

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-142871

(P2019-142871A)

(43) 公開日 令和1年8月29日(2019.8.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 405/12 (2006.01)</b>	C07D 405/12 CSP	4C063
<b>A61K 31/397 (2006.01)</b>	A61K 31/397	4C086
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A61P 43/00 111	
<b>A61P 5/32 (2006.01)</b>	A61P 5/32	
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A61P 35/00	

審査請求 有 請求項の数 22 O L 外国語出願 (全 93 頁)

(21) 出願番号 特願2019-45520 (P2019-45520)  
(22) 出願日 平成31年3月13日 (2019. 3. 13)  
(62) 分割の表示 特願2016-521557 (P2016-521557)  
の分割  
原出願日 平成26年6月18日 (2014. 6. 18)  
(31) 優先権主張番号 61/952, 430  
(32) 優先日 平成26年3月13日 (2014. 3. 13)  
(33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国 (US)  
(31) 優先権主張番号 61/836, 901  
(32) 優先日 平成25年6月19日 (2013. 6. 19)  
(33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国 (US)

(71) 出願人 515253980  
セラゴン ファーマシューティカルズ,  
インク.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92  
130, サンディエゴ, エル カミー  
ノ リアル 12780, スイート 3  
02  
(74) 代理人 110002077  
園田・小林特許業務法人  
(72) 発明者 カフラマン, メメット  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 920  
37, ラ ホヤ, ビア マヨルカ 8  
617, ユニット イー

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. TRITON

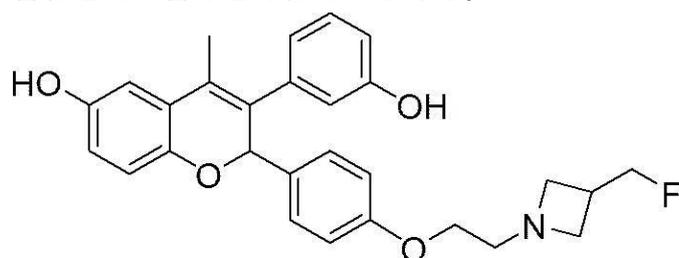
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エストロゲン受容体モジュレーター及びその使用

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 エストロゲン受容体モジュレーター化合物の提供。

【解決手段】 下式の構造を有する化合物、前記化合物を含む薬学的組成物及び医薬。エストロゲン受容体媒介性又は依存性の疾患又は状態、例えば乳がん、卵巣がん、子宮内膜がん、前立腺がん、肺がん又は子宮がんを治療するための、前記化合物を単独で又は他の化合物と組み合わせて使用する方法。

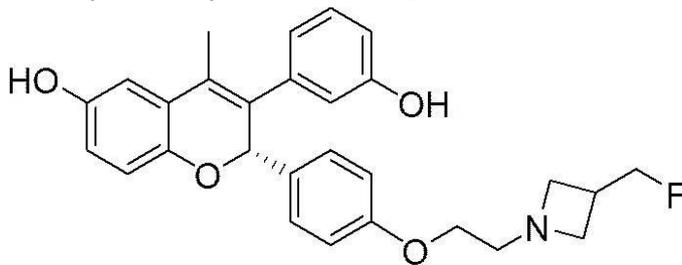


【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 ( I I I ) の以下の構造



10

式 ( I I I )

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ。

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3】

化合物の薬学的に許容される塩が酸付加塩である、請求項 2 に記載の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 4】

化合物の薬学的に許容される塩が塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタリン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、グリコール酸塩、ピルビン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、L-リンゴ酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、1,2-エタンジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸塩、グルコヘプトン酸塩、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)塩、3-フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、tert-ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、ムコン酸塩、酪酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩又はバルプロ酸塩である、請求項 2 に記載の薬学的に許容される塩。

20

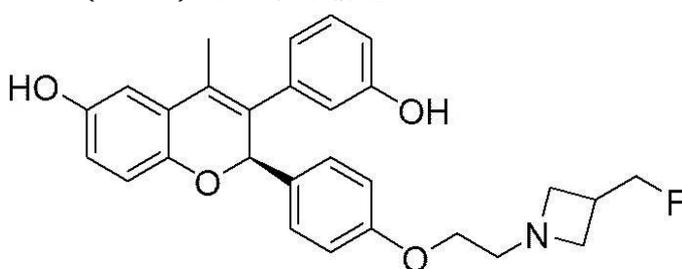
30

## 【請求項 5】

化合物の薬学的に許容される塩が塩酸塩である、請求項 2 に記載の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 6】

式 ( I I ) の以下の構造



40

式 ( I I )

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ。

## 【請求項 7】

請求項 6 に記載の化合物の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 8】

化合物の薬学的に許容される塩が酸付加塩である、請求項 7 に記載の薬学的に許容される塩。

50

## 【請求項 9】

化合物の薬学的に許容される塩が塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタリン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、グリコール酸塩、ピルビン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、L-リンゴ酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、1,2-エタンジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸塩、グルコヘプトン酸塩、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)塩、3-フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、tert-ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、ムコン酸塩、酪酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩又はバルプロ酸塩である、請求項7に記載の薬学的に許容される塩。

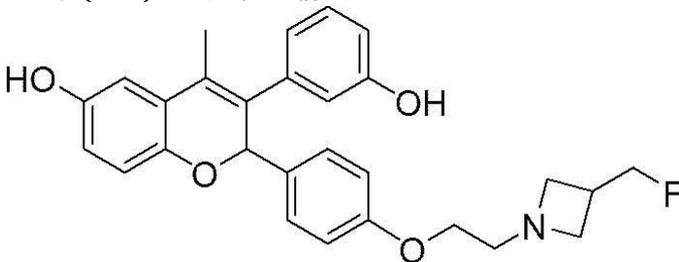
10

## 【請求項 10】

化合物の薬学的に許容される塩が塩酸塩である、請求項7に記載の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 11】

式(I)の以下の構造



20

式(I)

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ。

## 【請求項 12】

請求項11に記載の化合物の薬学的に許容される塩。

30

## 【請求項 13】

化合物の薬学的に許容される塩が酸付加塩である、請求項12に記載の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 14】

化合物の薬学的に許容される塩が塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタリン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、グリコール酸塩、ピルビン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、L-リンゴ酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、1,2-エタンジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸塩、グルコヘプトン酸塩、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)塩、3-フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、tert-ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、ムコン酸塩、酪酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩又はバルプロ酸塩である、請求項12に記載の薬学的に許容される塩。

40

## 【請求項 15】

化合物の薬学的に許容される塩が塩酸塩である、請求項12に記載の薬学的に許容される塩。

50

## 【請求項 16】

請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含む薬学的組成物。

## 【請求項 17】

薬学的組成物が静脈内注射、皮下注射、経口投与又は局所投与のために製剤化される、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 18】

薬学的組成物が錠剤、丸薬、カプセル、液体、懸濁液、ゲル、分散液、溶液、乳液、軟膏又は水薬である、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 19】

哺乳動物におけるがんの治療における、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグの使用。

10

## 【請求項 20】

がんがエストロゲン受容体モジュレーターで治療され得る、請求項 19 に記載の使用。

## 【請求項 21】

がんが乳がん、卵巣がん、子宮内膜がん、前立腺がん、肺がん又は子宮がんである、請求項 19 に記載の使用。

## 【請求項 22】

哺乳動物からの血液試料における CA - 125 レベルの分析と組み合わせた、請求項 19 から 21 のいずれか一項に記載の使用。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願

本出願は、2013年6月19日に提出された「エストロゲン受容体モジュレーター及びその使用」と題する米国仮特許出願第61/836901号；及び2014年3月13日に提出された「エストロゲン受容体モジュレーター及びその使用」と題する米国仮特許出願第61/952430号の優先権を主張し、その全ては参照により全体が本明細書中に援用される。

30

## 【0002】

本明細書に記載されるものは、化合物（その薬学的に許容される塩、溶媒和物、代謝産物、プロドラッグを含む）、そのような化合物を作製する方法、そのような化合物を含む薬学的組成物、及びエストロゲン感受性、エストロゲン受容体依存性又はエストロゲン受容体媒介性の疾患又は状態を治療又は診断するためにそのような化合物を使用する方法である。

## 【背景技術】

## 【0003】

エストロゲン受容体（「ER」）は、内因性のエストロゲンとの相互作用を通じて、様々な生物学的効果の誘導を媒介するリガンド活性化転写制御タンパク質である。内因性のエストロゲンは17 $\beta$ -エストラジオール及びエストロンを含む。ERは二つのアイソフォーム、ER $\alpha$ 及びER $\beta$ を有することが発見されている。

40

## 【0004】

エストロゲン及びエストロゲン受容体は、乳がん、肺がん、卵巣がん、結腸がん、前立腺がん、子宮内膜がん、子宮がん等の様々な疾患又は状態、及びその他の疾患若しくは状態に関与している。

## 【発明の概要】

## 【0005】

一態様において、本明細書で提示されるものは、エストロゲン受容体によってエストロゲンの効果を減少させる及び/又はエストロゲン受容体の濃度を低下させ、したがってエ

50

ストロゲン及び/又はエストロゲン受容体の作用が病因又は病理に関与しているか、あるいは、その少なくとも一つの症状の一因となっている疾患又は状態を治療又は予防する薬剤として有用である。式(I)、(II)及び(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり、エストロゲン及び/又はエストロゲン受容体のそのような作用は望ましくないものである。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物はエストロゲン受容体分解剤化合物である。

【0006】

一態様において、式(I)、(II)及び(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、ER関連の疾患又は状態の治療に有用であり、これらは限定されないが、がん(骨がん、乳がん、肺がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、前立腺がん、卵巣及び子宮がん)、中枢神経系(CNS)欠損(アルコール中毒、片頭痛)、心血管系欠損(大動脈瘤、心筋梗塞に対する感受性、大動脈弁硬化症、心血管疾患、冠動脈疾患、高血圧症)、血液系欠損(深部静脈血栓症)、免疫疾患及び炎症疾患(グレーブス病、関節炎、多発性硬化症、硬変)、感染症(B型肝炎、慢性肝疾患)に対する感受性、代謝障害(骨密度、胆汁鬱滞、尿道下裂、肥満、変形性関節症、骨減少症、骨粗しょう症)、神経学的欠損(アルツハイマー病、パーキンソン病、片頭痛、目まい)、精神医学的欠損(神経性食欲不振症、注意欠陥多動性障害(ADHD)、認知症、大うつ病性障害、精神病)、子宮疾患(例えば平滑筋腫、子宮平滑筋腫、子宮内膜増殖症、子宮内膜症)、及び生殖欠損(初経年齢、子宮内膜症、不妊症)に関連したER-機能不全を含む。

10

20

【0007】

一態様において、本明細書に記載されるものは式(I)、(II)及び(III)の化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、代謝産物及びプロドラッグである。本明細書に記載される化合物はエストロゲン受容体モジュレーターである。いくつかの実施態様において、式(I)、(II)又は(III)の化合物はエストロゲン受容体アンタゴニストである。いくつかの実施態様において、式(I)、(II)又は(III)の化合物はエストロゲン受容体分解剤である。いくつかの実施態様において、式(I)、(II)又は(III)の化合物はエストロゲン受容体アンタゴニスト及びエストロゲン受容体分解剤である。いくつかの実施態様において、式(I)、(II)又は(III)の化合物は、最小限のエストロゲン受容体アゴニスト活性を示すか又は活性を示さない。いくつかの実施態様において、がんを治療する文脈では、式(I)、(II)又は(III)の化合物は、完全な若しくはより長く持続する腫瘍縮小、低い発生率若しくは速度の遅い治療耐性発現、及び/又は腫瘍侵襲性の低減を特徴とする、改善した治療活性を提供し得る。

30

【0008】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物はエストロゲン受容体に対する高い特異性を有し、望ましい、組織選択的な薬理的活性を有する。望ましい、組織選択的な薬理的活性は、乳細胞におけるERアンタゴニスト活性及び子宮細胞における非ERアゴニスト活性を含むがこれらに限定されない。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、ごくわずかな若しくは最小限のエストロゲン受容体アゴニスト活性と共に完全なエストロゲン受容体アンタゴニスト活性を示すエストロゲン受容体分解剤である。

40

【0009】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物はエストロゲン受容体分解剤である。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物はエストロゲン受容体アンタゴニストである。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は最小限又はごくわずかなエストロゲン受容体アゴニスト活性を有する。

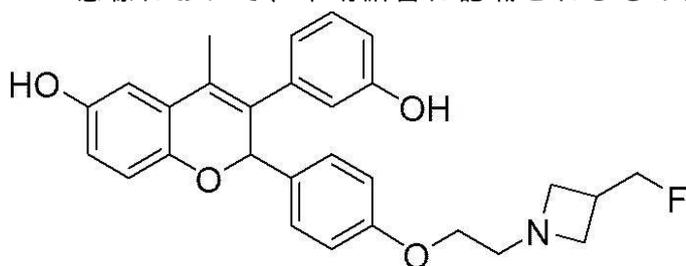
【0010】

いくつかの実施態様において、本明細書で提示されるものは、式(I)、(II)又は(III)の化合物の活性代謝産物、互変異性体、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に許容される塩又はプロドラッグから選択される化合物である。

50

## 【 0 0 1 1 】

一態様において、本明細書に記載されるものは式 ( I ) :



式 ( I )

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

10

## 【 0 0 1 2 】

一態様において、本明細書に記載されるものは式 ( I ) の以下の構造 :



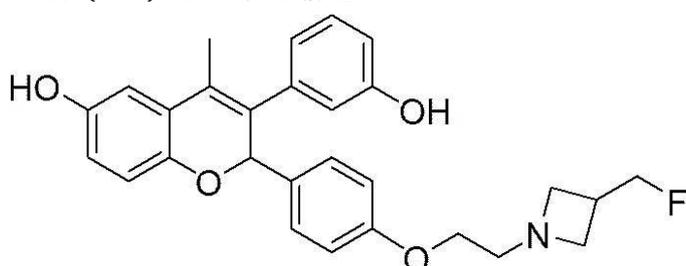
式 ( I )

を有する化合物である。

20

## 【 0 0 1 3 】

式 ( I ) の以下の構造 :



式 ( I )

を有する化合物の薬学的に許容される塩も記載される。

30

## 【 0 0 1 4 】

いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は酸付加塩である。

## 【 0 0 1 5 】

いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタリン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、グリコール酸塩、ピルビン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、L-リンゴ酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、1,2-エタンジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸塩、グルコヘプトン酸塩、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)塩、3-フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、tert-ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、ムコン酸塩、酪酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩又はバルプロ酸塩である。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は塩酸塩である。いくつかの実施態様に

40

50

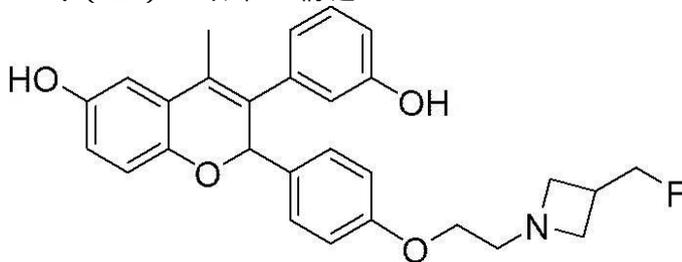
において、化合物の薬学的に許容される塩は、化合物を無機酸と反応させることにより形成される。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は、化合物を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸又はメタリン酸である無機酸と反応させることにより形成される。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は、化合物を有機酸と反応させることにより形成される。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は、化合物を、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、L-リンゴ酸、マレイン酸、シュウ酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、L-酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸又はパルプロ酸である有機酸と反応させることにより形成される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載されるものは式(I)の構造を有する化合物の塩酸塩である。

10

【0016】

式(I)の以下の構造：

20



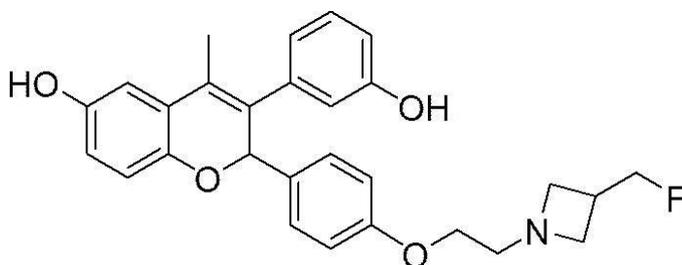
式(I)

を有する化合物のプロドラッグも記載される。

【0017】

式(I)の以下の構造：

30



式(I)

を有する化合物のプロドラッグの薬学的に許容される塩も記載される。

40

【0018】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物のプロドラッグの薬学的に許容される塩は塩酸塩である。

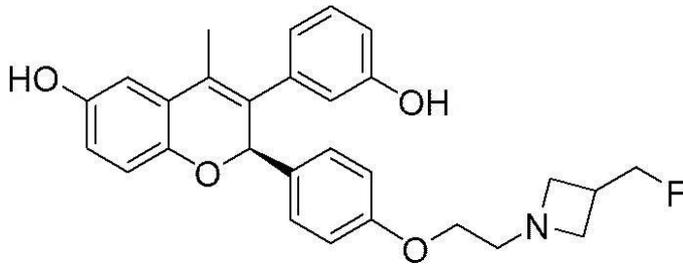
【0019】

いくつかの実施態様において、記載されるものは化合物又は式(I)の化合物の薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む薬学的組成物である。いくつかの実施態様において、薬学的組成物は静脈内注射、皮下注射、経口投与又は局所投与のために製剤化される。いくつかの実施態様において、薬学的組成物は錠剤、丸薬、カプセル、液体、懸濁液、ゲル、分散液、溶液、乳液、軟膏又は水薬である。

【0020】

50

式 ( I I ) の以下の構造 :



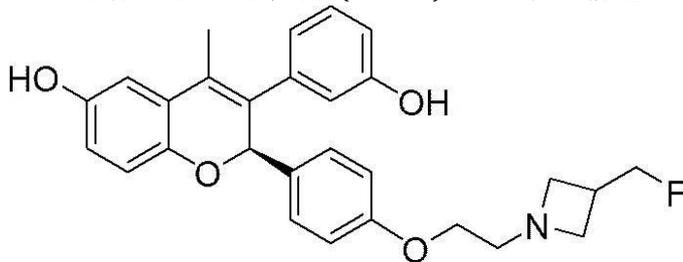
式 ( I I )

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する化合物も記載される。

10

【 0 0 2 1 】

一態様において、式 ( I I ) の以下の構造 :



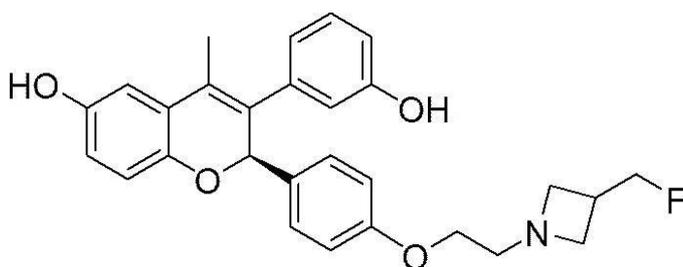
20

式 ( I I )

を有する化合物も記載される。

【 0 0 2 2 】

別の態様において、本明細書に記載されるものは式 ( I I ) の以下の構造 :



30

式 ( I I )

を有する化合物の薬学的に許容される塩である。

【 0 0 2 3 】

いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は酸付加塩である。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタリン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサ酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、グリコール酸塩、ピルビン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、L-リンゴ酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、1,2-エタンジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸塩、グルコヘプトン酸塩、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)塩、3-フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、tert-ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、ムコン酸塩、酪酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩又はバルプロ酸塩である。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は塩酸塩である。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は、化合物を無機酸と反応させることにより形成される

40

50

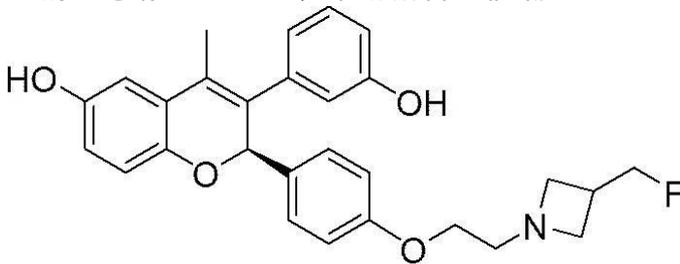
。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は、化合物を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸又はメタリン酸である無機酸と反応させることにより形成される。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は、化合物を有機酸と反応させることにより形成される。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は、化合物を、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、L-リンゴ酸、マレイン酸、シュウ酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、L-酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシアタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸又はバルプロ酸である有機酸と反応させることにより形成される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載されるものは式(I I)の構造を有する化合物の塩酸塩である。

10

## 【0024】

別の態様において、本明細書に記載されるものは式(I I)の以下の構造：

20



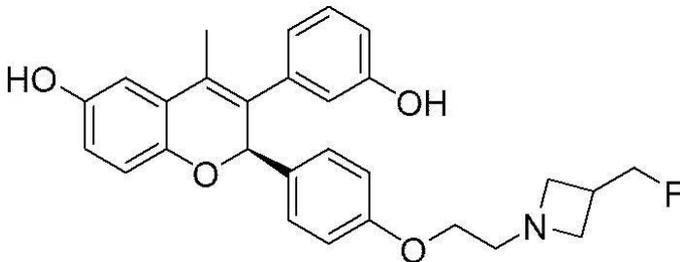
式(I I)

を有する化合物のプロドラッグである。

## 【0025】

別の態様において、本明細書に記載されるものは式(I I)の以下の構造：

30



式(I I)

を有する化合物のプロドラッグの薬学的に許容される塩である。

## 【0026】

40

いくつかの実施態様において、式(I I)の化合物のプロドラッグの薬学的に許容される塩は塩酸塩である。

## 【0027】

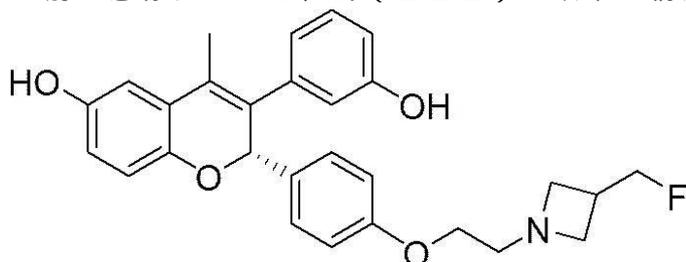
いくつかの実施態様において、本明細書に記載されるものは化合物又は式(I I)の化合物の薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む薬学的組成物である。いくつかの実施態様において、薬学的組成物は静脈内注射、皮下注射、経口投与又は局所投与のために製剤化される。いくつかの実施態様において、薬学的組成物は錠剤、丸薬、カプセル、液体、懸濁液、ゲル、分散液、溶液、乳液、軟膏又は水薬である。いくつかの実施態様において、化合物のエナンチオマー比は90:10より大きい。いくつかの実施態様において、化合物のエナンチオマー比は95:5より大きい。いくつかの実施態様において、

50

化合物のエナンチオマー比は 99 : 1 より大きい。

【0028】

別の態様において、式 ( I I I ) の以下の構造：



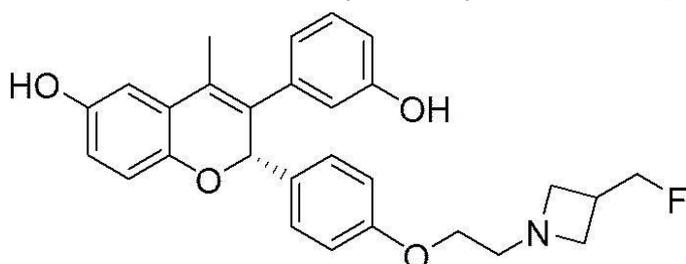
10

式 ( I I I )

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグも記載される。

【0029】

一態様において、式 ( I I I ) の以下の構造：



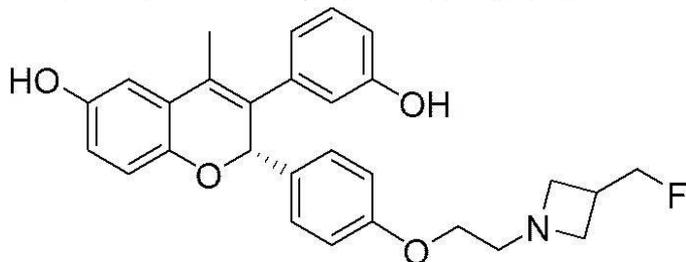
20

式 ( I I I )

を有する化合物も記載される。

【0030】

別の態様において、本明細書に記載されるものは式 ( I I I ) の以下の構造：



30

式 ( I I I )

を有する化合物の薬学的に許容される塩である。

【0031】

いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は酸付加塩である。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタリン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、グリコール酸塩、ピルピン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、L-リンゴ酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、1,2-エタンジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸塩、グルコヘプトン酸塩、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)塩、3-フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、tert-ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、ムコン酸塩、酪酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩又はバルプロ酸塩である。いくつかの実施態様

40

50

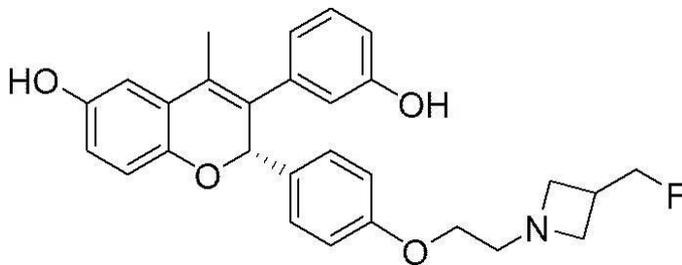
において、化合物の薬学的に許容される塩は塩酸塩である。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は、化合物を無機酸と反応させることにより形成される。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は、化合物を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸又はメタリン酸である無機酸と反応させることにより形成される。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は、化合物を有機酸と反応させることにより形成される。いくつかの実施態様において、化合物の薬学的に許容される塩は、化合物を、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、L-リンゴ酸、マレイン酸、シュウ酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、L-酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンシルホン酸、エタンシルホン酸、1,2-エタンジシルホン酸、2-ヒドロキシアタンシルホン酸、ベンゼンシルホン酸、トルエンシルホン酸、2-ナフタレンシルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸又はバルプロ酸である有機酸と反応させることにより形成される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載されるものは式(III)の構造を有する化合物の塩酸塩である。

10

20

【0032】

式(III)の以下の構造：



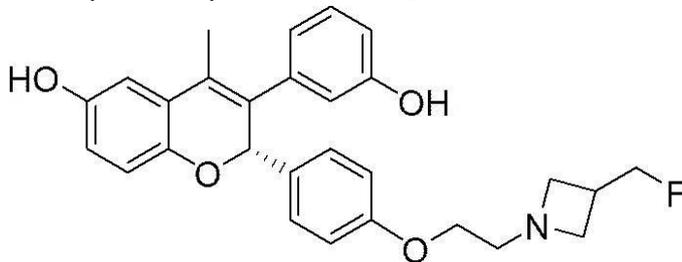
式(III)

を有する化合物のプロドラッグも記載される。

30

【0033】

式(III)の以下の構造：



式(III)

を有する化合物のプロドラッグの薬学的に許容される塩も記載される。

40

【0034】

いくつかの実施態様において、式(III)の化合物のプロドラッグの薬学的に許容される塩は塩酸塩である。

【0035】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載されるものは化合物又は式(III)の化合物の薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを含む薬学的組成物である。いくつかの実施態様において、薬学的組成物は静脈内注射、皮下注射、経口投与又は局所投与のために製剤化される。いくつかの実施態様において、薬学的組成物は錠剤、丸薬、カプセル、液体、懸濁液、ゲル、分散液、溶液、乳液、軟膏又は水薬である。いくつかの実施態

50

様において、化合物のエナンチオマー比は90：10より大きい。いくつかの実施態様において、化合物のエナンチオマー比は95：5より大きい。いくつかの実施態様において、化合物のエナンチオマー比は99：1より大きい。

【0036】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される薬学的組成物は、式(I)、(II)又は(III)の化合物に加えて、コルチコステロイド、制吐剤、鎮痛剤、抗がん剤、抗炎症剤、キナーゼ阻害剤、抗体、HSP90阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、ポリADP-リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤及びアロマトラーゼ阻害剤から選択される一又は複数の治療的に活性な薬剤を更に含む。

【0037】

いくつかの実施態様において、本明細書で提供されるものは、エストロゲン感受性、エストロゲン受容体媒介性又はエストロゲン受容体依存性である疾患又は状態を有するヒトに、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを投与する工程を含む方法である。いくつかの実施態様において、ヒトは既に式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグ以外の一又は複数の追加の治療的に活性な薬剤を投与されている。いくつかの実施態様において、方法は式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグ以外の一又は複数の追加の治療的に活性な薬剤を投与する工程を更に含む。

【0038】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグ以外の一又は複数の治療的に活性な薬剤は、コルチコステロイド、制吐剤、鎮痛剤、抗がん剤、抗炎症剤、キナーゼ阻害剤、抗体、HSP90阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、及びアロマトラーゼ阻害剤から選択される。

【0039】

本明細書に記載される薬学的製剤は、経口、非経口(例えば静脈内、皮下、筋肉内)、頬側、局所又は経皮投与経路を含むがこれらに限定されない様々な方法で哺乳動物に投与される。本明細書に記載される薬学的製剤は、水性液体分散体、自己乳化分散体、固体溶液、リポソーム分散体、固体投与形態、粉末、即放性製剤、制御放出製剤、即時融解製剤、錠剤、カプセル、丸薬、緩効性製剤、徐放性製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤並びに速放性及び制御放出混合型製剤を含むがこれらに限定されない。

【0040】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグは経口投与される。

【0041】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグは全身的に投与される。

【0042】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグは静脈内投与される。

【0043】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグは皮下投与される。

【0044】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグは局所投与される。そのような実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグは、溶液、分散液、水薬、ゲル、ペースト、シャンプー、スクラブ、擦り込み剤、塗抹剤、薬用スティック、薬用包帯、バーム、クリーム又は軟膏等の様々

10

20

30

40

50

な局所投与可能な組成物に製剤化される。いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグは、哺乳動物の皮膚に局所投与される。

【0045】

別の態様は、エストロゲン受容体の活性が病理学に寄与する疾患、障害若しくは状態及び/又は疾患又は状態の症状を治療するための医薬の製造における式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグの使用である。一態様において、疾患又は状態は、本明細書に明記される疾患又は状態のいずれかである。

【0046】

前述の態様のいずれかにおいて、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量が(a)哺乳動物に全身的に投与される；及び/又は(b)哺乳動物に経口投与される；及び/又は(c)哺乳動物に静脈内投与される；及び/又は(d)哺乳動物に注射で投与される；及び/又は(e)哺乳動物に局所投与される；及び/又は(f)哺乳動物に非全身的に若しくは局所的に投与される更なる実施態様である。

10

【0047】

前述の態様の何れかにおいて、(i)化合物が一度に投与される；(ii)化合物が哺乳動物に一日の間に複数回投与される；(iii)継続的に投与される；又は(iv)連続して投与される更なる実施態様を含む、化合物の有効量の単回投与を含む更なる実施態様である。

20

【0048】

前述の態様のいずれかにおいて、(i)化合物が連続して若しくは単回投与のように断続的に投与される；(ii)複数回投与間の時間が6時間毎である；(iii)化合物が哺乳動物に8時間毎に投与される；(iv)化合物が哺乳動物に12時間毎に投与される；(v)化合物が哺乳動物に24時間毎に投与される更なる実施態様を含む、化合物の有効量の複数回投与を含む更なる実施態様である。更なる又は代替的な実施態様において、方法は、化合物の投与が一時的に停止されるか又は投与されている化合物の用量が一時的に減少している休薬期間を含み、休薬期間の最後に化合物の投与が再開される。一実施態様において、休薬期間の長さは2日から1年まで様々である。

30

【0049】

式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩の構造を有する少なくとも一の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む哺乳動物におけるER活性化を低減する方法も提供される。いくつかの実施態様において、方法は、哺乳動物の乳細胞、肺細胞、卵巣細胞、結腸細胞、前立腺細胞、子宮内膜細胞又は子宮細胞におけるER活性化を低減する工程を含む。いくつかの実施態様において、方法は、哺乳動物の乳細胞、卵巣細胞、結腸細胞、前立腺細胞、子宮内膜細胞又は子宮細胞におけるER活性化を低減する工程を含む。いくつかの実施態様において、哺乳動物におけるER活性化を低減する方法は、哺乳動物においてエストロゲンがエストロゲン受容体に結合することを低減する工程を含む。いくつかの実施態様において、哺乳動物におけるER活性化を低減する方法は、哺乳動物においてER濃度を低減する工程を含む。

40

【0050】

一態様は、哺乳動物の子宮の疾患又は症状の治療又は予防における式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用である。いくつかの実施態様において、子宮の疾患又は状態は、平滑筋腫、子宮平滑筋腫、子宮内膜増殖症又は子宮内膜症である。いくつかの実施態様において、子宮の疾患又は状態は、子宮のがん性疾患又は状態である。いくつかのその他実施態様において、子宮の疾患又は状態は、子宮の非がん性疾患又は状態である。

【0051】

一態様は、エストロゲン感受性、エストロゲン受容体依存性又はエストロゲン受容体媒

50

介性の疾患又は状態の治療のための医薬の製造における式 ( I )、( I I ) 若しくは ( I I I ) の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用である。

いくつかの実施態様において、疾患又は状態は乳がん、肺がん、卵巣がん、結腸がん、前立腺がん、子宮内膜がん又は子宮がんである。いくつかの実施態様において、疾患又は症状は本明細書に記載される。

【 0 0 5 2 】

本明細書に記載されるいくつかの場合は、エストロゲン感受性、エストロゲン受容体依存性又はエストロゲン受容体媒介性の疾患又は状態の治療又は予防における式 ( I )、( I I ) 若しくは ( I I I ) の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用である。いくつかの実施態様において、疾患又は症状は本明細書に記載される。

10

【 0 0 5 3 】

本明細書に開示される実施態様のいずれかにおいて、哺乳動物はヒトである。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施態様において、本明細書で提供される化合物は、エストロゲン受容体の活性を低下させ、低減させ、又は削減するために使用される。

【 0 0 5 5 】

包装材料；包装材料内の式 ( I )、( I I ) 若しくは ( I I I ) の化合物又はその薬学的に許容される塩、活性代謝産物、プロドラッグ若しくは薬学的に許容される溶媒和物又はその組成物；及び化合物又はその薬学的に許容される塩、活性代謝産物、プロドラッグ若しくは薬学的に許容される溶媒和物又はその組成物又はその組成物を示すラベルを含む製品が、エストロゲン受容体の効果を低減し、低下させ又は削減するために使用され、あるいは、エストロゲン受容体活性の低減又は削減の恩恵を受ける疾患又は状態の一又は複数の症状の治療、予防、改善のために提供される。

20

【 0 0 5 6 】

本明細書に記載される化合物、方法及び組成物のその他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な記載により明らかになるであろう。しかしながら、本開示の精神及び範囲内の様々な変更及び修正は、この詳細な記載から当業者に明らかになるため、詳細な記載及び特定の例は、特定の実施態様を示すが、例示的なものとしてのみ与えられていることが理解されるべきである。

【 0 0 5 7 】

発明の詳細な記載

エストロゲン受容体アルファ ( E R - ; N R 3 A 1 ) 及びエストロゲン受容体ベータ ( E R - ; N R 3 A 2 ) は、ステロイド性ホルモン受容体であり、それらは大きな核内受容体スーパーファミリーのメンバーである。核内受容体は共通のモジュレーター構造を共有しており、これは、DNA結合領域 ( D B D ) 及びリガンド結合領域 ( L B D ) を最小限に含んでいる。ステロイド性ホルモン受容体は、リガンド制御された転写因子として作用する、可溶性の細胞内タンパク質である。脊椎動物は、五つの密接に関連するステロイド性ホルモン受容体 ( エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体、グルココルチコイド受容体、鉱質コルチコイド受容体 ) を含み、これらは、広範囲の生殖活性、代謝活性及び発育活性を制御する。E R の活性は、17 - エストラジオール及びエストロンを含む内因性のエストロゲンの結合によって制御される。

30

40

【 0 0 5 8 】

E R - 遺伝子は、6 q 2 5 . 1 にあり、5 9 5 A A タンパク質をコード化する。E R - 遺伝子は、染色体 1 4 q 2 3 . 3 上に存在し、5 3 0 A A タンパク質を生成する。しかしながら、選択的スプライシング及び翻訳開始部位により、これらの遺伝子のそれぞれは多くのアイソフォームを生じさせ得る。DNA結合領域 ( C 領域と呼ばれる ) 及びリガンド結合領域 ( E 領域 ) に加えて、これらの受容体は、N - 末端 ( A / B ) 領域、C と E の領域を結合するヒンジ ( D ) 領域、及び C - 末端拡張部 ( F 領域 ) を含む ( Gronemeyer and Laudet; Protein Profile 2: 1173-1308, 1995 )。E R - 及び E R - の C と E の領域は完全に保存されている ( それぞれ 9 5 % 及び 5 5 % のアミノ酸相同性 ) が、A /

50

B、D及びFの領域の保存は貧弱である（30%未満のアミノ酸相同性）。両方の受容体は、女性の生殖器の制御及び発達に關与するだけでなく、中枢神経系、心血管系及び骨代謝で様々な役割を果たす。

【0059】

ステロイド性ホルモン受容体のリガンド結合ポケットは、リガンド結合領域内に深く埋められている。結合の際、リガンドはこの領域の疎水性コアの一部になる。結果として、ほとんどのステロイド性ホルモン受容体はホルモンのない状態では不安定であり、ホルモン結合能力を維持するためには、Hsp90等のシャペロンからの援助が必要となる。Hsp90との相互作用はまた、これらの受容体の核トランスロケーションを制御する。リガンド結合は受容体を安定させて連続的な構造変化を開始し、この変化が、シャペロンを放出し、様々な受容体領域間の相互作用を変え、これらの受容体を核に移動させ、DNAを結合させ、クロマチン再構築複合体と転写機構との相互作用に關与させるタンパク質相互作用表面を再構築する。ERはHsp90と相互に作用し得るが、この相互作用はホルモン結合に必要ではなく、細胞の文脈に依存して、apo-ERは細胞質でも核でもあり得る。生物物理学研究は、リガンド結合よりもむしろDNA結合の方が受容体の安定性に寄与することを示している（Greenfield et al., *Biochemistry* 40: 6646-6652, 2001）。

10

【0060】

ERは、エストロゲン応答エレメント（ERE）（古典経路）と呼ばれる特異的なDNA配列モチーフに直接結合することによって、あるいは、タンパク質間相互作用（非古典経路）を介して間接的に結合することによって、DNAと相互に作用し得る（Welboren et al., *Endocrine-Related Cancer* 16: 1073-1089, 2009）。非古典経路において、ERは、SP-1、AP-1及びNF- $\kappa$ Bを含む、他の転写因子に繋ぎ止められることが示されている。これらの相互作用は、細胞増殖及び分化を制御するERの能力において、重大な役割を果たしているように見受けられる。

20

【0061】

両方のタイプのER-DNA相互作用は、それぞれのER-ERE複合体によって補充される転写共調節因子に依存して、遺伝子の活性化又は抑制をもたらし得る（Klinge, *Steroid* 65: 227-251, 2000）。共調節因子の動員は、主に二つのタンパク質相互作用表面、AF2及びAF1によって媒介される。AF2はER-E領域にあり、その立体構造はリガンドによって直接制御される（Brzozowski et al., *Nature* 389: 753-758, 1997）。完全なアゴニストは、共活性因子の動員を促進するように見受けられるが、弱いアゴニスト及びアンタゴニストは、コリプレッサーの結合を円滑にする。AF1でのタンパク質の制御はあまりよく理解されていないが、セリンリン酸化によって制御され得る（Ward and Weigel, *Biofactors* 35: 528-536, 2009）。關与するリン酸化部位（S118）の一つは、乳がんの治療において重要な役割を果たすタモキシフェン等のアンタゴニストの存在下で、ERの転写活性を制御するように見受けられる。完全アゴニストは特定の立体構造においてERを停止させるように見受けられるが、弱いアゴニストは様々な立体構造間でERを平衡に維持する傾向があり、共調節因子レパートリー中の細胞に依存した差が、細胞に依存した方法でERの活性を調節することを可能にしている（Tamrazi et al., *Mol. Endocrinol.* 17: 2593-2602, 2003）。DNAとのERの相互作用は動的であり、限定されないが、プロテアソームによるERの分解を含む（Reid et al., *Mol Cell* 11: 695-707, 2003）。リガンドでのERの分解は、エストロゲン感受性及び/又は利用可能な抗ホルモン治療に耐性のある疾患又は状態に魅力的な治療戦略を提供する。

30

40

【0062】

ERシグナル伝達は、乳房を含む女性生殖器の発達及び維持、排卵並びに子宮内膜の肥厚に必要不可欠である。ERシグナル伝達は、骨量、脂質代謝、がん等においても一定の役割を果たしている。乳がんの70%はER- $\alpha$ （ER-陽性）を発現し、成長と存在に關してエストロゲンに依存する。例えば卵巣がんや子宮内膜がん等のその他のがんも、成長と存在に關してER- $\alpha$ シグナル伝達に依存していると考えられている。ER- $\alpha$

50

ンタゴニストであるタモキシフェンは、閉経前後の両方の女性の初期及び進行したER-陽性乳がんを治療するために使用されている。ステロイドベースのERアンタゴニストであるフルベストラント(Faslodex<sup>TM</sup>)は、タモキシフェンでの治療にも関わらず進行した女性の乳がんを治療するために使用される。ステロイド性及び非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤もヒトにおけるがんを治療するために使用される。いくつかの実施態様において、ステロイド性及び非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤は、閉経後の女性のアンドロステンジオン及びテストステロンからのエストロゲンの生成をブロックし、したがってがんにおけるER依存の成長をブロックする。これらの抗ホルモン剤に加えて、進行性のER陽性乳がんは、場合によっては、例えばアントラサイクリン、プラチン、タキサン等の様々な化学療法を用いて治療される。いくつかの場合において、ERB-B / HER2チロシンキナーゼ受容体の遺伝子増幅を担持するER陽性乳がんは、モノクローナル抗体トラスツマブ(Herceptin<sup>TM</sup>)又は小分子pan-ERB-B阻害剤ラパチニブで治療される。一連の抗ホルモン、化学療法並びに小分子及び抗体ベースの標的治療にも関わらず、ER-陽性の乳房を有する多くの女性は進行性の転移性疾患を発症させ、新しい治療を必要としている。重要なことは、既存の抗ホルモン療法及びその他の治療で進行するER陽性の腫瘍のほとんどは、成長及び生存に関して、ER-に依存したままであると考えられている。したがって、転移性疾患及び獲得された耐性の設定に活性を有する新しいER-標的薬剤が必要とされている。一態様において、本明細書に記載されるものは選択的エストロゲン受容体モジュレーター(WERM)である化合物である。特定の実施態様において、本明細書に記載されるSERMは選択的エストロゲン受容体分解剤(SERD)である。いくつかの実施態様において、細胞ベースのアッセイでは、本明細書に記載される化合物は、定常状態のER-レベルの減少(即ち、ER分解)をもたらし、エストロゲン感受性の疾患若しくは状態及び/又は抗ホルモン治療耐性を生じた疾患若しくは状態の治療に有用である。

10

20

30

40

50

#### 【0063】

乳がんの発生及び増殖におけるER-の中心的な役割を考慮すると、本明細書で開示される化合物は、単独で、又は乳がんにおけるその他の決定経路を調節し得るIGF1R、EGFR、erB-B2及び3、PI3K/AKT/mTOR軸、HSP90、PARP又はヒストンデアセチラーゼを標的とするその他の薬剤と組み合わせて、乳がんの治療に有用である。

#### 【0064】

乳がんの発生及び増殖におけるER-の中心的な役割を考慮すると、本明細書に記載される化合物は、単独で、又は乳がんを治療するために使用されるアロマターゼ阻害剤、アントラサイクリン、プラチン、ナイトロジェンマスタードアルキル化剤、タキサンを含むがこれらに限定されないその他の薬剤と組み合わせて、乳がんの治療に有用である。乳がんを治療するために使用される例示的な薬剤は、バクリタキセル、アナストロゾール、エキセメスタン、シクロホスファミド、エピルピシン、フルベストラント、レトロゾール、ゲムシタピン、トラスツマブ、ペグフィルグラスチム、フィルグラスチム、タモキシフェン、ドセタキセル、トレミフェン、ピノレルピン、カペシタピン、イキサベピロン、及び本明細書に記載されるその他のものを含むが、これらに限定されない。

#### 【0065】

ER関連の疾患又は状態は、がん(骨がん、乳がん、肺がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、前立腺がん、卵巣及び子宮がん)、中枢神経系(CNS)欠損(アルコール中毒、片頭痛)、心血管系欠損(大動脈瘤、心筋梗塞に対する感受性、大動脈弁硬化症、心血管疾患、冠動脈疾患、高血圧症)、血液系欠損(深部静脈血栓症)、免疫疾患及び炎症疾患(グレーブス病、関節炎、多発性硬化症、硬変)、感染症(B型肝炎、慢性肝疾患)に対する感受性、代謝障害(骨密度、胆汁鬱滞、尿道下裂、肥満、変形性関節症、骨減少症、骨粗しょう症)、神経学的欠損(アルツハイマー病、パーキンソン病、片頭痛、目まい)、精神医学的欠損(神経性食欲不振症、注意欠陥多動性障害(ADHD)、認知症、大うつ病性障害、精神病)、子宮疾患(例えば平滑筋腫、子宮平滑筋腫、子宮内膜増殖症、子

宮内膜症)、及び生殖欠損(初経年齢、子宮内膜症、不妊症)に関連したE R - 機能不全を含む。

【0066】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、哺乳動物におけるエストロゲン受容体依存性又はエストロゲン受容体媒介性の疾患又は状態の治療に使用される。

【0067】

いくつかの実施態様において、エストロゲン受容体依存性又はエストロゲン受容体媒介性の疾患又は状態は、がん、中枢神経系(CNS)欠損、心血管系欠損、血液系欠損、免疫疾患及び炎症疾患、感染症に対する感受性、代謝欠損、神経学的欠損、精神医学的欠損及び生殖系欠損から選択される。

10

【0068】

いくつかの実施態様において、エストロゲン受容体依存性又はエストロゲン受容体媒介性の疾患又は状態は、骨がん、乳がん、肺がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮がん、アルコール中毒、片頭痛、大動脈瘤、心筋梗塞に対する感受性、大動脈弁硬化症、心血管疾患、冠動脈疾患、高血圧症、深部静脈血栓症、グレーブス病、関節炎、多発性硬化症、硬変、B型肝炎、慢性肝疾患、骨密度、胆汁鬱滞、尿道下裂、肥満、変形性関節症、骨減少症、骨粗しょう症、アルツハイマー病、パーキンソン病、片頭痛、目まい、神経性食欲不振症、注意欠陥多動性障害(ADHD)、認知症、大うつ病性障害、精神病、初経年齢、子宮内膜症及び不妊症から選択される。

20

【0069】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、哺乳動物におけるがんを治療するために使用される。いくつかの実施態様において、がんは乳がん、卵巣がん、子宮内膜がん、前立腺がん又は子宮がんである。いくつかの実施態様において、がんは乳がん、肺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、前立腺がん又は子宮がんである。いくつかの実施態様において、がんは乳がんである。いくつかの実施態様において、がんはホルモン依存性がんである。いくつかの実施態様において、がんはエストロゲン受容体依存性がんである。いくつかの実施態様において、がんはエストロゲン感受性のがんである。いくつかの実施態様において、がんは抗ホルモン治療に耐性がある。いくつかの実施態様において、がんはエストロゲン感受性のがん又は抗ホルモン治療に耐性のあるエストロゲン受容体依存性がんである。いくつかの実施態様において、がんはホルモン感受性のがん又は抗ホルモン治療に耐性のあるホルモン受容体依存性がんである。いくつかの実施態様において、抗ホルモン治療は、タモキシフェン、フルベストラント、ステロイド性アロマターゼ阻害剤及び非ステロイド性アロマターゼ阻害剤から選択される少なくとも一の薬剤での治療を含む。

30

【0070】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、抗エストロゲン治療後の疾患進行を有する閉経後の女性における、ホルモン受容体陽性の転移性乳がんを治療するために使用される。

【0071】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、哺乳動物における乳又は生殖器官のホルモン依存性の良性又は悪性疾患を治療するために使用される。いくつかの実施態様において、良性又は悪性疾患は乳がんである。

40

【0072】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される方法のいずれかにおいて使用される化合物は、エストロゲン受容体分解剤であるか;エストロゲン受容体アンタゴニストであるか;最小限若しくはごくわずかなエストロゲン受容体アゴニスト活性を有するか;又はそれらの組合せである。

【0073】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物での治療の方法は、哺乳動

50

物に対する放射線療法を投与する工程を含む治療レジメンを含む。

【0074】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物での治療の方法は、手術の前又は後に化合物を投与する工程を含む。

【0075】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物での治療の方法は、少なくとも一追加の抗がん剤を投与する工程を含む。

【0076】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、化学療法を受けていない哺乳動物におけるがんを治療するために使用される。

10

【0077】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、哺乳動物におけるがんの治療に使用される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、少なくとも一追加の抗がん剤でがんの治療を受けている哺乳動物におけるがんを治療するために使用される。一実施態様において、がんは耐ホルモン性がんである。

【0078】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、哺乳動物における子宮の疾患又は状態の治療又は予防に使用される。いくつかの実施態様において、子宮の疾患又は状態は、平滑筋腫、子宮平滑筋腫、子宮内膜増殖症又は子宮内膜症である。いくつかの実施態様において、子宮の疾患又は状態は、子宮のがん性疾患又は状態である。いくつかのその他実施態様において、子宮の疾患又は状態は、子宮の非がん性疾患又は状態である。

20

【0079】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、哺乳動物における子宮内膜症の治療に使用される。

【0080】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、哺乳動物における平滑筋腫の治療に使用される。いくつかの実施態様において、平滑筋腫は子宮平滑筋腫、食道平滑筋腫、皮膚平滑筋腫又は小腸平滑筋腫である。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、哺乳動物における類線維腫の治療に使用される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、哺乳動物における子宮類線維腫の治療に使用される。

30

【0081】

式(I)、(II)又は(III)の化合物

式(I)、(II)又は(III)の化合物(その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、活性代謝産物及び薬学的に許容される溶媒和物を含む)は、エストロゲン受容体モジュレーターである。特定の実施態様において、化合物はエストロゲン受容体分解剤である。特定の実施態様において、化合物はエストロゲン受容体アンタゴニストである。特定の実施態様において、化合物はエストロゲン受容体分解剤及び最小限のエストロゲン受容体アゴニスト活性を含むか活性を含まないエストロゲン受容体アンタゴニストである。

40

【0082】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、最小限であるか全く無いエストロゲン受容体アゴニズム；及び/又は乳がん、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮頸がん細胞株に対する抗増殖性活性；及び/又はインビトロの乳がん、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮頸部細胞株に対する最大限の抗増殖性有効性；及び/又はヒト子宮内膜(Ishikawa)細胞株における最小限のアゴニズム；及び/又はヒト子宮内膜(Ishikawa)細胞株における最小限であるか全く無いアゴニズム；及び/又は未成熟ラットの子宮のインビボアッセイにおける最小限であるか全く無いアゴニズム；及び/又は未成熟ラットの子宮のインビボアッセイにおける逆アゴニズム；及び/又はインビボ異種移植アッセイにおける乳がん、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮頸がん細胞株又はこれらのがん

50

のその他げっ歯類モデルにおける抗腫瘍活性を呈示するエストロゲン受容体分解剤及びエストロゲン受容体アンタゴニストである。

【0083】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、hERG（ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子）チャネルとの減少した又は最小限の相互作用を有し、及び/又はQT延長の可能性の減少及び/又はトルサード・ド・ポワントのような心室性頻脈性不整脈のリスクの減少を示す。

【0084】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)又は(III)の化合物は、視床下部にアクセスする低減した若しくは最小限の可能性を有し、及び/又は視床下部・下垂体・卵巣(HPO)軸を調節する低減した若しくは最小限の可能性を有し、及び/又は卵巣の過刺激を引き起こす低減した可能性を示し、及び/又は卵巣毒性に関する低減した可能性を示す。

10

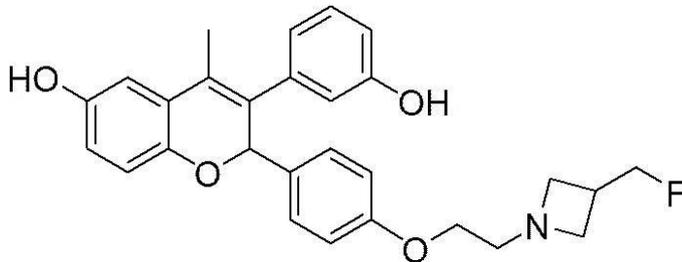
【0085】

いくつかの実施態様において、閉経前の女性における疾患又は状態の治療における使用のための式(I)、(II)又は(III)の化合物は、視床下部にアクセスする低減した若しくは最小限の可能性を有し、及び/又は視床下部・下垂体・卵巣(HPO)軸を調節する低減した若しくは最小限の可能性を有し、及び/又は卵巣の過刺激を引き起こす低減した可能性を示し、及び/又は卵巣毒性に関する低減した可能性を示す。いくつかの実施態様において、閉経後の女性における疾患又は状態は子宮内膜症である。いくつかの実施態様において、閉経後の女性における疾患又は状態は子宮疾患又は状態である。

20

【0086】

一態様において、本明細書に記載されるものは式(I)



30

式(I)

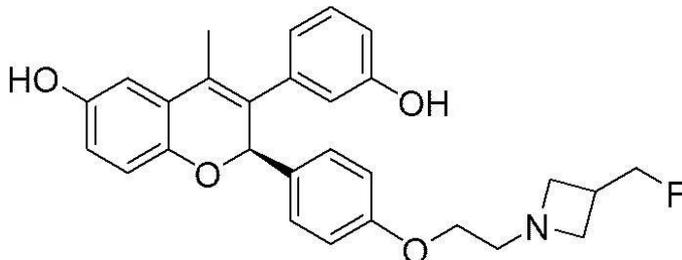
の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

【0087】

式(I)の化合物又は式(I)の化合物を含む組成物の使用への言及は、化合物のラセミ混合物を指す。

【0088】

別の態様において、本明細書に記載されるものは式(I)の化合物の(R)-光学異性体であり、式(I)の化合物の(R)-光学異性体は式(II)：



40

式(II)

の構造又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを有する。

【0089】

式(II)の化合物又は式(II)の化合物を含む組成物の使用への言及は、組成物中の式(II)の化合物(光学的に純粋な化合物を含むがこれに限定されない)の光学純度

50



れる塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は99：1より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(R)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは光学的に純粋である。いくつかの実施態様において、2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オールの(S)光学異性体(即ち、(S)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール)又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、本明細書に記載される方法、使用、製剤又は組成物のいずれかに使用される。(S)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、あるいはは(10) (S)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含む組成物の使用への言及は、光学的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含むがこれらに限定されない組成物中の化合物の(S)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを指す。いくつかの実施態様において、化合物の(S)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は90：10より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(S)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は95：5より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(S)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は99：1より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(S)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは光学的に純粋である。20

#### 【0095】

本明細書に記載される方法、使用、製剤又は組成物のいずれかにおける使用のための追加の化合物は、2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-7-オール又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。いくつかの実施態様において、2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-7-オールの(R)光学異性体(即ち、(R)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-7-オール)又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、本明細書に記載される方法、使用、製剤又は組成物のいずれかに使用される。(R)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、あるいはは(R)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含む組成物の使用への言及は、光学的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含むがこれらに限定されない組成物中の化合物の(R)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを指す。いくつかの実施態様において、化合物の(R)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は90：10(30) 90より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(R)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は95：5より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(R)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は99：1より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(R)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは光学的に純粋である。いくつかの実施態様において、2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-7-オールの(S)光学異性体(即ち、(S)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-

10

20

30

40

50

クロメン - 7 - オール)又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、本明細書に記載される方法、使用、製剤又は組成物のいずれかに使用される。(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、あるいは(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含む組成物の使用への言及は、光学的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含むがこれらに限定されない組成物中の化合物の(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを指す。いくつかの実施態様において、化合物の(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は90 : 10より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は95 : 5より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は99 : 1より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは光学的に純粋である。

10

【0096】

本明細書に記載される方法、使用、製剤又は組成物のいずれかにおける使用のための追加の化合物は、2 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 7 - オール又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。いくつかの実施態様において、2 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 7 - オールの(R)光学異性体(即ち、(R) - 2 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 7 - オール)又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、本明細書に記載される方法、使用、製剤又は組成物のいずれかに使用される。(R) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、あるいは(R) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含む組成物の使用への言及は、光学的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含むがこれらに限定されない組成物中の化合物の(R) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを指す。いくつかの実施態様において、化合物の(R) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は90 : 10より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(R) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は95 : 5より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(R) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は99 : 1より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(R) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは光学的に純粋である。いくつかの実施態様において、2 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 7 - オールの(S)光学異性体(即ち、(S) - 2 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 7 - オール)又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは、本明細書に記載される方法、使用、製剤又は組成物のいずれかに使用される。(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、あるいは(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含む組成物の使用への言及は、光学的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含むがこれらに限定されない組成物中の化合物の(S) - 光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを指す。いくつ

20

30

40

50

かの実施態様において、化合物の(S)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は90:10より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(S)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は95:5より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(S)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグのエナンチオマー比は99:1より大きい。いくつかの実施態様において、化合物の(S)-光学異性体又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグは光学的に純粋である。

【0097】

合成

本明細書に記載される化合物は、標準的な合成技術を使用して又は本明細書に記載される方法と組み合わせて当該技術分野で公知の方法を使用して合成される。加えて、本明細書で提示される溶媒、温度及びその他反応条件は様々である。

【0098】

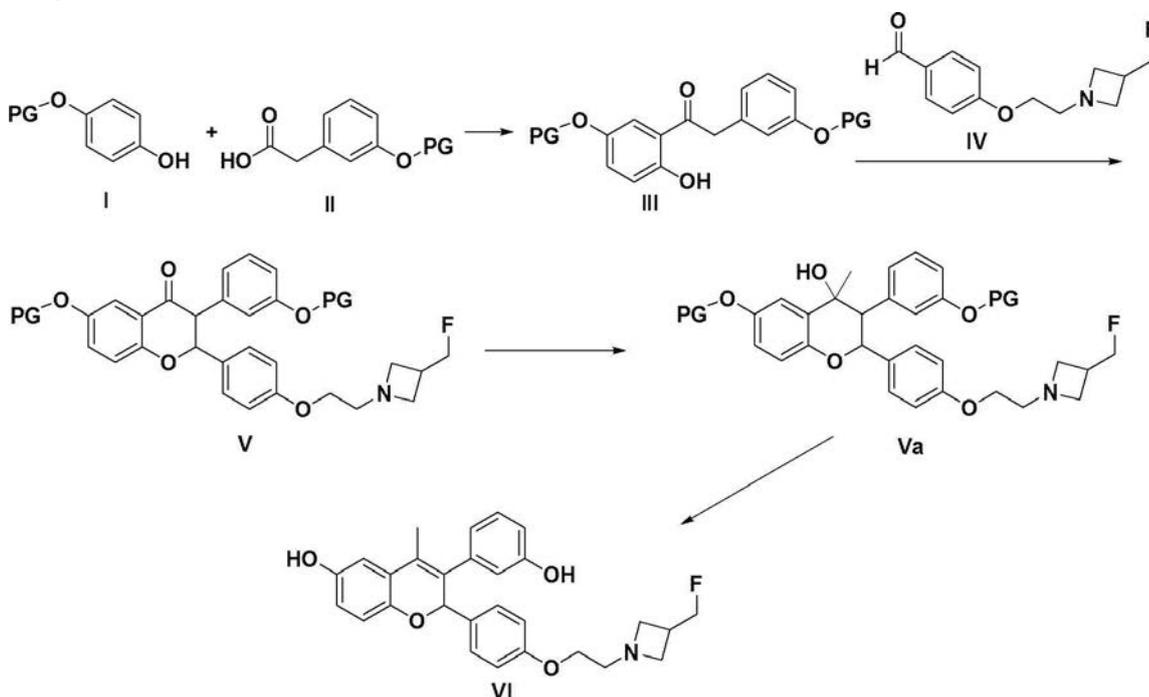
本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質は、合成されるか又はSigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar等を含むがこれらに限定されない商業的供給源から入手される。本明細書に記載される化合物及び異なる置換基を有するその他の関連する化合物は、本明細書に記載される技術及び物質又はMarch, *Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed.*, (Wiley 1992); Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed.*, Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)及びGreen and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Ed.*, (Wiley 1999)で見られるようなものを含むその他の公知の技術及び物質を使用して合成される。化合物の調製のための一般的な方法は、本明細書で提供されるような式に見られる様々な部分の導入に関する適切な試薬及び条件の使用により、修正され得る。

【0099】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、以下のスキームで概説されるように調製される。

【0100】

スキーム1



適切な溶媒中適切なルイス酸の存在下での構造IIIのフェニル酢酸での構造Iのフェニールの処理は、構造IIIのケトンを提供する。PGは任意の適切なフェノール保護基を提示する。いくつかの実施態様において、PGはメチル、ベンジル、パラ-メトキシベン

10

20

30

40

50

ジル又はテトラヒドロピランである。いくつかの実施態様において、適切なルイス酸は  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  である。いくつかの実施態様において、適切な溶媒はトルエン、ジクロロメタン又はジクロロエタンである。いくつかの実施態様において、反応物は加熱される。いくつかの実施態様において、反応物は  $90 - 100$  に加熱される。構造 III のケトンは、適切な塩基及び適切な溶媒の存在下で構造 V のベンズアルデヒドと反応し、構造 V の化合物を提供する。いくつかの実施態様において、適切な塩基はピペリジン及び 1, 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( DBU ) である。いくつかの実施態様において、適切な溶媒は s - ブタノール、 n - ブタノール及び / 又は i - プロパノールである。いくつかの実施態様において、構造 III のケトンは、ピペリジン、 s - ブタノール中 DBU の存在下で構造 V のベンズアルデヒドと還流で 3 時間反応し、次いで i - プロパノールが添加され、反応物は 1 - 3 日間室温で撹拌される。構造 V の化合物は、適切な溶媒中適切な有機金属試薬で処理され、構造 Va の第 3 級アルコールを提供し、それは次いで脱水され、構造 VI のクロメンを提供する。いくつかの実施態様において、適切な有機金属試薬はメチルリチウム、メチル塩化マグネシウム、メチル臭化マグネシウム又はメチルヨウ化マグネシウムである。いくつかの実施態様において、第 3 級アルコールの形成のための適切な溶媒は非プロトン性溶媒である。いくつかの実施態様において、非プロトン性溶媒はテトラヒドロフランである。生成された第 3 級アルコールは、次いで酢酸 / 水で処理され、クロメンを排除される。いくつかの実施態様において、第 3 級アルコールはおよそ  $90$  で酢酸 / 水で処理され、クロメンを排除される。次いで保護基は標準的な反応条件下で除去される。例えば、PG がベンジル基である場合、ベンジル基は、メタノール又は酢酸エチル又は酢酸中で Pd / C、水素ガスで除去される。あるいは、PG がベンジル基である場合、ベンジル基は、三塩化アルミニウム等のルイス酸で除去される。いくつかの実施態様において、PG がパラ - メトキシベンジル基である場合、パラ - メトキシベンジル基は、トリフルオロ酢酸又は塩酸等の酸で除去される。その他いくつかの実施態様において、PG がテトラヒドロピラン基である場合、テトラヒドロピラン基は水中  $80\%$  酢酸で除去される。いくつかの実施態様において、PG がメチル基である場合、メチル基は、ジクロロメタン中トリフルオロボラン - ジメチルスルフィドで除去される。

10

20

30

40

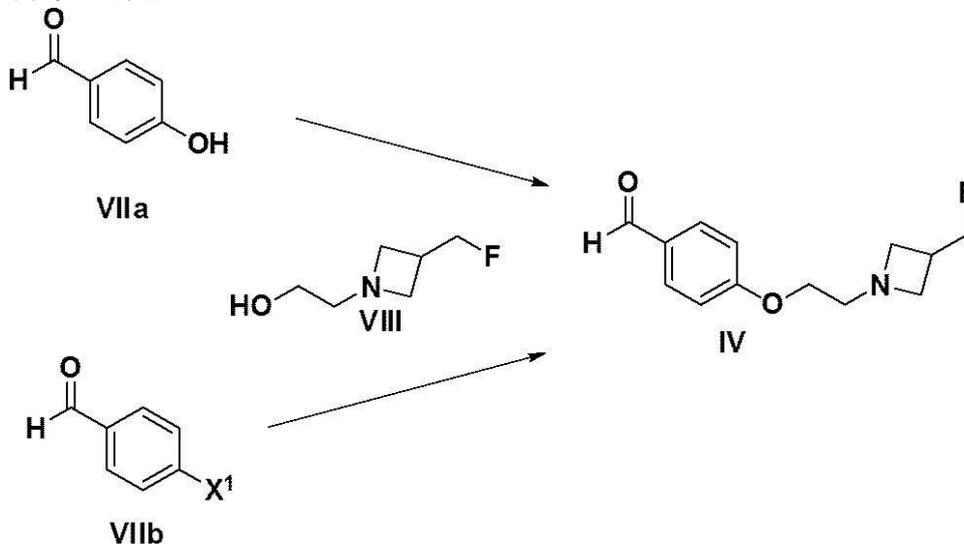
50

【 0 1 0 1 】

いくつかの実施態様において、構造 V のベンズアルデヒドはスキーム 2 に概説されるように調製される。

【 0 1 0 2 】

スキーム 2



いくつかの実施態様において、構造 VII a の 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドは、適切な結合条件下で構造 VIII の化合物と結合される。いくつかの実施態様において、適切な結合条件は、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジイソプロピル及びテトラ

ヒドロフランの使用を含む。いくつかの実施態様において、結合は室温で実施される。

【0103】

いくつかの実施態様において、構造VIIbの4-ハロベンズアルデヒド(例えば、X<sup>1</sup>はF、Cl、Br又はIである)は、適切な結合条件下で構造VIIの化合物と結合される。いくつかの実施態様において、X<sup>1</sup>がIである場合、構造VIIbとVIIの化合物を結合するために適切なウルマン反応条件が使用され、構造IVの化合物を提供する。いくつかの実施態様において、X<sup>1</sup>がIである場合、適切な反応条件は、約125への加熱を伴うCuI、炭酸カリウム、ブチロニトリルの使用を含む。代替的な実施態様において、X<sup>1</sup>がIである場合、適切な反応条件は、約125への加熱を伴うCuI、1,10-フェナントリン、炭酸セシウム、m-キシレンの使用を含む。その他いくつかの実施態様において、X<sup>1</sup>がCl、Br又はIである場合、適切なパラジウム媒介性の反応条件は、構造VIIbとVIIの化合物を結合するために使用され、構造IVの化合物を提供する。いくつかの実施態様において、X<sup>1</sup>がBrである場合、適切な反応条件は、約100への加熱を伴うPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、キサントホス、炭酸セシウム及びジオキサンの使用を含む。

10

【0104】

いくつかの実施態様において、X<sup>1</sup>がF又はClである場合、構造VIIbとVIIの化合物を結合するために適切なS<sub>N</sub>AR反応条件が使用され、構造IVの化合物を提供する。いくつかの実施態様において、S<sub>N</sub>AR反応条件のための適切な条件は、水素化ナトリウム又は炭酸セシウム等の塩基及びジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又はその他適切な非プロトン性溶媒等の溶媒の使用を含む。いくつかの実施態様において、X<sup>1</sup>がFである場合、適切な反応条件は、加熱を伴う水素化ナトリウム及びジメチルホルムアミド又は炭酸セシウム及びジメチルスルホキシドの使用を含む。いくつかの実施態様において、X<sup>1</sup>がClである場合、適切な反応条件は、加熱を伴う水素化ナトリウム及びジメチルホルムアミドの使用を含む。

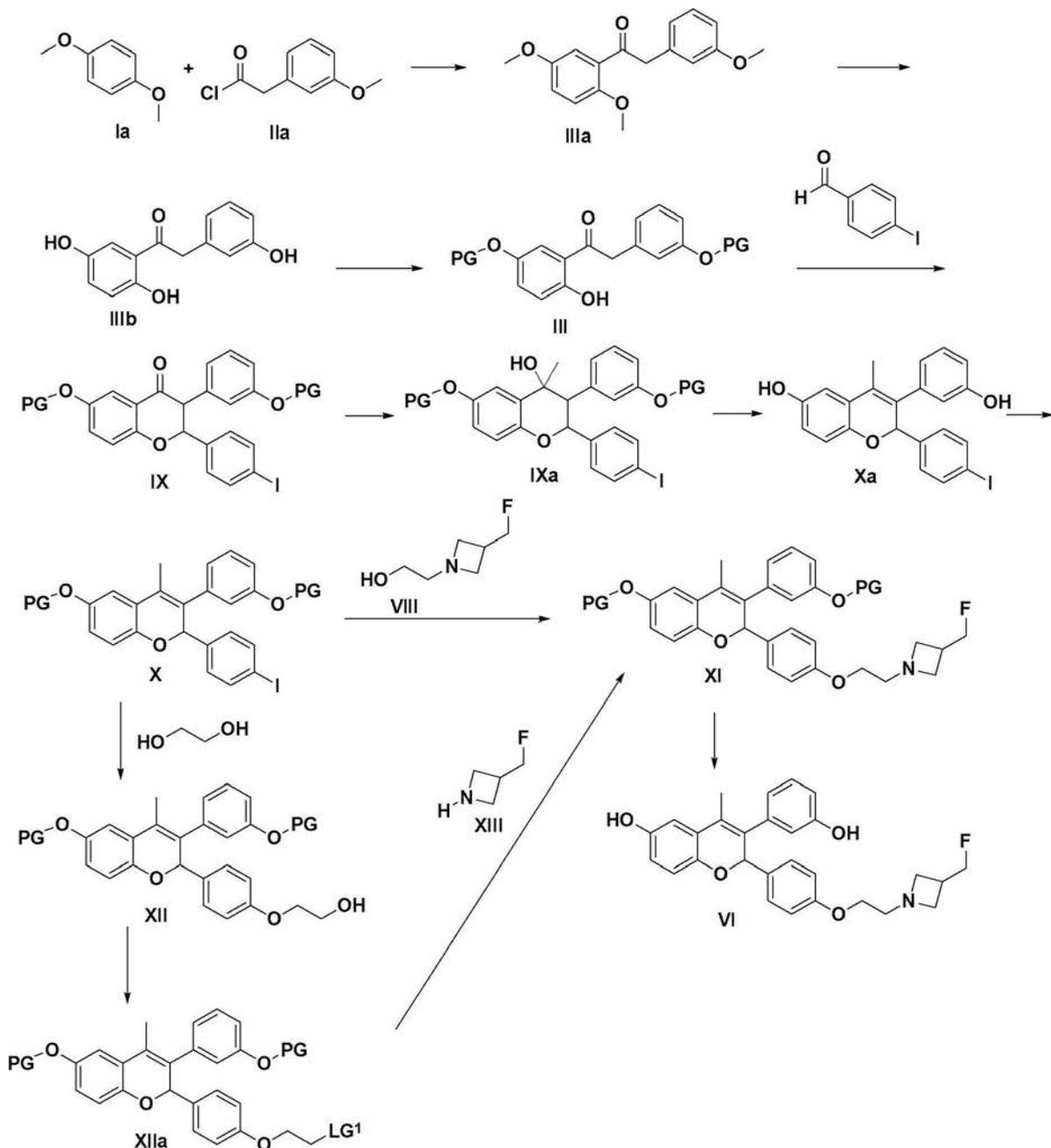
20

【0105】

いくつかの実施態様において、化合物はスキーム3に概説されるように調製される。

【0106】

スキーム3



10

20

30

40

50

いくつかの実施態様において、構造 I I のケトンノンはスキーム 1 に概説されるように調製され、次いで適切な塩基及び適切な溶媒の存在下で 4 - ヨードベンズアルデヒドと反応し、構造 I X の化合物を提供する。いくつかの実施態様において、適切な塩基はピペリジン及び 1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( D B U ) である。いくつかの実施態様において、適切な溶媒は s - ブタノール及び i - プロパノールである。その他の実施態様において、構造 I I I のケトンは、1 , 4 - ジメトキシベンゼン ( I a ) 及び 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) 塩化アセチル ( I I a ) から出発することにより、スキーム 3 に概説されるように調製される。いくつかの実施態様において、1 , 4 - ジメトキシベンゼン及び 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) 塩化アセチルは、適切なルイス酸及び適切な溶媒で処理され、構造 I I I a のトリメトキシケトンを提供する。いくつかの実施態様において、適切なルイス酸は三塩化アルミニウムであり、適切な溶媒はジクロロメタンである。構造 I I I a のトリメトキシケトンからのメチル基の除去は、構造 I I I b のトリヒドロキシケトンを提供する。いくつかの実施態様において、メチル基の除去は、適切なルイス酸の使用により達成される。いくつかの実施態様において、メチル基の除去のための適切なルイス酸は三臭化ホウ素である。構造 I I I b のトリヒドロキシケトンのあまり立体障害のないヒドロキシル基の保護は、構造 I I I のケトンを提供する。いくつか

の実施態様において、構造 I I I のケトンの P G はテトラヒドロピランである。その他適切な保護基も考慮される。

【 0 1 0 7 】

次いで構造 I X の化合物は適切な有機金属試薬で処理され、構造 I X a の第 3 級アルコールを提供し、続いて第 3 級アルコールを脱水して、構造 X a のクロメンを提供する。いくつかの実施態様において、適切な有機金属試薬はメチルリチウム、メチル塩化マグネシウム、メチル臭化マグネシウム又はメチルヨウ化マグネシウムである。いくつかの実施態様において、脱水は、約 90 の温度での水中 80 % 酢酸の使用により達成される。構造 X a の遊離ヒドロキシル基クロメンは保護基で保護される。いくつかの実施態様において、適切な保護基はテトラヒドロピランである。

10

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施態様において、構造 V I I I の化合物をウルマン反応条件下で構造 X のクロメンと反応させ、構造 X I の化合物を得、続いて保護基 P G を除去して構造 V I のクロメンを提供する。ウルマン反応条件は銅塩の使用を含む。いくつかの実施態様において、ウルマン反応条件は、約 125 への加熱を伴う C u I、K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> 及びブチロニトリルの使用を含む。いくつかの実施態様において、ウルマン反応条件は、約 125 への加熱を伴う C u I、C s<sub>2</sub> C O<sub>3</sub>、1 - 10 - フェナントロリン及び m - キシレンの使用を含む。

【 0 1 0 9 】

代替的な実施態様において、構造 X のクロメンをウルマン反応条件下でエタン - 1, 2 - ジオールと反応させ、構造 X I I の化合物を提供し、続いて - O H の適切な脱離基 ( L G<sup>1</sup> ) への変換により構造 X I I a のクロメンを提供する。いくつかの実施態様において、ウルマン反応条件は、約 125 への加熱を伴う C u I、1, 10 - フェナントロリン、炭酸カリウム及びブチロニトリル ( 又は m - キシレン ) の使用を含む。適切な脱離基 ( L G<sup>1</sup> ) の例は - C l、- B r、- I、- O T f、- O M s 及び - O T s を含む。いくつかの実施態様において、- O H は、- O H をジクロロメタン中約 0 でメタンスルホニルクロリド及びトリエチルアミンで処理することにより、- O M s に変換される。次いで、構造 X I I a のクロメンの脱離基は構造 X I I I のアゼチジンに置き換えられ、構造 X I のクロメンを提供する。構造 X I のクロメンの保護基 P G の除去は、構造 V I のクロメンを提供する。

20

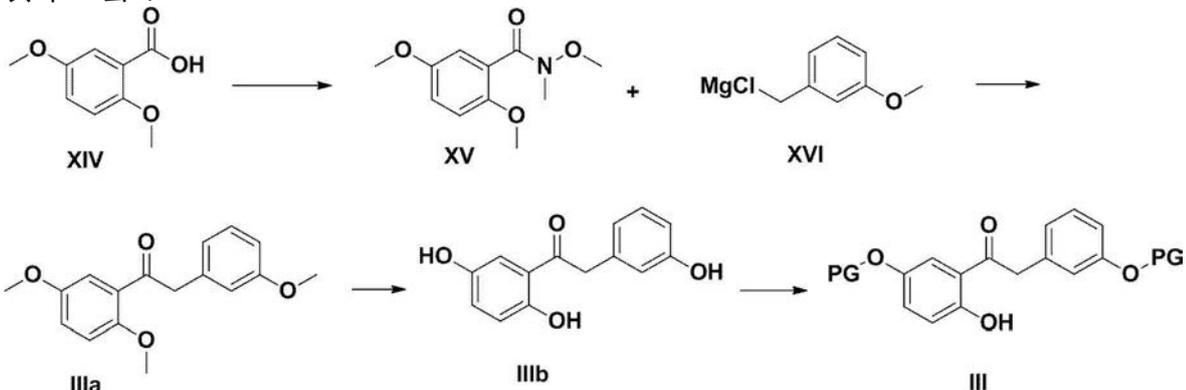
30

【 0 1 1 0 】

いくつかの実施態様において、構造 I I I のケトンはスキーム 4 に概説されるように調製される。

【 0 1 1 1 】

スキーム 4



40

構造 X I V の安息香酸化合物は構造 X V のワインレバアミドに変換される。いくつかの実施態様において、構造 X I V の安息香酸化合物は、室温で約 2 時間塩化オキサリル、ジメチルホルムアミド ( D M F )、ジクロロメタン ( D C M ) で処理され、続いて 0 で 1 時間トリエチルアミン ( E t<sub>3</sub> N )、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン - H C l、D C M で処理することにより、構造 X V のワインレバアミドを提供する。次いで、構造 X V

50

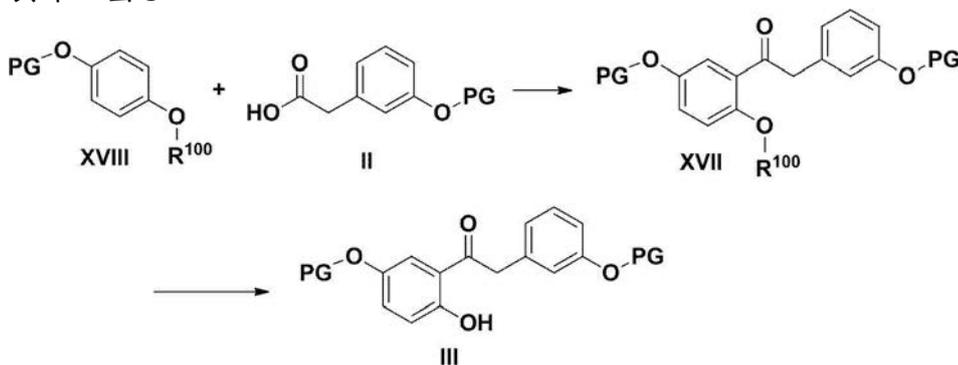
のワインレブアミドは構造 X V I の適切な有機金属試薬で処理され、構造 I I I a のケトンを提供する。いくつかの実施態様において、構造 I I I a のケトンは - 7 8 から 0 で約 3 0 分間 B B r <sub>3</sub>、D C M で処理され、構造 I I I b のケトンを提供する。あるいは、構造 I I I a のケトンは 0 から室温で約 3 0 分間 A l C l <sub>3</sub>、D C M で処理され、構造 I I I b のケトンを提供する。いくつかの実施態様において、構造 I I I b のケトンのあまり立体障害のないヒドロキシル基は、テトラヒドロピラン等の適切な保護基で保護される。

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施態様において、構造 I I I のケトンはスキーム 5 に概説されるように調製される。

【 0 1 1 3 】

スキーム 5



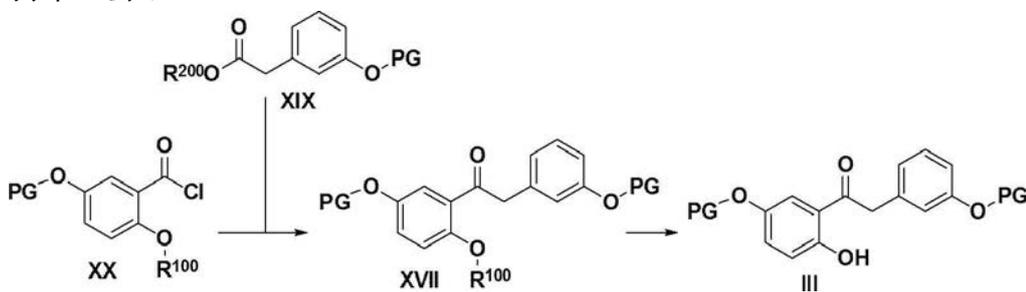
いくつかの実施態様において、構造 X V I の適切に保護されたフェノールは構造 I I のポリリン酸及びフェニル酢酸で処理され、構造 X V I I のケトンを提供する。いくつかの実施態様において、R<sup>100</sup> はフェノール保護基である。いくつかの実施態様では、R<sup>100</sup> はメチルである。次いで、構造 X V I I のケトンはスキーム 4 に概説されるものと類似の方法において、構造 I I I のケトンに変換される。

【 0 1 1 4 】

いくつかの実施態様において、構造 I I I のケトンはスキーム 6 に概説されるように調製される。

【 0 1 1 5 】

スキーム 6



構造 X I X の化合物等のフェニル酢酸のアルキルエステルは適切な塩基で処理され、次いで構造 X X の酸塩化物と反応して、構造 X V I I のケトンを提供するために脱炭酸されたケト - エステルを提供する。いくつかの実施態様では、R<sup>100</sup> はアルキルである。いくつかの実施態様では、R<sup>100</sup> はメチルである。いくつかの実施態様において、適切な塩基は水素化ナトリウムである。いくつかの実施態様において、構造 X I X の化合物を、テトラヒドロフラン中水素化ナトリウムの存在下で 0 から室温で構造 X X の酸塩化物と反応させる。その他の実施態様において、適切な塩基はリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(LiHMDS)である。いくつかの実施態様において、構造 X I X の化合物をテトラヒドロフラン中 - 7 8 で LiHMDS と反応させ、次いで構造 X X の酸塩化物と反応させ、反応混合物を室温に温める。いくつかの実施態様において、ケト - エステルの

10

20

30

40

50

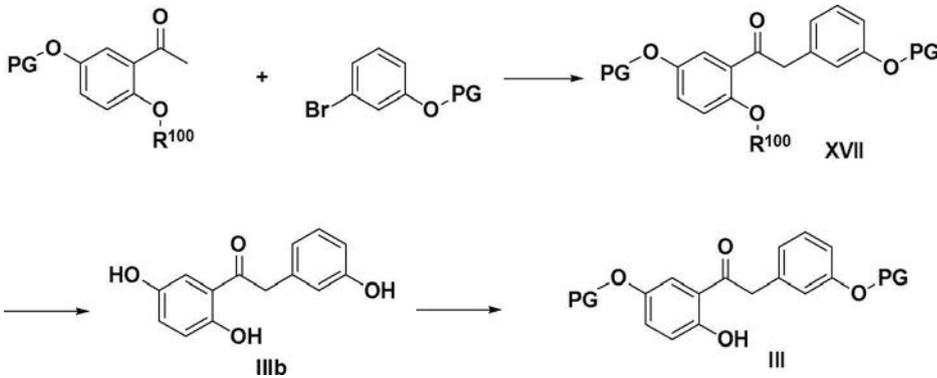
脱炭酸は、クラブコ脱炭酸条件を使用して達成される。いくつかの実施態様において、クラブコ脱炭酸条件は、約 150 °C への加熱とブライン又は塩化リチウムを伴ったジメチルスルホキシドを含む。その他の脱炭酸条件は、加熱を伴う水又はエタノール中の濃塩酸の使用を含む。次いで、R<sup>100</sup> はスキーム 4 に記載されるように構造 X V I I のケトンから除去され、構造 I I I のケトンを提供する。

## 【 0 1 1 6 】

いくつかの実施態様において、構造 I I I のケトンはスキーム 7 に概説されるように調製される。

## 【 0 1 1 7 】

スキーム 7



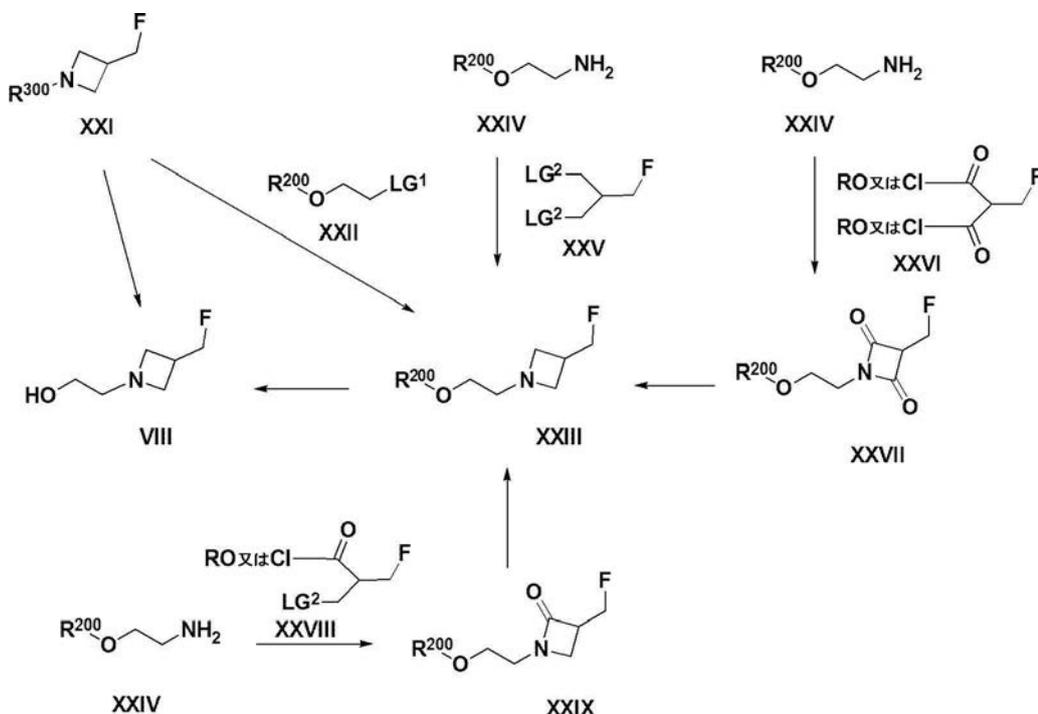
いくつかの実施態様において、適切なアセトフェノンとフェニルハロゲン化物との間のパラジウム媒介性の結合反応は、構造 X V I I のケトンを提供する。いくつかの実施態様において、パラジウム媒介性の結合条件は、70 °C での Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、BINAP、ナトリウム tert-ブトキシド、テトラヒドロフランの使用を含む。次いで、構造 X V I I のケトンは先に記載されたように構造 I I I のケトンに形質転換される。

## 【 0 1 1 8 】

いくつかの実施態様において、置換されたアゼチジンはスキーム 8 に概説されるように調製される。

## 【 0 1 1 9 】

スキーム 8



いくつかの実施態様において、t-BOC又はCbz等のR<sup>300</sup>が保護基である構造

10

20

30

40

50

XXIのアゼチジンは、初めに脱保護され、次いで適切な反応条件下でLG<sup>1</sup>が脱離基である構造XXIIの化合物と反応し、構造XXIIIの化合物を提供する。いくつかの実施態様において、R<sup>300</sup>がt-BOCである場合、脱保護は、室温でメタノール又はジオキサン中塩酸を使用して、又は室温でジクロロメタン中トリフルオロ酢酸を使用して実施される。その他いくつかの実施態様において、R<sup>300</sup>がCbzである場合、脱保護はPd/C、水素ガス、メタノール又は塩酸、ジオキサン及び熱を使用して実施される。いくつかの実施態様において、LG<sup>1</sup>が-OMsである場合、適切な置換反応条件は、任意の加熱を伴う炭酸カリウム（又は炭酸セシウム又は水酸化ナトリウム又はジイソプロピルエチルアミン）及びアセトニトリル（又はメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン又はジオキサン）の使用を含む。いくつかの実施態様において、LG<sup>1</sup>が-OMsである場合、適切な反応条件は、加熱を伴う純反応（即ち溶媒としてのアミン）の実施を含む。いくつかの実施態様において、LG<sup>1</sup>が-OTfである場合、適切な反応条件は、当初-78で実施され次いで室温に温められる反応を伴うジイソプロピルエチルアミン及びジクロロメタンの使用を含む。いくつかの実施態様において、LG<sup>1</sup>がBrであり、R<sup>200</sup>がHである場合、適切な反応条件は、室温でのテトラヒドロフラン/水中水酸化ナトリウムの使用を含む。その他いくつかの実施態様において、LG<sup>1</sup>がBrであり、R<sup>200</sup>がHである場合、適切な反応条件は、室温でのテトラヒドロフラン中1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)の使用を含む。LG<sup>1</sup>がBrであり、R<sup>200</sup>がHである場合、適切な反応条件は、室温での純トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン中での反応の実施を含む。

10

20

## 【0120】

いくつかの実施態様において、R<sup>200</sup>は適切な保護基であり、限定されるものではないが、テトラヒドロピラン(THP)、ベンジル、トリアルキルシリル又はトリチルを含む。いくつかの実施態様において、R<sup>200</sup>は構造XXIIIの化合物から除去されVIIIIを提供する。いくつかの実施態様において、R<sup>200</sup>がベンジルである場合、ベンジルはメタノール又は酢酸エチル又は酢酸中Pd/C、水素ガスを使用して除去される。その他いくつかの実施態様において、R<sup>200</sup>がベンジルである場合、ベンジルはAlCl<sub>3</sub>等のルイス酸で除去される。いくつかの実施態様において、R<sup>200</sup>がTHPである場合、THPは水中80%酢酸を使用して除去される。いくつかの実施態様において、R<sup>200</sup>がトリチルである場合、トリチルはテトラヒドロフラン/水中塩酸で除去される。

30

## 【0121】

別の実施態様において、構造XXIのアゼチジンの保護基R<sup>300</sup>は初めに除去され、遷移金属媒介性の反応条件下でエタン-1,2-ジオールと反応し、VIIIIを提供する。いくつかの実施態様において、遷移金属媒介性の反応条件はルテニウム又はイリジウム触媒の使用を含む。

## 【0122】

あるいは、適切な反応条件下でのLG<sup>2</sup>が適切な脱離基である構造XXVの活性アルカンとの構造XXIVのアミンの反応は、構造XXIIIの化合物を提供する。適切な脱離基はクロロ、プロモ、ヨード、トシレート(-OTs)、メシレート(-OMs)及びトリフレート(-OTf)を含む。いくつかの実施態様において、LG<sup>2</sup>がOMsである場合、適切な反応条件は、室温から80で実施される反応を伴う炭酸カリウム及びアセトニトリルの使用を含む。いくつかの実施態様において、LG<sup>2</sup>がOTfである場合、適切な反応条件は、-78でのジクロロメタン及びジイソプロピルエチルアミンの使用、続いて加熱を含む。いくつかの実施態様において、LG<sup>2</sup>がハロゲンである場合、適切な反応条件は、室温での炭酸カリウム及びアセトニトリルの使用、続いて加熱を含む。その他実施態様において、適切な反応条件は、追加で溶媒又は塩基を使用しない反応（即ち、純条件）の実施を含む。

40

## 【0123】

あるいは、約85で約30分間の無水酢酸との構造XXVの二酸の反応は無水物を提供し、次いでそれは構造XXIVのアミン、続いて無水酢酸で処理され、構造XXVII

50

のイミドを提供する。その他いくつかの実施態様において、構造  $XXVI$  の塩化二酸を、ジクロロメタン中ジイソプロピルエチルアミンの存在下  $0$  で構造  $XXIV$  のアミンと反応させ、構造  $XXVII$  のイミドを提供する。更に他の実施態様において、構造  $XXVI$  のアルキルジエステルを、加熱を伴うエタノール又はイソプロパノールの存在下又はトルエン中三塩化アルミニウムの存在下で構造  $XXIV$  のアミンと反応させる。次いで、構造  $XXVII$  のイミドは還元され、構造  $XXIII$  のアミンを提供する。いくつかの実施態様において、還元は、テトラヒドロフラン中水素化アルミニウムリチウム又はテトラヒドロフラン中  $DIABAL$  で実施される。その他適切な還元条件は、加熱を伴う  $BH_3 \cdot SMe_2$ 、ジクロロメタンの使用を含む。

【0124】

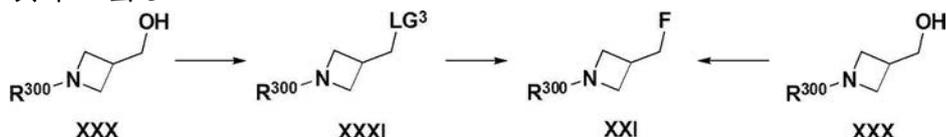
いくつかの実施態様において、構造  $XXIV$  のアミンを、適切な反応条件下で構造  $XXVIII$  の化合物と反応させ、構造  $XXIX$  の化合物を提供する。いくつかの実施態様において、適切な反応条件は、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミド中炭酸カリウムの使用を含む。いくつかの実施態様において、 $LG^2$  が  $OMs$  である場合、適切な反応条件は、室温から約  $80$  での炭酸カリウム及びアセトニトリルの使用を含む。いくつかの実施態様において、 $LG^2$  が  $OTf$  である場合、適切な反応条件は、 $-78$  でのジクロロメタン及びジイソプロピルエチルアミンの使用を含み、加熱する。いくつかの実施態様において、 $LG^2$  がハロゲンである場合、適切な反応条件は、室温での炭酸カリウム及びアセトニトリルの使用、加熱する。いくつかの実施態様において、構造  $XXIX$  のアミドは次いで還元され、上記のように構造  $XXIII$  のアミンを提供する。

【0125】

いくつかの実施態様において、フッ素化アゼチジンはスキーム 9 に概説されるように調製される。

【0126】

スキーム 9



$R^{300}$  は適切なアゼチジンの窒素原子に関する保護基である。いくつかの実施態様において、 $R^{300}$  は  $t-Boc$  又は  $Cbz$  である。いくつかの実施態様において、 $R^{300}$  が  $t-Boc$  である場合、構造  $XXX$  の化合物は  $0$  でメタンスルホニルクロリド、トリエチルアミン及びジクロロメタンで処理され、 $LG^3$  が  $OMs$  である構造  $XXXI$  の化合物を提供する。いくつかの実施態様において、 $R^{300}$  が  $Cbz$  である場合、構造  $XXX$  の化合物は  $-78$  でトリフルオロメタンスルホン酸無水物、ジイソプロピルエチルアミン及びジクロロメタンで処理され、 $LG^3$  が  $OTf$  である構造  $XXXI$  の化合物を提供する。いくつかの実施態様において、 $R^{300}$  が  $t-Boc$  であり、 $LG^3$  が  $OMs$  である場合、構造  $XXXI$  の化合物は還流で、テトラヒドロフラン中テトラブチルアンモニウムフルオリドで処理され、構造  $XXI$  の化合物を提供する。あるいは、構造  $XXI$  の化合物は、 $-78$  から室温でジクロロメタン中三フッ化ジエチルアミノ硫黄の使用により、構造  $XXX$  の化合物から直接調製され得る。

【0127】

いくつかの実施態様において、構造  $VIII$  のアゼチジンはスキーム 10 に概説されるように調製される。

【0128】

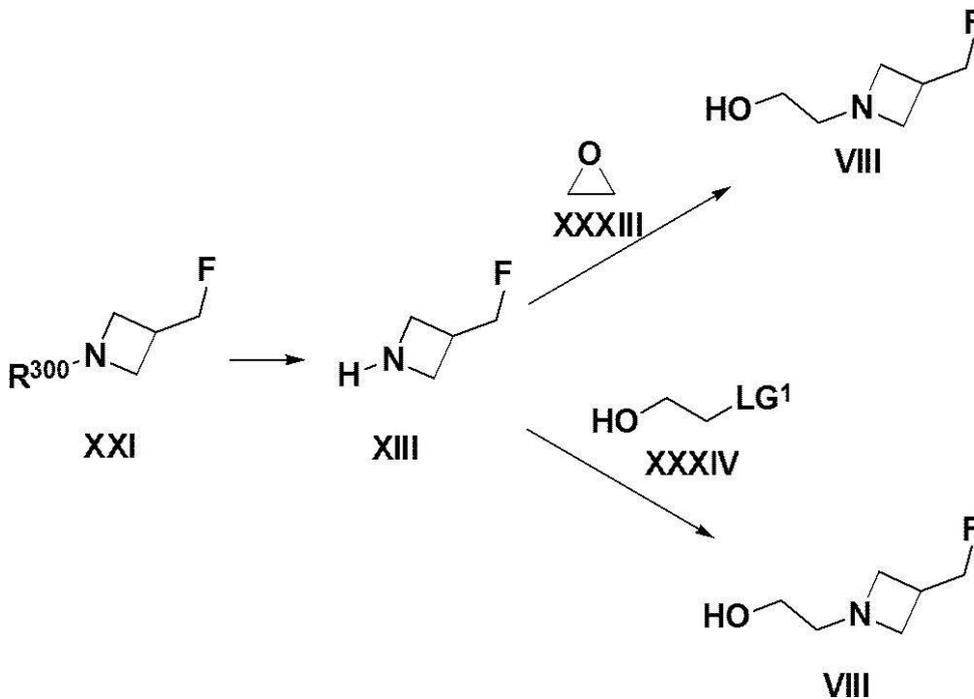
スキーム 10

10

20

30

40



10

R<sup>300</sup>がt-BOC又はCbz等の保護基である構造XXIのアゼチジンは脱保護され、構造XIIIのアゼチジンを提供する。いくつかの実施態様において、R<sup>300</sup>がt-BOCである場合、脱保護は、室温でメタノール又はジオキサン中塩酸を使用して、又は室温でジクロロメタン中トリフルオロ酢酸を使用して実施される。その他いくつかの実施態様において、R<sup>300</sup>がCbzである場合、脱保護はPd/C、水素ガス、メタノール又は塩酸、ジオキサン及び熱を使用して実施される。

20

## 【0129】

いくつかの実施態様において、構造XIIIのアゼチジンを、適切な反応条件下で構造XXXIIIのエポキシドと反応させ、構造VIIIのアゼチジンを提供する。いくつかの実施態様において、適切な反応条件は室温でのジイソプロピルエチルアミン及びジクロロメタンの使用を含むか、又は、適切な反応条件は室温での水酸化ナトリウム及びテトラヒドロフラン/水の使用を含むか、あるいは、適切な反応条件は0 から室温でのトリエチルアミン、LiClO<sub>4</sub>、及びアセトニトリル又はジクロロメタンの使用を含む。

30

## 【0130】

他の実施態様において、構造XIIIのアゼチジンを、適切な反応条件下で構造XXXIVの化合物と反応させ、構造VIIIのアゼチジンを提供する。LG<sup>1</sup>は適切な脱離基である。適切な脱離基はクロロ、プロモ、ヨード、トシレート(-OTs)、メシレート(-OMs)及びトリフレート(-OTf)を含む。いくつかの実施態様において、LG<sup>1</sup>がBr又はIである場合、適切な反応条件は以下のいずれかの使用を含む：(i)水酸化ナトリウム、テトラヒドロフラン/水；又は(ii)水酸化ナトリウム、ヨウ化カリウム、テトラヒドロフラン/水；又は(iii)水酸化ナトリウム、テトラブチルアンモニウムヨード、テトラヒドロフラン/水、室温から50 ；又は(iv)ジイソプロピルエチルアミン、アセトニトリル、室温から80 ；又は(v)トリエチルアミン、テトラヒドロフラン、室温から還流；又は(vi)DBU、テトラヒドロフラン、室温；又は(vii)純アミン(例えばトリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン)。

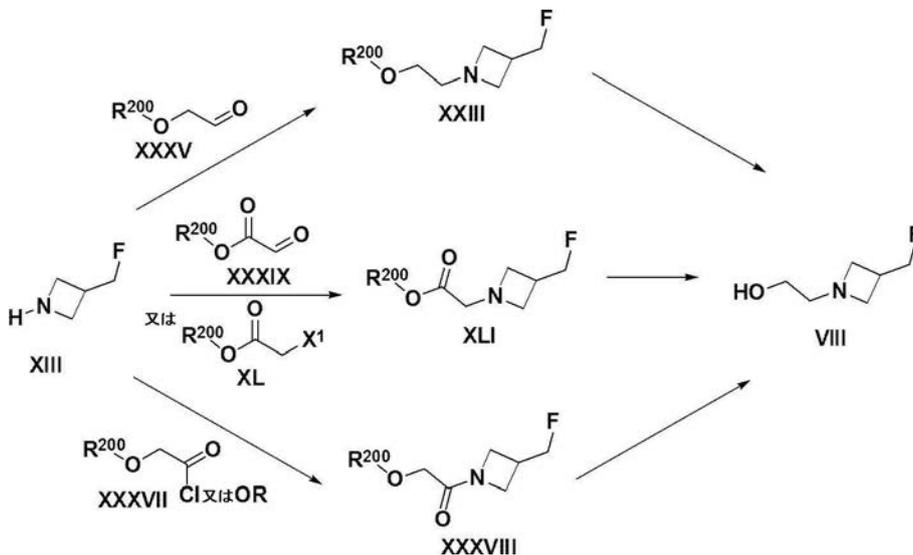
40

## 【0131】

その他いくつかの実施態様において、構造VIIIのアゼチジンはスキーム11に概説されるように調製される。

## 【0132】

スキーム11



10

いくつかの実施態様において、構造X I I Iのアゼチジンを、適切な還元条件下で構造X X X Vのアルデヒドと反応させ、構造X X I I Iの化合物を提供する。適切な還元条件は、(i)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、酢酸及びテトラヒドロフラン；又は(ii)  $\text{NaCNBH}_4$ 、 $\text{NaOAc}$ 及びエタノール、0 から室温の使用を含む。構造X X I I Iの化合物の $\text{R}^{200}$ 基の除去はスキーム8に概説されるように進められ、構造V I I Iのアゼチジン化合物を提供する。

20

## 【0133】

その他いくつかの実施態様において、構造X I I Iのアゼチジンを、( $\text{R}^{200}$ が適切なアルコール保護基であり、 $\text{R}$ がアルキルである)構造X X X V I I Iの化合物と結合させ、構造X X X V I I Iの化合物を提供する。いくつかの実施態様において、結合条件は、0 から室温でのトリエチルアミン及びテトラヒドロフランの使用又は室温でのジイソプロピルエチルアミン及びジクロロメタンの使用又は0 でのピリジン及びジクロロメタンの使用を含む。構造X X X V I I Iの化合物のアミドの還元及び $\text{R}^{200}$ 保護基の脱保護は、構造V I I Iの化合物を提供する。いくつかの実施態様において、 $\text{R}^{200}$ はアセチルであり、構造X X X V I I Iの化合物のアミドの還元は0 でテトラヒドロフラン中水素化アルミニウムリチウムで実施され、構造V I I Iの化合物を提供する。

30

## 【0134】

代替的な実施態様において、構造X I I Iのアゼチジンは：(i)還元アミノ化条件下で構造X X X I Xのアルデヒドと；又は(ii)( $\text{X}^1$ が $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 又は $\text{I}$ 等の脱離基である)構造X Lの化合物と結合し；構造X L Iの化合物を提供する。構造X L Iの化合物のアルキルエステルのアルコールへの還元は、V I I Iを提供する。いくつかの実施態様において、構造X I I Iのアゼチジンを、還元アミノ化条件下で構造X X X I Xのアルデヒドと結合させ、それは $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{NaOAc}$ 及びジクロロメタンの使用を含む。いくつかの実施態様において、室温での炭酸カリウム及びアセトニトリルの使用又は0 から室温でのトリエチルアミン及びテトラヒドロフランの使用又は室温でのジイソプロピルエチルアミン及びジクロロメタンの使用により、構造X I I Iのアゼチジンを構造X Lのアルキルエステルと結合させた。アルキルエステルのアルコールへの還元のための適切な反応条件は、適切な溶媒中水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム又は水素化ジイソブチルアルミニウムの使用を含む。

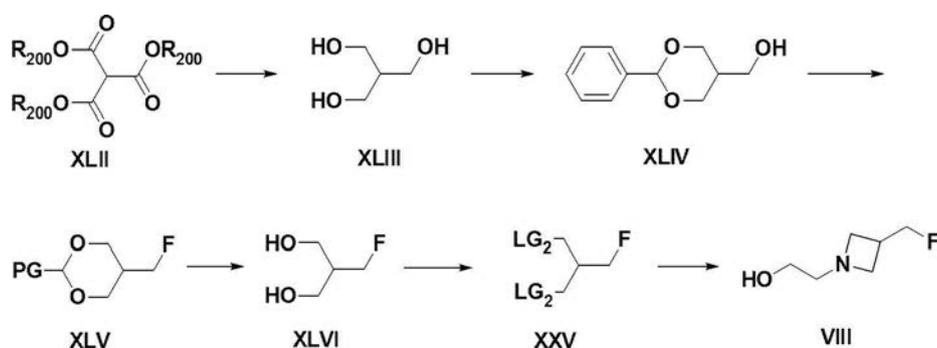
40

## 【0135】

いくつかの実施態様において、構造V I I Iのアゼチジンはスキーム12に概説されるように調製される。

## 【0136】

スキーム12



構造 X L I I I のトリス（ヒドロキシメチル）メタンはベンズアルデヒド、トルエン  
 スルホン酸、ジクロロメタンで処理及び加熱され、構造 X L I V の化合物を提供する。次い  
 で、構造 X L I V の化合物のヒドロキシル基は、初めにヒドロキシル基の適切な脱離基へ  
 の活性化、次にフッ化イオンの適切なソースでの処理を含む二工程プロセスにより、フル  
 オリド基に変換される。いくつかの実施態様において、構造 X L I V の化合物は 0 でメ  
 タンスルホニルクロリド、トリエチルアミン、ジクロロメタンで処理され、次いで還流で  
 テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラヒドロフランで処理され、構造 X L V の化  
 合物を提供する。次いで、構造 X L V の化合物は酸で処理され、構造 X L V I のジオール  
 を提供する。一実施態様において、構造 X L V の化合物は：( i ) 室温で塩酸、メタノー  
 ル；又は ( i i ) 室温で塩酸、水で処理され、構造 X L V I のジオールを提供する。

10

【 0 1 3 7 】

20

いくつかの実施態様において、構造 X L V I のジオールは 0 から室温でメタンスルホ  
 ニルクロリド、トリエチルアミン、ジクロロメタンで処理され、 $LG^2$  が  $OMs$  である構  
 造 X X V の化合物を提供する。あるいは、構造 X L V I のジオールは - 7 8 から室温で  
 トリフルオロメタンスルホン酸無水物、ジイソプロピルエチルアミン、ジクロロメタンで  
 処理され、 $LG^2$  が  $OTf$  である構造 X X V の化合物を提供する。いくつかの実施態様  
 において、構造 X X V の化合物は加熱を伴い 2 - アミノエタノール、アセトニトリル、炭酸  
 カリウムで処理され、構造 V I I I のアゼチジンを提供する。その他のアミノアルコール  
 （例えば 2 - （ベンジルオキシ）エタンアミン又は構造 X X I V の化合物）を、スキーム  
 8 に概説されるように構造 X X V の化合物と反応させ、構造 V I I I のアゼチジンを提供  
 する。いくつかの実施態様において、 $LG^2$  が  $OMs$  である場合、構造 X X V の化合物は  
 純条件下で適切なアミノアルコールで処理される。

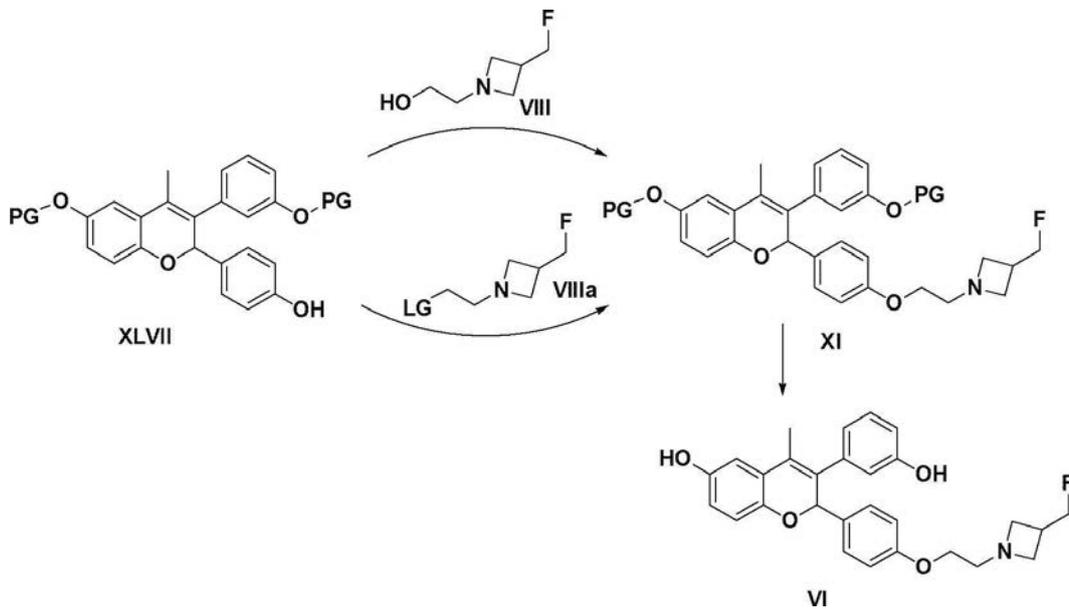
30

【 0 1 3 8 】

いくつかの実施態様において、構造 V I の化合物はスキーム 1 3 に概説されるように調  
 製される。

【 0 1 3 9 】

スキーム 1 3



10

20

いくつかの実施態様において、構造 XLVII の化合物を、適切な結合条件下で構造 VIII の化合物と反応させ、構造 XI の化合物を提供する。いくつかの実施態様において、適切な結合条件は、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジイソプロピル及びテトラヒドロフランの使用を含む。いくつかの実施態様において、結合は室温で実施される。いくつかの実施態様において、PG はメチル又はテトラヒドロピランである。

## 【0140】

あるいは、適切な反応条件下での LG が適切な脱離基である構造 VIIIa の活性アルカンとの構造 XLVII のフェノールの反応は、構造 XI の化合物を提供する。適切な脱離基はクロロ、ブロモ、ヨード、トシレート (-OTs)、メシレート (-OMs) 及びトリフレート (-OTf) を含む。いくつかの実施態様において、LG が Cl 又は Br である場合、適切な反応条件は、室温から還流で実施される反応を伴う、炭酸カリウム及びアセトニトリル (又はアセトン) の使用を含む。

## 【0141】

構造 XI の化合物からの保護基の脱保護は、構造 VI の化合物を提供する。いくつかの実施態様において、PG がテトラヒドロピランである場合、脱保護反応は室温で水中 80% 酢酸で実施される。いくつかの実施態様において、PG がメチルである場合、脱保護反応は室温でジクロロメタン中三フッ化ホウ素 - 硫化ジメチルで実施される。

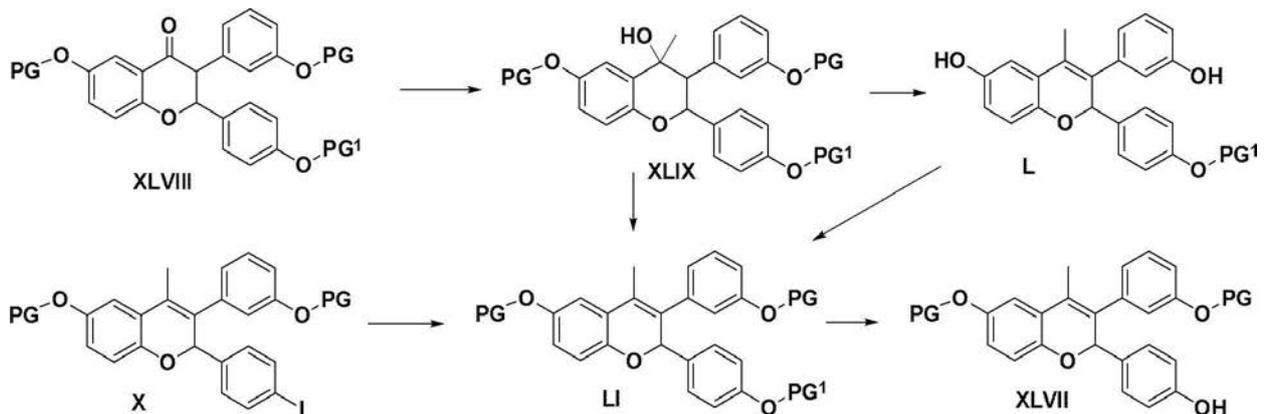
30

## 【0142】

いくつかの実施態様において、構造 XLVII のフェノールはスキーム 14 に概説されるように調製される。

## 【0143】

スキーム 14



40

いくつかの実施態様において、構造 XLVII の化合物は適切な溶媒中適切な有機金

50

属試薬で処理され、構造 X L I X の第 3 級アルコールを提供する。いくつかの実施態様において、適切な有機金属試薬はメチルリチウム、メチル塩化マグネシウム、メチル臭化マグネシウム又はメチルヨウ化マグネシウムである。いくつかの実施態様において、第 3 級アルコールの形成のための適切な溶媒は非プロトン性溶媒である。いくつかの実施態様において、非プロトン性溶媒はテトラヒドロフランである。

【 0 1 4 4 】

いくつかの実施態様において、P G がテトラヒドロピランであり、P G<sup>1</sup> がアリル又はベンジルである場合、構造 X L I X の第 3 級アルコールは約 90 で水中 80 % 酢酸で処理され、構造 L のジヒドロキシ化合物を提供する。いくつかの実施態様において、構造 L のジヒドロキシ化合物は室温でジクロロメタン中ジヒドロピラン、ピリジニウム p - トルエンスルホネート ( P P T S ) で処理され、P G がテトラヒドロピランである構造 L I の化合物を提供する。

10

【 0 1 4 5 】

いくつかの実施態様において、構造 L I の化合物からの P G<sup>1</sup> 保護基の選択的除去は、構造 X L V I I の化合物を提供する。いくつかの実施態様において、P G<sup>1</sup> がアリルであり、P G がテトラヒドロピランである場合、構造 L I の化合物は室温でテトラヒドロフラン中テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 )、ピロリジンで処理され、構造 X L V I I の化合物を提供する。いくつかの実施態様において、P G<sup>1</sup> がベンジルであり、P G がテトラヒドロピランである場合、構造 L I の化合物は室温でメタノール中パラジウム炭素、水素ガスで処理され、構造 X L V I I の化合物を提供する。

20

【 0 1 4 6 】

いくつかの実施態様において、構造 X L I X の化合物の保護基は酸性条件下で安定しており、第 3 級アルコールの脱水工程中、元の状態のままである。いくつかの実施態様において、酸性条件下で安定している適切な保護基は、P G がメチル又はベンジルである例及び P G<sup>1</sup> がアリルである例を含む。

【 0 1 4 7 】

構造 L I の化合物にアクセスするための代替的な方法は、銅触媒反応条件下、適切なアルコールとの構造 X の化合物の反応を含む。いくつかの実施態様において、構造 X の化合物は、ヨウ化銅、炭酸カリウム、1, 10 - フェナントロリン、トルエン ( 又はキシレン ) の存在下、約 110 - 120 の温度でアリルアルコール又はベンジルアルコールと反応し、構造 L I の化合物を提供する。

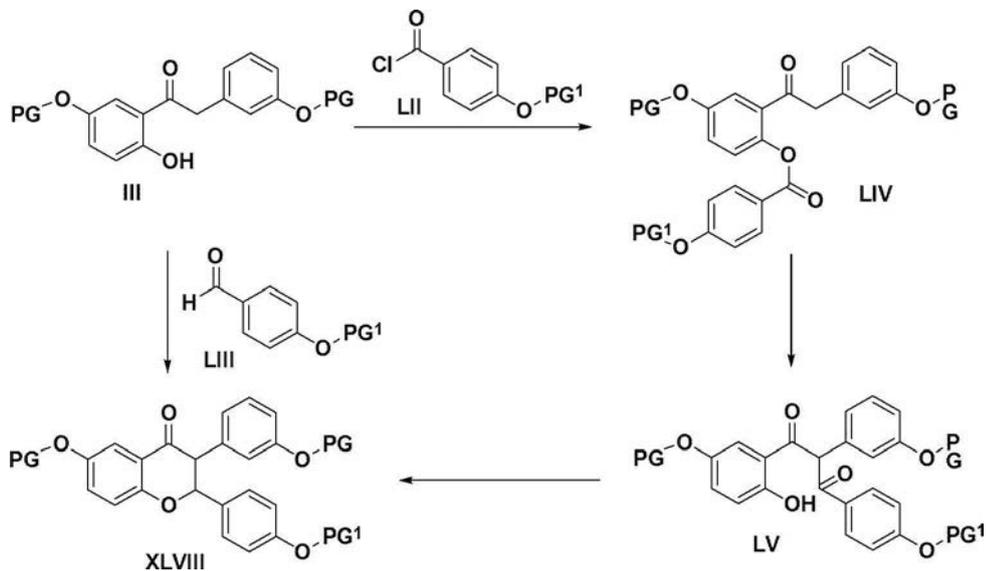
30

【 0 1 4 8 】

いくつかの実施態様において、構造 X L V I I I の化合物はスキーム 15 に概説されるように調製される。

【 0 1 4 9 】

スキーム 15



10

20

30

40

50

いくつかの実施態様において、構造L I Iの塩化ベンゾイルを構造I I Iの化合物と反応させ、構造L I Vの化合物を提供する。いくつかの実施態様において、構造L I Vの化合物を調製するための反応条件は、0 から室温でのテトラヒドロフラン中トリエチルアミンの使用を含む。構造L I Vの化合物は、- 7 8 から室温でテトラヒドロフラン中リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムビス(トリメチルシリル)アミドで処理され、構造L Vの化合物を提供する。構造L Vの化合物の、0 から室温でのジクロロメタン中トリフルオロ酢酸及びトリエチルシランでの処理は、構造X L V I I Iの化合物を提供する。

#### 【 0 1 5 0 】

あるいは、構造I Iの化合物は、適切な反応条件下で構造L I I Iのベンズアルデヒドと反応させ、構造X L V I I Iの化合物を提供する。いくつかの実施態様において、適切な反応条件は、約1 2 0 の温度での1 , 8 - ジアザビシクロ[ 5 . 4 . 0 ]ウンデカ- 7 - エン、ピペリジン及びs - ブタノールの使用を含む。

#### 【 0 1 5 1 】

一態様において、本明細書に記載される化合物は、実施例で概説されるように合成される。

#### 【 0 1 5 2 】

本明細書を通して、基及びその置換基は当業者により選択され、適切な部分及び化合物を提供する。

#### 【 0 1 5 3 】

保護基の生成及びその除去に適用され得る技術の詳細な説明は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1 999, 及びKocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994に記載され、これらはそのような開示のため参照により本明細書中に援用される。

#### 【 0 1 5 4 】

化合物の更なる形態

一態様において、本明細書に記載される化合物は、ラセミ混合物として、又は鏡像異性的に富化されたか若しくは鏡像異性的に純粋な形態で存在する。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物は、化合物のラセミ混合物を任意選択的に活性な分割剤と反応させてジアステレオマー化合物/塩の対を形成すること、ジアステレオマーを分離すること及び任意選択的に純粋な光学異性体を回収することにより、個別の立体異性体として調製される。いくつかの実施態様において、光学異性体の分解は本明細書に記載される化合物の共有結合性ジアステレオマー誘導体を使用して行われる。別の実施態様において、ジアステレオマーは溶解度の差異に基づく分離/分解技術により分離される。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物は、酵素分解により、その個別の立体異性体

として調製される。いくつかの実施態様において、個別の立体異性体の分解はリパーゼ又はエステラーゼを使用して行われる。いくつかの実施態様において、個別の立体異性体の分解はリパーゼ又はエステラーゼ触媒不斉アシル化により行われる。その他実施態様において、立体異性体の分離は、クロマトグラフィー又は再結晶化若しくはクロマトグラフィーによるジオステレオマーの形成及び分離、又はそれらの組合せにより実施される。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, 「Enantiomers, Racemates and Resolutions」, John Wiley and Sons, Inc., 1981。いくつかの実施態様において、立体異性体は立体選択的合成により得られる。

#### 【0155】

本明細書に記載される方法及び組成物は、非晶質形態及び結晶性形態（多形としても知られる）を含む。一態様において、本明細書に記載される化合物は薬学的に許容される塩の形態である。また、同種の活性を有するこれらの化合物の活性代謝産物は、本開示の範囲に含まれる。加えて、本明細書に記載される化合物は、水、エタノール等の薬学的に許容される溶媒を有する非溶媒和及び溶媒和形態で存在し得る。本明細書で提示される化合物の溶媒和形態も、本明細書で開示されるものと考慮される。

#### 【0156】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物はプロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」とは、インビボで親薬剤に変換される薬剤を指す。プロドラッグは、ある状況において親薬剤よりも容易に投与され得るため、しばしば有用である。例えば、それらは経口投与に利用可能であるのに対し、親薬剤はそうではない。プロドラッグはまた、親薬剤に対し、薬学的組成物において改善した溶解度を有する。いくつかの実施態様において、プロドラッグの設計は、効果的な水溶解度を増加させる。限定するものではないが、プロドラッグの一例は本明細書に記載される化合物であり、それはエステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、次いで代謝的に加水分解され、活性物質を提供する。いくつかの実施態様において、活性物質は本明細書に記載されるようなフェノール化合物である。プロドラッグの更なる例は、ペプチドが代謝され活性部分を示す酸性基に結合した短ペプチド（ポリアミノ酸）であり得る。ある実施態様において、インビボ投与の際、プロドラッグは、化合物の生物学的に、薬学的に又は治療的に活性な形態に化学的に変換される。ある実施態様において、プロドラッグは、一又は複数の工程又はプロセスにより、化合物の生物学的に、薬学的に又は治療的に活性な形態に酵素的に代謝される。

#### 【0157】

本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、限定するものではないが、エステル、エーテル、炭酸塩、チオ炭酸塩、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、第3級アミンの第4級誘導体、N-マンニヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸コンジュゲート、リン酸エステル、及びスルホン酸エステルを含む。例えば、Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. 「Design and Application of Prodrugs」 in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191;及びBundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38を参照のこと。これらのそれぞれは参照により本明細書に援用される。いくつかの実施態様において、本明細書で開示される化合物のヒドロキシル基はプロドラッグを形成するために使用され、ヒドロキシル基は、アシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、糖エステル、エーテル等に包含される。いくつかの実施態様において、本明細書で開示され化合物中の一方又は両方のヒドロキシル基はプロドラッグを形成するために使用され、ヒドロキシル基（複数可）はアルキルエステルに包含される。いくつかの実施態様において、アルキルエステルはイソプロピルエステル又はtert-ブチルエステルである。いくつかの実施態様において、アルキルエステルはイソプロピルエステルである。

10

20

30

40

50

## 【0158】

プロドラッグがインビボで代謝され、本明細書に明記されるように式(I)、(II)又は(III)の化合物を産生する、本明細書に記載される化合物のプロドラッグ形態は、特許請求の範囲に含まれる。いくつかの場合において、本明細書に記載される化合物のいくつかは、別の誘導体又は活性化合物に関するプロドラッグであってもよい。

## 【0159】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物の芳香族環部分の部位は様々な代謝反応を受けやすい。芳香族環構造上の適切な置換基の包含は、この代謝経路を低減し、縮小し、又は削減するであろう。特定の実施態様において、芳香族環の代謝反応に対する感受性を減少させるか又は削減する適切な置換基は、ほんの一例として、ハロゲン、重水素又はアルキル基がある。

10

## 【0160】

別の実施態様において、本明細書に記載される化合物は同位体で(例えば、放射性同位体で)標識されているか又は、発色団若しくは蛍光性部分、生物発光標識又は化学発光標識の使用を含むがこれらに限定されない別の手段で標識されている。

## 【0161】

本明細書に記載される化合物は、本明細書で提示される様々な式及び構造において引用されるもの同一であるが、但し一又は複数の原子が、自然界に通常みられる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられている、同位体標識された化合物も含む。本発明の化合物に包含され得る同位体の例は、例えば<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl等の水素、炭素、窒素、酸素、フッ素及び塩素の同位体を含む。一態様において、例えば<sup>3</sup>H及び<sup>14</sup>C等の放射性同位体が包含される、本明細書に記載される同位体で標識された化合物は、薬物及び/又は基質組織分配アッセイにおいて有用である。一態様において、重水素等の同位体での置換は、より大きな代謝安定性により生じる特定の治療上の利点、例えば増加したインビボ半減期又は低減された投与要件等を提供する。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物に提示される一又は複数の水素原子は、一又は複数の重水素原子で置き換えられる。

20

## 【0162】

追加の又は更なる実施態様において、本明細書に記載される化合物は、必要性のある生物体に対する投与に際して代謝され代謝産物を生成し、次いでそれは、所望の治療効果を含む所望の効果を生成するために使用される。

30

## 【0163】

本明細書において使用される場合「薬学的に許容される」とは、担体又は希釈剤等の物質を指し、化合物の生物活性又は特性を排除せず、比較的非毒性である、即ち、望ましくない生物学的効果を引き起こす又はそれが含まれる組成物のいずれかの成分と有害な方法で相互作用することなく、その物質が固体に投与されてもよい。

## 【0164】

用語「薬学的に許容される塩」は、化合物が投与される生物体に対して有意な刺激を引き起こさず、化合物の生物活性及び特性を排除しない化合物の製剤を指す。いくつかの実施態様において、薬学的に許容される塩は本明細書に記載される化合物を酸と反応させることにより得られる。薬学的に許容される塩は、塩を形成するために本明細書に記載される化合物を塩基と反応させることによっても得られる。

40

## 【0165】

本明細書に記載される化合物は薬学的に許容される塩として形成及び/又は使用される。薬学的に許容される塩の種類は、限定するものではないが：(1)化合物の遊離塩基形態を薬学的に許容される：無機酸と反応させ塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタリン酸塩等；又は有機酸と反応させ塩、例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、グリコール酸塩、ピルビン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、L-リンゴ酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、

50

フマル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、1,2-エタンジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸塩、グルコヘプトン酸塩、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)塩、3-フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、tert-ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、ムコン酸塩、酪酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、バルプロ酸塩等を形成することにより形成される酸付加塩；(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン(例えばリチウム塩、ナトリウム塩又はカリウム塩)、アルカリ土類イオン(例えばマグネシウム塩又はカルシウム塩)、又はアルミニウムイオン(例えばアルミニウム塩)により置き換えられる場合に形成される塩を含む。いくつかの場合において、本明細書に記載される化合物は塩酸塩として調製される。その他いくつかの場合において、本明細書に記載される化合物はマンデル酸塩として調製される。いくつかの場合において、本明細書に記載される化合物は有機塩基と調整して塩、例えば限定するものではないが、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トロメタミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩又はトリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン塩を形成し得る。その他の場合において、本明細書に記載される化合物はアミノ酸、例えば限定するものではないが、アルギニン塩、リジン塩等と塩を形成し得る。酸性プロトンを含む化合物と塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基は、限定するものではないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等を含む。

10

20

30

40

50

#### 【0166】

薬学的に許容される塩についての言及は、溶媒付加形態を含むことが理解される。溶媒和物は化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含み、水、エタノール等の薬学的に許容される溶媒での結晶化のプロセス中で形成され得る。溶媒が水の場合に水和物が形成され、溶媒がアルコールの場合にアルコラートが形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、簡便に調製され得るか又は本明細書に記載されるプロセス中で形成され得る。加えて、本明細書で提供される化合物は、非溶媒和及び溶媒和形態で存在し得る。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は水和物として調製される。

#### 【0167】

##### 特定の用語

別途指定のない限り、明細書及び特許請求の範囲を含む本願で使用される以下の用語は、以下に与えられる定義を有する。本明細書及び特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈が明らかに他を指さない限り複数形を含むことが留意されなければならない。別途指示がない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術及び薬理学の従来の方法が用いられる。本明細書において、別途指定のない限り、「又は(or)」又は「及び(and)」の使用は、「及び/又は(and/or)」を意味する。更に、用語「含む(including)」及びその他の形態、例えば「含む(include)」、「含む(includes)」及び「含まれる(included)」の使用は、限定的ではない。本明細書で使用されるセクションの見出しは、構成上の目的のみのものであって、記載される内容を制限するものとして解釈されない。

30

40

50

#### 【0168】

「アルキル」基とは、脂肪族炭化水素基を指す。「アルキル部分」は分枝鎖又は直鎖であってもよい。「アルキル」基は、1から6個の炭素原子を有してもよい(本明細書で出現する場合は、「1から6」等の数値範囲は所与の範囲における各整数を指す；例えば「1から6個の炭素原子」とは、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子等、6

個の炭素原子まで（6個を含む）からなり得るアルキル基を指すが、本定義は数値範囲が指定されていない用語「アルキル」の出現も含む）。典型的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等を含むが、決してこれらに限定されない。いくつかの実施態様において、アルキルの一又は複数の水素原子は、一又は複数の重水素原子で置換される。

【0169】

用語「ハロ」あるいは「ハロゲン」又は「ハロゲン化物」とは、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）又はヨード（I）を意味する。

【0170】

用語「結合」又は「単結合」とは、結合によってつながる原子がより大きな部分構造の一部であると考えられる場合、二つの原子又は二つの部分間の化学結合を指す。一態様において、本明細書に記載される基が結合である場合、参照された基は存在せず、したがって残りの同定された基の間で形成される結合を可能にする。

【0171】

用語「部分」とは、分子の特定のセグメント又は官能基を指す。化学部分はしばしば、分子に組み込まれている又は付随している化学物質であると認識される。

【0172】

本明細書に記載される方法及び製剤は、N-オキシド（適切な場合）、結晶性形態（多型としても知られる）、又は式（I）、（II）若しくは（III）の構造を有する化合物の薬学的に許容される塩、並びに同種の活性を有するこれらの化合物の代謝産物の使用を含む。いくつかの場合において、化合物は互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書で提示される化合物の範囲に含まれる。特定の実施態様において、本明細書に記載される化合物は、水、エタノール等の薬学的に許容される溶媒を有する溶媒和形態で存在する。その他の実施態様において、本明細書に記載される化合物は非溶媒和形態で存在する。

【0173】

用語「エナンチオマー比」とは、混合物中の一つの光学異性体の百分率に対するその他の百分率の比を指す。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される組成物は、少なくとも80% - (S) : 20% - (R)、少なくとも85% - (S) : 15% - (R)、少なくとも90% - (S) : 10% - (R)、少なくとも95% - (S) : 5% - (R)、少なくとも99% - (S) : 1% - (R)、又は99% - (S) : 1% - (R)より大きいエナンチオマー比を有する式（III）の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含む。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される組成物は式（III）の鏡像異性的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含む。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される組成物は、少なくとも80% - (R) : 20% - (S)、少なくとも85% - (R) : 15% - (S)、少なくとも90% - (R) : 10% - (S)、少なくとも95% - (R) : 5% - (S)、少なくとも99% - (R) : 1% - (S)、又は99% - (R) : 1% - (S)より大きいエナンチオマー比を有する式（II）の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含む。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される組成物は式（II）の鏡像異性的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含む。

【0174】

製剤、組成物又は成分に関して、本明細書において使用される場合、用語「許容される」とは、治療されている対象の一般的な健康に対して持続的な悪影響を有さないことを意味する。

【0175】

本明細書において使用される場合、用語「調節する」とは、標的の活性を変える（標的の活性を増強する、標的の活性を阻害する、標的の活性を制限する、又は標的の活性を拡

10

20

30

40

50

張することを含むが、これらは一例に過ぎない)ように、標的と直接的又は間接的に相互作用することを意味する。

【0176】

本明細書において使用される場合、用語「モジュレーター」とは、標的と直接的又は間接的に相互作用する分子を指す。相互作用は、アゴニスト、部分的アゴニスト、逆アゴニスト、アンタゴニスト、分解剤又はそれらの組合せを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施態様において、モジュレーターはアンタゴニストである。いくつかの実施態様において、モジュレーターは分解剤である。

【0177】

本明細書において使用される場合、「選択的エストロゲン受容体モジュレーター」又は「SERM」とは、異なる組織におけるエストロゲン受容体の活性を別個に調節する分子を指す。例えば、いくつかの実施態様において、SERMは、いくつかの組織においてERアンタゴニスト活性を、その他の組織においてERアゴニスト活性を示す。いくつかの実施態様において、SERMは、いくつかの組織においてERアンタゴニスト活性を示し、その他の組織において最小限のERアゴニスト活性を示すか又は活性を示さない。いくつかの実施態様において、SERMは、乳房組織、卵巣組織、子宮内膜組織及び/又は子宮頸管組織においてERアンタゴニスト活性を示すが、子宮組織においては最小限のERアゴニスト活性を示すか又は活性を示さない。

10

【0178】

本明細書において使用される場合、用語「アンタゴニスト」とは、核ホルモン受容体に結合し、続いて核ホルモン受容体のアゴニスト誘導転写活性を減少させる、小分子薬剤を指す。

20

【0179】

本明細書において使用される場合、用語「アゴニスト」とは、核ホルモン受容体に結合し、続いて公知のアゴニストがない場合、核ホルモン受容体のアゴニスト誘導転写活性を増加させる、小分子薬剤を指す。

【0180】

本明細書において使用される場合、用語「逆アゴニスト」とは、核ホルモン受容体に結合し、続いて公知のアゴニストがない場合、存在する核ホルモン受容体のアゴニスト誘導転写活性の基礎レベルを減少させる、小分子薬剤を指す。

30

【0181】

本明細書において使用される場合、用語「分解剤」とは、核ホルモン受容体に結合し、続いて前記受容体の定常状態タンパク質レベルを低下させる、小分子薬剤を指す。いくつかの実施態様において、本明細書に記載されるような分解剤は、定常状態エストロゲン受容体レベルを少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%又は少なくとも95%低下させる。いくつかの実施態様において、本明細書に記載されるような分解剤は、定常状態エストロゲン受容体レベルを少なくとも65%低下させる。いくつかの実施態様において、本明細書に記載されるような分解剤は、定常状態エストロゲン受容体レベルを少なくとも85%低下させる。

40

【0182】

本明細書において使用される場合、用語「選択的エストロゲン受容体分解剤」又は「SERD」とは、他の受容体に対しエストロゲン受容体に選択的に結合し、続いて定常状態エストロゲン受容体レベルを低下させる、小分子薬剤を指す。

【0183】

本明細書において使用される場合、用語「ER依存性」とは、エストロゲン受容体がない場合には生じないか又は同程度には生じない疾患又は状態を指す。

【0184】

本明細書において使用される場合、用語「ER媒介性」とは、エストロゲン受容体がな

50

い場合には生じないが、エストロゲン受容体が存在する場合には生じ得る疾患又は状態を指す。

【0185】

本明細書において使用される場合、用語「ER感受性」とは、エストロゲンがない場合には生じないか又は同程度には生じない疾患又は状態を指す。

【0186】

本明細書において使用される場合、用語「がん」とは、制御されない方法で増殖する傾向があり、いくつかの場合においては転移する（広がる）傾向がある、細胞の異常成長を指す。がんの種類は、転移を伴うか伴わないかに関わらず、疾患のあらゆる段階での固形腫瘍（膀胱、腸、脳、乳房、子宮内膜、心臓、腎臓、肺、子宮、リンパ組織（リンパ腫）、卵巣、膵臓等又はその他内分泌器官（甲状腺）、前立腺、皮膚（メラノーマ又は基底細胞がん）等の腫瘍）又は血液系腫瘍（白血病及びリンパ腫）を含むが、これらに限定されない。

10

【0187】

がんの更なる非制限的な例は、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん（骨肉腫及び悪性線維性組織球腫）、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、脳脊髄腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、子宮頸がん、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞性リンパ腫、胚芽腫、子宮内膜がん、上衣芽細胞腫、上衣腫、食道がん、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、眼がん、網膜芽細胞腫、胆嚢がん、胃（g a s t r i c、s t o m a c h）がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（G I S T）、消化管間質細胞腫瘍、胚細胞腫瘍、神経膠腫、毛様細胞白血病、頭頸部がん、肝細胞（肝臓）がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫（内分泌性膵臓）、カボジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球増加症、喉頭がん、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、毛様細胞白血病、肝臓がん、肺がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、パーキットリンパ腫、皮膚T細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、髄芽腫、髄様上皮腫、メラノーマ、中皮腫、口腔がん、慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、上咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔がん、口腔咽頭がん、骨肉腫、骨の悪性線維性組織球腫、卵巣がん、上皮性卵巣がん、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、膵臓がん、乳頭腫症、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、中分化の松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫及びテント上原始神経外胚葉腫瘍、下垂体部腫瘍、形質細胞腫/多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、中枢神経系原発リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎性細胞（腎臓）がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、肉腫、カボジ、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟組織肉腫、扁平上皮癌、胃（s t o m a c h、g a s t r i c）がん、テント上原始神経外胚葉腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺がん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍を含む。

20

30

40

【0188】

本明細書において使用される場合、用語「共投与」等は、単一の患者に対する選択された治療剤の投与を包含することが意図され、薬剤が同一若しくは異なる投与経路により、又は同時若しくは異なる時点で投与される治療レジメンを含むことが意図される。

【0189】

本明細書において使用される場合、用語「有効量」又は「治療的有效量」とは、治療されている疾患又は状態の一又は複数の症状をある程度軽減する、投与される薬剤又は化合物の十分な量を指す。結果は、疾患の兆候、症状若しくは原因の低減及び/又は緩和、又は生物系のその他所望の改変であり得る。例えば、治療的使用のための「有効量」は、疾患症状における臨床的に有意な減少を提供するために必要とされる本明細書に記載される

50

ような化合物を含む組成物の量である。任意の個別の場合における適切な「有効」量は、用量漸増研究等の技術を使用して決定されてもよい。

【0190】

本明細書において使用される場合、用語「増強する (enhance)」又は「増強 (enhancing)」とは、力価又は持続時間のいずれかにおいて、所望の効果を増加させるか又は延長することを意味する。したがって、治療剤の効果の増強に関して、用語「増強 (enhancing)」とは、力価又は持続時間のいずれかにおいて、系のその他治療剤の効果を増加又は延長する能力を指す。本明細書において使用される場合、「増強有効量」とは、所望の系における別の治療剤の効果を増強するのに適正な量を指す。

【0191】

本明細書において使用される場合、用語「組合せ医薬」とは、一以上の活性成分の混合又は組合せから生じる製品を意味し、活性成分の固定及び非固定の両方の組合せを含む。用語「固定組合せ」とは、活性成分、例えば式 (I)、(II) 若しくは (III) の化合物又はその薬学的に許容される塩と共薬剤の両方が、単一物質又は投与量の形態で、患者に対して同時に投与されることを意味する。用語「非固定組合せ」とは、活性成分、例えば式 (I)、(II) 若しくは (III) の化合物又はその薬学的に許容される塩と共薬剤が、別個の物質として、患者に対して同時に、共に、又は逐次的に投与 (そのような投与は、患者の体内における二つの化合物の有効レベルを提供する、特定の時間制限を伴わない) されることを意味する。後者はカクテル療法、例えば三つ以上の活性成分の投与にも当てはまる。

【0192】

用語「キット」及び「製品」は同義語として使用される。

【0193】

本明細書で開示される化合物の「代謝産物」は、その化合物の誘導体であり、化合物が代謝される場合に形成される。用語「活性代謝産物」とは、化合物の生物学的に活性な誘導体を指し、化合物が代謝される場合に形成される。本明細書において使用される場合、用語「代謝される」とは、プロセス (加水分解反応及び酵素により触媒作用を及ぼされる反応を含むがこれらに限定されない) の相和を指し、それにより特定の物質は生物体に変化する。したがって、酵素は、化合物に対する特定の構造の改変体を生成し得る。例えば、シトクロム P450 は様々な酸化及び還元反応に触媒作用を及ぼし、その一方ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素は活性グルクロン酸分子の芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン及び遊離スルヒドリル基への転移に触媒作用を及ぼす。本明細書で開示される化合物の代謝産物は、宿主に対する化合物の投与及び宿主からの組織試料の分析、又はインビトロでの肝細胞を用いた化合物のインキュベート及び得られた化合物の分析のいずれかにより、任意選択的に同定される。

【0194】

用語「対象」又は「患者」は哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、哺乳綱の任意のメンバー：ヒト、チンパンジー並びにその他類人猿及びサル種等の非ヒト霊長類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ等の家畜；ウサギ、イヌ及びネコ等の家庭動物、ラット、マウス及びモルモット等のげっ歯類を含む実験動物を含むがこれらに限定されない。一態様において、哺乳動物はヒトである。

【0195】

本明細書において使用される場合、「治療する」、「治療の」又は「治療」とは、疾患又は状態の少なくとも一の症状を緩和する、弱める若しくは改善する、追加の症状を予防する、疾患又は症状を阻害する (例えば疾患又は状態の進行を停止させる、疾患又は状態を軽減する、疾患又は状態の後退を引き起こす、疾患又は状態により引き起こされた状態を軽減する)、あるいは疾患又は状態の症状を予防的及び/又は治療的に止めることを含む。

【0196】

投与経路

10

20

30

40

50

適切な投与経路は、口腔内、静脈内、直腸内、エアロゾル、非経口、眼科、肺、経粘膜、経皮、経膈、耳内、鼻腔及び局所投与を含むがこれらに限定されない。加えて、非経口送達は筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射並びに髄腔内、直接脳室内、腹腔内、リンパ管内及び鼻腔内注射を例として含む。

【0197】

ある実施態様において、本明細書に記載される化合物は、全身性の方法よりも、例えば器官への化合物の直接的な注射を介して、しばしば持効性製剤又は徐放性製剤で局所的に投与される。特定の実施態様において、長時間作用型の製剤は、注入（例えば、皮下若しくは筋肉内）により、又は筋肉内注射により投与される。更に、他の実施態様において、薬物は標識薬物送達システムで、例えば器官特異的抗体でコーティングされたりリポソームで送達される。そのような実施態様において、リポソームは標的にされ、器官により選択的に取り込まれる。更に他の実施態様において、本明細書に記載される化合物は、速放性製剤の形態、徐放性製剤の形態、又は中速放出性製剤の形態で提供される。更に他の実施態様において、本明細書に記載される化合物は局所的に投与される。

10

【0198】

薬学的組成物 / 製剤

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は薬学的組成物に製剤化される。薬学的組成物は、薬学的に使用可能な調製物への活性化化合物の処理を容易にする、一又は複数の薬学的に許容される不活性な成分を使用する従来の方法で製剤化される。適当な製剤は、選択される投与経路によって決定する。本明細書に記載される薬学的組成物の要約は、例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980;及びPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999)において見られ、そのような開示は参照により本明細書に援用される。

20

【0199】

本明細書で提供されるものは、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも一の薬学的に許容される不活性成分を含む薬学的組成物である。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、併用療法のように、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩がその他の活性成分と混合されている薬学的組成物として投与される。その他の実施態様において、薬学的組成物はその他の薬剤、担体、アジュバント、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、溶液促進剤、浸透圧を制御するための塩及び/又はバッファーを含む。更に他の実施態様において、薬学的組成物はその他の治療的に価値のある物質を含む。

30

【0200】

本明細書において使用される場合、薬学的組成物とは、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩とその他の化学的成分（即ち薬学的に許容される不活性成分）、例えば担体、賦形剤、結合剤、充填剤、懸濁剤、香味剤、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、溶解剤、湿潤剤(moistening agents)、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤(wetting agents)、消泡剤、抗酸化剤、保存剤、又はそれらの一又は複数の組合せとの混合物を指す。薬学的組成物は哺乳動物に対する化合物の投与を容易にする。

40

【0201】

治療的有効量は、疾患の重症度、対象の年齢及び相対的な健康状態、使用される化合物の力価及びその他の要因に応じて、大きく異なり得る。化合物は単独で、又は混合物の成分としての一又は複数の治療剤と組み合わせて使用され得る。

【0202】

本明細書に記載される薬学的製剤は、経口、非経口（例えば静脈内、皮下、筋肉内）、

50

鼻腔内、頬側、局所、直腸内又は経皮投与経路を含むがこれらに限定されない適切な投与経路で対象に投与される。本明細書に記載される薬学的製剤は、水性液体分散体、自己乳化分散体、固体溶液、リポソーム分散体、エアロゾル、固体投与形態、粉末、即放性製剤、制御放出製剤、即時融解製剤、錠剤、カプセル、丸薬、緩効性製剤、徐放性製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤並びに速放性及び制御放出混合型製剤を含むがこれらに限定されない。

【0203】

式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は従来の方法で製造され、例えば一例としては従来の混合、溶解、顆粒化、ドラジェ作製、粉末化、乳化、カプセル化、封入又は圧縮プロセス等による。

10

【0204】

薬学的組成物は、少なくとも一の式(I)、(II)若しくは(III)の化合物を、遊離酸若しくは遊離塩基の形態で、又は薬学的に許容される塩の形態で、活性成分として含む。加えて、本明細書に記載される方法及び薬学的組成物は、N-オキシド(適切な場合)、結晶性形態、非晶相並びに同種の活性を有するこれらの化合物の代謝産物の使用を含む。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は、水、エタノール等の薬学的に許容される溶媒を有する非溶媒和形態又は溶媒和形態で存在する。本明細書で提示される化合物の溶媒和形態も、本明細書で開示されるものと考慮される。

【0205】

式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、本明細書に記載される薬学的組成物は、水性経口分散体、液体、ゲル、シロップ、エリキシル、スラリー、懸濁液、固体経口投与形態、制御放出製剤、即時融解製剤、発泡性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、粉末、丸薬、ドラジェ、カプセル、緩効性製剤、徐放性製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤並びに速放性及び制御放出混合型製剤を含むがこれらに限定されない任意の適切な投与形態に製剤化される。

20

【0206】

経口投与される薬学的調製物は、ゼラチンでできた押し込み型カプセル、並びにゼラチンでできた軟質の密封カプセル及びグリセロール又はソルビトール等の可塑剤を含む。押し込み型カプセルは、ラクトース等の充填剤、デンプン等の結合剤及び/又はタルク又はステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、並びに任意で安定剤を含む混和剤中に活性成分を含む。いくつかの実施態様において、押し込み型カプセルは、カプセル殻及び活性成分以外のその他成分を含まない。軟質カプセルにおいて、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン又はポリエチレングリコール等の適切な液体に溶解又は懸濁している。いくつかの実施態様において、安定剤が添加される。

30

【0207】

経口投与のための全ての製剤は、そのような投与に適した投薬量である。

【0208】

一態様において、固体経口投与形態は、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を一又は複数の以下と混合することにより調製される：抗酸化剤、香味剤、並びに結合剤、懸濁剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、溶解剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤及び希釈剤等の担体物質。

40

【0209】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される固体投与形態は、錠剤(懸濁錠剤、即時融解錠剤、噛砕き崩壊剤、速崩壊性錠剤、発泡性錠剤又はカプレットを含む)、丸薬、粉末、カプセル、固体分散体、固体溶液、生体内分解性投与形態、制御放出製剤、パルス放出投与形態、多粒子投与形態、ビーズ、ペレット、顆粒の形態である。その他の実施態様において、薬学的製剤は粉末の形態である。その他の実施態様において、薬学的製剤は錠剤の形態である。その他の実施態様において、薬学的製剤はカプセルの形態である。

【0210】

50

いくつかの実施態様において、固体投与形態、例えば錠剤、発泡性錠剤及びカプセルは、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）若しくは（ⅠⅠⅠ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を一又は複数の薬学的賦形剤と混合し、バルクブレンド組成物を形成することにより、調製される。バルクブレンドは、錠剤、丸薬及びカプセル等の等しく有効な単位投与形態に、容易に細分化される。いくつかの実施態様において、個別の単位投与はフィルムコーティングを含む。これらの製剤は、従来製の製剤技術により製造される。

【0211】

従来製の製剤技術は、例えば以下の方法の一つ又は組合せを含む：（１）乾燥混合、（２）直接圧縮、（３）圧延、（４）乾燥又は非水性造粒、（５）湿式造粒又は（６）融合。その他の方法は、例えば噴霧乾燥、パンコーティング、溶融造粒、造粒、流動床噴霧乾燥又はコーティング（例えばウルスターコーティング）、接線コーティング、上部噴霧、錠剤化、押出し等を含む。

10

【0212】

いくつかの実施態様において、錠剤は最終圧縮錠剤の周りのフィルムを含むであろう。いくつかの実施態様において、フィルムコーティングは、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）若しくは（ⅠⅠⅠ）の化合物又はその薬学的に許容される塩の製剤からの遅延放出を提供し得る。その他の実施態様において、フィルムコーティングは、患者のコンプライアンスを補助する（例えばOpadry（登録商標）コーティング又は糖コーティング）。Opadry（登録商標）を含むフィルムコーティングは、典型的には錠剤重量の約１％から約３％の範囲である。

20

【0213】

カプセルは、例えば上記の化合物のバルクブレンド製剤をカプセル内に入れることにより、調製され得る。いくつかの実施態様において、製剤（非水性懸濁液及び溶液）は軟質ゼラチン内に入れられる。その他の実施態様において、製剤は標準的なゼラチンカプセル又はHPMCを含むカプセル等の非ゼラチンカプセル内に入れられる。その他の実施態様において、製剤は、カプセルが丸飲みされるか又はカプセルが開けられ内容物が食前に食物に振り掛けられる、粉カプセル内に入れられる。

【0214】

様々な実施態様において、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）又は（ⅠⅠⅠ）の化合物又はその薬学的に許容される塩の粒子と一又は複数の賦形剤は乾式混合され、経口投与後、約３０分未満、約３５分未満、約４０分未満、約４５分未満、約５０分未満、約５５分未満又は約６０分未満内に実質的に崩壊し、製剤を胃腸液に放出する薬学的組成物を提供するのに十分な硬さを有する塊、例えば錠剤に圧縮される。

30

【0215】

その他の実施態様において、発泡性粉末も調製される。発泡性の塩は、経口投与のために水中に医薬を分散させるのに使用される。

【0216】

いくつかの実施態様において、薬学的固体経口投与形態は、活性化合物の制御放出を提供するように製剤化される。制御放出とは、活性化合物が長期間にわたる所望のプロファイルに従って包含される投与形態からの活性化合物の放出を指す。制御放出プロファイルは、例えば、徐放、持続放出、パルス放出及び遅延放出プロファイルを含む。即時放出組成物とは対照的に、制御放出組成物は、対象への所定のプロファイルに従った長期間にわたる薬剤の送達を可能にする。そのような放出速度は、長期間に関する治療的に有効なレベルの薬剤を提供し、したがって従来製の速放性投与形態と比較して副作用を最小限にする一方、より長時間の薬理的反応を提供し得る。そのようなより長時間の反応は、対応する短時間作用の即時放出調製物では達成されない、多くの固有の効果を提供する。

40

【0217】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される固体投与形態は、腸溶性の遅延放出経口投与形態として、即ち、腸溶コーティングを使用して小腸又は大腸での放出に作用する、本明細書に記載される薬学的組成物の経口投与形態として製剤化される。一態様に

50

において、腸溶性の投与形態は、活性成分及び／又はその他の組成物の顆粒、粉末、ペレット、ビーズ又は粒子を含む、圧縮されたか、成形されたか、又は押し出された（コーティングされているか又はされていない）錠剤／型であり、それらはそれら自体でコーティングされているか又はされていない。一態様において、腸溶性の経口投与形態は、ペレット、ビーズ又は顆粒を含むカプセルの形態である。

【0218】

噴霧又はパンコーティング等の従来のコーティング技術は、コーティングに適用するのに用いられる。塗り厚は、腸管での局所送達の所望の部位に達するまで、経口投与形態がそのままの状態であることが確実であるように、十分でなければならない。

【0219】

その他の実施態様において、本明細書に記載される製剤は、パルス投与形態を使用して送達される。パルス投与形態は、制御された時間差の後に所定の時点で、又は特定の部位で、一又は複数の即時放出パルスを提供する能力がある。例示的なパルス投与形態及びその製造方法は、米国特許第5011692号、同第5017381号、同第5229135号、同第5840329号及び同第5837284号に開示されている。一実施態様において、パルス投与形態は少なくとも二つのグループの粒子を含み（即ち多粒子）、それぞれは本明細書に記載される製剤を含む。第一のグループの粒子は、哺乳動物による摂取の際に活性化化合物の実質的な即時投与を提供する。第一のグループの粒子は、コーティングされていないか、あるいはコーティング及び／又は封止剤を含み得る。一態様において、第二のグループの粒子は、コーティングされた粒子を含む。第二のグループの粒子上のコーティングは、二回目の用量の放出前の摂取に続いて、約2時間から約7時間の遅延を提供する。薬学的組成物のための適切なコーティングは、本明細書又は当該技術分野で記載されている。

【0220】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩の粒子と対象への経口投与のための少なくとも一の分散剤又は懸濁剤を含む薬学的製剤が提供される。製剤は懸濁のための粉末及び／又は顆粒であってもよく、水との混和の際に実質的に均一な懸濁液が得られる。

【0221】

一態様において、経口投与のための液体製剤投与形態は、薬学的に許容される水性経口分散体、乳液、溶液、エリキシル、ゲル及びシロップを含むがこれらに限定されない群より選択される水性懸濁液の形態である。例えば、Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)を参照のこと。式(I)の化合物の粒子に加えて、液体投与形態は、添加剤例えば(a)崩壊剤；(b)分散剤；(c)湿潤剤；(d)少なくとも一の保存剤、(e)粘度増強剤、(f)少なくとも一の甘味剤及び(g)少なくとも一の香味料を含む。いくつかの実施態様において、水性分散体は結晶性阻害剤を更に含み得る。

【0222】

式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む頬部製剤は当該技術分野で知られる様々な製剤を使用して投与される。例えば、そのような製剤は米国特許第4229447号、同第4596795号、同第4755386号及び同第5739136号を含むがこれらに限定されない。加えて、本明細書に記載される頬側投与形態は、投与形態を頬粘膜に付着させるようにも機能する生体内分解性（加水分解性）ポリマー担体を更に含み得る。頬側又は舌下投与に関し、組成物は従来の方法で製剤化された錠剤、ロゼンジ又はゲルの形態を取ってもよい。

【0223】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は経皮投与形態として調製される。一実施態様において、本明細書に記載される経皮製剤は少なくとも三の成分：(1)式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩の製剤；(2)浸透促進剤；及び(3)水

10

20

30

40

50

性アジュバントを含む。いくつかの実施態様において、経皮製剤は、例えばゲル化剤、クリーム及び軟膏基剤を含むがこれらに限定されない追加の成分を含む。いくつかの実施態様において、経皮製剤は裏地の有無を問わない物質を更に含んで吸収を増強し、皮膚からの経皮製剤の除去を予防する。その他の実施態様において、本明細書に記載される経皮製剤は、飽和又は過飽和の状態を維持し、皮膚への拡散を促進し得る。

#### 【0224】

一態様において、本明細書に記載される化合物の経皮投与に適した製剤は、経皮送達デバイス及び経皮送達パッチを用い、親油性の乳液であるか、バッファリングされているか、水溶液であるか、ポリマー又は粘着剤に溶解及び/又は分散されている。一態様において、そのようなパッチは、薬剤の継続送達、パルス送達又は需要に基づく送達に関して構成される。更に、本明細書に記載される化合物の経皮送達は、イオン導入パッチ等により達成され得る。一態様において、経皮パッチは活性化合物の制御送達を提供する。一態様において、経皮デバイスは、裏当て材を含む包帯、任意選択的に担体を伴って化合物を含むリザーバー、任意選択的には長期間にわたり制御された及び所定の速度で宿主の皮膚に化合物を送達させるための律速バリア、並びに皮膚に対するデバイスを確保するための手段の形態である。

10

#### 【0225】

一態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、筋肉内、皮下又は静脈内注射に適した薬学的組成物に製剤化される。一態様において、筋肉内、皮下又は静脈内注射に適した製剤は、生理学的に許容される滅菌水性若しくは非水性溶液、分散体、懸濁液又は乳液、及び滅菌注射用溶液又は分散体への再構成のための滅菌粉末を含む。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例は、水、エタノール、ポリオール(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、クレモロール等)、植物油及びオレイン酸エチル等の有機エステルを含む。いくつかの実施態様において、皮下注射に適した製剤は、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤等の添加剤を含む。注射用薬学形態の持続的吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン等の吸収を遅らせる薬剤の使用によってもたらされ得る。

20

#### 【0226】

静脈内注射に関し、本明細書に記載される化合物は水溶液、好ましくは、ハンクス溶液、リンガー溶液又は生理食塩バッファ等の生理学的に適合するバッファに製剤化される。

30

#### 【0227】

経粘膜投与に関して、透過されるバリアに適した浸透剤は製剤に使用される。そのような浸透剤は、一般的に当該技術分野で知られる。その他の非経口注射に関して、適切な製剤は、好ましくは生理学的に適合するバッファ又は賦形剤を含む水性又は非水性溶液を含む。そのような賦形剤は公知である。

#### 【0228】

非経口注射はボラス注射又は連続的注入に関与し得る。注射のための製剤は、添加された保存剤を含む単位投与形態、例えばアンプル又は複数回投与容器で提示され得る。本明細書に記載される薬学的組成物は、油性又は水性ビヒクル中の滅菌懸濁液、溶液又は乳液のような非経口注射に適した形態であってもよく、懸濁剤、安定剤及び/又は分散剤等の調合剤を含んでもよい。一態様において、活性成分は、使用前は、適切なビヒクル、例えば滅菌ピロゲンを含まない水を用いた組成に適した粉末形態であってもよい。

40

#### 【0229】

ある実施態様において、薬学的化合物のための送達システムは、例えばリボソーム及び乳液等を用いてもよい。ある実施態様において、本明細書で提供される組成物は、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボマー(アクリル酸ポリマー)、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸/ブチルアクリレート共重合体、アルギン酸ナトリウム及びデキストランから選択される粘膜付着性ポリマーも含み得る。

50

## 【0230】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物は局所投与されてもよく、様々な局所投与可能な組成物、例えば溶液、懸濁液、水薬、ゲル、ペースト、薬用スティック、パーム、クリーム又は軟膏に製剤化され得る。そのような薬学的化合物は溶解剤、安定剤、等張強化剤、バッファー及び保存剤を含み得る。

## 【0231】

## 投与方法及び治療レジメン

一実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、エストロゲン受容体活性の低減の恩恵を受ける哺乳動物における疾患又は状態の治療のための医薬の調製に使用される。本明細書に記載される疾患又は状態の治療を必要とする哺乳動物におけるそのような疾患又は状態のいずれかを治療するための方法は、前記哺乳動物への治療的有効量での少なくとも一の式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される塩、活性代謝産物、プロドラッグ若しくは薬学的に許容される溶媒和物を含む薬学的組成物の投与に關する。

10

## 【0232】

ある実施態様において、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、予防的及び/又は治療的処置のために投与される。ある治療的適用において、組成物は、既に疾患又は状態に罹患している患者に対し、疾患又は状態の少なくとも一の症状を治療するか又は少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で、投与される。この用途の有効量は、疾患又は状態の重症度及び経過、既に行われた治療、患者の健康状態、体重及び薬物に対する反応、並びに治療する医師の判断に基づく。治療的有効量は、用量漸増臨床試験を含むがこれらに限定されない方法により、任意選択的に決定される。

20

## 【0233】

予防的適用において、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害又は状態の影響を受けやすいか、又はそうでなければその危険がある患者に対して投与される。そのような量は、「予防的有効量又は用量」と定義される。この使用において、正確な量は患者の健康状態、体重等にも基づく。患者に使用される場合、この用途の有効量は、疾患、障害又は状態の重症度及び経過、既に行われた治療、患者の健康状態及び薬物に対する反応、並びに治療する医師の判断に基づく。一態様において、予防処置は、疾患又は状態の症状の再発を防ぐために、治療されている疾患の少なくとも一の症状を既に経験しており現在は寛解している哺乳動物に対し、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を投与することを含む。

30

## 【0234】

患者の状態が改善しないある実施態様において、医師の裁量で、化合物は慢性的に、つまり、患者の寿命全体を含む長期間にわたり、患者の疾患又は状態の症状を改善する、制御する又は限定するために投与される。

## 【0235】

患者の状態が改善するある実施態様において、投与される薬物の用量は、特定の期間(即ち、休薬期間)一時的に低減されるか又は一時的に停止されてもよい。特定の実施態様において、休薬器官の長さは2日間から1年間、一例としては2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、10日間、12日間、15日間、20日間、28日間又は28日間以上である。休薬期間中の用量低減は、一例として10% - 100%、一例としては10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%及び100%を含む。

40

## 【0236】

一度患者の状態の改善が生じると、必要に応じて維持量が投与される。続いて、特定の実施態様において、投与量若しくは投与頻度又はその両方は、症状の機能として、改善した疾患、障害又は状態が保たれるレベルに低減される。しかしながら、ある実施態様にお

50

いて、患者は症状の再発に際して長期ベースの間欠的治療を要する。

【0237】

そのような量に相当する所与の薬剤の量は、特定の化合物、病状及びその重症度、治療を必要とする対象又は宿主の特性（例えば体重、性別）等の要因により様々であるが、投与されている特定の薬剤、投与経路、治療されている状態及び治療されている対象又は宿主を含む事例を取り巻く特定の状況に従って決定され得る。

【0238】

しかしながら、一般には、成人の治療に用いられる用量は、典型的には1日当たり0.01 mg - 5000 mgの範囲である。一態様において、成人の治療に用いられる用量は、1日当たり約1 mgから約1000 mgである。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩に適した1日投与量は、1日当たり約1 mgから1日当たり約1000 mgである。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩に適した1日投与量は、1日当たり約10 mgから1日当たり約1000 mg、1日当たり約10 mgから1日当たり約900 mg、1日当たり約10 mgから1日当たり約800 mg、1日当たり約10 mgから1日当たり約700 mg、1日当たり約10 mgから1日当たり約600 mg、1日当たり約10 mgから1日当たり約500 mg、1日当たり約10 mgから1日当たり約400 mg、1日当たり約50 mgから1日当たり約500 mg、又は1日当たり約100 mgから1日当たり約400 mgである。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩に適した1日投与量は、1日当たり約1 mg、1日当たり5 mg、1日当たり10 mg、1日当たり20 mg、1日当たり30 mg、1日当たり40 mg、1日当たり50 mg、1日当たり60 mg、1日当たり70 mg、1日当たり80 mg、1日当たり90 mg、1日当たり100 mg、1日当たり110 mg、1日当たり120 mg、1日当たり130 mg、1日当たり140 mg、1日当たり150 mg、1日当たり160 mg、1日当たり170 mg、1日当たり180 mg、1日当たり190 mg、1日当たり200 mg、1日当たり210 mg、1日当たり220 mg、1日当たり230 mg、1日当たり240 mg、1日当たり250 mg、1日当たり260 mg、1日当たり270 mg、1日当たり280 mg、1日当たり290 mg、1日当たり300 mg、1日当たり310 mg、1日当たり320 mg、1日当たり330 mg、1日当たり340 mg、1日当たり350 mg、1日当たり360 mg、1日当たり370 mg、1日当たり380 mg、1日当たり390 mg、1日当たり400 mg、1日当たり410 mg、1日当たり420 mg、1日当たり430 mg、1日当たり440 mg、1日当たり450 mg、1日当たり460 mg、1日当たり470 mg、1日当たり480 mg、1日当たり490 mg、1日当たり500 mg、1日当たり510 mg、1日当たり520 mg、1日当たり530 mg、1日当たり540 mg、1日当たり550 mg、1日当たり560 mg、1日当たり570 mg、1日当たり580 mg、1日当たり590 mg、1日当たり600 mg、1日当たり610 mg、1日当たり620 mg、1日当たり630 mg、1日当たり640 mg、1日当たり650 mg、1日当たり660 mg、1日当たり670 mg、1日当たり680 mg、1日当たり690 mg、1日当たり700 mg、1日当たり710 mg、1日当たり720 mg、1日当たり730 mg、1日当たり740 mg、1日当たり750 mg、1日当たり760 mg、1日当たり770 mg、1日当たり780 mg、1日当たり790 mg、1日当たり800 mg、1日当たり810 mg、1日当たり820 mg、1日当たり830 mg、1日当たり840 mg、1日当たり850 mg、1日当たり860 mg、1日当たり870 mg、1日当たり880 mg、1日当たり890 mg、1日当たり900 mg、1日当たり910 mg、1日当たり920 mg、1日当たり930 mg、1日当たり940 mg、1日当たり950 mg、

10

20

30

40

50

1日当たり960mg、1日当たり970mg、1日当たり980mg、1日当たり990mg、又は1日当たり1000mgである。一実施態様において、所望の用量は、同時に又は適切な間隔、例えば1日当たり2回、3回、4回又はそれ以上の回数で投与される単回投与又は分割投与において簡便に提示される。

#### 【0239】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載される式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩に適した1日投与量は、1日1回、1日2回又は1日3回投与される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩に適した1日投与量は、1日1回投与される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩に適した1日投与量は、1日2回投与される。

10

#### 【0240】

一実施態様において、本明細書に記載される式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩に適した1日投与量は、体重当たり約0.01から約10mg/kgである。いくつかの実施態様において、1日投与量又は投与形態中の活性物の量は、個別の治療レジメンに関する多くの変動要因に基づき、本明細書に示される範囲よりも低い又は高い。様々な実施態様において、1日投与量及び単位投与量は、使用される化合物の活性、治療される疾患又は状態、投与様式、個別の対象の要件、治療される疾患又は状態の重症度、及び医師の判断を含むがこれらに限定されない多くの変動要因に基づいて変更される。

20

#### 【0241】

そのような治療レジメンの毒性及び治療的有効性は、LD<sub>50</sub>及びED<sub>50</sub>の決定を含むがこれらに限定されない、細胞培養物又は実験動物における標準的な薬学的手順により決定される。毒性と治療効果との用量比が治療指数であり、LD<sub>50</sub>及びED<sub>50</sub>間の比と表現される。ある実施態様において、細胞培養アッセイ及び動物実験から得たデータは、ヒトを含む哺乳動物に置ける使用のための、治療的に有効な1日投与量範囲及び/又は治療的に有効な単位投与量の製剤化に使用される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される化合物の1日投与量は、最小限の毒性でED<sub>50</sub>を含む血中濃度の範囲にある。ある実施態様において、1日投与量範囲及び/又は単位投与量は、用いられる投与形態及び利用される投与経路に基づき、この範囲で変化する。

30

#### 【0242】

いくつかの実施態様において、CA-125血液レベルは、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩が投与される(又はそれらを用いた治療の候補として考慮される)ヒトにおいてモニターされる。CA-125(ムチン-16としても知られる)は、ヒトにおける糖タンパク質である。いくつかの実施態様において、CA-125レベルは、特定の種類のがんを有する患者の血液中の上昇する。いくつかの実施態様において、CA-125は特定の種類のがんを有する患者における血清バイオマーカーとして使用される。いくつかの実施態様において、特定の種類のがんは、乳がん、卵巣がん、子宮内膜(子宮)がん、前立腺がん及び肺がんを含むがこれらに限定されない。いくつかの実施態様において、血液中のCA-125レベルのモニタリングは、ヒトにおける腫瘍組織量を決定するために使用される。いくつかの実施態様において、血液中のCA-125レベルのモニタリングは、抗がん治療(例えば式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩)をヒトに与える場合に使用される。いくつかの実施態様において、血液中のCA-125レベルのモニタリングは、ヒトが抗がん治療(例えば式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩)にどのように反応するかを決定するために使用される。いくつかの実施態様において、CA-125は卵巣がんの診断及び管理のためのバイオマーカーとして使用される。検出可能な転移を伴わない、放射線両方及び手術後のCA-125レベルの上昇は、卵巣がんの再発及び抗がん治療の開始の必要性を示し得る。

40

50

## 【0243】

ある実施態様において、CA-125レベルは、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩での治療のためのがんを有する患者を選択するために使用される。いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、ヒトの血液試料中のCA-125レベルが上昇している、がんを有すると診断されたヒトに対して投与される。いくつかの実施態様において、がんは乳がん又は卵巣がん又は子宮内膜がんである。いくつかの実施態様において、がんは卵巣がんである。いくつかの実施態様において、卵巣がんを有するヒトは、既に子宮摘出術及び/又は両側卵管卵巣摘除術を受けている。いくつかの実施態様において、卵巣がん患者は既に化学療法で治療を受けている。いくつかの実施態様において、卵巣がんは再発性卵巣がんである。いくつかの実施態様において、再発性卵巣がんは、転移発生前及び化学療法での治療が必要となる前に、内分泌療法(例えば式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩)で治療される。いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩での治療は遠隔転移の発生を遅らせる。

10

## 【0244】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、がん及び10日未満、20日未満、30日未満、40日未満、50日未満、60日未満、70日未満、80日未満、90日未満又は100日未満の倍加時間のCA-125血清濃度を有すると診断されたヒトに対して投与される。いくつかの実施態様において、CA-125の倍加時間は40日未満である。いくつかの実施態様において、がんは乳がん、卵巣がん、子宮内膜(子宮)がん、前立腺がん又は肺がんである。いくつかの実施態様において、がんは卵巣がんである。

20

## 【0245】

## 併用治療

場合によっては、少なくとも一の式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を一又は複数の他の治療剤と組み合わせて投与することが適切である。

## 【0246】

一実施態様において、本明細書に記載される化合物の一つの治療効率は、アジュバントの投与により増強される(即ち、アジュバントはそれ自体によって最小限の治療効果を有し得るが、別の治療剤と組み合わせて、患者に対する全体的な治療効果が増強される)。又は、いくつかの実施態様において、患者が経験する効果は、本明細書に記載される化合物の一つを別の治療剤(治療レジメンも含む)と共に投与することにより増加し、これも治療効果を有する。

30

## 【0247】

特定の一実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、第二の治療剤と共投与され、ここで式(I)、(II)又は(III)の化合物は又はその薬学的に許容される塩及び第二の治療剤は、治療されている疾患、障害又は状態の異なる側面を調節し、それによりいずれかの治療剤が単独で投与される場合よりも優れた全体的な効果を提供する。

40

## 【0248】

いかなる場合にも、治療されている疾患、障害又は状態にかかわらず、患者が経験する全体的な効果は単に二つの治療剤の付加であり得るか、又は患者は相乗的な効果を経験し得る。

## 【0249】

ある実施態様において、本明細書に記載される化合物の異なる治療的に有効な投与量は、本明細書に記載される化合物が追加の治療の有効薬物、アジュバント等の一又は複数の追加の薬剤と組み合わせて投与される場合、薬学的組成物の製剤化及び/又は治療レジメンに利用されるであろう。併用治療レジメンにおける使用のための薬物又はその他薬剤の

50

治療的に有効な投与量は、活性物質自体に関する上に明記されたものと同様の手段により決定され得る。更に、本明細書に記載される予防/治療の方法は、規則正しい投与、即ち、毒性のある副作用を最小限にするためのより頻繁な低用量の提供の使用を包含する。いくつかの実施態様において、併用治療レジメンは、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩の投与が、本明細書に記載される第二の薬剤での治療の前、最中又は後に開始され、第二の薬剤での治療中のいかなる時点又は第二の薬剤での治療の終了後まで継続する治療レジメンを包含する。それは、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び組合せで使用されている第二の薬剤が、同時に又は異なる時点で及び/又は治療期間中の減少した若しくは増加した間隔で投与される治療も含む。併用治療は、様々な時点で開始及び停止して患者の臨床管理を補助する定期的な治療を更に含む。

10

#### 【0250】

手当が求められている状態を治療、予防又は軽減するための投与レジメンは、様々な要因(例えば対象が罹患する疾患、障害又は状態;対象の年齢、体重、性別、食習慣及び医学的状态)に従って調節される。したがって、場合によっては、実際に用いられる投与レジメンは様々であり、いくつかの実施態様においては、本明細書に明記される投与レジメンから逸脱する。

#### 【0251】

本明細書に記載される併用療法に関して、共投与される化合物の投与量は、用いられる共薬物の種類、用いられる特定の薬物、治療されている疾患又は状態等に応じて様々である。追加の実施態様において、一又は複数のその他の治療剤と共投与される場合、本明細書で提供される化合物は、一又は複数のその他の治療剤と同時に又は連続してのいずれかで投与される。

20

#### 【0252】

併用療法において、複数の治療剤(その一つは本明細書に記載される化合物の一つである)はあらゆる順序で又は同時にも投与される。投与が同時の場合、複数の治療剤は、一例として、単一の統一した形態又は複数の形態(例えば単一の丸薬又は二つの別個の丸薬として)で提供される。

#### 【0253】

式(I)、(II)又は(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び併用療法は、疾患又は状態の発生前、最中又は後に投与され、化合物を含む組成物の投与のタイミングは様々である。したがって、一実施態様において、本明細書に記載される化合物は予防薬として使用され、疾患又は状態の発生を予防するために、状態又は疾患を発症させる傾向を有する対象に対して継続的に投与される。別の実施態様において、化合物及び組成物は、症状の発症中又は発症後可能な限り速やかに対象に投与される。特定の実施態様において、本明細書に記載される化合物は、疾患又は状態の発症が検出されたか又は疑われた後可能な限り速やかに、疾患の治療に必要な期間投与される。いくつかの実施態様において、治療に要する期間は様々であり、治療期間は各対象の特定の必要性を満たすように調整される。例えば、特定の実施態様において、本明細書に記載される化合物又は化合物を含む製剤は、少なくとも2週間、約1か月から約5年間投与される。

30

40

#### 【0254】

併用療法における使用のための例示的な薬剤

いくつかの実施態様において、がんを含む増殖性疾患等のエストロゲン受容体依存性若しくはエストロゲン受容体媒介性の状態又は疾患の治療のための方法は、少なくとも一の追加の治療剤と組み合わせた、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩の哺乳動物への投与を含む。

#### 【0255】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、コルチコステロイド、制吐剤、鎮痛剤、抗がん剤、抗炎症材、キナーゼ阻害剤、抗体、HSP90阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害

50

剤、免疫系のモジュレーター、PD-1阻害剤、ポリADP-リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤及びアロマターゼ阻害剤から選択される一又は複数の追加の治療的に活性な薬剤と組み合わせて使用される。

【0256】

場合によっては、少なくとも一の式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を一又は複数の他の治療剤と組み合わせて投与することが適切である。ある実施態様において、一又は複数のその他の治療剤は抗がん剤である。

【0257】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、アロマターゼ阻害剤、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)/mTOR経路阻害剤、CDK4/6阻害剤、HER-2阻害剤、EGFR阻害剤、PD-1阻害剤、ポリADP-リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、HSP90阻害剤、VEGFR阻害剤、AKT阻害剤、化学療法又はそれらの任意の組合せと組み合わせて使用される。

10

【0258】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、ホルモンブロック療法、化学療法、放射線療法、モノクローナル抗体又はそれらの組合せと組み合わせて使用される。

【0259】

ホルモンブロック療法は、エストロゲンの生成をブロックする又はエストロゲン受容体をブロックする薬剤の使用を含む。いくつかの実施態様において、ホルモンブロック療法は、エストロゲン受容体モジュレーター及び/アロマターゼ阻害剤の使用を含む。エストロゲン受容体モジュレーターは、トリフェニルエチレン誘導体(例えばタモキシフェン、トレミフェン、ドロキシフェン、3-ヒドロキシタモキシフェン、イドキシフェン、TAT-59(4-ヒドロキシタモキシフェンのリン酸化誘導体)及びGW5638(タモキシフェンのカルボン酸誘導体));非ステロイド性エストロゲン受容体モジュレーター(例えばラキシフェン、LY353381(SERM3)及びLY357489);ステロイド性エストロゲン受容体モジュレーター(例えばICI-182,780)を含む。アロマターゼ阻害剤はステロイド性アロマターゼ阻害剤及び非ステロイド性アロマターゼ阻害剤を含む。ステロイド性アロマターゼ阻害剤はエキセメスタンを含むがこれに限定されない。非ステロイド性アロマターゼ阻害剤はアナストロゾール及びレトロゾールを含むがこれらに限定されない。

20

30

【0260】

化学療法は抗がん剤の使用を含む。

【0261】

モノクローナル抗体はトラスツズマブ(ハーセプチン)を含むがこれに限定されない。

【0262】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、アピラテロン;アバレリクス;アドリアマイシン;アクチノマイシン;アシピシン;アクラルピシン;塩酸アコダゾール;アクロニン;アドゼレシン;アルデスロイキン;アテムツズマブ;アロプリノール;アリトレチノイン;アルトレタミン;アンボマイシン;酢酸アメタントロン;アミノグルテチミド;アミノレプリン酸;アミホスチン;アムサクリン;アナストロゾール;アントラマイシン;バチマスタット;塩酸ベンダムスチン;ベンゾデパ;ベバシズマブ;ベキサロテン;ピカルタミド;塩酸ピサントレン;ビスナフィドジメシレート;ビゼレシン;プレオマイシン;硫酸プレオマイシン;ボルテゾミブ;ボスチニブ;プレキナルナトリウム;プロピリミン;プスルファン;カボザンチニブ;カクチノマイシン;カルステロン;カラセミド;カルベチメル;カルボプラチン;カルムスチン;塩酸カルピシン;カルゼレシン;カペシタピン;セデフィンゴール;セツキシマブ;クロラムブシル;シロレマイシン;シスプラチン;クラドリピン;クロファラビン;クリスナトールメシレート;シクロホスファミド;シタラビン;ダカ

40

50

ルバジン；ダサチニブ；塩酸ダウノルピシン；ダクチノマイシン；ダルベポエチンアルファ；デシタピン；デガレリクス；デニロイキンジフチトクス；ジナシクリブ；デキソルマプラチン；塩酸デクスラゾキサシ；デザグアニン；デザグアニンメシラート；ジアジクオン；ドセタキセル；ドキソルピシン；塩酸ドキソルピシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エルトロンボバグオラミン；エンロプラチン；ENMD-2076；エンプロメート；エピプロピジン；塩酸エビルピシン；エポエチンアルファ；エルプロゾール；塩酸エルロチニブ；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；エストラムスチンリン酸ナトリウム；エタニダゾール；エトボシド；リン酸エトボシド；エトプリン；エベロリムス；エキセメスタン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタピン；フォレチニブ；フォスキドン；フォストリエシンナトリウム；フルベストラント；ゲフィチニブ；ゲムシタピン；塩酸ゲムシタピン；ゲムシタピン-シスプラチン；ゲムツズマブオゾガマイシン；酢酸ゴセレリン；GSK1120212；酢酸ヒストレリン；ヒドロキシウレア；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イイモホシン；イブリツモマブチウキセタン；イダルピシン；イホスファミド；イマチニブメシラート；イミキモド；インターロイキンI1（組換えインターロイキンI1又はrI1L2を含む）；インターフェロンアルファ-2a；インターフェロンアルファ-2b；インターフェロンアルファ-n1；インターフェロンアルファ-n3；インターフェロンベータ-1a；インターフェロンガンマ-1b；イプロプラチン；塩酸イリノテカン；イキサベピロン；酢酸ランレオチド；ラパチニブ；レナリドミド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；ロイコボリンカルシウム；酢酸ロイプロリド；レバミソール；リボソーマルシタラビン；塩酸リアロゾール；ロメテレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；メイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトキサレン；メトプリン；メツレデバ；ミチンドミド；マイトカルシン；マイトクロミン；ミトギリン；マイトマルシン；マイトマイシンC；マイトスペル；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；MM-121；ミコフェノール酸；ナンドロロンフェンプロピオネート；ネララビン；ニコチニブ；ノコダゾール（nocodazole）；ノフェツモマブ；ノガラマイシン；オフアツムマブ；オナルツズマブ；オブレレベキン；オルマプラチン；オキサリプラチン；オキスラン；バクリタキセル；バルボシクリブ（PD-0332991）；パリフェルミン；塩酸パロノセトロン；パミドロナート；ペグフィルグラスチム；ペメトレキセドニナトリウム；ペントスタチン；パニツムマブ；塩酸パゾパニブ；ペメトレキセドニナトリウム；プレリキサフォル；プララトレキサート；ペグアスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルフォスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；プロマイシン；塩酸プロマイシン；ピラゾフリン；キナクリン；塩酸ラロキシフェン；ラスブリカーゼ；組換えHPV2価ワクチン；組換えHPV4価ワクチン；リボプリン；ログレチミド；リツキシマブ；ロミデブシン；ロミブロスチム；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；サラカチニブ；サルグラモスチム；セリシクリブ；セムスチン；シムトラゼン；シプロイセル-T；ソラフェニブ；スパルフォセートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；リンゴ酸スニチニブ塩；タリソマイシン；クエン酸タモキシフェン；テコガランナトリウム；TAK-733；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモゾロミド；テモボルフィン；テムシロリムス；テニボシド；テロキシロン；テストラクトン；サリドマイド；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；塩酸トボテカン；トレミフェン；トシツモマブ及びI131ヨウ素トシツモマブ；トラスツズマブ；酢酸トレストロン；トレチノイン；リン酸トリシリピン；トリメトレキセート；グルクロン酸トリメトレキセート；トリプトレリ

ン；塩酸ツプロゾール；U3 - 1287；ウラシルマスタード；ウレデバ；バルピシン；パブレオチド；バルテポルフィン；ピンブラスチン；硫酸ピンブラスチン；硫酸ピンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ピングリシネート；硫酸ピンロイロシン；酒石酸ピノレルピン；硫酸ピンロシジン；硫酸ピンゾリジン；ポリノスタット；ポロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；ゾレドロニン酸；又は塩酸ゾルピシンから選択される少なくとも一の追加の治療剤と組み合わせて使用される。

【0263】

いくつかの実施態様において、少なくとも一の追加の化学療法剤は一例として、アレムツズマブ、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ（ペグ化された又はノナ-）、ペバシズマブ、セツキシマブ、シスプラチン等の白金ベースの化合物、クラドリピン、ダウノルピシンノドキソルピシンノイダルピシン、イリノテカン、フルダラビン、5 - フルオロウラシル、ゲムツズマブ、メトトレキサート、タキソール、テモゾロミド、チオグアニン、又はホルモンを含む薬物のクラス（抗エストロゲン、抗アンドロゲン、又はホルモンアナログを放出するゴナドトロピン）、アルファインターフェロン等のインターフェロン、プスルファン若しくはメルファラン若しくはメクロレタミン等のナイトロジェンマスタード、トレチノイン等のレチノイド、イリノテカン若しくはトポテカン等のトポイソメラーゼ阻害剤、ゲフィニチニブ若しくはイマチニブ等のチロシンキナーゼ阻害剤、又はそのような治療により誘導される兆候若しくは症状を治療するための薬剤（アロプリノール、フィルグラスチム、グラニセトロンノオンダンセトロンノパロノセトロン、ドロナビノールを含む）から選択される。

【0264】

一態様において、式（I）、（II）又は（III）の化合物は又はその薬学的に許容される塩は、一又は複数の抗がん剤と組み合わせて投与又は製剤化される。いくつかの実施態様において、一又は複数の抗がん剤はプロアポトーシス薬剤である。抗がん剤の例は、以下のいずれかを含むがこれらに限定されない：ゴシポール、ジェナセンス、ポリフェノールE、クロロフシン、オールトランス型レチノイン酸（ATRA）、プリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（TRAIL）、5 - アザ - 2' - デオキシシチジン、オールトランス型レチノイン酸、ドキソルピシン、ピンクリスチン、エトボシド、ゲムシタピン、イマチニブ、ゲルダナマイシン、17 - N - アリルアミノ - 17 - デメトキシゲルダナマイシン（17 - AAG）、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY 11 - 7082、PKC412又はPD184352、パクリタキセル、及びパクリタキセルの類似体。共通構造特徴として塩基性タキサン骨格を有する化合物は、安定化した微小管に起因してG2 - M期の細胞を停止させる能力を有することも示されており、本明細書に記載される化合物を組み合わせたがんの治療に有用であり得る。

【0265】

式（I）、（II）若しくは（III）の化合物又はその薬学的に許容される塩と組み合わせた使用のための抗がん剤の更なる例は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤、例えばU0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY - 142886、SB239063、SP600125、BAY 43 - 9006、ウォルトマニン又はLY294002；Syk阻害剤；mTOR阻害剤；及び抗体（例えばリツキサン）を含む。

【0266】

式（I）、（II）若しくは（III）の化合物又はその薬学的に許容される塩と組み合わせた使用のための抗がん剤の更なる例は、アロマターゼ阻害剤を含む。アロマターゼ阻害剤はステロイド性アロマターゼ阻害剤及び非ステロイド性アロマターゼ阻害剤を含む。ステロイド性アロマターゼ阻害剤はエキセメスタンを含むがこれに限定されない。非ステロイド性アロマターゼ阻害剤はアナストロゾール及びレトロゾールを含むがこれらに限定されない。いくつかの実施態様において、アロマターゼ阻害剤はアナストロゾール、レトロゾール又はエキセメスタンである。

10

20

30

40

50

## 【0267】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩はCDK4/6阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、CDK4/6阻害剤はパルボシクリブ(PD-0332991)、LEE011又はLY283519である。いくつかの実施態様において、CDK4/6阻害剤はLEE011である。いくつかの実施態様において、LEE011は1日当たり約10mgから1日当たり約1000mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、LEE011は1日当たり約400mg、1日当たり約500mg又は1日当たり約600mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、LEE011の1日投与量は経口投与される。いくつかの実施態様において、LEE011の1日投与量は1日1回、3週間投与され、LEE011が投与されない休薬期間が1週間続く。

10

## 【0268】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩はホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)/mTOR経路阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)/mTOR経路阻害剤は、エベロリムス、テムシロリムス、BEZ235、BYL719、GDC0032、BKM120、BGT226、GDC0068、GDC-0980、GDC0941、INK128(MLN0128)、INK1117、OSI-027、CC-223、AZD8055、SAR245408、SAR245409、PF04691502、WYE125132、GSK2126458、GSK-2636771、BAY806946、PF-05212384、SF1126、PX866、AMG319、ZSTK474、Cal101、PWT33597、CU-906、AZD-2014又はCUDC-907である。いくつかの実施態様において、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)/mTOR経路阻害剤はエベロリムスである。いくつかの実施態様において、エベロリムスは1日当たり約1mgから1日当たり約20mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、エベロリムスは1日当たり約2.5mg、1日当たり約5mg又は1日当たり約10mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、エベロリムスの1日投与量は1日1回投与される。いくつかの実施態様において、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)/mTOR経路阻害剤はBKM120である。いくつかの実施態様において、BKM120は1日当たり約5mgから1日当たり約500mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、BKM120は1日当たり約50mgから1日当たり約100mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、BKM120は1日当たり約100mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、BKM120の1日投与量は1日1回投与される。いくつかの実施態様において、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)/mTOR経路阻害剤はBYL719である。いくつかの実施態様において、BYL719は1日当たり約25mgから1日当たり約1000mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、BYL719は1日当たり約250mg又は1日当たり約350mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、BYL719の1日投与量は1日1回投与される。

20

30

## 【0269】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩はヒストンデアセチラーゼ阻害剤(HDAC)と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、HDAC阻害剤はエンチノスタット、ポリノスタット(SAHA)、パノピノスタット又はモセチノスタットである。いくつかの実施態様において、HDAC阻害剤はエンチノスタットである。いくつかの実施態様において、エンチノスタットは1日当たり約0.1mgから1日当たり約100mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、エンチノスタットは1日当たり約4mgから1日当たり約15mgの用量で投与される。いくつかの実施態様において、エンチノスタットは28日サイクルの第1日及び第15日に経口投与される。いくつかの実施態様において、エンチノスタットは、4週サイクルで週に1回、3週間経口投与され、1週間の休止が続

40

50

く。いくつかの実施態様において、エンチノスタットは28日サイクルの第3日及び第10日に経口投与される。いくつかの実施態様において、エンチノスタットは第1日、第8日、第15日、第22日及び第29日に1日1回投与される。いくつかの実施態様において、10mg又は15mgのエンチノスタットが隔週投与されるか、又は28日毎に15mgが第1日、第8日又は第15日に投与される。いくつかの実施態様において、エンチノスタットは第1日及び第8日に4mgから8mgの用量で経口投与される。いくつかの実施態様において、5mgのエンチノスタットが週に1回経口投与される。

**【0270】**

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩はHER-2阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、HER-2阻害剤はトラスツズマブ、ペルツズマブ又はTDM-1である。

10

**【0271】**

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、EGFR阻害剤はラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、セツキシマブ、カネルチニブ、パニツムマブ、ニモツズマブ、OSI-632、パンデタニブ、アフアチニブ、MP-412、AEE-788、ネラチニブ、XL-647、ダコミチニブ、AZD-8931、CUDC-101、AP-26113、MEHD7945A又はCO-1686である。

20

**【0272】**

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は抗血管新生剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、抗血管新生剤はVEGFR阻害剤である。いくつかの実施態様において、抗血管新生剤は複数キナーゼ標的剤である。いくつかの実施態様において、抗血管新生剤はベバシズマブ、ABR-215050(タスキニモド)、CHIR-258(ドビチニブ)、EXEL-7647、OSI-930、BIBF-1120、BAY-73-4506、BMS-582664(プリバニブ)、RO-4929097、JNJ-26483327、AZD-2171(セジラニブ)、ソラフェニブ、アフリベルセプト、エンザスタウリン、AG-013736(アキシチニブ)、GSK-786034(パゾパニブ)、AP-23573又はスニチニブである。

30

**【0273】**

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は抗PD-1剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、抗PD-1剤はMK-3475、ニボルマブ、MPDL3280A又はMED I4736である。

**【0274】**

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩はAKT阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、AKT阻害剤はGDC0068、MK-2206、AT7867、GSK2110183、GSK2141795、AZD5363又はGSK690693である。

40

**【0275】**

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩はIGFR阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、IGFR阻害剤はシクスツムマブ、ダロツズマブ、BMS-754807又はMED I-573である。

**【0276】**

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩はFGFR阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様において、FGFR阻害剤はCHIR-258(ドビチニブ)、E-3810又はAZ

50

D 4 5 4 7である。

【0277】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩はドキソルピシン、シクロホスファミド、カペシタピン、ピノレルピン、パクリタキセルドキセタキセル又はシスプラチンと組み合わせて投与される。

【0278】

式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩と組み合わせた使用のための更に他の抗がん剤は、アルキル化剤、代謝拮抗剤、天然産物又はホルモン、例えばナイトロジェンマスタード(例えばメクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル等)、スルホン酸アルキル(例えばブスルファン)、ニトロソウレア類(例えばカルムスチン、ロムスチン等)又はトリアゼン(デカルバジン等)を含む。代謝拮抗剤の例は、養蚕類似体(例えばメトトレキサート)又はピリミジン類似体(例えばシタラピン)、プリン類似体(例えばメルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン)を含むがこれらに限定されない。

10

【0279】

式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩と組み合わせた使用のための天然産物の例は、ピンカアルカロイド(例えばピンブラスチン、ピンクリスチン)、エピポドフィロトキシン(例えばエトポシド)、抗生物質(例えばダウノルビシン、ドキソルピシン、ブレオマイシン)、酵素(例えばL-アスパラギナーゼ)又は生物学的応答修飾剤(例えばインターフェロンアルファ)を含むがこれらに限定されない。

20

【0280】

式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩と組み合わせた使用のためのアルキル化剤の例は、ナイトロジェンマスタード(例えばメクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファラン等)、エチレンイミン及びメチルメラミン(例えばヘキサメチルメラミン、チオテパ)、スルホン酸アルキル(例えばブスルファン)、ニトロソウレア類(例えばカルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン等)又はトリアゼン(デカルバジン等)を含むがこれらに限定されない。

【0281】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、第二の抗エストロゲン(例えばタモキシフェン)、抗アンドロゲン(例えばビカルタミド、フルタミド、エンザルタミド、JNJ56021927/ARN-509)、ゴナドトロピン放出ホルモン類似体(例えばロイプロリド)と組み合わせて、がんの治療に使用される。

30

【0282】

がんの治療又は予防のために本明細書に記載される方法及び組成物で使用され得るその他の薬剤は、白金配位複合体(例えばシスプラチン、カルボプラチン)、アントラセンジオン(例えばミトキサントロン)、置換尿素(例えばヒドロキシウレア)、メチルヒドラジン誘導体(例えばプロカルバジン)、副腎皮質抑制剤(例えばミトタン、アミノグルテチミド)を含む。

40

【0283】

安定化した微小管に起因してG2-M期の細胞を停止させて作用する抗がん剤の例は、以下の市販の薬物又は開発中の薬物を含むがこれらに限定されない：エルプロゾール、ドラスタチン10、イセチオン酸ミボプリン、ピンクリスチン、NSC-639829、ジスコデルモライド、ABT-751、アルトリルチン(アルトリルチンA及びアルトリルチンC等)、スポンジスタチン(スポンジスタチン1、スポンジスタチン2、スポンジスタチン3、スポンジスタチン4、スポンジスタチン5、スポンジスタチン6、スポンジスタチン7、スポンジスタチン8及びスポンジスタチン9等)、塩酸セマドチン、エポチロン(エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、エポチロンE、エポチ

50

ロンF、エポチロンB N - オキシド、エポチロンA N - オキシド、16 - アザ - エポチロンB、21 - アミノエポチロンB、21 - ヒドロキシエポチロンD、26 - フルオロエポチロン等)、アウリスタチンPE、ソプリドチン、硫酸ピンクリスチン、クリプトフィシン52、ピチレブアミド、ツブリシンA、カナデンソール、センタウレイジン、オンコシジンA1フィジアノリドB、ラウリマリド、ナルコシン、ナスカピン、ヘミアステリン、バナドセンアセチルアセトネート、インダノシンエリユテロピン(デスメチルエリユテロピン、デスアエチルエリユテロピン、イソエリユテロピンA及びZ - エリユテロピン)、カリバエオシド、カリバエオリン、ハリコンドリノB、ジアゾナミドA、タッカロノリドA、ジオソスタチン、(-) - フェニルアヒスチン、ミオセベリンB、レスベラスタチンリン酸ナトリウム。

10

## 【0284】

一態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、血栓溶解剤(例えばアルテプラゼ、アニストレプラゼ、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ又は組織プラスミノゲン活性化因子)、ヘパリン、チンザパリン、ワルファリン、ダビガトラン(例えばダビガトランエテキシレート)、Xa因子阻害剤(例えばフォンダパリヌクス、ドラパリヌクス、リパロキサパン、DX - 9065a、オタミキサパン、LY517717又はYM150)、チクロピジン、クロピドグレル、CS - 747(プラスグレル、LY640315)、キシメラガトラン又はBIBR 1048と共投与される。

20

## 【0285】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、吐き気又は嘔吐を治療するために制吐剤と組み合わせて使用され、それは式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、抗がん剤及び/又は放射線療法の使用をもたらす得る。

## 【0286】

制吐剤は以下を含むがこれらに限定されない: ニューロキニン - 1受容体アンタゴニスト、5HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト(オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、パロノセトロン及びザチセトロン等)、GABA<sub>B</sub>受容体アゴニスト(バクロフェン等)、コルチコステロイド(デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン他等)、ドーパミンアンタゴニスト(限定されないがドンペリドン、ドロペリドール、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロメタジン、プロクロルペラジン、メトクロプラミド等)、抗ヒスタミン(H<sub>1</sub>ヒスタミン受容体アンタゴニスト、限定されないがシクリジン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、メクリジン、プロメタジン、ヒドロキシジン等)、カンナビノイド(限定されないがカンナビス、マリノール、ドロナビノール等)、その他(限定されないがトリメトベンズアミド; ショウガ、エメトロール、プロポフォル等)。

30

## 【0287】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は貧血の治療に有用な薬剤と組み合わせて投与される。そのような貧血治療剤は、例えば、持続性エリスロポエチン受容体活性化剤(エポエチン - 等)である。

40

## 【0288】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は好中球減少症の治療に有用な薬剤と組み合わせて投与される。好中球減少症の治療に有用な薬剤の例は、好中球の生成及び機能を制限する造血成長因子、例えばヒト顆粒球コロニー刺激因子(G - CSF)を含むがそれに限定されない。G - CSFの例はフィルグラスチムを含む。

## 【0289】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩はコルチコステロイドと共に投与される。コルチコステロイドは

50

以下を含むがこれらに限定されない：ベタメタゾン、プレドニゾン、アルクロメタゾン、アルドステロン、アミシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドネート、フルクロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルベロロン、フルプレドニデン、フルチカゾン、ホルモコルタル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン/コルチゾール、ヒドロコルチゾンアセボネート、ヒドロコルチゾンブテプレート、ヒドロコルチゾンブチレート、ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセボネート、フランカルボン酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾン/プレドニゾロン、リメキシロン、チキソコルトール、トリアムシノロン及びウロベタゾール。

10

## 【0290】

一実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)と組み合わせて哺乳動物に投与される。NSAIDは以下を含むがこれらに限定されない：アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、コリンマグネシウムサリチル酸、サリチル酸コリン、コリンマグネシウムサリチル酸、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルロピロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン、ケトロラック、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナック、エトドラック、インドメタシン、スリンダック、トルメチン、メクロフェナメート、メクロフェナメートナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、COX-2特異的阻害剤(限定されないがセレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、バレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、CS-502、JTE-522、L-745、337及びNS398等)。

20

## 【0291】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は鎮痛剤と共投与される。

## 【0292】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は放射線療法と組み合わせて使用される。放射線療法は電離放射線を用いたがん及びその他の疾患の治療である。放射線療法は、限局性固形腫瘍、例えば皮膚、舌、喉頭、脳、乳房、前立腺、結腸、子宮及び/又は子宮頸部のがんを治療するのに使用され得る。放射線療法はまた、白血病及びリンパ腫(それぞれ血液形成細胞及びリンパ系のがん)を治療するのに使用され得る。

30

## 【0293】

がん細胞へ放射線を送達するための技術は腫瘍又は体腔内に放射性挿入管を直接埋植することである。これは、内部放射線療法と呼ばれる(近接照射療法、組織内照射及び腔内照射は内部放射線療法の種類である)。内部放射線療法を使用して、放射線量は狭い面積に濃縮され、患者は数日間の入院ですむ。内部放射線療法は舌、子宮、前立腺、結腸及び子宮頸部のがんにしばしば使用される。

40

## 【0294】

用語「放射線療法」又は「電離放射線」は、及び放射線並びに紫外線光を含むがこれらに限定されない、放射線の全ての形態を含む。

## 【0295】

いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、乳がんのための少なくとも一の追加の治療選択肢と組み合わせて、乳がんの治療に使用される。いくつかの実施態様において、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で、又は乳がんを治療

50

するのに使用される、アロマターゼ阻害剤、アントラサイクリン、プラチン、ナイトロジェンマスタード、アルキル化剤、タキサン、ヌクレオシド類似体、ホスホイノシチド3-キナーゼ (PI3K) / mTOR 経路阻害剤、CDK4/6 阻害剤、HER-2 阻害剤、EGFR 阻害剤、Pd-1 阻害剤、ポリADP-リボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤及びHSP90 阻害剤を含むがこれらに限定されないその他の薬剤と組み合わせて、使用される。乳がんを治療するのに使用される例示的な薬剤はフルベストラント、タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、GDC0032、ゴセレリン、ロイプロリド、ラロキシフェン、トレミフェン、酢酸メゲストロール、パゼドキシフェン、シスプラチン、カルボプラチン、カペシタピン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキシソルピシン、エピルピシン、エリブリン、フィルグラスチム、フルオロウラシル、ゲムシタピン、イキサベピロン、LEE011、LY2835219、ミトキサントロン、メトトレキサート、バクリタキセル、パミドロネート、ピノレルピン、ペグフィルグラスチム、ペルツズマブ、トラスツズマブ、ラパチニブ、エベロリムス、ベバシズマブ、テムシロリムス及びそれらの組合せ、並びに本明細書に記載されるその他を含むがこれらに限定されない。乳がんの治療のための追加の非制限的な例の薬剤は本明細書中の他の部分で提供される。いくつかの実施態様において、式 (I)、(II) 若しくは (III) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で、又は乳がん手術と組み合わせて、使用される。いくつかの実施態様において、乳がん手術は腫瘍摘出手術、乳房切除術、センチネルリンパ節生検又は腋窩リンパ節郭清を含む。いくつかの実施態様において、式 (I)、(II) 若しくは (III) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で、又は放射線療法と組み合わせて、使用される。いくつかの実施態様において、照射は外照射又は近接照射療法を含む。いくつかの実施態様において、式 (I)、(II) 若しくは (III) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で、又はホルモン治療 (即ちホルモンブロック治療) と組み合わせて、使用される。いくつかの実施態様において、ホルモン治療は選択的エストロゲン受容体モジュレーター (例えばタモキシフェン)、アロマターゼ阻害剤又はフルベストラントの使用を含む。いくつかの実施態様において、式 (I)、(II) 若しくは (III) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で、又は卵巣を除去する手術若しくは卵巣がエストロゲンを産生するのを止める医薬と組み合わせて、使用される。いくつかの実施態様において、式 (I)、(II) 若しくは (III) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で、又はトラスツズマブ、ラパチニブ若しくはベバシズマブと組み合わせて、使用される。いくつかの実施態様において、式 (I)、(II) 若しくは (III) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で、又は乳がんの再発を予防する骨を作る薬剤 (例えばゾレドロン酸 (Reclast, Zometa)) と組み合わせて、使用される。

10

20

30

#### 【0296】

##### キット / 製造品

本明細書に記載される治療的適用における使用に関して、キット及び製品も本明細書に記載される。そのようなキットは、担体、包装、又はバイアル、管等の一又は複数の容器を受けよう区分された容器を含み、容器のそれぞれは本明細書に記載される方法において使用される別個の要素の一つを含む。適切な容器は、例えば、瓶、バイアル、シリンジ及び試験管を含む。容器は例えばガラス又はプラスチックを含む任意の許容される物質で形成される。

40

#### 【0297】

例えば、容器は、任意選択的に組成物中に、又は本明細書に記載される別の薬剤と組み合わせて、本明細書に記載される一又は複数の化合物を含む。容器は任意選択的に滅菌アクセスポートを有する (例えば、容器は静脈内溶液バッグ又は皮下注射針により穿刺可能なストッパーを有するバイアルであり得る)。そのようなキットは、本明細書に記載される方法におけるその使用に関する同定する記載、ラベル又は説明書を伴い、任意選択的に化合物を含む。

#### 【0298】

50

キットは、一又は複数の追加の容器を典型的に含み、それぞれは、本明細書に記載される化合物の使用に関して、商業的及び使用者の立場から望ましい一又は複数の様々な物質（任意選択的に濃縮形態での試薬及び／又はデバイス等）を含むであろう。そのような物質の非制限的な例は、バッファー、希釈剤、フィルター、針、シリンジ；担体、放送、容器、バイアル及び／又は内容物を記載する管のラベル及び／又は使用説明書、並びに使用説明書を含む添付文書を含むがこれらに限定されない。一連の説明書も典型的に含まれるであろう。

【0299】

ラベルは容器に付されるか又は容器に付随し得る。ラベルを形成する文字、数字又はその他の特性が容器自体に付着、成形又はエッチングされている場合、ラベルは容器に付され得る；容器、例えば添付文書等も保持するレセプタクル又はキャリア内にラベルが存在する場合、ラベルは容器に付随し得る。ラベルは、特定の治療的適用に使用される内容物を示すのに使用される。ラベルはまた、内容物の使用、例えば本明細書に記載される方法にあるものも示し得る。

10

【実施例】

【0300】

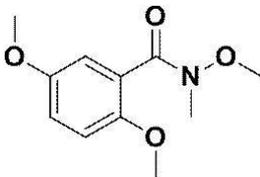
これらの例は説明のためのみに提供されており、本書で提供される請求の範囲を限定するものではない。

【0301】

中間体 1

20

N, 2, 5 - トリメトキシ - N - メチルベンズアミド



塩化オキサリル（3.6 mL、41.3 mmol）をDCM（100 mL）に2, 5 - ジメトキシ安息香酸（6.00 g、33.0 mmol）が入った溶液に室温で添加した。次いで、DMF（0.2 mL）を混合物に添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。粗物質を減圧下に30分間置き、残留した塩化オキサリルを除去して、粗酸塩化物を得た。粗物質をDCM（100 mL）に溶解させ、0 に冷却した。この溶液に、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（4.03 g、41.32 mmol）及びトリエチルアミン（6.8 mL、48.78 mmol）を添加した。得られた混合物を0 で30分間攪拌し、次いで室温で更に30分間攪拌した。反応物をDCM（50 mL）で希釈し、H<sub>2</sub>O（2 × 100 mL）で洗浄し、ブライン（100 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、N, 2, 5 - トリメトキシ - N - メチルベンズアミド（7.32 g、99%）を、徐々に固化した澄んだ油として得た。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>）： 7.90（m、3H）、3.82（s、3H）、3.79（s、3H）、3.58（br s、3H）、3.32（br s、3H）。

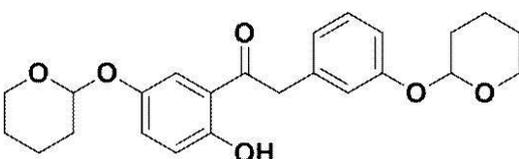
30

40

【0302】

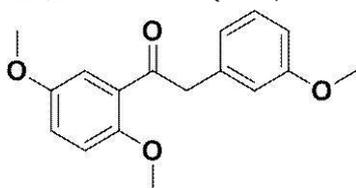
中間体 2

1 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 - (3 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) エタノン



50

工程 1 : 1 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) エタノン



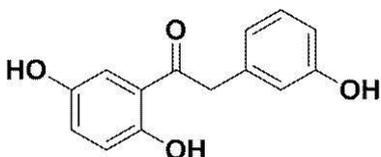
THF ( 60 mL ) 中 5 mL の量の 3 - メトキシベンジルクロリド ( 12 . 8 mL 、 88 . 1 mmol ) を THF ( 30 mL ) にマグネシウム ( 2 . 88 g 、 118 mmol ) 及びヨウ素 ( 1 結晶 ) が入った混合物に添加した。反応混合物を色が消えるまで攪拌し、3 - メトキシベンジルクロリドの残りの溶液を 45 分間にわたり滴下した。混合物を 60 10  
で 1 時間加熱し、次いで 0 に冷却した。THF ( 70 mL ) に中間体 1 ( 6 . 65 g 、 29 . 6 mmol ) が入った溶液を、30 分にわたり 0 でこの混合物に添加した。反応物を 0 で 30 分間攪拌し、ブライン ( 50 mL ) でクエンチした。混合物を酢酸エチル ( 3 × 100 mL ) で抽出した。混ぜ合わせた有機抽出物をブライン ( 50 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、1 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) エタノン ( 7 . 99 g 、 95 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 7 . 25 ( m 、 2 H ) 、 7 . 01 ( dd 、 1 H ) 、 6 . 92 ( d 、 1 H ) 、 6 . 83 ( m 、 3 H ) 、 4 . 30 ( s 、 2 H ) 、 3 . 90 ( s 、 3 H ) 、 3 . 82 ( s 、 3 H ) 、 3 . 79 ( s 、 3 H ) 。

10

20

【 0303 】

工程 2 : 1 - ( 2 , 5 - ジヒドロキシフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) エタノン

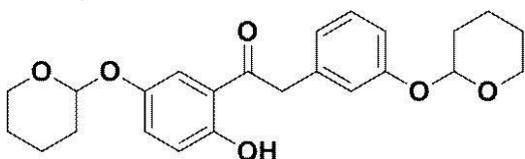


- 78 の DCM ( 50 mL ) に 1 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) エタノン ( 3 . 35 g 、 11 . 7 mmol ) が入った溶液に、三臭化ホウ素 ( DCM 中 1 M 、 48 . 0 mL 、 48 . 0 mmol ) を滴下した。反応混合物を 0 30  
に温め、30 分間攪拌し、- 78 に再冷却し、次いでメタノール ( 15 mL ) でクエンチした。反応混合物を室温に温め、ロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1 - ( 2 , 5 - ジヒドロキシフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) エタノン ( 1 . 78 g 、 62 % ) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 11 . 24 ( s 、 1 H ) 、 9 . 34 ( s 、 1 H ) 、 9 . 20 ( s 、 1 H ) 、 7 . 26 ( m 、 1 H ) 、 7 . 10 ( t 、 1 H ) 、 6 . 98 ( dd 、 1 H ) 、 6 . 83 ( d 、 1 H ) 、 6 . 70 ( m 、 3 H ) 、 4 . 24 ( s 、 2 H ) 。

30

【 0304 】

工程 3 : 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 5 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) - 2 - ( 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) エタノン



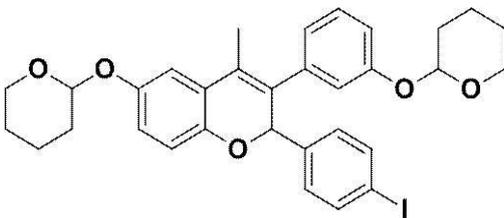
3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン ( 2 . 65 g 、 30 . 8 mmol ) が入った DCM ( 6 mL ) を、DCM ( 40 mL ) に 1 - ( 2 , 5 - ジヒドロキシフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) エタノン ( 1 . 50 g 、 6 . 15 mmol ) 及び p - トルエンスルホン酸ピリジニウム ( 320 mg 、 1 . 27 mmol ) が入った混合物に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、DCM ( 100 mL ) で希釈した。溶液を飽和 NaHCO 40  
50

3 (2 × 50 mL) で洗浄し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、1 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 - (3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) エタノン (2.42 g, 96%) を徐々に固化した黄色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 11.88 (s, 1H)、7.60 (m, 1H)、7.30 (m, 2H)、7.00 (m, 2H)、6.92 (m, 2H)、5.42 (m, 1H)、5.28 (m, 1H)、4.25 (s, 2H)、3.92 (m, 2H)、3.62 (m, 2H)、1.55 - 2.07 (m, 12H)。

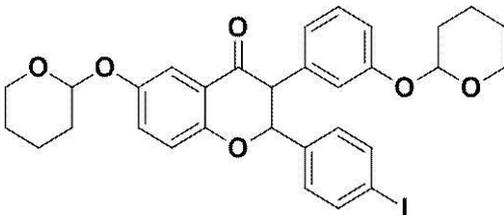
【0305】

中間体 3

2 - (4 - ヨードフェニル) - 4 - メチル - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - クロメン



工程 1: 2 - (4 - ヨードフェニル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) クロマン - 4 - オン



s - ブタノール (10 mL) に中間体 2 (2.41 g, 5.84 mmol)、4 - ヨードベンズアルデヒド (1.37 g, 5.91 mmol)、ピペリジン (166 mg, 1.95 mmol) 及び DBU (301 mg, 1.98 mmol) が入った溶液を還流加熱した。Dean - Stark トラップを使用して、溶媒の半量 (5 mL) を 45 分にわたり収集し、更なる濃縮をせずに反応物を更に 45 分間還流で保持した。反応混合物を 90 に冷却し、i - プロパノール (10 mL) を添加し、反応物を室温に冷却するようにし、一晚攪拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、2 - (4 - ヨードフェニル) - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) クロマン - 4 - オン (3.17 g, 87%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>): 7.63 (d, 2H)、7.42 (m, 1H)、7.33 (m, 1H)、7.21 (d, 2H)、7.07 (m, 2H)、6.79 (m, 3H)、5.88 (m, 1H)、5.48 (m, 1H)、5.31 (m, 1H)、4.60 (d, 1H)、3.40 - 3.80 (m, 4H)、1.55 - 1.90 (m, 12H)。

【0306】

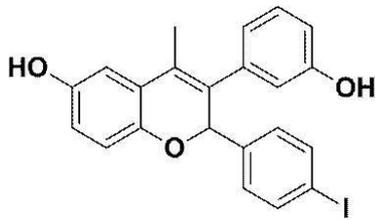
工程 2: 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (4 - ヨードフェニル) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール

10

20

30

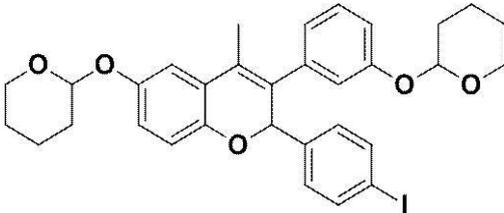
40



メチルマグネシウムクロリド (THF中3M、4.0mL、12mmol) を、THF (40mL) に 2-(4-ヨードフェニル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3-(3-(4-ヨードフェニル)-2-ヒドロキシフェニル)クロマン-4-オン (1.99g、3.18mmol) が入った溶液に 0 で滴下した。反応物を 0 で 15 分間攪拌し、室温まで温めた。2 時間攪拌した後、溶液を 0 に冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次いで室温まで温めた。酢酸エチル (100mL) 及び H<sub>2</sub>O (50mL) を添加し、層を分離した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の泡 (1.75g) を得た。この精製した物質を 80% 酢酸/H<sub>2</sub>O (50mL) 中 90 で一晩加熱した。溶液を酢酸エチル (100mL) で希釈し、H<sub>2</sub>O (50mL) で洗浄し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (50mL) で洗浄し、ブライン (50mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール (0.99g、68%) をベージュの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.46 (s、1H)、9.00 (s、1H)、7.62 (d、2H)、7.17 (t、1H)、7.01 (d、2H)、6.70 (m、4H)、6.51 (s、2H)、5.90 (s、1H)、2.03 (s、3H)。

【0307】

工程3: 2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3-(3-(4-ヨードフェニル)-2-ヒドロキシフェニル)-2H-クロメン



3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.1mL、12mmol) を、DCM (30mL) に 3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール (990mg、2.19mmol) 及び p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (115mg、0.458mmol) が入った溶液に添加した。反応物を室温で 3 時間攪拌し、DCM (100mL) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (100mL) で洗浄し、H<sub>2</sub>O (2×50mL) で洗浄し、ブライン (50mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3-(3-(4-ヨードフェニル)-2-ヒドロキシフェニル)-2H-クロメン (1.30g、95%) を白色の泡として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.62 (d、2H)、7.27 (t、1H)、7.10 (d、2H)、6.92 (m、4H)、6.81 (d、1H)、6.63 (d、1H)、6.04 (d、1H)、5.43 (m、1H)、5.36 (s、1H)、3.75 (m、2H)、3.55 (m、2H)、2.05 (s、3H)、1.50-1.99 (m、12H)。

【0308】

10

20

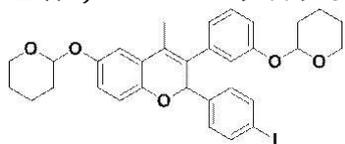
30

40

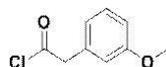
50

## 中間体 3 の大規模合成

2 - ( 4 - ヨードフェニル ) - 4 - メチル - 6 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) - 3 - ( 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) - 2 H - クロメン



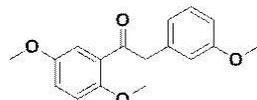
工程 1 : 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) アセチルクロリド



塩化チオニル ( 1 L ) を、氷浴中 30 分にわたり、2 - ( 3 - メトキシフェニル ) 酢酸 ( 530 g、3.19 mol ) 及び乾燥ジクロロメタン ( 3 L ) の懸濁液に添加した。N,N - ジメチルホルムアミド ( 15 mL ) を 10 分にわたり滴下し、内部温度を 20 未満に保った。氷浴を取り除き、ガス発生が止まるまで反応混合物を撹拌した。混合物を 3 時間加熱還流し ( ~ 50 )、室温で一晩撹拌し、次いで濃縮して、黄色の油を得、これを次の工程でそのまま使用した。

【 0309 】

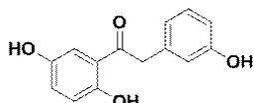
工程 2 : 1 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) エタノン



1,4 - ジメトキシベンゼン ( 400 g、3.19 mol ) を、氷 / ドライアイス浴中で  $AlCl_3$  ( 400 g、3.5 mol ) 及び乾燥ジクロロメタン ( 10 L ) の懸濁液に添加した。ジクロロメタン ( 1 L ) に 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) 塩化アセチル ( 606 g、3.19 mol ) が入った溶液を 3 時間にわたり滴下し、内部温度を 0 未満に保った。得られた混合物を 0 で 1 時間撹拌し、30 分にわたり氷水 ( 5 L ) に撹拌しながら注ぎ ( 発熱 )、次いでジクロロメタン ( 5 L x 2 ) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を 1 N の水性 HCl ( 2 L )、飽和水性  $NaHCO_3$  ( 2 L )、次いでブライン ( 2 L ) で洗浄した。得られた溶液を乾燥させ (  $MgSO_4$  )、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ [ 石油エーテル ( bp : 60 - 90 ) / EtOAc - 5 : 1 ] で精製し、1 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) エタノン ( 500 g ) を得た。 $^1H$  NMR ( DMSO -  $d_6$ 、300 MHz ) : 7.19 ( dd、1 H )、7.05 - 7.10 ( m、3 H )、6.74 - 6.79 ( m、3 H )、4.22 ( s、2 H )、3.85 ( s、3 H )、3.71 ( s、6 H )。

【 0310 】

工程 3 : 1 - ( 2 , 5 - ジヒドロキシフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) エタノン



三臭化ホウ素 ( 332 mL、3.5 mol ) を、-78 の乾燥ジクロロメタン ( 1 L ) に 1 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) エタノン ( 264 g、0.92 mol ) が入った溶液に滴下した ( 内部温度 < -60 )。混合物を -78 で 30 分間撹拌し、30 分かけて 0 まで温め、次いで 0 で更に 1 時間撹拌した。メタノール ( 100 mL ) 次いで水 ( 100 mL ) を滴下し、内部温度を 20 未満に保ち、混合物を室温で 1 時間撹拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水 ( 500 mL ) で洗浄し、乾燥させ、1 - ( 2 , 5 - ジヒドロキシフェニル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) エタノン ( 125 g ) を得た。 $^1H$  NMR ( DMSO -  $d_6$ 、300 MHz ) : 11.50 ( br、1 H )、9.29 ( br、2 H )、7.27 ( d、1 H )

10

20

30

40

50





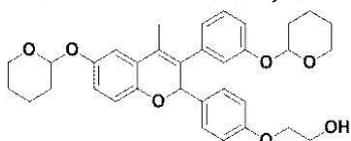
溶液に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー〔石油エーテル (bp: 60 - 90) / EtOAc - 40 : 1 20 : 1〕で精製し、2 - (4 - ヨードフェニル) - 4 - メチル - 6 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2H - クロメン (145 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 400 MHz): 7.62 (dd, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.90 - 6.94 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.39 - 5.45 (m, 1H), 5.35 (t, 1H), 3.70 - 3.81 (m, 2H), 3.50 - 3.58 (m, 2H), 3.70 - 3.81 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.52 - 1.87 (m, 10H)。

10

## 【0316】

## 中間体4

2 - (4 - (4 - メチル - 6 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2H - クロメン - 2 - イル) フェノキシ) エタノール



20

ブチロニトリル (3.2 mL) に中間体3 (1.0 g, 1.6 mmol)、エタン - 1, 2 - ジオール (0.49 g, 8.0 mmol)、ヨウ化銅 (0.03 g, 0.16 mmol)、1, 10 - フェナントリン (0.058 g, 0.32 mmol)、炭酸カリウム (0.44 g, 3.2 mmol) が入った混合物を、三回の減圧/窒素サイクルで脱ガスした。反応混合物を125 で2日間加熱し、室温に冷却するようにし、酢酸エチルで希釈した。この混合物をセライトを通して濾過した。有機相を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。次いで、この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2 - (4 - (4 - メチル - 6 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2H - クロメン - 2 - イル) フェノキシ) エタノールを得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>): 7.27 - 7.13 (m, 3H), 6.98 (t, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 3H), 6.80 - 6.76 (m, 3H), 6.59 (d, 1H), 5.97 (d, 1H), 5.43 (dt, 1H), 5.34 (br, 1H), 4.79 (t, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.64 (q, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.86 - 1.66 (m, 6H), 1.59 - 1.51 (m, 6H)。

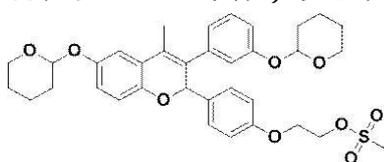
30

## 【0317】

## 中間体5

2 - (4 - (4 - メチル - 6 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2H - クロメン - 2 - イル) フェノキシ) エチルメタンサルホネート

40



DCM (25 mL) に中間体4 (0.7 g, 1.25 mmol) が入った0 の溶液に、トリエチルアミン (0.26 mL, 1.87 mmol) 及びメタンサルホニルクロリド (0.146 mL, 1.87 mmol) を連続して添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、次いでDCMで希釈した。この混合物に、水 (20 mL) 及び飽和塩化アンモニウム (20 mL) を添加した。層を分離し、有機層を水で洗浄し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗

50

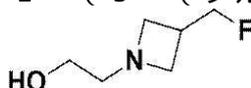
浄し、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濃縮し、2-(4-(4-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-クロメン-2-イル)フェノキシ)エチルメタンスルホネート(0.7g)を得た。 $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): 7.25(d, 3H)、6.99-6.98(m, 1H)、6.93-6.87(m, 3H)、6.85-6.78(m, 2H)、6.77-6.75(dd, 1H)、6.61(d, 1H)、5.98(d, 1H)、5.43(d, 1H)、5.34(br, 1H)、4.47-4.45(m, 2H)、4.16(br, 2H)、3.83-3.70(m, 2H)、3.56-3.47(m, 2H)、3.18(s, 3H)、2.05(s, 3H)、1.92-1.65(m, 6H)、1.60-1.40(m, 6H)。

10

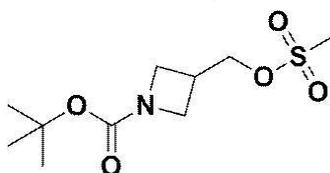
【0318】

中間体6

2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エタノール



工程1: tert-ブチル 3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート



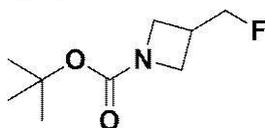
20

メタンスルホニルクロリド(32mL、401mmol)を、0で30分にわたり、tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(50g、267mmol)、トリエチルアミン(74mL、534mmol)及びジクロロメタン(500mL)の溶液に添加した。得られた濁ったオレンジ色の混合物を0で1時間攪拌し、次いで10%水性クエン酸(200mL)で希釈した。層を分離し、有機相を10%水性クエン酸(200mL)、飽和重炭酸ナトリウム(200mL×2)、次いで水(100mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル 3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレートをダークオレンジの油として得た。この物質を更なる精製をせずに使用した。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz、DMSO- $d_6$ ) 4.33(d, 2H)、3.91(m, 2H)、3.61(m, 2H)、3.21(s, 3H)、2.89(m, 1H)、1.37(s, 9H)。

30

【0319】

工程2: tert-ブチル 3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート



40

tert-ブチル 3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(70g、267mmol)をTBAF(THF中1M、500mL、500mmol)の溶液に溶解させた。得られたオレンジの溶液を1時間還流させ、次いで室温に冷却した。半量の溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。得られた濃い油を酢酸エチル(300mL)次いで水とブライン(200mL×2)で希釈した。混ぜ合わせたブライン層を酢酸エチル(200mL)で抽出した。有機物を混ぜ合わせ、水(200mL)で洗浄した。この水性相を酢酸エチル(150mL×3)で抽出した。有機物を混ぜ合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0-40%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、42gのtert-ブチル 3-(フルオ

50

ロメチル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート)を黄色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 4.52 (dd、2H)、3.90 (m、2H)、3.61 (m、2H)、2.83 (m、1H)、1.37 (s、9H)。

【0320】

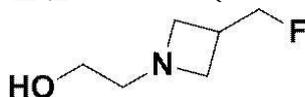
工程3: 3 - (フルオロメチル)アゼチジン 塩酸塩



水性HCl (6M、111mL、666mmol)を、tert - ブチル 3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (42g、222mmol)及びメタノール (450mL)の溶液に0 でゆっくりと添加した。反応物を一晩攪拌し(浴が切れて室温まで温まる)、次いで濃縮した。残留した水を、濃い油が得られるまで、ロータリーエバポレーター上メタノール (400mL x 3)で共沸除去した。この油を高減圧下で固化し、吸湿性の白色の固体として、27gの3 - (フルオロメチル)アゼチジン塩酸塩を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 9.18 (bs、2H)、4.56 (dd、2H)、3.98 (m、2H)、3.75 (m、2H)、3.11 (m、1H)。

【0321】

工程4: 2 - (3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル)エタノール



NaOH水溶液 (5M、102mL、510mmol)を、3 - (フルオロメチル)アゼチジン塩酸塩 (20.0g、159mmol)とTHF (640mL)の混合物に室温で添加した。10分間攪拌した後、2 - プロモエタノール (12.4mL、175mmol)を滴下した。得られた混合物を一晩攪拌し、次いで層を分離した。有機層を飽和水性K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡黄色の油を得た。減圧下で蒸留し(bp: 2トールで68 - 71)、2 - (3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル)エタノールを澄んだ油として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>): 4.48 (dd、2H)、4.35 (t、1H)、3.31 - 3.30 (m、2H)、3.23 (dt、2H)、2.90 (t、2H)、2.75 - 2.62 (m、1H)、2.40 (t、2H)。

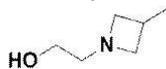
【0322】

注記: 2 - (3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル)エタノールはシリカゲルクロマトグラフィー [酢酸エチル/ヘキサン (10:7) 酢酸エチル/ヘキサン/メタノール/トリエチルアミン (10:7:2:1)]でも精製され得る。

【0323】

中間体7

2 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル)エタノール



無水THF (46mL)に3 - メチルアゼチジン塩酸塩 (2.5g、23.2mmol)、2 - プロモエタノール (5.80g、46.4mmol)及び1,8 - ジアザビシク口 [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (10.61g、69.7mmol)が入った混合物を室温で40時間攪拌した。得られた固体を濾別し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を得、これをシリカゲルカラム上、ヘキサン:酢酸エチル:メタノール:TEA = 10:7:2:1で溶出し、淡黄色の油を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>): 4.32 (br、1H)、3.33 - 3.26 (m、4H)、2.62 (t、2H)、2.42 - 2.34 (m、1H)、2.37 (t、2H)、1.07 (d、3H)。

【0324】

10

20

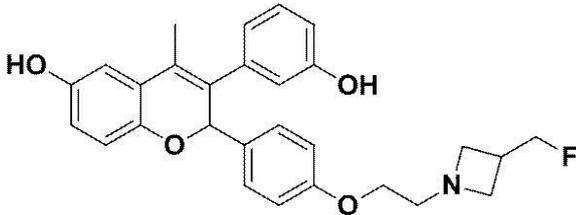
30

40

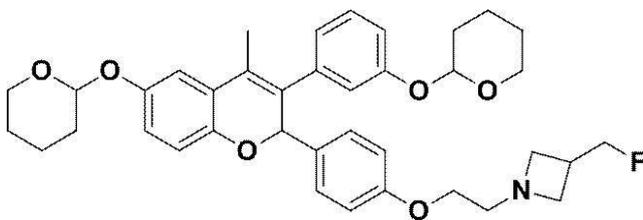
50

## 実施例 1

(±) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 3 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール



工程 1 : (±) - 3 - (フルオロメチル) - 1 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - メチル - 6 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル)オキシ) - 3 - ( 3 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル)オキシ)フェニル) - 2 H - クロメン - 2 - イル)フェノキシ)エチル)アゼチジン



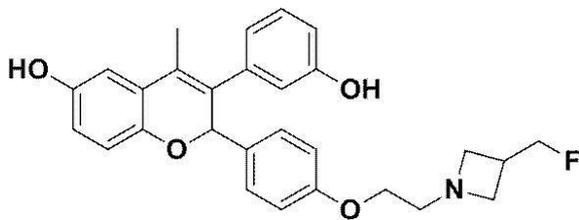
ブチロニトリル ( 9 5 m L ) に中間体 3 ( 3 0 . 0 g 、 4 8 . 0 m m o l ) 、 中間体 6 ( 9 . 6 g 、 7 2 . 1 m m o l ) 、 ヨウ化銅 ( 1 . 8 3 g 、 9 . 6 m m o l ) 及び炭酸カリウム ( 1 3 . 3 g 、 9 6 . 1 m m o l ) が 入 っ た 混 合 物 を 、 三 回 の 減 圧 / 窒 素 サ イ ク ル で 脱 ガ ス し た 。 反 応 混 合 物 を 1 3 5 で 3 日 間 加 熱 し 、 室 温 に 冷 却 す る よ う に し 、 酢 酸 エ チ ル で 希 釈 し た 。 反 応 混 合 物 を セ ラ イ ト を 通 し て 濾 過 し 、 セ ラ イ ト を 酢 酸 エ チ ル で 洗 浄 し た 。 濾 液 を 水 で 三 回 洗 浄 し 、 プ ラ イ ン で 洗 浄 し 、  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上 で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 粗 物 質 を シ リ カ ゲ ル ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー ( 0 - 1 0 0 % E t O A c / ヘ キ サ ン ) で 精 製 し 、 ( ± ) - 3 - ( フ ル オ ロ メ チ ル ) - 1 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - メ チ ル - 6 - ( ( テ タ ラ ヒ ド ロ - 2 H - ピ ラ ン - 2 - イ ル ) オ キ シ ) - 3 - ( 3 - ( ( テ タ ラ ヒ ド ロ - 2 H - ピ ラ ン - 2 - イ ル ) オ キ シ ) フェニル) - 2 H - クロメン - 2 - イル)フェノキシ)エチル)アゼチジン ( 2 5 . 0 g 、 8 2 % ) を ベ ー ジ ュ の 泡 と し て 得 た 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 7 . 2 7 - 7 . 1 9 ( m 、 3 H ) 、 6 . 9 8 ( t 、 1 H ) 、 6 . 9 3 - 6 . 8 8 ( m 、 3 H ) 、 6 . 7 9 - 6 . 7 5 ( m 、 3 H ) 、 6 . 5 9 ( d 、 1 H ) 、 5 . 9 7 ( d 、 1 H ) 、 5 . 4 4 - 5 . 3 8 ( d t 、 1 H ) 、 5 . 3 4 ( m 、 1 H ) 、 4 . 4 7 ( d d 、 2 H ) 、 3 . 8 7 - 3 . 6 8 ( m 、 4 H ) 、 3 . 5 4 - 3 . 4 6 ( m 、 2 H ) 、 3 . 2 6 ( t 、 2 H ) 、 2 . 9 4 ( t 、 2 H ) 、 2 . 7 5 - 2 . 5 6 ( m 、 3 H ) 、 2 . 0 6 ( s 、 3 H ) 、 1 . 9 5 - 1 . 4 5 ( m 、 1 2 H ) ; L C M S : 6 3 0 . 1 ( M + H )  $^+$  。

【 0 3 2 5 】

注記 : ( ± ) - 3 - ( フ ル オ ロ メ チ ル ) - 1 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - メ チ ル - 6 - ( ( テ タ ラ ヒ ド ロ - 2 H - ピ ラ ン - 2 - イ ル ) オ キ シ ) - 3 - ( 3 - ( ( テ タ ラ ヒ ド ロ - 2 H - ピ ラ ン - 2 - イ ル ) オ キ シ ) フェニル) - 2 H - クロメン - 2 - イル)フェノキシ)エチル)アゼチジンは、 8 0 で 中 間 体 5 、 3 - ( フ ル オ ロ メ チ ル ) アゼチジン塩酸塩及び炭酸カリウムが入ったアセトニトリルからも調製された。

【 0 3 2 6 】

工程 2 : ( ± ) - 2 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 3 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール

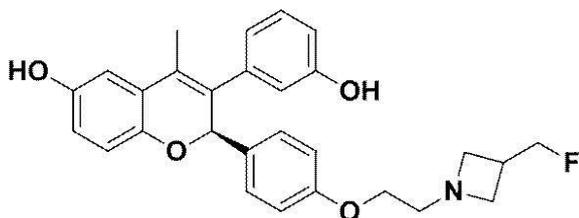


(±) - 3 - (フルオロメチル) - 1 - (2 - (4 - (4 - メチル - 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - クロメン - 2 - イル) フェノキシ) エチル) アゼチジン (25.8 g、41.0 mmol) を 80% 酢酸 / H<sub>2</sub>O (200.0 mL) 中、室温で 2 日間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残留物を酢酸エチルに溶解させた。有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、この粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (0 - 5% MeOH / DCM) で精製し、(±) - 2 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール (16.1 g、85%) をベージュの泡として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.43 (s、1H)、8.94 (s、1H)、7.18 (d、2H)、7.12 (t、1H)、6.76 - 6.72 (m、3H)、6.69 - 6.60 (m、2H)、6.60 (m、1H)、6.47 (m、2H)、5.82 (s、1H)、4.47 (dd、2H)、3.81 (t、2H)、3.26 (t、2H)、2.95 (t、2H)、2.73 - 2.60 (m、3H)、2.02 (s、3H) ; LCMS : 462.0 (M + H)<sup>+</sup>。

【0327】

#### 実施例 2

(R) - 2 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール

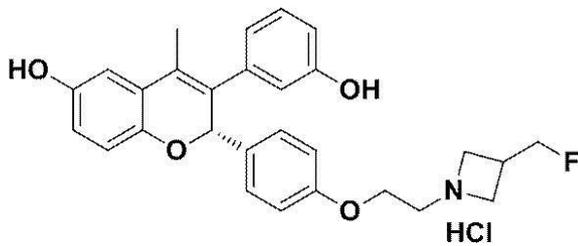


実施例 1 が Regis Cell カラム [CO<sub>2</sub> / メタノール + 0.5% ジエチルアミン (75 / 25、あるいは 72 / 28)、又は CO<sub>2</sub> / エタノール + 0.5% ジエチルアミン (73 / 27)] 上で分離される場合、標題化合物は第 1 の溶出光学異性体である。エナンチオマー比 : 99 : 1。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.43 (s、1H)、8.94 (s、1H)、7.18 (d、2H)、7.12 (t、1H)、6.76 - 6.72 (m、3H)、6.69 - 6.60 (m、2H)、6.60 (m、1H)、6.47 (m、2H)、5.82 (s、1H)、4.47 (dd、2H)、3.81 (t、2H)、3.26 (t、2H)、2.95 (t、2H)、2.73 - 2.60 (m、3H)、2.02 (s、3H) ; LCMS : 462.0 (M + H)<sup>+</sup>。

【0328】

(R) - 2 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - オール 塩酸塩





塩酸が入ったジエチルエーテルの溶液 (10.7 mL、2 M、21.4 mmol) を、(S)-2-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール (6.6 g、14.3 mmol) が入った酢酸エチルの溶液に0 で添加した。得られた沈殿物を0 で10分間攪拌した。次いで、この混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、浴温をおよそ0 に保ち、淡黄色の固体を得た。この固体を減圧下で2日間更に乾燥させた (6.23 g)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.51 (s、1H)、9.48 (s、1H)、8.98 (s、1H)、7.23 (d、2H)、7.12 (t、1H)、6.83 (d、2H)、6.74 (d、1H)、6.69 - 6.62 (m、3H)、6.50 - 6.44 (m、2H)、5.86 (s、1H)、4.72 - 4.46 (m、2H)、4.17 - 4.12 (m、4H)、3.99 - 3.94 (m、2H)、3.56 - 3.49 (m、2H)、3.15 - 3.05 (m、1H)、2.03 (s、3H) ; LCMS: 462.1 (M+H)<sup>+</sup>。

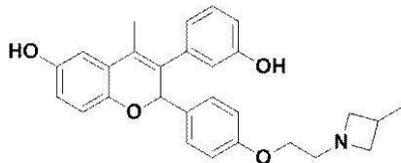
10

20

【0331】

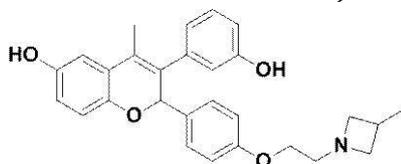
## 実施例4

3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オール



工程1: 3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オール

30



2-(4-ヨードフェニル)-4-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-クロメン (620 mg、1.0 mmol、中間体3)、2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エタノール (0.17 g、1.5 mmol、中間体7)、CuI (38 mg、0.2 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (280 mg、2.0 mmol) 及びブチロニトリル (2 mL) からの混合物を、三回の減圧/窒素サイクルで脱ガスし、次いで130 で2日間加熱した。冷却後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、粗3-メチル-1-(2-(4-(4-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-クロメン-2-イル)フェノキシ)エチル)アゼチジンを粘度のあるゴムとして得た。この粗物質を水中 (10 mL) 80% 酢酸に懸濁させ、室温で16時間攪拌した。過剰な溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残留物を得、これを酢酸エチルに再溶解させ、水、飽和

40

50

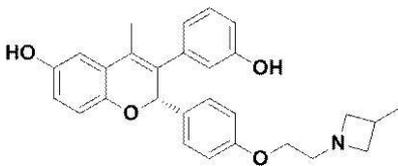
重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲル上で精製し、ジクロロメタン中0 - 10%メタノールで溶出し、3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 2 - (4 - (2 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 2 H - クロメン - 6 - オールを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.43 (s, 1H)、8.94 (s, 1H)、7.18 (m, 2H)、7.12 (t, 1H)、6.80 - 6.73 (m, 3H)、6.69 - 6.60 (m, 3H)、6.52 - 6.45 (m, 2H)、5.76 (s, 1H)、3.81 (t, 2H)、3.37 (t, 2H)、2.72 (t, 2H)、2.66 (t, 2H)、2.44 - 2.36 (m, 1H)、2.02 (s, 3H)、1.06 (d, 3H); LCMS: 444.0 [M + H]<sup>+</sup>。

10

【0332】

実施例 5

(S) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 2 - (4 - (2 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 2 H - クロメン - 6 - オール



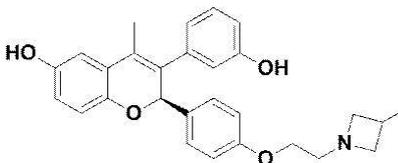
実施例 4 のラセミ混合物からの光学異性体の分離は標題化合物を提供する。適切な分離技術は、キラルクロマトグラフィー (例えば Regis Cell カラム [ジエチルアミンを伴う CO<sub>2</sub> / メタノール] 又は CHIRALPAK IA カラム [ジエチルアミンを伴うヘキサン / エタノール / テトラヒドロフラン]) を含む。

20

【0333】

実施例 6

(R) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 2 - (4 - (2 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 2 H - クロメン - 6 - オール



30

実施例 4 のラセミ混合物からの光学異性体の分離は標題化合物を提供する。適切な分離技術は、キラルクロマトグラフィー (例えば Regis Cell カラム [ジエチルアミンを伴う CO<sub>2</sub> / メタノール] 又は CHIRALPAK IA カラム [ジエチルアミンを伴うヘキサン / エタノール / テトラヒドロフラン]) を含む。

【0334】

実施例 7 : 3 x ERE MCF - 7 レポーターアッセイ

MCF7 細胞を、10% FCS を補充した RPMI 1640 中で維持した。100 μL の細胞を、250000 細胞 / mL の密度で、10% 活性炭処理済血清を補充した RPMI 1640 中 96 ウェル細胞培養プレートに播種し、一晚接触させるようにすることにより転写アッセイを実施した。製造業者のプロトコールに従ってリポフェクチン (Life Technologies) を使用し、細胞を一時的にトランスフェクトした。300 ng の 3 X ERE - TK - Luc (レポーターベクター)、50 ng の CMV pRL (正規化ベクター) 及び 130 ng の pCMX (充填剤 DNA) を使用して、3 重トランスフェクションを実施した。トランスフェクトした細胞を一晚インキュベートし、次いでリガンドで処理した。ER アゴニストアッセイに関して、化合物を順次希釈し、50 μL の化合物と活性炭処理済血清を補充した RPMI 1640 を細胞に添加した。ER アンタゴニストアッセイに関して、化合物を順次希釈し、50 μL の化合物と活性炭処理済血清を補充した RPMI 1640 と 17β - エストラジオールを細胞に添加した。アンタゴニストアッセイ

40

50

に使用した最終17-エストラジオール濃度は0.1 nMであった。24時間のインキュベーションに続いて、培地を除去し、細胞を40 µLのライシスバッファー(25 mMのリン酸トリス、2 mMのCDTA、10%のグリセロール、0.5%のTriton X-100、2 mMのDTT)中に溶解させた。40 µLルシフェラーゼバッファー(20 mMのトリシン、0.1 mMのEDTA、1.07 mM(MgCO<sub>3</sub>)<sub>4</sub> Mg(OH)<sub>2</sub>·5H<sub>2</sub>O、2.67 mMのMgSO<sub>4</sub>、33.3 mMのDTT、270 µMのコエンザイムA、470 µMのルシフェリン、530 µMのATP)の添加の直後にホタルルシフェラーゼ活性を測定した。40 µLセレンテラジンバッファー(1.1 MのNaCl、2.2 mMのNa<sub>2</sub>EDTA、0.22 MのK<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(pH 5.1)、0.44 mg/mLのBSA、1.3 mMのNaN<sub>3</sub>、1.43 µMのセレンテラジン、最終pHは5.0に調整)の添加後にウミシイタケルシフェラーゼを測定した。

10

## 【0335】

## 実施例8：乳がん細胞生存率アッセイ

10% FBS及び20 mMのHEPESを含むRPMI中、1 mL当たり40000細胞の濃度にMCF-7細胞を調整した。16マイクロリットルの細胞懸濁液(640細胞)を384ウェルプレートの各ウェルに添加し、細胞を一晩インキュベートし、細胞を付着させた。翌日、10ポイントの連続1:5希釈の各化合物を、10-0.000005 µMの範囲の最終濃度で16 µL中細胞に添加した。5日間の化合物曝露の後、16 µLのCellTiter-Glo(Promega, Madison WI)を細胞に添加し、各ウェルの

20

相対発光ユニット(RLU)を決定した。細胞を含まない32 µLの培地に添加したCellTiter-Gloを使用して、バックグラウンド値を得た。各試料の生存率パーセントを以下の通り決定した： $(RLU \text{ 試料} - RLU \text{ バックグラウンド} / RLU \text{ 未処理細胞} - RLU \text{ バックグラウンド}) \times 100 = \text{生存率} \%$ 。

## 【0336】

BT474、CAMA1、MDA-MB-361、ZR-75-1、T47Dを含む追加のER+乳がん細胞株における生存効果は、実施例8と同様のアッセイでプロファイルされ得る。

## 【0337】

本明細書で開示される代表的な化合物に関する例示的な生物学的データを以下の表に示す。

表1

30

実施例	MCF7生存率 アッセイ： IC <sub>50</sub>	MCF7生存率 アッセイ： フルベストラント に対する生存率%
1	0.21 nM	4
2	4.3 nM	4
3	0.07 nM	2
4	0.2	13
2-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.2	25
2-(4-(S)-2-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.5	16
2-(4-(S)-2-(アゼチジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.1	30
(S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(S)-2-(R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オール	0.13 nM	8
フルベストラント	0.57 nM	0

10

20

30

40

50

## 【0338】

実施例9：乳がん細胞ER-セル内ウエスタンアッセイ(SP1)

MCF7細胞をトリプシン処理し、5%活性炭デキストラン処理済血清、20mMのHEPES及びNEAAを含むフェノールレッド不含RPMI中で二回洗浄し、次いで同一の培地で1mL当たり200000細胞の濃度に調整した。次に、16μLの細胞懸濁液(3200細胞)を、ポリ-D-リジンでコーティングした384ウェルプレートの各ウェルに添加し、細胞を37℃で4日間インキュベートし、細胞を付着及び成長させた。第4日に、10ポイントの連続1:5希釈の各化合物を、フルベストラント10<sup>-5</sup>Mから5.12×10<sup>-12</sup>M又は10<sup>-6</sup>Mから5.12×10<sup>-13</sup>Mの範囲の最終濃度で16μL中細胞に添加した。化合物の添加後4時間で、16μLの30%ホルマリンを32μLの細胞及び化合物(10%ホルマリン最終濃度)に20分間添加することにより、細胞を固定した。次いで、細胞をPBS Tween 0.1%で二回洗浄し、次いでPBS 0.1% Triton(50μL/ウェル)中で更に15分間透過処理した。PBS 0.1%トリトンをデカントし、細胞を洗浄した。LI-CORブロッキングバッファー(50μL/ウェル)を添加し、プレートを3000rpmで回転させ、次いでブロッキングバッファーをデカントした。追加のLI-CORブロッキングバッファー(50μL/ウェル)を添加し、細胞を4℃で一晩インキュベートした。ブロッキングバッファーをデカントし、LI-CORブロッキングバッファー/0.1% Tween-20中で1:1000に希釈したSP1(Thermo Scientific)抗-ERウサギモノクローナル抗体で細胞を4℃で一晩インキュベートした。Tweenとブロッキングバッファーで処理したが抗体では処理していないウェルをバックグラウンドコントロールとして使用した。ウェルをPBS Tween 0.1%で二回洗浄して遊離したSP1抗体を除去し、0.1% Tween-20及び0.01% SDSを含むLI-CORブロッキングバッファー中で希釈したLI-CORヤギ抗ウサギIRDye<sup>TM</sup>800CW(1:1000)及びDRAQ5 DNA染料(1:10000の5mMストック溶液)中で細胞を室温で6

0 - 90 分間インキュベートした。次いで、細胞を 0.1% Tween-20 / PBS で三回洗浄した。プレートに LI-COR Odyssey 赤外線撮像システム上でスキャンした。800 nm チャンネル及び 700 nm チャンネル中の積分強度を測定し、ER- 及び DNA のレベルをそれぞれ決定した。ER パーセントレベルは以下の通り決定される：  
$$\left( \frac{\text{積分強度 } 800 \text{ nm 試料}}{\text{積分強度 } 700 \text{ nm 試料}} \right) / \left( \frac{\text{積分強度 } 800 \text{ nm 未処理細胞}}{\text{積分強度 } 700 \text{ nm 未処理細胞}} \right) \times 100 = \text{ER- レベル \%}$$

「フルベストラントに対する ER- 残存 %」は以下の通り計算される： $100 - \{ 100 * [ ( 100 - \text{実施例の ER レベル \%} ) / ( 100 - \text{フルベストラントの ER レベル \%} ) ] \}$ 。

【0339】

BT474、CAMA1、MDA-MB-361、ZR-75-1、T47D を含む追加の ER+ 乳がん細胞株における ER- の定常状態レベルへの効果は、実施例 8 と同様のアッセイでプロファイルされ得る。

【0340】

本明細書で開示される代表的な化合物に関する例示的な生物学的データを以下の表に示す。

表 2

実施例	ER- $\alpha$ セル内ウエスタンアッセイ (SP1) : IC <sub>50</sub>	ER- $\alpha$ セル内ウエスタンアッセイ (SP1) : フルベストラントに対して 残存するER- $\alpha$ %
1	0.20 nM	3
2	3.4 nM	3
3	0.05 nM	3
4	0.3	14
2-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.3	24
2-(4-(S)-2-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.1	8
2-(4-(S)-2-(アゼチジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2H-クロメン-6-オール	0.1	33
(S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-(S)-2-(R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オール	0.11 nM	9
フルベストラント	0.39 nM	0

10

20

30

## 【0341】

実施例10: Ishikawa子宮細胞アルカリホスファターゼアッセイ

T225中のサブ融合性のIshikawa細胞を、5%活性炭デキストラン処理済FBS及び20mMのHEPESを含むDMEM:Ham's F-12の50:50フェノールレッド不含基礎培地からなるエストロゲン不含基礎培地(EFBM)中で24時間インキュベートした。翌日、細胞を、1mL当たり $2.5 \times 10^5$ 細胞、1ウェル当たり $16 \mu\text{L}$ (1ウェル当たり4000細胞)の濃度で、透明な384ウェルプレート中のEFBMに置いた。各化合物の12ポイントの半対数希釈をDMSO中で行い、続いてEFBM中で希釈した。細胞をめっきした直後にEFBM中の等容積の化合物を添加し、細胞を3日間インキュベートした。細胞を5%ホルマリンで固定し、PBSですすいだ。2mMのMgCl<sub>2</sub>、1Mのジエタノールアミンを含む溶液にアルカリホスファターゼ基質4-ニトロフェニルリン酸二ナトリウム六水和物を添加し(1mg/mLの最終濃度)、pH9.0に調整した。基質溶液を細胞培養物(1ウェル当たり $16 \mu\text{L}$ )に添加し、1

40

50

- 30 nMの範囲の濃度における17 - エストラジオールで処理した細胞の405 nmの波長での光学濃度が1.0 - 1.2吸光度単位に達する場合、多層プレート分光光度計でOD405を測定した。DMSOのみで処理された細胞はバックグラウンドコントロールとして機能した。バックグラウンド差引試料における活性パーセントは以下の通り測定される：活性% = OD405試料 / 17 - エストラジオール処理した細胞のOD405最大値 × 100。

【0342】

実施例11：卵巣がん細胞生存率アッセイ

10% FBS及び20 mMのHEPESを含むRPMI中でBG-1細胞を希釈する。16マイクロリットルの細胞懸濁液を384ウェルプレートの各ウェルに添加し、細胞を一晩インキュベートする。翌日、11ポイントの連続半対数希釈の各化合物を、0.3 - 0.000003 μMの範囲の最終濃度で16 μL中細胞に添加する。5から7日間の化合物曝露の後、16 μLのCell Titer - Glo (Promega, Madison WI)を細胞に添加し、各ウェルの相対発光ユニット(RLU)を決定する。細胞を含まない32 μLの培地に添加したCell Titer - Gloを使用して、バックグラウンド値を得る。各試料の生存率パーセントを以下の通り決定する：(RLU試料 - RLUバックグラウンド) / (RLU未処理細胞 - RLUバックグラウンド) × 100 = 生存率%。

10

【0343】

OVKATE、OVSAHO、A1847、SKOV3、SW626、A2780を含む追加のER+卵巣がん細胞株における生存効果は、実施例11と同様のアッセイでプロファイルされ得る。

20

【0344】

実施例12：卵巣がん細胞ER-セル内ウエスタンアッセイ

10%活性炭処理済FBS及び20 mMのHEPESを含むRPMI中でBG-1細胞を希釈する。16マイクロリットルの細胞懸濁液を3ポリ-D-リジン384ウェルプレートの各ウェルに添加し、細胞を一晩インキュベートする。翌日、11ポイントの連続半対数希釈の各化合物を、0.3 - 0.000003 μMの範囲の最終濃度で16 μL中細胞に添加する。化合物添加後4又は24時間で、細胞を20分間固定する(PBS中10%ホルマリン)。固定に続き、細胞をPBS 0.1% Triton中に透過させ、LICORブロッキングバッファー(50 μL/ウェル、90')でブロックする。次いで、LICORブロッキングバッファー/0.1% Tween-20中1:1000に希釈したSP1ウサギモノクローナルAb (Thermo Scientific)で、ウェルを4で一晩インキュベートする。Tweenとブロッキングバッファーで処理したが抗体では処理していないウェルをバックグラウンドコントロールとして使用する。全てのウェルを0.1% Tween-20/PBSで洗浄し、次いで0.1% Tween-20及び0.01% SDSを含むLICORブロッキングバッファー中で希釈したヤギ抗マウスIRDye™ 800CW (LICOR Inc.; 1:10000)及びDRAQ5 DNA染料(2 mMストックにつき1:2000)中で、60分間インキュベートする。次いで、細胞を0.1% Tween-20/PBS中で洗浄する(50 μL/ウェル、それぞれ5')。プレートをLICOR Odyssey赤外線撮像システム上でスキャンする。800 nmチャンネル及び700 nmチャンネル中の積分強度を測定し、ER及びDNAのレベルをそれぞれ決定する。ERパーセントレベルは以下の通り決定される：(積分強度800 nm試料 / 積分強度700 nm試料) / (積分強度800 nm未処理細胞 / 積分強度700 nm未処理細胞) × 100 = ERレベル%。

30

40

【0345】

A1847、SKOV3、SW626、A2780を含む追加のER+卵巣がん細胞株におけるER-の定常状態レベルへの効果は、実施例12と同様のアッセイでプロファイルされ得る。

【0346】

本明細書に記載される試験化合物として考慮されるその他がん細胞株は以下を含む：E

50

R - 陽性子宮内膜細胞株 (Ishikawa, ECC1, HEC-1, EnCa-101) 及び ER - 陽性子宮頸部細胞株 (Caski, HeLa, SiHa)。

【0347】

実施例13: PEO細胞生存率アッセイ

PEO-1、PEO-4及びPEO-6卵巣がん細胞株を10% FBSを含むRPMI中、1mL当たり20000細胞の濃度に調整した。16マイクロリットルの細胞懸濁液(320細胞)を384ウェルプレートの各ウェルに添加し、細胞を一晩インキュベートし、細胞を付着させた。翌日、10ポイントの連続1:5希釈の各化合物を、1-0.0000005µMの範囲の最終濃度で16µL中細胞に添加した。7日間の化合物曝露の後、16µLのCellTiter-Glo (Promega, Madison WI)を細胞に添加し、各ウェルの相対発光ユニット(RLU)を決定した。細胞を含まない32µLの培地に添加したCellTiter-Gloを使用して、バックグラウンド値を得た。各試料の生存率パーセントを以下の通り決定した: (RLU試料 - RLUバックグラウンド / RLU未処理細胞 - RLUバックグラウンド) × 100 = 生存率%。

10

【0348】

実施例14: PEO ERウエスタン分析

細胞をRPMI 5% CSS中で48時間めっきし、次いで化合物で4又は24時間処理した。細胞を、Halt Protease & Phosphatase Single-Use Inhibitor Cocktail (Thermo Scientific, Cat. No. 78442)を含む修飾された放射性免疫沈降法バッファー中に溶解させた(mRIPA; 10mMのトリス、150mMのNaCl、1%(v/v)NP-40、0.5%デオキシコレート0.1%SDS、5mMのEDTA、pH7.4)。浄化した溶解物の総タンパク質をローリーアッセイ(パイオラッドDCタンパク質アッセイ)により定量化した。NuPAGE(登録商標) LDS試料バッファー及び試料還元剤を溶解物に添加し、70に10分間加熱した。15µgの総細胞タンパク質を、MOPSSDSランニングバッファー中のNuPAGE 4-12% Bis Tris Gel中で電気泳動で分離し、次いで、XCell Iプロットモジュールを使用して、移動バッファー中のニトロセルロース膜に移した。膜をブロッキングバッファー(LI-COR, Lincoln, Ne)中室温で30分間インキュベートし、続いて、ERアルファ(SP-1, Thermo Fisher Scientific, Cat. No. RM-9101)、ERベータ(Cell Signaling Technology, Cat. No. 5513)に対するウサギ抗体又はアルファチューブリン(Sigma, Cat. No. T6199)に対するマウス抗体で、60分間インキュベートした。IRDye(登録商標)コンジュゲートヤギ抗マウス又は抗ウサギIgG(LI-COR)でのインキュベーション後、Odyssey(登録商標)赤外線撮像システムを使用してタンパク質バンドを定量化した。ERレベルを決定するためのデータのグラフ化は、Graphpad PRISM(登録商標)ソフトウェアを使用して実施される。ER%レベルは以下の通り計算される:

20

30

$$ER\% = \frac{(\text{試料} - \text{バックグラウンドの蛍光ERバンド} / \text{試料} - \text{バックグラウンドの蛍光チューブリンバンド})}{(\text{未処理細胞} - \text{バックグラウンドの蛍光ERバンド} / \text{未処理細胞} - \text{バックグラウンドの蛍光チューブリン})}$$

【0349】

40

実施例15: 乳がんモデル; 異種移植片アッセイ(MCF-7)

0.72mgの17-エストラジオールを含む持続放出ペレットをnu/nuマウスに皮下移植した。10% FBSを含むRPMI中、5% CO<sub>2</sub>、37でMCF-7細胞を成長させた。細胞を回転させ、50% RPMI(血清不含)及び50%マトリゲル中に1 × 10<sup>7</sup>細胞/mLで再懸濁させた。ペレット移植後2-3日にMCF-7細胞を右脇腹に皮下注射した(100µL/動物)。腫瘍体積(長さ × 幅<sup>2</sup> / 2)を週2回モニターした。腫瘍が~200mm<sup>3</sup>の平均体積に達した場合、動物を無作為化し、治療を開始した。動物をビヒクル又は化合物で毎日4週間処理した。研究中、腫瘍体積及び体重を週2回モニターした。治療期間の終わりに、血漿及び腫瘍試料をそれぞれ薬物動態学的及び薬力学的分析に供した。

50

【0350】

実施例16：乳がんモデル；異種移植片アッセイ（MCF-7誘導体）

MCF-7腫瘍（平均腫瘍体積200mm<sup>3</sup>）を持った雌のnu/nuマウス（17-エストラジオールペレット；0.72mg；60日緩効性を補充）を強制経口投与によりタモキシフェン（クエン酸塩）で処理した。腫瘍体積（長さ×幅<sup>2</sup>/2）及び体重を週2回モニターした。腫瘍体積が変化しないままであった有意な抗腫瘍反応に続き、およそ100日間の治療で明らかな腫瘍増殖が初めに観察された。治療の第120日にタモキシフェンの用量を増加させた。急速に成長する腫瘍をタモキシフェン耐性で見なし、新たな宿主動物へのインピボ通過のために選択した。タモキシフェン耐性腫瘍からの腫瘍断片（~100mm<sup>3</sup>/動物）を、雌のnu/nuマウス（17-エストラジオールペレット（0.72mg；60日緩効性））の右脇腹に皮下移植した。通過した腫瘍を一定のタモキシフェン選択下で維持し、腫瘍体積（長さ×幅<sup>2</sup>/2）を毎週モニターした。腫瘍体積が~150-250mm<sup>3</sup>に達した場合、動物を治療グループに無作為化し（平均腫瘍体積200mm<sup>3</sup>）、タモキシフェン治療を終了させた（タモキシフェンコントロールアームを除く）。動物をビヒクル又は化合物で毎日4週間処理した。研究期間中、腫瘍体積及び体重を週2回モニターした。治療期間の終わりに、血漿及び腫瘍試料をそれぞれ薬物動態学的及び薬力学的分析に供した。

表3

実施例	研究開始時（t=0日）よりもt=27日時点で小さかった腫瘍数			
	ビヒクル	10mpk*	30mpk*	100mpk*
3	0/8	0/5	2/8	5/8
(S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-2-(4-((S)-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-2H-クロメン-6-オール	0/8	0/8	1/8	1/8

\*：各日に動物に投与される経口投与量

【0351】

実施例17：卵巣がんモデル；異種移植片アッセイ（BG-1）

持続放出ペレット（0.72mgの17-エストラジオール/60日）を雌のnu/nuマウスに皮下移植する。BG-1細胞を10% FBS、10mMのビルビン酸ナトリウム、10mMの非必須アミノ酸を含むDMEM Ham's F-12の50/50中、5% CO<sub>2</sub>、37℃で成長させる。注射前に細胞をトリプシン処理し、50% DMEM Ham's F-12（血清不含）及び50%マトリゲル中に5×10<sup>7</sup>細胞/mLで懸濁させる。ペレット移植後2-3日にBG-1細胞を右脇腹に皮下注射する（100μL/動物）。腫瘍体積（長さ×幅<sup>2</sup>/2）を週2回モニターする。腫瘍が~250mm<sup>3</sup>の平均体積に達する場合、動物を無作為化し、治療を開始した。動物をビヒクル又は化合物で毎日処理する。研究中、腫瘍体積及び体重を週2回モニターする。治療期間の終わりに、血漿及び腫瘍試料をそれぞれ薬物動態学的及び薬力学的分析に供する。

【0352】

実施例18：子宮内膜がんモデル；異種移植片アッセイ（ECC-1）

10% FBS、1% 非必須アミノ酸及び100単位のペニシリン/ストレプトマイシンを含むECC-1細胞をDMEM（フェノールレッド、4.5g/Lグルコース及びL-グルタミン）中、10% CO<sub>2</sub>、37℃で成長させた。細胞を回転させ、50% DMEM（血清不含）及び50%マトリゲル（BD、高濃度）中に5×10<sup>7</sup>細胞/mLで再懸濁させた。持続放出ペレット（0.72mgの17-エストラジオール/60日）を雌のnu/nuマウスに皮下移植した。ペレット移植後2-3日にECC-1細胞を右脇腹に皮下注射した（100μL/動物）。腫瘍体積をモニターし、腫瘍が移植に適した大

きさに達した場合、細胞を切除した。切除した細胞を小片に切り ( $\sim 100 \text{ mm}^3$ )、エストラジオールペレット (0.72 mg の 17 - エストラジオール / 60 日) を含む雌の nu / nu に 2 - 3 日間連続して移植した (10 G トロカール、右脇腹)。腫瘍体積 (長さ  $\times$  幅  $\times$  幅 / 2) をモニターし、触知可能な腫瘍が観察された場合、動物を無作為化し、治療を開始した。動物をビヒクル又は化合物で毎日 4 週間又は腫瘍体積が  $2000 \text{ mm}^3$  に達するまで (どちらか最初に生じた方) 治療した。研究中、腫瘍体積及び体重を週 2 回モニターした。治療期間の終わりに、血漿及び腫瘍試料をそれぞれ薬物動態学的及び薬力学的分析に供した。

【0353】

実施例 19 : 未成熟子宮の湿重量 - アンタゴニストモード

10

雌の未成熟 CD - IGS ラット (生後 21 日齢) を 3 日間処理した。3 日間毎日動物に投薬した。ビヒクル又は化合物を強制経口投与し、続いて 15 分後に 0.1 mg / kg のエチニルエストラジオールを経口投与した。第 4 日目、投薬 24 時間後に、薬物動態学的分析のために血漿を収集した。血漿回収の直後に、動物を安楽死させ、子宮を除去して体重を測定した。

【0354】

実施例 20 : 未成熟子宮の湿重量 - アゴニストモード

20

雌の未成熟 CD - IGS ラット (生後 21 日齢) を 3 日間処理した。3 日間毎日動物に投薬した。ビヒクル又は試験化合物を強制経口投与した。第 4 日目、投薬 24 時間後に、薬物動態学的分析のために血漿を収集した。血漿回収の直後に、動物を安楽死させ、子宮を除去して体重を測定した。

【0355】

実施例 21 : 成熟子宮の湿重量 - 10 日

30

雌の CD - IGS ラット (69 日齢、Charles River Laboratories) を購入し、グループ分けをした。グループ 1 は供給業者 (Charles River Laboratories) により 60 日齢で卵巣切除され、手術の 2 週間後に研究を開始した。グループ 2 - 8 はそのままの状態であった。ビヒクル又は試験化合物を 10 日間経口投与した。10 回目の最終投与の 2 時間後、心穿刺を実施し、薬物動態学的及びエストラジオール分析のために血清を収集した。血清回収の直後に、動物を安楽死させ、子宮及び卵巣を除去して体重を測定した。1 グループ当たり 2 動物からの子宮及び卵巣を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定し、パラフィン包埋を施し、切片化し、H & E (SD Path) について染色した。染色した組織を社内分析し、次いで資格認定された病理学者により読み取らせた。転写分析のために、1 グループ当たり 4 動物からの子宮及び卵巣を液体  $\text{N}_2$  中で急速冷凍し、エストロゲン受容体により調節された遺伝子の選択セットを検査した。

【0356】

実施例 22 : 乳がん臨床治験

40

目的 : この研究の目的は、式 (I)、(II) 若しくは (III) の化合物又はその薬学的に許容される塩のエストロゲン受容体 (Er) 陽性転移性乳がんの一次又は二次治療としての有効性を評価すること、化合物が引き起こし得るあらゆる副作用に関する情報を収集すること、及び化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

【0357】

治療介入 : 患者は、1 日 1 回又は 1 日 2 回、1 - 50 mg / kg の式 (I)、(II) 若しくは (III) の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与される。

【0358】

転帰測定 : 一次転帰測定 : 腫瘍反応及び / 又は疾患コントロール。

【0359】

二次転帰測定 : (a) 副作用 ; (b) 動態学的特性 ; (c) 定義された時点での完全若しくは部分寛解又は安定した疾患を有する患者の割合 ; (d) 進行及び全生存までの時間 ; 及び (e) 臨床反応の予測的バイオマーカー。

【0360】

50

詳細な説明：患者は、1日1回又は2回、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を経口投与される。各投与サイクル前に、あらゆる副作用の身体検査、血液検査及び評価が実施される。治療の効果があるかを決定するために、患者のがんはCTスキャン又はMRIのいずれかで、12週毎に再評価される。この研究への参加は、疾患進行又は許容されない毒性まで続く。

## 【0361】

適格性：18歳以上の女性

## 【0362】

対象基準：浸潤性乳がん、ステージIV疾患；以前に局所療法で治療されていない、RECIPTにより定義された少なくとも一の測定可能標的病変；閉経後の状態；ER陽性乳がん；HER2-陰性乳がん；進行又は転移性疾患のための1回までの以前のホルモン治療；ECOG一般状態0-1；平均余命>12週間；適正な肝臓及び骨髄機能の組織学的又は細胞学的確定診断：AST<2.5×ULN；ビリルビン<1.5×ULN；ANC>1500/μl；血小板数>100000/μl；正常PT及びPTT；以前の照射から少なくとも2週間及び治療関連毒性からの回復。

10

## 【0363】

除外基準：HER2-陽性乳がん；転移性疾患のための以前の化学療法レジメン；脳転移の既往又は存在；併用治験薬療法；以前の骨髄又は幹細胞移植；子宮頸部のin situの治癒的に治療された癌又は非メラノーマ皮膚がんを含まない過去5年内のその他悪性腫瘍の既往；コントロール不良の感染症；活動性の出血又は輸血を要する出血の既往；活動性の心疾患；重篤な内科的又は精神的疾病。

20

## 【0364】

実施例23：子宮内膜癌臨床治験

目的：この研究の目的は、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩の進行又は転移性子宮内膜癌の治療における有効性を評価すること、化合物が引き起こし得るあらゆる副作用に関する情報を収集すること、及び化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

## 【0365】

治療介入：患者は、1日1回又は1日2回、1-50mg/kgの式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与される。

30

## 【0366】

転帰測定：一次転帰測定：腫瘍反応及び/又は疾患コントロール。

二次転帰測定：二次転帰測定：(a)副作用；(b)動態学的特性；(c)定義された時点での完全若しくは部分寛解又は安定した疾患を有する患者の割合；(d)進行及び全生存までの時間；及び(e)臨床反応の予測的バイオマーカー。

## 【0367】

詳細な説明：患者は、1日1回又は2回、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を経口投与される。各投与サイクル前に、あらゆる副作用の身体検査、血液検査及び評価が実施される。治療の効果があるかを決定するために、患者のがんはCTスキャン又はMRIのいずれかで、12週毎に再評価される。この研究への参加は、疾患進行又は許容されない毒性まで続く。

40

## 【0368】

適格性：18歳以上の女性

## 【0369】

対象基準：進行又は転移性子宮内膜癌；以前に局所療法で治療されていない、RECIPTにより定義された少なくとも一の測定可能標的病変；ホルモン受容体陽性子宮内膜癌；ECOG一般状態0-1；平均余命>12週間；適正な肝臓及び骨髄機能の組織学的又は細胞学的確定診断：AST<2.5×ULN；ビリルビン<1.5×ULN；ANC>1500/μl；血小板数>100000/μl；正常PT及びPTT；以前の照射から少なくとも2週間及び以前の手術又は治療関連毒性からの回復。

50

## 【0370】

除外基準：脳転移の既往又は存在；併用治験薬療法；以前の骨髄又は幹細胞移植；子宮頸部の *in situ* の治癒的に治療された癌又は非メラノーマ皮膚がんを含まない過去5年内のその他悪性腫瘍の既往；コントロール不良の感染症；活動性の出血又は輸血を要する出血の既往；活動性の心疾患；重篤な内科的又は精神的疾病。

## 【0371】

実施例24：卵巣がん臨床治験

目的：この研究の目的は、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩の進行卵巣がんの治療における有効性を評価すること、化合物が引き起こし得るあらゆる副作用に関する情報を収集すること、及び化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

10

## 【0372】

治療介入：患者は、1日1回又は1日2回、1-50mg/kgの式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与される。

## 【0373】

転帰測定：一次転帰測定：腫瘍反応及び/又は疾患コントロール。

## 【0374】

二次転帰測定：(a)副作用；(b)動態学的特性；(c)定義された時点での完全若しくは部分寛解又は安定した疾患を有する患者の割合；(d)進行及び全生存までの時間；及び(e)臨床反応の予測的バイオマーカー。

20

## 【0375】

詳細な説明：患者は、1日1回又は2回、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を経口投与される。各投与サイクル前に、あらゆる副作用の身体検査、血液検査及び評価(腫瘍マーカー、例えばCA-125を含む)が実施される。治療の効果があるかを決定するために、患者のがんはCTスキャン又はMRIのいずれかで、12週毎に再評価される。この研究への参加は、疾患進行又は許容されない毒性まで続く。

## 【0376】

適格性：18歳以上の女性

## 【0377】

対象基準：進行卵巣がん；以前に局所療法で治療されていない、RECISTにより定義された少なくとも一の測定可能標的病変；ER陽性卵巣がん；ECOG一般状態0-1；平均余命>12週間；適正な肝臓及び骨髄機能の組織学的又は細胞学的確定診断：AST<2.5xULN；ビリルビン<1.5xULN；ANC>1500/ $\mu$ l；血小板数>100000/ $\mu$ l；正常PT及びPTT；以前の照射から少なくとも2週間及び以前の手術又は治療関連毒性からの回復。

30

## 【0378】

除外基準：脳転移の既往又は存在；併用治験薬療法；以前の骨髄又は幹細胞移植；子宮頸部の *in situ* の治癒的に治療された癌又は非メラノーマ皮膚がんを含まない過去5年内のその他悪性腫瘍の既往；コントロール不良の感染症；活動性の出血又は輸血を要する出血の既往；活動性の心疾患；重篤な内科的又は精神的疾病。

40

## 【0379】

実施例25：ER-陽性NSCLC臨床治験

目的：この研究の目的は、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩の進行又は転移性エストロゲン受容体(ER)陽性転移性非小細胞肺癌(NSCLC)の治療における単剤として又は組合せでの有効性を評価すること、単剤として又は組合せでの化合物が引き起こし得るあらゆる副作用に関する情報を収集すること、及び単剤として又は組合せでの化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

## 【0380】

治療介入：患者は、1日1回又は1日2回、1-50mg/kgの式(I)、(II)

50

若しくは ( I I I ) の化合物又はその薬学的に許容される塩を、単剤として又は組合せで投与される。

【 0 3 8 1 】

転帰測定：一次転帰測定：腫瘍反応及び / 又は疾患コントロール。二次転帰測定：( a ) 副作用；( b ) 動態学的特性；( c ) 定義された時点での完全若しくは部分寛解又は安定した疾患を有する患者の割合；( d ) 進行及び全生存までの時間；及び( e ) 臨床反応の予測的バイオマーカー。

【 0 3 8 2 】

詳細な説明：患者は、1日1回又は2回、式( I )、( I I )若しくは( I I I )の化合物又はその薬学的に許容される塩を、単剤として又は組合せで経口投与される。各投与  
10  
サイクル前に、あらゆる副作用の身体検査、血液検査及び評価が実施される。治療の効果があるかを決定するために、患者のがんはC T スキャン又はM R I のいずれかで、12週毎に再評価される。この研究への参加は、疾患進行又は許容されない毒性まで続く。

【 0 3 8 3 】

適格性：18歳以上の男性及び女性。

【 0 3 8 4 】

対象基準：進行又は転移性E R 陽性N S C L C；以前に局所療法で治療されていない、R E C I S T により定義された少なくとも一の測定可能標的病変；E C O G 一般状態0 - 1；平均余命 > 12週間；適正な肝臓及び骨髄機能の組織学的又は細胞学的確定診断：A S T < 2 . 5 × U L N；ビリルビン < 1 . 5 × U L N；A N C > 1 5 0 0 / μ l；血小板  
20  
数 > 1 0 0 0 0 0 / μ l；正常P T 及びP T T；以前の照射から少なくとも2週間及び以前の手術又は治療関連毒性からの回復。

【 0 3 8 5 】

除外基準：脳転移の既往又は存在；併用治療薬療法；以前の骨髄又は幹細胞移植；子宮頸部の i n s i t u の治療的に治療された癌又は非メラノーマ皮膚がんを含まない過去5年内のその他悪性腫瘍の既往；コントロール不良の感染症；活動性の出血又は輸血を要する出血の既往；活動性の心疾患；重篤な内科的又は精神的疾病。

【 0 3 8 6 】

実施例 2 6：子宮内膜症臨床試験

目的：この研究の目的は、式( I )、( I I )若しくは( I I I )の化合物又はその薬  
30  
学的に許容される塩の症候性 / 重量子宮内膜症を有する患者の治療における単剤として又は組合せでの有効性を評価すること、単剤として又は組合せでの化合物が引き起こし得るあらゆる副作用に関する情報を収集すること、及び単剤として又は組合せでの化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

【 0 3 8 7 】

治療介入：患者は、1日1回又は1日2回、1 - 5 0 m g / k g の式( I )、( I I )若しくは( I I I )の化合物又はその薬学的に許容される塩を、単剤として又は組合せで  
40  
投与される。

【 0 3 8 8 】

転帰測定：この研究の転帰測定は、症状改善及び / 又は鎮痛及び子宮内膜組織の縮小である。

【 0 3 8 9 】

詳細な説明：患者は、1日1回又は2回、式( I )、( I I )若しくは( I I I )の化合物又はその薬学的に許容される塩を、単剤として又は組合せで経口投与される。各投与  
40  
サイクル前に、あらゆる副作用の身体検査、血液検査及び評価が実施される。

【 0 3 9 0 】

適格性：18歳以上の女性

【 0 3 9 1 】

対象基準：症候性子宮内膜症；閉経前又は閉経周辺期の状態；E C O G 一般状態0 - 1；適正な肝臓及び骨髄機能の診断 A S T < 2 . 5 × U L N；ビリルビン < 1 . 5 × U L N  
50

; ANC > 1500 /  $\mu$ l ; 血小板数 > 100000 /  $\mu$ l ; 正常PT及びPTT ; 以前の手術又は治療関連毒性から少なくとも2週間。

【0392】

除外基準：妊娠中又は授乳中；子宮頸部の *in situ* の治癒的に治療された癌又は非メラノーマ皮膚がんを含まない、過去5年内のその他悪性腫瘍の既往；併用治験薬療法；コントロール不良の感染症；活動性の心疾患；重篤な内科的又は精神的疾病。

【0393】

実施例27：子宮平滑筋腫臨床治験

目的：この研究の目的は、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩の症候性子宮平滑筋腫を有する患者の治療における単剤として又は組合せでの有効性を評価すること、単剤として又は組合せでの化合物が引き起こし得るあらゆる副作用に関する情報を収集すること、及び単剤として又は組合せでの化合物の薬物動態学的特性を評価することである。

10

【0394】

治療介入：患者は、1日1回又は1日2回、1 - 50 mg / kg の式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、単剤として又は組合せで投与される。

【0395】

転帰測定：この研究の転帰測定は、症状改善及び/又は鎮痛及び平滑筋腫の縮小である。

20

【0396】

詳細な説明：患者は、1日1回又は2回、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、単剤として又は組合せで経口投与される。各投与サイクル前に、あらゆる副作用の身体検査、血液検査及び評価が実施される。

【0397】

適格性：18歳以上の女性

【0398】

対象基準：症候性子宮平滑筋腫；閉経前又は閉経周辺期の状態；ECOG一般状態0 - 1；適正な肝臓及び骨髄機能の診断AST < 2.5 x ULN；ビリルビン < 1.5 x ULN；ANC > 1500 /  $\mu$ l；血小板数 > 100000 /  $\mu$ l；正常PT及びPTT；以前の手術又は治療関連毒性から少なくとも2週間。

30

【0399】

除外基準：妊娠中又は授乳中；子宮頸部の *in situ* の治癒的に治療された癌又は非メラノーマ皮膚がんを含まない、過去5年内のその他悪性腫瘍の既往；併用治験薬療法；コントロール不良の感染症；活動性の心疾患；重篤な内科的又は精神的疾病。

【0400】

実施例28：非経口薬学的組成物

注射（皮下、静脈内）による投与に適した非経口薬学的組成物を調製するために、式(I)、(II)若しくは(III)の100 mgの水溶性化合物又は薬学的に許容される塩を滅菌水に溶解させ、次いで10 mLの0.9%滅菌生理食塩水と混合した。混合物は注射による投与に適した投与単位形態に包含される。

40

【0401】

別の実施態様において、以下の成分を混合して注射可能な製剤を形成する：1.2 gの式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、2.0 mLの酢酸ナトリウムバッファー溶液（0.4 M）、HCl（1 N）又はNaOH（1 M）（適切なpHになるまで適量）、水（蒸留、滅菌）（20 mLまで適量）。水を除く上の成分の全てを混ぜ合わせ、（必要に応じてわずかに加熱しながら）必要であれば攪拌する。次いで、十分な量の水を添加する。

【0402】

実施例29：経口溶液

50

経口送達のための薬学的組成物を調製するために、20% プロピレングリコール水溶液を調製する。これに、十分な量の式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を添加し、20mg/mL溶液を得る。

【0403】

実施例30：経口カプセル

経口送達のための薬学的組成物の調製のために、10 - 1500mgの式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩がデンプンと混合される。混合物は、硬質ゼラチンカプセル等の経口投与単位に包含され、それは経口投与に適している。

【0404】

別の実施態様において、10 - 1500mgの式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、サイズ4カプセル又はサイズ1カプセル(ヒプロメロス又は硬質ゼラチン)に入れられ、カプセルは閉じられる。

【0405】

実施例31：経口錠剤

錠剤は、48重量%の式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、45重量%の微結晶性セルロース、5重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び2重量%のステアリン酸マグネシウムを混合することにより調製される。錠剤は直接圧縮により調製される。圧縮された錠剤の総重量は250 - 500mgに維持される。

【0406】

実施例32：局所ゲル組成物

薬学的な局所ゲル組成物を調整するために、式(I)、(II)若しくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩がヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル及び精製アルコールUSPと混合される。得られたゲル混合物は、次いで管等の容器に包含され、これは局所投与に適している。

【0407】

本明細書に記載される実施例及び実施態様は例示のみを目的としており、様々な修正又は変更が当業者に示唆され、本出願及び特許請求の意図及び範囲に含まれる。

10

20

30

---

フロントページの続き

2. T W E E N

(72)発明者 ゴヴェク, スティーヴン ピー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9, サンディエゴ, ビア サンティラーナ 1 3  
2 1 6

(72)発明者 スミス, ニコラス ディー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 9, サンディエゴ, ベリル ストリート 1 2 0  
4

(72)発明者 ハーガー, ジェフリー エイチ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サンディエゴ, ベンチリー ロード 1 3 3  
8 1

(72)発明者 チャウ マネヴァル, エドナ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 1 4, デル マー, トーリー パインズ テラス  
2 3 8

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC79 DD02 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC02 GA02 GA07 GA13 GA14 GA16 MA01  
MA04 MA16 MA17 MA21 MA22 MA23 MA28 MA35 MA37 MA52  
MA56 MA66 NA14 ZB26 ZC11 ZC42

【外国語明細書】  
2019142871000001.pdf