

【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 43/00 105

【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

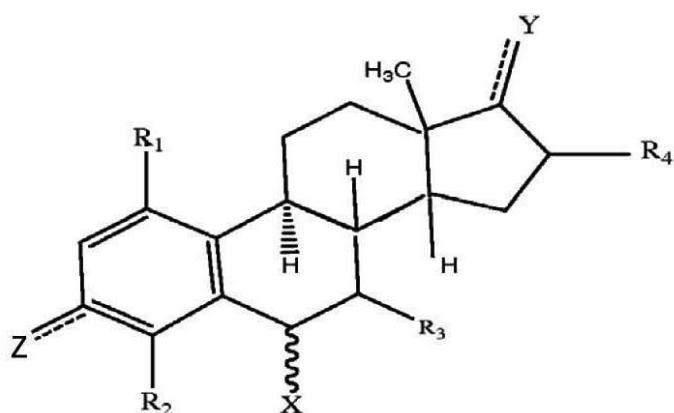
【補正の内容】

【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 . R₁、R₂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、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、グルコロニド(glucoronide)、-SO₂NH₂、-COOH、-CN、-CH₂CN、-NH₂CN、-CHO、-COO塩、-OSO₂アルキル、-NH₂、-SH、-SC_H₃および-NHC(O)(CH₂)_nCH₃、-NO₂、-SCN、-SO₂アルキル、-B(OH)₂、-NH₂C(=S)CH₃および-NHNH₂；

b . Xは、以下からなる群から選択される：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、グルコロニド、-NH₂、-SO₂NH₂、-COOH、

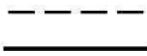
- C N、 - C H₂ C N、 - N H C N、 - C H O、 = C H O C H₃、 - C O O 塩、 - O S O₂ アルキル、 - S H、 - S C H₃、 - C H (C H₂)_n C O O C H₃、 - (C H₂)_n - O - C H₃、 - C H₂ O H、 - (C H₂)_n - O - N H₂、 - (C H₂)_n - S - N H₂、 - N H (C H₂)_n C H₃、 N H (C H₂)_n O C H₃、 - N H (C H₂)_n C H O H - C O O H、 - N (C H₃)₂、 (C H₂)_n (N H) C H₂ O H、 - N H C O O H、 - (C H₂)_n N H C O O H、 - N O₂、 - S C N、 - S O₂ アルキル、 - B (O H)₂、 - (C H₂)_n N (C H₃) - S O₂ - N H₃、 - (C H₂)_n N H - S O₂ - N H₂、 - N H C (= S) C H₃ および - N H N H₂；

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、- O H、- 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、グルコロニド、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、ビペリジン、ピペラジン、モルフォリン、ピリミジン、- N H₂、- N (C H₂)_n C H₃；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。

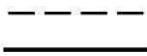
【請求項 2】

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、グルコロニド、- N H₂、- S O₂ N H₂、- C O O H、- (C H₂)_n S C H₃、- (C H₂)_n - O - C H₃、- (C H₂)_n - O - N H₂、- N H (C H₂)_n C H₃、N H (C H₂)_n O C H₃、- N (C H₃)₂、- (C H₂)_n (N H) C H₂ O H、- (C H₂)_n N H C O O H、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】

R₁、R₂およびR₃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】

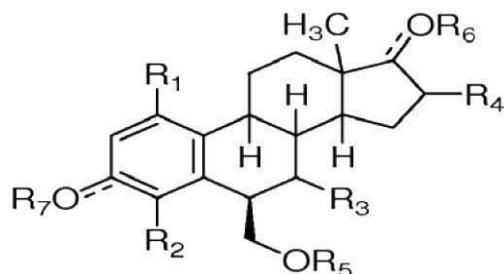


は、RまたはS立体異性体を形成する結合を表わす、請求項6に記載の化合物、並びに、前記化合物の、各エナンチオマー、他の立体化学的異性体、水和物、溶媒和物、互変異性体および製薬上許容され得る塩。

【請求項 8】

下記構造を有する化合物：

【化6】



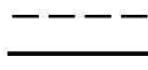
式中、R₁、R₂、R₃、R₄は独立して、H、C₁～C₆アルキル、置換アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され；

R₅は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆置換アルキル、硫酸塩、グルクロニド(gluconide)、-NH₂、-NH(CH₂)_n、-NH(CH₂)_n-COO塩、-NHC₂OH、-NHCOOH、および-C₂NHCOOHからなる群から選択され；

R₆は、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆置換アルキル、硫酸塩、グルクロニド、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；

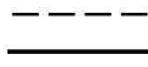
R₇はH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆置換アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、硫酸塩、グルクロニド、-SO₂NH₂、-COOH、-CN、-CH₂CN-、-NHCN-、-CHO、-COO塩、-NH₂、および-NHCO(CH₂)_nからなる群から選択され；記号

【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、R₇またはR₆はそれ存在しないものとする。

【請求項 9】

R₅はC₁～C₆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】

R₆およびR₇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。

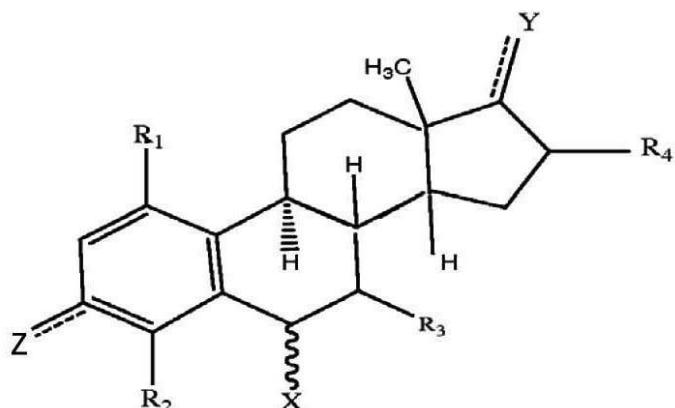
【請求項11】

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12】

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、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2$ 、 $=CN$ 、 $=NCO(CH_2)_n$ 、

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、 $-B(OH)_2$ 、 $-NHCO(=S)CH_3$ 、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、 $-NH_2$ 、 $=CHOCCH_3$ 、 $-COO$ 塩、 $-SCH_3$ 、 $-CH(CH_2)_nCOOCH_3$ 、 $-(CH_2)_n-O-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_n-O-NH_2$ 、 $-NH(CH_2)_nCH_3$ 、 $NH(CH_2)_nOCH_3$ ；

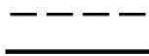
R_3 は以下からなる群から選択される：H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換アルキル、ハロゲン、およびハロゲン化アルキル；

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、またはホスフイン酸基；

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、ホスフイン酸基、 $-NHSO_2$ 、および $=OSO_2$ ；

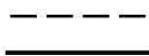
記号

【化10】



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11】



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12】



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13】

R₁はH、C₁～C₆アルキルまたは置換アルキルである、請求項12に記載の化合物。

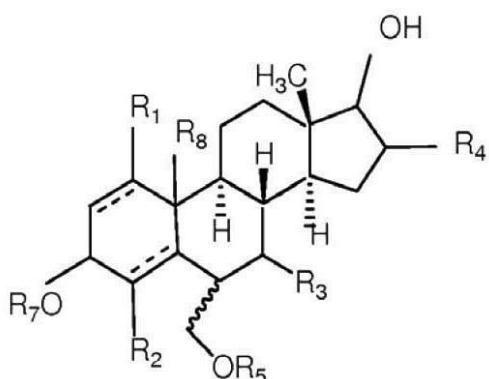
【請求項14】

R₁はメチルまたは水素であり、R₁、R₂、R₃およびR₄は水素である、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

下記構造を有する化合物：

【化13】



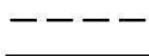
式中：

R₁、R₂、R₃、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、

R₅は以下からなる群から選択される：C₁～C₆アルキル、置換アルキル、硫酸塩、グルクロニド、-NH₂、-NH(CH₂)_n、-NH(CH₂)_n-COO塩、-NHCHOH、-NHCOOH、CH₂NHCOOHおよび-O₂Sアルキル、

R₇はH、C₁～C₆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14】

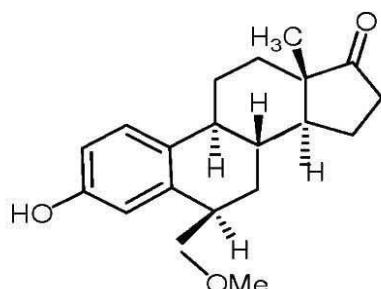


は単結合または二重結合である。

【請求項16】

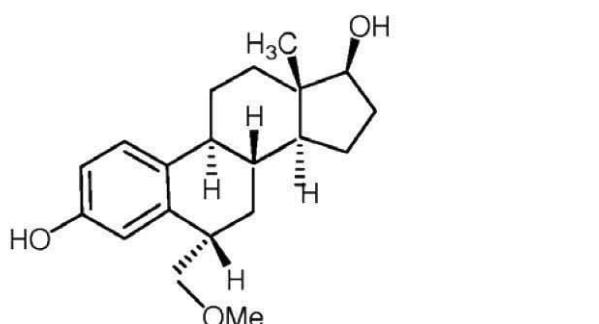
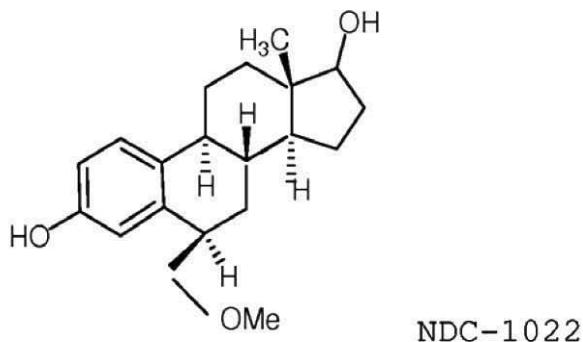
以下からなる群から選択される、請求項15に記載の化合物：

【化15】

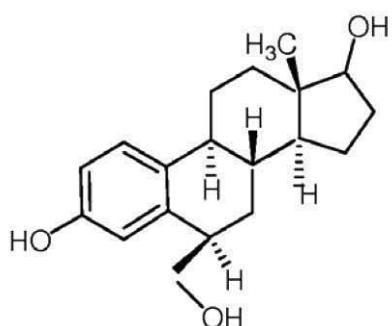


NDC-1099

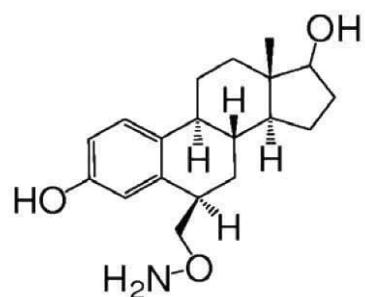
【化16】



NDC-1033,

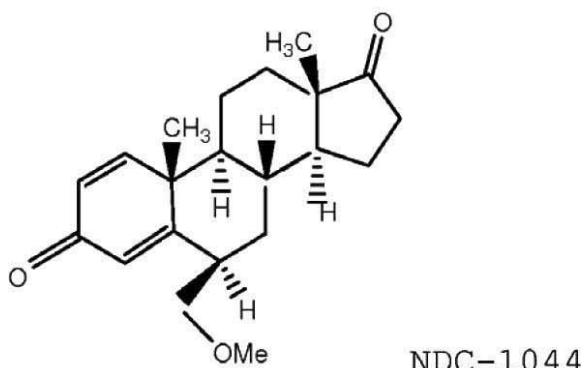
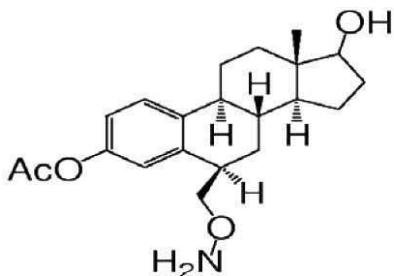


NDC-1055,



NDC-1187

【化17】



【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】

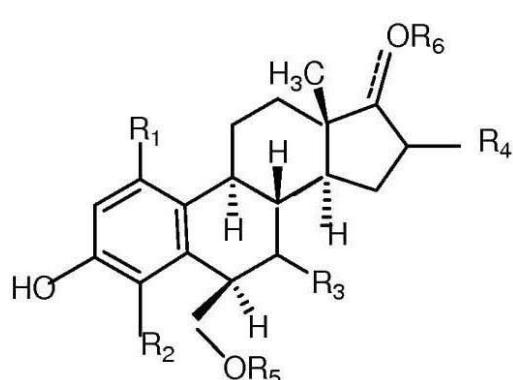
癌細胞を増殖させ；

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】



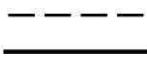
式中：

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、C₁～C₆アルキル、置換アルキル、硫酸塩、または、グルクロニド、N H₂、-NH(CH₂)_n、-NH(CH₂)_n-COO塩、-NHCHOH、-NHC OOH、CH₂NHC COOH、からなる群から選択され、

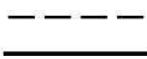
R_6 はH、C₁～C₆アルキル、置換アルキル、硫酸塩またはグルクロニドからなる群から選択され、記号

【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、脾臓、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体癌の群から選ばれる固体癌を含む、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】

前記固体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。

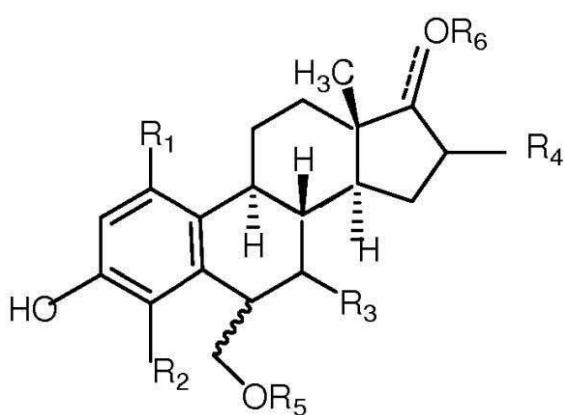
【請求項24】

前記固体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、哺乳類宿主の固体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、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、C₁～C₆アルキル、置換アルキル、硫酸塩、または、グルクロニド、N H₂、-NH(CH₂)_n、-NH(CH₂)_n-COO塩、-NHCHOH、-NHC OOH、CH₂NHC COOH、からなる群から選択され、

R_6 はH、C₁～C₆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22】

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23】

が二重結合であり17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26】

哺乳類宿主がヒトである、請求項25に記載の薬剤。

【請求項27】

前記固形癌の増殖が、乳房、脾臓、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26に記載の薬剤。

【請求項28】

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25～27のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項29】

前記固形癌はエストロゲン非依存性腫瘍である請求項28に記載の薬剤。