

【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27年10月8日(2015.10.8)

【公表番号】特表2014-524479(P2014-524479A)

【公表日】平成26年9月22日(2014.9.22)

【年通号数】公開・登録公報2014-051

【出願番号】特願2014-527312(P2014-527312)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 5/28 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 31/167

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 5/28

【手続補正書】

【提出日】平成27年8月20日(2015.8.20)

【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

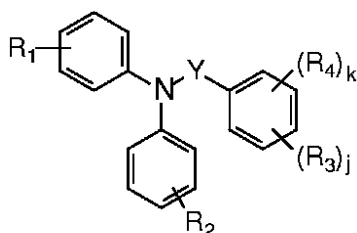
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

治療有効量の、式Iの化合物もしくはその異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、多形体、水和物または任意のこれらの組合せを含む、男性の被験体における去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)およびその症状を処置する、抑制する、発生率を低減させる、重症度を低減させる、もしくは進行を阻害する、または去勢抵抗性前立腺がんを有する男性被験体の生存期間を増加させるための組成物

【化102】



(I)

[式中、

Y は、C (O) または C H ₂ であり、

R ₁ および R ₂ は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、C F ₃、N (R) ₂、スルホンアミド、S O ₂ R、アルキル、ハロアルキル、アリール、O - A l k - N R ₅ R ₆ または O - A l k - 複素環であり、該複素環は、3 ~ 7 員の置換複素環式環または非置換複素環式環、必要に応じて芳香族であり、

R ₃ および R ₄ は、独立に、水素、ハロゲン、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 ₃、N H C O R、N (R) ₂、スルホンアミド、S O ₂ R、アルキル、ハロアルキル、アリールまたは保護されているヒドロキシルであり、

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 ₂ F、C H F ₂、C F ₃、C F ₂ C F ₃、アリール、フェニル、ハロゲン、アルケニル、C N、N O ₂、または O H であり、

R ₅ および R ₆ は、独立に、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 員複素環、5 ~ 7 員アリールであり、または R ₅ および R ₆ は、窒素原子と共に 3 ~ 7 員環を形成し、

j および k は、独立に、1 ~ 4 であり、

A l k は、1 ~ 7 個の炭素の直鎖アルキル、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る]

であって、該組成物が該被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 2】

前記去勢抵抗性前立腺がん (C R P C) が、転移性 C R P C (m C R P C) である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記去勢が、化学的または外科的 (精巣摘除術) である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記被験体が、高いまたは増加する前立腺特異抗原 (P S A) レベルを有する、請求項 1 に記載の組成物。

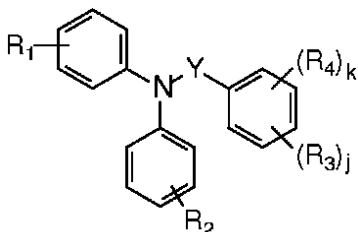
【請求項 5】

前記被験体が、アンドロゲン枯渇療法 (A D T) を受けることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

治療有効量の、式 I の化合物もしくはその異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、水和物または任意のこれらの組合せを含む、去勢抵抗性前立腺がん (C R P C) を患っている男性の被験体において血清 P S A レベルを低下させるための組成物

【化 1 0 6】



(I)

[式中、

Y は、C (O) または C H ₂ であり、

R ₁ および R ₂ は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、C F ₃、N (R) ₂、スルホンアミド、S O ₂ R、アルキル、ハロアルキル、アリール、O - A l k - N R ₅ R ₆ または O - A l k - 複素環であり、該複素環は、3 ~ 7 員の置換複素環式環または非置換複素環式環、必要に応じて芳香族であり、

R ₃ および R ₄ は、独立に、水素、ハロゲン、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_3 、 $NHCOR$ 、 $N(R)_2$ 、スルホンアミド、 SO_2R 、アルキル、ハロアルキル、アリールまたは保護されているヒドロキシルであり、
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_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、アリール、フェニル、ハロゲン、アルケニル、 CN 、 NO_2 、またはOHであり、

R_5 および R_6 は、独立に、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員複素環、5～7員アリールであり、または R_5 および R_6 は、窒素原子と共に3～7員環を形成し、

j および k は、独立に、1～4であり、

Alkは、1～7個の炭素の直鎖アルキル、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る]

であって、該組成物は該被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項7】

前記去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)が、転移性CRPC(mCRPC)である、請求項6に記載の組成物。

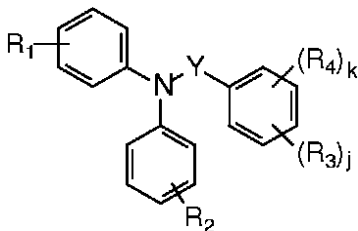
【請求項8】

前記被験体が、アンドロゲン枯渇療法(ADT)を受けることを特徴とする、請求項6に記載の組成物。

【請求項9】

治療有効量の、式Iの化合物もしくはその異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、多形体、水和物または任意のこれらの組合せを含む、去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)を患っている男性の被験体において血清テストステロンレベルを低下させるための組成物

【化110】



(I)

[式中、

Yは、 $C(O)$ または CH_2 であり、

R_1 および R_2 は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 $N(R)_2$ 、スルホンアミド、 SO_2R 、アルキル、ハロアルキル、アリール、 $O-Alk-NR_5R_6$ または $O-Alk$ -複素環であり、該複素環は、3～7員の置換複素環式環または非置換複素環式環、必要に応じて芳香族であり、

R_3 および R_4 は、独立に、水素、ハロゲン、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_3 、 $NHCOR$ 、 $N(R)_2$ 、スルホンアミド、 SO_2R 、アルキル、ハロアルキル、アリールまたは保護されているヒドロキシルであり、

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_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、アリール、フェニル、ハロゲン、アルケニル、 CN 、 NO_2 、またはOHであり、

R_5 および R_6 は、独立に、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員複素環、5～7員アリールであり、または R_5 および R_6 は、窒素原子と共に3～7員環を形成し、

j および k は、独立に、1～4であり、

Alkは、1～7個の炭素の直鎖アルキル、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る]

であって、該組成物は該被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 10】

前記去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）が、転移性CRPC（mCRPC）である、請求項9に記載の組成物。

【請求項 11】

前記血清テストステロンレベルが、総血清テストステロンレベル、遊離血清テストステロンレベル、血清遊離テストステロンパーセント（遊離T%）、またはこれらの組合せである、請求項9に記載の組成物。

【請求項 12】

前記被験体が、高いまたは増加する前立腺特異抗原（PSA）レベルを有する、請求項9に記載の組成物。

【請求項 13】

前記被験体が、アンドロゲン枯渇療法（ADT）を受けることを特徴とする、請求項9に記載の組成物。

【請求項 14】

前記血清テストステロンが、約25 ng/dL未満、10 ng/dL未満、5 ng/dL未満、または1 ng/dL未満に低下することを特徴とする、請求項9に記載の組成物。

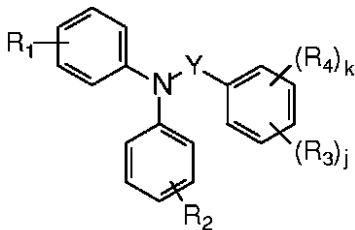
【請求項 15】

前記血清遊離テストステロンパーセント（遊離T%）が、約1%未満、0.5%未満、0.25%未満、および0.05%未満に低下することを特徴とする、請求項9に記載の組成物。

【請求項 16】

治療有効量の、式Iの化合物もしくはその異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、多形体、水和物または任意のこれらの組合せを含む、去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）を患っている被験体において性ホルモンまたはステロイドホルモン結合グロブリン（SHBG）の血清中濃度を増加させるための組成物

【化 1 1 4】



(I)

[式中、

Yは、C(O)またはCH₂であり、

R₁およびR₂は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、CF₃、N(R)₂、スルホンアミド、SO₂R、アルキル、ハロアルキル、アリール、O-Alk-NR₅R₆またはO-Alk-複素環であり、該複素環は、3~7員の置換複素環式環または非置換複素環式環、必要に応じて芳香族であり、

R₃およびR₄は、独立に、水素、ハロゲン、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、CF₃、NHCO₂R、N(R)₂、スルホンアミド、SO₂R、アルキル、ハロアルキル、アリールまたは保護されているヒドロキシルであり、

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、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、アリール、フェニル、ハロゲン、アルケニル、CN、NO₂、またはOHであり、

R₅およびR₆は、独立に、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員複素環、5~7員アリールであり、またはR₅およびR₆は、窒素原子と共に3~7員環を形成し、

j および k は、独立に、1 ~ 4 であり、

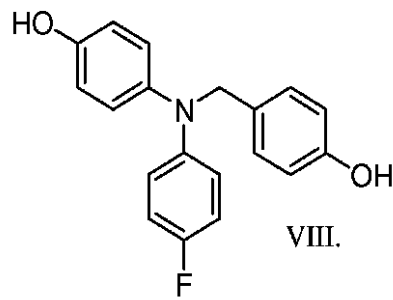
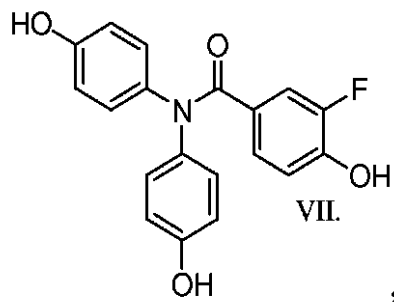
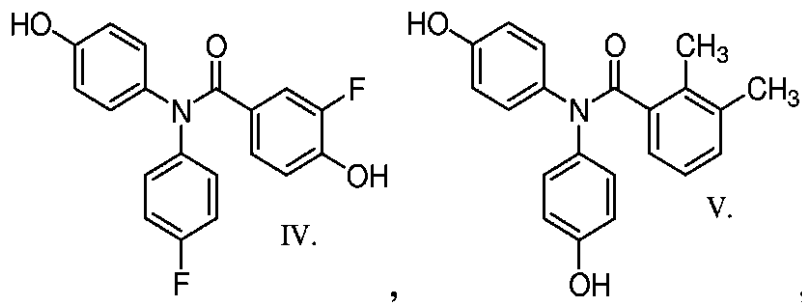
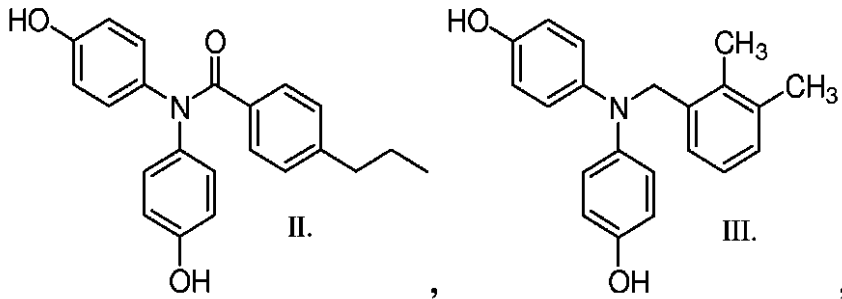
A 1 k は、1 ~ 7 個の炭素の直鎖アルキル、1 ~ 7 個の炭素の分岐アルキル、または 3 ~ 8 個の炭素の環状アルキルである]

であって、該組成物は該被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

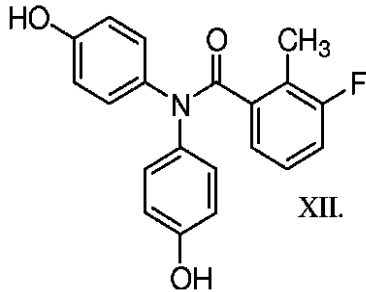
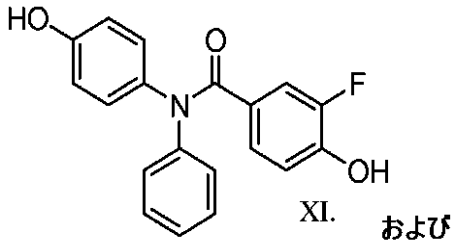
【請求項 17】

式 I の前記化合物が、

【化 115】



【化 1 1 6】

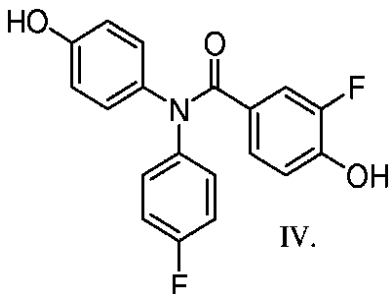


から選択される、請求項 1、6、9 または 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

式 I の前記化合物が、化合物 IV である、請求項 17 に記載の組成物。

【化 1 1 7】



【請求項 19】

前記去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) が、転移性 CRPC (mCRPC) である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記被験体が、アンドロゲン枯渇療法 (ADT) を受けることを特徴とする、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記組成物の前記投与が、アンドロゲン枯渇療法 (ADT) と関連する副作用を引き起こさないことを特徴とする、請求項 1、6、9 または 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記副作用が、のぼせ、女性化乳房、体脂肪の増加、骨量減少、骨塩密度の減少、および骨折のリスクの増大からなる群から選択される、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記化合物もしくは異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、水和物または任意のこれらの組合せが、1日当たり 125 mg 、1日当たり 250 mg または1日当たり 500 mg の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1、6、9 または 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

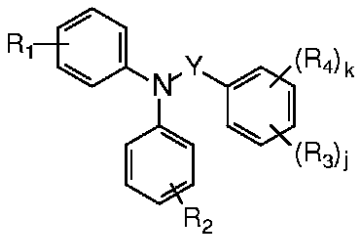
別の実施形態において、去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)は、転移性CRPC(mCRPC)である。別の実施形態において、被験体は、高いまたは増加する前立腺特異抗原(PSA)レベルを有する。別の実施形態において、被験体は、アンドロゲン枯渇療法(ADT)をさらに受ける。別の実施形態において、化合物の投与は、アンドロゲン枯渇療法(ADT)と関連する副作用を引き起こさない。別の実施形態において、副作用は、のぼせ、女性化乳房、体脂肪の増加、骨量減少、骨塩密度の減少、および骨折のリスクの増大からなる群から選択される。別の実施形態において、化合物もしくは異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、水和物または任意のこれらの組合せは、1日当たり125mg、1日当たり250mgまたは1日当たり500mgの用量で投与される。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

治療有効量の、式Iの化合物もしくはその異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、多形体、水和物または任意のこれらの組合せを投与するステップを含む、去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)およびその症状を処置する、抑制する、発生率を低減させる、重症度を低減させる、もしくは進行を阻害する、または去勢抵抗性前立腺がんを有する男性の生存期間を増加させる方法

【化102】



(I)

[式中、

Yは、C(O)またはCH₂であり、

R₁、R₂は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、CF₃、N(R)₂、スルホンアミド、SO₂R、アルキル、ハロアルキル、アリール、O-Alk-NR₅R₆またはO-Alk-複素環であり、該複素環は、3~7員の置換複素環式環または非置換複素環式環、必要に応じて芳香族であり、

R₃、R₄は、独立に、水素、ハロゲン、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、CF₃、NHCO₂R、N(R)₂、スルホンアミド、SO₂R、アルキル、ハロアルキル、アリールまたは保護されているヒドロキシルであり、

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、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、アリール、フェニル、ハロゲン、アルケニル、CN、NO₂、またはOHであり、

R₅およびR₆は、独立に、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員複素環、5~7員アリールであり、またはR₅およびR₆は、窒素原子と共に3~7員環を形成し、

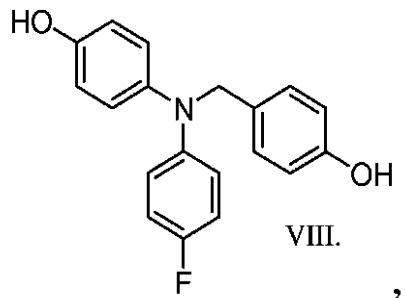
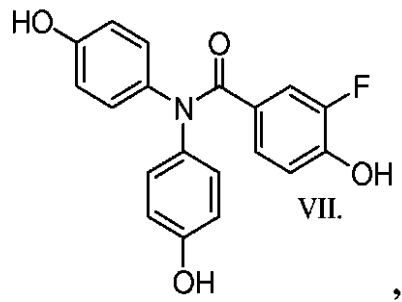
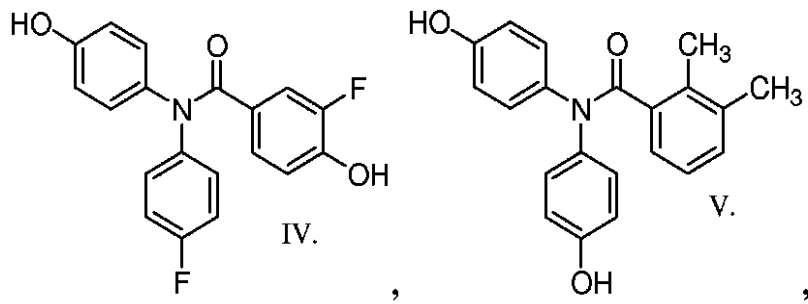
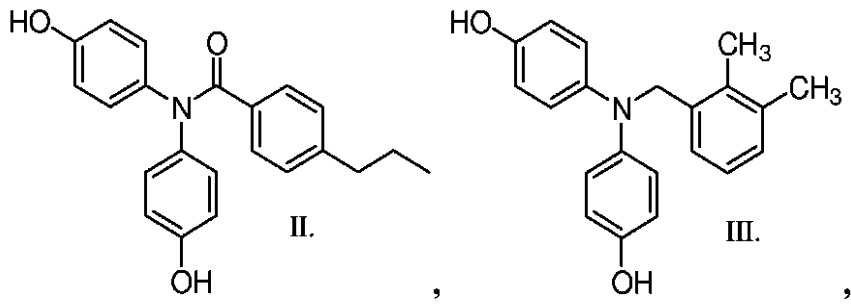
jおよびkは、独立に、1~4であり、

Alkは、1~7個の炭素の直鎖アルキル、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る]。

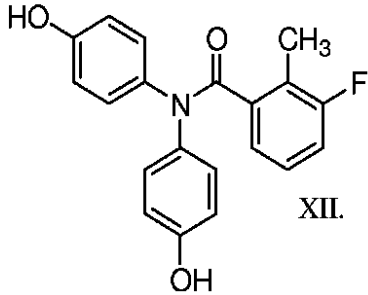
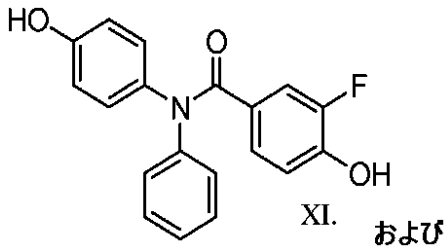
(項目2)

式 I の前記化合物が、

【化 1 0 3】



【化 1 0 4】

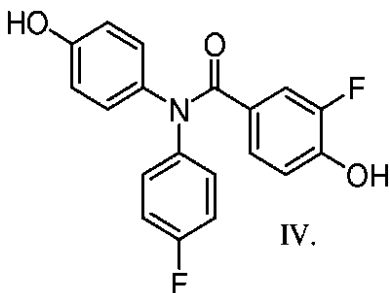


から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

式 I の前記化合物が、化合物 I V である、項目 1 に記載の方法。

【化 1 0 5】



(項目 4)

前記去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) が、転移性 CRPC (mCRPC) である、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記去勢が、化学的または外科的 (精巣摘除術) である、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記被験体が、高いまたは増加する前立腺特異抗原 (PSA) レベルを有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記被験体が、アンドロゲン枯渇療法 (ADT) をさらに受ける、項目 1 に記載の方法

(項目 8)

前記化合物の前記投与するステップが、アンドロゲン枯渇療法 (ADT) と関連する副作用を引き起こさない、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

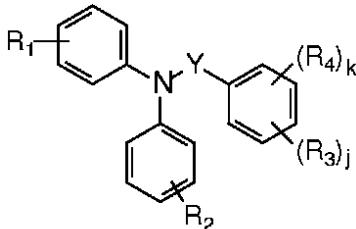
前記副作用が、のぼせ、女性化乳房、体脂肪の増加、骨量減少、骨塩密度の減少、および骨折のリスクの増大からなる群から選択される、項目 8 に記載の方法。

(項目10)

前記化合物もしくは異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、水和物または任意のこれらの組合せが、1日当たり125mg、1日当たり250mgまたは1日当たり500mgの用量で投与される、項目1に記載の方法。

(項目11)

治療有効量の、式Iの化合物もしくはその異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、水和物または任意のこれらの組合せを投与するステップを含む、去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)を患っている男性の被験体において血清PSAレベルを低下させる方法

【化106】

(I)

[式中、

Yは、C(O)またはCH₂であり、

R₁、R₂は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、CF₃、N(R)₂、スルホンアミド、SO₂R、アルキル、ハロアルキル、アリール、O-Alk-NR₅R₆またはO-Alk-複素環であり、該複素環は、3~7員の置換複素環式環または非置換複素環式環、必要に応じて芳香族であり、

R₃、R₄は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシルアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、CF₃、NHCO₂R、N(R)₂、スルホンアミド、SO₂R、アルキル、ハロアルキル、アリールまたは保護されているヒドロキシルであり、

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、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、アリール、フェニル、ハロゲン、アルケニル、CN、NO₂、またはOHであり、

R₅およびR₆は、独立に、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員複素環、5~7員アリールであり、またはR₅およびR₆は、窒素原子と共に3~7員環を形成し、

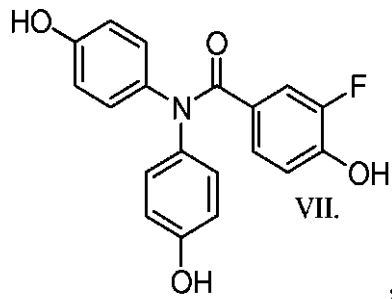
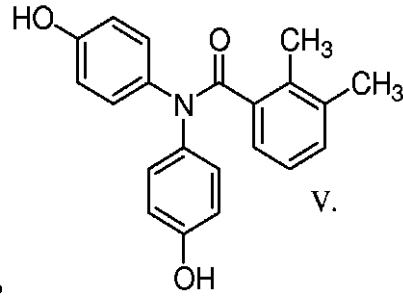
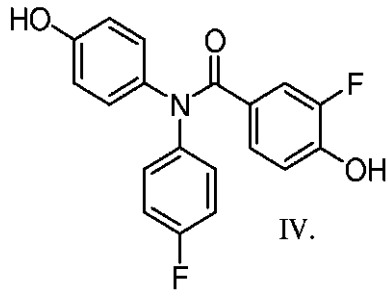
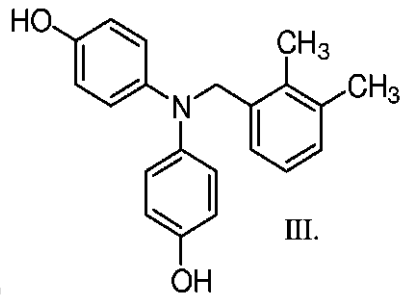
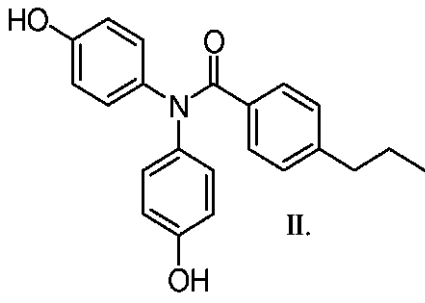
jおよびkは、独立に、1~4であり、

Alkは、1~7個の炭素の直鎖アルキル、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る]。

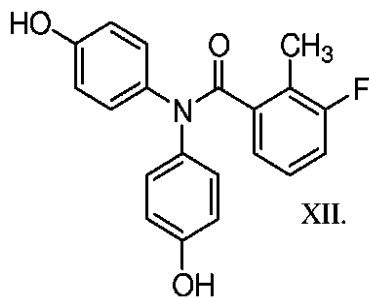
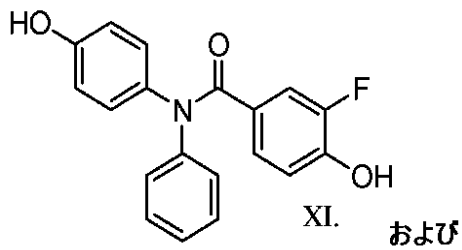
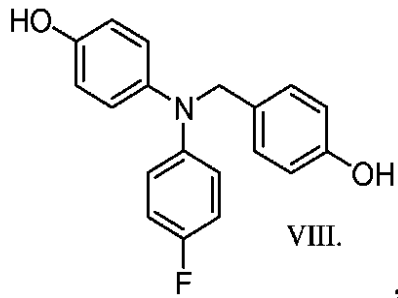
(項目12)

式Iの前記化合物が、

【化 1 0 7】



【化 1 0 8】

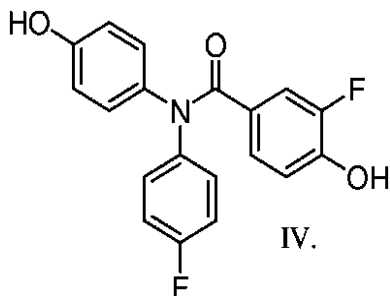


から選択される、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

式 I の前記化合物が、化合物 I V である、項目 1 1 に記載の方法。

【化 1 0 9】



(項目 1 4)

前記去勢抵抗性前立腺がん (C R P C) が、転移性 C R P C (m C R P C) である、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記被験体が、アンドロゲン枯渇療法 (A D T) をさらに受ける、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記化合物の前記投与するステップが、アンドロゲン枯渇療法 (A D T) と関連する副作用を引き起こさない、項目 1 1 に記載の方法。

(項目17)

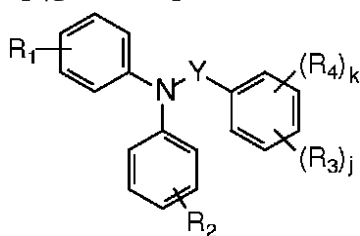
前記副作用が、のぼせ、女性化乳房、体脂肪の増加、骨量減少、骨塩密度の減少、および骨折のリスクの増大からなる群から選択される、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記化合物もしくは異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、水和物または任意のこれらの組合せが、1日当たり125mg、1日当たり250mgまたは1日当たり500mgの用量で投与される、項目11に記載の方法。

(項目19)

治療有効量の、式Iの化合物もしくはその異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、多形体、水和物または任意のこれらの組合せを投与するステップを含む、去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)を患っている男性の被験体において血清テストステロンレベルを低下させる方法

【化110】

(I)

[式中、

Yは、C(O)またはCH₂であり、

R₁、R₂は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、CF₃、N(R)₂、スルホンアミド、SO₂R、アルキル、ハロアルキル、アリール、O-Alk-NR₅R₆またはO-Alk-複素環であり、該複素環は、3~7員の置換複素環式環または非置換複素環式環、必要に応じて芳香族であり、

R₃、R₄は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシルアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、CF₃、NHCO₂R、N(R)₂、スルホンアミド、SO₂R、アルキル、ハロアルキル、アリールまたは保護されているヒドロキシルであり、

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、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、アリール、フェニル、ハロゲン、アルケニル、CN、NO₂、またはOHであり、

R₅およびR₆は、独立に、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員複素環、5~7員アリールであり、またはR₅およびR₆は、窒素原子と共に3~7員環を形成し、

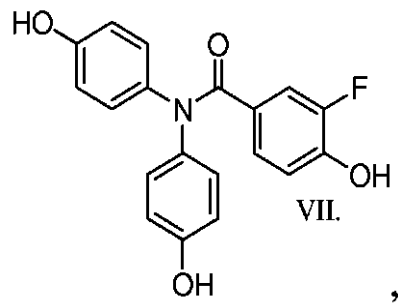
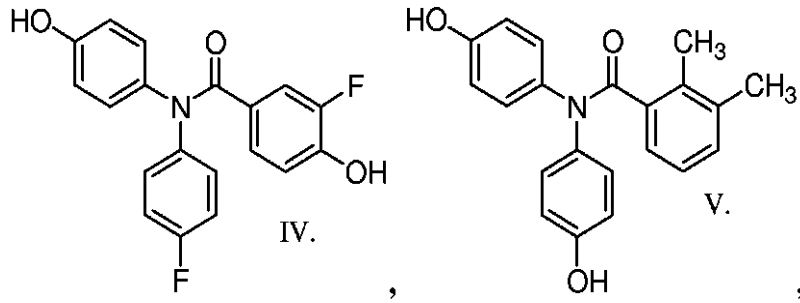
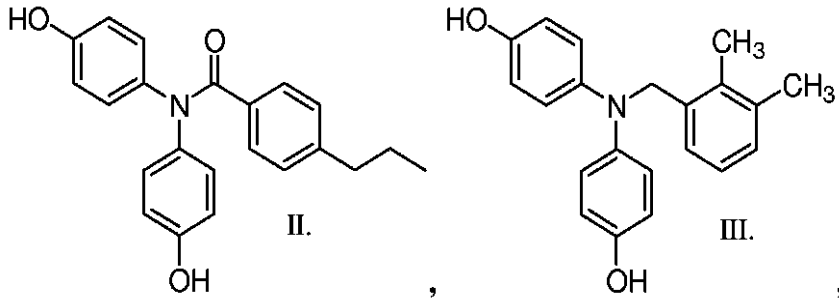
jおよびkは、独立に、1~4であり、

Alkは、1~7個の炭素の直鎖アルキル、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る]。

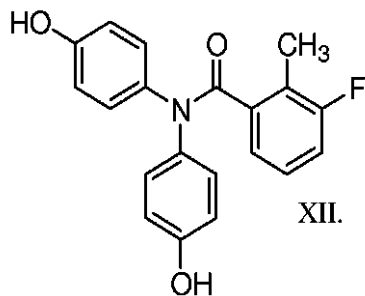
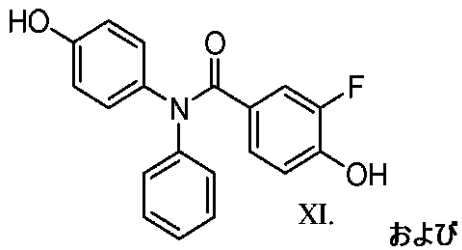
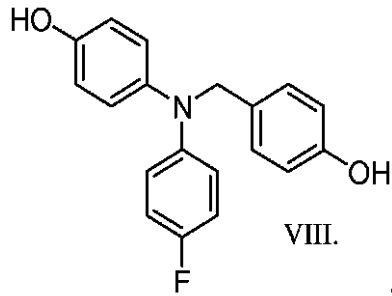
(項目20)

式Iの前記化合物が、

【化 1 1 1】



【化 1 1 2】

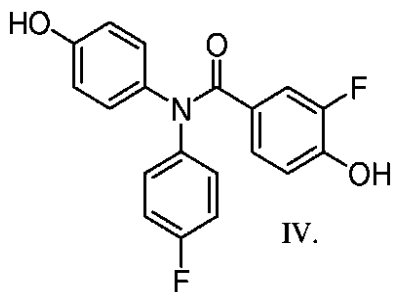


から選択される、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 1)

式 I の前記化合物が、化合物 I V である、項目 1 9 に記載の方法。

【化 1 1 3】



(項目 2 2)

前記去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) が、転移性 CRPC (mCRPC) である、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記血清テストステロンレベルが、総血清テストステロンレベル、遊離血清テストステロンレベル、血清遊離テストステロンパーセント (遊離 T%)、またはこれらの組合せである、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記被験体が、高いまたは増加する前立腺特異抗原 (PSA) レベルを有する、項目 1

9に記載の方法。

(項目25)

前記被験体が、アンドロゲン枯渇療法(ADT)をさらに受ける、項目19に記載の方法。

(項目26)

前記被験体が、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)リガンドをさらに受ける、項目19に記載の方法。

(項目27)

前記血清テストステロンが、約25ng/dL未満、10ng/dL未満、5ng/dL未満、または1ng/dL未満に低下する、項目19に記載の方法。

(項目28)

前記血清遊離テストステロンパーセント(遊離T%)が、約1%未満、0.5%未満、0.25%未満、および0.05%未満に低下する、項目19に記載の方法。

(項目29)

前記化合物の前記投与するステップが、アンドロゲン枯渇療法(ADT)と関連する副作用を引き起こさない、項目19に記載の方法。

(項目30)

前記副作用が、のぼせ、女性化乳房、体脂肪の増加、骨量減少、骨塩密度の減少、および骨折のリスクの増大からなる群から選択される、項目29に記載の方法。

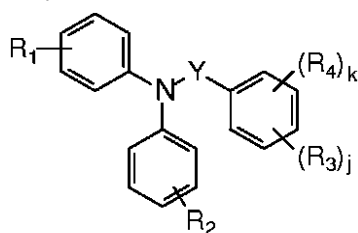
(項目31)

前記化合物もしくは異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、水和物または任意のこれらの組合せが、1日当たり125mg、1日当たり250mgまたは1日当たり500mgの用量で投与される、項目19に記載の方法。

(項目32)

治療有効量の、式Iの化合物もしくはその異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、多形体、水和物または任意のこれらの組合せを投与するステップを含む、去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)を患っている被験体において性ホルモンまたはステロイドホルモン結合グロブリン(SHBG)の血清中濃度を増加させる方法

【化114】



(I)

[式中、

Yは、C(O)またはCH₂であり、

R₁、R₂は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、CF₃、N(R)₂、スルホンアミド、SO₂R、アルキル、ハロアルキル、アリール、O-Alk-NR₅R₆またはO-Alk-複素環であり、該複素環は、3~7員の置換複素環式環または非置換複素環式環、必要に応じて芳香族であり、

R₃、R₄は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシルアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、CF₃、NHCO₂R、N(R)₂、スルホンアミド、SO₂R、アルキル、ハロアルキル、アリールまたは保護されているヒドロキシルであり、

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、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、アリール、フェニル、ハロゲン、アルケニル、CN、NO₂、またはOHであり、

R₅ および R₆ は、独立に、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員複素環、5～7員アリアルであり、または R₅ および R₆ は、窒素原子と共に3～7員環を形成し、

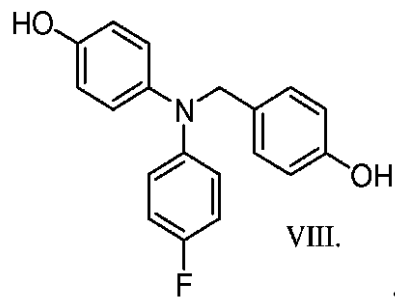
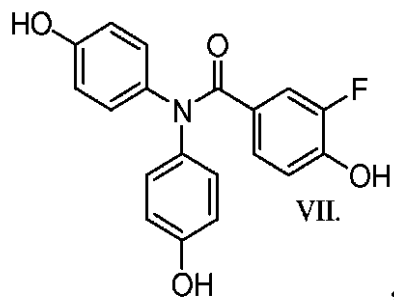
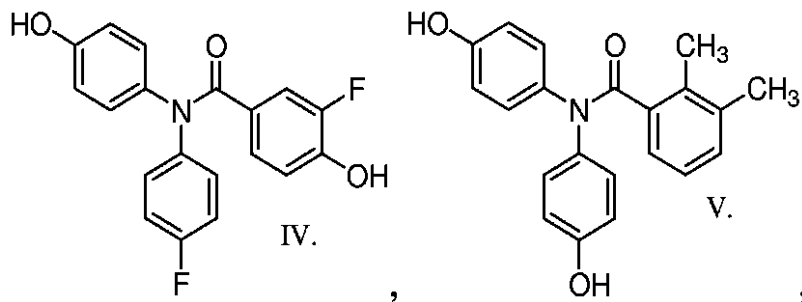
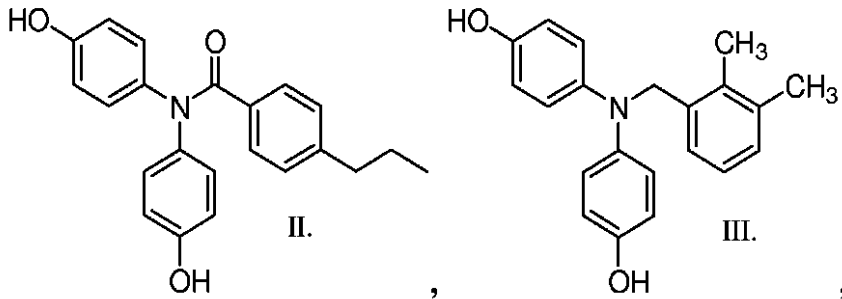
j および k は、独立に、1～4であり、

A 1 k は、1～7個の炭素の直鎖アルキル、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る】。

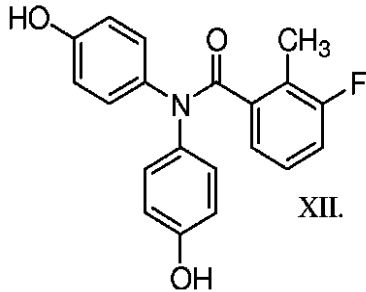
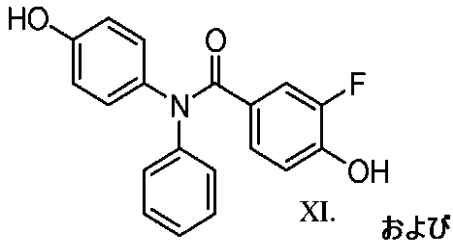
(項目33)

式 I の前記化合物が、

【化115】



【化 1 1 6】

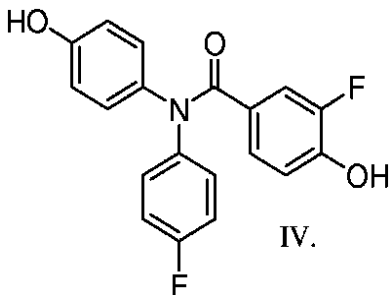


から選択される、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

式 I の前記化合物が、化合物 I V である、項目 3 2 に記載の方法。

【化 1 1 7】



(項目 3 5)

前記去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) が、転移性 CRPC (mCRPC) である、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記被験体が、アンドロゲン枯渇療法 (ADT) をさらに受ける、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記化合物の前記投与するステップが、アンドロゲン枯渇療法 (ADT) と関連する副作用を引き起こさない、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記副作用が、のぼせ、女性化乳房、体脂肪の増加、骨量減少、骨塩密度の減少、および骨折のリスクの増大からなる群から選択される、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記化合物もしくは異性体、薬学的に許容される塩、医薬品、水和物または任意のこれらの組合せが、1日当たり 125 mg、1日当たり 250 mg または 1日当たり 500 mg の用量で投与される、項目 3 2 に記載の方法。