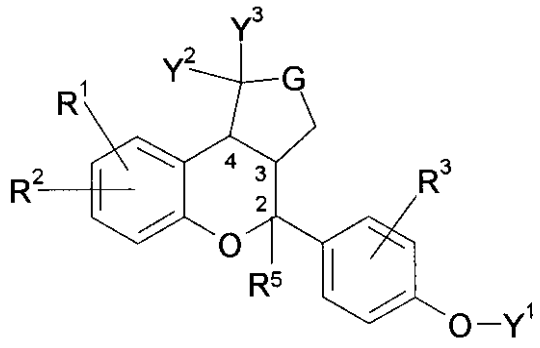
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-513027(P2005-513027A)
【公表日】平成17年5月12日(2005.5.12)
【年通号数】公開・登録公報2005-018
【出願番号】特願2003-545643(P2003-545643)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 311/80 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/353 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/08 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 15/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/28 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 311/94 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 311/80 ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/353
Ａ６１Ｐ 1/04
Ａ６１Ｐ 9/00
Ａ６１Ｐ 11/00
Ａ６１Ｐ 13/02
Ａ６１Ｐ 13/08
Ａ６１Ｐ 15/00
Ａ６１Ｐ 19/10
Ａ６１Ｐ 25/00
Ａ６１Ｐ 25/28
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 43/00 １１１
Ｃ０７Ｄ 311/94
Ｃ０７Ｄ 311/94 １０１
Ｃ０７Ｍ 7:00

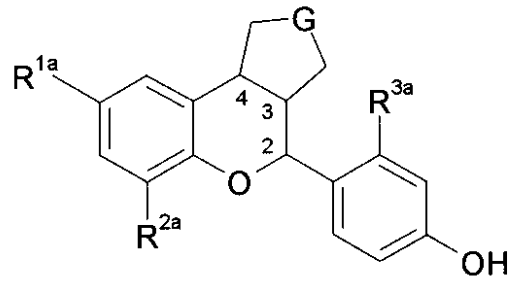
【手続補正書】
【提出日】平成17年9月1日(2005.9.1)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】

式(Ｉ)：
【化１】



(I)

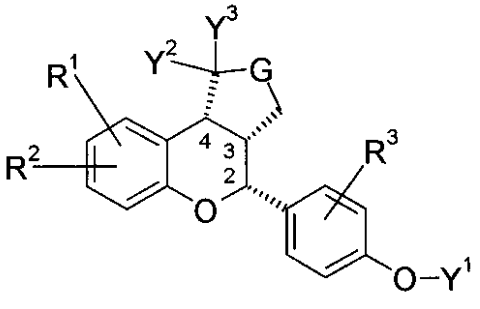
［式中、R^1、R^2およびR^3はそれぞれ独立して、－Ｈ、C_1－C_6アルキル、－ＯＨ、C_1－C_6アルコキシ、ハロまたは－CF_3；
R^5は、水素またはC_1－C_6アルキル；
Y^1、Y^2およびY^3はそれぞれ独立して、－ＨまたはC_1－C_6アルキル；および
Ｇは、－CH_2－、－CH_2－CH_2－または－CH_2－CH_2－CH_2－である］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩。
【請求項２】
Ｇが、－CH_2－である請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Y^2およびY^3が、両方－Ｈである請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
R^1およびR^2の少なくとも１つが、－ＯＨである請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
R^3が、－Ｈである請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
Y^1が、－Ｈである請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
R^1およびR^2の一方が－ＯＨであり、他方が－Ｈである請求項２に記載の化合物。
【請求項８】
式(ＩＩ)：
【化２】



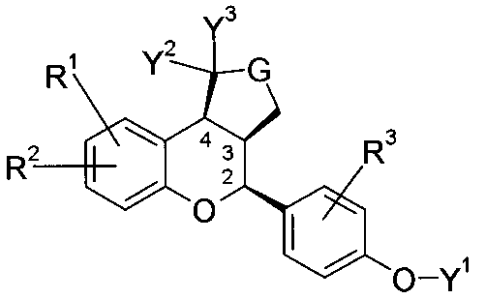
(ＩＩ)

［式中、R^1ａは、－Ｈ、－ＯＨまたは－Ｆ；
R^2ａは、－Ｈ、－CH_3または－OCH_3；
R^3ａは、－Ｈまたは－CH_3；

Gは、－CH_2－、－CH_2－CH_2－または－CH_2－CH_2－CH_2－である］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩。
【請求項９】
化合物が、式(ＩＢ)、(ＩＣ)、(ＩＤ)または(ＩＥ)：
【化３】

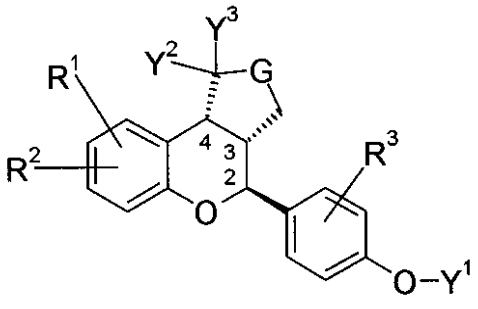


(IB)

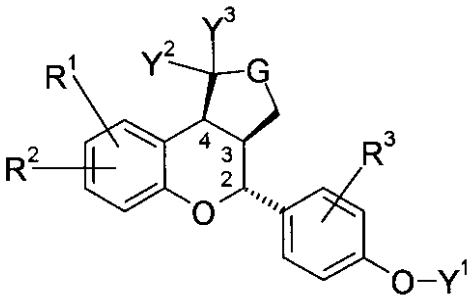


(IC)

【化４】

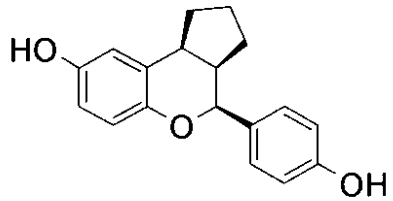


(ID)

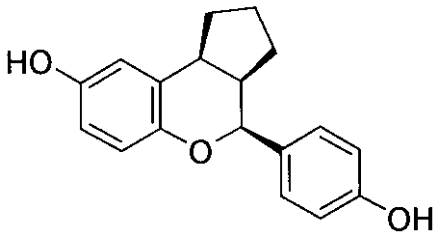


(IE)

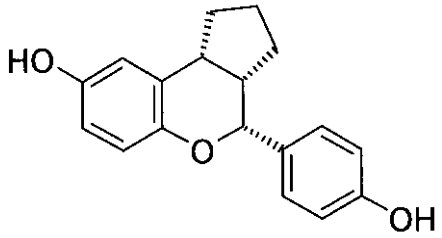
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩である請求項１に記載の化合物。
【請求項１０】
化合物が、式：
【化５】



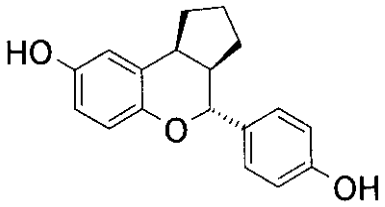
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩である請求項１に記載の化合物。
【請求項１１】
化合物が、式：
【化６】



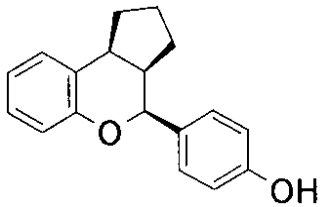
で示される(2S,3R,4S)エナンチオマーまたはその医薬的に許容しうる塩である請求項１０に記載の化合物。
【請求項１２】
化合物が、式：
【化７】



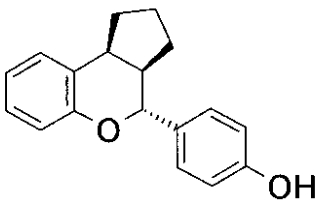
で示される(2R,3S,4R)エナンチオマーまたはその医薬的に許容しうる塩である請求項１０に記載の化合物。
【請求項１３】
化合物が、式：
【化８】



で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩である請求項１に記載の化合物。
【請求項１４】
化合物が、式：
【化９】

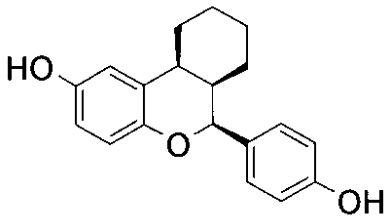


【化１０】



または

【化１１】

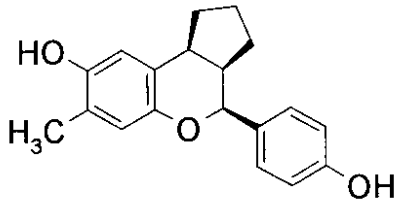


で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩である請求項１に記載の化合物。

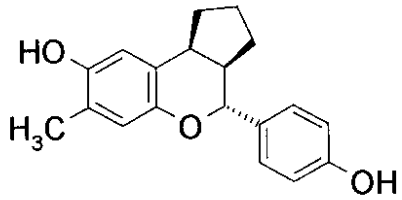
【請求項１５】

化合物が、式：

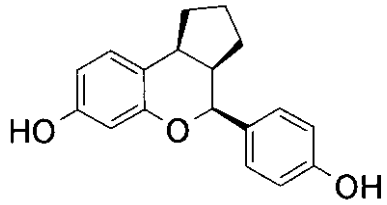
【化１２】



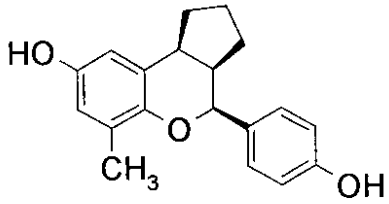
【化１３】



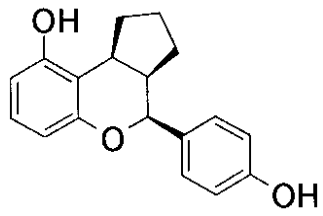
【化１４】



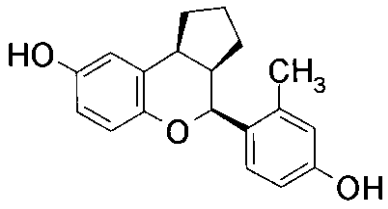
【化１５】



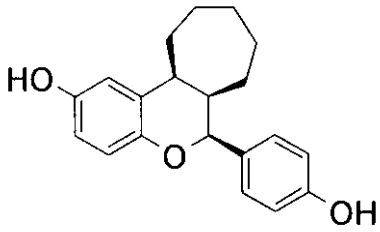
【化１６】



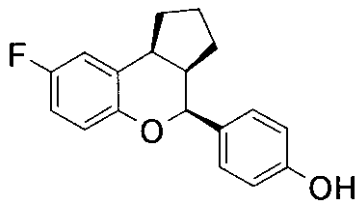
【化１７】



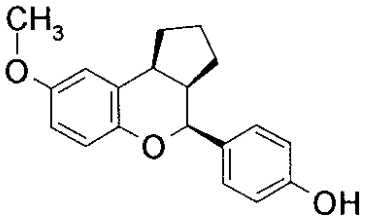
【化１８】



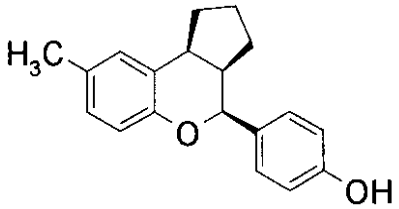
【化１９】



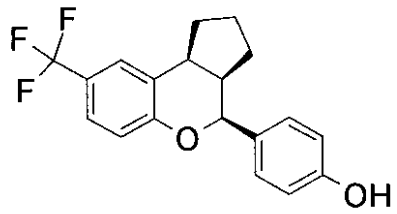
【化２０】



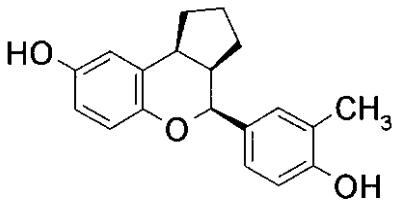
【化２１】



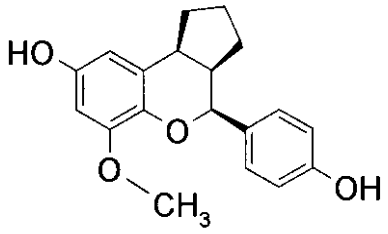
【化２２】



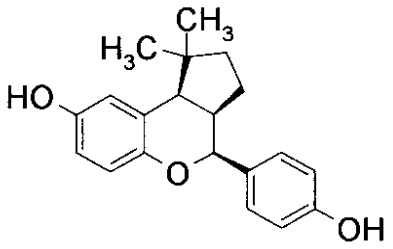
【化２３】



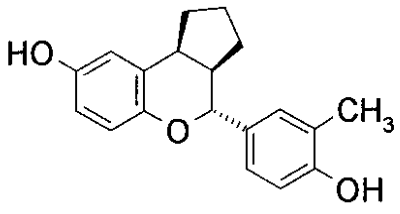
【化２４】



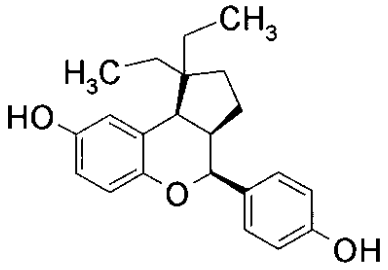
【化２５】



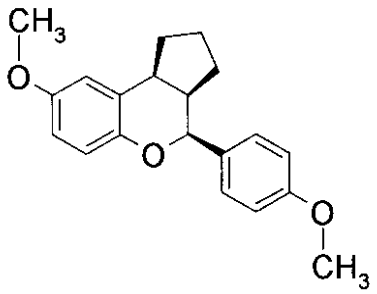
【化２６】



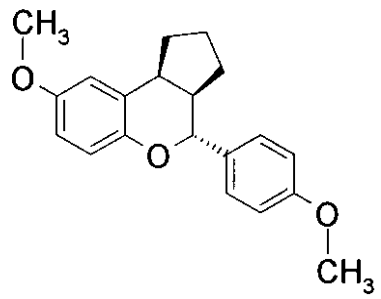
【化２７】



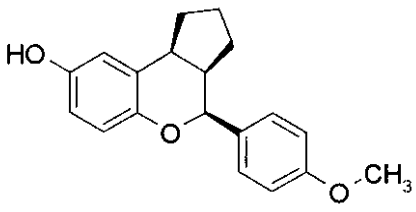
【化２８】



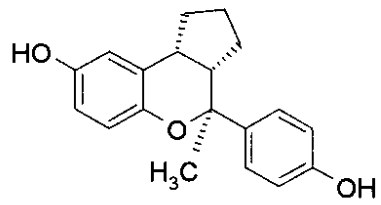
【化２９】



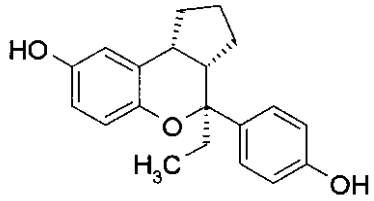
【化３０】



【化３１】

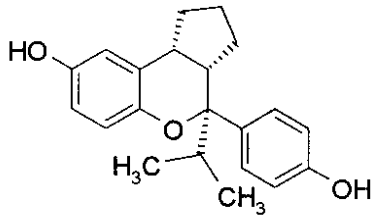


【化３２】



または

【化３３】

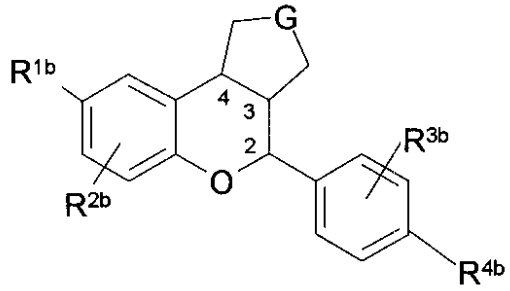


で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩である請求項１に記載の化合物。

【請求項１６】

式(ＩＩＩ)：

【化３４】



(ＩＩＩ)

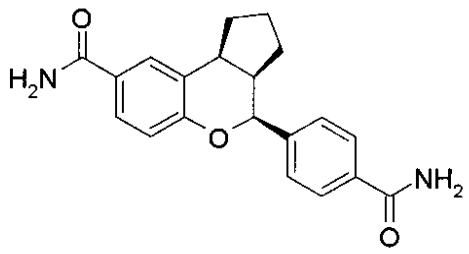
[式中、R^1bは、アミドまたはヒドロキシ；
R^2bは、－HまたはC_1－C_6アルキル；
R^3bは、－HまたはC_1－C_6アルキル；
R^4bは、アミドまたはヒドロキシ；および
Gは、－CH_2－、－CH_2CH_2－または－$CH_2CH_2CH_2$－である]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

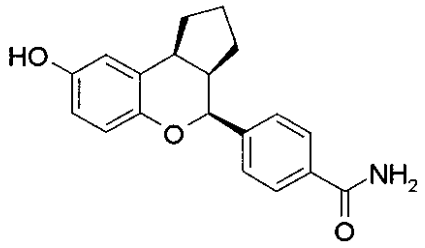
【請求項１７】

化合物が、式：

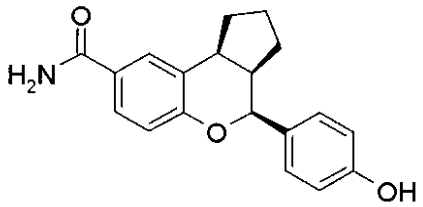
【化３５】



【化３６】



または
【化３７】



で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩である請求項１６に記載の化合物。
【請求項１８】
a)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－ヒドロキシ－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
b)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－トリフルオロメチル－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
c)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－メチル－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
d)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－フルオロ－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
e)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－5－ヒドロキシ－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
f)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－7－ヒドロキシ－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
g)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－ヒドロキシ－8－メチル－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
h)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－ヒドロキシ－シクロヘプチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
i)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－ヒドロキシ－8－メトキシ－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
j)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－ヒドロキシ－11,11－ジメチル－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
k)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－ヒドロキシ－11,11－ジエチル－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
l)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－メトキシ－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
m)(＋)－2－(4－ヒドロキシ－3－メチルフェニル)－6－ヒドロキシ－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
n)(＋)－2－(2－メチル－4－ヒドロキシフェニル)－6－ヒドロキシ－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
o)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；

p)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－ヒドロキシ－7－メチル－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
q)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－ヒドロキシ－シクロヘキシル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
r)(＋)－2－(4－メトキシフェニル)－6－メトキシ－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
s)(＋)－2－(4－アミノカルボニルフェニル)－6－アミノカルボニル－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
t)(＋)－2－(4－アミノカルボニルフェニル)－6－ヒドロキシ－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
u)(＋)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－アミノカルボニル－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
v)(＋)－2－(4－メトキシフェニル)－6－ヒドロキシ－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
w)(＋)－2－メチル－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－ヒドロキシ－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
x)(＋)－2－エチル－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－ヒドロキシ－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；および
y)(＋)－2－(1－メチルエチル)－2－(4－ヒドロキシフェニル)－6－ヒドロキシ－シクロペンチル[c]3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
から選ばれる化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項１９】

請求項１～１８のいずれかに記載の化合物および医薬的に許容しうる担体を含む医薬組成物。

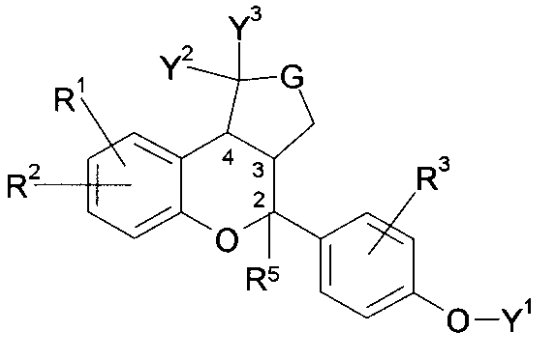
【請求項２０】

前立腺ガン、前立腺肥大症またはエストロゲン受容体β媒介性疾患の治療のための医薬の製造における請求項１～１８のいずれかに記載の化合物の使用。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００６】

本発明は、式(Ｉ)：

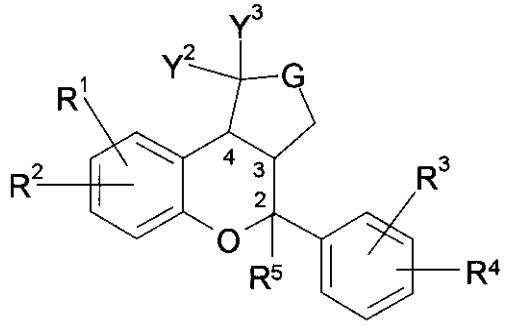
【化１】



(I)

もしくは式(Ｉ’)：

【化２】



（Ｉ’）

［式中、R^1、R^2、R^3およびR^4はそれぞれ独立して、－Ｈ、C_1－C_6アルキル、－ＯＨ、C_1－C_6アルコキシ、ハロ、アミドまたは－CF_3；
R^5は、水素またはC_1－C_6アルキル；
Y^1、Y^2およびY^3はそれぞれ独立して、－ＨまたはC_1－C_6アルキル；および
Ｇは、－CH_2－、－CH_2－CH_2－または－CH_2－CH_2－CH_2－である］
で示される新規なベンゾピラン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩に関する。

【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００９】
本明細書で用いる場合：
ａ）用語「アミド」は、アミノカルボニル(－C(O)NH_2)基を意味する；
ｂ）用語「halo」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する；
ｂ）用語「C_1－C_6アルキル」は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの1～6個の炭素原子を含む分枝鎖または直鎖アルキル基を意味する；
ｃ）用語「C_1－C_6アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、sec－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペントキシ、ヘキキシなどの1～6個の炭素原子を含む分枝鎖または直鎖アルコキシ基を意味する；
ｄ）記号表示
【化３】
“ ”

は、立体化学が指定されない結合を意味する；
ｅ）記号表示
【化４】
“ ”

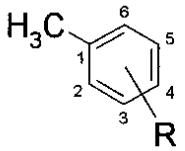
は、ページ平面から上向きに突き出す結合を意味する；
ｆ）記号表示
【化５】
“ ”

は、ページ平面から下向きに突き出す結合を意味する；

g）製造例および実施例で用いる場合、以下の通り用語を定義する；「ng」は、ナノグラムを意味する；「μg」は、マイクログラムを意味する；「mg」は、ミリグラムを意味する；「g」は、グラムを意味する；「kg」は、キログラムを意味する；「nmole」は、ナノモルを意味する；「mmol」は、ミリモルを意味する；「mol」は、モルを意味する；「μL」は、マイクロリットルを意味する；「mL」は、ミリリットルを意味する；「L」は、リットルを意味する；「Rf「は、保持因子を意味する；「℃」は、摂氏温度を意味する；「bp」は、沸点を意味する；「mmHg」は、ミリメートルで表す水銀の圧力を意味する；「mp」は、融点を意味する；「dec」は、分解を意味する；「［α］$^{20}_{D}$」は、1デシメートルのセル中、20℃におけるナトリウムのD線の特異的回旋を意味する；「c」は、g/mLで表す濃度を意味する；「nM」は、ナノモルを意味する；「μM」は、マイクロモルを意味する；「mM」は、ミリモルを意味する；「M」は、モルを意味する；「Ki」は、阻害定数を意味する；「Kd」は、解離定数；「psi」は、平方インチ当たりのポンドを意味する；「rpm」は、1分当たりの回転数を意味する；「HPLC」は、高性能液体クロマトグラフィーを意味する；「HRMS」は、高分解能質量スペクトルを意味する；「THF」は、テトラヒドロフランを意味する；「食塩水」は、塩化ナトリウムの飽和水溶液を意味する；「L.O.D.」は、乾燥減量を意味する；「μCi」は、マイクロキュリーを意味する；「i.p.」は、腹腔内を意味する；「i.v.」は、静脈内を意味する；および「DPM」は、1分間当たりの崩壊を意味する；

h）記号表示

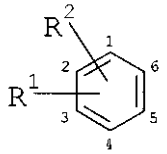
【化６】



によって、メチルが１位に結合し、Rで示される置換基（1つまたは複数）が2、3、4、5または6位のいずれかに結合することが理解される。

i）記号表示

【化７】

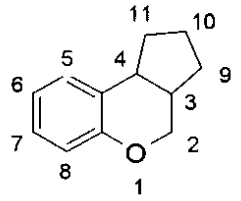


は、フェニルまたは置換フェニルを意味し、いずれかの置換基が、1、2、3、4、5または6位のいずれか１つに結合しうることを意味する。置換基の１つが１位に結合する場合、Rで示される他の置換基は、2、3、4、5または6位のいずれかに結合することができ、置換基の１つが2位に結合する場合、Rで示される他の置換基は、1、3、4、5または6位のいずれかに結合することができ、置換基の１つが3位に結合する場合、Rで示される他の置換基は、1、2、4、5または6位のいずれかに結合することができ、置換基の１つが4位に結合する場合、Rで示される他の置換基は、1、2、3、5または6位のいずれかに結合することができ、置換基の１つが5位に結合する場合、Rで示される他の置換基は、1、2、3、4または6位のいずれかに結合することができ、そして置換基の１つが6位に結合する場合、Rで示される他の置換基は、1、2、3、4または5位のいずれかに結合することができることがさらに理解される；

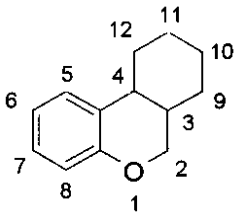
j）式(Ｉ)および式(Ｉ’)の三環式環系の番号付けおよび命名は、以下の通りである：

Gが－CH_2－である場合、

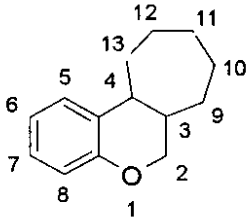
【化８】



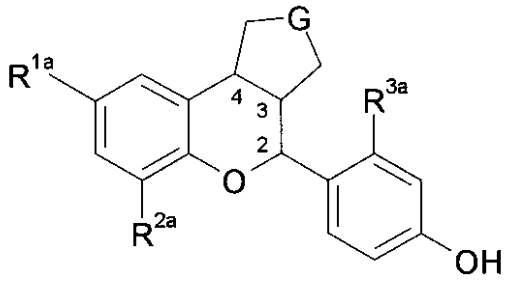
シクロペンチル［c］3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン
Gが－CH_2－CH_2－である場合、
【化９】



シクロヘキシル［c］3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン
Gが－CH_2－CH_2－CH_2－である場合、
【化１０】



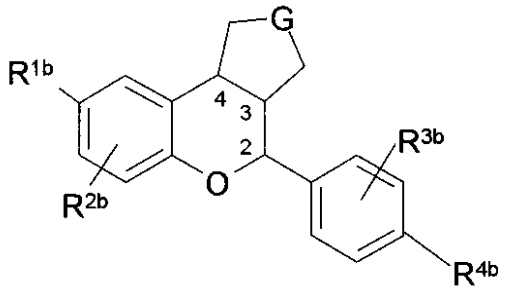
シクロヘプチル［c］3,4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン；
k）用語「エナンチオマー過剰率」または「ee」は、１つのエナンチオマーE1が２つのエナンチオマーE1＋E2の混合物中で過剰であることによるパーセント［(E1－E2)÷(E1＋E2)］ｘ100＝eeを意味する。
【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１７】
本発明のもう一つの態様は、式(ＩＩ)：
【化１３】



（ＩＩ）

［式中、R^1aは、－Ｈ、－ＯＨまたは－Ｆ；
R^2aは、－Ｈ、－CH_3または－OCH_3；
R^3aは、－Ｈまたは－CH_3；
Ｇは、－CH_2－、－CH_2－CH_2－または－CH_2－CH_2－CH_2－である］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩である。

【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１８】
本発明のもう一つの態様は、式（ＩＩＩ）：
【化１４】

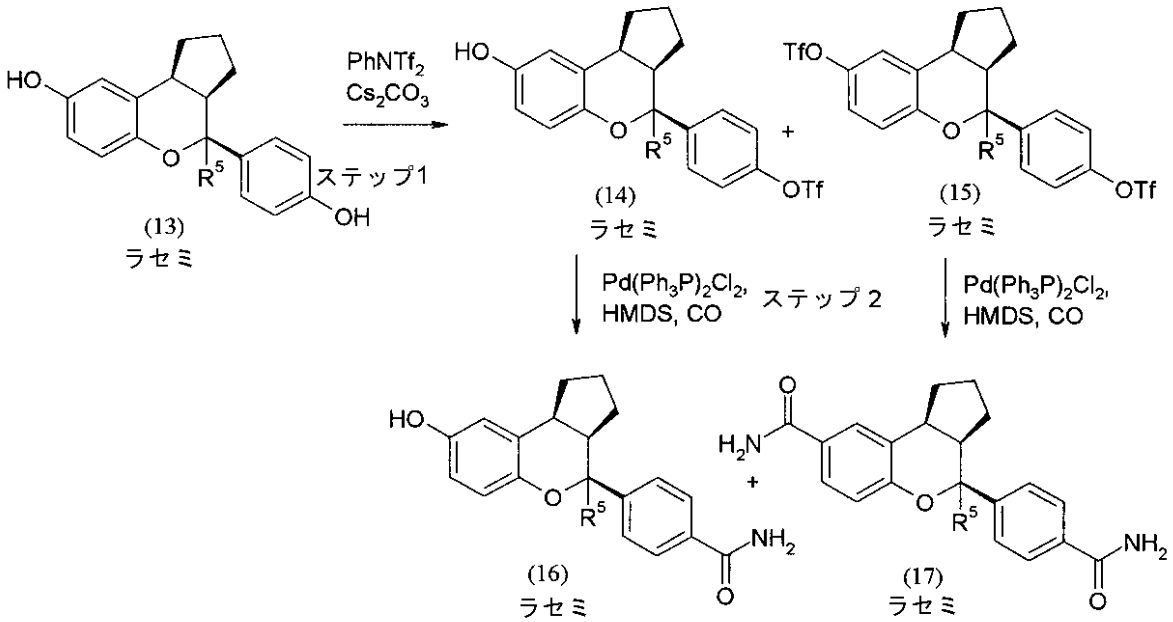


（ＩＩＩ）

［式中、R^1bは、アミドまたはヒドロキシ；
R^2bは、－ＨまたはC_1－C_6アルキル；
R^3bは、－ＨまたはC_1－C_6アルキル；
R^4bは、アミドまたはヒドロキシ；および
Ｇは、－CH_2－、－CH_2CH_2－または－$CH_2CH_2CH_2$－である］
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩である。

【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３３】
さらに、反応工程式Ｅにしたがって、式(16)および(17)で示す式（Ｉ’）のアミドを合成することができる。他に特記しない限り、すべての置換基は、先に定義したものである。
反応工程式Ｅ

【化２３】


HO
R5
OH
(13)
ラセミ
PhNTf2
Cs2CO3
ステップ1
HO
TfO
R5
OTf
(14)
ラセミ
(15)
ラセミ
Pd(Ph3P)2Cl2,
HMDS, CO
ステップ２
Pd(Ph3P)2Cl2,
HMDS, CO
H2N
NH2
O
(16)
ラセミ
(17)
ラセミ