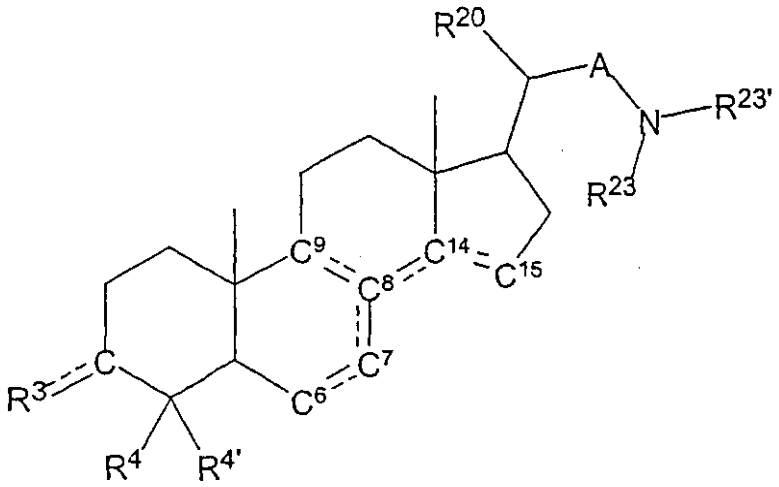
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成17年6月9日(2005.6.9)

【公表番号】特表2004-534011(P2004-534011A)
【公表日】平成16年11月11日(2004.11.11)
【年通号数】公開・登録公報2004-044
【出願番号】特願2002-577844(P2002-577844)
【国際特許分類第７版】
　Ｃ０７Ｊ　43/00
　Ａ６１Ｋ　31/58
　Ａ６１Ｐ　15/00
　Ａ６１Ｐ　43/00
　Ｃ０７Ｊ　41/00
【ＦＩ】
　Ｃ０７Ｊ　43/00
　Ａ６１Ｋ　31/58
　Ａ６１Ｐ　15/00
　Ａ６１Ｐ　43/00　　１０５
　Ｃ０７Ｊ　41/00

【手続補正書】
【提出日】平成15年9月30日(2003.9.30)
【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】
　下記一般式Ｘ’：

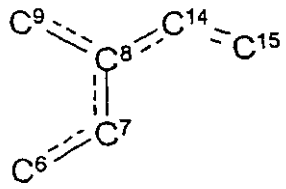
【化４】



X'

［式中、下記成分XA’：

【化５】



XA'

において、$C^6$と$C^7$との間、$C^7$と$C^8$との間、$C^8$と$C^9$との間、$C^8$と$C^{14}$との間、及び$C^{14}$と$C^{15}$との間との間の個々の結合は、単結合又は二重結合であり、それらの結合の少なくと１つは二重結合であり、そして個々の炭素原子$C^5$，$C^6$，$C^7$，$C^8$，$C^9$，$C^{14}$及び$C^{15}$は、単結合により、又は多くとも二重結合により、個々の隣接するC原始に結合され、そして

$CR^3$は、下記の通りであり：

ａ）C＝O又は

ｂ）$CH-OR^{3'}$、ここで$R^{3'}$は、水素、置換されていないか又は置換されている、直鎖又は枝分かれ鎖の$C_1-C_{10}$アルキル、及びC(O)成分を通してCH－Oに結合されるC(O)－$R^{3'}$を含んで成る群から選択され、ここで$R^{3''}$は、

ｉ）置換されているか又は置換されていない、直鎖又は枝分かれ鎖の$C_1-C_{10}$アルキル、

ii) 置換されているか又は置換されていない、直鎖又は枝分かれ鎖の$C_1-C_{10}$フルオロアルキル、

iii) 置換されていないか又は置換されている$C_1-C_{10}$アリール、

iv) 置換されていないか又は置換されている$C_1-C_{10}$ヘテロアリール、

v) 置換されていないか又は置換されている、直鎖又は枝分かれ鎖の$C_1-C_{10}$アルキルオキシ及び

vi) 置換されていないか又は置換されている、直鎖又は枝分かれ鎖の$C_1-C_{10}$アルキルアミノから成る群から選択され、又は

c）$CH-SO_2-R^{3'''}$又は$C=NOR^{3'''}$、ここで$R^{3'''}$は上記と同じ意味を有し、又は

d）$CH-O-R^{3''''}$、ここで$R^{3''''}$は、置換されていないか又は置換されている、直鎖又は枝分かれ鎖のアルキレンであり、そしてステロイド骨格のC原子又はO原子と共に、環状エーテルを形成し、又は

e）$C^3$原子を有する環状環構造体、ここで$R^3$は置換されていないか又は置換されている、直鎖又は枝分かれ鎖の$C_2-C_{10}$アルキレンであり、又は

f）CH－Hal、ここでHalはF、Cl、Br又はIであり、そして

$R^4$、$R^{4'}$及び$R^{20}$は独立して、水素、及び置換されていないか又は置換されている、直鎖又は枝分かれ鎖の$C_1-C_4$アルキルから成る群から選択され、そして

$R^{23}$及び$R^{23'}$は一緒に、

a）置換されていないか又は置換されている、直鎖又は枝分かれ鎖の$C_1-C_7$アルキレンスペーサー、又は

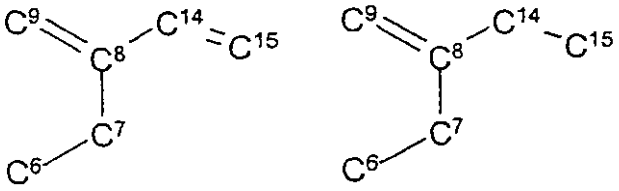
b）置換されていないか又は置換されている、直鎖又は枝分かれ鎖の$C_1-C_7$アルキレンスペーサー、ここでアルキレン炭素原子の少なくとも１つがO，N及びSのいずれかにより置換され、を形成し、そして

Aは、単結合又は置換されていないか又は置換されているメチレン又はエチレンスペーサーである］で表されるステロイド化合物を有するステロイド化合物。

【請求項２】

前記成分が、下記一般式XA：

【化６】




XA1'




XA2"

の１つを有する請求項１記載のステロイド化合物。

【請求項３】

$CR^3$が、CH－OH又はCH－O－C(O)－$R^{3'''}$である請求項１又は２記載のステロイド化合物。

【請求項４】

$R^3$が、モノカルボン酸、ジカルボン酸又は無機酸のエステル基である請求項１～３のいずれか１項記載のステロイド化合物。

【請求項５】

$R^{3'''}$が、$(CH_2)n-COOH$（ｎ＝１，２，３，４，５又は６）である請求項３記載のステロイド化合物。

【請求項６】

$R^{3'}$が、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ブタノイル、ベンゾイル、ニコチニル、イソニコチニル、ヘミスクシノイル及びヘミグルタロイルである請求項３又は４記載のステロイド化合物。

【請求項７】

$R^{3'''}$がフルオロメチルである請求項３記載のステロイド化合物。

【請求項８】

$R^4$及び$R^{4'}$が独立して、水素又はメチルである請求項１～５のいずれか１項記載のステロイド化合物。

【請求項９】

$R^4$及び$R^{4'}$は独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルオキシ又はアリールオキシにより置換された$C_1-C_4$アルキルである請求項１～６のいずれか１項記載のステロイド化合物。

【請求項１０】

$R^{20}$が水素又はメチルである請求項１～７のいずれか１項記載のステロイド化合物。

【請求項１１】

$R^{23}$及び$R^{23'}$が、アミノ窒素と共に、ピペリジン－１－イル、モルホリン－４－イル、ピペラジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、ピリジン－１－イル、キノリン－１－イル、イソキノリン－１－イル、ピリダジン－１－イル、ピリミジン－１－イル,ピラジン－１－イル、ピロール－１－イル、インドール－１－イル、キノキサリン－１－イル、ピラゾール－１－イル、イミダゾール－１－イル、チアゾール－１－イル及びオキサゾール－３－イル環構造体、及び特にピペリジン－１－イル、モルホリン－４－イル、ピペラジン－１－イル及びピロリジン－１－イル、及び置換されたそれらの誘導体を含んで成る群から選択された、窒素含有複素環式環構造体を形成する請求項１～10のいずれか１項記載のステロイド化合物。

【請求項１２】

Aがメチレンである請求項１～11のいずれか１項記載のステロイド化合物。

【請求項１３】

（20S）－20－［（３，３－ジメチルピペリジン－１－イル）メチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール；

（20S）－20－［（ピペリジン－１－イル）メチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール；

（20S）－20－［（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）メチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール；

（20S）－20－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール；

（20S）－20－［（４－フェニルピペラジン－１－イル）メチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール；

（20S）－20－［（モルホリン－４－イル）メチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール；

（20S）－20－［（４－（ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）メチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール；

（20S）－20－［（ピロリジン－１－イル）メチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール；

（20S）－20－［（３,３－ジメチルピペリジン－１－イル）メチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オールヘミスクシネート；

（20S）－20－［（４－（ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）エチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール；

（20S）－20－［（４－フェニルピペラジン－１－イル）エチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール；
（20S）－20－［（モルホリン－４－イル）エチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール；
（20S）－20－［（ピロリジン－１－イル）エチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール；
（20S）－20－［（ピペリジン－１－イル）エチル］－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オールを含んで成る群から選択される請求項１又は12記載のステロイド化合物。
【請求項１４】
（20S）－20－［（ピペリジン－１－イル）メチル］－４，４－ジメチル－プレグナ－５，７－ジエン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－フェニルピペリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（ピペリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（モルホリン－４－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（ピロリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－カルボキシエチルピペリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－ベンゾイルピペリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－（ピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－チオモルホリニル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－ジメチルアミノピペリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－ケトピペリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（３－ケトピペリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－カルボキシルピペリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（３－カルボキシルピペリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（３,３－ジメチルピペリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（４,４－ジメチルピペリジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－ピペラジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；

（20S）－20－［（４－フェニルピペラジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－ベンジルピペラジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－アセチルピペラジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［（４－ベンゾイルピペラジン－１－イル）メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［｛４－（２－ピリジル）ピペラジン－１－イル｝メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［｛４－（３－ピリジル）ピペラジン－１－イル｝メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［｛４－（４－ピリジル）ピペラジン－１－イル｝メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オール；
（20S）－20－［｛４－（２－ピリミジル）ピペラジン－１－イル｝メチル］－プレグナ－５－エン－３β－オールを含んで成るステロイド化合物。

【請求項１５】
少なくとも１つの請求項１～14のいずれか１項記載の一般式Xのステロイド化合物、及び少なくとも１つの医薬的に許容できる賦形剤を含んで成る医薬組成物。

【請求項１６】
前記一般式Xのステロイド化合物が、有効量で含まれる請求項15記載の医薬組成物。

【請求項１７】
生殖、特に減数分裂を調節するために有用である医薬組成物の調製への請求項１～14のいずれか１項記載の一般式Xのステロイド化合物の使用。

【請求項１８】
非インビボ使用のためへの請求項17記載の一般式Xのステロイド化合物の使用。

【請求項１９】
避妊薬又は前受精能薬剤の調製のためへの請求項１～14のいずれか１項記載の一般式Xのステロイド化合物の使用。

【請求項２０】
生殖、特に減数分裂を調節するための方法であって、有効量の少なくとも１つの請求項１～14のいずれか１項記載の一般式Xのステロイド化合物を、そのような調節の必要な対象に投与することを含んで成る方法。

【請求項２１】
哺乳類中での卵母細胞の成長能力の可能性を改良するための方法であって、前記哺乳類から除去された卵母細胞と、請求項１～14のいずれか１項記載のステロイド化合物とを接触せしめることを含んで成る方法。

【請求項２２】
$R^4$及び$R^{4'}$が置換されていないか又は置換されている、直鎖又は枝分かれ鎖の$C_1$－$C_4$アルキルである、請求項１～14のいずれか１項記載の一般式Xのステロイド化合物の調製方法であって、
a．(20S)－20－メチル－プレグナ－８，14－ジエン－３β、21－ジオールから開始し、
b．$C^{21}$において求核攻撃により置換し、
c．$C^{21}$において新たな炭素－炭素結合を形成するために、前記$C^{21}$における求核基をシアニドにより置換し、
d．アルデヒドを得るために、前記形成されたニトリルを還元し、
e．種々のアミンを形成するために、前記ニトリルを還元的にアミノ化することを含んで成る方法。

【請求項２３】
$R^4$及び$R^{4'}$が置換されていないか又は置換されている、直鎖又は枝分かれ鎖の$C_1$－$C_4$アルキルである、請求項１～14のいずれか１項記載の一般式Xのステロイド化合物の調製方法であって、
a．（20S）－20－ヒドロキシメチル－プレグナ－４－エン－３－オンから出発し、
b．アルキル化により位置４で２つのアルキル基を導入し、
c．前記ケト基をヒドロキシ基に還元し、
d．臭素化/脱臭化水素化により$\Delta^7$二重結合を導入し、
e．酸の存在下で加熱により、前記ジエン$\Delta^{5,7}$をジエン$\Delta^{8,14}$に異性化し、
f．前記17－ヒドロキシ基をアルデヒド基に酸化し、そして
g．前記アルデヒド基を還元的にアミノ化することを含んで成る方法。
【請求項２４】
請求項１～11のいずれか１項記載のステロイド化合物、すなわち（20S）－４，４－ジメチル－20－ヒドロキシメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール及び（20S）－４，４－ジメチル－５α－プレグナ－８，14－ジエン－３β－オール－20－カルバルデヒドの調製における中間体化合物。