

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5255444号
(P5255444)

(45) 発行日 平成25年8月7日 (2013.8.7)

(24) 登録日 平成25年4月26日 (2013.4.26)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 J 1/00 (2006.01)

C 0 7 J 1/00 C S P

A 6 1 K 31/5685 (2006.01)

A 6 1 K 31/5685

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 7 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2008-533773 (P2008-533773)
 (86) (22) 出願日 平成18年10月2日 (2006.10.2)
 (65) 公表番号 特表2009-510125 (P2009-510125A)
 (43) 公表日 平成21年3月12日 (2009.3.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/038583
 (87) 国際公開番号 W02007/041564
 (87) 国際公開日 平成19年4月12日 (2007.4.12)
 審査請求日 平成21年9月7日 (2009.9.7)
 (31) 優先権主張番号 60/722, 204
 (32) 優先日 平成17年9月30日 (2005.9.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 508095348
 エンディース エルエルシー
 ENDECE, LLC
 アメリカ合衆国, ウィスコンシン州 53
 092, メコン, スイート 105ビー,
 ウェスト グレン オークス レーン 1
 001
 1001 WEST GLEN OAKS
 LANE, Suite 105b,
 Mequon, WI 53092
 (74) 代理人 110000202
 新樹グローバル・アイピー特許業務法人

最終頁に続く

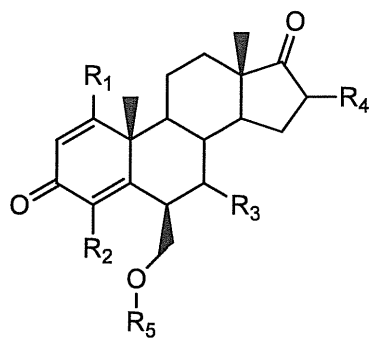
(54) 【発明の名称】 (S) -6-メチルオキサアルキルエキセメスタン化合物および関連する使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はそれぞれ独立してH、アルキル部、置換アルキル部およびハロゲン部から選択され；および R_5 はアルキル部および置換アルキル部から選択される。]の化学治療化合物、そのエナンチオマー、水和物、溶媒和物、互変異性体およびそれらの塩からなる群より選択される少なくとも一種の化合物。

【請求項2】

R_5 は C_1 から C_6 のアルキル部および C_1 から C_6 の置換アルキル部から選択される請求

項 1 の化合物。

【請求項 3】

R_5 はメチルである請求項 2 の化合物。

【請求項 4】

請求項 1 の化合物およびその組み合わせから選択される化合物、および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項 5】

R_5 が C_1 から C_6 のアルキル部および C_1 から C_6 の置換アルキル部から選択される請求項 4 の組成物。

【請求項 6】

R_5 がメチルである請求項 5 の組成物。

【請求項 7】

薬剤治療に用いられる請求項 4 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2005 年 9 月 30 日に出願された米国出願連続番号第 60 / 722, 204 号の優先権の利益を主張し、その全体を参照により本明細書中に取り込む。

【背景技術】

【0002】

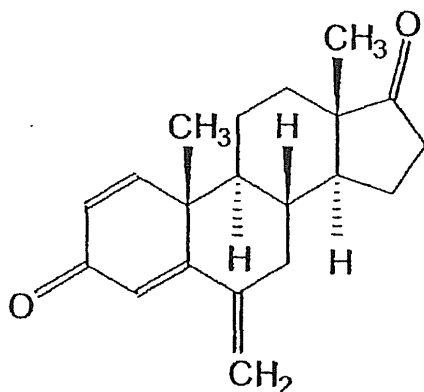
異常細胞増殖は、通常、分裂速度の増加、および場合によっては、調節されない増殖によって特徴付けられる。細胞増殖性疾患の一例は、腫瘍である。それら自身において、およびそれら自身、深刻な健康リスクをもたらすことに加えて、原発性悪性腫瘍は、周辺の組織を侵略し、および身体の離れた組織に転移する傾向により、特に問題である。今日まで、もっとも頻繁に用いられている新生物（特に、固形腫瘍型の新生物）の治療方法としては、外科的方法、放射線治療、薬物治療、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【0003】

乳がんの薬物治療としては、患者へのエキセメスタンの投与が挙げられる。米国食品医薬品局からオンラインで利用可能な製品情報には、エキセメスタンが不可逆的な、ステロイドのアロマトラーゼ不活性化剤として記載されている。エキセメスタン（アロマシン（米国登録商標）として販売されており、化学的には 6-メチレンアンドロスター-1, 4-ジエン-3, 17-ジオンとして記載される。その分子式は、 $C_{20}H_{24}O_2$ であり、およびその構造式は次の通りである。

【0004】

【化 1】



中でも、エキセメスタンは、女性の閉経後の循環エストロゲン濃度を低下させ、それによって、ホルモン依存性乳がん罹患した閉経後の患者のいくらかに治療を提供する。

【0005】

米国特許番号第 4, 808, 616, および 4, 904, 650 には、6-アルキリデ

10

20

30

40

50

ンアンドロスター１，４－ジェン－３，１７－ジオン誘導体（例、エキセメスタン）、およびその製造方法が開示されている。米国特許番号第４，８７６，０４５には、１７－ヒドロキシ前駆体のホルムアルデヒドおよびアミンとの反応、および得られた化合物のその後の酸化によるアンドロスター１，４－ジェン－３，１７－ジオンの６－メチレン誘導体の調製方法が教示されている。米国特許番号第４，９９０，６３５は、アンドロスター３，５－ジェン－１７－オンのホルムアルデヒドおよびアミンとの反応、および得られた化合物のその後の脱水素による、アンドロスター１，４－ジェン－３，１７－ジオンの６－メチレン誘導体の製造方法を教示している。

【０００６】

エキセメスタンの調製に有用な中間体の調製は、文献にも記載されている。米国特許番号３，２７４，１７６には１，３－ジピロリジル－ Δ ３，５－アンドロスタジエン－１７－オンの作成方法が記載されているが、ここでは、 Δ １，４－アンドロスタジエン－３，１７－ジオンをピロリジンと共に還流し、残渣をメタノール中で結晶化して１，３－ジピロリジル－ Δ ３，５－アンドロスタジエン－１７－オンを得ている。ドイツ特許ＤＤ２５８８２０では、６－ヒドロキシメチル－アンドロスター１，４－ジェン－３，１７－ジオンを、アンドロスター１，４－ジェン－３，１７－ジオンから、１，３－ジピロリジノアンドロスター３，５－ジェン－１７－オンを経由して調製している。１，３－ジピロリジノアンドロスター３，５－ジェン－１７－オンのベンゼン－エタノール中の溶液を水性ホルムアルデヒド（ HCHO ）とともに、反応が完了するまで攪拌する。同時係属中の国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００５／００１２４８（２００５年１月１４日出願、ＰＣＴ公開番号ＷＯ２００５／０７０９５１）もまた、エキセメスタンの調製に有用な中間体の調製を開示しており、このような出願は、参照により完全に本明細書中に取り込まれる。

【０００７】

このエキセメスタン製品情報における臨床薬学は、乳がん細胞増殖に対する作用のメカニズムがエストロゲン－依存的でありうると述べている。アロマターゼは、経閉前および後の両方の女性においてアンドロゲンをエストロゲン類へ変換する主要な酵素であると記載されている。閉経後の女性の循環エストロゲン類の主なソースは、副腎および卵巣アンドロゲン（アンドロステジオンおよびテストステロン）のエストロゲン類（エストロンおよびエストラジオール）へのアロマターゼ酵素による変換である。アロマターゼ阻害を通じたエストロゲン欠乏が、ホルモン依存的乳がん罹患した閉経後の患者の一部の有効かつ選択的な治療であると記載されている。不可逆的な、ステロイドのアロマターゼ不活性化剤としてのエキセメスタンは、アロマターゼ酵素の偽の基質として作用し、および酵素の活性部位に不可逆的に結合し、その不活性化を引き起こす中間体になると信じられている。エキセメスタンは、閉経後の女性治療において、循環エストロゲン濃度を低下させ、ホルモン依存的乳がん罹患した閉経後の患者にいくらかに治療を提供する。

【０００８】

しかし、新規かつ有効ながん治療剤を同定することの要請は、なお存在している。

【０００９】

上記のことに鑑み、本発明の目的は、化学療法の化合物、組成物、および／またはそれらの使用および調製方法を提供し、それによって、上記に概要を述べたものを含む、従来技術の様々な不足や欠点を克服することである。当業者は、本発明の１または複数の態様が、一定の目的に適合しうるものであり、一方、１以上の他の態様が一定の目的に適合する事を理解するであろう。各目的は、その全ての点において、本発明の全ての態様に等しく当てはまらなくてもよい。それ自体、以下の目的は、そのようなものとして、本発明のいずれか１つの態様に関する別法において、考察されればよい。

【００１０】

本発明の目的は、がん疾患状態、特にホルモンおよび／またはエストロゲン依存的でない状態、またはコンディションを、より広く治療するための、１以上の化合物、組成物、および／または方法を提供することでありうる。

【００１１】

本発明の別の目的は、アロマターゼ阻害に対する制限無しに、がん細胞成育または増殖に有害に作用する 1 以上の化合物、組成物、および／または方法を提供することでありうる。

【0012】

本発明の別の目的は、より一般的に、いずれか 1 つの化合物または組成物に限定すること無く、エキセメスタン 6-メチレン置換体の、本明細書に記載した種類の結果を奏するための使用を提供することである。

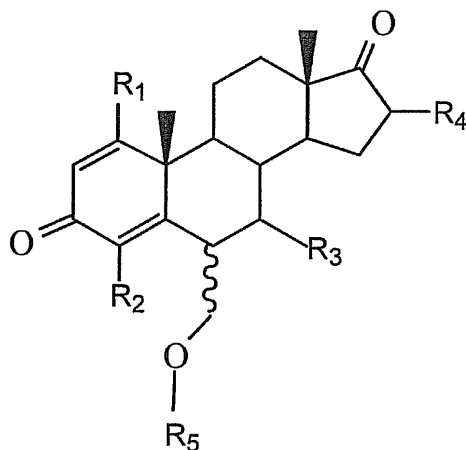
【0013】

本発明のその他の目的、特徴、利益、および利点は、この概要から明白であり、また、下記の所定の具体例の記載は、様々な化学療法の化合物、方法、および／または操作のモードの知識を有する当業者に容易に明白になるだろう。このような目的、特徴、利益、および利点は、上記の事が、記載の実施例、データ、図、およびそれらから導かれる全ての合理的な推定と一緒にすることで、明白になるだろう。

部分的には、本発明は、式

【0014】

【化 2】



の化学療法化合物を指向する。このような化合物において、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、独立して、H、アルキル部、置換されたアルキル部、およびハロゲン部から選択することができる。これとは無関係に、 R_5 は、アルキル部および置換されたアルキル部から選択されうる。このような化合物は、使用可能なエナンチオマー、他の立体化学的異性体、水和物、溶媒和物、互変異性体、およびそれらの可能な塩のいずれか 1 以上から選択される。ある具体的態様では、 R_5 は、 C_1 から約 C_6 のアルキル部および C_1 から約 C_6 の置換されたアルキル部から選択することができる。ある具体的態様では、 R_5 はメチルであってよく、および所望によりこのような化合物は、S エナンチオマーとして存在してよい。

【0015】

部分的に、本発明はまた、医薬組成物を指向してもよい。このような組成物は、上述のもの、下記で説明されるもの、または本明細書で推定されるもの、およびその組み合わせから選択される 1 以上の化合物を含有してもよい。ある具体的態様では、このような組成物は、医薬的に許容される担体成分を含有してもよい。制限されること無く、このような組成物は、化合物のラセミ混合物を含有しても良い。所定のこのような具体的態様では、このような化合物は、S エナンチオマーとして存在してもよく、および R_5 は、 C_1 から約 C_6 のアルキル部および C_1 から約 C_6 の置換アルキル部から選択されうる。

【0016】

部分的に、本発明は、がん成育に影響を与えるためのエキセメスタン 6-メチレン置換体の使用方法を指向してもよい。このような方法は、エキセメスタン骨格構造を有し、当該コア構造の 6 位にメチルオキサアルキル置換基を有する化合物を用意すること；およびがん成育を前記化合物と接触させることを含有する。ある具体的態様では、6-メチレ

ン置換体のアルキル部は、 C_1 から約 C_6 のアルキル部および C_1 から約 C_6 の置換アルキル部から選択されうる。ある具体的態様では、当該アルキル部は、メチルであってよく、当該化合物は、Sエナンチオマーとして存在しうる。これとは無関係に、このような方法は、エストロゲン（－）および／またはアロマターゼ（＋）のセルラインと接触して影響を与えることを含有しうる。

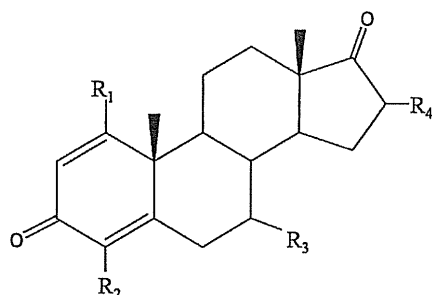
【0017】

本発明の化合物、組成物および／または方法の目的のため、下記は、別の提示のない限り、当業者によってそれに属するとみなされる意味を有するものと理解され、またはそれに関して別途提示されるように理解され：「エキセメスタン核構造」は、3, 17-ジオン-3, 5-ジエン縮合環構造を有する構造を意味する。代表的構造は、置換または6位

10

【0018】

【化3】



20

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、H、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン等でありうる。] ならびにその互変異性体を包含するが、これに限定されるものではない。

【0019】

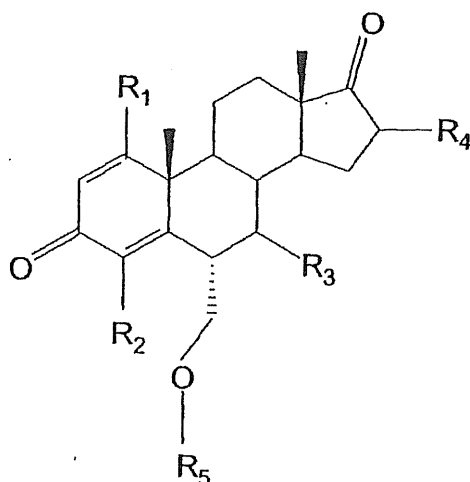
部分的に、本発明はまた、患者を治療する方法および／またはがん細胞の成長を阻害する方法を指向してもよい。このような方法は、患者／がん細胞の成長を用意すること；および、このような成長を、前述されているか、後記で説明されているか、または本明細書から推定される化合物群およびそれらの組み合わせから選択される1以上の化合物と接触させることを含む。このような化合物は、このような細胞の成長を阻害するのに少なくとも部分的に十分な量であってよく（このような阻害は実質的にアロマターゼ阻害が無い）および／またはアロマターゼ活性を阻害するのに実質的に不十分な量または濃度であってよい（このような不十分さはエキセメスタンとの比較によって決定される）。

30

ある具体的態様において、限定されることなく、このような化合物は、式：

【0020】

【化4】



40

50

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、H、アルキル部、置換アルキル部およびハロゲン部から選択されうる。〕でありうる。このような、ある具体的態様では、 R_5 は、アルキル部および置換アルキル部から選択されうる。これとは関係なく、このような化合物は、このような化合物の可能なエナンチオマー、水和物、溶媒和物、互変異性体および塩の任意の一つまたは組み合わせから選択されうる。

【0021】

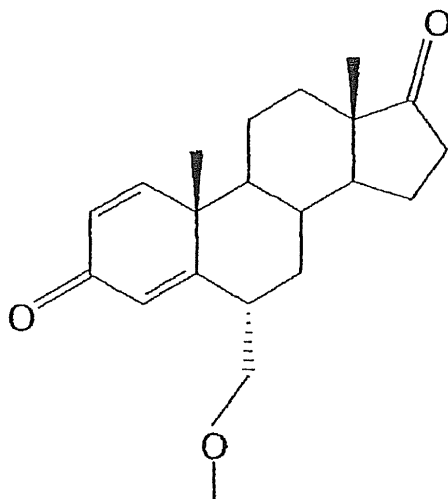
ある具体的態様では、このような方法は、式中、 R_5 が C_1 から約 C_6 のアルキル部および C_1 から約 C_6 の置換アルキル部から選択されうるような化合物に影響されうる。下記に説明するように、 R_5 はメチルであってよい。これとは無関係に、このような化合物またはその組み合わせは、医薬組成物中に存在しうる。下記に説明するように、このような方法は、乳がん、肺がん、大腸がん、前立腺がん、卵巣がんおよび膵臓がんの生育ならびに／またはセルラインの抑制に用いられうる。

【0022】

部分的に、本発明は、がん細胞の成育を抑制するための6-メチルオキサメチルエキセメスタン誘導体の使用もまた指向しうる。このような方法は、がん細胞成育を用意すること；およびこのような細胞または成育物を、本明細書、前述されているか、後記で説明されているか、または本明細書から推定される1以上の化合物から選択されるおよびその組み合わせから選択されるメチルオキサメチル化合物と接触させることを含有しうる。このような化合物は、このような細胞の成長を阻害するのに少なくとも部分的に十分な量であってよく（このような阻害は実質的にアロマターゼ阻害が無い）および／またはアロマターゼ活性を阻害するのに実質的に不十分な量または濃度であってよい（このような不十分さはエキセメスタンとの比較によって決定される）。ある具体的態様において、このような化合物は式：

【0023】

【化5】



のものでありうる。

【0024】

このような化合物を、乳がん、肺がん、大腸がん、前立腺がん、卵巣がんおよび膵臓がんに関連するがん細胞または腫瘍の成長を阻害するために用いることができる。

【0025】

部分的に、本発明はまた、エキセメスタンのオキサアルキル誘導体を製造する方法を指向しうる。このような方法は、(+)-アンドロスター-1, 4-ジエン-3, 17-ジオンの3, 5-ジエン誘導体を得ること；このようなジエンをその6位でホルミル化し、ヒドロキシメチル誘導体を得ること；およびヒドロキシメチル誘導体をアルキル化することを含んでもよい。ある具体的態様では、前述の3, 5-ジエン誘導体を、適当な触媒および反応条件下の、ピロリジンの3, 17-ジオンとの反応により調製することができる。

種々のオキサアルキル誘導体は、本発明に従って、アルキル化剤の選択によってのみ限定され、このような誘導体は本発明を知った当業者によって、本明細書中に記載された類の合成方法またはその単純な修飾を通じて利用可能であると理解され、このような修飾もまた当業者によって理解されよう。従って、限定されることなく、種々の C_1 から約 C_6 のアルキルおよび置換アルキル（例、 C_1 から約 C_6 の直鎖状、置換された直鎖状、分枝状、および置換された分枝状のアルキル；このような置換基は、当業者に理解されよう）試薬を、本明細書に記載するように用いて、対応するオキサアルキル誘導体を製造することができる。

【図面の簡単な説明】

【0026】

10

【図1】本発明のエキセメスタン誘導体の一例を製造するための反応スキームを示す。

【図2】本発明のエキセメスタン誘導体の別の一例を製造するための反応スキームを示す。

。

【発明を実施するための最良の形態】

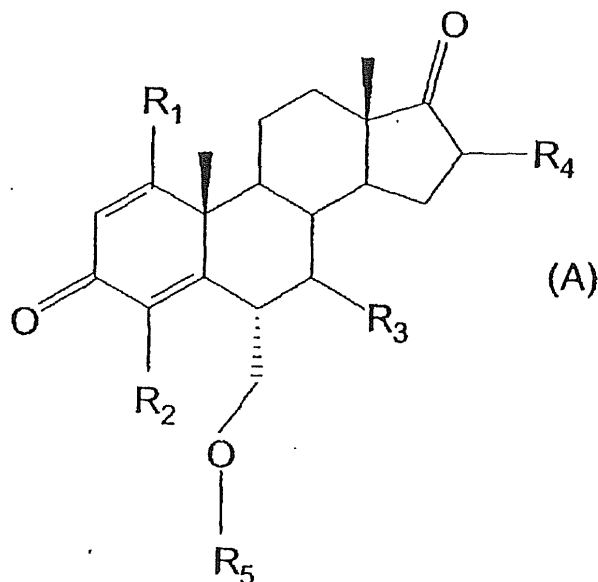
【0027】

一態様において、本発明は、がんまたは腫瘍の細胞の成長を阻害する方法を提供する。このような方法において、式（A）の化合物もしくは薬学的に許容される塩またはその水和物：

【0028】

【化6】

20



30

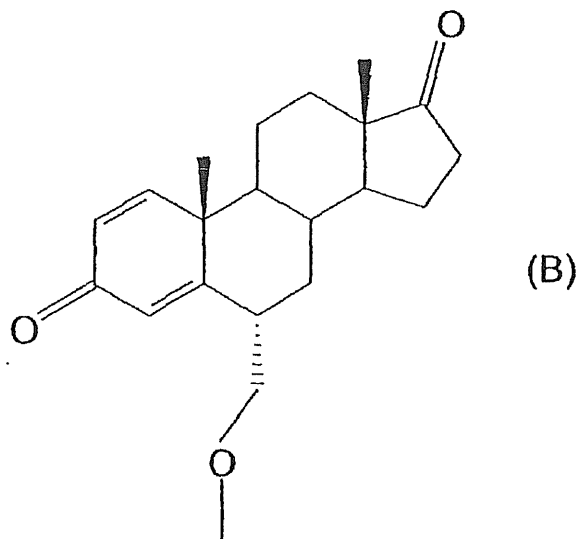
〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたはアルキルであり、および R_5 はアルキルである。〕に暴露されるか、または接触させられる。

式（A）の化合物の、ある非限定的な具体例の一つは、以下の式（B）を有する：

【0029】

40

【化 7】

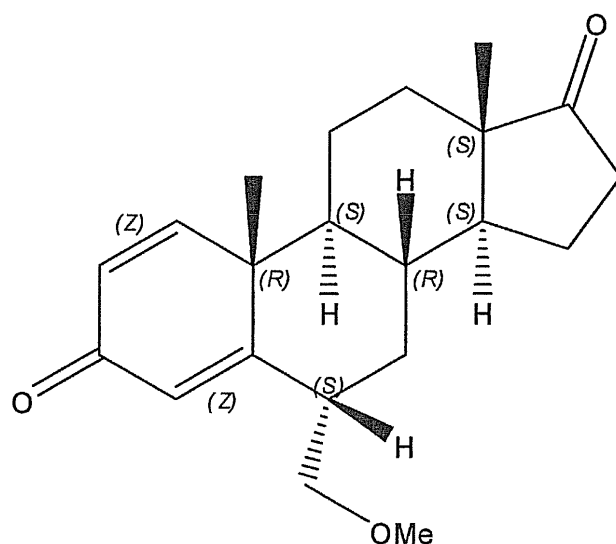


10

より具体的には、種々の立体化学的關係を示すと、このような化合物 B は、

【0030】

【化 8】



20

30

として表されうる。本発明の化合物 (B) を "6 S" または "エキセメスタン 6 S" と称する場合がある。

【0031】

図 1 のように、式 (B) の化合物は、まず、1, 3-ジピロリジノアンドロスター-3, 5-ジエン-17-オン (EX-1) を、(+)-アンドロスター-1, 4-ジエン-3, 17-ジオン (ADD) から調製することによって調製できる。一組の条件としては、(+)-アンドロスター-1, 4-ジエン-3, 17-ジオン (ADD)、12.2 当量のピロリジン、触媒の酢酸、変性エタノール (95/5 エタノール/メタノール) および 6~7% のテトラヒドロフラン (体積は、エタノールおよびピロリジンの合計体積に基づく)、30~40℃ までの最低 16 時間の加熱、を用いる。いったん、ADD 含量が HPLC エリアで 3% 未満になり、定常的、すなわち EX-1 が ADD に戻り始めた時点で、反応混合物を 5±5℃ まで冷却し、回収して、冷変性エタノールで洗浄する。収率は、典型的には、乾燥ベースで 70~80%、純度は、典型的には、HPLC エリアパーセントで 90~95% である。

40

【0032】

ついで、6-ヒドロキシメチル-アンドロスター-1, 4-ジエン-3, 17-ジオン (

50

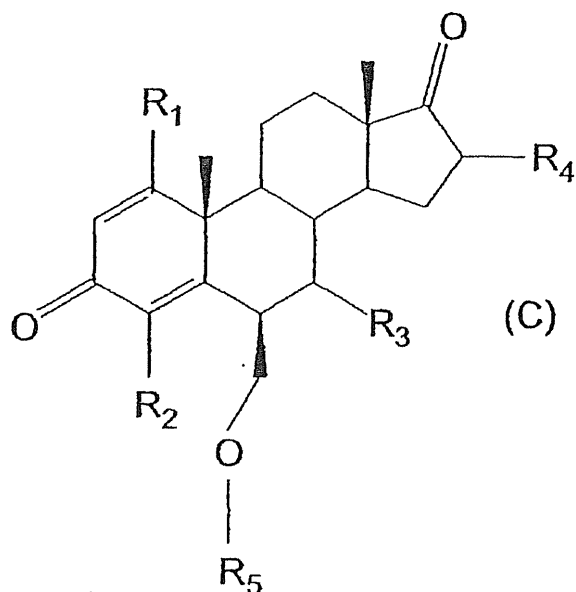
EX-2) を、1, 3-ジピロリジノアンドロスター-3, 5-ジエン-17-オン (EX-1) から調製する。一組の調製条件としては、10 mL ジクロロメタン/g (EX-1) 中の1等量の1, 3-ジピロリジノアンドロスター-3, 5-ジエン-17-オン (EX-1) および2.6等量のホルマリン (ホルムアルデヒド)、室温、を用いる。処理は、反応混合物の約pH 2への酸性化、2%硫酸 (水溶液、体積/体積ベース) での希釈、および有機層の分離、ついでその2%硫酸 (vol/vol) および1:1 水/ブラインでの洗浄からなる。ついで、トルエンへの溶媒交換 (約10 mL/g (理論値 EX-2)) を実施し、生成物を、トルエン交換蒸散 (transpires) として、結晶化する。生成物を回収、洗浄、および乾燥し、6-ヒドロキシメチル-アンドロスター-1, 4-ジエン-3, 17-ジオン (EX-2) を、典型的には75~80%の収率で得る。純度は、通常HPLCエリアパーセントで96%以上である。ついで、6-ヒドロキシメチル-アンドロスター-1, 4-ジエン-3, 17-ジオン (EX-2) を図1に示すように処理し、上記式 (B) の6S化合物を調製することができる。

10

このような方法の別の一態様では、前記細胞を式 (C) の化合物もしくは薬学的に許容される塩またはその水和物：

【0033】

【化9】



20

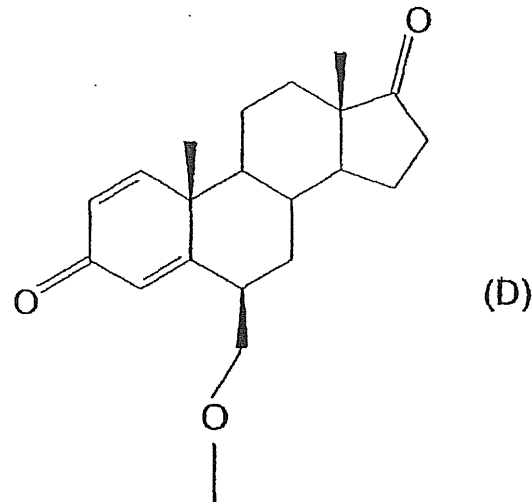
30

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたはアルキルであり、および R_5 はアルキルである。] に暴露する。

式 (C) の化合物の非限定的な一具体例は、下記の式 (D)：

【0034】

【化 10】



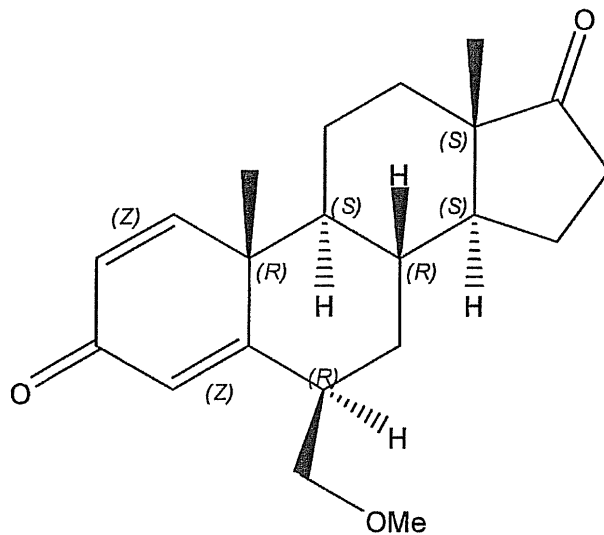
10

を有する。

より具体的に、様々な立体化学的關係を示せば、このような化合物 D は、

【0035】

【化 11】



20

30

として表すことができる。

【0036】

式 (D) の化合物を、"6 R" または "エキセメスタン 6 R" と称する場合がある。

【0037】

図 2 のように、式 (D) の化合物は、図 2 に示される 6-ヒドロキシメチル-アンドロスター-1, 4-ジエン-3, 17-ジオン (EX-2) を反応させて、エキセメスタンを生産し、次いで図 2 に示される当該エキセメスタンを反応させて、上記の式 (D) である 6 R 化合物を生産する。

40

【0038】

個体／患者を処理（治療）するため、有効量の 1 以上の本発明の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を、がん細胞または腫瘍に暴露または接触するように投与する。有効な投与形態、投与モードおよび投与量は、実験的に決定する事ができ、このような決定を行うことは、従来技術の範囲内である。当業者は、当該投与量が、用いられる特定の化合物の活性、疾患状態の経過および／または進行、投与経路、当該化合物の排出速度、治療の継続期間、患者に投与される他の医薬の固有性、年齢、サイズ、および医学分野で周知の因子によって変化することを理解するであろう。通常、適当な一日の投与量は、治療効

50

果を奏するのに有効な最低量であろう。一日の投与量の合計は、担当医によって、適切な医学的判断の範囲内で決定される。所望する場合、かかる化合物、またはその医薬的に許容される変種もしくは塩の有効な一日の投与は、2、3、4、5、6またはそれ以上の小投与として、一日を通じて適当な間隔で分けて投与されてもよい。治療は、疾患状態の緩和および排除を包含する。

【0039】

本発明の化合物を、治療のために患者に任意の適した経路投与で投与することができ、これは、経口的に、経鼻的に、直腸内に、腔内に、非経口的に、脳内に、および局所的に、粉剤、軟膏剤、またはドロップ剤によるものを包含し、口腔的、および舌下的なものを包含する。好ましい投与経路は、経口的なもの、および非経口的なものである。

10

【0040】

一方、活性成分（単数または複数）（本発明の1以上の化合物および／またはその医薬的に許容される塩を、単独で、または別の治療剤と組み合わせて）を、単独で投与することができるが、活性成分（単数または複数）を医薬製剤（組成物）として投与することが好ましい。本発明の医薬組成物は、活性成分（単数または複数）を、1以上の医薬的に許容される担体および所望により1以上の他の化合物、薬剤、または他の物質との混合において、含有する。各担体は、製剤の他の成分と適合可能であり、患者に有害でないという意味において"許容される"ものでなければならない。

【0041】

本発明の医薬製剤は、経口、経鼻、局所的（バツカルおよび舌下を包含する）、経直腸の、経腔および／または非経口的投与に適したものを包含する。選択される投与経路とは無関係に、活性成分（単数または複数）は、当業者に慣用の方法によって、医薬的に許容される投与形態に処方される。

20

【0042】

担体物質と組み合わせて単独投与剤を生産する活性成分（単数または複数）の量は、治療対象、特定のモードの投与、および上記の全ての他の因子に依存して異なる。担体物質と組み合わせて単独投与剤を生産する活性成分（単数または複数）の量は、治療効果を奏するのに有効な最低量であろう。

【0043】

医薬製剤または組成物を製造する方法は、活性成分（単数または複数）を、担体および所望により1以上の補助的成分と、会合させること含む。通常、製剤は均一および密に、液体担体、または微粉化された固体担体、またはその両方と会合させ、次いで、必要により、生産物を成形する。

30

【0044】

経口投与に適した本発明の製剤は、カプセル、カプセル(c a c h e t)、ピル、錠剤、トローチ（香り付けされた基材、通常ショ糖およびアラビアゴムまたはトラガント）、粉剤、顆粒剤、または水性もしくは非水系液体中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油もしくは油中水の液体エマルジョンとして、またはエリクシル剤、もしくはシロップ剤、またはトローチ剤（ゼラチンおよびグリセリン、またはショ糖およびアラビアゴム等の不活性基材を用いる）および／または洗口液として、などの形態であり、それぞれ予め決定した量の活性成分（単数または複数）を含有する。活性成分（単数または複数）は、また、ポーラス剤、舐剤またはペースト剤として投与されてもよい。

40

【0045】

経口投与用の本発明の固形投与形態（カプセル、錠剤、ピル、糖衣錠、粉剤、顆粒剤など）、活性成分（複数または単数）は、医薬上許容される担体（例、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、および／または下記のいずれか：（1）賦形剤または増量剤（例、デンプン、乳糖、スクロース、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸）；（2）結合剤（例、カルボキシメチルーセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアラビアゴム）；（3）保湿剤（例、グリセロール）；（4）崩壊剤（例、寒天（agar-agar）、炭酸カルシウム、ポテトもしくは

50

はタピオカのデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム；（５）溶解遅延剤（例、パラフィン）；（６）吸収促進剤（例、四級アンモニウム化合物；（７）界面活性剤（例、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート；（８）吸収剤（例、カオリン土、ベントナイト土）；（９）潤滑剤（例、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチエングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物）；ならびに（１０）着色剤と混合される。カプセル剤、錠剤、およびピル剤の場合、医薬組成物は、緩衝剤を含有してもよい。同様のタイプの固形組成物は賦形剤（例、乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコール等）を用いたソフトおよびハード充填ゼラチンカプセルにおける賦形剤として適用されてもよい。

【００４６】

10

錠剤は、所望により１以上の付加的な成分とともに圧縮または打錠することにより製造できる。圧縮錠剤は結合剤（例、ゼラチンまたはヒドロキシピロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性稀釈剤、保存剤、崩壊剤（例、グリコール酸ナトリウム澱粉、または架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤もしくは分散剤を用いて調製してもよい。打錠剤は、適当な機械中で、不活性液体稀釈剤で湿気を与えた粉末活性成分を打錠して製造することができる。

【００４７】

錠剤およびその他の、本発明の医薬組成物の固形製剤（例、糖衣錠、カプセル剤、ピル剤および顆粒剤）は、所望により、刻みをつけられるか、コーティングおよび殻をつけて製造される（例、医薬製剤分野で周知の腸溶性被覆およびその他の被覆）。それらは、また、遅い、もしくは制御された活性成分（複数または単数）の放出を与えるように製剤してもよく、その場合、例えば、所望する放出特性を与える様々な割合のヒドロキシピロピルメチルセルロース、その他のポリマーマトリクス、リポソームおよび／またはマイクロスフェアを用いる。それらは、例えば、バクテリア保持フィルター濾過によって滅菌される。これらの組成物は、不透明化剤を含んでもよく、徐放様式で、胃腸管の特定部分内でのみか或はその中で優先的に本活性化合物を放出する組成を有していてもよい。用いられ得る埋め込み用組成物の例は、ポリマー状物質およびワックス類である。活性成分（複数または単数）はマイクロカプセル中に存在してもよい。

20

【００４８】

活性成分（複数または単数）の経口投与用の液体製剤は、医薬上許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤、およびエリクシル剤を包含する。活性成分（複数または単数）に加えて当該液体製剤は、当該分野で慣用の不活性稀釈剤、例えば、水またはその他の溶媒、可溶化剤および乳化剤（例、エチルアルコール、イロプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、１，３ブチレングリコール、油類（特に綿実油、ピーナッツ油、コーン油、はい芽油、オリーブ油、ひまし油およびごま油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物を含有してもよい。

30

【００４９】

不活性稀釈剤に加えて、経口組成物は、界面活性剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香料、着色料、賦香剤等の添加剤も含有してよい。懸濁剤は、活性成分（複数または単数）に加えて、懸濁化剤（例、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物を含有してもよい。

40

【００５０】

経直腸または経膣投与用の本発明の医薬組成物の製剤は、坐剤として存在してもよく、これは活性成分（複数または単数）と、一以上の適当な非刺激性の賦形剤または担体とを混合することによって調製することができ、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチル酸エステルを含有し、室温で固体であるが体温で液体であり、その結果、直腸または膣腔内で溶解し、活性成分（複数または単数）を放出する

50

。経膈投与に適した本発明の製剤は、当該分野で適当であるとして知られている担体を含むベッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、泡、スプレーの製剤を包含する。

【0051】

活性成分（複数または単数）局所または経皮投与用の投与形態は、粉、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ジェル、溶液、パッチおよび吸入剤を包含する。活性成分（複数または単数）は、無菌環境下で、医薬上許容される担体、および、任意の緩衝剤または要求されるプロペラントと混合することができる。

【0052】

軟膏、ペースト、クリームおよびジェルは、活性成分（複数または単数）に加えて、賦形剤（例、動物および植物脂および植物脂、油、ろう、パラフィン、デンプン、トラガン

ト、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物）を含有してもよい。粉剤およびスプレー剤は、活性成分（複数または単数）に加えて、賦形剤（例、乳糖、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉、またはこれらの物質の混合物）を含有してもよい。スプレー剤は付加的に慣用のプロペラント（例、クロロフルオロ炭化水素および揮発性の無置換炭化水素（例、ブタンおよびプロパン）を含有してもよい。

【0053】

経皮パッチは活性成分（複数または単数）を身体に制御された輸送を提供する更なる利点を有する。このような投与形態は、溶解、分散、またはその他の活性成分（複数または単数）の適当な媒体（例、エラストマー性マトリックス媒体）への取り込みによって製造される。吸収促進剤は活性成分（複数または単数）の皮膚透過流動を増加させるためにも用いることができる。このような流動速度は、速度調整膜または活性成分（複数または単数）分散のポリマーマトリックスまたはジェルにおける調製のいずれかによって調整することができる。

【0054】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、活性成分（複数または単数）を、一以上の医薬上許容される無菌で等張の水性または非水性溶液、分散液、懸濁液もしくはエマルジョン、または無菌の注射溶液または分散液に使用直前に再構成できる無菌粉との組み合わせにおいて含有してもよく、これは抗酸化剤、緩衝剤、製剤を意図するレシピエントの血液と等張にする溶質、懸濁剤または担体を含有してもよい。

【0055】

本発明の医薬組成物に用いられる適当な水性及び非水性の担体の例には、水、エタノール、ポリオール（例、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、およびそれらの適当な混合物、植物油（例、オリーブ油、および注射可能な有機エステル（例、オレイン酸エチル）が包含される。適当な流動性は、例えば、コーティング剤（例、レシチン）の使用によって、分散剤の場合、要求される粒子サイズの維持および界面活性剤の使用によって維持できる。

【0056】

これらの組成物は、補助剤（例、界面活性剤、エマルジョン化剤、および分散剤）も含有してもよい。それは、また、等張剤（例、組成物中の、糖、塩化ナトリウム等）を含有することも好ましい。更に、注射可能な医薬形態の延長された吸収は、吸収を遅らせる剤（例、アルミニウムモノステアレートおよびゼラチン）の包含によってもたらすことができる。

【0057】

ある場合では、活性成分（複数または単数）の効果を長びかせるため、皮下または筋肉内注射からの薬剤の吸収を遅らせることが好ましい。これは、貧水溶性を有する結晶もしくはアモルファス物質の液体懸濁物の使用によって達成することができる。活性成分（複数または単数）の吸収速度は、その／それらの溶解速度に依存し、順に、結晶サイズおよび結晶形に依存しうる。別法として、非経口投与的に投与された活性成分の遅らせられた

10

20

30

40

50

吸収は、オイルビヒクル中への活性成分（複数または単数）の溶解または懸濁によって達成される。

【0058】

注射可能なデポー製剤は、生分解性ポリマー（例、ポリ乳酸-ポリグリコライド）における活性成分（複数または単数）のマイクロエンカプセルの形成によって製造される。活性成分（複数または単数）のポリマーに対する割合、および用いられる特定のポリマーの性質に依存して活性成分（複数または単数）の放出速度を調整することができる。他の生分解性ポリマー例はポリ（オルソエステル）およびポリ（無水物）を包含する。デポー注射可能製剤はまた活性成分（複数または単数）のリポソームまたは身体組織に適合するマイクロエマルジョン中への封入によっても調製される。注射可能物質は例えば細菌保持フ

10

【0059】

前記製剤は単回投与または複数回投与のシールされた容器（例、アンプルおよびバイアル中に存在させることができ、使用直前に液体担体（例、水）の添加のみを必要とする凍結乾燥状態で保存することができる。即時調合注射溶液および懸濁液を無菌の上記のタイプの粉、顆粒及び錠剤から調製することができる。

【0060】

本発明の医薬組成物はまた、獣医学製剤の形態で用いることもでき、これは下記のものを包含する。（１）経口投与、例えば、水薬（飼料物に混合する、水性もしくは非水性溶液または懸濁液）、錠剤、ボラス、粉剤、顆粒剤またはペレット、舌に適用するペースト；（２）非経口投与、例えば、皮下、筋肉内もしくは静脈内の注射（例えば、無菌溶液もしくは懸濁液）によるか、または適当なときには、懸濁液もしくは溶液が乳頭を通じて動物の乳房に導入される乳房内注射；（３）局所投与、例えば、皮膚に適用される、クレーム剤、軟膏、スプレー剤；または（４）経腔的に、例えば、ペッサリー、クリーム、もしくは泡として。

20

実施例

以下の非限定的な例およびデータは本発明の化合物、組成物、および／または本明細書に記載の合成方法を通じて利用される一定の範囲のエキセメスタンのメチルオキサアルキル誘導体の使用を包含する方法に関する様々な態様及び特徴を説明する。先行技術との比較において、本発明の化合物、組成物、および／または方法は、驚くべき、予想外の、およびそれらとは対照的な結果及びデータを与える。本発明の利用が、いくつかの化合物およびそれに取り込まれる部分の使用を通じて説明され、比較可能な結果は様々な他の化合物、組成物及び関連方法について得られ、本発明の範囲とつりあうことが、当業者に理解されよう。

30

実施例 1

がんセルラインに対する 6-メチルオキサメチル エキセメスタン化合物の活性。

【0061】

がん由来のセルラインを以下の成育阻害分析に用いた。前記式（B）の化合物および前記式（D）の化合物のがん由来細胞の成長阻害能力を、コントロールとしてのエキセメスタンと比較した。

40

【0062】

細胞の生存率はMTSアッセイを用いて測定した。この比色定量法は、生細胞によるMTS試薬（テトラゾレウム塩）のホルマザンへの変換を測定する。ホルマザン生産は490nmでの分光光度測定によって定量され、生細胞数に比例する。細胞は培養され処理される。処理に続いて、100μLの増殖培地を除去し、細胞を20μlのCell Titer 96（商品名）Aqueous One Solution Reagent（1.9mg/ml in PBS、pH6.0）を用いて13時間、37℃でインキュベートした。吸光度（OD）値を、μQuant microplate readerを、単一波長490nmで用いて測定した。データは、50%阻害投与量（IC₅₀）として測定し、以下の表1に示した。

50

【0063】

【表1】

セルライン	がんの タイプ	平均C ₅₀ 値 *		
		エキセメスタン <u>6S</u> 式 (B)	エキセメスタン <u>6R</u> 式 (D)	エキセメスタン (コントロール)
MDA-MB-231	乳がん	>200 μ M	77 μ M	64 μ M
MCF-7	乳がん	>200 μ M	>200 μ M	96 μ M
MV522	肺がん	>200 μ M	95 μ M	103 μ M
NIH:H23	肺がん	>200 μ M	106 μ M	50 μ M
HT-29	大腸がん	>200 μ M	110 μ M	103 μ M
PC-3	前立腺がん	>200 μ M	108 μ M	105 μ M
SK-OV-3	卵巣がん	>200 μ M	106 μ M	78 μ M
NIH:OVCAR-3	卵巣がん	>200 μ M	54 μ M	73 μ M
Capan-1	膵臓がん	>200 μ M	176 μ M	98 μ M
Capan-2	膵臓がん	>200 μ M	104 μ M	94 μ M

*全データは2の独立した試行の平均を表す。

【0064】

追加の分析を実施して、本発明の上記式 (B) の化合物および式 (D) の化合物の成育阻害活性を、コントロールとしてのエキセメスタンと比較して評価した。200 μ M投与で阻害された細胞増殖パーセントを以下の表2に示す。

【0065】

【表2】

セルライン	がんの タイプ	200 μ Mでの平均パーセント応答		
		エキセメスタン <u>6S</u> 式 (B)	エキセメスタン <u>6R</u> 式 (D)	エキセメスタン (コントロール)
MDA-MB-231	乳がん	21 %	95 %	67 %
MCF-7	乳がん	0 %	56 %	68 %
MV522	肺がん	19 %	96 %	79 %
NIH:H23	肺がん	12 %	65 %	81 %
HT-29	大腸がん	8 %	80 %	75 %
PC-3	前立腺がん	0 %	78 %	67 %
SK-OV-3	卵巣がん	0.3 %	98 %	85 %
NIH:OVCAR-3	卵巣がん	6 %	78 %	88 %
Capan-1	膵臓がん	5 %	28 %	74 %
Capan-2	膵臓がん	15 %	46 %	56 %

【0066】

以下の表 3 はセルラインの情報を示す。

【0067】

【表 3】

セルライン	がんのタイプ	組織学／性質
MDA-MB-231	乳がん	腺がん／ER（－） アロマターゼ（＋）
MCF-7	乳がん	腺がん／ER（＋） アロマターゼ（－）
MV522	肺がん	転移性NSCLC／ER（？）
NIH:H23	肺がん	転移性NSCLC／ER（＋）
HT-29	大腸がん	腺がん／ER（－）
PC-3	前立腺がん	腺がん／ER（－）
SK-OV-3	卵巣がん	腺がん／ER（－） アロマターゼ（＋）
NIH:OVCA-R-3	卵巣がん	腺がん／ER（＋） アロマターゼ（－）
Capan-1	膵臓がん	腺がん／ER（＋）
Capan-2	膵臓がん	腺がん／ER（－）

10

20

【0068】

本発明の化合物（B）（6S）は、様々ながんセルラインに対して優れた活性を示している（95－98％阻害－表2を参照）。ちなみに、エキセメスタン（control）は同じセルラインに対してわずかな活性を示している。さらに、用いた条件とプロトコルの元で、データは一貫して式（B）（エキセメスタン6S）が、エストロゲン（＋）およびアロマターゼ（－）であるセルラインに比較して、エストロゲン（－）および／またはアロマターゼ（＋）であるセルラインに対して最も作用することを示している。

30

【0069】

従って、本明細書記載の6－メチレン置換エキセメスタン化合物は、がん細胞の成育を阻害できることが発見された。このことは、本明細書記載のエキセメスタン誘導体が、単独で、または相互に組み合わせて、もしくは抗がんもしくは抗腫瘍活性を有する化合物と組み合わせて患者に与えたときに、がんの治療および療法に有用であることを示している。本明細書記載のエキセメスタン誘導体の様々なタイプのがん細胞を阻害する能力に照らせば、本明細書記載のエキセメスタン誘導体は、がんの化学療法の適用のための抗増殖剤として有用である。

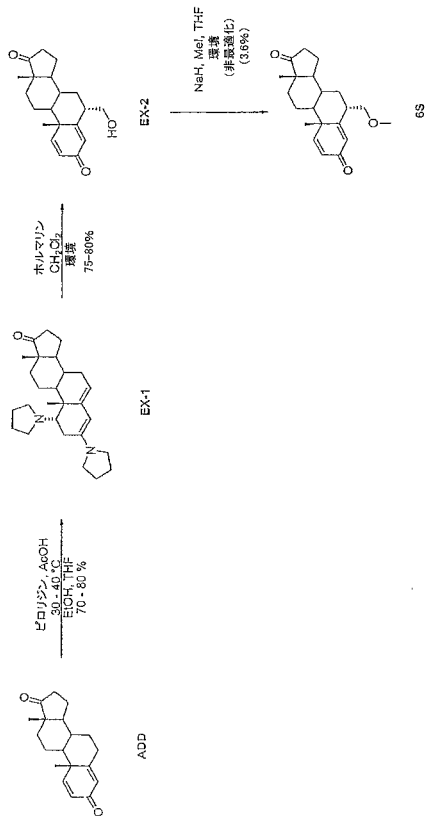
40

【0070】

本発明は、ある具体的態様を参照して記載されているが、当業者は本発明が、制限ではなく説明の目的で示されている当該具体的態様以外によって実施できることを理解するだろう。したがって、付加される特許請求の範囲は、本明細書に含まれる実施態様の記述に限定されるべきではない。

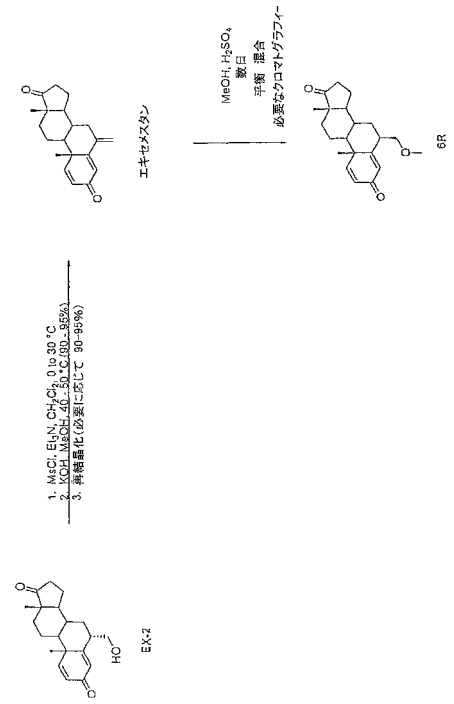
【図 1】

6S 化合物の調製



【図 2】

6R 化合物の調製



フロントページの続き

- (72)発明者 パリザ, リチャード, ジェイ.
アメリカ合衆国, イリノイ州 60099, ザイオン, ノース オーククレスト レーン, 43
323
- (72)発明者 ヤーガー, ジェームス, ジー.
アメリカ合衆国, ウィスコンシン州 53012, セダーバーグ, セダー ポワント アヴェニ
ュー, ダブリュー71 エヌ391

審査官 吉住 和之

- (56)参考文献 国際公開第2005/070951 (WO, A1)
特開平07-215992 (JP, A)
Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2002年, vol.82, p.65-73
Deutsche Apotheker Zeitung, 2005年 9月15日, vol.145, p.69-76
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
CA/REGISTRY (STN)