

【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 24 年 7 月 19 日 (2012.7.19)

【公表番号】特表 2011-522825 (P2011-522825A)

【公表日】平成 23 年 8 月 4 日 (2011.8.4)

【年通号数】公開・登録公報 2011-031

【出願番号】特願 2011-512613 (P2011-512613)

【国際特許分類】

C 07 J 1/00 (2006.01)

A 61 K 31/565 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07 J 1/00

A 61 K 31/565

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00 1 0 5

【手続補正書】

【提出日】平成 24 年 5 月 30 日 (2012.5.30)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

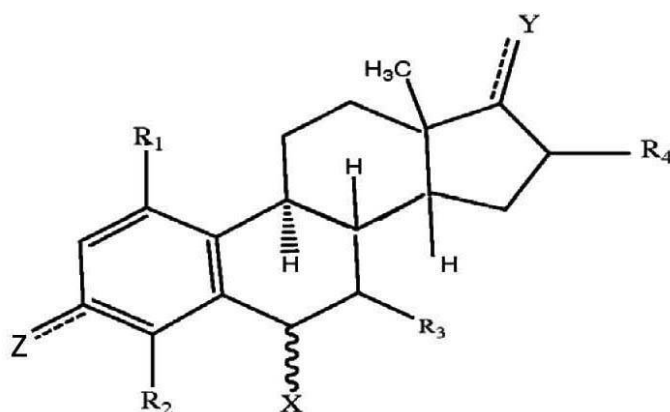
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記構造を有する化合物：

【化 1】



式中、

a. R_1 、 R_2 および Z は、互いに独立して、以下からなる群から選択される：H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、硫酸塩、グルコロニド (glucoronide)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NHCN$ 、 $-CHO$ 、 $-COO$ 塩、 $-OSO_2$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ および $-NHCO(CH_2)_nCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SCN$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-B(OH)_2$ 、 $-NHC(=S)CH_3$ および $-NHNH_2$ ；

b. X は、以下からなる群から選択される： $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、グルコロニド、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COOH$ 、

- CN、- CH₂CN、- NHCN、- CHO、= CHOCH₃、- COO塩、- OSO₂アルキル、- SH、- SCH₃、- CH(CH₂)_nCOOCH₃、- (CH₂)_n-O-CH₃、- CH₂OH、- (CH₂)_n-O-NH₂、- (CH₂)_n-S-NH₂、- NH(CH₂)_nCH₃、NH(CH₂)_nOCH₃、- NH(CH₂)_nCHOH、- COOH、- N(CH₃)₂、(CH₂)_n(NH)CH₂OH、- NHCOOH、- (CH₂)_nNHCOOH、- NO₂、- SCN、- SO₂アルキル、- B(OH)₂、- (CH₂)_nN(CH₃)-SO₂-NH₃、- (CH₂)_nNH-SO₂-NH₂、- NHC(=S)CH₃および- NHNH₂；

c. R₃は、以下からなる群から選択される：H、C₁～C₆アルキル、置換アルキル、ハロゲンおよびハロゲン化アルキル；

d. R₄およびYは互いに独立して、以下からなる群から選択される：O、- OH、- H、- C₁～C₆アルキル、置換アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、硫酸塩、グルコニド、嵩高い基、フェニルまたは置換フェニル基、シクロまたはヘテロシクロ基、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、ピリミジン、- NH₂、- N(CH₂)_nCH₃；リン酸基、ホスフィン酸基、ここでnは整数であり、0～7の任意の数を選び得る、

式中、記号

【化2】



は、3位または17位にケト基を形成し得る単結合または二重結合いずれかを表わし；
記号

【化3】



は、立体化学に関わらず任意の種類の結合を表わし；

並びに、前記化合物の、各エナンチオマー、他の立体化学的異性体、水和物、溶媒和物、互変異性体および製薬上許容され得る塩。

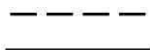
【請求項2】

Xは、- C₁～C₆アルキル、置換アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、グルコニド、- NH₂、- SO₂NH₂、- COOH、- (CH₂)_nSCH₃、- (CH₂)_n-O-CH₃、- (CH₂)_n-O-NH₂、- NH(CH₂)_nCH₃、NH(CH₂)_nOCH₃、- N(CH₃)₂、- (CH₂)_n(NH)CH₂OH、- (CH₂)_nNHCOOH、からなる群から選択され、さらに、R₁およびR₂は独立して、H、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆置換アルキルである、請求項1に記載の化合物、並びに、前記化合物の、各エナンチオマー、他の立体化学的異性体、水和物、溶媒和物、互変異性体および製薬上許容され得る塩。

【請求項3】

R₁およびR₂は独立して、水素またはメチル基であり、

【化4】



は3位および17位の単結合である、請求項2に記載の化合物、並びに、前記化合物の、各エナンチオマー、他の立体化学的異性体、水和物、溶媒和物、互変異性体および製薬上許容され得る塩。

【請求項4】

R₁が水素である、請求項3に記載の化合物、並びに、前記化合物の、各エナンチオマー、他の立体化学的異性体、水和物、溶媒和物、互変異性体および製薬上許容され得る塩。

【請求項5】

XはRまたはS立体異性体の形態である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物

、並びに、前記化合物の、各エナンチオマー、他の立体化学的異性体、水和物、溶媒和物、互変異性体および製薬上許容され得る塩。

【請求項 6】

R_1 、 R_2 および R_3 は独立して、水素、メチルまたはエチル基である、請求項 2 または 5 に記載の化合物、並びに、前記化合物の、各エナンチオマー、他の立体化学的異性体、水和物、溶媒和物、互変異性体および製薬上許容され得る塩。

【請求項 7】

前記記号

【化 5】

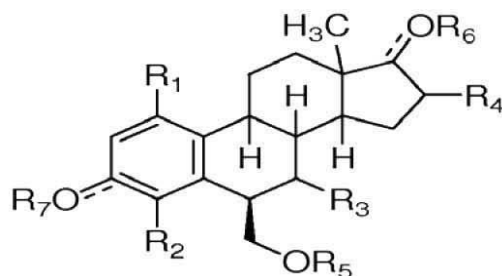


は、 R または S 立体異性体を形成する結合を表わす、請求項 6 に記載の化合物、並びに、前記化合物の、各エナンチオマー、他の立体化学的異性体、水和物、溶媒和物、互変異性体および製薬上許容され得る塩。

【請求項 8】

下記構造を有する化合物：

【化 6】



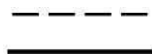
式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 は独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され；

R_5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 置換アルキル、硫酸塩、グルクロニド (glucuronide)、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_2)_n$ 、 $-NH(CH_2)_n-COO$ 塩、 $-NHCHOH$ 、 $-NHCOOH$ 、および $-CH_2NHCOOH$ からなる群から選択され；

R_6 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 置換アルキル、硫酸塩、グルコロニド、嵩高い基、フェニルまたは置換フェニル基、および、シクロまたはヘテロシクロ基、からなる群から選択され；

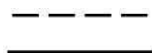
R_7 は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 置換アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、硫酸塩、グルコロニド、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NHCN$ 、 $-CHO$ 、 $-COO$ 塩、 $-NH_2$ 、および $-NHCO(CH_2)_n$ からなる群から選択され；記号

【化 7】



は単結合または二重結合を表わす、ただし、前記記号

【化 8】



が二重結合であり 3 位または 17 位にケト基を形成するときは、 R_7 または R_6 はそれぞれ存在しないものとする。

【請求項 9】

R_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは置換アルキルである請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R_6 および R_7 は独立して、水素およびメチルからなる群から選択される、請求項 8 ま

たは 9 に記載の化合物。

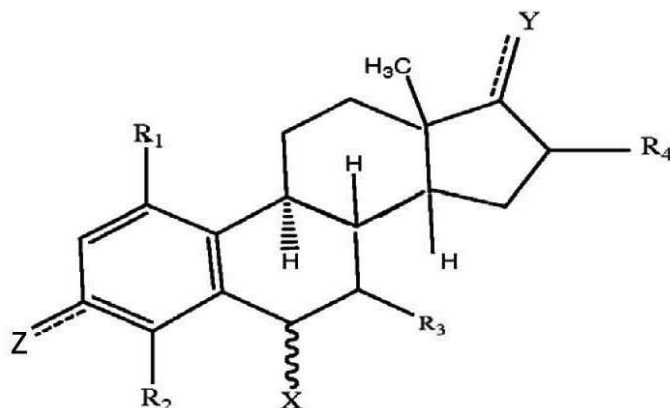
【請求項 1 1】

R_5 はメチルまたは水素であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 は水素である、請求項 9 または 10 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

下記構造を有する化合物：

【化 9】



式中：

R_1 は以下からなる群から選択される：H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル；

Z は以下からなる群から選択される： $=O$ 、 $-OH$ 、S、 $-SH$ 、 $-NH SO_2$ 、 $=CN$ 、 $=NCO(CH_2)_n$ 、

R_2 は以下からなる群から選択される： $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-NH_2$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-B(OH)_2$ 、 $-NHC(=S)CH_3$ 、および $-NHNH_2$ ；

X は以下からなる群から選択される： $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、グルコロニド、 $-NH_2$ 、 $=CHOCH_3$ 、 $-COO$ 塩、 $-SCH_3$ 、 $-CH(CH_2)_nCOOCH_3$ 、 $-(CH_2)_n-O-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_n-O-NH_2$ 、 $-NH(CH_2)_nCH_3$ 、 $NH(CH_2)_nOCH_3$ ；

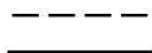
R_3 は以下からなる群から選択される：H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキル、ハロゲン、およびハロゲン化アルキル；

R_4 は以下からなる群から選択される： $-OH$ 、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、硫酸塩、グルコロニド、フェニルまたは置換フェニル基、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_2)_n$ ；リン酸基、またはホスフィン酸基；

Y は以下からなる群から選択される： $=O$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、硫酸塩、グルコロニド、フェニルまたは置換フェニル基、シクロまたはヘテロシクロ基、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、ピリミジン、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_2)_nCH_3$ ；リン酸基、ホスフィン酸基、 $-NH SO_2$ 、および $=OSO_2$ ；

記号

【化 1 0】



は 3 位または 17 位にケト基を形成し得る単結合または二重結合いずれかを表わす、ただし、前記記号

【化 1 1】



が二重結合であり 3 位または 17 位にケト基を形成するときには、Y または Z はそれぞれ

存在しないものとし、記号

【化 1 2】



は立体化学に関わりなく任意の種類の結合を表わし、 n は 0 ~ 7 の数である。

【請求項 1 3】

R_1 は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは置換アルキルである、請求項 1 2 に記載の化合物。

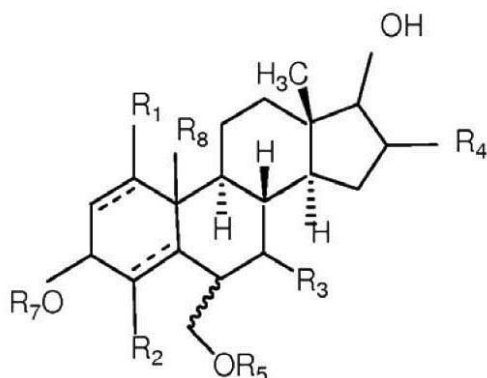
【請求項 1 4】

R_1 はメチルまたは水素であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は水素である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

下記構造を有する化合物：

【化 1 3】



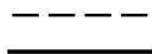
式中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 は独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され、

R_5 は以下からなる群から選択される： $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキル、硫酸塩、グルクロニド、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_2)_n$ 、 $-NH(CH_2)_n-COO$ 塩、 $-NHCHOH$ 、 $-NHCOOH$ 、 $CH_2NHCOOH$ および $-OSO_2$ アルキル、

R_7 は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキル、硫酸塩、アミンまたはグルクロニドからなる群から選択され、

【化 1 4】

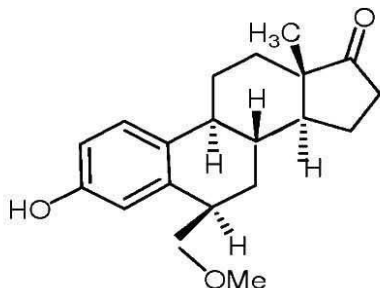


は単結合または二重結合である。

【請求項 1 6】

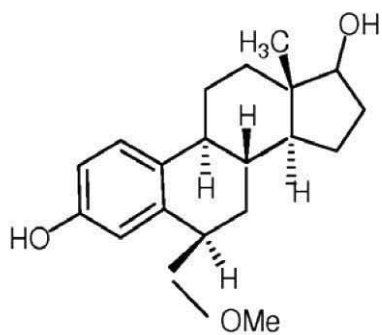
以下からなる群から選択される、請求項 1 5 に記載の化合物：

【化 1 5】

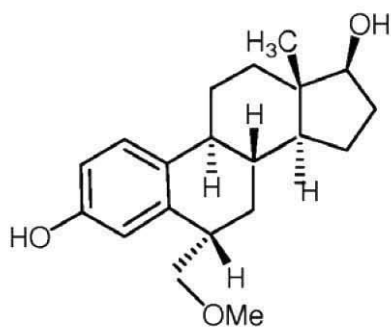


NDC-1099

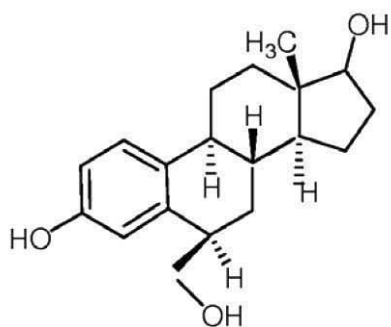
【化 1 6】



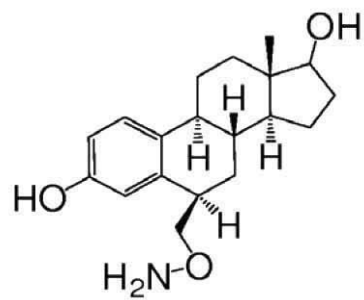
NDC-1022



NDC-1033,

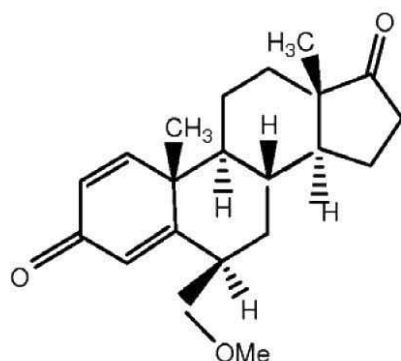
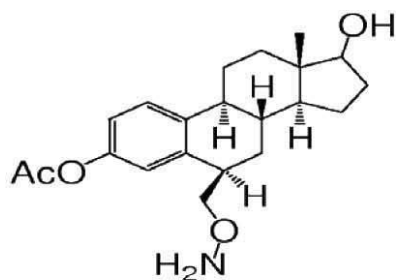


NDC-1055,



NDC-1187

【化 17】



NDC-1044

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物および製薬上許容され得る担体を含み、前記化合物は少なくとも 1 の S エナンチオマー、R エナンチオマー、S ジアステレオマーまたは R ジアステレオマーを含む、薬剤組成物。

【請求項 18】

前記化合物が単離された 3 位および 17 位の S または R ジアステレオマーであり、前記組成物は実質的に前記位置の他のジアステレオマーを含まない、請求項 17 に記載の薬剤組成物。

【請求項 19】

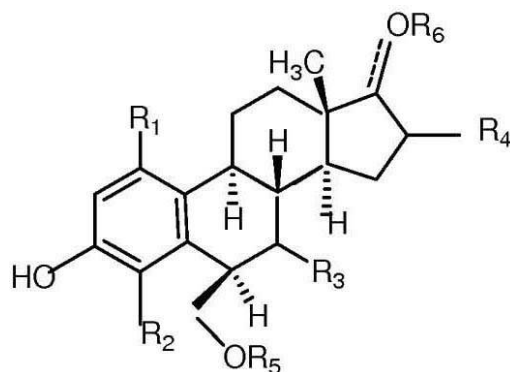
癌細胞を増殖させ；

前記癌細胞を、少なくとも部分的に前記増殖を阻害するのに十分な量で、前記化合物に接触させることにより、癌細胞の増殖を阻害するために使用される、請求項 17 または 18 に記載の薬剤組成物。

【請求項 20】

前記化合物が下記の構造を有する、請求項 17 ~ 19 のいずれか一項に記載の薬剤組成物：

【化 18】



式中：

R₁、R₂、R₃ および R₄ は独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキル、置換アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され、

R_5 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキル、硫酸塩、または、グルクロニド、 NH_2 、 $-NH(CH_2)_n$ 、 $-NH(CH_2)_n-COO$ 塩、 $-NHCHOH$ 、 $-NHCOOH$ 、 $CH_2NHCOOH$ 、からなる群から選択され、

R_6 は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキル、硫酸塩またはグルクロニドからなる群から選択され、記号

【化 19】



は単結合または二重結合のいずれかを表わす、ただし、前記記号

【化 20】



が二重結合であり 17 位にケト基を形成するときは、 R_6 は存在しないものとする。

【請求項 21】

前記癌増殖細胞が、乳房、膵臓、肺、結腸、前立腺、卵巣、脳、肝臓、脾臓、腎臓、リンパ節、小腸、血液細胞、骨、胃、子宮内膜、精巣、卵巣、中枢神経、肌、頭、首、食道、および骨髄癌からなる固形癌の群から選ばれる固形癌を含む、請求項 20 に記載の薬剤組成物。

【請求項 22】

前記化合物は製薬上適した担体中に存在する、請求項 21 に記載の薬剤組成物。

【請求項 23】

前記固形癌はエストロゲン依存性およびエストロゲン非依存性腫瘍からなる群から選択される、請求項 21 または 22 に記載の薬剤組成物。

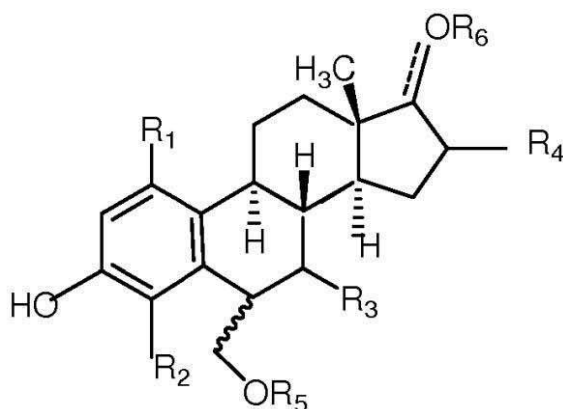
【請求項 24】

前記固形癌はエストロゲン非依存性腫瘍である請求項 23 に記載の薬剤組成物。

【請求項 25】

下記構造を有する化合物の治療上有効な量を含む、哺乳類宿主の固形癌の増殖を阻害するための薬剤：

【化 21】



式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され、

R_5 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキル、硫酸塩、または、グルクロニド、 NH_2 、 $-NH(CH_2)_n$ 、 $-NH(CH_2)_n-COO$ 塩、 $-NHCHOH$ 、 $-NHCOOH$ 、 $CH_2NHCOOH$ 、からなる群から選択され、

R_6 は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキル、硫酸塩またはグルクロニドからなる群から選択され、記号

【化 2 2】



は単結合または二重結合のいずれかを表わす、ただし、前記記号

【化 2 3】



が二重結合であり 1 7 位にケト基を形成するときは、R₆ は存在しないものとする。

【請求項 2 6】

哺乳類宿主がヒトである、請求項 2 5 に記載の薬剤。

【請求項 2 7】

前記固形癌の増殖が、乳房、膵臓、肺、結腸、前立腺、卵巣、脳、肝臓、脾臓、腎臓、リンパ節、小腸、血液細胞、骨、胃、子宮内膜、精巣、卵巣、中枢神経、肌、頭、首、食道、および骨髄癌からなる群から選ばれる癌に伴う固形癌である、請求項 2 6 に記載の薬剤。

【請求項 2 8】

前記固形癌はエストロゲン依存性およびエストロゲン非依存性腫瘍からなる群から選択される、請求項 2 5 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 2 9】

前記固形癌はエストロゲン非依存性腫瘍である請求項 2 8 に記載の薬剤。