(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2006-526025
(P2006-526025A)
(43)公表日　平成18年11月16日(2006.11.16)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07J 1/00	(2006.01)	C07J	1/00	CSP	4C086
C07J 13/00	(2006.01)	C07J	13/00		4C091
C07J 3/00	(2006.01)	C07J	3/00		
A61P 9/00	(2006.01)	A61P	9/00		
A61P 27/02	(2006.01)	A61P	27/02		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 109 頁）　最終頁に続く

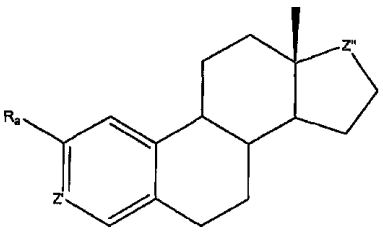
(21)出願番号　特願2006-514998 (P2006-514998)
(86)(22)出願日　平成16年5月28日 (2004.5.28)
(85)翻訳文提出日　平成18年1月30日 (2006.1.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/016831
(87)国際公開番号　WO2005/030120
(87)国際公開日　平成17年4月7日 (2005.4.7)
(31)優先権主張番号　60/474,288
(32)優先日　平成15年5月28日 (2003.5.28)
(33)優先権主張国　米国(US)

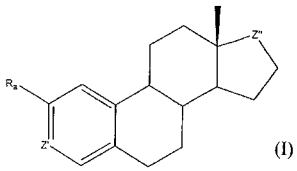
(71)出願人　500523928
エントレメッド　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　メリーランド　２０８５０　ロックビル　メディカル　センター　ドライブ　９６４０
(74)代理人　100100549
弁理士　川口　嘉之
(74)代理人　100090516
弁理士　松倉　秀実
(74)代理人　100106622
弁理士　和久田　純一
(74)代理人　100089244
弁理士　遠山　勉

最終頁に続く

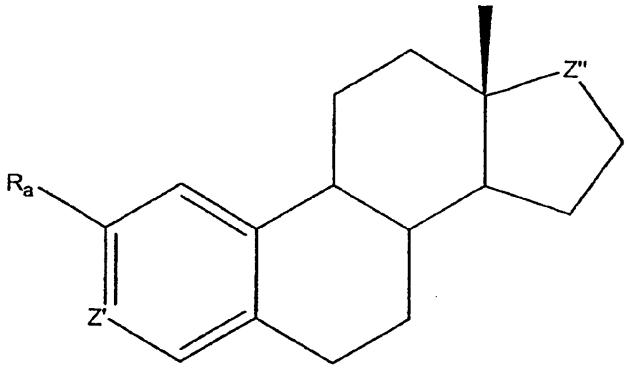
(54)【発明の名称】抗血管新生剤

(57)【要約】
一般式（Ｉ）（式中、可変要素は明細書中で定義される）で表される化合物を投与することによって望ましくない血管新生を特徴とする哺乳類疾患を治療するための組成物および方法。


(I)

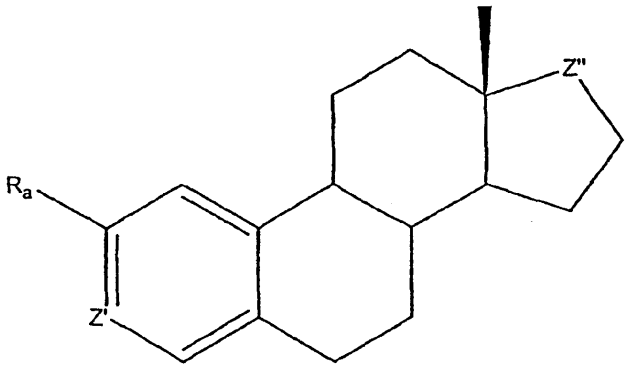

(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記の一般式：
【化１】



式中、R_aは、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ’は、＞Ｃ－Ｆ、＞Ｃ－ＮＨ$_2$、＞ＣＣＯＮＨ$_2$、＞Ｃ－ＮＨＣＯＨ、＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$または＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$から選択され、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択されるが、但し、Ｚ’が＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$であり、かつＺ”が＞Ｃ（Ｈ$_2$）または＞Ｃ＝Ｏである場合、R_aは、－ＯＣＨ$_3$でも－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$でもない

で表される化合物。
【請求項２】
ヒトまたは動物において血管新生を阻害する方法であって、血管新生を阻害する量の下記一般式：
【化２】



式中、R_aは、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ’は、＞Ｃ－Ｆ、＞Ｃ－ＮＨ$_2$、＞ＣＣＯＮＨ$_2$、＞Ｃ－ＮＨＣＯＨ、＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$または＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$から選択され、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択されるが、但し、Ｚ’が＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$であり、かつＺ”が＞Ｃ（Ｈ$_2$）または＞Ｃ＝Ｏである場合、R_aは、－ＯＣＨ$_3$でも－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$でもない

で表される化合物を、該ヒトまたは動物へ投与することを含む方法。
【請求項３】
前記血管新生を阻害する量の前記化合物は、血管新生の影響を阻害するために、前記ヒト又は動物に対して、１日の単位量、１日の単位量未満の量、又はそれを適当に分割した任意の量で投与されることを特徴とする、請求項２に記載の方法。

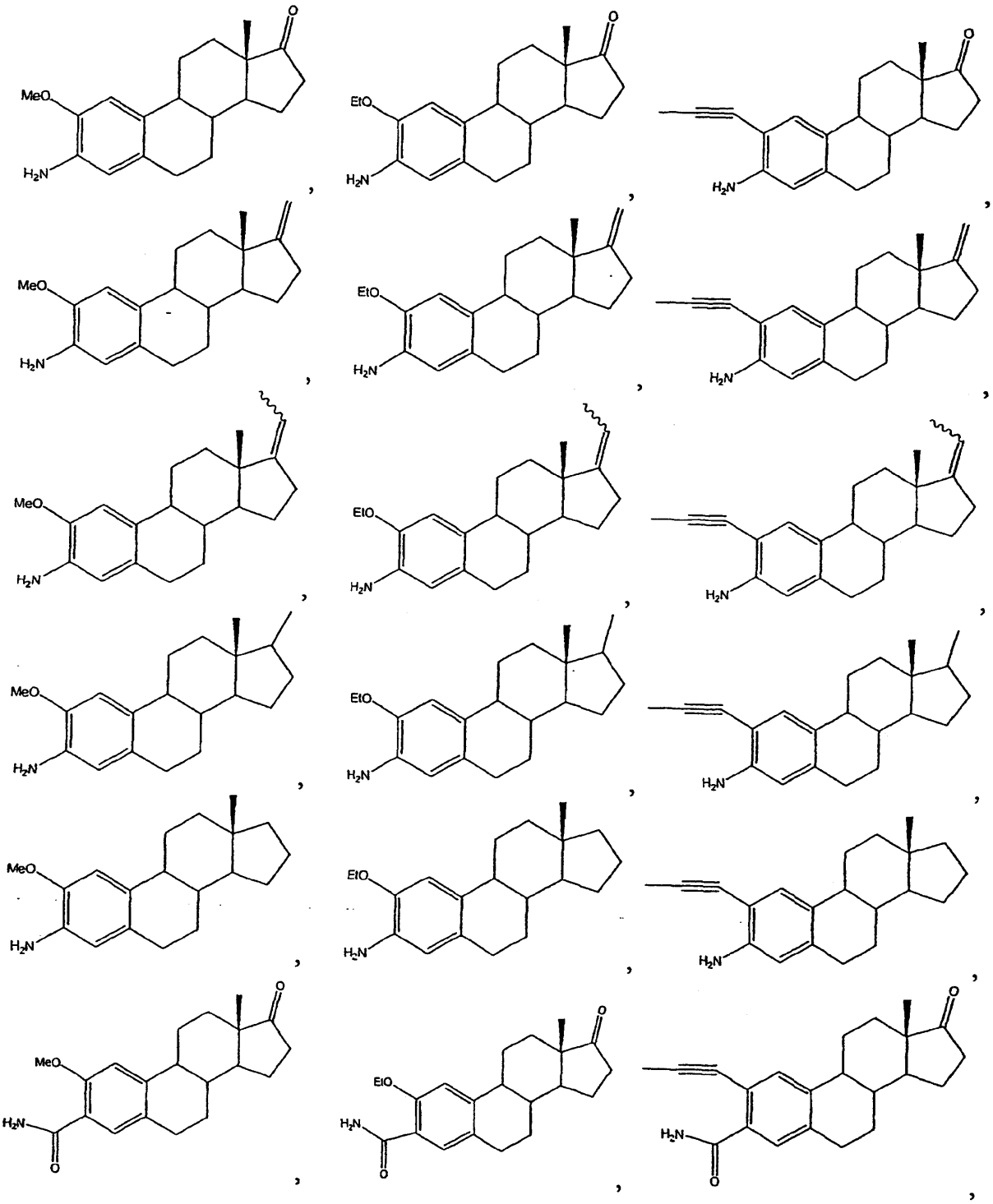
【請求項４】
投与される前記化合物の量は、およそ０．１～およそ３００ｍｇ／ｋｇ／日である、請求項２に記載の方法。
【請求項５】
投与される前記化合物の量は、およそ０．５～およそ５０ｍｇ／ｋｇ／日である、請求項２に記載の方法。
【請求項６】
投与される前記化合物の量は、およそ１～およそ１０ｍｇ／ｋｇ／日である、請求項２に記載の方法。
【請求項７】
前記化合物は、経口、非経口、経皮、局所、静脈内、皮下、筋内、皮内、点眼、硬膜外、気管内、舌下、口腔、直腸、膣内、経鼻または吸入投与されることを特徴とする、請求項２に記載の方法。
【請求項８】
前記化合物は、酸化防止剤、緩衝剤、静菌薬、液体キャリア、溶質、懸濁剤、増粘剤、着香料、ゼラチン、グリセリン、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤、分散剤、生分解性ポリマー又はそれらの任意の組合せから選択される添加剤を含む組成物として投与される、請求項２に記載の方法。
【請求項９】
前記化合物は、錠剤、カプセル、トローチ剤、カシェ剤、溶液、懸濁液、エマルジョン、粉末、エーロゾル、坐剤、スプレー、芳香錠、軟膏、クリーム、ペースト、発泡体、ジェル、タンポン、ペッサリー、顆粒、ボーラス、うがい薬または経皮パッチの形態で投与される、請求項２に記載の方法。
【請求項１０】
前記血管新生は、糖尿病性網膜症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項１１】
前記血管新生は、未熟児網膜症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項１２】
前記血管新生は、角膜移植片拒絶に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項１３】
前記血管新生は、血管新生緑内障に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項１４】
前記血管新生は、水晶体後線維増殖症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項１５】
前記血管新生は、流行性角結膜炎に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項１６】
前記血管新生は、ビタミンＡ欠乏症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項１７】
前記血管新生は、コンタクトレンズの過剰装着に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項１８】
前記血管新生は、アトピー性角膜炎に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項１９】
前記血管新生は、上輪部角膜炎に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項２０】
前記血管新生は、翼状片乾性角膜炎に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項２１】
前記血管新生は、シェーグレン症候群に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項２２】
前記血管新生は、酒さ性挫瘡に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項２３】

前記血管新生は、フリクテン症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項２４】
前記血管新生は、梅毒に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項２５】
前記血管新生は、ミコバクテリア感染に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項２６】
前記血管新生は、脂質変性に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項２７】
前記血管新生は、化学的熱傷に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項２８】
前記血管新生は、細菌性潰瘍に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項２９】
前記血管新生は、真菌性潰瘍に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項３０】
前記血管新生は、単純ヘルペス感染に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項３１】
前記血管新生は、帯状ヘルペス感染に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項３２】
前記血管新生は、原生動物感染に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項３３】
前記血管新生は、カポジ肉腫に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項３４】
前記血管新生は、モーレン潰瘍に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項３５】
前記血管新生は、テリエン周辺角膜変性に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項３６】
前記血管新生は、辺縁潰瘍性角膜炎に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項３７】
前記血管新生は、外傷に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項３８】
前記血管新生は、慢性関節リウマチに関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項３９】
前記血管新生は、全身性狼瘡に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項４０】
前記血管新生は、多発性動脈炎に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項４１】
前記血管新生は、ヴェーゲナー肉芽腫症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項４２】
前記血管新生は、強膜炎に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項４３】
前記血管新生は、スティーヴンズ－ジョンソン疾患に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項４４】
前記血管新生は、放射状角膜切開に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項４５】
前記血管新生は、黄斑変性に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項４６】
前記血管新生は、鎌状赤血球貧血に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項４７】
前記血管新生は、サルコイドに関連する、請求項２に記載の方法。

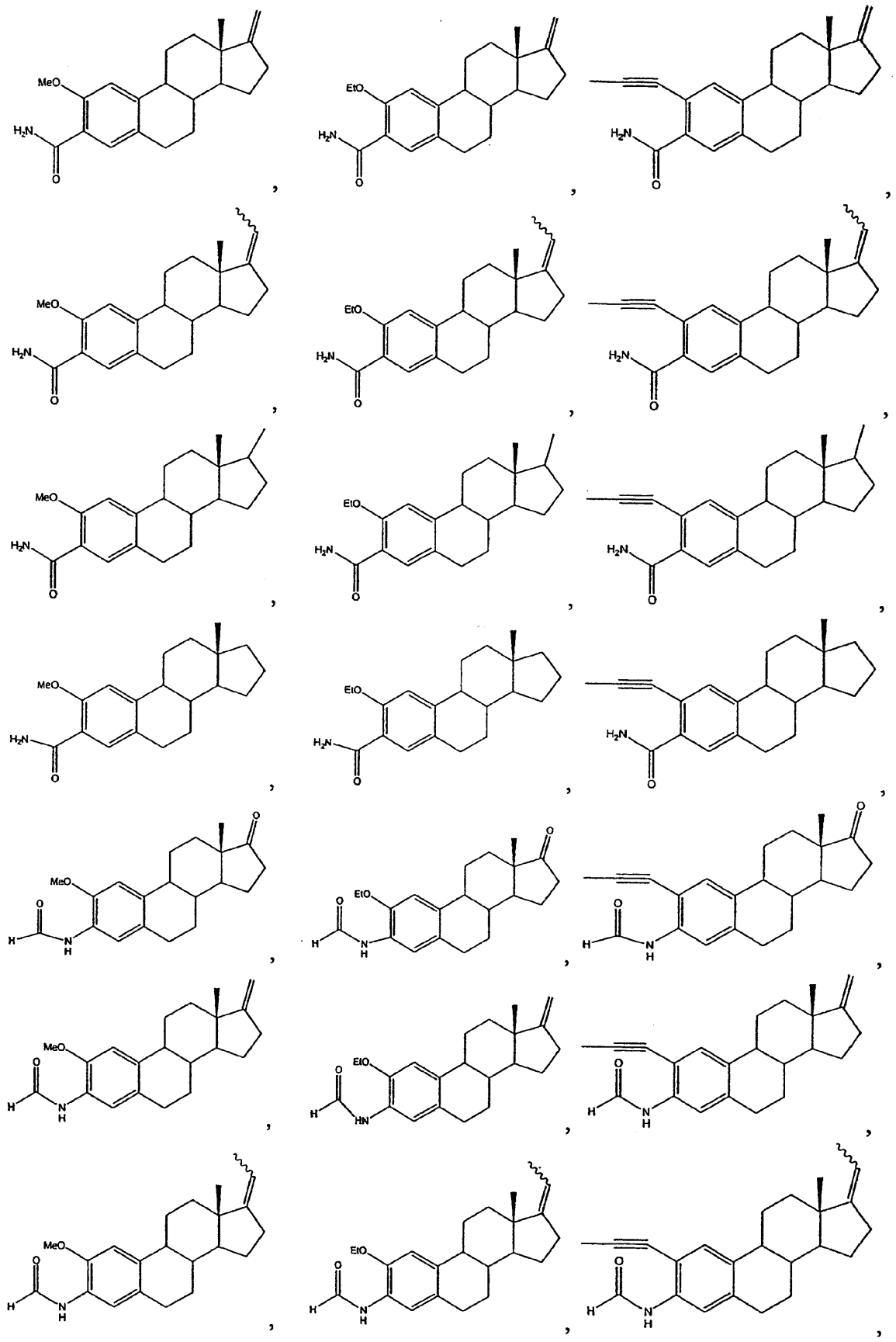
【請求項４８】
前記血管新生は、弾性線維性仮性黄色腫に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項４９】
前記血管新生は、パジェット病に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項５０】
前記血管新生は、静脈閉塞症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項５１】
前記血管新生は、動脈閉塞症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項５２】
前記血管新生は、頸動脈閉塞性疾患に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項５３】
前記血管新生は、慢性ブドウ膜炎に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項５４】
前記血管新生は、慢性硝子体炎に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項５５】
前記血管新生は、ライム病に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項５６】
前記血管新生は、イールズ病に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項５７】
前記血管新生は、ベーチェット病に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項５８】
前記血管新生は、近視に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項５９】
前記血管新生は、視窩に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項６０】
前記血管新生は、シュタルガルト病に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項６１】
前記血管新生は、扁平部炎に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項６２】
前記血管新生は、慢性網膜剥離に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項６３】
前記血管新生は、過粘稠度症候群に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項６４】
前記血管新生は、トキソプラズマ症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項６５】
前記血管新生は、レーザー照射後の合併症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項６６】
前記血管新生は、線維性血管組織または線維組織の異常増殖に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項６７】
前記血管新生は、血管腫に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項６８】
前記血管新生は、オースラー－ウェーバー－ランデュ病に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項６９】
前記血管新生は、固形腫瘍に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項７０】
前記血管新生は、血液性の腫瘍に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項７１】
前記血管新生は、後天性免疫不全症候群に関連する、請求項２に記載の方法。

【請求項７２】
前記血管新生は、眼の血管新生疾患に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項７３】
前記血管新生は、加齢性黄斑変性に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項７４】
前記血管新生は、変形性関節症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項７５】
前記血管新生は、慢性炎症により引き起こされる疾患に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項７６】
前記血管新生は、クローン病に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項７７】
前記血管新生は、潰瘍性大腸炎に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項７８】
前記血管新生は、横紋筋肉腫に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項７９】
前記血管新生は、網膜芽細胞腫に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項８０】
前記血管新生は、ユーイング肉腫に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項８１】
前記血管新生は、神経芽細胞腫に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項８２】
前記血管新生は、骨肉腫に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項８３】
前記血管新生は、白血病に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項８４】
前記血管新生は、乾癬に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項８５】
前記血管新生は、アテローム性動脈硬化症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項８６】
前記血管新生は、類天疱瘡に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項８７】
前記血管新生は、網膜炎または脈絡膜炎を引き起こす感染に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項８８】
前記血管新生は、推定眼ヒストプラスマ症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項８９】
前記血管新生は、ベスト病に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項９０】
前記血管新生は、増殖性硝子体網膜症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項９１】
前記血管新生は、バルトネラ症に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項９２】
前記血管新生は、聴神経腫に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項９３】
前記血管新生は、神経線維腫に関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項９４】
前記血管新生は、トラコーマに関連する、請求項２に記載の方法。
【請求項９５】
前記血管新生は、化膿性肉芽腫に関連する、請求項２に記載の方法。

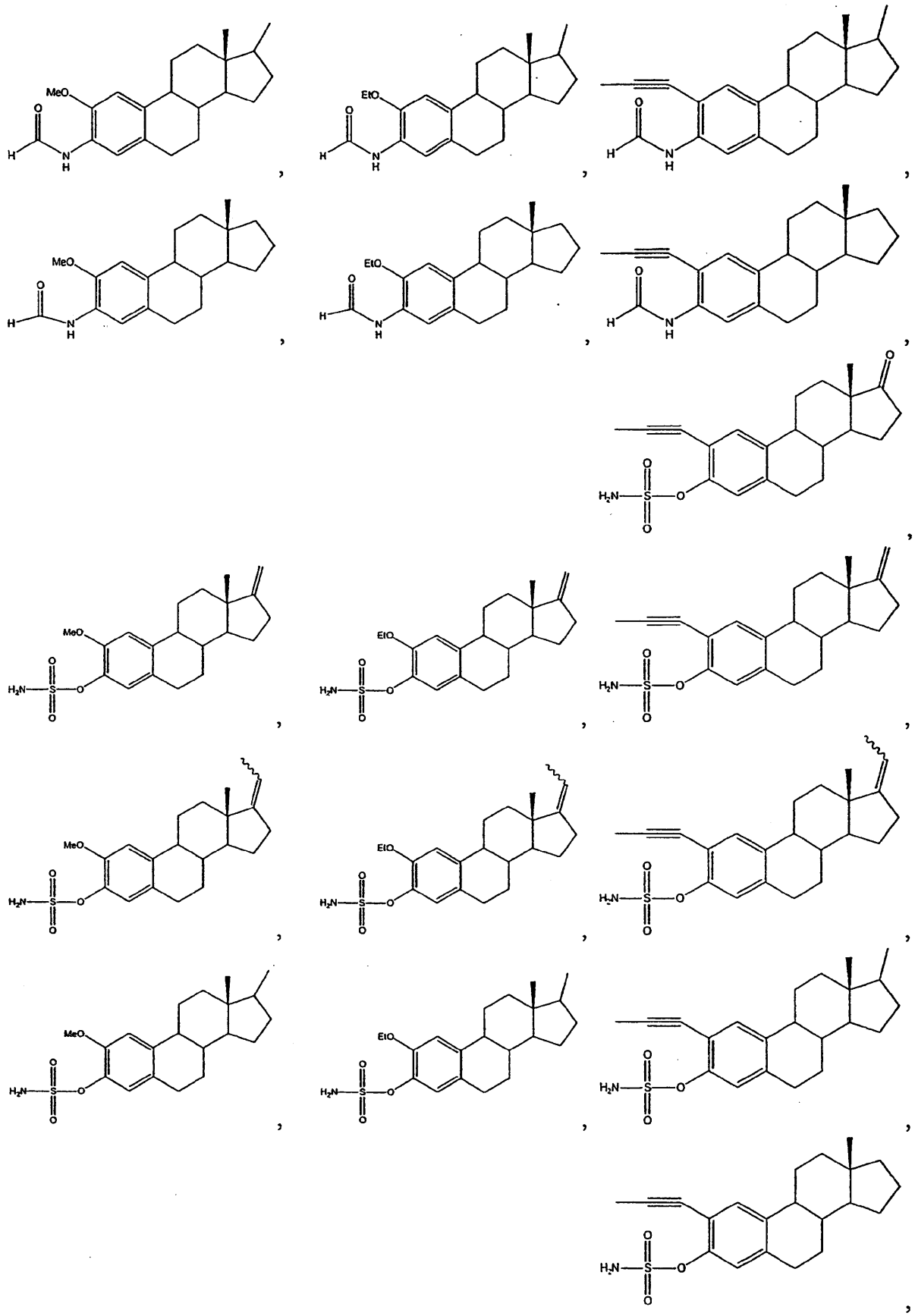
【請求項９６】
ヒトまたは動物において眼の状態を治療する方法であって、下記の化学式：
【化３】



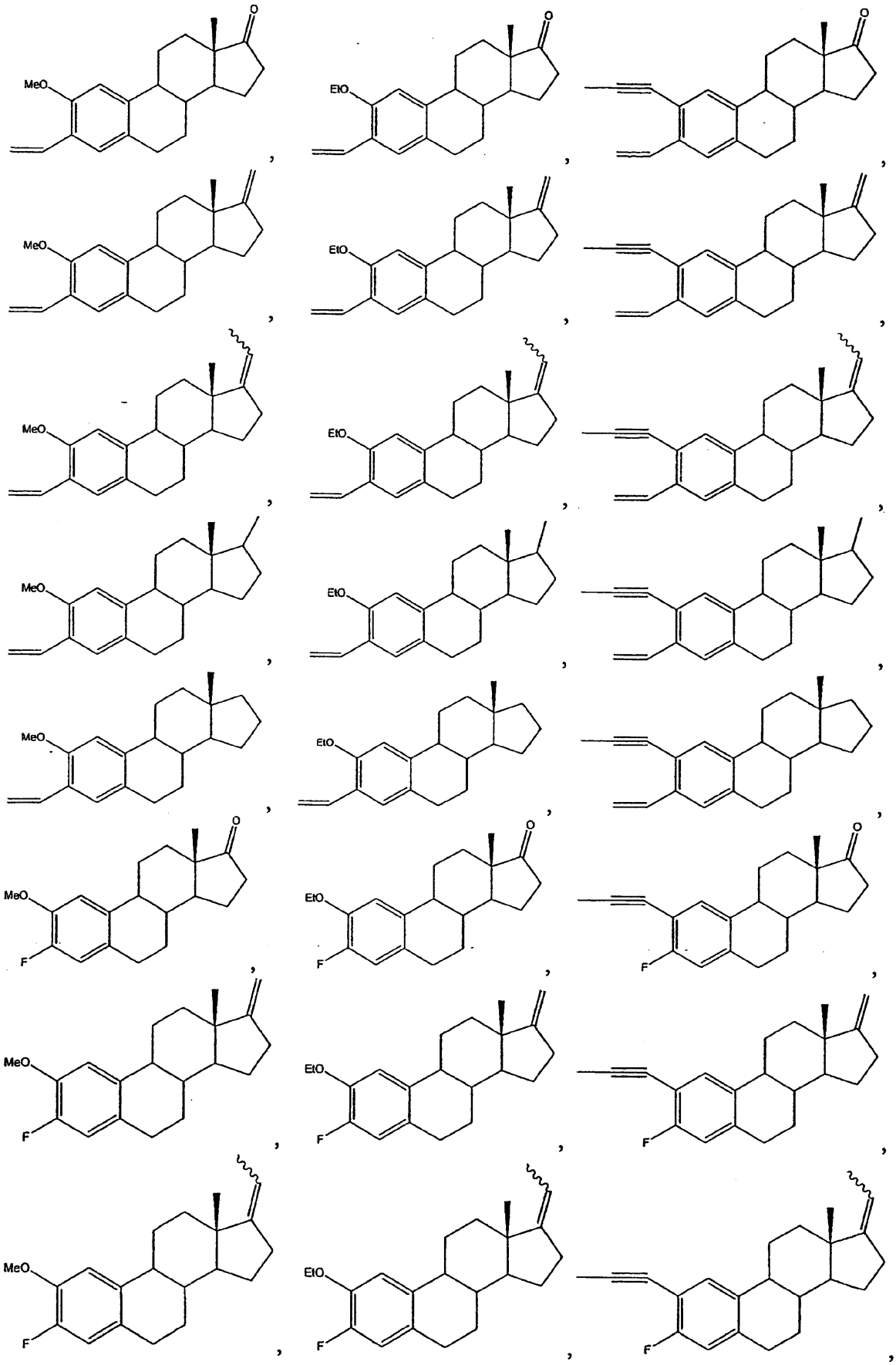
【化４】



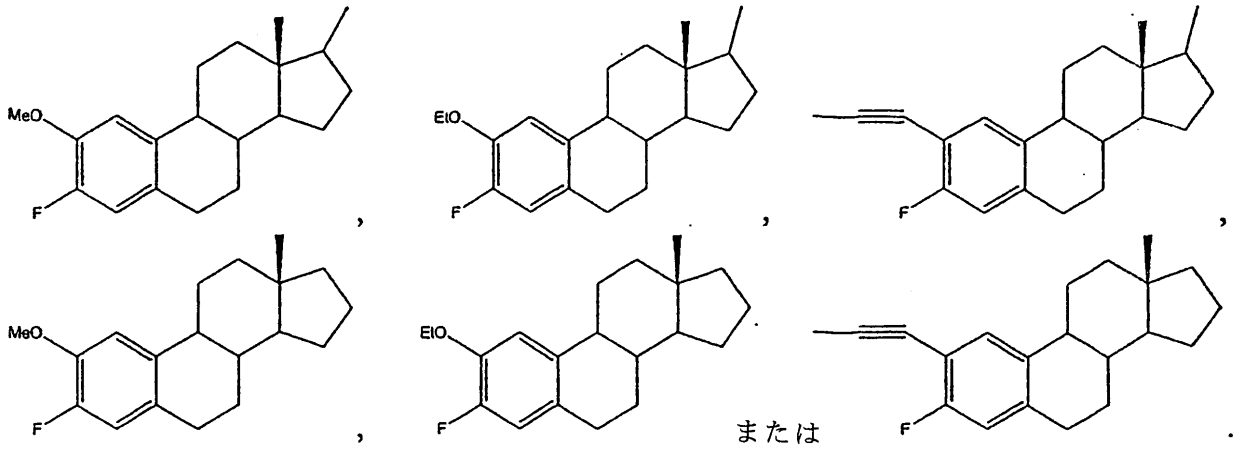
【化５】



【化６】



【化７】



または

で表される化合物を前記ヒトまたは動物へ投与することを含む方法。

【請求項９７】
前記眼の状態は、眼の新生血管疾患である、請求項９６に記載の方法。

【請求項９８】
前記眼の状態は、糖尿病性網膜症である、請求項９６に記載の方法。

【請求項９９】
前記眼の状態は、未熟児網膜症である、請求項９６に記載の方法。

【請求項１００】
前記眼の状態は、黄斑変性である、請求項９６に記載の方法。

【請求項１０１】
前記眼の状態は、角膜移植片拒絶である、請求項９６に記載の方法。

【請求項１０２】
前記眼の状態は、血管新生緑内障である、請求項９６に記載の方法。

【請求項１０３】
前記眼の状態は、水晶体後線維増殖症である、請求項９６に記載の方法。

【請求項１０４】
前記眼の状態は、流行性角結膜炎である、請求項９６に記載の方法。

【請求項１０５】
前記眼の状態は、コンタクトレンズの過剰装着に起因する、請求項９６に記載の方法。

【請求項１０６】
前記眼の状態は、アトピー性角膜炎である、請求項９６に記載の方法。

【請求項１０７】
前記眼の状態は、上輪部角膜炎である、請求項９６に記載の方法。

【請求項１０８】
前記眼の状態は、翼状片乾性角膜炎である、請求項９６に記載の方法。

【請求項１０９】
前記眼の状態は、近視である、請求項９６に記載の方法。

【請求項１１０】
前記眼の状態は、慢性網膜剥離である、請求項９６に記載の方法。

【請求項１１１】
前記眼の状態は、視窩である、請求項９６に記載の方法。

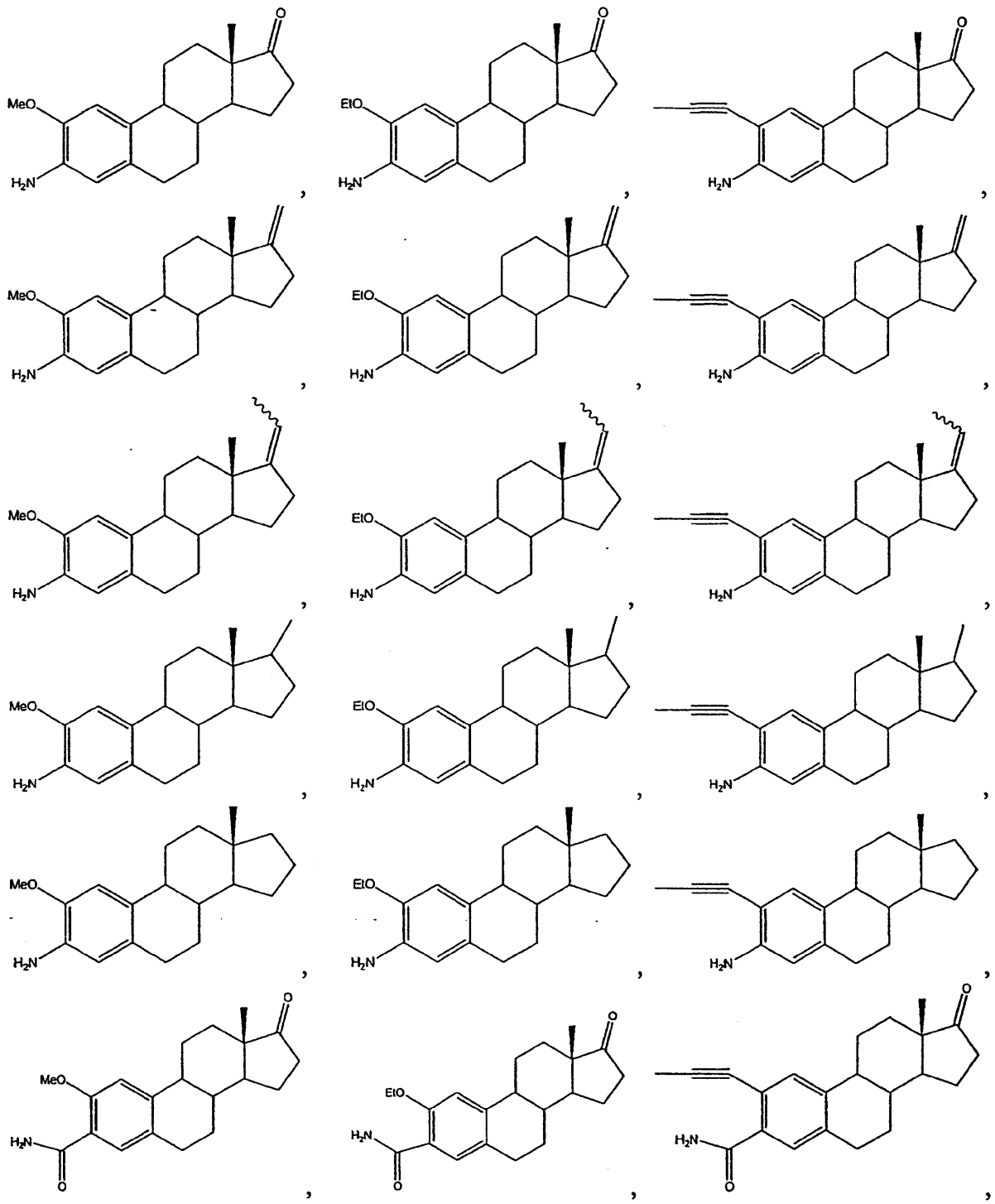
【請求項１１２】
前記眼の状態は、テリエン周辺角膜変性である、請求項９６に記載の方法。

【請求項１１３】
前記眼の状態は、過粘稠度症候群である、請求項９６に記載の方法。

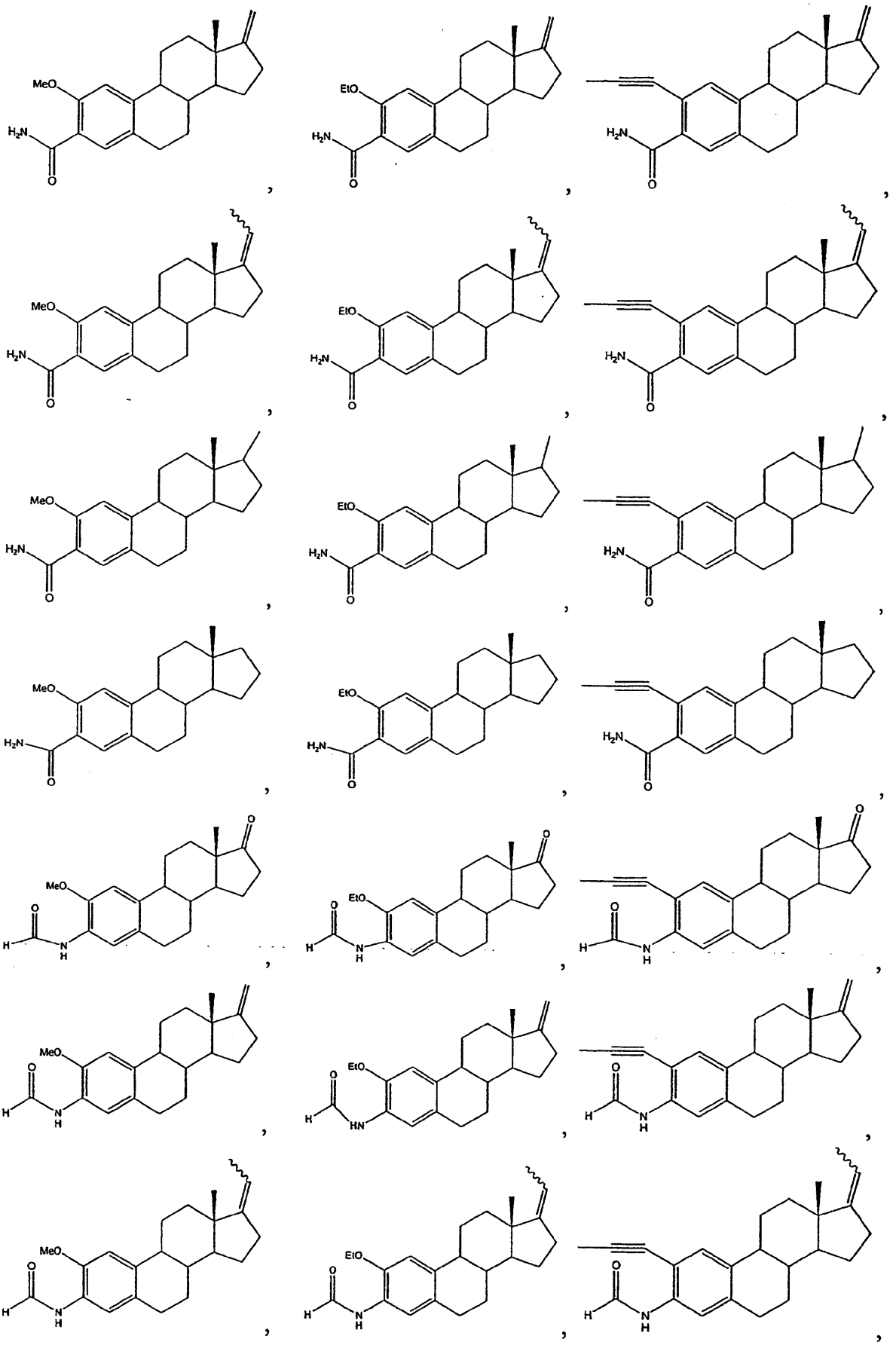
【請求項１１４】

前記眼の状態は、慢性ブドウ膜炎である、請求項９６に記載の方法。
【請求項１１５】
前記眼の状態は、慢性硝子体炎である、請求項９６に記載の方法。
【請求項１１６】
前記眼の状態は、推定眼ヒストプラスマ症である、請求項９６に記載の方法。
【請求項１１７】
前記眼の状態は、網膜炎である、請求項９６に記載の方法。
【請求項１１８】
前記眼の状態は、脈絡膜炎である、請求項９６に記載の方法。
【請求項１１９】
前記眼の状態は、増殖性硝子体網膜症である、請求項９６に記載の方法。
【請求項１２０】
前記眼の状態は、強膜炎である、請求項９６に記載の方法。
【請求項１２１】
前記眼の状態は、イールズ病である、請求項９６に記載の方法。
【請求項１２２】
前記眼の状態は、ベスト病である、請求項９６に記載の方法。
【請求項１２３】
前記眼の状態は、トラコーマである、請求項９６に記載の方法。
【請求項１２４】
前記眼の状態は、レーザー照射後の合併症である、請求項９６に記載の方法。
【請求項１２５】
ヒトまたは動物において炎症性あるいは免疫性疾患を治療する方法であって、下記の：

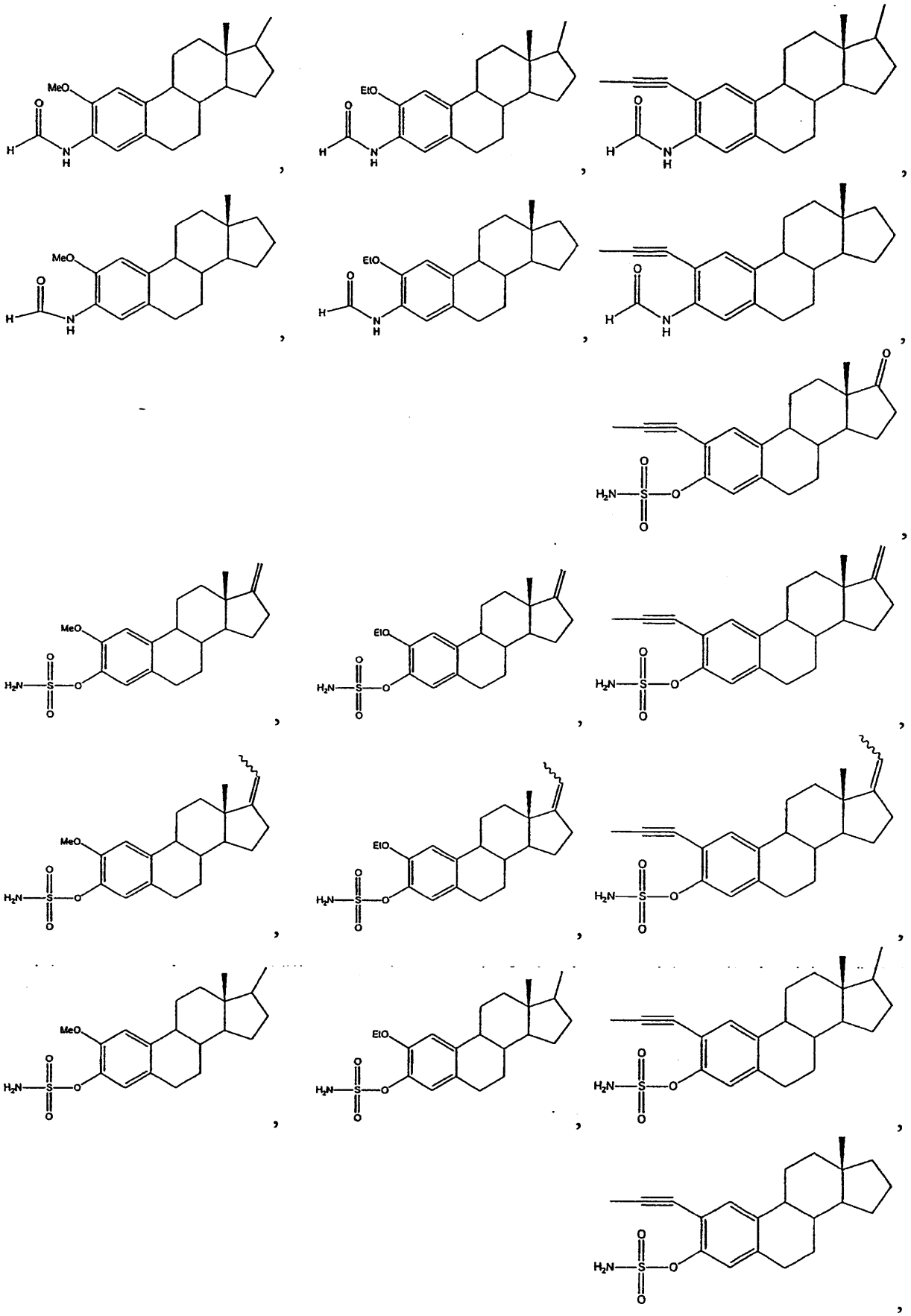
【化８】



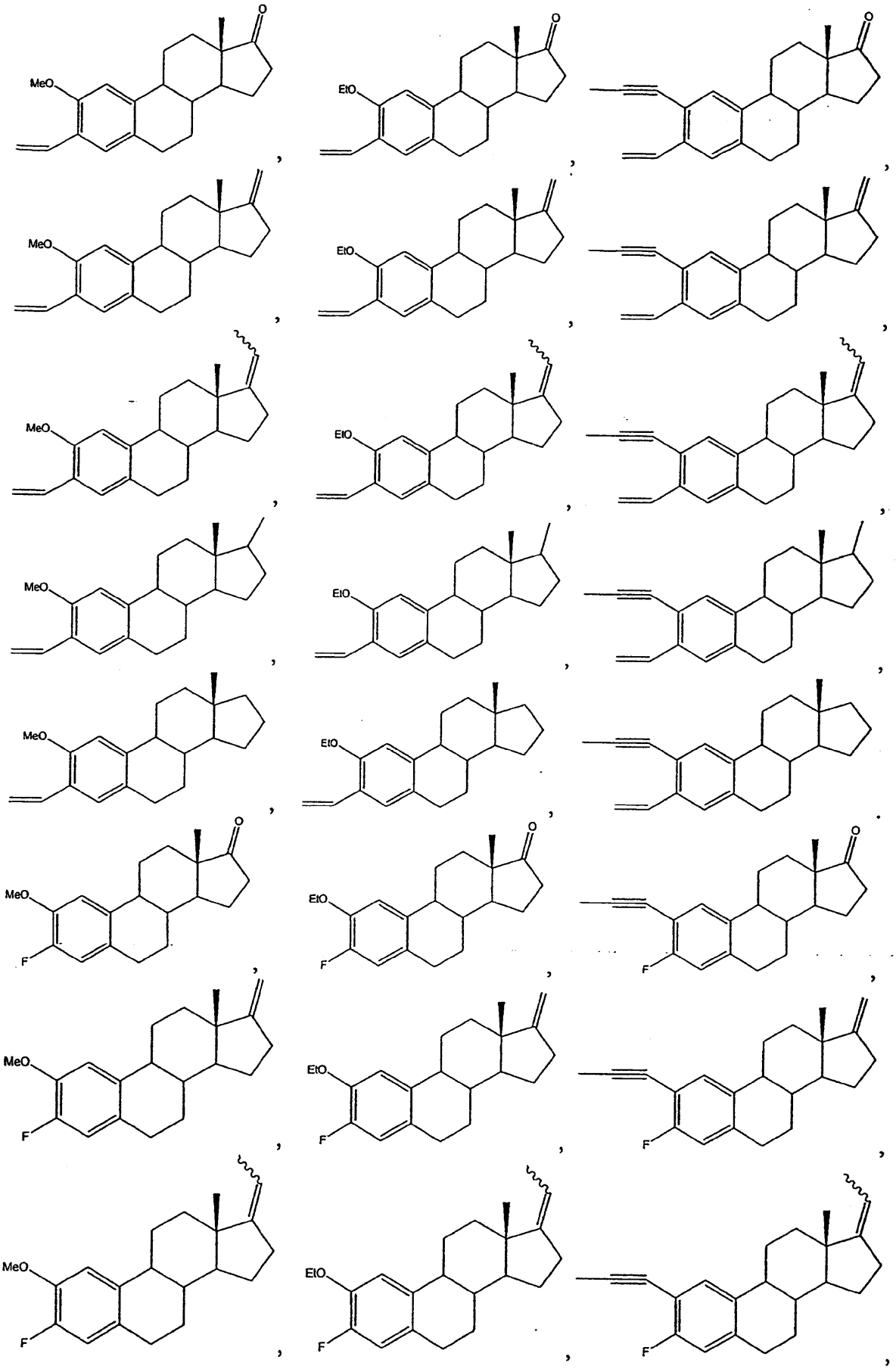
【化９】



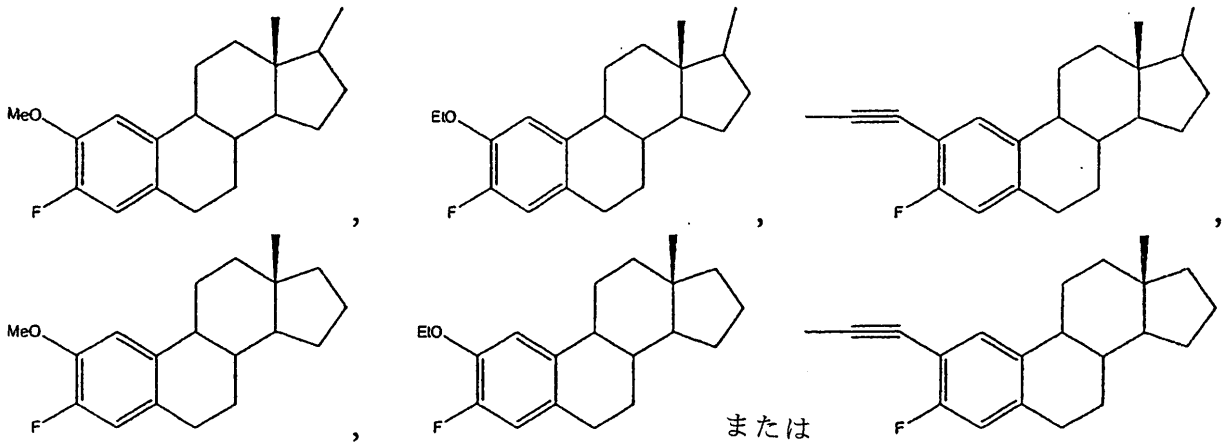
【化１０】



【化１１】



【化１２】



または

から選択される化合物を前記ヒトまたは動物へ投与することを含む方法。

【請求項１２６】

前記炎症性または免疫性疾患は、慢性関節リウマチである、請求項１２５に記載の方法。

【請求項１２７】

前記炎症性または免疫性疾患は、変形性関節症である、請求項１２５に記載の方法。

【請求項１２８】

前記炎症性または免疫性疾患は、潰瘍性大腸炎である、請求項１２５に記載の方法。

【請求項１２９】

前記炎症性または免疫性疾患は、クローン病である、請求項１２５に記載の方法。

【請求項１３０】

前記炎症性または免疫性疾患は、モーレン潰瘍である、請求項１２５に記載の方法。

【請求項１３１】

前記炎症性または免疫性疾患は、関節炎である、請求項１２５に記載の方法。

【請求項１３２】

前記炎症性または免疫性疾患は、サルコイドーシスである、請求項１２５に記載の方法。

【請求項１３３】

前記炎症性または免疫性疾患は、炎症性または免疫性腸疾患である、請求項１２５に記載の方法。

【請求項１３４】

前記炎症性または免疫性疾患は、全身性狼瘡である、請求項１２５に記載の方法。

【請求項１３５】

前記炎症性または免疫性疾患は、ヴェーゲナー症候群である、請求項１２５に記載の方法。

【請求項１３６】

前記炎症性または免疫性疾患は、スティーヴンズ－ジョンソン疾患である、請求項１２５に記載の方法。

【請求項１３７】

前記炎症性または免疫性疾患は、ベーチェット病である、請求項１２５に記載の方法。

【請求項１３８】

前記炎症性または免疫性疾患は、類天疱瘡である、請求項１２５に記載の方法。

【請求項１３９】

前記炎症性または免疫性疾患は、ライム病である、請求項１２５に記載の方法。

【請求項１４０】

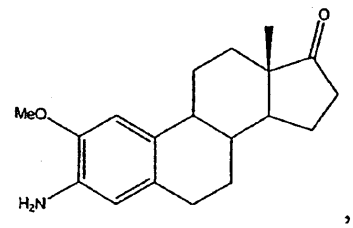
前記炎症性または免疫性疾患は、後天性免疫不全症候群である、請求項１２５に記載の

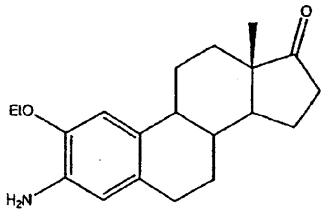
方法。

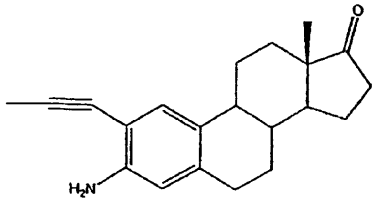
【請求項１４１】

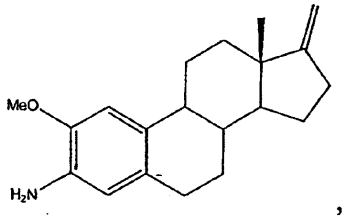
ヒトまたは動物において感染症を治療する方法であって、下記の：

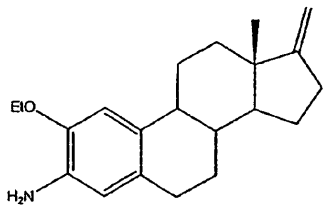
【化１３】

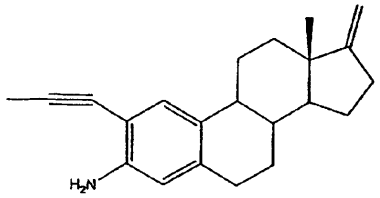


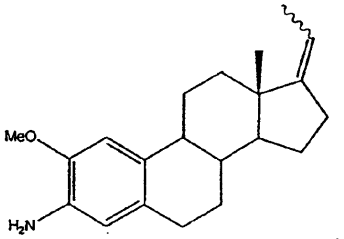
,


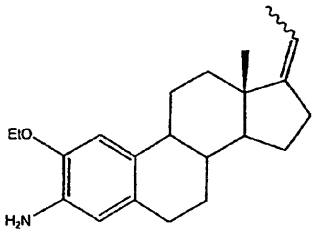
,


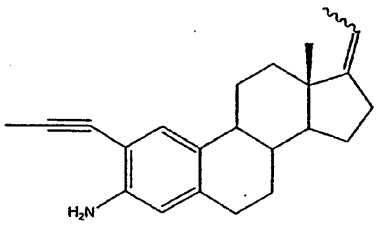
,


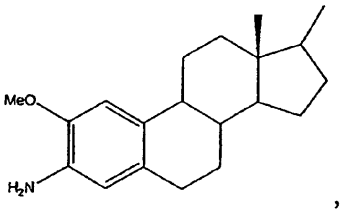
,


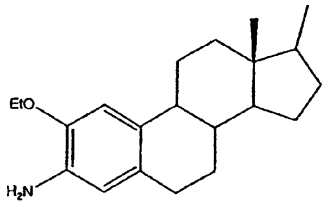
,


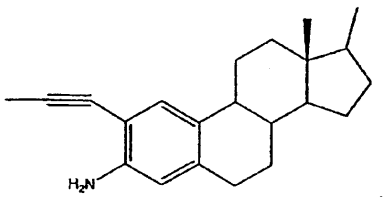
,


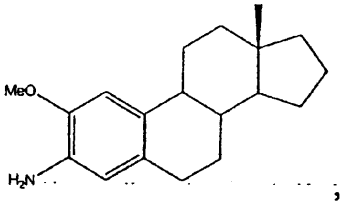
,


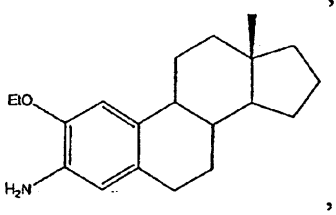
,


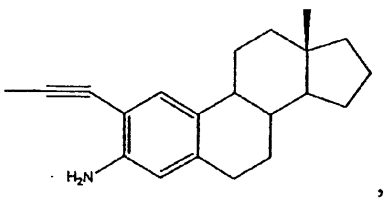
,


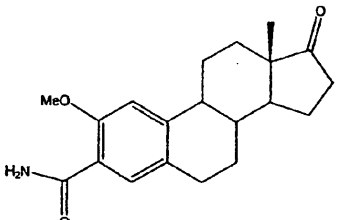
,


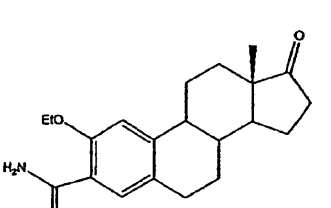
,


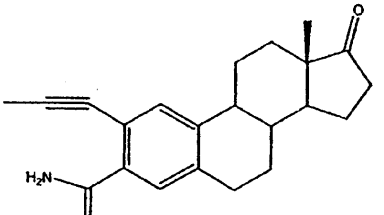
,


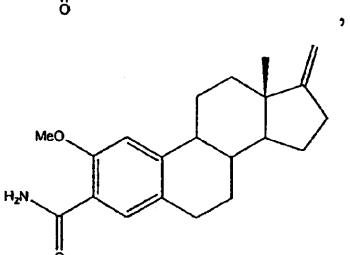
,


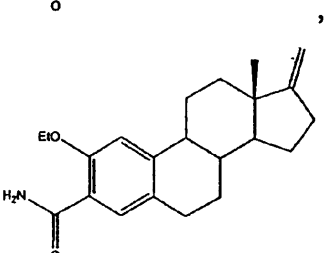
,


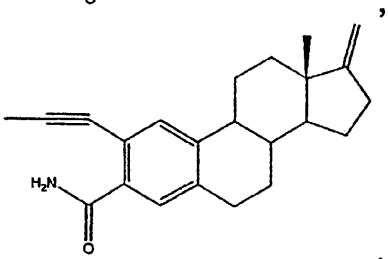
,


,


,


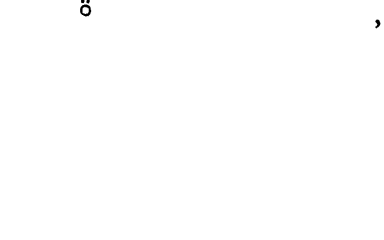
,


,


,


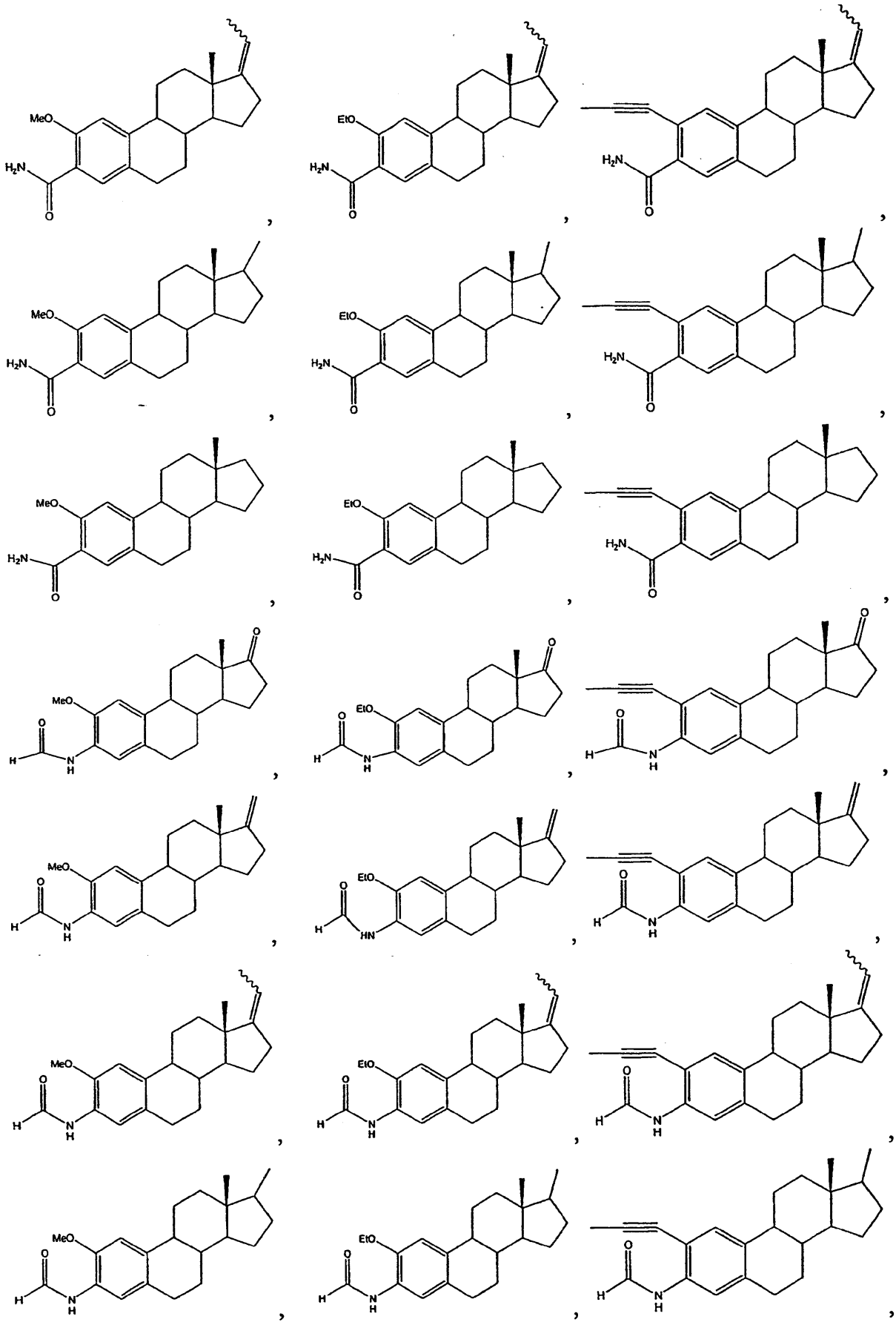
,


,

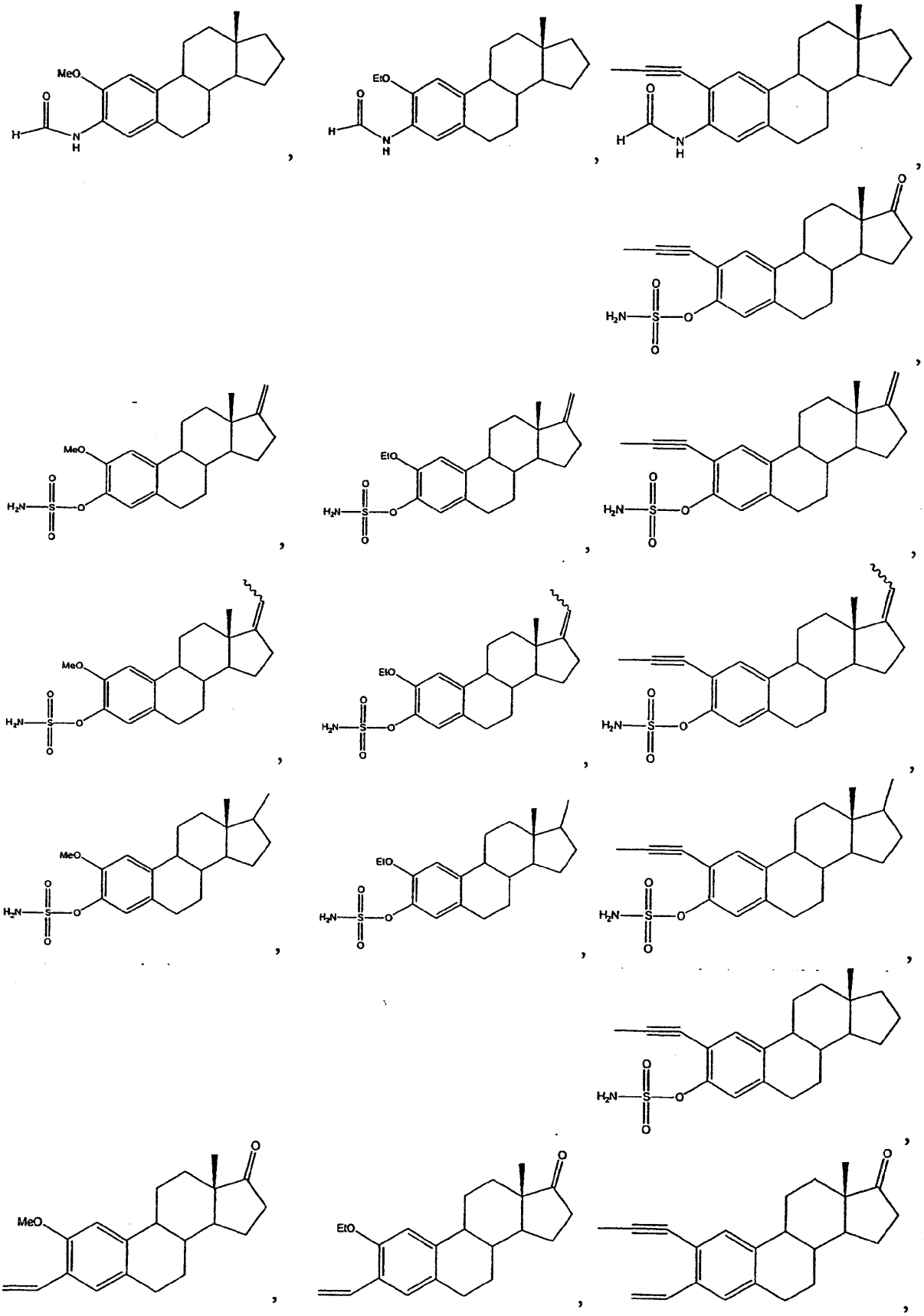

,


,

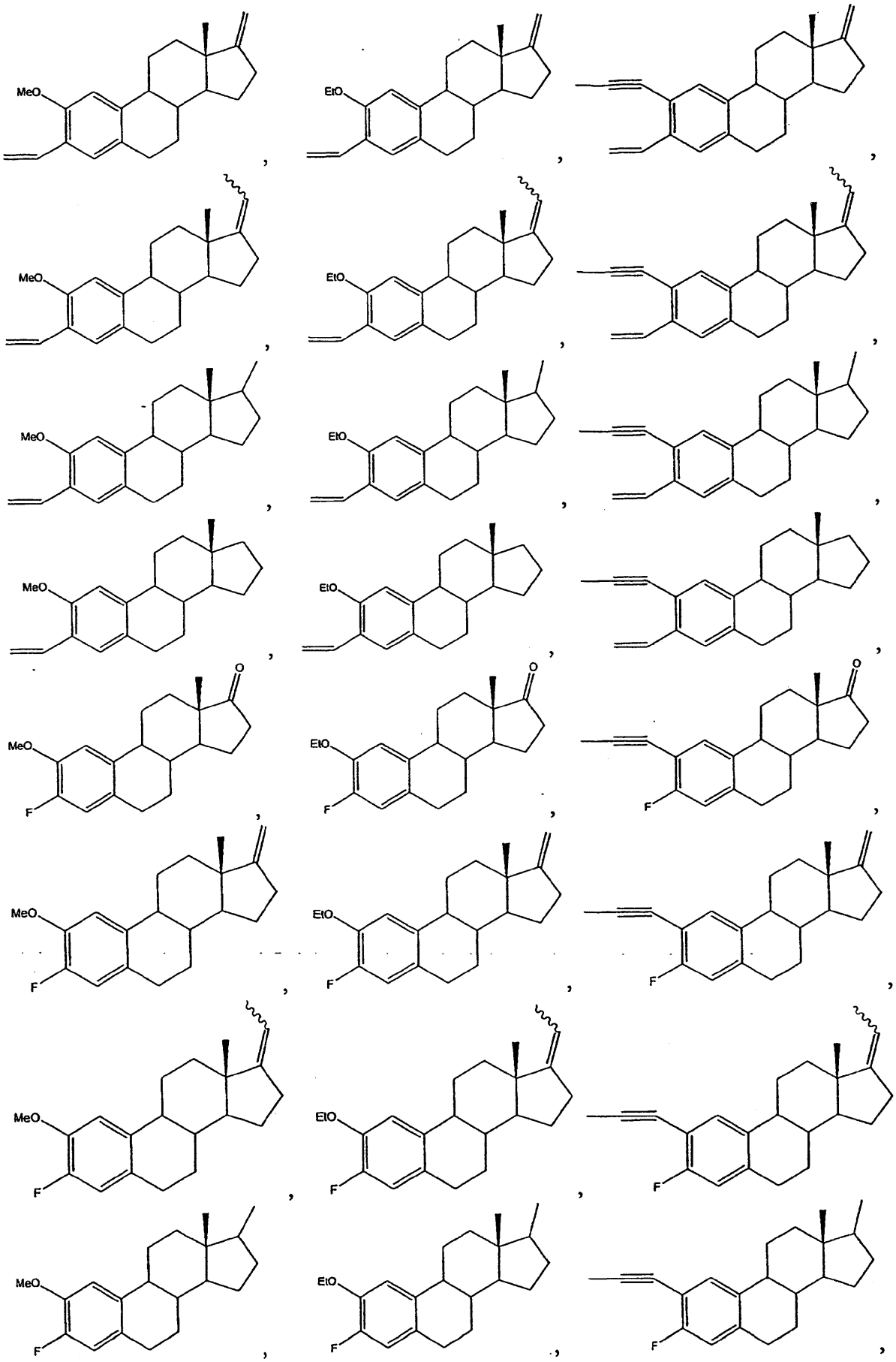
【化１４】



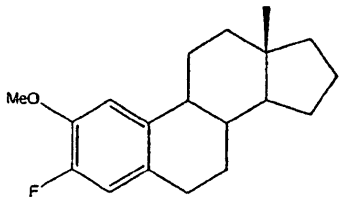
【化１５】

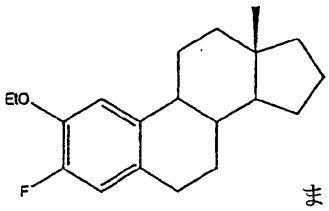


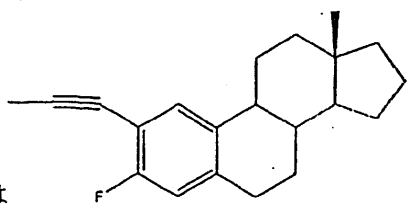
【化１６】



【化１７】



,


または


から選択される化合物を前記ヒトまたは動物へ投与することを含む方法。

【請求項１４２】

前記感染症は、梅毒である、請求項１４１に記載の方法。

【請求項１４３】

前記感染症は、細菌性感染である、請求項１４１に記載の方法。

【請求項１４４】

前記感染症は、ミコバクテリア感染である、請求項１４１に記載の方法。

【請求項１４５】

前記感染症は、細菌性潰瘍である、請求項１４１に記載の方法。

【請求項１４６】

前記感染症は、真菌性潰瘍である、請求項１４１に記載の方法。

【請求項１４７】

前記感染症は、単純ヘルペス感染である、請求項１４１に記載の方法。

【請求項１４８】

前記感染症は、帯状ヘルペス感染である、請求項１４１に記載の方法。

【請求項１４９】

前記感染症は、原生動物感染である、請求項１４１に記載の方法。

【請求項１５０】

前記感染症は、バルトネラ感染である、請求項１４１に記載の方法。

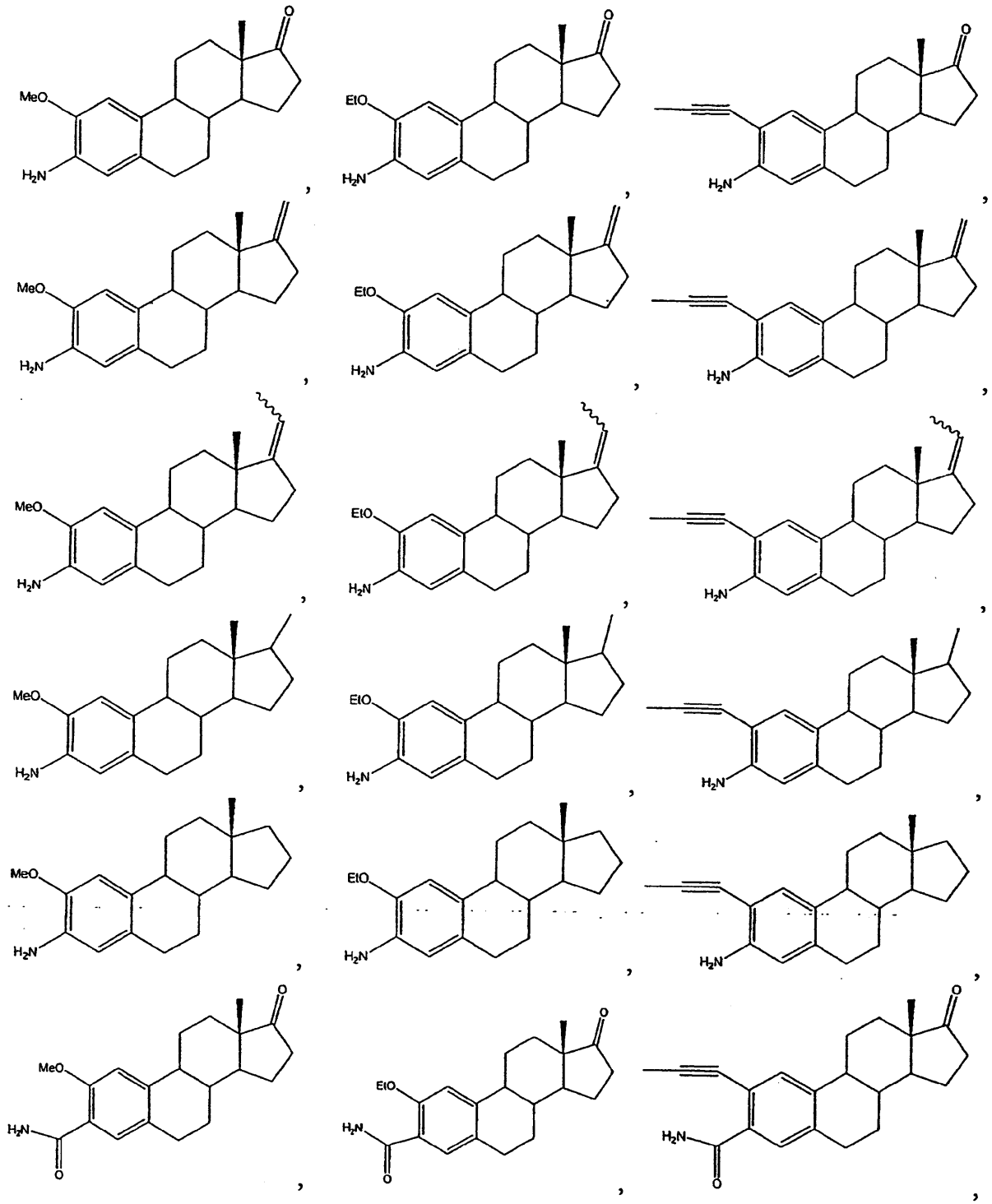
【請求項１５１】

前記感染症は、トキソプラスマ症である、請求項１４１に記載の方法。

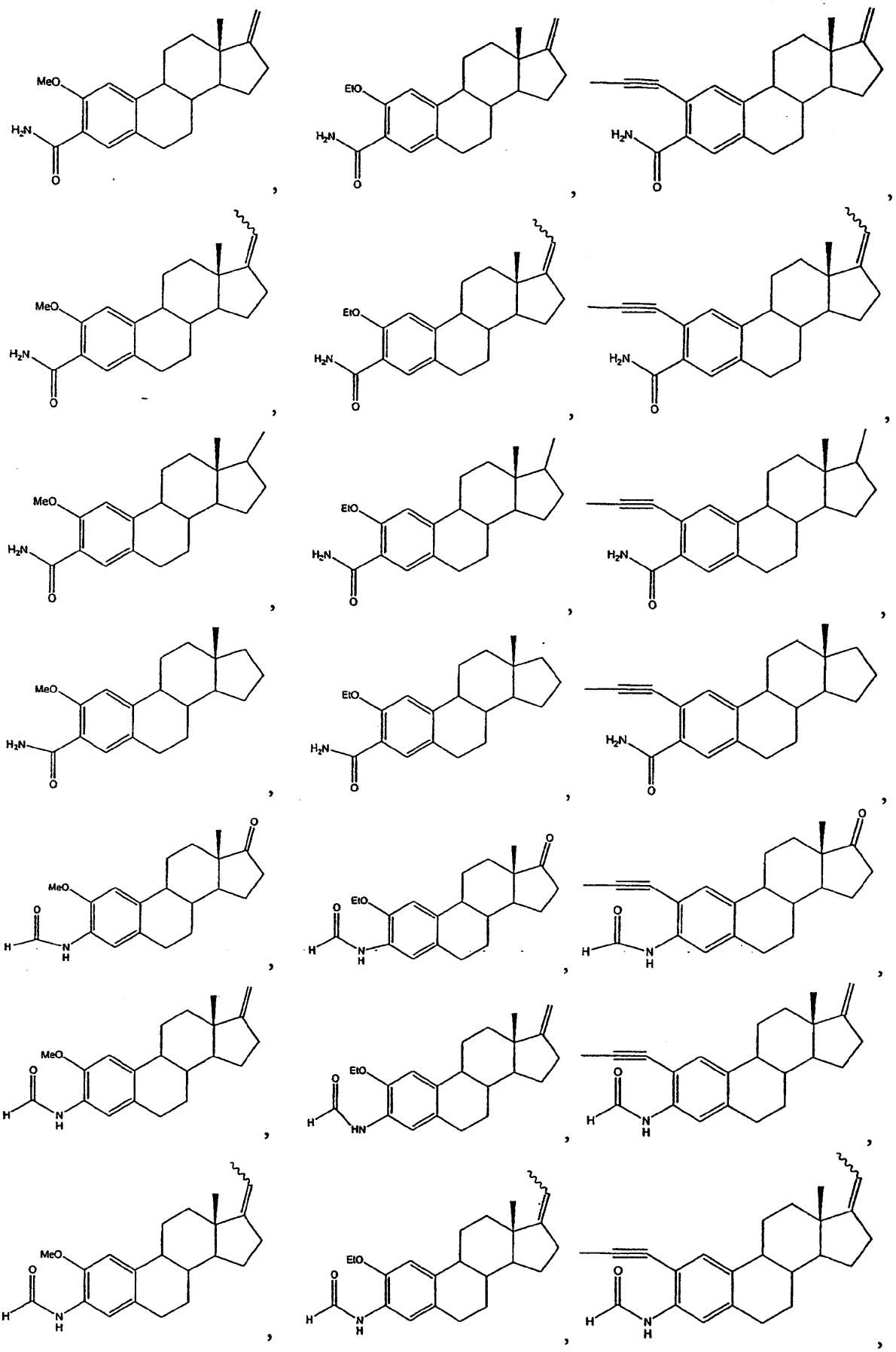
【請求項１５２】

ヒトまたは動物において癌性疾患を治療する方法であって、癌性疾患治療に有効な量の下記：

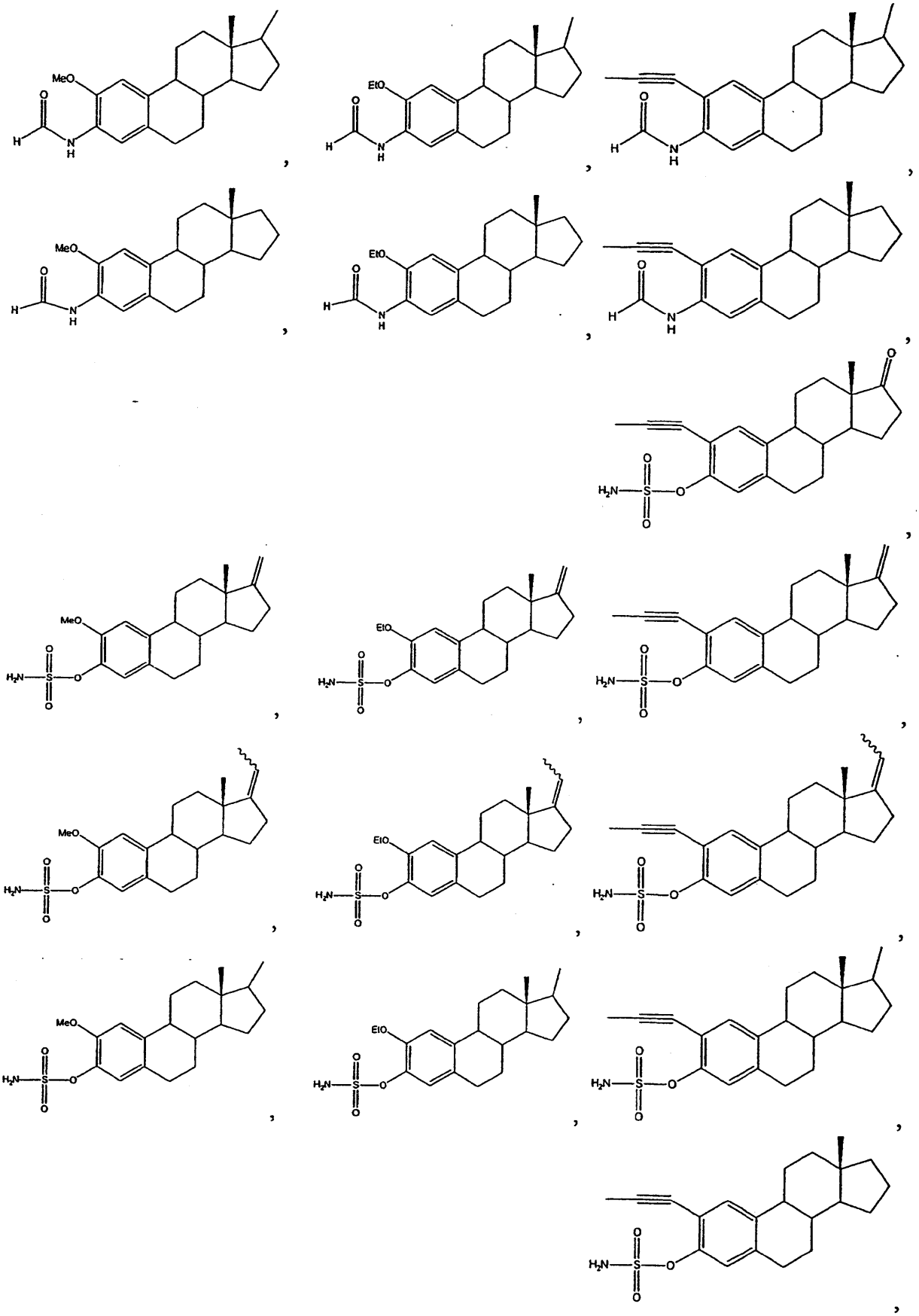
【化１８】



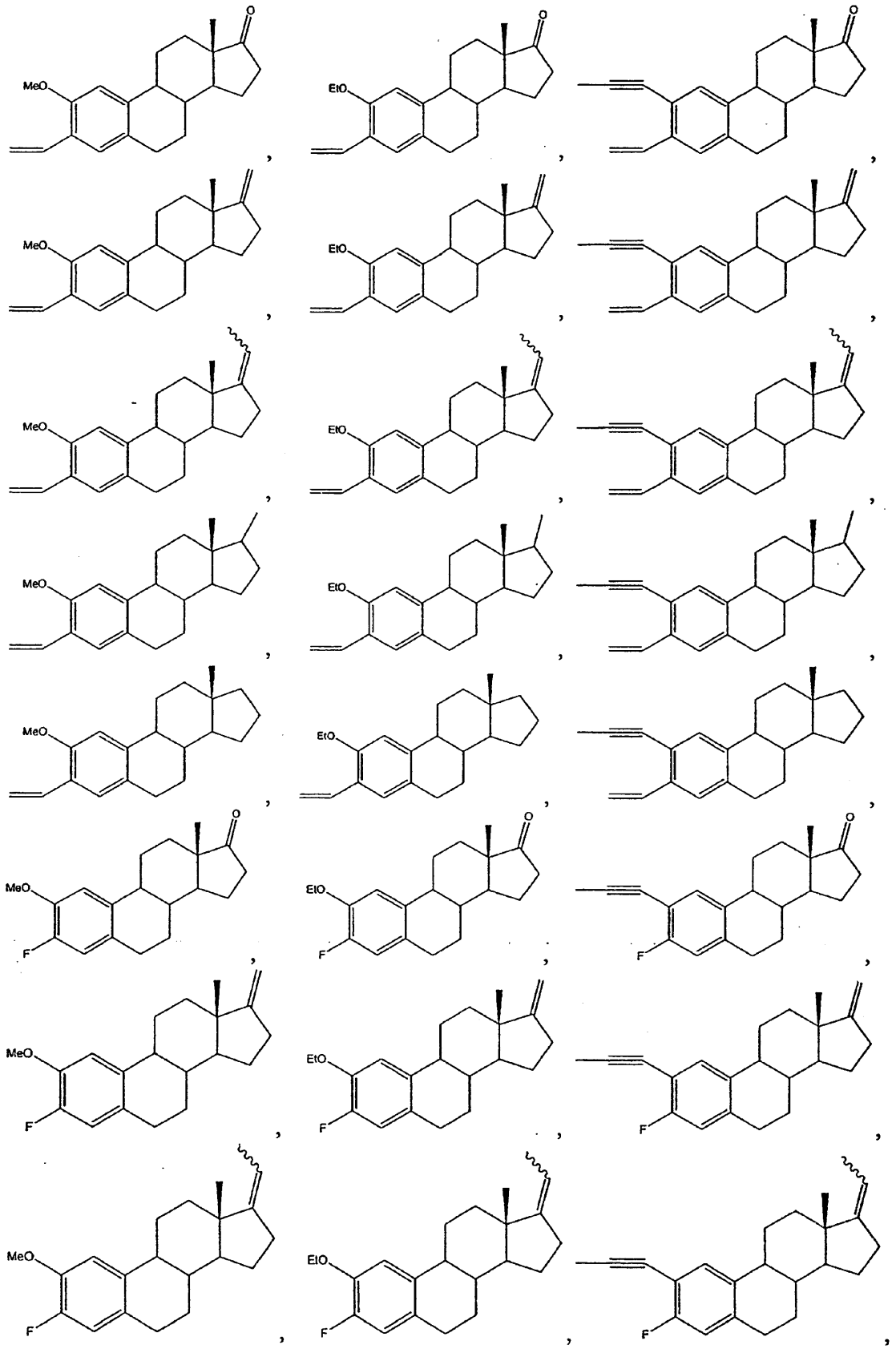
【化１９】



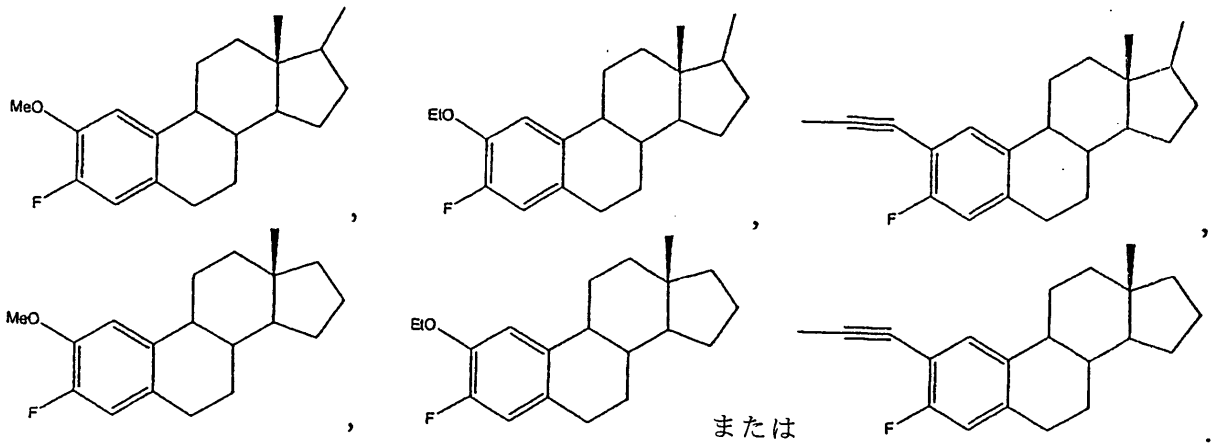
【化２０】



【化２１】



【化２２】



または

から選択される化合物を前記ヒトまたは動物へ投与することを含む方法。

【請求項１５３】

前記癌性疾患は、横紋筋肉腫である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１５４】

前記癌性疾患は、網膜芽細胞腫である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１５５】

前記癌性疾患は、ユーイング肉腫である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１５６】

前記癌性疾患は、神経芽細胞腫である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１５７】

前記癌性疾患は、骨肉腫である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１５８】

前記癌性疾患は、聴神経腫である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１５９】

前記癌性疾患は、神経線維腫である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１６０】

前記癌性疾患は、血管腫である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１６１】

前記癌性疾患は、乳癌である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１６２】

前記癌性疾患は、前立腺癌である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１６３】

前記癌性疾患は、腎細胞癌である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１６４】

前記癌性疾患は、脳腫瘍である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１６５】

前記癌性疾患は、卵巣癌である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１６６】

前記癌性疾患は、結腸癌である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１６７】

前記癌性疾患は、肝臓癌である、請求項１５２に記載の方法。

【請求項１６８】

前記癌性疾患は、肺癌である、請求項１５２に記載の方法。

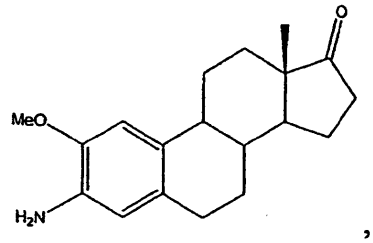
【請求項１６９】

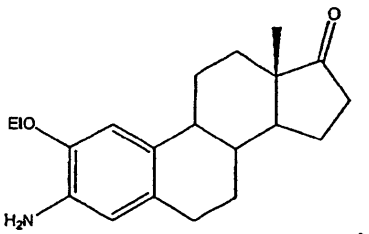
前記癌性疾患は、膀胱癌である、請求項１５２に記載の方法。

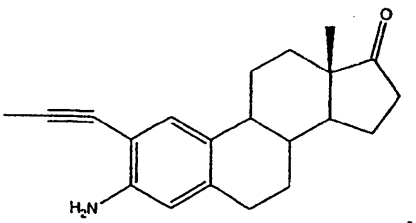
【請求項１７０】

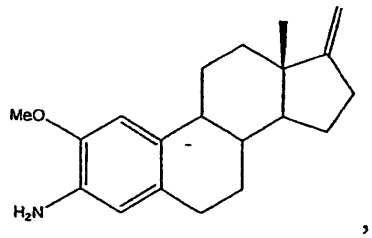
ヒトまたは動物において血液疾患または血管疾患を治療する方法であって、下記の：

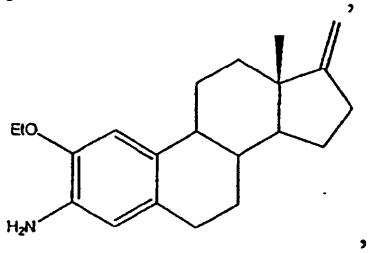
【化２３】

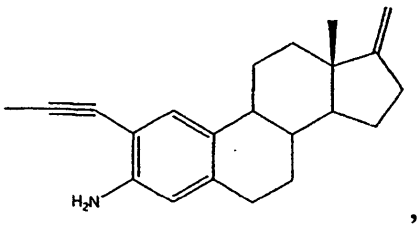


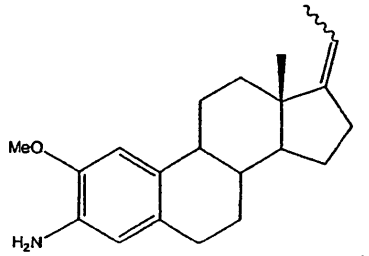
,


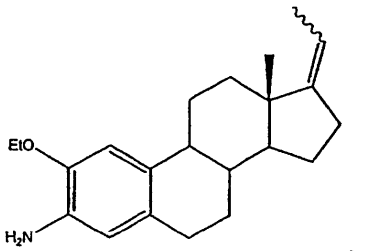
,


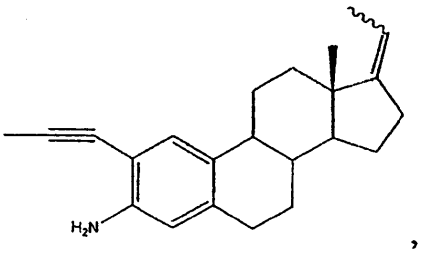
,


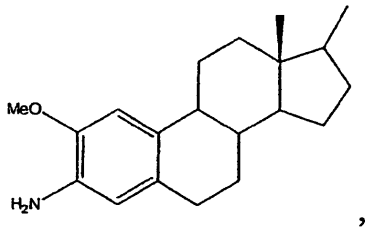
,


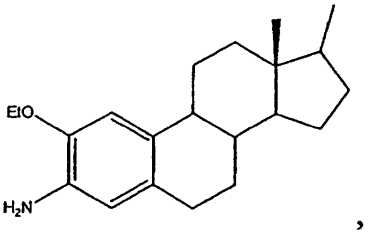
,


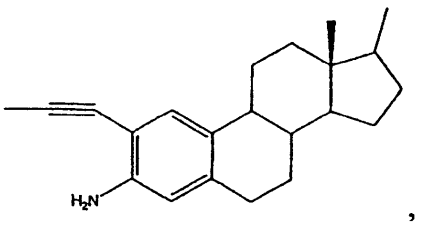
,


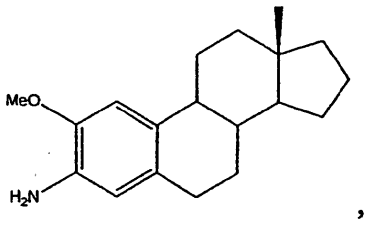
,


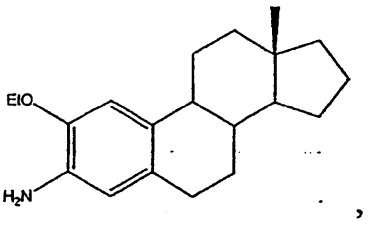
,


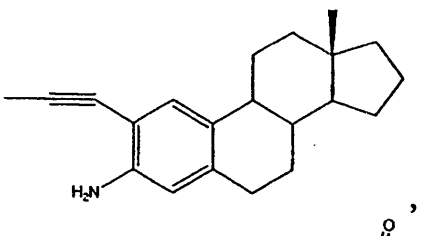
,


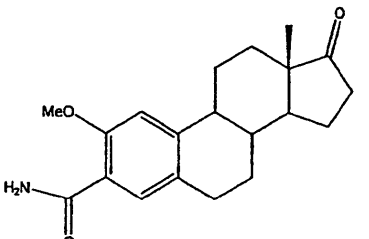
,


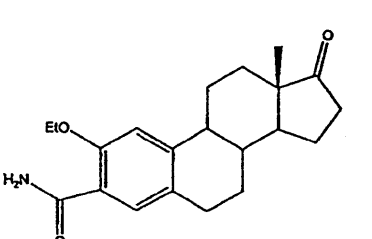
,


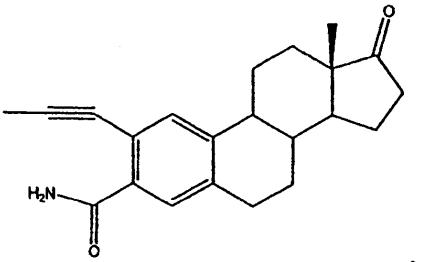
,


,


,


,


,


,


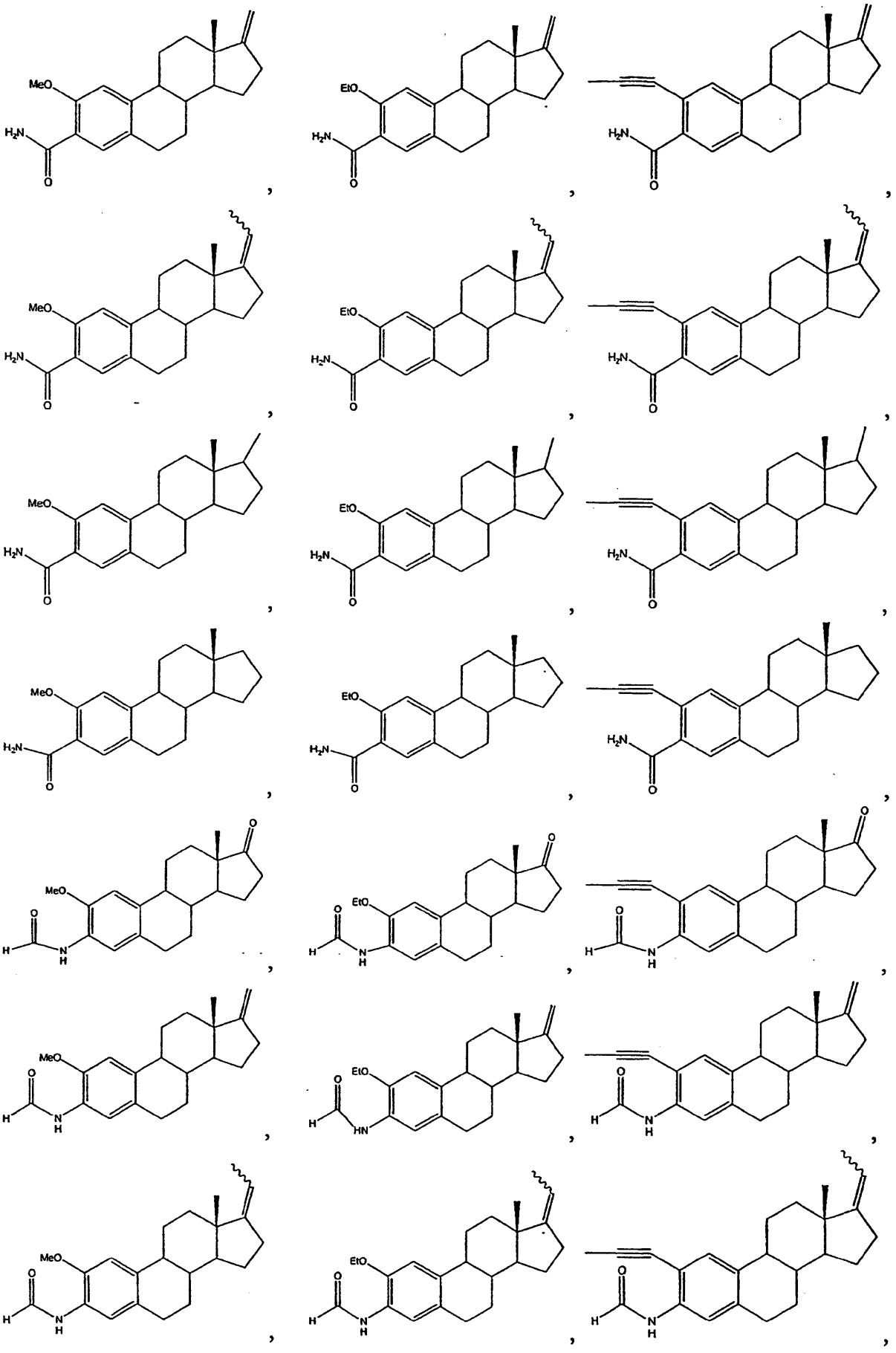
,

,

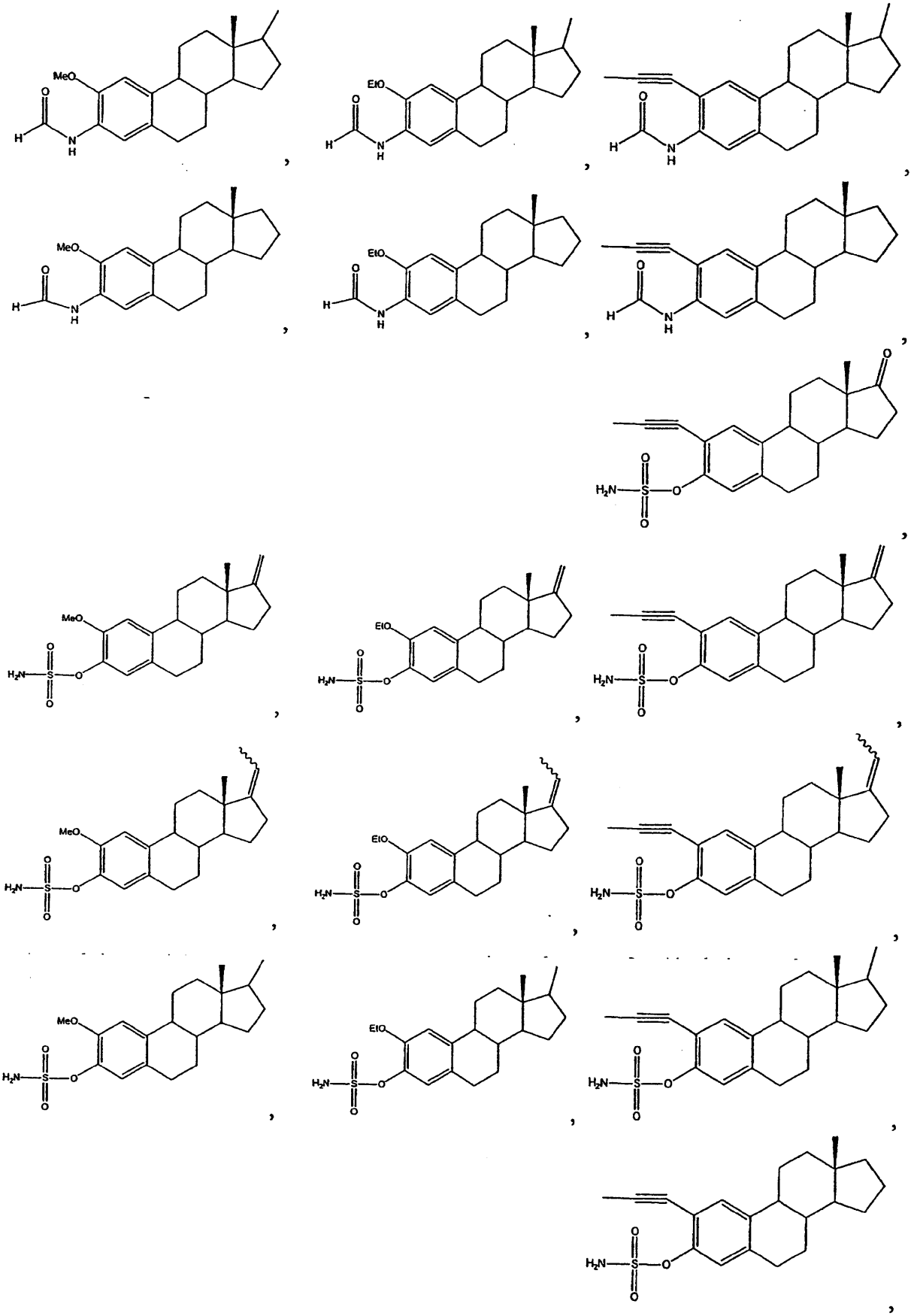
,

,

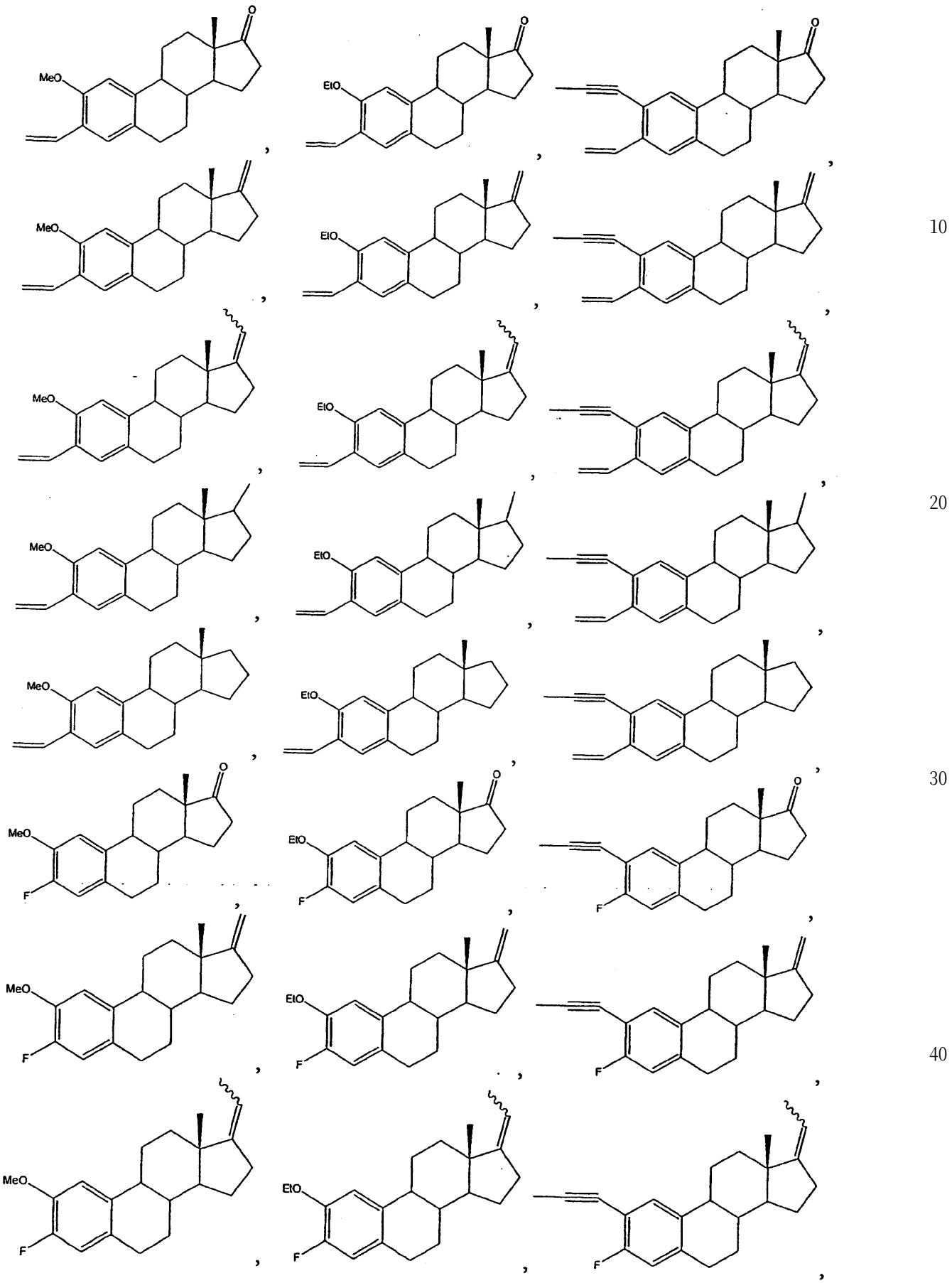
【化２４】



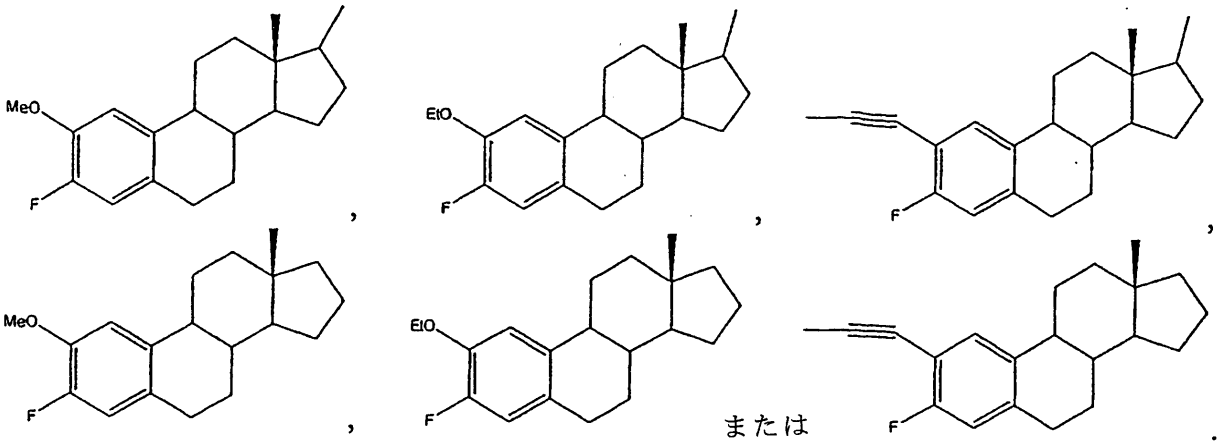
【化２５】



【化２６】



【化２７】



または

から選択される化合物を前記ヒトまたは動物へ投与することを含む方法。

【請求項１７１】

前記血液疾患または血管疾患は、静脈閉塞症である、請求項１７０に記載の方法。

【請求項１７２】

前記血液疾患または血管疾患は、動脈閉塞症である、請求項１７０に記載の方法。

【請求項１７３】

前記血液疾患または血管疾患は、頸動脈閉塞性疾患である、請求項１７０に記載の方法。

【請求項１７４】

前記血液疾患または血管疾患は、多発性動脈炎である、請求項１７０に記載の方法。

【請求項１７５】

前記血液疾患または血管疾患は、アテローム性動脈硬化症である、請求項１７０に記載の方法。

【請求項１７６】

前記血液疾患または血管疾患は、オースラー－ウェーバー－ランデュ病である、請求項１７０に記載の方法。

【請求項１７７】

前記血液疾患または血管疾患は、鎌状赤血球貧血である、請求項１７０に記載の方法。

【請求項１７８】

前記血液疾患または血管疾患は、白血病である、請求項１７０に記載の方法。

【請求項１７９】

前記血液疾患または血管疾患は、骨髄の急性または慢性腫瘍性疾患である、請求項１７０に記載の方法。

【請求項１８０】

前記骨髄の急性または慢性腫瘍性疾患は、多発性骨髄腫である、請求項１７９に記載の方法。

【請求項１８１】

前記骨髄の急性または慢性腫瘍性疾患は、骨髄異形成症候群である、請求項１７９に記載の方法。

【請求項１８２】

前記血液疾患または血管疾患は、血管腫である、請求項１７０に記載の方法。

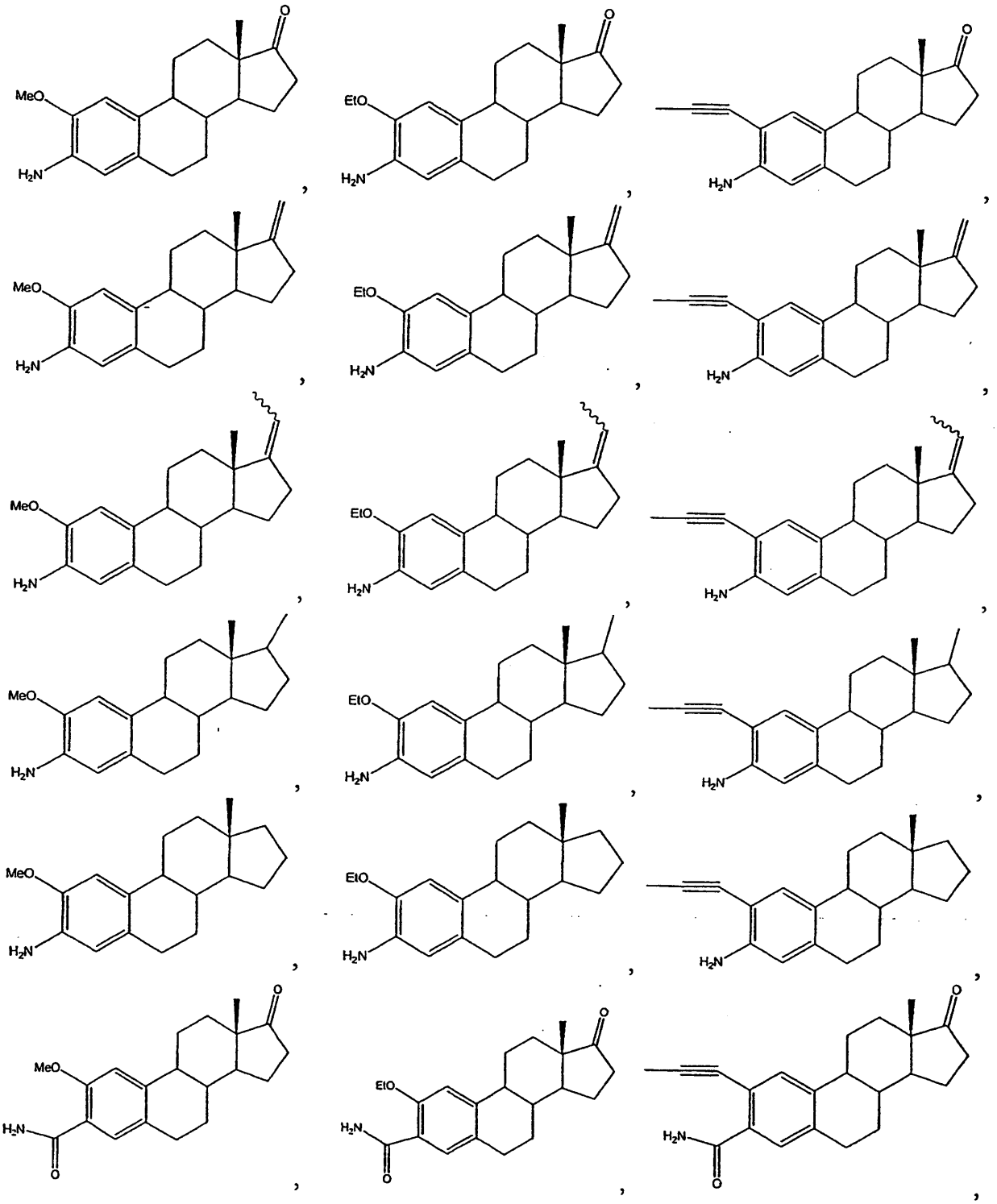
【請求項１８３】

前記血液疾患または血管疾患は、遺伝性出血性毛細管拡張症である、請求項１７０に記載の方法。

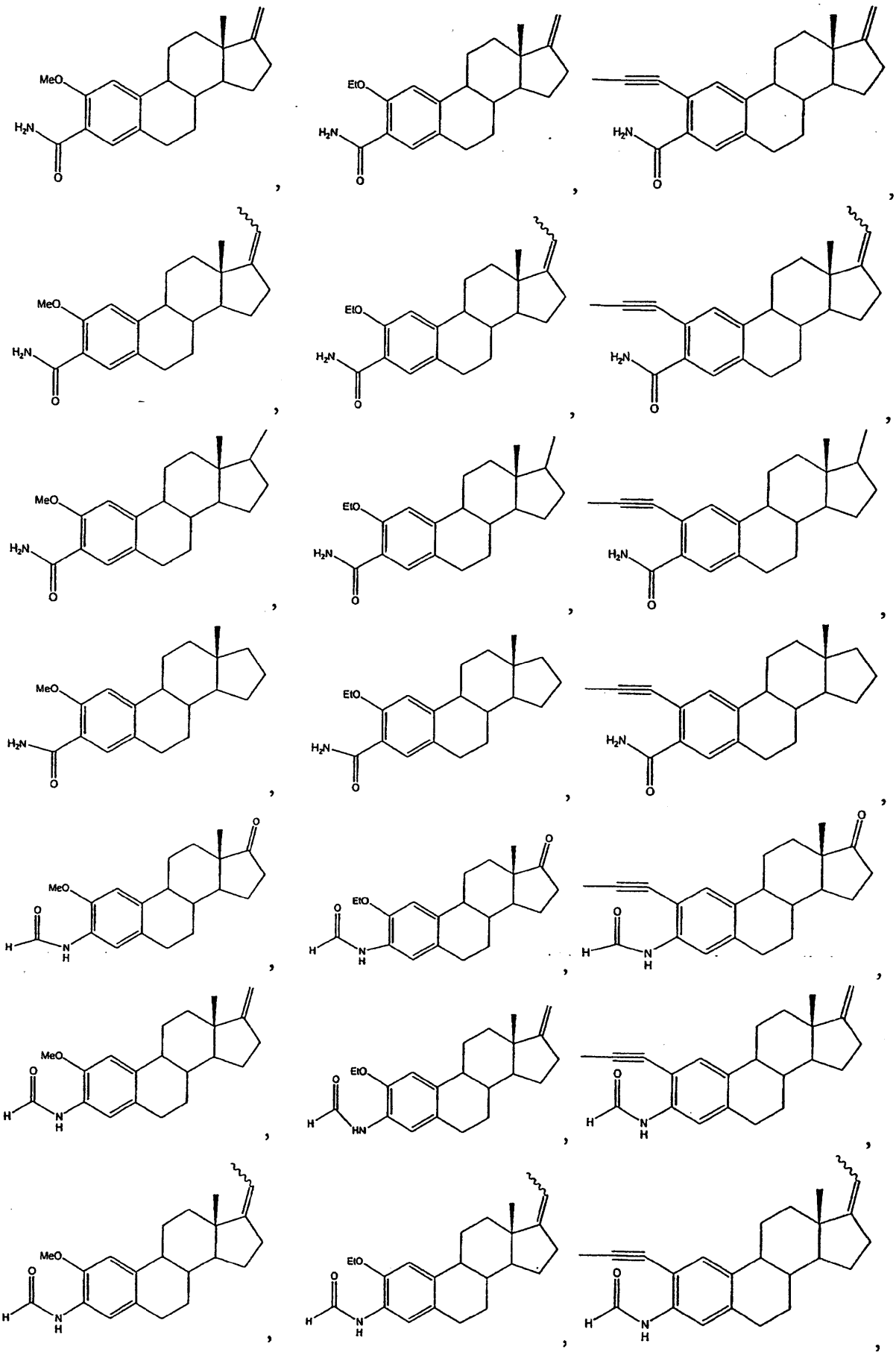
【請求項１８４】

前記血液疾患または血管疾患は、骨髄の疾患である、請求項１７０に記載の方法。

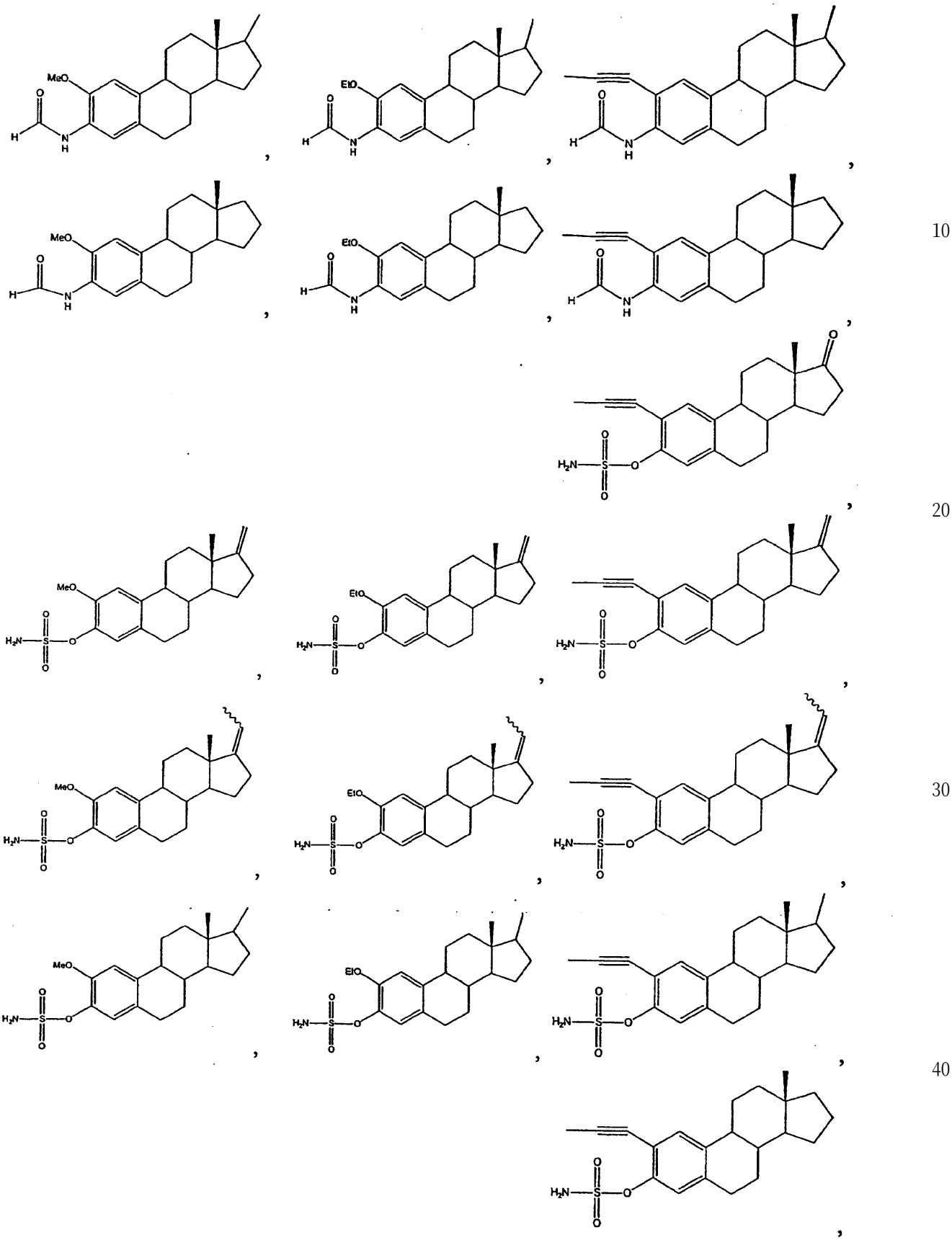
【請求項１８５】
前記血液疾患または血管疾患は、貧血である、請求項１７０に記載の方法。
【請求項１８６】
前記血液疾患または血管疾患は、血液凝固障害である、請求項１７０に記載の方法。
【請求項１８７】
前記血液疾患または血管疾患は、リンパ節、肝臓または脾臓の腫脹である、請求項１７０に記載の方法。
【請求項１８８】
ヒトまたは動物において皮膚状態を治療する方法であって、下記の：
【化２８】



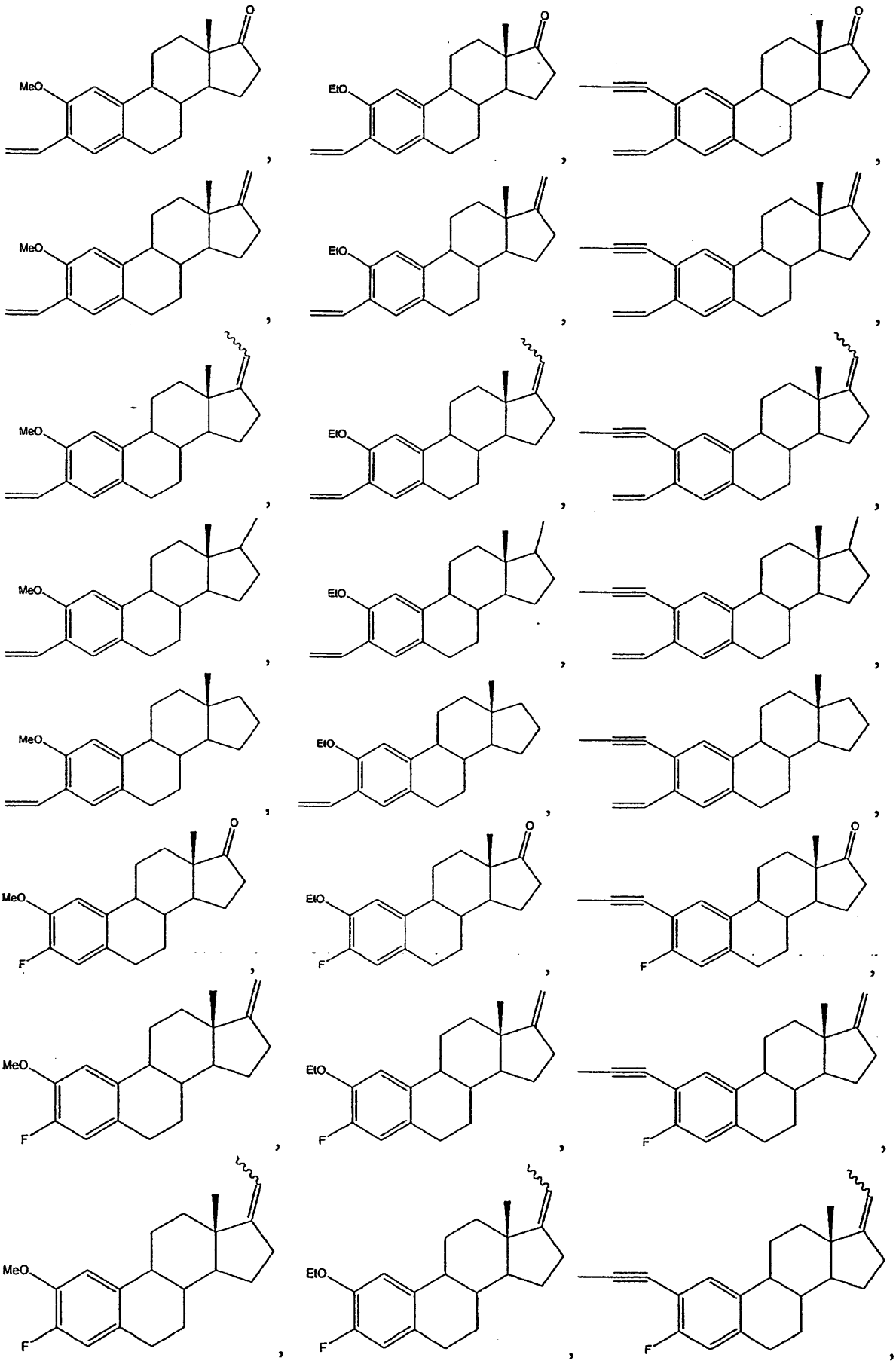
【化２９】



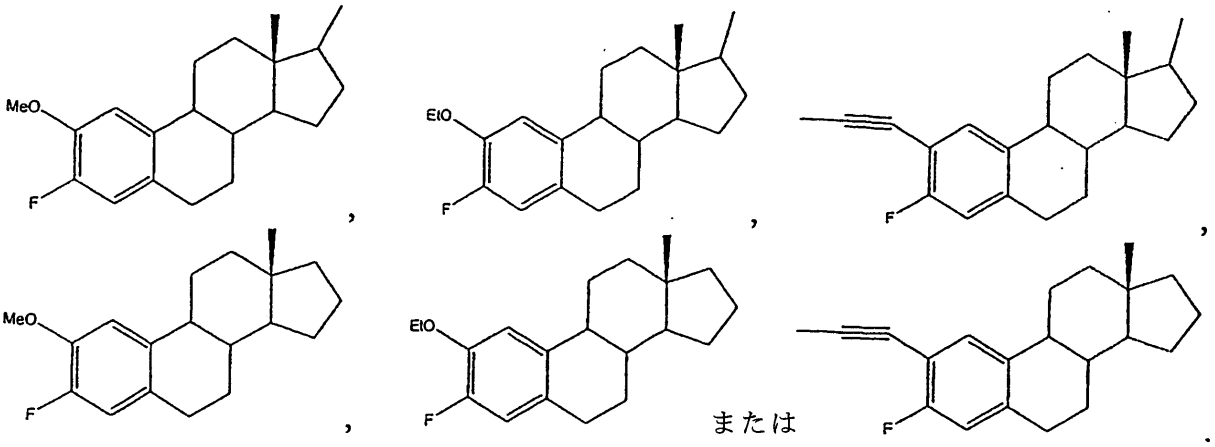
【化３０】



【化３１】



【化３２】



または

から選択される化合物を前記ヒトまたは動物へ投与することを含む方法。

【請求項１８９】

前記皮膚状態は、異常な創傷治癒である、請求項１８８に記載の方法。

【請求項１９０】

前記皮膚状態は、酒さ性挫瘡である、請求項１８８に記載の方法。

【請求項１９１】

前記皮膚状態は、化学的熱傷に起因する、請求項１８８に記載の方法。

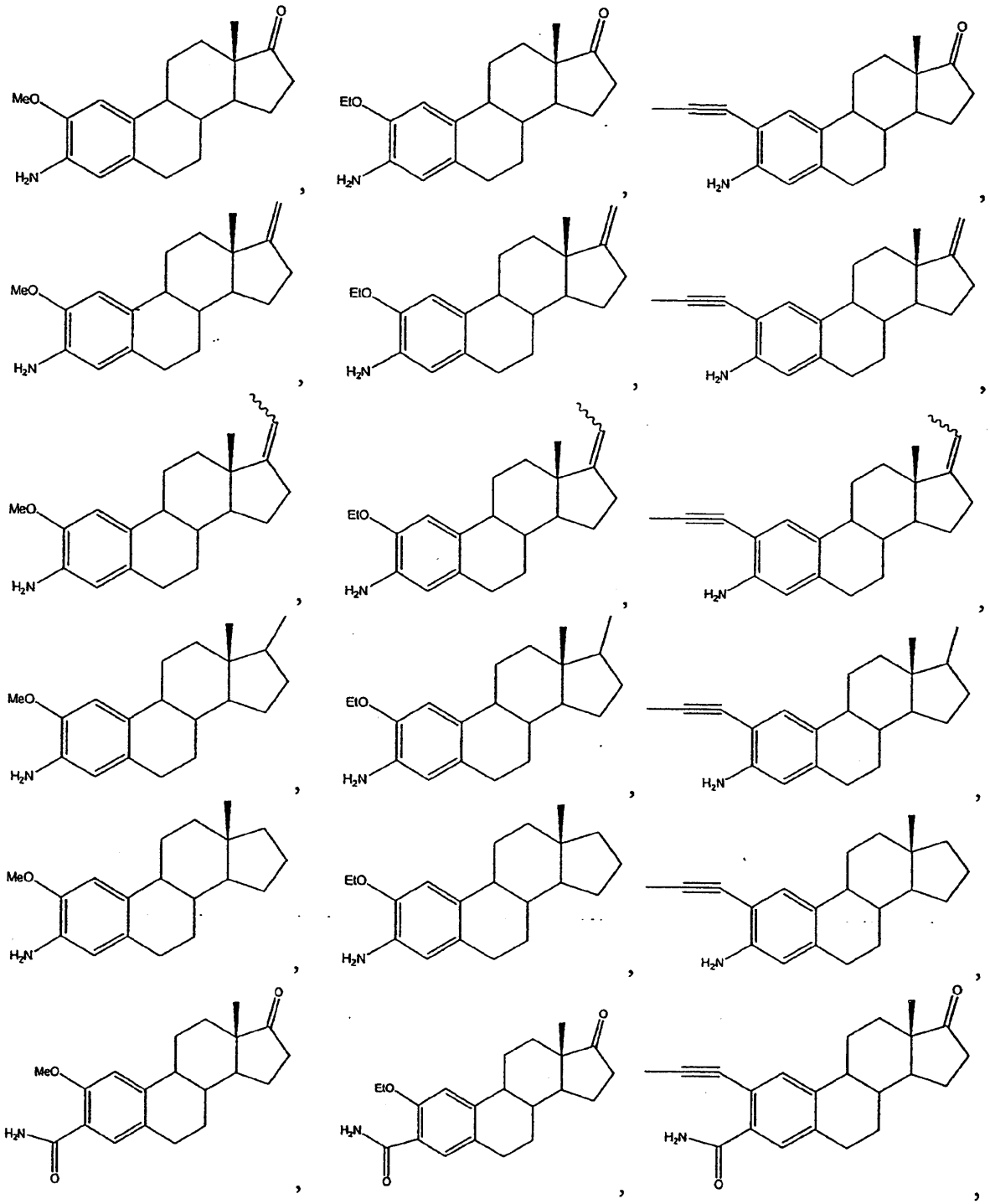
【請求項１９２】

前記皮膚状態は、乾癬である、請求項１８８に記載の方法。

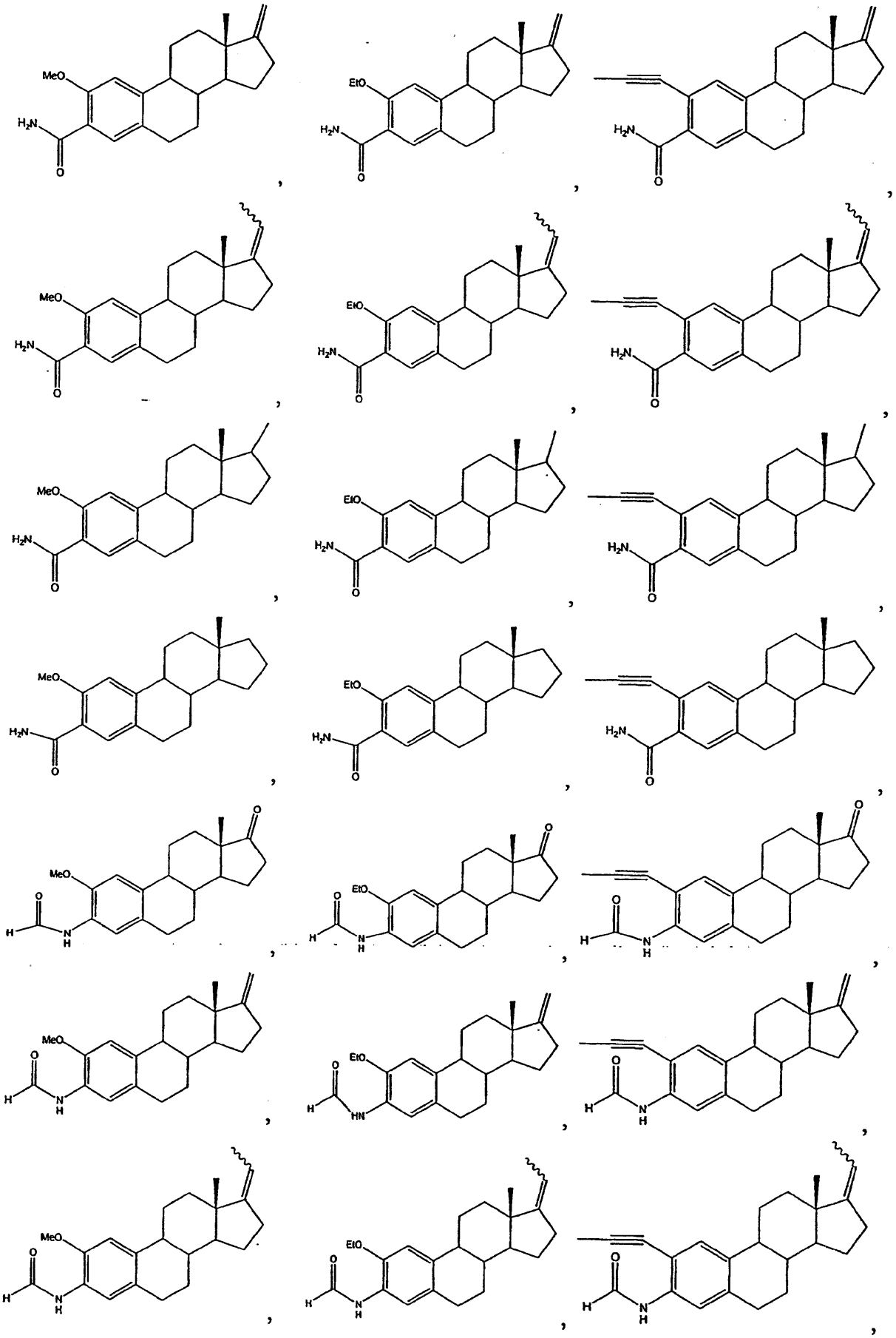
【請求項１９３】

ヒトまたは動物において腫瘍を治療する方法であって、下記の化学式：

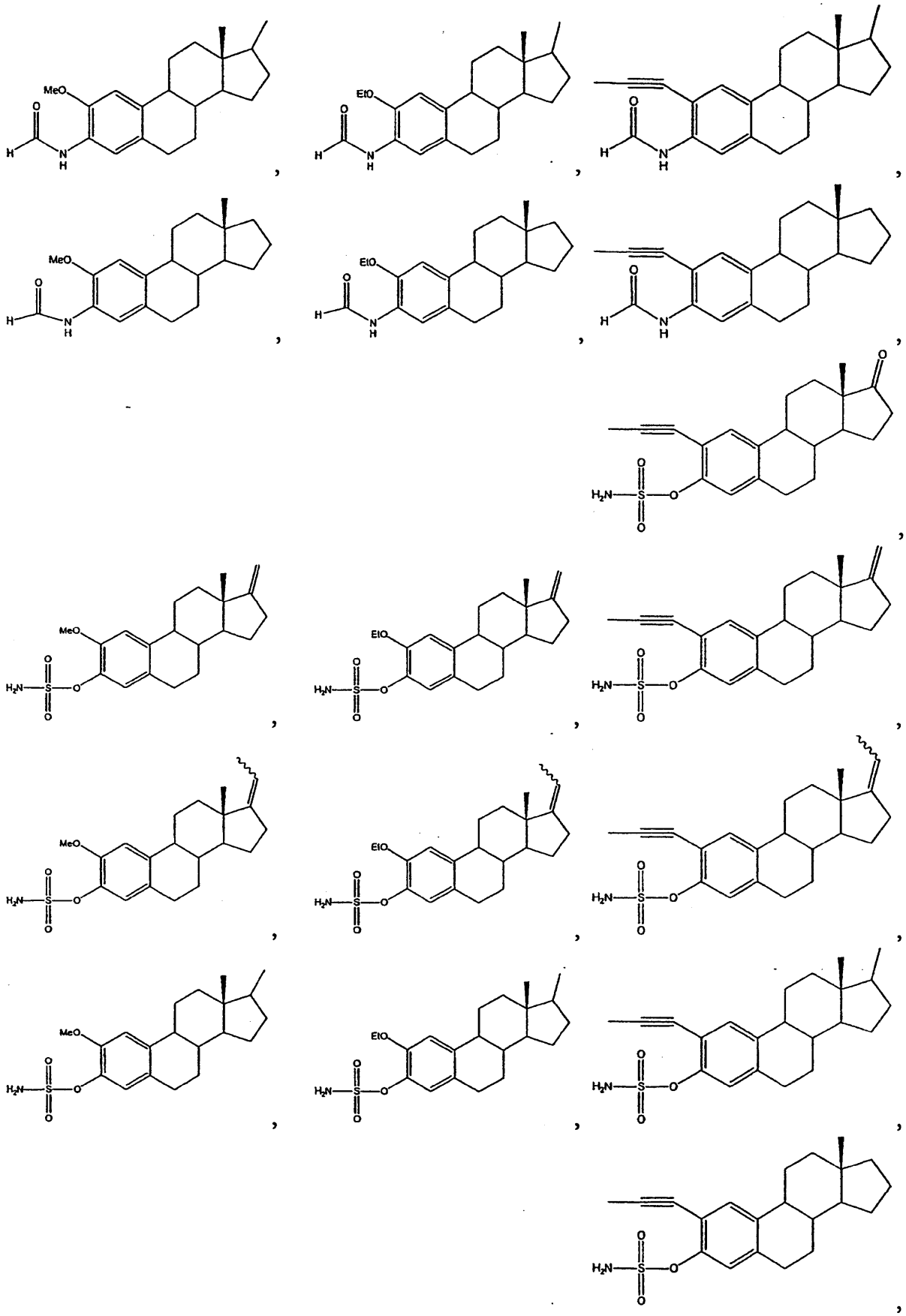
【化３３】



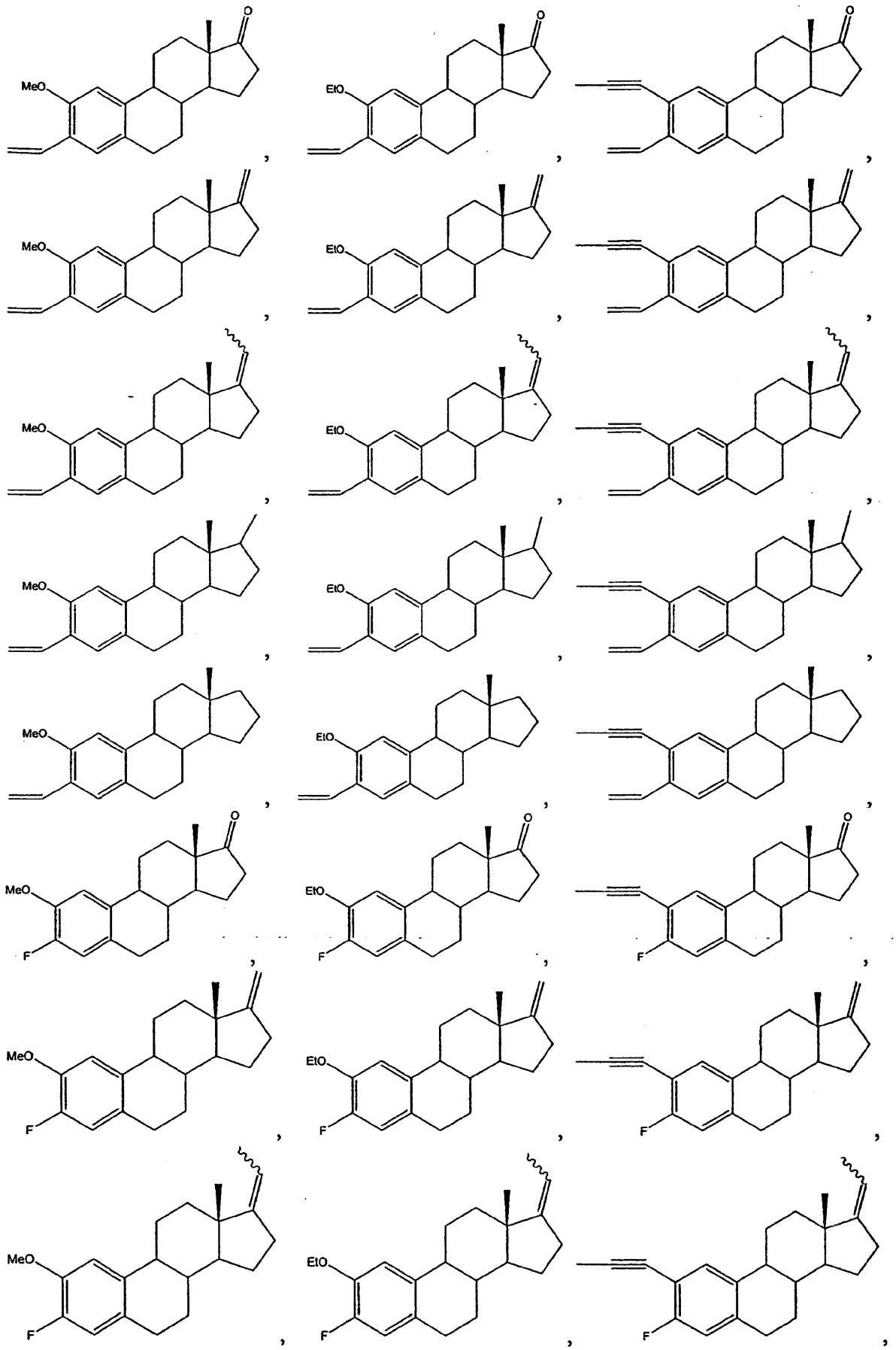
【化３４】



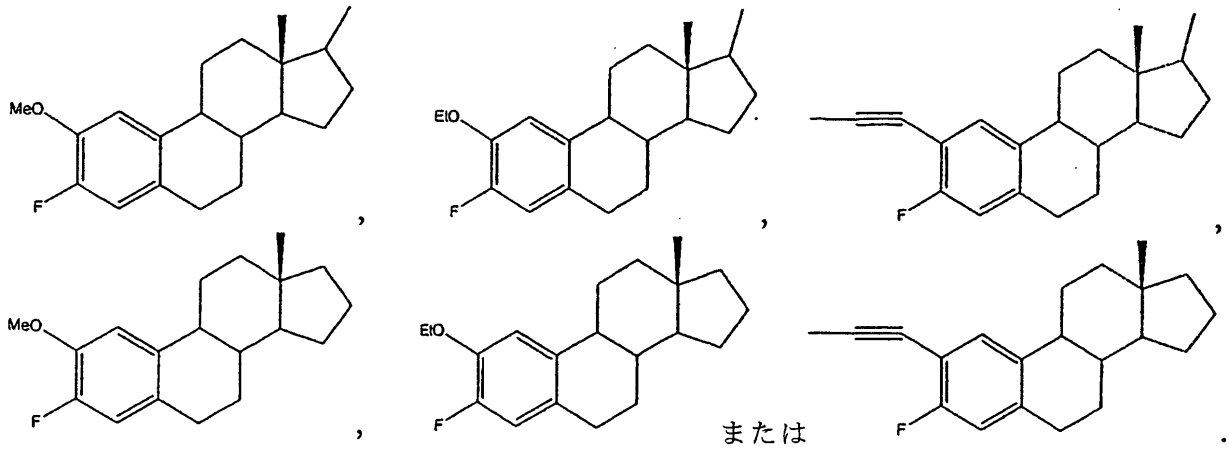
【化３５】



【化３６】



【化３７】



または

で表される化合物を前記ヒトまたは動物へ投与することを含む方法。

【請求項１９４】

前記腫瘍は、血液性の腫瘍である、請求項１９３に記載の方法。

【請求項１９５】

前記血液性の腫瘍は、癌性の血液性の腫瘍である、請求項１９４に記載の方法。

【請求項１９６】

前記腫瘍は、固形腫瘍である、請求項１９３に記載の方法。

【請求項１９７】

前記固形腫瘍は、良性腫瘍である、請求項１９６に記載の方法。

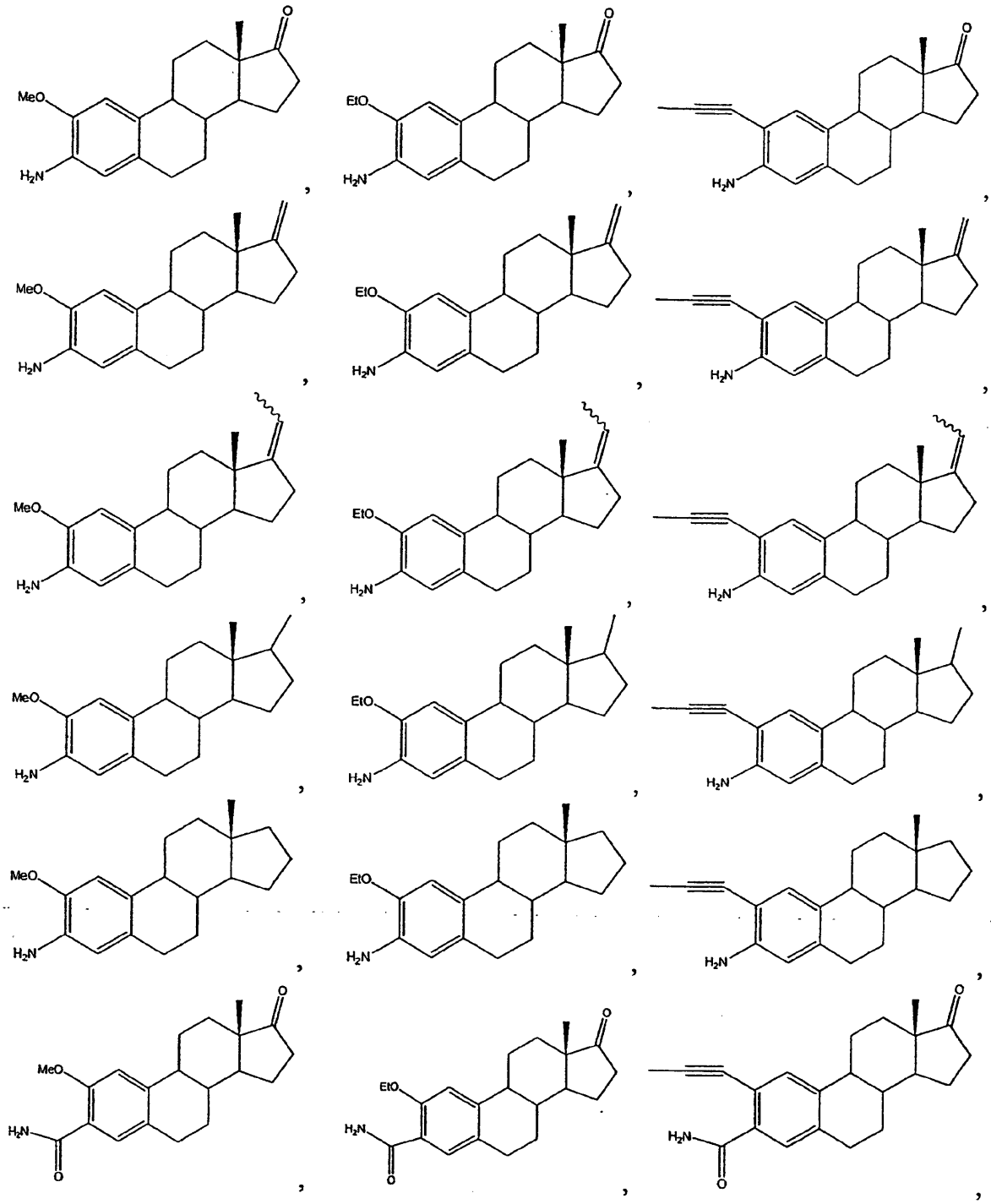
【請求項１９８】

前記固形腫瘍は、癌性腫瘍である、請求項１９６に記載の方法。

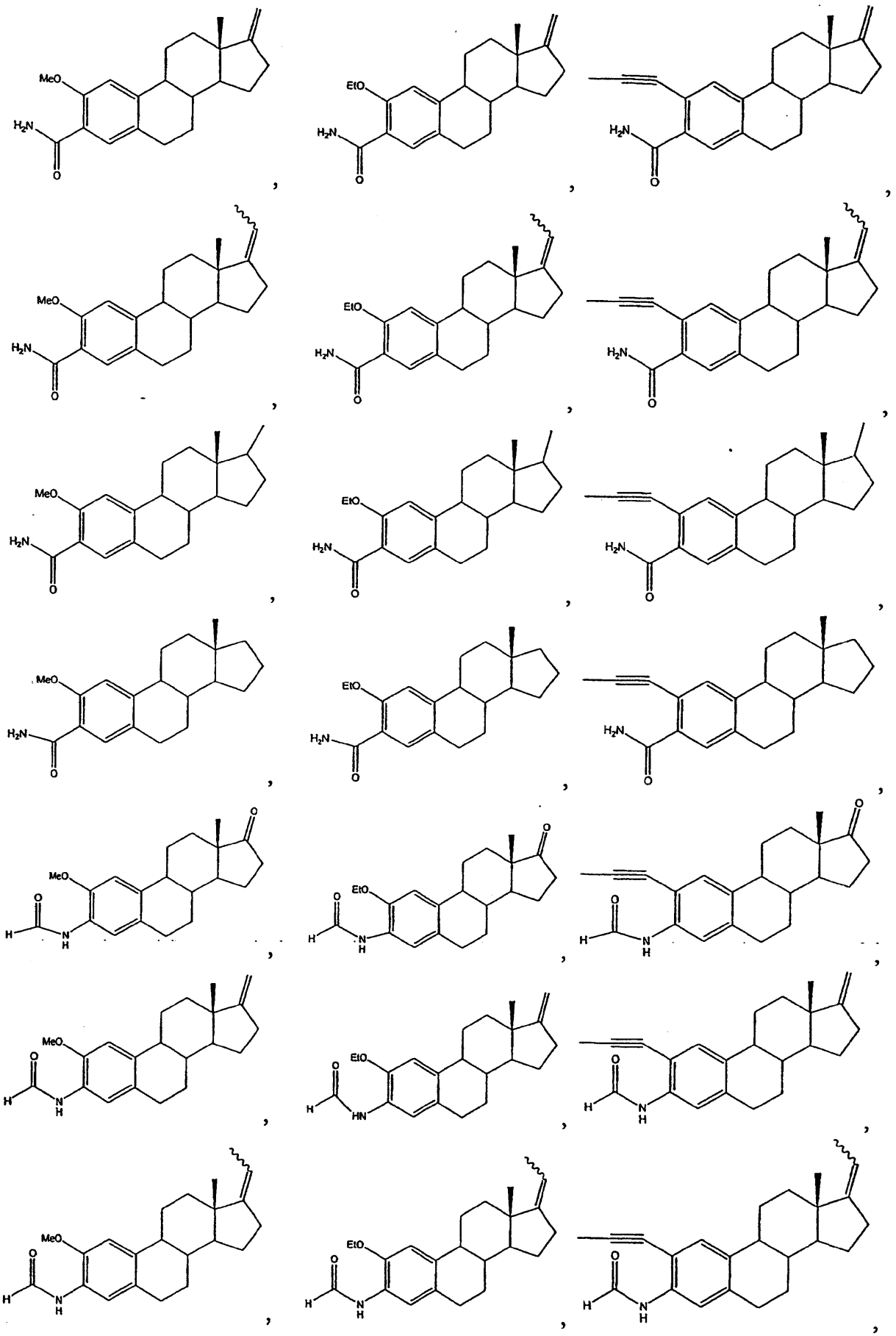
【請求項１９９】

ヒトまたは動物において血管新生を阻害する方法であって、血管新生を阻害する量の下記：

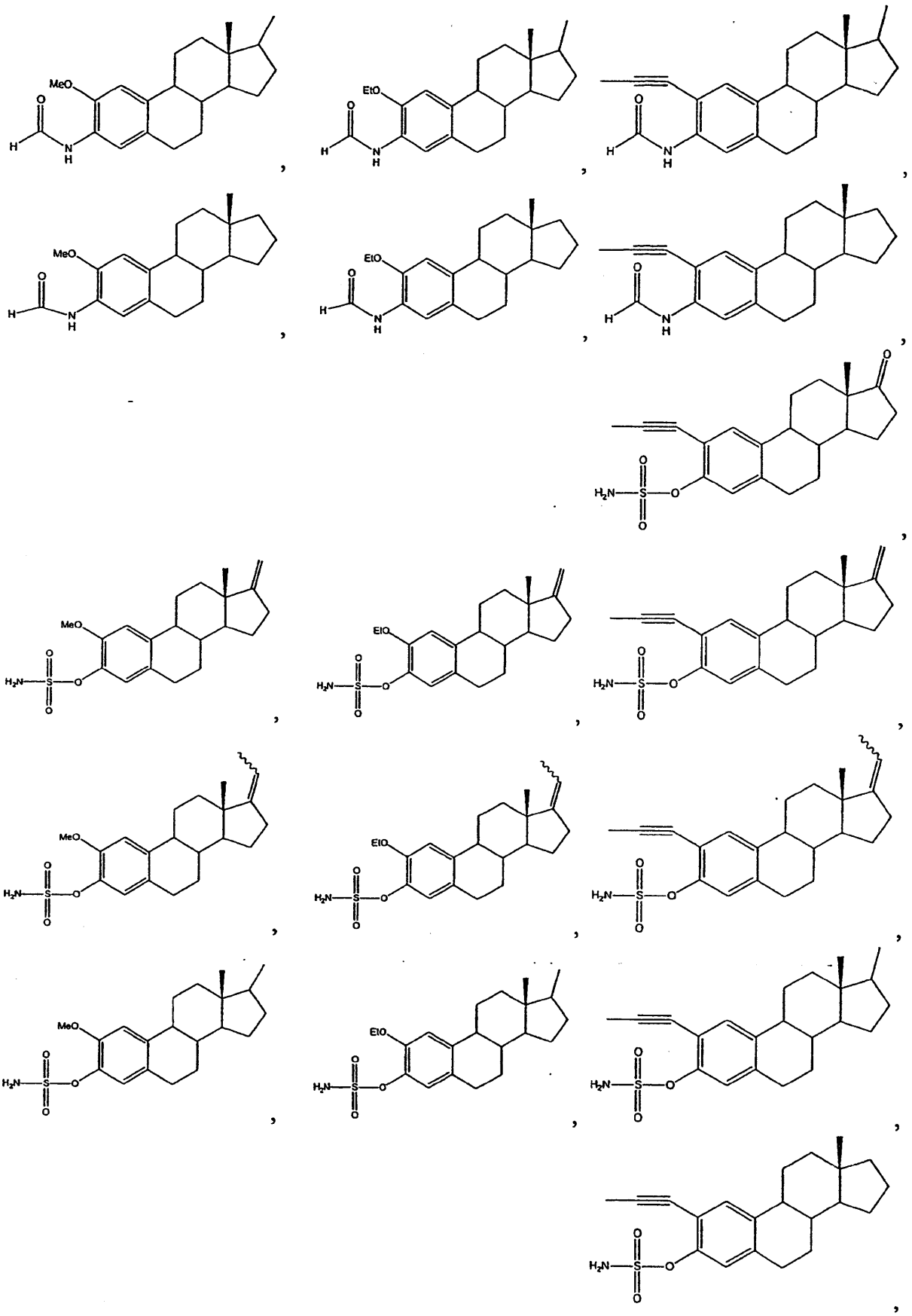
【化３８】



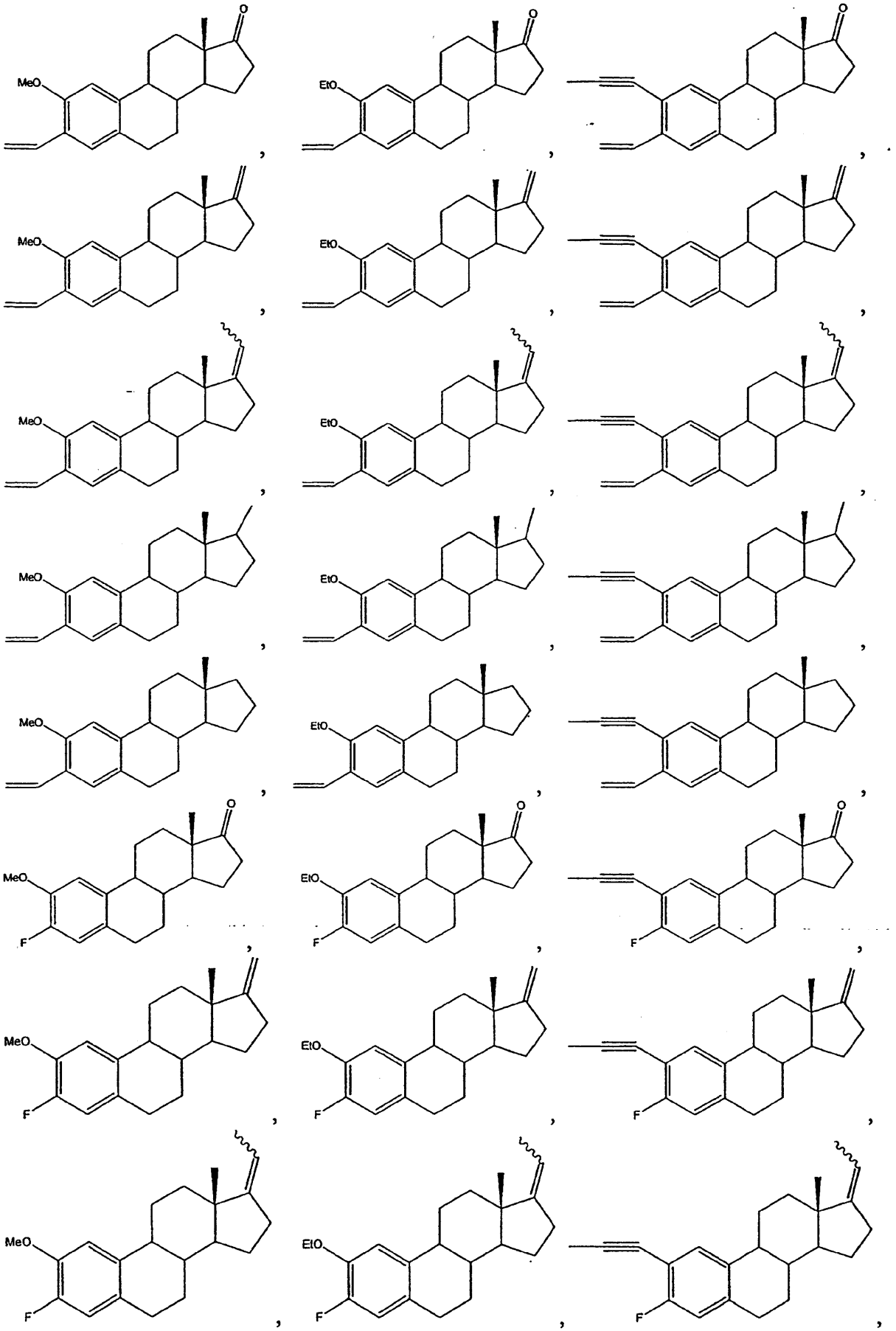
【化３９】



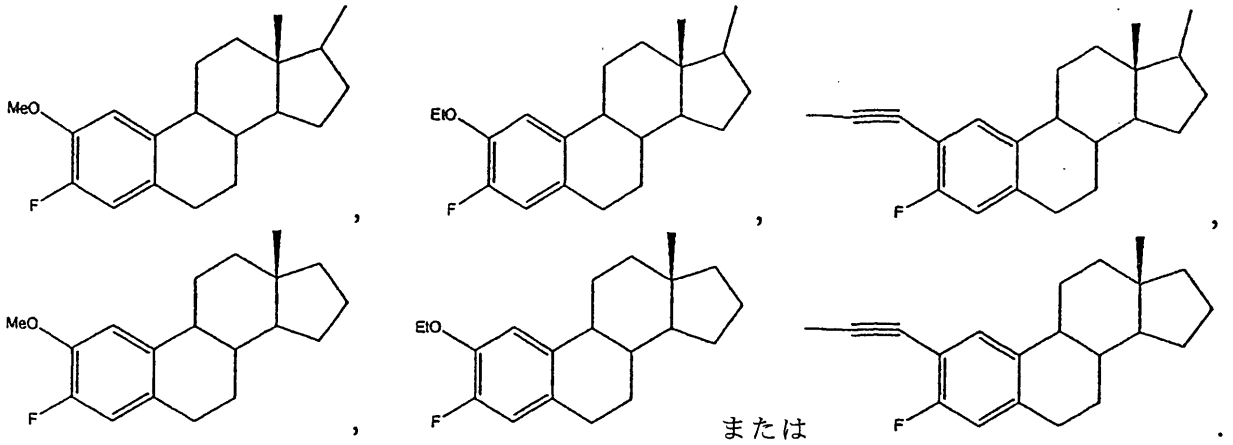
【化４０】



【化４１】



【化４２】

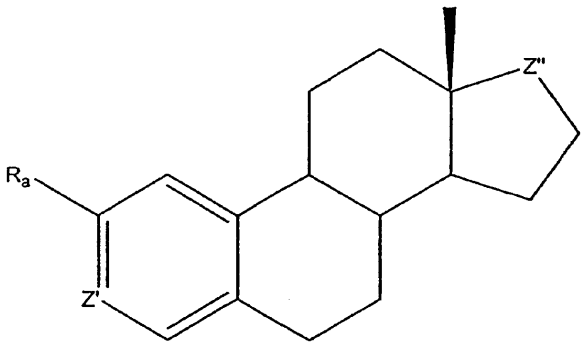


から選択される化合物を前記ヒトまたは動物へ投与することを含む方法。

【請求項２００】

薬学的キャリアまたは賦形剤、および下記の化学式：

【化４３】



式中、R_aは、－OCH_3、－OCH_2CH_3または－$CCCH_3$から選択され、

Ｚ’は、＞Ｃ－Ｆ、＞Ｃ－NH_2、＞$CCONH_2$、＞Ｃ－NHCOH、＞Ｃ－OSO_2NH_2または＞Ｃ－$CHCH_2$から選択され、

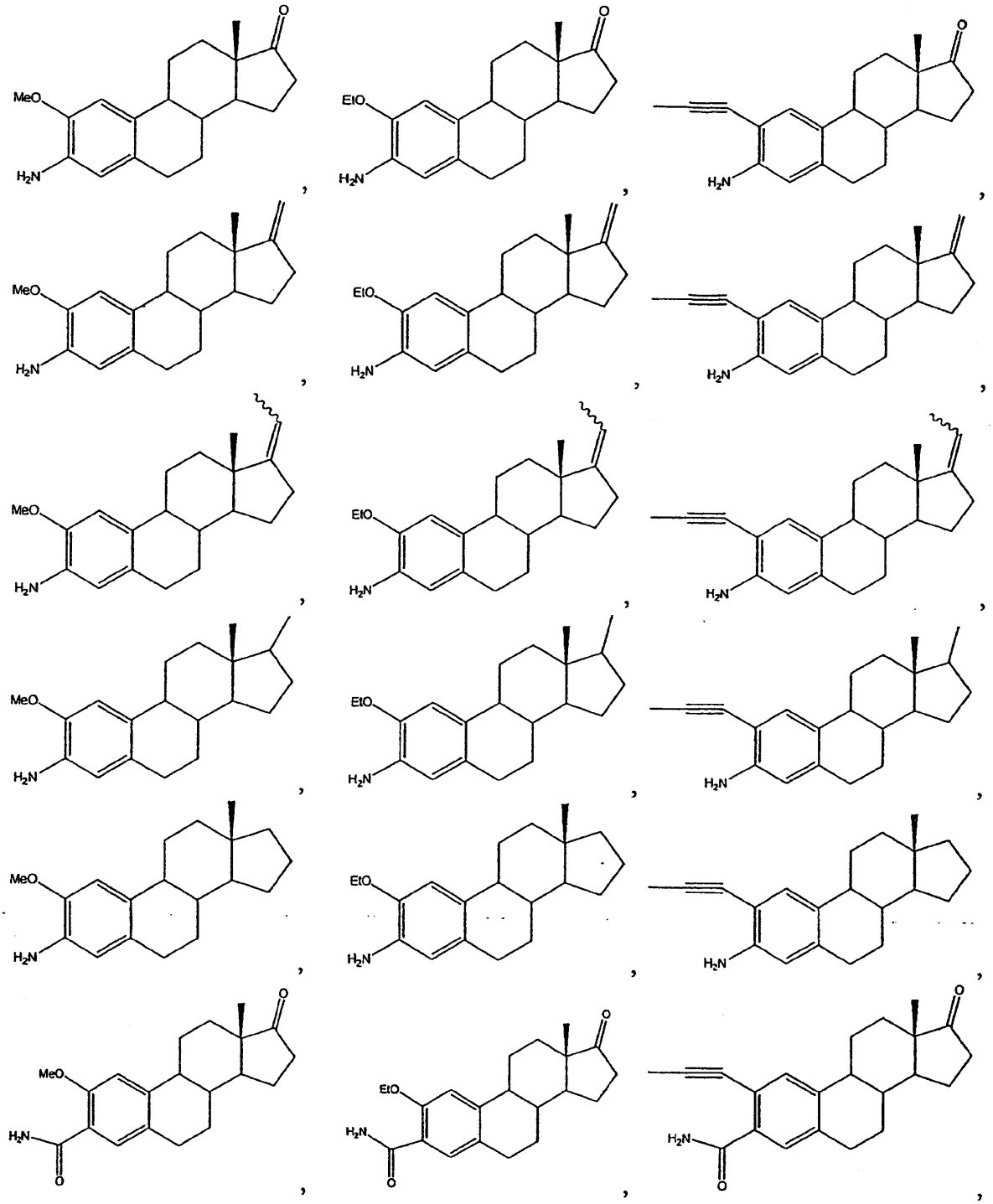
Ｚ”は、＞Ｃ（H_2）、＞Ｃ（Ｈ）－CH_3、＞Ｃ＝CH_2、＞Ｃ＝CHCH$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択されるが、但し、Ｚ’が＞Ｃ－OSO_2NH_2であり、かつＺ”が＞Ｃ（H_2）または＞Ｃ＝Ｏである場合、R_aは、－OCH_3でも－OCH_2CH_3でもない

で表される化合物を含む薬学的組成物であって、該化合物の含有量は、ヒトまたは動物に対して、１日の単位量、１日の単位量未満の量、又はそれを適当に分割した量で投与される際に、血管新生の阻害に有効な量であることを特徴とする、薬学的組成物。

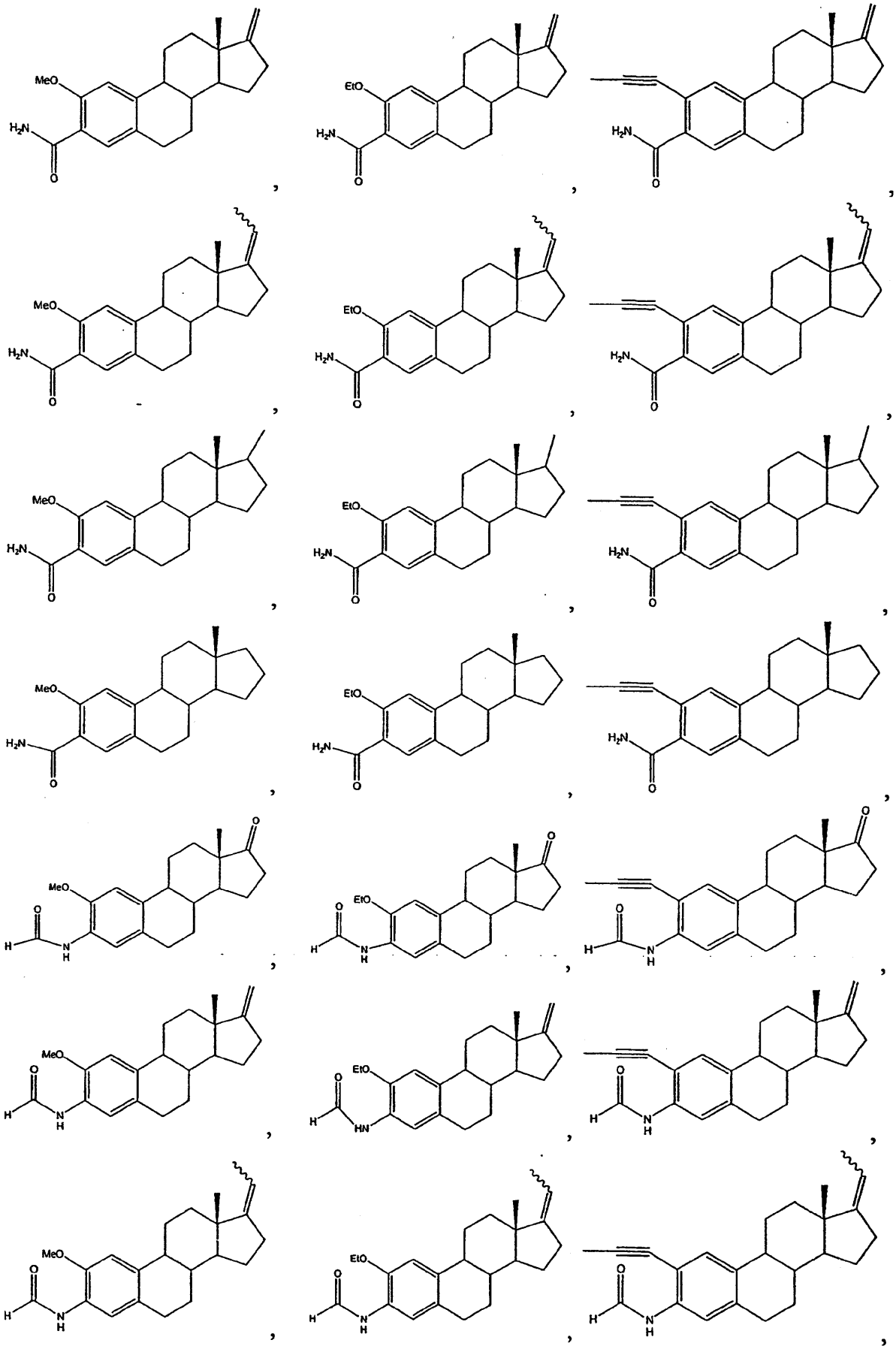
【請求項２０１】

薬学的キャリアまたは賦形剤、および下記の：

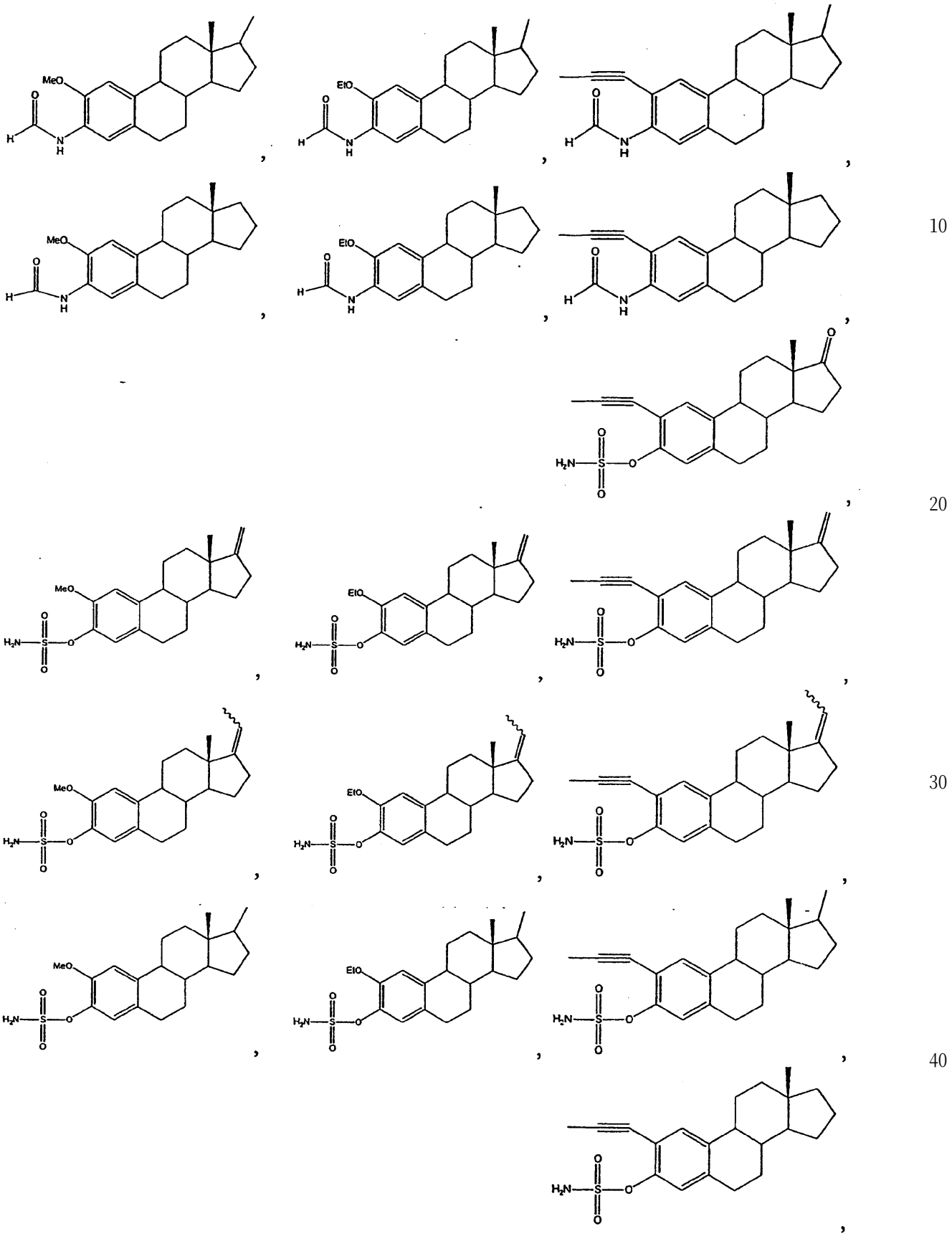
【化４４】



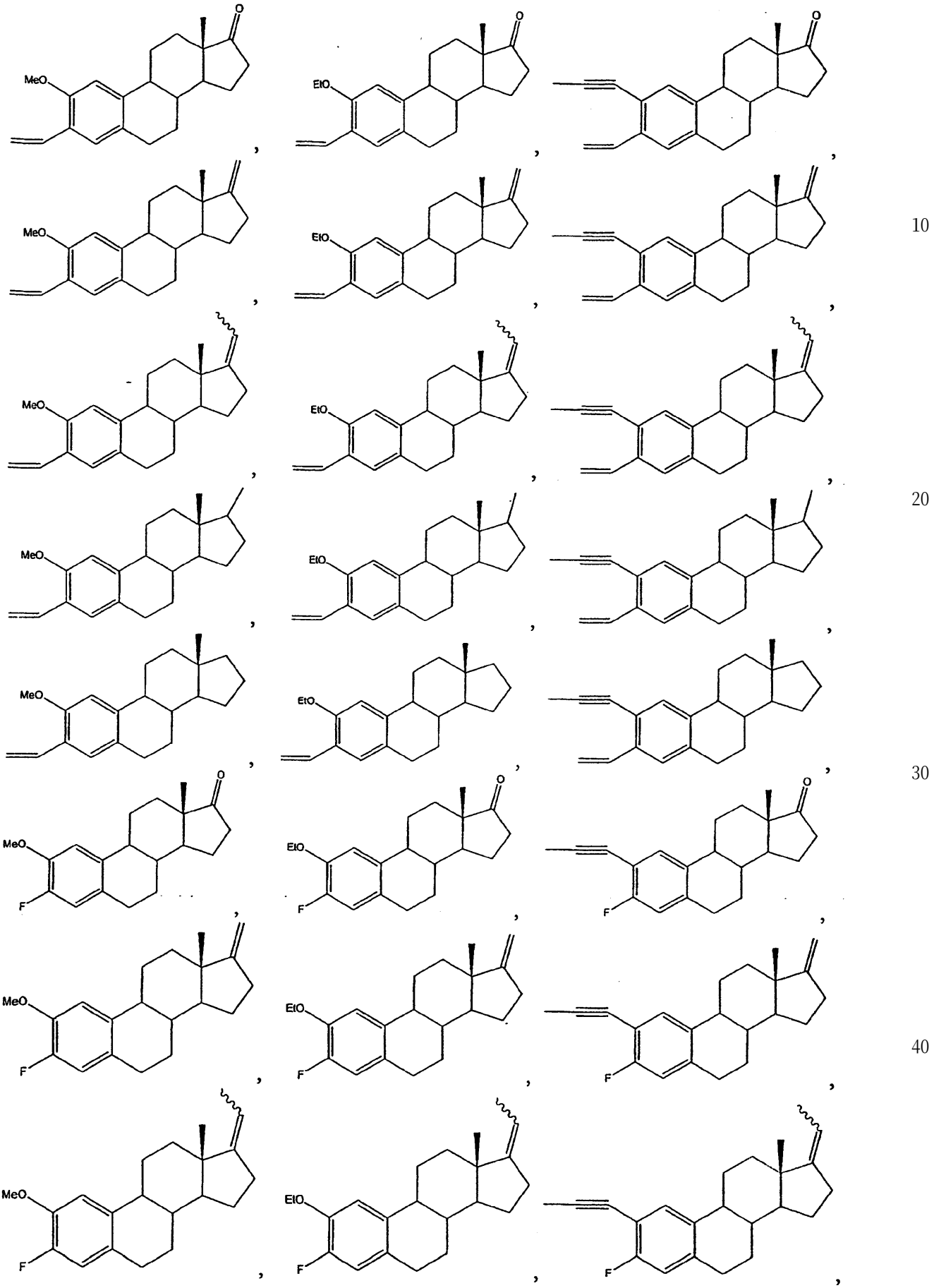
【化４５】



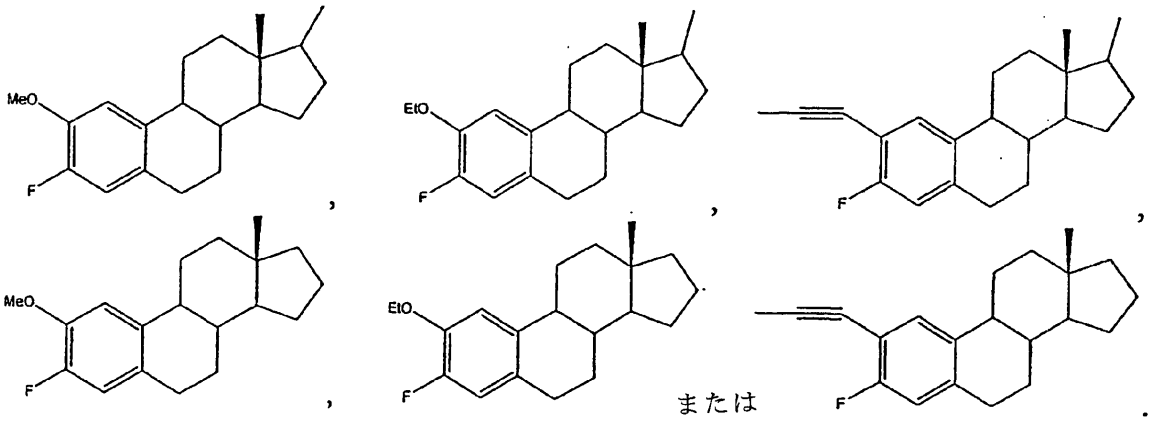
【化４６】



【化４７】



【化４８】



または

から選択される化合物を含む薬学的組成物であって、該化合物の含有量は、ヒトまたは動物に対して、１日の単位量、１日の単位量未満の量、又はそれを適当に分割した量で投与される際に、血管新生の阻害に有効な量であることを特徴とする、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、異常な細胞有糸分裂を特徴とする疾患状態を治療すること、および異常な血管新生を特徴とする疾患状態を治療すること、およびこれらの事象の組合せを特徴とする疾患状態を治療することに関する。より詳細には、本発明は、２－メトキシエストラジオール（２ＭＥ$_2$）の類縁体および異常な細胞有糸分裂および／または異常な血管新生を特徴とする疾患に対するそれらの影響に関する。

【背景技術】

【０００２】

［発明の背景］

血管新生は、組織内または器官内への新たな血管の生成である。正常な生理学的条件下では、ヒトおよび動物は、非常に特異的な制限された状況においてのみ血管新生を経験する。例えば、血管新生は通常、創傷治癒、胎児および胚の発達、ならびに黄体、子宮内膜および胎盤の形成において観察される。

【０００３】

血管新生は、血管新生促進剤および阻害剤の高度に調節された系によって制御される。血管新生の制御は、ある特定の疾患状態で変化することがわかっており、多くの場合、疾患に関連した病的損傷は、制御されない血管新生に関わる。制御されている血管新生および制御されていない血管新生はともに、類似の様式で進行すると考えられる。基底膜により取り囲まれる内皮細胞および周皮細胞は、毛細血管を形成する。血管新生は、内皮細胞および白血球により放出される酵素による基底膜の侵食から始まる。続いて、血管の内腔を覆う内皮細胞は、基底膜を通して突出する。血管新生促進剤は、内皮細胞を、侵食された基底膜を通って遊走させる。遊走細胞は、親血管から分離して「芽」を形成し、ここで内皮細胞は有糸分裂によって増殖する。内皮の芽は、互いに併合して毛細血管ループを形成し、新たな血管を作り出す。

【０００４】

持続性の無秩序な血管新生は、多くの疾患状態、腫瘍転移および内皮細胞による異常な成長において生じる。無秩序な血管新生が存在する多様な病理学的な疾患状態は、血管新生依存性疾患または血管新生関連疾患として一緒に分類されている。

【０００５】

血管新生依存性の疾患の一例は、眼の新生血管疾患である。この疾患は、眼の構造（例えば、網膜および角膜）への新たな血管の侵入を特徴とする。眼の血管新生は、失明の最も一般的な原因であり、およそ２０の眼の疾患に関与する。加齢性黄斑変性では、付随す

る視覚の問題は、網膜色素上皮の真下にある線維性血管組織の増殖を伴うブルーフ膜の欠損部を通じた脈絡膜毛細血管の内方成長により引き起こされる。血管新生損傷はまた、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植片拒絶、血管新生緑内障および水晶体後線維増殖症にも関連している。角膜新生血管形成に関連した他の疾患としては、流行性角結膜炎、ビタミンＡ欠乏症、コンタクトレンズの過剰装着、アトピー性角膜炎、上輪部角膜炎および翼状片乾性角膜炎が挙げられるが、これらに限定されない。望ましくない血管新生に関連した他の疾患としては、シェーグレン症候群、酒さ性挫瘡、フリクテン症（phylectenulosis）、梅毒、ミコバクテリア(Mycobacteria)感染、脂質変性、化学的熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス(Herpes simplex)感染、帯状ヘルペス(Herpes zoster)感染、原生動物感染、カポジ肉腫、モーレン潰瘍、テリエン周辺角膜変性（Terrien's marginal degeneration）、辺縁潰瘍性角膜炎（marginal keratolysis）、慢性関節リウマチ、全身性狼瘡、多発性動脈炎、外傷、ヴェーゲナー肉芽腫症（Wegener's sarcoidosis）、強膜炎、スティーヴンズ－ジョンソン疾患（Steven-Johonson disease）、類天疱瘡および放射状角膜切開が挙げられる。

【０００６】

新生血管形成に関連した疾患としては、網膜／脈絡膜新生血管形成、糖尿病性網膜症、黄斑変性、鎌状赤血球貧血、サルコイドーシス、梅毒、弾性線維性仮性黄色腫、パジェット病、静脈閉塞症、動脈閉塞症、頸動脈閉塞性疾患、慢性ブドウ膜炎／硝子体炎、ミコバクテリア感染症、ライム病、全身性紅斑性狼瘡、未熟児網膜症、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎または脈絡膜炎を引き起こす感染、推定眼ヒストプラスマ症、ベスト病、近視、視窩、シュタルガルト病、扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキソプラスマ症、外傷およびレーザー照射後の合併症（post-laser complications）が挙げられるが、これらに限定されない。他の眼に関連した疾患としては、ルベオーシスに関連した疾患（隅角（angle）の新生血管形成）および線維性血管組織または線維組織の異常増殖により引き起こされる疾患（多産性硝子体網膜症のすべての形態を含む）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０００７】

別の血管新生関連疾患は、慢性関節リウマチである。関節の滑膜内層中の血管が血管新生を受ける。新たな血管ネットワークを形成することのほかに、内皮細胞は、パンヌス成長および軟骨崩壊を引き起こす因子および活性酸素種を放出する。血管新生はまた、変形性関節症においても役割を果たし得る。血管新生関連因子による軟骨細胞の活性化は、関節の崩壊に寄与する。後期になると、血管新生因子は、新たな骨成長を促進する。軟骨崩壊を防止する治療的介入は、疾患の進行を停止させることができ、関節炎を患う人々の症状を軽減することができる。

【０００８】

慢性炎症もまた、病理学的な血管新生に関与し得る。潰瘍性大腸炎およびクローン病のような疾患は、炎症を起こした組織への新たな血管の内方成長とともに組織学的変化を示す。南アメリカに見られる細菌性感染であるバルトネラ症は、血管内皮細胞の増殖を特徴とする慢性病期をもたらし得る。血管新生に関連した別の病理学的役割は、アテローム性動脈硬化症に見出される。血管の内腔内に形成されるプラークは、血管新生促進活性を有することがわかっている。

【０００９】

腫瘍成長が血管新生依存性であるという仮説は、１９７１年に最初に提唱された(Folkman, New Eng. J. Med., 285:1182-86(1971))。簡単に換言すると、この仮説は、「いったん腫瘍が「根付く」と、いかなる腫瘍細胞集団の増加に対しても、その腫瘍上に集中する新たな毛細血管の増加が先行しなくてはならない」と主張している。腫瘍が「根付く」とは、数立方ミリメートル容積を占めかつ数百万個の細胞を超えない腫瘍細胞の集団が、既存の宿主微小血管上で生存することができる、腫瘍成長の前血管相を示すと現在理解されている。この相を越えて腫瘍容積が拡大するには、新たな毛細血管の誘導が必要である。例えば、マウスにおける初期の前血管相での肺微小転移巣は、組織学的切片上での強力顕

微鏡法による場合を除いて検出不可能である。

【００１０】

この概念を支持する間接的な徴候の例を以下に挙げる：

【００１１】

（１）透明なチャンバーに封入してマウスの皮下に移植された腫瘍の成長速度は、新生血管形成前ではゆっくりかつ直線的であり、新生血管形成後では迅速かつほぼ指数関数的である(Algire, et al., J. Nat. Cancer Inst., 6:73-85(1945))。

【００１２】

（２）血管が増殖しない孤立した灌流器官で成長させた腫瘍は、１～２ｍｍ^{3}に制限されるが、それらをマウスに移植して、新生血管形成されるようになると、この容積の１００倍を越えて大きく迅速に拡大する(Folkman, et al., Annals of Surgery, 164:491-502(1966))。

【００１３】

（３）無血管角膜における腫瘍成長は、徐々にかつ線形速度で進行するが、新生血管形成後には指数関数的成長に切り替わる(Gimbrone, Jr., et al., J. Nat. Cancer Inst., 52:421-27(1974))。

【００１４】

（４）ウサギの前眼房の房水に懸濁させた腫瘍は、生き続けるが、無血管であって大きさは１ｍｍ^{3}未満に制限される。それらがいったん虹彩血管床上に移植されると、新生血管が形成されるようになり、迅速に成長して、２週間以内にそれらのもとの容積の１６，０００倍に到達する(Gimbrone, Jr. et al., J. Exp. Med., 136:261-76)。

【００１５】

（５）腫瘍がニワトリ胚絨毛尿膜上に移植されると、それらは７２時間を超える無血管相中では徐々に成長するが、平均直径０．９３＋０．２９ｍｍを超えることはない。新生血管形成の開始後２４時間以内に、迅速な腫瘍拡大が起こり、７日目までには、これらの血管化腫瘍は、平均直径８．０＋２．５ｍｍに到達する(Knighton, British J. Cancer, 35:347-56(1977))。

【００１６】

（６）ウサギの肝臓における転移の血管鋳型によって、転移の大きさの不均一性が明らかにされるが、血管化が存在する大きさに関しては、比較的均一なカットオフポイントを示す。腫瘍は概して、直径が１ｍｍまでは無血管であるが、その直径を超えると新生血管が形成される(Lien, et al., Surgery, 68:334-40(1970))。

【００１７】

（７）膵島のベータ細胞において癌腫を発達させるトランスジェニックマウスでは、血管過形成前期の膵島は、サイズが１ｍｍ未満に制限される。６～７週齢では、膵島の４～１０％が新生血管形成されるようになり、これらの膵島から、血管形成前の膵島の容積の１，０００倍を超える大きな血管化腫瘍が生じる(Folkman, et al. Nature, 339:58-61(1989))。

【００１８】

（８）ＶＥＧＦ（血管内皮成長因子）に対する特異的抗体は微小血管密度を減少させ、血管新生の唯一の媒介因子としてＶＥＧＦに依存する３種のヒト腫瘍の成長を有意かつ劇的に阻害する（ヌードマウスにおいて）。該抗体は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでは腫瘍細胞の成長を阻害しない(Kim, et al., Nature, 362:841-44(1993))。

【００１９】

（９）抗ｂＦＧＦモノクローナル抗体は、血管新生の唯一の媒介因子としてｂＦＧＦの分泌に依存性であるマウス腫瘍の成長を７０％阻害する。抗体は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでは腫瘍細胞の成長を阻害しない(Hori, et al., Cancer Res., 51:6180-84(1991))。

【００２０】

（１０）ｂＦＧＦの腹腔内注射は、腫瘍における毛細血管内皮細胞の成長を刺激することにより、原発腫瘍の成長およびその転移を増強する。腫瘍細胞自体は、ｂＦＧＦに対す

る受容体を欠如しており、ｂＦＧＦは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでは腫瘍細胞に関する分裂促進因子ではない(Gross, et al., Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 31:79(1990))。

【００２１】

（１１）特異的血管新生阻害剤（ＡＧＭ－１４７０）は、ｉｎ　ｖｉｖｏで腫瘍成長および転移を阻害するが、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでは腫瘍細胞増殖を阻害する活性はあまり高くない。特異的な血管新生阻害剤は、それが腫瘍細胞増殖を阻害するよりもＬｏｇ値で４低い濃度で、血管内皮細胞増殖を最大値の半分にまで阻害する(Ingber, et al., Nature, 48:555-57(1990))。また、腫瘍成長が血管新生依存性である間接的な臨床的根拠も存在する。

【００２２】

（１２）硝子体への転移性があるヒト網膜芽細胞腫は、それらが生存可能であり、^{3}Ｈ－チミジンを取り込むという事実にもかかわらず、１ｍｍ^{3}未満に制限される無血管の回転楕円体へと発達する（摘出した眼から取り出され、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで分析した場合）。

【００２３】

（１３）卵巣の癌腫は、小さな無血管白色種（１～３ｍｍ^{3}）として腹膜へ転移する。これらの移植片は、それらの１つまたはそれ以上が新生血管形成されるようになるまでは、より大きく成長することはほとんどない。

【００２４】

（１４）乳癌(Weidner, et al., New Eng. J. Med., 324:1-8(1991); Weidner, et al., J. Nat. Cancer Inst., 84:1875-87(1992))および前立腺癌(Weidner, et al., Am. J. Pathol., 143(2):401-09(1993))における新生血管形成の強度は、将来的な転移の危険性と高度の相関を有する。

【００２５】

（１５）ヒト皮膚黒色腫からの転移は、新生血管形成より前では稀である。新生血管形成の開始が、病巣の厚さの増大および転移の危険性の増大を招く(Srivastava, et al., Am. J. Pathol., 133:419-23(1988))。

【００２６】

（１６）膀胱癌では、細胞診断学よりも、血管新生タンパク質であるｂＦＧＦの尿中レベルが、疾患の状態および程度の高感度の指標である(Nguyen, et al., J. Nat. Cancer Inst., 85:241-42(1993))。

【００２７】

したがって、血管新生は、癌の転移において重要な役割を果たすことが明らかである。この血管新生活性を抑圧または除去することができれば、腫瘍は存在しても成長することはできない。疾患状態において、血管新生の防止によって、新たな微小血管系の侵入により引き起こされる損傷を回避することができる。血管新生プロセスの制御を目的とする療法は、これらの疾患を抑止または軽減することができる。

【００２８】

血管新生は、多数の異なるタイプの癌（固形腫瘍および血液性の腫瘍（blood borne tumor）を含む）と関連している。血管新生が関連する固形腫瘍としては、横紋筋肉腫、網膜芽細胞腫、ユーイング肉腫、神経芽細胞腫および骨肉腫が挙げられるが、これらに限定されない。血管新生はまた、血液性の腫瘍（例えば白血病）、白血球の抑制されない増殖が起きる骨髄の様々な急性または慢性腫瘍性疾患のあらゆるもの（通常、貧血、血液凝固機能の低下、ならびにリンパ節、肝臓および脾臓の腫脹を伴う）にも関連する。血管新生は、白血病腫瘍および多発性骨髄腫疾患を引き起こす骨髄における異常において役割を果たすと考えられる。

【００２９】

小児期に最も頻繁に起こる血管新生疾患の１つは、血管腫である。血管腫は、新たに形成される血管から構成される腫瘍である。多くの場合、腫瘍は良性であり、治療なしで退行する。より重症の場合では、腫瘍は、大きな海綿状かつ浸潤性形態へ進行し、臨床的合

併症を生み出す。血管腫の全身形態である血管腫症は、死亡率が高い。現在使用中の治療薬では治療することができない抗治療性の血管腫が存在する。

【００３０】

血管新生はまた、オースラー－ウェーバー－ランデュ病、すなわち遺伝性出血性毛細管拡張症のような遺伝病に見られる損傷にも関与する。これは、多数の小さな血管腫、血管またはリンパ管の腫瘍を特徴とする遺伝性疾患である。血管腫は、皮膚および粘膜に見られ、エピタキシー（鼻血）または胃腸出血を伴う場合が多く、肺または肝炎動静脈瘻を伴うこともある。

【００３１】

したがって、血管新生を阻害することができる組成物および方法が必要である。また、特に腫瘍における血管の望ましくない成長を阻害することができる組成物および方法が必要である。

【００３２】

血管新生はまた、生殖および創傷治癒のような正常な生理学的プロセスにも関与する。血管新生は、排卵、また受精後の胞胚の着床において重要な工程である。血管新生の防止は、無月経の誘導、排卵の阻止、あるいは胞胚の着床防止に使用することができる。

【００３３】

創傷治癒においては、過剰修復または線維増殖症は、外科的手法の有害な副作用であり得て、血管新生により引き起こされ得るか、または血管新生により悪化され得る。癒合は、手術において頻繁に起こる合併症であり、小腸閉塞症のような問題を招く。

【００３４】

幾つかの化合物が、血管新生を阻害するために使用されている。Taylor等(Nature, 297:307(1982))は、血管新生を阻害するのにプロタミンを使用している。プロタミンの毒性が、治療薬としてのその実用性を制限している。Folkman等（Science, 221:719(1983)ならびに米国特許第５，００１，１１６号および同第４，９９４，４４３号）は、血管新生を制御するためのヘパリンおよびステロイドの使用を開示している。糖質コルチコイドおよび鉱質コルチコイド活性を欠如しているテトラヒドロコルチゾルのようなステロイドは、血管新生阻害剤であることがわかっている。

【００３５】

ウシ硝子体液由来の４ｋＤａの糖タンパク質および軟骨由来因子のような動物において内因的に見られる他の因子が、血管新生を阻害するのに使用されている。インターフェロンのような細胞因子は血管新生を阻害する。例えば、インターフェロンαまたはヒトインターフェロンβは、ヒト腫瘍性細胞により刺激されたマウス真皮において腫瘍誘導性血管新生を阻害することが示されている。インターフェロンβはまた、同種異系脾臓細胞により誘導される血管新生の強力な阻害剤である(Sidky, et al., Cancer Res., 47:5155-61(1987))。ヒト組換えインターフェロン（α／Ａ）は、血管新生誘導性疾患である肺血管腫症の治療において首尾よく使用されることが報告されている(White, et al., New Eng. J. Med., 320:1197-1200(1989))。

【００３６】

血管新生を阻害するのに使用されている他の作用物質としては、アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物が挙げられる（日本国公開特許公報第５８－１３号（１９７８年））。硫酸化多糖ＤＳ４１５２もまた血管新生を阻害する（日本国公開特許公報第６３－１１９５００号）。さらなる抗血管新生化合物としては、アンジオスタチン(Angiostatin)（登録商標）（米国特許第５，６３９，７２５号、同第５，７９２，８４５号、同第５，８８５，７９５号、同第５，７３３，８７６号、同第５，７７６，７０４号、同第５，８３７，６８２号、同第５，８６１，３７２号および同第５，８５４，２２１号）およびエンドスタチン(Endostatin)（米国特許第５，８５４，２０５号）が挙げられる。

【００３７】

血管新生を阻害することがわかっている別の化合物は、サリドマイドである(D'Amato, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 90:4082-85(1994))。サリドマイドは、慢性関節リウ

マチ(Gutierrez-Rodriguez, Arthritis Rheum., 27 (10):1118-21(1984); Guitierrez-Rodriguez, et al., J. Rheumatol., 16(2):158-63(1989))、ベーチェット病(Handley, et al., Br. J. Dermatol., 127 Suppl, 40:67-8(1992); Gunzler, Med. Hypotheses, 30(2):105-9(1989))のような多数の疾患の治療に首尾よく使用されている催眠鎮静薬である。

【００３８】

サリドマイドは、成人においてはごくわずかな副作用を有するが、それは強力な催奇形物質である。したがって、出産適齢期の女性におけるその使用に関して懸念がある。ごくわずかではあるが、治療としてのサリドマイドの望ましさを制限する多数の副作用が存在する。このような副作用の１つは、嗜眠状態である。多数の治療上の研究において、患者が嗜眠状態となり、正常に機能することが困難となるため、サリドマイドの初期投与量は減少しなくてはならなかった。サリドマイドの使用を制限する別の副作用は、末梢神経障害であり、個体は四肢の末端にしびれおよび機能不全を患う。

【００３９】

したがって、容易に投与され、かつ血管新生を阻害することが可能な改善された方法および組成物が必要である。望ましくない副作用を生じない安全かつ有効な治療が必要である。

【００４０】

２－メトキシエストラジオールは、エストラジオール（Ｅ２）の内因性代謝産物である。経口投与されると、２－メトキシエストラジオールは、ほとんど毒性なく、抗腫瘍および抗増殖活性を示す。ｉｎ　ｖｉｔｒｏのデータにより、２－メトキシエステトラジオールは、エストロゲン依存性ＭＣＦ－７細胞増殖によりアッセイする場合、エストロゲン受容体と結合することなく抗増殖活性を示し、かつ広範囲の濃度にわたってエストロゲン様ではない。しかしながら、ｉｎ　ｖｉｖｏおよびｉｎ　ｖｉｔｒｏでの代謝酵素（例えば、デメチラーゼ）の存在は、この化合物を２－ヒドロキシエストラジオールのような生成物に代謝する場合があり、２-ヒドロキシエストラジオールは、エストロゲン様であることがいくつかの方法によって明らかにされている。エストラジオール誘導体または２－メトキシエストラジオールの生体利用効率を改善するための、かつエストロゲン様２－メトキシエストラジオール代謝産物の形成を低減するための手段が必要である。また、エストロゲン様誘導体への変換、代謝的結合および／またはエストロンへの変換を防止するような方法で、エストラジオール誘導体または２－メトキシエストラジオールを修飾するための手段が必要である。

【発明の開示】

【００４１】

［発明の概要］

本発明は、異常な有糸分裂および／または異常な血管新生を特徴とする疾患の治療に有効な２－メトキシエストラジオールの特定の類縁体を提供する。具体的には、本発明は、２位、３位および１７位で修飾されている２－メトキシエストラジオールの類縁体に関する。一般式の範囲に含まれる、細胞増殖を阻害する化合物が好ましい。血管新生を阻害する化学式Ｉの範囲内の化合物もまた好ましい。好ましい組成物はまた、エストロゲン受容体結合の変化（増大または減少）、改善された吸収、輸送（例えば、血液脳関門および細胞膜を通じて）、生物学的安定性、または減少された毒性を示し得る。本発明はまた、請求の範囲の一般式により表されるような、上記方法において有用な化合物を提供する。

【００４２】

望ましくない細胞有糸分裂を特徴とする哺乳類疾患としては、本明細書中で定義する場合、内皮細胞の過剰または異常な活性化（例えば、アテローム性動脈硬化症）、固形腫瘍および腫瘍転移、良性腫瘍（例えば、血管腫、聴神経腫、神経線維腫、トラコーマおよび化膿性肉芽腫）、血管機能不全、創傷治癒の異常、炎症性および免疫性疾患、ベーチェット病、痛風または痛風性関節炎、以下の疾患に伴う異常な血管新生：慢性関節リウマチ、皮膚疾患（例えば、乾癬）、糖尿病性網膜症および他の眼の血管新生疾患（例えば、未熟児網膜症（水晶体後線維増殖症））、黄斑変性、角膜移植片拒絶、血管新生緑内障および

オースラー・ウェーバー症候群（オースラー－ウェーバー－ランデュ病）が挙げられるが、これらに限定されない。他の望ましくない血管新生は、排卵および胞胚の着床を含む正常なプロセスに関与する。したがって、上述の組成物は、排卵および胞胚の着床を阻止するために、また月経を阻止する（無月経を誘導する）ために使用することができる。

【００４３】

２ＭＥ$_2$の生理学的活性を保持するが、代謝が低減されたと考えられる新規の一連の化合物が調製されている。１７位アルキル化類縁体は、ヒドロキシル部分を欠如しており、エストロンへ代謝され得ないか、またはその位置で結合体を形成し得ないが、ＨＵＶＥＣおよび腫瘍細胞においては抗増殖活性を保持する。プロピニル基のような他の置換基による２－メトキシ基の置換は、抗増殖活性を保持するが、これらの基は、脱メチル化されてエストロゲン様２－ヒドロキシル誘導体を生じることはできない。２ＭＥ$_2$での観察結果に反して、これらの新たな類縁体の幾つかは、評価対象の腫瘍細胞系より内皮細胞に対してより選択的な、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの抗増殖活性を有する。

【００４４】

また、２－メトキシエストロンへの変換および／または２－メトキシエストラジオール（または代謝産物）の他の分子との結合、生じた化合物の排出期間における損失を防止することを目的とした、２－メトキシエストラジオールの３位および１７位の化学的性質を変更させる方法、及び化合物が開示される。

【００４５】

本発明の他の特徴および利点は、以下に示される本発明の好ましい実施形態の説明から明らかである。

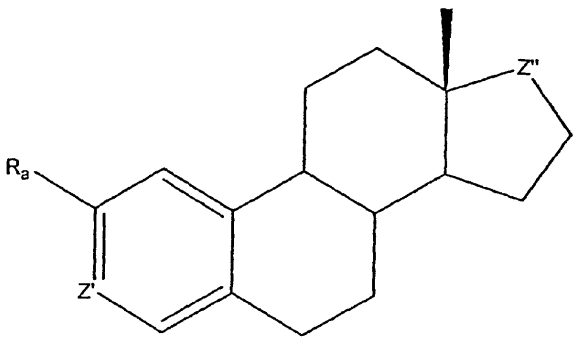
【００４６】

［発明の詳細な説明］

下記のように、本発明による有用な化合物として、抗有糸分裂、抗血管新生および／または抗腫瘍特性を示す新規２－メトキシエストラジオール誘導体が挙げられる。本発明の好ましい化合物は、２位、３位および１７位が修飾された２－メトキシエストラジオール誘導体である。好ましい化合物は、一般式（Ｉ）：

【００４７】

【化１】



(I)

【００４８】

（式中、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ’は、＞Ｃ－Ｆ、＞Ｃ－ＮＨ$_2$、＞ＣＣＯＮＨ$_2$、＞Ｃ－ＮＨＣＯＨ、＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$または＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$から選択され、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択されるが、但し、Ｚ’が＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$であり、かつＺ”が＞Ｃ（Ｈ$_2$）または＞Ｃ＝Ｏである場合、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$でも－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$でもない）

で表される化合物である。本発明による具体的な化合物を以下に記載する。

【００４９】

本発明の、他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$であり、Ｚ’は、＞Ｃ－ＮＨ$_2$、＞ＣＣＯＮＨ$_2$、＞Ｃ－ＮＨＣＯＨ、＞Ｃ

－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$または＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$から選択され、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択される）で表される化合物である。

【００５０】

本発明の、他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$であり、Ｚ’は、＞Ｃ－ＮＨ$_2$、＞ＣＣＯＮＨ$_2$、＞Ｃ－ＮＨＣＯＨ、＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$または＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$から選択され、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択される）で表される化合物である。

【００５１】

本発明の、さらなる他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｒ$_a$は、－ＣＣＣＨ$_3$であり、Ｚ’は、＞Ｃ－ＮＨ$_2$、＞ＣＣＯＮＨ$_2$、＞Ｃ－ＮＨＣＯＨ、＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$または＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$から選択され、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択される）で表される化合物である。

【００５２】

本発明の、他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｚ’は、＞Ｃ－Ｆであり、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択される）で表される化合物である。

【００５３】

本発明の、他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｚ’は、＞Ｃ－ＮＨ$_2$であり、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択される）で表される化合物である。

【００５４】

本発明の、さらに他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｚ’は、＞ＣＣＯＮＨ$_2$であり、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択される）で表される化合物である。

【００５５】

本発明の、さらなる他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｚ’は、＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$であり、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択される）で表される化合物である。

【００５６】

本発明の、他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｚ’は、＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$であり、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択される）で表される化合物である。

【００５７】

本発明のさらなる他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）であり、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ’は、＞Ｃ－ＮＨ$_2$、＞ＣＣＯＮＨ$_2$、＞Ｃ－ＮＨＣＯＨ、＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$または＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$から選択される）で表される化合物である。

【００５８】

本発明の、他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$であり、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ’は、＞Ｃ－ＮＨ$_2$、＞ＣＣＯＮＨ$_2$、＞Ｃ－ＮＨＣＯＨ、＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$または＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$から選択される）で表される化合物である。

【００５９】
本発明のさらなる他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｚ”は、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$であり、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ’は、＞Ｃ－ＮＨ$_2$、＞ＣＣＯＮＨ$_2$、＞Ｃ－ＮＨＣＯＨ、＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$または＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$から選択される）で表される化合物である。
【００６０】
本発明の、他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｚ”は、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$であり、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ’は、＞Ｃ－ＮＨ$_2$、＞ＣＣＯＮＨ$_2$、＞Ｃ－ＮＨＣＯＨ、＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$または＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$から選択される）で表される化合物である。
【００６１】
本発明の、さらに他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｚ”は、＞Ｃ＝Ｏであり、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ’は、＞Ｃ－ＮＨ$_2$、＞ＣＣＯＮＨ$_2$、＞Ｃ－ＮＨＣＯＨ、＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$または＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$から選択される）で表される化合物である。
【００６２】
本発明のさらなる他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ’は、＞Ｃ－ＮＨ$_2$、＞ＣＣＯＮＨ$_2$、＞Ｃ－ＮＨＣＯＨまたは＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$から選択され、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択される）で表される化合物である。
【００６３】
本発明の、他の開示された実施形態では、本発明による化合物は、化学式Ｉ（式中、Ｒ$_a$は、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ’は、＞Ｃ－ＮＨ$_2$、＞ＣＣＯＮＨ$_2$、＞Ｃ－ＮＨＣＯＨ、＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$または＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$から選択され、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択されるが、但し、Ｚ’が＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$である場合、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）でも＞Ｃ＝Ｏでもない）で表される化合物である。
【００６４】
本願発明は、下記特許請求の範囲に記載した化学式の範囲内の、記載された特性を有する他の化合物にも及ぶことが当業者には理解されよう。これらの特性は、以下に詳述するアッセイおよび文献中に記されたアッセイを用いて、各試験化合物に関して決定することができる。
【００６５】
理論により拘束されることを望まないが、２－メトキシエストロン（２ＭＥ$_1$）は、エストロンがエストラジオールから形成されるのと同じ酵素的経路を通って形成されると考えられている。理論により拘束されることを望まないが、さらに、エストラジオールに関するこの反応に関与する酵素は、１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（１７β－ＨＳＤ）であり、これは補因子としてＮＡＤＰ＋を利用すると考えられる（Han et al., J. Biol. Chem. 275:2, 1105-1111(Jan. 12, 2000)および上記で引用した他の参考文献）。この酵素ファミリーの４つの成員、１型、２型、３型および４型はそれぞれ、異なった活性を有する。１７β－ＨＳＤ１型は、還元反応（エストロンをエストラジオールへ）を触媒する一方で、１７β－ＨＳＤ２型は、酸化反応（エストラジオールをエストロンへ）を触媒し、３型は、４－アンドロステンジオンをテストステロンへ触媒することが明らかである。また、さらなる代謝的不活性化経路は、２－メトキシエストラジオールまたは２－メトキシエストロンの、硫酸塩またはグルクロン酸のような分子との結合、続く排出による損失をもたらすと考えられる。本発明では、２－メトキシエストラジオールおよびそれらの誘導体の３位および１７位を修飾して、これらの代謝経路が生じるのを防ぎ得る。
【００６６】

２－メトキシエストラジオールは活性のかなり低下した代謝産物へと代謝されるため、本発明は、この基質に対する１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼのファミリーおよび補因子ＮＡＤＰ$^{+}$の相互作用を遅延または防止するために、２－メトキシエストラジオールの３位および１７位に対し、立体的にかさばる構造の付加および／または化学的もしくは静電的特性の変更を行う。２－メトキシエストラジオールの３位および１７位に対する立体的にかさばる構造の付加および／または化学的もしくは静電的特性の変更を行うことにより、グルクロン酸抱合または硫酸化のような結合を遅延または防止することも可能である。これらの２つの代謝的不活性化経路の妨害または抑制により、望ましい抗血管新生および抗腫瘍活性を保持させながら、２－メトキシエストラジオールおよび他のエストラジオール誘導体の血清中での寿命を延長できると考えられる。

【００６７】

これらのステロイドを１７β－ＨＳＤにとって不適当な基質にすることによって（立体効果および／または電子的効果のいずれかによる）行うことが可能な、考え得る$2ME_2$から$2ME_1$への代謝の抑制のほか、２位で修飾されたこれらの類縁体の幾つかは、その位置にメチルエーテル基が存在しないため、$2ME_2$において知られている脱メチル化を受けることが不可能である。２－ヒドロキシエストラジオール（$2ME_2$の脱メチル化の生成物）がエストロゲン様活性を有することが実証されているため、このことは望ましい。

【００６８】

経口送達されるステロイド（例えば、エストラジオール（E_2）およびエチニル－E_2）は、胃腸管を通って通過する間に、および肝臓における初回の通過代謝により広く代謝されることが既知である。迅速な不活性化および排出を招く２つの主要な代謝経路が十分研究されており（Fotsis, T.; Zhang, Y.; Pepper, M.S.; Adlercrcutz H.; Montesano, R.; Nawreth. P.P.; Schweigerer, L., "The Endogenous Estrogen Metabolite 2-Methoxyestradiol Inhibits Angiogenesis and Suppresses Tumor." Nature, 1994, 368, 237-239、Wang, Z.; Yang, D.; Mohanakrishnan, A.K.; Fanwick, P.E.; Nampoothiri, P.; Hamel, E.; Cushman, M., "Synthesis of B-Ring Homologated Estradiol Analogs that Modulate Tubulin Polymerization and Microtubule Stability." J. Med. Chem., 2000, 43, 2419-2429)、例えば、E_2のＤ環の１７－ヒドロキシ基を酸化してエストロンを形成すること、およびＡ環上の３位およびＤ環上の１７位のヒドロキシルで硫酸塩および／またはグルクロン酸塩と結合することが挙げられる。

【００６９】

$2ME_2$類縁体のＳＡＲを決定するための幾つかの研究が行われているが(D'Amato, R.J.; Lin, C.M.; Flynn, E.; Folkman, J.; Hamel, E., "Inhibition of Angiogenesis and Brest Cancer in Mice by the Microtubule Inhibitors 2-Methoxyestradiol and Taxol." Cancer Res., 1997, 57, 81-86; Cushman, M.; He, M.-H.; Katzenellenbogen, J. A.,; Lin, C.M.; Hamel, E., "Synthesis, Antitubulin and Antimitotic Activity, and Cytotoxicity of Analogs of 2-Methoxyestradiol, an Endogenous Mammalian Metabolite of Estradiol that inhibits Tubulin Polymerization by Binding to the Colchicine Binding Site." J. Med. Chem. 1995, 38, 2041-2049)、その代謝経路を抑制または停止するものはない。

【００７０】

本発明の好ましい実施形態では、２－メトキシエストラジオールおよびそれらの誘導体は、３位および１７位で修飾される。

【００７１】

ｉｎ　ｓｉｔｕでの抗増殖活性

抗増殖活性は、改良型エストラジオール誘導体の、新たな血管細胞の増殖（血管新生）を阻害する能力を試験することにより、ｉｎ　ｓｉｔｕで評価することができる。適切なアッセイは、Crum et al. Science 230: 1375(1985)に記載されるニワトリ胚絨毛尿膜（ＣＡＭ）アッセイである。また、ＣＡＭアッセイについて記載している米国特許第５，０

０１，１１６号（参照により本明細書に援用される）も参照されたい。簡潔に述べると、受精ニワトリ胚を３日目または４日目にそれらの殻から取り出し、薬物を含有しているメチルセルロースディスクを絨毛尿膜上に移植する。４８時間後に胚を検査して、メチルセルロースディスク付近に明確な無血管ゾーンが出現する場合、そのゾーンの直径を測定する。このアッセイを用いると、エストラジオール誘導体である２－メトキシエストラジオールの１００μｇディスクが、４８時間後に、有糸分裂および新たな血管の成長を阻害することがわかった。この結果は、２－メトキシエストラジオールの抗有糸分裂作用が、細胞有糸分裂および／または血管新生を阻害することができることを示す。

【００７２】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの抗増殖活性

$2ME_2$が細胞成長に影響を及ぼすプロセスは、依然として不明確であるが、多数の研究が、様々な作用機序および細胞標的を含意している。$2ME_2$は、細胞周期の進行に関与する様々なタンパク質のレベルおよび活性の変化を誘導した。これらには、ＤＮＡ複製および修復の補因子（例えば、増殖性細胞核抗原（ＰＣＮＡ））（Klauber, N., Parangi, S., Flynn, E., Hamel, E. and D'Amato, R.J.(1997), "Inhibition of angiogenesis and brest cancer in mice by the microtubule inhibitors 2-methoxyestradiol and Taxol", Cancer Research 57, 81-86; Lottering, M-L., de Kock, M., Viljioen, T.C., Grobler, C.J.S. and Seegers, J.C. (1996) "17β-Estradiol metabolites affect some regulators of the MCF-7 cell cycle". Cancer Letters 110, 181-186）、細胞分裂周期キナーゼおよび調節因子（例えば、$p34^{cdc2}$およびサイクリンＢ）（Lottering et al. (1996); Attalla, H., Makela, T.P., Adlercreutz, H. and Andersson, L.C.(1996) "2-Methoxyestradiol arrests cells in mitosis without depolymerizing tubulin". Biochemical and Biophysical Research Communications 228, 467-473; Zoubine, M.N., Weston, A.P., Johnson D.C., Campbell, D.R. and Banerjee, S.K.(1992) "2-Methoxyestradiol-induced growth suppression and lethality in estrogen-responsive MCF-7 cells may be mediated by down regulation of p34cdc2 and cyclin B1 expression." Int J Oncol 15, 639-646）、転写因子モジュレーター（例えば、ＳＡＰＫ／ＪＮＫ）（Yue, T-L., Wang, X., Louden, C.S., Gupta, L.S., Pillarisetti, K., Gu, J-L., Hart, T.K., Lysko, P.G. and Feuerstein, G.Z.(1997) "2-Methoxyestradiol, an endogenous estrogen metabolite induces apoptosis in endothelial cells and inhibits angiogenesis: Possible role for stress-activated protein kinase siginaling pathway and fas expression." Molecular Pharmacology 51, 951-962; Attalla, H., Westberg, J.A., Andersson, L.C., Aldercreutz, H. and Makela, T.P.(1998) "2-Methoxyestradiol-induced phosphorylation of bcl-2: uncoupling from JNK/SAPK activation." Biochem and Biophys Res Commun 247, 616-619）、ならびに細胞停止およびアポトーシスの調節因子（例えば、チューブリン）（D'Amato, R.J., Lin, C.M., Flynn, E., Folkman, J. and Hamel, E.(1994) "2-Methoxyestradiol, and endogenous mammalian metabolite, inhibits tubulin polymerization by interacting at the colchicine site." Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 3964-3968; Hamel, E., Lin, C.M., Flynn, E. and D'Amato, R.J.(1996) "Interactions of 2-methoxyestradiol, and endogenous mammalian metabolite, with unpolymerized tubulin and with tubulin polymers." Biochemistry 35, 1304-1310）、$p21^{WAF1/CIP1}$（Mukhopadhyay, T. and Roth, J.A. (1997) "Induction of apoptosis in human lung cacer cells after wild-type p53 activation by methoxyestradiol." Oncogene 14, 379-384）、ｂｃｌ－２およびＦＡＳ（Yue et al. (1997); Attalla et al. (1998)）およびｐ５３（Kataoka, M., Schumacher, G., Cristiano, R.J., Atkinson, E.N., Roth, J.A. and Mukhopadhyay, T.(1998) "An agent that increases tumor suppressor transgene product coupled with systemic transgene delivery inhibits growth of metastatic lung cancer in vivo." Cancer Res 58, 4761-4765; Mukhopadhyay et al. (1997); Seegers, J.C., Lottering, M-L., Grobler C.J.S., van Papendorp, D.H., Habbersett, R.C., Shou, Y.and Lehnert B.E.(1997) "The mammalian metabolite, 2-metho

xyestradiol, affects p53 levels and apoptosis induction in transformed cells but not in normal cells." J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 62, 253-267）が挙げられる。ｃＡＭＰのレベル、カルモジュリン活性およびタンパク質リン酸化に対する影響もまた互いに関連し得る。より最近では、２ＭＥ$_2$は、ヒト内皮および腫瘍細胞系においてデスレセプター５およびカスパーゼ８をアップレギュレートすることがわかっている（LaVallee TM, Zhan XH, Johnson MS, Herbstritt CJ, Swartz G, Williams MS, Hembrough WA, Green SJ, Pribluda VS. "2-methoxyestradiol up-regulates death receptor 5 and induces apoptosis through activation of the extrinsic pathway." Cancer Res. (2003) 63#2:468-75)。さらに、２ＭＥ２は、スーパーオキシドジスムターゼ（ＳＯＤ）１およびＳＯＤ２と相互作用し、それらの酵素活性を阻害することが知られている（Huang, P., Feng, L., Oldham, E.A., Keating, M.J., and Plunkett, W. 2000. "Superoxide dismutase as a target for the selective killing of cancer cells." Nature. 407:390-5)。上述の細胞標的はすべて、活発に分裂中の細胞における２ＭＥ$_2$の阻害効果に対して必ずしも相互に排他的ではない。

【００７３】

２ＭＥ$_2$のＳＨＢＧへの高親和性結合は、イヌの前立腺癌のモデルにおけるその有効性と機構的に関連しており、そこではエストラジオールおよび５α－アンドロスタン－３α，１７β－ジオールによるシグナル伝達が、２ＭＥ$_2$により阻害された（Ding, V.D., Moller, D.E., Feeney, W.P., Didolkar, V., Nakhla, A.M., Rhodes, L., Ronsner, W. and Smith, R.G., "Sex hormone-binding globulin mediates prostate androgen receptor anction via a novel signaling pathway", Endocrinology 139, 213-218(1998)）。

【００７４】

上述の、より関係の深いメカニズムは、Victor S. Pribluda, Theresa M. LaValee and Shawan J. Green, "2-Methoxyestradiol: A novel endogenous chemotherapeutic and antiangiogenic in The New Angiotherapy", The New Angiotherapy, Tai-Ping Fan and Robert Auerbach eds., Human Press Publisher、に広範囲に論述されている。

【００７５】

細胞増殖のこれらの作用機序および阻害に関連するアッセイは、当該技術分野で既知である。例えば、チューブリン重合活性に対する影響を介した抗有糸分裂活性は、エストラジオール誘導体の、チューブリン重合および微小管構築を阻害する能力を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで試験することにより評価することができる。微小管構築は、電子温度制御器を装備したＧｉｌｆｏｒｄ記録分光光度計（モデル２５０または２４００Ｓ）で追跡することができる。反応混合物は通常、１．０Ｍグルタミン酸一ナトリウム（ｐＨ６．６）、１．０ｍｇ／ｍｌ（１０μＭ）チューブリン、１．０ｍＭ　ＭｇＣｌ$_2$、４％（ｖ／ｖ）ジメチルスルホキシド、および２０～７５μＭの被験組成物を含有する。反応混合物を３７℃で１５分間インキュベートした後、氷上で冷却する。２．５ｍＭ　ＧＴＰ１０μｌを添加した後、反応混合物を０℃でキュベットに移して、ベースラインを確立する。時間０で、分光光度計の温度制御器を３７℃に設定する。微小管構築は、３５０ｎｍでの濁度の増大により評価される。あるいは、微小管構築の阻害は、米国特許第５，５０４，０７４号、同第５，６６１，１４３号および同第５，８９２，０６９号（これらの開示は、参照により本明細書に援用される）の実施例２に記載されるように、透過型電子顕微鏡法により追跡することができる。

【００７６】

他のこのようなアッセイとしては、組織培養プレートにおける細胞の計数、または代謝アッセイによる細胞数の評価、またはＤＮＡへの標識された（放射化学的に（例えば^{3}Ｈ－チミジン）または蛍光標識された）ヌクレオチドもしくは免疫反応性（ＢｒｄＵ）ヌクレオチドの組込みが挙げられる。さらに、血管新生活性は、内皮細胞遊走、内皮細胞細管形成またはラット大動脈輪のようなｅｘ－ｖｉｖｏモデルにおける血管成長により評価され得る。

【００７７】

適応症

本発明は、異常な細胞有糸分裂および／または異常な血管新生を特徴とする任意の疾患を治療するのに使用することができる。このような疾患としては、内皮細胞の異常な活性化（例えば、アテローム性動脈硬化症）、固形腫瘍および腫瘍転移、良性腫瘍、（例えば、血管腫、聴神経腫、神経線維腫、トラコーマおよび化膿性肉芽腫）、血管機能不全、異常創傷治癒、炎症性および免疫性疾患、ベーチェット病、痛風または痛風性関節炎、以下の疾患に伴う血管新生：慢性関節リウマチ、皮膚疾患（例えば、乾癬）、糖尿病性網膜症および他の眼の血管新生疾患（例えば、未熟児網膜症（水晶体後線維増殖症））、黄斑変性、角膜移植片拒絶、血管新生緑内障、肝臓疾患およびオースラー・ウェーバー症候群（オースラー－ウェーバー－ランデュ病）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７８】

新生血管形成に関連した疾患は、本発明により治療することができる。このような疾患としては、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植片拒絶、血管新生緑内障および水晶体後線維増殖症、流行性角結膜炎、ビタミンＡ欠乏症、コンタクトレンズの過剰装着、アトピー性角膜炎、上輪部角膜炎、翼状片乾性角膜炎、シェーグレン症候群、酒さ性挫瘡、フリクテン症（phylectenulosis）、梅毒、ミコバクテリア(Mycobacteria)感染、脂質変性、化学的熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染、帯状ヘルペス感染、原生動物感染、カポジ肉腫、モーレン潰瘍、テリエン周辺角膜変性症、辺縁潰瘍性角膜炎、外傷、慢性関節リウマチ、全身性狼瘡、多発性動脈炎、ヴェーゲナー肉芽腫症（Wegener's sarcoidosis）、強膜炎、スティーヴンズ－ジョンソン疾患、類天疱瘡、放射状角膜切開および角膜移植片拒絶が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７９】

新生血管形成に関連した他の疾患は、本発明により治療することができる。このような疾患としては、糖尿病性網膜症、黄斑変性、鎌状赤血球貧血、サルコイド、梅毒、弾性線維性仮性黄色腫、パジェット病、静脈閉塞症、動脈閉塞症、頸動脈閉塞性疾患、慢性ブドウ膜炎／硝子体炎、ミコバクテリア感染、ライム病、全身性紅斑性狼瘡、未熟児網膜症、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎または脈絡膜炎を引き起こす感染、推定眼ヒストプラスマ症、ベスト病、近視、視窩、シュタルガルト病、扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキソプラスマ症、外傷およびレーザー照射後の合併症が挙げられるが、これらに限定されない。他の疾患としては、ルベオーシスに関連した疾患（隅角の新生血管形成）および線維性血管組織または線維組織の異常増殖により引き起こされる疾患（増殖性硝子体網膜症のすべての形態を含む）（糖尿病に関連しても関連しなくても）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８０】

本発明はまた、癌性疾患の治療にも使用され得る。癌性疾患としては、横紋筋肉腫、網膜芽細胞腫、ユーイング肉腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、聴神経腫、神経線維腫、血管腫、乳癌、前立腺癌、腎細胞癌、脳腫瘍、卵巣癌、結腸癌、膀胱癌、癌性黒色腫、肝臓癌および肺癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８１】

本発明により治療することができる別の疾患は、慢性関節リウマチである。関節の滑膜内層中の血管が血管新生を受けると考えられる。新たな血管ネットワークを形成することのほかに、内皮細胞は、パンヌスの成長および軟骨の崩壊を引き起こす因子および活性酸素種を放出する。血管新生に関与する因子は、慢性関節リウマチの慢性炎症状態に積極的に寄与して、その状態の維持を助長し得る。

【００８２】

本発明により治療することができる他の疾患は、血管腫、オースラー－ウェーバー－ランデュ病、すなわち遺伝性出血性毛細管拡張症、固形または血液の腫瘍および後天性免疫不全症候群である。

【００８３】

さらに、本発明は、各種の更年期後症候群、骨粗しょう症、心血管疾患、アルツハイマ

ー病を治療するために、発作の発生を低減するために、および事前エストロゲン置換療法に対する代替法として使用することができる。本発明の化合物は、エストロゲン様および非エストロゲン様の生化学的経路によって機能することができる。

【００８４】

また、化学式Ｉの化合物もしくは薬物またはそれらのプロドラッグから構成されるインプラントあるいはその他の装置も、本発明により意図され、ここで薬物またはプロドラッグは、持続的な放出用の生分解性または非生分解性ポリマー中に配合される。非生分解性ポリマーは、ポリマー自体が分解されることなく、物理的または機械的プロセスにより制御された様式で薬物を放出する。生分解性ポリマーは、身体中での自然のプロセスにより徐々に加水分解または可溶化されるよう設計されており、混合した薬物またはプロドラッグの徐放を可能にする。生分解性および非生分解性ポリマー、ならびに制御された放出用のポリマーに薬物が組み込まれるプロセスはともに、当業者に既知である。このようなポリマーの例は、Brem et al, J. Neurosurg 74:pp. 441-446(1991)のような多くの参考文献に見出すことができる。これらのインプラントまたは装置は、送達が望まれる部位の付近（例えば腫瘍または狭窄の部位）に移植することが可能である。

【００８５】

身体中で、天然要素として生成されないものは、極端なかつ予期せぬ応答（例えば、血栓形成または痙縮に起因する血管閉鎖）を誘発し得るため、また血管ステントの挿入の作用による血管への損傷は、血管表面を極端かつ過度に傷つけ得るため、このような事象からの保護を講じることは賢明である。再狭窄とは、血管形成術またはステント手法のような治療がすでに行われているのと同じ部位での動脈の再度の狭窄または閉塞のことである。再狭窄は、動脈中に配置されているステント内で起きる場合、それは専門的には「ステント内再狭窄」と呼ばれ、最終的には血液の流れを阻止し得る物質の構築により引き起こされる、動脈内部の狭窄という結果をもたらす。本発明の一部である化合物は、再狭窄を防止するために血管ステントをコーティングするのに特に有用である。コーティングは、好ましくは本発明の化合物の徐放を可能にする生分解性または非生分解性ポリマーであるべきであり、それにより再狭窄を防止する。

【００８６】

プロドラッグ

本発明はまた、複合型（conjugated）プロドラッグおよびそれらの使用に関する。より詳細には、本発明は、化学式Ｉで表される化合物のようなエストラジオール化合物の複合体、ならびに増強された血管新生または促進された細胞分裂に関連した状態（例えば、癌）および炎症性状態（例えば、喘息および慢性関節リウマチおよび過剰増殖性皮膚障害（乾癬を含む））の予防または治療におけるこのような複合体の使用に関する。本発明はまた、本発明のプロドラッグを含む組成物およびプロドラッグを合成する方法に関する。

【００８７】

一態様では、本発明は、生理学的活性改質剤に結合したエストラジオール化合物、好ましくは化学式Ｉで表される化合物の複合型プロドラッグを提供する。

【００８８】

あるいは、本発明による複合型プロドラッグは、ペプチド部分に結合した化学式Ｉで表される化合物を包含する。

【００８９】

化学式Ｉで表される化合物のようなエストラジオール化合物を、疾患に依存して活性化されるプロドラッグへ組込むことにより、この抗癌および抗炎症剤の効力ならびに選択性を有意に改善することができる。

【００９０】

本発明の化合物のほかに、本発明の薬学的組成物はまた、先に言及した１またはそれ以上の疾患状態を治療するのに意義のある１またはそれ以上の薬剤を含有し得るか、または共投与（同時にまたは順次）され得る。

【００９１】

さらに、化学式Ｉで表される化合物またはそれらのプロドラッグは、持続的な放出を可能にする生分解性または非生分解性ポリマーへ組み込まれてもよく、該ポリマーは、送達が望まれる部位の付近(例えば腫瘍の部位)に移植される。ポリマーおよびそれらの使用は、Brem et al., J. Neurosurg 74:441-446(1991)に詳述されている。

【００９２】

当業者は、Remington's Pharmaceutical Sciences 17th editionのような標準的なテキストを参照することにより、本願の製剤をどのように作製するか、およびこれらをどのように投与すればよいかを決定することが可能である。

【００９３】

本発明のさらなる態様では、血管新生もしくは促進された細胞分裂もしくは炎症に関連した状態の予防または治療用の薬剤の調製を目的とした、本発明の化学式Ｉで表される化合物またはそれらのプロドラッグの使用が提供される。

【００９４】

本発明のさらなる態様では、薬学的に許容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤とともに本発明による化学式Ｉで表される化合物またはそれらのプロドラッグを含む薬学的組成物が提供される。

【００９５】

薬学的組成物は、血管新生または促進された細胞分裂または炎症に関連した状態の予防、または治療用に使用され得る。

【００９６】

本発明のさらなる態様では、血管新生、または促進もしくは増強された細胞分裂、肥大成長または炎症に関連した状態の予防または治療の方法が提供され、上記方法は、上述のように、有効量の本発明による化学式Ｉで表される化合物またはそれらのプロドラッグを、このような予防または治療を必要とする患者に投与することを包含する。

【００９７】

このような状態の予防または治療は、上記状態の回復を包含することが理解されるべきである。

【００９８】

「有効量」とは、治療上または予防上有効な量を意味する。このような量は、治療されるべき状態、投与経路および他の関連する要因を考慮して、適切な当業者により容易に決定され得る。このような当業者は、適切な用量、投与の様式および頻度を容易に決定することが可能である。

【００９９】

前記の化学式で表される化合物の薬学的に許容可能な塩は、例えば遊離塩基および酸から、任意の従来の様式で調製され得る。ｉｎ　ｖｉｖｏで加水分解可能なエステル、アミドおよびカーバメートは、任意の従来の様式で調製され得る。

【０１００】

改善されたエストラジオール誘導体の合成

本発明に従って使用される既知の化合物および本発明による新規化合物に対する前駆体は、例えばSigma Chemical Co., St. Louis, Steraloids or Research Plusから購入することができる。本発明による他の化合物は、公的に利用可能な前駆体から既知の方法に従って合成することができる。

【０１０１】

エストラジオールの化学合成は記載されている(Eder, V. et al., Ber 109, 2948(1976); Oppolzer, D.A. and Roberts, DA. Helv. Chim. Acta. 63, 1703, (1980))。本発明の誘導体の幾つかを調製するのに使用される合成経路は、エストラジオール誘導体の合成に関する文献的に公知の手法を変更したものに基づく（Trembley et al., Bioorganic & Med. Chem. 1995 3, 505-523; Fevig et al., J. Org. Chem., 1987 52, 247-251; Gonzalez et al., Steroids 1982, 40, 171-187; Trembley et al., Synthetic Communications 1995, 25, 2483-2495; Newkome et al., J. Org. Chem. 1966, 31, 677-681; Corey et a

l Tetrahedron Lett 1976, 3-6; Corey et al., Tetrahedron Lett, 1976, 3667-3668およびドイツ国特許第２７５７１５７号（１９７７年））。

【０１０２】

投与

上述の組成物は、既知の技法を用いて生理学的に許容可能な製剤として提供することができ、これらの製剤は、標準的な経路により投与することができる。一般に、本願組成物は、局所、経口、直腸または非経口（例えば、静脈内、皮下または筋内）経路により投与され得る。さらに、本願組成物は、持続性放出を可能にするポリマーに組み込まれてもよく、該ポリマーは、送達が望ましい場所の付近、例えば腫瘍の部位、または眼内もしくは眼の近くに移植される。組成物の投与量は、治療される状態、使用される特定の誘導体、および他の臨床的要因（例えば、患者の体重および状態、ならびに化合物の投与経路）に依存する。しかしながら、ヒトへの経口投与に関しては、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ／日、特に０．０１～２０ｍｇ／ｋｇ／日の投与量が一般的に好ましい。

【０１０３】

製剤としては、経口、直腸、鼻、吸入、局所（皮膚、経皮、口腔および舌下を含む）、膣または非経口（皮下、筋内、静脈内、皮内、眼内、気管内および硬膜外を含む）および吸入投与に適した製剤が挙げられる。該製剤は、単位投薬量の形態として調製されるのが好都合であり、従来の薬学的技法により調製され得る。このような技法は、有効成分および薬学的キャリア（複数可）または賦形剤（複数可）を会合させる工程を包含する。一般に、該製剤は、有効成分を液体キャリアまたは微粉化固体キャリアあるいはその両方と均質かつ緊密に会合させるようにした後、必要であれば生成物を成形することにより調製される。

【０１０４】

経口投与に適した本発明の製剤は、それぞれ既定量の有効成分を含有するカプセル、カシェ剤または錠剤のような個々のユニットとして、粉末または顆粒として、水溶液または非水性液体中の溶液または懸濁液として、あるいは水中油型液体エマルジョンまたは油中水型エマルジョンなどとして提示され得る。

【０１０５】

錠剤は、任意に１つまたはそれ以上の補助的成分を用いて、圧縮または成形することにより作製され得る。圧縮錠剤は、適切なマシン中で、任意に結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤または分散剤と混合された易流動性形態（例えば、粉末または顆粒）の有効成分を圧縮することにより調製され得る。成形錠剤は、適切なマシン中で、不活性液体希釈剤で湿潤された粉末化合物の混合物を成形することにより作製され得る。錠剤はコーティングされてもよく、あるいは切り込み線を入れてもよく、その中の有効成分の徐放または制御放出を提供するように配合され得る。

【０１０６】

口の中での局所投与に適した製剤としては、通常スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントゴムの風味付けしたベース中に成分を含むトローチ剤、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアラビアゴムのような不活性ベース中に有効成分を含む芳香錠、ならびに適切な液体キャリア中に投与されるべき成分を含むうがい薬が挙げられる。

【０１０７】

皮膚への局所投与に適した製剤は、薬学的に許容可能なキャリア中に、投与されるべき成分を含む軟膏、クリーム、ジェルおよびペーストとして調製され得る。好ましい局所送達系は、投与されるべき成分を含有する経皮パッチである。

【０１０８】

直腸投与用の製剤は、例えばココアバターまたはサリチル酸塩を含む適切な基剤を用いた坐剤として調製され得る。

【０１０９】

経鼻投与に適した化合物（キャリアは固体である）としては、鼻から吸い込まれる様式

で、すなわち鼻の近くに保持された粉末の容器から鼻を通った迅速な吸入により投与される、例えば２０～５００ミクロンの範囲の粒子径を有する粗粉末が挙げられる。例えば鼻スプレーとして、あるいは点鼻薬としての投与に適切な製剤（キャリアは液体である）としては、有効成分の水溶液または油性溶液が挙げられる。

【０１１０】

膣投与に適した製剤は、有効成分のほかに、当該技術分野で適切であることが知られているキャリア成分を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、発泡体またはスプレー製剤として調製され得る。

【０１１１】

吸入に適した製剤は、有効成分のほかに、当該技術分野で適切であると知られているキャリア成分を含有するミスト、ダスト、粉末またはスプレー製剤として調製され得る。

【０１１２】

非経口投与に適した製剤としては、酸化防止剤、緩衝液、静菌薬、および該製剤を投与対象者の血液と等張にする溶質を含有してもよい水性および非水性滅菌注射溶液、ならびに懸濁剤および増粘剤を含んでもよい水性および非水性滅菌懸濁液が挙げられる。製剤は、単位用量または多用量容器、例えば密封アンプルおよびバイアルとして調製されてもよく、また滅菌液体キャリア（例えば、注射用の水）を使用直前に添加することのみを必要とするフリーズドライされた（凍結乾燥）状態で保管されてもよい。即席の注射溶液および懸濁液が、上述の種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製され得る。

【０１１３】

好ましい単位用量の製剤は、本明細書中で上述するような、投与される成分の１日量または１日の単位量、１日の単位量未満の量（daily sub-dose）、又はそれを適当に分割した量を含有するものである。

【０１１４】

特に上述した成分のほかに、本発明の製剤は、問題となっている製剤のタイプを考慮して当該技術分野で慣例の他の作用物質を含んでもよく、例えば経口投与に適した製剤は、風味剤を含んでもよいことが理解されるべきである。

【０１１５】

本発明は、化学式Ｉで表される化合物を投与することによって、病因となる血管新生を特徴とする哺乳類疾患を治療するための組成物および方法を包含する。２－メトキシエストラジオールおよびそれらの誘導体は、３位および１７位で修飾される。物理的に不可能な組合せ（例えば、５個の結合を含有する炭素原子）は、本発明により意図されない。

【０１１６】

１００％純粋な異性体は、本発明により意図されるが、しかしながら、αまたはβと名付けられる立体化学的異性体は、両者の任意の比の混合物であってもよく、これは当業者により化学的に実施可能である。また、PataniおよびLavoie（生物学的等価性：薬物設計における合理的アプローチ(Bio-isosterism: a rational approach in drug design Chem. Rev. (1996) p.3147-3176）により記載される、古典的および非古典的な、生物学的に等価な原子ならびに置換基の置換も本発明により意図され、それらは当業者に既知である。このような生物学的に等価な置換としては、例えば＝Ｓまたは＝ＮＨによる＝Ｏの置換が挙げられる。

【０１１７】

このシリーズの類縁体の合成経路をスキーム１～７に要約する。スキーム１および２は、３重置換された類縁体用の前駆体として必要な、１重および２重置換テンプレートの調製を示す。スキーム３～７は、スキーム１およびスキーム２に由来するテンプレートの３位の修飾を提示する。これらの合成経路は、このシリーズの類縁体を調製するための１つの考え得る方法を提示しており、他の合成経路（合成工程の順序または試薬を変更させることを含む）が当業者にとって可能である。

【０１１８】

スキーム１では、２－メトキシ、２－エトキシまたは２－プロピニル誘導体（これらは

、市販されているか、または文献的方法により容易に調製することができる）(Wang et al, Synthetic Comm 1998, 28, 4431, Crushman et al J. Med. Chem. 1995, 38, 2041, Cushman et al J. Med. Chem. 1997, 40, 2323, Cushman et al J. Med. Chem. 2002, 45, 4748)は、オッペナウアー酸化を用いて酸化される。得られたケトンは、ウォルフ・キッシュナー還元を用いて脱酸素化できるか(Shapiro R, J. et al J. Org. Chem. 1964, 86, 2825-2832)、またはウィッテッヒ反応を用いてオレフィン化することができる(Schow et al J. Org. Chem. 1979, 44, 22. Krubner et al J. Org. Chem. 1968, 33, 1715)。１７－メチレンおよび１７－エチレンエストラン類縁体はどちらも、接触還元を用いてアルカンへと還元することができる。

【０１１９】

個別の一例では、保護基の種類または反応の順序を変更して、所望の生成物に到達してもよい。これらの一般的な合成スキームに対する変更は、当業者に理解されよう。例えば、望ましい２官能性がプロピンであり、望ましい１７－官能性がアルキル基である場合、接触水素化は、２－アルキンも還元されてしまうため、１７－オレフィンに対して実施することはできない。スキーム２は、類縁体１８を調製するための合成経路を提示する。この例では、スキーム１と同様に、エストロンから開始して１７位にメチル基を導入して、続いて文献的方法を用いて２－プロピンを組み込む(Cushman et al J. Med. Chem. 2002, 45, 4748)。

【０１２０】

スキーム３～７は、スキーム１および２で生成したテンプレートのさらなる修飾を特色とする。スキーム３では、テンプレート４、５または６を、塩化スルファモイルおよび水素化ナトリウム(Howarth et al J. Med. Chem. 1994, 37, 219)または２，６－ジ－ｔ－ブチル－４－メチルピリジン(Coibanu et al J. Med. Chem. 1999, 42, 2280)のいずれかを用いて、３－スルファマート誘導体（１９、２０または２１）に変換することができる。類縁体２２～２４を調製するために、Echavarrenの手法を用いて、トリフリック酸無水物を、ジクロロメタンおよびピリジン中の４、５または６の溶液に０℃で添加した(Echavarren et al J. Am. Chem. 1987, 109, 5478)。トリフレートは、多用途の合成中間体であり、３位に広範囲の官能基を組み込むのに使用した。トリフレートの有用性の１つは、ビニル官能基を用いた、パラジウムを触媒とする置換によるビニル類縁体への変化である（類縁体２５～２７）(Shi et al J. Med Chem. 2002, 124, 6921)。カルボン酸誘導体（２８～３０）もまた、同様にパラジウム触媒により調製された(Shi et al Chem. & Biol. 2001, 8, 501)。カルボン酸はまた、塩化チオニルおよびアンモニアガスを用いて、相当するアミドへ変換することができる(Tomas de, Paulis, et. at. J. Med. Chem. 1986, 29, 61)。トリフレートは、Moreraにより記載される手法を用いてカルボキシアミドへ直接変換することができる(Tetrahedron Letters, 1998, 39, 2835-2838)。あるいは、トリフレートは、パラジウムを触媒とするベンゾフェノンイミンによるトリフレートの置換によりアミンへと変換することができ、続く加水分解により相当するアミンを生じた（類縁体３４～３６）(Wolfe et al Tetrahedron Lett 1997, 38, 6367)。３－アミンは、ジアゾニウム塩中間体を用いて、３－フルオロ類縁体へ変換することができる(Morrow J. Med. Chem. 1966, 9, 246)。さらに、ケトン３４～３６は、－７８℃で水素化リチウムアルミニウムを用いて、相当するアルコール３７～３９へ還元した後、蟻酸トリメチル酢酸無水物（trimethylacetic formyl anhydride）を用いてアミド４３～４５へ変換することができる(Vleitstra et al Recueil 1982, 101, 460)。スキーム４～７は、類似の化学反応を使用して、他の３重に修飾されたステロイド類縁体を調製する。

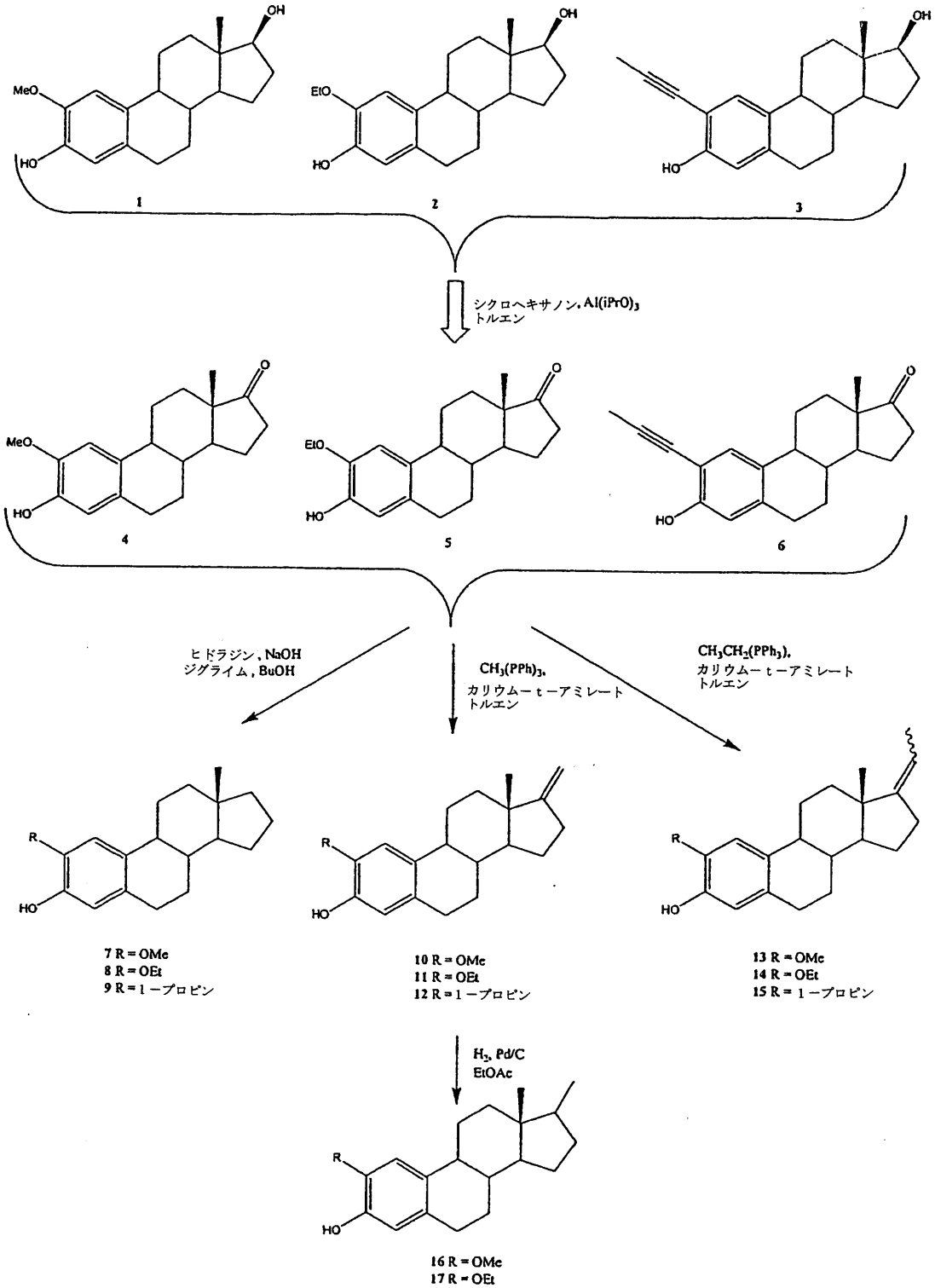
【０１２１】

本発明による化合物は、以下に示す反応スキームを用いて調製され得る：

【０１２２】

【化２】

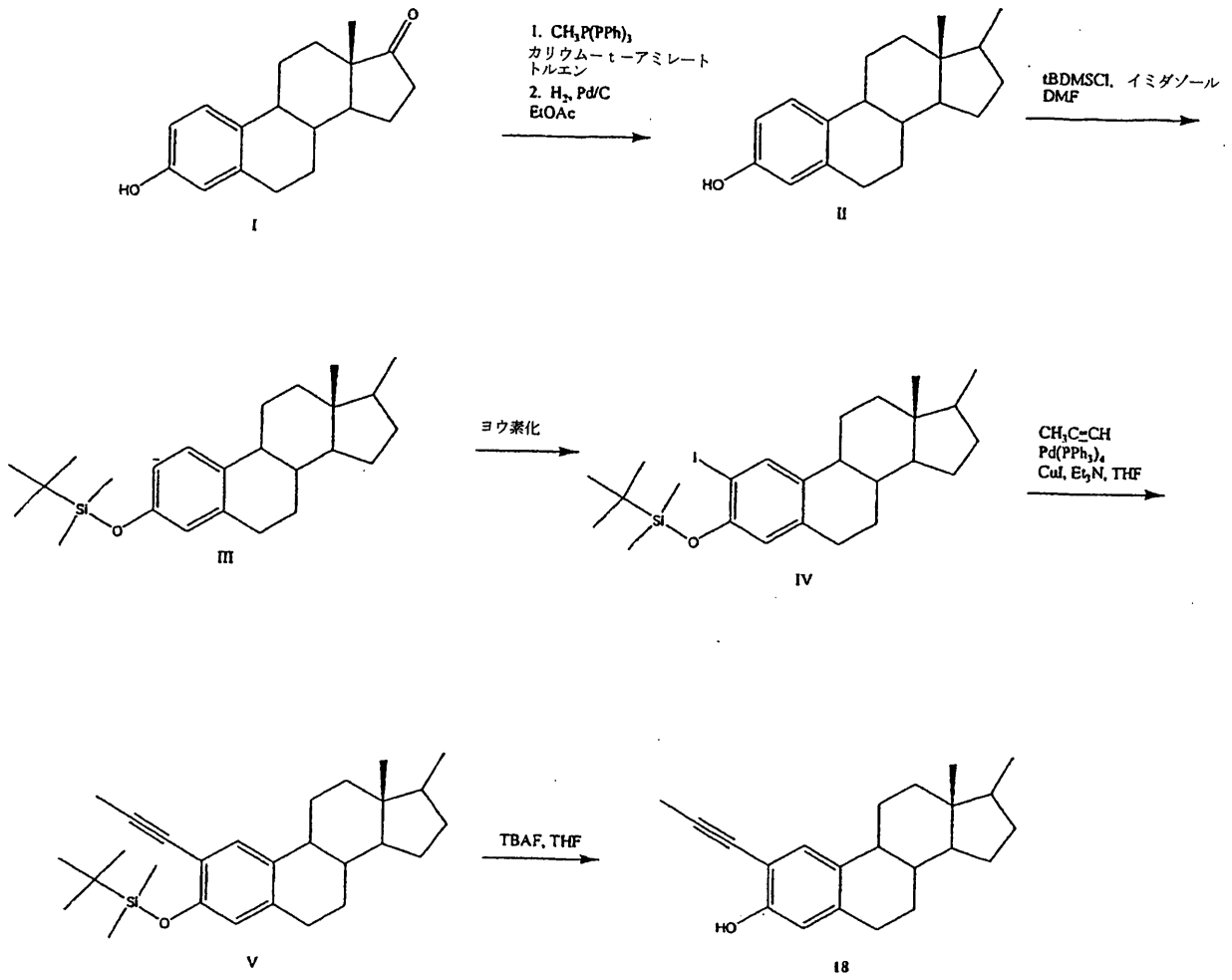
スキーム１



【０１２３】

【化３】

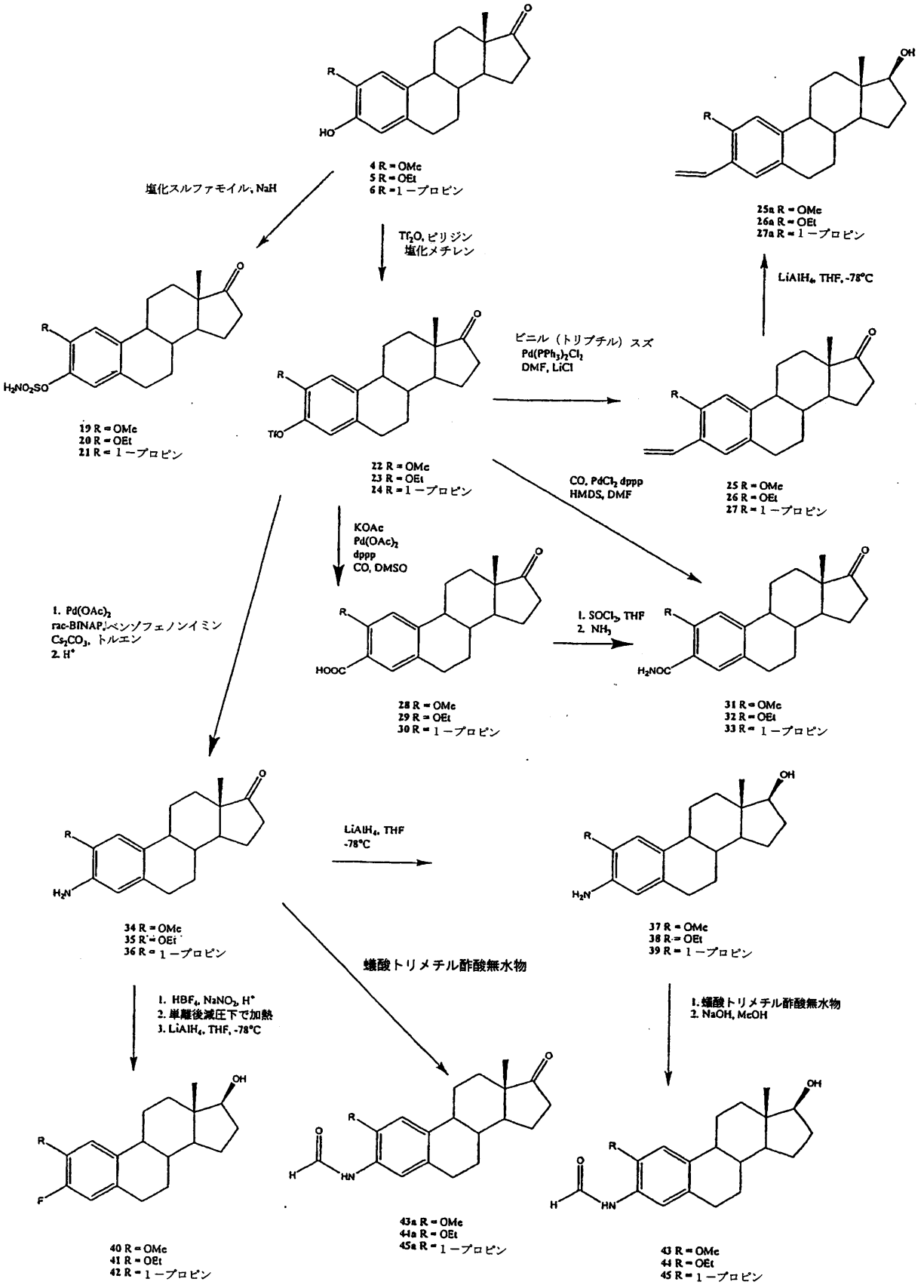
スキーム２



【０１２４】

【化４】

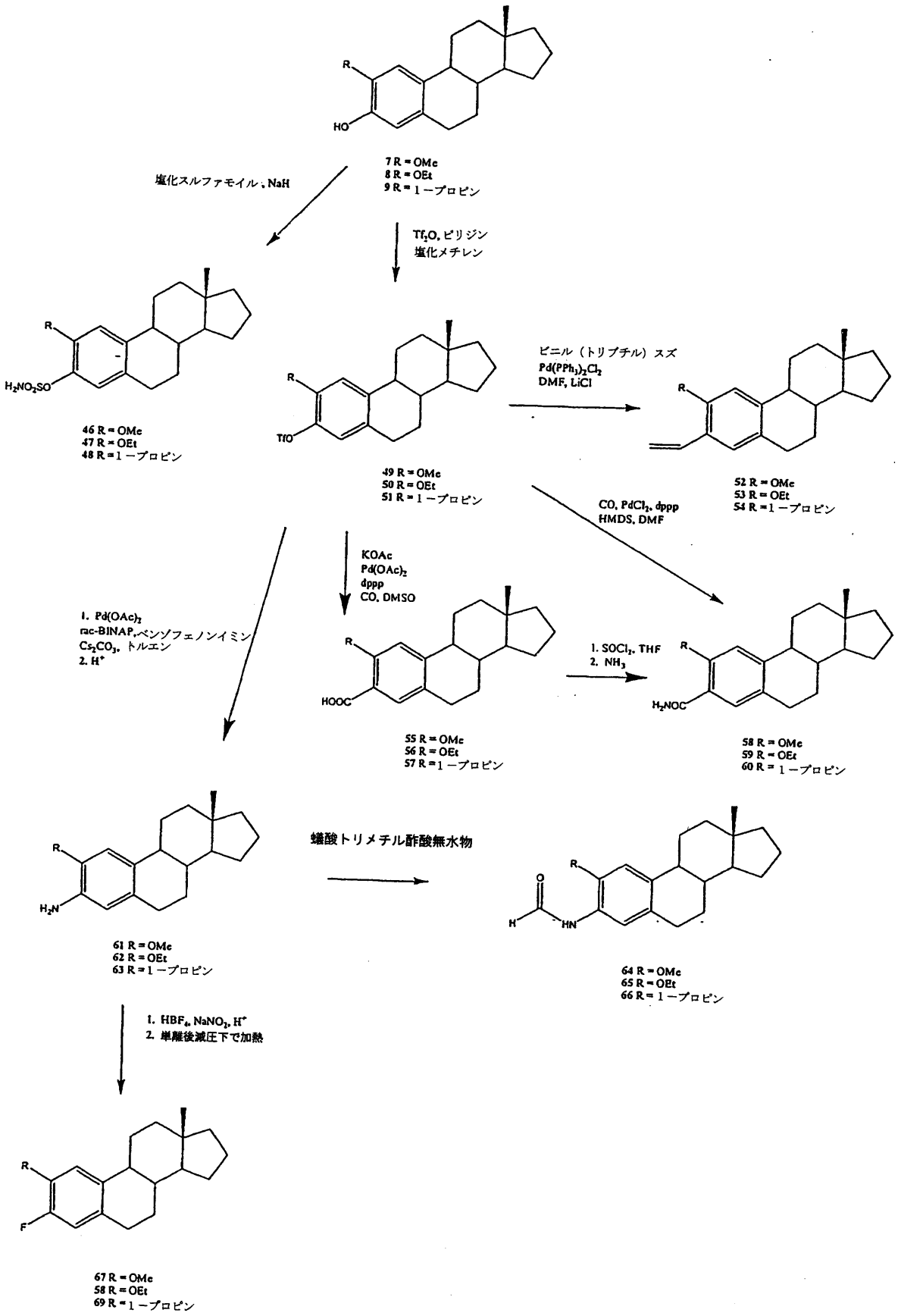
スキーム３



【０１２５】

【化５】

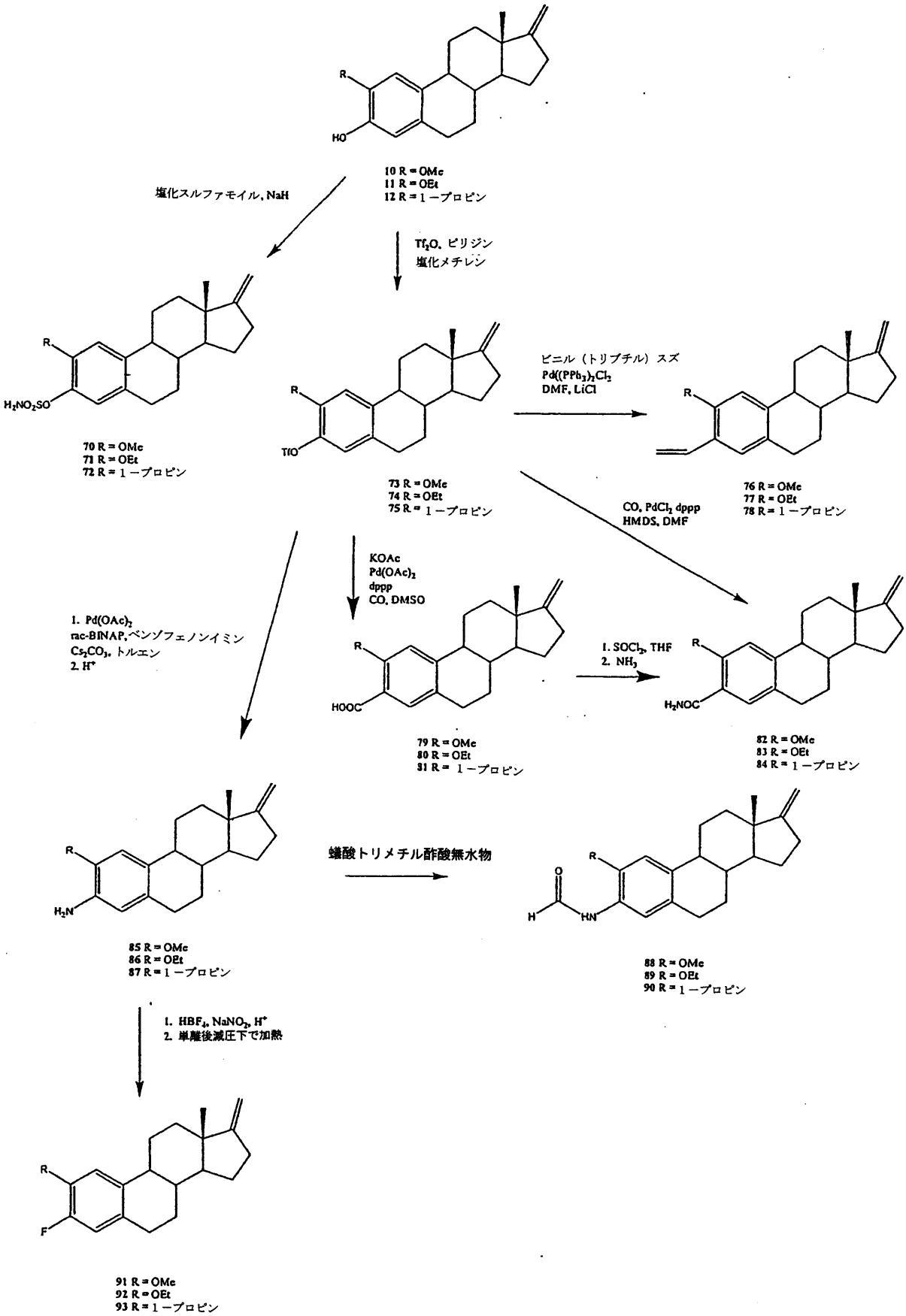
スキーム４



【０１２６】

【化６】

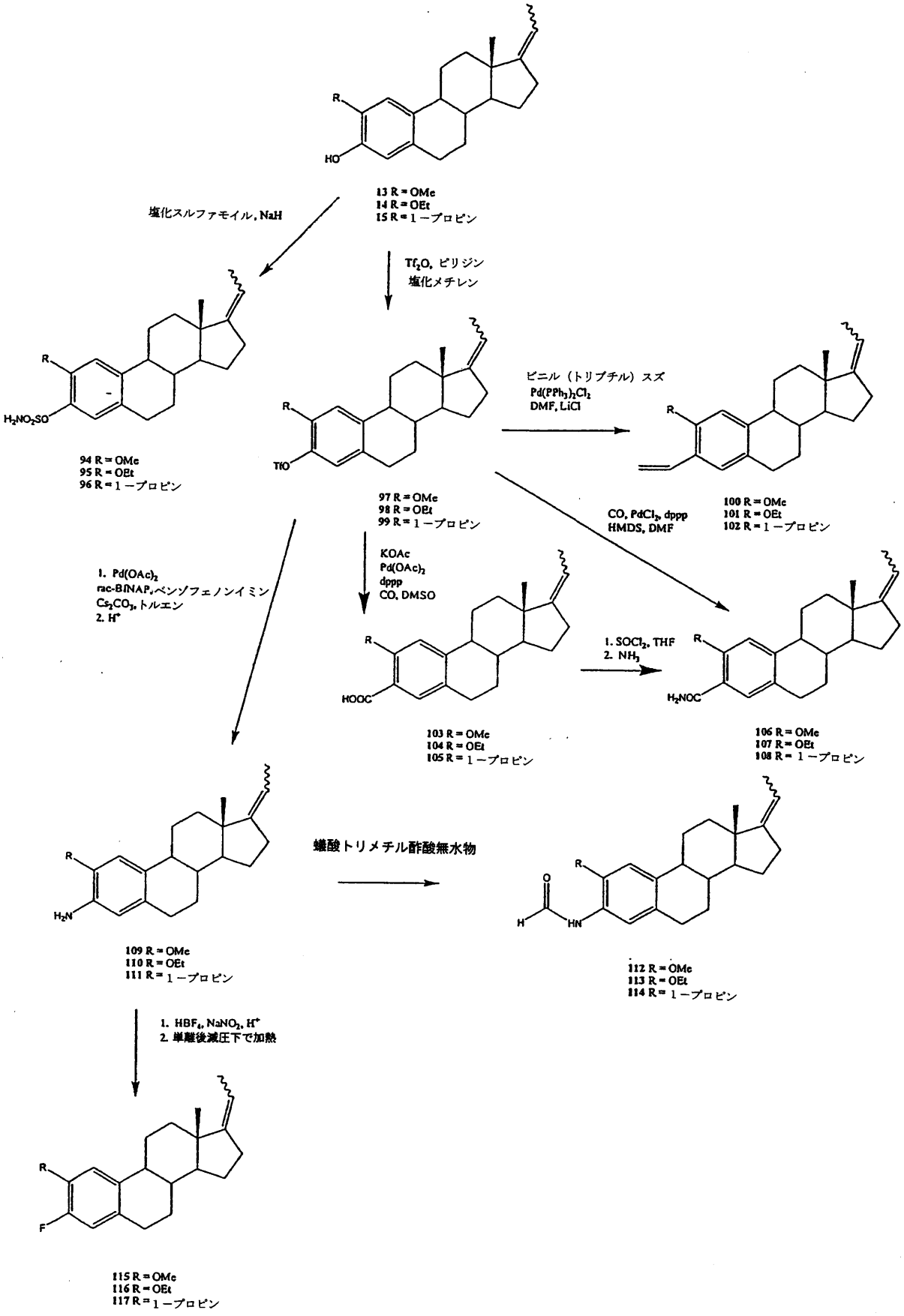
スキーム５



【０１２７】

【化７】

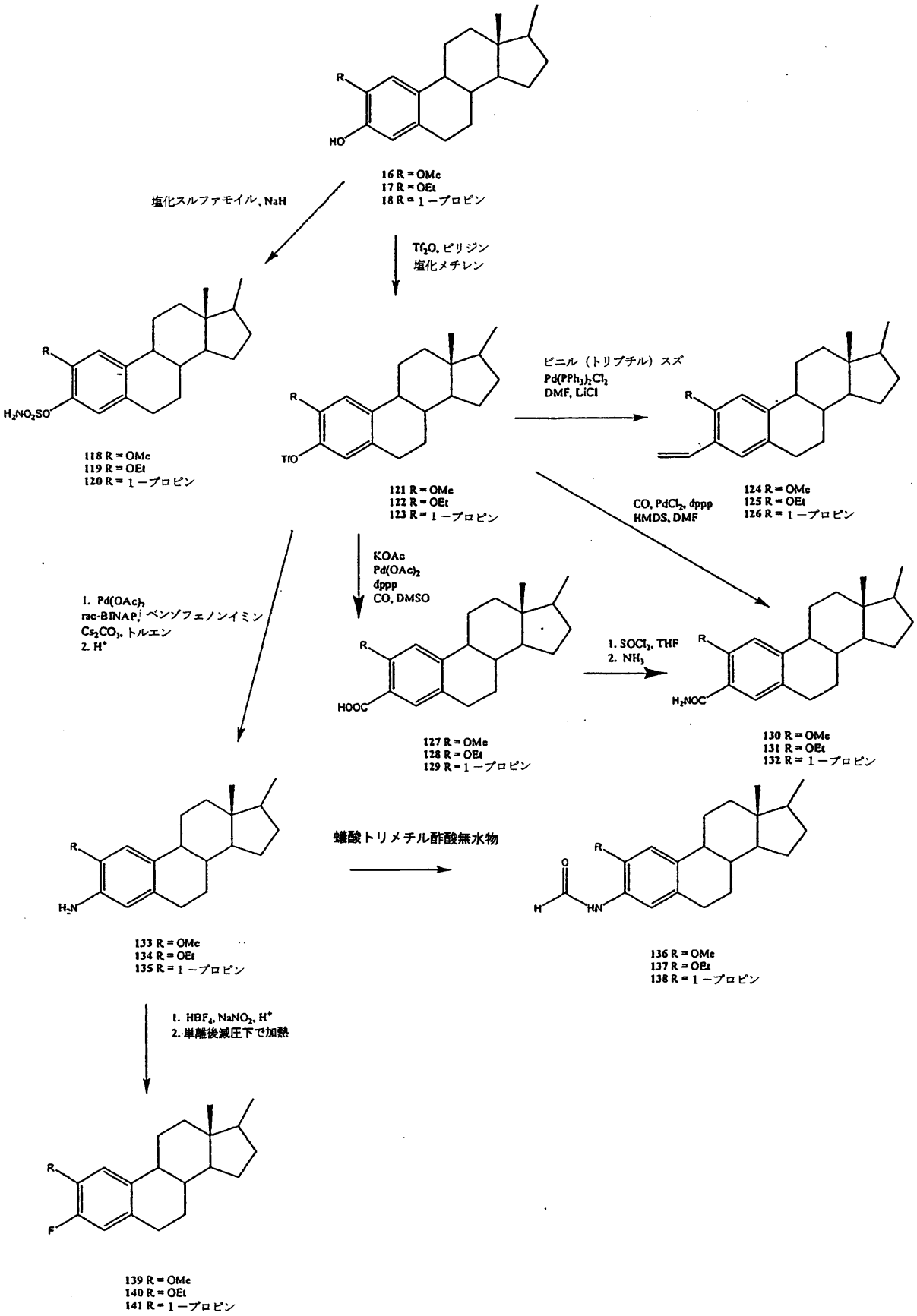
スキーム６



【０１２８】

【化８】

スキーム７



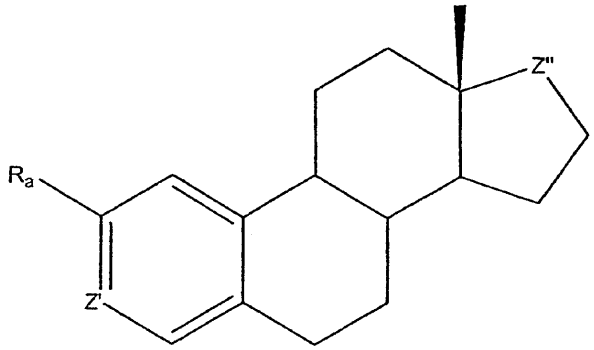
【０１２９】

実験データ

以下の実施例は、下記の一般式Ｉ：

【０１３０】

【化９】



(I)

【０１３１】

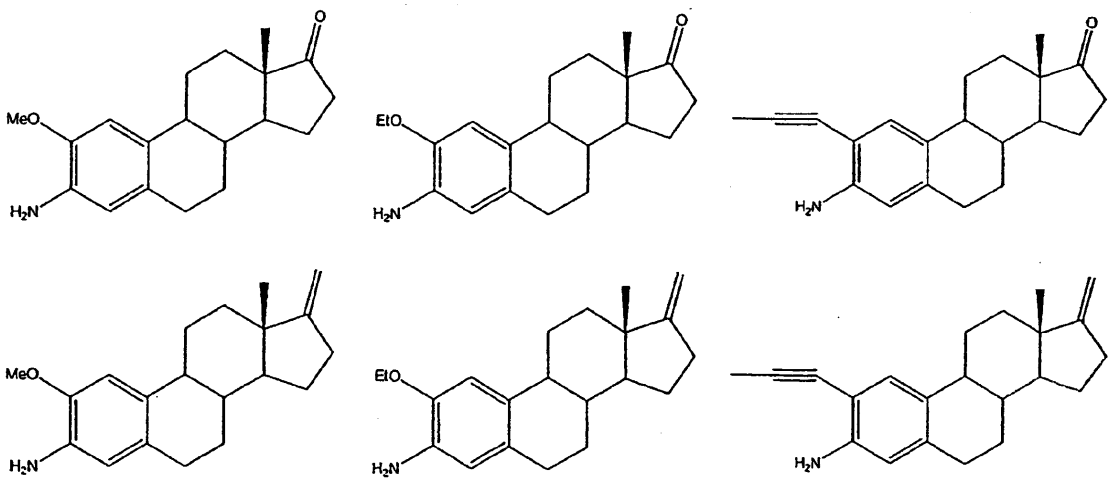
（式中、R_aは、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$または－ＣＣＣＨ$_3$から選択され、Ｚ’は、＞Ｃ－Ｆ、＞Ｃ－ＮＨ$_2$、＞ＣＣＯＮＨ$_2$、＞Ｃ－ＮＨＣＯＨ、＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$または＞Ｃ－ＣＨＣＨ$_2$から選択され、Ｚ”は、＞Ｃ（Ｈ$_2$）、＞Ｃ（Ｈ）－ＣＨ$_3$、＞Ｃ＝ＣＨ$_2$、＞Ｃ＝ＣＨＣＨ$_3$または＞Ｃ＝Ｏから選択されるが、但し、Ｚ’が＞Ｃ－ＯＳＯ$_2$ＮＨ$_2$であり、かつＺ”が＞Ｃ（Ｈ$_2$）または＞Ｃ＝Ｏである場合、R_aは、－ＯＣＨ$_3$でも－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$でもない）

で表される化合物について言及する。本発明において有用な、上述の属化合物（genus）に由来する好ましい種化合物（species）としては、表１に示す化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

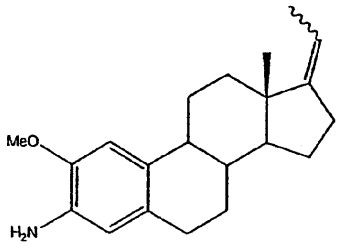
【０１３２】

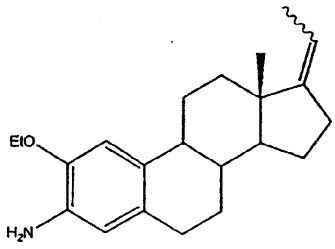
【表１－１】

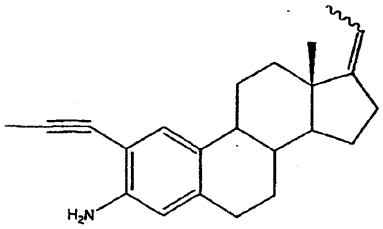
３－アミン

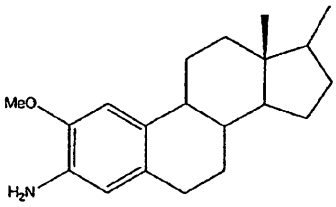


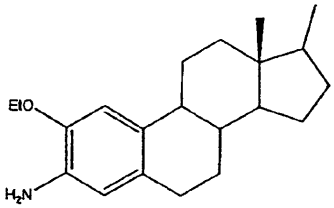
【表１－２】

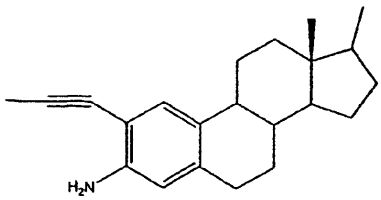

MeO
H2N

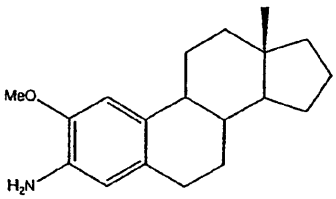

EtO
H2N

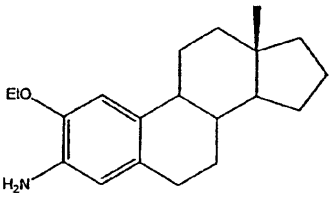

H2N

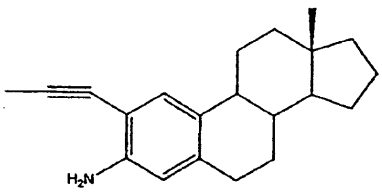

MeO
H2N


EtO
H2N

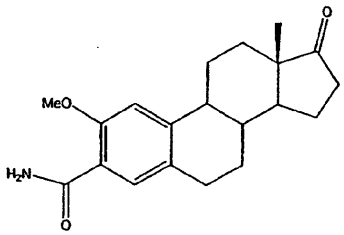

H2N

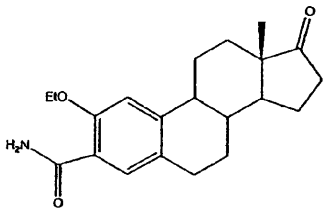

MeO
H2N

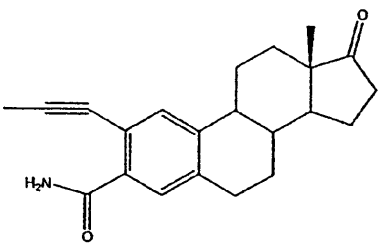

EtO
H2N

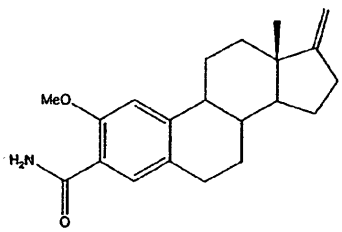

H2N

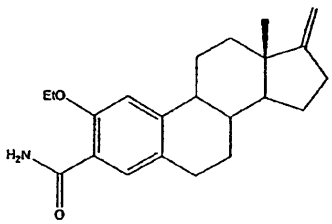
３－カルバミド

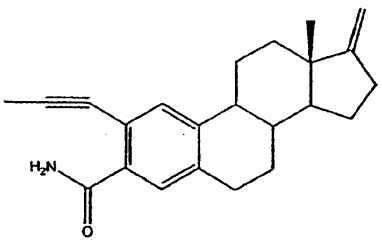

MeO
H2N
O
O

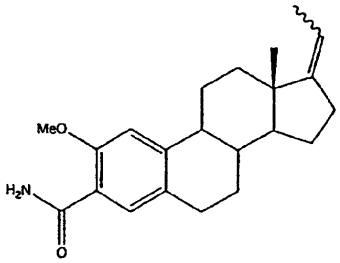

EtO
H2N
O
O

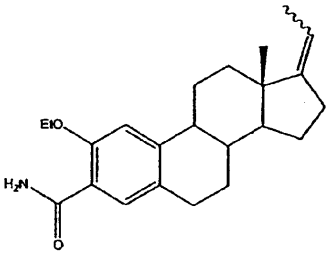

H2N
O
O

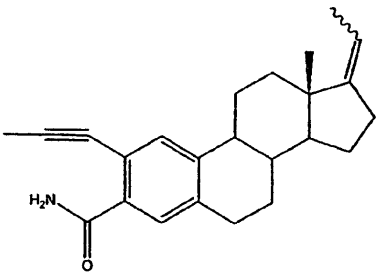

MeO
H2N
O


EtO
H2N
O

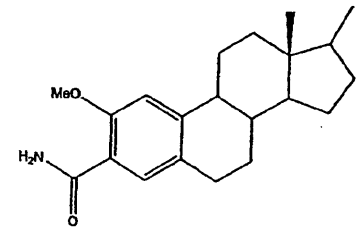

H2N
O

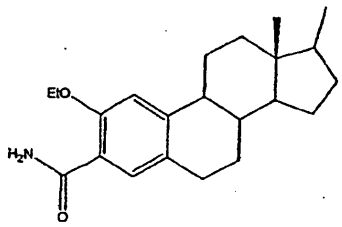

MeO
H2N
O

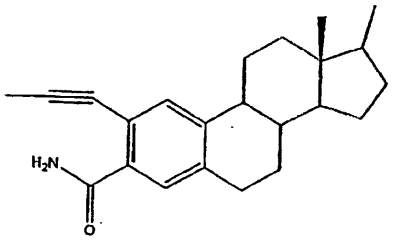

EtO
H2N
O

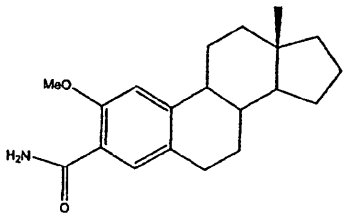

H2N
O

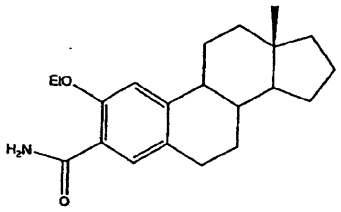
【表１－３】

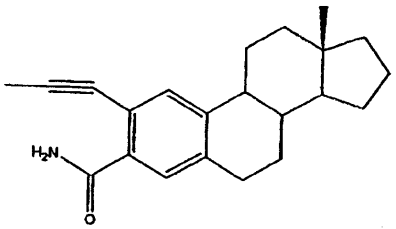

MeO
H2N
O


EtO
H2N
O

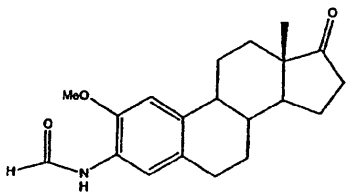

H2N
O

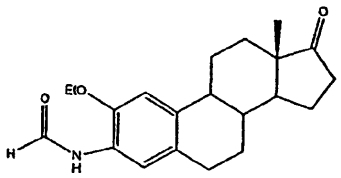

MeO
H2N
O

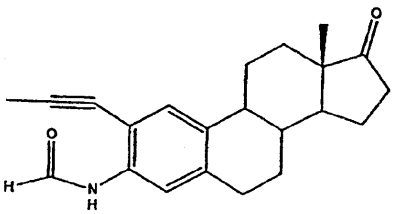

EtO
H2N
O

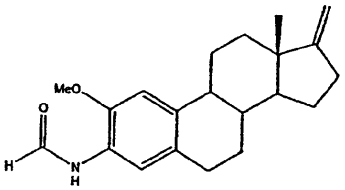

H2N
O

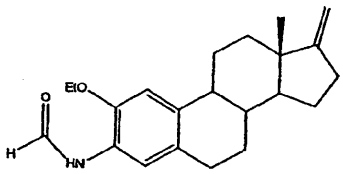
3－ホルムアミド

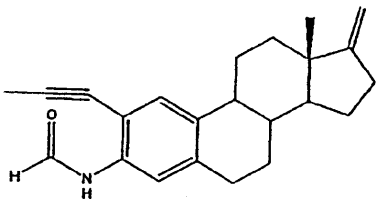

MeO
O
H
N
H
O

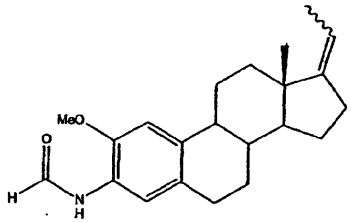

EtO
O
H
N
H
O

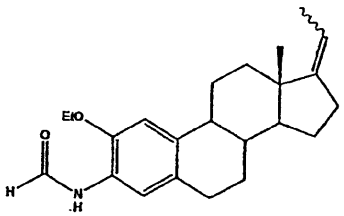

O
H
N
H
O

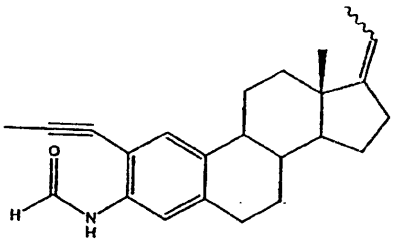

MeO
O
H
N
H

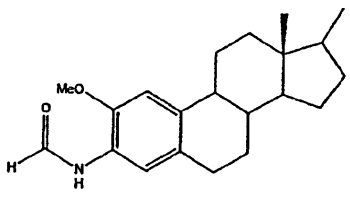

EtO
O
H
N
H

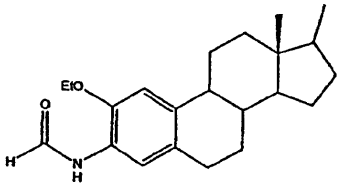

O
H
N
H

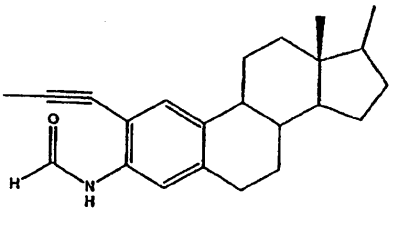

MeO
O
H
N
H

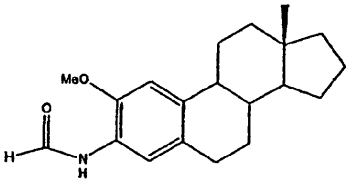

EtO
O
H
N
H

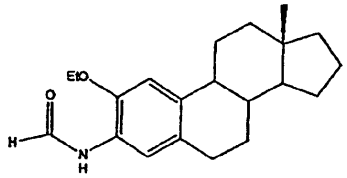

O
H
N
H

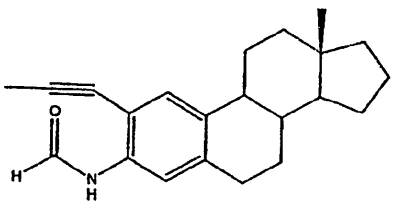

MeO
O
H
N
H


EtO
O
H
N
H


O
H
N
H

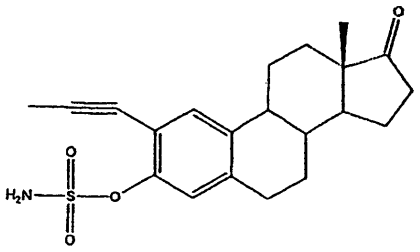

MeO
O
H
N
H

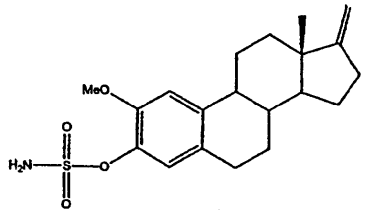

EtO
O
H
N
H

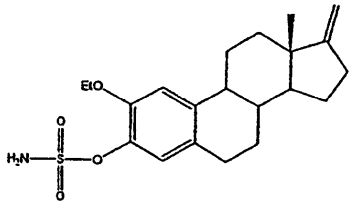

O
H
N
H

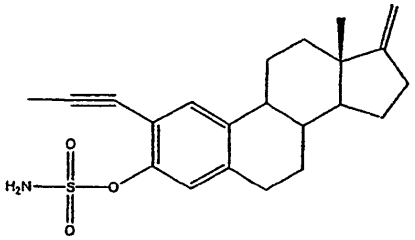
【表１－４】

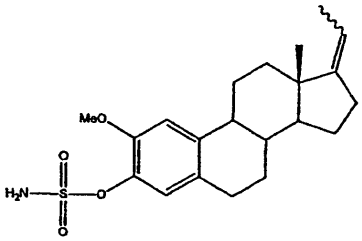
３－スルファマート

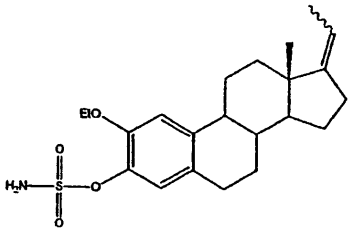


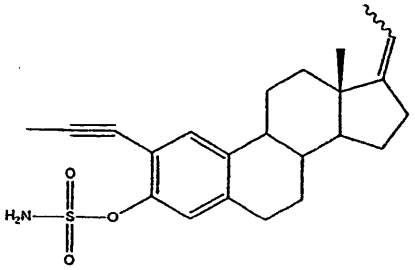


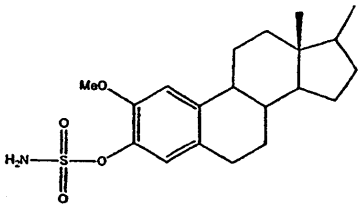


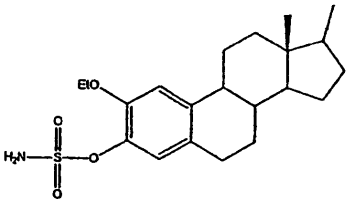


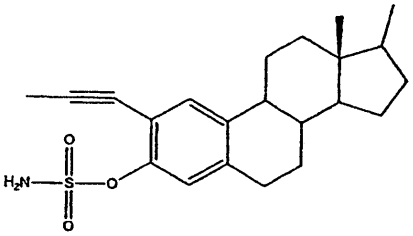


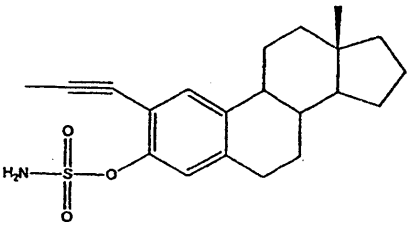






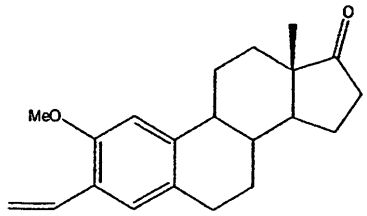


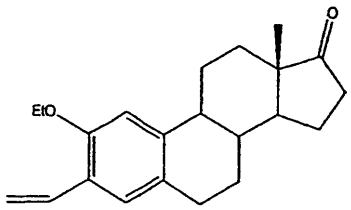


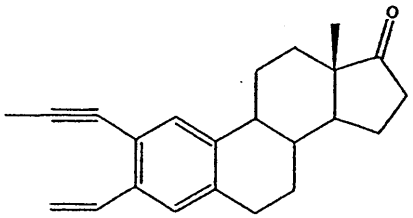


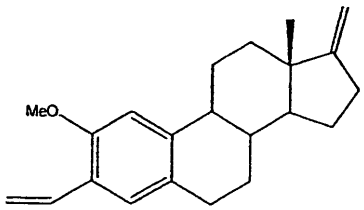
【表１－５】

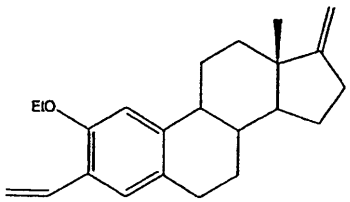
３－ビニル

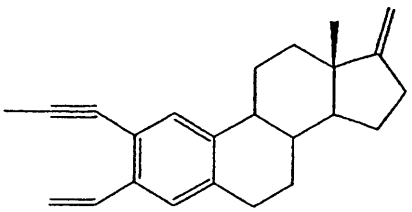


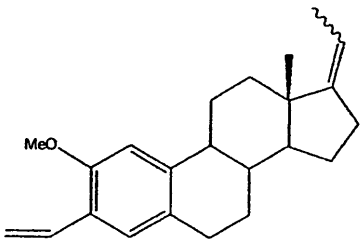


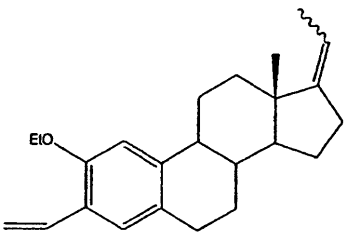


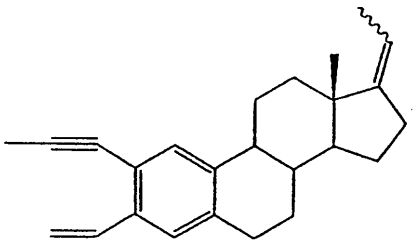


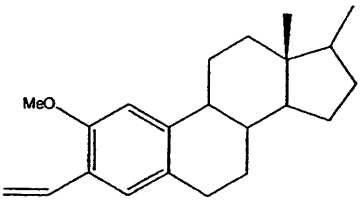


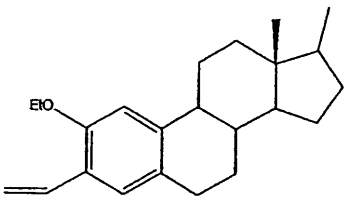


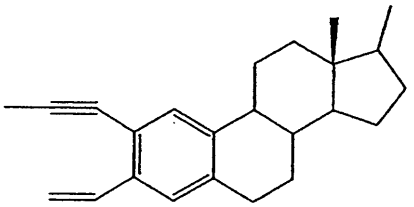


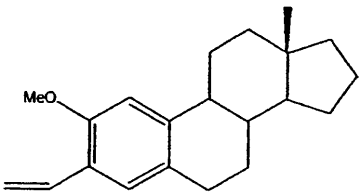


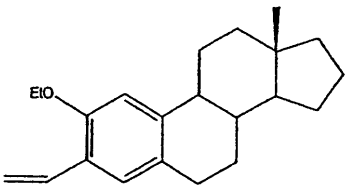


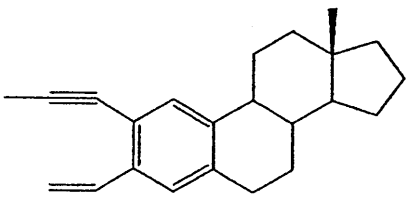




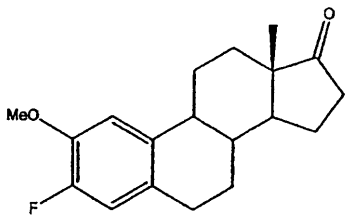


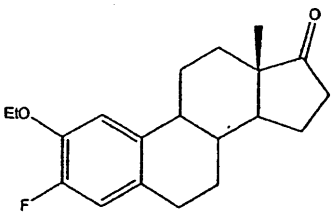


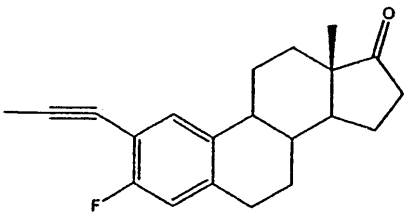


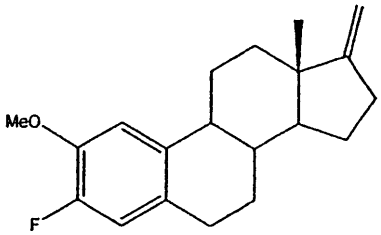


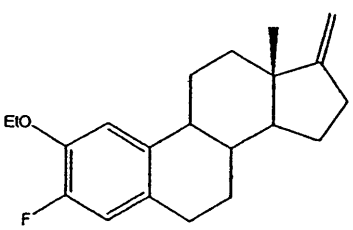
３－フルオロ

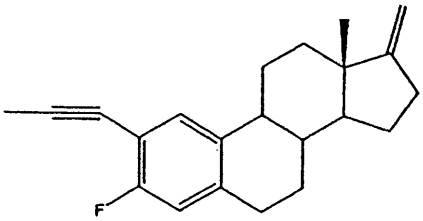




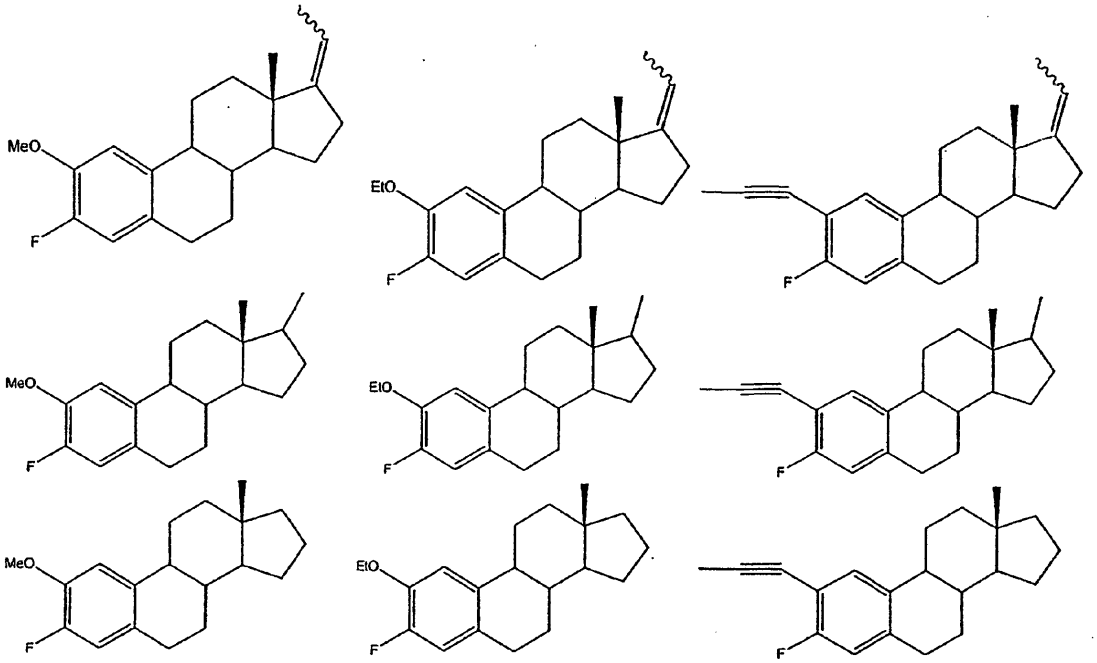








【表１－６】



【０１３３】

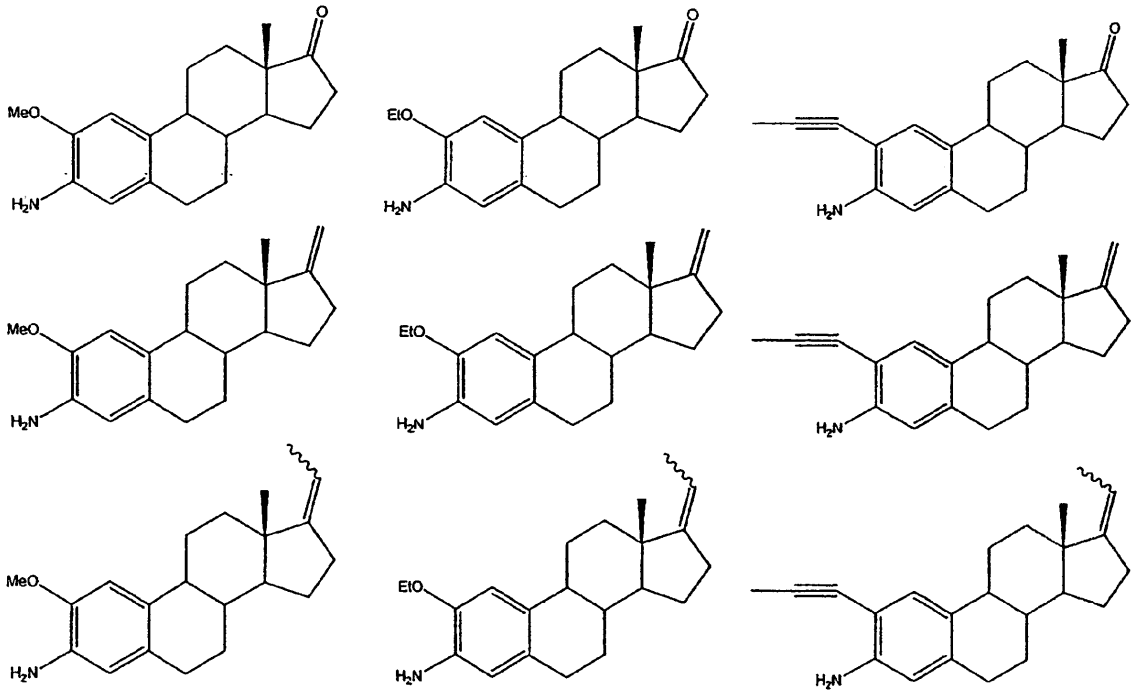
上述の表１の化合物はそれぞれ、抗有糸分裂、抗血管新生および／または抗腫瘍特性を有することがわかっている。

【０１３４】

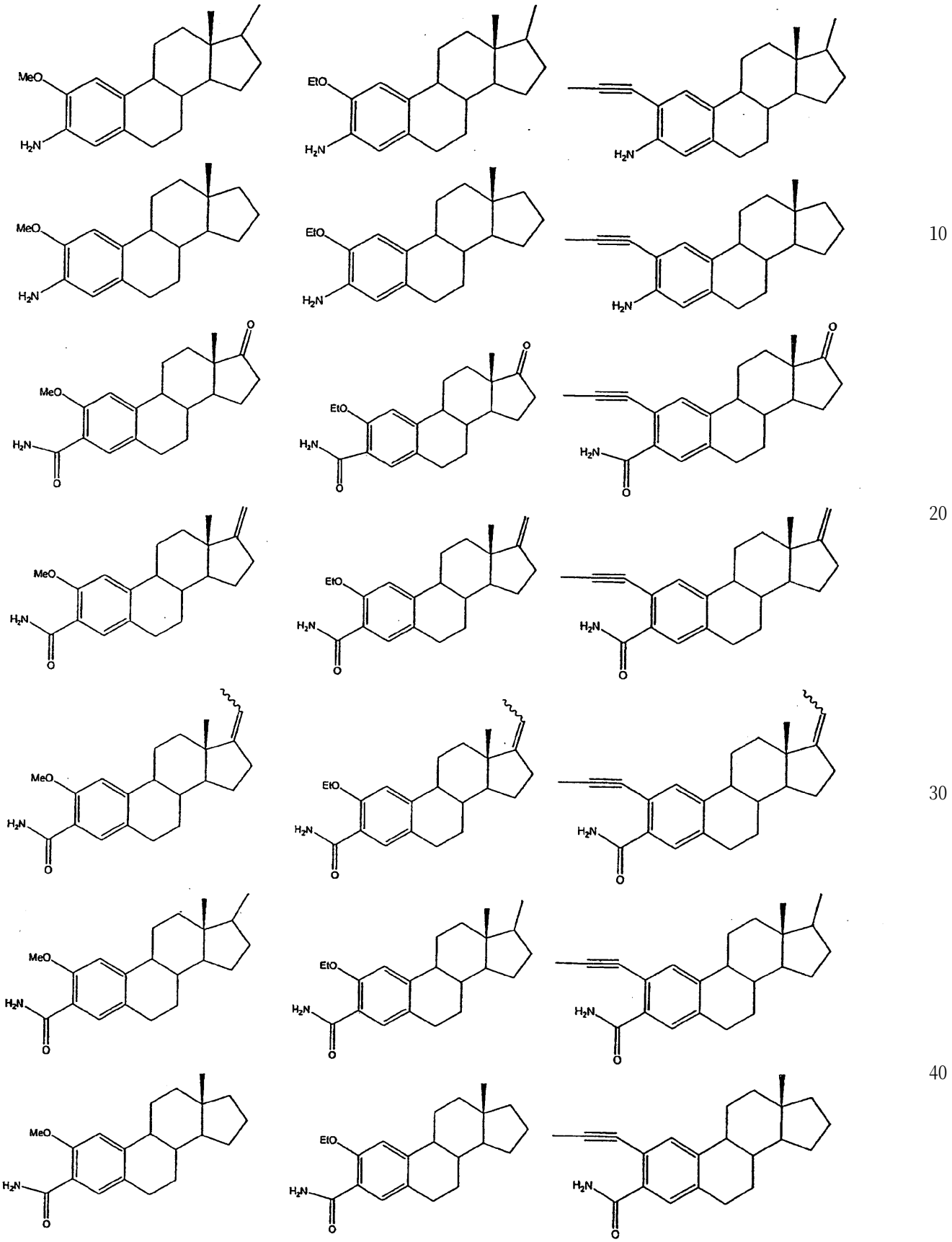
本発明の別の開示実施形態では、本発明において有用な、上述の属に由来する好ましい種としては、表２に示す化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３５】

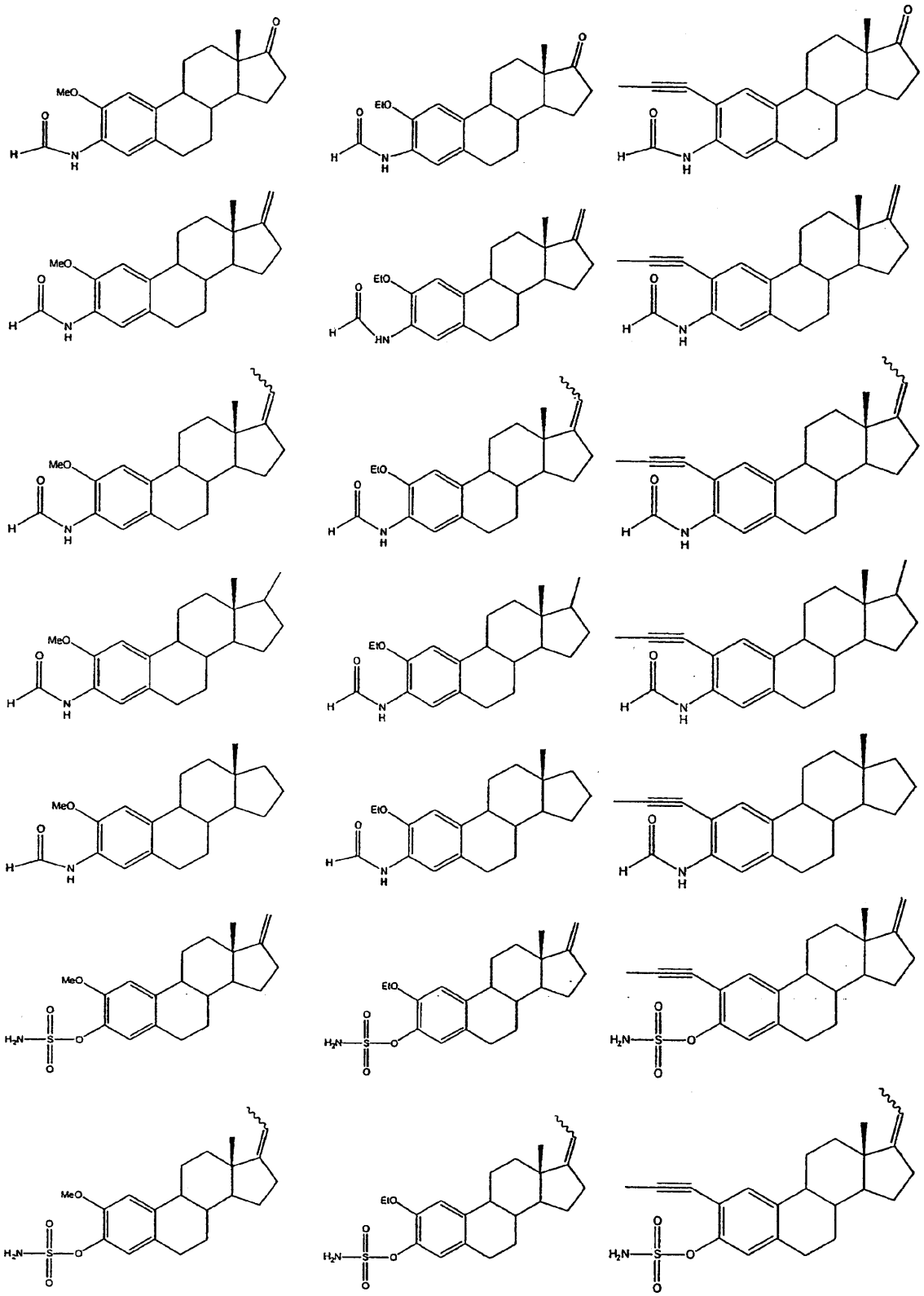
【表２－１】



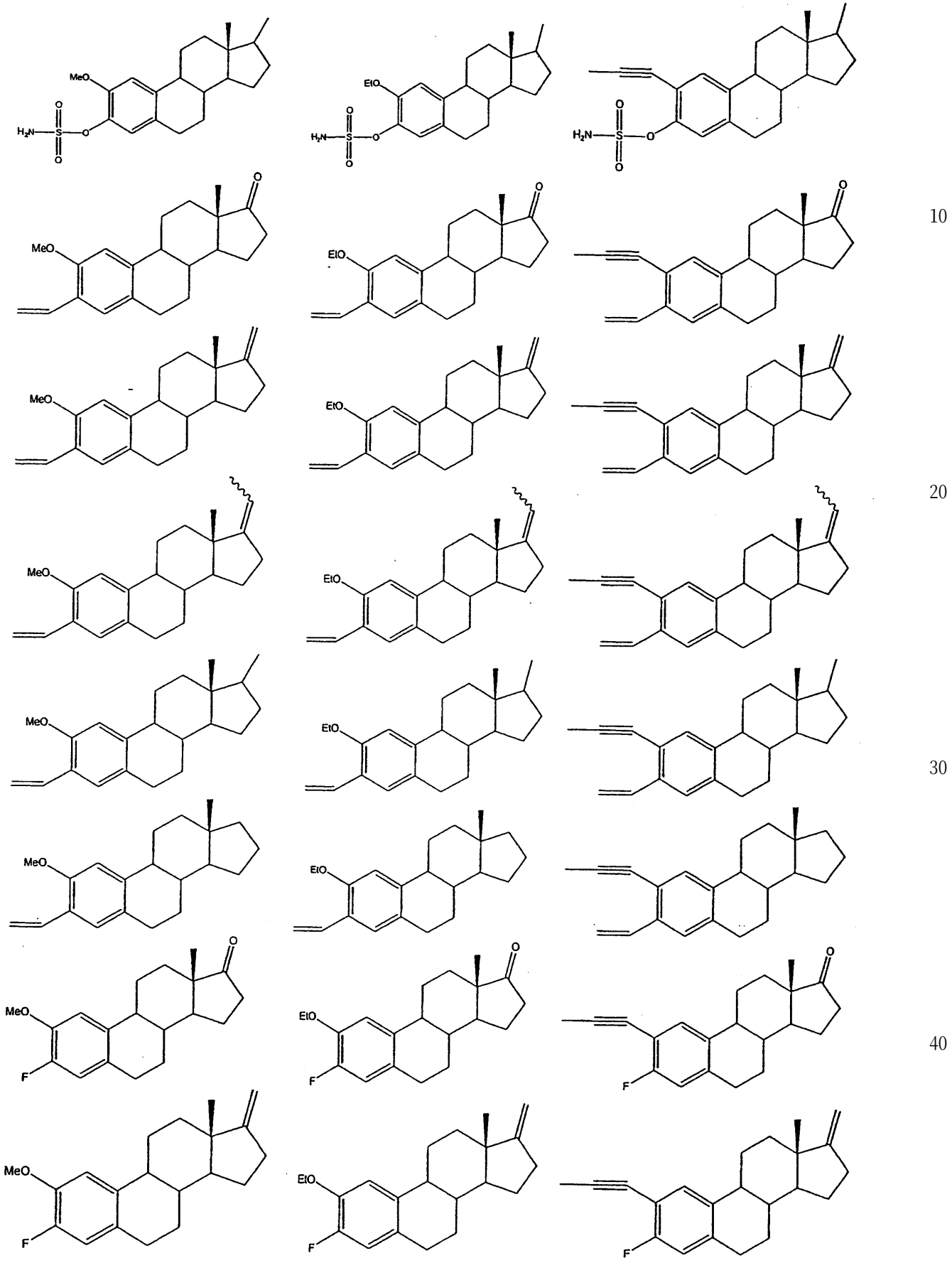
【表２－２】



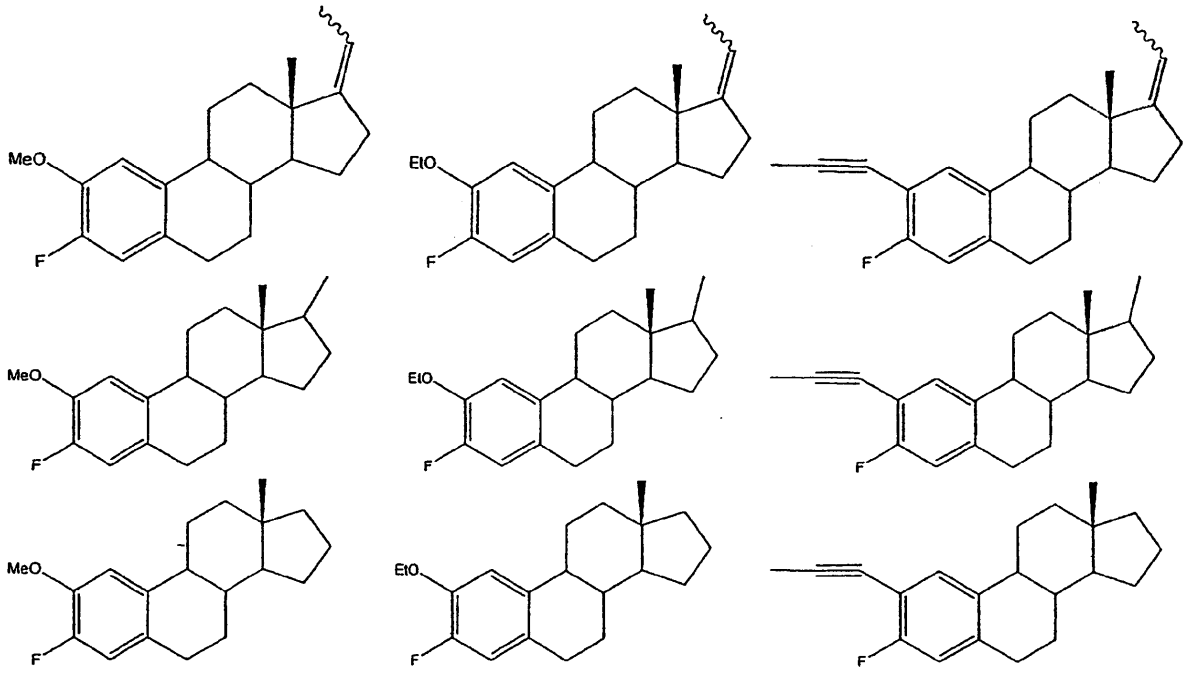
【表２－３】



【表２－４】



【表２－５】

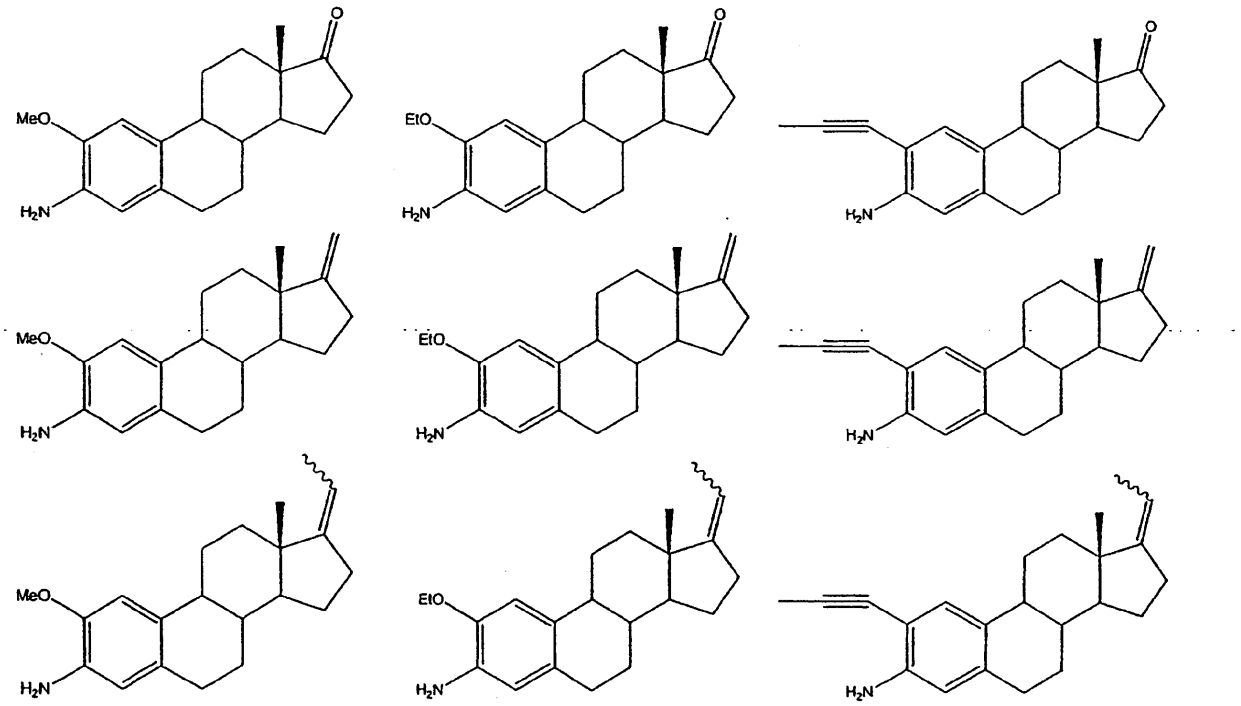


【０１３６】

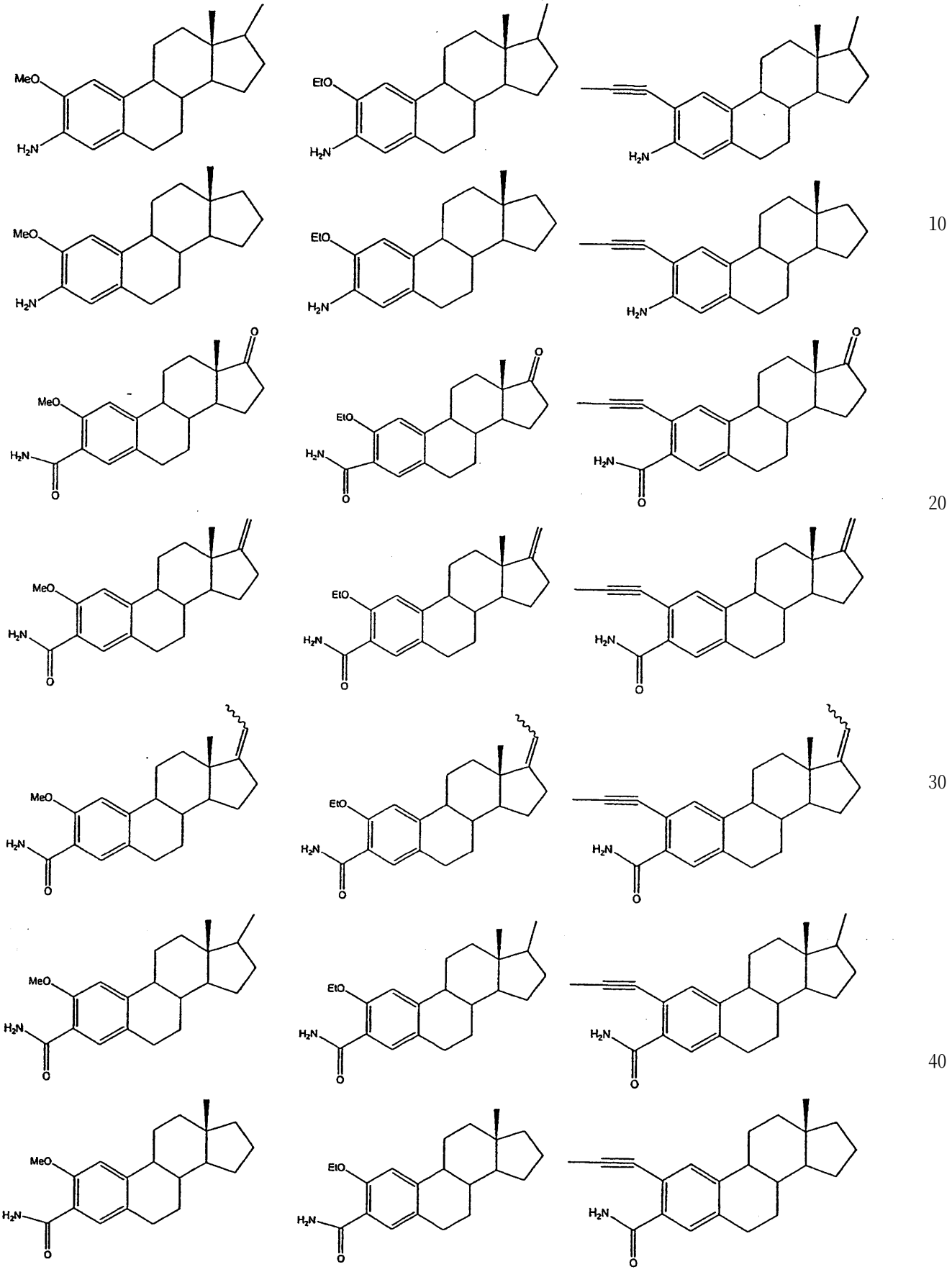
本発明の、さらに別の開示された実施形態では、本発明で有用な、上述の属に由来する好ましい種としては、表３に示す化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３７】

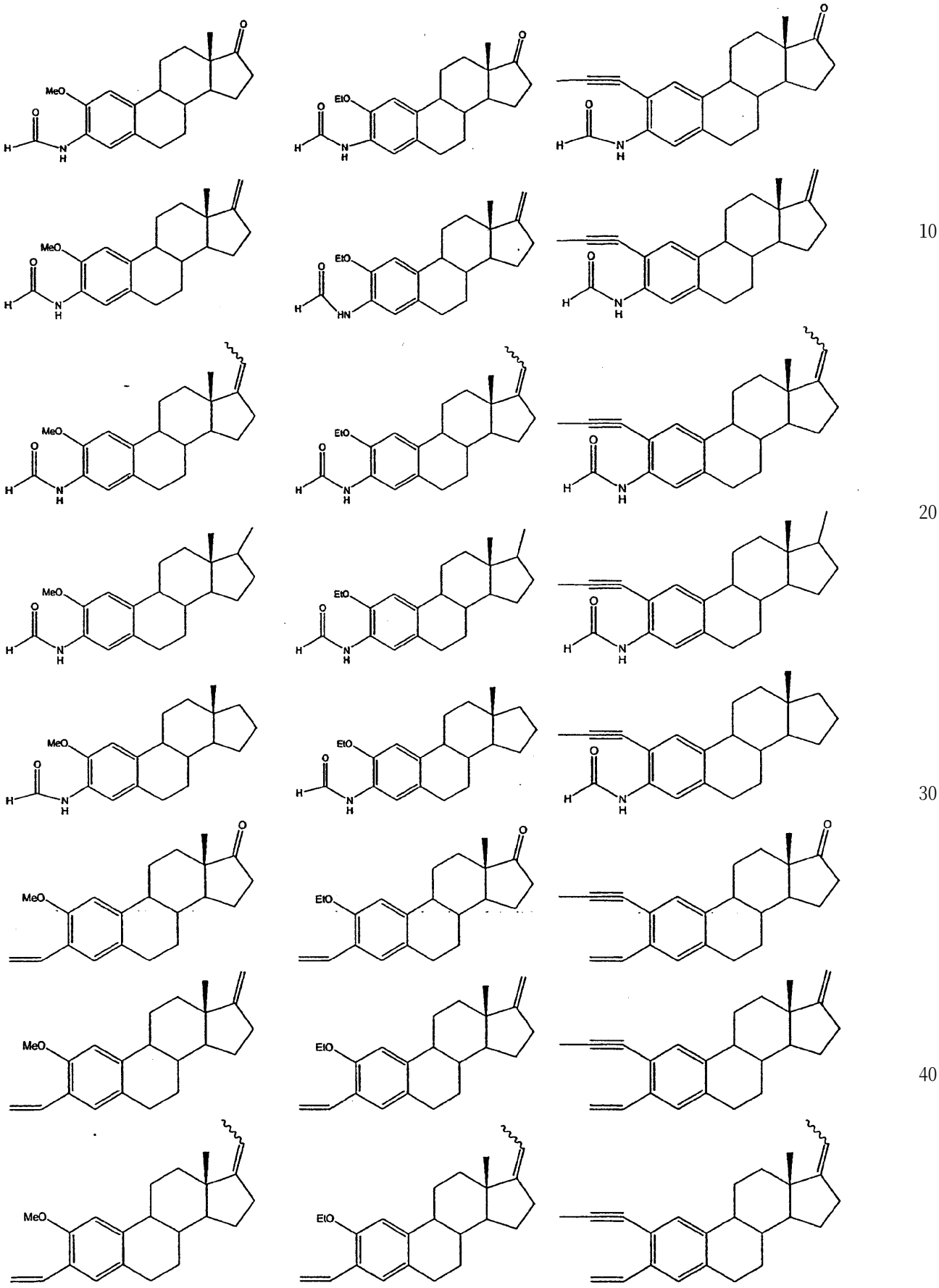
【表３－１】



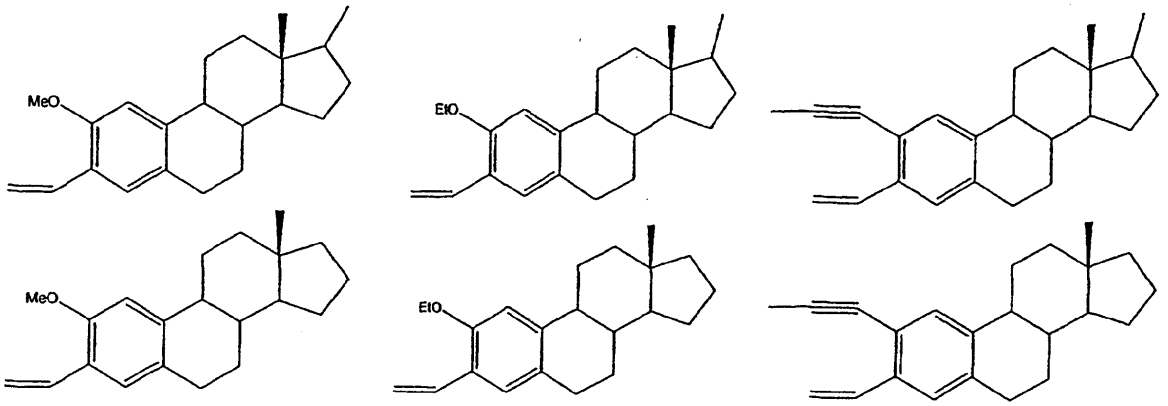
【表３－２】



【表３－３】



【表３－４】



【実施例】

【０１３８】

＜実施例１＞

以下に記載する手法は、特定の化合物に関するものである。しかしながら、当業者は、これらの反応を本特許における実施例すべてに適用することができる。以下の化合物番号（＃）に関する言及は、上記合成スキーム１～７に示される化合物に付与した番号に相当する。

【０１３９】

エストラジオール類縁体の、エストロン類縁体への代表的な酸化法：２－エトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３－オール－１７－オン（化合物＃５）：２－エトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３，１７－ジオール（＃２、１．８８ｇ、５．６７ｍｍｏｌ）を、２５ｍＬのディーン・スターク・トラップおよび還流冷却器を装備した２５０ｍＬの丸底フラスコ中に入れた。装置全体をアルゴン雰囲気下で火力乾燥させた。トルエン（５０ｍＬ）を添加して、出発物質を溶解させた。アルミニウムイソプロポキシド（５．７ｇ、２８．４ｍｍｏｌ）およびシクロヘキサノン（２３．５ｍＬ、２．２６．８ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物全体を還流下（１４５～１５０℃）で２０時間加熱した。反応混合物を室温にまで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（１００ｍＬ）を添加した。有機物質をジクロロメタン（３×１５０ｍＬ）で抽出した。エマルジョンが分離するまで、水性エマルジョンを３Ｎ　ＨＣｌ（およそ２０ｍＬ）で酸性化して、再び水層を酢酸エチル（２×７５ｍＬ）で抽出した。併せた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させて、真空中で濃縮させた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル８：１（容量で））により精製して、白色固体として＃５を得た（１．７ｇ、９４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）　δ　６．７８（ｓ，１Ｈ）、６．６６（ｓ，１Ｈ）、５．４９（ｓ，１Ｈ）、４．０７（ｄｑ，Ｊ＝６．９および１．６Ｈｚ，２Ｈ）、２．８３（ｍ，２Ｈ）、２．５２（ｍ，２Ｈ）、２．３６～１．３７（ｍ，１１Ｈ）、１．４２（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，３Ｈ）、０．９２（ｓ，３Ｈ）。

【０１４０】

２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３－オール（化合物＃７）の合成：ジエチレングリコール（６０ｍＬ）中の２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３－オール－１７－オン（＃４、８．１ｇ、３０ｍｍｏｌ）の攪拌懸濁液中へ、１－ブタノール（２０ｍＬ）およびヒドラジン無水物（２ｍＬ、６０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を還流下で１時間加熱して、溶液を透明にした。反応混合物を５０℃に冷却した後、ＫＯＨペレット（５．０４ｇ、９０ｍｍｏｌ）を添加して、ブタノールを蒸留した。反応混合物を５０℃で２時間加熱した後、室温にまで冷却した。混合物を氷（５０ｇ）上へ注いで、攪拌しながら６Ｎ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）を添加して、白色生成物を得た。生成物を濾過により分離して、冷水で洗浄して、真空下で乾燥させて、生成物７

．５ｇ（９０％）を得た。シリカゲルカラムで$CHCl_3$／ＭｅＯＨ　９９：１で溶出させて生成物を精製した。$CDCl_3$中での^1H　ＭＭＲにより、生成物は２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３－オール（７）と確認された。

【０１４１】

１７－オレフィン－２－アルコキシエストランまたは１７－オレフィン－２－アルキルエストラン類縁体の調製のための代表的手法－－　２－メトキシ－１７（２０）－メチレンエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３－オール（化合物＃１０）：カリウム－ｔ－アミレート（１．５４Ｍ、トルエン、４．３５ｍＬ、６．６９ｍｍｏｌ、Schow et al J. Org. Chem. 1979, 44, 3760と同様に調製）を、無水ベンゼン中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド（２．３９ｇ、６．６９ｍｍｏｌ）の懸濁液に添加して、３０分間還流させた。温ベンゼン（５ｍＬ）中の２－メトキシエストロン（＃４、３００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を３時間還流させた。反応物を室温にまで冷却して、水１００ｍＬ中へ注ぎ、エーテル（２×１００ｍＬ）で洗浄した。併せた有機物を６Ｍ　ＨＣｌ（１×１００ｍＬ）、$NaHCO_3$（飽和、１×１００ｍＬ）、水（１×１００ｍＬ）および塩水（１×１００ｍｌ）で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、回転蒸発させて、半固体の黄色がかった油状物質を得た。溶離液として９５：５　クロロホルム：メタノールを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製した。２－メトキシ－１７（２０）－メチレンエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３－オール　２２０ｍｇ（＃１０、０．７３８ｍｍｏｌ、収率７３％）を得た。選択したスペクトルデータ：^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　６．８３（ｓ，１Ｈ）、６．６７（ｓ，１Ｈ）、５．４４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、４．７０（ｔ，Ｊ＝２．２６Ｈｚ，２Ｈ）、３．８９（ｓ，３Ｈ）、２．８６～２．７４（ｍ，２Ｈ）、２．６４～２．４９（ｍ，１Ｈ）、２．３９～２．１７（ｍ，３Ｈ）、２．０２～１．７８（ｍ，３Ｈ）、１．６５～１．１９（ｍ，６Ｈ）、０．８５（ｓ，３Ｈ）。^{13}C　ＮＭＲ（７５ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　１６２．２、１４４．９、１４３．８、１３２．３、１３０．０、１１５．０、１０８．５、１０１．２、７７．６、５６．５、５３．９、４４．７、３９．２、３６．２、２９．９、２９．５、２８．１、２７．３、２４．３、１９．０。元素分析（$C_{20}H_{26}O_2$）；計算値Ｃ＝８０．４８、Ｈ＝８．７９；実測値Ｃ＝８０．６０、Ｈ＝８．７７。

【０１４２】

２－メトキシ－１９－ノルプレグナ－１，３，５（１０）１７（２０）－テトラエン－３－オール（化合物＃１３）：全般に＃１０の調製と同じ反応条件であるが、但し、反応スケールは２倍であり、エチルトリフェニルホスホニウムブロミドを使用して、２－メトキシエストロン（６１３ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）から最終生成物５４０ｍｇ（１．７３ｍｍｏｌ、収率８４％）を得た。選択したスペクトルデータ：^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　６．８２（ｓ，１Ｈ）、６．６７（ｓ，１Ｈ）、５．４４（ｓ，１Ｈ）、５．２３～５．０７（ｍ，１Ｈ）、３．８８（ｓ，３Ｈ）、２．８６～２．７２（ｍ，２Ｈ）、２．５１～２．３８（ｍ，２Ｈ）、２．３８～２．１７（ｍ，３Ｈ）、１．９９～１．８８（ｍ，１Ｈ）、１．８３～１．６８（ｍ，４Ｈ）、１．４９～１．２０（ｍ，６Ｈ）、０．９４（ｓ，Ｚ異性体）および０．８０（ｓ，Ｅ異性体、総計３Ｈ，それぞれ比は５：１）。^{13}C　ＮＭＲ（７５ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　１５３．０（Ｅ異性体）および１５０．７（Ｚ異性体）、１４５．０、１４３．８、１３２．４、１３０．０、１１５．０、１１３．８、１１０．６（Ｚ異性体）および１０８．４（Ｅ異性体）、５６．５、５５．６、５４．１、４５．０（Ｚ異性体）および４４．５（Ｅ異性体）、３９．０（Ｅ異性体）および３８．７（Ｚ異性体）、３７．７（Ｚ異性体）および３６．６（Ｅ異性体）、３１．９、２９．５、２８．１（Ｅ異性体）および２８．０（Ｚ異性体）、２７．７（Ｚ異性体）および２７．４（Ｅ異性体）、２４．５（Ｚ異性体）および２４．４（Ｅ異性体）、１９．５（Ｅ異性体）および１７．４（Ｚ異性体）、１４．０（Ｅ異性体）および１３．６（Ｚ異性体）。元素分析（$C_{21}H_{28}O_2$）；計算値Ｃ＝８０．７３、Ｈ＝８．７９；実測値Ｃ＝８０．６０、Ｈ＝８．７７。

【０１４３】

１７－アルキル－２－メトキシエストラジオール類縁体の調製のための代表的手法：２－メトキシ－１７β－メチルエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３－オール（化合物＃１６）：１７－メチレン－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）トリエン－３－オール（４７１．９ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）を、Ｐａｒｒ瓶中で酢酸エチル（２０ｍｌ）中に溶解した後、Ａｒを流した。Ｐｄ／Ｃ（１０％）（４７．５ｍｇ）を添加した後、反応混合物をＰａｒｒ水素添加装置中で３０ｐｓｉの水素下で１時間、水素添加に付した。続いて、反応混合物をセライトに通して濾過して、回転蒸発により溶媒を除去して、最終生成物である２－メトキシ－１７β－メチルエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３－オールの白色結晶４７２．５ｍｇ（１．５７ｍｍｏｌ、収率９９％）を得た。選択したスペクトルデータ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．８２（ｓ，１Ｈ）、６．６６（ｓ，１Ｈ）、５．４３（ｓ，１Ｈ）、３．８８（ｓ，３Ｈ）、２．８５～２．７０（ｍ，２Ｈ）、２．３２～２．１５（ｍ，２Ｈ）、１．９４～１．６８（ｍ，４Ｈ）、１．５２～１．１２（ｍ，８Ｈ）、０．９０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）、０．６１（ｓ，３Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（７５ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１４４．９０、１４３．７５、１３２．６５、１３０．１１、１１４．９９、１０８．５１、５６．４６、５５．２１、４５．５８、４４．８５、４２．７４、３９．３９、３７．９７、３０．６５、２９．５２、２８．３８、２７．２１、２４．８３、１４．３４、１２．４４。元素分析（Ｃ$_{20}$Ｈ$_{28}$Ｏ$_{2}$）；計算値Ｃ＝７９．９６、Ｈ＝９．３９；実測値Ｃ＝７９．９８、Ｈ＝９．４９。

【０１４４】

３－スルファマート－２－メトキシエスエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン（化合物＃１９）の調製：代表的な手法を用いてスキーム３に表すように調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．０６（ｓ，１Ｈ）、６．９３（ｓ，１Ｈ）、４．９３（ｓ，２Ｈ）、３．８８（ｓ，３Ｈ）、２．８６（ｍ，２Ｈ）、２．５８～１．２６（ｍ，３１３Ｈ）、０．９２（ｓ，１Ｈ）。

【０１４５】

３－スルファマート－２－エトキシエスエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン（化合物＃２０）の調製：代表的な手法を用いてスキーム３に表すように調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．０２（ｓ，１Ｈ）、６．９３（ｓ，１Ｈ）、５．０４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）、４．１２（ｍ，２Ｈ）、３．７３（ｔ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ）、２．７８（ｍ，２Ｈ）、２．２８～１．１７（ｍ、１３Ｈ）、１．４３（ｔ，Ｊ＝６．９８Ｈｚ，３Ｈ）、０．７８（ｓ，３Ｈ）。

【０１４６】

トリフリックエステル調製のための代表的手法：２－メトキシ－３－トリフルオロメタンスルホニルエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン（化合物＃２２）の調製：２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン－３－オール（２．４ｇ、８．０ｍｍｏｌ）を無水ジクロロメタン（８０ｍＬ）中に溶解して、無水ピリジン（２０ｍＬ）を添加して、混合物を０℃に冷却した。トリフリック酸無水物（２ｍＬ、１１．８９ｍｍｏｌ、１．５ｅｑ）を一滴ずつ加えた後、室温にまで暖めて１８時間攪拌した。反応混合物を水（３００ｍＬ）に注いで、さらにジクロロメタン（１５０ｍＬ）を添加した。層を分離して、有機物を水（２００ｍＬ）、１０％ＨＣｌ（２×１００ｍＬ）および塩水（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層をＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させて、濾過して、減圧下で溶媒を除去した。ＳｉＯ$_{2}$　Ｂｉｏｔａｇｅ　ＦＬＡＳＨ装置を使用し、溶離液として５：１のヘキサン：酢酸エチルを用いて生成物を精製し、最終生成物として２．３８０１ｇ（５．５１ｍｍｏｌ、収率６８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．９６（ｓ，１Ｈ）、６．９５（ｓ，１Ｈ）、３．９０（ｓ，３Ｈ）、２．８７（ｄｄ，Ｊ＝４．２、６．４Ｈｚ，２Ｈ）、２．６１～２．９５（ｍ，８Ｈ）、１．７４～１．３６（ｍ，５Ｈ）、０．９４（ｓ，３Ｈ）。

【０１４７】

２－メトキシ－３－（ビニル）エストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン

（化合物＃２５）の合成：トリブチル（ビニル）スズ（Ｉ）（２００μＬ、０．６ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（８５ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（１０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、２，６－ジ－ｔ－ブチル－４－メチルフェノール（２ｍｇ）を、無水ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－メトキシ－３－トリフルオロメタンスルホンエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン（２１６ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に室温で添加した。反応物を９０℃で１８時間加熱した後、室温にまで冷却した。ＨＦ－ピリジン（４ｍＬ）を添加して、反応混合物をさらに6時間攪拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈して、セライトフィルター剤に通して濾過した。有機物を併せ、１Ｎ　ＨＣｌ（１×１００ｍＬ）、水（１×１００ｍＬ）および塩水（１×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、回転蒸発により濃縮して、半固体粘着性の油状物質（oil）を得た。フラッシュシリカゲルカラムを用いてヘキサン／ＥｔＯＡｃ　５：１の混合物で溶出させ、生成物を精製して、白色の固体生成物を得た（７５ｍｇ、３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．２０（ｓ，１Ｈ）、７．００（ｄｄ，Ｊ＝１４．１１Ｈｚ，ビニル，１Ｈ）、６．８２（ｓ，１Ｈ）、５．７０（ｄ，Ｊ＝１８，ビニル，１Ｈ）、５．２２（ｄ，Ｊ＝１１，ビニル，１Ｈ）、３．８８（ｓ，３Ｈ）、２．８５（ｍ，２Ｈ）、２．５２（ｄｄ，Ｊ＝３Ｈｚ，１Ｈ）２．４４～１．８８（ｍ，６Ｈ）、１．７２～１．３５（ｍ，６Ｈ）、０．９５（ｓ，３Ｈ）。

【０１４８】

２－メトキシ－３－（ビニル）エストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７β－オール（化合物＃２５ａ）の代替的な合成：ＤＭＦ（無水）４ｍＬ中の３－トリフレート－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７β－オール（２１８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、Shi J. Am. Chem. Soc. 2002, 124,6921と同様に調製）の溶液へ、トリブチル（ビニル）スズ（Ｉ）（２００μＬ、０．６ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（８５ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（１０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、２，６－ジ－ｔ－ブチル－４－メチルフェノール（２ｍｇ）を室温で添加した。反応物を９０℃で２４時間加熱した後、室温にまで冷却した。ＨＦ－ピリジン（４ｍＬ）を添加した後、反応混合物を１６時間攪拌した。ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した後、反応混合物をセライトフィルター剤に通して濾過して、有機物を併せて、１Ｎ　ＨＣｌ（１×１００ｍＬ）、水（１×１００ｍＬ）および食塩水（１×１００ｍＬ）で洗浄し、続いて硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、回転蒸発により濃縮して、半固体粘着性の油状物質を得た。フラッシュシリカゲルカラムを用い、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ　２：１の混合物で溶出させ、生成物を精製して、白色の固体生成物を得た（１４０ｍｇ、６０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．２０（ｓ，１Ｈ）、７．００（ｄｄ，Ｊ＝１４．１１Ｈｚ，ビニル，１Ｈ）、６．８０（ｓ，１Ｈ）、５．７０（ｄ，Ｊ＝１８Ｈｚ，ビニル，１Ｈ）、５．２２（ｄ，Ｊ＝１１Ｈｚ，ビニル，１Ｈ）、３．８５（ｓ，３Ｈ）、２．７２（ｔ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ）、２．８５（ｄｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ）２．４４～１．８８（ｍ，６Ｈ）、１．８０～１．１５（ｍ，８Ｈ）、０．８０（ｓ，３Ｈ）。

【０１４９】

２－メトキシ－３－（カルボン酸）エストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン（化合物＃２８）の合成：酢酸カリウム（７８６ｍｇ、８ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（４０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１，１－ビス（ジフェニルホスフィン）－フェロセン（ｄｐｐｐ）（２００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（無水）４ｍＬ中の＃２２（１７５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の溶液に室温で添加した。混合物をＣＯで５分間室温にてパージした後、５０℃で１８時間、ＣＯ（バルーン）下で加熱して、室温にまで冷却した。水で希釈した後、反応混合物をCH_2Cl_2（１×２０ｍＬ）で抽出して、１Ｎ　ＨＣｌ（１×１０ｍＬ）、水（１×１０ｍＬ）および塩水（１×１０ｍＬ）で洗浄し、続いて硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、回転蒸発により濃縮して、暗色粘着性油状物質を得た。フラッシュシリカゲルカラムを用い、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ　１：２の混

合物で溶出させて生成物を精製し、白色の固体生成物を得た（４０ｍｇ、３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１０．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、７．９１（ｓ，１Ｈ）、６．９５（ｓ，１Ｈ）、４．０５（ｓ，３Ｈ）、２．８５（ｄｄ，Ｊ＝５ｈｚ，２Ｈ）、２．４２～１．８５（ｍ，６Ｈ）、１．６５～１．１５（ｍ，８Ｈ）、０．８０（ｓ，３Ｈ）。

【０１５０】

３－（カルボキシル酸）エストラン誘導体の、３－（カルボキサミド）エストラン類縁体への変換のための代表的手法：２－メトキシ－３－カルボキサミドエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン（化合物＃３１）の合成：＃２８の１５０ｍｇ（０．５ｍｍｏｌ）を室温でＳＯＣｌ$_{2}$中に溶解した後、ガスの発生が止むまで、反応混合物を５０～６０℃で２時間加熱した。残存しているＳＯＣｌ$_{2}$を真空下で除去して、暗色粘着性の油状物質を得た。生成物を無水ＴＨＦ（５ｍＬ）で希釈して、ＮＨ$_{3}$ガスで５分間バブリングした。すぐにＮＨ$_{4}$Ｃｌの白色沈殿物が形成した。反応混合物をＴＨＦで希釈して、濾過して、蒸発させて、粘着性生成物を得た。フラッシュシリカゲルカラムを用い、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ　１：２の混合物で溶出させて生成物を精製し、白色の固体生成物を得た（６０ｇ、３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．９５（ｓ，１Ｈ）、７．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、６．９５（ｓ，１Ｈ）、５．７２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、３．９５（ｓ，３Ｈ）、２．９５（ｄｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，２Ｈ）、２．４２～１．８５（ｍ，６Ｈ）、１．６５～１．１５（ｍ，８Ｈ）、０．８０（ｓ，３Ｈ）。

【０１５１】

３－（ベンゾフェノンイミン）エストラン誘導体の代表的な調製法－　３－ジベンジルイミン－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オンの調製：３－トリフルオロメタンスルホニル－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン（９０８ｍｇ、２．３６７ｍｍｏｌ）を無水トルエン（６ｍＬ）中に溶解して、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（３０ｍｇ、５．７ｍｏｌ％）、ｒａｃＢＩＮＡＰ（１３５ｍｇ、９．２ｍｏｌ％）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．０７２９ｇ、３．２９ｍｍｏｌ、真空オーブン中で一晩乾燥させたもの）およびベンゾフェノンイミン（４３６μＬ、２．６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０時間還流させて、室温にまで冷却した後、ジエチルエーテル（２００ｍＬ）を添加した。反応混合物をセライトに通して濾過して、減圧下で溶媒を除去した。溶離液として５：１のヘキサン：酢酸エチルを用い、Ｂｉｏｔａｇｅ　ＦＬＡＳＨ装置とＳｉＯ$_{2}$を使用して、得られた混合物を精製した。最終生成物として９０６ｍｇ（１．９６ｍｍｏｌ、収率５８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．８６～７．１４（ｍ，１０Ｈ）、６．６７（ｓ，１Ｈ）、６．３７（ｓ，１Ｈ）、３．６５（ｓ，３Ｈ）、２．８０～２．５９（ｍ，２Ｈ）、２．５８～１．８５（ｍ，８Ｈ）、１．６９～１．２３（ｍ，５Ｈ）、０．９３（ｓ，３Ｈ）。

【０１５２】

３－（ベンゾフェノンイミン）エストラン誘導体の、３－アミノエストラン誘導体への加水分解のための代表的手法－　３－アミノ－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン（化合物＃３４）の調製：３－ジベンジルイミン－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン（９０６ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）中に溶解して、２Ｍ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を添加して４時間攪拌した。反応混合物を２：１のヘキサン：酢酸エチルと０．５Ｍ　ＨＣｌ（それぞれ１００ｍＬ）との間で分配した。１０Ｍ　ＮａＯＨを用いて水層をｐＨ＝１０に調整した後、ジクロロメタン（２×１５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させて、濾過して、減圧下で溶媒を除去した。最終生成物として４３８ｍｇ（１．４６ｍｍｏｌ、収率７５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．７４（ｓ，１Ｈ）、６．４９（ｓ，１Ｈ）、３．９５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）、３．８４（ｓ，３Ｈ）、２．８９～２．６９（ｍ，２Ｈ）、２．６０～１．８８（ｍ，８Ｈ）、１．７４～１．３４（ｍ，５Ｈ）、０．９３（ｓ，３Ｈ）。

【０１５３】

３－アミノ－２－エトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン（化合物＃３５）：代表的手法を用いてスキーム３に表すように調製した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　６．７４（ｓ，１Ｈ）、６．５０（ｓ，１Ｈ）、４．０５（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、３．７０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）、２．８６～２．７３（ｍ，２Ｈ）、２．６０～１．９１（ｍ，１３Ｈ）、１．４４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）、０．９３（ｓ，３Ｈ）。

【０１５４】

３－フルオロエストラン類縁体を調製するための代表的手法：３－フルオロ－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン（化合物＃４０）の調製：３－アミノ－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン（＃３４、４３９ｍｇ、１．４６８ｍｍｏｌ）をエタノール（１０ｍＬ）およびＨＢＦ$_4$（４８％水溶液、５ｍＬ）中に溶解して、０℃に冷却した。ＮａＮＯ$_2$（１２４ｍｇ、１．７９７ｍｍｏｌ、水（０．５ｍＬ）中）を添加して、２．５時間攪拌した。ジエチルエーテル（５００ｍＬ）を添加して、油状物質を形成させた。上澄みを移し、フラスコを真空下で乾燥させて、油状物質を発泡させた。この泡状物質を真空下で８０℃にて一晩保管して、続いて溶離液として２：１のヘキサン：酢酸エチルを用いたＳｉＯ$_2$　Ｂｉｏｔａｇｅ　ＦＬＡＳＨ装置を使用して精製した。９２ｍｇ（０．３０５ｍｍｏｌ、収率２１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　６．９１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．８２（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ）、３．８８（ｓ，３Ｈ）、２．９５～２．７７（ｍ，２Ｈ）、２．６１～１．９２（ｍ，８Ｈ）、１．７３～１．３６（ｍ，５Ｈ）、０．９４（ｓ，３Ｈ）。この化合物を室温でＮａＢＨ$_4$により、あるいは－７８℃でＬｉＡｌＨ$_4$により還元して、相当する１７アルコールを得た。

【０１５５】

３－ホルムアミド－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オール（化合物＃３４）の調製：＃８８の調製と同じ反応手法であるが、但し１７－エステルをメタノール性ＮａＯＨによって開裂させた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．７（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，回転異性体２）、８．４４（ｓ，回転異性体１）および８．１０（ｓ，回転異性体２，総計１Ｈ）、７．７２（ｂｒ　ｓ）および７．５８（ｍ，交換可能なアミドＨ）、６．９０（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，回転異性体１）、６．８４（ｓ，回転異性体１，１Ｈ）（８．７～６．８４のＨすべての合計（ｍ，４Ｈ））、３．８８（ｓ，回転異性体１）および３．８６（ｓ，回転異性体２，総計３Ｈ）、３．７６（ｍ，１Ｈ）、２．８８～２．７７（ｍ，２Ｈ）、２．４０～１．１３（ｍ，１４Ｈ）、０．８１（ｓ，３Ｈ）。

【０１５６】

３－ホルムアミド－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オンの調製（化合物４３ａ）：代表的手法を用いてスキーム３に表すように調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．７３（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，回転異性体１）、８．４６（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，回転異性体１）および８．１３（ｓ，回転異性体２，総計１Ｈ）、７．７６（ｂｒ　ｓ，回転異性体１）および７．６８～７．６１（ｍ，回転異性体２，総計１Ｈ）、６．９４（ｓ，回転異性体１）、６．８５（ｓ，回転異性体２）、６．８２（ｓ，１Ｈ）（８．７３～６．８２のＨすべての総計４Ｈ）、４．１６～４．０１（ｍ，２Ｈ）、２．９４～２．７６（ｍ，２Ｈ）、２．６２～１．１５（ｍ，１５Ｈ）、１．４７（ａｐｐ　ｔ，Ｊ＝７．０および７．７Ｈｚ，３Ｈ）、０．９４（ｓ，３Ｈ）。

【０１５７】

３－ホルムアミド－２－エトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン（化合物＃４４ａ）の調製：＃８８を調製するための代表的手法を用いてスキーム３に表すように調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．７４（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，回転異性体２）、８．４６（ｄ，Ｊ＝２．０８Ｈｚ，回転異性体１）および８．１３（ｓ，回転異性体２，総計１Ｈ）、７．７６（ｂｒ　ｓ，回転異性体１）およ

び７．６９～７．６１（ｍ，回転異性体２，総計１Ｈ）、６．８８（ｄ，Ｊ＝１５Ｈｚ，回転異性体１）、６．２８（ｓ，１Ｈ）（８．７４～６．２６のプロトンすべての総計４Ｈ）、４．１６～４．０１（ｍ，２Ｈ）、２．９５～２．７７（ｍ，２Ｈ）、２．６３～１．１８（ｍ，１６Ｈ）、０．９４（ｓ，３Ｈ）。

【０１５８】

３－スルファマート－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃４６）の調製：代表的手法を用いてスキーム４に表すように調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．０６（ｓ，１Ｈ）、６．９７（ｓ，１Ｈ）、４．９６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）、３．８９（ｓ，３Ｈ）、２．８５～２．７８（ｍ，２Ｈ）、２．３３～２．１９（ｍ，２Ｈ）、２．００～１．１１（ｍ，１３Ｈ）、０．７７（ｓ，３Ｈ）。

【０１５９】

３－トリフリック－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエンの調製（化合物＃４９）：＃２２の調製と同じ一般的手法。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．９７（ｓ，１Ｈ）、６．９２（ｓ，１Ｈ）、３．８９（ｓ，３Ｈ）、２．９３～２．７５（ｍ，２Ｈ）、２．３５～２．１９（ｍ，２Ｈ）、２．０３～１．０６（ｍ，１５Ｈ）、０．７７（ｓ，３Ｈ）。

【０１６０】

３－ビニル－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃５２）の調製：代表的手法を用いてスキーム４に表すように調製した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．２０（ｓ，１Ｈ）、７．００（ｄｄ，Ｊ＝１４．５、１１．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．８５（ｓ，１Ｈ）、５．７１（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ）、５．２２（ｄ，Ｊ＝１１．３，１Ｈ）、３．８５（ｓ，３Ｈ）、２．８８～２．７８（ｍ，２Ｈ）、２．３５～２．２２（ｍ，２Ｈ）、２．０１～１．１０（ｍ，１１Ｈ）、０．９５（ｔ，Ｊ＝７．５４，２Ｈ）、０．７７（ｓ，３Ｈ）。

【０１６１】

（２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３－イル）－３－カルボキサミド（化合物＃５８）の調製：オーバーヘッド攪拌機、熱電対および一酸化炭素注入口を伴うクライゼンアダプター、ならびに真空口を取り付けた５００ｍＬの丸底フラスコに、２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３－イル－（トリフルオロメチル）スルホネート（＃４９、２４ｇ、５７．３５ｍｍｏｌ）、無水ジメチルホルムアミド（１８５ｍＬ）、塩化パラジウム（ＩＩ）（０．５００ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（２．３７ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）および１，１，１，３，３，３－ヘキサメチルジシラザン（４８ｍＬ、２２９ｍｍｏｌ）を充填した。得られた黄色溶液を攪拌および排気をして、一酸化炭素（バルーン）を数回流し込み、続いて１０２℃で１２時間加熱した。さらに塩化パラジウム（ＩＩ）（０．５００ｇ）、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（２．４０ｇ）およびヘキサメチルジシラザン（３０ｍＬ）を添加して、混合物を再度排気して、一酸化炭素を充填して、１０２℃でさらに１２時間加熱した。メタノール（５０ｍＬ）を添加して、数分後、暗色溶液を酢酸エチル（１０００ｍＬ）および２Ｎ　硫酸（１０００ｍＬ）で分配した。水相を酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で抽出し、有機抽出物を併せ、さらに硫酸（５００ｍＬ）で洗浄して、水相を酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で逆抽出（back-extract）し、暗色有機層全体を併せて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５００ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウム（４００ｇ）で乾燥させた。シリカゲル６０（１３６ｇ）のプラグに通した吸引濾過および濃縮により、赤色ペーストとして粗製生成物１９ｇが得られた。シリカゲル４３０ｇを使用し、１０％酢酸エチル－ジクロロメタンで溶出させるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィによりこれを精製した。生成物を含有する画分を濃縮した後、アセトン中に溶解させて、再濃縮した（２×２０００ｍＬ）。続いて、黄色固体をｎ－ヘプタン（２００ｍＬ）中で一晩スラリーにして、吸引濾過により単離した。残留溶媒の除去および真空オーブン中で７０℃および０．５ｔｏｒｒで３時間かけて一定重量になるまで乾燥させるこ

とにより、オフホワイトの粉末として＃５８を５．０７ｇ（全体で２８％）得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １０．８２（ｂｒ ｓ，１Ｈ）、７．９９（ｓ，１Ｈ）、６．９５（ｓ，１Ｈ）、４．０５（ｓ，３Ｈ）、２．９５（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝５）、２．１５（ｍ，２Ｈ）、２．０２～１．６５（ｍ，６Ｈ）、１．５５～１．１５（ｍ，８Ｈ）、０．８０（ｓ，３Ｈ）。Ｃ ＮＭＲ（１２５ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １６７．６、１５６．１、１４７．１、１３２．９、１３０．０、１１６．０、１０８．７、５６．２、５４．０、４５．２、４１．２、４０．７、３９．０、３８．６、２８．８、２８．２、２６．７、２５．５、２０．８、１７．８。

【０１６２】

３－アミノ－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃６１）の調製：代表的手法を用いてスキーム４に表すように調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ６．８０（１Ｈ，ｓ，芳香族）、６．４８（１Ｈ，ｓ，芳香族）、３．８７（３Ｈ，ｓ）、３．６５（２Ｈ，ブロード，ＮＨ$_{2}$）、２．７５（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．０、３．０Ｈｚ）、２．２５（２Ｈ，ｍ）、１．９７（２Ｈ，ｍ）、１．８０～１．０５（１１Ｈ，ｍ）、０．８０（３Ｈ，ｓ）。

【０１６３】

３－ホルムアミド－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃６４）の調製：代表的手法を用いてスキーム４に表すように調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．７０（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，回転異性体２）、８．４４（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，回転異性体）および８．０９（ｓ，回転異性体，総計１Ｈ）、７．７１（ｂｒ ｓ，回転異性体）および７．６２～７．５３（ｍ，回転異性体２，総計１Ｈ）、６．９０（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，回転異性体１）、６．８５（ｓ，１Ｈ）（８．７０～６．８５のプロトンすべての総計４Ｈ）、３．８８（ｓ，回転異性体１）および３．８６（ｓ，回転異性体２，総計３Ｈ）、２．９１～２．７７（ｍ，２Ｈ）、２．３３～２．１８（ｍ，２Ｈ）、２．００～１．０８（ｍ，１３Ｈ）、０．７７（ｓ，３Ｈ）。

【０１６４】

スルファマート誘導体の調製のための代表的手法：１７－メチレン－３－スルファマート－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃７０）：水素化ナトリウム（２６８ｍｇ、１１．２ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（４０ｍＬ）に添加して、０℃に冷却した後、無水ＤＭＦ（８ｍＬ）中の１７－メチレン－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３－オールを一滴ずつ添加した。混合物を室温で２時間攪拌した。塩化スルファミル（Peterson et al J. Med. Chem. 1992, 35, 3991と同様、新たに調製したもの）を０℃で少しずつ添加して、室温で一晩攪拌した。混合物を水（１００ｍＬ）へ注いで、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を併せ、水（４×１００ｍＬ）および塩水（１００ｍＬ）で洗浄した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させて、濾過して、溶媒を減圧下で除去して、白色固体を得た。真空下で２４時間乾燥させた後、生成物４４１ｍｇを得た（収率７０％、１．１７ｍｍｏｌ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．０７（ｓ，１Ｈ）、６．９８（ｓ，１Ｈ）、４．９６（ｓ，２Ｈ）、４．７１（ｓ，２Ｈ）、３．９１（ｓ，３Ｈ）、２．９３～２．７３（ｍ，２Ｈ）、２．６５～１．１５（ｍ，１３Ｈ）、０．８５（ｓ，３Ｈ）。

【０１６５】

３－トリフリック－１７－メチレン－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃７３）の調製：代表的手法を用いてスキーム５に表すように調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ６．９８（ｓ，１Ｈ）、６．９３（ｓ，１Ｈ）、４．７３～４．６８（ｍ，２Ｈ）、３．９０（ｓ，３Ｈ）、２．８８～２．７８（ｍ，２Ｈ）、２．６４～２．５０（ｍ，１Ｈ）、２．４１～１．１８（ｍ，１３Ｈ）、０．８５（ｓ，３Ｈ）。

【０１６６】

トリフレートからの３－カルボキサミドエストラン誘導体の代替的な直接的調製法－

２－メトキシ－１７－メチレンエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３－カルボキサミド（化合物＃８２）の調製：Tetrahedron Letters, 1998, 39, 2835-2838に基づく一般的な手法。オーバーヘッド攪拌機、熱電対および窒素注入口を装備した２５０ｍＬの三ツ口フラスコに２－メトキシ－１７－メチレンエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３－イル（トリフルオロメチル）－スルホネート＃７３（２０．０ｇ、４６．５ｍｍｏｌ）、塩化パラジウム（ＩＩ）（０．４１ｇ、２．３ｍｍｏｌ）、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（１．９ｇ、４．６ｍｍｏｌ）、１，１，１，３，３，３－ヘキサメチルジシラザン（３８．８ｍＬ、１８６ｍｍｏｌ）および無水ジメチルホルムアミド（１５０ｍＬ）を充填した。得られた橙色溶液に対し、排気と窒素充填を３回、続いて排気と一酸化炭素充填を３回行った。反応物を１００℃に加温して、一酸化炭素雰囲気（バルーン）下で１８時間攪拌し、その間に溶液は濃赤色になった。熱を取り、メタノール（４０ｍＬ）を添加して、溶液を１０分間攪拌した。溶液を酢酸エチル（１Ｌ）へ注いで、２Ｎ　H_2SO_4（１Ｌ）で抽出した。水層を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル抽出物それぞれを２Ｎ　H_2SO_4（５００ｍＬ）で洗浄した。有機相を併せて飽和炭酸水素ナトリウム水（１Ｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム（５００ｇ）で乾燥させた。この懸濁液を、シリカゲル６０（１０２ｇ）の床に通して吸引濾過して、濾液を乾固するまで濃縮して、粗製＃８２を１６．０２ｇ（回収率１０６％）得た。シリカゲル６０（５００ｇ、フラッシュカラム）を用い、塩化メチレン（２Ｌ）、続いて２％メタノール－塩化メチレン（４Ｌ）、続いて４％メタノール－塩化メチレン（４Ｌ）で溶出させ、粗製生成物を精製した。クロマトグラフィにより不純物すべてを除去することはできなかったため、生成物を含有する画分を併せて、乾固するまで濃縮して、シリカゲル６０（５００ｇ、フラッシュカラム）を用い、塩化メチレン（２Ｌ）、続いて１：５　酢酸エチル－塩化メチレンで溶出させて再精製した。純粋な画分（ＴＬＣ、１：５　酢酸エチル－塩化メチレン、R_f＝０．３、ＵＶ検出）の濃縮および真空オーブン中で８０℃にて乾燥させることにより、ＮＭＲにより残留塩化メチレンを伴う淡黄色固体として化合物＃８２が１２．３ｇ（全体で８１％）得られた。当該物質を１０：１　アセトン／メタノール（１．３５Ｌ）中に溶解して、乾固するまで濃縮して、残留溶媒を除去して、真空中で乾燥させて、淡黄色固体として化合物＃１６を１１．３６ｇ（全体収率７５％）得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（０．０９重量％のアセトンが存在することがわかった）、^{13}Ｃ　ＮＭＲおよび質量スペクトル分析は、所望の構造と一致した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　７．９４（ｓ，１Ｈ）、７．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、６．９５（ｓ，１Ｈ）、５．７０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、４．７１（ｓ，２Ｈ）、３．９７（ｓ，３Ｈ）、２．９７～２．８２（ｍ，２Ｈ）、２．６５～１．１９（ｍ，１３Ｈ）、０．８６（ｓ，３Ｈ）。^{13}Ｃ－ＮＭＲ（$CDCl_3$、１２５ＭＨｚ）δ　１６７．２、１６１．４、１５５．８、１４６．３、１３２．６、１２９．６、１１８．０、１０８．４、１００．９、５５．９、５３．５、４４．９、４４．２、３８．２、３５．６、２９．４、２８．４、２７．４、２６．４、２３．９、１８．５。

【０１６７】

３－アミノ－１７－メチレン－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃８５）の調製：代表的手法を用いてスキーム５に表すように調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　６．７８（ｓ，１Ｈ）、６．４９（ｓ，１Ｈ）、４．７２～４．６７（ｍ，２Ｈ）、３．８５（ｓ，２Ｈ）、３．６７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）、２．８３～２．７１（ｍ，２Ｈ）、２．６３～２．４８（ｍ，１Ｈ）、２．４１～１．１４（ｍ，１３Ｈ）、０．８５（ｓ，３Ｈ）。

【０１６８】

３－アミノ－１７－メチレン－２－エトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃８６）の調製：代表的手法を用いてスキーム５に表すように調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　６．７７（ｓ，１Ｈ）、６．４８（ｓ，１Ｈ）、４．６９（ｓ，２Ｈ）、４．０６（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ）、３．７０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）、２．８７～２．６５（ｍ，２Ｈ）、２．６３～２．４８（ｍ，１Ｈ）、２．４

０～２．１１（ｍ，２Ｈ）、２．０３～１．１７（ｍ，１０Ｈ）、１．４３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）、０．８４（ｓ，３Ｈ）。

【０１６９】

３－ホルムアミドエストラン誘導体の代表的な調製法：３－ホルムアミド－１７－メチレン－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃８８）の調製：３－アミノ－１７－メチレン－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（２９３ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）をクロロホルム（１ｍＬ）中に溶解して、蟻酸トリメチル酢酸無水物（１７０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、Vliestra et al Recueil, 1982, 101, 460と同様に調製）を添加した。混合物を４０分攪拌して、その後溶媒を減圧下で除去した。ヘキサンを用い、ピペットによって吸入吐出することにより生成物を精製して、沈殿物を遠心分離した後、デカントすることにより沈殿物を単離した。白色粉末１５０ｍｇ（０．４１７ｍｍｏｌ、収率４２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、CD_3OD）δ　８．２７（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｓ，１Ｈ）、６．９４（ｓ，１Ｈ）、４．７２～４．６７（ｍ，２Ｈ）、３．８８（ｓ，回転異性体１）および３．８６（ｓ，回転異性体２，総計３Ｈ）、２．８７～２．７６（ｍ，２Ｈ）、２．６６～１．１９（ｍ，１３Ｈ）、０．８７（ｓ，３Ｈ）。

【０１７０】

３－ホルムアミド－１７－メチレン－２－エトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃８９）の調製：代表的手法を用いてスキーム５に表すように調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．７３（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，回転異性体２）、８．４６（ｄ，Ｊ＝１．８８Ｈｚ，回転異性体２）および８．１１（ｓ，総計１Ｈ）、７．７５（ｂｒ　ｓ，回転異性体１）および７．６２（ｂｒ　ｓ、回転異性体２，交換可能なアミドＨ）、６．９０（ｄ，Ｊ＝１８Ｈｚ，回転異性体１）、６．８４（ｓ，８．７３～６．８４のプロトンすべての総計４Ｈ）、４．７０（ｓ，２Ｈ）、４．１６～４．０２（ｍ，２Ｈ）、２．９３～２．７９（ｍ，２Ｈ）、２．６６～１．１６（ｍ，１６Ｈ）、０．８５（ｓ，３Ｈ）。

【０１７１】

３－スルファマート－１７－エチレン－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃９４）の調製：代表的手法を用いてスキーム６に表すように調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　７．０６（ｓ，１Ｈ）、６．９６（ｓ，１Ｈ）、５．２４～５．１３（ｍ，１Ｈ）、４．９６（ｓ，２Ｈ）、３．９０（ｓ，３Ｈ）、２．９０～２．７８（ｍ，２Ｈ）、２．５１～１．２０（ｍ，１６Ｈ）、０．９４（ｓ，Ｚ異性体）および０．８０（ｓ，Ｅ異性体，総計３Ｈ、それぞれ比は５：１）。

【０１７２】

３－アミノ－１７－エチレン－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃１０９）の調製：代表的手法を用いてスキーム６に表すように調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　６．７６（ｓ，１Ｈ）、６．４８（ｓ，１Ｈ）、５．２２～５．１２（ｍ，１Ｈ）、３．８５（ｓ，３Ｈ）、３．６６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）、２．８６～２．６６（ｍ，２Ｈ）、２．５３～２．１６（ｍ，４Ｈ）、２．００～１．２０（ｍ，１２Ｈ）、０．９３（ｓ，Ｚ異性体）および０．８０（ｓ，Ｅ異性体，総計３Ｈ、それぞれ比は５：１）。

【０１７３】

３－ホルムアミド－１７－エチレン－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃１１２）の調製：代表的手法を用いてスキーム６に表すように調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．７０（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，回転異性体２）、８．４４（ｄ，Ｊ＝１．８９Ｈｚ，回転異性体１）および８．０９（ｓ，回転異性体２，総計１Ｈ）、７．７２（ｂｒ　ｓ，回転異性体１）および７．６３～７．５２（ｍ，回転異性体２，交換可能なアミドＨ）、６．９０（ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，回転異性体１）、６．８４（ｓ，１Ｈ）（８．７０～６．８４のプロトンすべての総計４Ｈ）、５．２４～５．１４（ｍ，１Ｈ）、３．８９（ｓ，回転異性体１）および３．８６（ｓ

，回転異性体２，総計３Ｈ）、２．９０～２．７８（ｍ，２Ｈ）、２．５３～２．１８（ｍ，５Ｈ）、２．０３～１．２３（ｍ，１１Ｈ）、０．９３（ｓ，Ｚ異性体）および０．８０（ｓ，Ｅ異性体，総計３Ｈ、それぞれ比は５：１）。

【０１７４】

３－スルファマート－１７－メチル－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃１１８）の調製：代表的手法を用いてスキーム７に表すように調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．０６（ｓ，１Ｈ）、６．９７（ｓ，１Ｈ）、４．９５（ｓ，２Ｈ）、３．９０（ｓ，３Ｈ）、２．８９～２．７４（ｍ，２Ｈ）、２．３５～２．１５（ｍ，２Ｈ）、１．９９～１．１２（ｍ，１２Ｈ）、０．９１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）、０．６２（ｓ，３Ｈ）。

【０１７５】

３－スルファマート－１７－メチル－２－エトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃１１９）の調製：代表的手法を用いてスキーム７に表すように調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．０４２（ｓ，１Ｈ）、６．９６（ｓ，１Ｈ）、４．９９（ｓ，２Ｈ）、４．２１～４．０６（ｍ，２Ｈ）、２．８７～２．７４（ｍ，２Ｈ）、２．３２～１．１２（ｍ，１７Ｈ）、０．９０（ｄ，Ｊ＝５．３０Ｈｚ，β異性体）および０．７９（ｄ，Ｊ＝３．７７Ｈｚ，α異性体、総計３Ｈ、それぞれ比は４：１）、０．６１（ｓ，３Ｈ）。

【０１７６】

３－アミノ－１７－メチル－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃１３３）の調製：代表的手法を用いてスキーム７に表すように調製した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．７７（ｓ，１Ｈ）、６．４８（ｓ，１Ｈ）、３．８５（ｓ，３Ｈ）、２．８７～２．６６（ｍ，２Ｈ）、２．３３～２．１４（ｍ，２Ｈ）、１．９５～１．１１（ｍ，１４Ｈ）、０．８９（ｄ，Ｊ＝６．７８Ｈｚ，β異性体）および０．７９（ｄ，Ｊ＝３．７７Ｈｚ，α異性体、総計３Ｈ、それぞれ比は４：１）、０．６１（ｓ，３Ｈ）。

【０１７７】

３－ホルムアミド－１７－メチル－２－メトキシエストラ－１，３，５（１０）－トリエン（化合物＃１３６）の調製：代表的手法を用いてスキーム７に表すように調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．７０（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，回転異性体２）、８．４３（ｄ，Ｊ＝１．８９Ｈｚ，回転異性体１）および８．０９（ｓ，回転異性体２，総計１Ｈ）、７．７２（ｂｒ　ｓ）および７．６１～７．５２（ｍ，交換可能なＨ）、６．９０（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，回転異性体１）、６．８５（ｓ，１Ｈ）（８．７０～６．８５のプロトンすべての総計４Ｈ）、３．８８（ｓ，回転異性体１）および３．８６（ｓ，回転異性体２，総計３Ｈ）、２．９３～２．７３（μ，２Ｈ）、２．３４～１．１０（μ，１４Ｈ）、０．９０（ｄ，Ｊ＝６．７８Ｈｚ，β異性体）および０．７９（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，α異性体、総計３Ｈ、それぞれ比は４：１）、０．６１（ｓ，３Ｈ）。

【０１７８】

＜実施例２＞

置換したエストラジオール類縁体のｉｎ　ｖｉｔｒｏでの抗増殖活性の決定：市販の細胞ベースのアッセイを使用して、９６－ウェル組織培養プレート中で、免疫反応性（ＢｒｄＵ）ヌクレオチドのＤＮＡへの取り込みによりＤＮＡ合成を評価することによる増殖の評価を用いて、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの抗増殖活性または抗分裂促進活性を決定した。使用した細胞型は、市販されている（ＭＤＡ－ＭＢ－２３１：乳癌、Ｕ８７－ＭＧ：神経膠芽細胞腫、ＰＣ３：前立腺癌、ＨＵＶＥＣ：非形質転換初期継代ヒト臍静脈内皮細胞）。これらのアッセイ、およびｉｎ　ｖｉｔｒｏでの抗増殖活性または抗分裂促進活性を決定することが可能な多くの変形アッセイは、当業者に既知である。増殖の５０％阻害を引き起こす濃度（ＩＣ$_{50}$）は、一般に１００μｇ／ｍＬ以上０．０１μｇ／ｍＬ以下の濃度範囲で行われる用量応答曲線から推定された。試験の結果を以下の表４に示す。

【０１７９】
【表４】

化合物#	IC_{50} for MDA-MB-231 (μM)	IC_{50} for U87-MG (μM)	IC_{50} for PC3 (μM)	IC_{50} for HUVEC (μM)
1	0.69± 0.14	1.48 ± 0.62	1.08± 0.50	0.68 ± 0.15
2	0.650 ± 0.23			0.14 ± 0.07
3	3.99 ± 1.12	2.68 ± 0.22	2.22 ± 0.13	0.52 ± 0.14
4	11.7	10.5	13.7	12.6
7	2.20 ± 0.52	7.35±0.43	8.49±2.49	1.32 ± 0.56
10	0.58 ± 0.31			0.26 ± 0.23
13	2.63 ± 0.20	2.37±0.34	1.15 ± 0.40	0.37 ± 0.08
16	3.33 ± 0.23	9.39±0.43	6.46 ± 2.31	2.40 ± 0.45
19	0.60 ± 0.43	0.80 ± 0.23	0.51 ± 0.24	0.18±0.04
20	7.52±2.04	19.82 ± 2.32	8.93 ± 0.61	2.59±0.25
25	2.57 ± 0.29	2.20 ± 0.06	1.43 ± 0.40	0.58 ± 0.01
25a	8.93 ± 0.61	7.81 ± 1.30	6.34 ± 0.08	1.96 ± 0.05
28	>100 ± 0	>100 ± 0	>100 ± 0	>100 ± 0
31	0.7 ± 0.12	1.07 ± 0.15	0.7 ± 0.03	0.79 ± 0.20
34	46.91 ± 8.15	81.54 ± 20.37	>100	23.42 ± 4.14
35	10.64 ± 2.98	26.05 ± 1.40	9.25 ± 1.58	16.46 ± 2.02
37	2.48 ± 0.50	10.83 ± 1.04	9.79 ± 1.93	2.32±0.38
40	2.94 ± 0.80	25.98 ± 3.38	9.26 ± 0.73	2.10±0.23
43	0.78 ± 0.01	2.70 ± 0.22	1.34 ± 0.02	0.07±0.02
43A	1.22 ± 0.60	0.94 ± 0.09	0.61 ± 0.27	0.53 ± 0.22
44A	24.87 ± 5.63	21.10	27.70 ± 0.62	13.17 ± 2.20
46	0.38 ± 0.15	0.72 ± 0.04	0.38 ± 0.21	0.21 ± 0.15
52	1.86 ± 0.22	3.14 ± 0.52	2.12 ± 0.64	0.58 ± 0.04
58	5.23 ± 1.95	4.52 ± 1.3	2.58 ± 0.36	1.42 ± 0.41
61	7.62 ± 0.43	10.20 ± 3.78	8.63 ± 0.18	6.43 ± 1.32
64	8.29 ± 1.64	23.24 ± 2.0	9.24 ± 0.59	5.80 ± 0.73
70	0.56 ± 0.02	0.70 ± 0.06	0.91 ± 0.32	0.58 ± 0.03
73	>100	>100	>100	>100
82	0.19 ± 0.08	0.25 ± 0.02	0.25 ± 0.01	0.12 ± 0.06
85	2.11 ± 0.57	5.51 ± 0.46	2.40 ± 0.39	1.00 ± 0.19
86	2.13 ± 0.12	7.29 ± 2.26	2.75 ± 0.22	2.31 ± 0.05
88	0.30 ± 0.08	0.53 ± 0.24	0.24 ± 0.06	0.22 ± 0.03
89	2.41 ± 0.13	7.73	1.59 ± 0.19	2.10 ± 0.02
94	0.58 ± 0.02	0.64 ± 0.09	0.66 ± 0.05	0.59 ± 0.00
109	1.94 ± 0.27	2.35 ± 0.41	0.92 ± 0.11	0.72 ± 0.10
112	0.56 ± 0.02	0.77 ± 0.06	0.74 ± 0.01	0.58 ± 0.00
113	11.98	19.13	20.64	7.08
118	0.66 ± 0.10	0.64 ± 0.01	0.82 ± 0.06	0.59 ± 0.1
119	1.55 ± 0.39	6.41	0.83	0.91 ± 0.09
133	7.31 ± 0.58	14.87 ± 0.01	7.16 ± 1.42	2.65 ± 0.77
136	0.61 ± 0.00	0.64 ± 0.01	0.70 ± 0.10	0.59 ± 0.00

【０１８０】
本明細書中に記載する刊行物はすべて、それらの全体が参照により本明細書に援用される。上記実施例は、単なる本発明の例証であり、添付の特許請求の範囲を限定することを意図しない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/16831

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : A61K 31/56; C07J 1/00; 3/00; 7/00; 13/00; 31/00; 41/00
US CL : 514/177, 178, 182; 552/530, 531, 558, 610, 611, 625, 626
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)
U.S. : 514/177, 178, 182; 552/530, 531, 558, 610, 611, 625, 626

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY, CAPLUS, MARPAT, USPATFULL, EAST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,011,024 A (REED et al.) 04 January 2000 (04.01.2000), see the entire article.	1-9 and 195-197

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent 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
13 June 2005 (13.06.2005)

Date of mailing of the international search report
13 OCT 2005

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer
Barbara P. Badio, Ph.D.
Telephone No. 571-272-1600

Janice Ford for

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/16831

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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:

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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

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.: 1-9 and 195-197

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

International application No.
PCT/US04/16831

BOX III. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group 1, claim(s) 1-9 and 195-197, drawn to compounds, composition and a method of inhibiting angiogenesis.

Group 2, claim(s) 10 and 98, drawn to a method of treating diabetic retinopathy.

Group 3, claim(s) 11 and 99, drawn to a method of treating retinopathy of prematurity.

Group 4, claim(s) 12 and 101, drawn to a method of treating corneal graft rejection.

Group 5, claim(s) 13 and 102, drawn to a method of treating neovascular glaucoma.

Group 6, claim(s) 14 and 103, drawn to a method of treating retrolental fibroplasia.

Group 7, claim(s) 15 and 104, drawn to method of treating epidemic keratoconjunctivitis.

Group 8, claim(s) 16, drawn to method of treating Vitamin A deficiency.

Group 9, claim(s) 17 and 105, drawn to method of treating contact lens overwear.

Group 10, claim(s) 18 and 106, drawn to method of treating atopic keratitis.

Group 11, claim(s) 19 and 107, drawn to method of treating superior limbic keratitis.

Group 12, claim(s) 20 and 108, drawn to method of treating pterygium keratitis sicca.

Group 13, claim(s) 21, drawn to method of treating Sjogren's syndrome.

Group 14, claim(s) 22 and 186, drawn to method of treating acne rosacea.

Group 15, claim(s) 23, drawn to method of treating phylectenulosis.

Group 16, claim(s) 24 and 140, drawn to method of treating syphilis.

Group 17, claim(s) 25 and 142, drawn to method of treating *Mycobacteria* infections.

Group 18, claim(s) 26, drawn to method of treating lipid degeneration.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/16831

Group 19, claim(s) 27 and 187, drawn to method of treating chemical burns.

Group 20, claim(s) 28 and 143, drawn to method of treating bacterial ulcers.

Group 21, claim(s) 29 and 144, drawn to method of treating fungal ulcers.

Group 22, claim(s) 30 and 145, drawn to method of treating *Herpes simplex* infections.

Group 23, claim(s) 31 and 146, drawn to method of treating *Herpes zoster* infections.

Group 24, claim(s) 32 and 147, drawn to method of treating protozoan infections.

Group 25, claim(s) 33, drawn to method of treating Kaposi's sarcoma.

Group 26, claim(s) 34 and 130, drawn to method of treating Mooren's ulcer.

Group 27, claim(s) 35 and 112, drawn to method of treating Terrien's marginal degeneration.

Group 28, claim(s) 36, drawn to method of treating marginal keratolysis.

Group 29, claim(s) 37, drawn to method of treating trauma.

Group 30, claim(s) 38 and 126, drawn to method of treating rheumatoid arthritis.

Group 31, claim(s) 39, drawn to method of treating systemic lupus.

Group 32, claim(s) 40 and 170, drawn to method of treating polyarteritis.

Group 33, claim(s) 41, drawn to method of treating Wegener's sarcoidosis.

Group 34, claim(s) 42 and 120, drawn to method of treating scleritis.

Group 35, claim(s) 43 and 134, drawn to method of treating Stevens-Johnson disease.

Group 36, claim(s) 44, drawn to method of treating radial keratotomy.

Group 37, claim(s) 45 and 100, drawn to method of treating macular degeneration.

Group 38, claim(s) 46 and 173, drawn to method of treating sickle cell anemia.

Group 39, claim(s) 47, drawn to method of treating sarcoid.

Group 40, claim(s) 48, drawn to method of treating pseudoxanthoma elasticum.

Group 41, claim(s) 49, drawn to method of treating Paget's disease.

Group 42, claim(s) 50, drawn to method of treating vein occlusion.

Group 43, claim(s) 51, drawn to method of treating artery occlusion.

Group 44, claim(s) 52 and 169, drawn to method of treating carotid obstructive disease.

Group 45, claim(s) 53 and 114, drawn to method of treating chronic uveitis.

Group 46, claim(s) 54 and 115, drawn to method of treating chronic vitritis.

Group 47, claim(s) 55 and 137, drawn to method of treating Lyme's disease.

Group 48, claim(s) 56 and 121, drawn to method of treating Eales' disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/16831

Group 49, claim(s) 57 and 135, drawn to method of treating Behcet's disease.

Group 50, claim(s) 58 and 109, drawn to method of treating myopia.

Group 51, claim(s) 59 and 111, drawn to method of treating optic pits.

Group 52, claim(s) 60, drawn to method of treating Stargardt's disease.

Group 53, claim(s) 61, drawn to method of treating pars planitis.

Group 54, claim(s) 62 and 110, drawn to method of treating chronic retinal detachment.

Group 55, claim(s) 63 and 113, drawn to method of treating hyperviscosity syndromes.

Group 56, claim(s) 64 and 149, drawn to method of treating toxoplasmosis.

Group 57, claim(s) 65 and 124, drawn to method of treating post-laser complication.

Group 58, claim(s) 66, drawn to method of treating abnormal proliferation of fibrovascular or fibrous tissue.

Group 59, claim(s) 67, 158 and 178, drawn to method of treating hemangiomas.

Group 60, claim(s) 68 and 172, drawn to method of treating Osler-Weber-Rendu disease.

Group 61, claim(s) 69 and 192, drawn to method of treating solid tumors.

Group 62, claim(s) 70 and 190, drawn to method of treating blood-borne tumors.

Group 63, claim(s) 71 and 138, drawn to method of treating acquired immune deficiency syndrome.

Group 64, claim(s) 72 and 97, drawn to method of treating ocular neovascular disease.

Group 65, claim(s) 73, drawn to method of treating age-related macular degeneration.

Group 66, claim(s) 74 and 127, drawn to method of treating osteoarthritis.

Group 67, claim(s) 75, drawn to method of treating chronic inflammation.

Group 68, claim(s) 76 and 129, drawn to method of treating Crohn's disease.

Group 69, claim(s) 77 and 128, drawn to method of treating ulcerative colitis.

Group 70, claim(s) 78 and 151, drawn to method of treating tumors of rhabdomyosarcoma.

Group 71, claim(s) 79 and 152, drawn to method of treating tumors of retinoblastoma.

Group 72, claim(s) 80 and 153, drawn to method of treating Ewing's sarcoma.

Group 73, claim(s) 81 and 154, drawn to method of treating neuroblastoma.

Group 74, claim(s) 82 and 155, drawn to method of treating osteosarcoma.

Group 75, claim(s) 83 and 174, drawn to method of treating leukemia.

Group 76, claim(s) 84 and 188, drawn to method of treating psoriasis.

Group 77, claim(s) 85 and 171, drawn to method of treating atherosclerosis.

Group 78, claim(s) 86 and.136, drawn to method of treating pemphigoid.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/16831

Group 79, claim(s) 87 and 117, drawn to method of treating retinitis.

Group 80, claim(s) 87 and 118, drawn to method of treating choroiditis.

Group 81, claim(s) 88 and 116, drawn to method of treating presumed ocular histoplasmosis.

Group 82, claim(s) 89 and 122, drawn to method of treating Best's disease.

Group 83, claim(s) 90 and 119, drawn to method of treating proliferative vitreoretinopathy.

Group 84, claim(s) 91 and 148, drawn to method of treating Bartonellosis.

Group 85, claim(s) 92 and 156, drawn to method of treating of acoustic neuromas.

Group 86, claim(s) 93 and 157, drawn to method of treating neurofibroma.

Group 87, claim(s) 94 and 123, drawn to method of treating trachoma.

Group 88, claim(s) 95, drawn to method of treating pyogenic granulomas.

Group 89, claim(s) 96, drawn to method of treating an eye condition.

Group 90, claim(s) 125, drawn to method of treating an inflammatory mediated disease.

Group 91, claim(s) 125, drawn to method of treating an immune mediated disease.

Group 92, claim(s) 131, drawn to method of treating arthritis.

Group 93, claim(s) 139, drawn to method of treating an infectious disease.

Group 94, claim(s) 141, drawn to method of treating a bacterial infection.

Group 95, claim(s) 150, drawn to method of treating a cancerous disease.

Group 96, claim(s) 159, drawn to method of treating breast cancer.

Group 97, claim(s) 160, drawn to method of treating prostate cancer.

Group 98, claim(s) 161, drawn to method of treating renal cell cancer.

Group 99, claim(s) 162, drawn to method of treating brain tumor.

Group 100, claim(s) 163, drawn to method of treating ovarian cancer.

Group 101, claim(s) 164, drawn to method of treating colon cancer.

Group 102, claim(s) 165, drawn to method of treating liver cancer.

Group 103, claim(s) 167, drawn to method of treating blood or blood vessel disease.

Group 104, claim(s) 175, drawn to method of treating an acute or chronic neoplastic disease of the bone marrow.

Group 105, claim(s) 176, drawn to method of treating multiple myeloma.

Group 106, claim(s) 177, drawn to method of treating myelo dysplastic syndrome.

Group 107, claim(s) 179, drawn to method of treating hereditary hemorrhagic telangiectasia.

Group 108, claim(s) 180, drawn to method of treating a disease of the bone marrow.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/16831

Group 109, claim(s) 181, drawn to method of treating anemia.

Group 110, claim(s) 182, drawn to method of treating impaired blood clotting.

Group 111, claim(s) 183, drawn to method of treating enlargement of the lymph nodes.

Group 112, claim(s) 183, drawn to method of treating enlargement of the liver.

Group 113, claim(s) 183, drawn to method of treating enlargement of the spleen.

Group 114, claim(s) 184, drawn to method of treating a skin condition.

Group 115, claim(s) 185, drawn to method of treating abnormal wound healing.

Group 116, claim(s) 189, drawn to method of treating a tumor.

Group 117, claim(s) 191, drawn to method of treating a cancerous blood borne tumor.

Group 118, claim(s) 193, drawn to method of treating a benign tumor.

Group 119, claim(s) 194, drawn to method of treating a cancerous tumor.

The inventions listed as Groups 1-119 do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: Groups 1-119 are drawn to different methods of using the claimed compounds and, thus, does not relate to a single general inventive concept as defined under PCT Rule 13.1..

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61P 37/06	***(2006.01)***	A61P	37/06	
A61P 27/06	***(2006.01)***	A61P	27/06	
A61P 37/08	***(2006.01)***	A61P	37/08	
A61P 31/00	***(2006.01)***	A61P	31/00	
A61P 29/00	***(2006.01)***	A61P	29/00	
A61P 19/02	***(2006.01)***	A61P	29/00	１０１
A61P 1/04	***(2006.01)***	A61P	19/02	
A61P 37/02	***(2006.01)***	A61P	1/04	
A61P 17/00	***(2006.01)***	A61P	37/02	
A61P 31/18	***(2006.01)***	A61P	17/00	
A61P 31/04	***(2006.01)***	A61P	31/18	
A61P 31/10	***(2006.01)***	A61P	31/04	
A61P 31/22	***(2006.01)***	A61P	31/10	
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	31/22	
A61P 21/00	***(2006.01)***	A61P	35/00	
A61P 25/00	***(2006.01)***	A61P	21/00	
A61P 15/00	***(2006.01)***	A61P	25/00	
A61P 13/08	***(2006.01)***	A61P	15/00	
A61P 13/12	***(2006.01)***	A61P	13/08	
A61P 1/00	***(2006.01)***	A61P	13/12	
A61P 1/16	***(2006.01)***	A61P	1/00	
A61P 11/00	***(2006.01)***	A61P	1/16	
A61P 13/02	***(2006.01)***	A61P	11/00	
A61P 9/10	***(2006.01)***	A61P	13/02	
A61P 7/06	***(2006.01)***	A61P	9/10	１０１
A61P 35/02	***(2006.01)***	A61P	7/06	
A61P 7/02	***(2006.01)***	A61P	35/02	
A61P 17/06	***(2006.01)***	A61P	7/02	
A61K 31/565	***(2006.01)***	A61P	17/06	
A61K 31/567	***(2006.01)***	A61K	31/565	
A61K 31/566	***(2006.01)***	A61K	31/567	
		A61K	31/566	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,PL,PT,RO,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アンゴストン，グレゴリー イー．
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８７４ ジャーマンタウン ウォーターズ ロウ テラス ２０２５４
(72)発明者 ラバリー，テレサ エム．
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８５０ ロックビル オルダースゲート ロード ９８０１
(72)発明者 プルブルダ，ビクター エス．
アメリカ合衆国 メリーランド ２０９０２ シルバー スプリング アーバー ビュー コート

１２６０８
(72)発明者　シャー，ジャムシェッド　エイチ.
アメリカ合衆国　メリーランド　２０８３３　ブルックビル　ハビランド　ミル　ロード　３２１
(72)発明者　トレストン，アンソニー　エム.
アメリカ合衆国　メリーランド　２０８５１　ロックビル　デンハム　ロード　４０８

Ｆターム(参考)　4C086 AA01 AA02 AA03 DA08 DA09 MA02 MA03 MA05 MA13 MA17
MA22 MA23 MA28 MA32 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55
MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA65 ZA01 ZA33 ZA34
ZA36 ZA45 ZA51 ZA54 ZA55 ZA59 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89
ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB31
ZB33 ZB35 ZB38 ZC02 ZC55
4C091 AA01 BB03 BB04 BB07 BB20 CC01 DD03 DD05 DD13 EE02
EE04 EE10 FF01 GG01 HH01 JJ01 KK01 LL01 MM03 NN01
PA01 PA05 PA09 PB01 PB02 QQ01