

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4718439号
(P4718439)

(45) 発行日 平成23年7月6日(2011.7.6)

(24) 登録日 平成23年4月8日(2011.4.8)

(51) Int.Cl.	F I
C07J 63/00 (2006.01)	C O 7 J 63/00 C S P
A61K 31/567 (2006.01)	A 6 1 K 31/567
A61K 31/56 (2006.01)	A 6 1 K 31/56
A61K 31/565 (2006.01)	A 6 1 K 31/565
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00

請求項の数 21 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-501900 (P2006-501900)	(73) 特許権者	507127406
(86) (22) 出願日	平成16年2月19日 (2004.2.19)		ステリックス リミティド
(65) 公表番号	特表2006-517946 (P2006-517946A)		イギリス国, エスエル1 3エックスイー
(43) 公表日	平成18年8月3日 (2006.8.3)		, パークシャー, スロウ, パス ロード
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/001629		190
(87) 国際公開番号	W02004/074309	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成16年9月2日 (2004.9.2)		弁理士 青木 篤
審査請求日	平成19年2月6日 (2007.2.6)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	10307103.2		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成15年2月19日 (2003.2.19)	(74) 代理人	100087871
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100108903
			弁理士 中村 和広

最終頁に続く

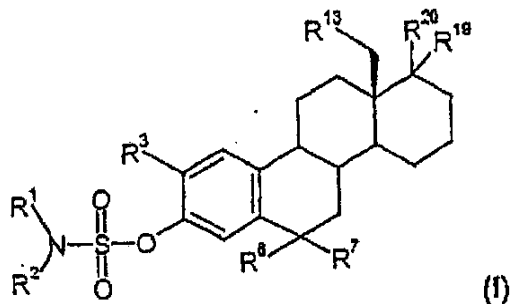
(54) 【発明の名称】 抗腫瘍活性2-置換D-ホモエストラー1, 3, 5 (10) -トリエン-3-イルスルファメート

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式I:

【化1】



〔式中、
R¹およびR²は、互いに独立して、水素原子、メチル基、C₁-C₄アシル基またはベンゾイル基であり、

R³はC₁-C₅アルキル、C₁-C₅アルキルオキシ基または基-O-C_nF_mH_oであり、ここでn = 1

、2、3、4、5または6であり、 $m > 1$ かつ $m + o = 2n + 1$ であり、

R^6 および R^7 は、互いに独立して、水素原子、ヒドロキシ基、アミノ基または NHR^8 基であり、ここで R^8 はアセチル基であるか、あるいは

R^6 および R^7 は一緒になってオキシムNOHを形成し、

R^{13} は水素原子またはメチル基であり、

R^{19} は水素原子またはフッ素原子であり、

R^{20} は水素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、 C_1 - C_5 アルキルオキシ基、 C_1 - C_5 アルキル基、基- $C_nF_mH_o$ (ここで $n = 1, 2, 3, 4, 5$ または6であり、 $m > 1$ かつ $m + o = 2n + 1$ である)、または基 $OSO_2NR^1R^2$ であり、あるいは

R^{19} および R^{20} は、一緒になって、酸素原子、メチレン基、ジフルオロメチレン基、モノフルオロメチレン基またはオキシム NOR^{21} を形成し、ここで R^{21} は水素原子または C_1 - C_5 アルキル基である]

により表わされる2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート又はそれらの薬学上許容される塩。

【請求項2】

R^3 がメチル、エチル、メトキシ、エトキシまたは2,2,2-トリフルオロエトキシ基を表す、請求項1に記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート

。

【請求項3】

R^3 がメトキシ基を表す、請求項2に記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート。

【請求項4】

R^6 および R^7 が各場合において水素原子を表す、請求項1～3のいずれかに記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート。

【請求項5】

R^{19} が水素原子を表す、請求項1～4のいずれかに記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート。

【請求項6】

R^{20} が水素原子またはヒドロキシ基を表す、請求項1～5のいずれかに記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート。

【請求項7】

R^1 が水素原子を表す、請求項1～6のいずれかに記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート。

【請求項8】

R^2 が水素原子またはアシル基を表す、請求項1～7のいずれかに記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート。

【請求項9】

R^{13} が水素原子またはメチル基を表す、請求項1～8のいずれかに記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート。

【請求項10】

下記の化合物である、請求項1に記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート:

1) 2-メトキシ-17a-オキソ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

2) 2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

3) 17a -ヒドロキシ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

4) 17a -ヒドロキシ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

5) 2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17a -ジイルビススルファ

10

20

30

40

50

メート。

【請求項 1 1】

薬剤を製造するための請求項 1 ~ 10のいずれかに記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメートの使用。

【請求項 1 2】

チューブリン重合の阻害により積極的に影響を及ぼすことができる腫瘍疾患を治療する薬剤を製造するための請求項11に記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメートの使用。

【請求項 1 3】

少なくとも1種の活性成分を薬剤の製造に使用する、請求項11または12に記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメートの使用。

10

【請求項 1 4】

乳腺を包含する、男性および女性の生殖腺、男性および女性の性器官の腫瘍疾患を治療する薬剤を製造するための請求項11~13のいずれかに記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメートの使用。

【請求項 1 5】

乳癌を治療する薬剤を製造するための請求項11~14のいずれかに記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメートの使用。

【請求項 1 6】

前立腺癌を治療する薬剤を製造するための請求項11~14のいずれかに記載の2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメートの使用。

20

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 10のいずれかに記載の一般式Iの少なくとも1種の化合物と、必要に応じて少なくとも1種の追加の活性成分とを含有する医薬組成物。

【請求項 1 8】

チューブリン重合の阻害により積極的に影響を及ぼすことができる腫瘍疾患を治療するための、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

乳腺を包含する、男性および女性の生殖腺、男性および女性の性器官の腫瘍疾患を治療するための、請求項17に記載の医薬組成物。

30

【請求項 2 0】

乳癌を治療するための、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前立腺癌を治療するための、請求項17に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメートおよび抗腫瘍活性を有する薬剤の製造におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

40

【0 0 0 2】

微小管はほとんどの真核細胞中に存在するオルガネラであり、そしてそこで多数の機能、例えば、有糸分裂、細胞内運動、細胞移動および細胞形状の発現を引き受ける。微小管はチューブリンから成るポリマーであり、これは引き続いて -単位または -単位から成る二量体を表す。それらのヘテロダイマーは2つのグアノシン三リン酸 (GTP) 分子に結合し、ここでGTPの1つはしっかり結合し、そして他方は置換可能である。頭-尾配置において、ヘテロダイマーは糸状高分子、いわゆるプロトフィラメントに重合し、これは引き続いて蓄積して管状オルガネラ、微小管になる。

【0 0 0 3】

微小管は一定の増成および分解にさらされる。増殖と分解との間の平衡は、新しいGTP-

50

チューブリンサブユニットの利用可能性および第2の結合したGTPの加水分解速度に依存する。プラス端で、新しいサブユニットは培養され、逆に、マイナス端で、サブユニットは外方に拡散する。

【0004】

細胞障害性物質、例えば、コルヒチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、タキソール、エポチロン、ポドフィロトキシン、ステガニシン、コンブレタスタチンおよび2-メトキシエストラジオールは、微小管の増成または分解（チューブリン重合およびチューブリンの解重合）に影響を及ぼし、こうして期待外的方法で細胞分裂に影響を及ぼすことができることが知られている。これは主として急速増殖性新形成細胞に関し、それらの増殖は細胞内調節機構により大きく影響を受けない。この型の活性成分は悪性腫瘍の治療に原理的に適する。

10

【0005】

Fotsis 他、Nature 1994 368、237-239は、その上、2-メトキシエストラジオールが腫瘍の増殖および血管形成を阻害することを報告している。

【0006】

Cushman 他、J. Mol. Chem. 1995 38、2041-2049は、2-メトキシエストラジオールの細胞障害作用ならびにチューブリン重合の阻害作用を検査し、その上、J. Mol. Chem. 1997 40、2323-2334において、2-アルコキシ-6-オキシムイミノエストラジオール誘導体がチューブリン重合ならびにチューブリンに対する³H]-コルヒチンの結合を阻害することを報告している。ここで述べられている2-アルコキシ-6-オキシムイミノエストラジオール誘導体は、チューブリン重合の阻害に関して、匹敵する活性を示し、例えば、2-エトキシエストラジオールは2-メトキシエストラジオールよりも高い活性を有する。

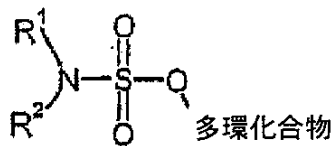
20

対照的に、ステロイド-3-スルファメートは文献においてステロイドスルファターゼのインヒビターとして記載されている：

【0007】

WO 93/05064は、なかでも、下記式の化合物に関する：

【化1】



30

【0008】

式中R¹およびR²は、各場合において互いに独立して、水素またはメチル基であり、ただし基R¹およびR²の少なくとも1つはH原子であり、そして基-O-多環式化合物は3-ステロールであり、そのサルフェートエステルはステロイドスルファターゼ活性をもつ酵素により加水分解される。ステロイド骨格の2-位において特異的に置換された化合物は、明瞭に開示されていない。

40

【0009】

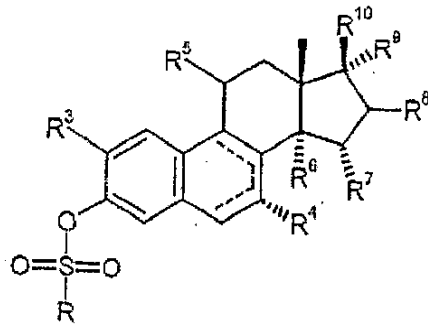
米国特許第6,011,024号はWO 93/05064に基づき、例えば、主要なスルファメート官能が6員環に結合している、すべての化合物を包含する。ステロイド骨格の2-位において特異的に置換された化合物は、引き続いて明瞭に開示されていない。

WO 96/05216は、C2-非置換エストラ-1,3,5(10)-トリエン-スルファメート誘導体に関する。

【0010】

WO 96/05217は、下記一般式の活性成分を含有する医薬組成物に関する：

【化2】



10

【0011】

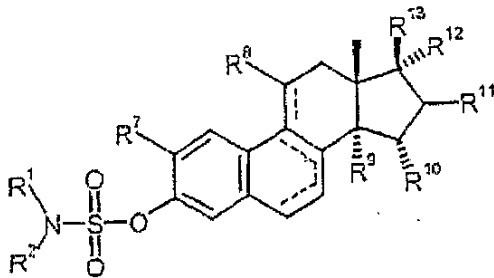
式中RはNH₂であり、R³はC₁₋₅アルコキシ基、OHであり、R⁸、R⁹およびR¹⁰は、互いに独立して、H、OHであり、R⁹およびR¹⁰は一緒になって=Oを形成することができる。その中に開示されている医薬組成物は、女性の産児制限、閉経期HRTのために、そして疾患の婦人科的および男性学的イメージ、例えば、乳癌または前立腺癌の治療に使用することができる。

【0012】

WO 97/14712は、下記一般式のステロイドスルファメート誘導体に関する：

20

【化3】



30

【0013】

式中R¹はアシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニルまたはスルホンアミジル基であることができ、R²は水素原子または金属原子であることができ、R⁷およびR⁸は、互いに独立して、H、OHおよびC₁₋₅アルコキシであることができ、R¹³、R¹²およびR¹¹は、互いに独立して、HまたはOHであることができる。

WO 98/42729は16-ハロゲン置換1,3,5-エストラトリエン-2-モノスルファメートならびにC2においてアルコキシ置換されることができる、3,17 -ビスルファメートに関する。16-ハロゲン置換は、対応するスルファメート誘導体のスルファターゼ-阻害作用および発情性の両方を増加させる。

40

【0014】

3-スルファメート官能に加えて17-スルファメート官能を導入すると、発情性が著しく減少する。

WO 98/24802は、エストロンスルファターゼを阻害するスルファメートに関する。2-メトキシエストロンスルファメートが明瞭に述べられている。潜在的療法的適用として、乳癌が述べられているが、前立腺癌は記載されていない。

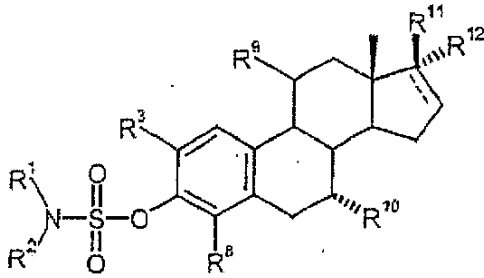
【0015】

また、WO 99/33858には、下記式のエストロンスルファターゼインヒビターが記載され

50

ている：

【化4】



10

【0016】

式中R¹およびR²は、互いに独立して、H、アルキルであるか、あるいは一緒になってピペリジン、モルホリン、ピペラジンを形成し、R³はH、CN、NO₂、CO₂R⁴であり、R⁸はH、NO₂、NR⁶R⁷である。この説明の中に、乳癌は可能な療法的適用として述べてられている。

WO 99/33859ならびにUS° 2002/0032180には、異なる主としてエストロゲン依存性疾患の治療に適当な、抗発情性化合物が記載されている。好ましい化合物はエストラ-1,3,5(10)-トリエン構築ブロックを有し、そして11-位および17-位において置換されている。17-デオキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエンはことに好ましい。また、2-置換D-ホモ-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメートは一般式の中に含まれるが、対応する化合物は明瞭に述べられていない。

20

【0017】

WO 99/64013は、スルファメート誘導体と細胞シグナル修飾因子（例えば、TNF）との医薬組成物に関する。2-メトキシエストロンスルファメートはこの組み合わせにおいて好ましいスルファメートとして明瞭に主張されているが、多数の他のステロイド-3-スルファメートがこの一般式の範囲内に入る。この発明に従う医薬組成物またはその中に含有されるステロイド-3-スルファメート（好ましくは少なくとも1つの2-アルコキシ置換基をもつ）についての作用機構として、1) 腫瘍細胞におけるグルコース吸収の阻害、2) 腫瘍血管形成の阻害、3) 微小管の分解、4) アポトーシスの誘導が記載されている。WO 00/76487は、TNF 誘導アロマターゼ活性を阻害する物質に関する。そうゆうものとして、2-アルコキシエストロン-3-スルファメート、好ましくは2-メトキシエストロンスルファメートが特許請求されている。

30

【0018】

WO 01/18028には、非発情性エストロンスルファターゼ阻害性N-アシル-18a-置換ステロイド-3-スルファメート、例えば、16-フルオロ-2-メトキシ-18a-ホモエストラジオール-(N-アセチルスルファメート) または16-フルオロ-2-メトキシ-18a-ホモエストロン-(N-アセチルスルファメート) が記載されている。

Cancer 2000、85、983-994において、肝癌細胞における2-メトキシエストラジオール、ドセタキセルおよびパクリタキセル誘導アポトーシスおよび反応性酸素種とのそれらの相関が比較されている。

40

【0019】

Potter 他、Int. J. Cancer 2000、85、584-589は、乳癌細胞および誘導された乳房腫瘍の増殖に対する2-メトキシエストロンスルファメートの作用を2-メトキシエストロンと比較して検査し、そして2-メトキシエストロンスルファメートが乳癌の治療に対する有意な療法的潜在性を有することを発見した。

【0020】

Potter 他、Molecular and Cellular Endocrinology 2000、160、61-66は、2-メトキシエストロンおよび2-メトキシエストロン-3-スルファメート（これは10 μmでグルコース

50

吸収を25~49%だけ阻害する)(また、2-メトキシエストラジオールおよび2-メトキシエストロン)によるMCF-7乳癌におけるデオキシグルコース吸収の阻害を検査し、そしてこれらの化合物はグルコース吸収を阻害する能力をもつために乳癌を阻害する療法的潜在的能力を有するであろうことが理解される。

【0021】

Potter 他、Cancer Research 2000、60、5411-5450は、新規な抗微小管活性化合物として2-メトキシエストロンスルファメートおよび2-エトキシエストロンスルファメートを記載し、それらは乳癌細胞においてin vitro 抗癌活性を有し、したがって、また、必要に応じて in vivo において活性であろう。J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1999、69、227-238において、ステロイドスルファターゼ活性の阻害はホルモン依存性乳癌の治療における重要な出発点であることが報告されている。2-メトキシエストロンスルファメート、17-デオキシエストロンスルファメートおよびエストロンスルファメートが明瞭に記載されている。一環式または二環式、非ステロイドスルファメートは特にステロイドスルファターゼを阻害するが、対応するステロイド誘導体ほど効果的ではない。

10

【0022】

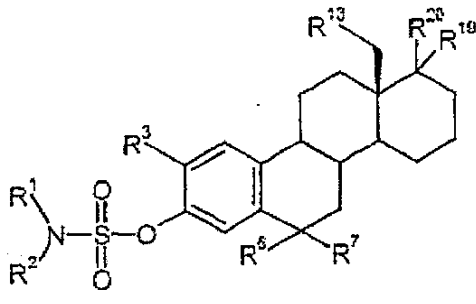
本発明の目的は、チューブリン重合を効果的に阻害する追加の化合物を入手可能とすることである。

本発明の目的は、本発明によれば、下記一般式Iの2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメートならびにそれらの薬学上許容される塩を提供することによって達成される：

20

【0023】

【化5】



(I)

30

【0024】

式中、

R¹およびR²は、互いに独立して、水素原子、メチル基、C₁-C₄アシル基またはベンゾイル基であり、

R³はC₁-C₅アルキル、C₁-C₅アルキルオキシ基または基-O-C_nF_mH_oであり、ここでn = 1、2、3、4、5または6であり、m > 1かつm + o = 2n + 1であり、

40

R⁶およびR⁷は、互いに独立して、水素原子、ヒドロキシ基、アミノ基またはNHR⁸基であり、ここでR⁸はアセチル基であるか、あるいは

【0025】

R⁶およびR⁷は一緒になってオキシムNOHを形成し、

R¹³は水素原子またはメチル基であり、

R¹⁹は水素原子またはフッ素原子であり、

R²⁰は水素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、C₁-C₅アルキルオキシ基、C₁-C₅アルキル基、基-C_nF_mH_o (ここでn = 1、2、3、4、5または6であり、m > 1かつm + o = 2n + 1である) または基OSO₂NR¹R²であり、あるいは

【0026】

50

R¹⁹およびR²⁰は、一緒になって、酸素原子、メチレン基、ジフルオロメチレン基、モノフルオロメチレン基またはオキシムNOR²¹を形成し、ここでR²¹は水素原子またはC₁-C₅アルキル基である。

【0027】

さらに、本発明は、薬学的に活性な成分として新規な化合物、それらの製造、それらの療法的適用および前記新規な化合物を含有する医薬組成物に関する。

本発明による一般式(1)の化合物またはそれらの薬学上許容される塩は、薬剤の製造に、ことにチューブリン重合の阻害により積極的に影響を及ぼすことができる腫瘍疾病の治療に使用することができる。

本発明による2-置換D-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメートは、2-メトキシエストラジオールよりもチューブリン重合をいっそう大きく、驚くべきことには十分に、*in vitro*で阻害することが決定された。本発明による化合物は腫瘍細胞の増殖を阻害し、また、*in vivo*抗腫瘍作用を示す。

【0028】

さらに、本発明による化合物は、2-メトキシエストラジオールよりもすぐれた経口の利用可能性を有する。

R³またはR²⁰についてのC₁-C₅アルキル基は、容易にメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルまたは*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチルまたはネオペンチル基であることができる。

ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、またはイソ-ブチリル基は、アシル基R¹およびR²であることができる。

メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、イソペントキシまたはネオペントキシ基は、C₁-C₅アルコキシ基R³またはR²⁰であることができる。

【0029】

本発明による好ましい化合物は、各記号が下記の意味を有する化合物である：

R¹はH、メチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、特にHであり、

R²はH、アシルであり、

R³はメチル、エチル、メトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシであり、

R⁶およびR⁷の両方は水素であるか、あるいは一緒になってオキシムを形成し、

R¹³はHまたはメチルであり、

R¹⁹はHであり、そして

R²⁰はH、OH、C₁-C₅アルキルオキシ、特にH、OHである。

【0030】

後述する化合物ならびにそれらの使用は、本発明によれば特に好ましい：

1) 2-メトキシ-17a-オキソ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート (1)、

2) 2-メトキシ-17a-オキソ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イル(N-アセチル)-スルファメート、

3) 2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート (2)、

4) 2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イル(N-アセチル)-スルファメート、

5) 2-メトキシ-6-オキシイミノ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

6) 2-メトキシ-6-(0-メチルオキシイミノ)-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

7) 6-ヒドロキシ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

【0031】

8) 6-アセチルアミノ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イル

10

20

30

40

50

スルファメート、

9) 2-メトキシ-6-オキソ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

10) 17a -ヒドロキシ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート (3a)、

11) 17a -ヒドロキシ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート (3b)、

12) 2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17a -ジイルビススルファメート (4)、

13) 2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17a -ジイルビス-(N-アセチル)-スルファメート、 10

14) 17a-ジフルオロ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

【 0 0 3 2 】

15) 17a -フルオロ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

16) 17a -フルオロ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

17) 2-メトキシ-17a-オキシイミノ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、 20

18) 2-メトキシ-17a-(メチルオキシイミノ)-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

19) 2,17a -ジメトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

20) 2,17a -ジメトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イル(N-アセチル)-スルファメート、

21) 17a -エトキシ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

【 0 0 3 3 】

22) 17a -エトキシ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イル(N-アセチル)-スルファメート、 30

23) 2-メトキシ-17a -(n-プロポキシ)-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

24) 2-メトキシ-17a -メチル-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

25) 17a -ジフルオロメチル-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

26) 17a -フルオロメチル-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

27) 17a -エチル-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、 40

28) 2-メトキシ-17a(20)-メチレン-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

【 0 0 3 4 】

29) 17a(20)-ジフルオロメチレン-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

30) 17a(20)-フルオロメチレン-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

31) 2-メトキシ-17a-オキソ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、 50

- 32) 2-メトキシ-17a-オキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イル(N-アセチル)-スルファメート、
- 33) 2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 34) 2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イル(N-アセチル)-スルファメート、
- 35) 2-メトキシ-6-オキシイミノ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 【 0 0 3 5 】
- 36) 2-メトキシ-6-(0-メチルオキシイミノ)-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、 10
- 37) 6-ヒドロキシ-2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 38) 6-アセチルアミノ-2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 39) 17a-ヒドロキシ-2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 40) 2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17a-ジイルビススルファメート、
- 41) 2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17a-ジイルビス-(N-アセチル)-スルファメート、 20
- 42) 17a-ジフルオロ-2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 【 0 0 3 6 】
- 43) 17a-フルオロ-2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 44) 17a-フルオロ-2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 45) 2-メトキシ-17a-オキシイミノ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、 30
- 46) 2-メトキシ-17a-(メチルオキシイミノ)-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 47) 2,17a-ジメトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 48) 17a-エトキシ-2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 49) 2-メトキシ-17a-(n-プロポキシ)-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 【 0 0 3 7 】
- 50) 2-メトキシ-17a-メチル-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、 40
- 51) 17a-ジフルオロメチル-2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 52) 17a-フルオロメチル-2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 53) 17a-エチル-2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 54) 2-メトキシ-17a(20)-メチレン-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、
- 55) 17a(20)-ジフルオロメチレン-2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-ト 50

リエン-3-イルスルファメート、

56) 17a(20)-フルオロメチレン-2-メトキシ-17a,18a-ジホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

【0038】

57) 2-エチル-17a-オキソ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

58) 2-エチル-17a-オキソ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イル(N-アセチル)-スルファメート、

59) 2-エチル-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

60) 2-エチル-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イル(N-アセチル)-スルファメート、

10

61) 2-エチル-17a -ヒドロキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

【0039】

62) 2-エチル-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17a -ジイルビススルファメート、

63) 2-エチル-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17a -ジイルビス-(N-アセチル)-スルファメート、

64) 2-エチル-17a -メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート、

20

65) 2-エチル-17a -エトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート。

【0040】

薬理学的データ

1. チューブリン重合の阻害

本発明による化合物を種々の方法で試験した。

本発明による一般式Iの化合物は、2-メトキシエストラジオールよりもいっそう大きくチューブリン重合を阻害することにおいて区別される。チューブリン重合の影響の *in vitro* 試験を次のようにして実施した：

【0041】

30

Shelanski 他 (Shelanski 他、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1973、70、765-8) に従い、微小管タンパク質をブタ脳から周期的構築/解体を介して精製した。使用した緩衝系は下記の組成を有した：20 mmolのPIPES (1,4-ピペラジン-ジエタン-スルホン酸、pKa 6.8)、80 mmolのNaCl、0.5 mmolのMgCl₂、1 mmolのEGTA [エチレングリコール-ビス-(2-アミノエチレン)-四酢酸]。

活性成分を試験するために、1 mg/ml (約10⁻⁵ mmolのチューブリン) のタンパク質濃度を使用した。Lowryの方法 (Lowry 他、J. Biol. Chem. 1951、193、265-75) に従い、標準としてウシ血清アルブミンを使用して、タンパク質を定量した。微小管の構築を0.25 mmolのGTPの存在下に実施し、試料を37℃に加熱した。

【0042】

40

340 nmの波長において濁り度測定により、微小管の形成を検査した。微小管タンパク質が構築物濃度の増加 (微小管濃度に対応する) を示さずかつ濁り度値がもはや増加を示さない、平衡状態は、典型的には、20分後に到達する。

構築の開始時または平衡状態において、活性成分を添加することによって試験した。濁り度曲線の対照からの偏りは、その活性を特性決定する。作用をモニターしかつ測定した濁り度値を評価するために、1%の水性酢酸ウラニルでネガティブ染色後に、構築物の透過型電子顕微鏡的研究 (CEM 902 A、Zeiss/Oberkochen) を常に行った。

【0043】

【表1】

表1

化合物	チューブリン重合の阻害 IC ₅₀ [μm]
2-メトキシエストラジオール	2.7
(2)	0.95

【0044】

10

2. 細胞増殖の阻害

本発明による化合物は、細胞増殖の効力のある阻害により区別される。

下記の細胞系統の細胞培養物を96ウェルのマイクロタイタープレート中で調製した：

1. MaTu/ADR多薬物耐性ヒト乳癌細胞 (Epo GmbH Berlin)、5000 細胞/ウェル。
2. HCT116ヒト結腸腫瘍細胞 (ATCC CCL-247)、3000細胞/ウェル。
3. NCI-H460ヒト非小細胞肺癌細胞 (ATCC HTB-177)、3000細胞/ウェル。
4. DU145ヒト前立腺腫瘍細胞 (ATCC HTB-81)、5000細胞/ウェル。
5. HMVECヒト一次皮膚微小血管内皮細胞、7500細胞/ウェル。

【0045】

20

37 において細胞培養インキュベーター中で24時間インキュベートした後、マイクロタイタープレートの細胞をクリスタルバイオレットで染色した (参照プレート) が、試験プレート中の細胞を被験物質とともに濃度0.1~10 μmにおいて、ならびにDMSO溶媒それ自体 (溶媒の対照) とともに4日間インキュベーションした。細胞をクリスタルバイオレットで染色することによって、細胞増殖を決定した。595 nmにおける測光により、クリスタルバイオレットの吸光を測定した。吸光値を参照プレート (0%) および溶媒対照 (100%) に対して正規化した後、試験プレート中の細胞数の変化百分率を決定した。溶媒対照の細胞数の50%が存在する物質濃度として、細胞増殖の半最大阻害 (IC₅₀) を決定した。

【0046】

【表2】

30

表2

化合物	細胞増殖の阻害IC ₅₀ [μm]				
	NCI-H460	HCT116	DU145	MaTu/ADR	HMVEC
タキソール	0.004	0.004	0.004	0.4	0.004
2-メトキシ エストラジ オール	1.8	1.1	1.9	0.2	2.2
(1)	0.18	0.18	0.5	<0.1	0.22
(2)	0.6	0.6	0.6	0.2	0.5
(4)	1.8	1.8	2.8	0.8	0.6

40

【0047】

投与量

一般に、1日量が5 μg~50 mg/kg体重の範囲の本発明による化合物を含んでなるとき、満足すべき結果を期待することができる。より大きい哺乳動物において、例えば、ヒトにおいて、推奨される1日量は10 μg~30 mg/kg体重の範囲である。

本発明による化合物に適切な投与量は、患者の年齢および体質に依存して、0.005~50 mg/日/kg体重であり、ここで必要な1日量は1または2以上の回数で投与することができる

50

。しかしながら、エストロゲン-スルファメートの特別の蓄積作用に基づいて、本発明による化合物を1日1回より大きい間隔で投与することもできる。

【0048】

新規な化合物に基づく医薬製剤の処方は、既知の方法において、ガレン製剤において普通に使用されている賦形剤、充填剤、分解に影響を及ぼす物質、結合剤、湿潤剤、潤滑、吸収剤、希釈剤、香味補正剤、着色剤、およびその他で活性成分を処理し、投与に必要な形態に転化することによって、実施される。この場合において、下記の文献を参照のこと：Remington's Pharmaceutical Sciences、第15版、Mack Publishing Company、East Pennsylvania (1980)。

10

【0049】

経口的投与のために、特に錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、丸剤、粉剤、粒体、ロゼンジ、懸濁液、乳濁液または溶液は適当である。

非経口的投与のために、注射および注入用製剤が可能である。

動脈内注射のために、相応して調製した結晶懸濁液を使用することができる。

筋肉内注射のために、水性および油性注射溶液または懸濁液および対応する蓄積医薬製剤を使用することができる。

経直腸的投与のために、新規な化合物は坐剤、カプセル剤、溶液（例えば、浣腸の形態）および全身のおよび局所的治療のための軟膏の形態で使用することができる。

【0050】

20

新規な化合物を肺に投与するために、新規な化合物をエアロゾルおよび吸入剤の形態で使用することができる。

局所的適用のために、ゲル、軟膏、脂肪軟膏、クリーム、ペースト、粉剤、ミルクおよびチンキの処方が可能である。適切な薬理学的作用を達成するために、これらの医薬製剤において、一般式Iの化合物の投与量は0.01%~20%であるべきである。

本発明は、一般式Iの化合物および薬剤、特にチューブリン重合の阻害により積極的に影響を及ぼすことができる腫瘍疾患を治療する薬剤を製造するためのそれらの使用を含む。

【0051】

本発明による一般式Iの化合物は、薬剤、特に乳腺を包含する、男性および女性の生殖腺、男性および女性の性器官の腫瘍疾患、特に前立腺癌または乳癌を治療するの薬剤を製造するために好ましくは使用される。

30

本発明は、また、少なくとも1種の本発明による特に好ましい化合物を、必要に応じて薬学的/薬理学的に適合性の塩の形態で、薬学的に適合性のアジュバントおよび/または賦形剤の非存在下にまたはそれと一緒に含有する医薬組成物に関する。

【0052】

これらの医薬組成物および薬剤は、経口的、経直腸的、経腔的、皮下的、経皮的、静脈内または筋肉内に投与するために提供することができる。普通に使用される賦形剤および/または希釈剤に加えて、それらは少なくとも1種の本発明による特に好ましい化合物を含有する。

40

本発明の薬剤は、普通に使用される固体状または液状の賦形剤または希釈剤、および適当な投与量で投与に必要な型に対応する普通に使用される薬学的-技術的アジュバントを既知の方法で使用して製造される。好ましい医薬製剤は、経口的投与に適当な小出し形態から成る。このような小出し形態は、例えば、錠剤、薄膜錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、丸剤、粉剤、溶液または懸濁液またはその他の蓄積形態である。

【0053】

少なくとも1種の本発明による化合物を含有する医薬組成物は、経口投与されることが好ましい。

また、非経口的医薬製剤、例えば、注射溶液が考えられる。さらに、例えば、坐剤および経腔的適用のための薬剤をまた医薬製剤として述べることができる。

50

【 0 0 5 4 】

対応する錠剤は、例えば、活性成分を既知のアジュバント、例えば、不活性希釈剤、例えば、デキストロース、糖、ソルビトール、マンニトール、ポリビニルピロリドン、膨張剤、例えば、コーンスターチまたはアルギン酸、結合剤、例えば、澱粉またはゼラチン、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはタルクおよび/または蓄積効果を達成する物質、例えば、カルボキシルポリメチレン、カルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースまたはポリ酢酸ビニルと混合することによって製造することができる。また、錠剤はいくつかの層から成ることができる。

【 0 0 5 5 】

したがって、被覆錠剤は、錠剤と同様に製造されたコアを、錠剤被覆に普通に使用される物質、例えば、ポリビニルピロリドンまたはシェラック、アラビアゴム、タルク、酸化チタン、または糖で被覆することによって製造することができる。この場合において、被覆錠剤の外殻は、また、いくつかの層から成ることができ、ここで錠剤において前述したアジュバントを使用することができる。

10

【 0 0 5 6 】

本発明による一般式Iの化合物を使用する溶液または懸濁液は、追加の味覚改良剤、例えば、サッカリン、シクラメイトまたは糖、ならびに、例えば、香味物質、例えば、バニラまたはオレンジエキスを含有することができる。さらに、それらは懸濁アジュバント、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは保存剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエート含有することができる。

20

【 0 0 5 7 】

一般式Iの化合物を含有するカプセル剤は、例えば、1種または2種以上の一般式Iの化合物を不活性賦形剤、例えば、ラクトースまたはソルビトールと混合し、ゼラチンカプセルの中に封入することによって製造することができる。

適当な坐剤は、例えば、この目的に提供される賦形剤、例えば、中性脂肪またはポリエチレングリコールまたはその誘導体と混合することによって製造することができる。

【 0 0 5 8 】

前立腺癌を治療するために、本発明による化合物を1種または2種以上の下記の活性成分と組み合わせて投与することができる：

- 1) 抗アンドロゲン、例えば、CPA、フルタミド、カゾデックス、およびその他、
- 2) 生殖腺刺激ホルモン (GnRH) アンタゴニスト、
- 3) 5-レダクターゼインヒビター、例えば、フィナステリド、
- 4) 静細胞剤、
- 5) VEGF-キナーゼインヒビター、
- 6) 抗ゲスタゲン、
- 7) 抗エストロゲン、
- 8) アンチセンスオリゴヌクレオチド、
- 9) EGF抗体、
- 10) エストロゲン。

30

【 0 0 5 9 】

その上、本発明による一般式Iの化合物は、前述しない他の病理学的状態を治療および防止するために使用できる。

本発明による一般式Iの化合物は、後述するように製造することができる：

エストラ-1,3,5(10)-トリエン-17-オン誘導体のC-原子2の機能化は、文献、例えば、下記の文献に記載されているようにフリーデル-クラフツァシル化により実施することが好ましい：T. Nambara 他、Chem. Pharm. Bull. 1979、18、474-480。

40

【 0 0 6 0 】

3-位の保護基を交換した後、2-カルボキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-17-オンをBayer-Villiger酸化により発生させる (M. B. Smith、J. March、March's Advanced Organic Chemistry、第5版、Wiley Sons 2001、1417-1418およびその中に引用されている文献

50

)。このエステルをけん化し、塩基性条件下に対応するハロゲン化アルキルで2-アルキルエーテルに転化する。選択的に、17-ケトンを知られているようにここで還元し、エーテル化することができる。3-位の保護基を下記の文献に記載されているように切り離す: T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley & Sons, 1999, 249-275。このプロセスまたは文献 (P. N. Rao, J. W. Cessac, *Steroids* 2002, 67, 1065-1070およびその中に引用されている文献) から知られている他のプロセスを17a-ホモまたは17a,18a-ジホモに従い使用することができる。

【0061】

フリーデル-クラフツアシル化により得ることが好ましい2-アシル誘導体は、ホウ酸ナトリウムを使用する還元および引き続く水素化により、対応する2-アルキル誘導体に転化

10

することができる。
また、対応する17a-オキシム、17a-アルキレン (いわゆるウィッティッヒ反応、例えば、下記の文献を参照のこと: S. Schwarz 他、*Pharmazie* 2001, 56, 843-849)、17a-ジフルオロメチレン (Wadsworth-Emmons Reaction, S. R. Piettre, L. Cabanas, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5881-4884)、および17- α -アルキル誘導体を2-機能化誘導体 (例えば、R. H. Peters 他、*J. Mol. Chem.* 1989, 32, 1642; G. E. Agoston 他、WO 02/42319) から製造することもでき、次いで3-位においてスルファモイル化する。

【0062】

Cushman 他 (*J. Mol. Chem.* 1997, 40, 2323) に従い、アセチル保護されたエストロゲン誘導体を三酸化クロムで酸化することによって、6-機能化エストロゲン誘導体を合成

20

する。
2-機能化17-ケト誘導体、17-オキシラン (M. Hubner, I. Noack, *J. prakt. Chem.* 1972, 314, 667) およびそれらから出発して、対応する17a-ホモ誘導体 (M. Hubner, K. Ponasold, *Z. Chem.* 1982, 22, 186) を製造することができる。

【0063】

17a-フッ素化誘導体に対応する17a-オキソまたは17a-ヒドロキシ誘導体からジエチルアミノ-三硫化硫黄を使用して製造し (M. Hudlicky, *Organic Reactions* 1988, 35, 513; J. T. Welch, *Fluorine in Bioorganic Chemistry* 1991, John Wiley, New York; S. Rozen 他 *Tetrahedron Lett.* 1979, 20, 1823-1826)、次いでスルファモイル化することができる。

30

下記の実施例を参照して本発明をいっそう詳細に、説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

【0064】

製造プロセス

17a-ホモエストロ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメートの製造についての一般的なインストラクション1

塩化メチレン中の1当量の17a-ホモエストロ-1,3,5(10)-トリエン誘導体を溶解または懸濁すると同時に攪拌し、5当量の2,6-ジ-tert-ブチルピリジンと混合する。次いで、10当量の塩化スルファモイルをアルゴン雰囲気下に添加し、室温において攪拌する。この溶液を転化が完結するまで (TLCによるモニター、1~5時間) 攪拌し、次いで水と混合する。酸感受性化合物において、約10当量のトリエチルアミンを使用して前もって緩衝化を実施する。水性相をジクロロメタンまたは酢酸エチルで数回抽出する。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空蒸発により濃縮し、次いでフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

40

【0065】

スルファメートのアシル化に対する一般的合成のインストラクション2

1当量の17a-ホモエストロ-1,3,5(10)-トリエン-スルファメートまたはビススルファメートをピリジン中に溶解し、5当量の無水物と混合すると同時に氷で冷却する (0~5)。室温において1時間攪拌し、次いで水と混合する。水性相をジクロロメタンまたは酢酸エチルで数回抽出する。一緒にした有機相を6N 塩酸で洗浄し、次いで水および塩化ナトリ

50

ウム溶液で洗浄する。次いで、それを硫酸ナトリウムで乾燥し、真空蒸発により濃縮し、次いでフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

【実施例】

【0066】

下記の化合物を前述のインストラクションに従い製造した。

実施例 1 . 2-メトキシ-17a-オキソ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート (1):

3.61 gの17 -アジドメチル-3,17 -ジヒドロキシ-2-メトキシ-エストラ-1,3,5(10)-トリエンおよび7.5 gのヨウ化ナトリウムを250 mlのアセトニトリル中に懸濁させ、室温において15 mlの塩化トリメチルシリルとゆっくり混合した。4時間後、さらに4 mlの塩化トリメチルシリルを添加し、さらに2.5時間後、それを飽和チオ硫酸ナトリウム溶液および水と混合し、ジクロロメタン (3×) で抽出した。

10

【0067】

一緒にした有機相を水性重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、回転蒸発器中で蒸発により濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル = 10:1 7:1 5:1) にかけると、2.12 g (67%) の3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17a-オキソ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエンが無色結晶として得られた。

¹H NMR (CDCl₃): = 1.13 (s, 3H; 18-CH₃), 2.62-2.71 (m, 1H; 17-H), 2.77 (dd, 2H; 6-CH₂), 3.86 (s, 3H; 2-OCH₃), 5.48 (s, 1H; 3-OH), 6.63, 6.78 (2s, 2H; 1-H, 4-H)。

20

【0068】

492 mgの3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17a-オキソ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエンを一般的合成のインストラクションに従い反応させて生成物を生成させ、次いでフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル = 3:1 2:1) により精製した。545 mgの (89%) の2-メトキシ-17a-オキソ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート (1) が無色結晶として得られた。

¹H NMR (CDCl₃): = 1.13 (s, 3H; 18-CH₃), 2.63-2.71 (m, 1H; 17-H), 2.74-2.84 (m, 2H; 6-CH₂), 3.88 (s, 3H; 2-OCH₃), 5.00 (s, 2H; NH₂), 6.93, 7.04 (2s, 2H; 1-H, 4-H)。

【0069】

実施例 2 . 2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート (2):

600 mgの3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17a-オキソ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエンを20 mlのトリエチレングリコール中に溶解し、アルゴン雰囲気下に15 mlのヒドラジーン水和物および0.8 gの水酸化カリウムと混合した。次いで、それを130 に2時間加熱し、次いで200 にさらに1.5時間加熱した。温室に冷却した後、それを6N 塩酸で酸性にし、ジクロロメタン (3×) で抽出した。

【0070】

一緒にした有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、回転蒸発器中で蒸発により濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル = 100:1 50:1 20:1) にかけると、541 mg (94%) の3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエンが無色結晶として得られた。

40

¹H NMR (CDCl₃): = 0.85 (s, 3H; 18-CH₃), 2.71-2.74 (m, 2H; 6-CH₂), 3.85 (s, 3H; 2-OCH₃), 5.41 (s, 1H; 3-OH), 6.62, 6.79 (2s, 2H; 1-H, 4-H)。

【0071】

253 mgの3-ヒドロキシ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエンを一般的合成のインストラクションに従い反応させて生成物を生成させ、次いでフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル = 20:1 10:1) により精製した。217 mgの (68%) の2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート (2) が無色結晶として得られた。

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): = 0.85 (s, 3H; 18- CH_3), 2.67-2.82 (m, 2H; 6- CH_2), 3.86 (s, 3H; 2- OCH_3), 4.97 (s, 2H; NH_2), 6.93, 7.02 (2s, 2H; 1-H, 4-H)。

【 0 0 7 2 】

実施例 3 . 17a -ヒドロキシ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート (3a) および17a -ヒドロキシ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート (3b):

298 mgの2-メトキシ-17a-オキソ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート (2) を20 mlのメタノールおよび10 mlのテトラヒドロフラン中に溶解し、115 mgのホウ酸ナトリウムと混合すると同時に氷で冷却した。2時間後、それをアセトンと混合し、回転蒸発器中で蒸発により濃縮した。残留物を6N 塩酸で酸性にし、ジクロロメタン (2×) で抽出した。一緒にした有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、回転蒸発器中で蒸発により濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 3.2 : 1) にかけて、35 mg (12%) の -エピマー3aならびに276 mgの (92%) の -エピマー3bが非晶質固体として得られた。

10

【 0 0 7 3 】

3a: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): = 0.86 (s, 3H; 18- CH_3), 3.42 (dd, $^3J_{\text{eq}} = ^3J_{\text{ax}} = 2.7$ Hz, 1H; 17a -H), 3.86 (s, 3H; 2- OCH_3), 5.14 (s, 2H; NH_2), 6.92, 7.02 (2s, 2H; 1-H, 4-H)。

3b: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): = 0.84 (s, 3H; 18- CH_3), 3.25 (dd, $^3J = 4.3$ および11.3 Hz, 1H; 14a -H), 3.87 (s, 3H; 2- OCH_3), 5.07 (s, 2H; NH_2), 5.29 (s, 1H; OH), 6.93, 7.03 (2s, 2H; 1-H, 4-H)。

20

【 0 0 7 4 】

実施例 4 . 2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-3,17a -ジイルビススルファメート (4):

62 mgの17a -ヒドロキシ-2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イルスルファメート (3b) を一般的合成のインストラクションに従い反応させて生成物を生成させ、次いでフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル = 3:1) により精製した。55 mgの (74%) の2-メトキシ-17a-ホモエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17a -ジイルビススルファメート (4) が無色油として得られ、これはゆっくり結晶化した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): = 0.84 (s, 3H; 18- CH_3), 3.76 (s, 2H; 2- OCH_3), 4.06 (dd, $^3J = 4.3$ および11.7 Hz, 1H; 17a -H), 6.97, 7.00 (2s, 2H; 1-H, 4-H), 7.37 (s, 2H; NH_2), 7.82 (s, 2H; NH_2)。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 0 5

(74)代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72)発明者 ヒリシュ,アレクサンダー

ドイツ連邦共和国, 0 7 7 4 3 イェナ,ヘルダーシュトラッセ 2 8

(72)発明者 ペテルス,オラフ

ドイツ連邦共和国, 0 7 7 4 5 イェナ,アム ビルンスティール 2 2

(72)発明者 ゲゲ,クリスティアン

ドイツ連邦共和国, 8 9 5 8 4 エーインゲン/ドナウ,モヒェンタラーベーク 2 6

(72)発明者 ジーマイスター,ゲルハルト

ドイツ連邦共和国, 1 3 5 0 3 ベルリン,ライメルスパルダール スタイク 2 6

(72)発明者 ウンガー,エベルハルト

ドイツ連邦共和国, 0 7 7 5 1 コスベダ,ローゼンベーク 1 9

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特表2001-527089(JP,A)

特表2001-524524(JP,A)

特表2001-525855(JP,A)

米国特許第06046186(US,A)

国際公開第01/030803(WO,A1)

特開昭57-116100(JP,A)

MACCARTHY-MORROGH L, CANCER RESEARCH, 米国, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH,

2000年10月1日, V60 N19, P5441-5450

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07J 63/00

A61K 31/56-31/567

A61P 1/00-43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)