

【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26年1月16日(2014.1.16)

【公表番号】特表2013-522361(P2013-522361A)

【公表日】平成25年6月13日(2013.6.13)

【年通号数】公開・登録公報2013-030

【出願番号】特願2013-501240(P2013-501240)

【国際特許分類】

C 07 J	41/00	(2006.01)
A 61 K	31/573	(2006.01)
A 61 P	5/36	(2006.01)
A 61 P	15/00	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 K	9/02	(2006.01)
A 61 K	9/06	(2006.01)
A 61 K	9/107	(2006.01)
A 61 K	9/70	(2006.01)

【F I】

C 07 J	41/00
A 61 K	31/573
A 61 P	5/36
A 61 P	15/00
A 61 P	35/00
A 61 K	9/02
A 61 K	9/06
A 61 K	9/107
A 61 K	9/70

【手続補正書】

【提出日】平成25年11月21日(2013.11.21)

【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】

子宮内膜症およびそれに伴う痛み、腺筋症、月経困難症、子宮筋腫、子宮内膜の過剰増殖、卵巣がんおよび子宮頸がんからなる群より選択されるプロゲステロン依存性疾患を治療する必要がある女性において、それを治療するための組成物であって、該組成物が、21-メトキシ-17-アセトキシ-11-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-19-ノルブレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオンおよび17-アセトキシ-11-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-19-ノルブレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオンから選択される化合物を含み、該組成物は、少なくとも4ヶ月の期間にわたって該女性の膣粘膜に局所投与され、それによって、該化合物が、経口投与される該化合物の量よりも4倍少ない量で投与され、ここで、経口投与される量は、12.5mg～50mgであることによって特徴付けられる、組成物。

【請求項2】

前記組成物が、膣坐薬、溶ける膣挿入物、ジェル、クリーム、錠剤、丸剤、カプセルまたは軟膏の形態である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 3】**

前記組成物が毎日投与されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

**【請求項 4】**

前記組成物が断続的に投与されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

**【請求項 5】**

経口投与される量が12.5mg、25mgまたは50mgである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 6】**

前記組成物が少なくとも 1 2 ヶ月の期間にわたって投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 7】**

前記組成物が、経口投与される量と比較して子宮組織において約 4 倍高い抗黄体ホルモン活性を提供する前記化合物の量を投与するように製剤化されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 8】**

子宮内膜症または子宮筋腫を治療する必要のある女性において、それを治療するための組成物であって、該組成物は、21-メトキシ-17 -アセトキシ-11 -(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオンおよび17 -アセトキシ-11 -(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオンから選択される化合物を、3.125mgから12.5mgの該化合物の用量で含む組成物であって、該組成物は、少なくとも 4 ヶ月の期間にわたって該女性の膣粘膜に投与されることを特徴とする、組成物。

**【請求項 9】**

子宮内膜症または子宮筋腫を治療する必要のある女性において、それを治療するための組成物であって、該組成物は、21-メトキシ-17 -アセトキシ-11 -(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオンおよび17 -アセトキシ-11 -(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオンから選択される化合物を、5mg ~ 20mgの該化合物の用量で含む組成物であって、該組成物は、少なくとも 4 ヶ月の期間にわたって該女性の膣粘膜に投与されることを特徴とする、組成物。

**【請求項 10】**

女性の膣粘膜への投与のために製剤化された剤形であって、該剤形は、3.125mg ~ 12.5mg の21-メトキシ-17 -アセトキシ-11 -(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオンまたは17 -アセトキシ-11 -(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオンを含む、剤形。

**【請求項 11】**

前記剤形が毎日の投与のためのものである、請求項 10 に記載の剤形。

**【請求項 12】**

前記剤形が、膣坐薬、溶ける膣挿入物、ジェル、クリーム、錠剤、丸剤、カプセルまたは軟膏の形態にある、請求項 10 に記載の剤形。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 0

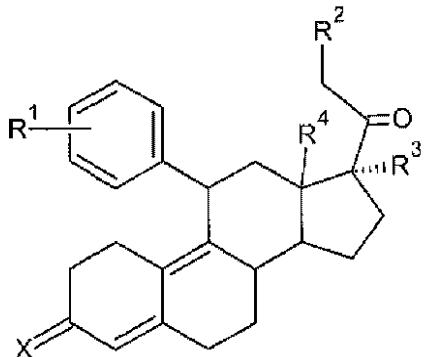
【補正方法】変更

【補正の内容】

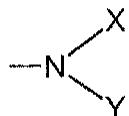
【0 0 1 0】

本発明の組成物で治療し得るホルモン依存性疾患には、子宮内膜症およびそれに伴う痛み、腺筋症、卵巣の子宮内膜腫、月経困難症、内分泌ホルモン依存性腫瘍、子宮筋腫、子宮内膜の過剰増殖、卵巣がん、子宮頸がんおよび乳がんを含むがこれに限定されない。本発明の組成物は、月経を誘発するため、陣痛を誘発するため、および避妊のためにも使用できる。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)以下の一般式：【化24】

を持つ化合物またはその薬学的に許容される塩で、ここでR<sup>1</sup>はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、H、CH<sub>3</sub>SO、CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>、アシリル、アルコキシ、チオアルコキシ、チオアルキル、アシロキシ、Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、

【化25】

ここでXおよびYはアシリル、アジリジニル、アジリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、エトキシピロリジニル、メトキシピロリジニル、ピペリジニル、エトキシピペリジニル、モルフォリニル、エトキシモルフォリニル、オキサジニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、エトキシピペラジニルおよびジアジニルから成るグループから選択され、R<sup>2</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アシリル、ヒドロキシリル、アコキシ、炭酸アルキル、シピオニロキシ、S-アルキル、S-CN、S-アシリルおよび-OC(O)R<sup>6</sup>から成るグループから選択され、ここでR<sup>6</sup>はアルキル、アルコキシアルキルまたはアルコキシであり、R<sup>3</sup>はアルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、およびアシロキシから成るグループから選択されるが、ただしR<sup>3</sup>はアセトキシまたはプロピニル以外であり、R<sup>4</sup>は水素またはアルキルであり、Xは=O、=N-OR<sub>5</sub>、ここでR<sub>5</sub>は水素またはアルキル、OH、CH<sub>2</sub>、OAIk<sub>1</sub>およびOCOAIk<sub>2</sub>から成るグループから選択され、ここでAIk<sub>1</sub>およびAIk<sub>2</sub>はC1-C8アルキルまたはC7-C15アララルキルであるが、ただしR<sup>1</sup>がパラ位にあり、-OCH<sub>3</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>、-NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>、-NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O、-CHO、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>、または-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>の場合、Xは=Oまたは=NR<sub>5</sub>以外であり、ここでR<sub>5</sub>は水素またはアルキルである、上記の一般式を持つ化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目2)

R<sub>1</sub>がパラ位にあり、-OCH<sub>3</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>、-NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>、-NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O、-CHO、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-COCH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>および-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>から成るグループから選択され、Xが、OH、CH<sub>2</sub>、OAIk<sub>1</sub>、およびOCOAIk<sub>2</sub>から成るグループから選択され、ここでAIk<sub>1</sub>およびAIk<sub>2</sub>はC1-C8アルキルまたはC7-C15アララルキルである、項目1に記載の化合物またはその塩。

(項目3)

R<sub>1</sub>がオルソまたはメタ位にあり、-OCH<sub>3</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>、-NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>、-NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O、-CHO、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-COCH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>および-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>から成るグループから選択される、項目1に記載の化合物またはその塩。

(項目4)

R<sup>1</sup>がパラ位にあり、アジリジニル、アジリニル、アゼチジニル、メトキシピロリジニル、エトキシモルフォリニル、オキサジニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、エチルピペラジニルおよびジアジニルから選択される、項目1に記載の化合物またはその塩。

(項目5)

R<sup>1</sup>がオルソまたはメタ位にあり、アジリジニル、アジリニル、アゼチジニル、メトキシピロリジニル、エトキシモルフォリニル、オキサジニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、エチルピペラジニルおよびジアジニルから選択される、項目1に記載の化合物またはその塩。

(項目6)

項目1に記載の化合物またはその塩の治療有効量および薬学的に許容可能な添加物を含む医薬組成物。

(項目7)

項目1に記載の化合物またはその塩の治療有効量を患者に投与することを含む、患者において抗黄体ホルモン効果を生み出す方法。

(項目8)

子宮内膜症およびそれに伴う痛み、腺筋症、卵巣の子宮内膜腫、月経困難症、子宮筋腫、子宮内膜の過剰増殖、卵巣がん、および子宮頸がんから成るグループから選択されるプロゲステロン依存性疾患を治療する方法であって、項目1に記載の化合物またはその塩の治療有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む治療方法。

(項目9)

子宮内膜症およびそれに伴う痛み、腺筋症、卵巣の子宮内膜腫、月経困難症、子宮筋腫、子宮内膜の過剰増殖、卵巣がん、および子宮頸がんから成るグループから選択されるプロゲステロン依存性疾患を治療する方法であって、項目6に記載の組成物またはその塩の治療有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む治療方法。

(項目10)

前記組成物が、腔内、子宮内および局所から成るグループから選択される経路で投与され、前記有効量が、全身投与された時の有効量よりも少ない、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記組成物が腔内投与に適した形態である、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記組成物が腔坐薬、ジェルまたはクリームである、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記組成物が前記患者の腔粘膜に局所的に投与される、項目11の方法。

(項目14)

子宮内膜症およびそれに伴う痛み、腺筋症、子宮内膜症またはそれに伴う痛み、月経困難症、子宮筋腫、子宮内膜の過剰増殖、卵巣がん、および子宮頸がんから成るグループから選択されるプロゲステロン依存性疾患を治療する方法であって、抗黄体ホルモンを含む組成物の治療有効量を、それを必要とする患者の腔粘膜に局所的に少なくとも4カ月間投与することを含む治療法。

(項目15)

前記プロゲステロン依存性疾患が子宮内膜症または子宮筋腫である、項目14に記載の方法。

(項目16)

前記抗黄体ホルモンの前記有効量が、全身投与された時の前記有効量よりも少ない、項目14に記載の方法。

(項目17)

前記組成物が、腔坐薬、溶ける腔挿入物、子宮内器具、局所ジェル、経皮パッチおよび軟膏の形態である、項目14に記載の方法。

(項目18)

前記組成物が毎日投与される、項目14に記載の方法。

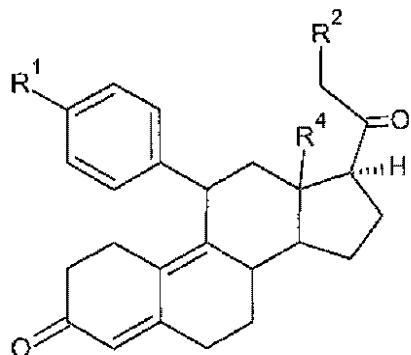
(項目19)

前記組成物が断続的に投与される、項目14に記載の方法。

(項目20)

前記抗黄体ホルモンが以下の一般式：

【化26】



の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物または溶媒和物であって、ここで、

$R^1$ は $-N(CH_3)_2$ および $-NHCH_3$ から成るグループから選択され、 $R^2$ はハロゲン、アルキル、アシル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシロキシ、炭酸アルキル、シピオニロキシ、S-アルキルおよびS-アシルから成るグループから選択され、

$R^4$ は水素およびアルキルから成るグループから選択される、項目14に記載の方法。

(項目21)

前記の抗黄体ホルモンが0.5mg/kg～500mg/kgの用量で投与される、項目20に記載の方法。

(項目22)

前記の組成物が50 mgの用量で毎日投与される、項目21に記載の方法。

(項目23)

前記化合物が21-メトキシ-17-アセトキシ-11-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオンである、項目20に記載の方法。