

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4845320号  
(P4845320)

(45) 発行日 平成23年12月28日(2011.12.28)

(24) 登録日 平成23年10月21日(2011.10.21)

(51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 K 31/565 (2006.01)** A 6 1 K 31/565  
**A 6 1 K 9/08 (2006.01)** A 6 1 K 9/08  
**A 6 1 K 9/10 (2006.01)** A 6 1 K 9/10  
**A 6 1 P 5/30 (2006.01)** A 6 1 P 5/30  
**A 6 1 P 15/00 (2006.01)** A 6 1 P 15/00

請求項の数 8 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-572528 (P2001-572528)  
(86) (22) 出願日 平成13年3月30日(2001.3.30)  
(65) 公表番号 特表2003-531119 (P2003-531119A)  
(43) 公表日 平成15年10月21日(2003.10.21)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2001/010293  
(87) 国際公開番号 W02001/074839  
(87) 国際公開日 平成13年10月11日(2001.10.11)  
審査請求日 平成20年3月5日(2008.3.5)  
(31) 優先権主張番号 60/193,530  
(32) 優先日 平成12年3月31日(2000.3.31)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/194,440  
(32) 優先日 平成12年4月4日(2000.4.4)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 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】 (7 $\alpha$ , 11 $\beta$ ) - ジメチル - 17 $\beta$  - ヒドロキシ - 4 - エストレン - 3 - オン の 4 - N - プチ  
ルシクロヘキサン酸エステル及びウンデカン酸エステルの製造方法及びそれらの医学用途

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

7 , 11 - ジメチル - 17 - ヒドロキシエストル - 4 - エン - 3 - オン・17 -  
ウンデカノエートおよび医薬として許容される担体を含む、ホルモン治療を提供するための  
経口医薬製剤。

## 【請求項 2】

7 , 11 - ジメチル - 17 - ヒドロキシエストル - 4 - エン - 3 - オン・17 -  
ウンデカノエートおよび医薬として許容される担体を含む、ホルモン治療を提供するための  
非経口医薬製剤。

## 【請求項 3】

ホルモン治療が男性の避妊であり、該医薬製剤がエストロゲン、プロゲスチン、又は両  
方を更に含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 4】

25 mg までの 7 , 11 - ジメチル - 17 - ヒドロキシエストル - 4 - エン - 3 -  
オン・17 - ウンデカノエート、及び医薬として許容される担体を含む経口医薬製剤。

## 【請求項 5】

300 mg までの 7 , 11 - ジメチル - 17 - ヒドロキシエストル - 4 - エン -  
3 - オン・17 - ウンデカノエート、及び水を含む水性非経口医薬製剤。

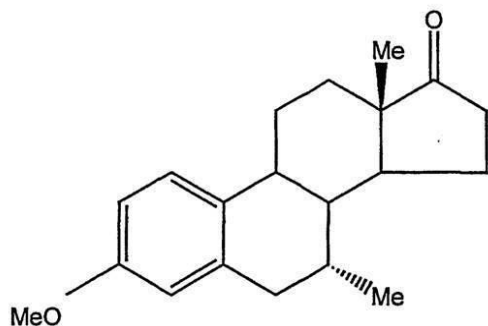
## 【請求項 6】

7 , 11 - ジメチル - 17 - 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 I I）の製造方法であって、

（a）化合物 1

【化 1】

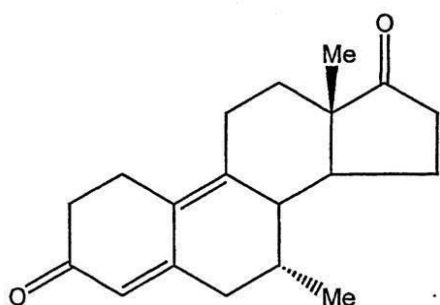


1

10

のエーテル基をカルボニル基に変換し、化合物 2

【化 2】



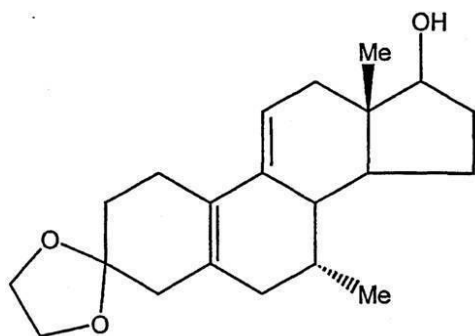
2

20

を提供する工程と；

（b）化合物 2 の C<sub>17</sub> のカルボニル基を還元し、かつ C<sub>3</sub> のカルボニル基をケタール化し、化合物 4

【化 3】



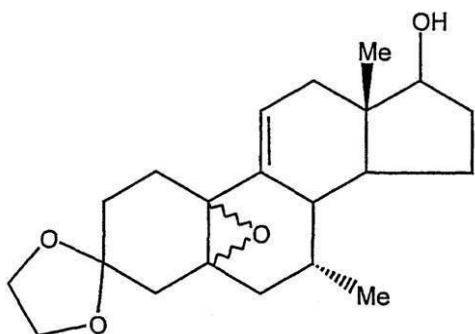
4

30

を提供する工程と；

（c）化合物 4 をエポキシ化し、化合物 5 のエポキシド

【化 4】



5

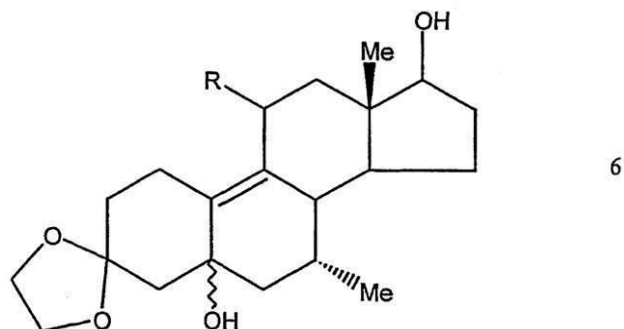
40

を提供する工程と；

50

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

【化 5】



10

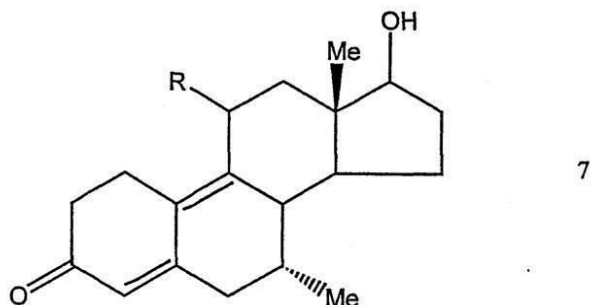
6 a : R = アルファ - Me

6 b : R = ベータ - Me

( 11 - 及び 11 - 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

【化 6】



20

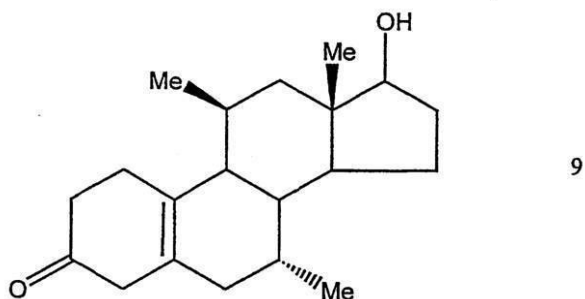
7 a : R = アルファ - Me

7 b : R = ベータ - Me

を提供する工程と ;

( f ) 化合物 7 b を、化合物 9

【化 7】



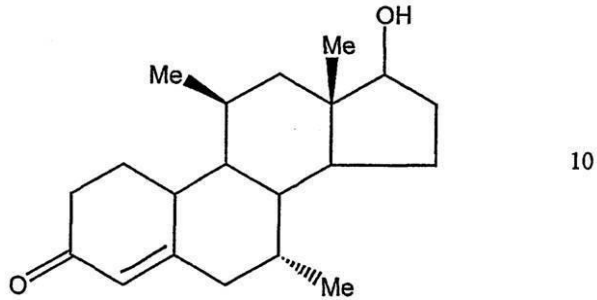
30

40

に変換する工程と ;

( g ) 化合物 9 を、化合物 10

## 【化 8】

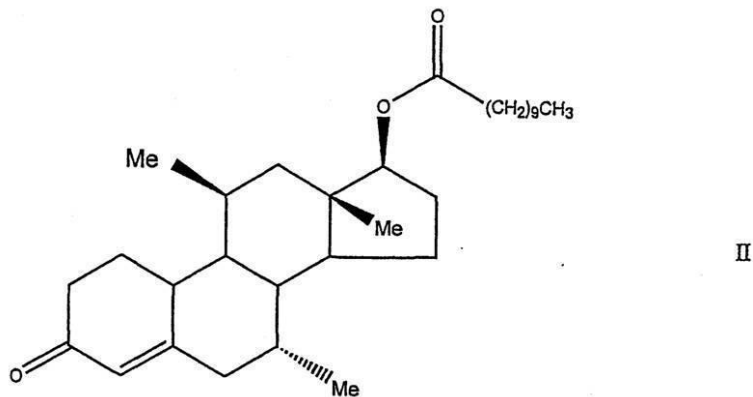


10

に変換する工程と；

(h) 化合物 10 をエステル化し、化合物 I I

## 【化 9】



20

を提供する工程と；

を含む方法。

## 【請求項 7】

結晶形態である 7 , 11 - ジメチル - 17 - 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 I I)。

30

## 【請求項 8】

7 , 11 - ジメチル - 17 - ヒドロキシエストル - 4 - エン - 3 - オン・17 - ウンデカノエートが結晶性懸濁液として存在する、請求項 5 に記載の水性非経口医薬製剤

。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

関連特許出願の引用

本出願は、2000年3月30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号の利益を主張し、これら両方とも引用により本明細書に含まれるものである。

40

## 【0002】

発明の分野

本発明は概して、アンドロゲン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。

## 【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。

50

## 【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と同定することに研究の焦点があてられてきた。

## 【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。

## 【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。同じエステル基をも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）。

## 【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ロ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。

## 【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に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C<sub>17</sub>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。C<sub>17</sub>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。

## 【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、7- $\beta$ -ジメチル-17 $\beta$ -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・17 $\beta$ -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、7- $\beta$ -ジメチル-17 $\beta$ -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、7- $\beta$ -ジメチル-17 $\beta$ -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの生物活

10

20

30

40

50

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、7 $\beta$ , 11 $\beta$ -ジメチル-17 $\beta$ -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。

【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、約1mg/日～約25mg/日の7 $\beta$ , 11 $\beta$ -ジメチル-17 $\beta$ -ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート、7 $\beta$ , 11 $\beta$ -ジメチル-17 $\beta$ -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、上記の必要性及び他の必要性を満たす。

10

【0013】

本発明のこの局面は、7 $\beta$ , 11 $\beta$ -ジメチル-17 $\beta$ -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）及び7 $\beta$ , 11 $\beta$ -ジメチル-17 $\beta$ -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）は、各々がC<sub>17</sub>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の重大な部分に基づいている。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ブシクレート及び/又はウンデカノエートの経口投与量を用いて行われるアンドロゲンの投与を必要とするホルモン治療を可能とする。ブシクレート及びウンデカノエート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<sub>17</sub>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。

20

【0014】

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を含む。

30

【0015】

本発明のこの局面は、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力価及び予期せざる長期間活性において部分的には基づいている（該力価は他の強力なアンドロゲンステロイドのエステル（それらのブサイクリック（bucyclic）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、7 $\beta$ , 11 $\beta$ -ジメチル-17 $\beta$ -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。

40

【0016】

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、好ましくは結晶形態で提供する、ブシクレート及びウンデカノエートを製造する分離したプロセスを含む。両者とも固体形態で製造できるので、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。

【0017】

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媒体、並びにブシクレート及びウンデカノエート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。

50

## 【 0 0 1 8 】

本発明の更なる局面は、錠剤、カプレット、徐放性錠剤、油性担体中にブシクレート及び／又はウンデカノエート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2つの活性剤の種々の製剤（ここで、その中に含まれるブシクレート及び／又はウンデカノエートの量は、それらの予期せざる相対的高力価及び長期間活性の観点で決定されうる）を含む。

## 【 0 0 1 9 】

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、及び女性の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。

## 【 0 0 2 0 】

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。

## 【 0 0 2 1 】

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ということが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。

## 【 0 0 2 2 】

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にホルモン治療を提供する種々の方法を提供する。各方法は、特定の活性剤、7β,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7β,11β-ジメチル-17β-ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・17β-ウンデカノエートを、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。種々の炭素原子の位置を識別する数字を伴って、ブシクレート及びウンデカノエート活性剤の化学構造を、それぞれ図1と図12に記載する。

## 【 0 0 2 3 】

重要な部分において、本発明は、7β,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7β,11β-ジメチル-17β-ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・17β-ウンデカノエートの両方が、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、存在する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・エナンテートと較べて、相対的に低い量で、より長い時間間隔で、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。

## 【 0 0 2 4 】

7β,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7β,11β-ジメチル-17β-ヒドロキシエストル-4-エン-3-オン・17β-ウンデカノエートの驚くべき性質は、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、性機能低下男性の治療に使用される。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、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、女性の乳癌のピリアティブ（palliative）治療のために使用されうる。

## 【 0 0 2 5 】

7 , 11 - ジメチル - 17 - ヒドロキシ - 4 - エストレン - 3 - オン・ブシクレート及び7 , 11 - ジメチル - 17 - 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。これらの実験に基づき、ブシクレート及びウンデカノエートは、C<sub>17</sub>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ブシクレート及びウンデカノエートの投与量を用いて行われうる。このことは、現存する合成アンドロゲンと関連する肝毒性の付随する懸念無しに成就される。

10

#### 【0026】

より詳細には、7 , 11 - ジメチル - 17 - 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。ウンデカノエート、即ち7 , 11 - ジメチル - 17 - 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。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製剤化したとき、最大化することが知見された。活性の予期せざる高レベルはまた、ブシクレート及びウンデカノエート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に該活性剤を含んでいる場合、活性は最大化された。

20

#### 【0027】

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治療（例えば性機能低下の治療）のための7 , 11 - ジメチル - 17 - ヒドロキシ - 4 - エストレン - 3 - オン・ブシクレート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メチルテストステロンの経口投与量の約1/4であろうことが知見された。例えば、そして性機能低下の場合に、7 , 11 - ジメチル - 17 - 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1 mg / 日～約25 mg / 日、有利には約2 mg / 日～約20 mg / 日、好ましくは約15 mg / 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大きなレベルで行われる。例えば、ウンデカノエートは、約1 mg / 日～約75 mg / 日、有利には約2 mg / 日～約50 mg / 日、好ましくは約25 mg / 日まで投与されうる。

30

#### 【0028】

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、ブシクレート又はウンデカノエートの徐放性製剤は、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。

40

#### 【0029】

癌、例えば、女性の乳癌の治療のために、ブシクレートの有効な経口投与量は変わりうるが、少なくとも約10 mg / 日、有利には少なくとも約25 mg / 日、好ましくは少なくとも約50 mg / 日の範囲であろう。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 mg / 日、有利には少なくとも約50 mg / 日、好ましくは少なくとも約100 mg / 日の量で投与されうる。

#### 【0030】

男性の避妊のための7 , 11 - ジメチル - 17 - ヒドロキシ - 4 - エストレン - 3

50

- オン・ブシクレートの使用において、有効な経口投与量は、約 1 mg / 日 ~ 約 25 mg / 日、有利には約 2 mg / 日 ~ 約 20 mg / 日、そして約 15 mg / 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大きなレベルで行われる。例えば、ウンデカノエートは、約 1 mg / 日 ~ 約 50 mg / 日、有利には約 2 mg / 日 ~ 約 40 mg / 日、そして約 30 mg / 日までの範囲の量で投与されうる。

#### 【 0 0 3 1 】

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及び/又はウンデカノエート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）、驚くべき強力で長時間作用するという予期せざる発見に基づく。これらの性質を考えると、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（油性担体中で）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の水性製剤中で、そして比較的長い間隔で投与されうる。より詳細には、そして比較例によって、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 ~ 約 3 / 4 の範囲でありえ、その後者の投与量の約 1 / 2 ~ 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、ブシクレート及びウンデカノエートは、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・エナンテートの投与量の約 1 / 4 ~ 約 1 / 2 が投与されうる。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で製剤化されるならば、長期間にわたるその力価は維持されるが、ゴマ油担体中のテストステロン・エナンテートの力価と実質的に等しいことが発見された。

#### 【 0 0 3 2 】

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、ブシクレート及びウンデカノエートは、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 月の間隔で、好ましくは約 2 月の間隔で、そして最も好ましくは約 3 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用注射を必要とする現存するレジメンに比較して、患者に重要な利点を提供する。

#### 【 0 0 3 3 】

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ブシクレート又はウンデカノエートの投与量は、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、ブシクレート及びウンデカノエートは、約 2 週間毎に約 1 mg ~ 約 100 mg、有利にはその期間中約 25 ~ 約 75 mg ; 約 1 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 月毎に約 400 mg まで、有利にはその期間中約 100 ~ 約 300 mg ; 約 3 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。

#### 【 0 0 3 4 】

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又はウンデカノエートの投与量は、単独で使用されるならば、約 25 mg / 週 ~ 約 200 mg / 週、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するならば、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、ブシクレート又はウンデカノエートの非経口投与量は、約 2 週間毎に約 1 mg ~ 約 100 mg、有利には 2 週間毎に約 2 mg ~ 約 75 mg、好ましくは

2週間毎に約50mgまでの範囲でありうる。勿論、ブシクレート及びウンデカノエート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の場合、実質的に線形ベースで投与されうる。

【0035】

有利には、ブシクレート及びウンデカノエートの増大した力価は、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、ブシクレート又はウンデカノエート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。

【0036】

ブシクレート又はウンデカノエートは、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。

【0037】

ブシクレート及びウンデカノエートは、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1-50μm、好ましくは約3-30μm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、注射可能剤として製剤化するとき、ブシクレート又はウンデカノエートの平均粒子径は、好ましくは上述の範囲内である。

【0038】

室温で固体として、ブシクレート及びウンデカノエートは、テストステロン・エナンテートと顕著な対照をなす。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ってはその活性に有害に影響を与える。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。

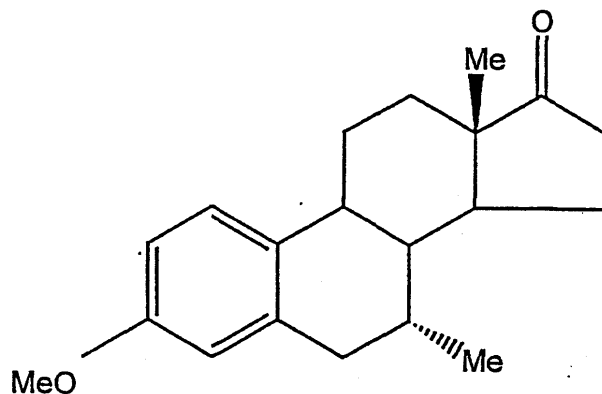
【0039】

図11を見ると、7,11-ジメチル-17-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、

(a)化合物1

【0040】

【化26】

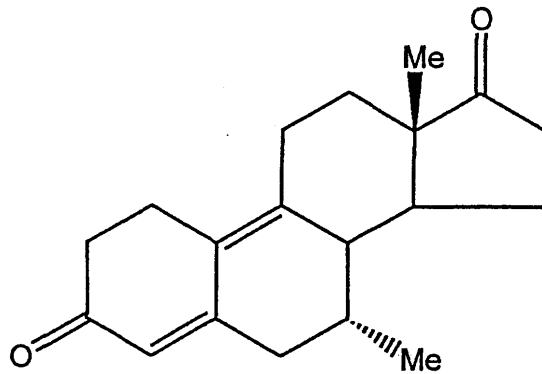


【0041】

のエーテル基をカルボニル基に変換し、化合物 2

【 0 0 4 2 】

【 化 2 7 】



2

10

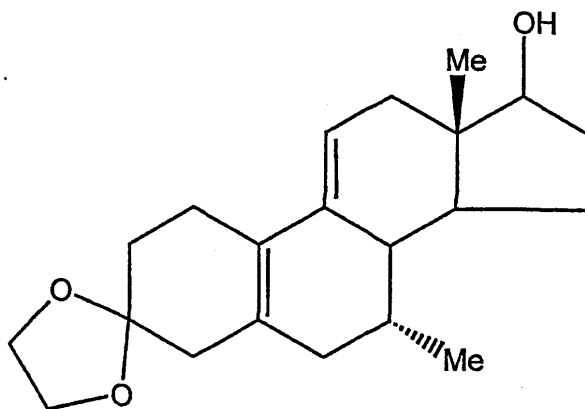
【 0 0 4 3 】

を提供する工程と、

( b ) 化合物 2 のカルボニル基をケタール化し、化合物 4

【 0 0 4 4 】

【 化 2 8 】



4

20

30

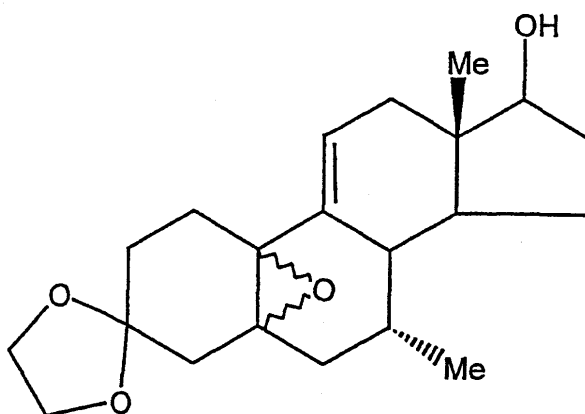
【 0 0 4 5 】

を提供する工程と、

( c ) 化合物 4 をエポキシ化し、化合物 5 のエポキシド

【 0 0 4 6 】

【 化 2 9 】



5

40

【 0 0 4 7 】

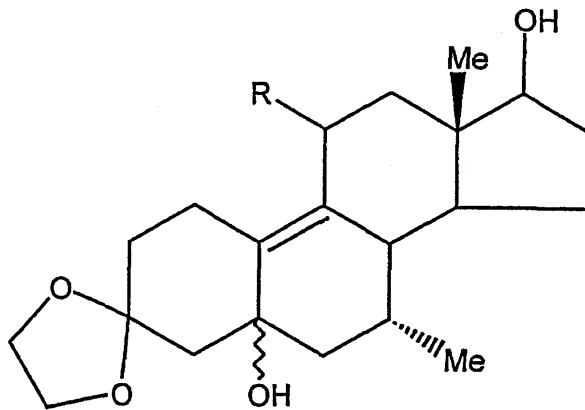
を提供する工程と、

50

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

【0048】

【化30】



6

10

【0049】

6 a : R = アルファ - Me

6 b : R = ベータ - Me

( 11 - 及び 11 - 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

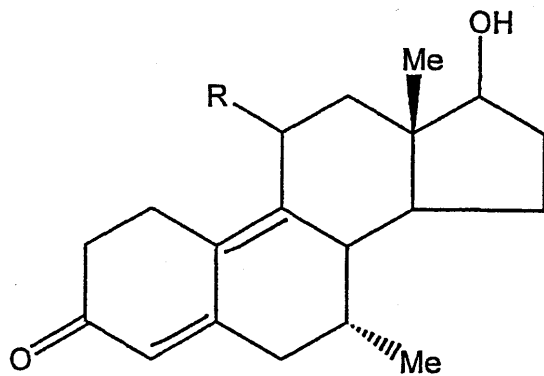
20

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

【0050】

【化31】



7

30

【0051】

7 a : R = アルファ - Me

7 b : R = ベータ - Me

( 11 - 及び 11 - 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

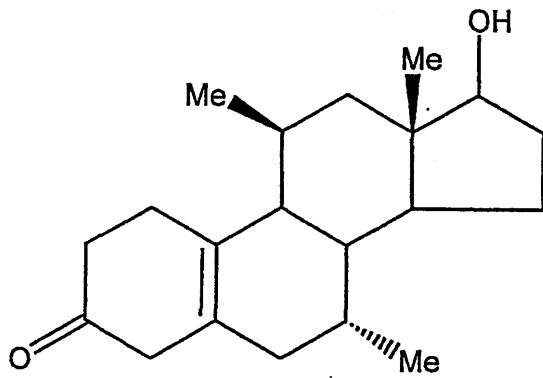
40

提供する工程と、

( f ) 化合物 7 a を、化合物 9

【0052】

【化32】



9

10

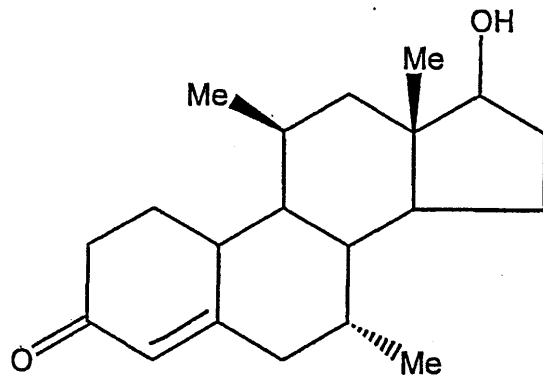
【 0 0 5 3 】

に変換する工程と、

( g ) 化合物 9 を、化合物 1 0

【 0 0 5 4 】

【 化 3 3 】



10

20

【 0 0 5 5 】

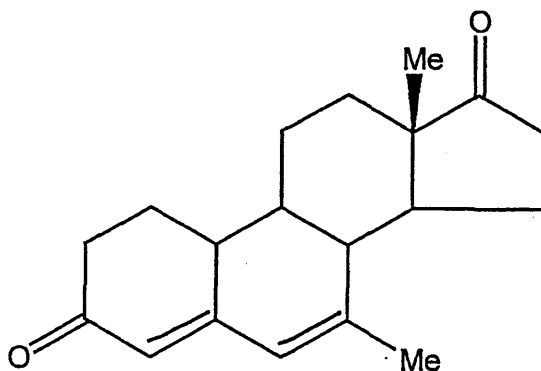
に変換する工程と、

( h ) 化合物 1 0 をエステル化し、化合物 I ( 7 , 1 1 - ジメチル - 1 7 - 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。

工程 ( a ) はまた、望ましくない副産物である化合物 3

【 0 0 5 6 】

【 化 3 4 】



3

40

【 0 0 5 7 】

を与えうる。

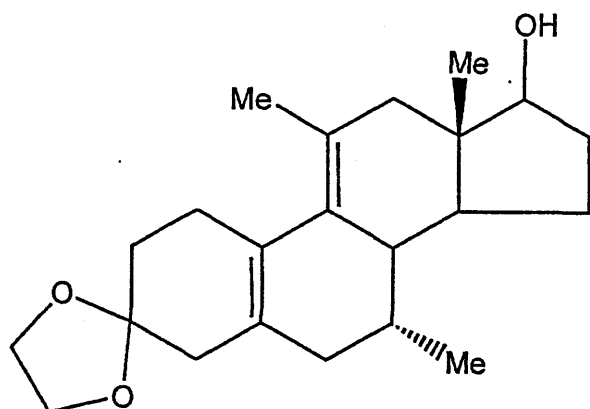
【 0 0 5 8 】

所望ならば、工程 ( f ) の前に、化合物 7 の 1 1 - 及び 1 1 - メチル異性体をケタール化し、化合物 8

50

【 0 0 5 9 】

【 化 3 5 】



8

10

【 0 0 6 0 】

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 - メチル異性体に対する所望の 11 - メチル異性体の比を高めてもよい。

【 0 0 6 1 】

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。

20

【 0 0 6 2 】

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、特定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。

【 0 0 6 3 】

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み合わせる。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る。好ましくは、ブシクレート及び / 又はウンデカノエートの経口投与製剤は、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る油状物質の例は、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、医薬油状物質、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。

30

40

【 0 0 6 4 】

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る。しかし、好ましくは、そして上記のように、ブシクレート及び / 又はウンデカノエートは、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 ml 中に懸濁された活性剤を 300 mg 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 ml までにするように注射用水

50

( W F I ) を加えて製造しうる。

【 0 0 6 5 】

注射剤として製剤化されるとき、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、提供されうる。

【 0 0 6 6 】

活性剤はまた、経皮的に投与しうる。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ブシクレート及びノ又はウンデカノエートの量は、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

【 0 0 6 7 】

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。

【 0 0 6 8 】

実施例 1

本実施例は、経口投与したときの、7β,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)のアンドロゲン力価のデータを提供する。

20

【 0 0 6 9 】

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時間後に殺し、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。

30

【 0 0 7 0 】

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、7β,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。7β,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。

40

【 0 0 7 1 】

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、7β,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)、7β,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11β-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

50

ート (CDB - 112E) と比べての 7, 11 - ジメチル - 17 - 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。

【0072】

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 時間後に殺し、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。

10

【0073】

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製剤化した：(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製剤化した。なぜなら、室温でそれは、液体として存在し、それ故、水性懸濁液として製剤化できなかったからである。

【0074】

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製剤化した：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。

20

【0075】

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) で水性懸濁液中に製剤化した。

【0076】

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, 11 - ジメチル - 17 - 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, 11 - ジメチル - 17 - 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製剤化したとき、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、力価と持続の両方における活性を、7, 11 - ジメチル - 17 - 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, 11 - ジメチル - 17 - 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, 11 - ジメチル - 17 - 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。

30

【0077】

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力価と長期間活性の両方は、水性懸濁液の 7, 11 - ジメチル - 17 - 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。

40

【0078】

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。

【0079】

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) 又は皮下注射によって投与した。動物を最後の投与 24 時間後に殺し、腹部前立腺及び精嚢を切り

50

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。

#### 【0080】

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。

#### 【0081】

データから、7, 11 - ジメチル - 17 - 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 - 6.3) を示した。しかし、皮下投与後、7, 11 - ジメチル - 17 - 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。

#### 【0082】

皮下投与時の比較的弱い活性はまた、実施例5の7, 11 - ジメチル - 17 - 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、7, 11 - ジメチル - 17 - ヒドロキシ - 4 - エストレン - 3 - オン・ブシクレート (CDB - 4386A) の11 - メチルアナログ (CDB - 4415) の弱い活性は、7, 11 - ジメチル - 17 - 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。

#### 【0083】

如何なる特定の理論にも縛られることを望まないが、7, 11 - ジメチル - 17 - 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。7, 11 - ジメチル - 17 - 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を避けることも可能である。

#### 【0084】

更に、皮下投与のもとでの7, 11 - ジメチル - 17 - 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7, 11 - ジメチル - 17 - 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。

#### 【0085】

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力価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。

#### 【0086】

#### 【表1】

10

20

30

40

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 <sup>1</sup>	アンドロゲン力価 <sup>2</sup>
A	68-69	91	8.1 <sup>3</sup>
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 <sup>3</sup>
E	99-100	1	データ無
F	130-132	82	19.3
G	134-136	28	1.0 (割当)

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

<sup>2</sup> 皮下投与後、腹部前立腺重量アッセイ。

<sup>3</sup> 1つ以上の有意性試験（ $p < 0.05$ ）をパスしなかった。

<sup>4</sup> 対照化合物

#### 【0087】

A：7 - メチル - 19 - ノルテストステロン - 17 - ブシクレート

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

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

D：7 - メチル - D - ホモ - テストステロン - 17 - ブシクレート

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

F：7 , 11 - ジメチル - 17 - 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

#### 【0088】

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 , 11 - ジメチル - 17 - 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 , 11 - ジメチル - 17 - 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。

#### 【0089】

##### 実施例 4

本実施例は、比較的長時間にわたって、7 , 11 - ジメチル - 17 - 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。

#### 【0090】

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、以下のように製剤化した：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。

## 【0091】

各群から5匹の動物を、1週間又は2週間の間隔で殺し、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、0.1mg近くまで重量を測った。

## 【0092】

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。

## 【0093】

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

## 【0094】

図8は、油性担体及び水性担体中の両方における7,11-ジメチル-17-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-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7,11-ジメチル-17-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、ゴマ油中で、7,11-ジメチル-17-ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレートの場合、テストステロン・エナンテートの場合よりも約3倍大きかった。この実験では11-メチルアナログは不活性であったので、評価は投与8週間後に中止した。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7,11-ジメチル-17-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能力の重要性を強調する。この実験はまた、C<sub>11</sub>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。

20

## 【0095】

図9は、幾つかの異なるブシクレート・エステル、即ち7,11-ジメチル-17-ヒドロキシ-4-エストレン-3-オン・ブシクレート(CDB-4386A)、7-メチル-14-デヒドロ-19-ノルテストステロン-17-ブシクレート(CDB-4327A)、7-メチル-19-ノルテストステロン-17-ブシクレート(CDB-4288)、7-メチル-16-デヒドロ-D-ホモ-19-ノルテストステロン-17-ブシクレート(CDB-4318)及び7-メチル-5-ジヒドロ-19-ノルテストステロン-17-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。7,11-ジメチル-17-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7,11-ジメチル-17-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週間期間にわたって最大のAUCを示した。しかし、CDB-4327Aは、20週の観察期間全体にわたって、腹部前立腺サイズの驚くべき刺激を示した。これは、現在知られている最も活性のある合成アンドロゲンの1つである。残りの活性剤は、相対的に弱い活性を示した。この実験は、活性の予測は、活性剤の構造、又は活性剤の投与と関連して使用される担体に基づくものではないことを証明していると言することができる。

30

40

## 【0096】

検死で動物から採った血清サンプルは、遊離アルコール(7,11-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7,11-ジメチル-17-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。

【0097】

#### 実施例6

本実施例は、7, 11 - ジメチル - 17 - ヒドロキシ - 4 - エストレン - 3 - オン・ブシクレート (化合物 I) 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。

【0098】

A. 7 - 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 - メチルエストロン・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) と氷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 と異性体副産物 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、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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) :  $\nu_{\text{max}}$  3454, 3282, 3030, 2968, 2928, 2902, 1737, 1652, 1600 及び 1580  $\text{cm}^{-1}$ . NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.859 (d, 3H,  $J=3.5\text{Hz}$ ), C7 - $\text{CH}_3$ ), 1.001 (s, 3H, C18- $\text{CH}_3$ ) 及び 5.726 (s, 1H, C4-CH). NMR ( $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 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).

【0099】

B. 3, 3 - エチレンジオキシ - 7 - メチル - 17 - 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 - ブトキシャ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。溶媒をエバポレートし、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。溶媒をエバポレートして、安定な泡状物 12.61 g を得た。該物質をクロマトグラフし ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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 ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.725 (s, 3H, C18- $\text{CH}_3$ ), 0.727 (d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ , C7 - $\text{CH}_3$ ), 3.777 (t, 1H,  $J=8.7\text{Hz}$ , C17 -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<sup>+</sup>).

【0100】

C. 3, 3 - エチレンジオキシ - 7 - メチル - 5 , 1 0 - エポキシ - 1 7 - ヒドロキシエストラ - 9 ( 1 1 ) エン ( 化合物 5 ) の製造

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 5 0 m L ) 中のヘキサフルオロアセトン ( 3 0 . 0 g , 1 3 6 . 2 m m o l ) の溶液を、0 に冷却した。激しく攪拌しながら、3 0 % 過酸化水素 ( 1 4 . 0 m L , 1 3 6 . 2 m m o l ) と固体のリン酸水素二ナトリウム ( 5 . 8 6 g , 4 1 . 3 0 m m o l ) を加えた。得られた混合液を0 で1 / 2 時間攪拌した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 0 0 m L ) 中のケタール ( 化合物 4 , 1 5 . 0 g , 4 5 . 3 9 m m o l ) の溶液を加え、混合液を4 で2 4 時間攪拌した。次いで、混合液を1 0 % 亜硫酸ナトリウム溶液で希釈し、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>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。溶媒をエバポレートして、化合物 5 を1 6 . 2 6 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 (CDCl<sub>3</sub>) 0.725 (s, 3H, C18-CH<sub>3</sub>), 0.762 (d, 3H, J=7.2Hz, C7 -CH<sub>3</sub>), 3.758 (t, 1H, J= 8.7Hz, C17 -CH), 3.895 (d, 4H, 3-ケタール)及び6.00 (m, 1H, C11=CH).

【0101】

D. 3, 3 - エチレンジオキシ - 7 , 1 1 - ジメチル - 5 , 1 7 - 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 T H F / トルエン , 2 1 0 m L , 2 9 5 m m o l ) の溶液をT H F ( 1 5 0 m L ) に加え、塩化銅 ( I ) ( 2 . 9 2 g , 2 9 . 5 m m o l ) を加えた。室温で1 / 2 時間攪拌後、T H F ( 4 5 0 m L ) 中のエポキシド ( 化合物 5 , 1 6 . 2 6 g , 4 6 . 9 9 m m o l ) 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 ( I I ) 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。溶媒をエバポレートして、黄色半固体1 6 . 7 0 g を得た。該物質をエーテルで粉碎し、固体を濾過して、グリニャール生成物の混合物 ( 7 , 1 1 - ジメチル及び7 , 1 1 - ジメチル、それぞれ化合物 6 a 及び 6 b と命名 ) 8 . 8 6 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1 6 . 2 6 g であった。

【0102】

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

上記工程 D からの固体 ( 化合物 6 a 及び 6 b を含む ; 1 6 . 2 6 g , 5 4 . 2 m m o l ) を、酢酸 / T H F / 水 ( 3 : 1 : 1 , 5 0 0 m L ) に溶解し、2 時間加熱還流した。溶媒を真空蒸発させ、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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出液を水、ブラインで洗浄し、一緒にし、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒をエバポレートして、7 . 4 5 g を得た。該物質をクロマトグラフ ( 1 0 % アセトン / 塩化メチレン ) 、化合物 7 a 及び 7 b ( それぞれ、7 , 1 1 - ジメチル及び7 , 1 1 - ジメチル ) を5 . 1 2 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 7 a 及び 7 b を更に2 . 7 3 g 得た。全量は、収率 4 5 . 9 % で7 . 8 5 g であった。NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.747 (d, 3H, J=7Hz, C7 -CH<sub>3</sub>), 0.780 (s, 3H, 化合物6bのC18-CH<sub>3</sub>), 0.963 (s, 3H, 化合物6aのC18-CH<sub>3</sub>), 1.077 (d, 3H, J=7Hz, C11 -CH<sub>3</sub>), 1.173 (d, 3H, J=7Hz, C11 -CH<sub>3</sub>), 及び3.770 (t, 1H, J=8.7Hz, C17 -CH).

【0103】

F. 3, 3 - エチレンジオキシ - 7 , 1 1 - ジメチル - 1 7 - ヒドロキシエストラ - 5 ( 1 0 ) , 9 ( 1 1 ) - ジエン ( 化合物 8 ) の製造

ベンゼン ( 5 0 0 m L ) 中の化合物 7 a / 7 b ( 2 . 0 g , 6 . 6 5 m m o l ) の溶液を、エチレングリコール ( 5 . 0 m L ) と p - トルエンスルホン酸 ( 2 5 0 m g ) 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。溶媒をエバポレートして、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 (CDCl<sub>3</sub>) 0.716 (s, 3H, C18-CH<sub>3</sub>), 0.725 (d, 3H, J=7.2Hz, C7 -CH<sub>3</sub>), 1.801 (br s, 3H, C11-CH<sub>3</sub>), 3.755 (t, 1H, J=8.7, C17 -CH) 及び 4.003 (m, 4H, 3-ケタール)。

#### 【0104】

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

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。溶媒を真空蒸発させ、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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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。溶媒をエバポレートして、安定な泡状物 1.89 g を得た。該物質をクロマトグラフ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 10% アセトン)、収率 50.8% で 7, 11 - 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 (CDCl<sub>3</sub>)

0.790 (d, 3H, J=7.2Hz, C7 -CH<sub>3</sub>), 0.963 (s, 3H, C18-CH<sub>3</sub>), 1.172 (d, 3H, C11 -CH<sub>3</sub>), 3.186 (m, 5ライン, 1H, C11 -CH), 3.661 (t, 1H, J=8.7Hz, C17 -CH) 及び 5.702 (s, 1H, C4-CH)。

#### 【0105】

H. 7, 11 - ジメチル - 17 - 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線 (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トし、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。溶媒をエバポレートして、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使用した。NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.812 (d, 3H, J=7.2Hz, C7 -CH<sub>3</sub>) m 0.877 (s, 3H, C18-CH<sub>3</sub>), 0.903 (d, 3H, J=7.2 Hz, C11 -CH<sub>3</sub>), 2.754 (br q, 2H, C4-CH<sub>2</sub>-), 及び 3.660 (t, 1H, J=8.8Hz, C17 -CH)。

#### 【0106】

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 時間還流加熱した。溶媒をエバポレートし、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。混合液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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。溶媒をエバポレートして、安定な泡状物 3.81 g を得た。該物質をクロマトグラフ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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  $\lambda = 240 \text{ nm}$  で、50% 水性 CH<sub>3</sub>CN で溶出する NovaPak C<sub>18</sub> 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) :  $\nu_{\text{max}}$  3470, 2950, 1663 及び 1622 cm<sup>-1</sup>。NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0.770 (d, 3H, J=7.2Hz, C7 -CH<sub>3</sub>), 0.886 (s, 3H, C18-CH<sub>3</sub>), 1.075 (d, 3H, J=7.2Hz, C11 -CH<sub>3</sub>), 3.626 (t, 1H, J=8.7Hz, C17 -CH) 及び 5.849 (br s, 1H, C4-CH)。MS

(EI)  $m/z$  相対強度: 302 ( $M^+$ ).  $C_{20}H_{30}O_2$  の分析計算値: C, 79.42, H, 10.00. 実測値: C, 79.18; H, 10.00.

【 0 1 0 7 】

I. 7, 11 - ジメチル - 17 - ヒドロキシ - 4 - エストレン - 3 - オン・17 - 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, 11.0 mmol) を、ベンゼン (100 mL) とピリジン (5.0 mL) の混合物中の 7, 11 - ジメチル - 17 - 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、溶媒をエバポレートして、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。流速 1.25 mL / 分及び  $\lambda = 240$  nm 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 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  $1621\text{cm}^{-1}$ . MR ( $CDCl_3$ ) 0.779 (d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ , C7 -  $CH_3$ ), 0.886 (t, 3H, n - ブチル  $CH_3$ ), 0.923 (s, 3H, C18 -  $CH_3$ ), 1.057 (d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ , C11 -  $CH_3$ ), 4.545 (t, 1H,  $J=8.7\text{Hz}$ , C17 - 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).

【 0 1 0 8 】

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) のアンドロゲン力価に関するデータを提供する。

【 0 1 0 9 】

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 時間後に殺し、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。

【 0 1 1 0 】

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。

【 0 1 1 1 】

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 (CDB - 4521) 及びメチルテストステロン (CDB - 1110) のアンドロゲン力価に関する

データを提供する。

【0112】

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て10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、10%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24時間後に殺し、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、0.1mg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。

10

【0113】

この研究から得たデータを、図14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（CDB-4521A）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（2.36倍、95%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力価とほぼ同じ力価（0.95倍、95%信頼区間で、0.36-2.5）を示した。

20

【0114】

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（CDB-112F）のものと較べた7, 11-ジメチル-17-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）の相対活性を更に説明する。

【0115】

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（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）の0.2ml中ウンデカノエート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

【0116】

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

【0117】

各群から5匹の動物を1週間又は2週間間隔で殺し、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、0.1mg近くまで重量を測った。

【0118】

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。

【0119】

50

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。

【0120】

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 (1817 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 559 mg - 週) よりも約 3 倍大きかった。

10

【0121】

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<sub>11</sub>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。

【0122】

実施例 10

本実施例は、7, 11 - ジメチル - 17 - 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。

【0123】

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。

20

【0124】

ベンゼン (20 mL) とピリジン (2.0 mL) の混合物中の 7, 11 - ジメチル - 17 - ヒドロキシエストル - 4 - エン - 3 - オン (化合物 10, 252 mg, 0.83 mmol) の溶液を、ウンデカノイルクロリド (化合物 12, 500 mg, 2.44 mmol) 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 0.1 N 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。溶媒をエバポレートして、油状物 525 mg を得た。該物質を、10% アセトン / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いてクロマトグラフし、油状物 398 mg 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 369.2 mg 得た。融点 = 62 - 64。流速 1.0 mL / mm 及び  $\lambda = 240$  nm で、CH<sub>3</sub>CN で溶出する NovaPak C<sub>18</sub> 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):  $\nu_{\max}$  2914, 1733, 1678 及び 1628 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.782 (d, 3H, J = 7.2 Hz, C7 - CH<sub>3</sub>), 0.880 (t, 3H, J = 9 Hz, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>), 0.922 (s, 3H, C18-CH<sub>3</sub>), 1.058 (d, 3H, J = 7.2 Hz, C11 - CH<sub>3</sub>), 4.565 (t, 1H, J = 8.4 Hz, C17 - CH) 及び 5.849 (s, 1H, C4-CH=). MS (EI) m/z (相対強度): 470 (M<sup>+</sup>, 100), 302 (60), 284 (78), 259 (67), 175 (89), 110 (69) 及び 55 (96). C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub> 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

【0125】

特許、特許出願及び刊行物を含む、本明細書で引用した任意の参考文献は、引用によりその全部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言及は、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。

【0126】

好適な実施態様を強調して本発明を記載したが、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、当業者に明白であらう。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と範囲内に包含される全ての改変を含む。

50

## 【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は、非アルキル化 C<sub>17</sub> 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, 11 - ジメチル - 17 - 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。

【図 2】 図 2 A は、メチルテストステロンの化学構造を示す。

図 2 B 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, 11 - ジメチル - 17 - 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力価及び他の化合物のそれと比較するグラフである。

【図 4】 図 4 は、経口投与後の 7, 11 - ジメチル - 17 - 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力価及び他の化合物のそれと比較するグラフである。

10

【図 5】 図 5 は、皮下注射後の 7, 11 - ジメチル - 17 - 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と比較するグラフである。

【図 6】 図 6 は、経口及び皮下注射後の 7, 11 - ジメチル - 17 - 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力価及び他の化合物のそれと比較するグラフである。

【図 7】 図 7 は、皮下注射後の 7, 11 - ジメチル - 17 - 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力価及び他の化合物のそれと比較するグラフである。

20

【図 8】 図 8 は、皮下注射後の 7, 11 - ジメチル - 17 - 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と比較するグラフである。

【図 9】 図 9 は、皮下注射後の 7, 11 - ジメチル - 17 - 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と比較するグラフである。

【図 10】 図 10 は、7, 11 - ジメチル - 17 - 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。

30

【図 11】 図 11 は、7, 11 - ジメチル - 17 - 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<sub>17</sub> 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, 11 - ジメチル - 17 - 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。

【図 13】 図 13 は、皮下注射後の 7, 11 - ジメチル - 17 - 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力価を比較するグラフである。

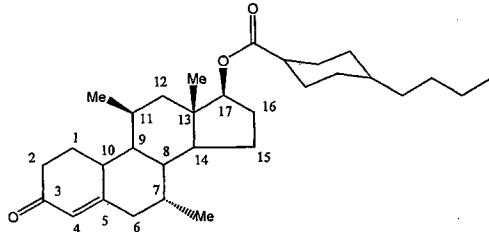
【図 14】 図 14 は、経口投与後の 7, 11 - ジメチル - 17 - ヒドロキシエストル - 4 - エン - 3 - オン・17 - ウンデカノエート及びメチルテストステロンのアンドロゲン力価を比較するグラフである。

40

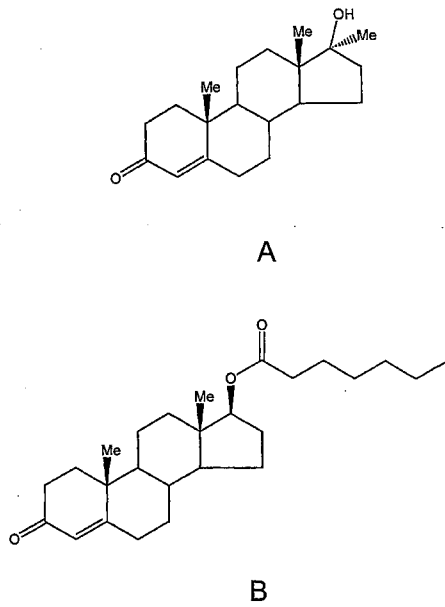
【図 15】 図 15 は、皮下注射後の 7, 11 - ジメチル - 17 - ヒドロキシエストル - 4 - エン - 3 - オン・17 - ウンデカノエートの活性の持続とテストステロン・エナンテート (CDB - 112 F) のそれと比較するグラフである。

【図 16】 図 16 は、7, 11 - ジメチル - 17 - 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。

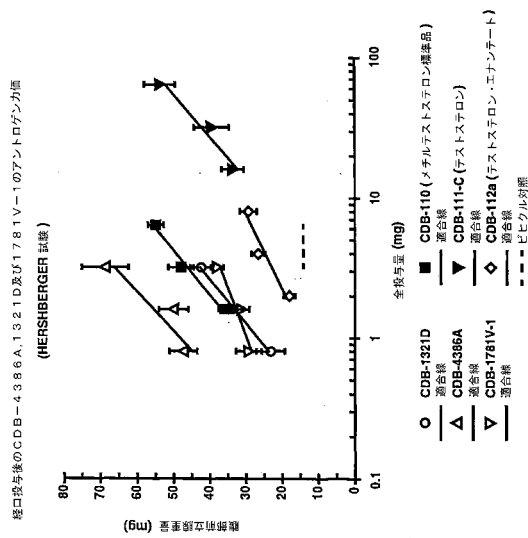
【図 1】



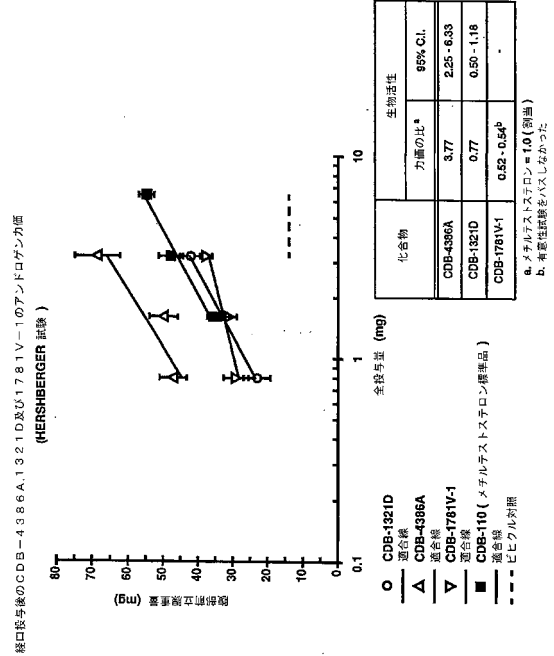
【図 2】



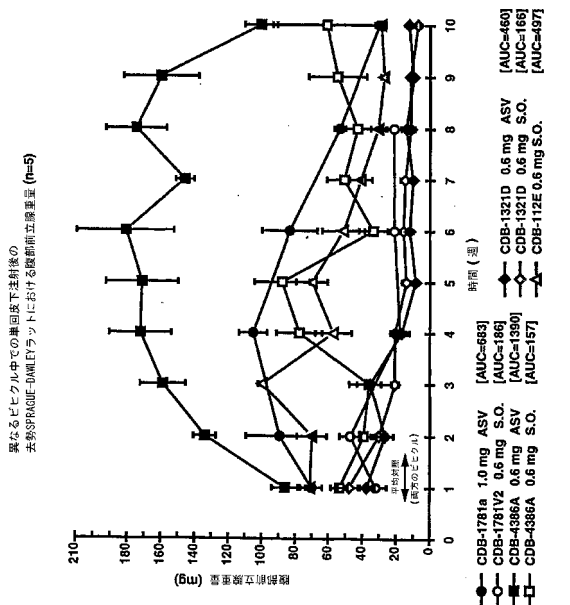
【図 4】



【図 3】

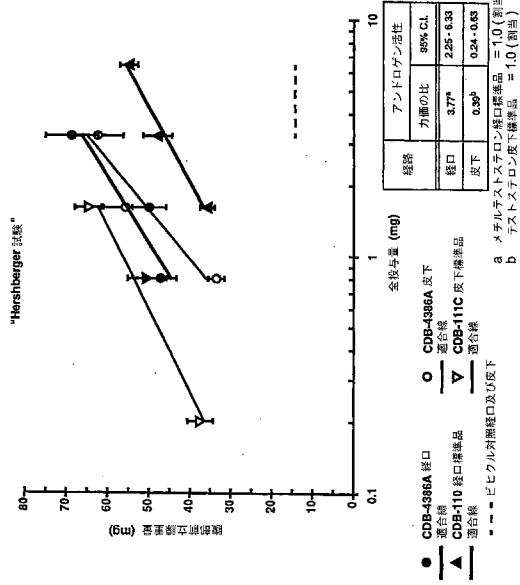


【図 5】



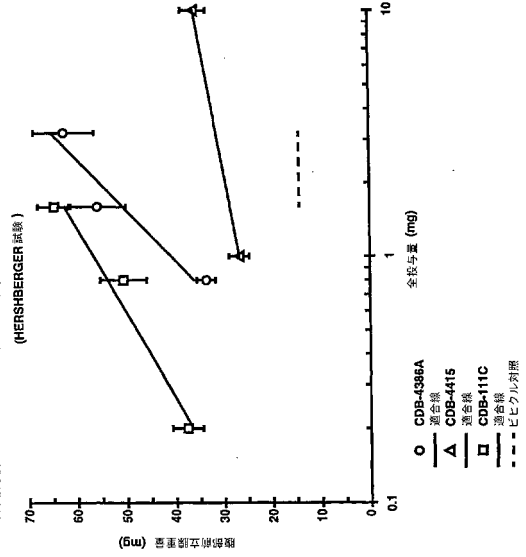
【図 6】

皮下投与後は終口投与後のCDB-4386Aのアンドロゲン活性 (CDB-110、メサルテストステロン、終口標準品；CDB-111C、テストステロン、皮下標準品)



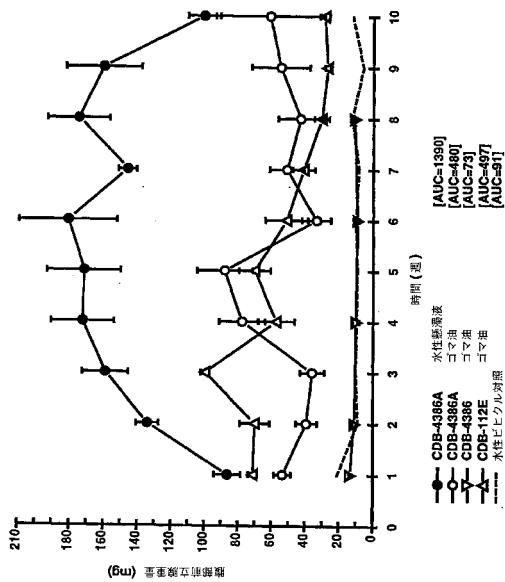
【図 7】

皮下投与後のCDB-4386A、4415及び111Cのアンドロゲン活性 (HERZBERGER 試験)



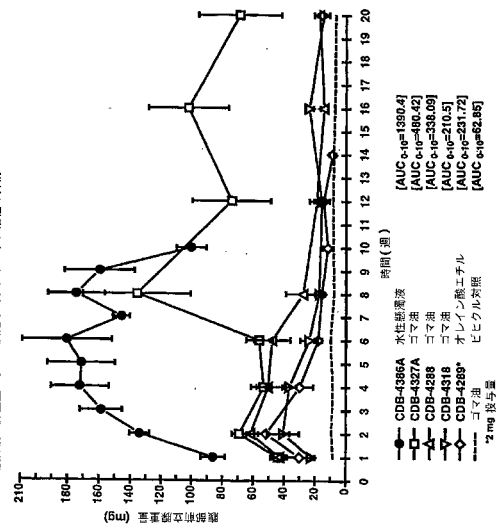
【図 8】

0.6MGの単回皮下注射後の腹部皮下脂肪組織によって測定したアンドロゲン活性の経時

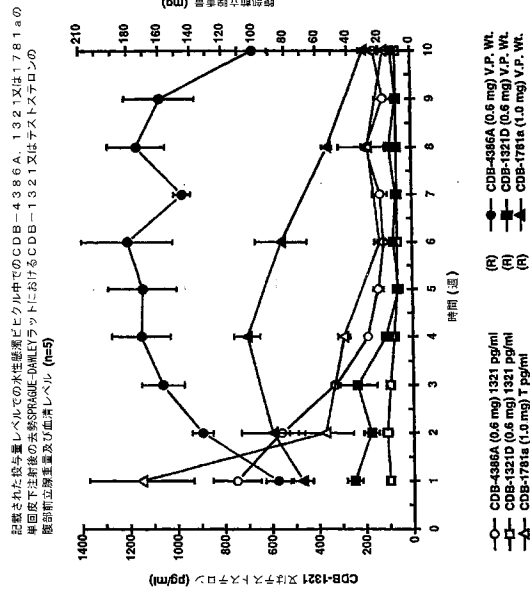


【図 9】

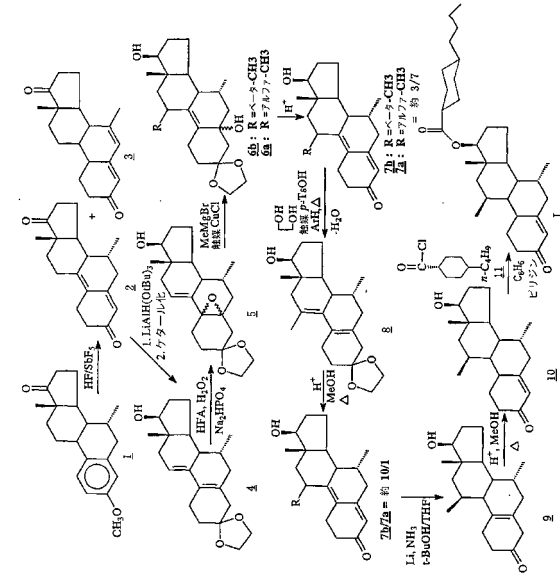
記録されたところを離れて0.6MGの単回皮下注射後の腹部皮下脂肪組織によって測定したアンドロゲン活性の経時



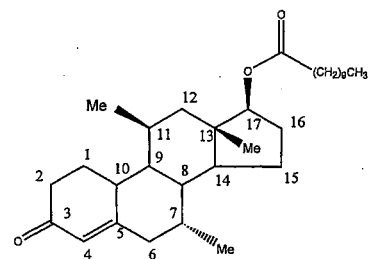
【図 10】



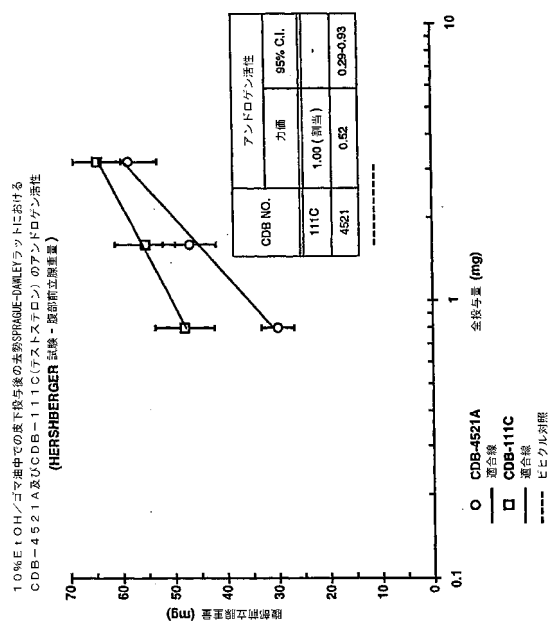
【図 11】



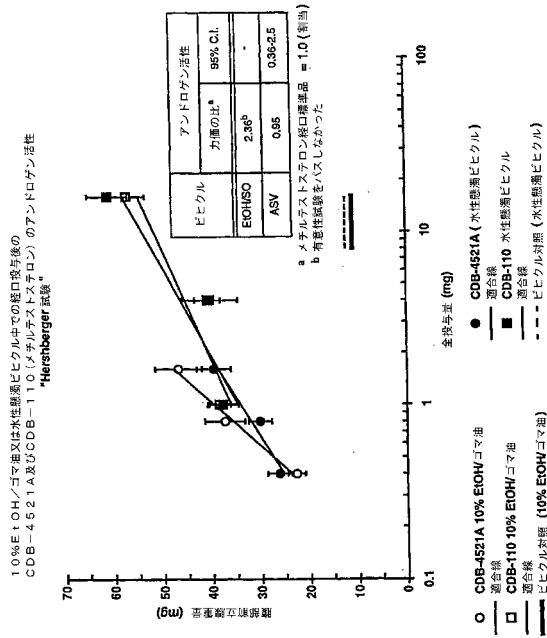
【図 12】



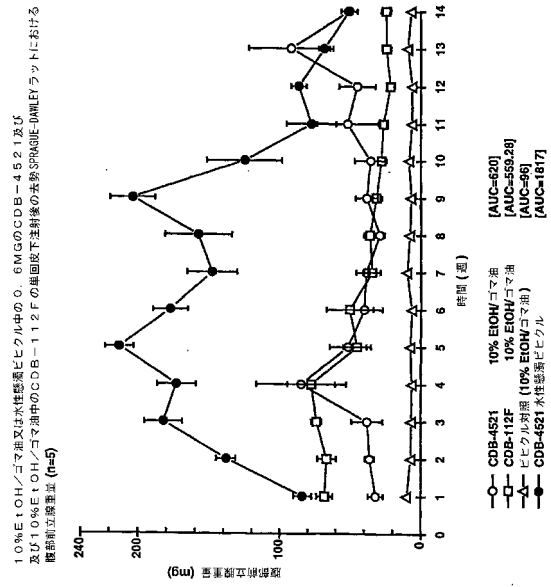
【図 13】



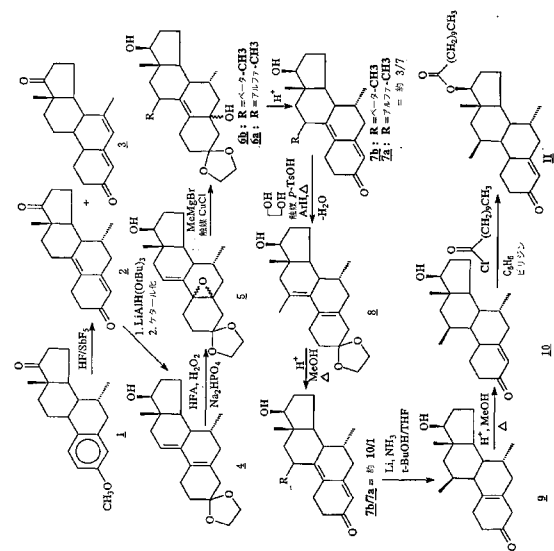
【図 14】



【図 15】



【図 16】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

<b>A 6 1 P</b>	<b>15/10</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>15/10</b>	
<b>A 6 1 P</b>	<b>15/16</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>15/16</b>	
<b>A 6 1 P</b>	<b>21/06</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>21/06</b>	
<b>C 0 7 J</b>	<b>1/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 0 7 J</b>	<b>1/00</b>	<b>C S P</b>
<b>C 0 7 J</b>	<b>21/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 0 7 J</b>	<b>21/00</b>	
<b>C 0 7 J</b>	<b>71/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 0 7 J</b>	<b>71/00</b>	
<b>C 0 7 B</b>	<b>61/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 0 7 B</b>	<b>61/00</b>	<b>3 0 0</b>

(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 2 0 8 1 9、ベセスダ、メリーウッド ロウド 6 3 0 8

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第 9 9 / 0 2 6 9 6 2 ( W O , A 1 )

特開平 0 1 - 2 1 1 5 9 7 ( J P , A )

TAEUBER U , EUR J DRUG METAB PHARMACOKINET , 1 9 8 6 年 , V11N2 , P145-149

PARTSCH, CARL-JOACHIM , EUROPAEN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY , 1 9 9 5 年 , V132N4 , P514-519

ZITZMANN, M , MOLECULAR AND CELLULAR ENDOCRINOLOGY , 2 0 0 0 年 3 月 3 0 日 , V161N1-2 , P73-88

NIESCHLAG E , ACTA ENDOCRINOL , 1 9 7 5 年 , V79N2 , P366-374

MONDER, CARL (1) , JOURNAL OF STERDID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY , 1 9 9 4 年 , V50N5-6 , P305-311

MONDER, CARL (1) , JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY , 1 9 9 4 年 , V140N3 , P465-473

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07J 1/00-71/00

A61K 31/565-31/57

A61P 1/00-43/00

REGISTRY(STN)

CAplus(STN)