

【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22年4月22日 (2010.4.22)

【公表番号】特表2005-533807(P2005-533807A)

【公表日】平成17年11月10日 (2005.11.10)

【年通号数】公開・登録公報2005-044

【出願番号】特願2004-515868(P2004-515868)

【国際特許分類】

C 07 J 9/00 (2006.01)

A 61 K 31/575 (2006.01)

A 61 K 31/661 (2006.01)

A 61 P 3/04 (2006.01)

A 61 P 3/06 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 5/46 (2006.01)

A 61 P 9/12 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 J 41/00 (2006.01)

C 07 J 51/00 (2006.01)

【F I】

C 07 J 9/00

A 61 K 31/575

A 61 K 31/661

A 61 P 3/04

A 61 P 3/06

A 61 P 3/10

A 61 P 5/46

A 61 P 9/12

A 61 P 43/00 1 2 3

C 07 J 41/00 C S P

C 07 J 51/00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年3月5日 (2010.3.5)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

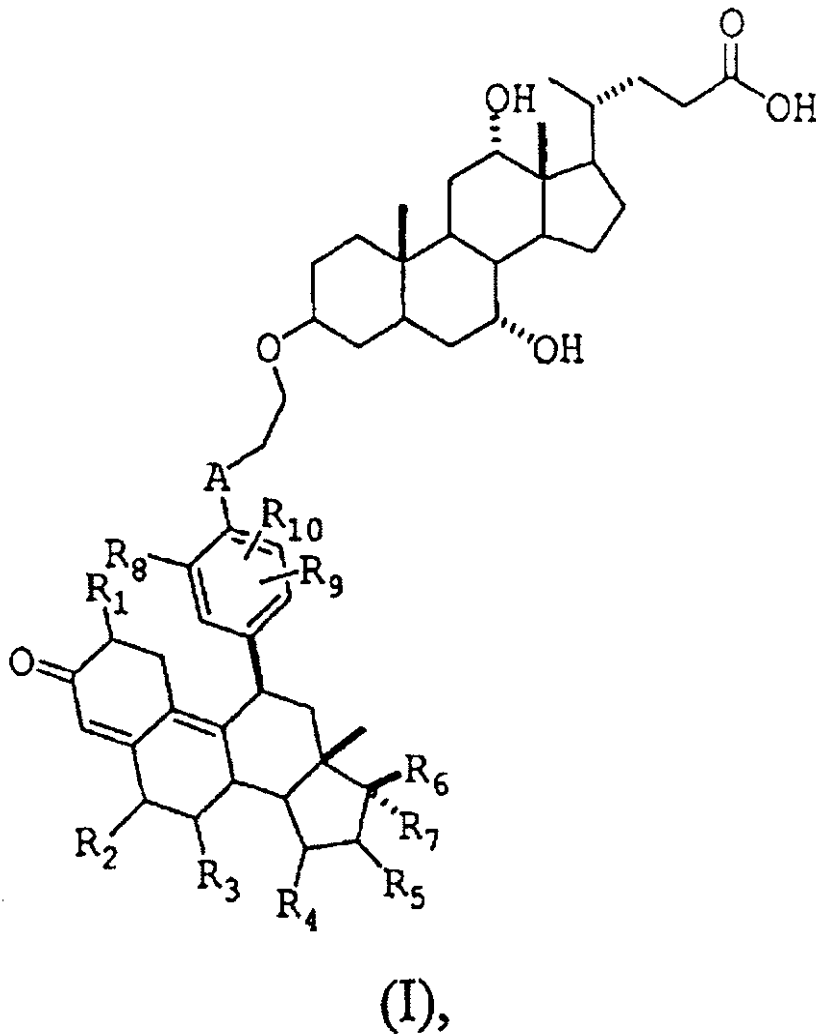
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物；

【化 1】



又はその薬剤学的に許容される塩もしくはそれらのプロドラッグ。

ここにおいて、

A は、 $-O-$ 又は $-NR_A$ からなる群から選ばれるいずれか 1 種、ここで R_A は、水素及びアルキル基からなる群から選ばれるいずれか 1 種；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、それぞれ、水素、炭素数 1 ~ 6 ($C_1 - C_6$) のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれるいずれか 1 種；及び、

R_8 、 R_9 及び R_{10} は、それぞれ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、及び、 $-NR_B R_C$ から選ばれるいずれか 1 種であって、 R_B および R_C は、それぞれ水素およびアルキルからなる群から選ばれるいずれか 1 種。

【請求項 2】

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は水素であり、 R_5 は水素及びアルキルからなる群から選ばれたいずれか 1 種である請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は水素であり、 R_5 は水素及びアルキル基からなる群から選ばれたいずれか 1 種、 R_6 は OH、 R_7 はアルキンである請求項 1 の化合物。

【請求項 4】

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は水素であり、 R_5 は水素及びアルキルからなる群から選ばれたいずれか 1 種、 R_6 は OH、 R_7 は $-C(C)CH_3$ である請求項 1 の化合物。

【請求項 5】

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は水素であり、 R_5 は水素及びアルキルからなる群から選ばれたいずれか 1 種、 R_6 は OH、 R_7 は $-C(C)CH_3$ 、A は $-NCH_3$ である請求項 1 の化合物。

【請求項 6】

(3, 5, 7, 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - { 2 - [{ 4 - [(1, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロブ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル] フェニル } (メチル) アミノ] エトキシ } - 24 - コラン酸

((3, 5, 7, 12) - 7, 12 - Dihydroxy - 3 - { 2 - [{ 4 - [(11, 17) - 17 - hydroxy - 3 - oxo - 17 - prop - 1 - ynylestro - 4, 9 - dien - 11 - yl] phenyl } (methyl) amino] ethoxy } cholan - 24 - oic acid) ;

(3, 5, 7, 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - { 2 - [{ 4 - [(1, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロブ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル] - 2 - フルオロフェニル } (メチル) アミノ] エトキシ } - 24 - コラン酸 ((3, 5, 7, 12) - 7, 12 - Dihydroxy - 3 - { 2 - [{ 4 - [(11, 17) - 17 - hydroxy - 3 - oxo - 17 - prop - 1 - ynylestro - 4, 9 - dien - 11 - yl] - 2 - fluorophenyl } (methyl) amino] ethoxy } cholan - 24 - oic acid) ; 及び

(3, 5, 7, 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - { 2 - [{ 4 - [(1, 16, 17) - 17 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - プロブ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル] フェニル } (メチル) アミノ] エトキシ } - 24 - コラン酸

((3, 5, 7, 12) - 7, 12 - Dihydroxy - 3 - { 2 - [{ 4 - [(11, 16, 17) - 17 - hydroxy - 16 - methyl - 3 - oxo - 17 - prop - 1 - ynylestro - 4, 9 - dien - 11 - yl] phenyl } (methyl) amino] ethoxy } cholan - 24 - oic acid)

からなる群から選ばれる請求項 5 の化合物。

【請求項 7】

R_6 は OH、 R_7 は $-C(C)CH_3$ 、A は $-O-$ である請求項 1 の化合物。

【請求項 8】

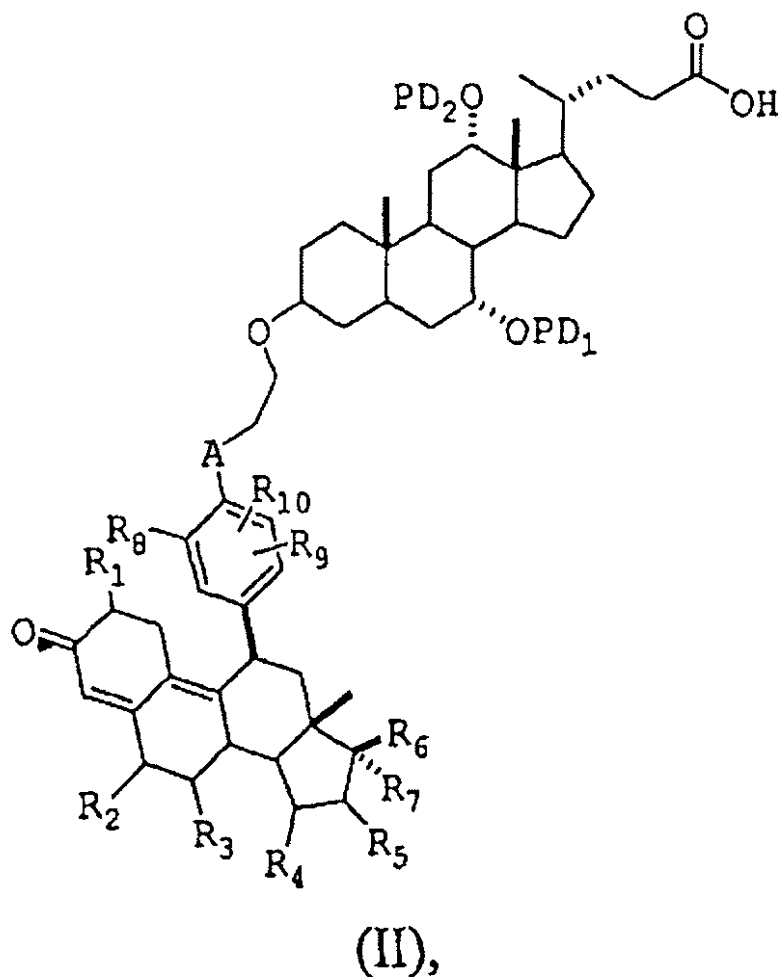
(3, 7, 12) - 7, 12 - ジヒドロキシ - 3 - (2 - (4 - ((11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロブ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) エトキシ) 24 コラン酸 ((3, 7, 12) - 7, 12 - dihydroxy - 3 - (2 - (4 - ((11, 17) - 17 - hydroxy - 3 - oxo - 17 - prop - 1 - ynylestro - 4, 9 - dien - 11 - yl) - 2 - methylphenoxy)

ethoxy)cholan - 24 - oic acid) である請求項 7 の化合物。

【請求項 9】

式 II の化合物、

【化 2】



またはその薬剤学的に許容される塩。

ここにおいて、

A は - O - 又は - N R_A からなる群から選ばれるいずれか 1 種、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ および R₇ は、それぞれ、水素、炭素数 1 ~ 6 (C₁ - C₆) のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれるいずれか 1 種；及び、

R₈、R₉、R₁₀ は、それぞれ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、及び、- N R_B R_C から選ばれるいずれか 1 種であって、

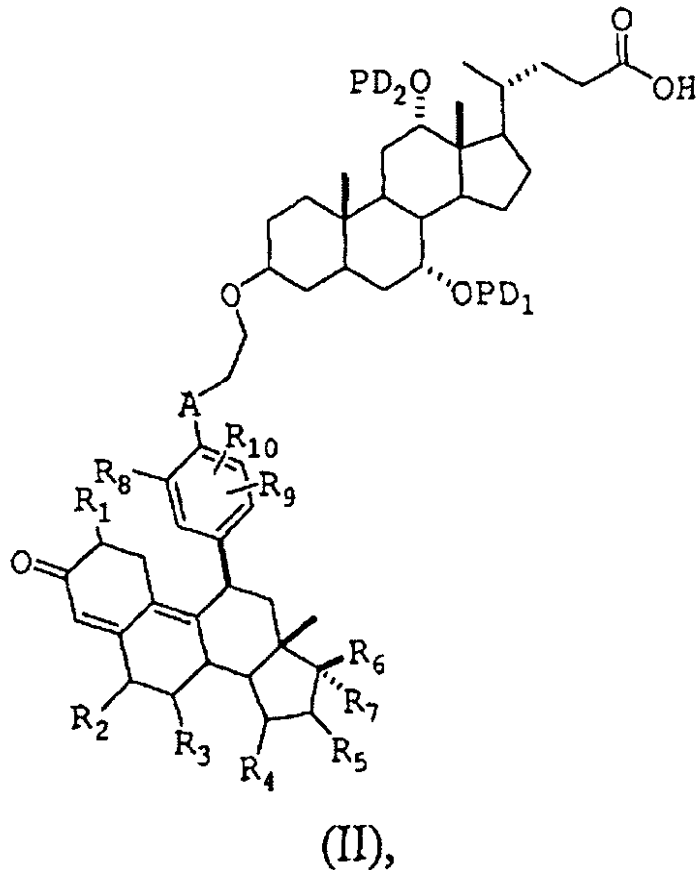
R_A は水素及びアルキルからなる群から選ばれるいずれか 1 種、

R_B および R_C は、それぞれ水素およびアルキルからなる群から選ばれるいずれか 1 種であって、PD₁ 及び PD₂ のうち 1 又はそれ以上は、生体内において解離されている。

【請求項 10】

式 II の化合物、

【化 3】



またはその薬剤学的に許容される塩、

ここにおいて、

A は - O - 又は - N R_A からなる群から選ばれるいずれか 1 種、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 及び R₇ は、それぞれ、水素、炭素数 1 ~ 6 (C₁ - C₆) のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、アルコシアルキル、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれるいずれか 1 種；

及び、

R₈、R₉、R₁₀ は、それぞれ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、及び、- N R_B R_C から選ばれるいずれか 1 種であって、

R_A は 水素及びアルキル基からなる群から選ばれるいずれか 1 種、

R_B および R_C は、それぞれ水素およびアルキルからなる群から選ばれるいずれか 1 種であって、PD₁ 及び PD₂ のうち 1 又はそれ以上は、消化管において生体内で解離されている部分がある。

【請求項 11】

R₁、R₂、R₃、R₄、R₈、R₉ 及び R₁₀ は水素であり、R₅ は水素及びアルキルからなる群から選ばれたいずれか 1 種、R₆ は OH、R₇ は - C ≡ C - CH₃ である請求項 10 の化合物。

【請求項 12】

(3, 5, 7, 12) - 7 - [(2 - アンモニオエトキシ)カルボニルオキシ] - 12 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [{4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロプ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} - 24 - コラン酸

(3, 5, 7, 12) - 7 - [(2-ammonioethoxy)carbonyloxy] - 12-hydroxy-3-{2-[(11, 17) - 17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino

ethoxy}cholan-24-oic acid);

(3, 5, 7, 12) - 7 - [(3 - アンモニオプロポキシ)カルボニルオキシ] - 12 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [{4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロブ - 1 - イニルエストラ 4, 9 - ジエン - 11 - イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} 24 コラン酸 (3, 5, 7, 12) - 7 - [(3-ammonioproxy)carbonyloxy]-12-hydroxy-3-{2-[{4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid);

(3, 5, 7, 12) - 7 - ホスホリルオキシ - 12 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [{4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロブ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} 24 コラン酸 (3, 5, 7, 12) - 7 - Phosphoryloxy-12-hydroxy-3-{2-[{4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid);

(3, 5, 7, 12) - 7 - ホスホリルオキシメトキシ - 12 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [{4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロブ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} 24 コラン酸 (3, 5, 7, 12) - 7 - Phosphoryloxymethoxy-12-hydroxy-3-{2-[{4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid);

(3, 5, 7, 12) - 7 - (4 - アンモニオブタノイルオキシ) - 12 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [{4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロブ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} 24 コラン酸 (3, 5, 7, 12) - 7 - (4-ammoniobutanoyloxy)-12-hydroxy-3-{2-[{4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid);

(3, 5, 7, 12) - 7 - (5 - アンモニオペンタノイルオキシ) - 12 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [{4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロブ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} 24 コラン酸 (3, 5, 7, 12) - 7 - (5-ammoniopentanoyloxy)-12-hydroxy-3-{2-[{4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid); 及び

(3, 5, 7, 12) - 7 - (4 - アンモニオブタノイルオキシメトキシ) - 12 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [{4 - [(11, 17) - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プロブ - 1 - イニルエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル]フェニル}(メチル)アミノ]エトキシ} 24 コラン酸 (3, 5, 7, 12) - 7 - (4-ammoniobutanoyloxymethoxy)-12-hydroxy-3-{2-[{4-[(11, 17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]ethoxy}cholan-24-oic acid)、

からなる群から選ばれる請求項 11 の化合物。

【請求項 13】

臨床的に有効な量の式 I の化合物を投与して、哺乳動物の糖質コルチコイド受容体の作用を選択的に拮抗させる方法。

【請求項 14】

臨床的に有効な量の式 II の化合物を投与して、哺乳動物の糖質コルチコイド受容体の作用を選択的に拮抗させる方法。

【請求項 15】

臨床的に有効な量の式 I の化合物を投与して、哺乳動物の肝臓内糖質コルチコイド受容体の作用を選択的に拮抗させる方法。

【請求項 16】

臨床的に有効な量の式 II の化合物を投与して、哺乳動物の肝臓内糖質コルチコイド受容体の作用を選択的に拮抗させる方法。

【請求項 17】

臨床的に有効な量の式Ⅰの化合物を投与して、哺乳動物の糖尿病、肥満症もしくはX症候群を治療する方法。

【請求項 18】

臨床的に有効な量の式Ⅱの化合物を投与して、哺乳動物の糖尿病、肥満症もしくはX症候群を治療する方法。

【請求項 19】

臨床的に有効な量の式Ⅰの化合物を投与して、哺乳動物の高血糖症、不適切なグルコースクリアランス、高インシュリン血症、高脂血症、肥満性高血圧または肝糖質コルチコイド高レベル症を治療する方法。

【請求項 20】

臨床的に有効な量の式Ⅱの化合物を投与して、高血糖、不適切なグルコースクリアランス、高インシュリン血症、高脂血症、肥満性高血圧または肝糖質コルチコイド高レベル症を治療する方法。

【請求項 21】

薬剤学的に適した賦形剤と共に臨床的に有効な量の式Ⅰの化合物からなる医薬組成物。

【請求項 22】

薬剤学的に適した賦形剤と共に臨床的に有効な量の式Ⅱの化合物からなる医薬組成物。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

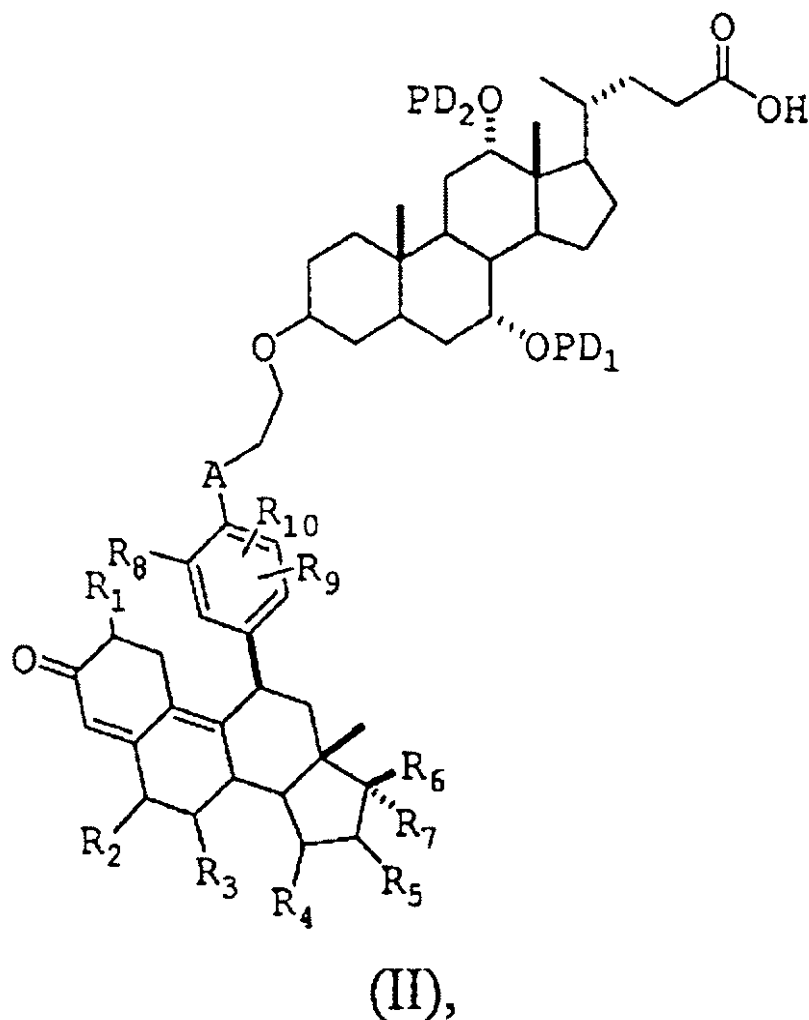
【訂正対象項目名】0018

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0018】

【化 4】



ここにおいて、Aは - O - 又は - NR_A からなる群から選ばれるいずれか1種、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ および R₇ は、それぞれ、水素、炭素数1～6 (C₁ - C₆) のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれるいずれか1種；及び、

R₈、R₉ 及び R₁₀ は、それぞれ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、及び、- NR_B R_C から選ばれるいずれか1種であって、

R_A は、水素及びアルキルからなる群から選ばれるいずれか1種、

R_B および R_C は、それぞれ水素およびアルキルからなる群から選ばれるいずれか1種であって、PD₁ 及び PD₂ のうちの1又はそれ以上は、生体内において解離されている。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

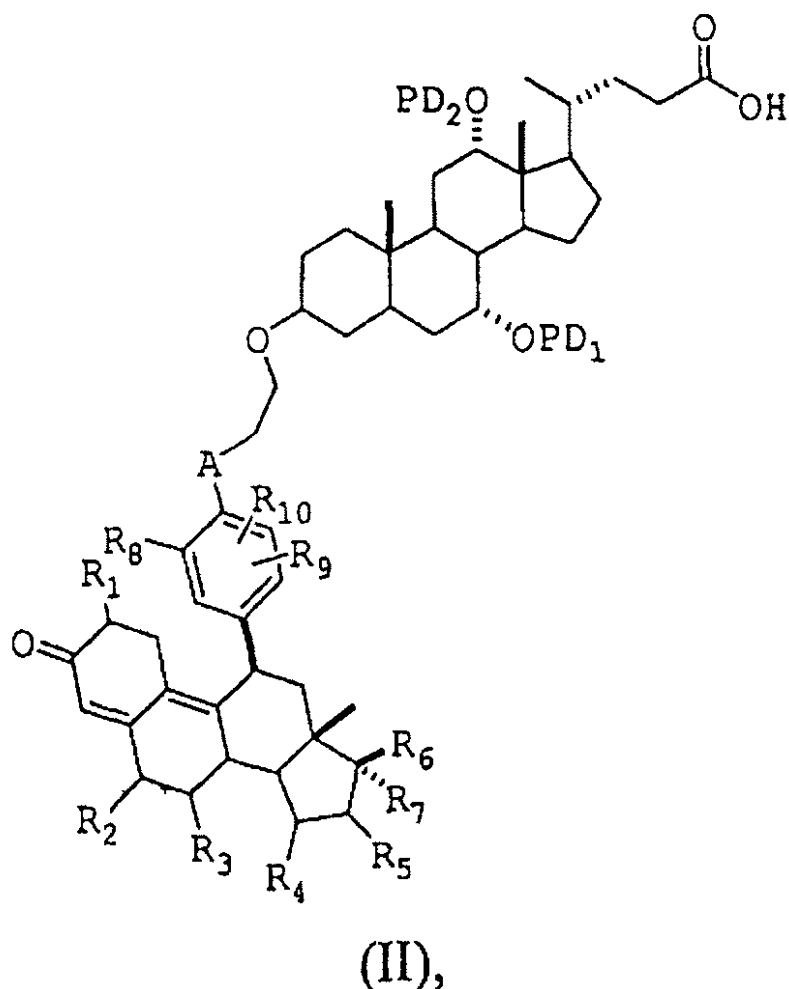
【訂正対象項目名】0020

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0020】

【化 5】



ここで、Aは - O - 又は - N R_A からなる群から選ばれるいずれか 1 種、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 及び R₇ は、それぞれ、水素、炭素数 1 ~ 6 (C₁ - C₆) のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれるいずれか 1 種；及び、

R₈、R₉、R₁₀ は、それぞれ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシキ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、及び、- N R_B R_C から選ばれるいずれか 1 種であって、

R_A は水素及びアルキルからなる群から選ばれるいずれか 1 種、

R_B および R_C は、それぞれ水素およびアルキルからなる群から選ばれるいずれか 1 種であって、PD₁ 及び PD₂ のうち 1 又はそれ以上は、生体内において解離されている。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0024

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0024】

用語「薬剤学的に許容されるプロドラッグ」は、本発明における化合物のプロドラッグであって、種々のイオン形態だけでなく、適切な医学的判断の観点において、好ましくない毒性や刺激、アレルギー反応のようなものを生じることなく、人や下等動物の組織と接触して使用に適切であり、適切なリスク/ベネフィット比に合致し、その目的とする使用に有効なものを意味する。例えば、エステルであるプロドラッグが、J. Pharm. S

ci. 1981、70, 181 - 186に記載のあるAnderson、Taphouseの方法に従って調整されるであろう。リン酸塩であるプロドラッグが、Arzeneim. - Forschung 1972、22、402 - 410に記載のあるKitagawa、Mohri、Kitagawaの方法、J. Med. Chem. 1993、36、2575 - 2577に記載のあるThaisrivongsらの方法によって調整されるであろう。ホスホリルオキシ - メチル - カーボネートやカルバメートが、Pharm. Res. 1993, 10(9)、1350 - 1355に記載のあるSafadi、Oliyai、Stellaによって提案された方法によって調整されるであろう。これらの化合物やアシロキシメチルエーテルやホスホリルオキシメチルエーテルを含む他のプロドラッグが、Bioorg. Med. Chem. Letts. 2003, 13, 1695 - 1698に記載のあるHewawasamらによって概略された戦略によって調整されるであろう。さらに水溶性プロドラッグの例として、J. Controlled Release 69(2000)、369 - 377、Y. Hattori、S. Kawakami、F. Yamashita、とM. Hashidaや、J. Med. Chem. 2000, 43, 440 - 448、R. Sauer、J. Maurinsh、U. Reith、F. Fuller、K - N. Klotz、C. Mullerによって記載されている。これらはいずれも参考としてここに包含されるものである。