

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-535624

(P2005-535624A)

(43) 公表日 平成17年11月24日(2005.11.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/536	A 6 1 K 31/536	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/537	A 6 1 K 31/537	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 5/28	A 6 1 P 5/28	
A 6 1 P 5/30	A 6 1 P 5/30	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-516143 (P2004-516143)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月23日 (2003. 6. 23)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年2月24日 (2005. 2. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/019751
 (87) 国際公開番号 W02004/000801
 (87) 国際公開日 平成15年12月31日 (2003.12.31)
 (31) 優先権主張番号 60/391, 871
 (32) 優先日 平成14年6月25日 (2002. 6. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591011502
 ワイス
 W y e t h
 アメリカ合衆国07940-0874 ニ
 ュージャージー州マディソン、ファイブ・
 ジラルダ・ファームズ
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行
 (74) 代理人 100122301
 弁理士 富田 憲史

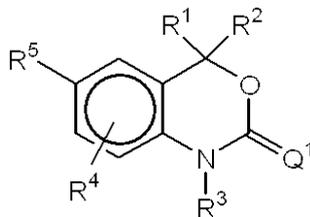
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホルモン関連症状の治療におけるシクロチオカルバメート誘導体の使用

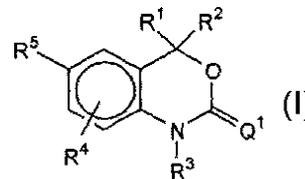
(57) 【要約】

本発明は、式 I :

【化 1】



I



(I)

[式中、R¹ - R⁵ および Q¹ は本発明の記載と同意義である]

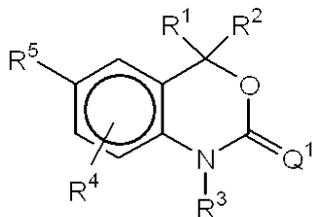
または式 I I で示される化合物またはその互変異性体を含有する組成物を、1つまたはそれ以上の選択的エストロゲン受容体モジュレーターをデリバリーすることを含む投与計画で女性にデリバリーすることを含む避妊の誘発方法を提供する。式 I または式 I I で示される化合物および選択的エストロゲン受容体モジュレーターをデリ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 種の選択的エストロゲン受容体モジュレーターと組み合わせて用いる、避妊の誘発に用いるための医薬の製造における、式 I または式 II で示される化合物もしくはその互変異性体の使用であって、式 I が構造：

【化 1】



I

10

[式中：

R^1 および R^2 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 COR^A および NR^B からなる群から選択される置換基であるか；

20

または、 R^1 および R^2 は縮合して、a)、b) および c)：

a) 炭素ベースの 3 ~ 8 員飽和スピロサイクリック環；

b) 1 またはそれ以上の炭素 - 炭素二重結合を有する炭素ベースの 3 ~ 8 員スピロサイクリック環；および

c) 骨格に O、S および N からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員スピロサイクリック環；

からなる群から選択される環を形成し、ここに、該環は、H および $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^A は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルからなる群から選択され；

30

R^B は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^3 は、H、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、アルキニル、置換アルキニルおよび COR^C からなる群から選択され；

R^C は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_4$ アミノアルキルからなる群から選択され；

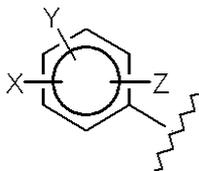
40

R^4 は、H、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^5 は、(i) および (ii)：

(i) 構造：

【化 2】



(式中、Xは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースの置換ヘテロサイクリック環、 COR^D 、 $OCOR^D$ および $NR^E COR^D$ からなる群から選択され；

R^D は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^E は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

YおよびZは、独立して、H、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ チオアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ チオアルキルからなる群から選択される置換基である) を有する置換ベンゼン環；および

ii) O、S、SO、 SO_2 および NR^6 からなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を骨格に有し、H、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースの置換ヘテロサイクリック環、 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、 COR^F および $NR^G COR^F$ からなる群から独立して選択される1または2個の置換基を有する、5または6員の炭素ベースのヘテロサイクリック環；

からなる群から選択され
 R^F は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^G は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^6 は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4 CO_2$ アルキルからなる群から選択され；

Q^1 は、S、 NR^7 および $CR^8 R^9$ からなる群から選択され；

R^7 は、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 $SO_2 CF_3$ 、 OR^{11} および $NR^{11} R^{12}$ からなる群から選択され；

R^8 および R^9 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 NO_2 、CNおよび $CO_2 R^{10}$ からなる群から選択され；

10

20

30

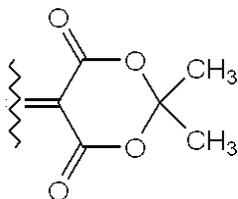
40

50

R^{10} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択されるか；

または CR^8R^9 は、構造：

【化3】

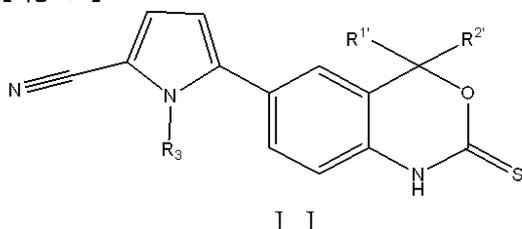


を有する6員環を含み；

R^{11} および R^{12} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、置換アリール、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、アシル、置換アシル、スルホニルおよび置換スルホニルからなる群から選択される]

を有し、式 I I が構造：

【化4】



I I

[式中：

$R^{1'}$ は、メチル、エチル、トリフルオロメチル基から選択され；

$R^{2'}$ は、メチル、エチル、トリフルオロメチル基から選択されるか；

または

$R^{1'}$ および $R^{2'}$ は結合して、3~7個の炭素原子を含有するスピロサイクリック環を形成し、 R^3 は $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択される]

を有するか、あるいは式 I または式 I I の医薬上許容される塩、互変異性体、代謝物またはプロドラッグであることを特徴とする使用。

【請求項2】

該式 I または式 I I で示される化合物および該選択的エストロゲン受容体モジュレーターが単一の組成物でデリバリーされる、請求項1記載の使用。

【請求項3】

該式 I または式 I I で示される化合物および該選択的エストロゲン受容体モジュレーターが、別個にデリバリーされる、請求項1記載の使用。

【請求項4】

選択的エストロゲン受容体モジュレーターが、EM-800、EM-652、ラロキシフェン塩酸塩、アルゾキシフェン、ラソフォキシフェン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、レボルメロキシフェン、セントクロマン、ナフォキシデン、クエン酸タモキシフェン、4-ヒドロキシクエン酸タモキシフェン、クエン酸クロミフェン、クエン酸トレミフェン、ピペンドキシフェンおよびバゼドキシフェンからなる群から選択される、請求項1~3いずれか1項記載の使用。

【請求項5】

該式 I または式 I I で示される化合物が、1日約0.1~約100mgの投与量でデリバリーされる、請求項1~3いずれか1項記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 6】

該式 I または式 II で示される化合物が、1 ~ 約 21 日の間毎日デリバリーされ、該投与計画が毎月繰り返されるサイクルである、請求項 1 記載の使用。

【請求項 7】

該選択的エストロゲン受容体モジュレーターが、1日に約 0.2 ~ 約 150 mg の投与量でデリバリーされる、請求項 1 ~ 6 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 8】

式 I において：

R^1 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 COR^A および $NR^B COR^A$ からなる群から選択され；

10

R^2 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 COR^A および $NR^B COR^A$ からなる群から選択され；

R^A が、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルからなる群から選択され；

20

R^5 が (iii) および (iv)：

(iii) X が、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員の炭素ベースのヘテロサイクリック環、 COR^D 、 $OCOR^D$ および $NR^E COR^D$ からなる群から選択される、置換ベンゼン環；および

(iv) 1 または 2 個の置換基が H、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択される、5 または 6 員環；

30

R^7 が、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環および $SO_2 CF_3$ からなる群から選択される、請求項 1 記載の使用。

【請求項 9】

R^1 および R^2 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択されるか；

または、 R^1 および R^2 は縮合して、炭素ベースの 3 ~ 6 員の飽和スピロサイクリック環を形成し；

40

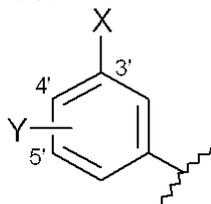
R^3 は、H、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび COR^C からなる群から選択され；

R^C は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択され；

R^4 は、H、ハロゲン、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^5 は、構造：

【化 5】



(式中、Xはハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、骨格に1～3個のヘテロ原子を有する5員の炭素ベースのヘテロサイクリック環および $C_1 \sim C_3$ チオアルキルからなる群から選択される)を有する置換ベンゼン環である、請求項8記載の使用。

10

【請求項10】

式Iにおいて：

R^1 および R^2 が、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択されるか；

または、 R^1 および R^2 が縮合して、炭素ベースの3～6員の飽和スピロサイクリック環を形成し；

R^3 が、H、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびCO R^C からなる群から選択され；

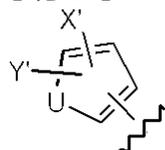
R^C が、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択され；

20

R^4 が、H、ハロゲン、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^5 が、構造：

【化 6】



[式中、Uは、O、Sおよび NR^5 からなる群から選択され；

X' は、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、骨格に1～3個のヘテロ原子を有する5員の炭素ベースのヘテロサイクリック環および $C_1 \sim C_3$ チオアルキルからなる群から選択され；

Y' は、H、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_3$ チオアルキルからなる群から選択される]

を有する5員環である、請求項8記載の使用方法。

30

【請求項11】

式Iにおいて：

R^1 および R^2 が、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択されるか；

または、 R^1 および R^2 が縮合して、炭素ベースの3～6員の飽和スピロサイクリック環を形成し；

R^3 が、H、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびCO R^C からなる群から選択され；

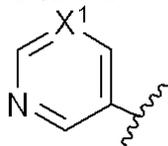
R^C が、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択され；

R^4 が、H、ハロゲン、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^5 が構造：

50

【化7】



[式中、 X^1 は、N および CX^2 からなる群から選択され；
 X^2 は、ハロゲン、CN および NO_2 からなる群から選択される]
 を有する 6 員環であり、請求項 8 記載の使用。

【請求項 1 2】

式 I において、 R^3 が H であり、 Q^1 が S である、請求項 1 記載の使用。

10

【請求項 1 3】

R^1 および R^2 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環および骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースの置換ヘテロサイクリック環からなる群から独立して選択される、請求項 1 記載の使用。

【請求項 1 4】

式 I において、 R^1 および R^2 が縮合して、炭素ベースの 3 ~ 6 員の飽和スピロサイクリック環を形成する、請求項 1 記載の使用。

20

【請求項 1 5】

式 I において、 R^1 および R^2 が縮合して、1 またはそれ以上の炭素 - 炭素二重結合を有する炭素ベースの 3 ~ 6 員のスピロサイクリック環を形成する、請求項 1 記載の使用。

【請求項 1 6】

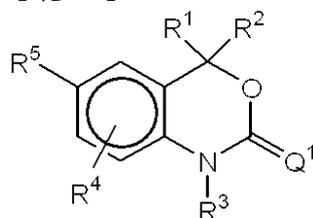
式 I において、 R^1 および R^2 が縮合し、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員のスピロサイクリック環を形成する、請求項 1 記載の使用。

【請求項 1 7】

少なくとも 1 種の選択的エストロゲン受容体モジュレーターと組み合わせて用いる、ホルモン置換療法で用いるための医薬の製造における、式 I または式 II で示される化合物もしくはその互変異性体の使用であって、式 I が構造：

30

【化 8】



I

[式中：

40

R^1 および R^2 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 COR^A および NR^B からなる群から選択される置換基であるか；

または、 R^1 および R^2 は縮合して、a)、b) および c)：

a) 炭素ベースの 3 ~ 8 員飽和スピロサイクリック環；

b) 1 またはそれ以上の炭素 - 炭素二重結合を有する炭素ベースの 3 ~ 8 員スピロサイクリック環；および

50

c) 骨格にO、SおよびNからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を有する3~8員スピロサイクリック環；

からなる群から選択される環を形成し、ここに、該環は、HおよびC₁~C₃アルキルからなる群から選択される1~3個の置換基により置換されていてもよく；

R^Aは、H、C₁~C₃アルキル、置換C₁~C₃アルキル、アリール、置換アリール、C₁~C₃アルコキシ、置換C₁~C₃アルコキシ、アミノ、C₁~C₃アミノアルキルおよび置換C₁~C₃アミノアルキルからなる群から選択され；

R^Bは、H、C₁~C₃アルキルおよび置換C₁~C₃アルキルからなる群から選択され；

R³は、H、OH、NH₂、C₁~C₆アルキル、置換C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルケニル、置換C₁~C₆アルケニル、アルキニル、置換アルキニルおよびCOR^Cからなる群から選択され；

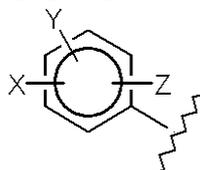
R^Cは、H、C₁~C₄アルキル、置換C₁~C₄アルキル、アリール、置換アリール、C₁~C₄アルコキシ、置換C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄アミノアルキルおよび置換C₁~C₄アミノアルキルからなる群から選択され；

R⁴は、H、ハロゲン、CN、NO₂、C₁~C₆アルキル、置換C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、置換C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆アミノアルキルおよび置換C₁~C₆アミノアルキルからなる群から選択され；

R⁵は、(i)および(ii)；

(i) 構造；

【化9】



(式中、Xは、ハロゲン、CN、C₁~C₃アルキル、置換C₁~C₃アルキル、C₁~C₃アルコキシ、置換C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₃チオアルキル、置換C₁~C₃チオアルキル、C₁~C₃アミノアルキル、置換C₁~C₃アミノアルキル、NO₂、C₁~C₃ペルフルオロアルキル、置換C₁~C₃ペルフルオロアルキル、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースの置換ヘテロサイクリック環、COR^D、OCOR^DおよびNR^ECOR^Dからなる群から選択され；

R^Dは、H、C₁~C₃アルキル、置換C₁~C₃アルキル、アリール、置換アリール、C₁~C₃アルコキシ、置換C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₃アミノアルキルおよび置換C₁~C₃アミノアルキルからなる群から選択され；

R^Eは、H、C₁~C₃アルキルおよび置換C₁~C₃アルキルからなる群から選択され；

YおよびZは、独立して、H、ハロゲン、CN、NO₂、C₁~C₃アルコキシ、置換C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₄アルキル、置換C₁~C₄アルキル、C₁~C₃チオアルキルおよび置換C₁~C₃チオアルキルからなる群から選択される置換基である)を有する置換ベンゼン環；および

(ii) O、S、SO、SO₂およびNR⁶からなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を骨格に有し、ハロゲン、CN、NO₂、C₁~C₄アルキル、置換C₁~C₄アルキル、C₁~C₃アルコキシ、置換C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₃アミノアルキル、置換C₁~C₃アミノアルキル、C₁~C₃ペルフルオロアルキル、置換C₁~C₃ペルフルオロアルキル、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースの置換ヘテロサイクリック環、C₁~C₃チオアルキル、置換C₁~C₃チオアルキル、COR^FおよびNR^GCOR^Fからなる群から独立して選択される1または2個

の置換基を有する、5または6員の炭素ベースのヘテロサイクリック環；
 からなる群から選択され；

R^F は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^G は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^6 は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ CO_2 アルキルからなる群から選択され；

Q^1 は、S、 NR^7 および $CR^8 R^9$ からなる群から選択され；

10

R^7 は、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 SO_2 、 CF_3 、 OR^{11} および $NR^{11} R^{12}$ からなる群から選択され；

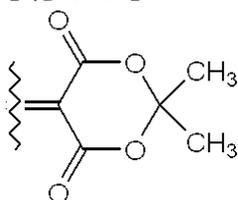
R^8 および R^9 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 NO_2 、CNおよび $CO_2 R^{10}$ からなる群から選択される置換基であり；

20

R^{10} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

あるいは $CR^8 R^9$ は構造：

【化10】



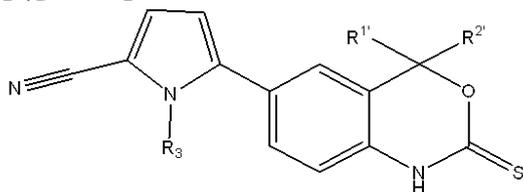
30

を有する6員環であり；

R^{11} および R^{12} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、置換アリール、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、アシル、置換アシル、スルホニルおよび置換スルホニルからなる群から選択される]

を有し、式 I I は、構造：

【化11】



I I

40

[式中：

R^{11} は、メチル、エチル、トリフルオロメチルから選択され；

R^{12} は、メチル、エチル、トリフルオロメチルから選択されるか；

または

50

R¹ および R² は結合して、3～7個の炭素原子を含有するスピロサイクリック環を形成し、R³ は C₁～C₄ アルキル基から選択される]
を有するか、あるいはその医薬上許容される塩、互変異性体、代謝物またはプロドラッグであることを特徴とする使用。

【請求項 18】

該ホルモン置換療法が閉経前後、更年期または閉経後である、請求項 17 記載の使用。

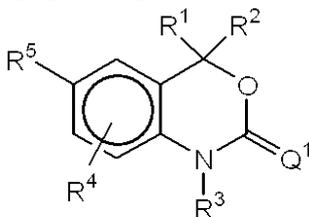
【請求項 19】

式 I において、R³ が H であり、Q¹ が S であり；またはその医薬上許容される塩、互変異性体、代謝物またはプロドラッグである、請求項 17 記載の使用。

【請求項 20】

少なくとも 1 種の選択的エストロゲン受容体モジュレーターと組み合わせて用いる、癌腫の治療に用いるための医薬の製造における、式 I または式 II で示される化合物もしくはその互変異性体の使用であって、式 I が構造：

【化 12】



I

[式中：

R¹ および R² は、独立して、H、C₁～C₆ アルキル、置換 C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルケニル、置換 C₁～C₆ アルケニル、C₁～C₆ アルキニル、置換 C₁～C₆ アルキニル、C₁～C₈ シクロアルキル、置換 C₁～C₈ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1～3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1～3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、COR^A および NR^B COR^A からなる群から選択される置換基であるか；

または、R¹ および R² は縮合して、a)、b) および c)：

a) 炭素ベースの 3～8 員飽和スピロサイクリック環；

b) 1 またはそれ以上の炭素-炭素二重結合を有する炭素ベースの 3～8 員スピロサイクリック環；および

c) 骨格に O、S および N からなる群から選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 3～8 員スピロサイクリック環；

からなる群から選択される環を形成し、該環は、C₁～C₃ アルキルからなる群から選択される 1～3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^A は、H、C₁～C₃ アルキル、置換 C₁～C₃ アルキル、アリール、置換アリール、C₁～C₃ アルコキシ、置換 C₁～C₃ アルコキシ、アミノ、C₁～C₃ アミノアルキルおよび置換 C₁～C₃ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^B は、H、C₁～C₃ アルキルおよび置換 C₁～C₃ アルキルからなる群から選択され；

R³ は、H、OH、NH₂、C₁～C₆ アルキル、置換 C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルケニル、置換 C₁～C₆ アルケニル、アルキニル、置換アルキニルおよび COR^C からなる群から選択され；

R^C は、H、C₁～C₄ アルキル、置換 C₁～C₄ アルキル、アリール、置換アリール、C₁～C₄ アルコキシ、置換 C₁～C₄ アルコキシ、C₁～C₄ アミノアルキルおよび置換 C₁～C₄ アミノアルキルからなる群から選択され；

R⁴ は、H、ハロゲン、CN、NO₂、C₁～C₆ アルキル、置換 C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、置換 C₁～C₆ アルコキシ、C₁～C₆ アミノアルキルおよび

10

20

30

40

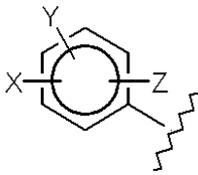
50

置換 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^5 は、(i) および (ii)：

(i) 構造：

【化 13】



(式中、Xは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 COR^D 、 $OCOR^D$ および $NR^E COR^D$ からなる群から選択され；

R^D は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^E は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

YおよびZは、独立して、H、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ チオアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ チオアルキルからなる群から選択される置換基である)を有する置換ベンゼン環；および

(ii) O、S、SO、 SO_2 および NR^6 からなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を骨格に有し、H、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、5または6員の骨格に1~3個の置換ヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、 COR^F および $NR^G COR^F$ からなる群から独立して選択される1または2個の置換基を有する、5または6員の炭素ベースのヘテロサイクリック環；

からなる群から選択され；

R^F は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^G は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^6 は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4 CO_2$ アルキルからなる群から選択され；

Q^1 は、S、 NR^7 および $CR^8 R^9$ からなる群から選択され；

R^7 は、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 $SO_2 CF_3$ 、 OR^{11} および $NR^{11} R^{12}$ からなる群から選択され；

R^8 および R^9 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨

10

20

30

40

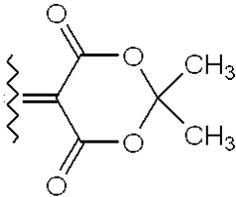
50

格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、NO₂、CN および CO₂R¹⁰ からなる群から選択される基であり；

R¹⁰ は、C₁ ~ C₃ アルキルおよび置換 C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択される；

または、CR⁸R⁹ は構造：

【化 1 4】



10

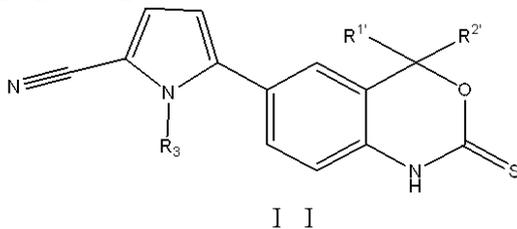
を有する 6 員環を含み；

R¹¹ および R¹² は、独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキル、置換 C₁ ~ C₆ アルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、アシル、置換アシル、スルホニルおよび置換スルホニルからなる群から選択される]

を有し、式 I I が構造：

20

【化 1 5】



I I

[式中：

30

R¹¹ は、メチル、エチル、トリフルオロメチル基から選択され；

R¹² は、メチル、エチル、トリフルオロメチル基から選択されるか；

または

R¹¹ および R¹² は、結合して、3 ~ 7 個の炭素原子を有するスピロサイクリック環を形成し、R³ は C₁ ~ C₄ アルキル基から選択される]

を有するか、あるいはその医薬上許容される塩、互変異性体、代謝物またはプロドラッグであることを特徴とする使用。

【請求項 2 1】

該癌腫が卵巣、胸部、子宮、子宮内膜、結腸および前立腺癌腫からなる群から選択される、請求項 2 0 記載の使用。

40

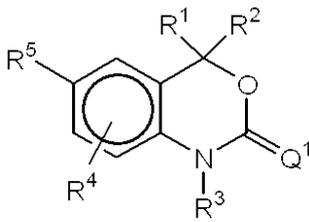
【請求項 2 2】

式 I において、R³ が H であり、Q¹ が S であり；またはその医薬上許容される塩、互変異性体、代謝物またはプロドラッグである、請求項 1 9 記載の使用。

【請求項 2 3】

少なくとも 1 種の選択的エストロゲン受容体モジュレーターと組み合わせて用いる、機能不全性出血、子宮平滑筋腫、子宮内膜症、および/または多嚢性卵巣症候群の治療に用いるための医薬の製造における、式 I で示される化合物またはその互変異性体の使用であって、式 I が構造：

【化16】



I

[式中:]

R¹ および R² は、独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキル、置換 C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルケニル、置換 C₁ ~ C₆ アルケニル、C₁ ~ C₆ アルキニル、置換 C₁ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₈ シクロアルキル、置換 C₁ ~ C₈ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、COR^A および NR^B COR^A からなる群から選択される基であるか；

または、R¹ および R² は縮合して、a)、b) および c)：

a) 炭素ベースの 3 ~ 8 員飽和スピロサイクリック環；

b) 1 またはそれ以上の炭素 - 炭素二重結合を有する炭素ベースの 3 ~ 8 員スピロサイクリック環；および

c) 骨格に O、S および N からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員スピロサイクリック環；

からなる群から選択される環を形成し、ここに、該環は、H および C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^A は、H、C₁ ~ C₃ アルキル、置換 C₁ ~ C₃ アルキル、アリール、置換アリール、C₁ ~ C₃ アルコキシ、置換 C₁ ~ C₃ アルコキシ、アミノ、C₁ ~ C₃ アミノアルキルおよび置換 C₁ ~ C₃ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^B は、H、C₁ ~ C₃ アルキルおよび置換 C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され；

R³ は、H、OH、NH₂、C₁ ~ C₆ アルキル、置換 C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルケニル、置換 C₁ ~ C₆ アルケニル、アルキニル、置換アルキニルおよび COR^C からなる群から選択され；

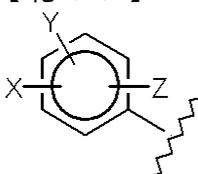
R^C は、H、C₁ ~ C₄ アルキル、置換 C₁ ~ C₄ アルキル、アリール、置換アリール、C₁ ~ C₄ アルコキシ、置換 C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₁ ~ C₄ アミノアルキルおよび置換 C₁ ~ C₄ アミノアルキルからなる群から選択され；

R⁴ は、H、ハロゲン、CN、NO₂、C₁ ~ C₆ アルキル、置換 C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、置換 C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ アミノアルキルおよび置換 C₁ ~ C₆ アミノアルキルからなる群から選択され；

R⁵ は、(i) および (ii)：

(i) 構造：

【化17】



(式中、X は、ハロゲン、CN、C₁ ~ C₃ アルキル、置換 C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ、置換 C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₁ ~ C₃ チオアルキル、置換 C₁ ~ C₃ チオアルキル、C₁ ~ C₃ アミノアルキル、置換 C₁ ~ C₃ アミノアルキル、NO₂、C₁ ~ C₃ ペルフルオロアルキル、置換 C₁ ~ C₃ ペルフルオロアルキル、5 または 6 員の

10

20

30

40

50

骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、5 または 6 員の骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースの置換ヘテロサイクリック環、COR^D、OCOR^D および NR^ECOR^D からなる群から選択され；

R^D は、H、C₁ ~ C₃ アルキル、置換 C₁ ~ C₃ アルキル、アリール、置換アリール、C₁ ~ C₃ アルコキシ、置換 C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₁ ~ C₃ アミノアルキルおよび置換 C₁ ~ C₃ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^E は、H、C₁ ~ C₃ アルキルおよび置換 C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され；

Y および Z は、独立して、H、ハロゲン、CN、NO₂、C₁ ~ C₃ アルコキシ、置換 C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₁ ~ C₄ アルキル、置換 C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₃ チオアルキルおよび置換 C₁ ~ C₃ チオアルキルからなる群から選択される置換基である) を有する置換ベンゼン環；および

(i i) O、S、SO、SO₂ および NR⁶ からなる群から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を骨格に有し、H、ハロゲン、CN、NO₂、C₁ ~ C₄ アルキル、置換 C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ、置換 C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₁ ~ C₃ アミノアルキル、置換 C₁ ~ C₃ アミノアルキル、C₁ ~ C₃ ペルフルオロアルキル、置換 C₁ ~ C₃ ペルフルオロアルキル、5 または 6 員の骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、5 または 6 員の骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースの置換ヘテロサイクリック環、C₁ ~ C₃ チオアルキル、置換 C₁ ~ C₃ チオアルキル、COR^F および NR^GCOR^F からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基を有する、5 または 6 員の炭素ベースのヘテロサイクリック環；

R^F は H、C₁ ~ C₃ アルキル、置換 C₁ ~ C₃ アルキル、アリール、置換アリール、C₁ ~ C₃ アルコキシ、置換 C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₁ ~ C₃ アミノアルキルおよび置換 C₁ ~ C₃ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^G は、H、C₁ ~ C₃ アルキルおよび置換 C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され；

R⁶ は、H、C₁ ~ C₃ アルキルおよび C₁ ~ C₄ CO₂ アルキルからなる群から選択され；

Q¹ は、S、NR⁷ および CR⁸R⁹ からなる群から選択され；

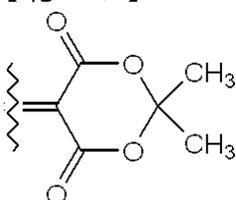
R⁷ は、CN、C₁ ~ C₆ アルキル、置換 C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₈ シクロアルキル、置換 C₁ ~ C₈ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、SO₂CF₃、OR^{1 1} および NR^{1 1}R^{1 2} からなる群から選択され；

R⁸ および R⁹ は、独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキル、置換 C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₈ シクロアルキル、置換 C₁ ~ C₈ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、NO₂、CN および CO₂R^{1 0} からなる群から選択され；

R^{1 0} は、C₁ ~ C₃ アルキルおよび置換 C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され；

または、CR⁸R⁹ は、構造：

【化 18】

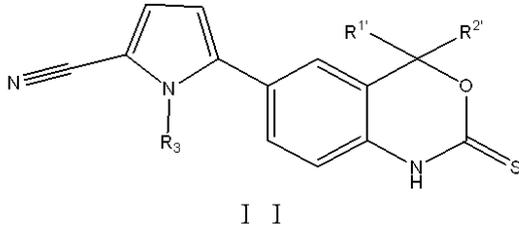


を有する 6 員環を含み；

$R^{1,1}$ および $R^{1,2}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、アシル、置換アシル、スルホニルおよび置換スルホニルからなる群から選択される]

を有し、式 I I は、構造：

【化 1 9】



10

[式中：

$R^{1,1}$ は、メチル、エチル、トリフルオロメチル基から選択され；

$R^{2,1}$ は、メチル、エチル、トリフルオロメチル基から選択されるか；

または

$R^{1,1}$ および $R^{2,1}$ は結合して、3 ~ 7 個の炭素原子を含有するスピロサイクリック環を形成し、 $R^{3,1}$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択される]

を有するか、あるいはその医薬上許容される塩、互変異性体、代謝物またはプロドラッグであることを特徴とする使用。

【請求項 2 4】

式 I において、 R^3 が H であり、 Q^1 が S であり；またはその医薬上許容される塩、互変異性体、代謝物またはプロドラッグである、請求項 2 3 記載の使用。

【請求項 2 5】

該式 I で示される化合物が、6 - (3 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 - チオン、

4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 6 - イル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル、

3 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、

3 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 6 - イル) - ベンゾニトリル、

6 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、

5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 4 - メチルチオフェン - 2 - カルボニトリル、

2 - シアノ - 5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - プチル、

5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、

[6 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - ピリジン - 2 - イル] アセトニトリル、

5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、

5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボチアミド、

50

- 5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 6 - イル) チオフェン - 3 - カルボニトリル、
- 5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - エチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、
- 4 - (1 , 2 - ジヒドロ - 2 - チオキソスピロ [4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 - シクロヘキサン] - 6 - イル) - 2 - チオフェンカルボニトリル、
- 5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 2 - フルオロベンゾニトリル、
- 6 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、
- 6 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、
- 6 - (3 - プロモ - 5 - メチルフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、
- 6 - (3 - プロモ - 5 - トリフルオロメトキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、
- 3 - (1 , 2 - ジヒドロ - 2 - チオキソスピロ [4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 - シクロヘキサン] - 6 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、
- 3 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル、
- 6 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、
- 5 - (4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) イソフタロニトリル、
- 5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 2 - フロニトリル、
- 4 , 4 - ジエチル - 6 - (3 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、
- 6 - (3 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 4 - フェニル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、
- 4 - アリル - 6 - (3 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、
- 3 - クロロ - 5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) ベンゾニトリル、
- 6 - (3 , 5 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、
- 6 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、
- 3 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 5 - メトキシベンゾニトリル、
- 6 - (3 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、
- 6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、
- 6 - (2 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、
- 6 - (3 , 4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、
- 6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、

10

20

30

40

50

3 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 4 - フルオロベンゾニトリル、

6 - (2 , 3 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、

3 - (8 - プロモ - 4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、

4 , 4 - ジメチル - 6 - (3 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、

6 - (3 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジエチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、

6 - (3 - メトキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、

6 - (2 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、

4 - ベンジル - 6 - (3 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、

6 - (3 - プロモ - 5 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、

5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) チオフェン - 2 - カルボニトリル、

3 - フルオロ - 5 - (8 - フルオロ - 4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) ベンゾニトリル、

3 - (1 , 2 - ジヒドロ - 2 - チオキソスピロ [4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 - シクロヘキサン] - 6 - イル) ベンゾニトリル、

5 - (1 , 2 - ジヒドロ - 2 - チオキソスピロ [4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 - シクロヘキサン] - 6 - イル) - 4 - メチル - 2 - チオフェンカルボニトリル、

5 - (1 , 2 - ジヒドロ - 2 - チオキソスピロ [4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 - シクロヘキサン] - 6 - イル) - 2 - チオフェンカルボニトリル、

6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、

5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 4 - プロピルチオフェン - 2 - カルボニトリル、

4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 2 - フロニトリル、

4 - ブチル - 5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) チオフェン - 2 - カルボニトリル、

6 - (3 - プロモフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオンおよび

2 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) チオフェン - 3 - カルボニトリル

またはその医薬上許容される塩、互変異性体、代謝物もしくはプロドラッグからなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1、17、20 または 23 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 26】

該式 I で示される化合物が、5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリルまたはその医薬上許容される塩、互変異性体、代謝物もしくはプロドラッグであることを特徴とする、請求項 1、17、20 または 23 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 27】

10

20

30

40

50

該式 I で示される化合物 I が、5 - (4 - エチル - 4 - メチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、

5 - (4 , 4 - ジエチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、

1 - メチル - 5 - (2 - チオキソ 1 , 2 - ジヒドロスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロブタン] - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、

1 - メチル - 5 - (2 - チオキソ 1 , 2 - ジヒドロスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロヘキサン] - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、

1 - メチル - 5 - (2 - チオキソ 1 , 2 - ジヒドロスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロペンタン] - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、

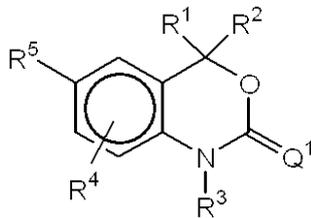
1 - メチル - 5 - [2 - チオキソ 4 , 4 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、

およびそのプロドラッグ、代謝物および医薬上許容される塩であることを特徴とする、請求項 1、17、20 または 23 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 28】

式 I または式 II で示される化合物および少なくとも 1 種の選択的エストロゲン受容体モジュレーターを含む、避妊の誘発またはホルモン置換療法に有用な医薬キットであって、該キットが、式 I :

【化 20】



I

[式中 :

R^1 および R^2 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 COR^A および NR^B からなる群から選択される置換基であり；

または、 R^1 および R^2 は縮合して、a)、b) および c) :

a) 炭素ベースの 3 ~ 8 員飽和スピロサイクリック環；

b) 1 またはそれ以上の炭素 - 炭素二重結合を有する炭素ベースの 3 ~ 8 員スピロサイクリック環；および

c) 骨格に O、S および N からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員スピロサイクリック環；

からなる群から選択される環を形成し、ここに、該環は、H および $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されていてもよく；

R^A は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^B は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^3 は、H、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C$

10

20

30

40

50

6 アルケニル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、アルキニル、置換アルキニルおよび COR^C からなる群から選択され；

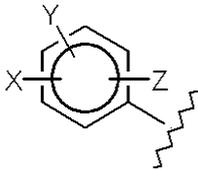
R^C は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_4$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^4 は、H、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^5 は、(i) および (ii)：

(i) 構造：

【化 2 1】



(式中、X は、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、5 または 6 員の骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、5 または 6 員の骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースの置換ヘテロサイクリック環、 COR^D 、 $OCOR^D$ および $NR^E COR^D$ からなる群から選択され；

R^D は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^E は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

Y および Z は、独立して、H、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ チオアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ チオアルキルからなる群から選択される置換である) を有する置換ベンゼン環；

(ii) O、S、 SO 、 SO_2 および NR^6 からなる群から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を骨格に有し、H、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、5 または 6 員の骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、5 または 6 員の骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースの置換ヘテロサイクリック環、 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、 COR^F および $NR^G COR^F$ からなる群から選択される 1 または 2 個の置換基を有する、5 または 6 員の炭素ベースのヘテロサイクリック環；

からなる群から選択され；

R^F は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^G は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^6 は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4 CO_2$ アルキルからなる群から選択され；

Q^1 は、S、 NR^7 および $CR^8 R^9$ からなる群から選択され；

10

20

30

40

50

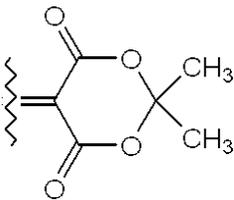
R^7 は、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 SO_2CF_3 、 OR^{11} および $NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され；

R^8 および R^9 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 NO_2 、CN および CO_2R^{10} からなる群から選択される置換基であり；

R^{10} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択されるか；

または、 CR^8R^9 は、構造：

【化 2 2】

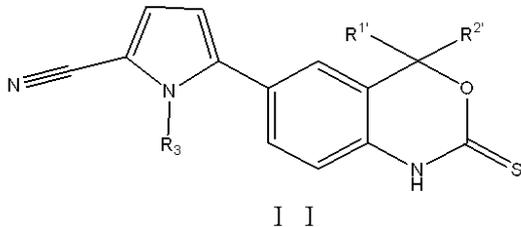


を有する 6 員環を含み；

R^{11} および R^{12} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、アシル、置換アシル、スルホニルおよび置換スルホニルからなる群から選択される]

を有し、式 I I は：

【化 2 3】



I I

[式中：

R^{11} は、メチル、エチル、トリフルオロメチル基から選択され；

R^{12} は、メチル、エチル、トリフルオロメチル基から選択されるか；

または

R^{11} および R^{12} は結合して、3 ~ 7 個の炭素原子を含有するスピロサイクリック環を形成し、 R^{13} は $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択される]

であるか、またはその医薬上許容される塩、互変異性体、代謝物もしくはプロドラッグであることを特徴とするキット。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の背景)

本発明は、一般的に、小分子を含有する組成物を用いるホルモン関連症状の治療に関する。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 2 】

ホルモン関連症状の治療において、多くの成功した治療が見出されており、天然および合成ホルモンのデリバリーを含む。特に、エストロゲンは、骨密度、中枢神経系（CNS）機能の維持および薬剤の効果からの臓器系の保護を含む効能のために利用されてきた。しかしながら、またエストロゲンのデリバリーには、癌の危険性の増加を含む重要な不利点がある。

症状を軽減する、および/または種々のホルモン関連症状を消散する別の方法が、当該分野において依然として必要とされている。

【 0 0 0 3 】

（発明の概要）

一の態様において、避妊を誘発する方法を提供し、該方法は、式 I または式 II で示される化合物および選択的エストロゲン受容体モジュレーターをデリバリーすることを含む。

10

【 0 0 0 4 】

別の態様において、ホルモン置換療法を提供し、該方法は、式 I または式 II で示される化合物および選択的エストロゲン受容体モジュレーターをデリバリーすることを含む。

【 0 0 0 5 】

さらなる態様において、癌腫、機能不全性出血、子宮平滑筋腫、子宮内膜症および多嚢性卵巣症候群の治療方法を提供し、該方法は、式 I または式 II で示される化合物および選択的エストロゲン受容体モジュレーターをデリバリーすることを含む。

20

【 0 0 0 6 】

本発明の他の態様および利点は、その好ましい具体例の詳細な記載においてさらに記載する。

【 0 0 0 7 】

（発明の詳細な記載）

本発明は、ホルモン関連症状の治療方法であって、哺乳類に式 I または式 II で示される化合物を含む組成物を、医薬的に有効な量の 1 種またはそれ以上の選択的エストロゲン受容体モジュレーターをデリバリーすることを含む投与計画で投与することを含む方法を提供する。

好ましくは、本発明に従って治療される哺乳類患者はヒト、より好ましくは女性である。避妊の誘発に用いる場合、哺乳類患者は、出産適齢期の女性である。さらに、ホルモン置換療法に用いる場合、哺乳類患者は、好ましくは、更年期前、後年または閉経後の女性である。

30

【 0 0 0 8 】

「選択的エストロゲン受容体モジュレーター」または「SERM」なる語は、組織に応じた方法において、エストロゲン受容体のアゴニストまたはアンタゴニストとして活性を示す化合物を意味する。SERM は、いくつかの組織においてエストロゲン受容体アゴニストとして作用し、他の組織においてはアンタゴニストとして作用することができる。また、SERM なる語は、「抗-エストロゲン」なる語と交換可能に用いることができる。

エストロゲンなる語は、いずれのエストロゲン剤をも意味する。好ましくは、エストロゲン剤は、結合型エストロゲンである。

40

【 0 0 0 9 】

多くのホルモン関連症状は、本発明の方法により治療することができる。好ましくは、エストロゲン関連症状は、本発明の組成物を用いて治療される。かかるエストロゲン関連症状は、限定するものではないが、避妊の誘発、ホルモン置換療法、肥満、癌腫、骨粗鬆症、子宮内膜症、更年期障害（閉経前後、更年期または閉経後症候群を含む）、抜け毛（脱毛）、糖尿病、アルツハイマー病、尿失禁、関節炎、胃腸（GI）管の症状、座瘡、白内障、多毛症、多嚢性卵巣症候群、子宮平滑筋腫、多発性骨髄腫、機能不全性出血、リンパ腫、月経障害および食糧摂取の刺激の治療を含む。本発明により治療することができる癌腫の例としては、胸部、前立腺、結腸、肺、卵巣、メラノーマ、中枢神経系（CNS）

50

、子宮頸部、子宮、子宮内膜および腎臓の癌腫が挙げられる。

【0010】

本発明は、出産適齢期の女性に、式 I または式 II で示される化合物を含む組成物を、医薬的に有効な量の 1 種またはそれ以上の選択的エストロゲン受容体モジュレーターを女性にデリバリーすることを含む投与計画でデリバリーする工程を含む、避妊の誘発方法を提供する。

【0011】

また、ホルモン置換療法であって、女性に式 I または式 II で示される化合物を含む組成物を、医薬的に有効な量の 1 種またはそれ以上の選択的エストロゲン受容体モジュレーターを女性にデリバリーすることを含む投与計画でデリバリーすることを含む方法を提供する。かかる療法は、更年期、更年期前または閉経後に行うことができる。

10

【0012】

さらに、本発明は、癌腫の治療方法であって、該治療を必要とする哺乳類に、式 I または式 II で示される化合物を、医薬的に有効な量の 1 種またはそれ以上の選択的エストロゲン受容体モジュレーターを哺乳類にデリバリーすることを含む投与計画でデリバリーする工程を含む方法を提供する。

【0013】

加えて、機能不全性出血、子宮平滑筋腫、子宮内膜症または多嚢性卵巣症候群の治療方法であって、該治療を必要とする女性に式 I または式 II で示される化合物を含む組成物を、医薬的に有効な量の 1 種またはそれ以上の選択的エストロゲン受容体モジュレーター

20

。

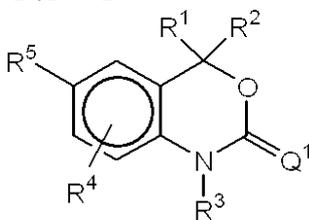
【0014】

I . 本発明の方法に有用な組成物

一の具体例において、本発明は、式 I で示される化合物のデリバリーを含み、その調製法は、国際特許公開番号 WO 00 / 66570 およびそこに組み入れられた引用文献に記載されている。適当には、これらの化合物はプロゲステロン - 受容体 (PR) モジュレーターであり、本発明の方法において用いられる場合、PR アゴニストとしてデリバリーされる。式 I で示される化合物は、構造：

【化 1】

30



I

[式中 :

R^1 および R^2 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 COR^A および NR^B からなる群から選択される置換基であり；

40

【0015】

または、 R^1 および R^2 は縮合して、a)、b) および c) :

a) 炭素ベースの 3 ~ 8 員飽和スピロサイクリック環；

b) 1 またはそれ以上の炭素 - 炭素二重結合を有する炭素ベースの 3 ~ 8 員スピロサイクリック環；および

50

c) 骨格にO、SおよびNからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を有する3~8員スピロサイクリック環；

からなる群から選択される環を形成し、ここに、該環は、HおよびC₁~C₃アルキルからなる群から選択される1~3個の置換基により置換されていてもよく；

【0016】

R^Aは、H、C₁~C₃アルキル、置換C₁~C₃アルキル、アリール、置換アリール、C₁~C₃アルコキシ、置換C₁~C₃アルコキシ、アミノ、C₁~C₃アミノアルキルおよび置換C₁~C₃アミノアルキルからなる群から選択され；

R^Bは、H、C₁~C₃アルキルおよび置換C₁~C₃アルキルからなる群から選択され；

R³は、H、OH、NH₂、C₁~C₆アルキル、置換C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルケニル、置換C₁~C₆アルケニル、アルキニル、置換アルキニルおよびCOR^Cからなる群から選択され；

R^Cは、H、C₁~C₄アルキル、置換C₁~C₄アルキル、アリール、置換アリール、C₁~C₄アルコキシ、置換C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄アミノアルキルおよび置換C₁~C₄アミノアルキルからなる群から選択され；

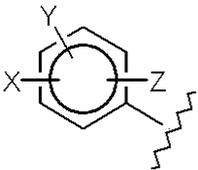
R⁴は、H、ハロゲン、CN、NO₂、C₁~C₆アルキル、置換C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、置換C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆アミノアルキルおよび置換C₁~C₆アミノアルキルからなる群から選択され；

【0017】

R⁵は、(i)および(ii)：

(i) 構造：

【化2】



(式中、Xは、ハロゲン、CN、C₁~C₃アルキル、置換C₁~C₃アルキル、C₁~C₃アルコキシ、置換C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₃チオアルキル、置換C₁~C₃チオアルキル、C₁~C₃アミノアルキル、置換C₁~C₃アミノアルキル、NO₂、C₁~C₃ペルフルオロアルキル、置換C₁~C₃ペルフルオロアルキル、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースの置換ヘテロサイクリック環、COR^D、OCOR^DおよびNR^ECOR^Dからなる群から選択され；

R^Dは、H、C₁~C₃アルキル、置換C₁~C₃アルキル、アリール、置換アリール、C₁~C₃アルコキシ、置換C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₃アミノアルキルおよび置換C₁~C₃アミノアルキルからなる群から選択され；

R^Eは、H、C₁~C₃アルキルおよび置換C₁~C₃アルキルからなる群から選択され；

YおよびZは、独立して、H、ハロゲン、CN、NO₂、C₁~C₃アルコキシ、置換C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₄アルキル、置換C₁~C₄アルキル、C₁~C₃チオアルキルおよび置換C₁~C₃チオアルキルからなる群から選択される置換基である)を有する置換ベンゼン環；および

【0018】

ii) O、S、SO、SO₂およびNR⁶からなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を骨格に有し、H、ハロゲン、CN、NO₂、C₁~C₄アルキル、置換C₁~C₄アルキル、C₁~C₃アルコキシ、置換C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₃アミノアルキル、置換C₁~C₃アミノアルキル、C₁~C₃ペルフルオロアルキル、置換C₁~C₃ペルフルオロアルキル、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭

10

20

30

40

50

素ベースのヘテロサイクリック環、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースの置換ヘテロサイクリック環、 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、 COR^F および $NR^G COR^F$ からなる群から独立して選択される1または2個の置換基を有する、5または6員の炭素ベースのヘテロサイクリック環；
からなる群から選択され

【0019】

R^F は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^G は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^6 は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4 CO_2$ アルキルからなる群から選択され；

Q^1 は、S、 NR^7 および $CR^8 R^9$ からなる群から選択され；

R^7 は、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 $SO_2 CF_3$ 、 OR^{11} および $NR^{11} R^{12}$ からなる群から選択され；

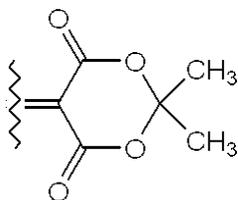
R^8 および R^9 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、 NO_2 、CNおよび $CO_2 R^{10}$ からなる群から選択され；

R^{10} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択されるか；

【0020】

または $CR^8 R^9$ は、構造：

【化3】



を有する6員環を含み；

R^{11} および R^{12} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、置換アリール、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、骨格に1~3個のヘテロ原子を有する置換炭素ベースのヘテロサイクリック環、アシル、置換アシル、スルホニルおよび置換スルホニルからなる群から選択される

を有し、式IIが構造：

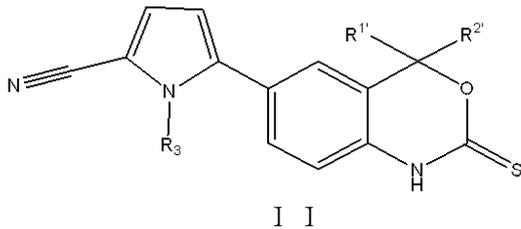
10

20

30

40

【化4】



[式中 :

R^{1'} は、メチル、エチル、トリフルオロメチル基から選択され ;R^{2'} は、メチル、エチル、トリフルオロメチル基から選択されるか ;

または

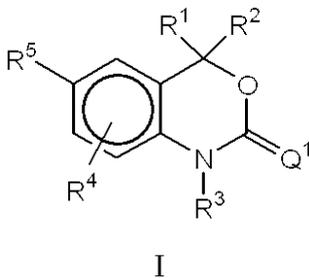
R^{1'} および R^{2'} は結合して、3 ~ 7 個の炭素原子を含有するスピロサイクリック環を形成し、R³ は C₁ ~ C₄ アルキル基から選択される]

を有するか、あるいは式 I または式 I I の医薬上許容される塩、互変異性体、代謝物またはプロドラッグを有する。

【0021】

さらなる具体例において、化合物は式 I ;

【化5】



[式中 :

R¹ および R² は、独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキル、置換 C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルケニル、置換 C₁ ~ C₆ アルケニル、C₁ ~ C₆ アルキニル、置換 C₁ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₈ シクロアルキル、置換 C₁ ~ C₈ シクロアルキル、アリール、置換アリール、骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環および置換骨格に 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環からなる群から選択される置換基であるか ;

または、R¹ および R² は縮合して、a)、b) および c) :

a) 炭素ベースの 3 ~ 8 員飽和スピロサイクリック環 ;

b) 1 またはそれ以上の炭素 - 炭素二重結合を有する炭素ベースの 3 ~ 8 員スピロサイクリック環 ; および

c) 骨格に O、S および N からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員スピロサイクリック環 ;

からなる群から選択される環を形成し、ここに、該環は、H および C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されていてもよく ;R³ は H であり ;R⁴ は、H、ハロゲン、CN、NO₂、C₁ ~ C₆ アルキル、置換 C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、置換 C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ アミノアルキルおよび置換 C₁ ~ C₆ アミノアルキルからなる群から選択され ;

【0022】

R⁵ は (i) および (ii) :

(i) 構造 :

10

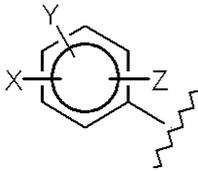
20

30

40

50

【化6】



(式中、Xは、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースの置換ヘテロサイクリック環、 COR^D 、 $OCOR^D$ および $NR^E COR^D$ からなる群から選択され；

R^D は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^E は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

YおよびZは、独立して、H、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ チオアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ チオアルキルからなる群から選択される)

を有する置換ベンゼン環；および

【0023】

(ii) O、S、SO、 SO_2 および NR^6 からなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子をその骨格に有し、H、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースのヘテロサイクリック環、5または6員の骨格に1~3個のヘテロ原子を有する炭素ベースの置換ヘテロサイクリック環、 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ チオアルキル、 COR^F および $NR^G COR^F$ からなる群から独立して選択される1または2個の置換基を有する、5または6員の炭素ベースのヘテロサイクリック環；

【0024】

R^F は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキルからなる群から選択され；

R^G は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^6 は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4 CO_2$ アルキルからなる群から選択され；

Q^1 はSである]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、互変異性体、代謝物もしくはプロドラッグである。

【0025】

さらに別の具体例において、化合物は、6-(3-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-チオン、4-(4,4-ジメチル-2-チオソ1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-チオフエン-2-カルボニトリル、3-(4,4-ジメチル-2-チオソ1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イル)-5-フル

オロベンゾニトリル、3 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ1, 4 - ジヒドロ - 2 H -
 ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン - 6 - イル) - ベンゾニトリル、6 - (3 - フルオロ
 フェニル) - 4 - メチル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チ
 オン、5 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾ
 オキサジン - 6 - イル) - 4 - メチルチオフエン - 2 - カルボニトリル、2 - シアノ - 5
 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジ
 ン - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル、5 - (4, 4 - ジ
 メチル - 2 - チオキソ1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル)
 - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、[6 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ1,
 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - ピリジン - 2 - イル] ア
 セトニトリル、5 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1
 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、
 5 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサ
 ジン - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボチアミド、5 - (4, 4 - ジメチル - 2
 - チオキソ1, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン - 6 - イル) チ
 オフェン - 3 - カルボニトリル、5 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ1, 4 - ジヒド
 ロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - エチル - 1 H - ピロール - 2 -
 カルボニトリル、4 - (1, 2 - ジヒドロ - 2 - チオキソスピロ [4 H - 3, 1 - ベンゾ
 オキサジン - 4, 1 - シクロヘキサン] - 6 - イル) - 2 - チオフエンカルボニトリル、
 5 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサ
 ジン - 6 - イル) - 2 - フルオロベンゾニトリル、6 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル
) - 4, 4 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオ
 ン、6 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロ
 - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、6 - (3 - プロモ - 5 - メチルフェニ
 ル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チ
 オン、6 - (3 - プロモ - 5 - トリフルオロメトキシフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 1
 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、3 - (1, 2 - ジヒド
 ロ - 2 - チオキソスピロ [4 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 4, 1 - シクロヘキサン]
 - 6 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、3 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ1
 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 5 - メチルベンゾニ
 トリル、6 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H
 - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、5 - (4, 4 - ジメチル - 1, 2 - チオキソ
 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) イソフタロニトリル、
 5 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサ
 ジン - 6 - イル) - 2 - フロニトリル、4, 4 - ジエチル - 6 - (3 - ニトロフェニル)
 - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、6 - (3 - クロロ
 フェニル) - 4 - メチル - 4 - フェニル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキ
 サジン - 2 - チオン、4 - アリル - 6 - (3 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 1, 4 -
 ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、3 - クロロ - 5 - (4, 4 -
 ジメチル - 2 - チオキソ1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル
) ベンゾニトリル、6 - (3, 5 - フルオロフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 4 - ジ
 ヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、6 - (3 - フルオロ - 5 - メト
 キシフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジ
 ン - 2 - チオン、3 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3,
 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 5 - メトキシベンゾニトリル、6 - (3 - フルオロ
 フェニル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン -
 2 - チオン、6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4, 4 - ジ
 メチル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、6 - (2 -
 フルオロフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキ
 サジン - 2 - チオン、6 - (3, 4 - フルオロフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 4 -

10

20

30

40

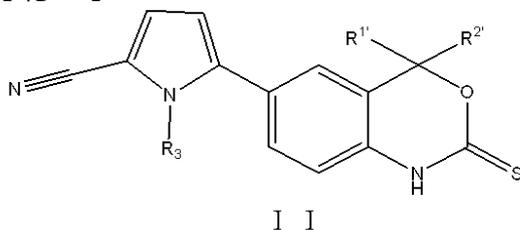
50

ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、3 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 4 - フルオロベンゾニトリル、6 - (2 , 3 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、3 - (8 - プロモ - 4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、4 , 4 - ジメチル - 6 - (3 - ニトロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、6 - (3 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジエチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、6 - (3 - メトキシフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、6 - (2 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、4 - ベンジル - 6 - (3 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、6 - (3 - プロモ - 5 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) チオフェン - 2 - カルボニトリル、3 - フルオロ - 5 - (8 - フルオロ - 4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) ベンゾニトリル、3 - (1 , 2 - ジヒドロ - 2 - チオキソスピロ [4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 - シクロヘキサン] - 6 - イル) ベンゾニトリル、5 - (1 , 2 - ジヒドロ - 2 - チオキソスピロ [4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 - シクロヘキサン] - 6 - イル) - 4 - メチル - 2 - チオフェンカルボニトリル、5 - (1 , 2 - ジヒドロ - 2 - チオキソスピロ [4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 - シクロヘキサン] - 6 - イル) - 2 - チオフェンカルボニトリル、6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオン、5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 4 - プロピルチオフェン - 2 - カルボニトリル、4 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 2 - フロニトリル、4 - ブチル - 5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) チオフェン - 2 - カルボニトリル、6 - (3 - プロモフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - チオンおよび 2 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) チオフェン - 3 - カルボニトリルまたはその医薬上許容される塩、互変異性体、代謝物またはプロドラッグからなる群から選択される。好ましくは、化合物は、5 - (4 , 4 - ジメチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリルである。

【 0 0 2 6 】

別の態様において、式 I I :

【 化 7 】



[式中 :

R^{1'} は、メチル、エチル、トリフルオロメチル基から選択され ;

10

20

30

40

50

R² は、メチル、エチル、トリフルオロメチル基から選択されるか；
または

R¹ および R² は結合して 3 ~ 7 個の炭素原子を含有するスピロサイクリック環を形成し； R³ は、C₁ ~ C₄ アルキル基から選択される]
で示される化合物およびその互変異性体、プロドラッグ、代謝物または医薬上許容される塩を利用することができる

【 0 0 2 7 】

式 I I で示される特に望ましい化合物は、5 - (4 - エチル - 4 - メチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、5 - (4 , 4 - ジエチル - 2 - チオキソ 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、1 - メチル - 5 - (2 - チオキソ 1 , 2 - ジヒドロスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロブタン] - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、1 - メチル - 5 - (2 - チオキソ 1 , 2 - ジヒドロスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロヘキサン] - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、1 - メチル - 5 - (2 - チオキソ 1 , 2 - ジヒドロスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロペンタン] - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、1 - メチル - 5 - [2 - チオキソ 4 , 4 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル] - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、またはそのプロドラッグ、代謝物もしくは医薬上許容される塩を含む。

10

20

【 0 0 2 8 】

本発明に従って用いられる化合物は、1 またはそれ以上の不斉中心を含有し、かくして、光学異性体およびジアステレオマーを生じさせうる。立体化学を考慮せずに示したが、化合物は、光学異性体およびジアステレオマー；ラセミ体および分割された鏡像異性的に純粋な R および S 立体異性体；R および S 立体異性体の他の混合物；およびその医薬上許容される塩を含み。

【 0 0 2 9 】

本明細書で用いられる「アルキル」なる語は、約 1 ~ 8 個の炭素原子、好ましくは約 1 ~ 6 個の炭素原子を有する、直鎖および分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。本明細書で用いられる「アルケニル」なる語は、1 つまたはそれ以上の炭素 - 炭素二重結合を有し、約 2 ~ 8 個の炭素原子を含有する、直鎖および分枝鎖アルキル基を意味する。好ましくは、アルケニルなる語は、1 または 2 個の炭素 - 炭素二重結合を有し、2 ~ 6 個の炭素原子を有する、アルキル基を意味する。本明細書で用いられる「アルキニル」基は、1 個またはそれ以上の炭素 - 炭素三重結合を有し、2 ~ 8 個の炭素原子を含有する、直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。好ましくは、アルキニルは、1 または 2 個の炭素 - 炭素三重結合を有し、約 2 ~ 6 個の炭素原子を有する、アルキル基を意味する。

30

【 0 0 3 0 】

「置換アルキル」、「置換アルケニル」および「置換アルキニル」なる語は、それぞれ、1 個またはそれ以上の置換基を有する、限定するものではないが、ハロゲン、C N、O H、N O₂、アミノ、アリール、ヘテロサイクリック基、アリール、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボキシ、アミノおよびアリールチオ（該基は置換されていてもよい）を含む、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基を意味する。

40

【 0 0 3 1 】

「アシル」なる語は、本明細書において用いられる場合、カルボニル置換基、すなわち、C (O) (R) 基（ここに、R は、直鎖または分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素基であり、限定するものではないが、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基を含む）を意味する。好ましくは、R 基は、1 ~ 約 8 個の炭素原子、より好ましくは、1 ~ 約 6 個の炭素原子を有する。「置換アシル」は、ハロゲン、C N、O H および N O₂ を含む 1 つまたはそれ以上の基により置換されているアシル基を意味する。

50

【0032】

「アリール」なる語は、本明細書において用いられる場合、芳香環系を意味し、これは、単環式または多環式芳香環と縮合または結合して、縮合した、または結合した環の一部が共役芳香族系を形成するものを含む。該アリール基は、限定するものではないが、フェニル、ナフチル、ピフェニル、アントリル、テトラヒドロナフチル、フェナントリル、インデン、ベンゾナフチル、フルオレニルおよびアルバゾリルを含む。「置換アリール」なる語は、ハロゲン、CN、OH、NO₂、アミノ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボキシ、アルキルアミノおよびアリールチオ（これらの基は置換されていてもよい）を含む1個またはそれ以上の置換基により置換されているアリール基を意味する。好ましくは、置換アリール基は、1～約4個の置換基により置換されている。

10

【0033】

「ヘテロサイクリック」なる語は、本明細書において用いられる場合、飽和、部分的に不飽和または完全に不飽和である、安定な4～7員の単環式または多環式ヘテロサイクリック環を意味する。ヘテロサイクリック環は、炭素原子および窒素、酸素および硫黄原子を含む1個またはそれ以上のヘテロ原子をその骨格に有する。好ましくは、ヘテロサイクリック環は、約1～約4個のヘテロ原子を環の骨格に有する。ヘテロサイクリック環が窒素または硫黄原子を環の骨格に有する場合、窒素または硫黄原子は酸化することができる。また、「ヘテロサイクリック」なる語は、ヘテロサイクリック環がアリールに縮合した多環式環も意味する。ヘテロサイクリック環は、得られるヘテロサイクリック環構造が化学的に安定である場合、ヘテロ原子または炭素原子を介してアリール環に結合することができる。

20

【0034】

種々のヘテロサイクリック基が当該分野で公知であり、限定するものではないが、酸素含有環、窒素含有環、硫黄含有環、混合ヘテロ原子含有環、縮合ヘテロ原子含有環およびその組み合わせを含む。酸素含有環は、限定するものではないが、フリル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、ピロニルおよびジオキシ環を含む。窒素含有環は、限定するものではないが、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピペリジニル、2-オキソピペリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、アゼピニル、トリアジニル、ピロリジニルおよびアゼピ環を含む。硫黄含有環は、限定するものではないが、チエニルおよびジチオ環を含む。混合ヘテロ原子含有環は、限定するものではないが、オキサチオニル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、ジオキサゾリル、オキサチアゾリル、オキサチオニル、オキサジニル、オキサチアジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、オキセピニル、チエピニルおよびジアゼピ環を含む。縮合ヘテロ原子含有環は、限定するものではないが、ベンゾフラニル、チオナフテン、インドリル、ベンアザゾリル、プリンジニル、ピラノピロリル、イソインダゾリル、インドキサジニル、ベンゾオキサゾリル、アントラニリル、ベンゾピラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾジアゾニル、ナフチリジニル、ベンゾチエニル、ピリドピリジニル、ベンゾオキサジニル、キサンテニル、アクリジニルおよびプリニル環を含む。

30

40

【0035】

「置換ヘテロサイクリック」は、本明細書において用いられる場合、ハロゲン、CN、OH、NO₂、アミノ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボキシ、アルキルアミノおよびアリールチオ（ここに、該基は置換されていてもよい）を含む1またはそれ以上の置換基を有する、ヘテロサイクリック基を意味する。好ましくは、置換ヘテロサイクリック基は1～4個の置換基を有する。

【0036】

「アロイル」は、本明細書において用いられる場合、フェニルまたはヘテロサイクリック基に結合したカルボニル置換基を意味する。好ましくは、アロイルヘテロサイクリック

50

基は、2 - ピリジニル、3 - ピリジニル、2 - フラニル、3 - フラニル、3 - チオフェニル、2 - ピリミジニルおよび4 - ピリミジニル基を含む。「置換アロイル」なる語は、限定するものではないが、ハロゲン、CN、OHおよびNO₂を含む1つまたはそれ以上の基により置換されているアロイル基を意味する。

【0037】

「チオアルキル」なる語は、本明細書において用いられる場合、「チオアルコキシ」とほとんど同じ意味で用いられ、これらは両方とも、結合点が硫黄原子を介し、アルキル基が置換されていてもよいS(アルキル)基を意味する。

「アリールチオ」なる語は、本明細書において用いられる場合、結合点が硫黄原子を介し、アリール基が置換されていてもよいS(アリール)基である。

10

【0038】

「アルコキシ」なる語は、本明細書において用いられる場合、結合点が酸素原子を介し、アルキル基が置換されていてもよいO(アルキル)基を意味する。「アリールオキシ」なる用語は、本明細書において用いられる場合、結合点が酸素原子を介し、アリール基が置換されていてもよいO(アリール)基を意味する。

「アルキルカルボニル」なる用語は、本明細書において用いられる場合、結合点がカルボニル基の炭素原子を介し、アルキル基が置換されていてもよいC(O)(アルキル)基を意味する。

【0039】

「アルキルカルボキシ」なる語は、本明細書において用いられる場合、結合点がカルボキシ基の炭素原子を介し、アルキル基が置換されていてもよいC(O)O(アルキル)基を意味する。

20

「アミノアルキル」基は、本明細書において用いられる場合、結合点が窒素原子を介し、アルキル基は置換されていてもよい二級および三級アミンの両方を意味する。アルキル基は同じであっても異なってもよい。

「ハロゲン」なる語は、本明細書において用いられる場合、Cl、Br、FまたはI基を意味する。

【0040】

本発明の化合物は、示された構造の生物学的活性により特徴付けられる、本明細書に与えられる構造の互変異性体形態を含む。さらに、本発明の化合物は、医薬的または生理学的に許容される酸、塩基、アルカリ金属およびアルカリ土類金属から誘導される塩の形態で用いることができる。

30

【0041】

生理学的に許容される酸は、無機および有機酸から誘導されるものを含む。多くの無機酸は当該分野で公知のものであり、とりわけ、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸およびリン酸を含む。同様に種々の有機酸は当該分野で公知のものであり、とりわけ、限定するものではないが、乳酸、ギ酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸フロン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、サリチル酸、酒石酸、マロン酸、リンゴ酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、パンテノン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ステアリン酸、スルファニル酸、アルギン酸およびガラクトン酸を含む。

40

【0042】

生理学的に許容される塩基は、無機および有機塩基から誘導されるものを含む。多くの無機塩基は当該分野で公知のものであり、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛の硫酸塩またはリン酸塩化合物を含む。多くの有機塩基は当該分野で公知のものであり、とりわけ、限定するものではないが、N、N、-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミンおよびプロカインを含む。

【0043】

50

生理学的に許容されるアルカリ塩およびアルカリ土類金属塩は、限定するものではないが、エステルおよびカルバミン酸塩形態での、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩を含みうる。また、インビボで活性基に変換される他の慣用的な「プロドラッグ」が、かかる形態でデリバリーされる場合に用いることもできる。

【0044】

本発明のこれらの塩、ならびに、他の化合物は、エステル、カルバメートおよび他の慣用的な「プロドラッグ」形態であり得、かかる形態で投与される場合、インビボで活性基に変換される。一般に好ましい具体例において、プロドラッグはエステルである。例えば、B. Testa and J. Caldwell, 「pro-drug Revisited: 「Ad Hoc」 Approach as a Complement to Ligand Design」, Medicinal Research Reviews, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996)を参照のこと。

10

【0045】

本明細書に記載される場合、式 I で示される化合物および/またはその塩、プロドラッグまたは互変異性体は、SERMSのデリバリーに関する投与計画でデリバリーされる。

また、本明細書に記載の化合物は、細胞または患者により本発明の化合物が処理されることにより形成される独自の生成物である「代謝物」を含む。好ましくは、代謝物はインビボで形成される。

【0046】

本発明の組成物および方法において用いられるSERMは、公知の方法で化学的に合成することができ、タモキシフェン(Nolvadex - AstraZeneca)；4-ヒドロキシ-タモキシフェン(AstraZeneca)；ラロキシフェン(Evista Eli Lilly)；ドロロキシフェン(Pfizer)；トレミフェン(Fareston Schering)；ヨウドタモキシフェン(AstraZeneca)；イドキシフェン(GSK)；ICI 182780 (Faslodex - AstraZeneca)；EM-800 (Schering)；EM-652 (Schering)；アルゾキシフェン(Eli Lilly)；ラソフォキシフェン(Pfizer)；クロミフェン(Clomid -Aventis)；ピペンドキシフェン(Wyeth)；チボロン(Livial)；レボルメロキシフェン(TakedaおよびNovo Nordisk)；セントクロマン(Saheli Hindustan LatexおよびCentron Torrent)；バゼドキシフェン(Wyeth)；およびZK 186619 (Schering)を含む化合物の塩形態を含む。他のSERMSは、サイクラジエン(ジエネストール)；ナホキシジン；クエン酸ニトロミフェン；13-エチル-17-エチニル-17-ヒドロキシゴナ-4-9-11-トリエン-3-オン；ジフェノールヒドロクリスカン；エリスロ-MEA；アレン酸；サイクロフェニル；クロロトリアニセン(TACE)；エタモキシトリフェートール(MER-25)；トリパラノール；CI-626；CI-680；U-11,555A；U-11,100A；ICI-46,669；ICI-46,474；および米国特許第6,258,802号に記載のCN-55,945を含む。好ましくは、SERMは、ラロキシフェン塩酸塩、アルゾキシフェン、ラソフォキシフェン、ドロロキシフェン、クエン酸タモキシフェン、4-ヒドロキシクエン酸タモキシフェン、クエン酸クロミフェン、クエン酸トレミフェン、ピペンドキシフェンまたはバゼドキシフェンである。

20

30

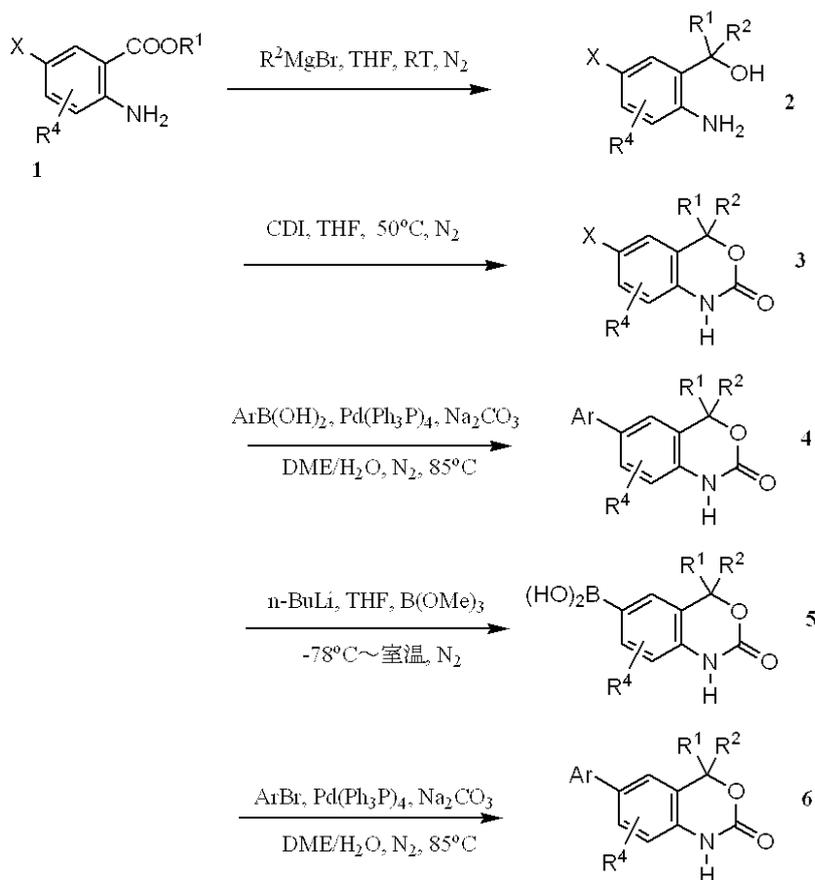
【0047】

本発明において有用な式 I および式 II の化合物は以下に説明するスキームに従って調製することができる。

40

【化 8】

スキーム 1



10

20

【 0 0 4 8 】

スキーム I に示されるように、本発明において有用な化合物は、一般的に、最終工程として適当なカップリング反応を用いることにより調製する。適当な置換オルト - アミノ安息香酸またはその誘導体、例えばエチルエステル (X = B r、I、C l または潜在的なカップリング前駆体、例えば、カップリング反応に適した O T f 基に変換することができるアルコキシ基) を、適当な非プロトン性溶媒 (限定するものではないが、T H F またはエーテルを含む) 中で適当な有機金属試薬、例えば、グリニャール試薬で、不活性雰囲気、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下、- 7 8 ~ 室温の温度で処理することによりオルト - アミノカルピノール 2 を得ることができる。縮合剤、例えば、適当な非プロトン性溶媒、例えば T H F 中、室温 ~ 6 5 の温度でカルボニルジイミダゾール、ホスゲン、炭酸ジメチルまたは炭酸ジエチルによりカルピノール 2 を閉環させて、ベンゾオキサジン - 2 - オン 3 を得た。スズキ、スチレ反応を含む種々のカップリング反応によりベンゾオキサジン - 2 - オン 3 をアリール化して 4 を得ることができる。これらの反応は、しばしばホスフィノリガンド、例えば、P h ₃ P、d p p f、d p p e または酢酸パラジウムと一緒に、一般的に、遷移金属触媒、例えば、パラジウムまたはニッケル複合体の存在下で行われる。この触媒条件下、適当な置換求核剤、例えば、アリールボロン酸、アリールスタンタンまたはアリール亜鉛化合物は、ベンゾオキサジン 3 とカップリングして 4 が得られる。反応に塩基が必要な場合、一般的に用いられる塩基は、限定するものではないが、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸バリウムまたは酢酸カリウムを含む。本反応において、最も一般的に用いられる溶媒は、ベンゼン、ジメチルホルムアミド (D M F)、イソプロパノール、エタノール、ジメトキシエタン (D M E)、エーテル、アセトンまたは上記溶媒と水の混合物を含む。カップリング反応は、一般的に、不活性雰囲気下、例えば窒素またはアルゴン雰囲気下、室温 ~ 9 5 の間の温度で行われる。

30

40

50

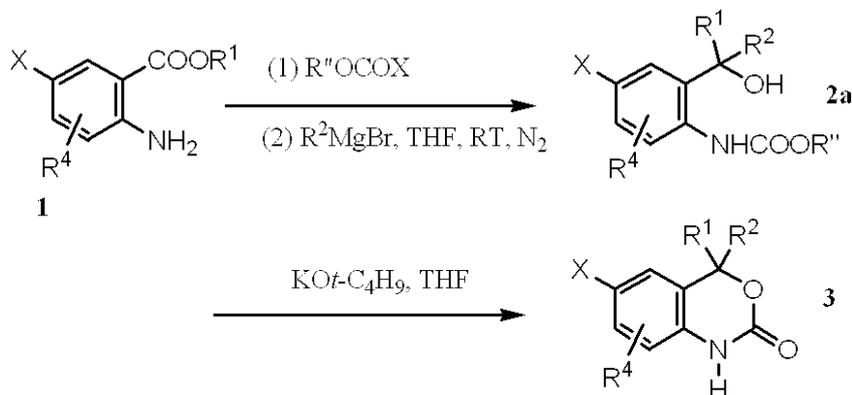
【0049】

ベンゾオキサジノン3を、適当な求電子剤、例えば、臭化アリールまたはヨウ化アリールとカップリングすることができる求核剤、例えばボロン酸に、上記したカップリング反応条件を用いて変換して4を得ることができる。3を、有機金属試薬、例えばn-BuLiで、非プロトン性溶媒、例えばTHFまたはエーテル中で処理することにより3を5に変換し、ついで、反応溶液を、-78～室温の範囲の温度で、不活性雰囲気、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下、適当な求電子物質、例えばトリメチルボレート、トリイソプロピルボレートまたは塩化亜鉛でクエンチすることができる。

【0050】

【化9】

スキーム 1a



10

20

【0051】

スキーム 1aは、ベンゾオキサジノン3を誘導する別の方法を説明する。かくして、適当なアニリン1を、適当な溶媒、例えばTHF、アセトニトリル中、例えば、触媒としての塩基または酸スカベンジャーの存在下、または非存在下、適当なアルコキシカルボニル保護基（限定するものではないが、アレノキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ベンゾキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはメトキシカルボニルを含む）で、保護する。ついで、保護アニリンを、化合物2を調製するのと同様の条件下、適当な有機金属試薬、例えば有機リチウム剤またはグリニャール試薬で処理することにより、カルビノール6を得ることができる。2aを、適当な溶媒、例えばトルエン、THF、アルコール中、不活性雰囲気、例えば窒素またはアルゴン雰囲気下、室温と溶媒の沸点の間の温度で、適当な塩基、例えば、カリウムt-ブトキシド、n-ブチルリチウム、水酸化カリウムで処理することによりベンゾオキサジノン3を得ることができる。

30

【0052】

スキーム IIは、4位に2つの異なる置換基を有するベンゾオキサジノンの調製方法を記載する。Weinrebアミド8は、適当な無水置換イサトイン酸7から、プロトン性溶媒、例えばエタノール、イソプロパノール中、還流温度で、不活性雰囲気、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下、N-、O-ジメチルヒドロキシル-アミン塩酸塩で処理した場合に、調製することができる。アミド8を、ベンゾオキサジノン4の調製の記載と同様の方法で典型的なカップリング反応、例えば、スズキ、スチレカップリング法により、アリール求電子物質、例えばアリールボロン酸またはアリールスタンナンとカップリングさせることにより9を得ることができる。Weinrebアミド9を、非プロトン性溶媒、例えばTHFまたはエーテル中、不活性雰囲気、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下、-78～室温の間の温度で、有機金属化合物、例えば、アルキルリチウム、アアルキニルリチウム、アリールリチウムまたはこれらのグリニャール対応物で処理して、アミノケトン10を得る。10を、非プロトン性溶媒、例えばTHFまたはエーテル中、不活性雰囲気、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下、-78～室温で、有機金属試薬、例えばアルキル、アルキニルまたはアリールグリニャール化合物で処理することにより、ケトン10をカルビノール11に変換した。また、適当な溶媒、例えばTHF、エーテル、または無水

40

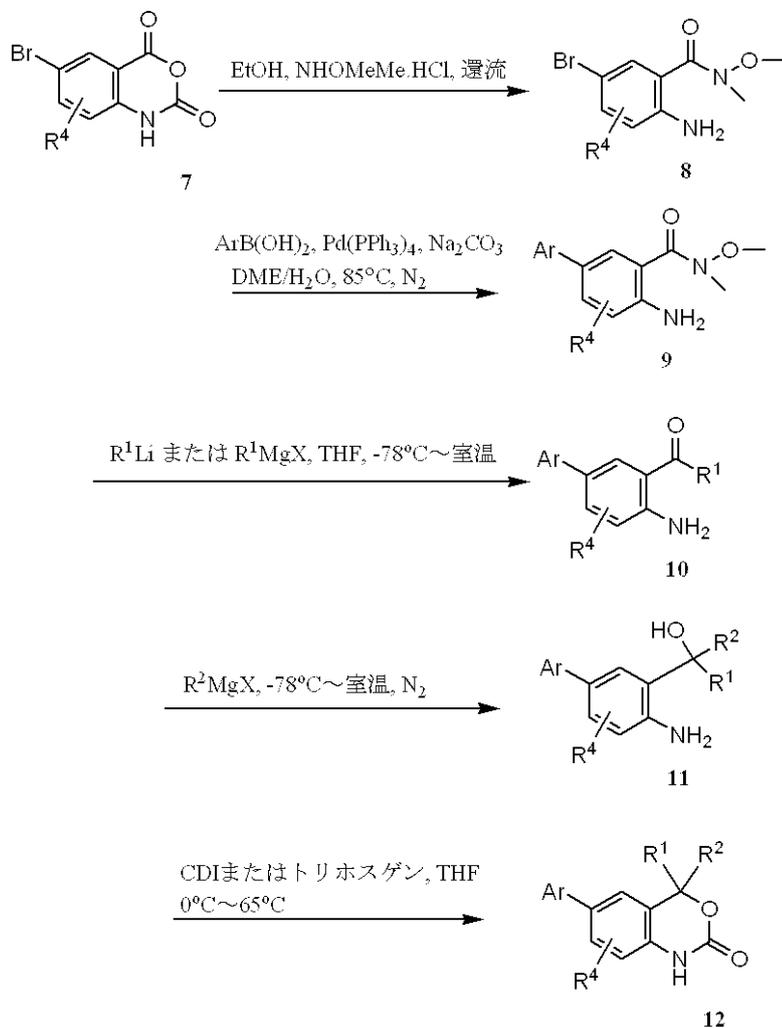
50

アルコール中、不活性雰囲気下、0 ~ 溶媒の沸点の範囲で、適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウム、ボロヒドリドナトリウムを用いて、10のケトン基を11のカルピノール基に還元することにより、ケトン10をカルピノール11に変換することができる。室温 ~ 65 の範囲の温度で、適当な非プロトン性溶媒、例えばTHF中、縮合剤、例えばカルボニルジイミダゾール、ホスゲン、炭酸ジメチルまたは炭酸ジエチルを用いてカルピノール11を閉環して式Iおよび式IIで示される化合物を調製する。

【0053】

【化10】

スキームII



【0054】

別法として、スキームIIIに説明するように、オルト-アミノベンゾニトリル14を、適当な溶媒、例えばTHFまたはエーテル中、不活性雰囲気、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下、-78 ~ 室温の範囲の温度で、有機金属化合物、例えば有機リチウム試薬またはグリニャール試薬で処理することにより、オルト-アミノケトン10を調製することができる。ベンゾニトリル14は、適当な置換ベンゾニトリル、例えばプロモベンゾニトリル13から、適当なカップリング反応、例えばアミド9の調製に関する記載と同様の方法で行うスチレまたはスズキ法を用いて容易に調製することができる。

【0055】

10

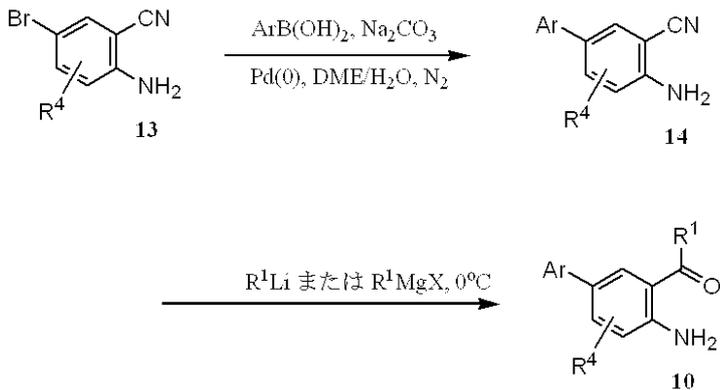
20

30

40

【化 1 1】

スキーム III



10

【0056】

スキーム I V は、4 位に低級ペルフルオロアルキル置換基を有するベンゾオキサジノン（例えば、 R^1 はトリフルオロメチル基である）の調製方法を示す。適当な置換クロロアニリン 15 を、適当な溶媒、例えばアセトニトリル、アセトン、THF、塩化メチレンまたは塩化メチレンおよび水のような溶媒の混合物中、不活性雰囲気、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下、0 ~ 70 の範囲の温度で、適当な保護基、例えば塩化ピバロイルまたはジ-tert-ブチルピロカルボネートで保護して、保護アニリン 16 を得た。反応が塩酸塩のような副生成物を生じる場合、適当な塩基、例えば炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムが必要とされうる。16 を適当なアルキルリチウム、例えば n-ブチルリチウムまたは s-ブチルリチウムで処理し、ついで、非プロトン性溶媒、例えばエーテルまたは THF 中、不活性雰囲気、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下、-78 ~ 外界温度の範囲の温度で、低級ペルフルオロカルボキシ誘導体、例えば、トリフルオロアセチルクロライド、1-(トリフルオロアセチル)-イミダゾールまたはエチルトリフルオロ酢酸と反応させて、保護オルト-アミノケトンを得る。続いて、保護アミノケトンを、適当な溶媒、例えば塩化メチレンまたは水中、0 ~ 溶媒の沸点の範囲の温度で、適当な酸、例えばトリフルオロ酢酸 (TFA)、3 N の塩酸溶液と反応させることにより保護基を除去して、オルト-アミノケトン 17 を得る。

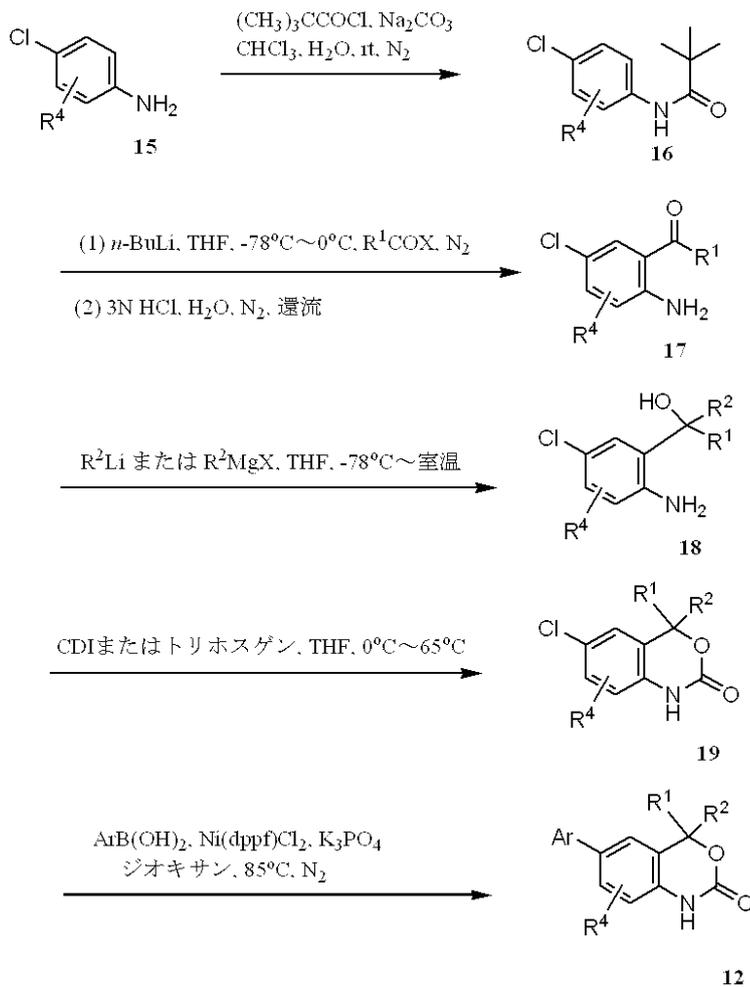
20

30

【0057】

【化 1 2】

スキーム IV



10

20

12

【0058】

ケトン 10 からのベンゾオキサジノン 12 の合成に関する記載と同様の方法で、17 から 6-クロロベンゾオキサジノン 19 を調製することができる。19 を、ニッケル複合体触媒カップリング反応によりアリール基とカップリングさせて 12 を得ることができる。パラジウム触媒は、本カップリング法において効果を示さなかった。適当な塩基、例えばリン酸カリウムおよびニッケル(0 または II) 複合体、例えば、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンまたはトリフェニルホスフィンのニッケル複合体の触媒の存在下で、19 を適当なアリールボロン酸とカップリングさせることができる。本反応で最も一般的に用いられる溶媒は、ジオキサンまたは THF を含む。カップリング反応は、一般的に、不活性雰囲気、例えば窒素またはアルゴン雰囲気下、外界温度 ~ 95 の範囲の温度で行われる。

30

40

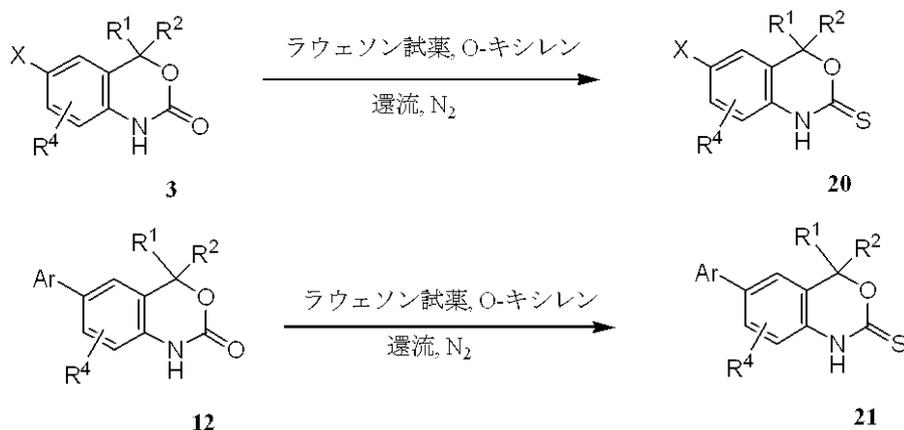
【0059】

スキーム V に記載のように、3 または 12 を、非プロトン性溶媒、例えば o-キシレン、クロロベンゼンまたはトルエン中、不活性雰囲気、アルゴンまたは窒素雰囲気下、還流温度で、適当な硫黄試薬、例えばラウエソン試薬で処理することにより、ベンゾオキサジノン-2-オン 3 または 12 を、ベンゾオキサジン-2-チオン 20 または 21 に変換することができる。

【0060】

【化13】

スキーム V



10

【0061】

スキーム V I および V I I は、別のベンゾオキサジノン生物等量式の合成を記載する。Kondo et al. (Kondo, et al. J. Med. Chem. 33(7): 2012-2015 (1990))に報告されているものと類似の方法を用いて、アミノカルピノール 11 を、適当な溶媒、例えばトルエンまたは無水エタノール中、不活性雰囲気、例えば窒素またはアルゴン雰囲気下、還流温度で、適当なケテン-S, S-アセタール(少なくとも1つのR⁷またはR⁸が電子吸引基である)で処理することにより化合物 22 を形成することができる。同様の方法で、Ever s, et al. (I. Prakt. Chem. 333(5): 699-710 (1991))またはHaake et al. (Synthesis-Stuttgart 9: 753-758 (1991))と同様の方法を用いて、適当な溶媒、例えばエタノール中、不活性雰囲気、例えばアルゴンまたは窒素下、還流温度で、アミノカルピノール 11 を、適当なイミノ-S, S-アセタールまたはイミノ-アセタール(R⁶は電子吸引基である)と反応させることにより化合物 23 を形成する。潜在的に 20 または 21 から 22 または 23 を誘導する他の方法(例えば、Wrobel et al. J. Med. Chem. 32: 2493(1989))を、スキーム V I I a に説明する。かくして、化合物 20 または 21 を、適当な溶媒、例えば塩化メチレン中、適当なアルキル化剤、例えばメーヤワイン試薬でアルキル化する。ついで、これを、適当な求核剤、例えば炭素アニオンまたはアミン塩基の求核置換反応に付して、化合物 22 または 23 を得て、いずれかの化合物 22 または 23 の、互変異性体形態をえることができる。

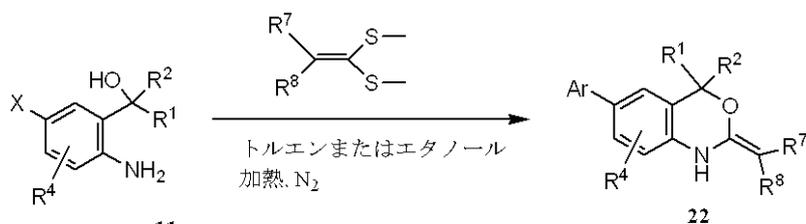
20

30

【0062】

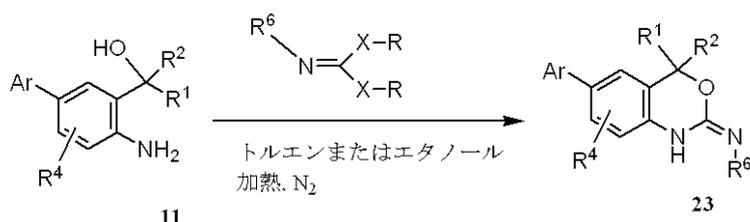
【化14】

スキーム VI



40

スキーム VII

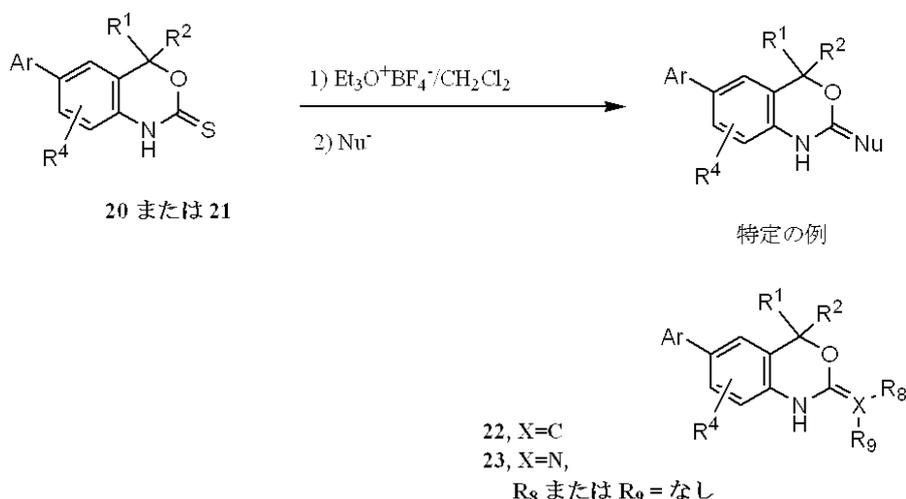


【0063】

50

【化 1 5】

スキーム VIIa



10

20

30

40

【0064】

スキーム V I I I に説明されるように、化合物 2 1 は、さらに、1 - アルキル、置換 1 - アルキル、1 - カルボニル、置換 1 - カルボニル、1 - カルボキシ、置換 1 - カルボキシ誘導体を含む、種々の新規シクロチオカルバメート誘導体を導入する多数の方法により、1 位で誘導体化することができ、例えば、アルキルまたは置換アルキル誘導体 2 4 が、チオカルバメート 1 2 または 6 を、適当な溶媒、例えば D M F 中、不活性雰囲気、例えばアルゴンまたは窒素、雰囲気下、適当な塩基、例えば水素化ナトリウムで処理し、ついで、適当な求電子剤、例えばアルキルまたは置換アルキルプロマイド、ヨウダイドまたはトリフラートを添加することにより形成することができる。また、2 1 の 1 位でのかかる変換は、アルキル化が、二相触媒、例えばトリブチルアンモニウムプロマイドを用いて、適当な溶媒、例えばアセトニトリル中で行われるスキーム V I I I に示すように、二相条件を用いて行うことができる。かかる修飾のさらなる例としては、限定するものではないが、2 1 をオルトギ酸トリエチルと一緒に加熱して、1 - 置換誘導体 2 4 を得ることを含む (スキーム V I I I)。

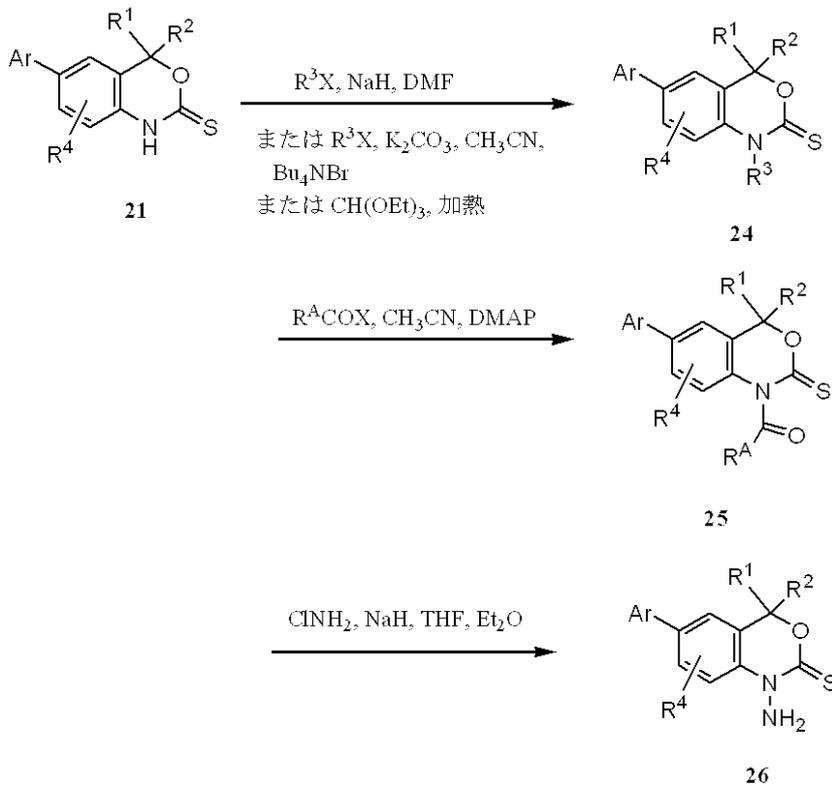
【0065】

1 2 または 6 を、適当な塩基触媒、例えばジメチルアミノフェノール (D M A P) の存在下、適当な溶媒、例えばアセトニトリル中、不活性雰囲気、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下で、適当なアシル化剤またはカルボキシル化剤、例えばジ - t - ブチルジカルボネートで処理することにより、化合物 2 1 を、1 位で、アシル化またはカルボキシル化により化合物 2 5 を得ることができる。適当な塩基、例えば水素化ナトリウムの存在下、適当な溶媒、例えば T H F または ジエチルエーテル中で適当なアミノ化剤、例えばクロロアミンを用いて、文献記載の方法 (Metlesics et al. J. Org. Chem. 30: 1311(1965)) に従って、化合物 2 1 の 1 位をアミノ化することにより化合物 2 6 を得ることができる。

【0066】

【化 1 6】

スキーム VIII



10

20

【 0 0 6 7】

I I . 本発明の処方

本明細書に記載するような式 I および式 I I で示される化合物および S E R M は、医薬的に有効な量の 1 またはそれ以上の式 I および式 I I で示される化合物またはその組み合わせを用いて、所望のデリバリー経路に適した任意の形態に別個に、または組み合わせ処方として処方することができる。例えば、本発明の組成物は、経口、皮膚、経皮、気管支内、鼻内、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、腹腔内、鼻内、腔、直腸、舌下、頭蓋内、硬膜外、気管内等の経路、または持続性放出によりデリバリーすることができる。好ましくは、デリバリーは経口または経皮的である。所望により、式 I および / または式 I I で示される化合物は、1 種またはそれ以上の S E R M と一緒にデリバリーするが、各々の活性成分が別の経路でデリバリーされる投与計画でデリバリーされる。

30

【 0 0 6 8】

本発明に従って用いられる化合物の医薬的に有効な量は、特定の組成物、デリバリー様式、治療されるホルモン関連症状の重度および処方に用いられる他の活性成分または選択された投与計画、一緒に用いる他の薬剤に応じて変化し得る。投与処方は、最良の治療効果を得るために調節できる。数回に分割された量を毎日デリバリーすることができ、例えば、分割量を 1 日に 2 ~ 4 回、または 1 日に 1 回量をデリバリーすることができる。しかしながら、用量は治療状況の要件により必要とされる場合に比例的に減少または増大させることができる。式 I または式 I I で示される化合物 (複数でも可) および S E R M (複数でも可) が別個にデリバリーされる場合、各々の投与スケジュールは、同じであっても異なってもよい。

40

【 0 0 6 9】

好ましくは、デリバリーは、日、週または月単位で行われ、より好ましくは毎日デリバリーする。1 日の投与量は、周期的デリバリーにもとづいて低下または上昇させることができる。

【 0 0 7 0】

好ましくは、式 I または式 I I で示される化合物 (複数でも可) は、約 0 . 1 ~ 約 5 0

50

0 mg 体重の1日量でデリバリーされ、さらに好ましくは1日の総投与量が約0.1~約100 mg、最も好ましくは約0.1~約50 mgである。好ましくは、本発明により利用されるSERMの量は、少なくとも1日あたり0.2 mgであり、より好ましくは、1日あたり約0.2 mg~約200 mgであり、最も好ましくは1日あたり約0.2 mg~約100 mg、または1日あたり約5 mg~50 mg、または10 mg~25 mgである。いくつかの具体例において、特に強力なPRモジュレーター（例えば、式I Iで示される化合物）は、それらの化合物の下限で用いることができる。式Iまたは式I Iで示される化合物および/またはSERMは、限定するものではないが、固体または液体担体を含む、1つまたはそれ以上の医薬上許容される担体または賦形剤と組み合わせることができる。一緒に処方される場合、成分は本発明において用いられるPRモジュレーターに相当するように選択される。かかる担体は、アジュバント、シロップ、エリキシル、希釈剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、造粒剤、崩壊剤、皮膚軟化薬およびその組み合わせを含む。

10

【0071】

アジュバントは、限定するものではないが、フレーバー、着色剤、保存剤および補助酸化防止剤（ビタミンE、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）およびブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）を含みうる）を含む。

【0072】

エリキシルおよび/シロップは、許容される甘味料、例えば、糖、サッカリンまたは生物学的甘味料、フレーバーおよび/または溶媒から調製することができる。一の態様において、シロップは約10%~約50%の糖担体を含有することができる。別の態様において、エリキシルは約20%~約50%のエタノール担体を含有することができる。

20

【0073】

希釈剤は、組成物を分散、溶解、または組み入れることができる物質を含む。好ましくは、希釈剤は、水、低級一価アルコールおよび低分子量グリコールおよびポリオール（プロピレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセロール、ブチレングリコール、1,2,4-ブタントリオール、ソルビトールエステル、1,2,6-ヘキサントリオールを含む）、エタノール、イソプロパノール、ソルビトールエステル、ブタンジオール、エーテルプロパノール、エトキシ化エーテル、プロポキシ化エーテル、トウモロコシ、ピーナッツおよびゴマ油などの油、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルホルムアミド（DMF）、およびその組み合わせを含む。好ましくは、希釈剤は水である。

30

【0074】

結合剤は、限定するものではないが、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、デンプン、糖、例えばシュクロース、カオリン、およびラクトースを特に含むことができる。

【0075】

滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルクおよびラウリル硫酸ナトリウムを含む。

40

造粒剤は、限定するものではないが、とりわけ二酸化珪素、微結晶セルロース、デンプン、炭酸カルシウム、ペクチンおよびクロスポビドン、ポリプラスドンを含むことができる。

【0076】

崩壊剤は、特にデンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、重炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムおよびクエン酸カルシウムを含む。

皮膚軟化薬は、限定するものではないが、ステアリルアルコール、ミンクオイル、セチルアルコール、オレイルアルコール、イソプロピルラウレート、ポリエチレングリコール、オリーブオイル、黄色ワセリン、パルミチン酸、オレイン酸およびミリスチン酸ミリス

50

チルを含む。

【0077】

III. 治療計画

本発明は、式 I および / または式 II で示される化合物と 1 種またはそれ以上の選択的エストロゲン受容体モジュレーターとを組み合わせる投与計画を提供する。組成物は、経口、皮膚、経皮、気管支内、鼻内、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、腹腔内、鼻内、膣、直腸、舌下、頭蓋内、硬膜外、気管内などの経路、または持続性放出によりデリバリーできる。好ましくは、デリバリーは経口または経皮である。

【0078】

一の態様において、組成物は、錠剤、カプセル、マイクロカプセル、分散性散剤、顆粒、懸濁液、シロップ、エリキシル、およびエアゾルにより経口デリバリーされる。望ましくは、組成物が経口デリバリーされる場合、錠剤およびハードまたは液体充填カプセルによりデリバリーされる。

【0079】

別の態様において、組成物は、容易に注射針を通過する程度に流動性である、滅菌注射溶液、懸濁液、分散液および散剤の形態で、静脈内、筋肉内、皮下、非経口および腹腔内デリバリーされる。このような注射可能な組成物は、滅菌され、製造および貯蔵条件下で安定であり、細菌および真菌などの微生物の汚染作用を受けない。

【0080】

組成物を液体と組み合わせることにより注射可能な形態を調製することができる。液体は、水、グリセロール、エタノール、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコール、油、およびその混合物から選択でき、さらに好ましくは、液体担体は水である。一の態様において、油は植物油である。所望により、液体担体は、懸濁化剤を含む。別の態様において、液体担体は等張媒体であり、約 0.05 ~ 約 5 % の懸濁化剤を含む。

【0081】

さらなる態様において、組成物は従来の座剤の形態で経直腸的にデリバリーされる。

【0082】

別の態様において、組成物は従来の座剤、クリーム、ジェル、リングまたはコートされた子宮内器具 (IUD) の形態で経膣的に配達される。

【0083】

さらに別の態様において、組成物はエアゾルの形態で鼻内または気管支内デリバリーされる。

【0084】

さらなる態様において、組成物は、組成物を含有する経皮パッチおよび化合物に対して不活性であり、皮膚に対して非毒性であり、全身吸収のために血流中への化合物のデリバリーを可能にする任意の担体の使用により、経皮または持続放出によりデリバリーされる。かかる担体は、クリーム、軟膏、ペースト、ジェルまたは密封性デバイスであり得る。クリームおよび軟膏は様々な液体または半固体エマルジョンである。ペーストは、石油または親水性ワセリン中に分散された吸収性粉末を含む。さらに、活性剤を血流中に放出するために様々な密封性デバイスを使用でき、容器を覆う半透膜は活性剤、または活性剤を含有するマトリックスを含有する。

【0085】

患者が医薬を毎日摂取する必要性を回避するためには、持続性デリバリー装置の使用が望ましい。「持続性デリバリー」なる用語は、本明細書においては活性剤、すなわち本発明の組成物の放出をデリバリー環境中におかれた後まで遅らせ、その後、しばらくたって薬剤を持続放出することを意味するために用いられる。多くの持続性デリバリー装置が当該分野において公知であり、ヒドロゲル (米国特許第 5,266,325 号; 第 4,959,217 号; 第 5,292,515 号)、浸透圧ポンプ (特に、米国特許第 4,295,987 号および第 5,273,752 号および欧州特許番号 314,206); エチレンメタクリレート (EMA) およびエチレンビニルアセテート (EVA) などの疎水性膜

；生分解性ポリマーシステム（国際特許公開番号WO98/44964および米国特許第5,756,127号および第5,854,388号）；および、例えば、ポリエステル、ポリアンヒドリドまたは乳酸/グリコール酸コポリマー（米国特許第5,817,343）からなる他の生分解性埋め込み装置を包含する。かかる持続性デリバリー装置における使用に関して、本発明の組成物は、本明細書に記載されるように処方できる。米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；および第4,008,719号参照。

【0086】

式Iおよび/または式IIで示される化合物およびSERMを含む本発明の組成物は、同様のデリバリー経路を用いてデリバリーすることができる（別個に、または一緒に）。好ましくは、式Iおよび/または式IIで示される化合物およびSERMは、経口または経皮的にデリバリーされる。別法として、式Iおよび/または式IIで示される化合物およびSERMは、異なるデリバリー経路を用いてデリバリーすることができる。一の具体例において、SERMは、傾向的にデリバリーされ、式Iおよび/または式IIで示される化合物はパッチを用いて経皮的にデリバリーされる。

10

【0087】

本発明の方法は、式Iおよび/または式IIで示される化合物および/またはSERMの連続デリバリーを含み得る。別の態様において、方法は本発明の組成物および/またはSERMのデリバリーの定期的中断を包含し得る。かかる定期的中断は、本発明の組成物またはSERMが患者にデリバリーされない期間中プラセボのデリバリーを含みうる。別法として、組成物およびSERMが患者にデリバリーされない場合、プラセボまたは活性剤は患者にデリバリーされない。

20

【0088】

「プラセボ」または「不活性剤」なる用語は、治療される症状に関係しない薬理学的特性を有する、すなわち活性剤を含有しない試薬を意味する。典型的なプラセボは主成分として糖を含む。

「活性剤」なる用語は、ホルモン関連症状の治療を助けるいずれかの試薬を意味する。

【0089】

本発明の方法は、21日またはそれ以上のサイクルにわたり、好ましくは連続して21日またはそれ以上、さらに好ましくは21、28、30または31日、最も好ましくは21または28日にわたって行うことができる。当業者は容易に適当なデリバリー期間を選択し、調節することができる。

30

【0090】

サイクルの終末部分は、サイクルの最後の1～約10日であり、好ましくは最後の7日である。一態様において、28日サイクルの終末部分は、サイクルの最後の7日、すなわち28日サイクルの22日～28日を含む。サイクルの終末部分は、本発明の組成物またはSERM以外の薬剤、好ましくはプラセボのデリバリーを含む。別法として、サイクルの終末部分中に薬剤またはプラセボはデリバリーされない。

【0091】

投薬計画は、組み合わせ単回1日投与単位中に組み入れられる式Iおよび/または式IIで示される化合物およびSERMの1日量のデリバリーを含む。また、投与計画は、式Iおよび/または式IIで示される化合物の単回1日投与単位およびSERMの単回1日投与単位をデリバリーすることを含む。式Iおよび/または式IIで示される化合物のデリバリーは、SERMのデリバリー前、デリバリーと同時、またはデリバリー後に行うことができる。

40

【0092】

さらに、投薬計画は、式Iおよび/または式IIで示される化合物単独、SERM単独、ならびに式Iおよび/または式IIで示される化合物およびSERMの組み合わせとの交代性デリバリーを含む。また、式Iおよび/または式IIで示される化合物およびSERMの前、同時、または後に別の薬剤のデリバリーも含み得る。

50

【0093】

一の態様において、式Iおよび/または式IIで示される化合物およびSERMの単回複合1日量は、全21日、28日、30日または31日サイクル間にデリバリーできる。別法として、式Iおよび/または式IIで示される化合物およびSERMの単回複合1日量は、28日、30日、または31日サイクルの最初の21日にデリバリーできる。式Iおよび/または式IIで示される化合物およびESERMの単回複合1日量は、28日、30日または31日のサイクルの最初の24日にデリバリーすることもできる。

【0094】

さらに別の態様において、全21日、28日、30日または31日サイクル間に、式Iおよび/または式IIで示される化合物の1日量は1つのデリバリー経路によりデリバリーすることができる。SERMの1日量は第二経路のデリバリーにより行うことができる。別法として、28日、30日または31日サイクルの最初の21日間に、式Iおよび/または式IIで示される化合物の1日量は、1つのデリバリー経路によりデリバリーでき、SERMの1日量は第二のデリバリー経路によりデリバリーできる。さらに、28日、30日または31日サイクルの最初の24日間に、式Iおよび/または式IIで示される化合物の1日量は一つのデリバリー経路によりデリバリーすることができ、SERMの1日量は第二のデリバリー経路によりデリバリーすることができる。

【0095】

別の態様において、全21日、28日、30日または31日サイクル間に式Iおよび/または式IIで示される化合物の1日量をデリバリーし、続いてエストロゲンの1日量をデリバリーすることができる。別法として、28日、30日または31日サイクルの最初の21日間に、式Iおよび/または式IIで示される化合物の1日量をデリバリーし、続いてエストロゲンの1日量をデリバリーすることができる。別法として、28日、30日または31日サイクルの最初の24日間に、式Iおよび/または式IIで示される化合物の1日量をデリバリーし、続いてエストロゲンの1日量をデリバリーすることができる。

【0096】

さらなる態様において、式Iおよび/または式IIで示される化合物は、28日サイクルの最初の14日~24日間にSERMと共にデリバリーされ、続いて14日~24日の間の任意のサイクル日で始まる1~14日の期間SERMが単独でデリバリーされる。

【0097】

別の態様において、28日サイクルの最初の18~21日に式Iおよび/または式IIで示される化合物をデリバリーでき、続いて1~7日間でSERMを単独でデリバリーできる。

【0098】

さらに別の態様において、式Iおよび/または式IIで示される化合物が28日サイクルにわたって最初の21日間で単独でデリバリーされ、続いてSERMが22日~24日まで単独でデリバリーされる。

【0099】

別の態様において、式Iおよび/または式IIで示される化合物およびエストロゲンは、28日サイクルの最初の21日間デリバリーされ、ついで、SERMが単独で22~24日にデリバリーされる。

【0100】

投薬計画は、最良の治療効果を得るために調節できる。例えば各成分のいくつかに分割された用量を毎日デリバリーすることができるか、または用量は治療状況の要件により必要とされる場合に比例的に減少または増大させることができる。本明細書の記載において、1日投与単位とは、意図されるサイクルの各日にわたってデリバリーされる分割単位も含み得る。

【0101】

さらに本発明は、プロゲスチン、エストロゲン、例えばエチニルエストラジオールと組み合わせて用いる、治療方法および投与計画を提供する。

10

20

30

40

50

イソフラボンは、単独でデリバリーするか、あるいは、癌種の治療を補助するのに十分な量の本発明の組成物を組み合わせて共にデリバリーすることもできる。多くのイソフラボンが用いられており、限定するものではないが、ゲニステイン、ダイゼイン、ビオカニンA、ホルモノネチンおよび天然に生じるグルコシドおよびグルコシドコンジュゲートを含む。癌種の治療に十分なイソフラボンの量は、用いる特定のイソフラボン、共にデリバリーする活性剤の量および活性、患者の大きさ、デリバリー経路および癌種の重度に依存する。ホルモン関連症状の治療に十分なイソフラボンの量は、好ましくは1日あたり約1mg～約1000mg、最も好ましくは1日あたり約50mg～約500mgである。

【0102】

また、エストロゲンは、本発明の組成物に含まれる。エストロゲンは、天然のエストロゲン、合成エストロゲン、カテコールエストロゲン、抱合エストロゲンおよび非ステロイド系エストロゲン、または医薬的に許容できるその塩またはエステルを含むことができる。一の態様において、エストロゲンは、アセテート、プロピオネート、スルフェートおよびスルフェートピペラジンエステル塩を含むエストロンを含む天然のエストロゲン；3-ベンゾエート、17b-シピオネート、17-プロピオネート、d-プロピオネート、ヘミスクシネート、17-ヘプタノエート、17-ウンデカノエートおよび17-バレレートエステル塩を包含するエストラジオール；またはエストリオールである。別の態様において、エストロゲンはエチニルエストラジオールを含む合成エストロゲンである。さらに別の態様において、エストロゲンは、抱合ウマエストロゲンおよびナトリウムエストロンスルフェートを含む抱合エストロゲンであり、静脈内、筋肉内、および局所投与用処方において入手可能である(Wyeth)。さらに別の態様において、エストロゲンは、2-または4-ヒドロキシエストロゲンを含むカテコールエストロゲンである。さらに別の態様において、非ステロイド系エストロゲンはジエチルスチルベストロールである。Chapter 50 entitled "Hormones" in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990参照。しかしながら、所望のエストロゲンは商業的に入手可能な様々な製品から選択できる。当業者は、所望の効果を達成するエストロゲン、ならびに用量を容易に選択できる。好ましくは、エストロゲンは処方中約0.01mg～約1.0mgで存在する。

【0103】

また、他の薬剤を、本発明の組成物と組み合わせてデリバリーすることができる。かかる薬剤は、化学療法剤、サイトカイン、アンドロゲンおよび抗プロゲスチンが含まれうる。好ましくは、化学療法剤は、タクソールまたはシスプラチンである。別法として、かかる薬剤は、本発明の組成物の前または後に単独で投与することができる。加えて、本発明の組成物は、放射線療法および/または手術を含む他の癌治療と組み合わせてデリバリーすることができる。

【0104】

本明細書において用いられる場合、「抗-プロゲステロン剤」、「抗-プロゲスチン」および「プロゲステロン受容体アンタゴニスト」なる後は、同義語として理解される。同様に、「プロゲスチン」、「プロゲステロン剤」および「プロゲステロン受容体アゴニスト」は、同じ活性の化合物を意味すると理解される。

【0105】

所望により、式Iおよび/または式IIで示される化合物以外のプロゲスチンを、本発明の組成物と組み合わせてデリバリーすることができる。多くのプロゲスチンが当該分野で公知のものであり、限定するものではないが、プロゲステロン、微粉化プロゲステロン、レボノルゲストレル、ノルゲストレル、デソゲストレル、3-ケトデソゲストレル、ノルエチンドロン、ゲストデン、ノルエチンドロンアセテート、ノルゲスチメート、オサテロン、シプロテロンアセテート、トリメゲストン、ジエノゲスト、ドロスピレノン、ノメゲストロールおよび(17-デアセチル)ノルゲスチメートが含まれる。好ましくは、プロゲスチンは、レボノルゲストレル、ゲストデンまたはトリメゲストンである。

【0106】

10

20

30

40

50

I V . 医薬キット

本発明は本明細書に記載された投薬計画において使用するために設計された医薬処方キットまたはパッケージを提供する。これらのキットは、好ましくは、特に21日、28日、30日または31日サイクルにわたる1日経口デリバリー、さらに好ましくは1日あたり1回経口デリバリーのために設計される。組成物および/またはSERMが連続してデリバリーされる場合、パッケージまたはキットは各錠剤中に組成物および/またはSERMを含み得る。組成物および/またはSERMが定期的に中断しながらデリバリーされる場合、パッケージまたはキットは組成物および/またはSERMがデリバリーされない日に関してプラセボを含み得る。

【0107】

キットは好ましくはサイクルの各日に摂取される単回経口処方または経口処方の組み合わせを示すために調製され、好ましくは特定の日のそれぞれに摂取される経口錠剤を含み、さらに好ましくは1錠の経口錠剤は必要とされる複合1日量のそれぞれを含有する。

【0108】

一の態様において、キットは21日、28日、30日または31日サイクルにわたって式Iおよび/または式IIで示される化合物の1日量の単一フェーズを含み得る。別法として、キットは、28日、30日または31日サイクルの最初の21日にわたる式Iおよび/または式IIで示される化合物の1日量の単一フェーズを含む。キットは30日、または31日サイクルの最初の28日にわたる式Iおよび/または式IIで示される化合物の1日量の単一フェーズを含むこともできる。

【0109】

さらに別の態様において、キットは、21日、28日、30日または31日サイクルにわたる式Iおよび/または式IIで示される化合物およびSERMの1日量の単回複合フェーズを含み得る。別法として、キットは、28日、30日または31日サイクルの最初の21日にわたる式Iおよび/または式IIで示される化合物およびSERMの1日量の単回複合フェーズを含み得る。キットはさらに、30日または31日サイクルの最初の28日にわたる式Iおよび/または式IIで示される化合物とSERMの単回複合フェーズも含み得る。

【0110】

別の態様において、28日キットは、式Iおよび/または式IIで示される化合物の14~28日投与単位の第一フェーズ；SERMの1~11日投与単位の第二フェーズ；および所望によりサイクルの残りの日について経口および医薬的に許容されるプラセボの第三フェーズを含み得る。

【0111】

さらなる態様において、28日キットは、式Iおよび/または式IIで示される化合物の14~21日投与単位の第一フェーズ；SERMの1~11日投与単位の第二フェーズ；および所望によりサイクルの残りの日について経口および医薬的に許容されるプラセボの第三フェーズを含み得る。

【0112】

別の態様において、28日キットは、式Iおよび/または式IIで示される化合物の8~21日投与単位の第一フェーズ；SERMの1~7日投与単位の第二フェーズ；および所望によりサイクルの28日サイクルにおいて残りの0~9日のそれぞれについて経口および医薬的に許容されるプラセボを含み得る。

【0113】

好ましい態様において、28日キットは、式Iおよび/または式IIで示される化合物の21日投与単位の第一フェーズ；SERMの22~24日の3日投与単位の第二フェーズ；および所望により25~28日のそれぞれについて4日単位の経口および医薬的に許容されるプラセボの第三フェーズを含み得る。

【0114】

好ましくは、投薬計画の各医薬活性成分の1日量は、これがデリバリーされる特定のフ

10

20

30

40

50

エーズのそれぞれにおいて固定されている。記載された1日投与単位は、第一フェーズ、続いて第二フェーズおよび第三フェーズの順で記載された順序でデリバリーされるのがさらに好ましい。各投薬計画のコンプライアンスを促進するのに助けるために、キットはサイクルの最終日について記載されたプラセボを含有するのが好ましい。

【0115】

経口使用のための医薬の分配において使用される多くのパッケージまたはキットが当該分野において公知である。好ましくは、パッケージは28日サイクルの各日についてインジケータを有し、さらに好ましくは表示付ブリスターパッケージ、ダイアル式ディスプレイパッケージまたはボトルである。

【0116】

以下の実施例は、本発明を説明するためのものであり、その範囲を制限するものではない。当業者は、具体的な試薬および条件が以下の実施例において概略的に示されているが、修正を行うことができ、これは本発明の精神および範囲に含まれるものであることは理解できるだろう。

【0117】

実施例1

1 - メチル - 5 - (2 - チオキソ 1 , 2 - ジヒドロスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロブタン] - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル

A . [2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) フェニル] カルバミン酸 tert - ブチルエーテル (30 mL) 中のフェニル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (2 g 、 10 . 4 mmol) に、0 で、t - BuLi (15 mL 、 26 mmol 、 1 . 7 M) を加え、反応溶液を3時間攪拌し、ついで、シクロブタノン (1 . 2 mL 、 15 . 6 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に加温した。薄層クロマトグラフィー (TLC) により完了を確認して、反応物を氷冷飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラム (10 % の酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、[2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - フェニル] カルバミン酸 tert - ブチル (0 . 86 g 、 32 %) を白色固体として得た。¹HNMR (DMSO - d₆) : 8 . 48 (s , 1 H) , 7 . 8 (d , 1 H , J = 7 . 92 Hz) , 7 . 35 (dd , 1 H , J = 7 . 7 , 1 . 4 Hz) , 7 . 25 (td , 1 H , J = 7 . 5 , 1 . 6 Hz) , 7 . 03 (td , 1 H , J = 7 . 5 , 1 . 3 Hz) , 2 . 51 - 2 . 49 (m , 2 H) , 2 . 43 - 2 . 39 (m , 2 H) , 2 . 28 - 2 . 25 (m , 2 H) , 1 . 45 (s , 9 H) ; MS (ESI) m / z 190 ([M + H]⁺) ; MS (ESI) m / z 188 ([M - H]⁻)

【0118】

B . スピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロブタン] - 2 (1 H) - オン

エタノール (30 mL) 中の [2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) フェニル] カルバミン酸 tert - ブチル (0 . 86 g 、 3 . 3 mmol) の溶液を、水酸化カリウム (0 . 39 g 、 6 . 9 mmol) と室温で3時間攪拌した。生成物を酢酸エチル (50 mL) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、スピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロブタン] - 2 (1 H) - オン (0 . 36 g 、 58 %) を白色固体として得た。¹HNMR (DMSO - d₆) : 10 . 21 (s , 1 H) , 7 . 47 (dd , 1 H , J = 7 . 6 , 1 . 2 Hz) , 7 . 28 (td , 1 H , J = 7 . 6 , 1 . 4 Hz) , 7 . 08 (td , 1 H , J = 7 . 5 , 1 . 2 Hz) , 6 . 9 (dd , 1 H , J = 7 . 9 , 0 . 9 Hz) , 2 . 49 - 2 . 41 (m , 2 H) , 2 . 06 - 1 . 96 (m , 2 H) , 1 . 88 - 1 . 77 (m , 2 H) ; MS (ESI) m / z 190 ([M + H]⁺)

【0119】

C . 6 - プロモスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロブタン] - 2 (1 H) - オン

酢酸中のスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロブタン] - 2 (1 H)

10

20

30

40

50

-オン (0.36 g、1.9 mmol) および酢酸カリウム (0.56 g、5.7 mmol) の溶液に、酢酸 (2 mL) 中の臭素 (0.09 mL、1.95 mmol) の溶液を室温で加えた。TLCにより完了を確認して、酢酸を除去した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム (100 mL) で処理し、生成物を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をエーテルでトリチュレートして、6-プロモスピロ [3, 1-ベンゾオキサジン-4, 1'-シクロブタン] -2 (1H) -オン (0.27 g、52%) を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.37 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.47 (dd, 1H, J = 8.5, 2.2 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 2.52 - 2.47 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H); MS (ESI) m/z 268 / 270 ([M+H]⁺); MS (ESI) m/z 266 / 268 ([M-H]⁻)

【0120】

D. 1-メチル-5-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロスピロ [3, 1-ベンゾオキサジン-4, 1'-シクロブタン] -6-イル) -1H-ピロール-2-カルボニトリル
THF (15 mL) 中の1-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル (0.84 g、7.1 mmol) およびホウ酸トリイソプロピル (1.8 mL、7.8 mmol) の溶液に、0 で、リチウムジイソプロピルアミド (4.6 mL、9.2 mmol) を加えた。溶液を室温に加温した。TLCにより完了を確認して、反応物を、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の6-プロモスピロ [3, 1-ベンゾオキサジン-4, 1'-シクロブタン] -2 (1H) -オン (0.38 g、1.4 mmol)、水 (5 mL) 中に溶解した炭酸カリウム (0.58 g、4.2 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.081 g、0.07 mmol) の溶液に、65 で滴下した。TLCにより反応の完了を確認した後、混合物を飽和塩化アンモニウム (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルカラム (40%の酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、1-メチル-5-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロスピロ [3, 1-ベンゾオキサジン-4, 1'-シクロブタン] -6-イル) -1H-ピロール-2-カルボニトリル (0.33 g、79%) を淡赤色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.41 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.39 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.39 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.73 (s, 3H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.83 (m, 2H); MS (ESI) m/z 294 ([M+H]⁺), MS (ESI) m/z 292 ([M-H]⁻); 高分解能質量スペクトル (HRMS): C₁₇H₁₅N₃O₂ として計算値, 293.1164; 実測値 (ESI-FT), 294.12311

【0121】

トルエン (10 mL) 中の1-メチル-5-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロスピロ [3, 1-ベンゾオキサジン-4, 1'-シクロブタン] -6-イル) -1H-ピロール-2-カルボニトリル (0.33 g、1.1 mmol) およびラウエソン試薬 (0.23 g、0.55 mmol) の溶液を100 に加熱した。TLCにより完了を確認して、反応混合物を、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をエーテル (20 mL) でトリチュレートして、1-メチル-5-(2-チオキソ-1, 2-ジヒドロスピロ [3, 1-ベンゾオキサジン-4, 1'-シクロブタン] -6-イル) -1H-ピロール-2-カルボニトリル (0.17 g、49%) を黄褐色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 12.35 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 4.03 Hz), 6.43 (d, 1H, J = 4.03 Hz), 3.73 (s, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.

93 - 1.85 (m, 2H); MS (ESI) m/z 310 ([M+H]⁺); MS (ESI) m/z 308 ([M-H]⁻); HRMS: C₁₇H₁₅N₃O₅として計算値, 309.0936; 実測値 (ESI-FT), 310.10057

【0122】

実施例 2

5 - (4, 4 - ジエチル - 2 - チオキソ 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル

A. 5 - (4, 4 - ジエチル - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル

THF (80 mL) 中の 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル (4.1 g、35 mmol) およびホウ酸トリスプロピル (8.9 mL、38.5 mmol) の溶液に、0 で、リチウムジイソプロピルアミド (22.8 mL、45.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温に加温した。TLCにより完了を確認して、反応物を、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 6 - ブロモ - 4, 4 - ジエチル - 1, 4 - ジヒドロ - ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン - 2 - オン (2.0 g、7.0 mmol)、水 (25 mL) 中に溶解した炭酸カリウム (2.9 g、21 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.4 g、0.35 mmol) の溶液に 65 で滴下した。TLCにより完了を確認して、これを塩化アンモニウムの飽和溶液 (200 mL) に注ぎ、酢酸エチル (100 mL) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル/ジクロロメタンでトリチュレートして、5 - (4, 4 - ジエチル - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル (1.2 g、55%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆): 10.26 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.32 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.69 (s, 3H), 2.02 (m, 2H, J = 7.3 Hz), 1.88 (m, 2H, J = 7.3 Hz), 0.78 (t, 6H, J = 7.3 Hz). MS (ESI) m/z 310 ([M+H]⁺); MS (ESI) m/z 308 ([M-H]⁻); HRMS: C₁₈H₁₉N₃O₂として計算値, 309.1477; 実測値 (ESI-FT), 310.15488

【0123】

トルエン (20 mL) 中の 5 - (4, 4 - ジエチル - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル (0.5 g、1.6 mmol) およびラウエソン試薬 (0.33 g、0.81 mmol) を 100 に加熱した。TLCにより完了を確認して、反応物を、飽和炭酸ナトリウム (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。カラムで精製して、5 - (4, 4 - ジエチル - 2 - チオキソ 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル (0.040 g、8%) を黄褐色固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆): 12.15 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 4.03 Hz), 6.35 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 3.7 (s, 3H), 2.07 (m, 2H, J = 7.4 Hz), 1.95 (m, 2H, J = 7.4 Hz), 0.79 (t, 6H, J = 7.4 Hz); MS (ESI) m/z 326 ([M+H]⁺); MS (ESI) m/z 324 ([M-H]⁻); HRMS: C₁₈H₁₉N₃O₅として計算値 325.1249; 実測値 (ESI-FT), 326.13187

【0124】

実施例 3

5 - (4 - エチル - 4 - メチル - 2 - チオキソ 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベン

ゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル

A. 6 - ブロモ - 4 - エチル - 4 - メチル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾ
オキサジン - 2 - オン

THF (150 mL) 中の 1 - (2 - アミノ - 5 - ブロモフェニル) - エタノン (10
.00 g、46.70 mmol) の攪拌溶液に、3.0 M の臭化エチルマグネシウム (5
0 mL、150 mmol) を、0 でゆっくりと 20 分間にわたって滴下した。反応物を
0 で 1 時間攪拌し、塩化アンモニウム溶液 (飽和) でクエンチし、酢酸エチルで数回ク
エンチした。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮した粗物質
を THF (150 mL) 中に溶解した。1, 1' - カルボニルジイミダゾール (9.00
g、56.04 mmol) を加え、反応物を一晩室温で攪拌した。反応物を塩化アンモニ
ウム溶液 (飽和) と酢酸エチル間で分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮
した。30% の酢酸エチル / ヘキサンを用いるフラッシュシリカゲルカラムで分離し、つ
いで、エーテルでトリチュレートして、6 - ブロモ - 4 - エチル - 4 - メチル - 1, 4 -
ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 2 - オンを白色固体として得た (5.84
g、46%)。¹HNMR (DMSO - d₆) : 10.28 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.783 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 270 / 272 ([M + H]⁺); MS (ESI) m/z 268 / 270 ([M - H]⁻); HRMS : として計算値 C₁₁H₁₂BrNO₂, 269.0051; 実測値 (ESI - FT), 270.01259; 元素分析、C₁₁H₁₂BrNO₂ として計算値 : C, 48.91; H, 4.48; N, 5.19、実測値 : C, 48.94; H, 4.38; N, 5.00

【0125】

B. 5 - (4 - エチル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 -
ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル

6 - ブロモ - 4 - エチル - 4 - メチル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキ
サジン - 2 - オンおよび 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリルから、実施例
1 の方法に従って調製した。¹HNMR (DMSO - d₆) : 10.32 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 296 ([M + H]⁺); MS (ESI) m/z 294 ([M - H]⁻); HRMS : C₁₇H₁₇N₃O₂ として計算値, 295.1321; 実測値 (ESI - FT), 296.13872. 元素分析、C₁₇H₁₇N₃O₂ として計算値 : C, 69.14; H, 5.80; N, 14.23、実測値 : C, 68.89; H, 5.60; N, 13.98

【0126】

5 - (4 - エチル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベン
ゾオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリルから標題
化合物を調製した。¹HNMR (DMSO - d₆) : 12.23 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 4.2, 0.7 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 4.2, 0.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 312 ([M + H]⁺); MS (ESI) m/z 310 ([M - H]⁻); HRMS : C₁₇H₁₇N₃O₂S として計算値, 311.1092; 実測値 (ESI - FT), 312.11619; 元素分析、C₁₇H₁₇N₃O₂S として計算値 : C, 65.57; H, 5.50; N, 13.49、実測値 : C, 65.29; H, 5.51; N, 13.24

40

【0127】

実施例4

1 - メチル - 5 - (2 - チオキソ 1 , 2 - ジヒドロスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロヘキサン] - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル
 A . 1 - メチル - 5 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロヘキサン] - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル
 6 - プロモスピロ [4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロヘキサン] - 2 (1 H) - オンおよび 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル から、実施例 1 の方法に従って調製した。¹HNMR (DMSO - d₆) : 10 . 33 (s , 1 H) , 7 . 40 (m , 2 H) , 7 . 03 (d , J = 4 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 98 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 33 (d , J = 4 . 0 Hz , 1 H) , 3 . 70 (s , 3 H) , 2 . 0 (d , J = 5 . 2 Hz , 2 H) , 1 . 97 (td , J = 13 . 5 , 4 . 0 Hz , 2 H) , 1 . 76 (m , 4 H) , 1 . 67 (m , 2 H) ; MS (ESI) m / z 322 ([M + H]⁺) ; MS (ESI) m / z 320 ([M - H]⁻) . HRMS : C₁₉H₁₉N₃O₂ として計算値 , 321 . 1477 ; 実測値 (ESI - FT) , 322 . 15457 ; 元素分析、C₁₉H₁₉N₃O₂ として計算値 : C , 71 . 01 ; H , 5 . 96 ; N , 13 . 07、実測値 : C , 70 . 59 ; H , 5 . 53 ; N , 12 . 38 .

10

【0128】

1 - メチル - 5 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロヘキサン] - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル から、実施例 1 の方法に従って調製した。¹HNMR (DMSO - d₆) : 12 . 29 (s , 1 H) , 7 . 47 (m , 2 H) , 7 . 14 (d , J = 7 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 04 (d , J = 4 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 37 (d , J = 4 . 0 Hz , 1 H) , 3 . 71 (s , 3 H) , 2 . 03 (d , J = 13 . 2 Hz , 2 H) , 1 . 95 (td , J = 12 . 7 , 3 . 9 Hz , 2 H) , 1 . 82 (m , 4 H) , 1 . 63 (d , J = 12 . 5 Hz , 2 H) ; MS (ESI) m / z 338 ([M + H]⁺) ; MS (ESI) m / z 336 ([M - H]⁻) ; HRMS : C₁₉H₁₉N₃O₅ として計算値 , 337 . 1249 ; 実測値 (ESI - FT) , 338 . 13141

20

【0129】

実施例5

1 - メチル - 5 - (2 - チオキソ 1 , 2 - ジヒドロスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロペンタン] - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル
 A . 1 - メチル - 5 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロペンタン] - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル
 6 - プロモスピロ [4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロペンタン] - 2 (1 H) - オンおよび 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル から、実施例 1 の方法に従って調製した。¹HNMR (DMSO - d₆) : 10 . 35 (s , 1 H) , 7 . 40 (m , 2 H) , 7 . 02 (d , J = 4 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 99 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 6 . 34 (d , J = 4 . 0 Hz , 1 H) , 3 . 70 (s , 3 H) , 2 . 15 (m , 4 H) , 1 . 89 (m , 4 H) ; MS (ESI) m / z 308 ([M + H]⁺) ; MS (ESI) m / z 306 ([M - H]⁻) ; HRMS : C₁₈H₁₇N₃O₂ として計算値 , 307 . 1321 ; 実測値 (ESI - FT) , 308 . 13868 ; 元素分析、C₁₈H₁₇N₃O₂ として計算値 : C , 70 . 34 ; H , 5 . 58 ; N , 13 . 67 ; 実測値 : C , 70 . 27 ; H , 5 . 57 ; N , 13 . 74

30

40

【0130】

1 - メチル - 5 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 1 ' - シクロペンタン] - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル から、実施例 1 の方法に従って標題化合物を調製した。¹HNMR (DMSO - d₆) : 12 . 29 (s , 1 H) , 7 . 48 (m , 2 H) , 7 . 14 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 04 (d , J = 4 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 38 (d , J = 4 . 2 Hz , 1 H) , 3

50

. 71 (s, 3H), 2.19 (m, 4H), 1.93 (m, 4H). MS (ESI) m/z 324 ([M+H]⁺); MS (ESI) m/z 322 ([M-H]⁻); HRMS: C₁₈H₁₇N₃O₅として計算値, 323.1092; 実測値 (ESI-FT), 324.11637; 元素分析、C₁₈H₁₇N₃O₅として計算値: C, 66.85; H, 5.30; N, 12.99; 実測値: C, 65.84; H, 5.22; N, 12.30
【0131】

実施例 6

1-メチル-5-[2-チオキソ4,4-ビス(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル]-1H-ピロール-2-カルボニトリル

A. 2-(2-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

エーテル(20 mL)中のフェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(2.00 g、10.35 mmol)の攪拌溶液に、1.7 Mの tert-ブチルリチウム(14 mL、22.80 mmol)を、-10 で加えた。反応物を、-10 で3時間攪拌し、78 に冷却し、ガス状のヘキサフルオロアセトンを溶液5分間バブリングした。反応物を室温に加温し、塩化アンモニウム溶液(飽和)でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。粗濃縮物を、過剰のトリフルオロ酢酸中で20分間攪拌した。溶液を濃縮し、重炭酸ナトリウム溶液(飽和)で中和し、酢酸エチルで数回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4.20 gの2-(2-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールを白色固体として得た(52%)。¹H NMR (DMSO-d₆): 9.29 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (m, 1H), 5.63 (brs, 2H). MS (ESI) m/z 260 ([M+H]⁺); MS (ESI) m/z 258 ([M-H]⁻); HRMS: C₉H₇F₆NOとして計算値, 259.0432; 実測値 (ESI-FT), 260.04993

【0132】

B. 4,4-ビス(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン

THF(160 mL)中の2-(2-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(4.20 g、16.20 mmol)の攪拌溶液に、トリホスゲン(4.80 g、16.20 mmol)を加えた。反応物を一晩攪拌し、塩化アンモニウム溶液(飽和)でクエンチし、酢酸エチルで数回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、エーテル/ヘキサンでトリチュレートして、2.78 gの4,4-ビス(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オンを黄褐色固体として得た(60%)。¹H NMR (DMSO-d₆): 11.37 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 284 ([M-H]⁻); HRMS: C₁₀H₅F₆NO₂として計算値, 285.0224; 実測値 (ESI-FT), 286.0299; 元素分析、C₁₀H₅F₆NO₂として計算値: C, 42.12; H, 1.77; N, 4.91、実測値: C, 42.63; H, 1.79; N, 4.72

【0133】

C. 6-プロモ-4,4-ビス(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン

酢酸カリウム(0.52 g、5.25 mmol)で緩衝化した氷酢酸(6 mL)中の4,4-ビス(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン(0.50 g、1.75 mmol)の攪拌溶液に臭素(0.28 g、1.75 mmol)を加えた。反応物を30分間攪拌し、ブライン(30 mL)中に注ぎ、酢酸エチルで数回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。10%の酢酸エ

10

20

30

40

50

チルノヘキサンを用いるフラッシュカラムにより分離して、0.36 gの6-ブロモ-4,4-ビス(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オンを白色固体として得た(57%)。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.57(s, 1H), 7.85(dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.08(d, J = 8.7 Hz, 1H); MS(ESI) m/z 362/364([M+H]⁺); HRMS: C₁₀H₄BrF₆NO₂として計算値, 362.9330; 実測値(ESI-FT), 363.93994

【0134】

D. 1-メチル-5-[2-オキソ-4,4-ビス(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル]-1H-ピロール-2-カルボニトリル 10

6-ブロモ-4,4-ビス(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オンおよび1-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリルから、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.59(s, 1H), 7.78(dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.22(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06(d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.39(d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.69(s, 3H); MS(ESI) m/z 388([M-H]⁻); HRMS: C₁₆H₉F₆N₃O₂として計算値, 389.0599; 実測値(ESI-FT), 390.0659

【0135】

1-メチル-5-[2-オキソ-4,4-ビス(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル]-1H-ピロール-2-カルボニトリルから、実施例1の方法に従って標題化合物を調製した。¹H NMR(DMSO-d₆): 13.43(s, 1H), 7.85(dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.37(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07(d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.44(d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.70(s, 3H); MS(ESI) m/z 406([M+H]⁺); MS(ESI) m/z 404([M-H]⁻); HRMS: として計算値 C₁₆H₉F₆N₃O₅, 405.0370; 実測値(ESI-FT), 406.04395 20

【0136】

実施例7 - 乳癌実験 30

24-ウェル皿中の抗体、-メルカプトエタノール、エタノールアミン、亜セレン酸ナトリウムおよびチャコール処理した5% FCSを含有するフェノールレッド不含のDMEM:F-12(1:1)培地にMCF-7乳癌細胞をプレートする。次の日に本発明の組成物およびビヒクルを添加し、48時間毎に培地を変換してリフレッシュにする。培養を9日後に停止し、Cyquantキット(Molecular Probes、オレゴン州、ユージーン)を用いて増殖をアッセイする。

この実験結果は本発明の組成物が乳癌の治療にて治療効果を有することを示す。

【0137】

実施例8 - 機能不全性子宮出血実験 40

該実験に30人の女性を選択する。その女性らが無作為に2つの群に分け、一方は本発明の治療法に従い、他方はプラセボを服用する。実験を開始する前にその機能不全性子宮出血の特徴(失血、タイミングなど)について患者を評価する。

試験群の女性らは経口経路を介して一日に50-200 mgの薬物を服用する。この治療を6ヶ月続ける。本発明の組成物の有用性がその患者の機能不全性子宮出血に対する治療効果により明らかにされる。

【0138】

実施例9 - 抗アンドロゲン作用

PRでなく、アンドロゲン受容体(AR)を発現するL929細胞での、本発明の組成物のARのアゴニストおよびアンタゴニスト活性を、Zhangら、Steroids, 65(10- 50

11) : 637 - 643 (2000年10月 - 11月) の記載に従って評価した。

【0139】

細胞を96 - ウェルプレートにて10% (v/v) ウシ胎児血清 (FBS) を含むDMEM (Bio Whittaker) 中に25000個の細胞/ウェルにてプレートした。その翌日、細胞をアデノウイルスPRE - tk - ルシフェラーゼ受容体構築物 (2×10^9 pfu/ml 粒子) に感染させ、チャコール処理した10% FBSを含有するDMEMにさらに24時間保持した。ついで、同じ培地に希釈された、一連の濃度のジヒドロテストステロン (DHT) 対照、2 - ヒドロキシフルタミド (2 - OH - フルタ) 対照、または5 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンズオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリルで細胞を別々に処理した。抗アンドロゲン活性を試験するのに、細胞を3 nM DHTと一緒に処理した。該処理の24時間後に、ルシフェラーゼ活性を測定した。以下の結果が得られた：

10

【0140】

【表1】

化合物	IC50 (nM)
5 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンズオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル	109
2 - OH - フルタ	49.9

20

【0141】

これらのデータから、5 - (4, 4 - ジメチル - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンズオキサジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリルが9つの点の用量反応にわたって有意なアンタゴニスト活性を示し、試験した最大濃度 (すなわち、10 nM) にて単に最低限のアゴニスト活性を示すに過ぎないことに気がついた。

【0142】

本明細書に引用されているすべての引用文献を出典明示により本明細書の一部とする。発明は特に好ましい具体例に関連して記載されているが、発明の精神を逸脱することなく修飾を行いうることがわかるであろう。かかる修飾も添付した特許請求の範囲内にあることを意図とする。

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/19751	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/535, 31/265, 31/16 US CL : 514/ 230.5, 512, 599 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/ 230.5, 512, 599 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY, CAPLUS, USPATFOLL, PCTFULL			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
X	WO 00/66570 A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 9 November 2000 (09.11.2000), abstract, page 1-2 and 7-19, claims 1-12.	1-28	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.			
* Special categories of cited documents:			
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"B"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 22 December 2003 (22.12.2003)		Date of mailing of the international search report 13 JAN 2004	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Sreeni Padmanabhan  Telephone No. 703.308.0198	

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 7/04	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/12	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 P 15/18	A 6 1 P 15/18	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 アンドリュー・フェンサム

アメリカ合衆国 1 9 0 8 7 ペンシルベニア州ウェイン、トレファニー・レイン 7 7 9 番

(72) 発明者 ゲイリー・グラブ

アメリカ合衆国 1 9 0 7 3 ペンシルベニア州ニュータウン・スクエア、ブライアーウッド・ロード 8 2 5 番

(72) 発明者 ダイアン・デボラ・ハリソン

アメリカ合衆国 1 9 0 8 5 ペンシルベニア州ピラノーバ、ウォッチ・ヒル・ロード 5 2 4 番

(72) 発明者 リチャード・クレイグ・ウィネカー

アメリカ合衆国 1 9 4 2 2 ペンシルベニア州ペンリン、ナイト・ロード 7 3 6 番

(72) 発明者 ジャン・プウェン

アメリカ合衆国 1 9 4 0 3 ペンシルベニア州オーデュボン、オリオール・コート 7 0 0 4 番

(72) 発明者 ジェフリー・カーティス・カーン

アメリカ合衆国 1 9 5 2 5 ペンシルベニア州ギルバーツビル、2 アベニュー 1 3 4 4 番

(72) 発明者 ユージーン・アンソニー・テレフェンコ

アメリカ合衆国 1 8 9 5 1 ペンシルベニア州クエイカータウン、ライブ・オーク・ドライブ 2 6 6 番

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA53 ZA81 ZA86 ZB26 ZC10 ZC11 ZC41

ZC75

4C086 AA01 AA02 BC72 GA07 GA09 MA02 MA04 NA14 ZA53 ZA81

ZA86 ZB26 ZC10 ZC11 ZC41 ZC75

【要約の続き】

バリーすることを含む、ホルモン置換療法および癌腫、機能不全性出血、子宮平滑筋腫、子宮内膜症および多嚢性卵巣症候群の治療方法を提供する。