

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5108198号
(P5108198)

(45) 発行日 平成24年12月26日(2012.12.26)

(24) 登録日 平成24年10月12日(2012.10.12)

| | |
|--------------|-------------------------------|
| (51) Int.Cl. | F 1 |
| C07C 49/255 | (2006.01) C07C 49/255 C S P Z |
| A61K 31/12 | (2006.01) A61K 31/12 |
| A61K 31/216 | (2006.01) A61K 31/216 |
| A61P 15/08 | (2006.01) A61P 15/08 |
| A61P 17/10 | (2006.01) A61P 17/10 |

請求項の数 35 (全 25 頁) 最終頁に続く

| | |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2003-585680 (P2003-585680) |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年3月27日 (2003.3.27) |
| (65) 公表番号 | 特表2005-534626 (P2005-534626A) |
| (43) 公表日 | 平成17年11月17日 (2005.11.17) |
| (86) 國際出願番号 | PCT/US2003/009350 |
| (87) 國際公開番号 | W02003/088927 |
| (87) 國際公開日 | 平成15年10月30日 (2003.10.30) |
| 審査請求日 | 平成18年3月22日 (2006.3.22) |
| (31) 優先権主張番号 | 10/124,642 |
| (32) 優先日 | 平成14年4月17日 (2002.4.17) |
| (33) 優先権主張国 | 米国(US) |

前置審査

| | |
|-----------|--|
| (73) 特許権者 | 500282209 ユニヴァーシティ・オブ・ノース・キャロライナ・アト・チャペル・ヒル アメリカ合衆国ノースカロライナ州27599-4105, チャペル・ヒル, キャンパス・ボックス 4105, バイナム・ホール 308 |
| (73) 特許権者 | 508257315 ザ・ユニバーシティー・オブ・ロチェスター・メディカル・センター アメリカ合衆国ニューヨーク州14627, ロチェスター, エルムウッド・アヴェニュー 601 |

最終頁に続く

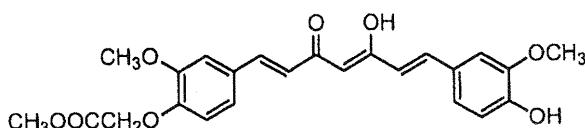
(54) 【発明の名称】新規なクルクミン類似体およびそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下式で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

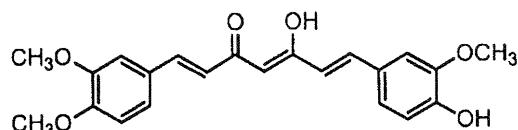
【化 1】



【請求項 2】

下式で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

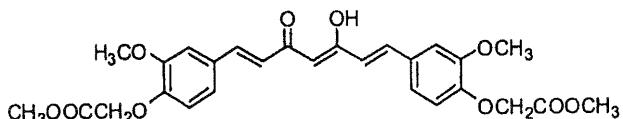
【化 2】



【請求項 3】

下式で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化3】

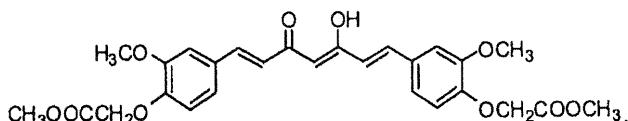


【請求項4】

下式で表わされる化合物、またはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容される担体中に含む医薬製剤。

【化4】

10

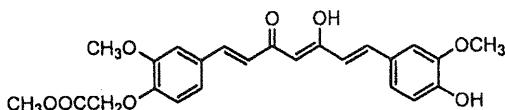


【請求項5】

下式で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容される担体中に含む医薬製剤。

【化5】

20

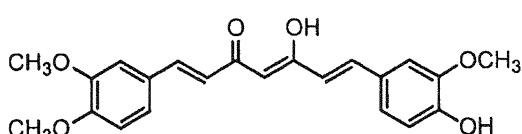


【請求項6】

下式で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容される担体中に含む医薬製剤。

【化6】

30



【請求項7】

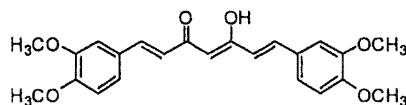
前記担体が水性担体である請求項4～6のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項8】

アンドロゲン受容体アンタゴニスト活性を誘導するための下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含むアンドロゲンに関連する癌の治療薬であって、前記癌が、前立腺癌である治療薬。

【化7】

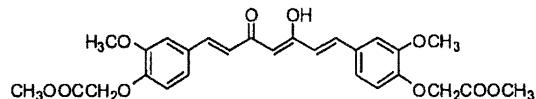
40



【請求項9】

アンドロゲン受容体アンタゴニスト活性を誘導するための下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含むアンドロゲンに関連する癌の治療薬であって、前記癌が、皮膚癌、小細胞肺癌、睾丸癌、リンパ腫、白血病、食道癌、胃癌、大腸癌、乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌、中枢神経系癌、肝癌、および前立腺癌から成る群より選択される治療薬。

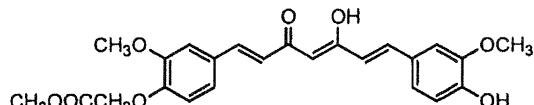
【化 8】



【請求項 1 0】

アンドロゲン受容体アンタゴニスト活性を誘導するための下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含むアンドロゲンに関連する癌の治療薬であって、前記癌が、皮膚癌、小細胞肺癌、睾丸癌、リンパ腫、白血病、食道癌、胃癌、大腸癌、乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌、中枢神経系癌、肝癌、および前立腺癌から成る群より選択される治療薬。10

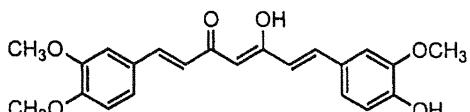
【化 9】



【請求項 1 1】

アンドロゲン受容体アンタゴニスト活性を誘導するための下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含むアンドロゲンに関連する癌の治療薬であって、前記癌が、皮膚癌、小細胞肺癌、睾丸癌、リンパ腫、白血病、食道癌、胃癌、大腸癌、乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌、中枢神経系癌、肝癌、および前立腺癌から成る群より選択される治療薬。20

【化 1 0】



【請求項 1 2】

前記癌が前立腺癌である請求項 9～1 1 のいずれかに記載の治療薬。

【請求項 1 3】

前記癌が大腸癌である請求項 9～1 1 のいずれかに記載の治療薬。30

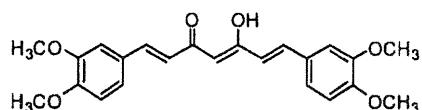
【請求項 1 4】

抗アンドロゲン離脱症候群に罹患している被験体のための請求項 9～1 1 のいずれかに記載の治療薬。

【請求項 1 5】

アンドロゲン受容体アンタゴニスト活性を誘導する方法であって、下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩と細胞をインビトロで接触させるステップを含む方法。

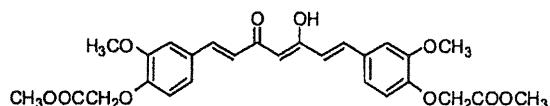
【化 1 1】



【請求項 1 6】

アンドロゲン受容体アンタゴニスト活性を誘導する方法であって、下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩と細胞をインビトロで接触させるステップを含む方法。40

【化12】

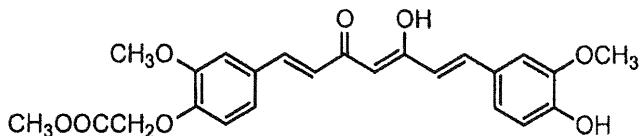


【請求項17】

アンドロゲン受容体アンタゴニスト活性を誘導する方法であって、下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩と細胞をインピトロで接触させるステップを含む方法。

【化13】

10

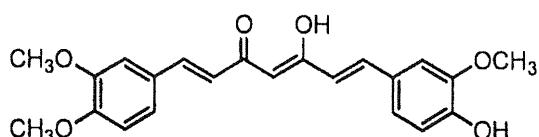


【請求項18】

アンドロゲン受容体アンタゴニスト活性を誘導する方法であって、下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩と細胞をインピトロで接触させるステップを含む記載の方法。

【化14】

20



【請求項19】

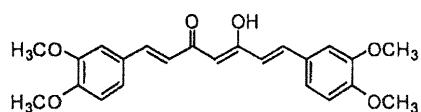
前記細胞が癌細胞である請求項15～18のいずれかに記載の方法。

【請求項20】

細胞のアンドロゲン受容体アンタゴニスト活性の誘導剤であって、下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む誘導剤。

30

【化15】

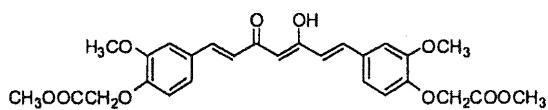


【請求項21】

細胞のアンドロゲン受容体アンタゴニスト活性の誘導剤であって、下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む誘導剤。

【化16】

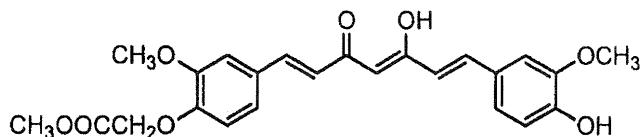
40



【請求項22】

細胞のアンドロゲン受容体アンタゴニスト活性の誘導剤であって、下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む誘導剤。

【化17】

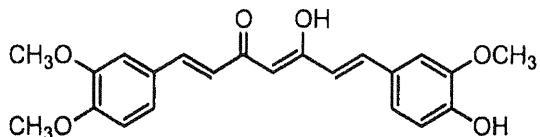


【請求項23】

細胞のアンドロゲン受容体アンタゴニスト活性の誘導剤であって、下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む誘導剤。

【化18】

10



【請求項24】

前記細胞が癌細胞である請求項20～23のいずれかに記載の誘導剤。

【請求項25】

インピボで使用されるための請求項20～23のいずれかに記載の誘導剤。

【請求項26】

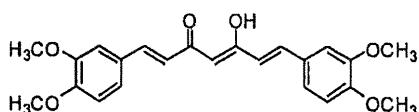
20

インピトロで使用されるための請求項20～23のいずれかに記載の誘導剤。

【請求項27】

アンドロゲン関連疾患に罹患している被験体のアンドロゲン受容体アンタゴニスト活性の誘導薬であって、下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む誘導薬であって、前記アンドロゲン関連疾患が、脱毛症、多毛症、行動障害、アクネ、および抑制されない精子形成から成る群より選択される誘導薬。

【化19】



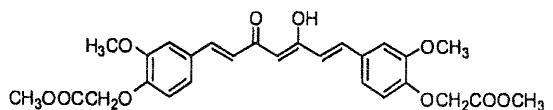
30

【請求項28】

アンドロゲン関連疾患に罹患している被験体のアンドロゲン受容体アンタゴニスト活性の誘導薬であって、下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む誘導薬であって、前記アンドロゲン関連疾患が、脱毛症、多毛症、行動障害、アクネ、および抑制されない精子形成から成る群より選択される誘導薬。

【化20】

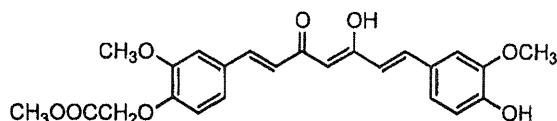
40



【請求項29】

アンドロゲン関連疾患に罹患している被験体のアンドロゲン受容体アンタゴニスト活性の誘導薬であって、下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む誘導薬であって、前記アンドロゲン関連疾患が、脱毛症、多毛症、行動障害、アクネ、および抑制されない精子形成から成る群より選択される誘導薬。

【化 2 1】

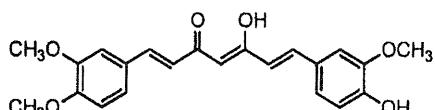


【請求項 3 0】

アンドロゲン関連疾患に罹患している被験体のアンドロゲン受容体アンタゴニスト活性の誘導薬であって、下記構造で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む誘導薬であって、前記アンドロゲン関連疾患が、脱毛症、多毛症、行動障害、アクネ、および抑制されない精子形成から成る群より選択される誘導薬。

10

【化 2 2】



【請求項 3 1】

前記被験体が脱毛症に罹患している請求項 2 7 ~ 3 0 のいずれかに記載の誘導薬。

【請求項 3 2】

前記被験体が多毛症に罹患している請求項 2 7 ~ 3 0 のいずれかに記載の誘導薬。

【請求項 3 3】

20

前記被験体が行動障害に罹患している請求項 2 7 ~ 3 0 のいずれかに記載の誘導薬。

【請求項 3 4】

前記被験体がアクネに罹患している請求項 2 7 ~ 3 0 のいずれかに記載の誘導薬。

【請求項 3 5】

前記被験体が男性被験体であり、前記化合物が精子形成を抑制する請求項 2 7 ~ 3 0 のいずれかに記載の誘導薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

[連邦政府の支援に関する声明]

30

本発明は、助成金番号CA-17625号および助成金番号CA-55639号の下で連邦政府の支援を受けている。連邦政府は本発明に関して一定の権利を有する。

【0 0 0 2】

[発明の分野]

本発明は、アンドロゲン受容体アンタゴニストとして作用することができる化合物、それを含有する医薬製剤、およびその使用方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

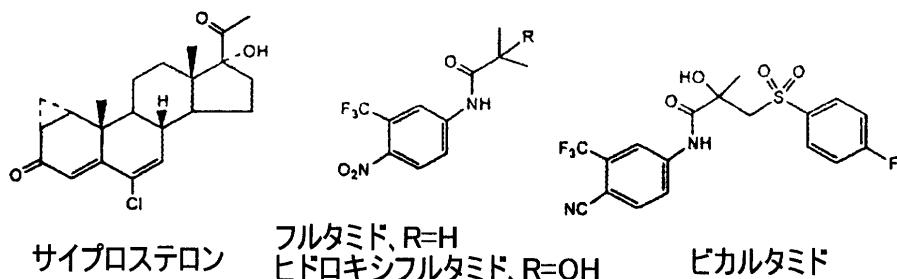
アンドロゲン受容体 (A R :androgen receptor) は、ステロイド受容体スーパーファミリーとして知られているリガンド依存性転写因子の大きなファミリーの大きなファミリーの一員である。Chang et al, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 85, 7211-7215(1988)。Beato, M., Ce II, 56, 335-344(1989)。アンドロゲンおよびA R は、正常な前立腺および前立腺癌の増殖において重要な役割を果たしている。前立腺癌は、アメリカ合衆国において最も一般的な男性の悪性疾患となっている。Landis et al, Cancer J.Clin., 48, 6-29(1998)。近年、ヒドロキシフルタミド (HF) などの抗アンドロゲンと、外科的または内科的去勢との併用が、前立腺癌の治療のために広く実施されている。Crawford et al, New Engl.J.Med., 321, 419-424(1989)。サイプロステロン(cyproterone)、HF、およびビカルタミド(下に示している)を含む数種類の化合物が、前立腺癌の治療において臨床的に使用されている。

【0 0 0 4】

40

50

【化1】



10

図表1 サイプロステロン、ヒドロキシフルタミド、およびビカルタミドの構造

【0005】

合成ステロイド性抗アンドロゲンのサイプロステロンは、欧州で最初に臨床的に使用された抗アンドロゲンの1つである(McLeod,D.,G.,Cancer,71,1046-1049(1993))が、多くの副作用を有する。Neumann et al,J.Clin.Oncol.,1,41-65(1982)。HFおよびビカルタミドはどちらも非ステロイド性抗アンドロゲンである。ビカルタミドは、純粋な抗アンドロゲン活性を有しアゴニスト活性は有さないと当初考えられていた、より新しい非ステロイド性抗アンドロゲンである。これはHFよりも半減期が長く(6日)、ARに対する結合親和性が高い。Verhelst et al,Clin.Endocrinol.,41,525-530(1994)。(a)Kelly et al,J.Urol.(1993),149,607-609;(b)Scher et al,Prostate Cancer.J.Clin.Oncol.,11,1566-1572(1993)。

20

【0006】

抗アンドロゲンホルモン療法は前立腺癌の治療に広く使用されているが、一部の抗アンドロゲン類はARアゴニストとして作用する場合があり、これによって「抗アンドロゲン離脱症候群(antiandrogen withdrawal syndrome)」が生じることがある。Miyamoto et al,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,95,7379-7384(1998)。現在認められている仮説は、フルタミドの活性代謝産物であるHFが、いかにしてアンドロゲン受容体標的遺伝子を活性化し、前立腺癌の増殖を刺激することができるかが、アンドロゲン受容体の突然変異によって説明できることを想定している。Miyamoto et al,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,95,7379-7384(1998)。前立腺特異抗原(PSA:prostate-specific antigen)の増加を経験しフルタミドを摂取した患者が、治療の離脱後にPSAが減少するという「フルタミド離脱症候群」の説明にも同じ機構が使用される。実際、最初に同定されたアンドロゲン受容体コアクチベーターであるARA70の存在下で、HFはPSAおよびMMTV-LTR(アンドロゲン応答要素を発現するレポーター遺伝子)などのアンドロゲン受容体標的遺伝子を活性化させることができる。Yeh et al,The Lancet,349,852-853(1997)。この症候群によってアンドロゲン除去療法が失敗する場合が多いので、アゴニスト活性のない、より良い抗アンドロゲンが開発されることが望ましい。

30

【0007】

フェノール系ジアリールヘプタノイドのクルクミン(1)は、ウコン中の主要な色素である。クルクミンおよびその類似体は、強力な酸化防止活性、抗炎症活性(Nurfin et al,Eur.J.Med.Chem.,32,321-328(1997))、腫瘍細胞に対する細胞毒性(Syu et al,J.Nat.Prod.,61,1531-1534(1998))、抗腫瘍促進活性(Sugiyama et al,Biochem.Pharmacol.,52,519-525(1996)、Ruby et al,Cancer Lett.,94,79-83(1995))、および抗血管形成活性(J.L.Arabiser et al,Mol.Med.4:376(1998))を示す。

40

【0008】

2種類の環状ジアリールヘプタノイドの13-オキソミリカノール(13-oxomyricanol)およびミリカノン(myricanone)は、DMBAによって開始し、TPAによって誘発されるマウス皮膚発癌現象に対して強力な抗腫瘍促進効果を示すことが報告されている。Ishida et al,Cancer Lett.,159,135-140(2000)。本発明の研究では、多数の新規クルクミン類

50

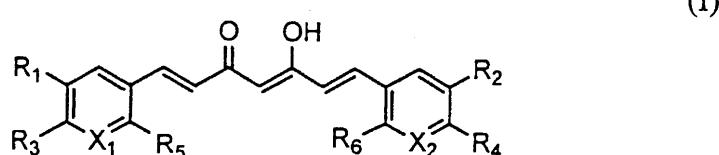
似体を調製し、2種類のヒト前立腺癌細胞株P C - 3 およびD U - 1 4 5 を使用してアンドロゲン受容体コアクチベーターA R A 7 0 の存在下でのA R に対するアンタゴニスト活性を評価した。P C - 3 細胞は機能的A R を発現しないアンドロゲン非依存性腫瘍細胞である。D U - 1 4 5 細胞も、機能的A R を発現しないアンドロゲン非依存性腫瘍細胞である。

【発明の開示】

【0 0 0 9】

本発明の実施形態によると、本発明は、下式Iで表される化合物に関する。

【化2】



式中、

R₁ および R₂ はそれぞれ独立に、アルコキシ、ニトロ、アミノ、およびジアルキルアミノからなる群より選択され；

R₃ および R₄ はそれぞれ独立に、ヒドロキシ、アルコキシ、および - O R₇ C (O) R₈ (式中、R₇ は低級アルキレンであり、R₈ はアルコキシである。) からなる群より選択され；

または、R₁ と R₃ とを合わせたものがアルキレンジオキシであり；

または、R₂ と R₄ とを合わせたものがアルキレンジオキシであり；

R₅ および R₆ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、およびニトロからなる群より選択され；

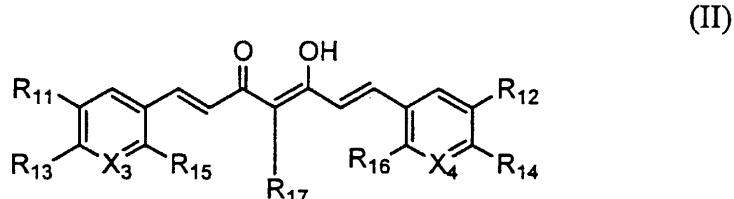
X₁ はNである、またはX₁ は、1つのH、アルコキシまたはニトロに結合したCである；

X₂ はNである、またはX₂ は、1つのH、アルコキシまたはニトロに結合したCである。

【0 0 1 0】

本発明のさらに別の実施形態によると、本発明は、下式IIで表される化合物に関する。

【化3】



式中、

R₁₁ および R₁₂ はそれぞれ独立に、アルコキシ、ニトロ、アミノ、およびジアルキルアミノからなる群より選択され；

R₁₃ および R₁₄ はそれぞれ独立に、ヒドロキシ、アルコキシ、および - O R₁₈ C (O) R₁₉ (式中、R₁₈ は低級アルキレンであり、R₁₉ はアルコキシである。) からなる群より選択され；

または、R₁₁ と R₁₃ とを合わせたものがアルキレンジオキシであり；

または、R₁₂ と R₁₄ とを合わせたものがアルキレンジオキシであり；

R₁₅ および R₁₆ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、およびニトロからなる群より選択され；

40

30

40

50

R_{17} は、 $-R_{20}C(O)OR_{21}$ （式中、 R_{20} はアルキレンであり、 R_{21} はHまたはアルキルである。）であり；

X_3 はNである、または X_3 は、1つのH、アルコキシまたはニトロに結合したCであり；

X_4 はNである、または X_4 は、1つのH、アルコキシまたはニトロに結合したCである。

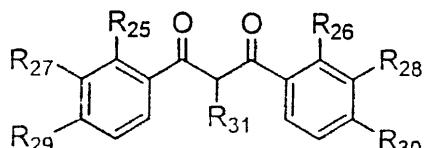
【0011】

本発明のさらに別の実施形態によると、本発明は、下式IIIで表される化合物に関する。

【化4】

10

(III)



式中、

R_{25} および R_{26} はそれぞれ独立に、Hまたは低級アルキルであり；

R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、および R_{30} はそれぞれアルコキシであり；

R_{31} はHまたは低級アルキルである。

20

【0012】

本発明のさらに別の実施形態によると、本発明は、癌の治療方法であって、治療が必要な被験体に治療有効量の上記式で表される化合物を投与するステップを含む方法に関する。治療することができる癌の例としては、皮膚癌、小細胞肺癌、睾丸癌、リンパ腫、白血病、食道癌、胃癌、大腸癌、乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌、中枢神経系癌、肝癌、および前立腺癌を挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0013】

本発明のさらに別の実施形態によると、本発明は、アンドロゲン受容体アンタゴニスト活性を誘導する方法であって、アンドロゲン受容体アンタゴニストに有効な量の上記式で表される化合物と癌細胞を接触させるステップを含む方法に関する。

30

【0014】

本発明の別の実施形態によると、本発明は、アンドロゲン関連疾患に罹患している被験体のアンドロゲン受容体アンタゴニスト活性を誘導する方法に関する。アンドロゲン関連疾患の例としては、脱毛症(baldness)、多毛症(hirsutism)、行動障害、アクネ、および抑制されない精子形成（精子形成は抑制されることが望ましい場合）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

これより、本明細書に記載される本発明をより詳細に説明する添付の図面を参照しながら、本発明をより十分に説明する。しかし本発明は、異なる形態で実現することができ、本明細書で説明される実施形態に限定されるように構成されているものではない。むしろ、本開示が徹底的および包括的であり、それによって本発明の範囲が十分に当業者に伝わるようにこれらの実施形態は提供される。

40

【0016】

本明細書における本発明の説明に使用される専門用語は特定の実施形態のみを説明することを目的としており、本発明を限定することを意図するものではない。本発明および添付の特許請求の範囲の記述中に使用される場合、文脈中で他の意味が明確に示されない限りは、単数形の表記は、これらとともに複数形も含むことを意図している。

【0017】

50

他に明記しない限り、本明細書で使用されるすべての技術的および科学的用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。本明細書において言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、およびその他の参考文献は、参照によりそれらの記載内容全体が組み込まれる。

【0018】

本明細書において、用語「アルキル」または「低級アルキル」は、線状または分岐、および飽和または不飽和であってよいC1～C4、C6またはC8アルキルを意味する。

【0019】

本明細書では「シクロアルキル」は、本明細書に記載のように特定され、典型的にはC3、C4またはC5～C6、またはC8シクロアルキルである。

10

【0020】

本明細書において、「アルケニル」または「低級アルケニル」も同様にC1～C4アルケニルを意味し、本明細書において、アルコキシまたは低級アルコキシも同様にC1～C4アルコキシを意味する。

【0021】

本明細書において、「アルコキシ」は、C1～C4の線状または分岐、飽和または不飽和のオキソ炭化水素鎖を意味し、たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、およびt-ブトキシが含まれる。

20

【0022】

本明細書において、用語「アリール」は、フェニル、ナフチルなどの炭素環式または複素環式のC3～C10環状芳香族基等を意味し、たとえばトリルなどの置換アリール基が挙げられる。本明細書で使用において、「ハロ」は、クロロ、フルオロ、ブロモ、またはヨードなどのあらゆるハロゲン基を意味する。

【0023】

本明細書において、用語「ヒドロキシアルキル」は、C1～C4線状または分岐ヒドロキシ置換アルキル、すなわち、-CH₂OH、-(CH₂)₂OHなどを意味する。

【0024】

本明細書において、用語「アミノアルキル」は、C1～C4線状または分岐アミノ置換アルキルを意味し、ここで用語「アミノ」は、基NR'R''(式中のR'およびR''は独立に、Hまたは上記定義の低級アルキルから選択される。)、すなわち、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂などを意味する。

30

【0026】

用語「アルキレンジオキシ」は、一般式-O R' O-の基(式中、各R'は独立にアルキレンである。)を意味する。

【0027】

本明細書において、「治療する」または「治療」とは、(たとえば、1つ以上の症状において)患者の症状の改善、疾患の進行の遅延、発症の防止または遅延など、疾患に罹患した患者に利益をもたらすあらゆる種類の治療を意味する。

【0028】

本明細書において、「薬学的に許容される」とは、疾患の重篤度および治療の必要性を考慮して、過度に有害な副作用なしに本明細書に記載の治療を実現するために、被験体に投与するのに、その化合物または組成物が好適なことを意味する。

40

【0029】

本明細書において、「抑制する」とは、潜在的な作用が部分的または完全になくなることを意味する。

【0030】

本明細書において、「アンドロゲン」は、当業者に一般的に知られている性ホルモンを意味し、たとえば、テストステロン、ジヒドロテストステロン、およびアンドロステンジオン、ならびにアンドロゲン受容体アゴニストなどのアンドロゲンと類似の機構で作用することが知られている化合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。「アン

50

ドロゲン」は、ホルモンもしくは化合物、またはそれらの組み合わせに関連がある。

【0031】

本明細書において、「抗アンドロゲン離脱症候群」とは、抗アンドロゲン療法の投与によって血清中の前立腺特異抗原 (P S A) 濃度が変化しない、または増加し、続いて抗アンドロゲン療法の離脱(withdrawal)後にP S A濃度の低下が観察されることを特徴とする現象を意味する。

【0032】

本明細書において、「アンドロゲン受容体アンタゴニスト」とは、アンドロゲン受容体アゴニストの活性を部分的または完全に抑制する化合物を意味する。

【0033】

本明細書において、「アンドロゲン関連疾患(androgen-related affliction)」とは、観察される症状においてアンドロゲンまたはアンドロゲン類の組み合わせが役割を果たす症状を意味する。

【0034】

本発明は主としてヒト被験体の治療に関するが、獣医学的な目的で他の動物の被験体(すなわち、哺乳動物、鳥類)の治療に使用することもできる。哺乳動物が好ましく、ヒトが特に好ましい。

【0035】

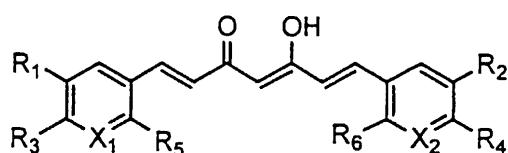
一般に、本発明の活性化合物は、以下の式で表される構造を有する。

【化5】

10

20

(I)



{式中、

R₁およびR₂はそれぞれ独立に、アルコキシ、ニトロ、アミノ、およびジアルキルアミノからなる群より選択され；

30

R₃およびR₄はそれぞれ独立に、ヒドロキシ、アルコキシ、および-O R₇ C(O) R₈ (式中、R₇は低級アルキレンであり、R₈はアルコキシである。)からなる群より選択され；

または、R₁とR₃とを合わせたものがアルキレンジオキシであり；

または、R₂とR₄とを合わせたものがアルキレンジオキシであり；

R₅およびR₆はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、およびニトロからなる群より選択され；

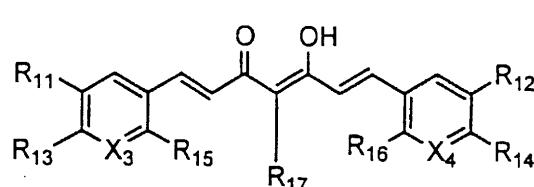
X₁はNである、またはX₁は、1つのH、アルコキシまたはニトロに結合したCであり；

X₂はNである、またはX₂は、1つのH、アルコキシまたはニトロに結合したCである。}；

40

【0036】

【化6】



(II)

50

{ 式中、

R_{11} および R_{12} はそれぞれ独立に、アルコキシ、ニトロ、アミノ、およびジアルキルアミノからなる群より選択され；

R_{13} および R_{14} はそれぞれ独立に、ヒドロキシ、アルコキシ、および $-OR_{18}C(O)$ R_{19} (式中、 R_{18} は低級アルキレンであり、 R_{19} はアルコキシである。) からなる群より選択され；

または、 R_{11} と R_{13} とを合わせたものがアルキレンジオキシであり；

または、 R_{12} と R_{14} とを合わせたものがアルキレンジオキシであり；

R_{15} および R_{16} はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、およびニトロからなる群より選択され；

R_{17} は $-R_{20}C(O)OR_{21}$ (式中、 R_{20} はアルキレンであり、 R_{21} はHまたはアルキルである。) であり；

X_3 はNである、または X_3 は、1つのH、アルコキシまたはニトロに結合したCであり；

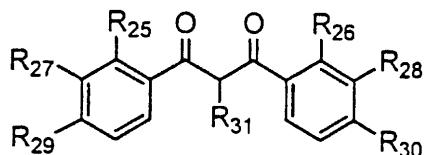
X_4 はNである、または X_4 は、1つのH、アルコキシまたはニトロに結合したCである)；および

【0037】

【化7】

(III)

20



(式中、

R_{25} および R_{26} はそれぞれ独立に、Hまたは低級アルキルであり；

R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、および R_{30} はそれぞれアルコキシであり；

R_{31} はHまたは低級アルキルである。)

【0038】

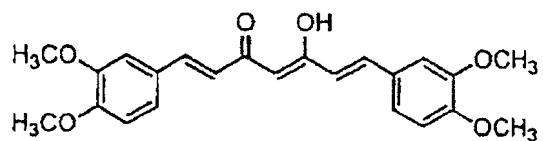
30

[A . 具体的な化合物]

本発明の範囲内にある具体的な化合物として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

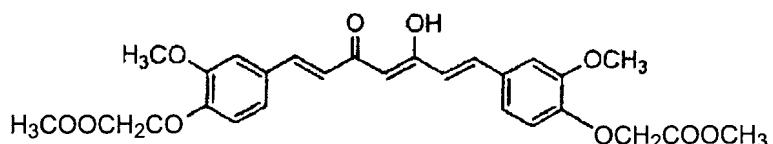
【化8】

S-1



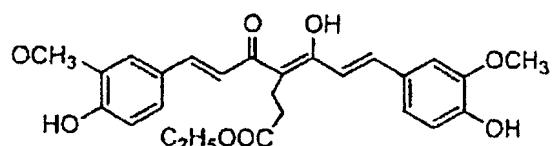
10

S-2



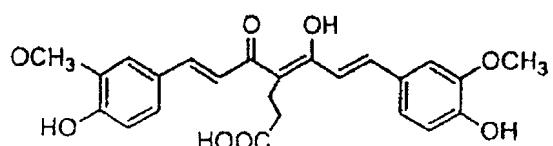
20

S-3



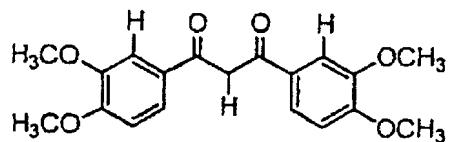
30

S-4



40

S-5



【0039】

[B. 化合物の合成]

以下の一般的な合成方法を変形したものは当業者には容易に明らかであろうし、それら

50

は本発明の範囲内にあると考えられる。

【0040】

図1および2は、クルクミン類似体および1,3-ジアリール-1,3-ジケトプロパン誘導体の構造を示している。クルクミン(1)、デメトキシクルクミン(2)、およびビスデメトキシクルクミン(3)は、2および3を微量成分として含有する市販のクルクミン(アルドリッヂ(Aldrich))のカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CHCl₃-MeOH)によって得た。1をジアゾメタンで処理すると、ジメチル化クルクミン(4)およびモノメチル化クルクミン(9)が得られた。ヨウ化メチルおよびK₂CO₃を使用して1をメチル化すると、トリメチル化誘導体10が得られ、これはC-4位にもメチル基が導入された。化合物5~8は、1~4をヒスチジンヒドラジン、AcOH、およびp-TsOHとともに終夜加熱することによって合成した。10%Pd-Cを使用して1を水素化して、11~13の混合物を得た。同様に、化合物14~16および17~18は、それぞれ4および10を水素化することによって得た。1を、クロロ酢酸メチル、NaI、およびK₂CO₃とともにアセトン中で加熱することによって、モノメトキシカルボニルメチルエーテル18とビスマトキシカルボニルメチルエーテル19との混合物が得られ、これらを分取TLC(PLC:preparative TLC)によって分離した。化合物21~23は、当分野において公知の方法によって、ベンゼンまたはパニリンと、4-アセチル-5-オキソヘキサン酸エチルとから調製した。Pedersen et al, Liebigs Ann. Chem., 1557-1569 (1985)。化合物21~23は、ケト-エノール互変異性体の分離不可能な混合物を構成している。24~38の合成は、本発明者らの以前の論文に記載されている。Ishida et al, Cancer Lett., 159:135-140(2000)。Ishida et al, 細胞毒性物質としてのクルクミン類似体の合成および評価(Synthesis and Evaluation of Curcumin Analogues as Cytotoxic Agents)。未発表データ。化合物39~44はアルドリッヂ・インコーポレイテッド(Aldrich, Inc)(ウィスコンシン州ミルウォーキー(Milwaukee, WI))より購入した。

【0041】

[C. 薬学的に許容される塩]

本明細書において、用語「活性剤(active agent)」には、本発明の化合物の薬学的に許容される塩が含まれる。薬学的に許容される塩は、親化合物の所望の生物活性を維持し、望ましくない毒物学的效果は得られない塩である。このような塩の例は、(a)無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸などから生成される酸付加塩；およびたとえば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パルミチン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクトロン酸などの有機酸から生成される塩、ならびに(b)塩素、臭素、およびヨウ素などの元素陰イオンから生成される塩である。

【0042】

あるいは、本発明のための組成物を調製するために使用される活性剤は、活性剤の薬学的に許容される遊離塩基の形態であってもよい。本発明の化合物の遊離塩基は塩よりも溶解性が低いので、遊離塩基の組成物は、目標領域に活性剤をより持続的に放出させるために使用される。目標領域において溶解せずに存在する活性剤は、生理学的応答を誘導するためには使用されないが、徐々に溶解する生物が利用可能な薬物の貯蔵所として機能する。

【0043】

[D. 医薬製剤]

本発明のクルクミン類似体は、薬学的活性剤として有用であり、バルクの形態(bulk form)で使用することができる。しかし、より好ましくは、これらの化合物は投与のための医薬製剤に調剤される。本発明の化合物を投与するために、多数のあらゆる好適な医薬製剤を賦形剤として使用することができる。

【0044】

本発明の化合物は、種々の症状の治療のための投与用に調剤することができる。本発明

10

20

30

40

50

による医薬製剤の製造においては、本発明の化合物、およびそれらの生理学的に許容される塩、またはいずれかの酸誘導体（以降、「活性化合物」と記載する）は、典型的には、特に許容される担体と混合される。当然ながら、担体は、製剤中の他のあらゆる成分と適合しているという意味で許容される必要があり、患者に対して有害となってはならない。担体は固体もしくは液体、またはその両方であってよく、化合物を使用して単位投与量の製剤、たとえば0.5重量%～9.5重量%の活性化合物を含有することができる錠剤として製剤されると好ましい。各活性化合物の1種類以上を、本発明の製剤中に組み込むことができ、これは、必要に応じて1種類以上の副成分も含む成分を混合することから実質的になる、あらゆる周知の調剤技術によって調製することができる。

【0045】

10

本発明の製剤としては、経口投与、直腸投与、局所投与、口腔内投与（たとえば、舌下投与）、非経口投与（たとえば、皮下投与、筋肉内投与、皮内投与、または静脈内投与）、および経皮投与に適した製剤が挙げられるが、所与の場合で最も好適な経路は、治療される症状の性質および重篤度、ならびに使用される個々の活性化合物の性質に依存する。

【0046】

経口投与に好適な製剤は、それぞれが所定量の活性化合物を含有する分離した単位、たとえば、カプセル、カシェ剤、ロゼンジ、または錠剤；粉末または顆粒として；水性または非水性液体中の溶液または懸濁液として；または水中油乳剤または油中水乳剤として提供することができる。このような製剤は、活性化合物および好適な担体（これは前述の1種類以上の副成分を含むことができる）を会合させるステップを含む調剤に好適なあらゆる方法によって調製することができる。

20

【0047】

一般に、本発明の製剤は、活性化合物を液体担体もしくは微粉碎された固体担体、またはその両方と均質かつ密接に混合した後、必要であれば得られた混合物を成形することによって調製される。たとえば錠剤は、活性化合物と、場合によっては1種類以上の副成分を含有する粉末または顆粒を圧縮または成形することによって調製することができる。圧縮錠剤は、場合によってはバインダー、潤滑剤、不活性希釈剤、および/または界面活性剤/分散剤と混合された粉末または顆粒などの易流動性形態の化合物を、好適な装置中で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体バインダーでぬらした粉末化合物を好適な装置中で成形することによって製造することができる。

30

【0048】

口腔内（舌下）投与に好適な製剤としては、通常はショ糖とアラビアゴムまたはトラガカントゴムとである風味が付けられた基剤中に本発明の活性化合物を含むロゼンジ；ならびにゼラチンおよびグリセリンまたはショ糖およびアラビアゴムなどの不活性基剤中に本発明の化合物を含む香錠が挙げられる。

【0049】

非経口投与に好適な本発明の製剤は、本発明の活性化合物の滅菌水性薬剤を含むと好都合であり、この薬剤は意図する受容者の血液と等張性であることが好ましい。これらの薬剤は、皮下、静脈内、筋肉内、または皮内への注入によって投与することができる。このような薬剤は、本発明の化合物を水またはグリシン緩衝液と混合し、得られる混合を滅菌し血液と等張性にすることによって調製すると好都合である。

40

【0050】

直腸投与に好適な製剤は、単位投与量の坐剤として提供されることが好ましい。これらは、本発明の活性化合物をカカオバターなどの1種類以上の従来の固体担体と混合した後、得られた混合物を成形することによって調製することができる。

【0051】

皮膚への局所適用に好適な製剤は、軟膏、クリーム、ローション、パスタ剤、ゲル、スプレー、エアロゾル、または油剤の形態を取ることが好ましい。使用可能な担体としては、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール類、経皮吸収促進剤、およびそれらの2種類以上の組み合わせが挙げられる。

50

【0052】

経皮投与に好適な製剤は、受容者の表皮と長時間密接に接触して残留するように適合された分離したパッチとして提供することができる。経皮投与に好適な製剤は、イオン導入法（たとえば、Pharmaceutical Research 3(6):318(1986)を参照されたい）によって送達することもでき、通常は、場合によっては緩衝化された本発明の活性化合物の水溶液の形態をとることができる。好適な製剤は、クエン酸緩衝液またはビスノトリス緩衝液（pH 6）またはエタノール／水を含み、0.01～0.2Mの活性成分を含有する

【0053】

[E. 使用方法]

本明細書に記載される式の化合物以外に、本発明は有用な治療方法も提供する。たとえば、本発明は、腫瘍細胞に対する細胞毒性、抗腫瘍促進活性、抗炎症活性を誘導する方法を提供する。より詳細には、本発明は、アンドロゲン受容体アンタゴニスト活性を誘導する方法を提供する。アンドロゲン受容体アンタゴニスト活性は、アンドロゲンの関連する腫瘍または癌細胞の増殖を抑制する有用な手段である。

10

【0054】

抑制することができる癌細胞としては、皮膚癌、小細胞肺癌、睾丸癌、リンパ腫、白血病、食道癌、胃癌、大腸癌、乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌、中枢神経系癌、肝癌、および前立腺癌の細胞が挙げられる。

【0055】

本発明は、癌に罹患した被験体の癌を治療する方法も提供する。これらの被験体には、抗アンドロゲン離脱症候群に罹患した被験体も含まれる。この方法は、癌の治療に有効な量の本発明の式の化合物を被験体に投与するステップを含む。この方法は、限定するものではないが、皮膚癌、小細胞肺癌、睾丸癌、リンパ腫、白血病、食道癌、胃癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、中枢神経系癌、肝癌、および前立腺癌などの種々のガン細胞の治療に有用である。

20

【0056】

抗アンドロゲン活性を有する化合物は、脱毛症および多毛症などのアンドロゲンによって増強される毛髪の疾患の治療にも有用となる可能性を有する。抗アンドロゲン性化合物は、男性避妊の形態として治療的に有効となる場合もあり、アンドロゲンは精子形成の維持に必要であることが当業者によって一般に知られ理解されている。さらに、抗アンドロゲン活性を有する化合物は、限定するものではないが攻撃性、暴力行為、および性的攻撃などの行動障害の治療にも有用となる場合がある。抗アンドロゲン性化合物は、アンドロゲンなどのアクネの障害と関連するホルモン量の変化によるアクネの治療にも有用となりうる。

30

【0057】

本発明の方法を使用して治療することができる被験体は、典型的にはヒト被験体であるが、本発明の方法は、他の被験体、特に、限定するものではないがウマ、牛、イヌ、ウサギ、ニワトリ、ヒツジなどの哺乳動物の被験体に対する獣医学的目的にも有用となりうる。前述したように、本発明は、本明細書に記載される式の化合物またはそれらの薬学上薬学的に許容される塩を薬学的に許容される担体中に含む医薬製剤であって、限定するものではないが経口投与、直腸投与、局所投与、口腔内投与、非経口投与、筋肉内投与、皮内投与、静脈内投与、および経皮投与などのあらゆる好適な投与経路のための医薬製剤を提供する。

40

【0058】

あらゆる特定の化合物の治療的有効投与量は、化合物ごと、患者ごとによってある程度変動し、患者の症状および送達経路に依存する。一般的な提案として、約0.1～約50mg/kgの投与量が治療的に有効であり、経口および/またはエアロゾル投与にはより多くの投与量を使用することも可能である。より多くの量では毒性が懸念されるので、静脈内投与量は最大約10mg/kgなどのより少ない量に制限されることがあり、すべての重量は、塩が使用される場合には活性塩基を含めた重量を基準にして計算される。典型

50

的には、静脈内投与または筋肉内投与では約0.5mg/kg～約5mg/kgの投与量が使用される。経口投与では約10mg/kg～約50mg/kgの投与量を使用することができる。

【0059】

以下の非限定的な実施例において、本発明をより詳細に説明する。

【実施例】

【0060】

[A. 材料および方法]

化合物1～3は、2および3を微量成分として含有する市販のクルクミン（アルドリッチ）のカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、 $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ ）によって得た。
化合物39～44はアルドリッチ・インコーポレイテッド（ウィスコンシン州ミルウォーキー）より購入した。

【0061】

ジメチルクルクミン（4）。 Et_2O および MeOH 中のクルクミン（1）を、エーテル中の過剰のジアゾメタンで24時間処理した。溶媒を減圧除去し、その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびPLCにより精製して、黄色針状物の4を得た（収率19.8%）；mp129-130（ MeOH ）（Roughley et al, J.Chem.Soc.Perkin I, 2379-2388(1973)）（128-130）； ^1H NMR（300MHz, CDCl_3 ）：3.93（12H, s, $\text{OCH}_3 \times 4$ ）、5.82（1H, s, 1-H）、6.48（2H, d, 16Hz）、6.88（2H, d, $J=8\text{Hz}$ ）、7.08（2H, bs）、7.15（2H, bd）、7.61（2H, $J=16\text{Hz}$ ）； ^{13}C NMR（300MHz, CDCl_3 ）：55.9、56.0、101.3、109.8、111.1、122.0、122.6、128.1、140.4、149.2、151.0、183.2。

【0062】

ピラゾール誘導体（8）の調製。1～4をブタノールおよびエタノールに溶解した溶液に、ヒスチジンヒドラジド（1当量）、酢酸、およびp-TsOHを加えた。この溶液を24時間還流した後、溶媒を減圧除去した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびPLCにより精製した。

【0063】

化合物8。黄色粉末（収率17.5%）、mp166-168（ MeOH ）； ^1H NMR（300MHz, CDCl_3 ）：3.92（6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$ ）、3.94（6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$ ）、6.62（1H, s, 1-H）、6.86（2H, d, $J=8\text{Hz}$ ）、6.93（2H, d, $J=16\text{Hz}$ ）、7.04（2H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$ ）、7.06（2H, bs）、7.05（2H, d, $J=16\text{Hz}$ ）； ^{13}C NMR（300MHz, CDCl_3 ）：55.8、55.9、99.6、108.6、111.2、115.8、120.1、129.7、130.6、149.1、149.3； $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ の場合の分析的計算：理論：C, 66.57；H, 6.44；N, 6.75。実測：C, 66.44；H, 6.19；N, 6.27。

【0064】

モノメチルクルクミン（9）。 MeOH 中のクルクミン（1）を Et_2O 中のジアゾメタンで24時間処理した。溶媒を除去した後、その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびPLCにより精製して、黄色非晶質固体を得た（収率20%）；mp89-91、 $[\text{I}]_{\text{D}}-3.6$ （ $c=1.14, \text{CHCl}_3$ ）； ^1H NMR（300MHz, CDCl_3 ）：3.93（9H, s, $\text{OCH}_3 \times 3$ ）、5.81（1H, s, 1-H）、5.94（1H, bs, OH）、6.49（2H, bd, $J=15\text{Hz}$ ）、6.93（1H, d, $J=8\text{Hz}$ ）、6.97（1H, d, $J=8\text{Hz}$ ）、7.10（4H, m）、7.60（2H, bd, $J=15\text{Hz}$ ）；EIMS m/z 382（ M^+ ）、HRFABMS 382.1396（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）（ $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6$ で計算：382.1416）。

【0065】

1、4および10の水素化（11～18）。 EtOAc 中の出発物質の溶液に10%Pd-Cを加え、パール（Parr）装置中、 H_2 （45psi）雰囲気下で終夜振盪した。その溶液を濾過し、減圧濃縮すると、残留物が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびPLCで精製した。

【0066】

テトラヒドロクルクミン（11）。白色粉末、mp92-93（Roughley et al, J.Chem.Soc. Perkin I, 2379-2388(1973)、95-96）； ^1H NMR（300MHz, CDCl_3 ）：2.53-2.58（3H, m）、2.78-2.88（5H, m）、3.87（6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$ ）、5.43（1H, s, 1-H）、5.50（2H, s, ArOH）、6.65（2H, d, $J=8$ 50

Hz)、6.69(2H,s)、6.83(2H,d,J=8Hz);¹³CNMR(300MHz,CDCl₃): 31.3、40.4、55.8、99.8、111.0、114.3、120.8、132.6、144.0、146.4、および193.2。

【0067】

ヘキサヒドロクルクミン(12)。白色粉末、mp87-88 (Roughley,P.J. et al, J.Chem. Soc.Perkin 1, 2379-2388(1973)、78-80)、¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 1.60-1.81(2H,m)、2.53~2.97(8H,m)、3.85(6H,s,OCH₃ × 2)、4.06(1H,m,2-H)、6.70(4H,m)、6.80(2H,d,J=8Hz);¹³CNMR(300MHz,CDCl₃): 29.7、31.7、38.8、45.8、49.8、56.3、67.4、111.5、111.6、114.8、114.9、121.2、121.4、133.0、134.2、144.2、144.5、146.9、147.9、および211.9。

【0068】

オクタヒドロクルクミン(13)。無色油、¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 1.61(2H,m)、1.75(4H,m)、2.53-2.70(4H,m)、3.80(6H,s,OCH₃ × 2)、3.91(2H,brs)、6.13(2H,s,ArOH)、6.65(2H,d,J=8Hz)、6.69(2H,bs)6.82(2H,br,J=8Hz)、¹³CNMR(300MHz,アセトン-d₆)、31.1、39.8、42.6、35.6、72.0、111.0、114.3、120.6、133.6、143.6、および146.4。

【0069】

化合物14。白色粉末(収率26.0%)、mp60-61、¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 2.56(3H,m)、2.86(5H,m)、3.85(12H,s,OCH₃ × 4)、5.44(1H,s,1-H)、6.71(4H,m)、6.78(2H,br) ;C₂₃H₂₈O₆ · 1/4H₂Oの場合の分析的計算:理論:C,68.21;H,7.09。実測C,68.25;H,7.06。

【0070】

化合物15。白色粉末(収率20.0%)、mp94-95、¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 1.65-1.80(2H,m)、2.53-2.84(8H,m)、3.85(12H,s,OCH₃ × 4)、4.05(1H,bs,2'-H)、6.68-7.23(4H,m)、6.79(2H,br)。C₂₃H₃₀O₆ · 1/4H₂Oの場合の分析的計算:理論:C,67.88;H,7.55。実測C,67.73;H,7.49。

【0071】

化合物16。無色油(収率4.2%)、mp60-61、¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 1.55-1.65(4H,m)、1.73-1.82(3H,m)、2.60-2.72(3H,m)、3.86(6H,s,OCH₃ × 2)、3.87(8H,bs,OCH₃ × 2,2,2'-H)、6.72-6.78(4H,m)、6.79(2H,br)、7.27(2H,s,OH × 2)、EIMS_{m/z}:404(M⁺)、HRFAB-MS_{m/z}404.219070(M+H)⁺(C₂₃H₃₂O₆で計算:404.2198891)。

【0072】

化合物17。無色油(収率5.9%)、¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 1.10(3H,d)、1.80(1H,m)、2.43-2.82(8H,m)、3.86(6H,s,OCH₃ × 2)、3.87(6H,s,OCH₃ × 2)、3.94(1H,bs,2'-H)⁺70-6.78(6H,m)、EIMS_{m/z}416(M⁺)。

【0073】

化合物18。無色油(収率6.95%)、¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 0.95(3H,d,1-CH₃)、1.52(1H,m)、1.84(2H,m)、2.67(6H,m)、3.83(14H,bs,OCH₃ × 4,2,2'-H)、6.78(6H,m);EIMS_{m/z}:418(M⁺)、HRFAB-MS_{m/z}418.236618(M+H)⁺(C₂₄H₃₄O₆で計算:418.2355392)。

【0074】

19および20の調製。アセトン(20mL)中のクルクミン(1, 100mg、0.81mmol)と、クロロ酢酸メチル(2mL)と、NaI(20mg)との混合物に無水炭酸カリウム(176mg)を加え、攪拌しながら24時間還流した。濾過し、溶媒を除去した後、その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、対応するメチルアセテート19および20を得た。

【0075】

化合物19: 黄色粉末(収率20.0%)、mp60-61、mp66-67、[]_D-2.4(c=2.08,CHCl₃);¹H NMR(300MHz,アセトン-d₆): 3.73(3H,s,-COOCH₃)、3.86(6H,s,OCH₃ × 2)、4.79(2H,s,0-CH₂-COO)、5.99(1H,s,1-H)、6.70および6.73(どちらも1H,d,J=15.3Hz)、6.88(1H,d,J=8Hz)、6.94(1H,d,J=8Hz)、7.17(2H,m)、7.33(2H,m)、7.59および7.61(どちらも1H,d,J=15.3Hz)、¹³CNMR(300MHz,CDCl₃): 51.8、55.9、55.9、65.9、101.4、111.2、111.6、114.3、115.9、121.8、122.6、123.0、123.5、127.6、128.7、129.8、140.3、141.3、148.4、149.8、150.0、150.4、169.4、183.4、184.6;C₂₄H₂₄O₈ · 3/4H₂Oの場合の分析的計算:理論:

10

20

30

40

50

C,63.50;H,5.66。実測C,63.53;H,5.65。

【0076】

化合物20：黄色粉末(収率20.0%)、mp141-142 (MeOH)、 $[\eta]_D$ -0.29($c=5.86, \text{CHCl}_3$)；¹H NMR(300MHz, CDCl₃)：3.80(6H, s)、3.93(6H, s)、4.73(4H, s, O-CH₂-COO₂ × 2)、5.82(1H, s, 1-H)、6.50(2H, d, J=16Hz)、6.79(2H, d, J=8Hz)、7.09(4H, bs)、7.58(2H, d, J=16Hz)、¹³C NMR(300MHz, CDCl₃) δ 52.3、56.0、66.0、101.4、110.7、113.6、122.0、122.7、129.5、140.1、149.0、149.7、169.0、183.1; C₂₇H₂₈O₁₀ · 1/2H₂Oの場合の分析的計算:理論:C,62.18; H,5.60。実測C,62.31;H,5.57。

【0077】

化合物21：黄色非晶質固体(収率3.0%)、¹H NMR(300MHz, CDCl₃)：2.58(2H, m)、2.95(2H, m)、7.12(2H, d, J=15Hz)、7.40(6H, m)、7.60(4H, m)、7.81(2H, d, J=15Hz)、12.65(1H, bs); C₂₂H₂₀O₄の場合の分析的計算:理論:C,75.84、H,5.79。実測C,75.56、H,5.74。

【0078】

化合物22：黄色非晶質固体(収率25.0%)、C₂₆H₂₈O₈の場合の分析的計算:理論:C,66.66、H,6.02。実測C,66.38、H,6.16。

【0079】

化合物23：黄色粉末(収率45.0%)、mp144-146 (MeOH) (Pedersen et al, Liebigs Ann. Chem. 1557-1569(1985)、71-73 (CH₂Cl₂)) C₂₄H₂₆O₈ · 2 · 1/2H₂Oの場合の分析的計算:理論:C,59.87;H,5.23。実測C,59.94;H,5.11。

【0080】

1～4、10～13、22、および23の構造は、文献に報告されているそれらの物理的スペクトルデータと比較することによって確認した。Pedersen et al, Liebigs Ann. Chem. 1557-1569(1985)、Roughley et al, J. Chem. Soc. Perkin I, 2379-2388(1973)。

【0081】

[B. DHTが媒介する転写活性の抑制]

細胞培養およびトランスフェクション。ヒト前立腺癌DU145およびPC-3の細胞を、ペニシリン(25単位/mL)、ストレプトマイシン(25μg/mL)、および10%ウシ胎児血清(FCS)を含有するダルベッコの最小必須培地(DMEM)中に維持した。AR転写促進アッセイの場合、PC-3細胞にAR発現プラスミドおよびレポーター遺伝子をトランスフェクトした。内因性ARコアクチベーター量が少ないため、DU-145細胞には、ARおよびARA70の発現プラスミド、およびレポーター遺伝子をトランスフェクトした。これらの条件は、前述のMiyamoto et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 7379-7384(1998)に記載のもののわずかな修正を加えたものに従った。

【0082】

トランスフェクションは、製造元の手順に従ってスーパーフェクト(SuperFect)キット(キアゲン(Qiagen)、カリフォルニア州チャッツワース(Chatsworth, CA))を使用して実施した。簡潔に述べると、トランスフェクションの前に、 1×10^5 個の細胞を35mmの皿の上に24時間置き、続いてMMTV-LTRプロモーターおよびAR-結合要素を含有するレポータープラスミドMMTV-ルシフェラーゼを、AR発現プラスミド(野生型または突然変異体)またはpSG5ARA70と同時トランスフェクトした。トランスフェクション効率の内部標準としてPRL-TKを使用した。すべての転写活性アッセイにおいて、pSG5を使用してDNAの全量を3.0gに調整した。2時間のトランスフェクションの後、培地を、活性炭で血清を除去したDMEM-10%の培地に交換し、14～16時間後、細胞をDHT、抗アンドロゲン、または試験化合物で処理した。さらに14～16時間後、細胞を収集し、ルシフェラーゼアッセイ(プロメガ(Promega)、デュアル・ルシフェラーゼ・アッセイ・システム(Dual Luciferase Assay System)、ウィスconsin州マディソン(Madison, WI))でルシフェラーゼ活性を調べた。データは、内部陽性対照のルシフェラーゼと比較した相対的ルシフェラーゼ活性で表した。

【0083】

[C. 結果および考察]

10

20

30

40

50

この研究の目的は、新規クルクミン類似体の抗アンドロゲン受容体アンタゴニスト活性を調べることであった。新規クルクミン類似体の合成、ならびに抗アンドロゲン受容体アンタゴニストおよび抗癌剤としての評価について本明細書で報告する。

【0084】

44種類のクルクミン誘導体(1~44)について、2種類の異なるヒト前立腺癌細胞のPC-3およびDU-145を使用してARに対するアンタゴニスト活性を試験した(図3A~C)。親化合物のクルクミン(1)はすべての場合で不活性であった。しかし、ジメチル化クルクミン(4)は、野生型ARをトランスフェクトしたPC-3細胞で分析した場合に顕著なアンタゴニスト活性を示し(DHTに誘導されたAR活性が70%低下)、HF(DHTに誘導されたAR活性が16%低下、図3A)よりも強力であった。化合物4は、突然変異型LNCaP ARおよびARA70をトランスフェクトしたDU-145細胞で分析した場合に最高のアンタゴニスト活性も示し(DHTに誘導されたAR活性が45%低下した、図3B)、これより化合物4は、正常および突然変異の両方のARに対して有効なアンタゴニストであることが分かる。

【0085】

この一連の化合物におけるARアンタゴニスト活性に対する構造的必要条件を調べるために、構造-活性の関係(SAR:structure-activity relationship)の研究を、PC-3細胞アッセイ系で実施した。4と比較すると、モノメチル化クルクミン(9)は、1つのベンゼン環のp位において1つのO-メチル基を欠いており、4よりもはるかに活性が低かった(図3B)。したがって、4のビス(3,4-ジメトキシフェニル)基は、活性にとって重要である。4のC-4にメチル基を導入すると(10)、活性が低下した(図3B)。4の水素化によって得られた化合物14および15は、DHTに誘導されたAR活性が18%低下しHFと同等の活性であったが、4と比較すると遙かに活性が低かった(図3A)。4の-ジケトン部分を対応するピラゾール誘導体8に転化させると、活性が大きく低下した。さらに、4に見られるビスアリール基を含有するが共役二重結合は含まない1,3-ビス(3,4-ジメトキシフェニル)-1,3-プロパンジオン(39)は4よりも活性が低く(図3Aおよび3B)、これより共役二重結合も4の活性に寄与していることがわかる。これらの結果から、ビス(3,4-ジメトキシフェニル)基および共役-ジケトン部分が、活性にとって非常に重要であると思われる。

【0086】

図3Cのデータは、ある程度異なる細胞アッセイ系を示しており、これは野生型ARおよびARA70をトランスフェクトしたDU-145細胞で抗アンドロゲン活性を分析した。化合物4、20、22、23、および39は、このアッセイ系においてHFと同等またはより強い抗アンドロゲン活性を示した。化合物20および22はほぼ同じ効力であり(それぞれ54%および53.8%の低下)、4(49.9%)よりもわずかに活性が高かった。クルクミン(1)自体は活性でないため、フェノール性ヒドロキシルへのメトキシカルボニルメチル基の導入(20)、またはC-4におけるエトキシカルボニルエチル基の導入(22)が、野生型ARおよびARA70の存在するDU-145細胞中での抗AR活性に大きく寄与した。

【0087】

この研究では、フルオロジアリールヘプタノイド24~29および環状ジアリールヘプタノイド30~38の抗アンドロゲン活性も調べた。化合物24~29は両方のベンゼン環上にフッ素またはトリフルオロメチル置換基を有するが、弱い活性を示すか、不活性であった。環状ジアリールヘプタノイド30~38の中で、化合物30は最も活性が高く、HFとほぼ同等の活性であった(図3Aおよび3C)。残りの環状ジアリールヘプタノイドは弱いアンタゴニスト活性を示した。

【0088】

結論として、多数のクルクミン類似体を調製し、ヒト前立腺癌細胞株を使用する3種類

10

20

30

40

50

の異なるアッセイ条件でそれらの潜在的な抗アンドロゲン活性を評価した。化合物 4 はすべてのアッセイで有望な抗アンドロゲン活性を示した。化合物 4、20、22、23、および 39 は新しい部類の抗アンドロゲン剤として同定された。SAR の研究から、ビス(3,4-ジメトキシフェニル)部分、共役-ジケトン、および C-4 位におけるエトキシカルボニルエチル基がアンタゴニスト活性において重要な役割を果たすことが分かった。

【0089】

以上が本発明の説明であり、これらは本発明を限定するために構成されたものではない。本発明は、請求項、およびそれらに含まれるべき請求項の同等物によって限定される。

【0090】

【表 1】

新規化合物の元素分析データ

| 化合物 | | 計算 | | | 実測 | | |
|-----|------------------------------------|-------|------|------|-------|------|------|
| 式 | | C | H | N | C | H | N |
| 8 | $C_{23}H_{24}N_2O_4 \cdot 1/4H_2O$ | 66.57 | 6.44 | 6.75 | 66.44 | 6.19 | 6.27 |
| 14 | $C_{23}H_{28}O_6 \cdot 1/4H_2O$ | 68.21 | 7.09 | — | 68.25 | 7.06 | — |
| 15 | $C_{23}H_{30}O_6 \cdot 1/4H_2O$ | 67.88 | 7.55 | — | 67.73 | 7.49 | — |
| 19 | $C_{24}H_{24}O_8 \cdot 3/4H_2O$ | 63.50 | 5.66 | — | 63.53 | 5.65 | — |
| 20 | $C_{27}H_{28}O_{10} \cdot 1/2H_2O$ | 62.18 | 5.60 | — | 62.31 | 5.57 | — |
| 21 | $C_{22}H_{20}O_4$ | 75.84 | 5.79 | — | 75.56 | 5.74 | — |

【図面の簡単な説明】

【0091】

【図 1】クルクミン類似体(1~20)の構造を示している。

【図 2】クルクミン類似体(21~44)の構造を示している。

【図 3 A】ヒドロキシフルタミド(HF)および選択された化合物による、DHTが媒介するMMTVの転写のAR活性の抑制を示している。

【図 3 B】ヒドロキシフルタミド(HF)および選択された化合物による、DHTが媒介するMMTVの転写のAR活性の抑制を示している。

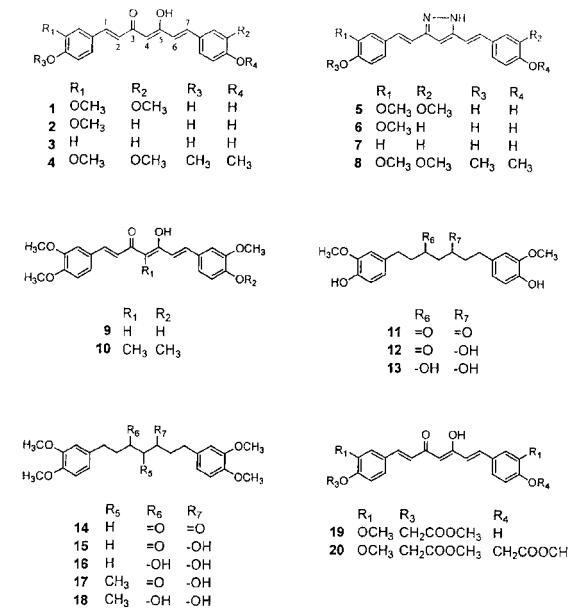
【図 3 C】ヒドロキシフルタミド(HF)および選択された化合物による、DHTが媒介するMMTVの転写のAR活性の抑制を示している。

10

20

30

【図1】



【図2】

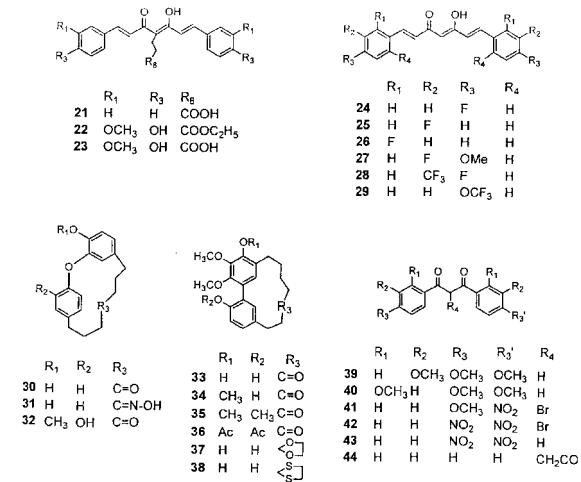
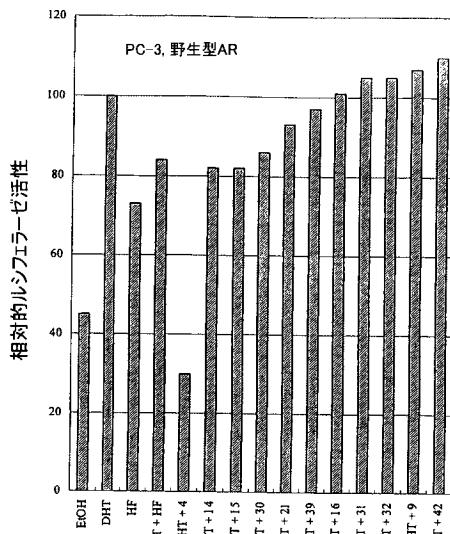


Figure 2

Figure 1

【図3A】



【図3B】

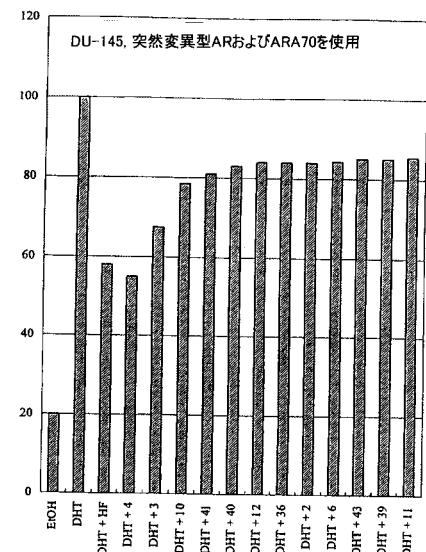


Figure 3A

Figure 3B

【図3C】

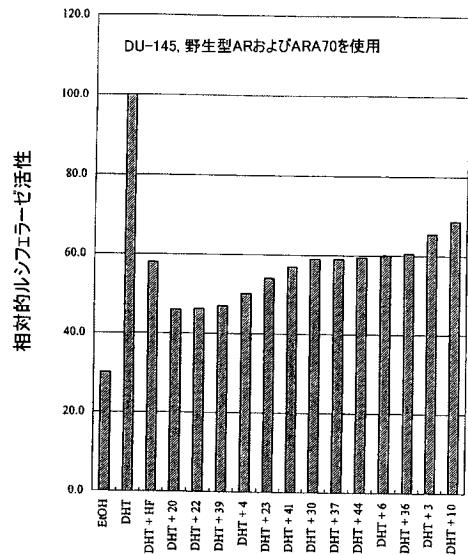


Figure 3C

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I |
|-------------|--------|-------------------------------|
| A 6 1 P | 17/14 | (2006.01) A 6 1 P 17/14 |
| A 6 1 P | 25/02 | (2006.01) A 6 1 P 25/02 |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) A 6 1 P 35/00 |
| A 6 1 P | 35/02 | (2006.01) A 6 1 P 35/02 |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1 |
| C 0 7 C | 59/90 | (2006.01) C 0 7 C 59/90 |
| C 0 7 C | 69/738 | (2006.01) C 0 7 C 69/738 Z |

(73)特許権者 505212094

アンドロサイエンス コーポレイション
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92121, サンディエゴ、スイート エフ、フリントコート アヴェニュー 11175

(74)代理人 100099623

弁理士 奥山 尚一

(74)代理人 100096769

弁理士 有原 幸一

(74)代理人 100107319

弁理士 松島 鉄男

(74)代理人 100114591

弁理士 河村 英文

(74)代理人 100154298

弁理士 角田 恭子

(72)発明者 リー, クオ シュン

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 27517-9126, チャペル・ヒル, グレイ・プラフ・トレイル 1428

(72)発明者 石田 順子

東京都世田谷区上用賀 1-18-22-205

(72)発明者 オオツ, ヒロナリ

大阪府堺市中百舌鳥町 2-11-2-703

(72)発明者 ワン, フイ カン

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 27516, チャペル・ヒル, ケニルワース・プレイス 105

(72)発明者 糸川 秀治

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 27514, チャペル・ヒル, エアポート・ロード 600, アパートメント 204

(72)発明者 チャン, チョンシャン

アメリカ合衆国ニューヨーク州 14534, ピッツフォード, サンディ・レイン 19

(72)発明者 シー, チャールズ・シー・ワイ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 92075, ソラナ・ビーチ, サンタ・マデラ・コート 112

9

審査官 藤原 浩子

(56)参考文献 国際公開第 2004 / 080396 (WO, A1)

特表 2006-510647 (JP, A)

特開 2000-258904 (JP, A)

特開平 07-165724 (JP, A)

国際公開第01/030335 (WO, A1)
国際公開第99/022728 (WO, A1)
国際公開第01/000201 (WO, A1)
Cancer Letters, 2002年, 184(1), p.89-96
Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions. 1, 1973年, (20), p.2379-2388
Annals of the New York Academy of Sciences, 2000年, Vol.889, p.1-13
Journal of Medicinal Chemistry, 2002年, 45(23), p.5037-5042
Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 2000年, 43, p.883-889
Cancer Letters, 2000年, 159(2), p.135-140
Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2002年, 10(11), p.3481-3487
Proceedings of the Academy of Environmental Biology, 1994年, 3(2), p.125-129
Indian Journal of Medical Research, 1982年, 75(April), p.574-578
Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry, 1998年, 28(8), p.1313-1325
Acta Chemica Scandinavica, Series B: Organic Chemistry and Biochemistry, 1986年, B40(6), p.420-429
Liebigs Annalen der Chemie, 1985年, (8), p.1557-1569
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1992年, 40(4), p.1047-1049
Anti-Cancer Drug Design, 2001年, 16(6), p.261-270

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

CA/REGISTRY(STN)