

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7064772号

(P7064772)

(45)発行日 令和4年5月11日(2022.5.11)

(24)登録日 令和4年4月27日(2022.4.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 F 5/02 (2006.01)

C 0 7 F 5/02

C

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 0 5

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 5/30 (2006.01)

A 6 1 P 5/30

A 6 1 K 31/69 (2006.01)

A 6 1 K 31/69

請求項の数 9 (全32頁)

(21)出願番号 特願2018-557799(P2018-557799)

(86)(22)出願日 平成29年5月5日(2017.5.5)

(65)公表番号 特表2019-514955(P2019-514955
A)

(43)公表日 令和1年6月6日(2019.6.6)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/031297

(87)国際公開番号 WO2017/192991

(87)国際公開日 平成29年11月9日(2017.11.9)

審査請求日 令和2年4月28日(2020.4.28)

(31)優先権主張番号 62/332,541

(32)優先日 平成28年5月6日(2016.5.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 517000081

ザビエル・ユニバーシティ・オブ・ルイ
ジアナXAVIER UNIVERSITY O
F LOUISIANA

アメリカ合衆国、ルイジアナ 7 0 1 2

5、ニュー・オーリンズ、ドレクセル・

ドライブ 1、アドミニストレイション

・ビルディング、ルーム・2 1 7シー

(74)代理人 110001508

特許業務法人 津国

(72)発明者 ワン, ガンジ

アメリカ合衆国、ルイジアナ 7 0 1 2

2、ニュー・オーリンズ、ジェイ・スト

リート 2 4 1 1

最終頁に続く

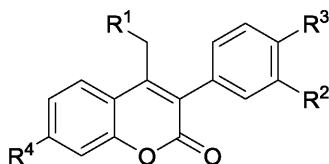
(54)【発明の名称】 選択的エストロゲン受容体ダウンレギュレーター (S E R D S)

(57)【特許請求の範囲】

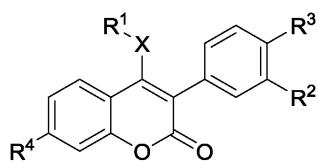
【請求項1】

式 (I) 及び式 (I I) :

【化 1】



式 (I)



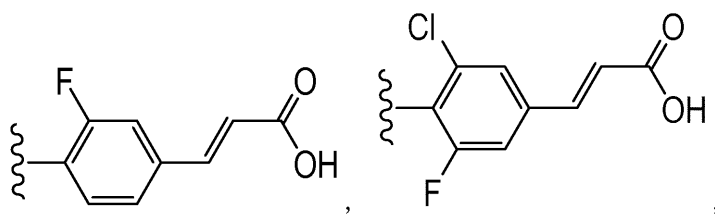
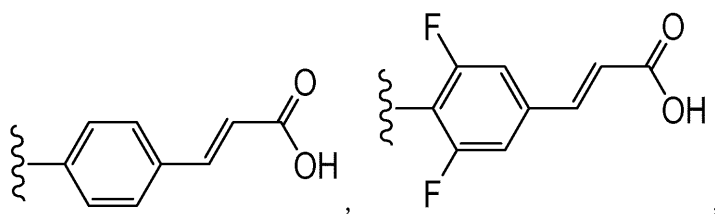
式 (I I)

(式中、

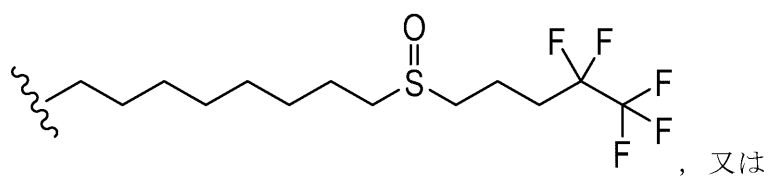
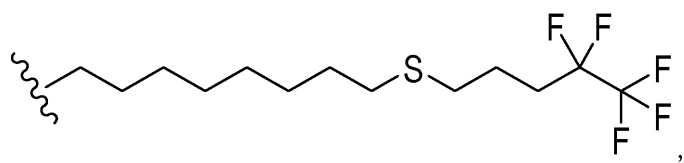
R₁ =

【化 2 】

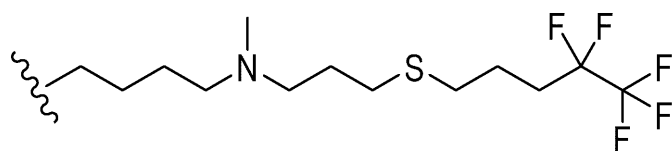
10



20



30

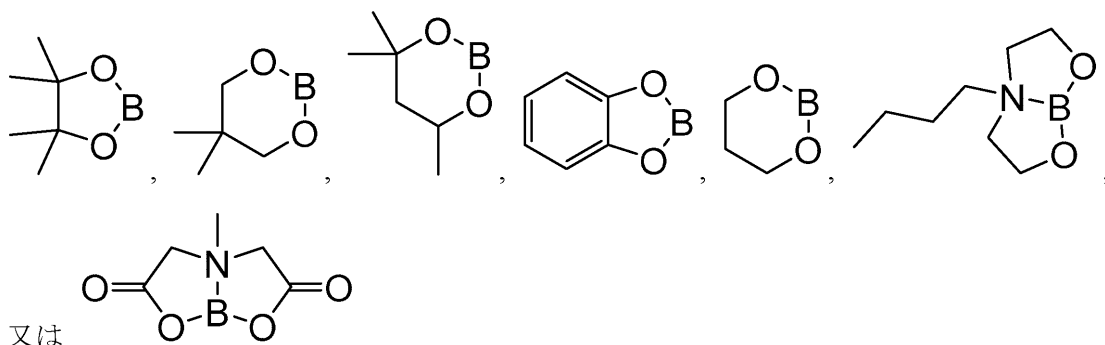


であり；

R₂ = H、OH、Me、Cl、F、又はCF₃であり；R₃ = (OH)₂B、KF₃B、NaF₃B、

40

【化 3】

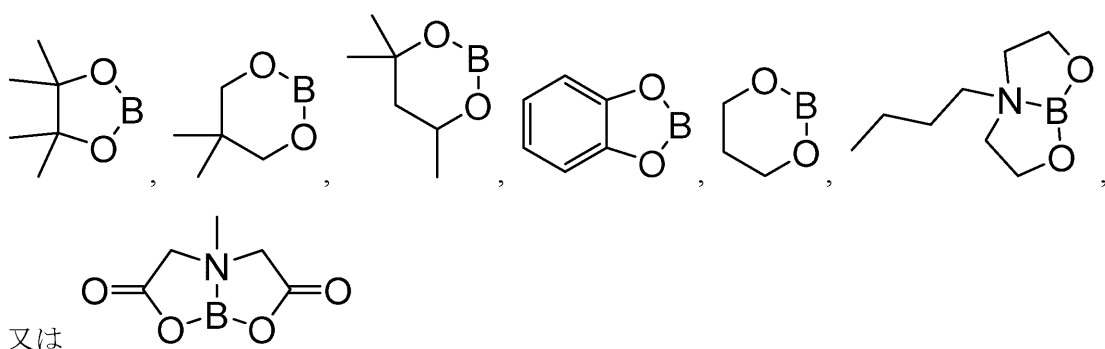


10

であり；

$$R_4 = (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$$

【化 4】



20

であり；

$$X = O, S, NH, OCH_2, SCH_2, NHCH_2, CH_2O, CH_2S, \text{又は } CH_2NH_2 \text{ であり；}$$

置換基 R_3 の結合点は、 R_3 の置換基ホウ素原子上にあり、置換基 R_4 の結合点は、 R_4 の置換基ホウ素原子上にある）

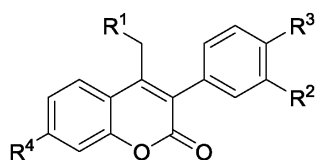
30

からなる群から選択される化合物、或いは、その塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

【請求項 2】

式 (I)：

【化 5】



式 (I)

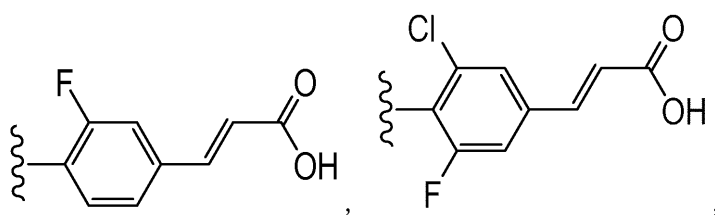
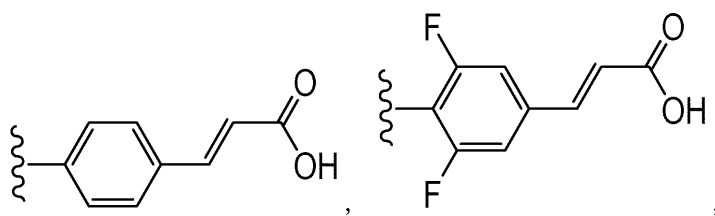
40

(式中、

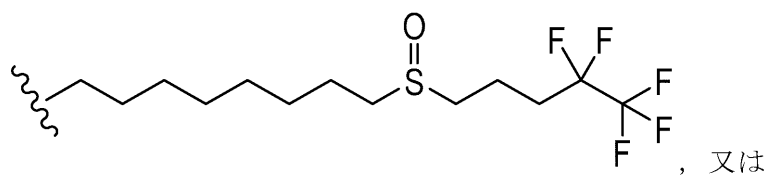
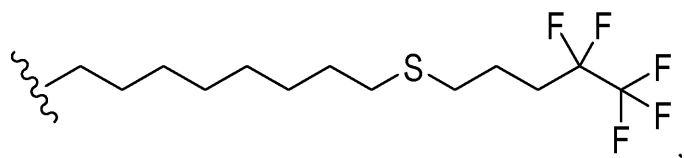
 $R^1 =$

50

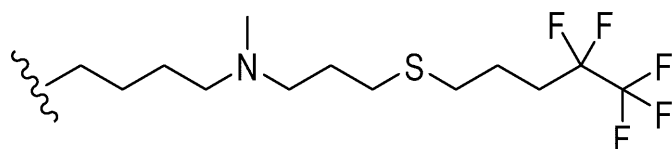
【化 6】



10



20



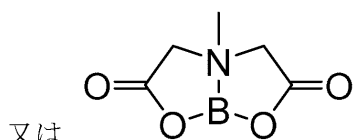
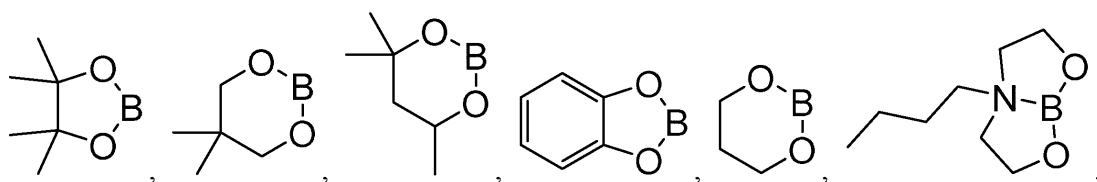
であり；

 $R^2 = H、OH、Me、Cl、F、$ 又は CF_3 であり；

30

 $R^3 = (OH)_2B、KF_3B、NaF_3B、$

【化 7】



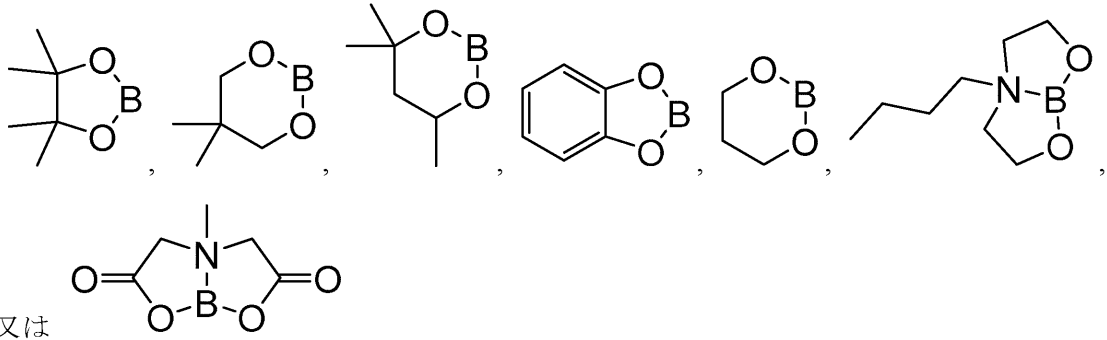
40

であり；

 $R^4 = (HO)_2B、KF_3B、NaF_3B、$

50

【化 8】



10

であり；

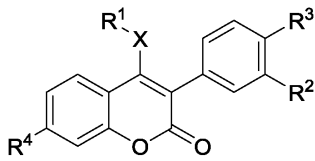
置換基 R^3 の結合点は、 R^3 の置換基ホウ素原子上にあり、置換基 R^4 の結合点は、 R^4 の置換基ホウ素原子上にある。

である請求項 1 に記載の化合物、或いは、その塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

【請求項 3】

式 (II)：

【化 9】



20

式 (II)

(式中、

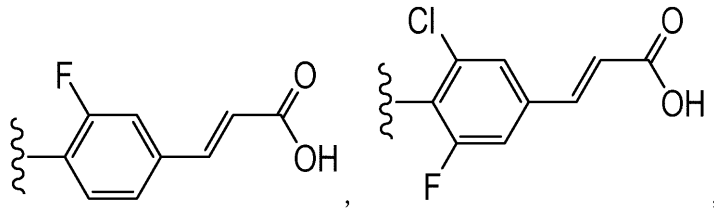
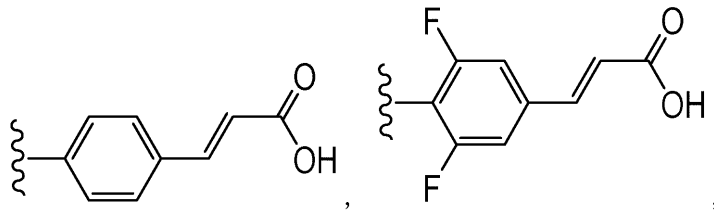
$R^1 =$

30

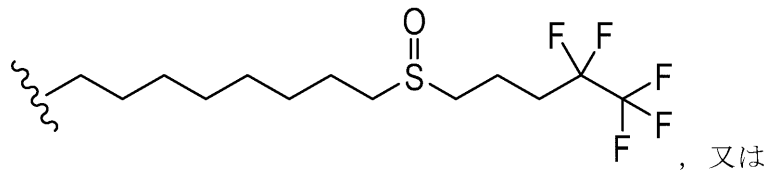
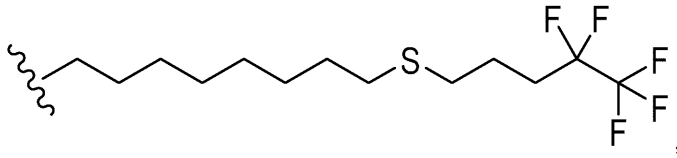
40

50

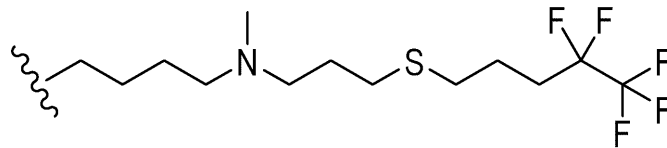
【化 1 0】



10



20

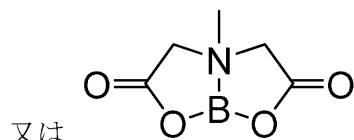
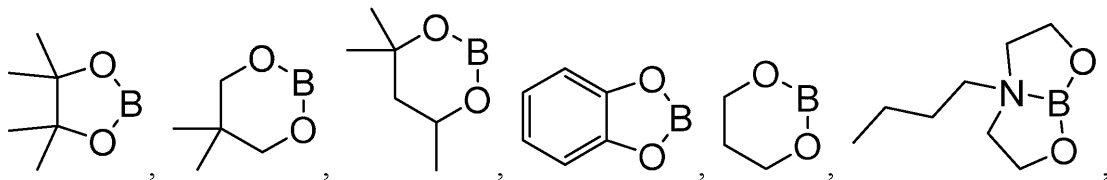


であり；

 $R^2 = H、OH、Me、Cl、F、$ 又は CF_3 であり； $R^3 = (OH)_2B、KF_3B、NaF_3B、$

30

【化 1 1】



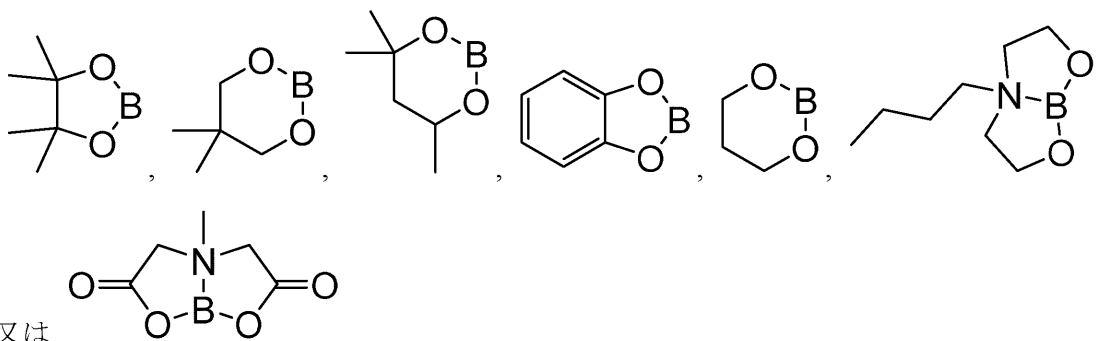
40

であり；

 $R^4 = (HO)_2B、KF_3B、NaF_3B、$

50

【化 1 2】



10

であり；

$X = O, S, NH, OCH_2, SCH_2, NHCH_2, CH_2O, CH_2S$ 、又は CH_2NH_2 であり；

置換基 R_3 の結合点は、 R_3 の置換基ホウ素原子上にあり、置換基 R_4 の結合点は、 R_4 の置換基ホウ素原子上にある。

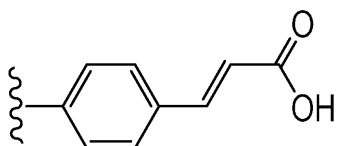
である請求項 1 に記載の化合物、或いは、その塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

【請求項 4】

$R_1 =$

【化 1 3】

20



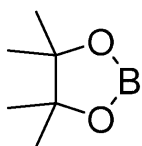
であり；

$R_2 = H$ であり；

R_3 及び $R_4 =$

【化 1 4】

30



であり；

置換基 R_3 の結合点は、 R_3 の置換基ホウ素原子上にあり、置換基 R_4 の結合点は、 R_4 の置換基ホウ素原子上にある。

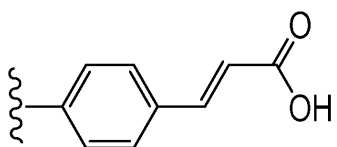
請求項 2 に記載の化合物、或いは、その塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

【請求項 5】

$R_1 =$

【化 1 5】

40



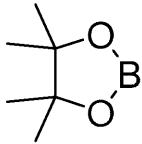
であり；

$R_2 = H$ であり；

R_3 及び $R_4 =$

50

【化 1 6】



であり；

$X = O$ であり；

置換基 R_3 の結合点は、 R_3 の置換基ホウ素原子上にあり、置換基 R_4 の結合点は、 R_4 の置換基ホウ素原子上にある、

請求項 3 に記載の化合物、或いは、その塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

増殖性疾患の処置に使用するための、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

癌の処置に使用するための、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

エストロゲン受容体の調節に使用するための、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

本国際出願は、2016年5月6日に提出された米国仮特許出願第62/332,541号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）の利益を主張する。

【0002】

連邦支援の研究又は開発に関する声明

本発明は、国立マイノリティ健康格差研究所（NIMHD）によって付与された、助成金番号5G12MD007595による政府の支援によってなされた。政府は発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

1. 技術分野

本開示は、経口で生物学的に利用可能な選択的エストロゲン受容体ダウンレギュレーター（SERD）及びその製造方法に関する。本開示はまた、これらのSERDを含む医薬組成物、及び癌を含むエストロゲン受容体介在病理発生の処置のためのその使用方法に関する。

【0004】

本明細書に記載のSERDは、乳癌、特にエストロゲン受容体（エストロゲン受容体陽性、又は「ER+」乳癌）を発現する乳癌についての、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）及びアロマターゼ阻害剤（AI）などの以前の内分泌療法の後でも疾患が進行する患者の処置としての、第1選択の補助的処方計画としての、又は第2選択の療法（setting）における有効な内分泌療法を提供することができる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

2. 関連技術の説明

乳癌は、世界中の女性において最も一般的な癌であり続けており、2012年に診断された新規の症例は170万件を上回る（全体で2番目によく見られる癌である）。これは、全新規癌症例の約12%、女性の全癌腫の25%に相当する。乳癌症例の約80%はエス

10

20

30

40

50

トロゲン受容体陽性（ ER^+ ）であり〔1, 2〕、これらの患者の大半に関し、内分泌療法は、補助療法及び進行癌に対する療法（adjuvant and advanced setting）の両者における適切な選択肢である。 ER^+ 乳癌の現在の内分泌療法には、 $SERM$ （例えばタモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン）、アロマターゼ阻害剤（ AI 、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾールを含む）及び $SERD$ （フルベストラント）〔3〕の3つのレジメンオプションが含まれ、結果を最適にするために、これらは種々の順序で使用することができる。タモキシフェンは、閉経前の患者及び $DCIS$ 診断後に二次的

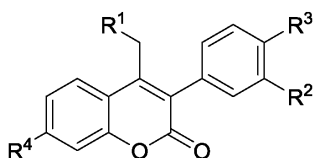
化学予防を必要とする女性のための第1選択薬である。閉経後の女性では、進行までの期間がより良好であり、また副作用がより軽度であるために、一般に AI がタモキシフェンより好まれる〔4, 5〕。しかし、進行した転移性乳癌を有する患者のほとんどは、最終的に、再発性及び／又は進行性疾患における ER の発現を保持しながら、タモキシフェン又は AI 処置に対する耐性を発生する。この臨床情報は、フルベストラント（ほとんどの AI - 又はタモキシフェン耐性乳癌はこれに対して交差耐性でない）を使用するための有望な処置上の根拠を提供する。実際、フルベストラントは非常に有効な $SERD$ であることが証明されており、 $SERM$ 又は AI 処置後にも進行する乳癌の、現在唯一の FDA 承認の処置薬である〔6, 7〕。残念なことに、フルベストラントは、経口投与された場合、バイオアベイラビリティが非常に悪いため、その標準的な投与経路は筋肉内（ $i.m.$ ）注射であり、このことによって、定常状態の血清濃度に達するまでに3～4ヶ月かかり、その使用の普及に負の影響が及んでいた〔8〕。さらに、最近認可された500mgの高用量でも、 $FINDER1$ と $FINDER2$ の臨床試験では、フルベストラントのピーク血中濃度は25ng/mL未満にとどまっております〔9, 10〕、患者におけるその最適効能は達成されなかった可能性があることを示唆している〔7〕。加えて、患者の血漿中のフルベストラント濃度が定常状態に達するまでに1ヶ月もかかる〔7〕。フルベストラントの有望な臨床的有用性及びその作用機序の理解の増大は、より高いバイオアベイラビリティ及び効能を有する $SERD$ の開発に対する動機付けとなっている〔11, 12〕。したがって、少なくとも改善された生物学的利用能を有する $SERD$ が、依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

一実施形態において、本開示の $SERD$ は、後に示す $SERD$ 構造の例でより十分に表されているように、下記式（I）：

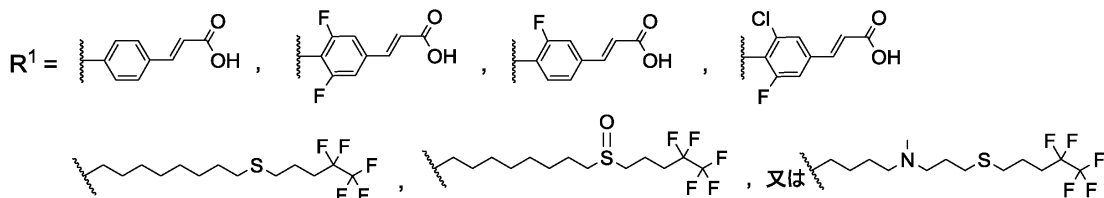
【化1】



式（I）

（式中、

【化2】



10

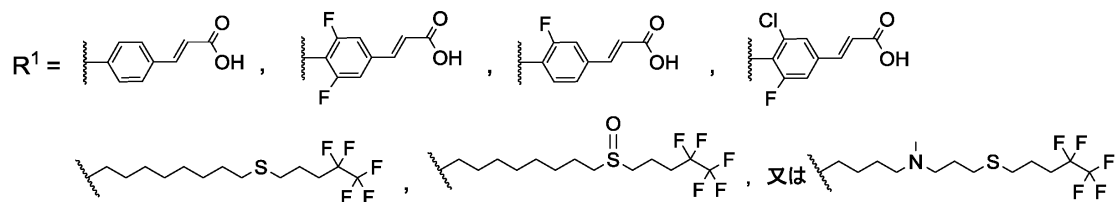
20

30

40

50

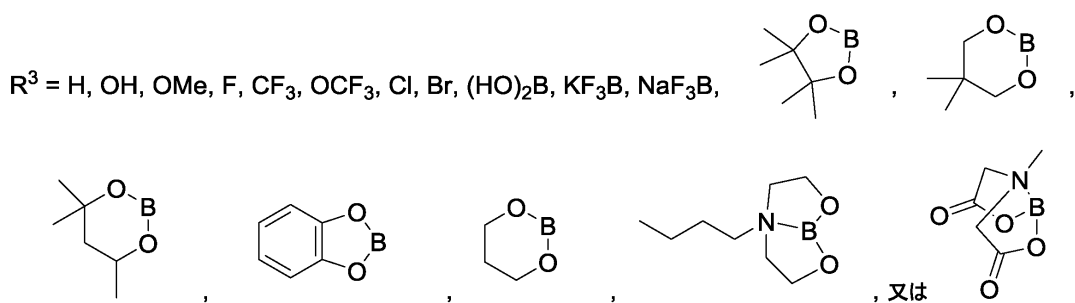
【化 6】



であり；

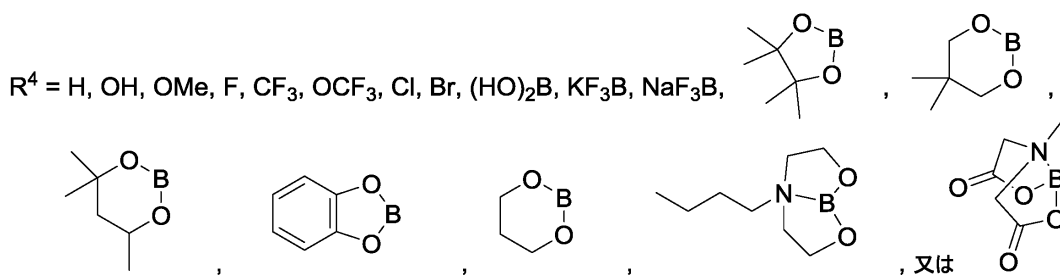
$R^2 = H, OH, Me, Cl, F$ 、又は CF_3 であり；

【化 7】



であり；かつ

【化 8】



であり、

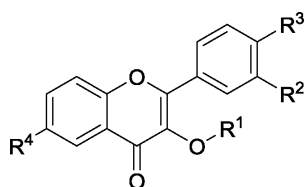
置換基 R³ の結合点は、R³ の置換基ホウ素原子上にあり、置換基 R⁴ の結合点は、R⁴ の置換基ホウ素原子上にある)

の化合物である。式 (I I) の S E R D の例は S E R D 2 であり、式 (I I) の S E R D を合成するための一般的な合成スキームを図 2 に示す。

【 0 0 0 8 】

別の実施形態において、本開示の S E R D は、後に示す S E R D 構造の例でより十分に表されているように、下記式 (I I I) :

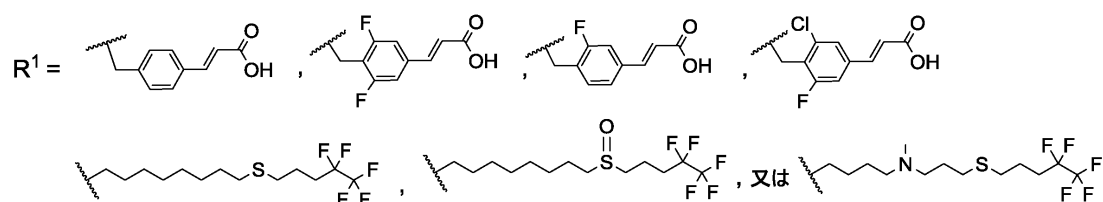
【化 9】



式 (I I I)

(式中、

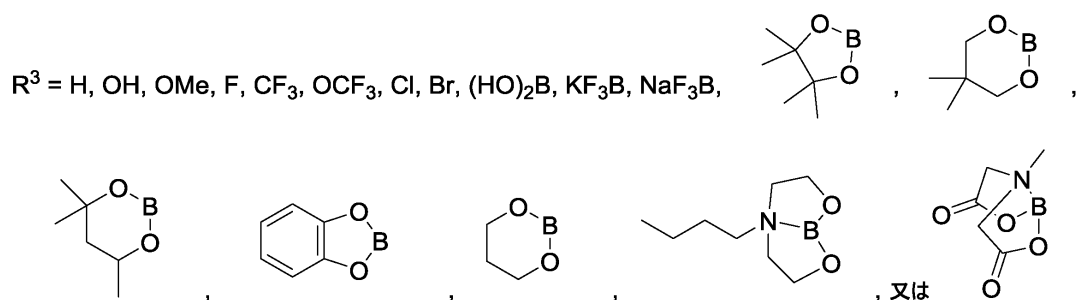
【化10】



であり；

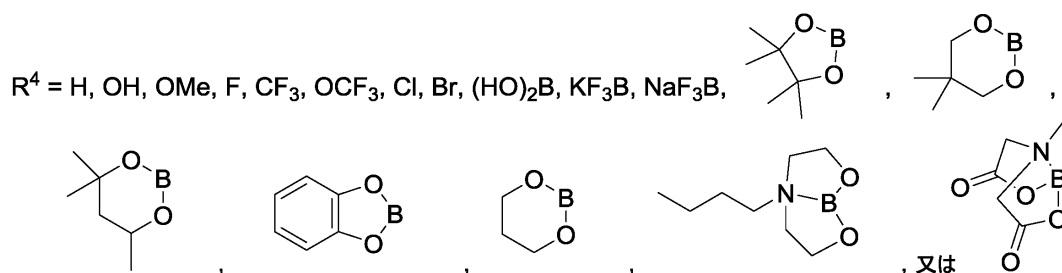
 $R^2 = H, OH, Me, Cl, F$ 、又は CF_3 であり；

【化11】



であり；かつ

【化12】



であり、

置換基 R^3 の結合点は、 R^3 の置換基ホウ素原子上にあり、置換基 R^4 の結合点は、 R^4 の置換基ホウ素原子上にある)

の化合物である。式(III)のSERDの例はSERD3であり、式(III)のSERDを合成するための一般的な合成スキームを図3に示す。

【0009】

別の実施形態において、本開示のSERDは、後に示すSERD構造の例でより十分に表されているように、下記式(IV)：

10

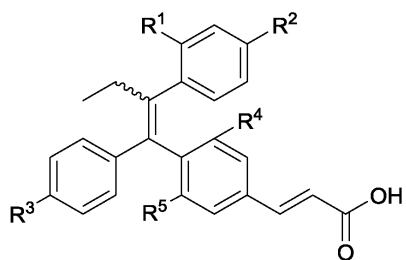
20

30

40

50

【化 1 3】



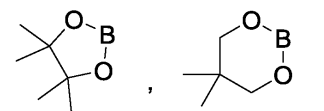
式 (IV)

10

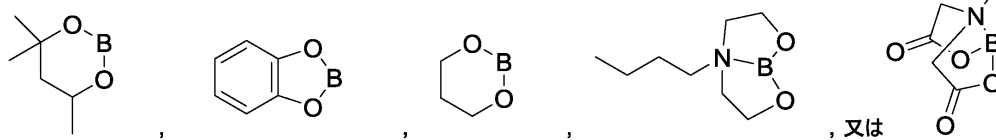
(式中、

R¹ = H、OH、OMe、Me、Cl、F、又はCF₃であり；R² = H、OH、OMe、Me、Cl、F、又はCF₃であり；R⁴ = H、F、又はClであり；R⁵ = H、F、又はClであり；かつ

【化 1 4】

R³ = H, OH, OMe, F, CF₃, OCF₃, Cl, Br, (HO)₂B, KF₃B, NaF₃B,

20



であり、

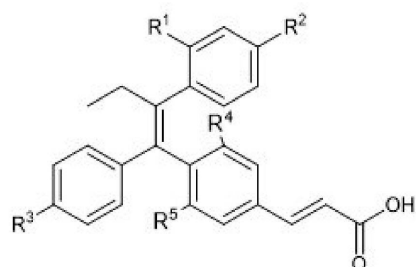
置換基 R³ の結合点は、R³ の置換基ホウ素原子上にある)の化合物である。式 (IV) の SERD の例は SERD 4 であり、式 (IV) の SERD
を合成するための一般的な合成スキームを図 4 に示す。

30

【0010】

別の実施形態において、本開示の SERD は、後に示す SERD 構造の例でより十分に表
されているように、下記式 (V) :

【化 1 5】



式 (V)

40

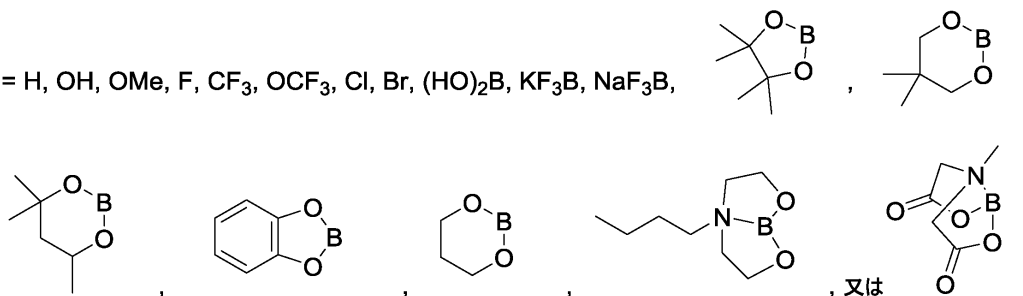
(式中、

R¹ = H、OH、OMe、Me、Cl、F、又はCF₃であり；R² = H、OH、OMe、Me、Cl、F、又はCF₃であり；R⁴ = H、F、又はClであり；R⁵ = H、F、又はClであり；かつ

50

【化 1 6】

$R^3 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$



10

であり、

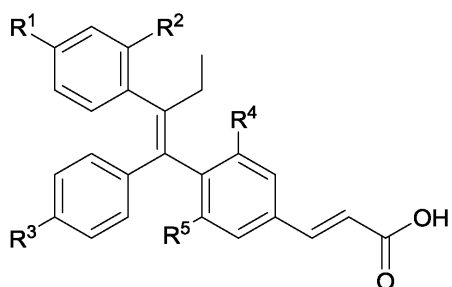
置換基 R^3 の結合点は、 R^3 の置換基ホウ素原子上にある）

の化合物である。式 (V) の SERD の例は SERD 5 であり、式 (V) の SERD を合成するための一般的な合成スキームを図 5 に示す。

【0011】

別の実施形態において、本開示の SERD は、後に示す SERD 構造の例でより十分に表されているように、下記式 (VI) :

【化 1 7】



式 (VI)

20

(式中、

$R^1 = H, OH, OMe, Me, Cl, F,$ 又は CF_3 であり ;

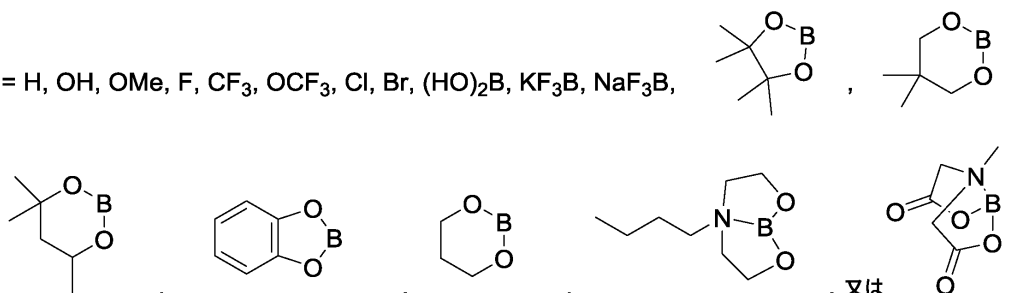
$R^2 = H, OH, OMe, Me, Cl, F,$ 又は CF_3 であり ;

$R^4 = H, F,$ 又は Cl であり ;

$R^5 = H, F,$ 又は Cl であり ; かつ

【化 1 8】

$R^3 = H, OH, OMe, F, CF_3, OCF_3, Cl, Br, (HO)_2B, KF_3B, NaF_3B,$



40

であり、

置換基 R^3 の結合点は、 R^3 の置換基ホウ素原子上にある）

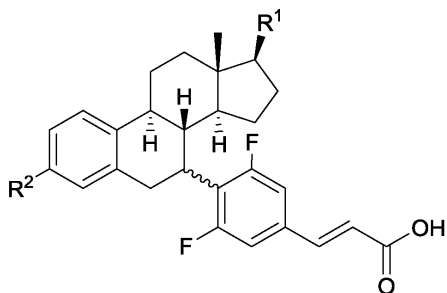
の化合物である。式 (VI) の SERD の例は SERD 6 であり、式 (VI) の SERD を合成するための一般的な合成スキームを図 6 に示す。

【0012】

50

別の実施形態において、本開示のSERDは、後に示すSERD構造の例により十分に表されているように、下記式(VII)：

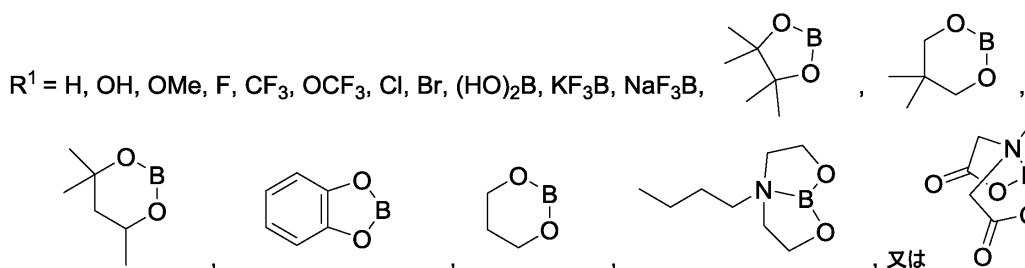
【化19】



式(VII)

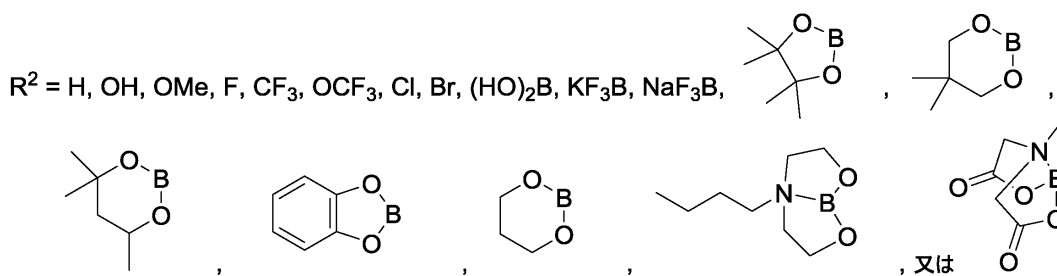
(式中、

【化20】



であり；かつ

【化21】



であり、

置換基R¹の結合点は、R¹の置換基ホウ素原子上にあり、置換基R²の結合点は、R²の置換基ホウ素原子上にある)

の化合物である。式(VII)のSERDの例はSERD7であり、式(VII)のSERDを合成するための一般的な合成スキームを図7に示す。

【0013】

別の実施形態において、本開示のSERDは、後に示すSERD構造の例により十分に表されているように、下記式(VIII)：

10

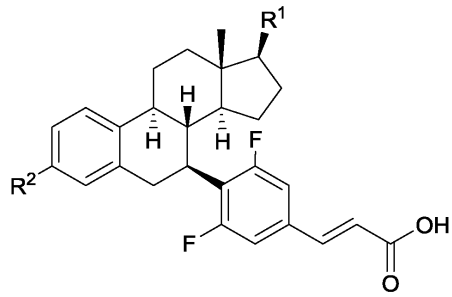
20

30

40

50

【化 2 2】

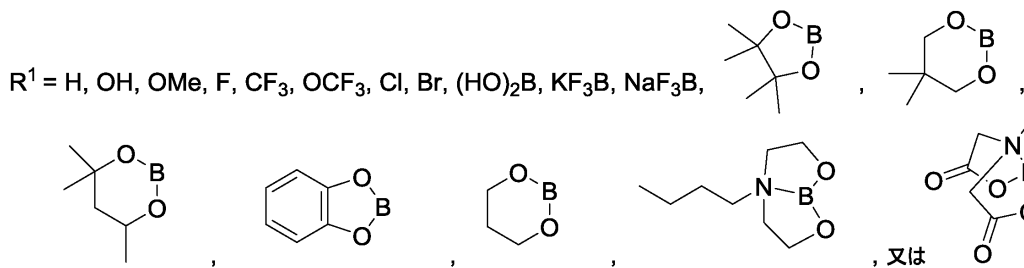


式 (V I I I)

10

(式中、

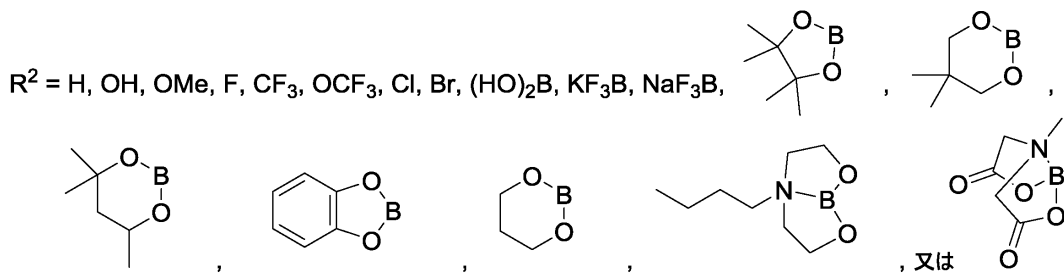
【化 2 3】



20

であり ; かつ

【化 2 4】



30

であり、

置換基 R^1 の結合点は、 R^1 の置換基ホウ素原子上にあり、置換基 R^2 の結合点は、 R^2 の置換基ホウ素原子上にある)

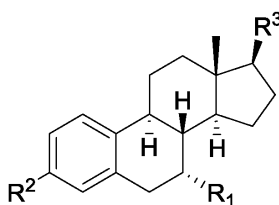
の化合物である。式 (V I I I) の S E R D の例は S E R D 8 であり、式 (V I I I) の S E R D を合成するための一般的な合成スキームを図 8 に示す。

【 0 0 1 4】

別の実施形態において、本開示の S E R D は、後に示す S E R D 構造の例でより十分に表されているように、下記式 (I X) :

40

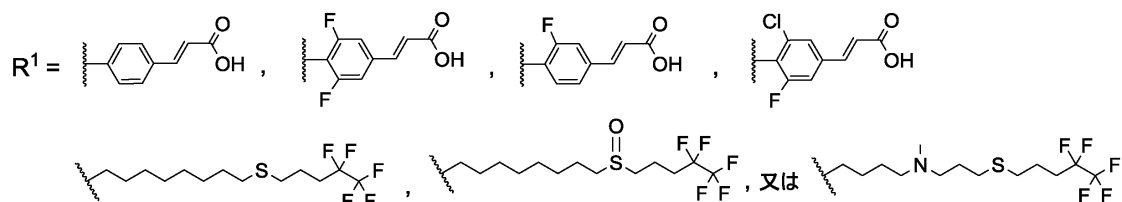
【化 2 5】



式 (IX)

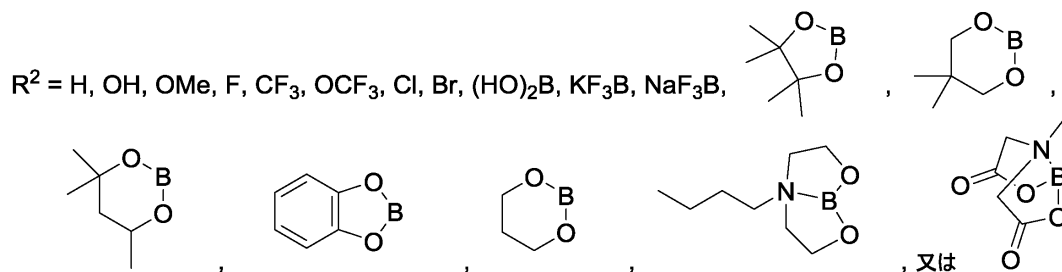
(式中、

【化 2 6】



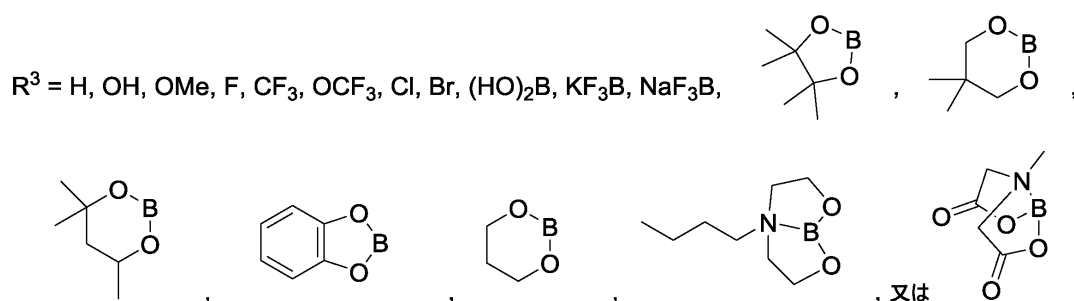
であり；

【化 2 7】



であり；かつ

【化 2 8】



であり、

置換基 R^2 の結合点は、 R^2 の置換基ホウ素原子上にあり、置換基 R^3 の結合点は、 R^3 の置換基ホウ素原子上にある）

の化合物である。式 (IX) の S E R D の例は S E R D 9 であり、式 (IX) の S E R D 合成するための一般的な合成スキームを図 9 に示す。

【0015】

別の実施形態において、本開示の S E R D は、後に示す S E R D 構造の例でより十分に表されているように、下記式 (X)：

10

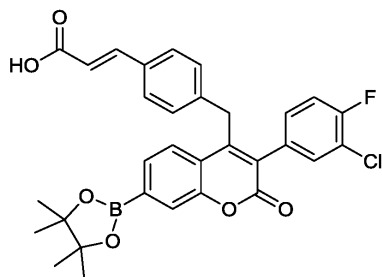
20

30

40

50

【化 3 2】



S E R D 1

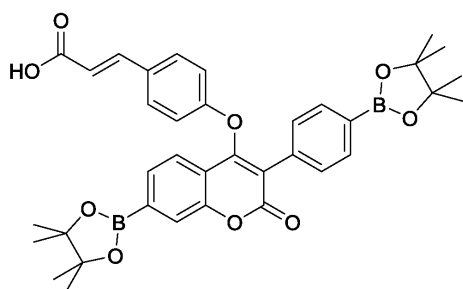
10

の化合物である（図 1 も参照のこと）。

【 0 0 1 7】

好ましい実施形態において、経口 S E R D は、以下の構造を有し、S E R D 2 と表示される下記式（I I）：

【化 3 3】



S E R D 2

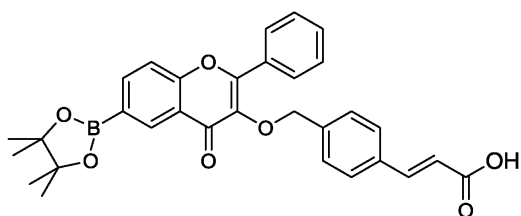
20

の化合物である（図 2 も参照のこと）。

【 0 0 1 8】

好ましい実施形態において、経口 S E R D は、以下の構造を有し、S E R D 3 と表示される下記式（I I I）：

【化 3 4】



S E R D 3

30

の化合物である（図 3 も参照のこと）。

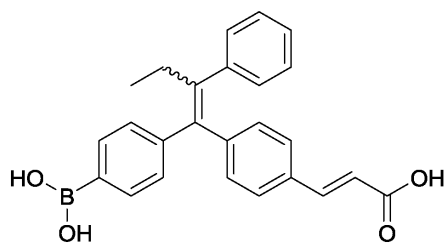
【 0 0 1 9】

好ましい実施形態において、経口 S E R D は、以下の構造を有し、S E R D 4 と表示される下記式（I V）：

40

50

【化 3 5】



S E R D 4

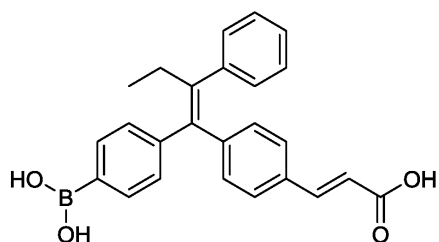
10

の化合物である（図 4 も参照のこと）。

【 0 0 2 0】

好ましい実施形態において、経口 S E R D は、以下の構造を有し、S E R D 5 と表示される下記式（V）：

【化 3 6】



S E R D 5

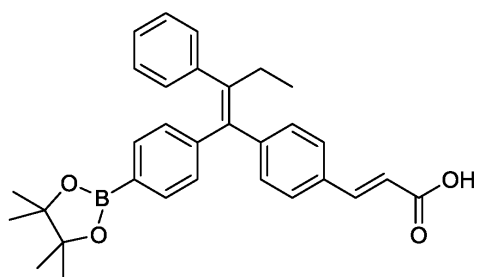
20

の化合物である（図 5 も参照のこと）。

【 0 0 2 1】

好ましい実施形態において、経口 S E R D は、以下の構造を有し、S E R D 6 と表示される下記式（VI）：

【化 3 7】



S E R D 6

40

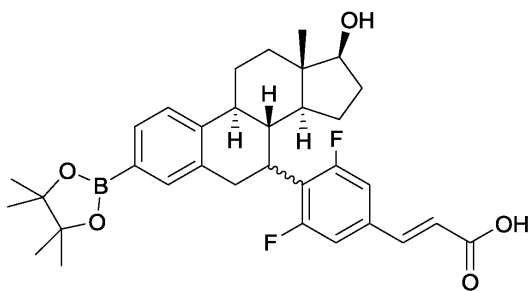
の化合物である（図 6 も参照のこと）。

【 0 0 2 2】

好ましい実施形態において、経口 S E R D は、以下の構造を有し、S E R D 7 と表示される下記式（VII）：

50

【化 3 8】



S E R D 7

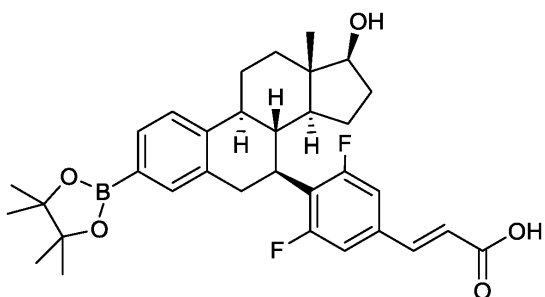
10

の化合物である（図 7 も参照のこと）。

【 0 0 2 3】

好ましい実施形態において、経口 S E R D は、以下の構造を有し、S E R D 8 と表示される下記式（V I I I）：

【化 3 9】



S E R D 8

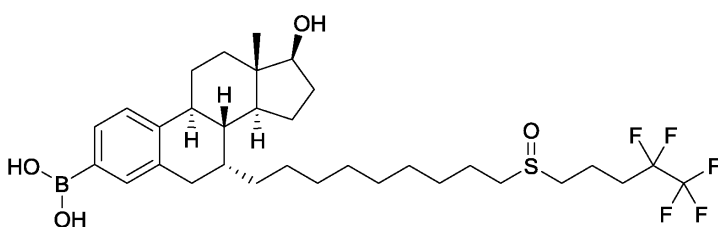
20

の化合物である（図 8 も参照のこと）。

【 0 0 2 4】

好ましい実施形態において、経口 S E R D は、以下の構造を有し、S E R D 9 と表示される下記式（I X）：

【化 4 0】



S E R D 9

30

の化合物である（図 9 も参照のこと）。

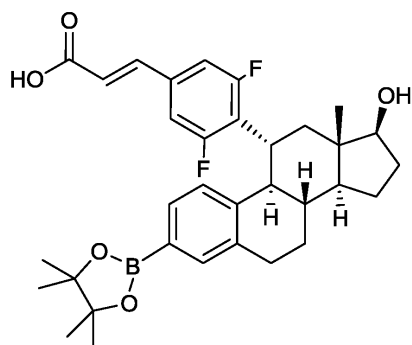
【 0 0 2 5】

好ましい実施形態において、経口 S E R D は、以下の構造を有し、S E R D 1 0 と表示される下記式（X）：

40

50

【化 4 1】



S E R D 1 0

10

の化合物である（図 1 0 も参照のこと）。

【 0 0 2 6 】

一実施形態において、本開示は、S E R D 療法から臨床的利益を得ることができる、癌、特に乳癌を含む増殖性疾患の処置のための、少なくとも 1 つの S E R D の形態の医薬組成物を提供する。この組成物は、処置的に有効な量の少なくとも 1 つの S E R D を含み得る。

【 0 0 2 7 】

したがって、本開示は、増殖性疾患（癌を含む）の治療及び予防のための、式 I ~ X のいずれか 1 つに係る S E R D 又はその組み合わせの使用に関し、前記増殖性疾患は、そのような使用から臨床的利益を得ることができるものである。

20

【 0 0 2 8 】

本開示の医薬組成物は、当業者に公知の任意の形態であり得る。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口送達のための製品の形態であり、前記製品形態は、濃縮物、乾燥粉末、液体、カプセル、ペレット及び丸薬からなる群より選択される。他の実施形態では、本開示の医薬組成物は、静脈内、皮内、筋肉内及び皮下投与を含む非経口投与のための製品の形態である。本明細書に開示される医薬組成物は、担体、結合剤、希釈剤、及び賦形剤をさらに含み得る。

【 0 0 2 9 】

また、他の態様において、本開示は、新規 S E R D 化合物及びその薬学的に許容される塩；新規 S E R D 化合物を単独で、又は少なくとも 1 つのさらなる処置剤と組み合わせて、薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物；新規 S E R D 化合物の、単独、又は少なくとも 1 つのさらなる処置剤と組み合わせてのいずれかでの、乳癌を含む増殖性疾患の処置における、疾患の診断の任意の段階での使用に関する。さらなる処置剤との組み合わせは、新規 S E R D 化合物を、任意の公知の処置剤と組み合わせる形態を取ることができる。

30

【 0 0 3 0 】

本開示に係る化合物の塩には、全ての無機及び有機塩、特に、薬学的に許容される全ての無機及び有機塩、特に、薬学において慣習的に使用される、薬学的に許容される全ての無機塩及び有機塩が含まれる。

40

【 0 0 3 1 】

本開示の 1 つの態様は、全ての無機及び有機塩、特に、薬学的に許容される全ての無機及び有機塩、特に、薬学において慣習的に使用される、薬学的に許容される全ての無機塩及び有機塩を含む、本開示に係る化合物の塩である。

【 0 0 3 2 】

塩の例には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、チタン、メグルミン、アンモニウム、場合により N H ₃ 又は 1 ~ 1 6 個の C 原子を有する有機アミン由来の塩、例えばエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジ

50

ルアミン、N - メチルモルホリン、アルギニン、リジン、エチレンジアミン、N - メチルピペリジン及びグアニジニウム塩が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 3 3 】

塩には、水不溶性塩、及び特に水溶性塩が含まれる。

【 0 0 3 4 】

当業者によれば、本開示に係る式 (I) ~ (X) の化合物及びそれらの塩は、例えば、結晶形態で単離された場合、様々な量の溶媒を含み得る。したがって、本開示に係る式 (I) ~ (X) の化合物の全ての溶媒和物、特に全ての水和物、ならびに本開示に係る式 (I) ~ (X) の化合物の塩の全ての溶媒和物、特に全ての水和物は、本開示の範囲内に含まれる。

10

【 0 0 3 5 】

本開示に係る化合物及びその塩は、互変異性体の形態で存在してよく、これは本開示の実施形態に含まれる。

【 0 0 3 6 】

本開示の化合物は、その構造に依存して、異なる立体異性体形態で存在し得る。これらの形態には、立体異性体又は光学的立体配座異性体（鏡像異性体及び／又はジアステレオ異性体（アトロブ異性体のそれらを含む））が含まれる。したがって、本開示は、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、ならびにそれらの混合物を含む。それら鏡像異性体及び／又はジアステレオ異性体の混合物から、純粋な立体異性体を、当技術分野で公知の方法、好ましくはクロマトグラフィー、特にアキラル又はキラル相を用いる高速液体クロマトグラフィー（HPLC）の方法で単離することができる。本開示はさらに、ラセミ体を含む、上記の立体異性体の混合物の全てを、その比に関係なく含む。

20

【 0 0 3 7 】

本開示の化合物は、その構造に依存して、様々な安定同位体形態で存在し得る。これらの形態には、1つ以上の水素原子が重水素原子で置換されたもの、1つ以上の窒素原子が¹⁵N原子で置換されたもの、又は炭素、フッ素、塩素、臭素、硫黄若しくは酸素が、それぞれの元の原子の安定同位体で置換されたものが含まれる。

【 0 0 3 8 】

本開示に係る化合物及び塩のいくつかは、異なる結晶形（多形体）で存在してよく、これは本開示の範囲内にある。

30

【 0 0 3 9 】

S E R D化合物、S E R D化合物を合成する方法、S E R D化合物を製造する方法、及びS E R D化合物を使用する方法を提供することは、本開示のさらなる目的である。

【 0 0 4 0 】

本開示の別の目的は、癌（内分泌関連癌を含むが、これに限定されない）などの増殖性疾患の兆候に、また再発の治療及び予防に有効な量の、少なくとも1つのS E R D化合物を含む組成物、例えば医薬組成物を提供することにある。

【 0 0 4 1 】

本開示のさらなる目的は、癌及び癌に関連する病的状態の治療及び予防のための少なくとも1つのS E R Dを含む組成物を含むキットである。キットの組成物は、少なくとも1つの担体、少なくとも1つの結合剤、少なくとも1つの希釈剤、少なくとも1つの賦形剤、少なくとも1つの他の処置剤、又はそれらの混合物を含み得る。

40

【 0 0 4 2 】

本明細書中に開示されるS E R D化合物による臨床適応症の処置方法は、処置有効量のS E R Dを、それを必要とする患者に投与することによって実施することができ、この処置有効量は、1 mg / kg / 日、2 mg / kg / 日、3 mg / kg / 日、4 mg / kg / 日、5 mg / kg / 日、10 mg / kg / 日及び20 mg / kg / 日の、患者に対するプロドラッグの投与を含み得る。或いは、約0.001 mg / kg / 日～約0.01 mg / kg / 日、又は約0.01 mg / kg / 日～約0.1 mg / kg / 日、又は約0.1 mg / kg / 日～約1 mg / kg / 日、又は約1 mg / kg / 日～10 mg / kg / 日、又は約

50

10 mg / kg / 日 ~ 約 100 mg / kg / 日の範囲の量もまた意図される。

【0043】

ある態様において、少なくとも1つのSERD化合物は、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、96%以上、97%以上、又は98%以上の純度を有する。好ましくは99%以上である。

【0044】

本開示の1つの態様は、本明細書に開示される化合物、ならびにそれらの合成に使用される中間体である。

【0045】

以下に示され説明される本発明の特定の特徴は、添付の特許請求の範囲に指摘されているが、本発明は、特定された詳細に限定されることを意図するものではない。これは、図示された本発明の形態及び詳細、並びにその操作における種々の省略、変更、置換及び変更が、本発明の精神から何ら逸脱することなくなされ得ると、当業者が理解することによる。本発明の特徴は、それが「臨界的」又は「必須」であると明示的に述べられていない限り、臨界的でも必須でもない。

10

【0046】

本開示の実施形態のこれら及び他の特徴、態様及び利点は、以下に説明される次の説明、特許請求の範囲及び添付図面を考慮すると、よりよく理解されるであろう。

【0047】

本開示の性質、目的及び利点のさらなる理解のために、以下の詳細な説明を参照すべきであり、これは以下の図面と併せて読まれ、その中では、同様の参照番号は同様の要素を示す。

20

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】SERD1の調製のための一般的な合成スキームを示す。

【図2】SERD2の調製のための一般的な合成スキームを示す。

【図3】SERD3の調製のための一般的な合成スキームを示す。

【図4】SERD4の調製のための一般的な合成スキームを示す。

【図5】SERD5の調製のための一般的な合成スキームを示す。

【図6】SERD6の調製のための一般的な合成スキームを示す。

30

【図7】SERD7の調製のための一般的な合成スキームを示す。

【図8】SERD8の調製のための一般的な合成スキームを示す。

【図9】SERD9の調製のための一般的な合成スキームを示す。

【図10】SERD10の調製のための一般的な合成スキームを示す。

【図11】T47D-KBfc細胞における、代表的なSEEDの抗エストロゲン作用を示す。

【図12】MCF-7 E3増殖アッセイにおける、代表的なSERDの効果を示す。

【図13】エストロゲン受容体 (ER) 発現に対するSERD4の効果を示す。ウェスタンブロットは、GDC-810、SERD4及びGW-7604によって、それぞれ用量依存的に劇的に下方制御された、MCF-7細胞におけるERタンパク質発現を示している。

40

【図14】エストロゲン受容体 (ER) 発現に対するSERD9の効果を示す。ウェスタンブロットは、A.フルベストラント、B. SERD9によって、用量依存的に劇的に下方制御されたERタンパク質発現を示している。

【図15】SERD4及びSERD9の、高い親和性でのエストロゲン受容体 (ER) への結合を示す。

【図16】SERD4及びGW7604の、10 mg / kg / 日の経口 (p.o.) での単回投与後の、ラットにおける経口バイオアベイラビリティを示す。

【図17】SERD9の、5 mg / kg の p.o. ので単回投与後の、マウスにおける経口バイオアベイラビリティを示す。

50

【図 18】乳癌異種移植片を有するマウスにおける、皮下注射によって投与されたフルベストラントの有効性と比較した、2種の用量で経口投与された場合のSERD9の有効性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0049】

詳細な説明

本開示をさらに説明する前に、本開示は、以下に記載される開示の特定の実施形態に限定されないことが理解されるべきである。これは、その特定の実施形態の変形がなされ得、添付の特許請求の範囲に含まれるためである。使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのものであり、限定することを意図するものではないことも理解されたい。代わ

10

【0050】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において、単数形の「a」、「an」及び「the」は、文脈がそうでないと明確に指示していない限り、複数形を含む。本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、そうでない定義がされない限り、本開示が属する技術分野の当業者に一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

【0051】

本明細書中で使用される場合、用語「最小化する」又は「低減する」、或いはその派生語は、特定の生物学的効果の完全又は部分的阻害を含む（これは、用語「最小化する」又は「低減する」が使用されている文脈から明らかである）。

20

【0052】

本開示に係る化合物は、図1～10に示すスキームに従って調製することができる。

【0053】

下記表1は、様々な乳癌細胞株における代表的なSERDの細胞毒性を示す。

【表1】

表1

	MCF-7	MCF-7/TamR	T47D/PKC α	BT474
	IC ₅₀ (μ M)			
4-ヒドロキシ タモキシフェン	0.0033	21.1	0.54	1.43
SERD4	1.8	1.2	試験せず	試験せず
SERD6	7.73	4.53	6.54	80.5
SERD9	0.0032	0.044	0.37	0.39

30

【0054】

本開示に係る化合物は、それ自体公知の方法で、例えば、溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣を適当な溶媒から再結晶させること、又は、適当な担体材料上でのクロマトグラフィーのような、慣用の精製方法の1つに供することによって、単離及び精製される。さらに、十分に塩基性又は酸性の官能性を有する本開示の化合物の逆相分取HPLCは、塩（例えば、十分に塩基性である本開示の化合物の場合、トリフルオロ酢酸塩又はギ酸塩、又は、十分に酸性である本開示の化合物の場合、アンモニウム塩）の形成をもたらす。このタイプの塩は、当業者に公知の様々な方法により、その遊離塩基形態又は遊離酸形態にそれぞれ変換すること、或いはその後の生物学的アッセイで塩として使用することのいずれも可能である。加えて、本開示の化合物の単離中の乾燥プロセスは、痕跡量の共溶媒、特に蟻酸又はトリフルオロ酢酸などを完全に除去せず、溶媒和物又は包接錯体を与えることがある。当業者は、その後の生物学的アッセイにおいて使用するのに、どの溶媒和物又は包接錯体が許容され得るかを認識するであろう。本明細書に記載の、単離された本開示の化合物の特定の形態（例えば、塩、遊離塩基、溶媒和物、包接錯体）は、必ずしも、特定の生物学的活性を定量するために前記化合物を生物学的アッセイに適用することができる

40

50

唯一の形態ではないことが理解されるべきである。

【 0 0 5 5 】

本開示に係る式 (I) ~ (X) の化合物の塩は、遊離化合物を適切な溶媒 (例えば、アセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトンのようなケトン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル、塩化メチレン又はクロロホルムなどの塩素化炭化水素、若しくはメタノール、エタノール又はイソプロパノールなどの低分子量脂肪族アルコール) に溶解する (前記溶媒が所望の酸又は塩基を含むか、又は、次いで前記溶媒に所望の酸又は塩基を添加する) ことによって得ることができる。酸又は塩基は、一塩基性又は多塩基性の酸又は塩基が関与するかどうか、またどの塩が所望であるかに応じて、等モル量比又はそれとは異なる量比で、塩の調製に用いることができる。塩は、濾過、再沈殿、塩の非溶媒による沈殿、又は溶媒の蒸発によって得られる。得られた塩を遊離化合物に変換することができ、それを今度は塩に変換することができる。このようにして、薬学的に許容されない塩 (例えば、産業規模での製造におけるプロセス生成物として得ることができるもの) を、当業者に公知の方法によって、薬学的に許容される塩に変換することができる。

10

【 0 0 5 6 】

本明細書中に引用された全ての参考文献は、各参考文献が参照により組み込まれると具体的かつ個々に示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。いかなる参考文献の引用も、出願日前のその開示についてのものであり、先行発明であるとの理由でそのような参考文献に本開示が先行すると認められないことの自認と解釈されるべきではない。

20

【 0 0 5 7 】

上記の各々の要素、又は 2 つ以上の要素が一緒になって、上記のタイプとは異なる他のタイプの方法においても、有用な用途を見出す場合があることが理解されよう。さらに分析せずとも、前述のことは、本開示の要旨を十分明らかにしているので、現在の知識を適用することにより、先行技術の観点から、添付の特許請求の範囲に記載された本開示の一般的な、又は特定の態様の必須の特性をかなり構成する特徴を省略することなく、他者がそれを種々の用途に容易に適合させることができる。前述の実施形態は単なる例示として提示されている。本開示の範囲は、下記の特許請求の範囲のみによって限定されるものである。

30

【 0 0 5 8 】

引用文献：

1. Jasani B, Douglas-Jones A, Rhodes A, Wozniak S, Barrett-Lee PJ, Gee J, Nicholson R. Measurement of estrogen receptor status by immunocytochemistry in paraffin wax sections. *Methods Mol Med.* 2006;120:127-46.
2. Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, Kolonel LN, Pike MC, Henderson BE. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol.* 2009 May 15;169(10):1251-9.
3. Barrios C, Forbes JF, Jonat W, Conte P, Gradishar W, Buzdar A, Gelmon K, Gnant M, Bonnetterre J, Toi M, Hudis C, Robertson JF. The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer: where are we? *Ann Oncol.* 2012; 23(6):1378-86.
4. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758-3767.
5. Nabholz JM, Bonnetterre J, Buzdar A et al. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1684-1689.

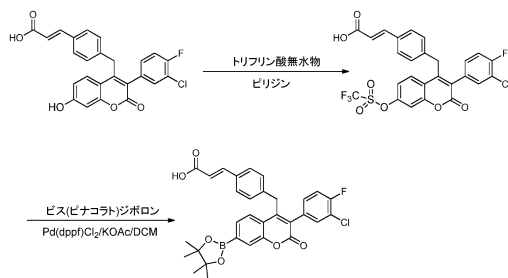
40

50

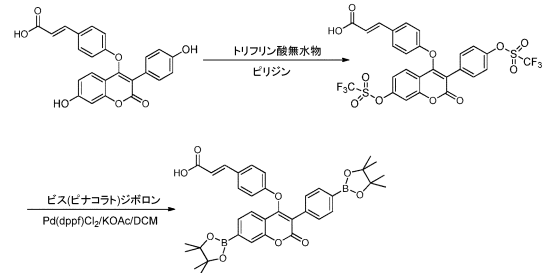
6. Morris C, Wakeling A. Fulvestrant ('Faslodex')--a new treatment option for patients progressing on prior endocrine therapy. *Endocr Relat Cancer*. 2002 Dec;9(4):267-76.
7. Robertson JF, Lindemann J, Garnett S, Anderson E, Nicholson RI, Kuter I, Gee JM. A good drug made better: the fulvestrant dose-response story. *Clin Breast Cancer*. 2014, Dec;14(6):381-9.
8. Robertson JF. Fulvestrant (Faslodex) -- how to make a good drug better. *Oncologist*. 2007 Jul; 12(7):774-84.
9. Ohno S, Rai Y, Iwata H, Yamamoto N, Yoshida M, Iwase H, Masuda N, Nakamura S, Taniguchi H, Kamigaki S, Noguchi S. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). *Ann Oncol*. 2010, 21(12):2342-7.
10. Pritchard KI, Rolski J, Papai Z, Mauriac L, Cardoso F, Chang J, Panasci L, Ianuli C, Kahan Z, Fukase K, Lindemann JP, Macpherson MP, Neven P. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2). *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Sep;123(2):453-61.
11. NCT01823835, A Study of ARN-810 (GDC-0810) in Postmenopausal Women With Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer, 2013, <http://clinicaltrials.gov>
12. NCT02248090, AZD9496 First Time in Patients Ascending Dose Study, 2014, <http://clinicaltrials.gov>

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

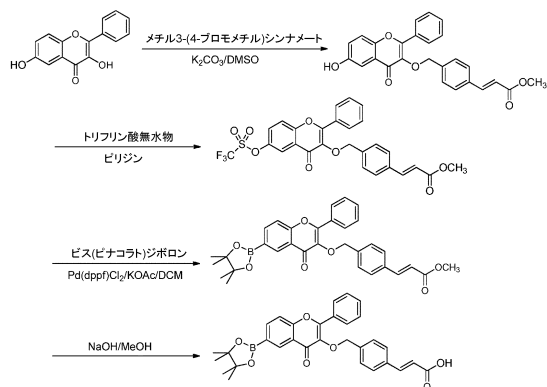
20

30

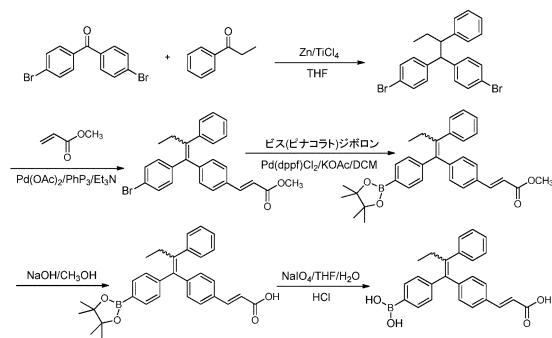
40

50

【図 3】

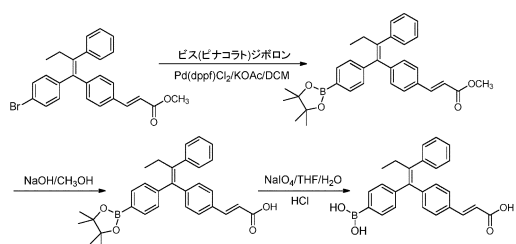


【図 4】

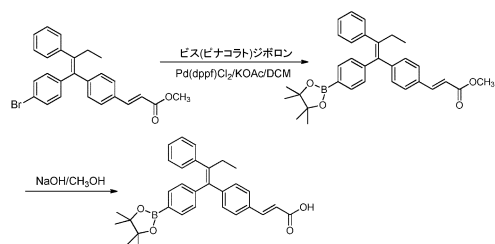


10

【図 5】

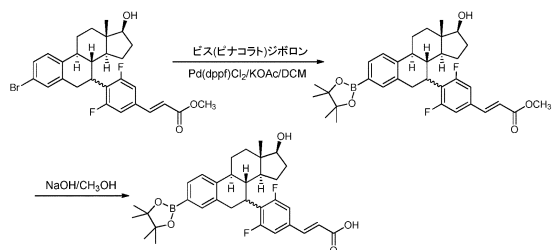


【図 6】

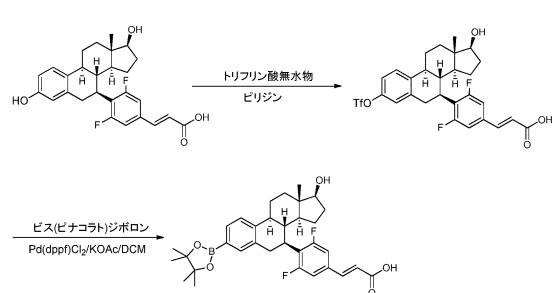


20

【図 7】



【図 8】

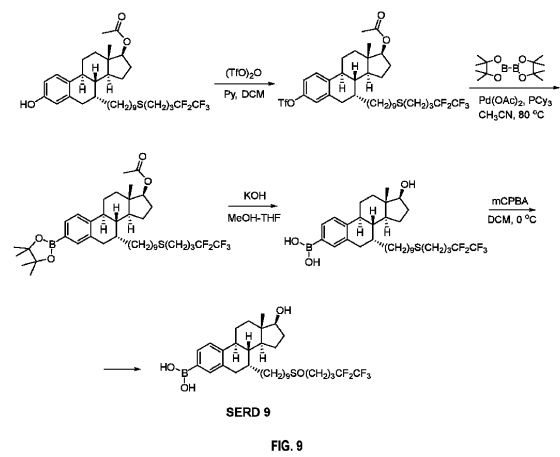


30

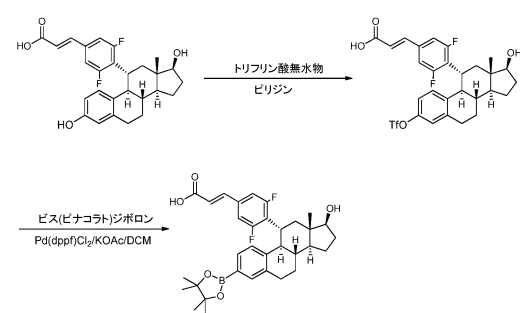
40

50

【 図 9 】

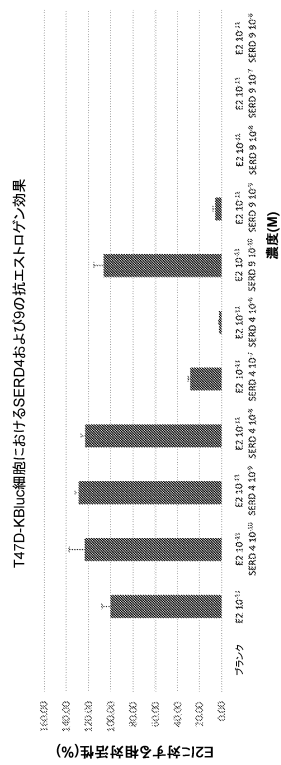


【 図 1 0 】

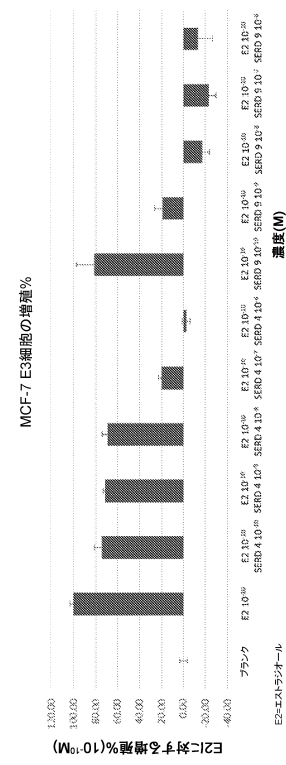


10

【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



20

30

40

50

【 図 1 3 】

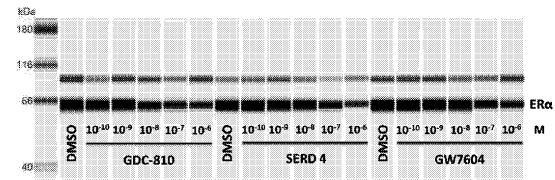
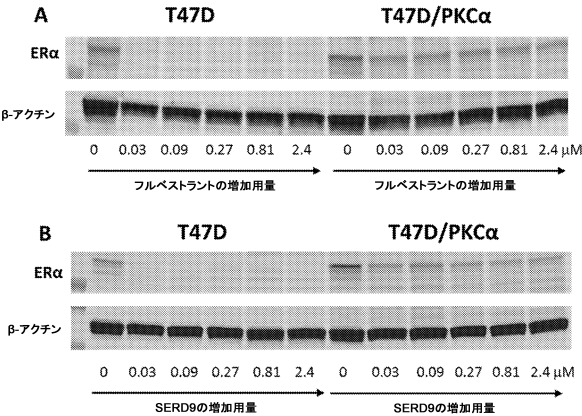
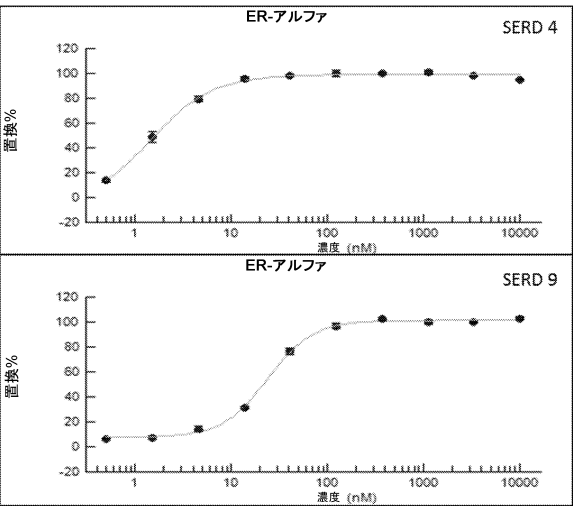


FIG. 13

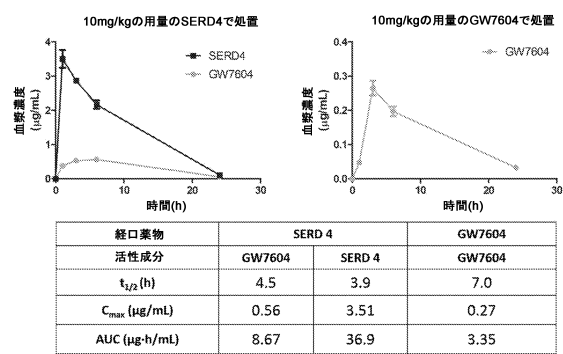
【 図 1 4 】



【 図 1 5 】



【 図 1 6 】



10

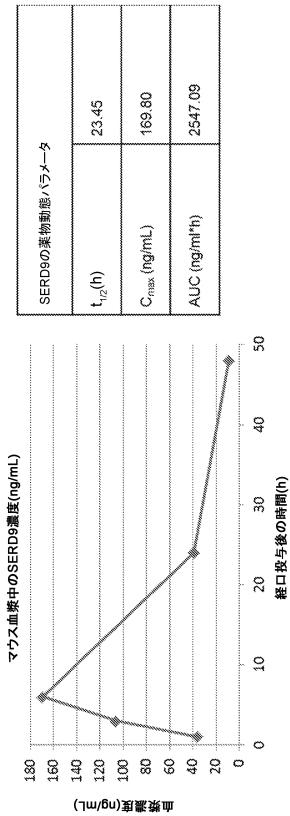
20

30

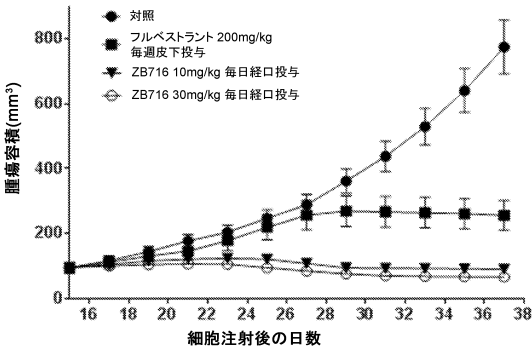
40

50

【 図 1 7 】



【 図 1 8 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (72)発明者 リウ, ジアワン
アメリカ合衆国、ルイジアナ 7 0 1 2 2、ニュー・オーリンズ、ジェイ・ストリート 2 4 4 2
- (72)発明者 ジェン, シロン
アメリカ合衆国、ルイジアナ 7 0 1 2 2、ニュー・オーリンズ、ジェイ・ストリート 2 2 3 7
- (72)発明者 ジョン, チウ
アメリカ合衆国、ルイジアナ 7 0 0 0 2、メタリー、ネイリー・ドライブ 4 5 1 2
- (72)発明者 グオ, シャンチュン
アメリカ合衆国、ジョージア 3 0 0 8 4、タッカー、プリンストン・ラン・トレイル 5 7 1 6
- 審査官 前田 憲彦
- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 0 / 1 0 7 4 7 4 (W O , A 1)
特表 2 0 0 1 - 5 2 0 2 3 5 (J P , A)
Journal of Medicinal Chemistry , 2015年 , 58(8) , P.3522-3533
International Journal of Cancer , 2010年 , Volume Date 2011, 128(4) , P.974-982
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 F 5 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)