

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 19 年 5 月 10 日 (2007.5.10)

【公表番号】特表 2002-542162 (P2002-542162A)

【公表日】平成 14 年 12 月 10 日 (2002.12.10)

【出願番号】特願 2000-611546 (P2000-611546)

【国際特許分類】

C 07 J	41/00	(2006.01)
A 61 K	31/573	(2006.01)
A 61 K	31/575	(2006.01)
A 61 P	1/00	(2006.01)
A 61 P	1/04	(2006.01)
A 61 P	9/02	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	9/12	(2006.01)
A 61 P	11/06	(2006.01)
A 61 P	13/10	(2006.01)
A 61 P	15/10	(2006.01)
A 61 P	17/04	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	25/18	(2006.01)
A 61 P	25/28	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	31/12	(2006.01)
A 61 P	37/06	(2006.01)

【F I】

C 07 J	41/00	
A 61 K	31/573	
A 61 K	31/575	
A 61 P	1/00	
A 61 P	1/04	
A 61 P	9/02	
A 61 P	9/10	
A 61 P	9/10	1 0 1
A 61 P	9/12	
A 61 P	11/06	
A 61 P	13/10	
A 61 P	15/10	
A 61 P	17/04	
A 61 P	19/02	
A 61 P	25/18	
A 61 P	25/28	
A 61 P	29/00	
A 61 P	31/12	
A 61 P	37/06	

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 3 月 5 日 (2007.3.5)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

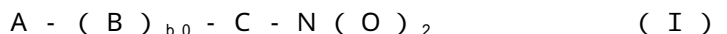
【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I) を有するステロイド化合物又はその塩：



[式中、

$b0 = 1$

$A = R -$ 、 R は以下で定義されるステロイド医薬の基であり、

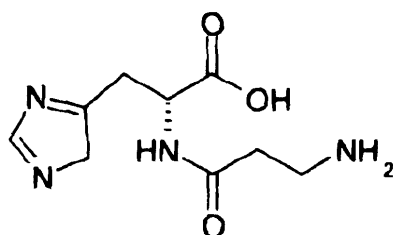
$B = -T_B - X_2 - T_{B1} -$ 、ここで

T_B と T_{B1} は同じか異なって、 (CO) 、 O 、 S 、 NH から選択でき；

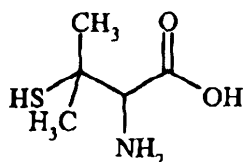
X_2 は、式 $Z - T_B - X_2 - T_{B1} - Z'$ (式中、 Z 及び Z' は独立して H 又は OH である) を有し、

- アミノ酸： L -カルノシン (式 CI)、ペニシルアミン (式 CV)、 N -アセチル-ペニシルアミン (式 CVI)、システイン (式 $CVII$)、 N -アセチル-システイン (式 $CVIII$)：

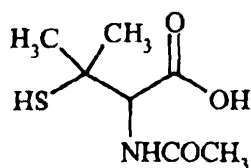
【化1】



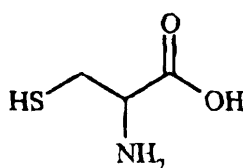
(CI)



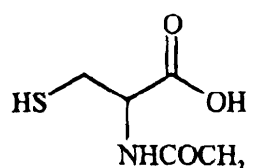
(CV)



(CVI)



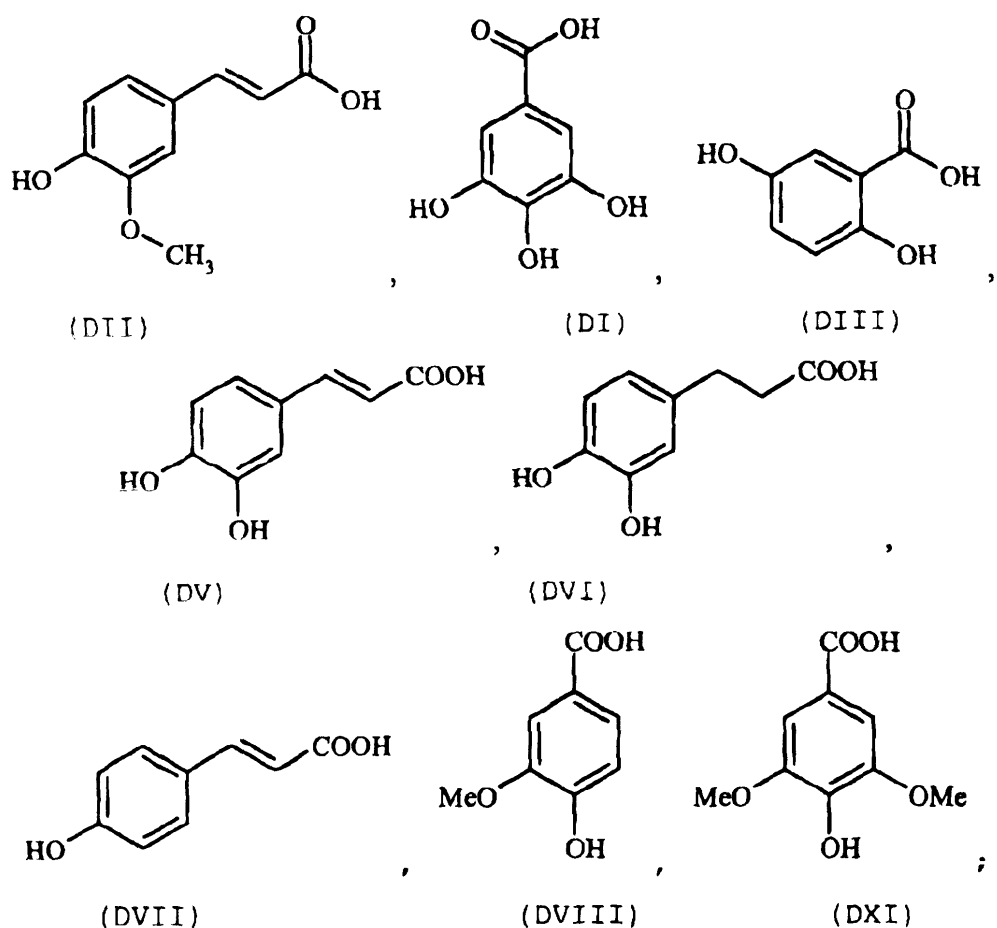
(CVII)



(CVIII)

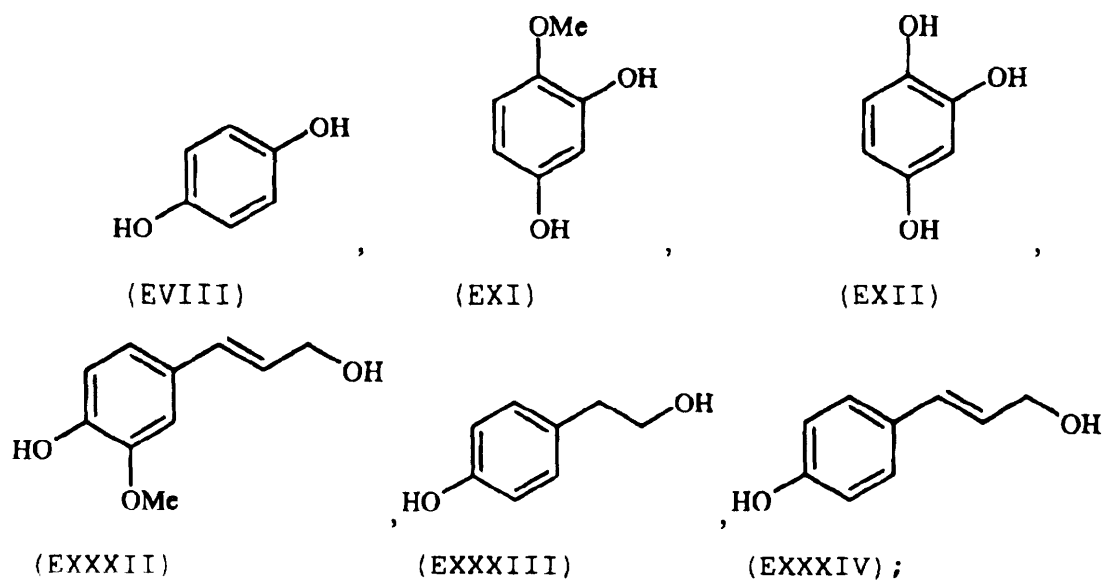
- ヒドロキシ酸：没食子酸 (式 DI)、フェルラ酸 (式 $DI I$)、ゲンチジン酸 (式 $DI I I$)、カフェイン酸 (式 DV)、ヒドロカフェイン酸 (式 $DV I$)、 p -クマル酸 (式 $DV I I$)、バニリン酸 (式 $DV I I I$)、シリンジ酸 (式 $DX I$)

【化2】



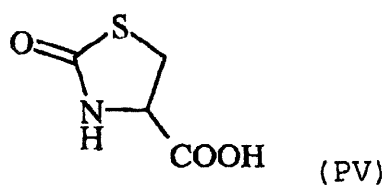
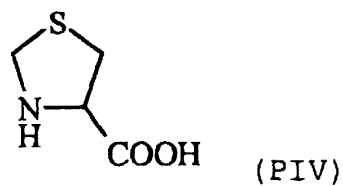
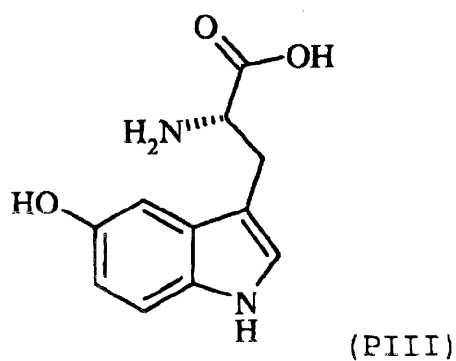
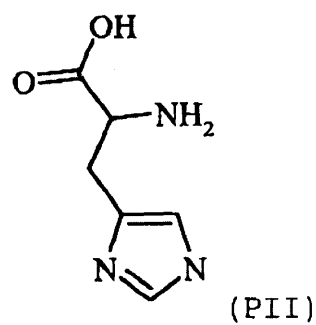
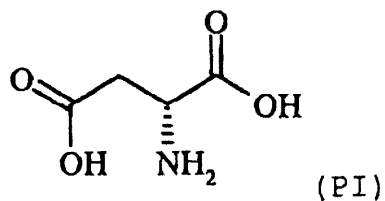
- 芳香族ポリアルコール：ヒドロキノン（E V I I I）、メトキシヒドロキノン（E X I）、ヒドロキシヒドロキノン（E X I I）、コニフェリルアルコール（E X X X I I）、4 - ヒドロキシフェネチルアルコール（E X X X I I I）、p - クマルアルコール（E X X X I V）：

【化 3】



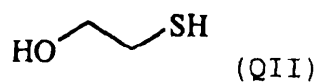
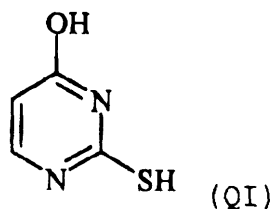
- アミノ酸：アスパラギン酸（P I）、ヒスチジン（P I I）、5 - ヒドロキシトリプトファン（P I I I）、4 - チアゾリジンカルボン酸（P I V）、2 - オキソ - 4 - チアゾリジンカルボン酸（P V）：

【化 4】



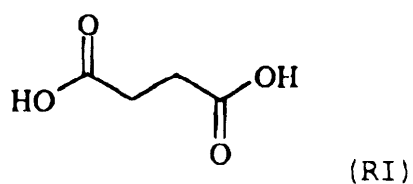
- モノアルコール又はチオール：2 - チオウラシル (Q I)、2 - メルカプトエタノール (Q I I)：

【化 5】



- コハク酸 (R I)

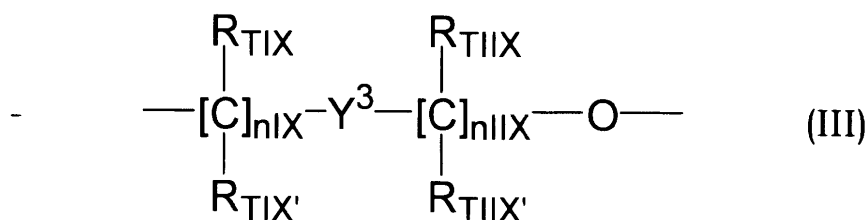
【化 6】



から選択される B の対応する前駆体における二価の橋架け基であり；
C は二価の - T_c - Y - 基、ここで
T_c は、(C O)、O、S、NH であり；

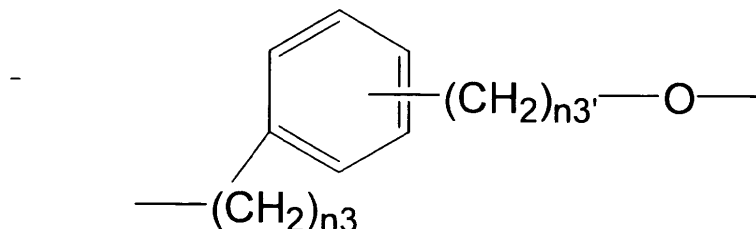
Y は

【化 7】

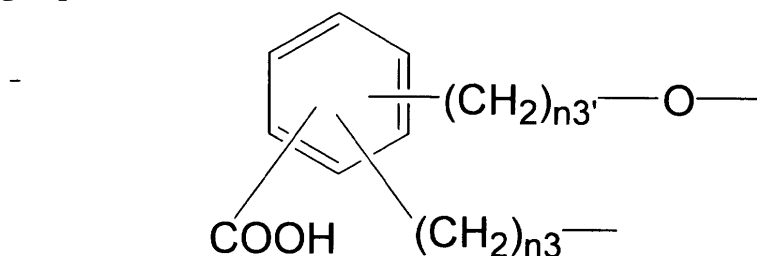
式中、 $n\text{IX}$ は 0 ~ 3 の整数であり； $n\text{IIX}$ は 1 ~ 3 の整数であり； R_{TIX} 、 $\text{R}_{\text{TIX}'}$ 、 R_{TIIIX} 、 $\text{R}_{\text{TIIIX}'}$ は、互いに同一か異なって、H 又は線状もしくは分岐状の $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり； Y^3 は、少なくとも 1 つの窒素原子を含む飽和、不飽和もしくは芳香族の複素環式環で、環は 5 又は 6 原子を有する又は Y は以下から選択される Y_0 であり

- アルキレンオキシ基 $\text{R}'\text{O}$ 、ここで R' は線状又は可能である場合に分岐状 $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ アルキル、又は 5 ~ 7 炭素原子を有するシクロアルキレンであり、シクロアルキレン環において 1 以上の炭素原子がヘテロ原子で置換されることができ、環は、 R' 型の側鎖を有していてもよく、 R' は上記のように定義される；又は

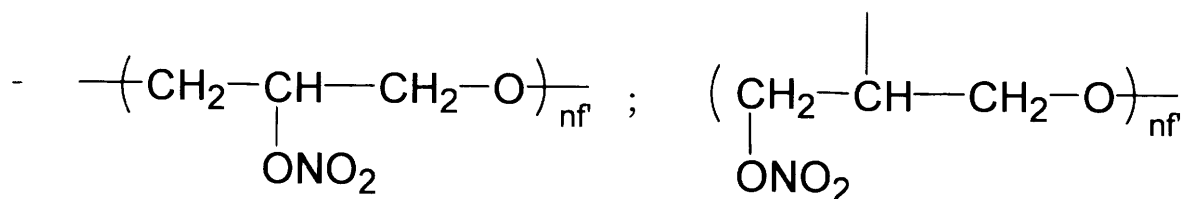
【化 8】

($n3$ は 0 ~ 3 の整数、 $n3'$ は 1 ~ 3 の整数である) ；

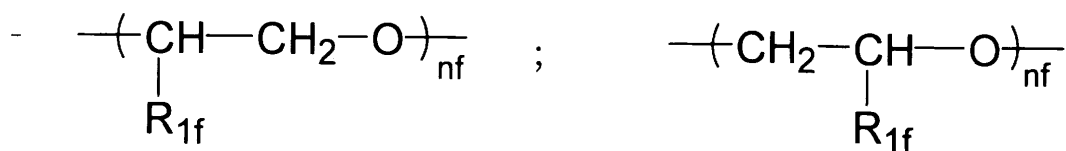
【化 9】

($n3$ 及び $n3'$ は上記意味を有する) ；

【化 10】

(nf' は 1 ~ 6 の整数である) ；

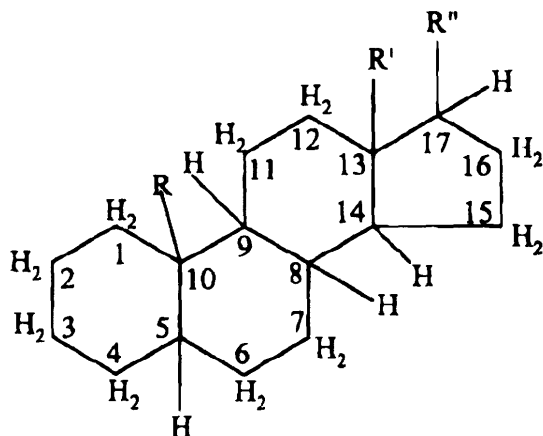
【化 11】



($\text{R}_{1f} = \text{H}$ 、 CH_3 及び n_f は 1 ~ 6 の整数である) ;

R は、以下の構造 :

【化 1 2】

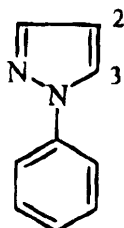


を有し (一般式に記載された CH 基の水素又は CH_2 基の 2 つの水素の代わりに、以下の置換基が存在しうる :

位置 1 - 2 において : 二重結合であることができる ;

位置 2 - 3 において : 下記

【化 1 3】



であることができる ;

位置 2 において : Cl 、 Br であることができる ;

位置 3 において : CO 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ 、 OH であることができる ;

位置 3 - 4 において : 二重結合であることができる ;

位置 4 - 5 において : 二重結合であることができる ;

位置 5 - 6 において : 二重結合であることができる ;

位置 5 - 10 において : 二重結合であることができる ;

位置 6 において : Cl 、 F 、 CH_3 、 $-\text{CHO}$ であることができる ;

位置 7 において : Cl 、 OH であることができる ;

位置 9 において : Cl 、 F であることができる ;

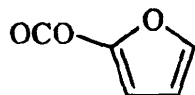
位置 11 において : OH 、 CO 、 Cl 、 CH_3 であることができる ;

位置 16 において : CH_3 、 OH 、 $=\text{CH}_2$ であることができる ;

位置 17 において : OH 、 CH_3 、 $\text{OCO}(\text{O})_{ua}(\text{CH}_2)_{va}\text{CH}_3$ 、 $\text{C}=\text{CH}$ 、又

は

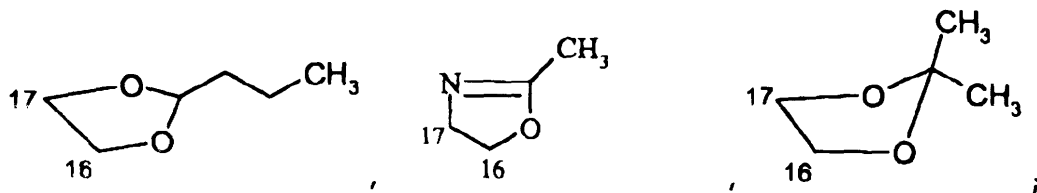
【化 1 4】



(u a は 0 又は 1 に等しい整数、 v a は 0 ~ 4 の整数である)

位置 16 - 17 において：以下の基：

【化 15】



であることができ；

R と R' は、互いに同一又は異なって、水素又は、1 ~ 4 の炭素原子の線状又は分岐状アルキルであり、好ましくは $R = R' = \text{CH}_3$ であり；

R'' は $-(\text{CO}-\text{L})_{t_1}-(\text{L})_{t_2}-(\text{X}_0^1)_{t_1}-$

(t、t₁ と t₂ は互いに同一又は異なって 0 又は 1 に等しい整数であり、t = 0 の際 t₂ = 1、t = 1 の際 t₂ = 0、A が -OH 基を含まない場合 t と t₁ 又は t₂ と t₁ は同時に 0 に等しくならない；

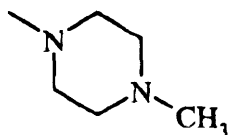
二価の橋架け基 L は：

$(\text{CR}_4\text{R}_5)_{n_a}(\text{O})_{n_b}(\text{CR}_4\text{R}_5)_{n'_a}(\text{CO})_{n'_b}(\text{O})_{n''_b}(\text{CO})_{n'''_b}(\text{CR}_4\text{R}_5)_{n''_a}$

(n_a、n'_a と n''_a は互いに同一又は異なって 0 ~ 6、好ましくは 1 ~ 3 の整数；n_b、n'_b、n''_b と n'''_b は互いに同一又は異なって 0 又は 1 に等しい整数；R₄ と R₅ は互いに同一又は異なって、H、1 ~ 5、好ましくは 1 ~ 3 の炭素原子の線状又は分岐状アルキルから選択される) から選択され；

X₀¹ は上記定義した X であるが、R_{1c} は 1 ~ 10 の炭素原子の線状又は分岐状アルキル、又は X₂¹ (X₂¹ は OH、CH₃、Cl、N(-CH₂-CH₃)₂、SCH₂F、SH 又は

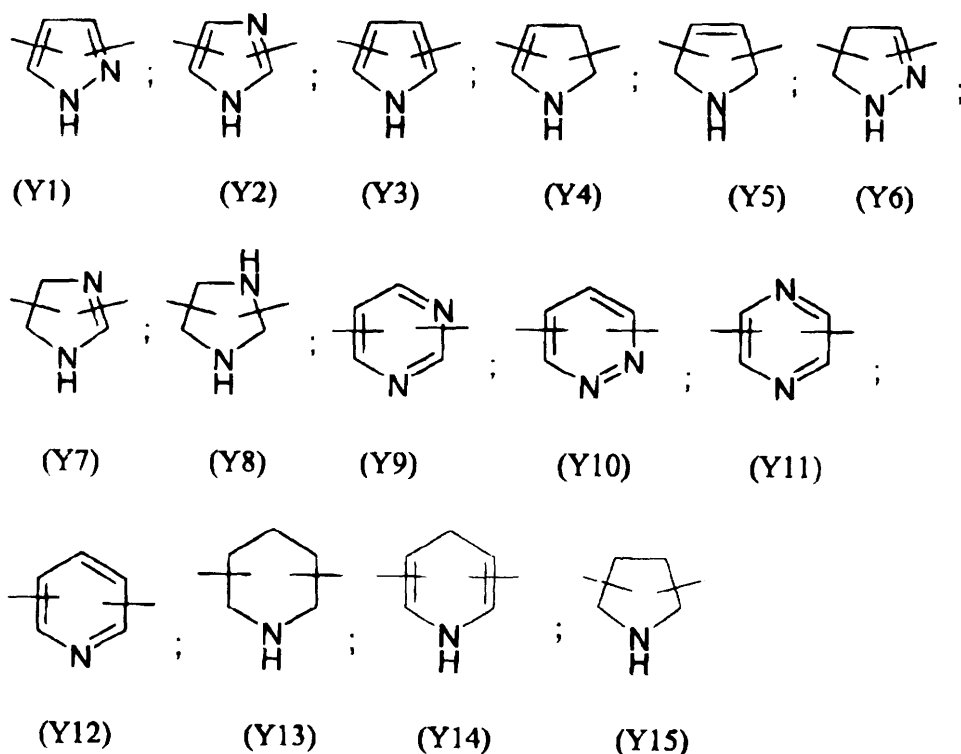
【化 16】



) に等しい) 1。

【請求項 2】 式 (I I I) において、Y³ が

【化 17】



から選択される請求項 1 による化合物。

【請求項 3】 Y^3 が位置 2 と 6 で置換された Y 1 2 (ピリジル) である請求項 2 による化合物。

【請求項 4】 前駆体ステロイドにおいて、 $R'' = -CO-CH_2O-$ 、 $-CH(C H_3)-CH_2-CH_2-CO-$ である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項による化合物。

【請求項 5】 前駆体ステロイドにおいて、ヒドロキシル官能基が位置 3 及び / 又は位置 11 にあり、及び / 又は R'' の末端位置にヒドロキシル又はカルボキシル官能基を有する請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項による化合物。

【請求項 6】 前駆体ステロイドが、ブデソニド、ヒドロコルチゾン、アルクロメタゾン、アルゲストン、ベクロメタゾン、ベータメタゾン、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレデノール、コルチゾン、コルチコステロン、デフラザコルト、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレデネート、フラザコルト、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、ブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルベロロン、酢酸フルプレデニデン、フルプレドニソロン、フルランドレノリド、ホルモコルタール、ハルシノニド、ハロベタゾール、プロピオネート、ハロメタゾン、酢酸ハロプレドン、ヒドロコルタメート、ロテプレデノール、エタボネート、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、フロエート、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾロン 25 - ジエチルアミノアセテート、プレドニゾロン ナトリウムフォスフェート、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキシロン、トリウムシノロン、酢酸トリウムシノロン、21 - アセトキシプレグネノロン、コルチバゾール、アムシノニド、フルチカゾン、プロピオネート、マチプレドン、チクソコルトール、トリウムシノロン、ヘキサセトニド、ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、ミタトリエンジオール、モキセストロール、エテニルエストラジオール、エストラジオール、メストラノールから選択される請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項による化合物。

【請求項 7】 Y が、線状又は分岐状の $C_1 \sim C_6$ アルキレンオキシ基である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】 前駆体ステロイドが、ウルソデオキシコール酸又はケノデオキシコール酸である請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】 3 - [4 - [(3 , 5 , 7) - 3 , 7 - ジヒドロキシコラン - 2 4 - オイルオキシ] - 3 - メトキシフェニル] - 2 - プロペン酸 4 - ニトロキシブチルエステル ; 又は
3 - [4 - [(3 , 5 , 7) - 3 , 7 - ジヒドロキシコラン - 2 4 - オイルオキシ] - 3 - メトキシフェニル] - 2 - プロペン酸 4 - ニトロキシブチルエステル
である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項による化合物又はそれらの塩と賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 11】 酸化ストレス及び / 又は内皮機能不全に関連する疾患の治療のために用いられる請求項 10 に記載の医薬組成物。