

【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16年9月24日(2004.9.24)

【公表番号】特表2002-504887(P2002-504887A)

【公表日】平成14年2月12日(2002.2.12)

【出願番号】特願平9-511258

【国際特許分類第7版】

C 0 7 C 63/66
A 6 1 K 31/192
A 6 1 K 31/216
A 6 1 K 31/341
A 6 1 K 31/352
A 6 1 K 31/357
A 6 1 K 31/37
A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/382
A 6 1 K 31/426
A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/4402
A 6 1 K 31/4406
A 6 1 K 31/47
A 6 1 P 39/02
C 0 7 C 63/74
C 0 7 C 69/76
C 0 7 C 69/773
C 0 7 C 69/94
C 0 7 C 233/81
C 0 7 C 245/10
C 0 7 C 327/48
C 0 7 D 213/55
C 0 7 D 215/12
C 0 7 D 277/30
C 0 7 D 307/54
C 0 7 D 311/58
C 0 7 D 317/26
C 0 7 D 333/24
C 0 7 D 335/06
C 0 7 F 7/08

【F I】

C 0 7 C 63/66
A 6 1 K 31/192
A 6 1 K 31/216
A 6 1 K 31/341
A 6 1 K 31/352
A 6 1 K 31/357
A 6 1 K 31/37
A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/382
A 6 1 K 31/426

A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K	31/4402	
A 6 1 K	31/4406	
A 6 1 K	31/47	
A 6 1 P	39/02	
C 0 7 C	63/74	
C 0 7 C	69/76	
C 0 7 C	69/773	
C 0 7 C	69/94	
C 0 7 C	233/81	
C 0 7 C	245/10	
C 0 7 C	327/48	
C 0 7 D	213/55	
C 0 7 D	215/12	
C 0 7 D	277/30	
C 0 7 D	307/54	
C 0 7 D	311/58	
C 0 7 D	317/26	
C 0 7 D	333/24	
C 0 7 D	335/06	
C 0 7 F	7/08	K
C 0 7 F	7/08	R
C 0 7 F	7/08	H

【手続補正書】

【提出日】平成15年8月25日(2003.8.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手続補正書

平成15年 8月25日

特許庁長官殿



1. 事件の表示

平成09年特許願第511258号

2. 補正をする者

氏名(名称) アラーガン、インコーポレイテッド

3. 代理人

住所

〒540-0001

大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル

青山特許事務所

電話 06-6949-1261

FAX 06-6949-0361

氏名

弁理士 (6214) 青山 葆



4. 補正により増加する請求項の数 20

5. 補正対象書類名 明細書および請求の範囲



6. 補正対象項目名 明細書および請求の範囲

方式
審査

7. 補正の内容

I. 明細書中、次の箇所を補正します。

(1) 第154頁下から第8行、第162頁第8行、同頁第11行、同頁第13行、および第164頁第7行、「193109」とあるを、「191183」と訂正。

(2) 第155頁下から第10行、「TAP」とあるを、「TPA」と訂正。

(3) 第161頁末行、「10-9」とあるを、「10⁻⁹」と訂正。

(4) 第162頁第1行、「無い」の後に、「ことを示した」を挿入。

(5) 第165頁下から第3行、「抑制される増殖では」とあるを、「増殖抑制され」と訂正。

(6) 第166頁下から第5行、「付与」とあるを、「強化」と訂正。

(7) 第168頁第16行、「セプター」の後に、「作動薬」を挿入。

(8) 第172頁第7行、「存在」の前に、「不」を挿入。

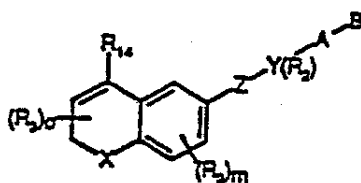
II. 請求の範囲を別紙の通り補正します。

以上

(別紙)

請求の範囲

1. 下記式で示される化合物：



(式中、

Xは、S、O、NR'、ここでR'はHまたは炭素原子数1～6のアルキル；

R₁はHまたは炭素原子数1～6のアルキル；R₂は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキル、F、Cl、Br、I、CF₃、炭素原子数1～6のフッ素置換アルキル、OH、SH、炭素原子数1～6のアルコキシ、または炭素原子数1～6のアルキルチオ；R₃は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキルまたはF；

mは、0～3の整数；

oは、0～3の整数；

Zは、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N=CR_1-$ 、 $-CR_1=N-$ 、 $-(CR_1=CR_1)_n-$ 、ここでn'は0～5の整数、 $-CO-NR_1-$ 、 $-CS-NR_1-$ 、 $-NR_1-CO-$ 、 $-NR_1-CS-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CSO-$ 、

—OCS—;

Yは、フェニルもしくはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルからなる群より選択されるヘテロアリール、ここで、フェニルおよびヘテロアリール基は場合により1または2の R_2 基で置換される、あるいは、Zが $-(CR_1=CR_1)_n-$ および n' が3、4または5の場合、Yは前記 $-(CR_2=CR_2)_n-$ 基とBとの間の直接原子価結合;

Aは、 $(CH_2)_q$ 、ここでqは0~5、炭素原子数3~6の低級分岐鎖アルキル、炭素原子数3~6のシクロアルキル、炭素原子数2~6で1または2の二重結合を有するアルケニル、炭素原子数2~6で1または2の三重結合を有するアルキニル、

Bは、水素、 $COOH$ もしくは薬学的に許容できるその塩、 $COOR_8$ 、 $CONR_9R_{10}$ 、 CH_2OH 、 CH_2OR_{11} 、 CH_2OCOR_{11} 、 CHO 、 $CH(OR_{12})_2$ 、 $CHOR_{13}O$ 、 COR_7 、 $CR_7(OR_{12})_2$ 、 $CR_7OR_{13}O$ 、またはトリ低級アルキルシリル、ここで R_7 は炭素原子数1~5のアルキル、シクロアルキルもしくはアルケニル基、 R_8 は炭素原子数1~10のアルキル基もしくはトリメチルシリルアルキル、ここでアルキル基は1~10の炭素原子を有する、または炭素原子数5~10のシクロアルキル基、あるいは R_8 は、フェニルまたは低級アルキルフェニル、 R_9 および R_{10} は独立して水素、炭素原子数1~10のアルキル基、または炭素原子数5~10のシクロアルキル基、またはフェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{11} は低級アルキル、フェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{12} は低級アルキル、および R_{13} は炭素原子数2~5の2価アルキル基、および

R_{14} は、 $(R_{15})_r$ -フェニル、 $(R_{15})_r$ -ナフチル、または $(R_{15})_r$ -ヘテロアリール、ここでヘテロアリール基はO、SおよびNからなる群より選択される1~3のヘテロ原子を有し、rは0~5の整数、および

R_{15} は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 $N(R_8)_2$ 、 $NH(R_8)$ 、 COR_8 、 $NR_8CON(R_8)_2$ 、OH、 $OCOR_8$ 、 OR_8 、CN、炭素原子数1

～10のアルキル基、炭素原子数1～10のフッ素置換アルキル基、炭素原子数1～10で1～3の二重結合を有するアルケニル基、炭素原子数1～10で1～3の三重結合を有するアルキニル基、またはトリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ基、ここでアルキル基は独立して1～6の炭素原子を有する。)。

2. Yがフェニル、ピリジル、チエニルまたはフリルである請求項1に記載の化合物。

3. Yがフェニルである請求項1に記載の化合物。

4. フェニル環が1, 4 (パラ) 置換されている請求項3に記載の化合物。

5. Yがナフチルである請求項1に記載の化合物。

6. Yがピリジルである請求項1に記載の化合物。

7. Yがチエニルまたはフリルである請求項1に記載の化合物。

8. Zが $-(CR_1=CR_1)_{n'}$ 、 n' は3, 4または5、およびYが $-(CR_1=CR_1)_{n'}$ 基とBとの間の直接原子価結合である請求項1に記載の化合物。

9. R_2 がH、Fまたは CF_3 である請求項1に記載の化合物。

10. R_3 がHまたはメチルである請求項1に記載の化合物。

11. R_{14} が $(R_{15})_r$ フェニルである請求項1に記載の化合物。

12. R_{14} が $(R_{15})_r$ ヘテロアリールである請求項1に記載の化合物。

13. R_{14} が $(R_{15})_r$ ヘテロアリールであり、ヘテロアリール基が1または2のヘテロ原子を有する5または6員環である請求項12に記載の化合物。

14. ヘテロアリール基が2-ピリジル、3-ピリジル、2-チエニルおよび2-チアゾリルから選択される請求項13に記載の化合物。

15. R_{15} 基がH、 CF_3 、F、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたは塩素である請求項1に記載の化合物。

16. Zが $-C\equiv C-$ である請求項1に記載の化合物。

17. Zが $-N=N-$ である請求項1に記載の化合物。

18. Zが $-CO-NR_1-$ である請求項1に記載の化合物。

19. Zが $-\text{CS}-\text{NR}_1-$ である請求項1に記載の化合物。

20. Zが $-\text{CS}-\text{NR}_1-$ である請求項1に記載の化合物。

21. Zが $-\text{COO}-$ である請求項1に記載の化合物。

22. Zが $-(\text{CR}_1=\text{CR}_1)_{n'}$ であり、 n' は1である請求項1に記載の化合物。

23. レチノイド拮抗薬またはネガティブホルモンによって処置し得る哺乳動物の病状を処置する医薬の製造における、RAR α 、RAR β およびRAR γ からなる群より選択されるレチノイン酸受容体亜型に結合することのできるレチノイド拮抗薬またはネガティブホルモンの使用。

24. 医薬が、レチノイド化合物を前記哺乳動物に投与することから生じる毒性または望ましくない副作用を改善するためのものである請求項23に記載の使用。

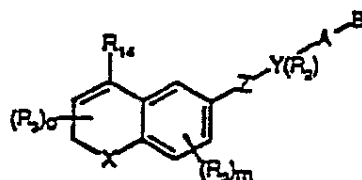
25. 医薬が、レチノイド薬剤またはビタミンAもしくはビタミンA前駆体を哺乳動物が摂取することにより引き起こされる予め存在する病状を改善するためのものである請求項24に記載の使用。

26. 医薬が、局所投与のためのものである請求項23に記載の使用。

27. 医薬が、全身投与のためのものである請求項23に記載の使用。

28. 約 $1\ \mu\text{M}$ より低い K_d でレチノイド受容体の亜型にレチノイド拮抗薬またはネガティブホルモンが結合する、請求項23に記載の使用。

29. ネガティブホルモンまたは拮抗薬が下記式で示されるものである請求項23に記載の使用：



(式中、

Xは、S、O、NR'、ここでR'はHまたは炭素原子数1～6のアルキル、または、Xは、 $[\text{C}(\text{R}_1)_2]_n$ 、ここでR₁はHまたは炭素原子数1～6のアルキル、およびn

は0～2の整数；

R_2 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキル、F、Cl、Br、I、 CF_3 、炭素原子数1～6のフッ素置換アルキル、OH、SH、炭素原子数1～6のアルコキシ、または炭素原子数1～6のアルキルチオ；

R_3 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキルまたはF；

mは、0～3の整数；

oは、0～3の整数；

Zは、 $-C\equiv C-$ 、

$-N=N-$ 、

$-N=CR_1-$ 、

$-CR_1=N-$ 、

$-(CR_1=CR_1)_{n'}$ 、ここで n' は0～5の整数、

$-CO-NR_1-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

$-NR_1-CO-$ 、

$-NR_1-CS-$ 、

$-COO-$ 、

$-OCO-$ 、

$-CSO-$ 、

$-OCS-$ ；

Yは、フェニルもしくはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルからなる群より選択されるヘテロアリアル、ここで、フェニルおよびヘテロアリアル基は場合により1または2の R_2 基で置換される、あるいは、Zが $-(CR_1=CR_1)_{n'}$ および n' が3、4または5の場合、Yは前記 $-(CR_1=CR_1)_{n'}$ 基とBとの間の直接原子価結合；

Aは、 $(CH_2)_q$ 、ここでqは0～5、炭素原子数3～6の低級分岐鎖アルキル、炭素原子数3～6のシクロアルキル、炭素原子数2～6で1または2の二

重結合を有するアルケニル、炭素原子数2～6で1または2の三重結合を有するアルキニル、

Bは、水素、COOHもしくは薬学的に許容できるその塩、COOR₈、CONR₉R₁₀、CH₂OH、CH₂OR₁₁、CH₂OCOR₁₁、CHO、CH(OR₁₂)₂、CHOR₁₃O、COR₇、CR₇(OR₁₂)₂、CR₇OR₁₃O、またはトリ低級アルキルシリル、ここでR₇は炭素原子数1～5のアルキル、シクロアルキルもしくはアルケニル基、R₈は炭素原子数1～10のアルキル基もしくはトリメチルシリルアルキル、ここでアルキル基は1～10の炭素原子を有する、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、あるいはR₈は、フェニルまたは低級アルキルフェニル、R₉およびR₁₀は独立して水素、炭素原子数1～10のアルキル基、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、またはフェニルもしくは低級アルキルフェニル、R₁₁は低級アルキル、フェニルもしくは低級アルキルフェニル、R₁₂は低級アルキル、およびR₁₃は炭素原子数2～5の2価アルキル基、および

R₁₄は、(R₁₅)_r-フェニル、(R₁₅)_r-ナフチル、または(R₁₅)_r-ヘテロアリール、ここでヘテロアリール基はO、SおよびNからなる群より選択される1～3のヘテロ原子を有し、rは0～5の整数、および

R₁₅は、独立して、H、F、Cl、Br、I、NO₂、N(R₈)₂、NH(R₈)₂、COR₈、NR₈CON(R₈)₂、OH、OCOR₈、OR₈、CN、炭素原子数1～10のアルキル基、炭素原子数1～10のフッ素置換アルキル基、炭素原子数1～10で1～3の二重結合を有するアルケニル基、炭素原子数1～10で1～3の三重結合を有するアルキニル基、またはトリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ基、ここでアルキル基は独立して1～6の炭素原子を有する。)。

30. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Yがフェニル、ピリジル、チエニルまたはフリルである請求項29に記載の使用。

31. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Yがフェニルである請求項29に記載の使用。

3 2. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、フェニル環が1, 4 (パラ) 置換されている請求項3 1に記載の使用。

3 3. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Yがナフチルである請求項2 9に記載の使用。

3 4. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Yがピリジルである請求項2 9に記載の使用。

3 5. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Yがチエニルまたはフリルである請求項2 9に記載の使用。

3 6. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Zが $-(CR_1=CR_1)_{n'}$ 、 n' は3, 4または5、およびYが $-(CR_1=CR_1)_{n'}$ 基とBとの間の直接原子価結合である請求項2 9に記載の使用。

3 7. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_2 がH、Fまたは CF_3 である請求項2 9に記載の使用。

3 8. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_3 がHまたはメチルである請求項2 9に記載の使用。

3 9. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{14} が $(R_{15})_r$ フェニルである請求項2 9に記載の使用。

4 0. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{14} が $(R_{15})_r$ ヘテロアリアルである請求項2 9に記載の使用。

4 1. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{14} が $(R_{15})_r$ ヘテロアリアルであり、ヘテロアリアル基が1または2のヘテロ原子を有する5または6員環である請求項4 0に記載の使用。

4 2. 拮抗薬の式において、ヘテロアリアル基が2-ピリジル、3-ピリジル、2-チエニルおよび2-チアゾリルから選択される請求項4 1に記載の使用。

4 3. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{15} 基がH、 CF_3 、F、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたは塩素である請求項2 9に記載の使用。

4 4. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Zが $-C\equiv C-$ である

請求項 29 に記載の使用。

45. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Z が $-N=N-$ である請求項 29 に記載の使用。

46. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Z が $-CO-NR_1-$ である請求項 29 に記載の使用。

47. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Z が $-CS-NR_1-$ である請求項 29 に記載の使用。

48. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_1 が H である請求項 47 に記載の使用。

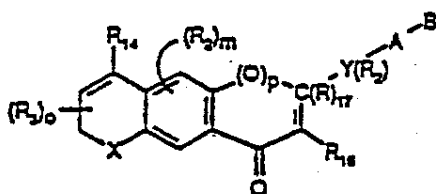
49. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Z が $-COO-$ である請求項 29 に記載の使用。

50. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Z が $-(CR_1=CR_1)_{n'}$ であり、 n' は 1 である請求項 29 に記載の使用。

51. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、X が $[C(R_1)_2]_n$ であり、 n は 1 または 0 である請求項 29 に記載の使用。

52. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、X が S、O または NR' である請求項 29 に記載の使用。

53. 下記式で示される化合物：



(式中、

X は、S、O、 NR' 、ここで R' は H または炭素原子数 1～6 のアルキル、または、 X は、 $[C(R_1)_2]_n$ 、ここで R_1 は独立して H または炭素原子数 1～6 のアルキル、および n は 0～2 の整数；

R_2 は、水素、炭素原子数 1～6 の低級アルキル、F、Cl、Br、I、 CF_3 、炭素原

子数1～6のフッ素置換アルキル、OH、SH、炭素原子数1～6のアルコキシ、または炭素原子数1～6のアルキルチオ；

R_3 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキルまたはF；

m は、0～3の整数；

o は、0～3の整数；

Y は、フェニルもしくはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルからなる群より選択されるヘテロアリアル、ここで、フェニルおよびヘテロアリアル基は場合により1または2の R_2 基で置換される；

A は、 $(CH_2)_q$ 、ここで q は0～5、炭素原子数3～6の低級分岐鎖アルキル、炭素原子数3～6のシクロアルキル、炭素原子数2～6で1または2の二重結合を有するアルケニル、炭素原子数2～6で1または2の三重結合を有するアルキニル、

B は、水素、 $COOH$ もしくは薬学的に許容できるその塩、 $COOR_8$ 、 $CONR_9R_{10}$ 、 CH_2OH 、 CH_2OR_{11} 、 CH_2OCOR_{11} 、 CHO 、 $CH(OR_{12})_2$ 、 $CHOR_{13}O$ 、 COR_7 、 $CR_7(OR_{12})_2$ 、 $CR_7OR_{13}O$ 、またはトリ低級アルキルシリル、ここで R_7 は炭素原子数1～5のアルキル、シクロアルキルもしくはアルケニル基、 R_8 は炭素原子数1～10のアルキル基もしくはトリメチルシリルアルキル、ここでアルキル基は1～10の炭素原子を有する、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、あるいは R_8 は、フェニルまたは低級アルキルフェニル、 R_9 および R_{10} は独立して水素、炭素原子数1～10のアルキル基、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、またはフェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{11} は低級アルキル、フェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{12} は低級アルキル、および R_{13} は炭素原子数2～5の2価アルキル基、および

R_{14} は、 $(R_{15})_r$ -フェニル、 $(R_{15})_r$ -ナフチル、または $(R_{15})_r$ -ヘテロアリアル、ここでヘテロアリアル基はO、SおよびNからなる群より選択される1～3のヘテロ原子を有し、 r は0～5の整数、および

R_{15} は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}_8)\text{COR}_8$ 、 $\text{NR}_8\text{CON}(\text{R}_8)_2$ 、OH、 OCOR_8 、 OR_8 、CN、炭素原子数1～10のアルキル基、炭素原子数1～10のフッ素置換アルキル基、炭素原子数1～10で1～3の二重結合を有するアルケニル基、炭素原子数1～10で1～3の三重結合を有するアルキニル基、またはトリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ基、ここでアルキル基は独立して1～6の炭素原子を有する；

R_{16} は、Hまたは炭素原子数1～6の低級アルキル；

R_{17} は、H、炭素原子数1～6の低級アルキル、OHまたは OCOR_{11} ；および

pは0または1で、pが1のとき R_{17} 置換基は存在せず、mが0～2の整数である。）。。

54. Yがフェニル、ピリジル、チエニルまたはフリルである請求項53に記載の化合物。

55. Yがフェニルである請求項53に記載の化合物。

56. フェニル環が1, 4 (パラ) 置換されている請求項55に記載の化合物。

57. Yがピリジルである請求項53に記載の化合物。

58. Yがチエニルまたはフリルである請求項53に記載の化合物。

59. R_{14} が $(\text{R}_{15})_r$ フェニルである請求項53に記載の化合物。

60. R_{14} が $(\text{R}_{15})_r$ ヘテロアリールである請求項53に記載の化合物。

61. R_{14} が $(\text{R}_{15})_r$ ヘテロアリールであり、ヘテロアリール基が1または2のヘテロ原子を有する5または6員環である請求項60に記載の化合物。

62. ヘテロアリール基が2-ピリジル、3-ピリジル、2-チエニルおよび2-チアゾリルから選択される請求項61に記載の化合物。

63. R_{15} 基がH、 CF_3 、F、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたは塩素である請求項53に記載の化合物。

64. Xが $[\text{C}(\text{R}_1)_2]_n$ である請求項53に記載の化合物。

65. R_1 が CH_3 、nが1である請求項63に記載の化合物。

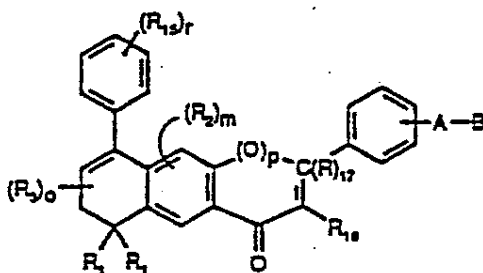
66. XがS、OまたはNR'である請求項53に記載の化合物。

67. Aが $(CH_2)_q$ 、ここでqは0～5、BがCOOHもしくは薬学的に許容できるその塩、 $COOR_8$ または $CONR_9R_{10}$ である請求項53に記載の化合物。

68. pが0である請求項53に記載の化合物。

69. pが1である請求項53に記載の化合物。

70. 下記式で示される化合物：



(式中、 R_1 は独立してHまたは炭素原子数1～6のアルキル；

R_2 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキル、F、Cl、Br、I、 CF_3 、炭素原子数1～6のフッ素置換アルキル、OH、SH、炭素原子数1～6のアルコキシ、または炭素原子数1～6のアルキルチオ；

R_3 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキルまたはF；

mは、0～2の整数；

oは、0～3の整数；

Aは、 $(CH_2)_q$ 、ここでqは0～5、炭素原子数3～6の低級分岐鎖アルキル、炭素原子数3～6のシクロアルキル、炭素原子数2～6で1または2の二重結合を有するアルケニル、炭素原子数2～6で1または2の三重結合を有するアルキニル、

Bは、水素、COOHもしくは薬学的に許容できるその塩、 $COOR_8$ 、 $CONR_9R_{10}$ 、 CH_2OH 、 CH_2OR_{11} 、 CH_2OCOR_{11} 、CHO、 $CH(OR_{12})_2$ 、 $CHOR_{13}O$ 、 COR_7 、 $CR_7(OR_{12})_2$ 、 $CR_7OR_{13}O$ 、またはトリ低級アルキルシリル、ここで R_7 は炭素原子数1～5のアルキル、シクロア

ルキルもしくはアルケニル基、 R_8 は炭素原子数1～10のアルキル基もしくはトリメチルシリルアルキル、ここでアルキル基は1～10の炭素原子を有する、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、あるいは R_8 は、フェニルまたは低級アルキルフェニル、 R_9 および R_{10} は独立して水素、炭素原子数1～10のアルキル基、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、またはフェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{11} は低級アルキル、フェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{12} は低級アルキル、および R_{13} は炭素原子数2～5の2価アルキル基；

R_{15} は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 $\text{N}(R_8)_2$ 、 $\text{N}(R_8)\text{COR}_8$ 、 $\text{NR}_8\text{CON}(R_8)_2$ 、OH、 OCOR_8 、 OR_8 、CN、炭素原子数1～10のアルキル基、炭素原子数1～10のフッ素置換アルキル基、炭素原子数1～10で1～3の二重結合を有するアルケニル基、炭素原子数1～10で1～3の三重結合を有するアルキニル基、またはトリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ基、ここでアルキル基は独立して1～6の炭素原子を有する；

r は、0～5の整数；

R_{16} は、Hまたは炭素原子数1～6の低級アルキル；

R_{17} は、H、炭素原子数1～6の低級アルキル、OHまたは OCOR_{11} ；および

p は0または1で、 p が1のとき R_{17} 置換基は存在せず、 m が0～2の整数である。))。

7.1. p が1である請求項7.0に記載の化合物。

7.2. p が0である請求項7.0に記載の化合物。

7.3. Aが $(\text{CH}_2)_q$ 、ここで q は0～5、Bが COOH もしくは薬学的に許容できるその塩、 COOR_8 または CONR_9R_{10} である請求項7.2に記載の化合物。

7.4. R_1 が CH_3 である請求項7.3に記載の化合物。

7.5. R_2 、 R_3 、 R_{16} および R_{17} が水素である請求項7.4に記載の化合物。

7 6. R_{15} がHまたは CH_3 であり、 R_{15} が CH_3 の場合、フェニル環の4位を占める請求項7 5に記載の化合物。

7 7. 4-[3-オキソ-3-(7, 8-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-8, 8-ジメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル]安息香酸または4-[3-オキソ-3-(7, 8-ジヒドロ-5-フェニル-8, 8-ジメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル]安息香酸である請求項7 6に記載の化合物。

7 8. 元のレチノイド受容体のDNA結合ドメインに対し炭素末端側に位置するタンパク質ドメインを少なくとも有する組み換えレチノイド受容体の結合に転写で応答するリポーター遺伝子を含有するトランスフェクトされた細胞を得る工程；

添加レチノイドの不存在下において増殖した未処理のトランスフェクトされた細胞におけるリポーター遺伝子の発現の基本レベルを測定する工程；

トランスフェクトされた細胞をネガティブホルモン活性について試験すべきレチノイド化合物で処理する工程；

処理細胞におけるリポーター遺伝子の発現のレベルを測定する工程；

処理された細胞および未処理細胞において測定されたリポーター遺伝子の発現のレベルを比較する工程；および

未処理細胞において測定されたリポーター遺伝子の発現の基本レベルと比較して低いレベルで、処理細胞においてリポーター遺伝子を発現させるレチノイド化合物をレチノイドネガティブホルモンとして同定する工程

を含んでなるレチノイドネガティブホルモンを同定する方法。

7 9. 元のレチノイド受容体が、 $RAR\alpha$ 、 $RAR\beta$ および $RAR\gamma$ からなる群より選択されるレチノイン酸受容体である請求項7 8に記載の方法。

8 0. 元のレチノイド受容体が、 $RXR\alpha$ 、 $RXR\beta$ および $RXR\gamma$ からなる群より選択されるレチノイドX受容体である請求項7 8に記載の方法。

8 1. 組み換えレチノイド受容体が、 RAR および RXR からなる群より選択される請求項7 8に記載の方法。

8.2. 組み換えレチノイド受容体が、構成転写アクチベータードメインを有するキメラレチノイド受容体である請求項7.8に記載の方法。

8.3. 構成転写アクチベータードメインが実効負電荷を有する複数のアミノ酸を含む請求項8.2に記載の方法。

8.4. 構成転写アクチベータードメインがウイルス転写アクチベータードメインのアミノ酸配列を有する請求項8.2に記載の方法。

8.5. ウイルス転写アクチベータードメインがヘルペス単純ウイルスVP-16転写アクチベータードメインである請求項8.4に記載の方法。

8.6. 構成転写アクチベータードメインが実効負電荷を有し、組み換えレチノイド受容体がそこからDNA結合ドメインを除いたものである請求項8.2に記載の方法。

8.7. 組み換えレチノイド受容体が、レチノイン酸応答エレメント以外のシス制御エレメントに特異的なDNA結合ドメインを有する請求項7.8に記載の方法。

8.8. レチノイン酸応答エレメント以外のシス制御エレメントがエストロゲン応答エレメントである請求項8.7に記載の方法。

8.9. トランスフェクトされた細胞が、内在性レチノイドが実質的に除かれた増殖培地において増殖される請求項7.8に記載の方法。

9.0. 増殖培地が活性炭抽出血清を含む請求項8.9に記載の方法。

9.1. リポーター遺伝子がルシフェラーゼ遺伝子であり、測定工程に発光測定を含む請求項7.8に記載の方法。

9.2. リポーター遺伝子が β -ガラクトシダーゼ遺伝子であり、測定工程に β -ガラクトシダーゼ検定法を含む請求項7.8に記載の方法。

9.3. トランスフェクトされた細胞がトランスフェクトされた哺乳動物細胞である請求項7.8に記載の方法。

9.4. トランスフェクトされた哺乳動物細胞が一時的トランスフェクト哺乳動物細胞である請求項9.3に記載の方法。

9.5. トランスフェクトされた哺乳動物細胞がトランスフェクトされたミドリザル細胞である請求項9.3に記載の方法。

9 6. トランスフェクトされた哺乳動物細胞がトランスフェクトされたヒト細胞である請求項9 3に記載の方法。

9 7. 哺乳動物にステロイドスーパーファミリー受容体作動薬とともに投与するための組成物であって、薬学的有効量のレチノイドネガティブホルモンを含んでなり、前記ステロイドスーパーファミリー受容体作動薬の薬理的活性を増幅させる組成物。

9 8. 前記ステロイドスーパーファミリー受容体作動薬の薬理的活性が抗増殖活性である請求項9 7に記載の組成物。

9 9. 抗増殖活性が網膜色素上皮においてみられる請求項9 8に記載の組成物。

1 0 0. ステロイドスーパーファミリー受容体作動薬が、レチノイド受容体作動薬、ビタミンD受容体作動薬、グルココルチコイド受容体作動薬、甲状腺ホルモン受容体作動薬、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体作動薬およびエストロゲン受容体作動薬からなる群より選択される請求項9 7に記載の組成物。

1 0 1. 受容体作動薬がRAR作動薬である請求項1 0 0に記載の組成物。

1 0 2. RAR作動薬が、オールトランスレチノイン酸、13-シスレチノイン酸、4-[[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル) カルボニル] アミノ] 安息香酸 (Am580) および (E)-4-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-2-プロペニル] 安息香酸 (TTNPB) からなる群より選択される請求項1 0 1に記載の組成物。

1 0 3. 受容体作動薬がRXR作動薬である請求項9 7に記載の組成物。

1 0 4. RXR作動薬が、9-シスレチノイン酸、4-[(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-1-エテニル] 安息香酸および4-[(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-1-シクロプロピル] ピリジン-5-カルボン酸からなる群より選択される請求項1 0 3に記載の組成物。

1 0 5. 受容体作動薬が1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃である請求項9 7に記載の組成物。

106. 受容体作動薬がデキサメタゾンである請求項97に記載の組成物。

107. 受容体作動薬が3, 3', 5-トリヨードチロニンである請求項97に記載の組成物。

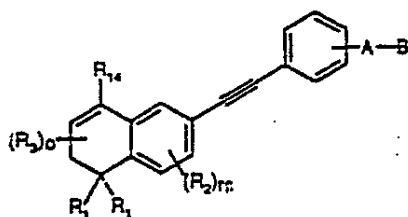
108. レチノイドネガティブホルモンがRAR特異的レチノイドネガティブホルモンである請求項97に記載の組成物。

109. RAR特異的レチノイドネガティブホルモンが約30 nMまたはそれ以下の解離定数を有する請求項108に記載の組成物。

110. RAR特異的レチノイドネガティブホルモンが、AGN193109、AGN193385、AGN193389およびAGN193871からなる群より選択される請求項109に記載の組成物。

111. 薬学的に有効量のレチノイドネガティブホルモンを含む組成物が、ステロイドスーパーファミリー作動薬と組み合わせられる請求項97に記載の組成物。

112. 拮抗薬またはネガティブホルモンが下記式で示されるものである請求項23に記載の使用：



(式中、R₁はHまたは炭素原子数1～6のアルキル；

R₂は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキル、F、Cl、Br、I、CF₃、炭素原子数1～6のフッ素置換アルキル、OH、SH、炭素原子数1～6のアルコキシ、または炭素原子数1～6のアルキルチオ；

R₃は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキルまたはF；

mは、0～3の整数；

nは、0～3の整数；

Aは、(CH₂)_q、ここでqは0～5、炭素原子数3～6の低級分岐鎖アルキル、炭素原子数3～6のシクロアルキル、炭素原子数2～6で1または2の二

重結合を有するアルケニル、炭素原子数2～6で1または2の三重結合を有するアルキニル、

Bは、水素、COOHもしくは薬学的に許容できるその塩、COOR₈、CONR₉R₁₀、CH₂OH、CH₂OR₁₁、CH₂OCOR₁₁、CHO、CH(OR₁₂)₂、CHOR₁₃O、COR₇、CR₇(OR₁₂)₂、CR₇OR₁₃O、またはトリ低級アルキルシリル、ここでR₇は炭素原子数1～5のアルキル、シクロアルキルもしくはアルケニル基、R₈は炭素原子数1～10のアルキル基もしくはトリメチルシリルアルキル、ここでアルキル基は1～10の炭素原子を有する、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、あるいはR₈は、フェニルまたは低級アルキルフェニル、R₉およびR₁₀は独立して水素、炭素原子数1～10のアルキル基、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、またはフェニルもしくは低級アルキルフェニル、R₁₁は低級アルキル、フェニルもしくは低級アルキルフェニル、R₁₂は低級アルキル、およびR₁₃は炭素原子数2～5の2価アルキル基；

R₁₄は、(R₁₅)_r-フェニル、(R₁₅)_r-ナフチル、または(R₁₅)_r-ヘテロアリール、ここでヘテロアリール基はO、SおよびNからなる群より選択される1～3のヘテロ原子を有し、rは0～5の整数、および

R₁₅は、独立して、H、F、Cl、Br、I、NO₂、N(R₈)₂、NH(R₈)COR₈、NR₈CON(R₈)₂、OH、OCOR₈、OR₈、CN、炭素原子数1～10のアルキル基、炭素原子数1～10のフッ素置換アルキル基、炭素原子数1～10で1～3の二重結合を有するアルケニル基、炭素原子数1～10で1～3の三重結合を有するアルキニル基、またはトリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ基、ここでアルキル基は独立して1～6の炭素原子を有する。).

113. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、R₁₄が(R₁₅)_r-フェニル、(R₁₅)_r-ピリジル、(R₁₅)_r-チアゾリル、および(R₁₅)_r-チエニルである請求項112に記載の使用。

114. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、R₁₅が独立してH、

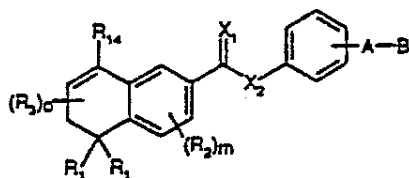
CH_3 、 C_2H_5 、 F 、 CF_3 、 Cl 、 CH_3O または OH である請求項113に記載の使用。

115. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 A が $(\text{CH}_2)_n$ 、ここで n は0～5、 B が COOH または薬学的に許容できるその塩、 COOR_8 または $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ である請求項114に記載の使用。

116. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_1 が CH_3 、 R_2 が H または F 、および R_3 が H である請求項115に記載の使用。

117. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 n が0、および B が COOH または薬学的に許容できるその塩、または COOC_2H_5 である請求項116に記載の使用。

118. 拮抗薬またはネガティブホルモンが下記式で示されるものである請求項23に記載の使用：



(式中、 R_1 は H または炭素原子数1～6のアルキル；

R_2 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、炭素原子数1～6のフッ素置換アルキル、 OH 、 SH 、炭素原子数1～6のアルコキシ、または炭素原子数1～6のアルキルチオ；

R_3 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキルまたは F ；

m は、0～3の整数；

o は、0～3の整数；

X_1 は、 O または S ；

X_2 は、 O または NR_1 ；

A は、 $(\text{CH}_2)_q$ 、ここで q は0～5、炭素原子数3～6の低級分岐鎖アルキル、炭素原子数3～6のシクロアルキル、炭素原子数2～6で1または2の二

重結合を有するアルケニル、炭素原子数2～6で1または2の三重結合を有するアルキニル、

Bは、水素、COOHもしくは薬学的に許容できるその塩、COOR₈、CONR₉R₁₀、CH₂OH、CH₂OR₁₁、CH₂OCOR₁₁、CHO、CH(OR₁₂)₂、CHOR₁₃O、COR₇、CR₇(OR₁₂)₂、CR₇OR₁₃O、またはトリ低級アルキルシリル、ここでR₇は炭素原子数1～5のアルキル、シクロアルキルもしくはアルケニル基、R₈は炭素原子数1～10のアルキル基もしくはトリメチルシリルアルキル、ここでアルキル基は1～10の炭素原子を有する、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、あるいはR₈は、フェニルまたは低級アルキルフェニル、R₉およびR₁₀は独立して水素、炭素原子数1～10のアルキル基、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、またはフェニルもしくは低級アルキルフェニル、R₁₁は低級アルキル、フェニルもしくは低級アルキルフェニル、R₁₂は低級アルキル、およびR₁₃は炭素原子数2～5の2価アルキル基；

R₁₄は、(R₁₅)_r-フェニル、(R₁₅)_r-ナフチル、または(R₁₅)_r-ヘテロアリール、ここでヘテロアリール基はO、SおよびNからなる群より選択される1～3のヘテロ原子を有し、rは0～5の整数、および

R₁₅は、独立して、H、F、Cl、Br、I、NO₂、N(R₈)₂、NH(R₈)COR₈、NR₈CON(R₈)₂、OH、OCOR₈、OR₈、CN、炭素原子数1～10のアルキル基、炭素原子数1～10のフッ素置換アルキル基、炭素原子数1～10で1～3の二重結合を有するアルケニル基、炭素原子数1～10で1～3の三重結合を有するアルキニル基、またはトリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ基、ここでアルキル基は独立して1～6の炭素原子を有する。)。

119．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、R₁₄が(R₁₅)_r-フェニル、(R₁₅)_r-ピリジル、(R₁₅)_r-チアゾリル、および(R₁₅)_r-チエニルである請求項118に記載の使用。

120．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、R₁₅が独立してH、

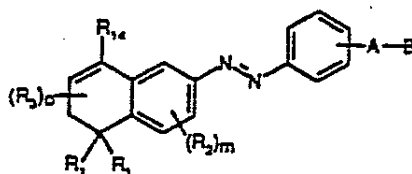
CH_3 、 C_2H_5 、 F 、 CF_3 、 Cl 、 CH_3O または OH である請求項119に記載の使用。

121. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 A が $(\text{CH}_2)_n$ 、ここで n は0～5、 B が COOH または薬学的に許容できるその塩、 COOR_8 または $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ である請求項120に記載の使用。

122. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_1 が CH_3 、 R_2 が H または F 、および R_3 が H である請求項121に記載の使用。

123. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 n が0、および B が COOH または薬学的に許容できるその塩、または COOC_2H_5 である請求項122に記載の使用。

124. 拮抗薬またはネガティブホルモンが下記式で示されるものである請求項23に記載の使用：



(式中、 R_1 は H または炭素原子数1～6のアルキル；

R_2 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、炭素原子数1～6のフッ素置換アルキル、 OH 、 SH 、炭素原子数1～6のアルコキシ、または炭素原子数1～6のアルキルチオ；

R_3 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキルまたは F ；

m は、0～3の整数；

o は、0～3の整数；

A は、 $(\text{CH}_2)_q$ 、ここで q は0～5、炭素原子数3～6の低級分岐鎖アルキル、炭素原子数3～6のシクロアルキル、炭素原子数2～6で1または2の二重結合を有するアルケニル、炭素原子数2～6で1または2の三重結合を有するアルキニル、

B は、水素、 COOH もしくは薬学的に許容できるその塩、 COOR_8 、 CO

NR_9R_{10} 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{OR}_{11}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCOR}_{11}$ 、 CHO 、 $\text{CH}(\text{OR}_{12})_2$ 、 CHOR_{13}O 、 COR_7 、 $\text{CR}_7(\text{OR}_{12})_2$ 、 $\text{CR}_7\text{OR}_{13}\text{O}$ 、またはトリ低級アルキルシリル、ここで R_7 は炭素原子数1～5のアルキル、シクロアルキルもしくはアルケニル基、 R_8 は炭素原子数1～10のアルキル基もしくはトリメチルシリルアルキル、ここでアルキル基は1～10の炭素原子を有する、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、あるいは R_8 は、フェニルまたは低級アルキルフェニル、 R_9 および R_{10} は独立して水素、炭素原子数1～10のアルキル基、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、またはフェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{11} は低級アルキル、フェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{12} は低級アルキル、および R_{13} は炭素原子数2～5の2価アルキル基；

R_{14} は、 $(\text{R}_{15})_r$ -フェニル、 $(\text{R}_{15})_r$ -ナフチル、または $(\text{R}_{15})_r$ -ヘテロアリール、ここでヘテロアリール基はO、SおよびNからなる群より選択される1～3のヘテロ原子を有し、 r は0～5の整数、および

R_{15} は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $\text{NH}(\text{R}_8)$ 、 COR_8 、 $\text{NR}_8\text{CON}(\text{R}_8)_2$ 、OH、 OCOR_8 、 OR_8 、CN、炭素原子数1～10のアルキル基、炭素原子数1～10のフッ素置換アルキル基、炭素原子数1～10で1～3の二重結合を有するアルケニル基、炭素原子数1～10で1～3の三重結合を有するアルキニル基、またはトリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ基、ここでアルキル基は独立して1～6の炭素原子を有する。)

125．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{14} が $(\text{R}_{15})_r$ -フェニル、 $(\text{R}_{15})_r$ -ピリジル、 $(\text{R}_{15})_r$ -チアゾリル、および $(\text{R}_{15})_r$ -チエニルである請求項124に記載の使用。

126．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{15} が独立してH、 CH_3 、 C_2H_5 、F、 CF_3 、Cl、 CH_3O またはOHである請求項125に記載の使用。

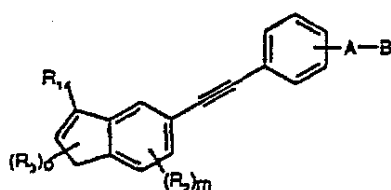
127．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Aが $(\text{CH}_2)_n$ 、

ここで n は0～5、 B が COOH または薬学的に許容できるその塩、 COOR_8 または $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ である請求項126に記載の使用。

128. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_1 が CH_3 、 R_2 が H または F 、および R_3 が H である請求項127に記載の使用。

129. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 n が0、および B が COOH または薬学的に許容できるその塩、または COOC_2H_5 である請求項128に記載の使用。

130. 拮抗薬またはネガティブホルモンが下記式で示されるものである請求項23に記載の使用：



(式中、 R_2 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、炭素原子数1～6のフッ素置換アルキル、 OH 、 SH 、炭素原子数1～6のアルコキシ、または炭素原子数1～6のアルキルチオ；

R_3 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキルまたは F ；

m は、0～3の整数；

o は、0～3の整数；

A は、 $(\text{CH}_2)_q$ 、ここで q は0～5、炭素原子数3～6の低級分岐鎖アルキル、炭素原子数3～6のシクロアルキル、炭素原子数2～6で1または2の二重結合を有するアルケニル、炭素原子数2～6で1または2の三重結合を有するアルキニル、

B は、水素、 COOH もしくは薬学的に許容できるその塩、 COOR_8 、 $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{OR}_{11}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCOR}_{11}$ 、 CHO 、 $\text{CH}(\text{OR}_{12})_2$ 、 CHOR_{13}O 、 COR_7 、 $\text{CR}_7(\text{OR}_{12})_2$ 、 $\text{CR}_7\text{OR}_{13}\text{O}$ 、またはトリ低級アルキルシリル、ここで R_7 は炭素原子数1～5のアルキル、シクロア

ルキルもしくはアルケニル基、 R_8 は炭素原子数1～10のアルキル基もしくはトリメチルシリルアルキル、ここでアルキル基は1～10の炭素原子を有する、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、あるいは R_8 は、フェニルまたは低級アルキルフェニル、 R_9 および R_{10} は独立して水素、炭素原子数1～10のアルキル基、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、またはフェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{11} は低級アルキル、フェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{12} は低級アルキル、および R_{13} は炭素原子数2～5の2価アルキル基；

R_{14} は、 $(R_{15})_r$ -フェニル、 $(R_{15})_r$ -ナフチル、または $(R_{15})_r$ -ヘテロアリール、ここでヘテロアリール基はO、SおよびNからなる群より選択される1～3のヘテロ原子を有し、 r は0～5の整数、および

R_{15} は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 $N(R_8)_2$ 、 $NH(R_8)$ 、 COR_8 、 $NR_8CON(R_8)_2$ 、OH、 $OCOR_8$ 、 OR_8 、CN、炭素原子数1～10のアルキル基、炭素原子数1～10のフッ素置換アルキル基、炭素原子数1～10で1～3の二重結合を有するアルケニル基、炭素原子数1～10で1～3の三重結合を有するアルキニル基、またはトリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ基、ここでアルキル基は独立して1～6の炭素原子を有する。)。

131. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{14} が $(R_{15})_r$ -フェニル、 $(R_{15})_r$ -ピリジル、 $(R_{15})_r$ -チアゾリル、および $(R_{15})_r$ -チエニルである請求項130に記載の使用。

132. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{15} が独立してH、 CH_3 、 C_2H_5 、F、 CF_3 、Cl、 CH_3O またはOHである請求項131に記載の使用。

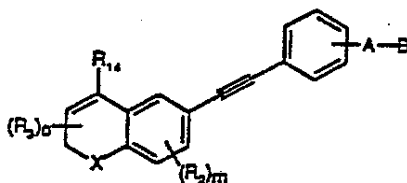
133. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Aが $(CH_2)_n$ 、ここで n は0～5、BがCOOHまたは薬学的に許容できるその塩、 $COOR_8$ または $CONR_9R_{10}$ である請求項132に記載の使用。

134. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_2 がHまたはF、

R_9 が CH_3 、および o が2である請求項133に記載の使用。

135. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 n が0、および B が COOH または薬学的に許容できるその塩、または COOC_2H_5 である請求項134に記載の使用。

136. 拮抗薬またはネガティブホルモンが下記式で示されるものである請求項23に記載の使用：



(式中、 X は、 S または O 、

R_2 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、炭素原子数1～6のフッ素置換アルキル、 OH 、 SH 、炭素原子数1～6のアルコキシ、または炭素原子数1～6のアルキルチオ；

R_3 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキルまたは F ；

m は、0～3の整数；

o は、0～3の整数；

A は、 $(\text{CH}_2)_q$ 、ここで q は0～5、炭素原子数3～6の低級分岐鎖アルキル、炭素原子数3～6のシクロアルキル、炭素原子数2～6で1または2の二重結合を有するアルケニル、炭素原子数2～6で1または2の三重結合を有するアルキニル、

B は、水素、 COOH もしくは薬学的に許容できるその塩、 COOR_8 、 $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{OR}_{11}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCOR}_{11}$ 、 CHO 、 $\text{CH}(\text{OR}_{12})_2$ 、 CHOR_{13}O 、 COR_7 、 $\text{CR}_7(\text{OR}_{12})_2$ 、 $\text{CR}_7\text{OR}_{13}\text{O}$ 、またはトリ低級アルキルシリル、ここで R_7 は炭素原子数1～5のアルキル、シクロアルキルもしくはアルケニル基、 R_8 は炭素原子数1～10のアルキル基もしくはトリメチルシリルアルキル、ここでアルキル基は1～10の炭素原子を有する、

または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、あるいは R_8 は、フェニルまたは低級アルキルフェニル、 R_9 および R_{10} は独立して水素、炭素原子数1～10のアルキル基、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、またはフェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{11} は低級アルキル、フェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{12} は低級アルキル、および R_{13} は炭素原子数2～5の2価アルキル基；

R_{14} は、 $(R_{15})_r$ -フェニル、 $(R_{15})_r$ -ナフチル、または $(R_{15})_r$ -ヘテロアリール、ここでヘテロアリール基はO、SおよびNからなる群より選択される1～3のヘテロ原子を有し、 r は0～5の整数、および

R_{15} は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 $N(R_8)_2$ 、 $NH(R_8)$ 、 COR_8 、 $NR_8CON(R_8)_2$ 、OH、 $OCOR_8$ 、 OR_8 、CN、炭素原子数1～10のアルキル基、炭素原子数1～10のフッ素置換アルキル基、炭素原子数1～10で1～3の二重結合を有するアルケニル基、炭素原子数1～10で1～3の三重結合を有するアルキニル基、またはトリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ基、ここでアルキル基は独立して1～6の炭素原子を有する。)。

137. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{14} が $(R_{15})_r$ -フェニル、 $(R_{15})_r$ -ピリジル、 $(R_{15})_r$ -チアゾリル、および $(R_{15})_r$ -チエニルである請求項136に記載の使用。

138. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{15} が独立してH、 CH_3 、 C_2H_5 、F、 CF_3 、Cl、 CH_3O またはOHである請求項137に記載の使用。

139. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Aが $(CH_2)_n$ 、ここで n は0～5、Bが $COOH$ または薬学的に許容できるその塩、 $COOR_8$ または $CONR_9R_{10}$ である請求項138に記載の使用。

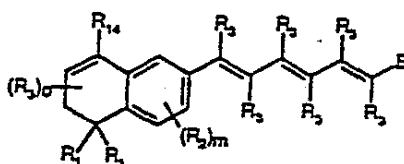
140. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、XがSである請求項138に記載の使用。

141. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_2 がHまたはF、

R_3 がHである請求項140に記載の使用。

142. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 n が0、およびBがCOOHまたは薬学的に許容できるその塩、またはCOOC₂H₅である請求項141に記載の使用。

143. 拮抗薬またはネガティブホルモンが下記式で示されるものである請求項23に記載の使用：



(式中、 R_1 はHまたは炭素原子数1～6のアルキル；

R_2 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキル、F、Cl、Br、I、CF₃、炭素原子数1～6のフッ素置換アルキル、OH、SH、炭素原子数1～6のアルコキシ、または炭素原子数1～6のアルキルチオ；

R_3 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキルまたはF；

m は、0～3の整数；

o は、0～3の整数；

Bは、水素、COOHもしくは薬学的に許容できるその塩、COOR₈、CONR₉R₁₀、CH₂OH、CH₂OR₁₁、CH₂OCOR₁₁、CHO、CH(OR₁₂)₂、CHOR₁₃O、COR₇、CR₇(OR₁₂)₂、CR₇OR₁₃O、またはトリ低級アルキルシリル、ここで R_7 は炭素原子数1～5のアルキル、シクロアルキルもしくはアルケニル基、 R_8 は炭素原子数1～10のアルキル基もしくはトリメチルシリルアルキル、ここでアルキル基は1～10の炭素原子を有する、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、あるいは R_8 は、フェニルまたは低級アルキルフェニル、 R_9 および R_{10} は独立して水素、炭素原子数1～10のアルキル基、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、またはフェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{11} は低級アルキル、フェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{12} は低級アルキル、および R_{13} は炭素原子数2～5の2価

アルキル基；

R_{14} は、 $(R_{15})_r$ -フェニル、 $(R_{15})_r$ -ナフチル、または $(R_{15})_r$ -ヘテロアリール、ここでヘテロアリール基はO、SおよびNからなる群より選択される1～3のヘテロ原子を有し、 r は0～5の整数、および

R_{15} は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 $N(R_8)_2$ 、 $NH(R_8)$ 、 COR_8 、 $NR_8CON(R_8)_2$ 、OH、 $OCOR_8$ 、 OR_8 、CN、炭素原子数1～10のアルキル基、炭素原子数1～10のフッ素置換アルキル基、炭素原子数1～10で1～3の二重結合を有するアルケニル基、炭素原子数1～10で1～3の三重結合を有するアルキニル基、またはトリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ基、ここでアルキル基は独立して1～6の炭素原子を有する。)

144．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{14} が $(R_{15})_r$ -フェニル、 $(R_{15})_r$ -ピリジル、 $(R_{15})_r$ -チアゾリル、および $(R_{15})_r$ -チエニルである請求項143に記載の使用。

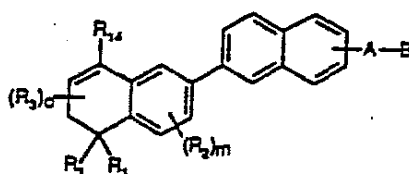
145．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{15} が独立してH、 CH_3 、 C_2H_5 、F、 CF_3 、Cl、 CH_3O またはOHである請求項144に記載の使用。

146．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、BがCOOHまたは薬学的に許容できるその塩、 $COOR_8$ または $CONR_9R_{10}$ である請求項145に記載の使用。

147．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_1 が CH_3 、 R_2 がHまたはF、および R_3 がHまたは CH_3 である請求項146に記載の使用。

148．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 n が0、およびBがCOOHまたは薬学的に許容できるその塩、または $COOC_2H_5$ である請求項147に記載の使用。

149．拮抗薬またはネガティブホルモンが下記式で示されるものである請求項23に記載の使用：



(式中、 R_1 はHまたは炭素原子数1～6のアルキル；

R_2 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキル、F、Cl、Br、I、 CF_3 、炭素原子数1～6のフッ素置換アルキル、OH、SH、炭素原子数1～6のアルコキシ、または炭素原子数1～6のアルキルチオ；

R_3 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキルまたはF；

m は、0～3の整数；

c は、0～3の整数；

Aは、 $(CH_2)_q$ 、ここで q は0～5、炭素原子数3～6の低級分岐鎖アルキル、炭素原子数3～6のシクロアルキル、炭素原子数2～6で1または2の二重結合を有するアルケニル、炭素原子数2～6で1または2の三重結合を有するアルキニル、

Bは、水素、 $COOH$ もしくは薬学的に許容できるその塩、 $COOR_8$ 、 $CONR_9R_{10}$ 、 CH_2OH 、 CH_2OR_{11} 、 CH_2OCOR_{11} 、 CHO 、 $CH(OR_{12})_2$ 、 $CHOR_{13}O$ 、 COR_7 、 $CR_7(OR_{12})_2$ 、 $CR_7OR_{13}O$ 、またはトリ低級アルキルシリル、ここで R_7 は炭素原子数1～5のアルキル、シクロアルキルもしくはアルケニル基、 R_8 は炭素原子数1～10のアルキル基もしくはトリメチルシリルアルキル、ここでアルキル基は1～10の炭素原子を有する、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、あるいは R_8 は、フェニルまたは低級アルキルフェニル、 R_9 および R_{10} は独立して水素、炭素原子数1～10のアルキル基、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、またはフェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{11} は低級アルキル、フェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{12} は低級アルキル、および R_{13} は炭素原子数2～5の2価アルキル基；

R_{14} は、 $(R_{15})_r$ -フェニル、 $(R_{15})_r$ -ナフチル、または $(R_{15})_r$ -

ヘテロアリール、ここでヘテロアリール基はO、SおよびNからなる群より選択される1～3のヘテロ原子を有し、 r は0～5の整数、および

R_{15} は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $\text{NH}(\text{R}_8)$ 、 COR_8 、 $\text{NR}_8\text{CON}(\text{R}_8)_2$ 、OH、 OCOR_8 、 OR_8 、CN、炭素原子数1～10のアルキル基、炭素原子数1～10のフッ素置換アルキル基、炭素原子数1～10で1～3の二重結合を有するアルケニル基、炭素原子数1～10で1～3の三重結合を有するアルキニル基、またはトリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ基、ここでアルキル基は独立して1～6の炭素原子を有する。) 。

150．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{14} が $(\text{R}_{15})_r$ -フェニル、 $(\text{R}_{15})_r$ -ピリジル、 $(\text{R}_{15})_r$ -チアゾリル、および $(\text{R}_{15})_r$ -チエニルである請求項149に記載の使用。

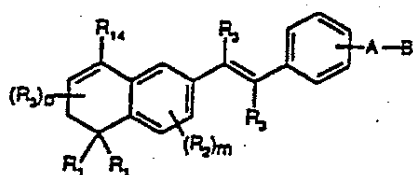
151．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{15} が独立してH、 CH_3 、 C_2H_5 、F、 CF_3 、Cl、 CH_3O またはOHである請求項150に記載の使用。

152．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Aが $(\text{CH}_2)_n$ 、ここで n は0～5、Bが COOH または薬学的に許容できるその塩、 COOR_8 または $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ である請求項151に記載の使用。

153．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_1 が CH_3 、 R_2 がHまたはF、および R_3 がHである請求項152に記載の使用。

154．拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 n が0、およびBが COOH または薬学的に許容できるその塩、または COOC_2H_5 である請求項153に記載の使用。

155．拮抗薬またはネガティブホルモンが下記式で示されるものである請求項23に記載の使用：



(式中、 R_1 はHまたは炭素原子数1～6のアルキル；

R_2 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキル、F、Cl、Br、I、 CF_3 、炭素原子数1～6のフッ素置換アルキル、OH、SH、炭素原子数1～6のアルコキシ、または炭素原子数1～6のアルキルチオ；

R_3 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキルまたはF；

m は、0～3の整数；

o は、0～3の整数；

Aは、 $(CH_2)_q$ 、ここで q は0～5、炭素原子数3～6の低級分岐鎖アルキル、炭素原子数3～6のシクロアルキル、炭素原子数2～6で1または2の二重結合を有するアルケニル、炭素原子数2～6で1または2の三重結合を有するアルキニル、

Bは、水素、 $COOH$ もしくは薬学的に許容できるその塩、 $COOR_8$ 、 $CONR_9R_{10}$ 、 CH_2OH 、 CH_2OR_{11} 、 CH_2OCOR_{11} 、 CHO 、 $CH(OR_{12})_2$ 、 $CHOR_{13}O$ 、 COR_7 、 $CR_7(OR_{12})_2$ 、 $CR_7OR_{13}O$ 、またはトリ低級アルキルシリル、ここで R_7 は炭素原子数1～5のアルキル、シクロアルキルもしくはアルケニル基、 R_8 は炭素原子数1～10のアルキル基もしくはトリメチルシリルアルキル、ここでアルキル基は1～10の炭素原子を有する、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、あるいは R_8 は、フェニルまたは低級アルキルフェニル、 R_9 および R_{10} は独立して水素、炭素原子数1～10のアルキル基、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、またはフェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{11} は低級アルキル、フェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{12} は低級アルキル、および R_{13} は炭素原子数2～5の2価アルキル基；

R_{14} は、 $(R_{15})_r$ -フェニル、 $(R_{15})_r$ -ナフチル、または $(R_{15})_r$ -

ヘテロアリール、ここでヘテロアリール基はO、SおよびNからなる群より選択される1～3のヘテロ原子を有し、 r は0～5の整数、および

R_{15} は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $\text{NH}(\text{R}_8)$ 、 COR_8 、 $\text{NR}_8\text{CON}(\text{R}_8)_2$ 、OH、 OCOR_8 、 OR_8 、CN、炭素原子数1～10のアルキル基、炭素原子数1～10のフッ素置換アルキル基、炭素原子数1～10で1～3の二重結合を有するアルケニル基、炭素原子数1～10で1～3の三重結合を有するアルキニル基、またはトリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ基、ここでアルキル基は独立して1～6の炭素原子を有する。)。

156. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{14} が $(\text{R}_{15})_r$ -フェニル、 $(\text{R}_{15})_r$ -ピリジル、 $(\text{R}_{15})_r$ -チアゾリル、および $(\text{R}_{15})_r$ -チエニルである請求項155に記載の使用。

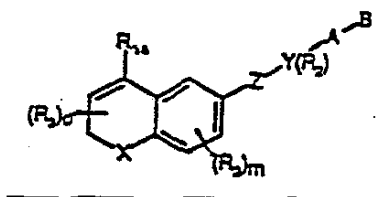
157. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_{15} が独立してH、 CH_3 、 C_2H_5 、F、 CF_3 、Cl、 CH_3O またはOHである請求項156に記載の使用。

158. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、Aが $(\text{CH}_2)_n$ 、ここで n は0～5、Bが COOH または薬学的に許容できるその塩、 COOR_8 または $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ である請求項157に記載の使用。

159. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 R_1 が CH_3 、 R_2 がHまたはF、および R_3 がHまたは CH_3 である請求項158に記載の使用。

160. 拮抗薬またはネガティブホルモンの式において、 n が0、およびBが COOH または薬学的に許容できるその塩、または COOC_2H_5 である請求項159に記載の使用。

161. 下記式で示される化合物：



(式中、

X は、 $[C(R_1)_2]_n$ 、ここで R_1 はHまたは炭素原子数1～6のアルキル、および
 n は0～2の整数；

R_2 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキル、F、Cl、Br、I、 CF_3 、炭素原子数1～6のフッ素置換アルキル、OH、SH、炭素原子数1～6のアルコキシ、または炭素原子数1～6のアルキルチオ；

R_3 は、水素、炭素原子数1～6の低級アルキルまたはF；

m は、0～3の整数；

o は、0～3の整数；

Z は、 $-(CR_1=CR_1)_{n'}$ 、ここで n' は0または2～5の整数、

Y は、フェニルもしくはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルからなる群より選択されるヘテロアリアル、ここで、フェニルおよびヘテロアリアル基は場合により1または2の R_2 基で置換される、あるいは、 Z が $-(CR_1=CR_1)_{n'}$ 、および n' が3、4または5の場合、 Y は前記 $-(CR_2=CR_2)_{n'}$ 基とBとの間の直接原子価結合；

A は、 $(CH_2)_q$ 、ここで q は0～5、炭素原子数3～6の低級分岐鎖アルキル、炭素原子数3～6のシクロアルキル、炭素原子数2～6で1または2の二重結合を有するアルケニル、炭素原子数2～6で1または2の三重結合を有するアルキニル、

B は、水素、 $COOH$ もしくは薬学的に許容できるその塩、 $COOR_8$ 、 $CONR_9R_{10}$ 、 CH_2OH 、 CH_2OR_{11} 、 CH_2OCOR_{11} 、 CHO 、 $CH(OR_{12})_2$ 、 $CHOR_{13}O$ 、 COR_7 、 $CR_7(OR_{12})_2$ 、 $CR_7OR_{13}O$ 、またはトリ低級アルキルシリル、ここで R_7 は炭素原子数1～5のアルキル、シクロアルキルもしくはアルケニル基、 R_8 は炭素原子数1～10のアルキル基もしくはトリメチルシリルアルキル、ここでアルキル基は1～10の炭素原子を有する、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、あるいは R_8 は、フェニルまたは低級アルキルフェニル、 R_9 および R_{10} は独立して水素、炭素原子数1～10

のアルキル基、または炭素原子数5～10のシクロアルキル基、またはフェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{11} は低級アルキル、フェニルもしくは低級アルキルフェニル、 R_{12} は低級アルキル、および R_{13} は炭素原子数2～5の2価アルキル基、および

R_{14} は、 $(R_{15})_r$ -フェニル、 $(R_{15})_r$ -ナフチル、または $(R_{15})_r$ -ヘテロアリール、ここでヘテロアリール基はO、SおよびNからなる群より選択される1～3のヘテロ原子を有し、 r は0～5の整数、および

R_{15} は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 $N(R_8)_2$ 、 $NH(R_8)$ 、 COR_8 、 $NR_8CON(R_8)_2$ 、OH、 $OCOR_8$ 、 OR_8 、CN、炭素原子数1～10のアルキル基、炭素原子数1～10のフッ素置換アルキル基、炭素原子数1～10で1～3の二重結合を有するアルケニル基、炭素原子数1～10で1～3の三重結合を有するアルキニル基、またはトリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ基、ここでアルキル基は独立して1～6の炭素原子を有する。)。

162. n' が3である請求項161に記載の化合物。

163. n' が0である請求項161に記載の化合物。

164. n が1である請求項162に記載の化合物。

165. Aが $(CH_2)_q$ であり、 q が0である請求項164に記載の化合物。

166. BがCOOHまたは薬学的に許容できるその塩、 $COOR_8$ または $C ONR_9R_{10}$ である請求項165に記載の化合物。

167. n が1である請求項163に記載の化合物。

168. Yがナフチルである請求項167に記載の化合物。

169. ナフチル基が2, 6置換されている請求項168に記載の化合物。

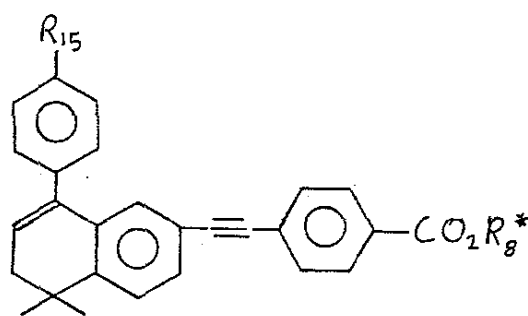
170. Aが $(CH_2)_q$ であり、 q が0である請求項169に記載の化合物。

171. BがCOOHまたは薬学的に許容できるその塩、 $COOR_8$ または $C ONR_9R_{10}$ である請求項170に記載の化合物。

172. XがSである請求項1に記載の化合物。

173. Zが $-C \equiv C-$ である請求項172に記載の化合物。

174. Yがフェニルである請求項173に記載の化合物。
175. R_{14} が $(R_{15})_x$ -フェニルである請求項174に記載の化合物。
176. R_{15} が低級アルキルである請求項175に記載の化合物。
177. Aが $(CH_2)_q$ であり、qが0である請求項176に記載の化合物。
178. BがCOOHまたは薬学的に許容できるその塩、または $COOR_8$ である請求項177に記載の化合物。
179. mが0である請求項178に記載の化合物。
180. 下記式で示される化合物または薬学的に許容できるその塩：



- (式中、
- R_{15} は、炭素原子数1～6の低級アルキル、
- R_8^* は、H、炭素原子数1～8の低級アルキル。)。
181. R_{15} がメチルである請求項180に記載の化合物。
182. R_8^* がHである請求項181に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。