

【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

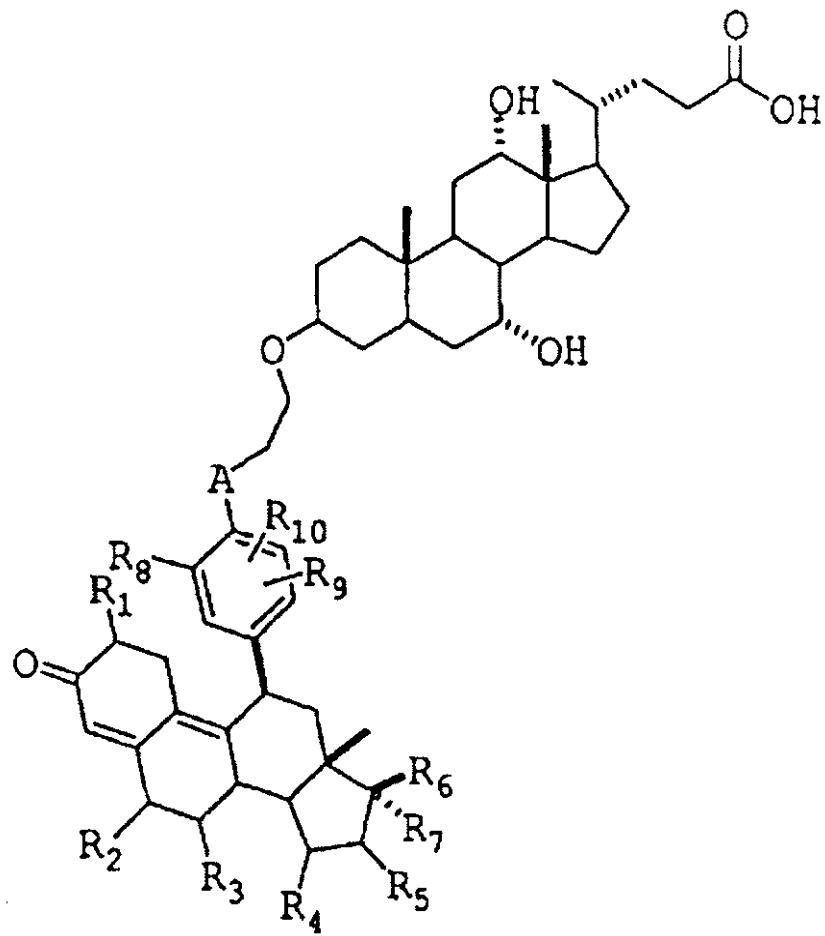
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物；

【化1】



(I),

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<sub>A</sub>からなる群から選ばれるいづれか1種、ここでR<sub>A</sub>は、水素及びアルキル基からなる群から選ばれるいづれか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<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)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づれか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<sub>B</sub>R<sub>C</sub>から選ばれるいづれか1種であって、R<sub>B</sub>およびR<sub>C</sub>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づれか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<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>は水素であり、R<sub>5</sub>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<sub>6</sub>はOH、R<sub>7</sub>は-C(=O)C-CH<sub>3</sub>である請求項1の化合物。

#### 【請求項5】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>は水素であり、R<sub>5</sub>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<sub>6</sub>はOH、R<sub>7</sub>は-C(=O)C-CH<sub>3</sub>、Aは-NCH<sub>3</sub>である請求項1の化合物。

#### 【請求項6】

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

(3,5,7,12)-7,12-Dihydroxy-3-{2-[{4-[(11,16,17)-17-hydroxy-16-methyl-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5の化合物。

#### 【請求項7】

R<sub>6</sub>はOH、R<sub>7</sub>は-C(=O)C-CH<sub>3</sub>、Aは-O-である請求項1の化合物。

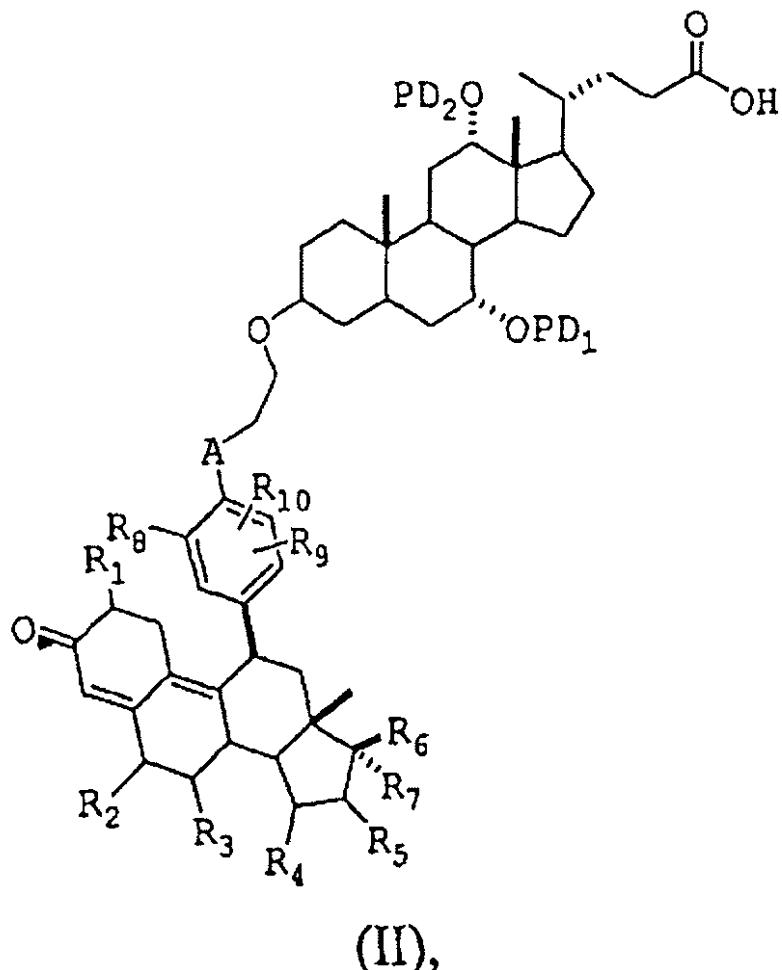
#### 【請求項8】

(3,7,12)-7,12-Dihydroxy-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  
(3,7,12)-7,12-Dihydroxy-3-{2-[{4-[(11,17)-17-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-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-NR<sub>A</sub>からなる群から選ばれるいずれか1種、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、それぞれ、水素、炭素数1~6(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)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<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>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<sub>B</sub>R<sub>C</sub>から選ばれるいずれか1種であって、

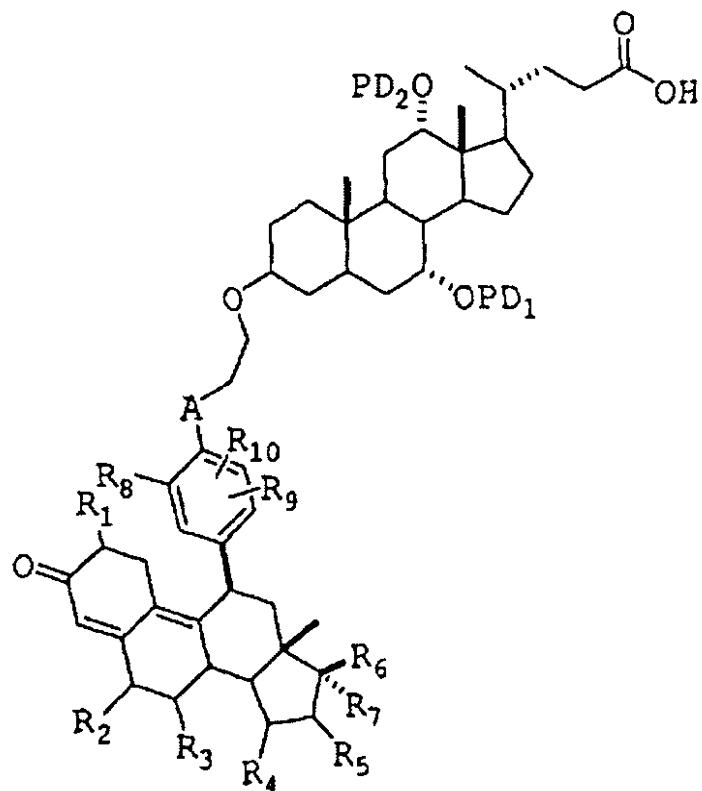
R<sub>A</sub>は水素及びアルキルからなる群から選ばれるいずれか1種、

R<sub>B</sub>およびR<sub>C</sub>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、PD<sub>1</sub>及びPD<sub>2</sub>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】



(II),

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-NR<sub>A</sub>からなる群から選ばれるいずれか1種、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、それぞれ、水素、炭素数1~6(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)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<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>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<sub>B</sub>R<sub>C</sub>から選ばれるいずれか1種であって、R<sub>A</sub>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<sub>B</sub>およびR<sub>C</sub>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、PD<sub>1</sub>及びPD<sub>2</sub>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】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は水素であり、R<sub>8</sub>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<sub>9</sub>はOH、R<sub>10</sub>は-C(=O)CH<sub>3</sub>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-hydroxy-3-oxo-17-prop-1-ynylestra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(methyl)amino]

[ (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-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-[{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-[ (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-ammoniopropoxy)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-オクソ-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

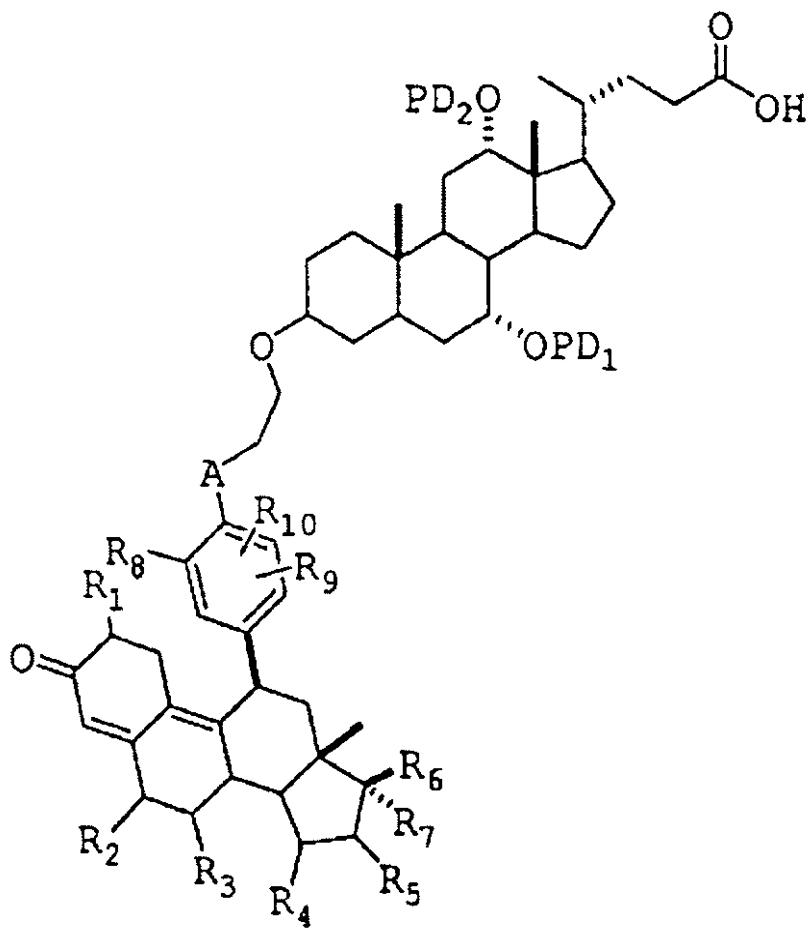
【訂正対象項目名】0018

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0018】

【化4】



ここで、Aは-O-又は-NR<sub>A</sub>からなる群から選ばれるいずれか1種、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、それぞれ、水素、炭素数1～6(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)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<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>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<sub>B</sub>R<sub>C</sub>から選ばれるいずれか1種であって、

R<sub>A</sub>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<sub>B</sub>およびR<sub>C</sub>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、PD<sub>1</sub>及びPD<sub>2</sub>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

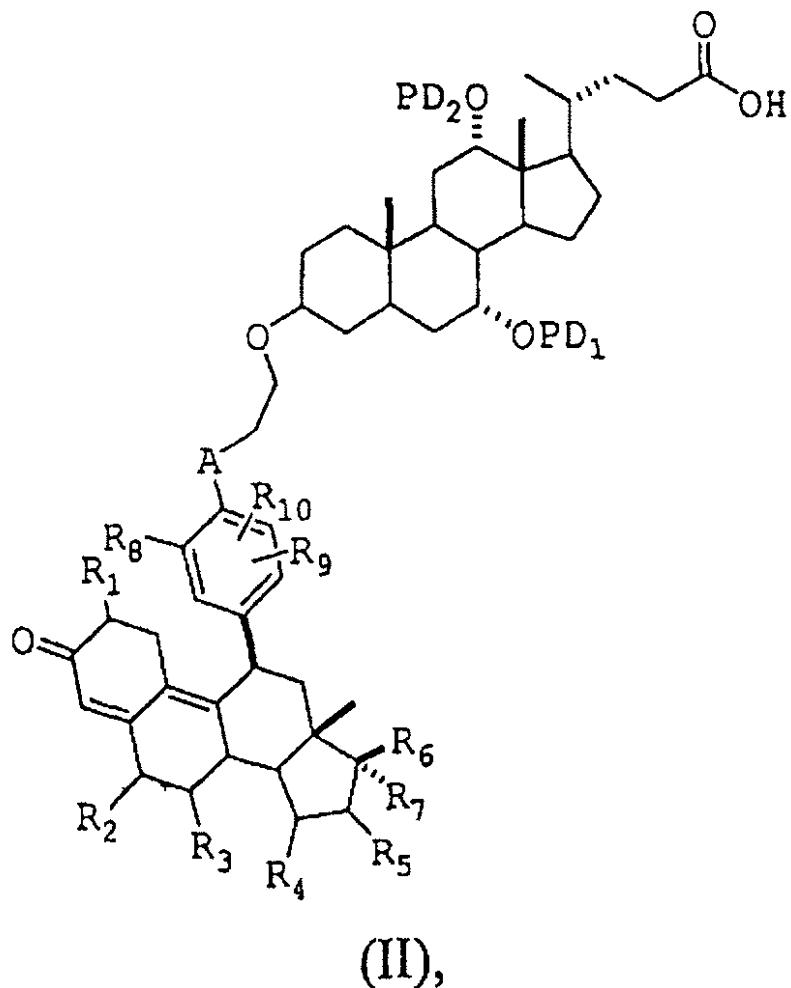
【訂正対象項目名】0020

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0020】

【化5】



ここで、Aは-O-又は-NR<sub>A</sub>からなる群から選ばれるいずれか1種、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、それぞれ、水素、炭素数1～6(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)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<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>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<sub>B</sub>R<sub>C</sub>から選ばれるいずれか1種であって、

R<sub>A</sub>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<sub>B</sub>およびR<sub>C</sub>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、PD<sub>1</sub>及びPD<sub>2</sub>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觸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

c i . 1 9 8 1 、 7 0 , 1 8 1 - 1 8 6 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 、 Olifyai 、 Stellala 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 . Fullie 、 K - N . Klötz 、 C . Müller 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。