

(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2005-525337

(P2005-525337A)

(43) 公表日 平成17年8月25日(2005.8.25)

(51) Int. Cl.⁷

A61K 31/277
 A61K 45/00
 A61K 45/06
 A61P 5/28
 A61P 13/08

F I

A61K 31/277
 A61K 45/00
 A61K 45/06
 A61P 5/28
 A61P 13/08

テーマコード (参考)

4C084
 4C206
 4H006

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 83 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-567399 (P2003-567399)
 (86) (22) 出願日 平成15年2月14日 (2003.2.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年10月13日 (2004.10.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2003/000208
 (87) 国際公開番号 W02003/068217
 (87) 国際公開日 平成15年8月21日 (2003.8.21)
 (31) 優先権主張番号 60/357,785
 (32) 優先日 平成14年2月15日 (2002.2.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 598009810
 アンドルシェルシュ・インコーポレイテッド
 ENDORECHERCHE, INC.
 カナダ、ジィ・１・ダブリュ ２・ジェイ
 ・５ ケベック州、サン・フォワ、ドゥ・
 ラ・プロムナード、２９８９
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行
 (74) 代理人 100122301
 弁理士 富田 憲史

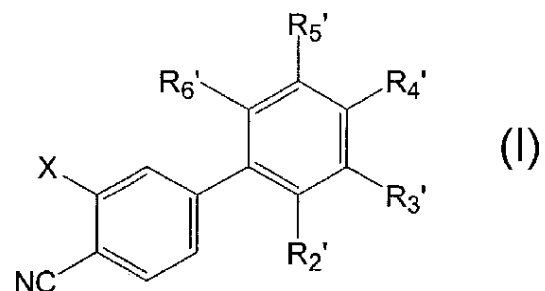
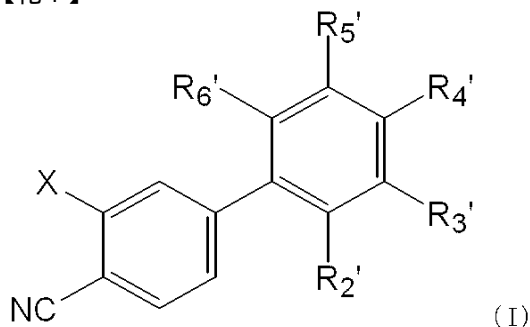
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビフェニル誘導体およびその抗アンドロゲン薬としての使用

(57) 【要約】

アンドロゲン依存性疾患、例えば、前立腺癌、前立腺肥大、思春期早発症、多嚢胞性卵巣症候群、ざ瘡、多毛症、乾性脂漏症、アンドロゲン脱毛症および男性若年性脱毛症の治療に用いられるビフェニル誘導体が開示される。例えば以下の構造(式I)の好ましい化合物が医薬上許容される希釈剤または担体とともに局所使用のために処方され、アンドロゲン依存性前立腺癌の治療に用いられる。

【化1】

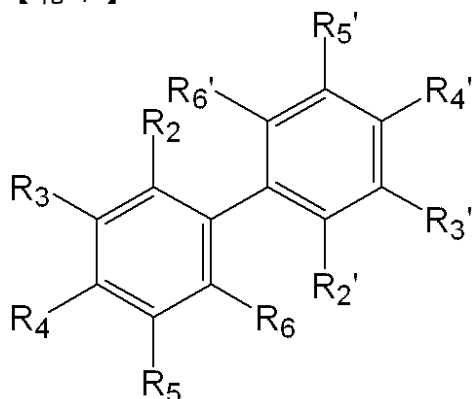


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の分子式の抗アンドロゲン化合物：

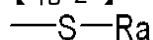
【化 1】



10

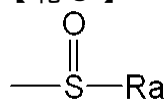
[式中、 R_2 、 R_3 、 R_5 および R_6 は独立に以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ フルオロアルキル、ニトロ、カルボキサミド、

【化 2】



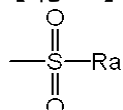
20

【化 3】



および、

【化 4】

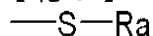


(Ra は $C_1 - C_3$ アルキル) ；

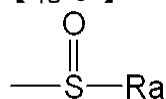
30

R_4 および R_4' は独立に以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、

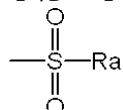
【化 5】



【化 6】



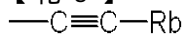
【化 7】



40

(Ra は $C_1 - C_3$ アルキル)、 $-ORb$ 、 $-PO(ORb)_2$ 、

【化 8】



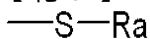
(Rb は $C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_2 - C_3$ トリフルオロヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミン、アセチルアミン、スルファミン、およびウレイド；

R_4 および R_4' の少なくとも 1 方は水素ではない；

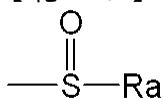
R_2' および R_6' は独立に以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキサミド、

50

【化 9】

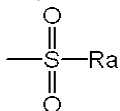


【化 10】



および、

【化 11】



10

(Ra は C₁ - C₃ アルキル) ;

R₃' および R₅' は独立に以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアルキル、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ フルオロアルキル、ニトロ、およびカルボキサミド]。

【請求項 2】

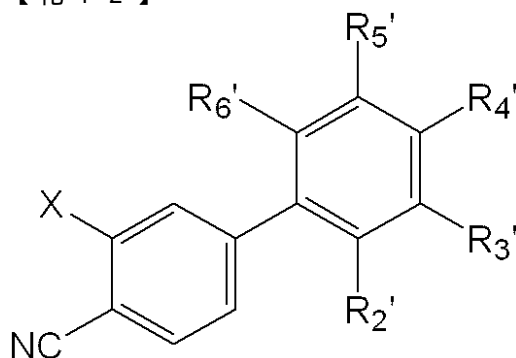
R₄ または R₄' がシアニドである、請求項 1 の抗アンドロゲン化合物。

【請求項 3】

下記分子式を有する請求項 2 の抗アンドロゲン化合物：

【化 12】

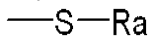
20



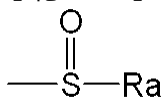
30

[式中、X は以下からなる群から選択される：フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、トリフルオロメチル、

【化 13】

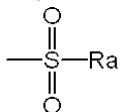


【化 14】



および、

【化 15】

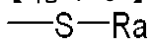


40

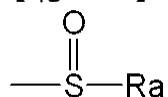
(Ra は C₁ - C₃ アルキル) ;

R₄' は以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミド、スルファミン、

【化 16】

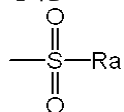


【化 17】



および、

【化 18】

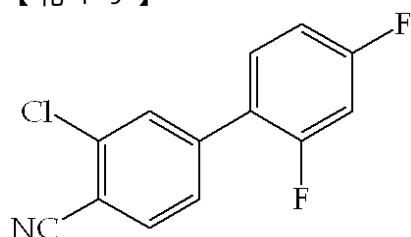
(Ra は C₁ - C₃ アルキル)]。

10

【請求項 4】

下記分子構造を有する請求項 1 の抗アンドロゲン化合物。

【化 19】

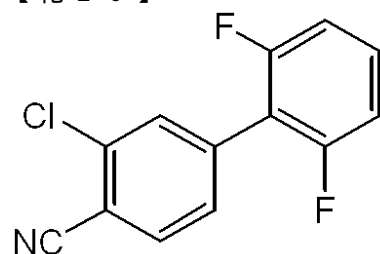


20

【請求項 5】

下記分子構造を有する請求項 1 の抗アンドロゲン化合物：

【化 20】



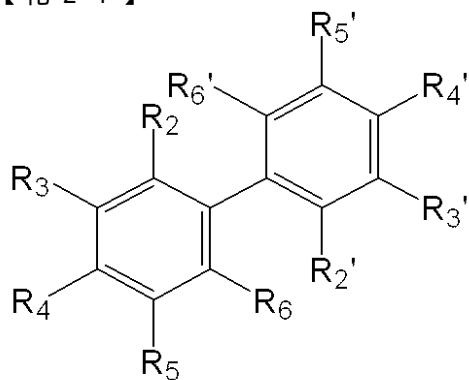
30

3 - クロロ - 2'、6' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - カルボニトリル。

【請求項 6】

医薬上許容される希釈剤または担体および治療上有効量の少なくとも 1 つの下記分子式の抗アンドロゲン化合物を含む医薬組成物：

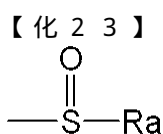
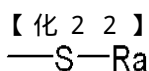
【化 21】



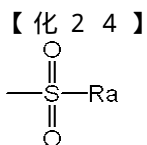
I

40

[式中、R₂、R₃、R₅ および R₆ は独立に以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ フルオロアルキル、ニトロ、カルボキサミド、



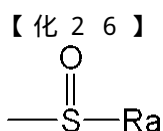
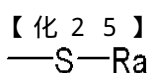
および、



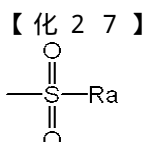
10

(R a は C₁ - C₃ アルキル) ;

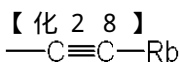
R₄ および R₄ ' は独立に以下からなる群から選択される : 水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、



20



(R a は C₁ - C₃ アルキル)、- O R b、- P O (O R b)₂、

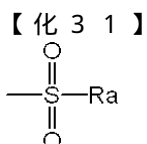
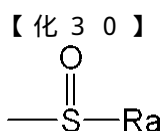
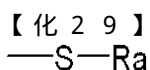


(R b は C₁ - C₆ アルキル)、C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミン、アセチルアミン、スルファミン、およびウレイド ;

R₄ および R₄ ' の少なくとも 1 方は水素ではない ;

30

R₂ ' および R₆ ' は独立に以下からなる群から選択される : 水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキサミド、



40

(R a は C₁ - C₃ アルキル) ;

R₃ ' および R₅ ' は独立に以下からなる群から選択される : 水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアルキル、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ フルオロアルキル、ニトロ、およびカルボキサミド]。

【請求項 7】

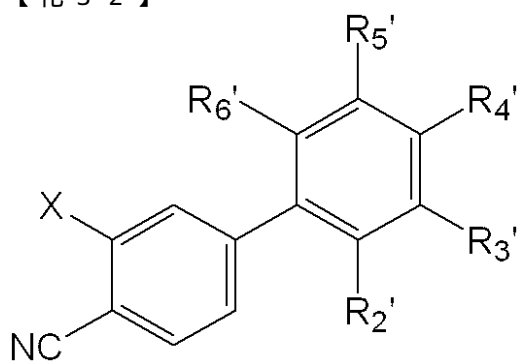
R₄ または R₄ ' がシアニドである請求項 6 の医薬組成物。

【請求項 8】

下記分子式を有する請求項 7 の医薬組成物 :

50

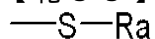
【化 3 2】



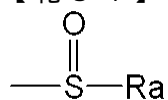
10

[式中、X は以下からなる群から選択される：フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、トリフルオロメチル、

【化 3 3】

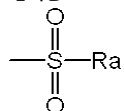


【化 3 4】



および、

【化 3 5】

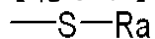


20

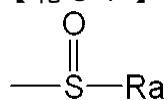
(Ra は C₁ - C₃ アルキル) ；

R₄' は以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミド、スルファミン、

【化 3 6】



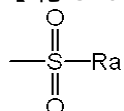
【化 3 7】



30

および、

【化 3 8】



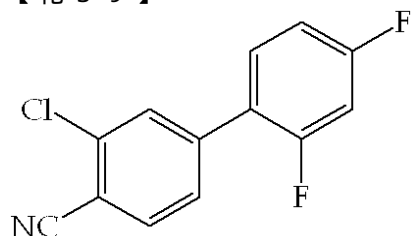
(Ra は C₁ - C₃ アルキル)] 。

40

【請求項 9】

下記分子式を有する請求項 6 の医薬組成物：

【化 3 9】



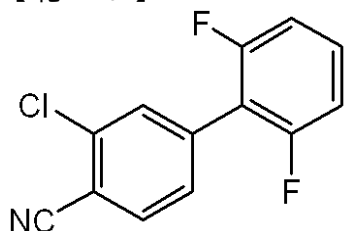
50

3 - クロロ - 2', 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - カルボニトリル。

【請求項 10】

下記分子式を有する請求項 11 の医薬組成物：

【化 40】



10

3 - クロロ - 2', 6' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - カルボニトリル。

【請求項 11】

希釈剤または担体が局所適用に好適なものである請求項 6 の医薬組成物。

【請求項 12】

希釈剤または担体が経口投与に好適なものである請求項 6 の医薬組成物。

【請求項 13】

前立腺癌の治療または発症のリスクを低減する方法であって、かかる治療または低減を必要とする患者に治療上有効量の請求項 1 ~ 4、6 ~ 9 または 12 のいずれかの抗アンドロゲン化合物または医薬組成物を投与することを含む方法。

20

【請求項 14】

さらに該患者に 5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤、5 - レダクターゼ阻害剤の阻害剤および前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ 1 の阻害剤からなる群から選択される少なくとも 1 つの阻害剤を治療上有効量投与することを含む、請求項 13 の方法。

【請求項 15】

5 - レダクターゼの阻害剤と 5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤が投与される請求項 14 の方法。

【請求項 16】

5 - レダクターゼの阻害剤と前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ 1 の阻害剤が投与される請求項 14 の方法。

30

【請求項 17】

5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤と前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ 1 の阻害剤である請求項 14 の方法。

【請求項 18】

さらに該患者に治療上有効量の 5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤、5 - レダクターゼの阻害剤および前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ 1 の阻害剤を投与することを含む請求項 13 の方法。

【請求項 19】

前立腺肥大の治療または発症のリスクを低減する方法であって、かかる治療または低減を必要とする患者に治療上有効量の請求項 1 ~ 4、6 ~ 9 または 12 のいずれかの抗アンドロゲン化合物または医薬組成物を投与することを含む方法。

40

【請求項 20】

さらに該患者に 5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤、5 - レダクターゼ阻害剤の阻害剤および前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ 1 の阻害剤からなる群から選択される少なくとも 1 つの阻害剤を治療上有効量投与することを含む、請求項 19 の方法。

【請求項 21】

5 - レダクターゼの阻害剤と 5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤が投与される請求項 20 の方法。

50

【請求項 22】

5 - レダクターゼの阻害剤と前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1の阻害剤が投与される請求項20の方法。

【請求項 23】

5型17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤と前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1の阻害剤である請求項20の方法。

【請求項 24】

さらに該患者に治療上有効量の5型17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤、5 - レダクターゼ阻害剤の阻害剤および前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1の阻害剤を投与することを含む請求項19の方法。

10

【請求項 25】

多嚢胞性卵巣症候群の治療または発症のリスクを低減する方法であって、かかる治療または低減を必要とする患者に治療上有効量の請求項1～4、6～9または12のいずれかの抗アンドロゲン化合物または医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項 26】

さらに該患者に5型17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤、5 - レダクターゼ阻害剤の阻害剤および前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1の阻害剤からなる群から選択される少なくとも1つの阻害剤を治療上有効量投与することを含む、請求項25の方法。

【請求項 27】

5 - レダクターゼの阻害剤と5型17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤が投与される請求項26の方法。

20

【請求項 28】

5 - レダクターゼの阻害剤と前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1の阻害剤が投与される請求項26の方法。

【請求項 29】

5型17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤と前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1の阻害剤である請求項26の方法。

【請求項 30】

さらに該患者に治療上有効量の5型17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤、5 - レダクターゼ阻害剤の阻害剤および前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1の阻害剤を投与することを含む請求項25の方法。

30

【請求項 31】

思春期早発症の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に治療上有効量の請求項1～4、6～9または12のいずれかの抗アンドロゲン化合物または医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項 32】

さらに該患者に5型17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤、5 - レダクターゼ阻害剤の阻害剤および前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1の阻害剤からなる群から選択される少なくとも1つの阻害剤を治療上有効量投与することを含む、請求項31の方法。

40

【請求項 33】

5 - レダクターゼの阻害剤と5型17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤が投与される請求項32の方法。

【請求項 34】

5 - レダクターゼの阻害剤と前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1の阻害剤が投与される請求項32の方法。

【請求項 35】

5型17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤と前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1の阻害剤である請求項32の方法。

50

【請求項 36】

さらに該患者に治療上有効量の 5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤、5 - レダクターゼ阻害剤の阻害剤および前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ 1 の阻害剤を投与することを含む請求項 31 の方法。

【請求項 37】

ざ瘡、乾性脂漏症、多毛症またはアンドロゲン性脱毛症の治療または発症のリスクを低減する方法であって、かかる治療または低減を必要とする患者に治療上有効量の請求項 1 ~ 3、5 のいずれかの抗アンドロゲン化合物または医薬組成物あるいは請求項 10 または 11 の医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項 38】

さらに該患者に 5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤、5 - レダクターゼ阻害剤の阻害剤および前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ 1 の阻害剤からなる群から選択される少なくとも 1 つの阻害剤を治療上有効量投与することを含む、請求項 37 の方法。

10

【請求項 39】

5 - レダクターゼの阻害剤と 5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤が投与される請求項 38 の方法。

【請求項 40】

5 - レダクターゼの阻害剤と前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ 1 の阻害剤が投与される請求項 38 の方法。

20

【請求項 41】

5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤と前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ 1 の阻害剤である請求項 38 の方法。

【請求項 42】

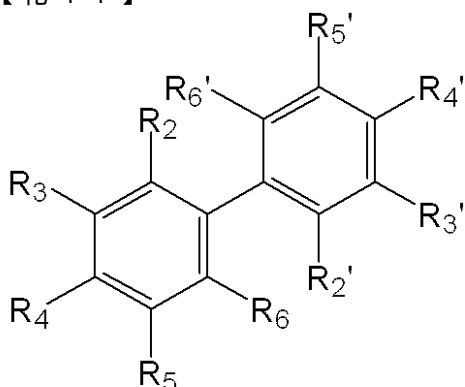
さらに該患者に治療上有効量の 5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤、5 - レダクターゼ阻害剤の阻害剤および前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ 1 の阻害剤を投与することを含む請求項 37 の方法。

【請求項 43】

下記分子式の抗アンドロゲン化合物：

【化 41】

30



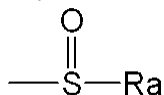
40

[式中、R₂、R₃、R₅ および R₆ は独立に以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ ポリフルオロアルキル、ニトロ、およびカルボキサミド、

【化 42】

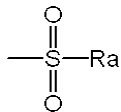
—S—Ra

【化 4 3】

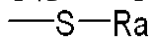


および、

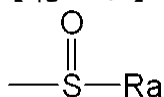
【化 4 4】

(R a は C₁ - C₃ アルキル) ;R₄ および R₄ ' は独立に以下からなる群から選択される : 水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、

【化 4 5】

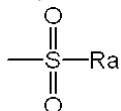


【化 4 6】

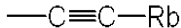


および、

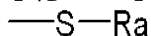
【化 4 7】

(R a は C₁ - C₃ アルキル)、 - O R b、 - P O (O R b)₂、

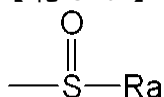
【化 4 8】

(R b は C₁ - C₆ アルキル)、C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミン、アセチルアミン、スルファミン、およびウレイド ;R₄ および R₄ ' の少なくとも 1 方は水素ではない ;R₂ ' および R₆ ' は独立に以下からなる群から選択される : 水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキサミド、

【化 4 9】

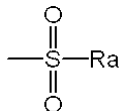


【化 5 0】



および、

【化 5 1】

(R a は C₁ - C₃ アルキル) ;R₃ ' および R₅ ' は独立に以下からなる群から選択される : 水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアルキル、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ ポリフルオロアルキル、ニトロ、およびカルボキサミド]。

【請求項 4 4】

下記分子構造を有する抗アンドロゲン化合物。

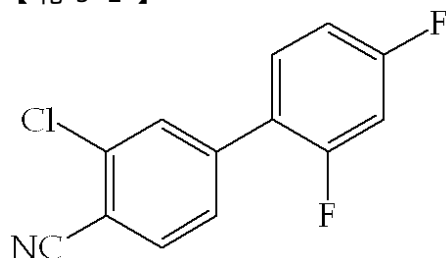
10

20

30

40

【化 5 2】



【請求項 4 5】

ざ瘡、乾性脂漏症、多毛症またはアンドロゲン性脱毛症の治療または発症のリスクを低減する方法であって、かかる治療または低減を必要とする患者に治療上有効量の請求項 1 ~ 3 および 5 のいずれかの抗アンドロゲン化合物または請求項 6、7、10 および 11 のいずれかの医薬組成物を投与することを含む方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は 2002 年 2 月 15 日出願の米国仮出願第 60 / 357785 号からの優先権を主張する。

【0002】

本発明は、新規な性ステロイド活性の阻害剤、例えば、有効なアンタゴニスト活性を有し、実質的にアゴニスト作用を欠く抗アンドロゲン化合物に関する。より具体的には、本発明は特定のピフェニル誘導体およびその代謝産物に関し、それらはアンドロゲン受容体に作用するが、かかる受容体の活性化はしないという機構によってアンドロゲン作用を阻害する。かかる化合物は本明細書に記載するアンドロゲンによって悪化する疾患の治療（またはそれにかかるリスクの低減）に有用である。

20

【背景技術】

【0003】

ある種のアンドロゲン依存性疾患の治療においては、アンドロゲンにより誘発される作用を大幅に低減し、可能であれば除去することが重要である。この目的のため、アンドロゲン受容体へ近づくことを「抗アンドロゲン」によってブロックし、アンドロゲンがその受容体に結合して受容体を活性化することを妨げることや、受容体の活性化に利用可能なアンドロゲン濃度を低下させることが望ましい。アンドロゲンの非存在下においても、空のアンドロゲン受容体が生物学的に活性である可能性がある。したがって、受容体に結合し、それをブロックする抗アンドロゲンによって、アンドロゲン産生のみを阻害する治療よりも良好な治療結果が得られる。

30

【0004】

抗アンドロゲンは、アンドロゲン依存性疾患（例えば、その発症または進行がアンドロゲン受容体またはアンドロゲン受容体モジュレーター活性化によって助長される疾患）の進行を遅延させあるいは停止させるのに重要な治療効果を有する。

【0005】

アンドロゲン受容体活性化を低減させる治療に用いられる抗アンドロゲンは、アンドロゲン受容体に対して高いアフィニティを有し、実質的に固有のアンドロゲン活性がないことが望ましい。前者は抗アンドロゲンがアンドロゲン受容体に対して結合し、アンドロゲンによる受容体への接近を阻害する能力のことであり、後者は、抗アンドロゲンがいったん結合した際の受容体に対する効果である。抗アンドロゲンのなかには固有のアンドロゲン活性（「アゴニスト活性」）を有するものもあり、それは望ましくないことにその活性化を阻害すべきアンドロゲン受容体そのものを活性化してしまう。言い換えると、固有のアンドロゲン活性を有する抗アンドロゲンはアンドロゲン受容体に結合し、天然のアンドロゲンの受容体への接近を阻害するが、それ自体が受容体を活性化してしまう。

40

【0006】

50

既知の非ステロイド性抗アンドロゲン、例えば、フルタミド、カソデックス (casodex) およびアナンドロン (anandron) には望ましくないアンドロゲン活性がないが、ステロイド性抗アンドロゲン (即ち、ステロイド核を有し、抗アンドロゲン活性を有するように改変されたアンドロゲン誘導体) ほどには良好な受容体アフィニティーを有さない。しかしステロイド性抗アンドロゲンは望ましくないアゴニスト特性を有することが多いと考えられている。ステロイド性抗アンドロゲンはまた合成するのに高い費用がかかる。

【0007】

したがって、当該技術分野においてアンドロゲン受容体に対して良好なアフィニティーを有し、かつ実質的に望ましくないアゴニスト特性を有さない安価な非ステロイド性抗アンドロゲンが望まれている。

10

【0008】

アンドロゲン依存性皮膚疾患の治療のための多くの既知の抗アンドロゲン、例えばフルタミドは皮膚に適用した場合望ましくない全身作用を有するため一般に利用できない。アンドロゲン依存性皮膚関連疾患、例えば、ざ瘡、多毛症、乾性脂漏症、アンドロゲン性脱毛症、男性若年性脱毛症には、抗アンドロゲンは体内に有意な量浸透してはならず、抗アンドロゲン作用は適用された皮膚以外の組織で働くべきではないと考えられている。

【0009】

したがって、当該技術分野においてはアンドロゲン受容体に対して良好なアフィニティーを有し、実質的に望ましくないアゴニスト活性および全身作用を有さない非ステロイド性抗アンドロゲンが望まれている。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

(発明の要約)

本発明の目的はアンドロゲン受容体に対して良好なアフィニティーを有し、実質的にアンドロゲン活性がないビフェニル抗アンドロゲンを提供することである。かかる抗アンドロゲンは以下に詳細に記載するようにアンドロゲン依存性疾患の治療に有用である。

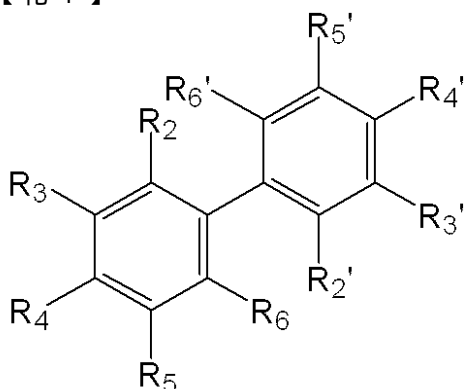
【課題を解決するための手段】

【0011】

1つの態様において、本発明は下記分子式の抗アンドロゲン化合物を提供する：

30

【化1】



I

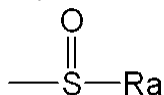
40

[式中 R₂、R₃、R₅ および R₆ は独立に以下からなる群から選択される；水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ フルオロアルキル、ニトロ、カルボキサミド、

【化2】

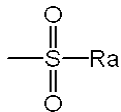
—S—Ra

【化 3】

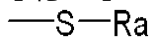


および、

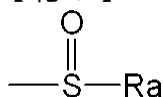
【化 4】

(R a は C₁ - C₃ アルキル) ;R₄ および R₄ ' は独立に以下からなる群から選択される ; 水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、

【化 5】

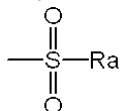


【化 6】

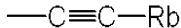


および

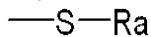
【化 7】

(R a は C₁ - C₃ アルキル) ; - O R b 、 - P O (O R b)₂ 、

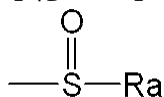
【化 8】

(R b は C₁ - C₆ アルキル) 、 C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミン、アセチルアミン、スルファミン、およびウレイド ;R₄ および R₄ ' の少なくとも一方は水素ではない ;R₂ ' および R₆ ' は独立に以下からなる群から選択される : 水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード (iodide)、シアニド、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキサミド、

【化 9】

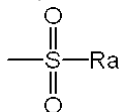


【化 10】



および

【化 11】

(R a は C₁ - C₃ アルキル) ;R₃ ' および R₅ ' は独立に以下からなる群から選択される : 水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアルキル、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ フルオロアルキル、ニトロ、およびカルボキサミド]。

【0012】

別の態様において、本発明は本発明の抗アンドロゲンとともに医薬上許容される希釈剤または担体を含む局所用または全身用医薬組成物を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 3 】

別の態様において、新規な抗アンドロゲンまたはそれを含む医薬組成物はアンドロゲン依存性皮膚関連疾患、例えば、ざ瘡、多毛症、乾性脂漏症、アンドロゲン性脱毛症、男性若年性脱毛症などの治療または予防に用いられる。

【 0 0 1 4 】

別の態様において、それらはアンドロゲン感受性全身疾患、例えば、前立腺癌または前立腺肥大、思春期早発症、多嚢胞性卵巣症候群の治療または予防に用いられる。

【 0 0 1 5 】

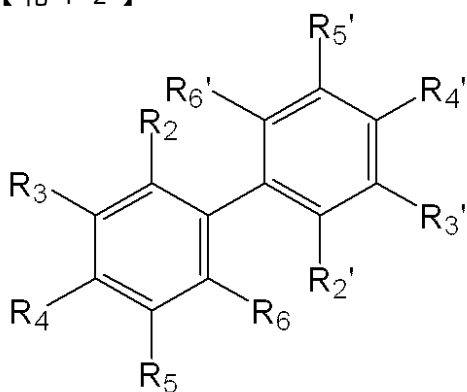
別の目的は、アンドロゲン感受性疾患の治療および予防方法を提供することであり、該方法は併用療法の一部としての本明細書に開示するアンドロゲン受容体アンタゴニストの使用を含む。併用療法はさらにその他の活性の化合物、例えば、5 アルファ - レダクターゼ阻害剤、17 ベータ - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ5 阻害剤および P S D R - 1 阻害剤を用いる。

10

【 0 0 1 6 】

1つの態様において本発明は、医薬上許容される希釈剤または担体および治療上有効量の少なくとも1つの下記分子式の抗アンドロゲン化合物を含む医薬組成物を提供する：

【 化 1 2 】



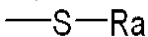
I

20

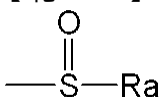
[式中、 R_2 、 R_3 、 R_5 および R_6 は独立に以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ フルオロアルキル、ニトロ、カルボキサミド、

30

【 化 1 3 】

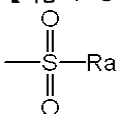


【 化 1 4 】



および、

【 化 1 5 】

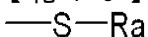


40

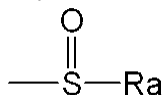
(Ra は $C_1 - C_3$ アルキル) ；

R_4 および R_4' は独立に以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、

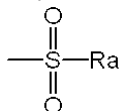
【 化 1 6 】



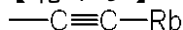
【化 17】



【化 18】

(Ra は C₁ - C₃ アルキル)、-ORb、-PO(ORb)₂、

【化 19】



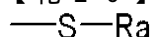
10

(Rb は C₁ - C₆ アルキル)、C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアシル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミン、アセチルアミン、スルファミン、およびウレイド；

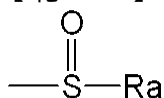
R₄ および R₄' の少なくとも一方は水素でない；

R₂' および R₆' は独立に以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキサミド、

【化 20】

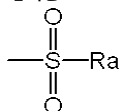


【化 21】



20

【化 22】

(Ra は C₁ - C₃ アルキル)；

R₃' および R₅' は独立に以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアシル、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ フルオロアルキル、ニトロ、およびカルボキサミド]。

30

【0017】

(好適な態様の詳細な説明)

抗アンドロゲンおよびそれを含む医薬組成物は本発明にしたがってその進行または発症がアンドロゲン受容体の活性化またはアンドロゲン受容体モジュレーターに助長されるアンドロゲン感受性疾患の治療に用いることができる。

【0018】

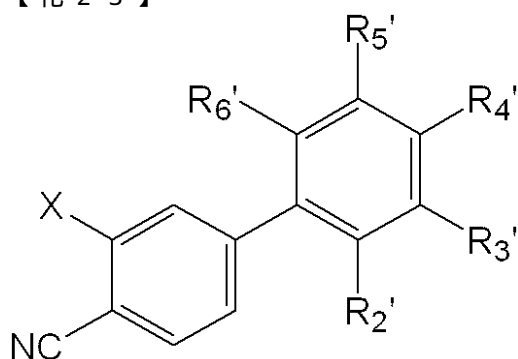
これらには、前立腺癌、前立腺肥大、ざ瘡、乾性脂漏症、多毛症、アンドロゲン性脱毛症、男性若年性脱毛症、思春期早発症、多嚢胞性卵巣症候群などが含まれるがこれらに限定されない。

【0019】

40

ビフェニル抗アンドロゲンの R₄ または R₄' 置換基はシアニド基であるのが好ましい。ある態様においては、抗アンドロゲン化合物は以下の分子式を有する：

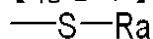
【化 2 3】



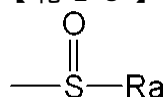
10

[式中、X は以下からなる群から選択される：フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、およびトリフルオロメチル、

【化 2 4】

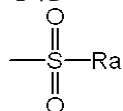


【化 2 5】



および、

【化 2 6】

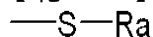


20

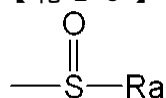
(Ra は C₁ - C₃ アルキル) ；

R₂' および R₆' は独立に以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキサミド、

【化 2 7】



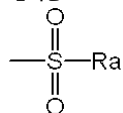
【化 2 8】



30

および、

【化 2 9】

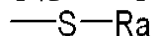


(Ra は C₁ - C₃ アルキル) ；

R₃' および R₅' は独立に以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアルキル、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ フルオロアルキル、ニトロ、およびカルボキサミド；

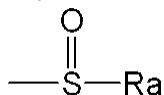
R₄' は以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、アミド、スルファミン、

【化 3 0】



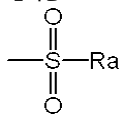
40

【化 3 1】



および、

【化 3 2】



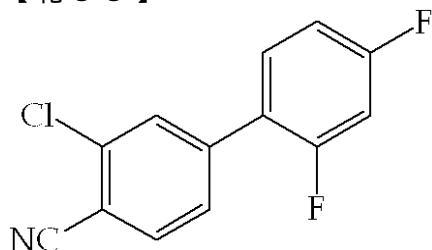
(Ra は C₁ - C₃ アルキル) および ニトロ]。

10

【0020】

以下の化合物、EM-4283 (3-クロロ-2',4'-ジフルオロ-ビフェニル-4-カルボニトリル) は、特に全身用に好ましい。

【化 3 3】

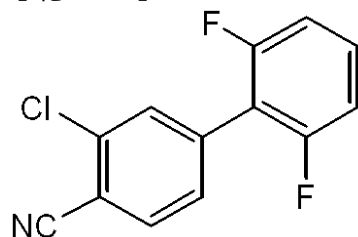


20

【0021】

以下の化合物、EM-4977 (3-クロロ-2',6'-ジフルオロ-ビフェニル-4-カルボニトリル) は、特に局所投与に好ましい。

【化 3 4】



30

【0022】

本発明の抗アンドロゲンは好ましくは医薬上許容される希釈剤、賦形剤または担体（カプセルを含む）とともに医薬組成物へと処方される。組成物中の抗アンドロゲン濃度は従来用いられていた抗アンドロゲン濃度と同様とすればよい。かかりつけの医師であれば各患者の特定の応答に対して用量を調整するように濃度および/または用量を選択できよう。好ましくはかかりつけの医師は特に治療の最初に、個々の患者の全体的応答および抗アンドロゲンの血清レベルを（以下に記載する好ましい血清濃度と比較して）モニターし、患者の治療に対する全体的応答をモニターして、患者の代謝または治療に対する反応が非定型である場合は必要に応じて用量を調整する。以下に詳細に記載するように、担体、賦形剤または希釈剤には固体も液体も含まれる。組成物が即時使用用以外に調製される場合、典型的には当該技術分野で周知の保存料を含める（例えばベンジルアルコール）。本発明の新規な医薬組成物はアンドロゲン関連疾患の治療に用いてもよいし、かかる疾患にかかる可能性を低減させるために用いてもよい。全身投与される場合（例えば、前立腺癌、前立腺肥大、思春期早発症、多嚢胞性卵巣症候群および皮膚に主に影響を与えないその他の疾患などの治療）、当該技術分野で全身用に医薬上許容されることが周知の希釈剤または担体、例えば、食塩水、水、水性エタノール、油などを用いればよい。担体は成分の混合物であってもよい。

40

【0023】

50

全身用に処方される場合、抗アンドロゲンは経口または注射などの常套手段による投与用に調製される。抗アンドロゲンは、例えば、経口経路によって投与することができる。本発明の化合物は常套の医薬賦形剤（例えば噴霧乾燥ラクトースやステアリン酸マグネシウム）とともに処方されて経口投与用の錠剤またはカプセルとされる。もちろん、経口投与形態の場合は香味剤を添加してもよい。経口摂取用のカプセルが望まれる場合は当該技術分野で知られているいかなる医薬カプセルに本発明の活性成分を、さらに以下に記載する希釈剤およびその他の添加剤を用いてあるいは用いずに含めてもよい。

【0024】

活性物質は固体、粉末担体物質、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムまたは第二リン酸カルシウム、および結合剤、例えば、ポリビニルピロリドン、ゼラチンまたはセルロース誘導体、さらに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、「カルボワックス（Carbowax）」またはポリエチレングリコールと組み合わせて錠剤または糖衣錠コアに含めるとよい。

【0025】

別の形態として、栓（plug）カプセル、例えば、硬ゼラチンおよび軟化剤または可塑剤、例えば、グリセリンを含む閉鎖軟ゼラチンカプセルを用いることができる。栓カプセルは好ましくは顆粒形態の活性物質を、例えば充填剤、例えばラクトース、サッカロース、マンニトール、デンプン、例えばジャガイモデンプンまたはアミロペクチン、セルロース誘導体あるいは高度分散ケイ酸との混合物として含む。軟ゼラチンカプセルにおいて、活性物質は好ましくは好適な液体、例えば植物油または液体ポリエチレングリコールに溶解または懸濁させる。

【0026】

米国特許第3742951号、第3797494号または第4568343号に記載のような乾燥送達システムを用いてもよい。

【0027】

あるいは、活性成分を例えば欧州特許第0279982号に記載の構造などの当該技術分野で知られている構造を有する経皮パッチに含めてもよい。

【0028】

全身効果が望まれる場合、米国特許第5064654号、第5071644号または第5071657号に記載の溶媒または装置を経皮浸透を促進するのに用いてもよい。全身疾患の治療に用いる場合、皮膚での適用部位をビフェニルが局所に過剰な濃度となるのをさけるように適宜変更すべきである。いくつかの態様において、本発明の抗アンドロゲンは皮膚のアンドロゲン関連疾患、例えば、ざ瘡、乾性脂漏症、多毛症、アンドロゲン性脱毛症および男性若年性脱毛症の治療に用いられる。かかる目的に用いる場合、抗アンドロゲンは好ましくは常套の局所用の担体または希釈剤とともに局所投与する。局所に使用する場合、好ましくは希釈剤または担体が活性成分の血流またはその他の組織への経皮浸透を促進しないようにすべきである。というのは望ましくない全身作用を避けるためである。

【0029】

化合物を皮膚または局所用の担体または希釈剤中にて投与する場合、担体または希釈剤は化粧品および医薬品分野で知られているものから適宜選択すればよく、例えば、ゲル、クリーム、ローション、軟膏、液体または非液体担体、乳化剤、溶媒、液体希釈剤またはその他の皮膚または他の生体組織に有害作用を与えない同様の媒体が例示される。担体または希釈剤は通常複数の成分の混合物であり、以下のものが例示されるがこれらに限定されない：液体アルコール、液体グリコール、液体ポリアルキレングリコール、水、液体アミド、液体エステル、液体ラノリン、ラノリン誘導体および同様の物質。アルコールには一価および多価アルコールが含まれ、例えば、エタノール、グリセロール、ソルビトール、イソプロパノール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、エチレングリコール、ヘキシレングリコール、マンニトールおよびメトキシエタノールが例示される。典型的な担体としてはエーテル、例えばジエチルおよびジプロピルエーテル、メトキシポリオ

キシエチレン、カルボワックス (carbowaxes)、ポリエチレングリセロール、ポリオキシエチレンおよびソルビトールが挙げられる。通常、局所用担体には親水および親油可溶性を最大にするために水とアルコールの両方が含まれ、例えばエタノールまたはイソプロパノールと水の混合物が例示される。

【0030】

局所用担体には化粧品および医薬品分野で周知の軟膏およびローションに通常用いられている様々なその他の成分が含まれる。例えば、芳香剤、抗酸化剤、香料、ゲル化剤、増粘剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、界面活性剤、安定剤、軟化剤、着色剤およびその他の同様な添加剤が含まれる。

【0031】

軟膏、クリーム、ゲルまたはローション中の活性成分の濃度は典型的には約 0.1 ~ 20%、好ましくは 1 ~ 10%、もっとも好ましくは 5% (ローション、クリーム、ゲルまたは軟膏の総重量に対する重量%) である。好適な範囲内であれば濃度が高いほど、ローション、軟膏、ゲルまたはクリームを少量、低頻度で適用しつつ好適な用量を達成できる。

【0032】

いくつかの非限定的な例により、典型的なローションおよびゲルの調製について説明する。下記の媒体以外に、当業者であれば特定の皮膚科学的要求を満たすその他の媒体を選択できよう。

【0033】

抗アンドロゲンを全身投与する場合、好ましくは経口または非経口投与する。所望の作用部位が皮膚の場合当然、局所投与が好ましい。

【0034】

活性の抗アンドロゲンの濃度は医薬組成物の投与方法に応じて公知のように変動する。経口投与に好適な組成物は好ましくは少なくとも 1 つの抗アンドロゲンを含み、該医薬組成物におけるかかる抗アンドロゲンの総濃度は組成物の約 1% ~ 95% (重量%)、好ましくは約 5% ~ 約 20% である。抗アンドロゲンの組み合わせを用いる場合、すべての抗アンドロゲンの総用量は上記範囲の用量と同じである。抗アンドロゲンの血中レベルは個々の吸収および代謝が異なることを考慮した適切な用量の好ましい基準である。

【0035】

非経口注射用に調製する場合、抗アンドロゲンは好ましくは濃度約 0.1 mg/ml ~ 約 100 mg/ml (好ましくは約 2.0 mg/ml ~ 約 10 mg/ml) にて添加する。

【0036】

全身作用が望まれる場合、抗アンドロゲンは所望のレベルが得られる血清中濃度となるように十分な手段で十分な用量投与しなければならない。血清抗アンドロゲン濃度は典型的には 10 ~ 2000 マイクログラム/リットル、好ましくは 100 ~ 1000 マイクログラム/リットル、もっとも好ましくは 200 ~ 500 マイクログラム/リットルに維持すべきである。適切な血清レベルは治療に対する患者の応答によっても評価される。

【0037】

典型的な患者にとって、所望の血清濃度を達成するのに適切な抗アンドロゲンの用量は経口投与の場合体重 50 kg あたり活性成分 10 ~ 2000 ミリグラム/日である。注射によって投与される場合、体重 50 kg あたり約 1 ~ 2000 mg/日が推奨され、好ましくは 10 ~ 100 mg/日である。

【0038】

局所使用の場合、ローション、軟膏、ゲルまたはクリームは過剰分がはっきりと見えなように皮膚に十分に擦り込むべきであり、皮膚は好ましくは少なくとも 30 分間その領域については洗わないのがよい。適用される抗アンドロゲン量は 1 回の適用あたり少なくとも 0.02 ミリグラム/平方センチメートル (好ましくは 0.1 ~ 1 mg/cm²) である。局所用組成物は、作用部位に 1 日 1 ~ 6 回、例えば 1 日 3 回、適宜間隔をおいて適

10

20

30

40

50

用するのが望ましい。

【0039】

タンパク質、前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1 (PSDR1) は最初、正常および腫瘍性前立腺上皮に多く発現している短鎖ステロイドデヒドロゲナーゼ/レダクターゼとして同定された (Lin B, Cancer Research 61:1611-8, 2001) が酵素活性の特徴付けはなされなかった。最近、SF9昆虫細胞において過剰発現させたタンパク質を用いて、この酵素がレチナールからレチノールへの変換を触媒するレチナールレダクターゼ活性を有することが判明した (Kedishvili-NY et al., JBC 277, 28909-15, 2002)。著者らは、この酵素はレチノイドに選択的であり、ステロイドの3位、17位、または20位の官能性ヒドロキシルまたはケトン基に対して有意な酸化または還元活性を有しないと結論した。

10

【0040】

一方、培養中のヒトPSDR1 cDNAによって安定にトランスフェクトされたヒト胎性腎臓細胞を用いて、本発明者らは該酵素が5 -還元 (reduced) ステロイドに選択的な顕著な17 -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性を有していることを見いだした。該酵素は、5 -アンドロスタン-3、17-ジオン (5 -ジオン) から5 -アンドロスタン-17-オール-3-オン (ジヒドロテストステロン、DHT) への変換および5 -アンドロスタン-3 -オール-17-オン (ADT) から5 -アンドロスタン-3、17-ジオール (3 -ジオール) への変換を触媒する。

【0041】

20

リアルタイムPCRを用いて様々なヒトおよびマウスの組織におけるこの酵素のmRNA発現レベルを定量したところ、本発明者らはこの酵素が広範な組織で発現していることを見いだした。ヒト前立腺で強く発現しており、ヒト肝臓、副腎および胎盤ではより低いレベルで発現していた。マウスにおいては、精巣および包皮腺および陰核腺 (clitoridal腺) で強く発現していた。マウスの精囊、副睾丸、脳下垂体、副腎、肝臓、腎臓、胸腺、脂肪組織、皮膚、肺、食道、大腸、乳腺、子宮、膈、および卵巣においても発現していた。

【0042】

これらの結果は、この酵素がもっとも強力な天然のアンドロゲンであるDHTの形成に重要な役割を果たしていることを強く示唆する。

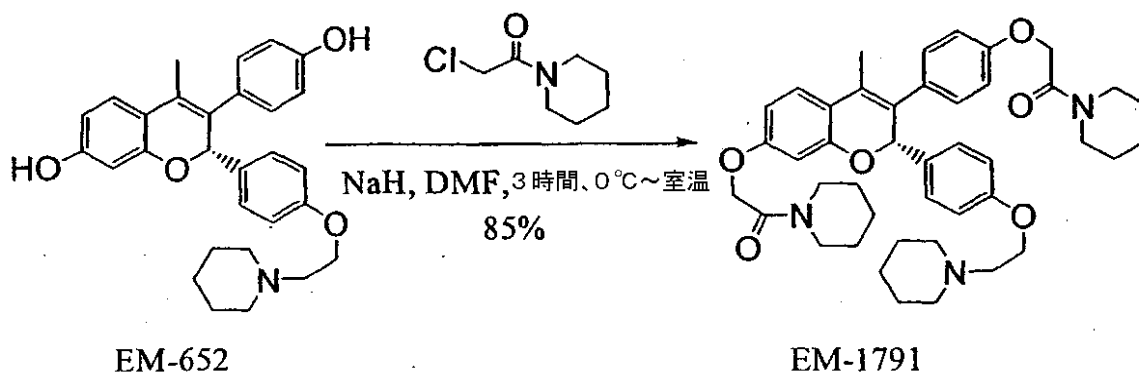
30

【0043】

本発明のいくつかの態様では、本発明の抗アンドロゲンは併用療法の一部としてその他の活性成分と組み合わせて用いられる。例えば、新規な抗アンドロゲンは別の5 -レダクターゼ阻害剤、5型17 -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤、あるいは前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1阻害剤とともに用いてもよく、これらの他の成分は抗アンドロゲンと同じ医薬組成物の組み込まれてもよいし、別々に投与されてもよい。併用療法はしたがってジヒドロテストステロンまたはその前駆体の産生を阻害する1または複数の化合物による治療を含む。本発明の好ましい態様において、局所用医薬組成物はさらにステロイド5 -レダクターゼ活性の阻害剤を含む。1つのそのような阻害剤 (「プロペシア (Propecia) またはプロスカル (Proscar)」) はMerck Sharp and Dohmeから市販されている。5型17 -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤 (より具体的には化合物EM-1404) は、国際特許出願第WO97/11162号に開示されている。前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1 (PSDR1) の阻害剤の1つであるEM-1791は米国特許第6060503号に開示されているベンゾピラン化合物から以下のスキームにしたがって容易に合成できる。

40

【化 3 5】



10

【0044】

好ましい抗アンドロゲン

5 アルファ - レダクターゼ阻害剤を本明細書に記載する本発明にしたがって併用療法に用いる場合、経口用量は好ましくは 0.1 mg ~ 100 mg / 日 / 50 kg 体重、より好ましくは 0.5 mg / 日 ~ 10 mg / 日、例えばフィナステリド 1 mg / 日である。

【0045】

5 型 17 ベータ - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤を本明細書に記載する本発明にしたがって併用療法に用いる場合、経口用量は好ましくは 5 mg ~ 500 mg / 日 / 50 kg 体重、より好ましくは 10 mg / 日 ~ 400 mg / 日、例えば EM - 1404、300 mg / 日である。

20

【0046】

PSDR - 1 阻害剤を本明細書に記載する本発明にしたがって併用療法に用いる場合、経口用量は好ましくは 10 mg ~ 2000 mg / 日 / 50 kg 体重、より好ましくは 100 / 日 ~ 1000 mg / 日、例えば EM - 1791、500 mg / 日である。

【0047】

所与の疾患の治療または発症のリスクを低減させる必要がある患者は、かかる疾患であると診断されたものか、あるいはかかる疾患を患うおそれがあるものである。本発明は特に遺伝、環境要因またはその他の認識される危険因子によって、一般市民と比較して本発明に関連する症状にかかるおそれの高いものに特に有用である。

30

【0048】

特にことわりのない限り、本発明の活性の化合物の好ましい用量は治療用途でも予防用途でも同じである。本明細書に記載する各活性成分の用量は治療（または予防）される疾患にかかわらず同じである。

【0049】

本明細書において併用療法の一部として 2 以上種類の活性薬が記載される場合（例えば、酵素阻害剤および抗アンドロゲン）、複数の活性を有する単一の化合物よりむしろ、複数の種類の化合物が投与される。

【0050】

特に断りのない限り、「化合物」および関連する分子構造にはその可能性のある立体異性体がすべて含まれ、ラセミ混合物のものも光学活性形態のものも含まれる。

40

【0051】

特に断りある場合また明細書から明らかな場合を除き、本明細書において用量とは、付加的成分は実施例に示すように含めるのが望ましいが、医薬賦形剤、希釈剤、担体またはその他の成分を除く活性の化合物の重量である。医薬分野で通常用いられているあらゆる剤形（カプセル、錠剤、注射など）は本発明による使用に適切であり、「賦形剤」、「希釈剤」または「担体」の語には、医薬分野でかかる剤形において活性成分とともに通常含まれている非活性成分を含む。

【0052】

50

本明細書に記載する併用療法に使用されるすべての活性成分を医薬組成物に処方してもよく、かかる医薬組成物はまた、1または複数のその他の活性成分を含んでもよい。あるいはそれらはそれぞれ別々に、ただし患者の最終的血中レベルが上昇し、各活性成分（または戦略）の利益が同時に享受されるように十分に同時期に投与してもよい。本発明の好ましい態様において、例えば、1または複数の活性成分は単一の医薬組成物に処方される。本発明の別の態様において、少なくとも2つの別々の容器を含むキットが提供され、少なくとも1つの容器の中に活性成分が含まれる。2種類以上の容器を本発明の併用療法に用いてもよい。本明細書に記載する併用療法には、組み合わせでの1つの活性成分の目的の疾患の治療（または予防）用医薬の製造のための使用が含まれ、ここで治療または予防はさらに別の組み合わせの活性成分または戦略を含んでもよい。

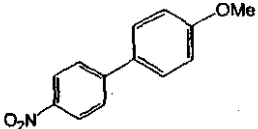
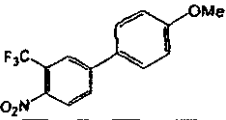
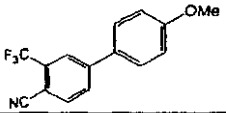
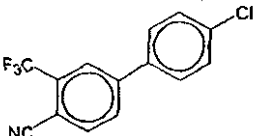
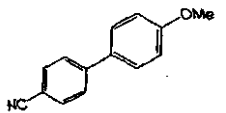
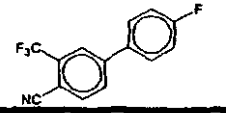
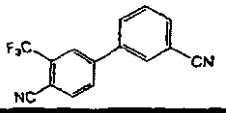
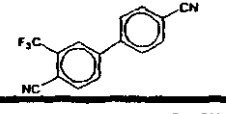
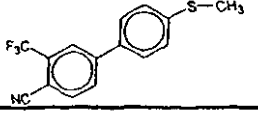
10

【0053】

以下の表に本発明者らが見いだした抗アンドロゲンとして有用である化合物を示す。この表にはマウス乳癌シオノギ（Shionogi）細胞でのアンドロゲン/抗アンドロゲン活性のインビトロ測定および未熟雄性ラットでの抗アンドロゲン全身活性のインビボ測定も含まれる。ラットアッセイは全身での有効性の予測に、シオノギアッセイは皮膚疾患に対する有効性の予測により良好であると考えられている。

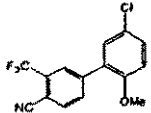
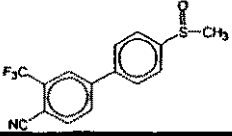
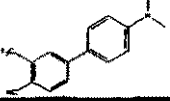
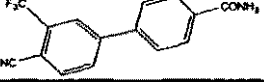
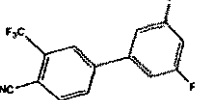
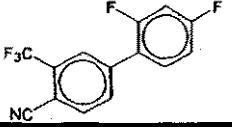
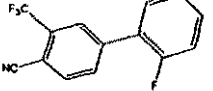
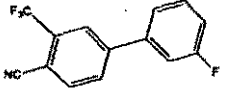
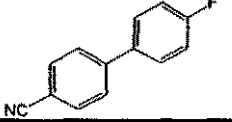
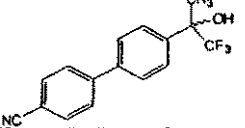
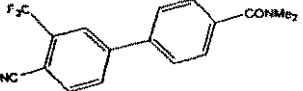
【0054】

【表 1 - 1】

名称	構造	インビドロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=キヒト・ロキソリド ／Ki 被験化合物	抗アノ・グン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
1	2	3	4	5	6
EM-3234		<0.2	>500	ND	ND
EM-3393		0.4	129	0	0
EM-3394		1.1	49.5	0	0
EM-3703		0.3	97	15	18
EM-3704		<0.2	>500	0	13
EM-3705		0.7	129	71 84	101 99
EM-3729		<0.2	>500	4	0
EM-3730		0.2 0.6	190 152	154 113	99 102
EM-3732		<0.2	>500	54	55

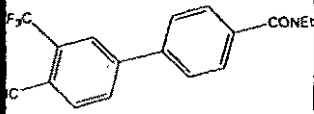
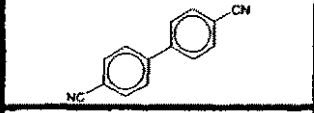
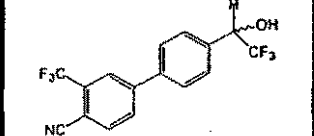
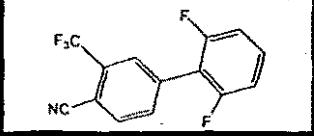
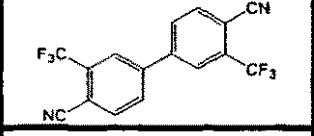
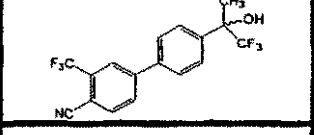
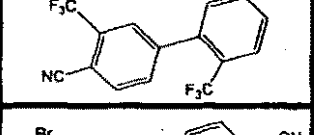
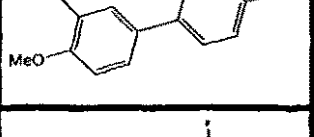
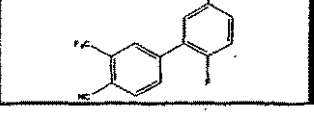
【 0 0 5 5 】

【表 1 - 2】

		A=キヒト・ロキソリブミト ／Ki 被験化合物	抗アノ・ロキソ活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
<u>EM-3747</u>		<0.2	>500	13	0
<u>EM-3812</u>		<0.2	>500	50	54
<u>EM-3814</u>		0.9	150	41	0
<u>EM-3971</u>		<0.2	>500	11	0
<u>EM-3974</u>		<0.2	>500	13	0
<u>EM-3975</u>		0.77	131	102	98
<u>EM-3976</u>		<0.2	>500	30	35
<u>EM-3977</u>		<0.2	>500	27	0
<u>EM-3978</u>		<0.2	>500	41	24
<u>EM-3979</u>		<0.2	>500	52	40
<u>EM-3986</u>		<0.2	>500	29	9

【 0 0 5 6 】

【表 1 - 3】

		A=キリト'ロキソ'版ミト' /Ki 被験化合物	抗アノ'ロ'ン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-3987		<0.2	>500	0	0
EM-3993		<0.2	>500	57	61
EM-3998		<0.2	>500	47	71
EM-4004		<0.2	>500	14	32
EM-4012		<0.2	>500	28	58
EM-4026		<0.2	>500	37	52
EM-4034		<0.2	>500	0	0
EM-4036		<0.2	>500	0	0
EM-4046		<0.2	>500	0	13

10

20

30

40

【 0 0 5 7 】

【表 1 - 4】

		A=キレート剤/キレート剤 / Ki 被験化合物	抗アノキゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
<u>EM-4047</u>		<u><1</u>	<u>>100</u>	<u>68</u>	<u>59</u>
<u>EM-4049</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>21</u>
<u>EM-4051</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>19</u>	<u>59</u>
<u>EM-4056</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>21</u>	<u>18</u>
<u>EM-4057</u>		<u>1.2</u>	<u>84</u>	<u>0</u>	<u>15</u>
<u>EM-4065</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>60</u>	<u>85</u>
<u>EM-4068</u>		<u>0.9</u>	<u>96</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>EM-4069</u>		<u>0.7</u>	<u>110</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>EM-4071</u>		<u>2.5</u>	<u>33</u>	<u>24</u>	<u>41</u>
<u>EM-4079</u>		<u>0.8</u>	<u>78</u>	<u>43</u>	<u>25</u>
<u>EM-4080</u>		<u>0.6</u>	<u>102</u>	<u>4</u>	<u>0</u>

10

20

30

40

【表 1 - 5】

		A=キヒト・ロシフルミト ／Ki 被験化合物	抗アノ・ロシ活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4093		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>18</u>	<u>45</u>
EM-4096		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>33</u>	<u>0</u>
EM-4108		<u>0.6</u>	<u>112</u>	<u>73</u>	<u>95</u>
EM-4116		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>38</u>	<u>49</u>
EM-4118		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>10</u>
EM-4149		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>65</u>	<u>104</u>
EM-4154		<u>0.7</u>	<u>145</u>	<u>60</u>	<u>86</u>
EM-4171		<u>0.2</u>	<u>943</u>	<u>188</u>	<u>112</u>
EM-4174		<u>2.1</u>	<u>77</u>	<u>38</u>	<u>53</u>
EM-4177		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>10</u>	<u>34</u>

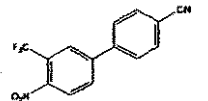
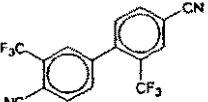
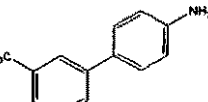
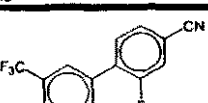
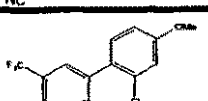
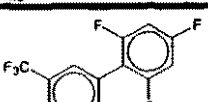
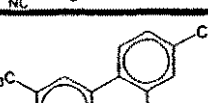
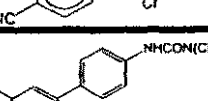
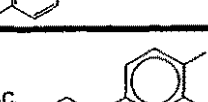


10

20

30

40

【表 1 - 6】

		A=キレートロキソラミン / Ki 被験化合物	抗アロペグ活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
<u>EM-4180</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>10</u>	<u>27</u>
<u>EM-4185</u>		<u>0.7</u>	<u>193</u>	<u>127</u>	<u>102</u>
<u>EM-4186</u>		<u>1.2</u>	<u>118</u>	<u>13</u>	<u>19</u>
<u>EM-4189</u>		<u>1.1</u>	<u>132</u>	<u>154</u>	<u>106</u>
<u>EM-4190</u>		<u>0.9</u>	<u>162</u>	<u>35</u>	<u>27</u>
<u>EM-4203</u>		<u>0.6</u>	<u>280</u>	<u>102</u>	<u>91</u>
<u>EM-4205</u>		<u>3.0</u>	<u>52</u>	<u>152</u>	<u>106</u>
<u>EM-4206</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>48</u>	<u>29</u>
<u>EM-4216</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>68</u>
<u>EM-4227</u>		<u>1.2</u>	<u>121</u>	<u>56</u>	<u>91</u>
<u>EM-4230</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>26</u>	<u>49</u>

10

20

30

40

【表 1 - 7】

		A=キレート剤シタリト / Ki 被験化合物	抗アノミオン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4234		<u>3.2</u>	<u>43.2</u>	<u>122</u>	<u>101</u>
EM-4243		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>51</u>	<u>42</u>
EM-4244		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>53</u>	<u>19</u>
EM-4246		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>42</u>	<u>0</u>
EM-4248		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>31</u>	<u>23</u>
EM-4249		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>18</u>	<u>28</u>
EM-4253		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>53</u>	<u>62</u>
EM-4255		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>76</u>	<u>77</u>
EM-4263		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>20</u>	<u>6</u>
EM-4264		<u>1.6</u>	<u>54</u>	<u>98</u>	<u>90</u>

10

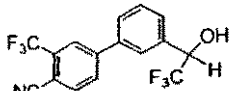
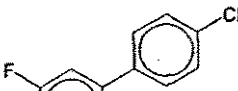
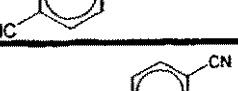

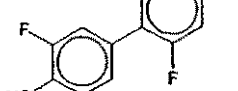
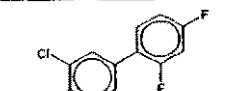
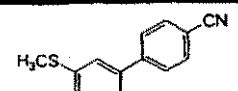
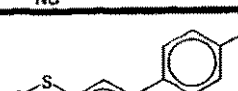

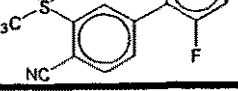
20

30

40

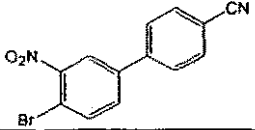
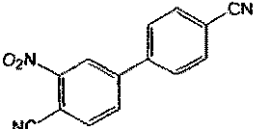
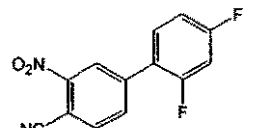
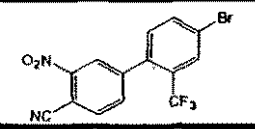
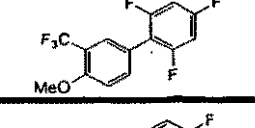
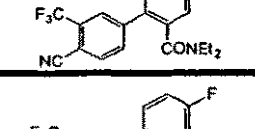
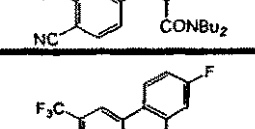
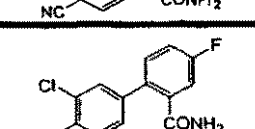
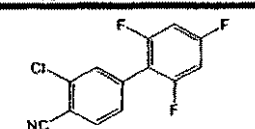

【 0 0 6 1 】

【表 1 - 8】

		A=キヒト・ロキソラギン ／Ki 被験化合物	抗アンドロゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4265		<u>0.7</u>	<u>116</u>	<u>0</u>	<u>24</u>
EM-4280		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>76</u>	<u>81</u>
EM-4281		<u>0.6</u>	<u>145</u>	<u>137</u>	<u>100</u>
EM-4282		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>89</u>	<u>87</u>
EM-4283		<u>2.3</u>	<u>37</u>	<u>120</u>	<u>99</u>
EM-4285		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>7</u>	<u>0</u>
EM-4288		<u>4.4</u>	<u>28</u>	<u>73</u>	<u>64</u>
EM-4292		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>56</u>	<u>60</u>
EM-4296		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>60</u>	<u>87</u>
EM-4320		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>87</u>	<u>101</u>

【 0 0 6 2 】

【表 1 - 9】

		A=キレート剤の存在 / Ki 被験化合物	抗アノキソン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
<u>EM-4338</u>		<0.2	>500	28	43
<u>EM-4344</u>		<0.2	>500	2	19
<u>EM-4633</u>		0.8	96	0	16
<u>EM-4792</u>		<0.2	>500	49	76
<u>EM-4833</u>		<0.2	>500	4	20
<u>EM-4841</u>		<0.2	>500	140	99
<u>EM-4844</u>		<0.2	>500	111	96
<u>EM-4845</u>		<0.2	>500	163	110
<u>EM-4849</u>		<0.2	>500	121	102
<u>EM-4851</u>		<0.2	>500	75	86

10

20

30

40

【 0 0 6 3 】

【表 1 - 10】

		A=キレート剤の放熱 / Ki 被験化合物	抗アノミオン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
<u>EM-4855</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>194</u>	<u>103</u>
<u>EM-4856</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>123</u>	<u>96</u>
<u>EM-4863</u>		<u>0.3</u>	<u>161</u>	<u>0</u>	<u>19</u>
<u>EM-4864</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>ND</u>	<u>ND</u>
<u>EM-4865</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>189</u>	<u>100</u>
<u>EM-4866</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>191</u>	<u>106</u>
<u>EM-4867</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>EM-4871</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>29</u>	<u>29</u>
<u>EM-4905</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>ND</u>	<u>ND</u>
<u>EM-4925</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>EM-4947</u>		<u><0.2</u>	<u>>500</u>	<u>0</u>	<u>3</u>

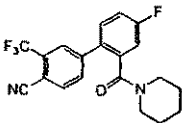
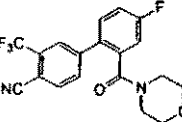
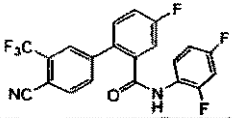
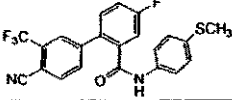
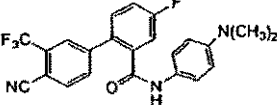
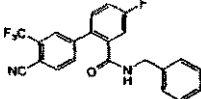
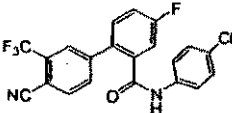
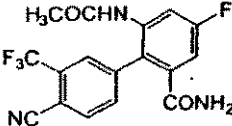
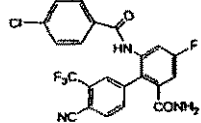
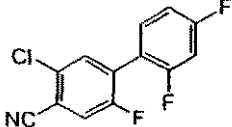
【 0 0 6 4 】

【表 1 - 1 1】

		A=キト'ロキシ'酸ミト' ／Ki 被験化合物	抗ア'ド'ク'ン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
<u>EM-4948</u>		<0.2	>500	76	71
<u>EM-4961</u>		<0.2	>500	151	114
<u>EM-4977</u>		12	12.8	0	11
<u>EM-4979</u>		<0.2	>500	151	104
<u>EM-4980</u>		<0.2	>500	60	55
<u>EM-5002</u>		<0.2	>500	0	0
<u>EM-5003</u>		<0.2	>500	16	0
<u>EM-5004</u>		<0.2	>500	62	0
<u>EM-5014</u>		<0.2	>500	ND	ND
<u>EM-5018</u>		<0.2	>500	ND	ND
<u>EM-5019</u>		<0.2	>500	ND	ND

【 0 0 6 5 】

【表 1 - 1 2】

		A=キヒト・ロキソラミト / Ki 被験化合物	抗アンドロゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-5020		<0.2	>500	ND	ND
EM-5021		<0.2	>500	31	76
EM-5038		<0.2	>500	33	22
EM-5082		<0.2	>500	0	12
EM-5083		<0.2	>500	0	27
EM-5085		<0.2	>500	138	107
EM-5086		<0.2	>500	44	44
EM-5093		<0.2	>500	0	15
EM-5094		<0.2	>500	23	34
EM-5111		<0.2	>500	60	36

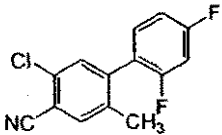
10

20

30

40

【表 1 - 13】

		A=キヒト・ロキシフルタミド ／Ki 被験化合物	抗アンドロゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-5112		1.1	97	92	72

10

【0067】

説明:

第3列は、ヒドロキシフルタミド・対・被験化合物についてのDHT - 刺激シオノギマウス乳癌細胞数阻害の阻害定数 (Ki 値) 比である。値が高い方が好ましい。

第4列はDHT - 刺激シオノギマウス乳癌細胞数を50%阻害する用量 (nMにて表す) (IC₅₀) である。値が低い方が好ましい。

第5列はラット前立腺における%抗アンドロゲン有効性をフルタミド (Flu) のパーセンテージ阻害と比較したものであり下記式で計算される:

$$\% \text{有効性} \cdot \text{対} \cdot \text{Flu} = 100 \times \% \text{阻害}(\text{化合物}) / \% \text{阻害}(\text{Flu})$$

ここで阻害のパーセンテージ (% 阻害) は下記式で計算される:

$$\% \text{阻害} = 100 - [W(\text{化合物}) - W(\text{対照}) / W(\text{DHT}) - W(\text{対照})] \times 100$$

Wは前立腺重量。値が高い方が好ましい。

第6列はラット精囊における%抗アンドロゲン有効性を、フルタミド (Flu) のパーセンテージ阻害と比較したものであり下記式で計算される:

$$\% \text{有効性} \cdot \text{対} \cdot \text{Flu} = 100 \times \% \text{阻害}(\text{化合物}) / \% \text{阻害}(\text{Flu})$$

ここで阻害のパーセンテージ (% 阻害) は下記式で計算される:

$$\% \text{阻害} = 100 - [W(\text{化合物}) - W(\text{対照}) / W(\text{DHT}) - W(\text{対照})] \times 100$$

Wは精囊重量。値が高い方が好ましい。

ND: 測定せず。

【0068】

20

30

【表 2】

名称	ハムスターにおける抗アンドロゲン活性	
	耳領域	
	用量 (μ g)	対照に対する阻害 (%)
1	3	4
EM-4004	10	60
EM-4046	30	5
EM-4057	10	64
EM-4068	30	15
EM-4080	30	5
EM-4174	10	86
EM-4186	30	0
EM-4265	30	0
EM-4863	30	21
EM-4977	10	73
	1	25.9
	3	48.0
	10	62.9

10

20

30

40

50

【0069】

説明:

第2列は、左耳介の腹側表面の2つの軟骨隆線の間領域に10 μ Lの溶液(アセトン:エタノール:プロピレングリコール(1:1:2; v:v:v))に溶解して14日間適用した被験化合物の1日分の用量である。

第3列は、被験動物の左耳皮脂腺領域・対・対照動物の左耳皮脂腺領域のパーセンテージ阻害である。

【0070】

好ましい阻害剤の有効性

A ビフェニルのアンドロゲン/抗アンドロゲン活性のインビトロアッセイ

好ましい化合物のアンドロゲン/抗アンドロゲン活性をシオノギマウス乳癌細胞を用いて測定した。

【0071】

1. 材料

最小必須培地(MEM)、非必須アミノ酸、およびウシ胎児血清をFlow Laboratoriesから購入した。内因性ステロイドを除去するために、血清を1%活性化木炭(Norit A、Fisher)および0.1%デキストランT70(Pharmacia)とともに一晩4でインキュベートした。2時間の補足的吸着を25で行ってさらにタンパク質に結合したステロイドを除去した。血清は56での20分のインキュベーションにより不活性化した。

【0072】

5-ジヒドロテストステロン(DHT)はSteraloidsから得た。抗アンドロゲンであるヒドロキシフルタミド(OH-FLU)はDrs. T.L. Nagabuschan および R. Neri (Schering Corporation、Kenilworth、U.S.A.)から譲り受けた。

【0073】

2. 細胞分散、培養およびクローニング

アンドロゲン感受性乳癌を担持するシオノギ雄性マウスを Drs. Keishi Matsumoto, Osaka, Japan、および Yvonne Lefebvre, Ottawa, Canada から得た。初代培養のために、腫瘍を切り出し、氷冷滅菌 25 mM HEPES バッファー (137 mM NaCl; 5 mM KCl; 0.7 mM Na_2HPO_4 ; 10 mM グルコース、pH 7.2) で洗浄した。はさみで切った後、腫瘍片を HEPES バッファー (3.8 mg/ml コラゲナーゼ (Clostridium, Boehringer)、1.5 mg/ml ヒアルロニダーゼ II (Sigma)、および 3% ウシ血清アルブミンフラクション V (SchwartzMann) 含有) 中で 37℃ で 2 時間消化した。分散させた細胞を遠心分離で回収し (500 × g、10 分間)、最小必須培地 (MEM) (5% デキストランコーティング木炭処理ウシ胎児血清 (DCC-FCS)、1% 非必須アミノ酸、10 IU/ml ペニシリン、50 μg/ml ストレプトマイシン、および 100 nM ジヒドロテストステロン (DHT) (Steraloids) 含有) に懸濁させて 2 回洗浄した。

10

【0074】

細胞を同じ培地に 75000 細胞/ml の密度で 75 cm² フラスコ中、37℃ 空気中 5% 二酸化炭素雰囲気下に播いた。培地は毎週交換した。ビフェニルをエタノールに溶解しストック溶液中に保存した。ストック溶液は最終エタノール濃度が培地中 0.01% 未満となるよう選択した。かかる濃度のエタノールは細胞増殖に影響を与えない。

【0075】

細胞を確実に HEPES バッファー (3 mM エチレンジアミンテトラ酢酸 (EDTA) (pH 7.2) 含有) 中の 0.1% パンクレアチン (Flow Laboratories) 溶液における穏やかな消化によって継代した。細胞を遠心分離によってペレットにし、培地に再懸濁し、コールター・カウンターで計数し、上記のように再び播いた。ソフト・アガー・クロニングを記載されているように (Stanley et al., Cell 10: 35-44, 1977) 100 nM DHT の存在下で行った。

20

【0076】

3. 細胞増殖の測定

細胞を 24 ウェルプレートに 20000 細胞/ウェルの密度で播いた。示された様々な濃度の薬剤を三連でシャーレに添加し、細胞を培地を 3、4 日毎に交換して 10 - 12 日間培養した。細胞数をコールター・カウンターで直接計数により測定した。

【0077】

計算および統計分析

ビフェニルの IC₅₀ 値を Rodbard, Endocrinology に記載の最小二乗回帰にしたがって計算した。統計的有意性をクレーマー複数範囲検定 (Kramer multiple-range test) にしたがって計算した。

30

【0078】

B 全身抗アンドロゲン活性 (未熟雄性ラット)

1. 動物

未熟雄性ラット (Cr1:CD(SD)Br) 22 - 24 日齢を Charles-River, Inc. (St-Constant, Quebec, Canada) から得、ケージあたり 5 匹までにてプラスチック箱で温度 (23 ± 1℃) および光 (12 時間明期/日、7 時 15 分から明期) 制御環境にて飼育した。ラットにはげっ歯類用固形飼料と水道水を自由に与えた。到着の翌日、動物を陰囊経路を介してイソフルラン麻酔下で精巣摘除 (CX) し、無作為に 5 匹の動物の群に分けた。1 つのジヒドロテストステロンのシラスティック・インプラント (DHT; インプラント長: 1 cm) を精巣摘除時に動物の背面部の皮下に挿入した。5 匹の動物からなる 1 つの群は対照として CX のみを行った (DHT インプラント挿入せず)。

40

【0079】

2. 処置

抗アンドロゲン活性を評価するため、被験化合物を 1 日 1 回 7 日間 (SD 1 ~ 7)、0.5 mg/動物の用量でチューブによる栄養補給によって経口投与した。化合物はジメチルスルホキシド (DMSO、10% 終濃度) に (可能な場合) 可溶化し、0.4% メチル

50

セルロース中の懸濁液として投与した。C X 対照と C X + D H T 対照群のラットには 7 日間媒体のみを与えた。1 群の動物には抗アンドロゲンであるフルタミドを標準として与えた。動物をイソフルラン麻酔下で性腺摘除の 8 日後の朝、頸部脱臼により屠殺した。腹側前立腺と精嚢を迅速に解剖して計量した。

【0080】

3. 計算および統計分析

阻害のパーセンテージ(%阻害)を下記式に従って計算した:

$$\% \text{ 阻害} = 100 - [W(\text{化合物}) - W(\text{対照}) / W(\text{DHT}) - W(\text{対照})] \times 100$$

このパーセンテージは下記式にしたがって計算したフルタミド(Flu)の阻害のパーセンテージと比較して%有効性として評価する:

$$\% \text{ 有効性} \cdot \text{対} \cdot \text{Flu} = 100 \times \% \text{ 阻害}(\text{化合物}) / \% \text{ 阻害}(\text{Flu})$$

Wは前立腺または精嚢の重量である。

【0081】

好ましい活性の化合物のいくつかの非限定的な例を好ましい合成技術とともに後述する。

【0082】

C - 局所抗アンドロゲン活性のインビボ評価

局所使用される化合物の抗アンドロゲン活性を雄性ハムスターにおける耳皮脂腺モデルを用いて測定した。

【0083】

1. 動物

110 - 120 gの雄性ゴールデン・シリアン(Golden Syrian)ハムスター(SYR)をHarlan Sprague-Dawley (Madison, USA)から得、プラスチック箱あたり2匹までで温度(22 ± 3)および光(12時間明期/日、7時15分から明期)制御環境で飼育した。ハムスターには認証げっ歯類飼料5002(ペレット)と水道水を自由に与えた。動物を少なくとも5日間、実験開始前に順化させた。動物を無作為に8匹のハムスターからなる群に分けた。1群のハムスターは投与開始日(SD1)にイソフルラン誘導麻酔下で去勢し、これを対照群として用いた。

【0084】

2. 処置

抗アンドロゲン活性を評価するため、被験化合物を14日間、1日1回、左耳内部に局所適用した。0.1、0.3または1.0 mg/mLの被験化合物を含有する10 μLのアセトン:エタノール:プロピレングリコール(1:1:2; v:v:v)溶液を注意深く左耳介の腹側表面の2つの軟骨隆線の間の領域に適用した。去勢および未処置対照群の動物には、10 μLの媒体を左耳に与えた。右耳には溶液を与えなかった。

【0085】

3. 死後観察および測定

試験15日目に、ハムスターをイソフルラン麻酔下での頸部脱臼により安楽死させた。左右の耳を頭の皮膚でつながった状態で回収し、紙の上で平面固定し、10%中性緩衝ホルマリンに浸漬した。平面固定した耳の溶液を適用した領域に環状の6 mmの孔を開けた。これらの孔開けによって作った標本を各耳から回収した。手術用メスを用いて、回収した6 mmの丸い耳標本を2つの軟骨隆線の中央部に切断した。2つの等しい部分の耳の丸い標本をパラフィン包埋した。組織の処理後、2つの部分を垂直に互いに平行に包埋し、平坦な6 mm領域が表を向くようにした。各パラフィンブロックから、1つの切片(厚さ5 μm)を切り出し、スライドガラスに載せた。したがって各スライドには2つの長い6 mm長の切片が載った。スライドをヘマトキシリンおよびエオシンで染色した。

【0086】

4. 皮脂腺部分の分析

ビデオカメラとレンズ・ナンバーX5の光学顕微鏡を用いたところ、スクリーン上に得られたフィールドの長さは0.953 mmであった。第1の6 mm長の切片を左から右へ

10

20

30

40

50

と調べた際、第1および第2のフィールドは無視し、第3および第4のフィールドを画像分析機による分析のために獲得した。各フィールドの長さは0.953 mmであった。スクリーンマウスにより、全フィールド長(0.953 mm)の間の皮脂腺に印をつけた。全フィールド長を有し、顆粒層と軟骨上縁の間の高さの領域を引き出した。

【0087】

調べた各フィールドの皮脂腺の総面積(μm^2)を画像分析機によって計算した。また長さが0.953 mmで高さが顆粒層と軟骨の間である総面積を測定した。さらに腺が占める面積のパーセンテージを得た。したがって各耳について、2つの切片を切り出し、各切片からの2つのフィールドを分析した。4つの読みの総計の平均を求め、平均値の平均標準誤差を画像分析機によって計算した。結果はフィールドあたりの腺総表面として μm^2 にて表し、また、組織において腺の占める面積のパーセンテージとしても表した。

【実施例】

【0088】

好ましい阻害剤の合成実施例

プロトンNMRスペクトルを、Brucker AC-F 300 装置またはBrucker Avance 400 MHzにて記録した。以下の略記を用いた:s、一重線;d、二重線;dd、二重線の二重線;t、三重線;q、四重線;およびm、多重線。化学シフト(^1H につき7.26 ppm、 ^{13}C につき77.00 ppm)を参照とし、ppmで表した。薄層クロマトグラフィー(TLC)は0.25 mm Kieselgel 60F254プレート(E. Merck、Darmstadt、FRG)で行った。フラッシュクロマトグラフィーには、Merck-Kieselgel 60 (230-400 mesh A.S.T.M.)を用いた。特に断りのない限り、出発物質および反応物質は市販のものをそのまま用いるか、標準方法によって精製して用いた。精製、乾燥したすべての溶媒および反応物質はアルゴン下で保存した。無水反応は不活性雰囲気で行い、セットアップはアルゴン下で組立てて冷却した。有機溶液は硫酸マグネシウムで乾燥させ、ロータリー・エバポレーターで減圧下で蒸発させた。出発物質および試薬はAldrich Chemical Company、Inc. (Milwaukee、Wisconsin)から購入した。

【0089】

略記の表

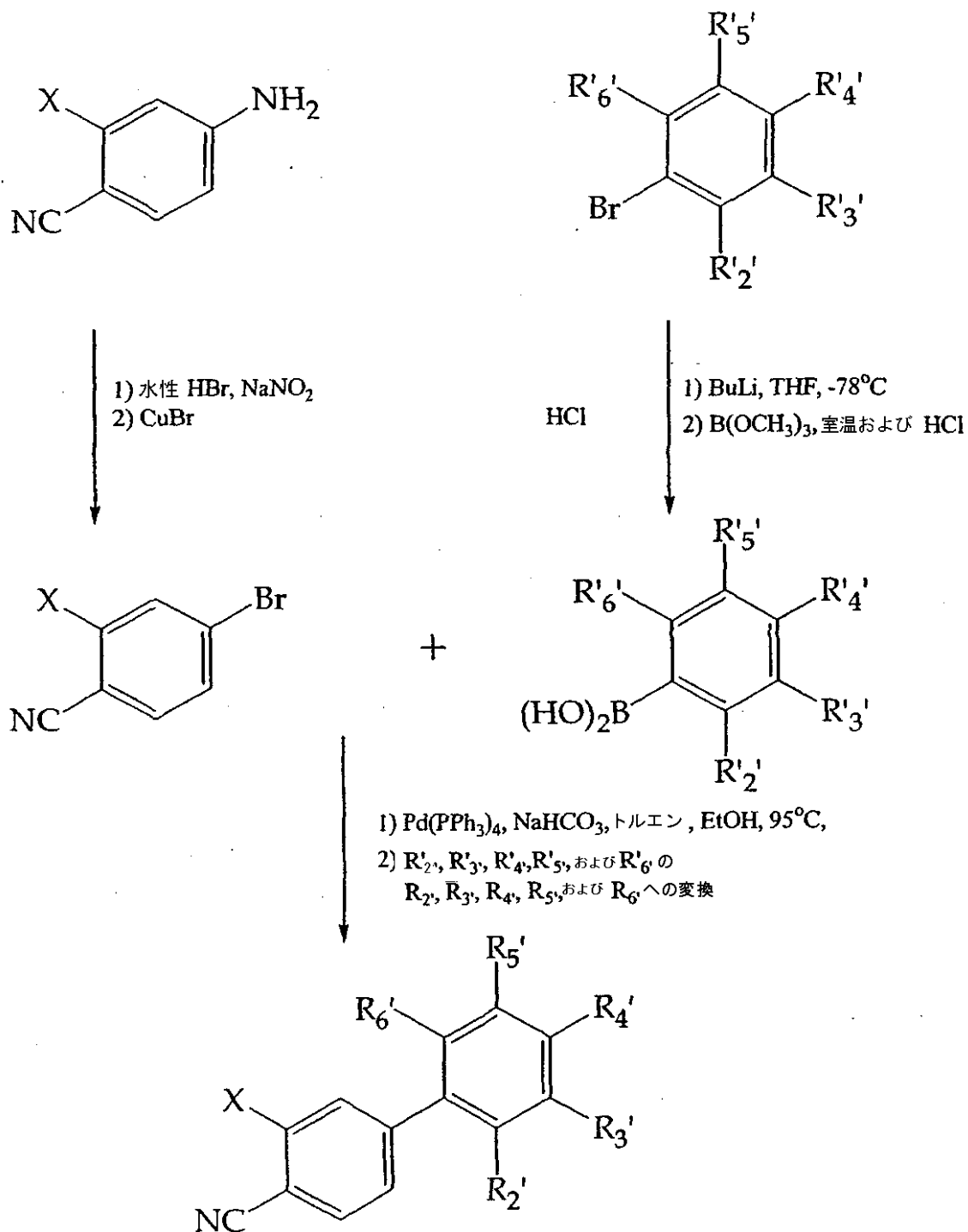
DMA P	4 - ジメチルアミノピリジン
DMF	ジメチルホルムアミド
THF	テトラヒドロフラン
Tf ₂ O	無水トリフルル(triflic anhydride)

【0090】

(実施例1)

実施例1は鍵となる工程であるスズキカップリング(Suzuki coupling)を用いる本発明の好ましいビフェニルの一般スキームである。

【化 3 6】



10

20

30

40

【0091】

(実施例 2)

4'-シアノ-4-フルオロ-3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸アミド (EM-4171) の合成:

4-ブロモ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル:

丸底フラスコ中で、4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリン (20 g、107.5 mmol) を 300 mL の 47% HBr 水溶液に可溶化した。この溶液を氷浴中で 0 に冷却し、NaNO₂ (22.2 g、322 mmol) をゆっくりと添加した。次いで CuBr (46.3 g、322.5 mmol) をゆっくりと添加した。添加の後、氷浴をのぞき、混合物を 20 で 3 時間攪拌した。混合物を氷浴中で 0 に冷却し、500 mL の

50

水を添加して黄色沈殿を得た。固体をろ過して10% HCl水溶液(50 mL)、および水(100 mL)で洗浄し、乾燥させて生成物(23.5 g、87%)を得た。¹H NMR (300 MHz、アセトン-d₆) : 8、19 (s、1H、C₃-H)、8、16 (d、1H、J=8 Hz、C₆-H)、8、05 (d、1H、J=8 Hz、C₅-H)。

【0092】

4-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸：

アルゴン下で乾燥した丸底フラスコ中に、2-ブロモ-5-フルオロアニソール(5、9 g、29 mmol)および無水THF(50 mL)を添加した。溶液を-78℃に冷却し、BuLi(17、4 mL、43、5 mmol)をゆっくりと添加した。-78℃で30分後、ホウ酸トリメチル(4、9 mL、43、5 mmol)を添加し、混合物を室温まで昇温させた(1.3時間)。その後、溶液を0℃に冷却し、20 mLの10% HCl水溶液を添加した。THFをのぞき、塩水(50 mL)を添加した。混合物をエーテルで2回抽出した。有機層をまず10%塩酸水溶液、次いで塩水で洗浄した。エーテル層を乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて黄色固体を得た(4 g、82%)。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) : 7、84 (t、1H、J=8 Hz、C₆-H)、6、85 (dd、J=12、2 Hz、C₃-H)、6、76 (td、J=8、2 Hz C₅-H)。

【0093】

スズキカップリングの一般方法：

4'-フルオロ-2'-メトキシ-3-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-カルボニトリル：

アルゴン下の丸底フラスコ中で、4-ブロモ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル(1 g、4 mmol)をトルエン(55 mL)とEtOH(20 mL)の混合物に可溶化した。NaHCO₃水溶液(20 mL、5等量、0.8 M溶液)および4-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸(816 mg、4.8 mmol)を添加した。混合物をアルゴン流下で10分間脱気した。次いでPd(PPh₃)₄(462 mg、0.4 mmol)を添加し、混合物を95℃で2時間加熱した。冷却後、混合物を塩水に注ぎ、CH₂Cl₂で抽出した。この有機層を乾燥し(MgSO₄)、ろ過して蒸発させた。シリカゲルでのクロマトグラフィー(250 mL、EtOAc：ヘキサン、1：9)により、白色固体(951 mg、81%)を得た。¹H NMR (300 MHz、アセトン-d₆) : 8、02-8、14 (m、3H、C₂、₅、₆-H)、7、53 (dd、1H、J=8、7 Hz、C₆'-H)、7、03 (dd、1H、J=11、2 Hz、C₃'-H)、6、89 (td、1H、J=8、2 Hz、C₅'-H)。

【0094】

4'-フルオロ-2'-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-カルボニトリル：

CH₂Cl₂(3 mL)中のビフェニル(1、06 g、3、58 mmol)の溶液に、BBR₃(7、5 mL、7、5 mmol、CH₂Cl₂中1 M)を添加した。60℃に1時間加熱することにより溶媒をゆっくりと除去して乾燥させた。次いで混合物をさらに30分間60℃に加熱した。冷却後、CH₂Cl₂中の混合物を水と塩水で洗浄した。乾燥(MgSO₄)、ろ過および蒸発により白色固体(1 g、99%)を得た。¹H NMR (300 MHz、アセトン-d₆) : 9、50 (bs、1H、OH)、8、08-8、20 (m、3H、C₂、₅、₆-H)、7、53 (t、1H、J=7 Hz、C₆'-H)、6、78-6、86 9 (m、2H、C₃'、₅-H)。

【0095】

トリフルオロメタンスルホン酸-4'-シアノ-4-フルオロ-3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-イルエステル：

無水CH₂Cl₂(100 mL)中の2-ヒドロキシビフェニル(1 g、3、56 mmol)の溶液に無水NEt₃(992 μL、7、12 mmol)およびDMAP(44 mg、0、356 mmol)を室温にて添加した。0℃で、Tf₂O(900 μL、5、3 mmol)をゆっくりと添加し、反応物を45分間0℃で攪拌した。混合物を50 mLの飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を乾燥させた(MgSO₄)。溶媒のろ過と蒸発後、残渣シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけ(Et

OA c : ヘキサン、1 : 2 . 3) 油 (1、46 g、99%) を得た。¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) : 7、98 (d、1H、J=8 Hz、C₅' -H)、7、90 (s、1H、C₂' -H)、7、79 (d、1H、J=8 Hz、C₆' -H)、7、52 (dd、1H、J=6、8 Hz、C₆-H)、7、22-7、34 (m、2H、C₃'、₅' -H)

【0096】

4' - シアノ - 4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル :

アルゴンで乾燥させた丸底フラスコ中で、エステルを無水DMF (80 mL) に溶解した。次いで無水MeOH (25 mL)、無水Et₃N (1、5 mL . 3 等量) およびdppp (87 mg、0、212 mmol、0、06 等量) を添加した。その後、Pd (OA c)₂ (55 mg、0、247 mmol) を添加し、混合物を1時間95 で一酸化炭素流下で加熱し、混合物を一酸化炭素雰囲気中でさらに30分間加熱した。冷却後、内容物を100 mLの氷でクエンチし、アルゴン流を15分間通して、一酸化炭素を除去した。混合物をCH₂Cl₂で2回抽出し、乾燥させた (MgSO₄)。ろ過と蒸発後、粗生成物を100 mLのシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ (EtOAc : ヘキサン、1 : 4) 結晶生成物を得た (999 mg、88%)。¹H NMR (300 MHz、アセトン-d₆) : 8、14 (d、1H、J=8 Hz、C₅' -H)、7、93 (s、1H、C₂' -H)、7、85 (d、1H、J=8 Hz、C₆' -H)、7.71-7.75 (dd、1H、J=2.6、8 Hz、C₃-H)、7、50-7、53 (m、2H、C₅、₆-H)、3、70 (s、3H、COOCH₃)

【0097】

4' - シアノ - 4 - フルオロ - 3' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボン酸アミド (EM - 4171) :

マグネティックスターラーを備えたシュレンク管 (Schlenk tube) にて、アンモニア (60 mL) を - 78 で凝縮した。次いでNaCN (8、6 g、176 mmol) を添加し、次いで80 mLの無水MeOH中のビフェニル - 2 - カルボキシエステル (1、5 g、4、64 mmol) を添加した。シュレンク管を70 で16時間加熱した。冷却後、管をドライアイス / CH₃CN浴 (-45) 中で注意深く開け、アンモニアをゆっくり攪拌しながら蒸発させた。混合物を塩水に注ぎ、CH₂Cl₂で抽出し乾燥させた (MgSO₄)。ろ過と蒸発後、残渣を200 mLのシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ (EtOAc : ヘキサン 1 : 1 . 5) 白色結晶固体を得た (999 mg、76%)。IR (KB r、cm⁻¹) 3431、3 3299、7 3181、6 2237、0 1668、9 1326、7 1179、7 1130、6 823、0、¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) : 8、14 (d、1H、J=8 Hz、C₅' -H)、8、00 (s、1H、C₂' -H)、7、93 (d、1H、J=8 Hz、C₆' -H)、7、62 (d、1H、J=8 Hz、C₆-H)、7、44 (t、1H、J=8 Hz、C₅-H)、7、39 (d、1H、J=8 Hz、C₃-H)。¹³C.NMR (アセトン-d₆) : 108.93、115.75、116.06、116.17 (CN)、117.51、117.79、121.86、125、47、127.97、128.03、129.09、131.64、132.07、132.49、132.91、133.35、133.47、133.94、134.18、135.86、139.997、146.35、161.65、164.95、169.57 (CO)。

【0098】

(実施例3)

3 - クロロ - 2'、4' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - カルボニトリル (EM - 4283) の合成 :

3 - クロロ - 2'、4' - ジフルオロビフェニル - 4 - カルボニトリル (EM - 4283) :

丸底フラスコ中で、4 - ブロモ - 2 - クロロベンゾニトリル (3 g、13 . 85 mmol)、2、4 - ジフルオロフェニルボロン酸 (2 . 63 g、16 . 63 mmol) およびK₃PO₄ (8 . 83 g、41 . 56 mmol) を無水DMF (50 mL) に添加した。混合物をアルゴン下で30分間パージし、Pd (PPh₃)₄ (1 . 6 g、1 . 38 mmol) を添加した。混合物を80 で48時間加熱した。水 (100 mL) を添加し、水層をCH₂Cl₂ (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を塩水 (3 x 50 mL) で洗浄し、乾燥、蒸発させ、シリカゲルで精製して (EtOAc / ヘキサン : 1 / 19) 生成物を

得た (1 g、29%)。¹H NMR (アセトン-d₆) : 7.2-7.28 (m、2H)、7.72-7.79 (m、2H)、7.91 (t、1H、J=1.4 Hz)、8.02 (d、1H、J=8.1 Hz)。

【0099】

(実施例4)

3-クロロ-2'、6'-ジフルオロビフェニル-4-カルボニトリル (EM-4977) の合成

3-クロロ-2'、6'-ジフルオロビフェニル-4-カルボニトリル (EM-4977)

アルゴンでパージし、オーブンで乾燥したフラスコ中で、4-ブロモ-2-クロロベンゾニトリル (268 mg、1.238 mmol)、2,6-ジフルオロフェニルボロン酸 (293 mg、1.857 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (143 mg、0.124 mmol) のトルエン (10 mL) および EtOH (10 mL) 中の溶液、および水中の NaHCO₃ 飽和溶液 (1 mL) を撹拌しながら5時間還流した。反応混合物を水に注ぎ、CH₂Cl₂ で3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー (ジエチルエーテル-ヘキサン) で精製して EM-4977 (45 mg、15%) を白色固体として得た。IR (KBr): 3072、2237、1626、1602、1578、1468、1386、1231、1058、996、888、844、783、730、693、622、516 cm⁻¹。 ¹H RMN (400 MHz、アセトン d₆) : 7.23 (t、J= 8 Hz、2H)、7.60 (m、1H)、7.73 (ddd、J= 1.3、1.4 & 8 Hz、1H)、7.88 (d、J= 1.3 Hz、1H)、8.07 (d、J= 8 Hz、1H) ppm。 ¹³C RMN (75 MHz、CDCl₃) : 112.06 (d、J= 25 Hz)、112.14、112.85、115.83、129.15、130.80 (t、J= 11 Hz)、131.73、133.63、135.40、136.70、159.63 (dd、J = 7 & 250 Hz) ppm。 GC/NCI/MS (m/e); 249 (M⁺、100)。

10

20

【0100】

医薬組成物実施例

以下に現定的ではなく例示的に全身用の好ましい活性の化合物 EM-4283 および局所用の EM-4977 を用いるいくつかの医薬組成物を示す。本発明のその他の化合物または組み合わせも EM-4283 または EM-4977 の代わりに (あるいはそれに加えて) 用いることができる。活性成分の濃度は本明細書に記載する範囲内で変動しうる。処方されるその他の成分の量およびタイプは当該技術分野で周知である。

30

【0101】

(実施例A)

注射に好適な組成物

【表3】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4283	0.4
エタノール	6.4
NaCl	0.8
水	91.5
ベンジンアルコール	0.9

40

【0102】

(実施例B)

局所用ローションとしての使用に好適な組成物

【表 4】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4977	1.0
エタノール	70.0
プロピレングリコール	29.0

【0103】

10

(実施例 C)

局所ゲルとしての使用に好適な組成物

【表 5】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4977	1.0
クーセル (Kucel)	1.5
エタノール	70.0
プロピレングリコール	27.5

20

【0104】

(実施例 D)

錠剤

【表 6】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4283	20.0
ゼラチン	5.0
ラクトース	47.5
デンプン	27.5

30

【0105】

(実施例 E)

ゼラチンカプセル

【表 7】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4283	20.0
含水ラクトース	62.0
デンプン	4.8
微晶質セルロース	12.8
ステアリン酸マグネシウム	0.4

40

【0106】

50

上記製剤においてその他の抗アンドロゲンによってEM-4283またはEM-4977を置換してもよい。併用療法のために、5アルファ、17ベータおよび/またはPSRD1を重量%にて添加してもよい(それに比例してその他の成分が減少する)。

【0107】

(実施例F)

注射用の好適な組成物

【表8】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4283	0.4
フィナステリド	0.4
エタノール	6.0
NaCl	0.8
水	91.5
ベンジルアルコール	0.9

10

【0108】

(実施例G)

局所ローションとしての使用に好適な組成物

【表9】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4977	1.0
フィナステリド	1.0
エタノール	69.0
プロピレングリコール	29.0

20

30

(実施例H)

局所ゲルとしての使用に好適な組成物

【表10】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4977	20.0
フィナステリド	1.0
クーセル	1.5
エタノール	69.0
プロピレングリコール	27.5

40

【0109】

(実施例I)

錠剤

【表 1 1】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4283	20.0
フィナステリド	1.0
ゼラチン	5.0
ラクトース	46.5
デンプン	27.5

10

【0 1 1 0】

(実施例 J)

ゼラチンカプセル

【表 1 2】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4283	20.0
フィナステリド	1.0
含水ラクトース	61.0
デンプン	4.8
微晶質セルロース	12.8
ステアリン酸マグネシウム	0.4

20

【0 1 1 1】

(実施例 K)

注射に好適な組成物

【表 1 3】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4283	0.4
EM-1404	0.4
エタノール	6.0
NaCl	0.8
水	91.5
ベンジルアルコール	0.9

30

40

【0 1 1 2】

(実施例 L)

局所ローションとしての使用に好適な組成物

【表 1 4】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4977	1.0
EM-1404	2.0
エタノール	68.0
プロピレングリコール	29.0

10

【0 1 1 3】

(実施例 M)

局所ゲルとしての使用に好適な組成物

【表 1 5】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4977	1.0
EM-1404	2.0
クーセル	1.5
エタノール	68.0
プロピレングリコール	27.5

20

【0 1 1 4】

(実施例 N)

錠剤

【表 1 6】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4283	20.0
EM-1404	20.0
ゼラチン	5.0
ラクトース	27.5
デンプン	27.5

30

【0 1 1 5】

(実施例 O)

ゼラチンカプセル

40

【表 17】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4283	20.0
EM-1404	20.0
含水ラクトース	42.0
デンプン	4.8
微晶質セルロース	12.8
ステアリン酸マグネシウム	0.4

10

【0116】

(実施例 P)

注射に好適な組成物

【表 18】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4283	0.4
EM-1791	0.4
エタノール	6.0
NaCl	0.8
水	91.5
ベンジンアルコール	0.9

20

【0117】

(実施例 Q)

局所ローションとしての使用に好適な組成物

【表 19】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4977	1.0
EM-1791	2.0
エタノール	68.0
プロピレングリコール	29.0

30

40

【0118】

(実施例 R)

局所ゲルとしての使用に好適な組成物

【表 2 0】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4977	1.0
EM-1791	2.0
メタノール	68.0
プロピレングリコール	27.5

【0 1 1 9】

10

(実施例 S)

錠剤

【表 2 1】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4283	20.0
EM-1791	20.0
デンプン	27.5
ゼラチン	5.0
ラクトース	27.5

20

【0 1 2 0】

(実施例 T)

ゼラチンカプセル

【表 2 2】

成分	重量 % (組成物全体の重量に対する)
EM-4283	20.0
EM-1791	20.0
含水ラクトース	42.0
微晶質セルロース	12.8
ステアリン酸マグネシウム	0.4
デンプン	4.8

30

【0 1 2 1】

40

本発明を好ましい態様と実施例に関して記載したが、これによって限定されるものではない。当業者であれば本発明のより広い適用性と範囲を認識できよう。これは本出願または優先権を（直接または間接に）主張する特許請求の範囲によってのみ限定される。

【手続補正書】

【提出日】平成16年10月13日(2004.10.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

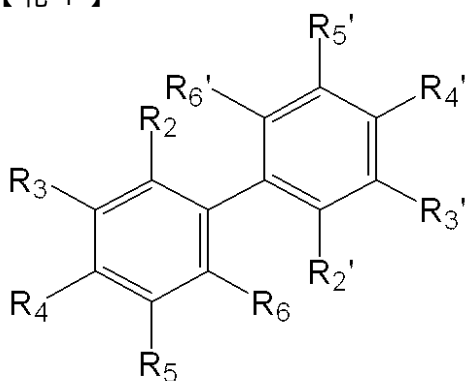
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

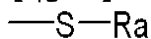
医薬上許容される希釈剤または担体および治療上有効量の少なくとも 1 つの下記分子式の抗アンドロゲン化合物を含む医薬組成物：

【化 1】

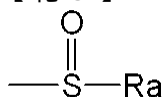


〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_5 および R_6 は独立に以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ フルオロアルキル、ニトロ、カルボキサミド、

【化 2】

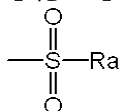


【化 3】



および、

【化 4】

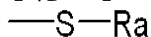


(Ra は $C_1 - C_3$ アルキル)；

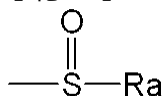
R_4 はシアニド；

R_4' は以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、

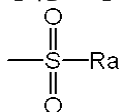
【化 5】



【化 6】

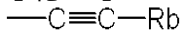


【化 7】



(Ra は $C_1 - C_3$ アルキル)、 $-ORb$ 、 $-PO(ORb)_2$ 、

【化 8】

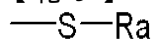


(Rb は $C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_2 - C_3$ トリフルオロヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミン、アセチルアミン、スルファミン、およびウレイド；

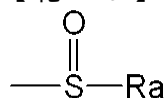
R_2' および R_6' は独立に以下からなる群から選択される：水素、フルオリド、クロ

リド、ブロミド、ヨード、シアニド、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキサミド、

【化 9】

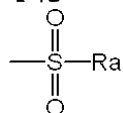


【化 10】



および、

【化 11】



(R a は C₁ - C₃ アルキル) ;

R₃' および R₅' は独立に以下からなる群から選択される : 水素、フルオリド、プロミド、ヨード、C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアルキル、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ フルオロアルキル、ニトロ、およびカルボキサミド]。

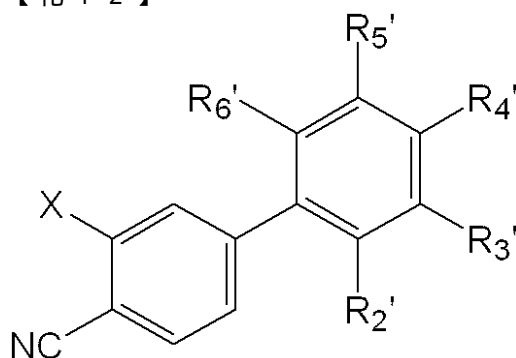
【請求項 2】

R₄' がシアニドである請求項 1 の 医薬組成物。

【請求項 3】

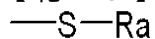
下記分子式を有する請求項 2 の 医薬組成物 :

【化 12】

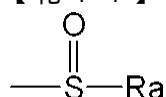


[式中、X は以下からなる群から選択される : フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、トリフルオロメチル、

【化 13】

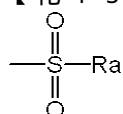


【化 14】



および、

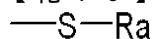
【化 15】



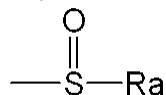
(R a は C₁ - C₃ アルキル) ;

R₄' は以下からなる群から選択される : 水素、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨード、シアニド、C₂ - C₃ トリフルオロヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミド、スルファミン、

【化 16】

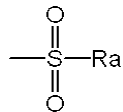


【化 17】



および、

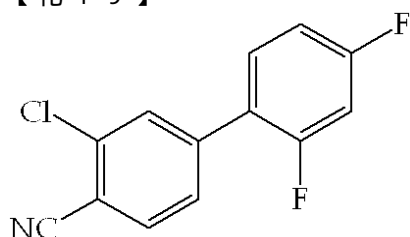
【化 18】

(Ra は C₁ - C₃ アルキル)]。

【請求項 4】

下記分子構造を有する請求項 1 の医薬組成物：

【化 19】



3 - クロロ - 2', 4' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - カルボニトリル。

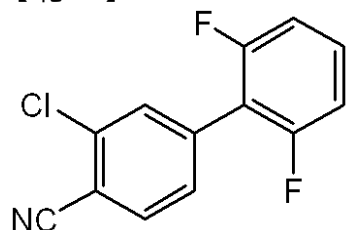
【請求項 5】

希釈剤または担体が局所適用に好適なものである請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 6】

下記分子構造を有する請求項 5 の医薬組成物：

【化 1】



3 - クロロ - 2', 6' - ジフルオロ - ビフェニル - 4 - カルボニトリル。

【請求項 7】

ざ瘡、乾性脂漏症、多毛症またはアンドロゲン性脱毛症の治療または発症のリスクを低減するための、請求項 1 ~ 3、5 または 6 のいずれかの医薬組成物。

【請求項 8】

さらに 5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤、5 - レダクターゼの阻害剤および前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ 1 の阻害剤からなる群から選択される少なくとも 1 つの阻害剤を含む、請求項 7 の医薬組成物。

【請求項 9】

5 - レダクターゼの阻害剤と 5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤を含む請求項 8 の医薬組成物。

【請求項 10】

5 - レダクターゼの阻害剤と前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ 1 の阻害剤を含む請求項 8 の医薬組成物。

【請求項 11】

5 型 17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤と前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ 1 の阻害剤を含む請求項 8 の医薬組成物。

【請求項 12】

さらに5型17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害剤、5 - レダクターゼの阻害剤および前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1の阻害剤を含む請求項7の医薬組成物。

【手続補正書】

【提出日】平成16年11月15日(2004.11.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

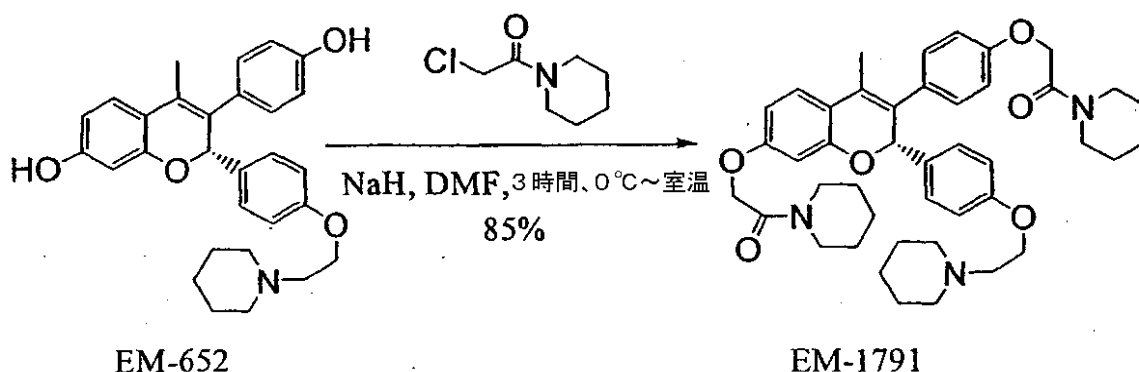
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

本発明のいくつかの態様では、本発明の抗アンドロゲンは併用療法の一部としてその他の活性成分と組み合わせて用いられる。例えば、新規な抗アンドロゲンは別の5 - レダクターゼ阻害剤、5型17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤、あるいは前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1阻害剤とともに用いてもよく、これらの他の成分は抗アンドロゲンと同じ医薬組成物の組み込まれてもよいし、別々に投与されてもよい。併用療法はしたがってジヒドロテストステロンまたはその前駆体の産生を阻害する1または複数の化合物による治療を含む。本発明の好ましい態様において、局所用医薬組成物はさらにステロイド5 - レダクターゼ活性の阻害剤を含む。1つのそのような阻害剤(「プロペシア(Propecia)またはプロスカル(Proscar)」)はMerck Sharp and Dohmeから市販されている。5型17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤(より具体的には化合物EM-1404)は、国際特許出願第WO 99/46279号に開示されている。前立腺短鎖デヒドロゲナーゼレダクターゼ1(PSDR1)の阻害剤の1つであるEM-1791は米国特許第6060503号に開示されているベンゾピラン化合物から以下のスキームにしたがって容易に合成できる。

【化35】



【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

PSDR-1阻害剤を本明細書に記載する本発明にしたがって併用療法に用いる場合、経口用量は好ましくは10mg ~ 2000mg / 日 / 50kg体重、より好ましくは100mg / 日 ~ 1000mg / 日、例えばEM-1791、500mg / 日である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

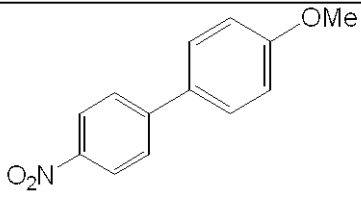
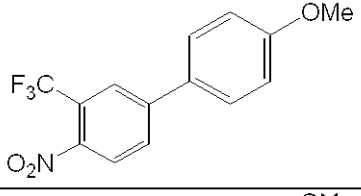
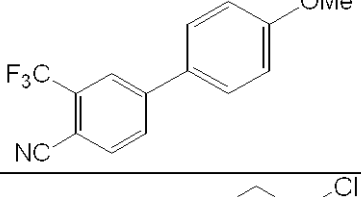
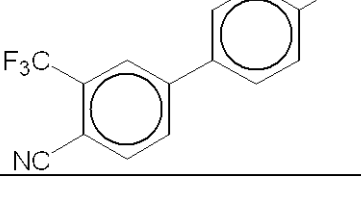
【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

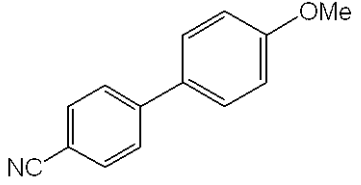
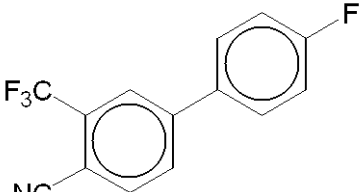
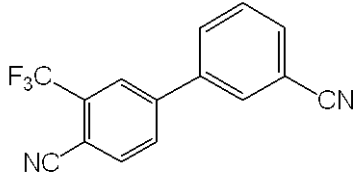
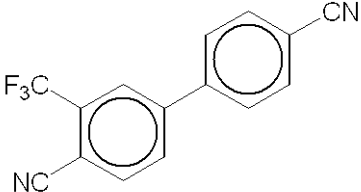
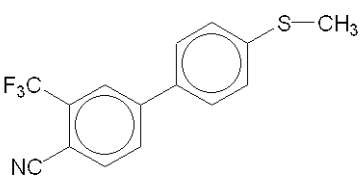
【補正の内容】

【0054】

【表1-1】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
1	2	3	4	5	6
EM-3234		<0.2	>500	ND	ND
EM-3393		0.4	129	0	0
EM-3394		1.1	49.5	0	0
EM-3703		0.3	97	15	18

【表 1 - 2】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-3704		<0.2	>500	0	13
EM-3705		0.7	129	71 84	101 99
EM-3729		<0.2	>500	4	0
EM-3730		0.2 0.6	190 152	154 113	99 102
EM-3732		<0.2	>500	54	55

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

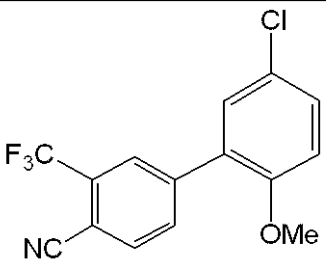
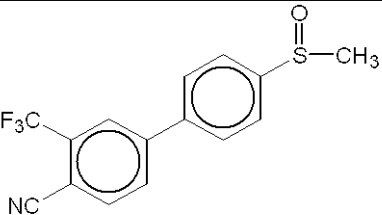
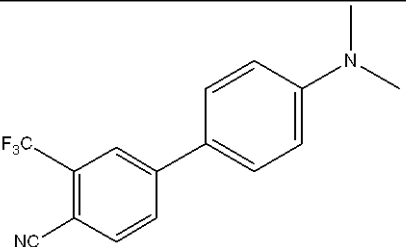
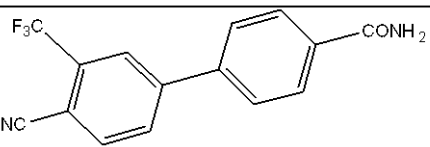
【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

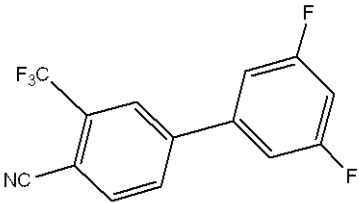
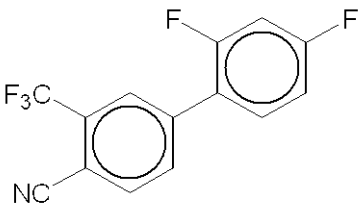
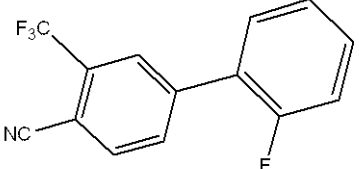
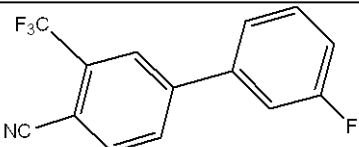
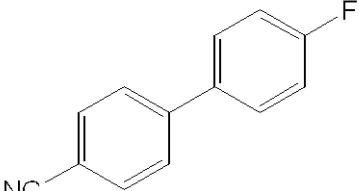
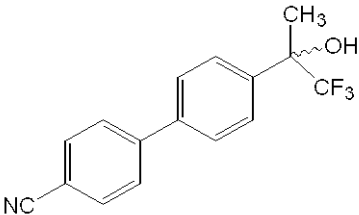
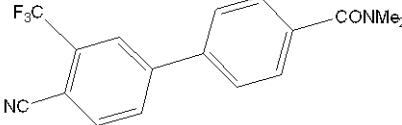
【補正の内容】

【0055】

【表 1 - 3】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロ ゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-3747		<0.2	>500	13	0
EM-3812		<0.2	>500	50	54
EM-3814		0.9	150	41	0
EM-3971		<0.2	>500	11	0

【表 1 - 4】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシフルタミト / Ki 被験化合物	抗アンドロゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-3974		<0.2	>500	13	0
EM-3975		0.77	131	102	98
EM-3976		<0.2	>500	30	35
EM-3977		<0.2	>500	27	0
EM-3978		<0.2	>500	41	24
EM-3979		<0.2	>500	52	40
EM-3986		<0.2	>500	29	9

【補正対象書類名】明細書

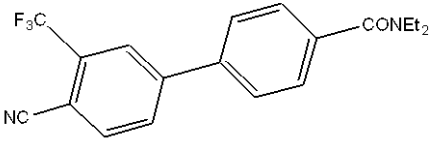
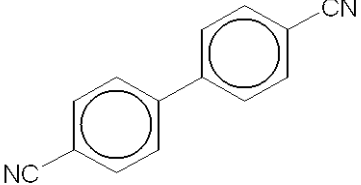
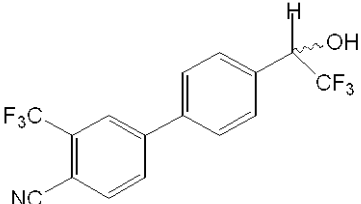
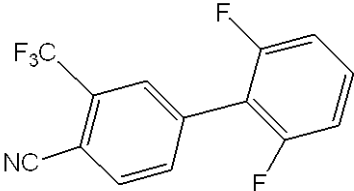
【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

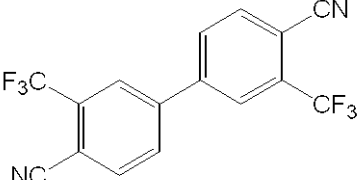
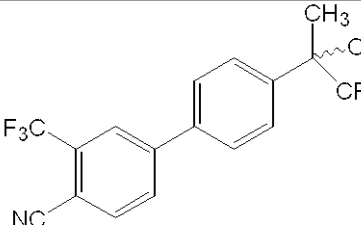
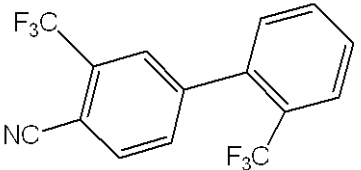
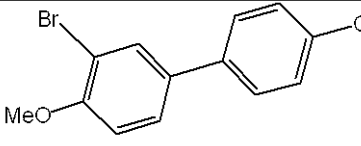
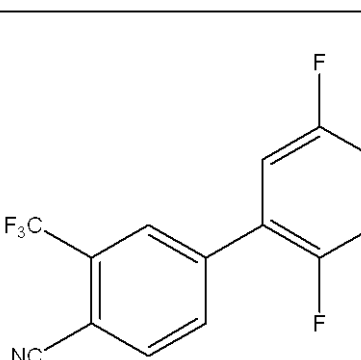
【補正の内容】

【0056】

【表1-5】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシフルタミド / Ki 被験化合物	抗アンドロゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-3987		<0.2	>500	0	0
EM-3993		<0.2	>500	57	61
EM-3998		<0.2	>500	47	71
EM-4004		<0.2	>500	14	32

【表 1 - 6】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒトプロキシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロ ゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4012		<0.2	>500	28	58
EM-4026		<0.2	>500	37	52
EM-4034		<0.2	>500	0	0
EM-4036		<0.2	>500	0	0
EM-4046		<0.2	>500	0	13

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

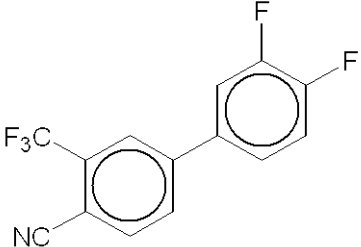
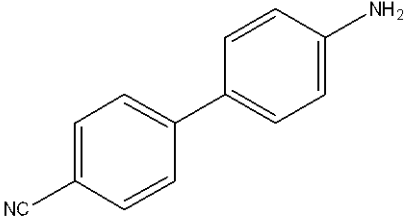
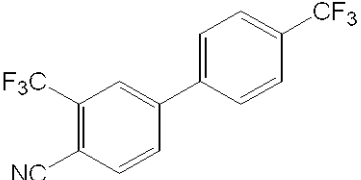
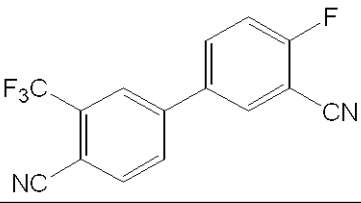
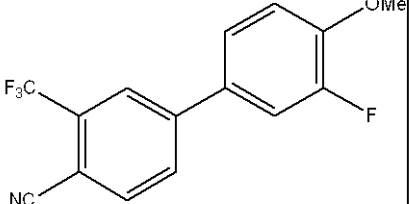
【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

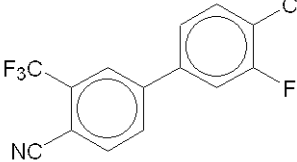
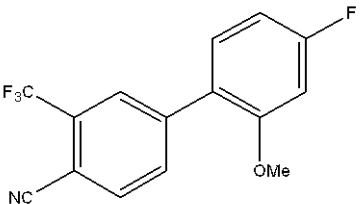
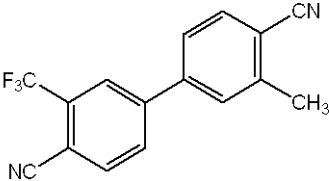
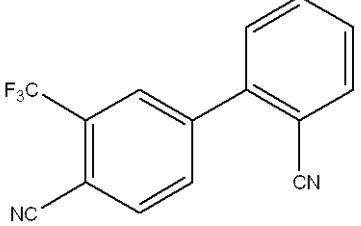
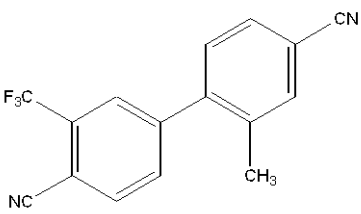
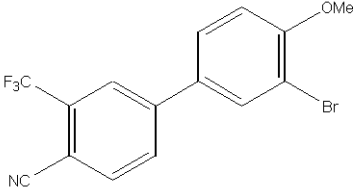
【補正の内容】

【0057】

【表 1 - 7】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシフルタミド / Ki 被験化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4047		<1	>100	68	59
EM-4049		<0.2	>500	0	21
EM-4051		<0.2	>500	19	59
EM-4056		<0.2	>500	21	18
EM-4057		1.2	84	0	15

【表 1 - 8】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4065		<0.2	>500	60	85
EM-4068		0.9	96	0	0
EM-4069		0.7	110	0	0
EM-4071		2.5	33	24	41
EM-4079		0.8	78	43	25
EM-4080		0.6	102	4	0

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

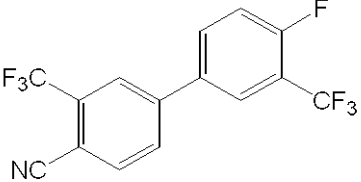
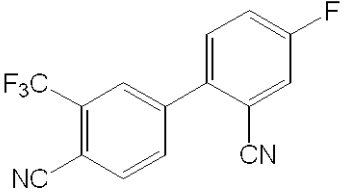
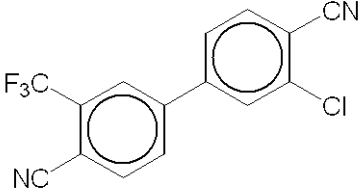
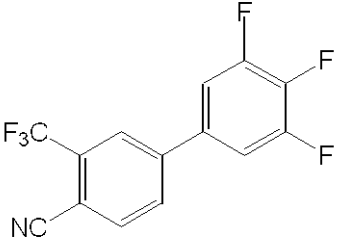
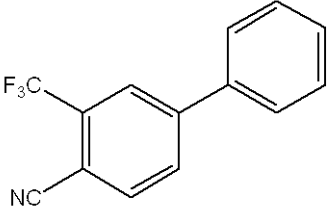
【補正対象項目名】 0 0 5 8

【補正方法】 変更

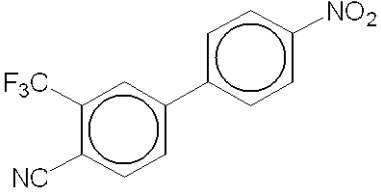
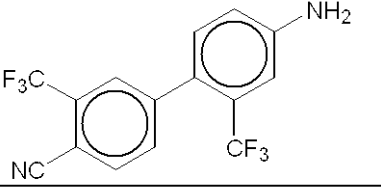
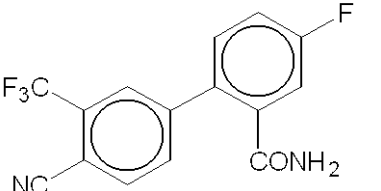
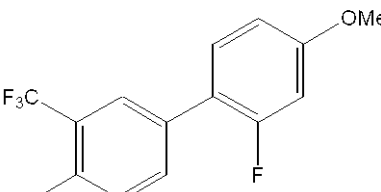
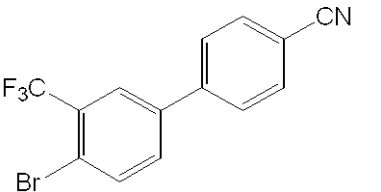
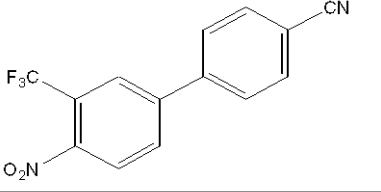
【補正の内容】

【 0 0 5 8 】

【表 1 - 9】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4093		<0.2	>500	18	45
EM-4096		<0.2	>500	33	0
EM-4108		0.6	112	73	95
EM-4116		<0.2	>500	38	49
EM-4118		<0.2	>500	0	10

【表 1 - 10】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト・ロキ フルタミド / Ki 被験 化合物	抗アンドロ ゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4149		<0.2	>500	65	104
EM-4154		0.7	145	60	86
EM-4171		0.2	943	188	112
EM-4174		2.1	77	38	53
EM-4177		<0.2	>500	10	34
EM-4180		<0.2	>500	10	27

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0059

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 5 9 】

【 表 1 - 1 1 】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト α キシ フルタミド / Ki 被験 化合物	抗アンド ロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効 性 対 flu 経口 DHT
EM-4185		0.7	193	127	102
EM-4186		1.2	118	13	19
EM-4189		1.1	132	154	106
EM-4190		0.9	162	35	27
EM-4203		0.6	280	102	91
EM-4205		3.0	52	152	106

【 手続補正 9 】

【 補正対象書類名 】 明細書

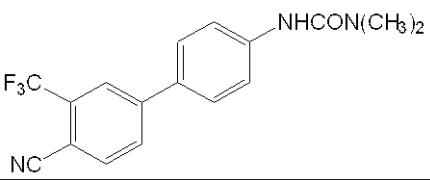
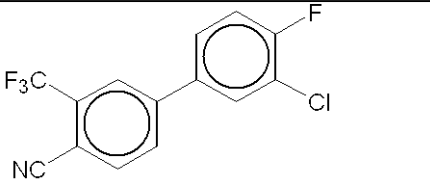
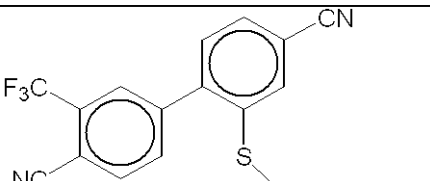
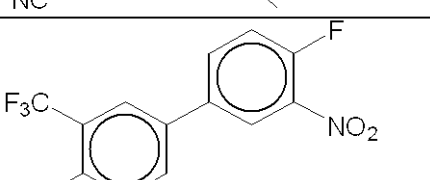
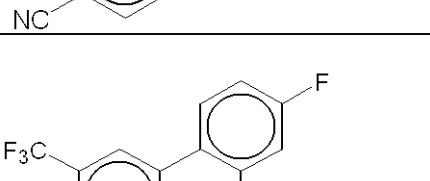
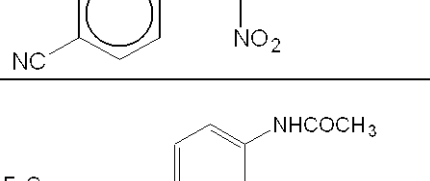
【 補正対象項目名 】 0 0 6 0

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 0 6 0 】

【表 1 - 1 2】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト ^α キシフルタミド/ Ki 被験化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4206		<0.2	>500	48	29
EM-4216		<0.2	>500	0	68
EM-4227		1.2	121	56	91
EM-4230		<0.2	>500	26	49
EM-4234		3.2	43.2	122	101
EM-4243		<0.2	>500	51	42

【手続補正 1 0】

【補正対象書類名】明細書

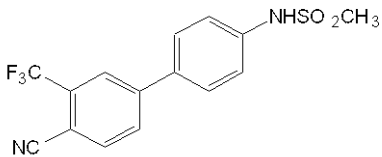
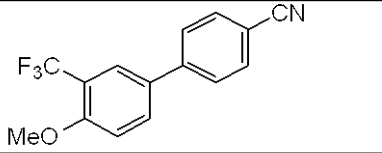
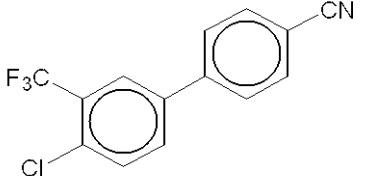
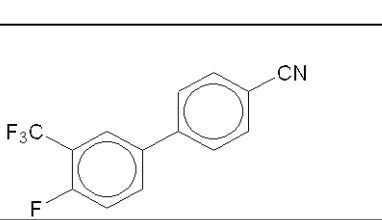
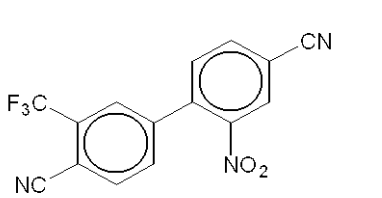
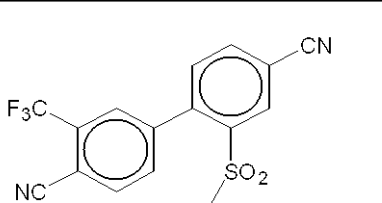
【補正対象項目名】0 0 6 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 1】

【表 1 - 1 3】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト ^α キシフルタミド/ Ki 被験化合物	抗アンドロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4244		<0.2	>500	53	19
EM-4246		<0.2	>500	42	0
EM-4248		<0.2	>500	31	23
EM-4249		<0.2	>500	18	28
EM-4253		<0.2	>500	53	62
EM-4255		<0.2	>500	76	77

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

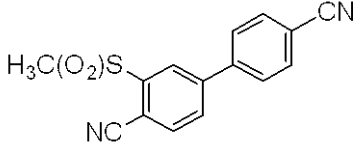
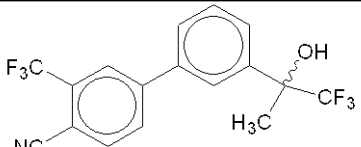
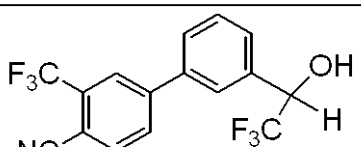
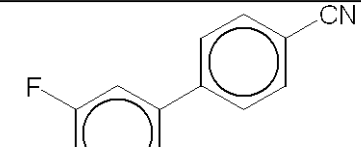
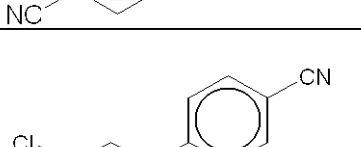

【補正対象項目名】0 0 6 2

【補正方法】変更

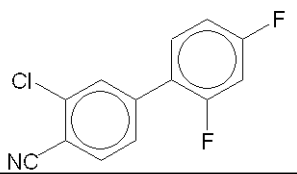
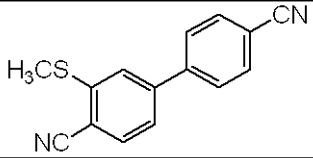
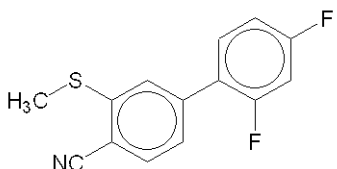
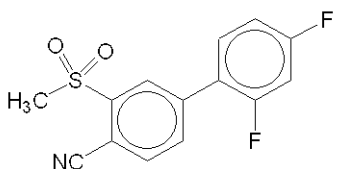
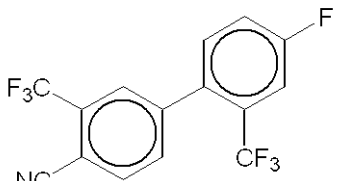
【補正の内容】

【0 0 6 2】

【表 1 - 1 4】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト・ロキ シ フルタミド / Ki 被験 化合物	抗アンド ロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4263		<0.2	>500	20	6
EM-4264		1.6	54	98	90
EM-4265		0.7	116	0	24
EM-4280		<0.2	>500	76	81
EM-4281		0.6	145	137	100
EM-4282		<0.2	>500	89	87

【表 1 - 1 5】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト ^α ロキ シ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンド ロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4283		2.3	37	120	99
EM-4285		<0.2	>500	7	0
EM-4288		4.4	28	73	64
EM-4292		<0.2	>500	56	60
EM-4296		<0.2	>500	60	87

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

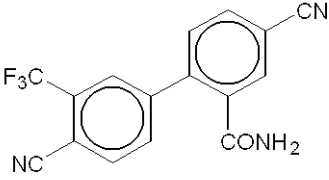
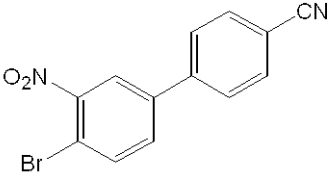
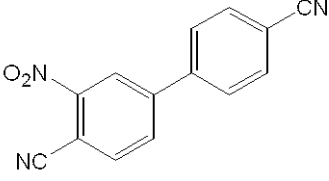
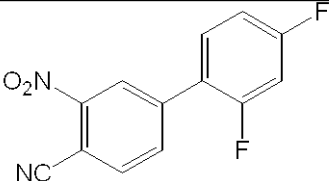
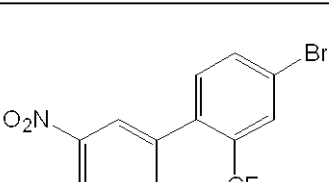
【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

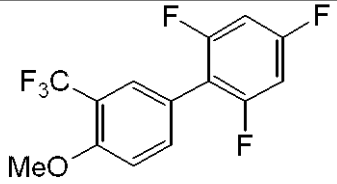
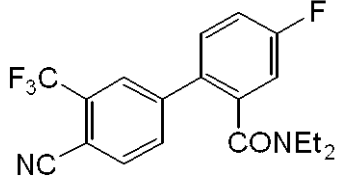
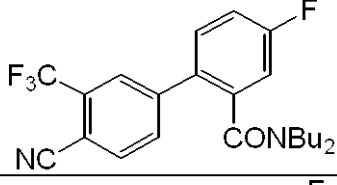
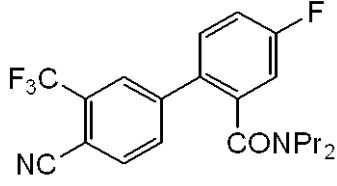
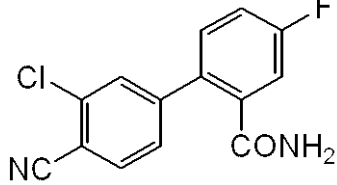
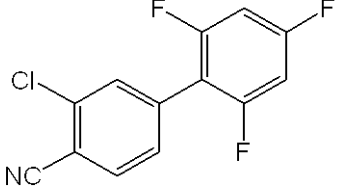
【補正の内容】

【0063】

【表 1 - 16】

名称	構造	インビドロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒトマシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンド ロゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4320		<0.2	>500	87	101
EM-4338		<0.2	>500	28	43
EM-4344		<0.2	>500	2	19
EM-4633		0.8	96	0	16
EM-4792		<0.2	>500	49	76

【表 1 - 17】

名称	構造	インビドロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト ^α PKシフルタミド ^α /Ki 被験化合物	抗アンドロゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4833		<0.2	>500	4	20
EM-4841		<0.2	>500	140	99
EM-4844		<0.2	>500	111	96
EM-4845		<0.2	>500	163	110
EM-4849		<0.2	>500	121	102
EM-4851		<0.2	>500	75	86

【手続補正 13】

【補正対象書類名】明細書

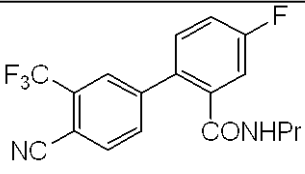
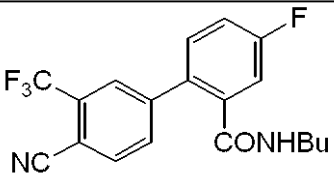
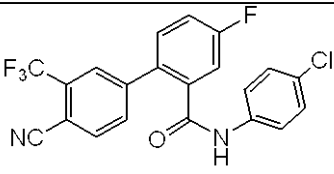
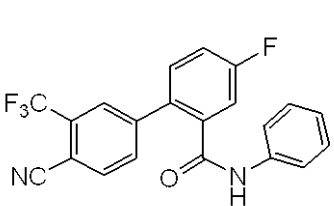
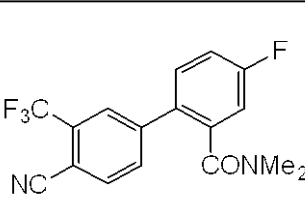
【補正対象項目名】0064

【補正方法】変更

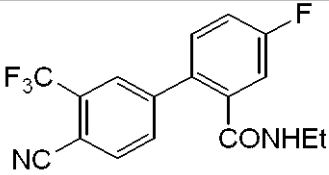
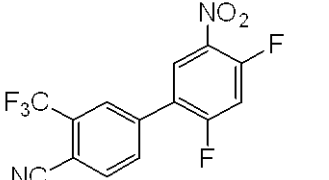
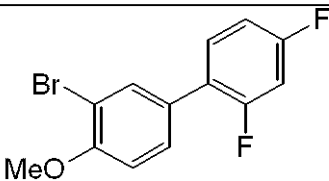
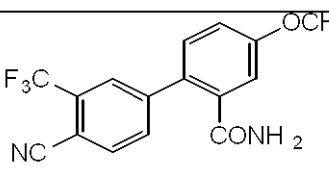
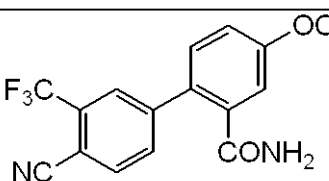
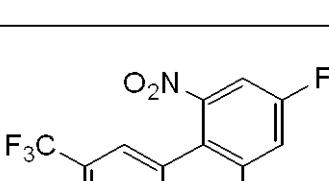
【補正の内容】

【0064】

【表1-18】

名称	構造	インビドロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドロキシ フルタミド/ Ki 被験 化合物	抗アンドロゲ ン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4855		<0.2	>500	194	103
EM-4856		<0.2	>500	123	96
EM-4863		0.3	161	0	19
EM-4864		<0.2	>500	ND	ND
EM-4865		<0.2	>500	189	100

【表 1 - 19】

名称	構造	インビドロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒトロキソフルミド / Ki 被験化合物	抗アンドロゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4866		<0.2	>500	191	106
EM-4867		<0.2	>500	0	0
EM-4871		<0.2	>500	29	29
EM-4905		<0.2	>500	ND	ND
EM-4925		<0.2	>500	0	0
EM-4947		<0.2	>500	0	3

【手続補正 14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

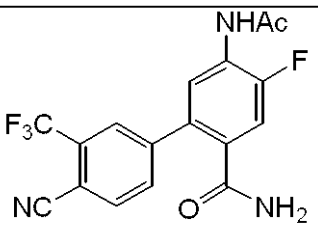
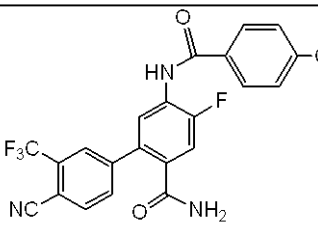
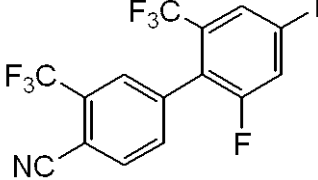
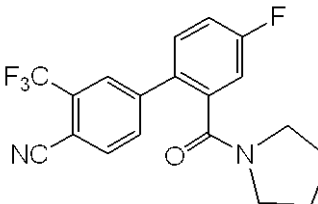
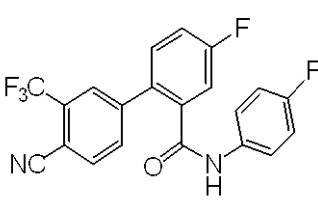
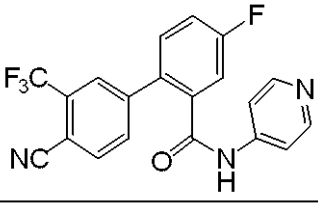
【補正の内容】

【0065】

【表 1 - 2 0】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト ^α マキシ フルミド ^α / Ki 被験 化合物	抗アンドロゲ ン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効 性 対 flu 経口 DHT	SV %有効性 対 flu 経口 DHT
EM-4948		<0.2	>500	76	71
EM-4961		<0.2	>500	151	114
EM-4977		12	12.8	0	11
EM-4979		<0.2	>500	151	104
EM-4980		<0.2	>500	60	55

【表 1 - 2 1】

名称	構造	インビトロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト ^α PKシフルタミド ^β /Ki 被験化合物	抗アンドロゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-5002		<0.2	>500	0	0
EM-5003		<0.2	>500	16	0
EM-5004		<0.2	>500	62	0
EM-5014		<0.2	>500	ND	ND
EM-5018		<0.2	>500	ND	ND
EM-5019		<0.2	>500	ND	ND

【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】明細書

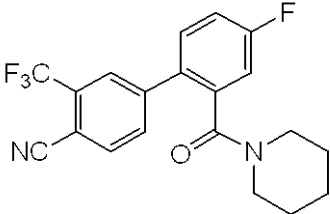
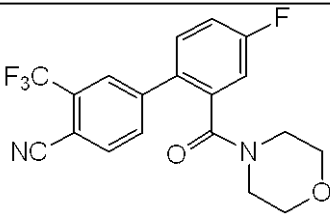
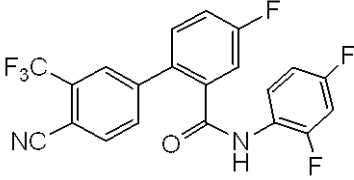
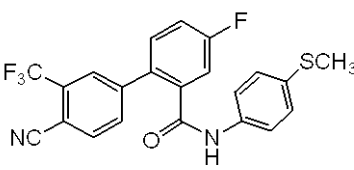
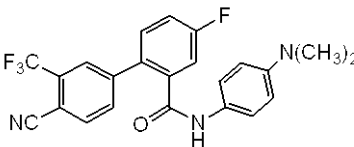
【補正対象項目名】0 0 6 6

【補正方法】変更

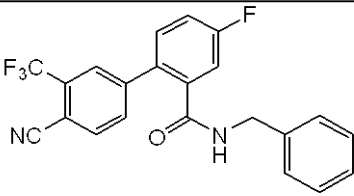
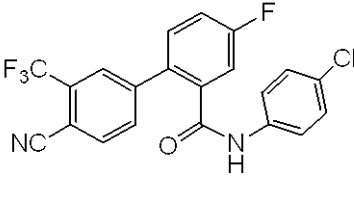
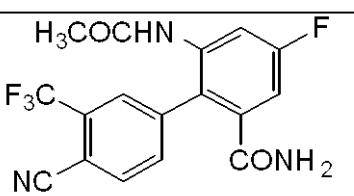
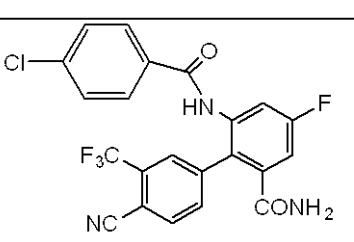
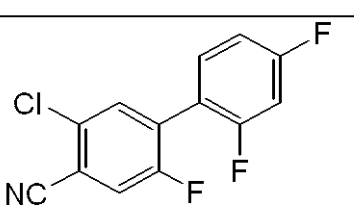
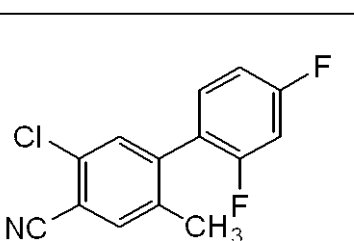
【補正の内容】

【0066】

【表1-22】

名称	構造	インビドロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒドキシフルタミド / Ki 被験化合物	抗アンドロゲン活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-5020		<0.2	>500	ND	ND
EM-5021		<0.2	>500	31	76
EM-5038		<0.2	>500	33	22
EM-5082		<0.2	>500	0	12
EM-5083		<0.2	>500	0	27

【表 1 - 2 3】

名称	構造	インビドロ		インビボ	
		シオノギ		ラット	
		A=Ki ヒト ^α ディ シ フルタミド ^β / Ki 被験 化合物	抗アンドロ ゲン 活性 IC ₅₀ (nM)	前立腺 % 有効性 対 flu 経口 DHT	SV % 有効性 対 flu 経口 DHT
EM-5085		<0.2	>500	138	107
EM-5086		<0.2	>500	44	44
EM-5093		<0.2	>500	0	15
EM-5094		<0.2	>500	23	34
EM-5111		<0.2	>500	60	36
EM-5112		1.1	97	92	72

【手続補正 1 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0068

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 6 8 】

【表 2】

名称	ハムスターにおける抗アンドロゲン活性	
	耳領域	
	用量 (μg)	対象に対する阻害 (%)
1	<u>2</u>	<u>3</u>
EM-4004	10	60
EM-4046	30	5
EM-4057	10	64
EM-4068	30	15
EM-4080	30	5
EM-4174	10	86
EM-4186	30	0
EM-4265	30	0
EM-4863	30	21
EM-4977	10 1 3 10	73 25.9 48.0 62.9

【手続補正 1 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 1

【補正方法】削除

【補正の内容】

【手続補正 1 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 8 7 】

調べた各フィールドの皮脂腺の総面積 (μm^2) を画像分析機によって計算した。また長さが 0.953 mm で高さが顆粒層と軟骨の間である総面積を測定した。さらに腺が占める面積のパーセンテージを得た。したがって各耳について、2つの切片を切り出し、各切片からの2つのフィールドを分析した。4つの読みの総計の平均を求め、平均値の平均標準誤差を画像分析機によって計算した。結果はフィールドあたりの腺総表面として μm^2 にて表し、また、組織において腺の占める面積のパーセンテージとしても表した。

好ましい活性の化合物のいくつかの非限定的な例を好ましい合成技術とともに後述する

9—

【手続補正 1 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 9 3

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 9 3 】

スズキカップリングの一般方法：

4'-フルオロ-2'-メトキシ-3-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-カルボニトリル：

アルゴン下の丸底フラスコ中で、4-ブロモ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (1 g、4 mmol) をトルエン (55 mL) と EtOH (20 mL) の混合物に可溶化した。NaHCO₃ 水溶液 (20 mL、5 等量、0.8 M 溶液) および 4-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸 (816 mg、4.8 mmol) を添加した。混合物をアルゴン流下で 10 分間脱気した。次いで Pd(PPh₃)₄ (462 mg、0.4 mmol) を添加し、混合物を 95 で 2 時間加熱した。冷却後、混合物を塩水に注ぎ、CH₂Cl₂ で抽出した。この有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過して蒸発させた。シリカゲルでのクロマトグラフィー (250 mL、EtOAc：ヘキサン、1：9) により、白色固体 (951 mg、81%) を得た。¹H NMR (300 MHz、アセトン-d₆)：8.02-8.14 (m、3H、C₂、₅、₆-H)、7.53 (dd、1H、J=8、7 Hz、C₆'-H)、7.03 (dd、1H、J=11、2 Hz、C₃'-H)、6.89 (td、1H、J=8、2 Hz、C₅'-H)

【手続補正 20】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 9 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 9 7 】

4'-シアノ-4-フルオロ-3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸アミド (EM-4171)：

マグネティックスターラーを備えたシュレンク管 (Schlenk tube) にて、アンモニア (60 mL) を -78 で凝縮した。次いで NaCN (8.6 g、176 mmol) を添加し、次いで 80 mL の無水 MeOH 中のビフェニル-2-カルボキシエステル (1.5 g、4.64 mmol) を添加した。シュレンク管を 70 で 16 時間加熱した。冷却後、管をドライアイス/CH₃CN 浴 (-45) 中で注意深く開け、アンモニアをゆっくり攪拌しながら蒸発させた。混合物を塩水に注ぎ、CH₂Cl₂ で抽出し乾燥させた (MgSO₄)。ろ過と蒸発後、残渣を 200 mL のシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ (EtOAc：ヘキサン 1：1.5) 白色結晶固体を得た (999 mg、76%)。IR (KBr、cm⁻¹) 3431、3 3299、7 3181、6 2237、0 1668、9 1326、7 1179、7 1130、6 823、0、¹H NMR (400 MHz、アセトン-d₆) 8.14 (d、1H、J=8 Hz、C₅'-H)、8.00 (s、1H、C₂'-H)、7.93 (d、1H、J=8 Hz、C₆'-H)、7.62 (d、1H、J=8 Hz、C₆-H)、7.44 (t、1H、J=8 Hz、C₅-H)、7.39 (d、1H、J=8 Hz、C₃-H)。¹³C NMR (アセトン-d₆)：108.93、115.75、116.06、116.17 (CN)、117.51、117.79、121.86、125.47、127.97、128.03、129.09、131.64、132.07、132.49、132.91、133.35、133.47、133.94、134.18、135.86、139.97、146.35、161.65、164.95、169.57 (CO)。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/CA 03/00208
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/277 A61K31/085 A61P5/28 A61P17/10 A61P13/08		
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) IPC 7 A61K		
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 practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TOYAMA, TAKESHI ET AL: "Biaryl compounds and diaryl ethers as uricosuric agents" retrieved from STN Database accession no. 132:73651 XP002237333 See compound RN= 42289-54-3 abstract & JP 2000 001431 A (KOTOBUKI SEIYAKU CO., LTD., JAPAN) 7 January 2000 (2000-01-07)	1,2,6,7, 11,12,43
X	WO 94 05153 A (DU PONT ;PATEL KANU MAGANBHAI (US)) 17 March 1994 (1994-03-17) See compound RN = 154606-29-8 --- -/--	1-3,43
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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 7 April 2003		Date of mailing of the international search report 23/04/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Veronese, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CA 03/00208

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PARKINSON, ANDREW ET AL: "Induction of rat liver microsomal cytochrome P-450 isozymes and epoxide hydrolase by a series of 4'-substituted-2,3,4,5- tetrachlorobiphenyls" retrieved from STN Database accession no. 110:149290 XP002237334 See compound RN = 88966-74-9 abstract & TOXICOLOGY (1988), 53(2-3), 289-300 ,</p>	1,2,43
X	<p>DE 32 47 215 A (RIEDEL DE HAEN AG) 20 June 1984 (1984-06-20) See compounds of formula (I),(II), (III), at page 4. examples 1,2</p>	1,2,43
X	<p>WO 01 70678 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); GLEITZ JOHANNES (DE); JURAS) 27 September 2001 (2001-09-27) See compounds B', B'', J, K, N in pages 19-21</p>	1,43
X	<p>DE 196 07 135 C (GREAT LAKES CHEM KONSTANZ GMBH) 24 April 1997 (1997-04-24) See compounds A, C</p>	1,2,43
A	<p>EP 0 757 982 A (ROUSSEL UCLAF) 12 February 1997 (1997-02-12) the whole document</p>	1-43
A	<p>WO 94 25431 A (WELLCOME FOUND ;HODGSON SIMON TEANBY (GB); WATES PETER JOHN (GB)) 10 November 1994 (1994-11-10) the whole document</p>	1-3,43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA 03/00208

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 13-42,45 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/CA 03/00208

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2000001431	A	07-01-2000	NONE	
WO 9405153	A	17-03-1994	EP 0659047 A1 JP 8501100 T WO 9405153 A1	28-06-1995 06-02-1996 17-03-1994
DE 3247215	A	20-06-1984	DE 3247215 A1	20-06-1984
WO 0170678	A	27-09-2001	DE 10014645 A1 WO 0170678 A2 EP 1268413 A2	27-09-2001 27-09-2001 02-01-2003
DE 19607135	C	24-04-1997	DE 19607135 C1 AU 2227097 A CA 2246354 A1 EP 0883603 A1 HR 970107 A1 WO 9730970 A1 JP 2000505054 T US 6121480 A ZA 9701599 A	24-04-1997 10-09-1997 28-08-1997 16-12-1998 30-04-1998 28-08-1997 25-04-2000 19-09-2000 03-03-1998
EP 0757982	A	12-02-1997	FR 2737721 A1 DE 69610387 D1 DE 69610387 T2 EP 0757982 A1 JP 9077727 A US 5965763 A US 5827887 A	14-02-1997 26-10-2000 08-03-2001 12-02-1997 25-03-1997 12-10-1999 27-10-1998
WO 9425431	A	10-11-1994	AP 454 A AU 6574994 A AU 6575094 A CA 2161544 A1 EP 0696271 A1 EP 0696272 A1 WO 9425430 A1 WO 9425431 A1 HU 71556 A2 JP 8509487 T JP 8509718 T ZA 9402911 A	19-01-1996 21-11-1994 21-11-1994 10-11-1994 14-02-1996 14-02-1996 10-11-1994 10-11-1994 28-12-1995 08-10-1996 15-10-1996 26-10-1995

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/08	A 6 1 P 17/08	
A 6 1 P 17/14	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 255/50	C 0 7 C 255/50	
C 0 7 C 255/57	C 0 7 C 255/57	

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

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 フェルナン・ラブリー

カナダ、ジィ・１・ダブリュ・２・ジェイ・５、ケベック、サン・フォワ、ドゥ・ラ・プロムナード、２９８９、アンドルシェルシュ・インコーポレーテッド内

(72)発明者 シャンカール・モハン・シン

カナダ、ジィ・１・ダブリュ・２・ジェイ・５、ケベック、サン・フォワ、ドゥ・ラ・プロムナード、２９８９、アンドルシェルシュ・インコーポレーテッド内

(72)発明者 ヴァン・ルー・テ

カナダ、ジィ・１・ダブリュ・２・ジェイ・５、ケベック、サン・フォワ、ドゥ・ラ・プロムナード、２９８９、アンドルシェルシュ・インコーポレーテッド内

F ターム(参考) 4C084 AA17 AA18 MA02 NA14 ZA81 ZA89 ZB26 ZC11 ZC20 ZC42
4C206 AA01 AA02 HA14 MA01 MA02 MA03 MA04 NA14 ZA81 ZA89
ZB26 ZC11 ZC20 ZC42
4H006 AB20 AB28