらにより好ましくは、

R<sub>11</sub> は、水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；

R<sub>4</sub> は、水素、ハロゲンおよび C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択され；

R<sub>2</sub> は、水素およびハロゲンから選択され；

R<sub>3</sub> は、水素、ハロゲンおよび - OH から選択され；ならびに

X は、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> アルケニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> COOCH<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - CH<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - CH<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - N - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル - S - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル - N - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル - S - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル - N - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - OH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - NH<sub>2</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - NH<sub>2</sub>、- NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>

$\text{CH}_3$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{CHOH}-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m(\text{NH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHCOOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_3)-\text{SO}_2-\text{NH}_3$ 、および  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$  から選択され；  
 $m$  は、1～20の整数であり；ならびに  
 $n$  は、0～8の整数である。

## 【0060】

さらにより好ましくは、

$R_{11}$  は、水素であり；

$R_4$  は、水素またはアルキルから選択され；

$R_2$  は、水素であり；

$R_3$  は、水素であり；ならびに

$X$  は、 $\text{C}_1-\text{C}_{12}$  アルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_{12}$  アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{CH}_3$ 、および  $(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$  から選択され；

$m$  は1～12の整数であり；

$n$  は0～4の整数であり；ならびに

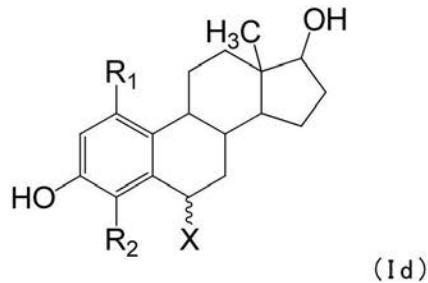
$\text{C}-13$  メチルおよび  $\text{C}-17$  ヒドロキシルの両方は、(S)型立体配置である。

## 【0061】

本発明のさらに別の実施形態は、式(I d)：

## 【0062】

## 【化9】



## 【0063】

式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および  $X$  は、上記の式(I)で定義したものと同様である、を有する化合物を用いる方法を対象とする。

## 【0064】

さらにより好ましくは、

$R_1$  は、水素、 $-\text{OH}$  およびハロから選択され；

$R_2$  は、水素およびハロから選択され；ならびに

$X$  は、 $\text{C}_1-\text{C}_{12}$  アルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_{12}$  アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$  アルケニル- $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$  アルケニル- $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$  アルケニル- $\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$  アルキニル- $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$  アルキニル- $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$  アルキニル- $\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{CHOH}-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m(\text{NH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHCOOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_3)-\text{SO}_2-\text{NH}_3$ 、および  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$  から選択され；

$X$  は、 $\text{C}_1-\text{C}_{12}$  アルキル、 $\text{C}_2-\text{C}_{12}$  アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{CH}_3$ 、および  $(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$  から選択され；

10

20

30

40

50

m は、1 ~ 20 の整数であり；ならびに

n は、0 ~ 8 の整数である。

【0065】

さらにより好ましくは、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、水素であり；

m は、1 ~ 12 の整数であり；

n は、0 ~ 4 の整数であり；ならびに

C - 13 メチルおよび C - 17 ヒドロキシルの両方は、(S) 型立体配置である。

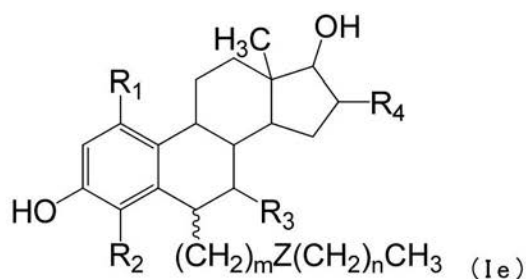
【0066】

本発明のさらに別の実施形態は、式 (Ie)：

10

【0067】

【化10】



20

【0068】

式中、m、n、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、上記の式 (I) で定義したものと同様であり、かつ、Z は、- O -、- S - および - NH - から選択される、を有する化合物を用いる方法を対象とする。

【0069】

さらにより好ましくは、

m は、1 ~ 12 であり、

n は 0 ~ 4 であり、

R<sub>1</sub> は、水素、- OH およびハロゲンから選択され；

R<sub>4</sub> は、水素、ハロゲンおよび C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択され；

30

R<sub>2</sub> は、水素およびハロゲンから選択され；

R<sub>3</sub> は、水素、ハロゲンおよび - OH から選択され；

Z は、- O - および - S - から選択され；ならびに

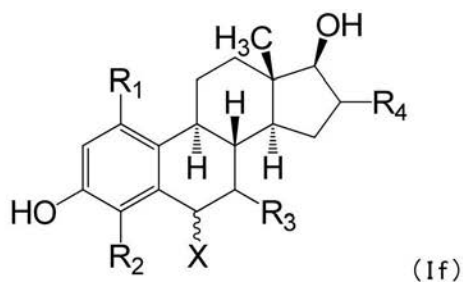
C - 13 メチルおよび C - 17 ヒドロキシルの両方は、(S) 型立体配置である。

【0070】

本発明のさらに別の実施形態は、式 (If)：

【0071】

【化11】



40

【0072】

式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> および X は、上記の式 (I) で定義したものと同様である、を有する化合物を用いる方法を対象とする。

50

## 【 0 0 7 3 】

さらにより好ましくは、

$R_1$  は、水素、 $-OH$  およびハロゲンから選択され；

$R_4$  は、水素、ハロゲンおよび  $C_1 - C_6$  アルキルから選択され；

$R_2$  は、水素およびハロゲンから選択され；

$R_3$  は、水素、ハロゲンおよび  $-OH$  から選択され；ならびに

$X$  は、 $C_1 - C_{12}$  アルキル、 $C_2 - C_{12}$  アルケニル、 $-(CH_2)_m COOCH_3$ 、  
 $-(CH_2)_m - O - CH_3$ 、 $-(CH_2)_m - O - (CH_2)_n CH_3$ 、 $(CH_2)_m - S - CH_3$ 、  
 $-(CH_2)_m - S - (CH_2)_n CH_3$ 、 $-(CH_2)_m - N - (CH_2)_n CH_3$ 、  
 $-C_2 - C_8$  アルケニル  $- O - (CH_2)_n CH_3$ 、 $-C_2 - C_8$  アルケニル  $- S - (CH_2)_n CH_3$ 、  
 $-C_2 - C_8$  アルケニル  $- N - (CH_2)_n CH_3$ 、  
 $-C_2 - C_8$  アルキニル  $- O - (CH_2)_n CH_3$ 、 $-C_2 - C_8$  アルキニル  $- S - (CH_2)_n CH_3$ 、  
 $-C_2 - C_8$  アルキニル  $- N - (CH_2)_n CH_3$ 、  
 $-(CH_2)_m - OH$ 、 $-(CH_2)_m - O - NH_2$ 、 $-(CH_2)_m - S - NH_2$ 、 $-NH(CH_2)_m CH_3$ 、  
 $NH(CH_2)_m OCH_3$ 、 $-NH(CH_2)_m CHOH - COOH$ 、 $-(CH_2)_m (NH)CH_2 OH$ 、  
 $-(CH_2)_m NHCOOH$ 、 $-(CH_2)_m N(CH_3) - SO_2 - NH_3$ 、  
 および  $-(CH_2)_m - NH - SO_2 - NH_2$  から選択され；

$X$  は、 $C_1 - C_{12}$  アルキル、 $C_2 - C_{12}$  アルケニル、 $-(CH_2)_m - O - CH_3$ 、  
 $-(CH_2)_m - O - (CH_2)_n CH_3$ 、 $(CH_2)_m - S - CH_3$ 、および  $-(CH_2)_m - S - (CH_2)_n CH_3$  から選択され；

$m$  は、1 ~ 20 の整数であり；ならびに

$n$  は、0 ~ 8 の整数である。

## 【 0 0 7 4 】

さらにより好ましくは、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は、水素であり；

$m$  は、1 ~ 12 の整数であり；ならびに

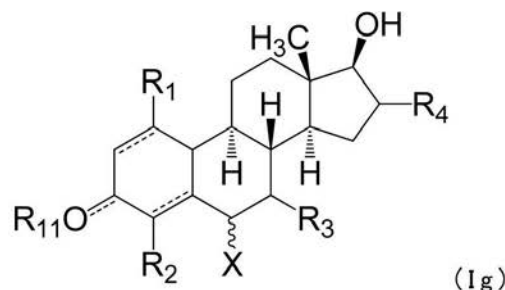
$n$  は、0 ~ 4 の整数である。

## 【 0 0 7 5 】

本発明のさらに別の実施形態は、式 (I g)：

## 【 0 0 7 6 】

## 【 化 1 2 】



## 【 0 0 7 7 】

式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{11}$  および  $X$  は、上記の式 (I) で定義したものと  
 同様である、

を有する化合物を用いる方法を対象とする。

## 【 0 0 7 8 】

さらにより好ましくは、

$R_1$  は、水素、 $-OH$  およびハロゲンから選択され；

$R_4$  は、水素、ハロゲンおよび  $C_1 - C_6$  アルキルから選択され；

$R_2$  は、水素およびハロゲンから選択され；

$R_3$  は水素、ハロゲンおよび  $-OH$  から選択され；ならびに

$X$  は  $C_1 - C_{12}$  アルキル、 $C_2 - C_{12}$  アルケニル、 $-(CH_2)_m COOCH_3$ 、

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - CH<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - CH<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - N - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル - S - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル - N - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル - S - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル - N - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - OH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - NH<sub>2</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - NH<sub>2</sub>、- NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> CH<sub>3</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> OCH<sub>3</sub>、- NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> CHOH - COOH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> (NH) CH<sub>2</sub> OH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> NHCOOH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> N(CH<sub>3</sub>) - SO<sub>2</sub> - NH<sub>3</sub>、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - NH - SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub> から選択され；

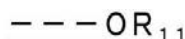
10

Xは、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> アルケニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - CH<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - CH<sub>3</sub>、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH<sub>3</sub> から選択され；

mは、1 ~ 20の整数であり；

【0079】

【化13】



【0080】

は = O または - OH のいずれかであり；ならびに

nは、0 ~ 8の整数である。

20

【0081】

さらにより好ましくは、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、水素であり；

mは、1 ~ 12の整数であり；および

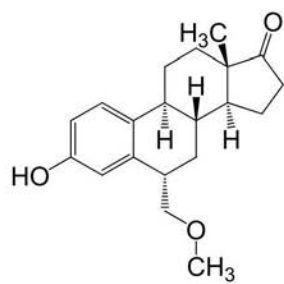
nは、0 ~ 4の整数である。

【0082】

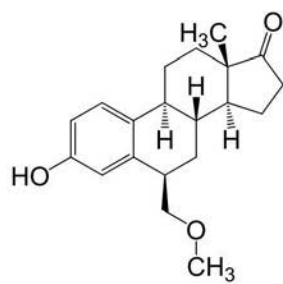
式(I)および(Ia) ~ (If)を有する化合物の具体例としては、以下に示されるものである；

【0083】

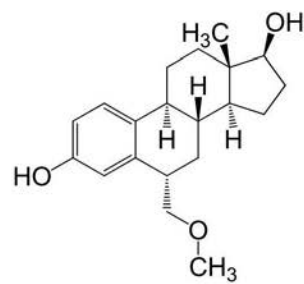
【化 1 4 - 1】



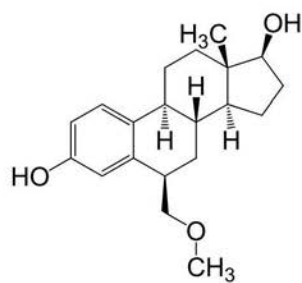
1



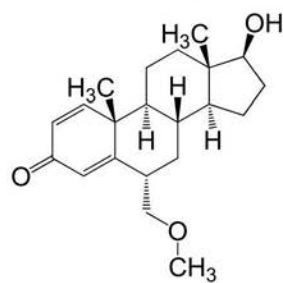
2



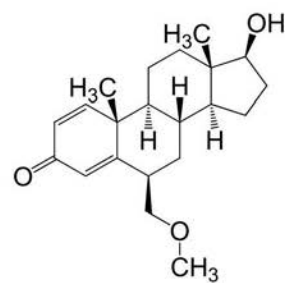
3



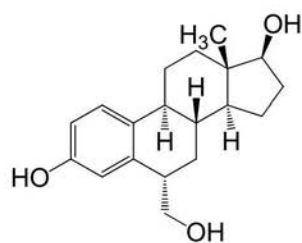
4



5



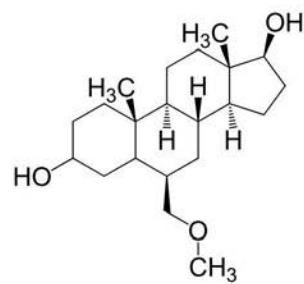
6



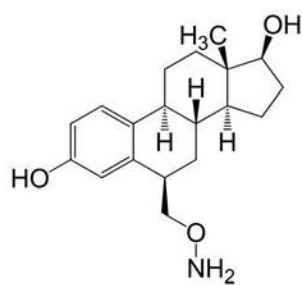
7



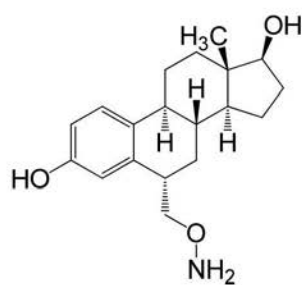
8



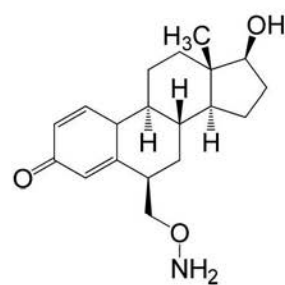
9



10



11



12

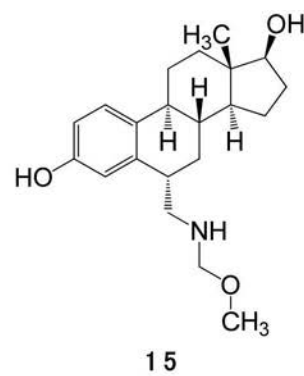
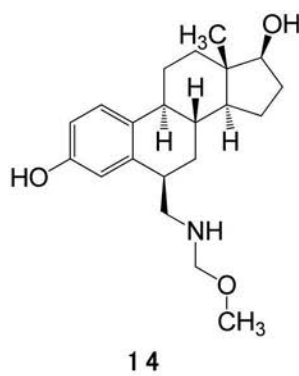
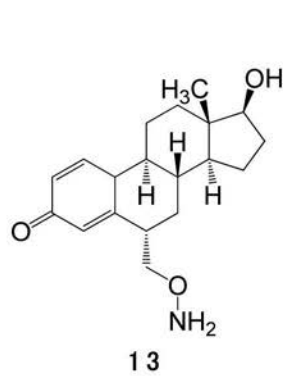
10

20

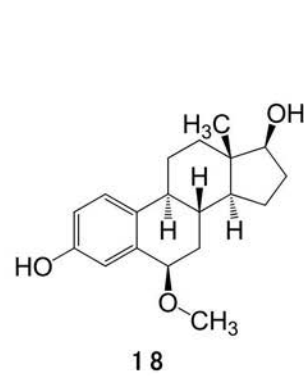
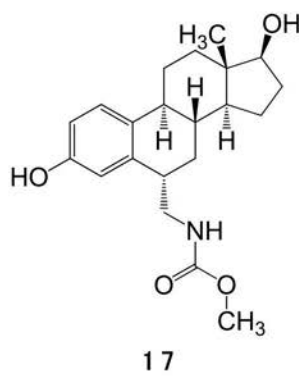
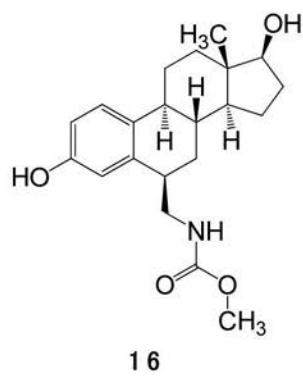
30

【 0 0 8 4 】

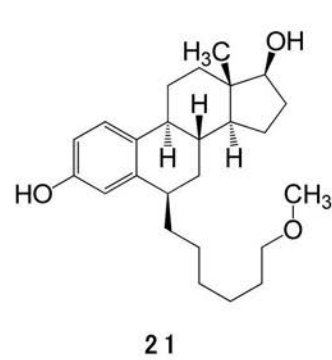
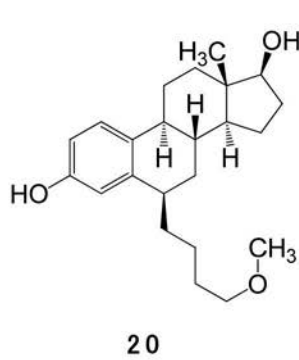
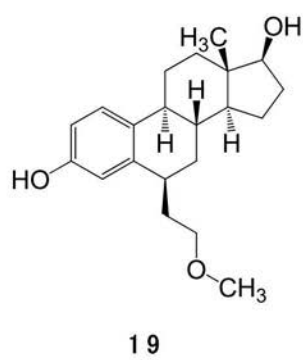
【化 1 4 - 2】



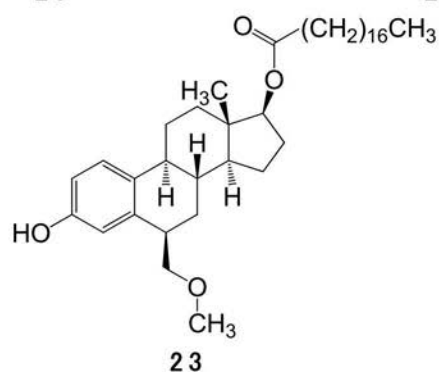
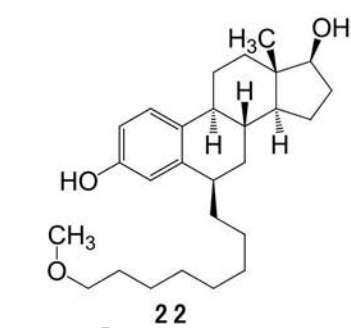
10



20



30

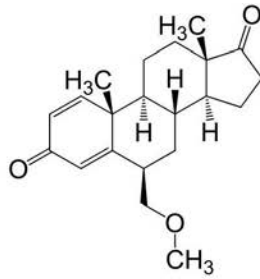


40

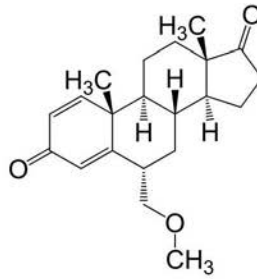
【 0 0 8 5 】



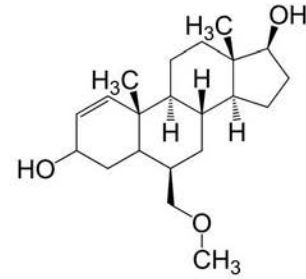
## 【化 1 4 - 3】



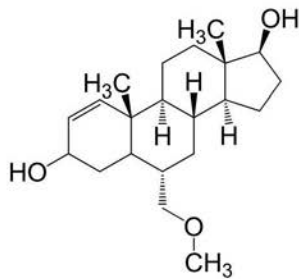
24



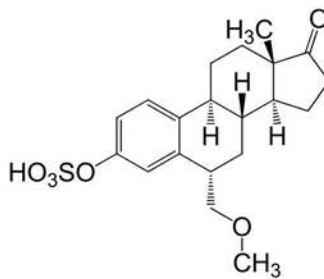
25



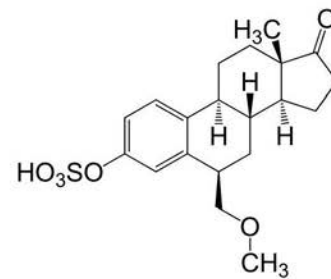
26



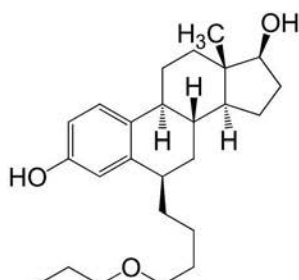
27



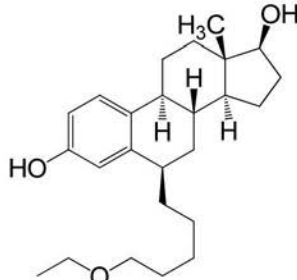
28



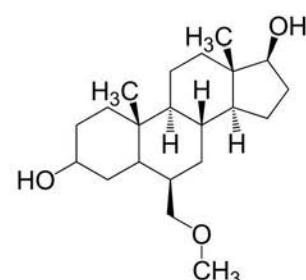
29



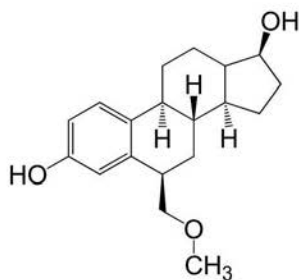
30



31



32



33

## 【0086】

本発明の実施形態の化合物は、医薬組成物に用いられてもよい。かような組成物は、上述したもの、以下に示すもの、またはそうでなければ本明細書から推測されるもの、およびこれらの組み合わせから選択される1以上の化合物を含んでもよい。いくつかの実施形態では、かような化合物はSおよびRエナンチオマーとして存在してもよく、好ましくは他の異性体を実質的に無い単離および精製された形態である。

## 【0087】

本発明の化合物は、不斉中心を有してもよく、(ChemDraw Ultra, Version 11.0(3)または12.0で名づけられた)以下のものなど、ラセミ化合物、ラセミ混合物として、または単体および精製されたジアステレオマーもしくはエナンチオマーとして生じてもよい：

(6S, 8R, 9S, 13S, 14S) - 3 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシメチル) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16 - オクタヒドロ - 6H - シクロペンタ[a]フェナントレン - 17(14H) - オン(化合物1)；

10

20

30

40

50

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ( メトキシメチル ) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 5 , 1 6 - オクタヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 1 7 ( 1 4 H ) - オン ( 化合物 2 ) ;

( 6 S , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( メトキシメチル ) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 3 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( メトキシメチル ) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 4 ) ;

( 6 S , 8 R , 9 S , 1 0 R , 1 3 S , 1 4 S ) - 1 7 - ヒドロキシ - 6 - ( メトキシメチル ) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 - オン ( 化合物 5 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 0 R , 1 3 S , 1 4 S ) - 1 7 - ヒドロキシ - 6 - ( メトキシメチル ) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 - オン ( 化合物 6 ) ;

( 6 S , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 7 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 8 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 0 R , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( メトキシメチル ) - 1 0 , 1 3 - ジメチルヘキサデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 9 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( ( アミノオキシ ) メチル ) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 1 0 ) ;

( 6 S , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( ( アミノオキシ ) メチル ) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 1 1 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( ( アミノオキシ ) メチル ) - 1 7 - ヒドロキシ - 1 3 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 - オン ( 化合物 1 2 ) ;

( 6 S , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( ( アミノオキシ ) メチル ) - 1 7 - ヒドロキシ - 1 3 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 - オン ( 化合物 1 3 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( ( ( メトキシメチル ) アミノ ) メチル ) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 1 4 ) ;

( 6 S , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( ( ( メトキシメチル ) アミノ ) メチル ) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 1 5 ) ;

1 - ( ( ( ( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 3 , 1 7 - ジヒドロキシ - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 6 - イル ) メチル ) アミノ ) プロパン - 2 - オン ( 化合物 1 6 ) ;

10

20

30

40

50

1 - ( ( ( ( 6 S , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 3 , 1 7 - ジヒドロキシ - 1 3 -  
メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H -  
シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 6 - イル ) メチル ) アミノ ) プロパン - 2 - オン ( 化合物 1 7 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - メトキシ - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 ,  
1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フ  
ェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 1 8 ) ;

( 6 S , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 3 - メチル  
- 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロ  
ペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 1 9 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( 4 - メトキシブチル ) - 1 3 - メチル  
- 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロ  
ペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 2 0 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( 6 - メトキシヘキシル ) - 1 3 - メチ  
ル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シク  
ロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 2 1 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( 6 - メトキシオクチル ) - 1 3 - メチ  
ル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シク  
ロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 2 2 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ( メトキシメチル ) -  
1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ -  
6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 1 7 - イルステアリン酸塩 ( 化合物 2 3 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 0 R , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( メトキシメチル ) - 1 0 , 1  
3 - ジメチル - 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 - デカヒドロ -  
3 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 ( 6 H ) - ジオン ( 化合物 2 4 ) ;

( 6 S , 8 R , 9 S , 1 0 R , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( メトキシメチル ) - 1 0 , 1  
3 - ジメチル - 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 - デカヒドロ -  
3 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 ( 6 H ) - ジオン ( 化合物 2 5 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 0 R , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( メトキシメチル ) - 1 0 , 1  
3 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 ,  
1 7 - テトラデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオー  
ル ( 化合物 2 6 ) ;

( 6 S , 8 R , 9 S , 1 0 R , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( メトキシメチル ) - 1 0 , 1  
3 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 ,  
1 7 - テトラデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオー  
ル ( 化合物 2 7 ) ;

( 6 S , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( メトキシメチル ) - 1 3 - メチル - 1  
7 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6  
H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 - イル硫酸水素塩 ( 化合物 2 8 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( メトキシメチル ) - 1 3 - メチル - 1  
7 - オキソ - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6  
H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 - イル硫酸水素塩 ( 化合物 2 9 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 1 3 - メチル - 6 - ( 4 - プロボキシブチル  
) - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シク  
ロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 3 0 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S ) - 1 3 - メチル - 6 - ( 5 - エトキシペンチル  
) - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シク  
ロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 - ジオール ( 化合物 3 1 ) ;

( 6 R , 8 R , 9 S , 1 0 R , 1 3 S , 1 4 S ) - 6 - ( メトキシメチル ) - 1 0 , 1  
3 - ジメチルヘキサデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 3 , 1 7 -

10

20

30

40

50

ジオール（化合物 32）；および

（6R，8S，9S，14S，17S）-6-（メトキシメチル）-7，8，9，11，12，13，14，15，16，17-デカヒドロ-6H-シクロペンタ[*a*]フェナントレン-3，17-ジオール（化合物 33）。

【0088】

本発明の方法の化合物は、（参照によって本明細書に組み込まれる）U.S.S.N. 12/627,874に記載されるように調製され、エストラジオールの6-ヒドロキシメチル、6-アルコキシアルキル、6-アルキルチオアルキル、6-アミノメトキシ、6-メチルアミノメトキシ、または6-メトキシアミン誘導体を調製する方法に関する。エストラジオール誘導体を調製する反応スキームを以下、スキーム1～3に示す。かような方法は、エストラジオールの*t*-ブチルジメチルシリル誘導体をLIDAKOR/THF/ホルムアルデヒドと反応させて6-ヒドロキシ化された化合物を得た後、（i）加水分解してエストラジオールの6-ヒドロキシメチル誘導体を得る；および/または（ii）硫酸ジメチルで処理した後、加水分解してエストラジオールの6-メチルオキシメチル誘導体を得る；といった段階を経ることを含んでもよい。化合物1は、化合物3をC-17ヒドロキシ化してさらに酸化することによって得ることができる。化合物33および他のジメチル化合物は、（参照によって本明細書に組み込まれる）U.S.S.N. 13/232,798に従って調製することができる。

10

【0089】

代替のアプローチとして、本発明に係る化合物は、（i）エストラジオール化合物を保護し、（ii）保護されたエストラジオール化合物のベンジルの6位を、LIDAKOR/ブチルリチウム/ジイソプロピルアミン/*tert*-アミラートカリウムでアシル化し、（iii）水素化アルミニウムリチウムで6位アルデヒドを還元し、（iv）前記エストラジオール化合物の保護部位を脱保護する；といった段階を含む方法によっても調製してもよい。エストラジオール誘導体を調製するための反応スキームを、以下のスキーム2に示す。

20

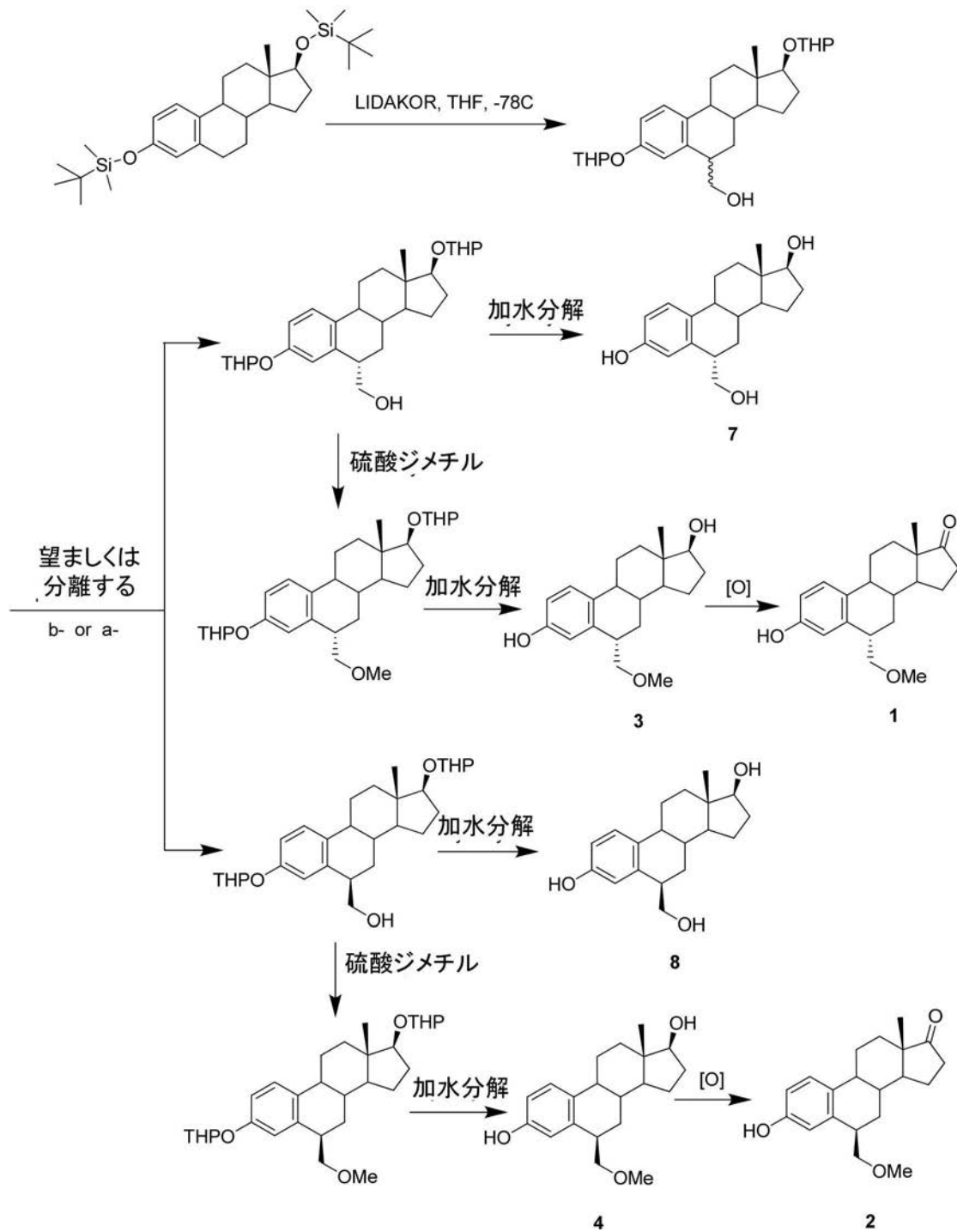
【0090】

本発明に係る化合物は、以下のスキームに表されるような方法に従うことで合成できる。

【0091】

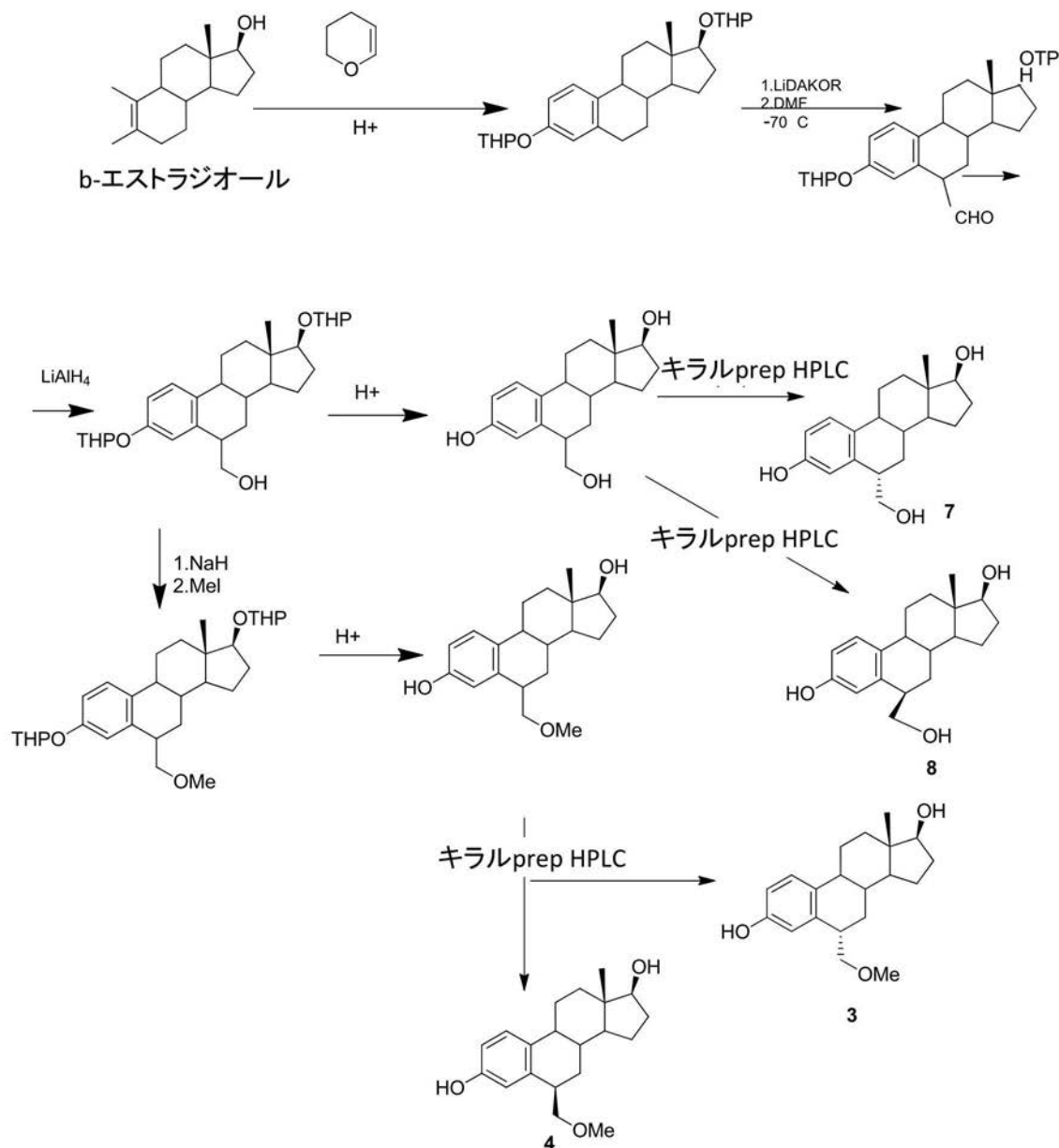
30

【化 1 5 - 1】  
(スキーム 1)



【 0 0 9 2 】

【化 1 5 - 2】  
(スキーム 2)



10

20

30

【0093】

この発明に従えば、各種のアルキルオキシアルキル誘導体は、アルキル化試薬の選択を含む。かような誘導体は、この発明を認識する当業者によって理解されるであろうし、本明細書に記載された種類の合成手順を通して入手可能である。従って、限定することなく、各種  $C_1 - C_6$  アルキルおよび置換アルキル試薬を本明細書に記載のように用いて、対応するアルキルオキシアルキル誘導体を調製することができる。

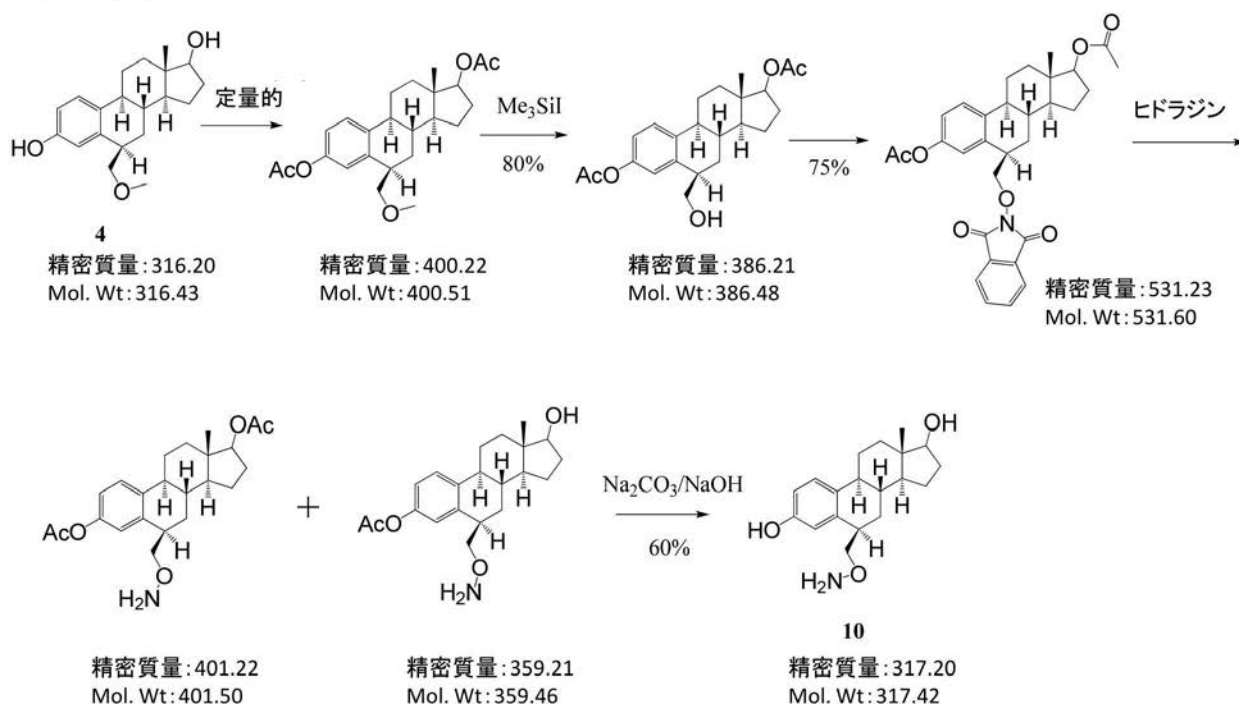
40

【0094】

本発明の別の態様において、エストラジオールの6-アミノ誘導体を調製する方法は、下記の反応スキームで開示される。従って、スキーム1~2に記載の6-メトキシル化エストラジオールが用いられ、それらの各アミノ誘導体へ変換される。

【0095】

【化 1 6】  
(スキーム 3)



10

20

【0096】

アルツハイマー病および関連する疾患を予防するための方法および化合物が提供される。本発明の一態様において、細胞内でLPLタンパク質遺伝子および/またはAPOC2タンパク質遺伝子をコードするRNAへの遺伝子転写を開始し、高め、または増進する方法が提供され、当該方法は、有効な量の式(I)および(Ia)~(If)から選択される6-置換エストラジオール誘導体を細胞と接触させることを含む。かような遺伝子転写を開始し、高め、または増進することは、これらの遺伝子の1つ以上で起こってもよいことを理解すべきである。

【0097】

本明細書に記載のように、この発明の化合物の塩は、非毒性の「薬学的に許容される塩」を指す。しかしながら、その他の塩も、本発明に係る化合物またはこれらの薬学的に許容される塩の調製に有用でありうる。本発明の化合物が塩基性基を含む場合、「薬学的に許容される塩」との用語に含まれる塩は、適切な有機酸または無機酸と遊離塩基とを反応させることで通常調製される、非毒性の塩を指す。代表的な塩は、当該技術分野で公知のいかなるかような塩も含む。本発明の化合物が酸性部分を有する場合、これらの適切な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩); および適切な有機リガンドと形成される塩(例えば、第四級アンモニウム塩)などが挙げられうる。

30

【0098】

本明細書に記載のように、本発明の化合物は、他の薬剤または哺乳類被験体の治療計画を高める他の薬剤と組み合わせて使用してもよい。例えば、当該方法の化合物は、他のエストロゲン受容体モジュレーターと組み合わせて使用してもよい。かような組み合わせの個々の成分は、患者またはかような治療を必要とするかような患者の部位に、治療経過中の異なる時点で別々に、または分割されたもしくは単一の組み合わせ形態で同時に投与されてもよい。ゆえに、本発明は、同時治療または交互治療の全てのかような計画を包含するものと理解されるべきであり、「投与」という用語はそれに応じて解釈される。この発明の化合物と、標的とする疾患を治療するのに有用な他の薬剤とを組み合わせる範囲は、原則として、エストロゲン機能に関連する疾患を治療するために有用ないかなる医薬組成物とのいかなる組み合わせも含むことが理解されるであろう。

40

【実施例】

50

## 【 0 0 9 9 】

以下の非限定的な例およびデータは、本発明の化合物、組成物および／または方法に関する様々な態様および特徴を示し、本明細書に記載の手順を通じて入手可能な6-置換エストラジオール誘導体の合成を含む。本発明の化合物および方法は、先行技術と比較して、驚くべきであり、予測不可能であり、かつそれらに反する結果およびデータを提供する。本発明の有用性は、いくつかの化合物、それらの部分および／または置換基の調製ならびに使用を通じて示されるが、各種の他の化合物、部分および／または置換基についても同等の結果が得られ、それはこの発明の範囲に見合うものであることが当業者によって理解されるであろう。

## 【 0 1 0 0 】

上述のように、当該方法の化合物は、U . S . S . N . 1 2 / 6 2 7 , 8 7 4 および U . S . S . N . 1 3 / 2 3 2 , 7 9 8 に開示された手順に従って調製される。上述の合成スキームおよび U . S . S . N . 1 2 / 6 2 7 , 8 7 4 にあるものを詳しく実証するため、実施例1では化合物21の調製を提供する。

## 【 0 1 0 1 】

< 実施例 1 >

[ 化合物 2 1 の調製方法 ]

a) ( 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S , 1 7 S ) - 3 , 1 7 - ビス ( メトキシメトキシ ) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン

クロロメチルメチルエーテル ( 7 . 0 m L , 9 2 . 0 m m o l ) を、 - エストラジオール ( 5 g , 1 8 . 4 m m o l ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 1 6 . 0 m l , 9 2 m m o l ) の溶液 ( T H F 1 0 0 m L 中 ) に加える。反応混合物を加熱して還流させ、18時間攪拌する。T H F を真空下で除去し、黄色 / 褐色のオイルを水および C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> に分配する。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、真空下で蒸発させ、金色のオイルを得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 1 0 % E t O A c / H e x ) による精製によって、粘性のある透明なオイル ( 5 . 7 g , 8 6 % ) として表題の化合物が得られる。

## 【 0 1 0 2 】

b) ( 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S , 1 7 S ) - 3 , 1 7 - ビス ( メトキシメトキシ ) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 6 - オール

アルゴン下で - 7 8 に冷却されたカリウム t e r t - ブトキシド ( 8 . 8 7 g , 7 9 . 0 m m o l ) およびジイソプロピルアミン ( 1 1 . 2 m L , 7 9 . 0 m m o l ) の溶液 ( 無水 T H F 8 0 m L 中 ) に、n - ブチルリチウム ( 4 9 . 4 m L , 7 9 . 0 m m o l 、ヘキサン中 1 . 6 M ) を滴下して加える。反応混合物を、 - 7 8 で 3 0 ~ 4 5 分間攪拌する。その後、a) 由来化合物 ( 5 . 7 g , 1 5 . 8 m m o l ) の溶液 ( T H F 4 5 m L 中 ) を滴下して加え、反応混合物を - 7 8 で 3 時間攪拌する。a) 由来化合物を添加している間、反応は深い赤色に変化する。その後、ホウ酸トリメチル ( 1 0 . 6 m l , 9 4 . 8 m m o l ) をゆっくり加え、混合物を 0 まで温め、2時間攪拌する。その後、過酸化水素 ( 3 0 % 水溶液で 2 4 m L ) を加え、反応混合物を室温まで温め、さらに1時間攪拌する。反応を 0 まで冷却し直し、1 0 % N a <sub>2</sub> S 2 O <sub>3</sub> 水溶液 ( 7 0 m l ) で注意深くクエンチする。得られる混合物を、E t O A c ( 2 x ) で抽出し、混合有機抽出物を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、真空下で蒸発させ、金色 / 褐色のオイルを得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 2 5 % E t O A c / H e x ) による精製によって、白色固体 ( 3 . 5 g , 5 9 % ) として表題の化合物が得られる。

## 【 0 1 0 3 】

c) ( 8 R , 9 S , 1 3 S , 1 4 S , 1 7 S ) - 3 , 1 7 - ビス ( メトキシメトキシ ) - 1 3 - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - デカヒドロ - 6 H - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 6 - オン



デス・マーチン・ペルヨージナン (9.46 g、22.3 mmol) を、b) 由来化合物 (7.0 g、18.6 mmol) の溶液 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  300 mL 中) に少しずつ加える。得られる反応混合物を室温で3時間攪拌する。混合物を水に注ぎ、層を分離する。水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、混合有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で蒸発させ、べたつく褐色の固形物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (15% EtOAc / Hex) による精製によって、淡黄色の粘性のあるオイル (6.0 g、86%) として表題の化合物が得られる。

#### 【0104】

d) エチル 2 - ( ( (8R, 9S, 13S, 14S, 17S) - 3, 17 - ビス (メトキシメトキシ) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 6 - イリデン) アセテート  
ホスホノ酢酸トリエチル (4.1 mL、20.8 mmol) を、室温で水素化ナトリウム (832 mg、20.8 mmol) の THF (25 mL) 混合物へ加える。約10分後、c) 由来化合物 (3.9 g、10.4 mmol) の溶液 (THF 10 mL 中) を、滴下して加える。得られる反応混合物を加熱してシールしたチューブ内で72時間還流する。混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% EtOAc / Hex から 40% EtOAc / Hex へのグラジエント) により精製することで、透明な粘性のオイル (3.4 g、74%) として表題の化合物が得られる。

#### 【0105】

e) 2 - ( ( (8R, 9S, 13S, 14S, 17S) - 3, 17 - ビス (メトキシメトキシ) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 6 - イリデン) エタノール

d) 由来化合物 (3.1 g、6.97 mmol) の溶液 (THF 65 mL 中) について、水素化アルミニウムリチウム (5.2 mL、10.46 mmol、THF 中 2 M) を0で滴下して処理する。冷却浴を取り除き、反応混合物を室温で15分間攪拌する。反応を0まで冷却し直し、水 1.3 mL、2 N NaOH 2.6 mL、水 1.3 mL を順に注意深く加えてクエンチする。白色の固形分が形成するまで、混合物を激しく攪拌する。混合物を濾過し、濾過物を真空下で濃縮することで、透明なオイル (2.8 g、99%) として表題の化合物が得られる。

#### 【0106】

f) 2 - ( ( (6S, 8R, 9S, 13S, 14S, 17S) - 3, 17 - ビス (メトキシメトキシ) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 6 - イル) アセトアルデヒド

e) 由来化合物 (3.09 g、7.68 mmol) および 10% Pd / C (500 mg) の混合物 (酢酸エチル 100 mL 中) を、40 psi の  $\text{H}_2$  (g) 下、室温で5時間攪拌する。混合物をセライトを通じて濾過し、前記セライトを酢酸エチルで十分に洗浄する。濾過物を真空下で濃縮することで、淡黄色のオイル (3.1 g) が得られる。前記オイルをジクロロメタン 100 mL に溶解させ、デス・マーチン・ペルヨージナン (3.9 g、9.22 mmol) を少しずつ加える。得られる反応混合物を室温で30分間攪拌する。混合物を水に注ぎ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出する。混合有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で蒸発させ、褐色の固形物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (15% EtOAc / Hex) による精製によって、透明なオイル (2.0 g、65%) として表題化合物が得られる。

#### 【0107】

g) 4 - ( ( (6R, 8R, 9S, 13S, 14S, 17S) - 3, 17 - ビス (メトキシメトキシ) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 6 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - オール

リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (18.4 mL、18.4 mmol、THF 中 1.0 M) を、(2 - ヒドロキシエチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (3.3

10

20

30

40

50

7 g、8.70 mmol)の懸濁物(THF 60 mL中)に0 で滴下して加える。1時間後、金褐色溶液について、f)由来化合物(1.4 g、3.48 mmol)の溶液(THF 10 mL中)を滴下して処理する。得られる反応混合物を0 で40分間攪拌した後、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液でクエンチする。得られる混合物を、EtOAc(2×)で抽出し、混合有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させて褐色のオイルを得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc/Hexから75% EtOAc/Hexへのグラジエント)による精製によって、黄色の粘性のオイル(680 mg、45%)として表題の化合物が得られる。

【0108】

h) 4 - ((6R, 8R, 9S, 13S, 14S, 17S) - 3, 17 - ビス(メトキシメトキシ) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ[a]フェナントレン - 6 - イル)ブト - 2 - エナール

10

デス・マーチン・ペルヨージナン(437 mg、1.03 mmol)を、g)由来化合物(370 mg、0.86 mmol)の溶液(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 15 mL中)に室温で加える。得られる反応混合物を10分間攪拌した後、水に注ぐ。層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×)で抽出する。混合有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で蒸発させ、褐色のオイルを得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>から10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>へのグラジエント)による精製によって、淡黄色の粘性のオイル(358 mg、86%)として表題の化合物が得られる。

20

【0109】

i) 6 - ((6R, 8R, 9S, 13S, 14S, 17S) - 3, 17 - ビス(メトキシメトキシ) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ[a]フェナントレン - 6 - イル)ヘキサ - 2, 4 - ジエン - 1 - オール

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(4.3 mL、4.29 mmol、THF中1.0 M)を、(2 - ヒドロキシエチル)トリフェニルホスホニウムプロミド(786 mg、2.03 mmol)の懸濁物(THF 14 mL中)に0 で滴下して加える。30分後、金褐色の溶液について、h)由来化合物(345 mg、0.81 mmol)の溶液(THF 2 mL中)を滴下して処理する。得られる反応混合物を0 で20分間攪拌し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液でクエンチする。得られる混合物をEtOAc(2×)で抽出し、混合有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させて褐色のオイルを得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>から40% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>へのグラジエント)による精製によって、黄色の粘性のオイル(140 mg、38%)として表題の化合物が得られる。

30

【0110】

j) ((6R, 8R, 9S, 13S, 14S, 17S) - 6 - (6 - メトキシヘキサ - 2, 4 - ジエン - 1 - イル) - 3, 17 - ビス(メトキシメトキシ) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ[a]フェナントレン

40

i)の化合物(135 mg、0.3 mmol)の溶液を0 まで冷却し、水素化ナトリウム(120 mg、3.0 mmol)を少しずつ加える。5 ~ 10分後、ヨードメタン(0.19 mL、3.0 mmol)を滴下して加え、得られる反応混合物を室温まで温め、4時間攪拌する。EtOAcを加え、水で反応を注意深くクエンチする。層を分離し、有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させて褐色のオイル状残留物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5% EtOAc/Hexから20% EtOAc/Hexへのグラジエント)による精製によって、透明のオイル(92 mg、65%)として表題の化合物が得られる。

【0111】

50

k) (6R, 8R, 9S, 13S, 14S, 17S) - 6 - (6 - メトキシヘキシル) - 3, 17 - ビス(メトキシメトキシ) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ[a]フェナントレン

j) 由来化合物(90mg、0.19mmol)および10%Pd/C(100mg)の混合物(酢酸エチル5~10mL中)を、H<sub>2</sub>(g)のバルーン下において16時間室温で撹拌する。混合物はセライトを通じて濾過し、前記セライトを酢酸エチルで十分に洗浄する。濾過物を真空下で濃縮することで、透明なオイル(90mg、99%)として表題の化合物が得られる。

#### 【0112】

l) (6R, 8R, 9S, 13S, 14S) - 6 - (6 - メトキシヘキシル) - 13 - メチル - 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - デカヒドロ - 6H - シクロペンタ[a]フェナントレン - 3, 17 - ジオール(化合物21)

k) 由来化合物(90mg、0.19mmol)の溶液(6N HClおよびTHF各1.5mL中)を5時間室温で撹拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAc(2x)で抽出する。混合有機抽出物を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、透明なオイル状の残留物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>から30%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>へのグラジエント)による精製によって、白色の固形泡状物(38mg、52%)として化合物21が得られた。

#### 【0113】

##### < 実施例 2 >

##### [ 化合物 3 および 4 の調製方法 ]

スキーム2に概説したように、エストラジオール誘導体化合物3および4は、以下のよう手順で合成される。保護されたエストラジオール化合物は、トルエンスルホン酸またはカンファースルホン酸を触媒として用い、THF中のジヒドロピランとエストラジオールとの反応によって調製される。当業者が理解できるように、この反応は、平衡反応であり、そのような条件下では完全には進まない。従って、両方のモノ保護エストラジオールが、反応混合物に見出される。このような粗反応混合物は、アセトニトリルとの粉砕段階を経て、所望のビス - THPエストラジオールをもたらし、約70%の収率で結晶化する。

#### 【0114】

スキーム2に示すように、LiDAKOR(ブチルリチウム、ジイソプロピルアミン、およびtert-アミラートカリウム)と呼ばれる強塩基の混合物を用いたベンジル6位のアシル化を経て、重要な中間体を得られる。-70のような条件下で、当業者は、ベンジル位のプロトン引き抜きを理解することができる。中間体は、その後、カラムクロマトグラフィーにより精製されて約50%の収率でシロップとなり、少量の不純物およびカラム溶媒を依然含む。過剰の水素化アルミニウムリチウムによってアルデヒドを還元することで、高収率でラセミのヒドロキシメチルエストラジオール化合物を得られる。

#### 【0115】

化合物3および4を調製する目的で、水素化ナトリウムおよびヨウ化メチルでヒドロキシメチルエストラジオール化合物をメチル化することで、メトキシメチル化合物は調製される。メトキシメチル化合物は、カラムクロマトグラフィーにより精製され、ガラス状の泡状物を与える。保護基を脱保護することで、ラセミの6 - メトキシメチルエストラジオール化合物が得られる。エナンチオマーの分離はキラル分取HPLCを用いて行われ、化合物3および4が得られる。化合物4については、>95:5 R:Sのキラル純度を実現する。化合物3については、86:14 S:Rのキラル純度を實現する。それは、4 - および6 - プロトンの診断に用いる6位の絶対立体化学を決定するためのNMRを採用する当業者のレベルの十分な範囲内である。

#### 【0116】

##### < 実施例 3 >

##### [ 肺、脾臓、および卵巣腫瘍細胞株における化合物の発現プロファイリング ]

10

20

30

40

50

研究は、3種類のヒト腫瘍細胞株：A549、Panc-1、およびSK-OV-3を含む。株は、それぞれ2つのフラスコ内で約40%コンフルエントまで培養して成長させる。フラスコの1つは、様々な濃度（すなわち10 $\mu$ M、20 $\mu$ M、50 $\mu$ M、100 $\mu$ M、または200 $\mu$ M）で化合物を培地に添加することで処理される。もう一方の、模擬処理フラスコは、薬を可溶化させ運搬するために使用される賦形剤のみで処理される。処理済みおよび未処理のサンプルのペアから抽出したRNAは、Agilent Whole Human Genome Microarrays (G4112F)のマイクロアレイ分析に供される。各分析は、アレイ上の41,000の特異的mRNAディテクターの各々について、メッセンジャーRNAの存在量の差を報告する。各細胞株についての未処理サンプルに対する処理サンプルのこの直接比較は、薬処理に起因するmRNA存在量の変動の非常に敏感な検出を提供する。各細胞株の比較は自動正規化されるため、高信頼性でサンプル間で結果を比較できる。

10

20

30

40

50

#### 【0117】

##### [細胞調製]

3種類のヒト腫瘍細胞株（A549、Panc-1、およびSK-OV-3）を、それぞれ2つのフラスコ内で約40%コンフルエントまで培養して成長させる。フラスコの一つは、10 $\mu$ M、50 $\mu$ M、または100 $\mu$ Mの濃度で化合物を培地に添加することで処理される。もう一方の、模擬処理フラスコは、薬を可溶化させ運搬するために使用される賦形剤のみで処理される。全てのフラスコを、さらに24時間培養後、こすり取って遊離させ、氷冷PBS中で洗浄後、遠心分離によって回収する。採取した細胞は、すぐに冷凍し、-80以下の低温で保管する。

#### 【0118】

##### [RNA精製]

Trizol系の細胞溶解を使い、冷凍組織サンプルからトータルRNAを調製し、続けて65 $^{\circ}$ C熱フェノール抽出、RNeasyクロマトグラフィー精製する。精製RNAサンプルを、分光光度法で分析する。RNA濃度は、260nm（A260）の吸光度を測定することで求める。pH11で測定した際、260nmで1ユニットの吸光度を示せば、ml当りRNA35 $\mu$ gに相当する。

#### 【0119】

##### [RNA品質評価 - A260 / A280 吸光度比]

260nmおよび280nmでの測定値の比（A260 / A280）は、タンパク質などのUVを吸収する夾雑物に対するRNAの純度の推定を与える。RNAは、理論上のA260 / A280比（10mM Tris - Cl、pH7.5）が約2.1である。A260 / A280比が1.8以上である抽出後RNAは、このアッセイにおいて優れた結果を提供する。

#### 【0120】

##### [RNA品質評価 - キャピラリー電気泳動]

キャピラリー電気泳動（Agilent BioAnalyzer）を用いて、インタクトな28Sおよび18SリボソームRNAの比を求めることで、前記RNAは相対的な完全性が評価される。完全にインタクトなRNAは、28S / 18S比が2.2である。アレイ分析に受け入れられるRNAは全て1を超える比を有し、これは28S / 18S比の異なるサンプル間で内部再現性を総括することで決定される、信頼性のある再現可能なマイクロアレイ結果についての最小の28S / 18S比である。

#### 【0121】

##### [プローブ製造およびチップハイブリダイゼーション]

全てのRNAは、Agilent Low Input Labeling反応への投入量として、1マイクログラムのRNAを使って標識する。

#### 【0122】

試験RNAはCy5（650nmエミッタ）で標識し、参照RNAはCy3（550nmエミッタ）ヌクレオチドで標識化する。標識化、ハイブリダイゼーション、およびそれ

に続く洗浄は、アジレント H 1 A v 2 ヒト発現チップ上で行われる。得られるハイブリダイズ後チップは、アジレントマイクロアレイスキャナーでスキャンされ、各ディテクタースポットについての強度情報は、Agilent 機能抽出ソフトウェア (feature extraction software) を用いてスキャン画像から抽出される。

#### 【0123】

ハイブリダイゼーションの品質の最有効試験は、これらのチップ上にプリントされた多数の遺伝子重複 (duplicates of genes) から報告された比の分散レベルである。遺伝子プローブのセットは、アレイ全域でランダムな位置にそれぞれ 10 回プリントされる。全てのセットにわたる  $\log_2$  比の標準偏差の中間値が、アレイ全体にわたる総合的な標準偏差の推定値として使用される。

10

#### 【0124】

##### [ データおよび解析 ]

全ての 3 つのハイブリダイゼーションについての重要なデータは、File Maker Pro リレーショナルデータベースに収集され、特定の転写パターンを示す遺伝子を同定することができる検索の容易な定式化を許容する。報告されたデータは、赤 (処理された) と緑 (未処理の) のバックグラウンドを差し引いたシグナルである。これは、最小限修正された形式のデータである。バックグラウンドの「表面」は、ヒト DNA に相補的でない多数のプローブに基づいて、スライド全域で推定される。これらは、アレイ表面への標識 cRNA の非特異的結合および固定化 DNA オリゴマーへの標識 cRNA の非特異的結合の両方の推定値としての役割を果たす。この情報を用いて、各プローブの周囲の局所ノイズが推定され、これは、アレイ上の各特異的プローブ機能についてオリゴヌクレオチドが堆積した領域で検出されるシグナルから減算される (gBGSubSignal、rBGSubSignal)。処理された細胞の RNA および未処理細胞の RNA からのシグナル比は、直接の比および  $\log_2$  比 (Ratio、 $\log_2$  Ratio) の両方で報告される。比は、各チャンネルにおける強度を正規化する反復プロセスによって求められるので、ほぼ同一の転写レベルを有する多数の遺伝子の強度の類似性を最大化するスカラーが見出され、ゆえに 1 に非常に近い比となる。

20

#### 【0125】

正規化後データについて比を計算後、各種対照および重複サンプルを分析して、どの程度再現可能な結果であるのか、ならびにシグナル強度およびノイズに依存してこの再現性がどのように変化するかについてのモデルを構築する。これらのパラメータを用いて、仮に同じ強度分布を生じる単一プロセスからランダムに赤と緑の強度が導き出された場合にそれぞれの比が生じるであろう尤度の推定値が生成される。この確率は各サンプルについて報告され、比が処理済および未処理シグナル強度間の差 (PValLogRatio) を示す確率の尺度である。この確率は、変動したおよび変動しない遺伝子への結果の閾値に用いられる。データベースでは、 $p = 0.001$  の閾値が、処理済みおよび未処理のサンプル間の mRNA 存在量の有意な変動の切り分け点 (Sig0.001) として用いられる。この閾値は予想される偽陽性の数を合理的なレベルまで低下させ、各アッセイで調査される約 40,000 の比が与えられる。未処理サンプルに対して有意な変動および変動方向を示す領域は、3 つの部分からなるカテゴリー (1, 未処理に比べて上方制御された、0, 未処理に比べて変動なし、および -1, 未処理に比べて下方制御された (Tri)) にアッセイの結果を低下させる。この表現を使用することで、誰でも容易に、いかなる単一または複数の実験セットにおいて変動した遺伝子を同定する検索を構築する。

30

40

#### 【0126】

以下の表 1 に見られる遺伝子発現データは、化合物 4 および化合物 21 が、LPL および ApoC2 遺伝子については上方制御するが、ApoC3 遺伝子についてはそうでないことを示す。表 1 に示される遺伝子発現値は、3 種類のヒト腫瘍細胞株 (SKOV-3、A549 および Panc-1) から得られる  $\log_2$  値および平均値である。遺伝子発現の有意な変動は、 $p = 0.001$  である。遺伝子 ID (GeneID) は、Entrez Gene データベース向けに国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) で開発

50

された規格に準拠する。

【 0 1 2 7 】

【 表 1 】

(表 1)

| 遺伝子                    | 化合物 4<br>SKOV-3<br>(10 $\mu$ M) | 化合物 4<br>A549<br>(10 $\mu$ M) | 化合物 4<br>Panc-1<br>(10 $\mu$ M) | 化合物 21<br>SKOV-3<br>(50 $\mu$ M) | 化合物 21<br>A549<br>(50 $\mu$ M) | 化合物 21<br>Panc-1<br>(50 $\mu$ M) |
|------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| リポタンパク質リパーゼ mRNA (LPL) | 5.17                            | 5.18                          | 5.38                            | 2.77<br>(p=0.008)                | 2.95<br>(p=0.0018)             | 3.90                             |
| アポリポタンパク質 C2 (ApoC2)   | 6.55                            | 9.00                          | 7.27                            | 3.89                             | 7.21                           | 6.91                             |
| アポリポタンパク質 C3 (ApoC3)   | 0                               | 0                             | 0                               | 0                                | 0                              | 0                                |

10

【 0 1 2 8 】

特許を含めた全ての文献および参照の開示は、参照によって本明細書に組み込まれる。本発明ならびにこれを製造しかつ使用する手段およびプロセスは、適切でないかなる当業者もが同じものを作りかつ使用することができるように、かように十分な、明確な、簡潔な、かつ正確な用語でここに開示される。本明細書で言及される全ての参照は、参照によって本明細書に組み込まれる。上記の説明は本発明の好ましい実施形態を開示しており、その変更は、本発明の精神または範囲から逸脱することなくその中にされうると理解されるべきである。

20

## フロントページの続き

|                                |  |               |       |             |
|--------------------------------|--|---------------|-------|-------------|
| (51) Int.Cl.                   |  | F I           |       | テーマコード (参考) |
| <b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b> |  | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |             |
|                                |  | A 6 1 P 43/00 | 1 0 5 |             |

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

(72) 発明者 ヤーガー, ジェームス, ジー.  
 アメリカ合衆国, 5 3 0 1 2 ウィスコンシン, セダーパーク, セダー ポイント アヴェニュー  
 ダブリュー 7 1 エヌ 3 9 1

(72) 発明者 ナイ, スティーブン, エイチ.  
 アメリカ合衆国, 5 3 0 9 2 ウィスコンシン, メコン, ノース リヴァービュー コート 1 0  
 4 0 4

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA09 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA16 ZC19 ZC41