

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-510541

(P2005-510541A)

(43) 公表日 平成17年4月21日(2005.4.21)

(51) Int. Cl.⁷

C07J 1/00
A61K 31/565
A61K 31/568
A61P 5/26
A61P 7/06

F I

C O 7 J 1/00
 A 6 1 K 31/565
 A 6 1 K 31/568
 A 6 1 P 5/26
 A 6 1 P 7/06

テーマコード (参考)

4 C O 8 6
 4 C O 9 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-546900 (P2003-546900)
 (86) (22) 出願日 平成14年3月29日 (2002.3.29)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年10月29日 (2002.10.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/009886
 (87) 国際公開番号 W02003/045398
 (87) 国際公開日 平成15年6月5日 (2003.6.5)
 (31) 優先権主張番号 01/10293
 (32) 優先日 平成13年3月30日 (2001.3.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 502354111
 アメリカ合衆国
 アメリカ合衆国、メリーランド州 208
 52、ロックヴィル、スウィート 325
 、エグゼクティブ ブルヴァード 60
 11、ナショナル インスティテューツ
 オヴ ヘルス、オフィス オヴ テクノロ
 ジー トランスファー
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (72) 発明者 ブライ、リチャード ピー.
 アメリカ合衆国、メリーランド州 207
 77、ハイランド、ミンク ハロウ ロー
 ド 7352

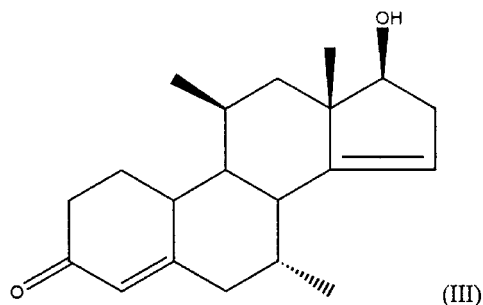
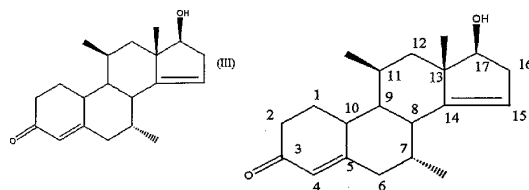
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 7α 、 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4、 14 -ジエン- 3 -オン及びその
 17 エステルの製造方法及びそれらを含む医薬製剤

(57) 【要約】

種々のホルモン治療のための、 7α 、 11β -ジメチル
 17β -ヒドロキシエストラー-4、 14 -ジエン- 3 -
 オン (I I I)

【化1】



7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4、 14 -
 ジエン- 3 -オン、及びそれらの 17 エステルの使用
 方法、これらの活性剤を含む経口及び非経口投与形態、
 並びにそれらの製造のプロセス。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

必要のある患者にホルモン治療を提供するのに有効な量で、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジェン- 3 -オン、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジェン- 3 -オンの 17 エステル、 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジェン- 3 -オンの 17 エステル、又はそれらの混合物からなる群から選択されるアンドロゲンの経口投与を含む、患者にホルモン治療を提供する方法。

【請求項 2】

1 日当たり平均投与量約 1 mg ～ 約 50 mg のアンドロゲンを患者に経口投与する、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 3】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジェン- 3 -オンである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジェン- 3 -オンの 17 エステルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジェン- 3 -オン・ 17β - 4 -n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートである、請求項 4 に記載の方法。 20

【請求項 6】

1 日当たり平均投与量約 5 mg ～ 約 40 mg のアンドロゲンを患者に経口投与する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジェン- 3 -オン・ 17 -ウンデカノエートである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

1 日当たり平均投与量約 5 mg ～ 約 40 mg のアンドロゲンを患者に経口投与する、請求項 7 に記載の方法。 30

【請求項 9】

経口投与が、少なくとも 1 月間、1 日ベースで完了する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 10】

ホルモン治療が少なくとも 3 月間続く、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

ホルモン治療が、男性患者の性機能低下症の治療である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

1 日当たり平均投与量約 1 mg ～ 約 50 mg のアンドロゲンを患者に経口投与する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジェン- 3 -オンである、請求項 12 に記載の方法。 40

【請求項 14】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジェン- 3 -オンの 17 エステルである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジェン- 3 -オン・ 17β - 4 -n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートである、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

1日当たり平均投与量約5mg～約40mgのアンドロゲンを患者に経口投与する、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17-ウンデカノエートである、請求項14に記載の方法。

【請求項18】

1日当たり平均投与量約5mg～約40mgのアンドロゲンを患者に経口投与する、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

経口投与が、少なくとも1月間、1日ベースで完了する、請求項12に記載の方法。

10

【請求項20】

ホルモン治療が少なくとも3月間続く、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

ホルモン治療が男性の避妊である、請求項1に記載の方法。

【請求項22】

1日当たり平均投与量約1mg～約50mgのアンドロゲンを患者に経口投与する、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンである、請求項22に記載の方法。

20

【請求項24】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンの17エステルである、請求項21に記載の方法。

【請求項25】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートである、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

1日当たり平均投与量約5mg～約40mgのアンドロゲンを患者に経口投与する、請求項25に記載の方法。

30

【請求項27】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17-ウンデカノエートである、請求項24に記載の方法。

【請求項28】

1日当たり平均投与量約5mg～約40mgのアンドロゲンを患者に経口投与する、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

経口投与が、少なくとも1月間、1日ベースで完了する、請求項22に記載の方法。

【請求項30】

ホルモン治療が少なくとも3月間続く、請求項29に記載の方法。

40

【請求項31】

ホルモン治療が、患者の筋肉量の促進と維持である、請求項1に記載の方法。

【請求項32】

治療が、少なくとも3月間続く、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンである、請求項31に記載の方法。

【請求項34】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンの17エステルである、請求項31に記載の方法。

50

【請求項 35】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン-3-オン・ 17β -4-n-ブチルシクロヘキサノールカルボキシレートである、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 36】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン-3-オン・ 17 -ウンデカノエートである、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 37】

ホルモン治療が、乳癌のピリアティブ治療である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 38】

治療が少なくとも 3 月間続く、請求項 37 に記載の方法。

10

【請求項 39】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン-3-オンである、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 40】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン-3-オンの 17 エステルである、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 41】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン-3-オン・ 17β -4-n-ブチルシクロヘキサノールカルボキシレートである、請求項 40 に記載の方法。

20

【請求項 42】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン-3-オン・ 17 -ウンデカノエートである、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 43】

ホルモン治療が、女性におけるホルモン置換治療である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 44】

エストロゲン又はそのアナログの投与を更に含む、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

プロゲステンの投与を更に含む、請求項 44 に記載の方法。

30

【請求項 46】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン-3-オンである、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 47】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン-3-オンの 17 エステルである、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 48】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン-3-オン・ 17β -4-n-ブチルシクロヘキサノールカルボキシレートである、請求項 47 に記載の方法。

40

【請求項 49】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン-3-オン・ 17 -ウンデカノエートである、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 50】

アンドロゲンが、アンドロゲン及び医薬として許容できる油性担体を含む製剤として投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 51】

患者にホルモン治療を提供するのに有効な量で、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン-3-オン、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン-3-オンの 17 エステル、 7α -メチル- 17β -

50

ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オンの１７エステル、又はそれらの混合物からなる群から選択されるアンドロゲンを患者に非経口投与することを含む、患者にホルモン治療を提供する方法。

【請求項５２】

平均投与量約１～約４００ｍｇのアンドロゲンを患者に非経口投与する、請求項５１に記載の方法。

【請求項５３】

アンドロゲンを毎月約１回患者に投与する、請求項５２に記載の方法。

【請求項５４】

アンドロゲンが、 7α ， 11β －ジメチル－ 17β －ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オンの１７エステルである、請求項５３に記載の方法。 10

【請求項５５】

アンドロゲンを２～４月毎に約１回患者に投与する、請求項５１に記載の方法。

【請求項５６】

アンドロゲンが、 7α ， 11β －ジメチル－ 17β －ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オンの１７エステルである、請求項５５に記載の方法。

【請求項５７】

平均投与量約１～約４００ｍｇのアンドロゲンを患者に非経口投与する、請求項５６に記載の方法。

【請求項５８】

アンドロゲンが、 7α ， 11β －ジメチル－ 17β －ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オン・ 17β －４－ n －ブチルシクロヘキサカルボキシレートである、請求項５２に記載の方法。 20

【請求項５９】

アンドロゲンが、 7α ， 11β －ジメチル－ 17β －ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オン・ 17 －ウンデカノエートである、請求項５２に記載の方法。

【請求項６０】

ホルモン治療期間中に投与されるアンドロゲンの平均量が、１週間当たり約１～約４０ｍｇである、請求項５１に記載の方法。

【請求項６１】

アンドロゲンが、 7α ， 11β －ジメチル－ 17β －ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オン・ 17β －４－ n －ブチルシクロヘキサカルボキシレートであり、 7α ， 11β －ジメチル－ 17β －ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オン・ 17β －４－ n －ブチルシクロヘキサカルボキシレート及び医薬として許容できる水性担体を含む製剤として投与される、請求項５１に記載の方法。 30

【請求項６２】

7α ， 11β －ジメチル－ 17β －ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オン・ 17β －４－ n －ブチルシクロヘキサカルボキシレートが結晶であり、製剤が、医薬として許容できる水性担体中 7α ， 11β －ジメチル－ 17β －ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オン・ 17β －４－ n －ブチルシクロヘキサカルボキシレート懸濁液を含む、請求項６１に記載の方法。 40

【請求項６３】

製剤を毎月約１回投与する、請求項６２に記載の方法。

【請求項６４】

製剤を２～４月毎に約１回投与する、請求項６２に記載の方法。

【請求項６５】

約１００ｍｇ～約４００ｍｇのアンドロゲンを患者に投与する、請求項６４に記載の方法。

【請求項６６】

アンドロゲンが、 7α ， 11β －ジメチル－ 17β －ヒドロキシエストラー４，１４－ジ 50

エン-3-オンであり、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン及び医薬として許容できる水性担体を含む製剤として投与される、請求項51に記載の方法。

【請求項67】

7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンが結晶であり、製剤が、医薬として許容できる水性担体中7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン懸濁液を含む、請求項66に記載の方法。

【請求項68】

製剤を毎月約1回投与する、請求項67に記載の方法。

10

【請求項69】

製剤を2～4月毎に約1回投与する、請求項67に記載の方法。

【請求項70】

約100mg～約400mgのアンドロゲンを患者に投与する、請求項69に記載の方法。

【請求項71】

ホルモン治療が男性患者の性機能低下症の治療である、請求項51に記載の方法。

【請求項72】

平均投与量約1～約400mgのアンドロゲンを患者に非経口投与する、請求項71に記載の方法。

20

【請求項73】

アンドロゲンを毎月約1回患者に投与する、請求項72に記載の方法。

【請求項74】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンの17エステルである、請求項71に記載の方法。

【請求項75】

アンドロゲンを2～4月毎に約1回患者に投与する、請求項71に記載の方法。

【請求項76】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンの17エステルである、請求項71に記載の方法。

30

【請求項77】

平均投与量約1～約400mgのアンドロゲンを患者に非経口投与する、請求項75に記載の方法。

【請求項78】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートである、請求項71に記載の方法。

【請求項79】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17-ウンデカノエートである、請求項71に記載の方法。

40

【請求項80】

ホルモン治療期間中投与されるアンドロゲンの平均量が、1週間当たり約1～約40mgである、請求項71に記載の方法。

【請求項81】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートであり、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレート及び医薬として許容できる水性担体を含む製剤として投与される、請求項71に記載の方法。

【請求項82】

50

7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートは結晶であり、製剤は、医薬として許容できる水性担体中7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレート懸濁液を含む、請求項81に記載の方法。

【請求項83】

製剤を毎月約1回投与する、請求項82に記載の方法。

【請求項84】

製剤を2～4月毎に約1回投与する、請求項82に記載の方法。

【請求項85】

約100mg～約400mgのアンドロゲンを患者に投与する、請求項82に記載の方法。

【請求項86】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートであり、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレート及び医薬として許容できる水性担体を含む製剤として投与される、請求項71に記載の方法。

【請求項87】

7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートが結晶であり、製剤が、医薬として許容できる水性担体中7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレート懸濁液を含む、請求項86に記載の方法。

【請求項88】

製剤を毎月約1回投与する、請求項86に記載の方法。

【請求項89】

製剤を2～4月毎に約1回投与する、請求項86に記載の方法。

【請求項90】

約100mg～約400mgのアンドロゲンを患者に投与する、請求項89に記載の方法。

【請求項91】

ホルモン治療は男性の避妊である、請求項51に記載の方法。

【請求項92】

平均投与量約1～約400mgのアンドロゲンを、患者に非経口投与する、請求項89に記載の方法。

【請求項93】

アンドロゲンを毎月約1回患者に投与する、請求項90に記載の方法。

【請求項94】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンの17エステルである、請求項91に記載の方法。

【請求項95】

アンドロゲンを2～4月毎に約1回患者に投与する、請求項91に記載の方法。

【請求項96】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンの17エステルである、請求項91に記載の方法。

【請求項97】

平均投与量約1～約400mgのアンドロゲンを患者に非経口投与する、請求項94に記載の方法。

【請求項98】

10

20

30

40

50

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オン・ 17β - 4 - n -ブチルシクロヘキサンカルボキシレートである、請求項 91 に記載の方法。

【請求項 99】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オン・ 17 -ウンデカノエートである、請求項 91 に記載の方法。

【請求項 100】

ホルモン治療期間中投与されるアンドロゲンの平均量が、1 週間当たり約 1 ～約 40 mg である、請求項 91 に記載の方法。

【請求項 101】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オン・ 17β - 4 - n -ブチルシクロヘキサンカルボキシレートであり、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オン・ 17β - 4 - n -ブチルシクロヘキサンカルボキシレート及び医薬として許容できる水性担体を含む製剤として投与される、請求項 91 に記載の方法。

10

【請求項 102】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オンであり、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オン・ 17β - 4 - n -ブチルシクロヘキサンカルボキシレート及び医薬として許容できる水性担体を含む製剤として投与される、請求項 91 に記載の方法。

20

【請求項 103】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オンの 17 エステルである、請求項 100 に記載の方法。

【請求項 104】

7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オン、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オンの 17 エステル、 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オンの 17 エステル、又はそれらの混合物からなる群から選択されるアンドロゲン及び医薬として許容できる担体を含む経口投与製剤。

【請求項 105】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オンである、請求項 104 に記載の経口投与形態。

30

【請求項 106】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オンの 17 エステルである、請求項 104 に記載の経口投与形態。

【請求項 107】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オン・ 17β - 4 - n -ブチルシクロヘキサンカルボキシレートである、請求項 106 に記載の経口投与形態。

【請求項 108】

アンドロゲンが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オン・ 17 -ウンデカノエートである、請求項 106 に記載の経口投与形態。

40

【請求項 109】

エストロゲン又はそのアナログを更に含む、請求項 104 に記載の経口投与形態。

【請求項 110】

ホルモン治療の必要のある患者にホルモン治療を提供するのに十分な量のアンドロゲンが存在する、請求項 104 に記載の経口投与形態。

【請求項 111】

約 0.1 ～約 100 mg の範囲の量のアンドロゲンが存在する、請求項 104 に記載の経口投与形態。

50

【請求項 1 1 2】

約 0.1 ～ 約 50 mg の範囲の量のアンドロゲンが存在する、請求項 1 0 6 に記載の経口投与形態。

【請求項 1 1 3】

7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー 4, 14-ジエン-3-オン、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー 4, 14-ジエン-3-オンの 17 エステル、7 α -メチル-17 β -ヒドロキシエストラー 4, 14-ジエン-3-オンの 17 エステル、又はそれらの混合物からなる群から選択されるアンドロゲン及び医薬として許容できる液性担体を含む非経口投与製剤であって、必要のあるヒト患者にホルモン治療を提供するのに十分な量のアンドロゲンが存在する製剤。

10

【請求項 1 1 4】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー 4, 14-ジエン-3-オンである、請求項 1 1 3 に記載の非経口投与形態。

【請求項 1 1 5】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー 4, 14-ジエン-3-オンの 17 エステルである、請求項 1 1 3 に記載の非経口投与形態。

【請求項 1 1 6】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー 4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートである、請求項 1 1 5 に記載の非経口投与形態。

20

【請求項 1 1 7】

アンドロゲンが、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー 4, 14-ジエン-3-オン・17-ウンデカノエートである、請求項 1 1 5 に記載の非経口投与形態。

【請求項 1 1 8】

エストロゲン又はそのアナログを更に含む、請求項 1 1 3 に記載の非経口投与形態。

【請求項 1 1 8】

約 1 ～ 約 600 mg の範囲の量でアンドロゲンが存在する、請求項 1 1 3 に記載の非経口投与形態。

【請求項 1 1 9】

約 50 ～ 約 400 mg の範囲の量でアンドロゲンが存在する、請求項 1 1 8 に記載の非経口投与形態。

30

【請求項 1 2 0】

アンドロゲン及び医薬として許容できる液体担体で充填されたシリンジを更に含む、請求項 1 1 3 に記載の非経口投与形態。

【請求項 1 2 1】

アンドロゲンが、医薬として許容できる水性液体担体中に存在する、請求項 1 1 3 に記載の非経口投与形態。

【請求項 1 2 2】

アンドロゲンが結晶であり、担体中に存在する、請求項 1 2 1 に記載の非経口投与形態。

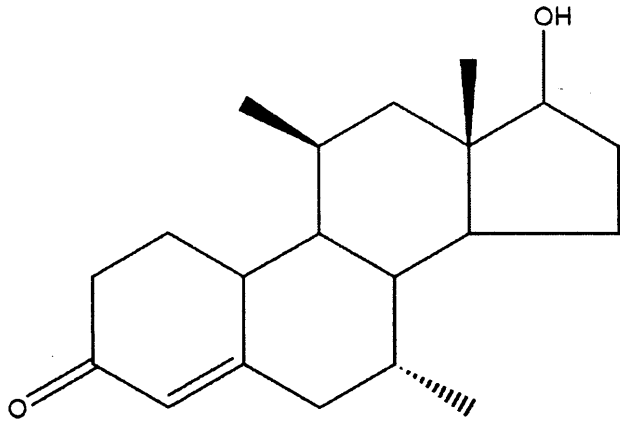
40

【請求項 1 2 3】

7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー 4, 14-ジエン-3-オン (I I I) の製造方法であって、

(a) 化合物 1 0 1

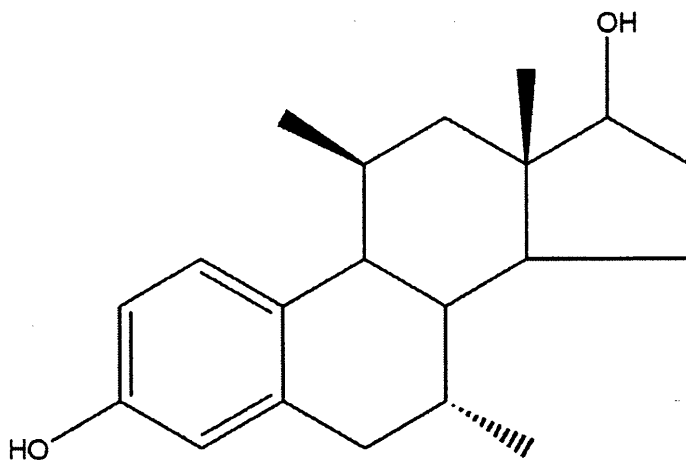
【化 1】



(101)

をアセチル化し、芳香族化し、加水分解し、化合物 1 0 2

【化 2】

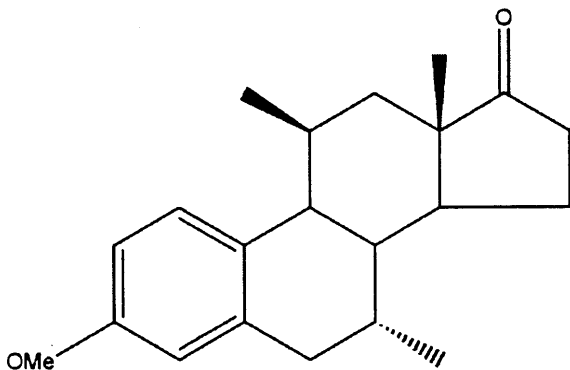


(102)

を提供する工程と、

(b) 化合物 1 0 2 のフェノール性官能基をメチル化し、ヒドロキシシル基を酸化し、化合物 1 0 3

【化 3】



(103)

を提供する工程と、

(c) 化合物 1 0 3 を脱水素化し、化合物 1 0 4

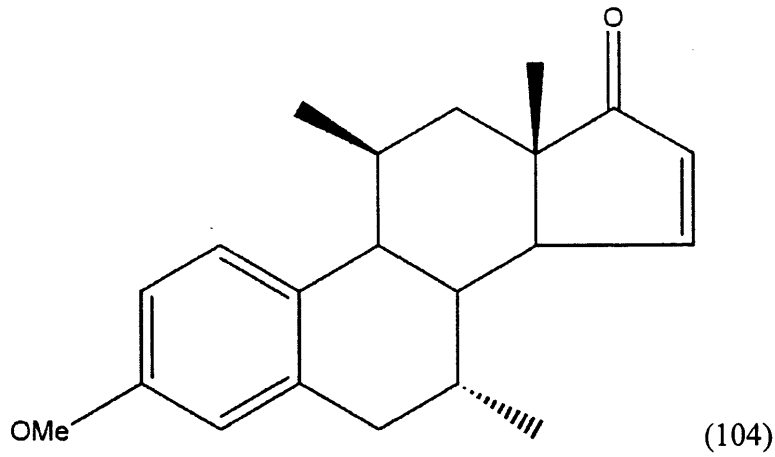
10

20

30

40

【化 4】

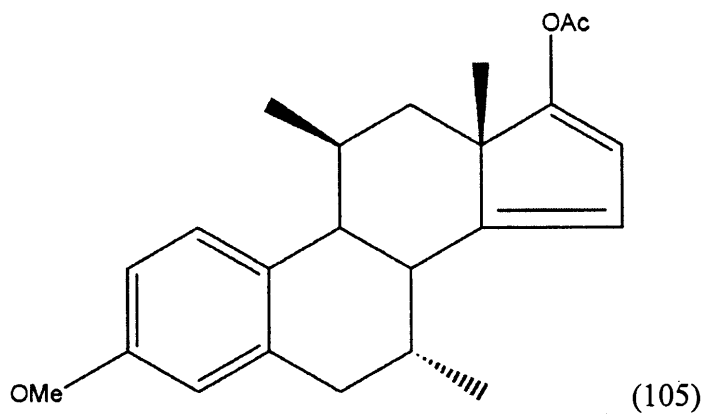


10

を提供する工程と、

(d) 化合物 104 をエノールアセチル化し、化合物 105

【化 5】

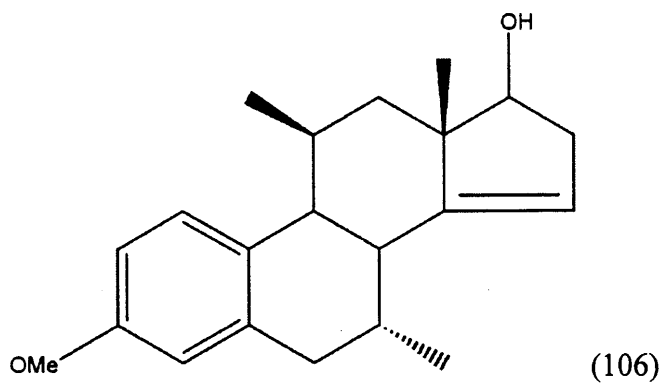


20

を提供する工程と、

(e) 化合物 105 を還元し、加水分解し、化合物 106

【化 6】

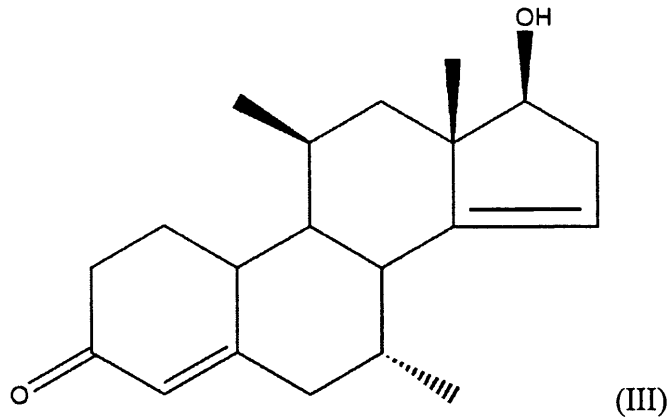


40

を提供する工程と、

(f) 化合物 106 を還元し、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー 4, 14-ジエン-3-オン (化合物 III)

【化 7】



10

を提供する工程と
を含む方法。

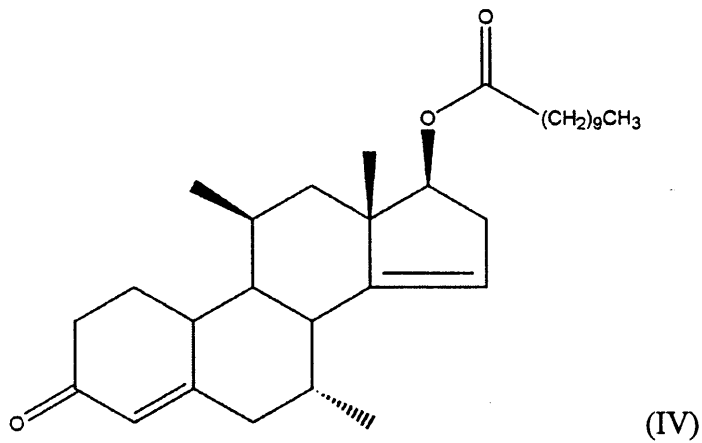
【請求項 1 2 4】

1 7 位で化合物 I I I をエステル化することを更に含む、請求項 1 2 3 に記載のプロセス。

【請求項 1 2 5】

エステル化化合物が化合物 (I V)

【化 8】



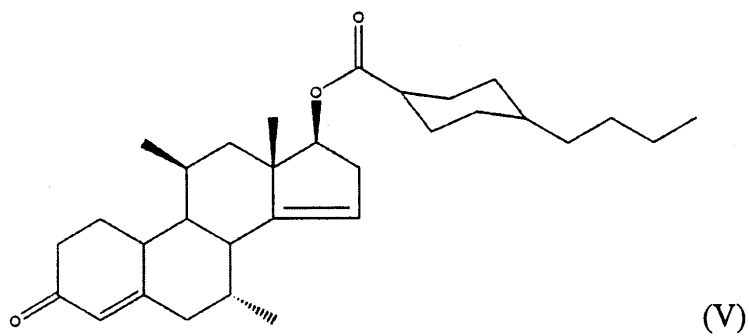
30

である、請求項 1 2 4 に記載のプロセス。

【請求項 1 2 6】

エステル化化合物が化合物 (V)

【化 9】



40

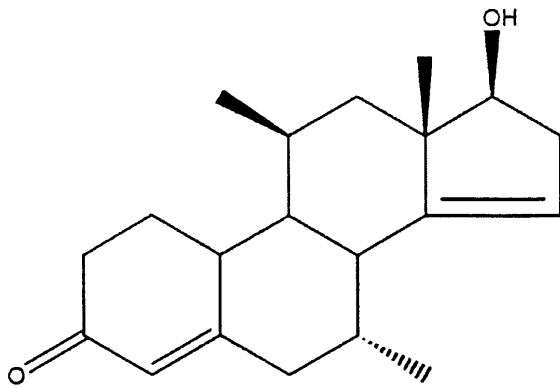
である、請求項 1 2 4 に記載のプロセス。

50

【請求項 1 2 7】

式 I I I

【化 1 0】



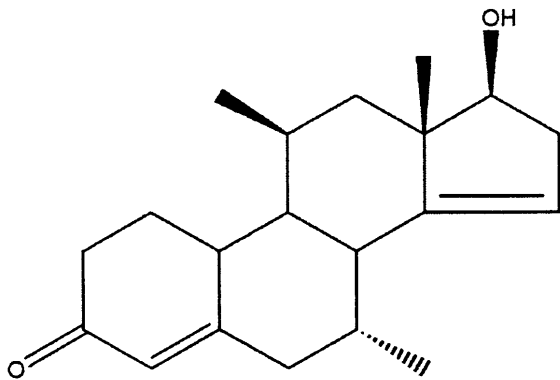
(III)

の化合物及びその 1 7 エステル。

【請求項 1 2 8】

式 I I I

【化 1 1】



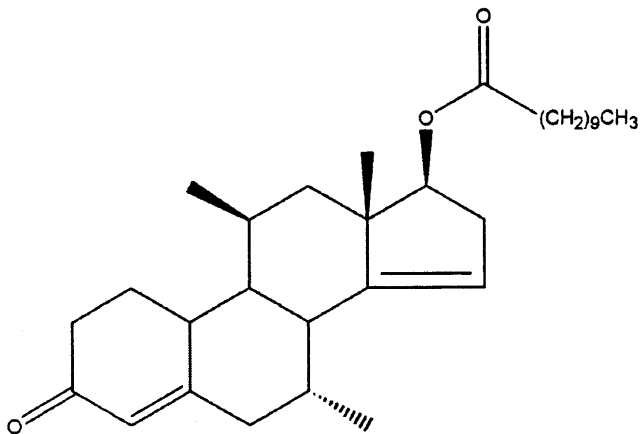
(III)

の化合物。

【請求項 1 2 9】

式 I V

【化 1 2】



(IV)

の化合物。

【請求項 1 3 0】

式 V

10

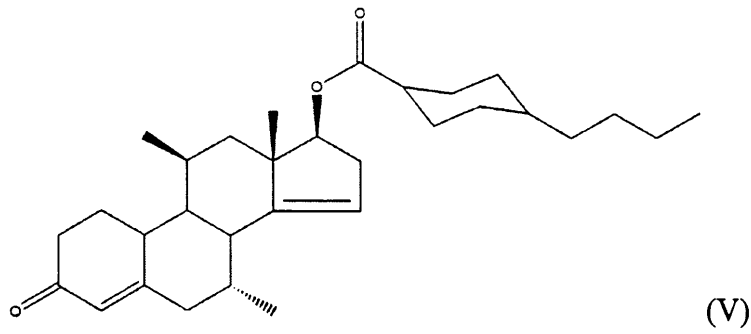
20

30

40

50

【化 1 3】



10

の化合物。

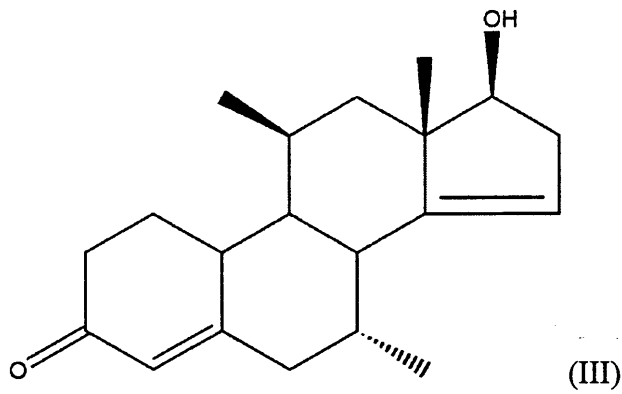
【請求項 1 3 1】

化合物が結晶形態である、請求項 1 2 7 に記載の化合物。

【請求項 1 3 2】

式 I I I

【化 1 4】



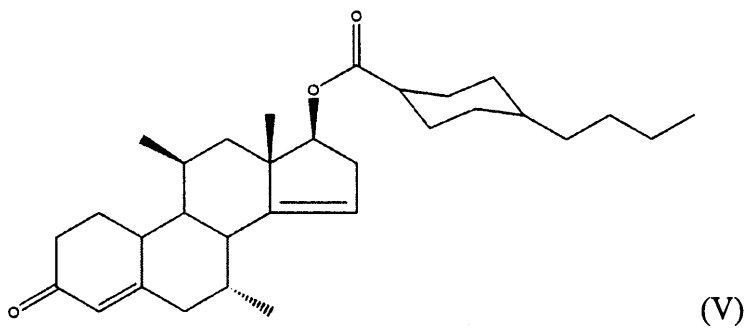
20

の結晶性化合物。

【請求項 1 3 3】

式 V

【化 1 5】



40

の結晶性化合物。

【請求項 1 3 4】

融点が 1 4 9 ~ 1 5 1 °C である、請求項 1 3 2 に記載の結晶性化合物。

【請求項 1 3 5】

化合物の純度が少なくとも 9 8 % である、請求項 1 2 8 に記載の化合物。

【請求項 1 3 6】

50

融点が84～85℃である、請求項133に記載の結晶性化合物。

【請求項137】

化合物の純度が少なくとも98%である、請求項129に記載の化合物。

【請求項138】

化合物の純度が少なくとも98%である、請求項130に記載の化合物。

【請求項139】

アンドロゲンが、7 α -メチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンの17エステルである、請求項1に記載の方法。

【請求項140】

アンドロゲンが、7 α -メチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートである、請求項139に記載の方法。 10

【請求項141】

アンドロゲンが、7 α -メチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンの17エステルである、請求項51に記載の方法。

【請求項142】

アンドロゲンが、7 α -メチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートである、請求項141に記載の方法。

【請求項143】

アンドロゲンが、7 α -メチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンの17エステルである、請求項104に記載の経口製剤。 20

【請求項144】

アンドロゲンが、7 α -メチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートである、請求項143に記載の方法。

【請求項145】

アンドロゲンが、7 α -メチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンの17エステルである、請求項113に記載の非経口製剤。

【請求項146】

アンドロゲンが、7 α -メチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートである、請求項145に記載の方法。 30

【請求項147】

式7 α -メチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンを有する化合物の17エステル。

【請求項148】

式7 α -メチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートを有する化合物。

【発明の詳細な説明】

40

【0001】

関連出願

本出願は、2000年3月31日出願の米国仮特許出願第60/193,530号及び2000年4月4日出願の米国仮特許出願第60/194,440号の優先権を主張する2001年3月30日出願のPCT出願第PCT/US01/10293号の一部継続出願であり、かつこれを優先権主張し、これらはそれぞれ引用により援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は概して、アンドロゲンスステロイド及びアンドロゲンスステロイドのエステルの製造方法及び使用方法に関する。

50

【0003】

発明の背景

アンドロゲンは、ヒト男性の性ホルモンを識別するために使用される用語である。ステロイドとして化学的に分類されるこれらのホルモンは、精巣、副腎皮質、及びかなり少ない程度ではあるが卵巣によって体内で産生される。テストステロンは恐らく最も広く認識されているアンドロゲンであり、第二次性徴、性欲及び精子産生能力を含むヒトにおける男性の特徴の発達の原因である。

【0004】

ヒトがテストステロンを合成できないとき、欠乏しているホルモンを置き換えることに向けられた治療が通常とられる。しかし、実際にはこの治療は問題がありうる。例えば、テストステロンは経口投与されたとき、弱い活性を示すのみである。非経口投与が可能であるが、テストステロンは、ほんの短時間だけ体内で活性を維持するので、それは実用的ではない。それ故、天然のテストステロンの受容可能な代替物であるいわゆる合成アンドロゲンを同定することに研究の焦点があてられてきた。

10

【0005】

種々のアンドロゲンのエステルを含む多数の経口用及び注射可能な合成アンドロゲンが、何年にもわたって開発されてきた。これらのエステルは、その対応する生物活性なアルコールに体内で加水分解されるが、それらは、身体による合成アンドロゲンの急速な分解を遅らせるので、それでもそれらは投与される。これは、血流に達する生物活性なアルコールの量を最大化する。

20

【0006】

不幸にも、これらのアンドロゲンエステルの活性は予測できない。同じエステル基を持つ異なるアンドロゲンは、同じ基本化学構造を有するが異なるエステル基を有するアンドロゲンと同様に、種々のそして予測できないレベルの活性を示す。

【0007】

実用可能な注射可能合成アンドロゲンとして出現したエステルの1つが、テストステロン・エナンテートである。このエナンテートは、性機能低下男性のホルモン置換療法のための筋肉内（IM）注射により、及び幾つかの実験的男性避妊薬のアンドロゲン成分として現在広範に使用されている。この活性剤の1つの欠点は、それが格別に長時間作用するものではないということである（性機能低下男性において正常（治療的）範囲内にテストステロンレベルを維持するために、それは2週間毎にIM投与されねばならない）。

30

【0008】

より詳細には、テストステロン・エナンテートは、2又は3週間毎に投与量200mgで、性機能低下の治療のために現在IM投与される。このエナンテートを男性の避妊のために使用する場合、毎週約200～400mg、非経口で投与されうるし、避妊のためにエストロゲン又はプロゲステンと共にアンドロゲン成分として使用される場合、2週間毎に約200mg投与されうる。テストステロン・ブシクレート（bucyclate）は、例えば米国特許第4,948,790号に開示される別の合成アンドロゲンである。性機能低下の治療のために非経口で投与される場合、約2～3月間活性を保持するために、このブシクレートは、投与量約1200mg（その溶解性のために、各々1mlの3回の注射として与えられる）を必要とするだろう。

40

【0009】

経口投与後、活性を示すアンドロゲンの開発はそれほど成功しなかった。現在、最も広く使用されている有効な経口製剤は、活性成分としてメチルテストステロンを含む（1日当たり10～50mgのメチルテストステロンが投与される）。しかし、この活性剤は、その付随する肝毒性の故に、アンドロゲン置換療法で必要な長期間ベースで投与できない。メチルテストステロンなどのC₁₇位でアルキル化したアンドロゲンがこのような毒性を示すことが周知である。C₁₇アルキル基の除去は、一見してこの問題への明白な解決であるように思われうるが、この位置のアルキル化は、経口投与後、肝臓による該活性剤の分解を防止するために必要であると考えられている。

50

【0010】

米国特許第5,952,319号は、合成アンドロゲンに関する開発努力の例である。この特許は、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ 17β -トランス-4- n -ブチルシクロヘキサン・カルボキシレート（本明細書では、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートという）を含む多くの活性の可能性のある合成アンドロゲンを同定するが、それは、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの生物活性に関しデータを提供していない。別の合成アンドロゲン、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・ 17 -ウンデカノエートの生物活性に関する入手できるデータも同様にない。

10

【0011】

それ故、アンドロゲンの投与を必要とするアンドロゲン置換及び他の治療に付随する上述の問題及び他の問題を克服する手段の必要性が存在する。

【0012】

発明の簡単な要旨

本発明は、1局面において、かかる治療を提供するために十分な量（有利には約1mg/日～約25mg/日）の 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・ 17 -ウンデカノエート、又はそれらの混合物の、必要のある患者への経口投与を含む、患者にホルモン治療を提供する方法を提供することによって、上記の

20

【0013】

本発明の関連局面は、ホルモン治療を提供するために有効な量で、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オン、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オンの 17 エステル、 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オンの 17 エステル又はそれらの混合物からなる群から選択されるアンドロゲンの、必要のある患者への経口投与を含む、患者にホルモン治療を提供することを意図する。

【0014】

本発明の上述の局面は、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート（本明細書中"ブシクレート"ともいう）、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・ 17 -ウンデカノエート（本明細書中"ウンデカノエート"ともいう）、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オン（本明細書中" 14 -デヒドロメタンドロロン"ともいう）、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オンの 17 エステル（本明細書中" 14 -デヒドロメタンドロロンの 17 エステル"ともいう）、及び 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オンの 17 エステルは、各々が C_{17} 位のアルキル基をたとえ欠いても、経口投与後分解せず、また現在の経口標準品であるメチルテストステロンよりもずっと活性を示すという予期せざる発見にかなりの部分基づいている。これらの驚くべき発見は、同じ治療をもたらすために、経口メチルテストステロンを投与するときに必要とされる投与量よりも有意に低い上述のアンドロゲンの経口投与量を用いてアンドロゲン投与を必要とするホルモン治療を行うことを可能とする。これらの化合物を使用することの更に期待される利点は、これらの化合物は C_{17} 位でアルキル化されていないので、たとえあったとしても、肝毒性は最小であるはずだということである。

30

40

【0015】

別の局面において、本発明は、少なくとも約2週間の間隔でブシクレート及び／又はウンデカノエートを有効量、有利には約1mg～約100mg非経口投与すること、好ましくはずっと長い間隔で約600mgまでを非経口投与すること、例えば、最大約3月間、有効な治療を提供する600mgを単回投与することを含む、ホルモン治療を提供する方法

50

を含む。

【0016】

関連局面は、ホルモン治療を提供するために有効な量で、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オン、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オンの 17 エステル、 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オンの 17 エステル又はそれらの混合物からなる群から選択されるアンドロゲンの、必要のある患者への非経口投与を含む、ホルモン治療を提供する方法を意図する。

【0017】

本発明の局面は、非経口投与時の該ブシクレート及び該ウンデカノエートの驚くべき相対的に高い効果及び予期せざる長期間活性に部分的には基づいている（該効果は他の強力なアンドロゲンスステロイドのエステル（それらのブサイクリック（bicyclic）エステルでさえ）よりも高く、その活性はより長く続く）。この活性は、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ- 4 -エストレン- 3 -オン・ブシクレート以外の強力なアンドロゲンスステロイドの幾つかのブサイクリックエステルの製造及び評価の観点において予期せざるものであった。エステルの後者の群は失望させる結果を与えた。 10

【0018】

本発明の別の局面は、室温で、これらの活性剤を比較的高収量で、かつ有利には固体形態で、好ましくは結晶で提供する、ブシクレート、ウンデカノエート、 14 -デヒドロメタンドロロン及び 14 -デヒドロメタンドロロンの 17 エステルを製造する別個のプロセスを含む。それぞれが固体形態で製造できるので、（結晶化しないであろう 14 -デヒドロメタンドロロンの 17 ウンデカノエートエステルを除いて）非経口投与のための微結晶水性懸濁液の製造が可能である。更に、これらの活性剤は室温で固体であるので、固体の平均粒子サイズ及び粒子サイズ分布を制御することができ、それによって、それぞれの懸濁液の非経口投与後の活性の持続にポジティブに影響を与える。 20

【0019】

本発明の関連局面は、無定形形態、又は好ましくは結晶形態の特定の間体、並びにブシクレート、ウンデカノエート、 14 -デヒドロメタンドロロン及び 14 -デヒドロメタンドロロンの 17 エステルを製造するための上記好適なプロセスで使用される1つ以上の工程を含む。 30

【0020】

本発明の更なる局面は、錠剤、カプレット、徐放性錠剤、油性担体中に活性剤を含むソフトゲルキャップ、経皮パッチ、前充填シリンジ、バイアルなどを含むこれらの活性剤の種々の製剤（ここで、その中に含まれる活性剤の量は、それらの予期せざる相対的高効果及び長期間活性の観点で決定されうる）を含む。

【0021】

本発明のホルモン治療は、男性及び女性のホルモン置換療法、男性の避妊、及び乳癌などの特定の癌治療を含むがそれらに限定されないと考えられる。

【0022】

本発明のこれらの及び他の局面及び特徴は、添付の図面を参照し、好適な実施態様の以下の説明で最も良く理解されうる。 40

【0023】

以下の段落で記載した本発明の種々の局面は、好適な実施態様に重点をおいて記載してある。しかし、好適な実施態様の変形がうまく使用されえ、本発明が、本明細書で具体的に記載したのとは異なって実施されうることに意図されていることは、当業者に明らかであろう。それ故、本発明の方法、プロセス及び製剤は、本明細書記載の好適な実施態様に限定されるものとして解釈されるべきではない。

【0024】

好適な実施態様の詳細な説明

本発明は、ホルモン治療の必要のある患者（男性又は女性）にホルモン治療を提供する種 50

々の方法を提供する。各方法は、特定の活性剤、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・ 17 -ウンデカノエート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オン、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オンの 17 エステル、及び 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オンの 17 エステルを、組合わせて、又は好ましくは単独で投与することを必要とする。該活性剤のいくつかの化学構造を、図1、図12、図17~19及び図23に記載する。

【0025】

重要な部分において、本発明は、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・ 17 -ウンデカノエート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オン、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オンの 17 エステル及び 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オンの 17 エステル（本明細書中"活性剤"又は"該活性剤"ともいう）が、インビボで驚くべき、そして予期せざる性質を示すという発見による。これらの性質は、既存の別の合成アンドロゲン、例えば、メチルテストステロン、テストステロン・エナンテートと比べて、相対的に低い量で、より長い時間間隔で（少なくとも固体として提供することができるそれらの活性剤に関して）、より少ない副作用で、経口又は非経口で、これらの活性剤を投与することを可能とする。これらの2つの周知の化合物（メチルテストステロン、テストステロン・エナンテート）の化学構造を、それぞれ図2Aと図2Bに記載する。

【0026】

7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・ 17 -ウンデカノエート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オン、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オンの 17 エステル及び 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オンの 17 エステルの驚くべき性質は、これらの活性剤を、アンドロゲンが必要な又は所望される任意のホルモン治療に良く適合したものにする。例示だけであり、該活性剤の治療的使用を限定するつもりはないが、該活性剤は、性機能低下男性、例えば、低ゴナドトロピン性宦官症（完全な、不完全な、遅れた思春期）、妊性宦官、思春期前の汎下垂体機能低下症、思春期後の下垂体不全（選択的、汎下垂体機能低下症）の治療に使用されうる。該活性剤はまた、オス動物における生殖能力抑制を誘導又は維持するために、又はフィードバックのためのアンドロゲン成分として投与（単独で、又はより効果的には、1つ以上のステロイド性プロゲスチンもしくはエストロゲンと組合わせて）されうる。更に、そしてそれらの蛋白同化性の故に、該活性剤は、筋肉の成長及び維持を促進及び維持するために投与されうる。これらの性質は、AIDSなどの筋肉消耗性の疾患に罹患したヒトには特に重要でありうるが、比較的低筋肉量を典型的に有する高齢者にはより一般的に適用できる。更に、該活性剤は、癌の治療、例えば、男性及び女性の乳癌のピリアティブ（palliative）治療、骨粗鬆症、貧血、同化作用、ホルモン置換治療（男性及び女性における）及び性腺刺激ホルモン過剰状態（例えば、クラインフェルター症候群、ライフェンスタイン症候群、機能的思春期前去勢症候群、男性のターナー症候群、セルトリ細胞単独症候群、成人の精細管不全（例えば、ムンプス精巣炎、放射線、特発性、萎縮性筋緊張症）、成人のライディヒ細胞不全の治療のために使用されうる。

【0027】

7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・ 17 -ウンデカノエート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オン、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14

ージェン-3-オンの17エステル及び7 α -メチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジェン-3-オンの17エステルの予期せざる性質は、Sprague-Dawleyラットで行った一連のインビボ動物研究後、発見された。例えば、これらの実験に基づき、上述の活性剤は、C₁₇位におけるアルキル化の欠如にもかかわらず、経口投与後、分解しないばかりか、現在の経口標準品であるメチルテストステロンよりもずっと活性を示すことが予想外に見出された。更に、このアルキル化の欠如は、いずれの付随する肝毒性をも最小化又は除去することが期待される。このように、上述の、そして他の治療は、同じ治療を達成するために、予期したよりも有意に低い、そしてメチルテストステロンを投与するときに要求されるよりも少ない該活性剤の投与量を用いて行われうる。このことは、既存の合成アンドロゲンと関連する肝毒性の付随の懸念無しに成就される。

10

【0028】

より詳細には、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの経口活性は、メチルテストステロンよりも約4倍大きいことが知見された（それによって、標準品、この場合はメチルテストステロンに対して約4の効果比といわれうるものを提供する）。ウンデカノエート、即ち7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4-エン-3-オン・17-ウンデカノエートの経口活性は、メチルテストステロンの約2倍であることが知見された。他の活性剤のいくつかに関して、メチルテストステロンの活性に対し、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジェン-3-オンの経口活性は約2（1.96）倍であることが知見され、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジェン-3-オン・17-ウンデカノエートは少なくとも約2倍であることが知見され、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジェン-3-オン・17 β -4- α -ブチルシクロヘキサカルボキシレートは少なくとも約6倍であることが知見され、そして7 α -メチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジェン-3-オンの17エステルは少なくとも約18（18.77）倍であることが知見された。更に、そしてブシクレート及びウンデカノエートの両方に関し、この経口活性は、該活性剤を油性担体と共に処方したとき、最大化されることが知見された。活性の予期せざる高レベルはまた、該活性剤の非経口投与に関し発見された。経口製剤とは対照的に、非経口製剤が水性担体中に該活性剤を含んでいた場合、活性は最大化された。

20

【0029】

一般的記載として、アンドロゲンを必要とするいずれのホルモン置換療法（例えば性機能低下の治療）のための該活性剤のいずれかの有効な経口投与量は、同じ効果を生じさせるために必要な標準品の量、例えば、同じ効果を生じさせるために必要な経口投与されたメチルテストステロンの量に対するその効果比の逆であろうことが知見された。

30

【0030】

例えば、そして性機能低下の場合に、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートは、治療上有効量で経口投与されうる。より詳細には、経口投与量は、約1mg/日～約25mg/日、有利には約2mg/日～約20mg/日、好ましくは約15mg/日までの範囲でありうる。この治療を達成するための、ウンデカノエートの投与は、上述のブシクレートの治療投与量範囲内で行われうるが、好ましくは、ウンデカノエートの僅かに低い経口活性の故に、ブシクレートの投与量範囲に対し比較的より大きなレベルで行われる。例えば、ウンデカノエートは、約1mg/日～約75mg/日、有利には約2mg/日～約50mg/日、好ましくは約25mg/日まで投与されうる。

40

【0031】

より一般的には、17-ウンデカノエートを含む活性剤は、約1mg～約50mg/日、有利には約5mg～約40mg/日の平均投与量で投与されうる。比較的強力な活性剤の平均1日投与量は約1mg～約25mgの範囲でありうる。

【0032】

mg/日を基準に記載された本明細書記載の経口投与レジメンは、1日当たり患者へその

50

投与レベルを提供できる任意の投与レジメンを含む。例えば、活性成分の徐放性製剤は、毎日投与される必要はないだろうが、必要な1日投与量を提供するだろう。しかし、1日ベースでの治療的投与量の投与は、治療の好適な方法である。

【0033】

癌、例えば、女性の乳癌の治療のために、活性剤、例えば、ブシクレート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー4, 14 -ジェン- 3 -オンの 17β - 4 -n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートエステル又は 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラー4, 14 -ジェン- 3 -オンの 17β - 4 -n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートエステルの有効な経口投与量は変わりうるが、少なくとも約 $10\text{ mg}/\text{日}$ 、有利には少なくとも約 $25\text{ mg}/\text{日}$ 、好ましくは少なくとも約 $50\text{ mg}/\text{日}$ の範囲であ
10
ろう。上述のように、この治療を達成するためのウンデカノエート又は 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー4, 14 -ジェン- 3 -オンの 17 ウンデカノエートエステルの投与は、上述のブシクレートの治療投与量範囲内で行われうるが、好ましくは、ブシクレートの投与量範囲に対し比較的より大きなレベルで行われる。例えば、ウンデカノエートは、少なくとも約 $20\text{ mg}/\text{日}$ 、有利には少なくとも約 $50\text{ mg}/\text{日}$ 、好ましくは少なくとも約 $100\text{ mg}/\text{日}$ の量で投与されうる。

【0034】

男性の避妊のための活性剤の使用において、このような治療を提供する有効量が投与されうる。一般に、有効な経口投与量は変わりうるが、一日当たり約 $1\sim$ 約 50 mg の範囲でありうる。もちろん、相対的に効果が強いと、投与量はより少ない。例えば、男性の避妊
20
のために投与される場合、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ- 4 -エストレン- 3 -オン・ブシクレート並びに 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー4, 14 -ジェン- 3 -オン及び 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラー4, 14 -ジェン- 3 -オンの 17β - 4 -n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレートエステルについて、有効な経口投与量は、約 $1\text{ mg}/\text{日}\sim$ 約 $25\text{ mg}/\text{日}$ 、有利には約 $2\text{ mg}/\text{日}\sim$ 約 $20\text{ mg}/\text{日}$ 、そして約 $15\text{ mg}/\text{日}$ までの範囲でありうる。上述のように、この治療を達成するためのウンデカノエート及び 17 ウンデカノエートエステルの投与は、上述のブシクレートの治療投与量範囲内で行われうるが、好ましくは、ブシクレートの投与量範囲に対し比較的より大きなレベルで行われる。例えば、これらの活性剤は、約 $1\text{ mg}/\text{日}\sim$ 約 $50\text{ mg}/\text{日}$ 、有利には約 $2\text{ mg}/\text{日}\sim$ 約 $40\text{ mg}/\text{日}$ 、そして約 $30\text{ mg}/$
30
日までの範囲の量で投与されうる。

【0035】

性機能低下などの慢性ホルモン治療を必要とする状態の場合、注射可能なブシクレート、ウンデカノエート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー4, 14 -ジェン- 3 -オン及び／又は 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー4, 14 -ジェン- 3 -オンの 17 エステルの製剤が好ましくは投与される。この選択は、これらの活性剤が、水性製剤中に分散されたとき（好ましくは懸濁液として）、驚くほどに強力に長時間作用するという予期せざる発見に基づく（本明細書中に提供される他の活性剤に対して、相対的に高い効力を示し、それ故、任意のホルモン療法のために非経口的に投与されうるが、相対的に長期に作用しない、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒド
40
ロキシエストラー4, 14 -ジェン- 3 -オンの 17 ウンデカノエートエステル、 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラー4, 14 -ジェン- 3 -オン及びそれらの 17 エステルを除く）。これらの性質を考え、例を挙げると、ブシクレート及びウンデカノエートは、テストステロン・エナンテート（油性担体中）及びテストステロン・ブシクレートの両方と比較してより低投与量にて水性製剤中で、そして比較的長い間隔で投与されうる。より詳細には、そして比較例をさらに挙げると、水性製剤中に分散されたとき、ブシクレート及びウンデカノエートの投与量は一般的に、実質的に等価な治療結果を提供するために必要なテストステロン・エナンテート（ゴマ油担体中で提供される）の投与量の約 $1/3\sim$ 約 $3/4$ の範囲でありえ、その後者の投与量の約 $1/2\sim$ 約 $2/3$ が好ましい。テストステロン・エナンテートに関し、水性担体中に分散されたとき、ブシクレート、ウン
50

デカノエートは、実質的に等価な治療効果を提供するために、テストステロン・エナンテートの該投与量の約 $1/4$ ～約 $1/2$ にて投与されうる。テストステロン・ブシクレートに關し、結晶性の 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー4, 14 -ジエン- 3 -オンの 17 エステル (例えば、その 17β - 4 - n -ブチルシクロヘキサニルボキシレートエステル) は、水性担体中に分散されたとき、実質的に等価な治療効果を提供するために、同じ水性担体中のテストステロン・ブシクレートの該投与量の約 $1/4$ ～約 $1/2$ にて投与されうる。しかし、どちらの活性剤も非水性担体中、例えばゴマ油又は他の植物油から構成される油性担体中に処方されるならば、長期間にわたるその効果は維持されるが、ゴマ油担体中のテストステロン・エナンテートの効果と実質的に等しいことが発見された。

10

【0036】

その長時間作用するアンドロゲン活性の故に、特に、有効量で水性担体中で非経口的に投与されるとき、ブシクレート、ウンデカノエート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー4, 14 -ジエン- 3 -オン及びその結晶性 17 エステル (例えば、その 17β - 4 - n -ブチルシクロヘキサニルボキシレートエステル) は、約2週間と等しい間隔で、又は約2週間超の間隔で投与されうる。より詳細には、それらは、約1ヶ月の間隔で、好ましくは約2ヶ月の間隔で、より好ましくは約3ヶ月毎又は2～4ヶ月毎に1回投与されうる。このことは、より頻繁なベースでの治療的注射を必要とする既存のレジメンに比較して、患者に重要な利点を提供する。

【0037】

再び言うが、任意の間隔で水性製剤中で非経口的に投与されるいずれの活性剤 (特に、水性製剤中で投与されうるもの) の投与量も、実質的に同様の治療結果を達成するために使用されるテストステロン・エナンテートの量よりも有意に少ないであろう。例えば、性機能低下を治療する場合、水性担体中に処方され、かつ延長された期間にわたって治療的な利益を提供しうるそれら活性剤は、約2週間毎に約 1 mg ～約 100 mg まで、有利にはその期間中約 25 ～約 75 mg ; 約1ヶ月毎に約 200 mg まで、有利にはその期間中約 50 mg ～約 150 mg ; 約2ヶ月毎に約 400 mg まで、有利にはその期間中約 100 ～約 300 mg ; 約3ヶ月毎に約 600 mg まで、有利にはその期間中約 150 mg ～約 450 mg の範囲の量で投与されうる。これらの投与量は (有利には、各期間の初めに単回注射によって提供される)、同じ期間にわたって同様の治療効果を提供するために使用されうるテストステロン・エナンテート及びテストステロン・ブシクレートの投与量よりも少ない。

20

30

【0038】

更なる例を挙げると、非経口投与を介した男性の避妊に有効なブシクレート、ウンデカノエート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー4, 14 -ジエン- 3 -オン及びその結晶性 17 エステルの投与量は、単独で使用されるならば、約 25 mg /週～約 200 mg /週まで、有利には約 150 mg /週まで、好ましくは約 50 mg /週～約 100 mg /週の範囲でありうる。より典型的な様式で使用されるならば、即ち、エストロゲン及び/又はプロゲステンと組み合わせるならば、前述の活性剤の非経口投与量は、約2週間毎に約 1 mg ～約 100 mg まで、有利には2週間毎に約 2 mg ～約 75 mg まで、好ましくは約 50 mg までの範囲でありうる。勿論、これらの活性剤の長期間作用する活性の故に、これらの投与量は、上記の期間を超える活性が所望される場合、実質的に線形ベースで投与されうる。

40

【0039】

有利には、ブシクレート、ウンデカノエート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー4, 14 -ジエン- 3 -オン及びその結晶性 17 エステル活性剤の増大した効果は、患者の快適性及びコスト見込みからは望ましい単回注射により有効量が投与されうるという点で更なる利点を可能とする。テストステロン・エナンテートを用いる等価な治療結果は、複数回注射を必要としよう。勿論、本発明の活性剤の比較的低投与量の複数回注射は、もし必要ならば、又は所望ならば、投与されうる。例えば、油性担体中に処

50

方された活性剤は、相対的に効力が強いにもかかわらず、所望の治療を得るためにより頻繁に投与されることを必要とし、この際、投与量は、その担体中の特定の活性剤の効果に基づいて調整される。これは、例えば、 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラー-4, 14 -ジエン- 3 -オンを用いた場合である。

【0040】

これらの活性剤は、癌の治療において単独で投与されうるが、好ましくは、1つ以上の抗癌剤と組合わせて（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、ドキソルビシン、パクリタキセル、タキソテール、メトトレキサート、フルオロウラシル、カンプトテシン、シクロホスファミド及びそれらの混合物などの治療有効量の化学療法剤、並びに治療有効量の抗血管形成剤を単独又は組合わせて）投与される。適切な抗腫瘍剤及び抗血管形成剤の同定並びに関連する投与レジメンは周知であり、それ故、本明細書では繰り返さない。上記の薬剤の投与のタイミングは、投与が本発明の治療方法を妨害しない限り、いつでも行いうる。

10

【0041】

これらの活性剤は、任意の適切なプロセスを用い製造しうるが、本発明の更なる局面は、室温で、比較的高収量で、固体形態、好ましくは結晶形態でこれらの活性剤を提供する、下記の好適な合成経路の発見である。室温で固体形態でのこれらの活性剤の製造は重要であった。それは、平均粒子径約 $1\sim 50\mu\text{m}$ 、好ましくは約 $3\sim 30\mu\text{m}$ で、注射可能製剤に含まれるとき、これらの活性剤の長期間作用効果が増大するという更なる発見を導いたからである。従って、注射剤として処方するとき、これらの活性剤、特に結晶性の活性剤の平均粒子径は、好ましくは上述の範囲内である。

20

【0042】

室温で固体として、これらの活性剤は、テストステロン・エナンテートと顕著な対照にある。後者は室温で液体として存在し、このことは長期間にわたるその活性に悪影響を与える。更に、エナンテートは、再構成のための凍結乾燥品もしくは粉末、又は錠剤、カプレットもしくは他の固体投与形態としては市場化から除外されている。

【0043】

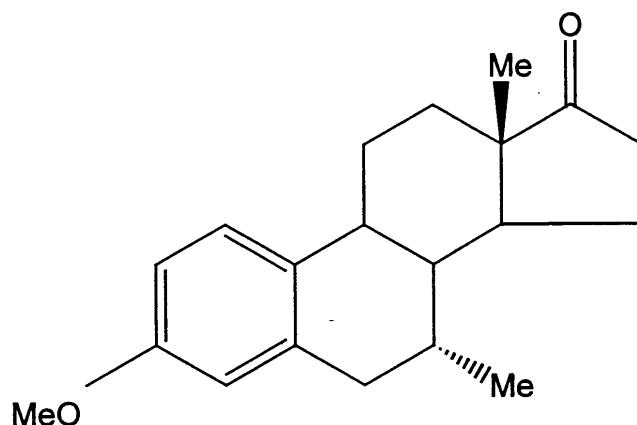
図11を見ると、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン- 3 -オン・ブシクレートの好適な合成が描かれている。一般的に、この合成は、

30

(a) 化合物 1

【0044】

【化16】



1

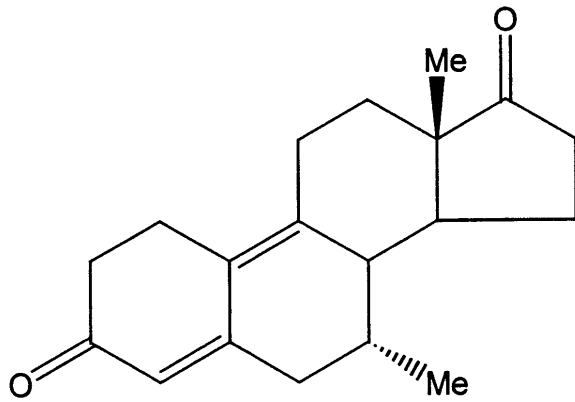
40

【0045】

のエーテル基をカルボニル基に変換し、化合物 2

【0046】

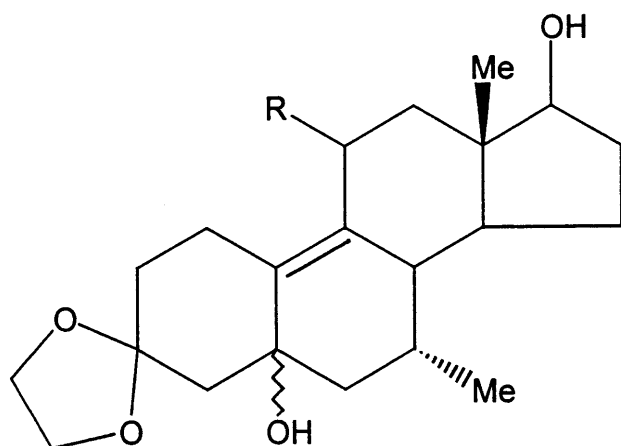
【化17】



(d) 化合物 5 のエポキシド環を開き、 C_{11} にアルキル基を置換し、グリニャール試薬の使用によって、化合物 6

【0052】

【化20】



6

10

【0053】

6 a : R = アルファー-Me

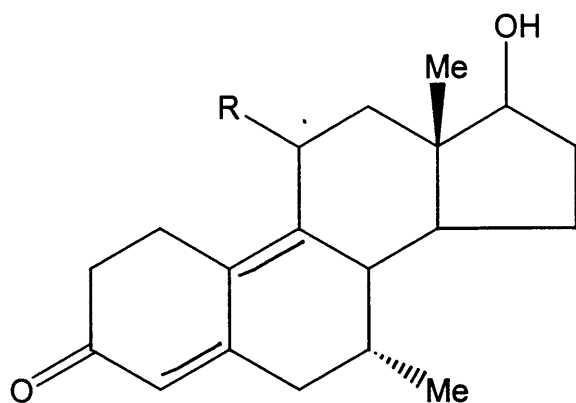
6 b : R = ベータ-Me

(11 α -及び11 β -メチル異性体、それぞれ化合物 6 a 及び 6 b の混合物を含む) を提供する工程と、

(e) 化合物 6 を脱ケタール化及び脱水し、化合物 7

【0054】

【化21】



7

30

【0055】

7 a : R = アルファー-Me

7 b : R = ベータ-Me

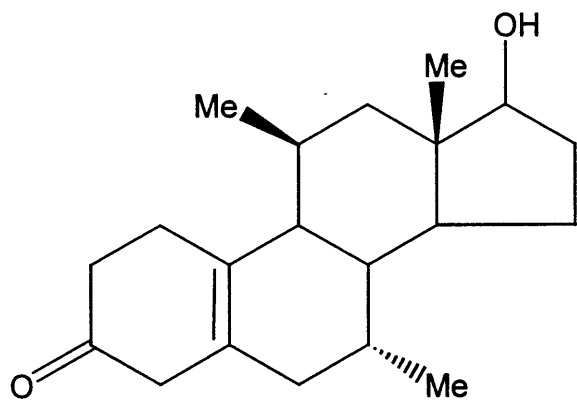
(11 α -及び11 β -メチル異性体、それぞれ化合物 7 a 及び 7 b の混合物を含む) を提供する工程と、

(f) 化合物 7 a を、化合物 9

【0056】

【化22】

40



9

10

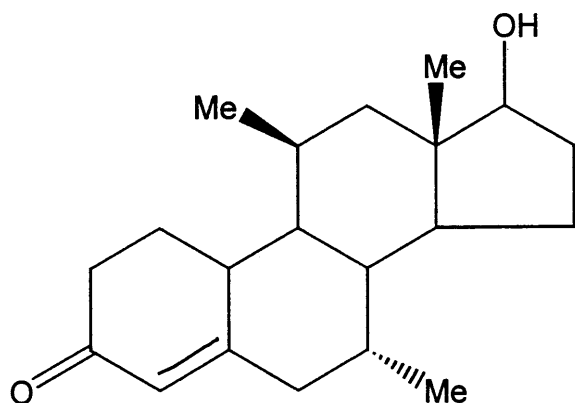
【0057】

に変換する工程と、

(g) 化合物 9 を、化合物 10

【0058】

【化23】



10

20

【0059】

に変換する工程と、

(h) 化合物 10 をエステル化し、化合物 I (7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート) を提供する工程と、を含む。

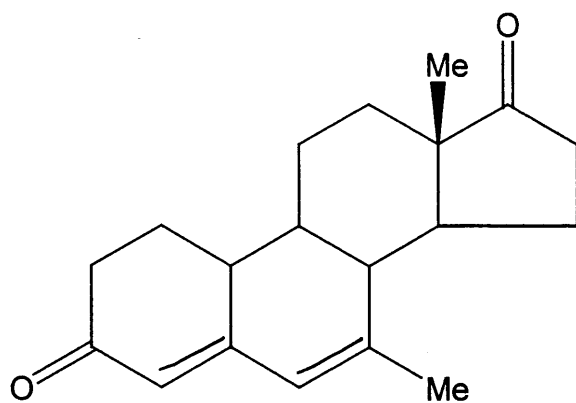
30

【0060】

工程 (a) はまた、望ましくない副産物である化合物 3

【0061】

【化24】



3

40

【0062】

を与えうる。

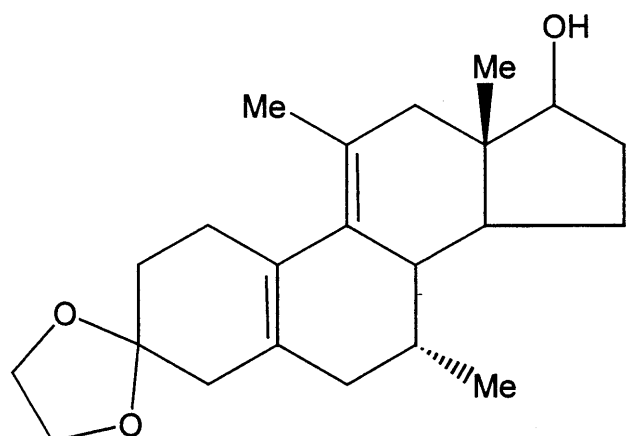
50

【0063】

所望ならば、工程（f）の前に、化合物7の11 α -及び11 β -メチル異性体をケタール化し、化合物8

【0064】

【化25】



8

10

【0065】

を提供し、次いで、化合物8を脱ケタール化及びエピマー化し、それによって、11 β -メチル異性体に対して所望の11 α -メチル異性体の比を高めてもよい。

20

【0066】

図16を見ると、ウンデカノエートの製造のための好適な合成経路が記載されている。この合成は、上記ブシクレート合成で使用される工程（a）～（g）を含む。しかし、その後、化合物10をエステル化し、化合物II（ウンデカノエート）を提供する。

【0067】

7 α 、11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4、14-ジエン-3-オン（化合物III）の好ましい合成もまた、本発明のさらなる局面として提供される。一般的には、この合成は、以下の工程を含む。

【0068】

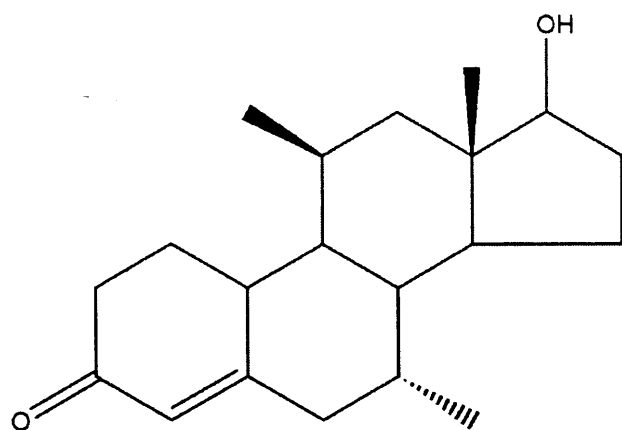
7 α 、11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4、14-ジエン-3-オン（III）を製造するための方法は、

30

（a）化合物101

【0069】

【化26】



(101)

40

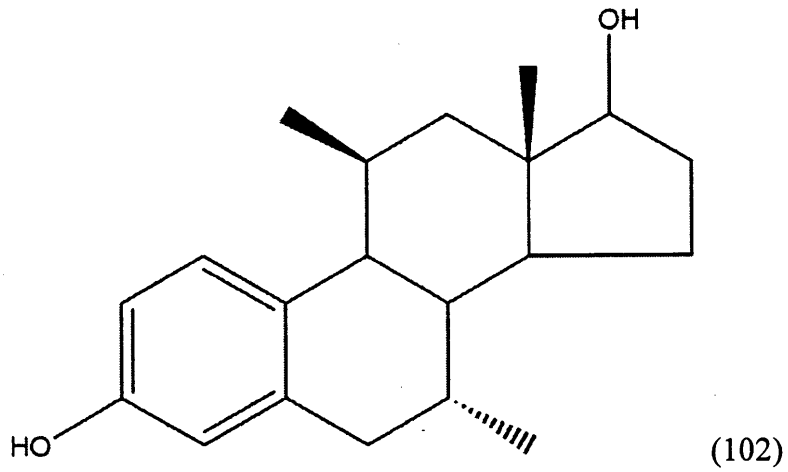
【0070】

をアセチル化し、芳香族化し、加水分解し、化合物102

【0071】

50

【化 2 7】



10

【0 0 7 2】

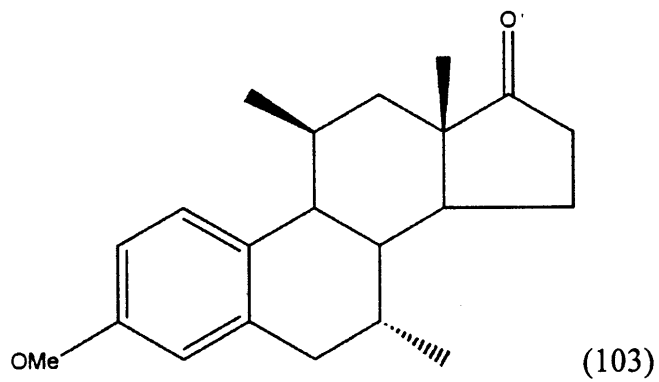
を提供する工程と、

(b) 化合物 1 0 2 のフェノール性官能基をメチル化し、そのヒドロキシル基を酸化して、化合物 1 0 3

【0 0 7 3】

【化 2 8】

20



30

【0 0 7 4】

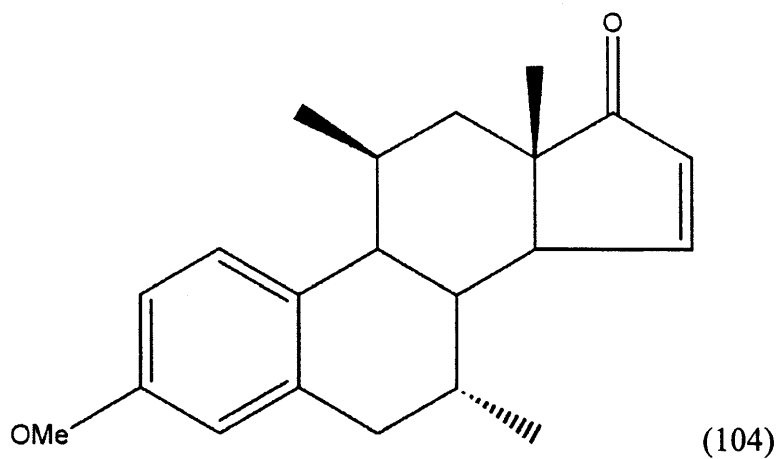
を提供する工程と、

(c) 化合物 1 0 3 を脱水素化し、化合物 1 0 4

【0 0 7 5】

【化 2 9】

40



50

【0 0 7 6】

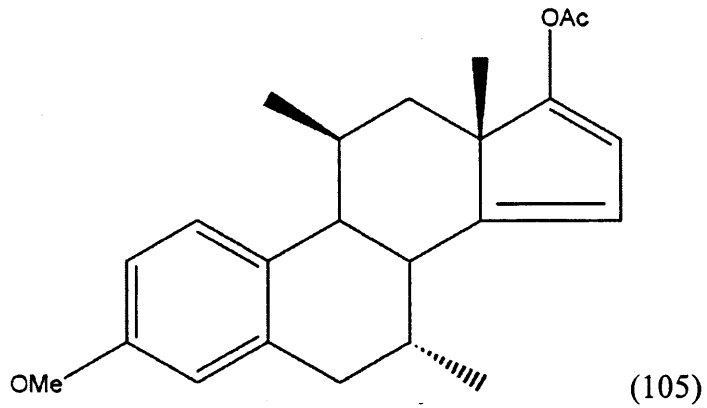
50

を提供する工程と、

(d) 化合物 104 をエノールアセチル化し、化合物 105

【0077】

【化30】



10

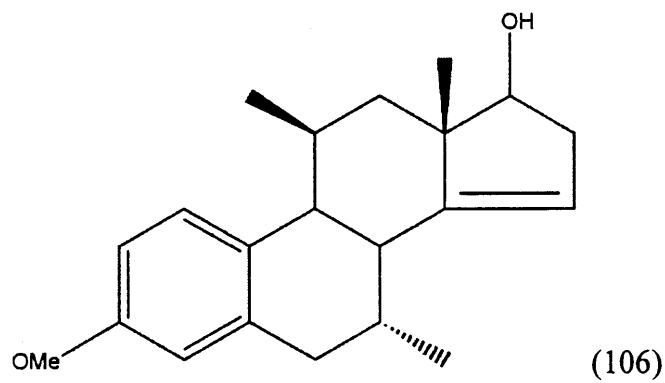
【0078】

を提供する工程と、

(e) 化合物 105 を還元し、加水分解して、化合物 106

【0079】

【化31】



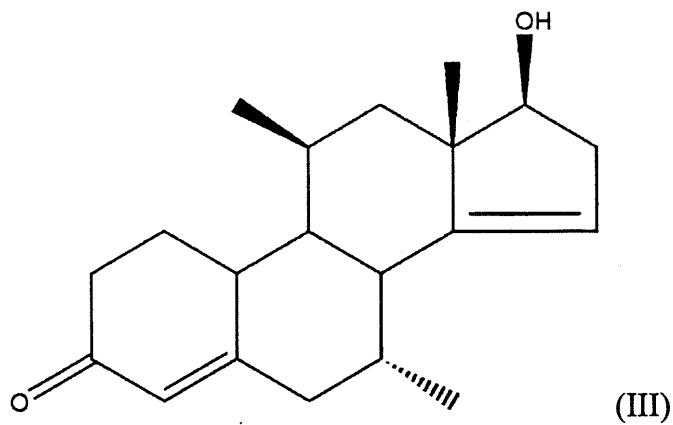
30

を提供する工程と、

(f) 化合物 106 を還元し、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー
4, 14-ジエン-3-オン (化合物 III)

【0080】

【化32】



40

50

【0081】

を提供する工程とを含む。

【0082】

前述のプロセスは、任意の適切な手段によって化合物 I I I をエステル化し、その 17 エステル、好ましくは、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー 4, 14 -ジエン-3 -オン・17 -ウンデカノエート (化合物 I V) 及び 7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー 4, 14 -ジエン-3 -オン・17 β -4 -n -ブチルシクロヘキサンカルボキシレート (化合物 V) を提供する工程をさらに含む。

【0083】

上記合成経路の間に形成される 1 つ以上の中間体もまた、本発明の一部と考えられ、特にそれらの中間体の好適な結晶形態はそうである。更に、中間体の比較的高い収量及び／又は純度などの利点を提供する、いくつかのプロセス工程及びそれらの組み合わせは、本発明の更なる局面を構成する。本発明の他の局面は、これら活性剤の結晶形態を意図する。

【0084】

医薬として許容される担体は、必要のある患者への活性剤の投与を容易にするために、有利には各活性剤と組合わせる。錠剤、カプセル、カプレット及びソフトゲルキャップ (油性担体を有する) などの経口及びバツカル投与形態のための適切な担体は、周知であり、活性剤と組合わせて使用されう。好ましくは、該活性剤の経口投与製剤は、油性担体を含み、ソフトゲルキャップの形態で提供される。なぜなら、この製剤は、経口投与時該活性剤の有利な性質を高めることが知見されたからである。油性担体を提供するために使用されう油性物質の例は、植物油、例えば、オリーブ油、ベニバナ油、コーン油、ヒマワリ油、綿実油、ツバキ油、米ヌカ油、大豆油、ゴマ油、小麦胚種油、ココナッツ油、ピーナッツ油、ナタネ油など、魚油、例えば、イカ油、タラ油など、肝油、例えば、サメ肝油、タラ肝油など、脂肪層油、例えば、アザラシ油、シロナガスクジラ油など、貝油、例えば、アワビ油、カキ油など、医薬油性物質、例えば、ヒマシ油、脂肪酸グリセライド、ビタミン E、ビタミン A、ビタミン K など、ポリエチレングリコールなど、及びそれらの混合物を含むが、それらに限定されない。

【0085】

非経口投与の場合、本明細書記載の本発明の利点を維持する如何なるタイプの担体でも使用しう。しかし、好ましくは、そして上記のように、ブシクレート、ウンデカノエート、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー 4, 14 -ジエン-3 -オン及び／又はその結晶性 17 エステルは、注射に適切な水性担体中に懸濁される。水性担体の水成分は、重量パーセントベースで、少なくともその半分、好ましくは、水性担体の少なくとも約 80 重量%、より好ましくは、水性担体の少なくとも約 90 重量%を構成すべきである。好適な非経口製剤の例は、水性担体約 1 m l 中に懸濁された活性剤を 300 m g まで含むものである。例示的な水性担体は、1 g ベンジルアルコール、0.5 g ナトリウム・カルボキシエチルセルロース 50、0.376 g リン酸水素二ナトリウム二水和物、1.495 g リン酸二水素ナトリウム二水和物を混合し、水性担体の容積を 100 m l までにするように注射用水 (W F I) を加えて製造しう。

【0086】

注射剤として処方されるとき、活性剤は、任意の適切な形態 (例えば、再構成のための凍結乾燥品、乾燥粉末、すぐに使える液体) で、任意の適切な容器 (例えば、バイアル、前充填シリンジ) などで、提供されう。

【0087】

活性剤はまた、経皮的に投与しう。経皮的送達デバイスは周知である。例示的な経皮デバイスは、米国特許第 5,635,203 号及び同第 6,024,976 号に記載されている。経皮的送達デバイスを使用するとき、治療のためにデバイスに含まれる活性剤の量は、本明細書記載の如く、非経口投与量の約 5 % ~ 約 25 %、好ましくは、その投与量の約 10 % ~ 約 20 % の範囲であるべきである。

10

20

30

40

50

【0088】

以下の実施例を、本発明の更なる例示として提供するが、本発明をいかなる面でも限定するものとは解釈されるべきではない。

【0089】

実施例 1

本実施例は、経口投与したときの、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート (CDB-4386A)、その遊離アルコール (CDB-1321D)、テストステロン・ブシクレート (CDB-1781V-1)、メチルテストステロン (CDB-110)、テストステロン (CDB-111C) 及びテストステロン・エナンテート (CDB-112a) のアンドロゲン効果のデータを提供する。

10

【0090】

未成熟 (約 21 日齢) Sprague-Dawley ラットを麻酔下精巣摘出し、試験を受ける活性剤の各投与量レベルに対し 10 匹の動物の群に無作為に割り振った。各活性剤を、10% エタノール/ゴマ油に溶解し、精巣摘出の日に始まる 7 日間毎日、胃管栄養 (経口) によって投与した。動物を最後の投与 24 時間後に供死し、腹部前立腺及び精嚢を切り出し、脂肪と結合組織を取り除いて、湿った濾紙にプロットし、0.1 mg 近くまで重量を測った。例えば、Hershberger, L. ら, Myotrophic Activity of 19-nortestosterone And Other Steroids Determined By Modified Levator And Muscle Method, Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 83,175-180(1953)を参照。PROPHET データマネージメントシステムを用いる通常の方法によって回帰分析を行った。例えば、Bliss, C., The Statistics of Bioassay (Academic Press, New York, 1952); Hollister, C., Nucleic Acids Res. 16,1873-75(1988)を参照。腹部前立腺重量を終点として使用した。なぜなら、それはアンドロゲン刺激に対し感受性のある器官であるからである。

20

【0091】

この研究から得たデータを、図 3 及び図 4 でグラフ形態で示す。このデータは、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの経口アンドロゲン活性が、メチルテストステロンの約 4 倍 (3.77 倍、95% 信頼区間で 2.25-6.33) 及び遊離アルコール (1321D) とテストステロン・ブシクレート (1781V-1) の少なくとも 4 倍強力であることを示す。 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートはまた、経口投与されたテストステロンそれ自体 (111-C) 又はテストステロン・エナンテート (112a) よりも約 10-100 倍強力である。

30

【0092】

実施例 2

本実施例は、非経口で投与した (皮下注射によって) ときの、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの遊離アルコール (CDB-1321D)、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの 11α -メチルアナログ (CDB-4386)、テストステロン・ブシクレート (CDB-1781a, -1781V2) 及びテストステロン・エナンテート (CDB-112E) と比べての 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート (CDB-4386A) の活性の持続を示すデータを提供する。

40

【0093】

未成熟 (約 21 日齢) Sprague-Dawley ラットを麻酔下精巣摘出し、試験を受ける活性剤の各投与量レベルに対し 10 匹の動物の群に無作為に割り振った。精巣摘出の日に始まる 7 日間毎日、皮下注射によって各活性剤を投与した。動物を最後の投与 24 時間後に供死し、腹部前立腺及び精嚢を切り出し、脂肪と結合組織を取り除いて、湿った濾紙にプロットし、0.1 mg 近くまで重量を測った。PROPHET データマネージメントシステムを用いる通常の方法によって回帰分析を行った。腹部前立腺重量を終点として使用した。なぜなら、それはアンドロゲン刺激に対し感受性のある器官であるからである。

50

【0094】

テストステロン・エナンテートを除いて、各活性剤を、2つの異なる担体中に処方した：(1) 水性懸濁液及び(2) ゴマ油中。テストステロン・エナンテートは、ゴマ油担体のみを用いて処方した。なぜなら、室温でそれは、液体として存在し、それ故、水性懸濁液として処方できなかったからである。

【0095】

水性懸濁液を提供するために使用した担体は以下のように処方した：1 g ベンジルアルコール、0.5 g ナトリウム・カルボキシエチルセルロース 50、0.376 g リン酸水素二ナトリウム二水和物、1.495 g リン酸二水素ナトリウム二水和物。担体の容積を100 ml までにするように注射用水(WFI)を加える。

10

【0096】

各製剤を、0.6 mg / 0.2 ml の濃度で製造した。更なる比較データを得るために、テストステロン・ブシクレートを、より高い投与量(1.0 mg / 0.2 ml)で水性懸濁液中に処方した。

【0097】

図5にグラフ的に示す結果は、他のアンドロゲンエステルと比較して、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート(CDB-4386A)の予期せざる活性を実証する。同じ量を投与したとき、特に7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートを水性懸濁液として処方したとき、比較のエステルによって示される活性をはるかに超える、効果と持続の両方における活性を、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートは示す。化学構造の観点から7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートに"近い"と見られうるCDB-4386でさえ、その活性は、それにも係わらず、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートと比較して相対的に低い活性を示す。

20

【0098】

更に、テストステロン・ブシクレート(1.0 mg)のより高い投与量の効果と長期間活性の両方は、水性懸濁液の7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート(0.6 mg)のより低い投与量によって提供されるものよりも有意に小さかった。

30

【0099】

実施例3

本実施例は、テストステロン及びその誘導体の相対的アンドロゲン活性を示す。

【0100】

未成熟(約21日齢) Sprague-Dawleyラットを麻酔下精巣摘出し、試験を受ける活性剤の各投与量レベルに対し10匹の動物の群に無作為に割り振った。各活性剤を、10%エタノール/ゴマ油に溶解し、精巣摘出の日が始まる7日間毎日、胃管栄養(経口)又は皮下注射によって投与した。動物を最後の投与24時間後に供死し、腹部前立腺及び精嚢を切り出し、脂肪と結合組織を取り除いて、湿った濾紙にブロットし、0.1 mg 近くまで重量を測った。PROPHETデータマネージメントシステムを用いる通常の方法によって回帰分析を行った。腹部前立腺重量を終点として使用した。なぜなら、それは、アンドロゲン刺激に対し感受性のある器官であるからである。

40

【0101】

図6及び図7は、活性剤のアンドロゲンアッセイのグラフ表示である。各データポイントは、各投与量レベルの各前立腺重量の平均(n=10)と平均の標準誤差(SEM)を表す。

【0102】

データから、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート(CDB-4386A)は、現在の経口標準品であるメチルテストステロン(CDB-110)の経口活性の殆ど4倍(3.77倍、95% C.I. で、2.3-

50

6. 3) を示した。しかし、皮下投与後、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートは、テストステロン (CDB-111C) の活性のほんの 0.4 倍を示した (0.4 倍、95% C. I. で 0.2-0.6)。経口での知見は予期せざるものであった。なぜなら、テストステロン及びそのエステルは、経口投与時低い活性しか示さないからである。

【0103】

皮下投与時の比較的弱い活性はまた、実施例 5 の 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの長く作用する活性での結果の観点で予期せざるものであった。一方、テストステロンは、皮下注射後、活性の予期されたレベルを示した。皮下投与後、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの 11α -メチルアナログ (CDB-4386、CDB-4415) の弱い活性は、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート (CDB-4386A) 分子の立体コンフィギュレーションの重要性を示す。

10

【0104】

如何なる特定の理論にも縛られることを望まないが、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの経口活性は、消化管での分解及び／又は肝臓による急速な代謝に対するその抵抗性によるものでありうる。 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの親油性は、該活性剤の胸部リンパへの吸収を可能とし、それによって、門脈系へ直接入ることと肝臓による代謝とを避けることも可能である。

20

【0105】

更に、皮下投与のもとでの 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートによって経験される活性の欠如は、比較的短い 7 日間投与期間にわたって注射部位から該活性剤の遅い放出、及び恐らく代謝を反映しているかもしれない。しかし、この同じ性質は、水性ビヒクル中での非経口投与後の 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートに長く作用する活性をもたらす。

【0106】

上記に加え、対応するエステルの皮下投与後、幾つかの遊離アルコールのアンドロゲン効果及びアンドロゲンレセプターへの相対的結合親和性も測定した。結果を、以下の表に示す。

30

【0107】

【表 1】

エステル化合物		対応するアルコールの活性	
化合物 I D	融点 (°C)	相対的結合親和性 ¹	アンドロゲン効果 ²
A	68-69	91	8.1 ³
B	129-130	データ無	1.2
C	油状	148	61.1
D	108	データ無	36.4-61.7 ³
E	99-100	1	データ無
F	130-132	82	19.3
G	134-136	28	1.0 (割当)

¹ ラット前立腺から；メチルトリエノロン=100%（アンドロゲン効果=5.0）に対して。

² 皮下投与後、腹部前立腺重量アッセイ。

³ 1つ以上の有意性試験（ $p < 0.05$ ）をパスしなかった。

⁴ 対照化合物

10

20

30

40

50

【0108】

A：7 α -メチル-19-ノルテストステロン-17 β -ブシクレート

B：7 α -メチル-5 α -ジヒドロ-19-ノルテストステロン-17 β -ブシクレート

C：7 α -メチル-14-デヒドロテストステロン-17 β -ブシクレート

D：7 α -メチル-D-ホモテストステロン-17 β -ブシクレート

E：7 α , 11 α -ジメチル-19-ノルテストステロン-17 β -ブシクレート

F：7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート（CDB-4386A）

G：テストステロン・ブシクレート

【0109】

上記データは、特定のアンドロゲンブシクレートエステル（7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート、CDB-4386Aなど）の活性は、その対応する遊離アルコールのアンドロゲン活性ベースでは予測できないことを示す。より詳細には、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの優れた活性は、このデータからは予測できなかった。

【0110】

実施例4

本実施例は、比較的長時間にわたって、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートを含む種々のテストステロンエステルの相対的活性を更に説明する。

【0111】

未成熟（約21日齢）Sprague-Dawleyラットを麻酔下精巣摘出し、無作為に40匹以上の群に割り振った。動物は、精巣摘出の日に水性懸濁担体及び／又は油性担体（10%エタノール／90%ゴマ油又はオレイン酸エチル）の0.2ml中各エステル0.6mgの単回皮下注射を受けた。エステルが室温で固体ではない場合、10%エタノール／ゴマ油又はオレイン酸エチルを担体として用いた。本実施例では、水性懸濁液を提供するために用いた担体は、以下のように処方した：1gベンジルアルコール、0.5gナトリウム・カルボキシエチルセルロース50、0.376gリン酸水素二ナトリウム二水和物、1.495gリン酸二水素ナトリウム二水和物。担体の容積を100mlまでにするように注射用水（WFI）を加える。

【0112】

各群から5匹の動物を、1週間又は2週間の間隔で供死し、腹部前立腺及び精嚢を切り出し、脂肪と結合組織を取り除いて、湿った濾紙にブロットし、0.1mg近くまで重量を測った。

【0113】

腹部前立腺重量を終点として使用した。なぜなら、それは、アンドロゲン刺激に対し感受性のある器官であるからである。前に特定したPROPHETデータマネージメントシステムを用いる通常の方法によって回帰分析を行った。

【0114】

図8及び図9は、活性剤のアンドロゲンアッセイのグラフ表示である。各データポイントは、各投与量レベルの各前立腺重量の平均 ($n=10$) 及び平均の標準誤差 (SEM) を示す。

10

【0115】

図8は、油性担体及び水性担体中の両方における7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート (CDB-4386A)、両方の担体中のその11 α -メチルアナログ (CDB-4386)、及び油性担体中のテストステロン・エナンテート (CDB-112E) の皮下投与後、10週間期間にわたって1週間の間隔での腹部前立腺重量のグラフである。水性ビヒクル中の7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートは、腹部前立腺重量の最も劇的な増大及び維持を示した。曲線下面積 (AUC、台形公式によって計算した) は、ゴ

20

【0116】

図9は、幾つかの異なるブシクレート・エステル、即ち7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート (CDB-4386A)、7 α -メチル-14-デヒドロ-19-ノルテストステロン-17 β -ブシクレート (CDB-4327A)、7 α -メチル-19-ノルテストステロン-17 β -ブシクレート (CDB-4288)、7 α -メチル-16-デヒドロ-D-ホモ-19-ノルテストステロン-17 β -ブシクレート (CDB-4318) 及び7 α -メチル-5 α -ジヒドロ-19-ノルテストステロン-17 β -ブシクレート (CDB-4289) の投与後20週間で、種々の時間間隔での腹部前立腺重量のグラフである。7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート以外の全てのエステルは油性担体中で投与された。なぜなら、それらは、室温で固体として存在しないか又は低融点を有するからである。水性担体中に懸濁された7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートは、このパラメーターが計算された10週

30

40

【0117】

検死で動物から採った血清サンプルは、遊離アルコール (7 α , 11 β -ジメチル-19-ノルテストステロン) の存在を示し、それは、10週の観察期間にわたって時間と共に減少した。結果を図10に提供する。水性担体中に懸濁した7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートは、遊離アルコールの最高

50

レベルを提供し、10週の観察期間にわたってこれらの相対的に高いレベルを維持した。

【0118】

実施例6

本実施例は、7 α ，11 β －ジメチル－17 β －ヒドロキシ－4－エストレン－3－オン・ブシクレート（化合物1）を合成するための好適なプロセスを記載する。図11を参照しうる。

【0119】

A. 7 α －メチルエストラ－4，9－ジエン－3，17－ジオン（化合物2）の製造
逆プラスチック漏斗を通し窒素フラッシュの下、五フッ化アンチモン（110 mL，5.79 mol）をテフロンジャーに計って入れた。4℃に冷却したフッ化水素（436 mL，21.8 mol）を、最初にテフロン分離漏斗に集め、次いで非常に注意して、窒素フラッシュ下、反応容器に加えた。急速な混合を確実にすることを失敗すると爆発が起こりうる。混合液を攪拌しながら、それを0℃まで20分間冷却した。7 α －メチルエストラ－3，17－ジエン－2－オン・メチルエステル（化合物1，25.0 g，83.8 mmol）を、窒素下注意深く加えた。反応系を0℃で2.5時間攪拌し、その後、それを、飽和炭酸カリウム（300 mL，900 g／1000 mL）と水との混合液を含むプラスチックビーカーにゆっくりと注いだ。pHを約8に調整するために、更なる炭酸カリウムを使用した。次いで、この混合液を塩化メチレンで抽出し（3回）、有機部を水とブラインで洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空除去し、粗油状物24.8 gを得た。この粗物質は化合物2と異性体副生成物4，6－ジエン－ジオン－3，20（化合物3）を2：1の比で含む。それ故、粗物質を、CH₂Cl₂中3%アセトンで溶出するシリカゲル（63－200メッシュ）のドライカラムクロマトグラフィーに供した。これは、所望の生成物（化合物2）15 gを含むセグメントを与えた。抽出後、溶媒のエバポレーション、続いてエーテルによる粉碎によって、収率38.8%で、化合物2を9.24 g得た。この物質からの母液を、カラムの他のプリンシプル(principle)部と混合し、同じ条件を用いて再クロマトを行った。セグメントの粉碎により、所望の生成物（化合物2）を更に0.19 g得た。全量は、収率39.6%で9.43 gであった。m.p. 204-205℃. (Lit. m.p. = (8). FRIR (KBr, 拡散反射) : $\nu_{\max}$ 3454, 3282, 3030, 2968, 2928, 2902, 1737, 1652, 1600及び1580 cm⁻¹. NMR (¹H, CDCl₃) δ 0.859 (d, 3H, J=3.5Hz), C7 α -CH₃), 1.001 (s, 3H, C18-CH₃)及び5.726 (s, 1H, C4-CH). NMR (¹³C, CDCl₃) δ 12.641, 21.835, 24.885, 25.576, 28.021, 30.626, 35.621, 36.893, 39.416, 42.4779, 45.966, 123.259 (C-4), 126.081 (C-10)m 140.295 (C-9), 154.572 (C-5), 199.052 (C-3)及び219.633 (C-17).

【0120】

B. 3，3－エチレンジオキシ－7 α －メチル－17 β －ヒドロキシエストラ－5（10），9（11）－ジエン（化合物4）の製造
ジオン（化合物2，10.0 g，35.16 mmol）のTHF（500 mL）溶液を0℃に冷却し、水素化トリ－tert－ブトキシアルミニウムリチウムのTHF溶液（1.0 M／THF，40.0 mL，8.9 mmol）で滴下処理した。混合液を0℃で2時間攪拌した。EtOAc（10.0 mL）を加え、溶媒の大部分を真空除去した。残渣を冷0.1 N HClで希釈し、水性混合液をEtOAcで抽出した（3回）。EtOAc層を水とブラインで洗浄し、一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションし、安定な泡状物10.61 gを得た。次いで、該物質をベンゼン（1 L）に溶解した。エチレングリコール（10.0 mL）を加え、次いでp－トルエンスルホン酸（500 mg）を加えた。得られた混合液を加熱還流しつつ、Dean-Starkトラップからベンゼン約500 mLを排出した。混合液を冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。ベンゼン溶液を水とブラインで洗浄した。水性洗浄液をEtOAcで抽出した（2回）。一緒にした有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションして、安定な泡状物12.61 gを得た。該物質をクロマトグラフし（CH₂Cl₂中5%アセトン）、ケタール（化合物4）を収率87%で10.05 g得た。NMR (CDCl₃) δ 0.725 (s, 3H, C18-CH₃)

), 0.727 (d, 3H, J=7.2Hz, C7 α -CH₃), 3.777 (t, 1H, J=8.7Hz, C17 α -CH), 3.979 (m, 4H, 3-ケタール)及び5.638 (m, 1H, C11=CH). MS (EI) m/z : 相対強度: 330 (M⁺).

【0121】

C. 3, 3-エチレンジオキシ-7 α -メチル-5 α , 10 α -エポキシ-17 β -ヒドロキシエストラ-9 (11) エン (化合物5) の製造

CH₂Cl₂ (150 mL) 中のヘキサフルオロアセトン (30.0 g, 136.2 mmol) の溶液を、0℃に冷却した。激しく攪拌しながら、30%過酸化水素 (14.0 mL, 136.2 mmol) と固体のリン酸水素二ナトリウム (5.86 g, 41.30 mmol) を加えた。得られた混合液を0℃で1/2時間攪拌した。CH₂Cl₂ (300 mL) 中のケタール (化合物4, 15.0 g, 45.39 mmol) の溶液を加え、混合液を4℃で24時間攪拌した。次いで、混合液を10%亜硫酸ナトリウム溶液で希釈し、次いでCH₂Cl₂で抽出した (3回)。抽出液を水とブラインで洗浄し、一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションして、化合物5を16.26 g得た。この物質は、更に精製せずに次の反応で使用した。NMR (CDCl₃) δ 0.725 (s, 3H, C18-CH₃), 0.762 (d, 3H, J=7.2Hz, C7 α -CH₃), 3.758 (t, 1H, J=8.7Hz, C17 α -CH), 3.895 (d, 4H, 3-ケタール)及び6.00 (m, 1H, C11=CH).

【0122】

D. 3, 3-エチレンジオキシ-7 α , 11 β -ジメチル-5 α , 17 β -ジヒドロキシエストラ-9-エン (化合物6) の製造

メチルマグネシウムブロミド (1.4 M THF/トルエン, 210 mL, 295 mmol) の溶液をTHF (150 mL) に加え、塩化銅 (I) (2.92 g, 29.5 mmol) を加えた。室温で1/2時間攪拌後、THF (450 mL) 中のエポキシド (化合物5, 16.26 g, 46.99 mmol) の溶液を5分かけて滴下した。混合液を室温で3時間攪拌した。混合液を飽和塩化アンモニウム溶液で希釈し、1/2時間、混合液中に空気をバブリングし、Cu (I) をCu (II) に酸化した。水性混合液をエーテルで抽出した (3回)。エーテル抽出液を水とブラインで洗浄し、一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションして、黄色半固体16.70 gを得た。該物質をエーテルで粉砕し、固体を濾過して、グリニャール生成物の混合物 (7 α , 11 α -ジメチル及び7 α , 11 β -ジメチル、それぞれ化合物6a及び6bと命名) 8.86 gを得た。濾液のエバポレーションにより、安定な泡状物7.4 gを得た。全量は、定量収量で16.26 gであった。

【0123】

E. 異性体化合物7b及び7a (約3/7混合物として) への化合物6a及び6bの混合物の加水分解

上記工程Dからの固体 (化合物6a及び6bを含む; 16.26 g, 54.2 mmol) を、酢酸/THF/水 (3:1:1, 500 mL) に溶解し、2時間加熱還流した。溶媒を真空でエバポレーションして、混合液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。次いで、混合液をCH₂Cl₂で抽出した。CH₂Cl₂抽出液を水、ブラインで洗浄し、一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションして、7.45 gを得た。該物質をクロマトグラフし (10%アセトン/塩化メチレン)、化合物7a及び7b (それぞれ7 α , 11 α -ジメチル及び7 α , 11 β -ジメチル) を5.12 g得た。工程Dで得られた泡状物を同じように処理し、クロマトグラフィー後、化合物7a及び7bを更に2.73 g得た。全量は、収率45.9%で7.85 gであった。NMR (CDCl₃) δ 0.747 (d, 3H, J=7Hz, C7 α -CH₃), 0.780 (s, 3H, 化合物6bのC18-CH₃), 0.963 (s, 3H, 化合物6aのC18-CH₃), 1.077 (d, 3H, J=7Hz, C11 α -CH₃), 1.173 (d, 3H, J=7Hz, C11 β -CH₃), 及び3.770 (t, 1H, J=8.7Hz, C17 α -CH).

【0124】

F. 3, 3-エチレンジオキシ-7 α , 11-ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラ-5 (10), 9 (11)-ジエン (化合物8) の製造

ベンゼン (500 mL) 中の化合物7a/7b (2.0 g, 6.65 mmol) の溶液を

、エチレングリコール（5.0 mL）とp-トルエンスルホン酸（250 mg）で処理した。混合液を、水の共沸除去を伴いながら還流加熱した。溶媒約250 mLを蒸留除去した。混合液を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。混合液をEtOAcで抽出した。EtOAc抽出液を水とブラインで洗浄し、一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションして、収率93.9%で安定な泡状物2.15 gを得た。該物質はTLCで均一で、出発物質より極性ではなかった。NMR (CDCl₃) δ 0.716 (s, 3H, C18-CH₃), 0.725 (d, 3H, J=7.2Hz, C7α-CH₃), 1.801 (br s, 3H, C11-CH₃), 3.755 (t, 1H, J=8.7, C17α-CH) 及び4.003 (m, 4H, 3-ケタール)。

【0125】

G. 化合物8の加水分解経路による7α, 11β-ジメチル-17β-ヒドロキシエストラー4, 9-ジエン-3-オン（化合物7b/7a, 約10/1）の製造 10

ケタール（化合物8, 2.15 g, 6.24 mmol）をメタノール（200 mL）に溶解し、10% HClを10.0 mL加えた。溶液を18時間還流加熱した。溶媒を真空でエバポレーションし、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。水性混合液をCH₂Cl₂で抽出した。塩化メチレン抽出液を水とブラインで洗浄し、一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションして、安定な泡状物1.89 gを得た。該物質をクロマトグラフし（CH₂Cl₂中10%アセトン）、収率50.8%で7α, 11β-ジメチル化合物（化合物7b）950 mgを得た。また、化合物7a/7b混合物703 mgが単離され、ケタール化と平衡プロセスへ再び供され、更なる物質を得た。化合物7b: NMR (CDCl₃) δ 0.790 (d, 3H, J=7.2Hz, C7α-CH₃), 0.963 (s, 3H, C18-CH₃), 1.172 (d, 3H, C11β-CH₃), 3.186 (m, 5ライン, 1H, C11α-CH), 3.661 (t, 1H, J=8.7Hz, C17α-CH) 及び5.702 (s, 1H, C4-CH)。 20

【0126】

H. 7α, 11β-ジメチル-17β-ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン（化合物10）の製造

小片に切断されたリチウムワイヤー（253 mg, 36.45 mmol）を、（ナトリウムから）再蒸留したアンモニア（300 mL）に加え、1/2時間、混合液をアンモニア還流（-35℃）しながら攪拌した。混合液を-78℃に冷却し、THF（300 mL）中のジエノン（化合物7b, 3.65 g, 12.15 mmol）の溶液とt-ブタノール（1.16 mL, 12.15 mmol）を滴下した。添加が完了したら、反応液を15分攪拌し、過剰のリチウムをイソブレン（約1.0 mL）の添加によって破壊し、最後に、固体塩化アンモニウム（15 g）の添加でクエンチした。アンモニアをアルゴンガス下エバポレーションし、混合液を0.1 Nリン酸緩衝液 pH=7.0で希釈した。混合液をエーテルで抽出した。エーテル抽出物を水とブラインで洗浄し、一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションして、定量収量で淡黄色固体として化合物9を3.83 g得た。該物質はTLCで均一であり、更に精製せず以下の反応でを使用した。NMR (CDCl₃) δ 0.812 (d, 3H, J=7.2Hz, C7α-CH₃), 0.877 (s, 3H, C18-CH₃), 0.903 (d, 3H, J=7.2 Hz, C11β-CH₃), 2.754 (br q, 2H, C4-CH₂-), 及び3.660 (t, 1H, J=8.8Hz, C17α-CH)。 30

【0127】

上記で製造された物質をメタノール（400 mL）に溶解し、10% HCl（20 mL）を加え、混合液を3時間加熱還流した。溶媒をエバポレーションし、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。混合液をCH₂Cl₂で抽出した。塩化メチレン抽出液を水とブラインで洗浄し、一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションして、安定な泡状物3.81 gを得た。該物質をクロマトグラフし（CH₂Cl₂中10%アセトン）、収率96.5%で化合物10を3.54 g得た。該物質を、エーテル/ヘキサンから再結晶し、収率86%で細かな白色針状結晶として化合物10を3.14 g得た。融点=155-157℃。流速1 mL/分及びλ=240 nmで、50%水性CH₃CNで溶出するNovaPak C₁₈カラムでの逆相HPLCによる分析は、この物質が99%超の純度を有することを示した。FTIR (KBr, 拡散反射): ν_{max} 3470, 2950, 1663及び1622 cm⁻¹。NMR 40

(CDCl₃) δ 0.770 (d, 3H, J=7.2Hz, C7 α -CH₃), 0.886 (s, 3H, C18-CH₃), 1.075 (d, 3H, J=7.2Hz, C11 β -CH₃), 3.626 (t, 1H, J=8.7Hz, C17 α -CH)及び5.849 (br s, 1H, C4-CH). MS (EI) m/z 相対強度: 302 (M⁺). C₂₀H₃₀O₂の分析計算値: C, 79.42, H, 10.00. 実測値: C, 79.18; H, 10.00.

【0128】

H. 7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・17 β -トランス-4-n-ブチルシクロヘキサン・カルボキシレート (化合物I) の製造
ベンゼン (10 mL) に溶解したトランス-4-n-ブチルシクロヘキサンカルボン酸クロリド (化合物11, 2.25 g, 110 mmol) を、ベンゼン (100 mL) とピリジン (5.0 mL) の混合物中の7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン (化合物10, 608 mg, 2 mmol) の溶液に加えた。混合液を室温で一晩攪拌した。混合液を氷浴で冷却し、1.0 N水酸化ナトリウム溶液で希釈した。水性混合液をエーテルで抽出した。エーテル抽出液を、1.0 N水酸化ナトリウム溶液 (2回)、水及びブラインで洗浄した。一緒にした有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒をエバポレーションして、半固体1.72 gを得た。ヘキサンからの該物質 (化合物I) の再結晶により、収率82%で白色粉末765 mgを得た。融点=130-132 °C。流速1.25 mL/分及び λ =240 nmで、CH₃CNで溶出するNovaPak C₁₈カラムでの逆相HPLCによる分析は、化合物Iが99%超の純度であることを示した。FTIR (KBr, 拡散反射) $\nu_{\max}$ 2933, 1726, 1669及び1621cm⁻¹. MR (CDCl₃) δ 0.779 (d, 3H, J=7.2Hz, C7 α -CH₃), 0.886 (t, 3H, n-ブチル CH₃), 0.923 (s, 3H, C18-CH₃), 1.057 (d, 3H, J=7.2Hz, C11 β -CH₃), 4.545 (t, 1H, J=8.7Hz, C17 α -CH)及び5.848 (br s, 1H, C4-CH). MS (EI) m/z 相対強度: 468 (M⁺, 6.9), 358 (65.3), 302 (12.5), 284 (20.8), 269 (6.9), 259 (12.5), 174 (62.5), 159 (26.5), 147 (19.4), 139 (25.0), 119 (18.1), 110 (75.0), 105 (8.1), 97 (36.1), 83 (100), 69 (38.9)及び55 (58.3).

【0129】

実施例7

本実施例は、皮下注射を介して投与したとき、メチルテストステロン (CDB-111C) に比較してのウンデカノエート (CDB-4521A) のアンドロゲン効果に関するデータを提供する。

【0130】

未成熟 (約21日齢) Sprague-Dawleyラットを麻酔下精巣摘出し、試験を受ける活性剤の各投与量レベルに対し10匹の動物の群に無作為に割り振った。各活性剤を、10%エタノール/ゴマ油に溶解し、精巣摘出の日に始まる7日間毎日、皮下注射によって投与した。動物を最後の投与24時間後に供死し、腹部前立腺及び精嚢を切り出し、脂肪と結合組織を取り除いて、湿った濾紙にブロットし、0.1 mg近くまで重量を測った。例えば、Hershberger, L.ら, Myotrophic Activity of 19-nortestosterone And Other Steroids Determined By Modified Levator And Muscle Method, Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 83, 175-180 (1953) を参照。PROPHETデータマネージメントシステムを用いる通常の方法によって回帰分析を行った。例えば、Bliss, C., The Statistics of Bioassay (Academic Press, New York, 1952); Hollister, C., Nucleic Acids Res. 16, 1873-75 (1988) を参照。腹部前立腺重量を終点として使用した。なぜなら、それは、アンドロゲン刺激に対し感受性のある器官であるからである。

【0131】

この研究から得たデータを、図13にグラフ形態で示す。このデータは、油性担体中で投与したとき、ウンデカノエート (CDB-4521A) の皮下アンドロゲン活性は、テストステロンのものの約半分 (0.52倍、95%信頼区間で、0.29-0.93) であることを示す。ウンデカノエートを水性担体中で投与したときに得られた結果と比較した場合、このデータは驚くべきものであった。

【0132】

10

20

30

40

50

実施例 8

本実施例は、油性担体又は水性担体中で経口投与したときの、ウンデカノエート（C D B - 4 5 2 1）及びメチルテストステロン（C D B - 1 1 0）のアンドロゲン効果に関するデータを提供する。

【0133】

未成熟（約 2 1 日齢）Sprague-Dawleyラットを麻酔下精巣摘出し、試験を受ける活性剤の各投与量レベルに対して 1 0 匹の動物の群に無作為に割り振った。4 つの投与形態を調製した。最初の 2 つの形態は、1 0 % エタノール／ゴマ油中の各活性剤の溶液を構成した。第 3 と第 4 の投与形態は、水性担体中での各活性剤の懸濁液（実施例 2 に記載、上記）を構成した。次いで、これらの投与形態を、精巣摘出の日に始まる 7 日間毎日、動物群を分別するために胃管栄養（経口）によって投与した。各担体をまた、対照として動物群を分別するために投与した（単独）。動物を最後の投与 2 4 時間後に供死し、腹部前立腺及び精嚢を切り出し、脂肪と結合組織を取り除いて、湿った濾紙にブロットし、0. 1 m g 近くまで重量を測った。例えば、Hershberger, L. ら, Myotrophic Activity of 19-nortestosterone And Other Steroids Determined By Modified Levator And Muscle Method, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 83, 175-180 (1953) を参照。PROPHET データマネージメントシステムを用いる通常の方法によって回帰分析を行った。例えば、Bliss, C., The Statistics of Bioassay (Academic Press, New York, 1952); Hollister, C., Nucleic Acids Res. 16, 1873-75 (1988) を参照。腹部前立腺重量を終点として使用した。なぜなら、それは、アンドロゲン刺激に対し感受性のある器官であるからである。

10

20

【0134】

この研究から得たデータを、図 1 4 と図 4 にグラフ形態で示す。このデータは、油性担体中でのウンデカノエート（C D B - 4 5 2 1 A）の経口アンドロゲン活性は、同じ油性担体でのメチルテストステロンの約 2 倍（2. 3 6 倍、9 5 % 信頼区間で）強力であることを示す。対照的に、実施例 2、上記、に記載した水性担体中のウンデカノエートの経口投与は、同じ水性担体中のメチルテストステロンの効果とほぼ同じ効果（0. 9 5 倍、9 5 % 信頼区間で、0. 3 6 - 2. 5）を示した。

【0135】

実施例 9

本実施例は、比較的長期間にわたってテストステロン・エナンテート（C D B - 1 1 2 F）のものと較べた 7 α , 1 1 β - ジメチル - 1 7 β - ヒドロキシエストル - 4 - エン - 3 - オン・1 7 - ウンデカノエート（化合物 I I）の相対活性を更に説明する。

30

【0136】

未成熟（約 2 1 日齢）Sprague-Dawleyラットを麻酔下精巣摘出し、無作為に 4 0 匹以上の群に割り振った。動物は、精巣摘出の日に水性懸濁担体及び／又は油性担体（保存剤として 5 m g / m l クロロブタノールを含む 1 0 % エタノール／9 0 % ゴマ油、又はオレイン酸エチル）の 0. 2 m l 中ウンデカノエート 0. 6 m g の単回皮下注射を受けた。第 1 の標準として、1 0 % エタノール／ゴマ油又はオレイン酸エチル担体を用いて、第 2 の標準として、1 0 % エタノール／ゴマ油担体を用いて、エナンテートエステルを処方した。

【0137】

本実施例では、水性懸濁液を提供するために用いた担体は、以下のように処方した：1 g ベンジルアルコール、0. 5 g ナトリウム・カルボキシエチルセルロース 5 0、0. 3 7 6 g リン酸水素二ナトリウム二水和物、1. 4 9 5 g リン酸二水素ナトリウム二水和物。担体の容積を 1 0 0 m l までにするように注射用水（W F I）を加える。

40

【0138】

各群から 5 匹の動物を 1 週間又は 2 週間間隔で供死し、腹部前立腺及び精嚢を切り出し、脂肪と結合組織を取り除いて、湿った濾紙にブロットし、0. 1 m g 近くまで重量を測った。

【0139】

腹部前立腺重量を終点として使用した。なぜなら、それは、アンドロゲン刺激に対し感受

50

性のある器官であるからである。前に特定したPROPHETデータマネージメントシステムを用いる通常の方法によって回帰分析を行った。

【0140】

図15は、活性剤のアンドロゲンアッセイのグラフ表示である。各データポイントは、各製剤レベルの各前立腺重量の平均 ($n = 10$) と平均の標準誤差 (SEM) を表す。

【0141】

より詳細には、図15は、油性担体と水性担体の両方中でのウンデカノエート (CDB-4521)、油性担体中でのテストステロン・エナンテート (CDB-112F)、及び油性担体 (10%エタノール/ゴマ油) 単独の皮下投与後10週の期間にわたっての1週間間隔での腹部前立腺重量のグラフである。水性ビヒクル中のウンデカノエートは、腹部前立腺重量の最も劇的な増大と維持を示した。曲線下面積 (AUC、台形公式によって計算された) は、ウンデカノエートの場合 (1817mg-週) は、油性担体中のテストステロン・エナンテートの場合 (AUC 559mg-週) よりも約3倍大きかった。

10

【0142】

この実験は、予期せざる、そして望ましい長期間アンドロゲン活性を提供する、水性懸濁液形態でのウンデカノエートを提供する能力の重要性を強調する。この実験はまた、 C_{11} 置換基の立体コンフィギュレーションの重要性を強調する。

【0143】

実施例10

本実施例は、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・ 17 -ウンデカノエート (化合物II) を合成するための好適なプロセスを記載する。図16を参照しうる。

20

【0144】

実施例6に記載した化合物10の合成は完了した。その後、ウンデカノエートを、良好な収率で、白色粉末として化合物IIを提供するピリジン中ウンデカノイルクロリドによる化合物10の処理によって製造した。

【0145】

ベンゼン (20mL) とピリジン (2.0mL) の混合物中の 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン (化合物10, 252mg, 0.83mmol) の溶液を、ウンデカノイルクロリド (化合物12, 500mg, 2.44mmol) で処理した。混合液を室温で一晩攪拌した。次いで、混合液を氷浴で冷却し、冷0.1N水酸化ナトリウム溶液で希釈した。得られた水性混合液をエーテルで抽出した。エーテル抽出液を水とブラインで洗浄し、一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションして、油状物525mgを得た。該物質を、10%アセトン/ CH_2Cl_2 を用いてクロマトグラフし、油状物398mgを得た。該物質を冷ペンタンから再結晶し、収率94%で白色粉末として化合物IIを369.2mg得た。融点 = $62-64^\circ C$ 。流速 1.0mL/mm 及び $\lambda = 240nm$ で、 CH_3CN で溶出する NovaPak C_{18} カラムでの逆相HPLCによる分析は、化合物IIは少なくとも99.9%の純度を有することを示した。FTIR (KBr, 拡散反射): ν_{max} 2914, 1733, 1678及び1628 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.782 (d, 3H, $J = 7.2Hz$, $C7\alpha-CH_3$), 0.880 (t, 3H, $J = 9Hz$, $-(CH_2)_9CH_3$), 0.922 (s, 3H, $C18-CH_3$), 1.058 (d, 3H, $J = 7.2Hz$, $C11\beta-CH_3$), 4.565 (t, 1H, $J = 8.4Hz$, $C17\alpha-CH$) 及び 5.849 (s, 1H, $C4-CH=$). MS (EI) m/z (相対強度): 470 (M^+ , 100), 302 (60), 284 (78), 259 (67), 175 (89), 110 (69) 及び 55 (96). $C_{31}H_{50}O_3$ として分析計算値: C, 79.10; H, 10.70. 実測値: C, 79.33; H, 10.91.

30

40

【0146】

実施例11

本実施例は、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オン、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オン・ 17 -ウンデカノエート及び 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オン・ 17β -4- n -ブチルシクロヘキサンカルボ

50

キシレートを合成するための好適なプロセスを記載する。

【0147】

A. 化合物101から化合物102の製造

窒素フラッシュの下、化合物1 (4.44 g, 14.7 mmol) のピリジン (250 mL) / 無水酢酸 (25 mL) 溶液を24時間攪拌した。溶媒を真空でエバポレーションして、ピリジン残渣をヘプタンと3回同時エバポレーションすることによって除去して、収率100%で17-アセテート 5.05 g を白色粉末として得た。NMR(CDCl₃) δ 0.777 (d, 3H, J=7.2Hz, C7α-CH₃), 0.925 (s, 3H, C18-CH₃), 1.060 (d, 3H, J=7.5Hz, C11β-CH₃), 2.048 (s, 3H, C17β-Oac), 4.554 (t, 1H, J=8.1Hz, C17α-H) 及び 5.489 (s, 1H, C4-CH=).

10

【0148】

ケトアセテート (5.0 g, 14.50 mmol) のアセトニトリル (180 mL) 溶液を、臭化リチウム (1.26 g, 14.50 mmol) と臭化銅 (II) (6.48 g, 29.00 mmol) で処理した。この混合液を室温で2時間攪拌し、引き続いて、氷浴中で冷却した。反応物を冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を水とブラインで洗浄し、一緒にして、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションして5.91 g の粗フェノールアセテートを得た。クロマトグラフィー (ジクロロメタン中2%アセトンで溶出) によって、純粋なフェノールアセテートを白色固体として収率79%で3.96 g 得た。NMR(CDCl₃) δ 0.812 (d, 3J, J=7.2Hz, C7α-CH₃), 0.843 (d, 3H, J=7.3Hz, C11β-CH₃), 0.936 (s, 3H, C18-CH₃), 2.064 (s, 3H, C17β-Oac), 4.648 (t, 1H, J=8.03Hz, C17α-H), 6.521 (d, 1H, J=3Hz, C4-aromatic CH-), 6.637, (dd, 1H, J=8.4Hz, J'=3Hz, C2-aromatic CH-) 及び 7.032 (d, 1H, J=8.4Hz, C1-aromatic CH-).

20

【0149】

この物質 (3.96 g, 11.48 mmol) をメタノール (400 mL) に溶解し、過剰な水酸化カリウム (2.72 g, 48.57 mmol、水40 mL中) で処理した。この混合物を2時間加熱還流して、メタノールを真空でエバポレーションした。この物質を水に取り出し、HCl を添加してpHを1~2のレベルに調節した。この水性混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水とブラインで洗浄し、一緒にして、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションしてジオール (化合物102) を白色固体として収率95%で3.27 g 得た。FTIR (KBr, 拡散反射): $\nu_{\max}$ 3353, 3106, 2894, 1614, 1578, 1497 及び 1243 cm⁻¹. NMR (CDCl₃+tr. D₄MeOH) δ 0.804 (d, 3H, J=7.2Hz, C7α-CH₃), 0.856 (d, 3H, J=7.3Hz, C11β-CH₃), 0.888 (s, 3H, C-18-CH₃), 3.712 (t, 1H, J=8.03Hz, C17α-H), 6.521 (d, 1H, J=3Hz, C4-aromatic CH-), 6.636 (dd, 1H, J=8.4Hz, J'-3Hz, C2-aromatic CH-) 及び 7.011 (d, 1H, J=8.4Hz, C1-aromatic CH-).

30

【0150】

B. 化合物103の製造

化合物102 (3.27 g, 10.88 mmol) のTHF (200 mL) 溶液を水酸化リチウム (685 mg, 16.33 mmol) で処理し、次いで、硫酸ジメチル (1.14 mL, 11.97 mmol) を添加し、混合物を2時間加熱還流した。この混合物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過をして、濾液をエバポレーションした。残渣をエーテルに取り出し、水とブラインで洗浄した。エーテル溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションして、メチルエーテル (化合物103) を3.35 g 得た。この粗物質をアセトン (150 mL) に溶解し、氷浴で冷却した。Cr (IV) の橙色が持続するまで、冷溶液をジョーンズ試薬を滴下して処理した。混合物を冷水で希釈して、エーテルで抽出した。エーテル抽出物を水とブラインで洗浄して、一緒にして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションしてケトン白色固体として収率96%で3.28 g 得た。小サンプルをエーテル/ヘキサンから再結晶して、融点が121~123°Cの分析サンプルを得た。FTIR (KBr, 拡散反射): $\nu_{\max}$ 2962, 1736, 1612m 1573m 1500 及び 1048 cm⁻¹. NMR (CDCl₃) δ 0.847 (d, 6H, C7α-CH₃), C11β-CH₃), 1.061 (s, 3H, C18-CH₃), 3.077 (s, 3H, C3-OCH₃), 6.597 (d, 1H, J=3Hz, C4-aromatic CH-), 6.730 (dd, 1H,

40

50

$J=8.4\text{Hz}$, $J'=3\text{Hz}$, C2-aromatic CH-)及び7.093 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, C1-aromatic CH-). MS (EI) m/z (相対強度: 312 (M^+), 213, 200, 185, 174及び159. $C_{21}H_{28}O_2$ の分析計算値: C, 80.70; H, 9.00、実測値: C, 81.00; H, 9.20.

【0151】

C. 化合物104の製造

化合物103 (520 mg, 1.66 mmol) のTHF (10 mL) 溶液を10～12分かけて、 -78°C に15分間冷却しておいた2.0 Mのリチウムジイソプロピルアミド溶液 (1.66 mL, 3.33 mmol) に滴下して、トリエチルアミン (0.62 mL, 4.40 mmol) を加え、次いで、THF (1.0 M) 中のクロロトリメチルシラン (3.33 mL, 3.33 mmol) を添加した。反応混合物を、25分間室温になるまで放置し、その後、冷飽和重炭酸塩溶液で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を水とブラインで洗浄して、一緒にして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションして黄色油状物を収率99%で632 mg 得て (これは、薄層クロマトグラフィー (TLC) で均質であった)、さらなる精製は行わずに次の反応で用いた。

【0152】

このエノールトリメチルシリルエーテルをジクロロメタン (12 mL) 及びアセトニトリル (4.0 mL) に溶解し、酢酸パラジウム (395 mg, 1.76 mmol) を加えた。混合物を35～40℃で3時間攪拌した。溶媒を真空でエバポレーションして残渣をクロマトグラフィー (ジクロロメタン中2%アセトンで溶出) に供し、エノン (化合物104) を淡黄色固体として収率68%で352 mg 得るとともに、108 mg のケトン (化合物103) を回収した。化合物104の小サンプルをエーテル/ヘキサンから再結晶して、融点が135～136℃の分析サンプルを得た。FTIR (KBr, 拡散反射): ν_{max} 2989, 2958, 1707, 1609, 1573 及び 1497cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.917 (d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$, C7 α -CH₃), 0.984 (d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$, C11 β -CH₃), 1.236 (s, 3H, C-18-CH₃), 3.781 (s, 3H, C3-OCH₃), 6.058 (m, 1H, C16-CH=), 6.611 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$, C4=-aromatic CH-), 6.735 (dd, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, $J'=3\text{Hz}$, C2-aromatic CH-) 7.098 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, C1-aromatic CH-) 及び 7.585 (m, 1H, C15-CH=). MS (EI) m/z (相対強度) 310 (M^+), 295, 282, 267, 253, 239, 202, 189, 174 及び 159. $C_{21}H_{26}O_2$ の分析計算値: C, 81.30; H, 8.40、実測値: C, 81.13; H, 8.55.

【0153】

D. 化合物105の製造

エノン (化合物104) (1.41 g, 4.54 mmol) を酢酸イソプロピルと無水酢酸の1:1混合物 (100 mL) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (86 mg, 0.45 mmol) を加えた。混合物を4時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却して、氷水に注ぎ、1時間攪拌した。混合物をエーテルで抽出した。エーテル抽出物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回、そして水とブラインで洗浄した。一緒にしたエーテル抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒をエバポレーションして化合物105の粗製物を1.78 g 得た。クロマトグラフィー (ジクロロメタン中2%アセトンで溶出) で、ジエノールアセテート (化合物105) を淡黄色油状物として収率84%で1.34 g 得るとともに、エノン化合物104を0.12 g 回収した。実質的な変換収率は92%であった。NMR (CDCl_3) δ 0.974 (d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$, C7 α -CH₃), 1.023 (d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$, C11 β -CH₃), 1.215 (s, 3H, C18-CH₃), 2.225 (s, 3H, C17-OAc), 3.781 (s, 3H, C3-OCH₃), 5.926 及び 6.096 (d, 2H, $J=2.25\text{Hz}$, C15 及び C16-CH=), 6.616 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$, C4-aromatic CH-), 6.730 (dd, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, $J'=3\text{Hz}$, C2-aromatic CH-) 及び 7.098 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, C1-aromatic CH-).

【0154】

E. 化合物106の製造

ジエノールアセテート化合物105 (1.59 g, 4.51 mmol) をエタノール (70 mL) に溶解し、氷浴で冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (640 mg, 16.92 mmol) の23%水性エタノール (70 mL) を0℃まで冷却して、化合物105の溶液

に加えた。混合物を室温まで暖めて、一晚攪拌した。酢酸を反応混合物に pH レベル 6 ま
で加えて、エタノールを真空でエバポレーションした。残渣を水で希釈して、混合物をジ
クロロメタンで抽出した。有機抽出物を水とブラインで洗浄して、一緒にして、硫酸ナト
リウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションして化合物 106 を白色泡状物として収率 8
9 % で 1.42 g 得た。この生成物は TLC で均質であり、さらなる精製は行わずに次の
反応で用いた。NMR (CDCl₃) δ 0.894 (m, 3-lines, 3H, C7α-CH₃ & C11β-CH₃), 1.078
(s, 3H, C18-CH₃), 3.778 (s, 3H, C3-OCH₃), 4.024 (t, 1H, J=8.2Hz, C17α-CH), 5.17
7 (br s, 1H, C15-CH=), 6.600 (d, 1H, J=3Hz, C4-aromatic CH-), 6.732 (dd, 1H, J=8
.4Hz, J'=3Hz, C2-aromatic CH-) 及び 7.167 (d, 1H, J=8.4 Hz, C1-aromatic CH-).

【0155】

10

F. 化合物 III の製造

化合物 106 (1.42 g, 4.54 mmol) の THF (50 mL) / t-ブタノール
(50 mL) 溶液を無水液体アンモニア (ナトリウムから蒸留) に -78 °C で加えた。激
しく攪拌しながら、小片に切ったリチウムワイヤー (630 mg, 90.82 mmol)
を加えた。得られた青色混合物を 3 時間アンモニア還流下で攪拌した。反応混合物を -7
8 °C まで冷却して、メタノールを添加してクエンチした。アンモニアは窒素流下のエバポ
レーションであり、次いで、水で希釈した。水性混合物をエーテルで抽出した。エーテル
抽出物を水とブラインで洗浄して、一緒にして、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバ
ポレーションして 1, 4ジヒドロ誘導体を白色粉末として >100 % の収率で 1.45 g 得
た。この粗物質をメタノール (250 mL) に溶解して、10 % HCl (10 Ml) で処
理して、混合物を NaHCO₃ で希釈飽和した。水性混合物をジクロロメタンで抽出した
。有機抽出物を水とブラインで洗浄して、一緒にして、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒をエ
バポレーションして安定な泡状物を 1.35 g 得た。この粗生成物をクロマトグラフィー
(ジクロロメタン中 9 % アセトンで溶出) に供して、化合物 III を白色粉末として 70
% の収率で 0.95 g 得て、0.330 g の 5 (10) -エン-3-オンを回収した。化
合物 III の小サンプルをエーテル/ヘキサンから再結晶して、融点が 149 ~ 151 °C
の分析サンプルを得た。FTIR (KBr, 拡散反射): ν_{max} 3477, 2971, 2897, 1655 及び 16
12 cm⁻¹. NMR (CDCl₃) δ 0.837 (d, 3H, C7α-CH₃), 1.063 (s, 3H, C18-CH₃), 1.135 (d
, 3H, J=7.2Hz, C11β-CH₃), 3.895 (t, 1H, J=8.7Hz, C17α-CH), 5.141 (br s, 1H, C1
5-CH=), 5.874 (br s, 1H, C4-CH=). MS (EI) m/z (相対強度): 300 (M⁺, 91), 285(19)
, 256(36), 214(25), 190(33), 173(62), 163(55), 161(42), 147(74), 145(45), 136(45
) , 119(74), 107(57), 105(70), 93(43), 91(100), 79(66), 77(74), 67(43) 及び 55(83
) . C₂₀H₂₈O₂ の分析計算値: C, 80.00 ; H, 9.40 ; 実測値 : C, 79.77 ; H, 9.48.

20

30

【0156】

G. 化合物 IV の製造

アルコール化合物 107 (162 mg, 0.54 mmol) のベンゼン (8.0 mL) /
ピリジン溶液 (1.0 mL) を過剰の塩化ウンデカノイル (500 mg, 2.41 mmol)
で処理し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を氷浴で冷却して、飽和重炭酸ナ
トリウム溶液で希釈した。水性混合物をエーテルで抽出した。エーテル抽出物を水とブラ
インで洗浄した。一緒にしたエーテル抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒をエバポ
レーションしてウンデカン酸及び化合物 IV を含む油状物を 620 mg 得た。粗物質をク
ロマトグラフィー (ジクロロメタン中 1 % アセトンで溶出) に供して、化合物 IV のエス
テルを 99 % の収率で 251 mg 得た。この物質は低融点として存在し、種々の溶媒から
は結晶化せず、そしてしないだろう。FTIR (KBr, 拡散反射): ν_{max}, 2925, 2853, 1737,
1673 及び 1466 cm⁻¹. NMR (CDCl₃) δ 0.865 (d, 3H, J=7.2Hz, C7α-CH₃), 1.079 (s,
3H, C18-CH₃), 1.158 (d, 3H, J=7.2Hz, C11β-CH₃), 4.889 (t, 1H, J=8.4Hz, C17α-CH
) , 5.161 (br s, 1H, C15-CH=) 及び 5.873 (s, 1H, C4-CH=). MS (EI) m/z (相対強度)
: 468.7 (M⁺, 14.5), 283(27), 282(100), 189(17), 173(15), 147(21), 119 (917), 105(
17) 93, 917), 69(17) 及び 57(27). C₃₁H₄₈O₂ · 1/4H₂O の分析計算値: C, 78.70 ; H, 10.30
; 実測値 : C, 78.78 ; H, 10.36.

40

50

【0157】

H. 化合物Vの製造

化合物107 (129mg, 0.43mmol) のベンゼン (8.0mL) /ピリジン (1.0mL) 溶液をトランス-4-n-ブチルシクロヘキサノールカルボン酸塩化物 (349mg, 1.72mmol) で処理し、室温で2時間攪拌した。混合物を氷浴で冷却して、飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。水性混合物をエーテルで抽出した。エーテル抽出物を水とブラインで洗浄して、一緒にして、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をエバポレーションしてトランス-4-n-ブチルシクロヘキサノールカルボン酸及び化合物Vを含む油状物を480mg得た。粗物質をクロマトグラフィー (ジクロロメタン中5%アセトンで溶出) に供して、エステル化合物Vをガラス質として95%の収率で189mg得た。この物質を冷ペンタンから再結晶して、融点が84~85℃の白色粉末として純粋な化合物Vを60%の収率で120mg得た。fTIR (KBr, 拡散反射): $\nu_{\max}$ 2929, 2854, 1673, 1613 及び 1453 cm^{-1} . NMR (CDCl_3) δ 0.867 (d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$, C7 α -CH₃), 1.076 (s, 3H, C18-CH₃), 1.158 (d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$, C11 β -CH₃), 4.873 (t, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, C17 α -CH), 5.161 (br s, 1H C15-CH=), 及び 5.873 (s, 1H, C4-CH=). MS (EI) m/z (相対強度): 466 (M^+ , 10), 283(17), 282(100), 190(17), 172 (927), 157(19), 147(38), 119(17), 105(17), 93(17), 83(50), 69(38) 及び 55(46). $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_3$ の分析計算値: C, 79.83 ; H, 9.87 ; 実測値 : C, 79.91 ; H, 9.96.

10

【0158】

実施例12

本実施例は、経口投与したときの、化合物IV及びVのアンドロゲン効果に関するデータを提供する。

20

【0159】

未成熟 (約21日齢) のSprague雄性ラットを麻酔下精巣摘出し、試験を受ける活性剤の各投与量レベルに対して10匹の動物の群に無作為に割り振った。動物を飼育の標準条件下に維持し、食料と水に自由にアクセスさせた。照明は、14時間の明期と10時間の暗期に制御した。各活性剤を10%エタノール/ゴマ油に溶解し、精巣摘出の日に始まる7日間毎日、胃管栄養 (経口) によって投与した。動物を最後の投与24時間後に供死し、腹部前立腺及び精嚢を切り出し、脂肪と結合組織を取り除いて、湿った濾紙にブロットし、0.1mg近くまで重量を測った。例えば、Hershberger,L.ら, Myotrophic Activity of 19-nortestosterone And Other Steroids Determined By Modified Levator And Muscle Method, Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 83,175-180(1953)を参照。PROPHETデータマネジメントシステムを用いる通常の方法によって回帰分析を行った。例えば、Bliss,C., The Statistics of Bioassay(Academic Press, New York,1952); Hollister,C.,Nucleic Acids Res. 16,1873-75(1988)を参照。腹部前立腺重量を終点として使用した。なぜなら、それは、アンドロゲン刺激に対し感受性のある器官であるからである。

30

【0160】

図20に示すように、化合物Vに関して行った試験では、標準メチルテストステロンの約6から約18倍の経口活性を示した。化合物IVの試験結果は、メチルテストステロンの約2から約9倍の経口活性を示した。経口投与時のテストステロン及びそのエステルの相対的な不活性によりこれらの知見は予想外であり、さらに、これは、消化管での分解及び/又は肝臓による急速な代謝からエステルが受ける保護によって部分的には説明されうると考えられている。化合物Vは親油性であるので、胸部リンパへの吸収が可能になり、それ故、門脈系への直接的な進入及び肝臓での初回通過代謝が回避されとも考えられる。

40

【0161】

実施例13

本実施例は、非経口投与 (皮下注射により) したときの、化合物IV及びVのアンドロゲン効果に関するデータを提供する。

【0162】

未成熟 (約22日齢) のSprague-Dawley雄性ラットを麻酔下精巣摘出し、試験を受ける活

50

性剤の各投与量レベルに対して10匹の動物の群に無作為に割り振った。動物を飼育の標準条件下に維持し、食料と水に自由にアクセスさせた。照明は、14時間の明期と10時間の暗期に制御した。

【0163】

手術の日に、水性懸濁ビヒクル (ASV) 及び／又は油性ビヒクル (10%エタノール／ゴマ油) 中の試験物質 (0.6mg) を皮下注射することによって、各活性剤を投与した。ゴマ油中のテストステロン・エナンテートを標準として用いた。腹部前立腺及び精嚢を切り出し、脂肪と結合組織を取り除いて、湿った濾紙にブロットし、0.1mg近くまで重量を測った。PROPHETデータマネージメントシステムを用いる通常の方法によって回帰分析を行った。腹部前立腺重量を終点として使用した。なぜなら、それは、アンドロゲン刺激に対し感受性のある器官であるからである。

10

【0164】

図21に示すように、両エステルは、皮下投与後、メチルテストステロンの約1/2 (0.46) 倍の活性を示した。単回皮下注射後の強力な長期作用を考えれば、この弱い活性は驚くべきものであった。強力な皮下活性の欠如は、7日間の投与期間にわたって、注射部位から薬がゆっくり放出することを反映しているのであろう。

【0165】

実施例14

本実施例は、比較的長期間にわたっての、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オンの17エステル (すなわち、7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17-ウンデカノエート (化合物IV; CDB-4563) 及び7 α , 11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシエストラー4, 14-ジエン-3-オン・17 β -4-n-ブチルシクロヘキサノールボキシレート (化合物V; CDB-4562) の相対的活性を、テストステロン・エナンテート (CDB-112F) 及び他のアンドロゲン (すなわち、1mg投与量のテストステロン・ブシクレート (CDB-1781a) ; ジメタンドロロン・ウンデカノエート (CDB-4521) ; 及びジメタンドロロン・ブシクレート (CDB-4386A)) のものと比較してさらに説明する。

20

【0166】

未成熟 (約21日齢) のSprague-Dawleyラットを麻酔下精巣摘出し、無作為に40匹又はそれ以上の群に割り振った。動物は、精巣摘出の日に水性懸濁担体及び／又は油性担体 (保存剤として5mg/mlクロロブタノールを含む10%エタノール／90%ゴマ油、又はオレイン酸エチル) 0.2ml中、活性剤 (1mgを投与したテストステロン・ブシクレートを除き) 0.6mgの単回皮下注射を受けた。第1の標準として、10%エタノール／ゴマ油又はオレイン酸エチル担体を用いて、第2の標準として、10%エタノール／ゴマ油担体を用いて、エナンテートエステルを処方した。

30

【0167】

本実施例では、水性懸濁液を提供するために用いた担体は、以下のように処方した: 1gベンジルアルコール、0.5gナトリウム・カルボキシエチルセルロース50、0.376gリン酸水素二ナトリウム二水和物、1.495gリン酸二水素ナトリウム二水和物。担体の容積を100mlまでにするように注射用水 (WFI) を加える。

40

【0168】

各群から5匹の動物を1週間又は2週間間隔で供死し、腹部前立腺及び精嚢を切り出し、脂肪と結合組織を取り除いて、湿った濾紙にブロットし、0.1mg近くまで重量を測った。

【0169】

腹部前立腺重量を終点として使用した。なぜなら、それは、アンドロゲン刺激に対し感受性のある器官であるからである。前に特定したPROPHETデータマネージメントシステムを用いる通常の方法によって回帰分析を行った。

【0170】

50

図 2 2 は、活性剤のアンドロゲンアッセイのグラフ表示である。各データポイントは、各製剤レベルの各前立腺重量の平均 ($n = 10$) と平均の標準誤差 (SEM) を表す。

【0171】

より詳細には、図 2 2 は、担体中での活性剤 (図 2 2 に示される) の皮下投与後 12 週の期間にわたっての 1 週間間隔での腹部前立腺重量のグラフである。水性ビヒクル中の CDB-4521 及び CDB-4562 は、腹部前立腺重量の最も劇的な増大と維持を示した。曲線下面積 (AUC、台形公式によって計算した) は、水性ビヒクル中の CDB-4562 の場合 (AUC 1521 mg-週) は、油性担体中のテストステロン・エナンテートの場合 (AUC 513 mg-週) よりも約 3 倍大きかった。水性ビヒクル対照は、81 mg-週の AUC を示した。この実験は、予期せざる、そして望ましい長期間アンドロゲン活性を提供する、水性懸濁液形態での 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラー 4, 14 -ジェン-3-オン・ 17β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレート (化合物 V; CDB-4562) を提供する能力の重要性を際立たせる。この実験はまた、 C_{11} 置換基の立体コンフィギュレーションの重要性を際立たせる。

【0172】

実施例 15

本実施例は、経口投与したときの、化合物 III (CDB-4545)、 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラー 4, 14 -ジェン-3-オン (CDB-868A) 及び 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラー 4, 14 -ジェン-3-オン・ 17β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレート (CDB-4327) のアンドロゲン効果に関するデータを提供する。

【0173】

未成熟 (約 21 日齢) の Sprague 雄性ラットを麻酔下精巣摘出し、試験を受ける活性剤の各投与量レベルに対して 10 匹の動物の群に無作為に割り振った。動物を飼育の標準条件下に維持し、食料と水に自由にアクセスさせた。照明は、14 時間の明期と 10 時間の暗期に制御した。各活性剤を 10% エタノール/ゴマ油に溶解し、精巣摘出の日に始まる 7 日間毎日、胃管栄養 (経口) によって投与した。動物を最後の投与 24 時間後に供死し、腹部前立腺及び精嚢を切り出し、脂肪と結合組織を取り除いて、湿った濾紙にブロットし、0.1 mg 近くまで重量を測った。例えば、Hershberger, L. ら, Myotrophic Activity of 19-nortestosterone And Other Steroids Determined By Modified Levator And Muscle Method, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 83 175-180 (1953) を参照。PROPHET データマネージメントシステムを用いる通常の方法によって回帰分析を行った。例えば、Bliss, C., The Statistics of Bioassay (Academic Press, New York, 1952); Hollister, C., Nucleic Acids Res. 16 1873-75 (1988) を参照。腹部前立腺重量を終点として使用した。なぜなら、それは、アンドロゲン刺激に対し感受性のある器官であるからである。

【0174】

図 2 3 に示すように、化合物 III に関して行われて試験では、標準メチルテストステロンの約 2 (1.96) 倍の経口活性を示した。 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラー 4, 14 -ジェン-3-オン (CDB-868A) 及び 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラー 4, 14 -ジェン-3-オン・ 17β -4-n-ブチルシクロヘキサンカルボキシレート (CDB-4327) の試験結果は、これらの活性剤がメチルテストステロンの約 5 (少なくとも約 3 倍、5.14) 倍及び約 18 (少なくとも約 10 倍、18.77) 倍の経口活性を示すことを示した。経口投与時のテストステロン及びそのエステルの相対的な不活性によりこれらの知見は予想外であり、さらに、これは、消化管での分解及び/又は肝臓による急速な代謝からエステルが受ける保護により部分的には説明されうると考えられている。

【0175】

実施例 16

本実施例は、非経口投与 (皮下注射により) したときの、化合物 III (CDB-4545) 及び 7α -メチル- 17β -ヒドロキシエストラー 4, 14 -ジェン-3-オン (C

DB-868A) のアンドロゲン効果に関するデータを提供する。

【0176】

未成熟（約22日齢）のSprague-Dawley雄性ラットを麻酔下精巣摘出し、試験を受ける活性剤の各投与量レベルに対して10匹の動物の群に無作為に割り振った。動物を飼育の標準条件下に維持し、食料と水に自由にアクセスさせた。照明は、14時間の明期と10時間の暗期に制御した。

【0177】

手術の日に、油性ビヒクル（10%エタノール／ゴマ油）中の試験物質を皮下注射することによって、各活性剤を投与した。ゴマ油中のテストステロンを標準として用いた。腹部前立腺及び精嚢を切り出し、脂肪と結合組織を取り除いて、湿った濾紙にブロットし、0.1mg近くまで重量を測った。PROPHETデータマネージメントシステムを用いる通常の方法によって回帰分析を行った。腹部前立腺重量を終点として使用した。なぜなら、それは、アンドロゲン刺激に対し感受性のある器官であるからである。

10

【0178】

図24に示すように、両活性剤は高い活性、皮下投与後のテストステロンの、（化合物II、少なくとも約10、10.06；7 α -メチル-17 β -ヒドロキシエストラー4,14-ジエン-3-オン（CDB-868A）、少なくとも約50、51.13）倍の活性を示した。

【0179】

特許、特許出願及び刊行物を含む、本明細書で引用したいずれの参考文献も、引用によりその全体が本明細書に含まれるものとする。更に、単数での成分への本明細書でのいずれの言及も、その特定の成分の少なくとも1つ、即ち1つ以上を示し包含することが意図されている。

20

【0180】

好適な実施態様を強調して本発明を記載してきたが、好適な実施態様の変形が使用されえ、本発明が本明細書に具体的に記載したものとは異なって実施されうることが意図されていることは、当業者に明白であろう。それ故、本発明は、以下の特許請求の範囲によって規定される本発明の精神及び範囲内に包含される全ての改変を含む。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、非アルキル化C₁₇位を含む、種々の炭素原子位置を識別する数字を伴った、7 α ,11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの化学構造を示す。

30

【図2】

図2Aは、メチルテストステロンの化学構造を示す。

図2Bは、テストステロン・エナンテートの化学構造を示す。

【図3】

図3は、経口投与後の7 α ,11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートのアンドロゲン効果及び他の化合物のそれを比較するグラフである。

40

【図4】

図4は、経口投与後の7 α ,11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートのアンドロゲン効果及び他の化合物のそれを比較するグラフである。

【図5】

図5は、皮下注射後の7 α ,11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの活性の持続及び他の化合物のそれを比較するグラフである。

【図6】

図6は、経口投与及び皮下注射後の7 α ,11 β -ジメチル-17 β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートのアンドロゲン効果及び他の化合物のそれを比較す

50

るグラフである。

【図 7】

図 7 は、皮下注射後の 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートのアンドロゲン効果及び他の化合物のそれを比較するグラフである。

【図 8】

図 8 は、皮下注射後の 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの活性の持続及び他の化合物のそれを比較するグラフである。

【図 9】

図 9 は、皮下注射後の 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの活性の持続及び他の化合物のそれを比較するグラフである。 10

【図 10】

図 10 は、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート及び他の化合物の皮下注射後のテストステロン血清レベル (pg/ml) を比較するグラフである。

【図 11】

図 11 は、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートを製造するための好適な方法の説明である。

【図 12】

図 12 は、非アルキル化 C_{17} 位を含む、種々の炭素原子位置を識別する数字を伴った、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・ 17 -ウンデカノエートの化学構造を示す。 20

【図 13】

図 13 は、皮下注射後の 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・ 17 -ウンデカノエート及びテストステロンのアンドロゲン効果を比較するグラフである。

【図 14】

図 14 は、経口投与後の 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・ 17 -ウンデカノエート及びメチルテストステロンのアンドロゲン効果を比較するグラフである。 30

【図 15】

図 15 は、皮下注射後の 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・ 17 -ウンデカノエートの活性の持続とテストステロン・エナンテート (CDB-112F) のそれを比較するグラフである。

【図 16】

図 16 は、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・ 17 -ウンデカノエートを製造するための好適な方法の説明である。

【図 17】

図 17 は、非アルキル化 C_{17} 位を含む、種々の炭素原子位置を識別する数字を伴った、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オンの化学構造を示す。 40

【図 18】

図 18 は、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オン・ 17 -ウンデカノエートの化学構造を示す。

【図 19】

図 19 は、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オン・ 17β -4-n-ブチルシクロヘキサカルボキシレートの化学構造を示す。

【図 20】

図 20 は、経口投与後の 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒドロキシエストラ-4, 14 -ジエン-3-オン・ 17 -ウンデカノエート、 7α , 11β -ジメチル- 17β -ヒ 50

ドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オン・１７β－４－ｎ－ブチルシクロヘキサンカルボキシレート、及びテストステロンのアンドロゲン効果を比較するグラフである。

【図２１】

図２１は、皮下注射後の７α，１１β－ジメチル－１７β－ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オン・１７－ウンデカノエート、７α，１１β－ジメチル－１７β－ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オン・１７β－４－ｎ－ブチルシクロヘキサンカルボキシレート、及びテストステロンのアンドロゲン効果を比較するグラフである。

【図２２】

図２２は、皮下注射後の７α，１１β－ジメチル－１７β－ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オン・１７－ウンデカノエート、７α，１１β－ジメチル－１７β－ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オン・１７β－４－ｎ－ブチルシクロヘキサンカルボキシレートの活性の持続及び他の化合物のそれを比較するグラフである。

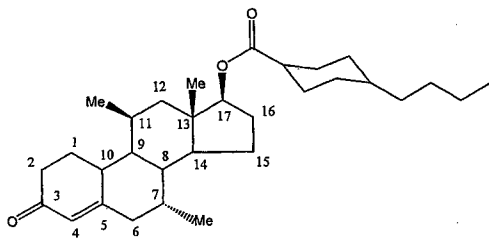
【図２３】

図２３は、経口投与後の、７α，１１β－ジメチル－１７β－ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オン、７α－メチル－１７β－ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オン・１７β－４－ｎ－ブチルシクロヘキサンカルボキシレート及び７α－メチル－１７β－ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オンのアンドロゲン効果を比較するグラフである。

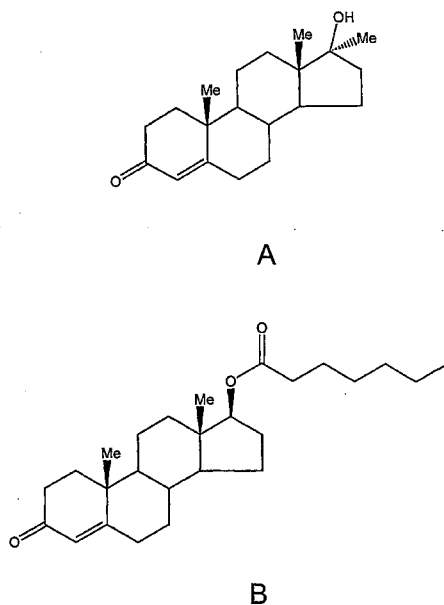
【図２４】

図２４は、皮下注射後の７α，１１β－ジメチル－１７β－ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オン及び７α－メチル－１７β－ヒドロキシエストラー４，１４－ジエン－３－オンの活性の持続を比較するグラフである。

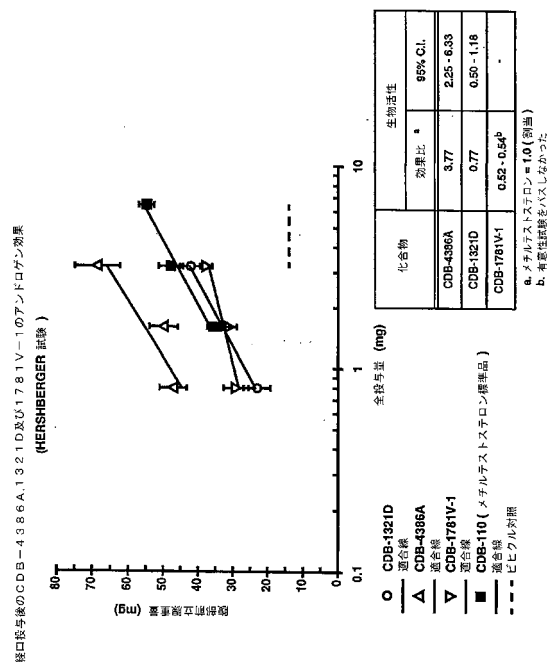
【図１】



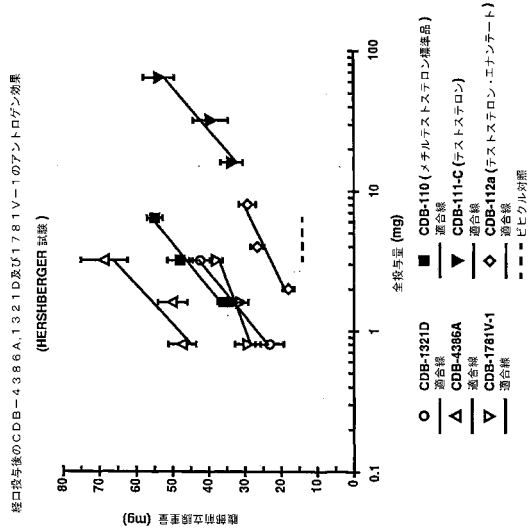
【図２】



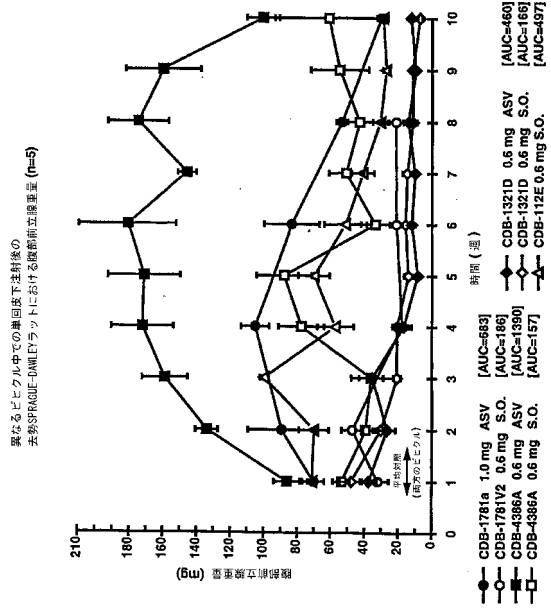
【図３】



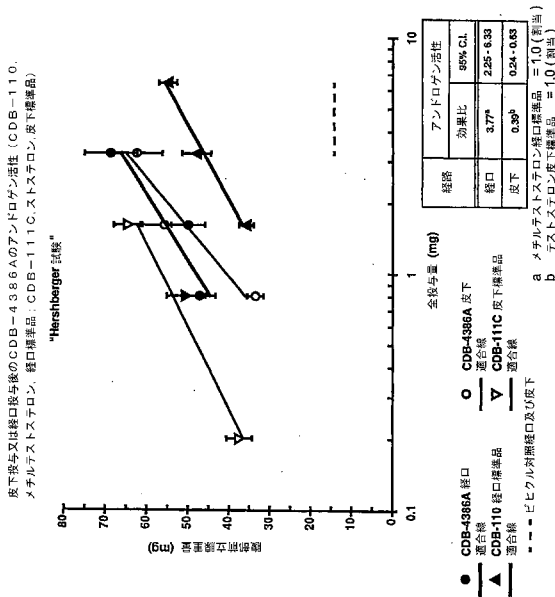
【図 4】



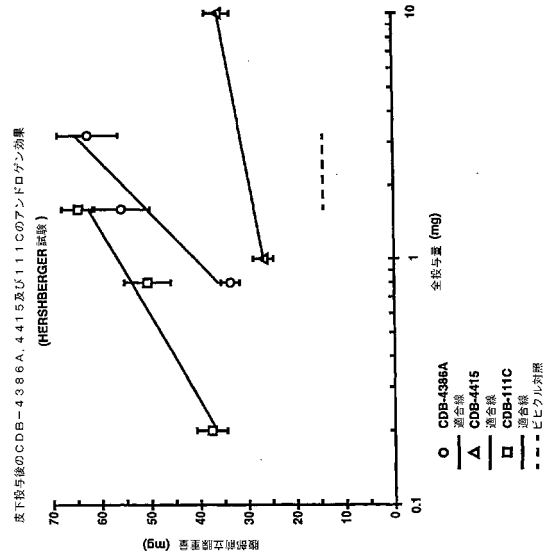
【図 5】



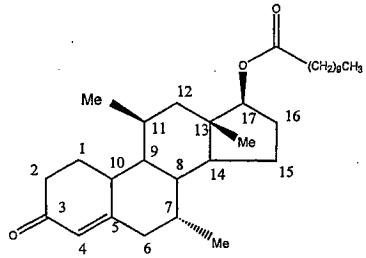
【図 6】



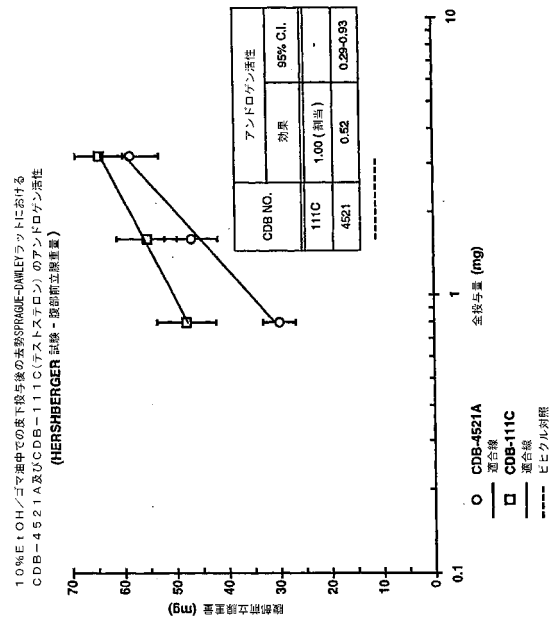
【図 7】



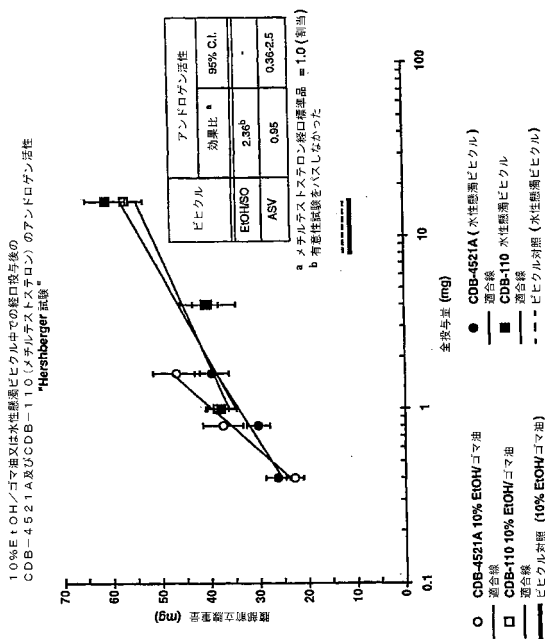
【図 12】



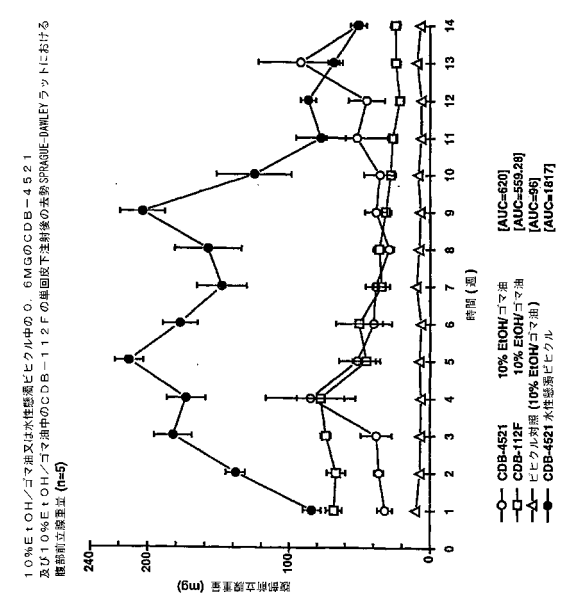
【図 13】



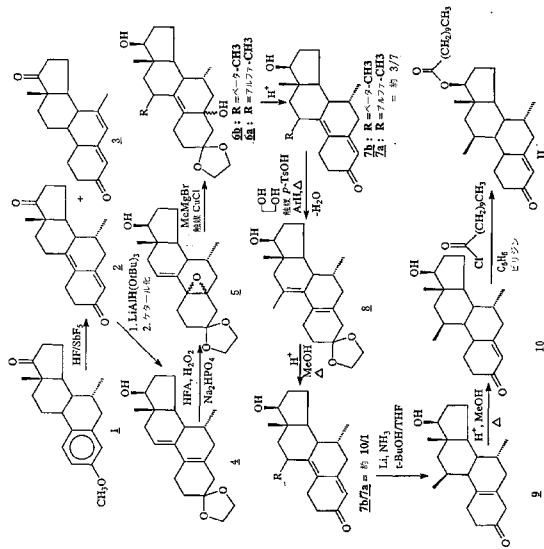
【図 14】



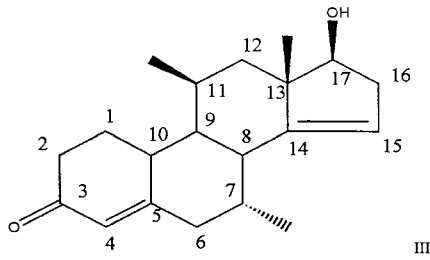
【図 15】



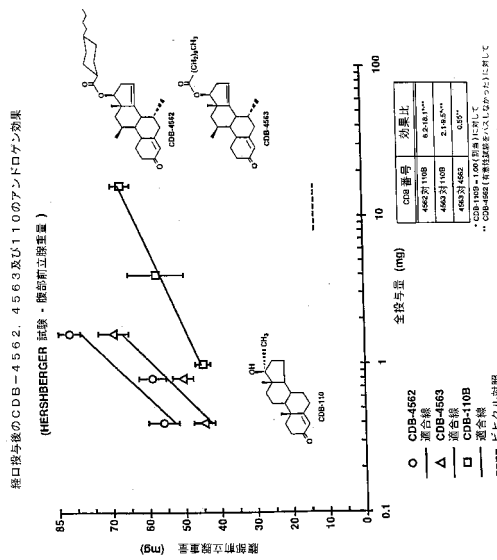
【図 16】



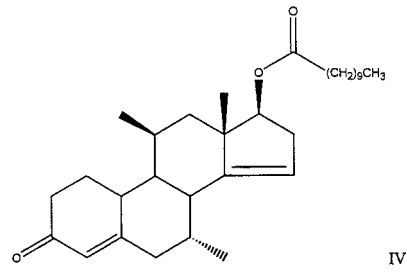
【図 17】



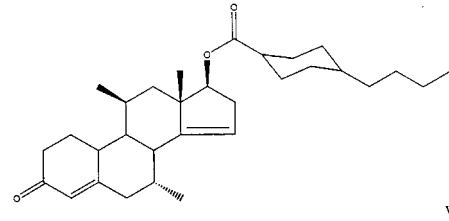
【図 20】



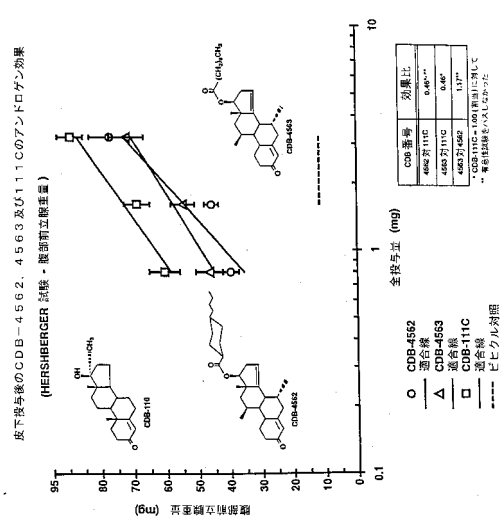
【図 18】



【図 19】

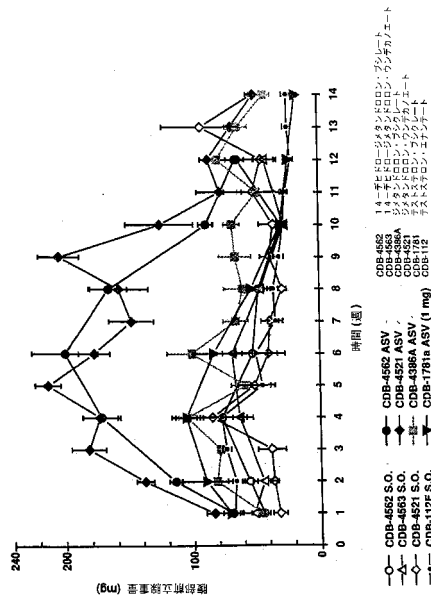


【図 21】



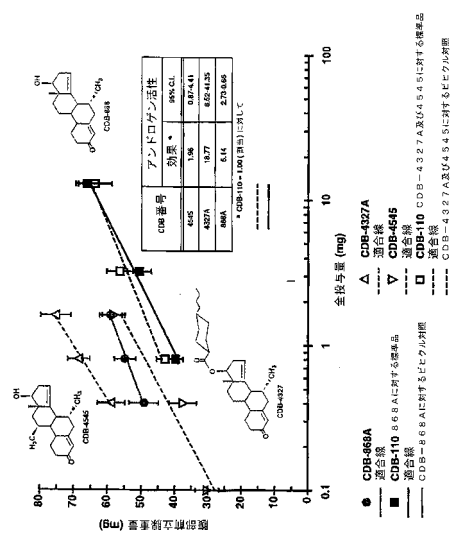
【図 2 2】

ゴマ油及びノスは水性懸濁ビセル中で0.8MG・CDB-4562、4563、4521、4386A、1781a又は112Fの単回皮下注射後の全身SPROUD-DHLEプラットにおける腹部前立腺重量 (mg) (注射した所以外)



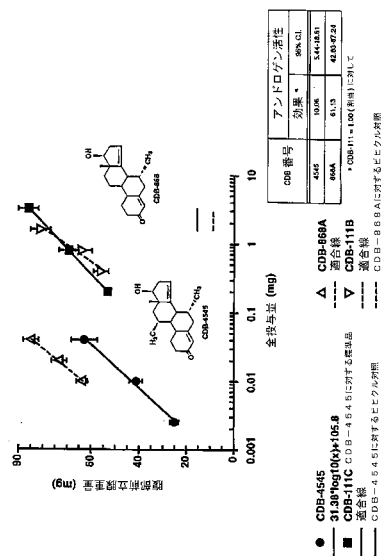
【図 2 3】

経口投与後のCDB-110 (メチルテストステロン) と比較したCDB-4545、4327A及び868Aのアン드로ゲン効果 (HERSBERGER 試験)



【図 2 4】

皮下投与後のCDB-111 (テストステロン) と比較したCDB-4545及び868Aのアン드로ゲン効果 (HERSBERGER 試験)



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/09886
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/568 C12P33/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C12P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1 341 601 A (OCHSNER MED FOUND ALTON) 25 December 1973 (1973-12-25) page 4, line 19 -page 5, line 25	123-138
A	ZITZMANN M ET AL: "HORMONE SUBSTITUTION IN MALE HYPOGONADISM" CHINESE CHEMICAL LETTERS, XX, XX, vol. 161, no. 8, 30 March 2000 (2000-03-30), pages 73-88, XP001057049 ISSN: 1001-8417 abstract	1-148
T	US 6 313 108 B1 (LEYSEN DIRK ET AL) 6 November 2001 (2001-11-06) the whole document	1-148
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 July 2002		Date of mailing of the international search report 06/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Giacobbe, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/09886**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-103 and 139-146 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. l. Application No

PCT/US 02/09886

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1341601	A	25-12-1973	AR 192710 A1	14-03-1973
			BE 766396 A1	28-10-1971
			CA 943126 A1	05-03-1974
			CH 567520 A5	15-10-1975
			DE 2119708 A1	11-11-1971
			DK 130989 B	12-05-1975
			DK 128209 B	18-03-1974
			ES 390645 A1	01-04-1974
			FR 2092103 A5	21-01-1972
			IL 36628 A	31-08-1978
			JP 53005296 B	25-02-1978
			NL 7105798 A	01-11-1971
			SE 379356 B	06-10-1975
			ZA 7102312 A	26-01-1972
US 6313108	B1	06-11-2001	AU 6562900 A	05-02-2001
			BR 0012489 A	02-04-2002
			WO 0105806 A1	25-01-2001
			EP 1203011 A1	08-05-2002
			NO 20020222 A	25-01-2002
			TR 200200076 T2	22-04-2002
			US 2002022609 A1	21-02-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

テフロン

(72)発明者 キム、ヒュン ケイ。
アメリカ合衆国、メリーランド州 20819、ベセスダ、メリーウッド ロード 6308

(72)発明者 ラオ、ペマラジュ ナラシムハ
アメリカ合衆国、テキサス州 78228-1851、サン アントニオ、ノース ウェストベリ
ー ドライヴ 4307

(72)発明者 アコスタ、カーミー カーク
アメリカ合衆国、テキサス州 78230、サン アントニオ、シャヴァーノ ウィンド 137
19

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA04 DA08 DA09 MA01 MA02 MA04 MA16 MA23
MA52 MA55 MA66 NA05 NA14 NA15 ZA55 ZA86 ZA97 ZB26
ZC10
4C091 AA02 BB02 BB05 CC01 DD01 EE07 FF01 GG02 GG05 HH01
JJ01 KK04 LL01 MM03 NN01 PA02 PA09 QQ01 RR05