

【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23年6月2日(2011.6.2)

【公表番号】特表2010-524939(P2010-524939A)

【公表日】平成22年7月22日(2010.7.22)

【年通号数】公開・登録公報2010-029

【出願番号】特願2010-504079(P2010-504079)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/167	(2006.01)
C 0 7 C	235/38	(2006.01)
A 6 1 K	31/275	(2006.01)
C 0 7 D	295/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/4453	(2006.01)
C 0 7 D	211/22	(2006.01)
C 0 7 D	213/56	(2006.01)
A 6 1 K	31/455	(2006.01)
C 0 7 D	221/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/473	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	5/32	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/167	
C 0 7 C	235/38	C S P
A 6 1 K	31/275	
C 0 7 D	295/12	Z
A 6 1 K	31/4453	
C 0 7 D	211/22	
C 0 7 D	213/56	
A 6 1 K	31/455	
C 0 7 D	221/12	
A 6 1 K	31/473	
A 6 1 P	43/00	1 2 3
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	5/32	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	29/00	

A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 3/04

## 【手続補正書】

【提出日】平成23年4月15日(2011.4.15)

## 【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

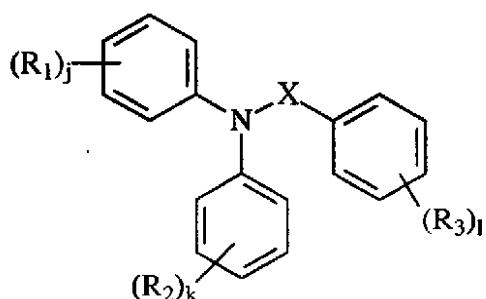
## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式Iの構造、

## 【化79】



(I)

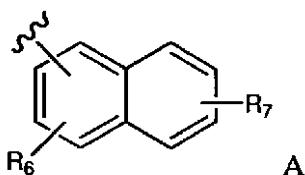
(式中、

Xは、CO、CS、(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>、分岐アルキル、ハロアルキル側鎖を有する分岐アルキル、ハロアルキル、C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>、SOまたはSO<sub>2</sub>であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、独立して、水素、ハロゲン、アルデヒド、COOH、CHN OH、CH=CHCO<sub>2</sub>H、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR、NHCOR、N(R)<sub>2</sub>、スルホンアミド、SO<sub>2</sub>R、アルキル、アリール、保護ヒドロキシル、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、Z-A1k-Q、Z-A1k-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、Z-A1k-複素環もしくはOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-複素環(前記複素環は、3~7員置換もしくは非置換複素環、場合によっては芳香族である)であり、または

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>もしくはR<sub>3</sub>は、そのR基が付いているベンゼン環と一緒に、構造A、

## 【化80】



によって表される縮合環構造を構成し、この場合、

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、独立して、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>またはR<sub>3</sub>であり；

Rは、アルキル、水素、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>Cl、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、アリール、フェニル、ハロゲン、アルケニル、CN

、  $\text{NO}_2$  、または  $\text{OH}$  であり；

$\text{R}_4$  および  $\text{R}_5$  は、独立して、水素、フェニル、1～6個の炭素原子のアルキル基、3～7員シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、または3～7員ヘテロアリール基であり；

$\text{Z}$  は、 $\text{O}$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{CH}_2$ 、または

【化 8 1】



であり；

$\text{Q}$  は、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}$ 、 $\text{NO}_2$ 、テトラゾール、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、または $\text{SO}_2\text{NR}$ であり；

$\text{j}$ 、 $\text{k}$ 、 $\text{l}$ は、独立して、1～5であり；

$\text{q}$  は、1～5であり；

$\text{A1k}$  は、1～7個の炭素の直鎖状アルキル、1～7個の炭素の分岐アルキル、または3～8個の炭素の環状アルキルであり；ならびに

$\text{X}$  が、 $(\text{CH}_2)_q$ 、 $\text{CO}$  または  $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$  であり、および  $\text{R}_2$  が、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、または  $\text{k}$  が1であるとき  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$  - 複素環である場合には、 $\text{R}_1$  または  $\text{R}_3$  は、水素、低級アルキル（1～4個の炭素）、低級アルコキシ（1～4個の炭素）、ハロゲン、ニトロおよびアミノでなく；

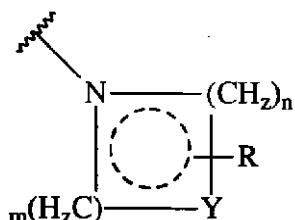
$\text{X}$  が、 $(\text{CH}_2)_q$ 、 $\text{CO}$  または  $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q$  であり、および  $\text{R}_3$  が、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、または  $\text{l}$  が1であるとき  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$  - 複素環である場合には、 $\text{R}_1$  または  $\text{R}_2$  は、水素、低級アルキル（1～4個の炭素）、低級アルコキシ（1～4個の炭素）、ハロゲン、ニトロおよびアミノでない）

によって表される、核内受容体結合剤（ $\text{NRA}$ ）化合物またはその異性体、代謝産物、結晶、 $\text{N}$ -オキシド、エステル、水和物もしくはこれらの任意の組み合わせ。

【請求項 2】

前記3～7員置換もしくは非置換複素環、場合によっては芳香族、が、式Bの構造、

【化 8 2】



B

（式中、

$\text{Y}$  は、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}$ 、結合、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{N}$  または  $\text{NR}$  であり；

$\text{R}$  は、アルキル、水素、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、アリール、フェニル、ハロゲン、アルケニル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、または  $\text{OH}$  であり；

B がアリールである場合には、 $\text{z}$  は1であり；B がシクロアルキルである場合、 $\text{z}$  は2であり；

$\text{m}$  は、0～4であり；

$\text{n}$  は、0～4であり；

この場合、 $\text{m}$  と  $\text{n}$  は同時にゼロにはなりえない）

によって表される、請求項1に記載の核内受容体結合剤（ $\text{NRA}$ ）。

【請求項 3】

式 B が、置換または非置換ピペリジン、ピロリジン、モルホリンまたはピペラジンである、請求項 2 に記載の核内受容体結合剤 (N R B A) 化合物。

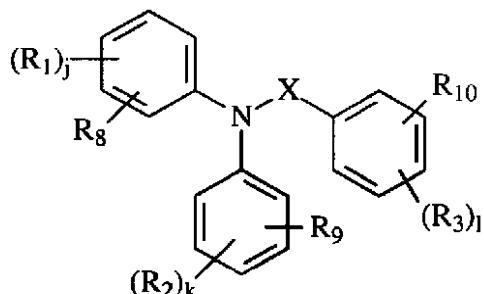
【請求項 4】

前記化合物が、N - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 , 4 - ジメチル - N - (4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) ベンズアミドである、核内受容体結合剤 (N R B A) 化合物。

【請求項 5】

式 V I の構造、

【化 8 3】



VI

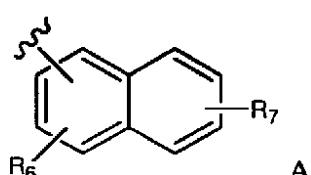
(式中、

X は、C O、C S、(C H<sub>2</sub>)<sub>q</sub>、分岐アルキル、ハロアルキル側鎖を有する分岐アルキル、ハロアルキル、C (O) (C H<sub>2</sub>)<sub>q</sub>、S O または S O<sub>2</sub> であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> および R<sub>10</sub> は、独立して、水素、ハロゲン、アルデヒド、C O O H、C H N O H、C H = C H C O<sub>2</sub> H、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、C F<sub>3</sub>、N H<sub>2</sub>、N H R、N H C O R、N (R)<sub>2</sub>、スルホンアミド、S O<sub>2</sub> R、アルキル、アリール、保護ヒドロキシル、O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> N R<sub>4</sub> R<sub>5</sub>、Z - A l k - Q、Z - A l k - N R<sub>4</sub> R<sub>5</sub>、Z - A l k - 複素環もしくはO C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - 複素環（前記複素環は、3 ~ 7 員置換もしくは非置換複素環、場合によっては芳香族である）であり、または

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> もしくは R<sub>3</sub> は、その R 基が付いているベンゼン環と一緒に、構造 A、

【化 8 4】



によって表される縮合環構造を構成し、この場合、

R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は、独立して、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> または R<sub>3</sub> であり；

R は、アルキル、水素、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、C H<sub>2</sub> F、C H F<sub>2</sub>、C F<sub>3</sub>、C F<sub>2</sub> C F<sub>3</sub>、アリール、フェニル、ハロゲン、C N、N O<sub>2</sub>、アルケニルまたはO H であり；

R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、独立して、水素、フェニル、1 ~ 6 員の炭素原子のアルキル基、3 ~ 7 員シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、または 3 ~ 7 員ヘテロアリール基であり；

Z は、O、N H、C H<sub>2</sub>、または

## 【化 8 5】



であり；

Qは、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}$ 、 $\text{NO}_2$ 、テトラゾール、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、または $\text{SO}_2\text{NHR}$ であり；

j、k、lは、独立して、1～4であり；

qは、1～5であり；

A1kは、1～7個の炭素の直鎖状アルキル、1～7個の炭素の分岐アルキル、または3～8個の炭素の環状アルキルであり；ならびに

Xが、 $(\text{CH}_2)_q$ 、COまたはC(O) $(\text{CH}_2)_q$ であり、ならびに $\text{R}_2$ が、 $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、またはkが1であるとき $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 複素環であり、ならびに $\text{R}_9$ が、水素、低級アルキル(1～4個の炭素)、低級アルコキシ(1～4個の炭素)、ハロゲン、ニトロまたはアミノである場合には、

$\text{R}_1$ または $\text{R}_3$ は、水素、低級アルキル(1～4個の炭素)、低級アルコキシ(1～4個の炭素)、ハロゲン、ニトロおよびアミノでなく；

Xが、 $(\text{CH}_2)_q$ 、COまたはC(O) $(\text{CH}_2)_q$ であり、ならびに $\text{R}_3$ が、 $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、またはlが1であるとき $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 複素環であり、ならびに $\text{R}_{10}$ が、水素、低級アルキル(1～4個の炭素)、低級アルコキシ(1～4個の炭素)、ハロゲン、ニトロまたはアミノである場合には、

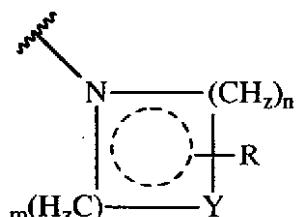
$\text{R}_1$ または $\text{R}_2$ は、水素、低級アルキル(1～4個の炭素)、低級アルコキシ(1～4個の炭素)、ハロゲン、ニトロおよびアミノでない)

によって表される、核内受容体結合剤(NRBA)化合物またはその異性体、代謝産物、結晶、N-オキシド、エステル、水和物もしくはこれらの任意の組み合わせ。

## 【請求項 6】

前記3～7員置換もしくは非置換複素環、場合によっては芳香族、が、式Bの構造、

## 【化 8 6】



B

(式中、

Yは、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}$ 、結合、O、S、 $\text{NH}$ 、NまたはNRであり；

Rは、アルキル、水素、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、アリール、フェニル、ハロゲン、CN、 $\text{NO}_2$ 、アルケニルまたはOHであり；

Bがアリールである場合には、zは1であり；Bがシクロアルキルである場合、zは2であり；

mは、0～4であり；

nは、0～4であり；

この場合、mとnは同時にゼロにはなりえない)

によって表される、請求項5に記載の核内受容体結合剤(NRBA)。

## 【請求項 7】

3-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシ

フェニル)ベンズアミドである、核内受容体結合剤(NRBA)化合物。

【請求項8】

重硫酸塩、ホウ酸塩、プロマイド、クロライド、ヘミ硫酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、ヨウ素酸塩、ヨージド、イソチオン酸塩、硝酸塩、過硫酸塩、リン酸塩、硫酸塩、スルファミン酸塩、スルファニル酸塩、スルホン酸、スルホン酸塩又はチオシアノ酸塩である塩を更に含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の核内受容体結合剤(NRBA)化合物。

【請求項9】

請求項1～8のいずれか1項に記載の核内受容体結合剤(NRBA)および適する担体または希釈剤を含む組成物。

【請求項10】

請求項1～8のいずれか1項に記載の核内受容体結合剤(NRBA)化合物をエストロゲン受容体またはエストロゲン関連受容体に結合させる方法であって、エストロゲン受容体と前記核内受容体結合剤(NRBA)化合物を接触させる段階を含む、前記方法。

【請求項11】

被験者の骨粗しょう症を治療する、予防するまたは骨粗しょう症の発生率を低下させるための薬物の調製における、請求項1～8のいずれか1項に記載の核内受容体結合剤の使用。

【請求項12】

前立腺癌を患う男性のアンドロゲン枯渇誘発骨粗しょう症、骨折および/もしくは骨塩量密度(BMD)減少の発生率を低下させる、該骨粗しょう症、骨折および/もしくは骨塩量密度(BMD)減少を抑止する、抑制するまたは治療するための薬物の調製における、請求項1～8のいずれか1項に記載の核内受容体結合剤の使用。

【請求項13】

被験者の脂質プロフィールを改善するための薬物の調製における、請求項1～8のいずれか1項に記載の核内受容体結合剤の使用。

【請求項14】

女性被験者の閉経に関連した症状および/または臨床的併発症を改善するための薬物の調製における、請求項1～8のいずれか1項に記載の核内受容体結合剤の使用。

【請求項15】

前立腺癌を患う男性被験者ののぼせ、女性化乳房、および/もしくは脱毛症を治療する、予防する、抑制する、抑止する、またはのぼせ、女性化乳房、および/もしくは脱毛症の発生率を低下させるための薬物の調製における、請求項1～8のいずれか1項に記載の核内受容体結合剤の使用。

【請求項16】

被験者の前立腺癌を治療する、抑制する、抑止する、または前立腺癌の発現リスクを低下させるための薬物の調製における、請求項1～8のいずれか1項に記載の核内受容体結合剤の使用。

【請求項17】

被験者の前立腺癌病変の前癌性前駆状態を治療する、抑制する、抑止する、または該前駆状態の量を減少させるための薬物の調製における、請求項1～8のいずれか1項に記載の核内受容体結合剤の使用。

【請求項18】

前記前立腺癌の前癌性前駆状態が、前立腺上皮内腫瘍(PIN)である、請求項17に記載の使用。

【請求項19】

被験者の乳癌を治療する、予防する、抑制する、または乳癌のリスクを低下させるための薬物の調製における、請求項1～8のいずれか1項に記載の核内受容体結合剤の使用。

【請求項20】

アンドロゲン枯渇療法(ADT)を受けた前立腺癌を患う男性被験者の循環脂質レベルを

低下させるための薬物の調製における、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の核内受容体結合剤の使用。

【請求項 2 1】

低下する前記脂質レベルが、トリグリセリド、低密度リポタンパク質 (LDL) コレステロール、またはこれらの組み合わせを含む、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記薬物が、前記被験者の高密度リポタンパク質 (HDL) コレステロールの循環レベルを上昇させる、請求項 2 0 に記載の使用。

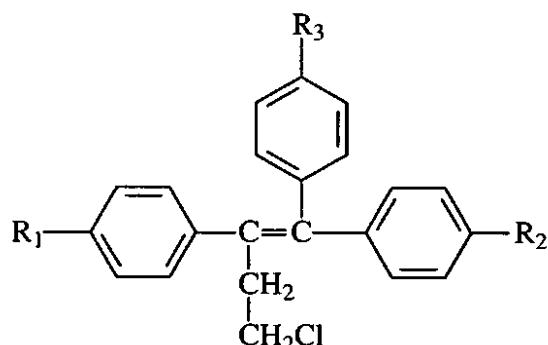
【請求項 2 3】

前記薬物が、前記被験者の全循環コレステロールレベルの高密度リポタンパク質 (HDL) レベルに対する比率を低下させる、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 4】

アンドロゲン枯渇療法 (ADT) を受けた前立腺癌を患う男性被験者の循環脂質レベルを低下させるための薬物の調製における、式 XI の構造

【化 8 7】



(XI)

(式中、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> (これらは、同じことがあり、または異なることがある) は、H または OH であり、R<sub>3</sub> は、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 又は OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> であり、この場合、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> (これらは、同じことがあり、または異なることがある) は、H、1 から約 4 個の炭素原子のアルキル基であり、または窒素原子と一緒に、5 ~ 8 員環を形成する)；

ならびにそれらの医薬的に許容される担体、希釈剤、塩、エステルまたは N - オキシド、およびこれらの混合物の使用。