

【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 9 月 28 日 (2006.9.28)

【公表番号】 特表 2002-522425 (P2002-522425A)
 【公表日】 平成 14 年 7 月 23 日 (2002.7.23)
 【出願番号】 特願 2000-563634 (P2000-563634)
 【国際特許分類】

C 0 7 D 261/08 (2006.01)
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)
A 6 1 P 5/30 (2006.01)
A 6 1 P 19/10 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 D 261/18 (2006.01)
C 0 7 D 261/20 (2006.01)
C 0 7 D 409/04 (2006.01)
C 0 7 D 413/12 (2006.01)
C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/423 (2006.01)
 A 6 1 K 31/424 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 261/08
 A 6 1 K 31/4745
 A 6 1 P 5/30
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 261/18
 C 0 7 D 261/20
 C 0 7 D 409/04
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 498/04 1 0 5
 A 6 1 K 31/42
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/423
 A 6 1 K 31/424
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/454

【手続補正書】

【提出日】 平成 18 年 8 月 1 日 (2006.8.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 明細書

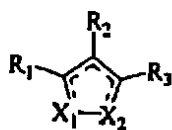
【補正対象項目名】 特許請求の範囲

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 以下の式を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって：
【化 1】



ここで、

X₁およびX₂は、X₁およびX₂のうち的一方が窒素である場合、X₁およびX₂のうち他方が酸素であり、それによってイソオキサゾール環構造を形成するように、窒素および酸素からなる群から独立して選択され；

R₁は、4-ヒドロキシ基で置換されたフェニルであって、該フェニルは、必要に応じて、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキルオキシ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、(シクロ低級アルキル)オキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(ヘテロシクロ低級アルキル)オキシカルボニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルチオ、アリールチオ、低級アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロ低級アルキル)カルボニルオキシ、アルキルスルホニルアミノ、(ヘテロシクロ低級アルキル)カルボニルオキシ、アミノカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、およびヘテロアラルキルアミノカルボニルから選択される基でさらに置換され；

R₃は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、(モノアリール)アルキル、ヘテロアラルキル、(シクロアルキル)アルキル、および(シクロヘテロアルキル)アルキルであり、これらは、非置換であるかまたはヒドロキシ、ニトロ、アミノ、イミノ、シアノ、ハロ、チオ、チオアミド、アミジノ、オキソ、オキシアミジノ、メトキシアミジノ、イミジノ、グアニジノ、スルホンアミド、カルボキシ、ホルミル、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、低級アルコキシアルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、アルキルチオ、アミノアルキル、シアノアルキルから選択される基で置換され、ここで、これらの置換基は、カルボキシル、ハロ、ニトロ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、-SR、チオアミド、-SO₃H、-SO₂Rまたはシクロアルキルでさらに置換され得、ここで、Rが水素、ヒドロキシル、または低級アルキルであり；

R₂は、以下からなる群から選択される：ハロ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、カルボキシル、ホルミル、置換アリール、ならびに置換または非置換の、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルケニル、低級アルキル、低級アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロヘテロアルキルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、ヘテロアラルキルカルボニルオキシ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニル、低級アルキルアミ

ノカルボニル、アリアルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリアルアミノカルボニル、ヘテロアラルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、(シクロアルキル)アルキルアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルアミノカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルアミノカルボニル、低級アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、ヘテロアリアルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロヘテロアルキルカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノ、アリアルアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロアリアルアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、ヘテロアリアルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、シクロヘテロアルキルスルホニル、アラルキルスルホニル、ヘテロアラルキルスルホニル、(シクロアルキル)アルキルスルホニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、アリアルスルフィニル、ヘテロアリアルスルフィニル、シクロアルキルスルフィニル、シクロヘテロアルキルスルフィニル、アラルキルスルフィニル、ヘテロアラルキルスルフィニル、(シクロアルキル)アルキルスルフィニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルスルフィニル、低級アルキルオキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロヘテロアルキルオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、(シクロアルキル)アルキルオキシ、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシ、低級アルキルチオ、アリアルチオ、ヘテロアリアルチオ、シクロアルキルチオ、シクロヘテロアルキルチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、(シクロアルキル)アルキルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルチオ、低級アルキルチオカルボニル、アリアルチオカルボニル、ヘテロアリアルチオカルボニル、シクロアルキルチオカルボニル、シクロヘテロアルキルチオカルボニル、アラルキルチオカルボニルオキシチオカルボニル、ヘテロアラルキルチオカルボニル、(シクロアルキル)アルキルチオカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルチオカルボニル、ヘテロアリアルカルボニルチオ、シクロアルキルカルボニルチオ、シクロヘテロアルキルカルボニルチオ、アラルキルカルボニルチオオキシカルボニルチオ、ヘテロアラルキルカルボニルチオ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルチオ、(シクロヘテロアルキル)アルキルカルボニルチオ、低級アルキルオキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、ヘテロアリアルオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル、(シクロアルキル)アルキルオキシカルボニル、(シクロヘテロアルキル)アルキルオキシカルボニル、イミノ低級アルキル、イミノシクロアルキル、イミノシクロヘテロアルキル、イミノアラルキル、イミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)イミノアルキル、(シクロヘテロアルキル)イミノアルキル、(シクロイミノアルキル)アルキル、(シクロイミノヘテロアルキル)アルキル、オキシイミノ低級アルキル、オキシイミノシクロアルキル、オキシイミノシクロヘテロアルキル、オキシイミノアラルキル、オキシイミノヘテロアラルキル、(シクロアルキル)オキシイミノアルキル、(シクロオキシイミノアルキル)アルキル、(シクロオキシイミノヘテロアルキル)アルキル、および(シクロヘテロアルキル)オキシイミノアルキル、ここで、該基が置換される場合、該置換基は、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、イミノ、シアノ、ハロ、チオ、チオアミド、アミジノ、オキソ、オキサミジノ、メトキサミジノ、イミジノ、グアニジノ、スルホンアミド、カルボキシル、ホルミル、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、低級アルコキシアルキル、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアリアルカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、アルキルチオ、アミノアルキル、シアノアルキルから選択され、ここで、これらの置換基は、カルボキシル、ハロ、ニトロ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、 $-SR$ 、チオアミド、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R$ またはシクロアルキルでさらに置換され得、ここで、Rが水素、ヒドロキシル、または低級アルキルである、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】 請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、 R_2 が、以下からなる群から選択される、化合物：必要に応じて置換された、低級アルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロヘテロアルキルオキシ、アラールキルオキシ、ヘテロアラールキルオキシ、（シクロアルキル）アルキルオキシ、および（シクロヘテロアルキル）アルキルオキシ、低級アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、シクロアルキルチオ、シクロヘテロアルキルチオ、アラールキルチオ、ヘテロアラールキルチオ、（シクロアルキル）アルキルチオ、（シクロヘテロアルキル）アルキルチオ、アラールキル、ハロ低級アルキルスルホニル低級アルキルオキシフェニル、ジ低級アルキルアミノ低級アルキルオキシフェニル、（シクロアミノ低級アルキル）低級アルキルオキシフェニル、および（ヘテロシクロアルキル）低級アルキルオキシフェニル、フェニルカルボニル、（ヘテロシクロアルキル）低級アルキルオキシフェニルカルボニル、ヒドロキシフェニルカルボニル、ハロフェニルカルボニル、フェニル低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、フェニル低級アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシフェニル低級アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、低級アルキルフェニルカルボニル、ハロ低級アルキルスルホニル低級アルキルオキシフェニルカルボニル、およびニトロフェニルカルボニル。

【請求項 3】 請求項 1 または 2 に記載の化合物であって、 R_1 が、4-ヒドロキシフェニル、2-メチル-4-ヒドロキシフェニル、2-アミノカルボニル-4-ヒドロキシフェニル、3-アミノカルボニル-4-ヒドロキシフェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル、3-n-ヘキシル-4-ヒドロキシフェニル、3-エチル-4-ヒドロキシフェニル、2-メチルスルフィニル-4-ヒドロキシフェニル、2-エチル-4-ヒドロキシフェニル、2-カルボキシ-4-ヒドロキシフェニル、3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル、2-ヨード-4-ヒドロキシフェニルおよび 2-n-ブチル-4-ヒドロキシフェニルから選択される、化合物。

【請求項 4】 請求項 1 または 2 に記載の化合物であって、 R_1 が、4-ヒドロキシフェニルである、化合物。

【請求項 5】 請求項 1 に記載の化合物であって、 R_3 が、必要に応じて置換されたシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、（シクロアルキル）アルキルまたは（シクロヘテロアルキル）アルキルである、化合物。

【請求項 6】 請求項 1 に記載の化合物であって、 R_3 が、必要に応じて置換された、アリール、ヘテロアリール、アラールキルまたはヘテロアラールキルである、化合物。

【請求項 7】 請求項 5 に記載の化合物であって、 R_3 が、必要に応じて置換されたヘテロアリールまたはヘテロアラールキルである、化合物。

【請求項 8】 請求項 5 に記載の化合物であって、 R_3 が、必要に応じて置換されたアリールまたはアラールキルである、化合物。

【請求項 9】 請求項 5 に記載の化合物であって、 R_3 が、少なくとも 1 つのヒドロキシル基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、チオ基、アルキルチオ基またはアリールチオ基で置換されている、化合物。

【請求項 10】 請求項 9 に記載の化合物であって、 R_3 が、フェニル、フェニルオキシ低級アルキルまたはフェニル低級アルキルである、化合物。

【請求項 11】 請求項 10 に記載の化合物であって、 R_3 が、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキルオキシ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、（シクロ低級アルキル）オキシカルボニル、アラールキルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアラールキルオキシカルボニル、（ヘテロシクロ低級アルキル）オキシカルボニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルチオ、アリールチオ、低級アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アラールキルカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、ヘテロアラールキルカルボニルオキシ、（シクロ低級アルキル）カルボニルオキシ、アルキルスルホニルアミノ、（ヘテロシクロ低級アルキル）カルボニルオキシ、アミノカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル

ル、アリアルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヘテロアリアルアミノカルボニル、およびヘテロアラルキルアミノカルボニルからなる群から選択される置換基でさらに置換されている、化合物。

【請求項 1 2】 請求項 1 1 に記載の化合物であって、 R_3 が、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキルオキシ、カルボキシ、低級アルキルチオ、アミノカルボニル、および低級アルキルスルフィニルからなる群から選択される置換基でさらに置換されている、化合物。

【請求項 1 3】 請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物であって、 R_2 が、必要に応じて置換されたハロ低級アルキルスルホニル低級アルキルオキシフェニル、ジ低級アルキルアミノ低級アルキルオキシフェニル、（シクロアミノ低級アルキル）低級アルキルオキシフェニル、および（ヘテロシクロアルキル）低級アルキルオキシフェニルからなる群より選択される、化合物。

【請求項 1 4】 請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物であって、 R_2 が、必要に応じて置換された、フェニルカルボニル、（ヘテロシクロアルキル）低級アルキルオキシフェニルカルボニル、ヒドロキシフェニルカルボニル、ハロフェニルカルボニル、フェニル低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、フェニル低級アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシフェニル低級アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、低級アルキルフェニルカルボニル、ハロ低級アルキルスルホニル低級アルキルオキシフェニルカルボニル、およびニトロフェニルカルボニルからなる群より選択される、化合物。

【請求項 1 5】 請求項 1 3 または 1 4 に記載の化合物であって、 R_2 が、（ヘテロシクロアルキル）低級アルキルオキシフェニルまたは（ヘテロシクロアルキル）低級アルキルオキシフェニルカルボニルである、化合物。

【請求項 1 6】 請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物が、4-〔3-（4-ヒドロキシフェニル）-5-フェニルイソオキサゾール-4-イル〕フェノール；4-〔5-（4-ヒドロキシフェニル）-4-（フェニルチオメチル）イソオキサゾール-3-イル〕フェノール；3, 5-ビス（4-ヒドロキシフェニル）イソオキサゾール-4-イル 4-（2-ピペリジルエトキシ）フェニルケトン；5-（4-ヒドロキシフェニル）-3-（4-メトキシフェニル）イソオキサゾール-4-イル 4-（2-ピペリジルエトキシ）フェニルケトン；4-（5-（4-ヒドロキシフェニル）-4-〔4-（2-ピペリジルエトキシ）フェニル〕メチル〕イソオキサゾール-3-イル）フェノール；〔3, 5-ビス（4-ヒドロキシフェニル）イソオキサゾール-4-イル〕-N-〔3-（2-オキソピロリジニル）プロピル〕カルボキサミド；〔3, 5-ビス（4-ヒドロキシフェニル）イソオキサゾール-4-イル〕-N-シクロブチルカルボキサミド；3-ブromo-4-〔4-エチル-3-（4-ヒドロキシフェニル）イソオキサゾール-5-イル〕フェノール；3, 5-ビス（4-ヒドロキシフェニル）イソオキサゾール-4-イル 4-メトキシフェニルケトン；または3-（4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）-5-（4-ヒドロキシフェニル）イソオキサゾール-4-イル 4-（2-ピペリジルエトキシ）フェニルケトンである、化合物。

【請求項 1 7】 哺乳動物におけるエストロゲンレセプター媒介障害の処置に使用するための組成物であって、該組成物は、薬学的に有効なキャリア中に治療的有效量の請求項 1 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 1 8】 請求項 1 7 に記載の組成物であって、ここで、前記障害が、骨粗しょう症、エストロゲン依存性癌、アルツハイマー病、およびエストロゲン依存性の疾患からなる群から選択される、組成物。

【請求項 1 9】 哺乳動物におけるエストロゲンレセプター媒介障害を予防するための組成物であって、薬学的に有効なキャリア中に予防的有效量の請求項 1 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 2 0】 請求項 1 9 に記載の組成物であって、ここで、前記障害が、骨粗しょう症、エストロゲン依存性癌、アルツハイマー病、およびエストロゲン依存性の疾患か

らなる群から選択される、組成物。

【請求項 2 1】 エストロゲンレセプターの生物学的活性をインビトロで調節するための方法であって、該方法は、該エストロゲンレセプターを請求項 1 に記載の化合物に曝し、これによって該エストロゲンレセプターの関連するエストロゲンレセプター要素への結合を調節する工程を包含する、方法。

【請求項 2 2】 請求項 2 1 に記載の方法であって、ここで、前記エストロゲンレセプターが α アイソフォームである、方法。

【請求項 2 3】 請求項 2 2 に記載の方法であって、ここで、前記エストロゲンレセプターが β アイソフォームである、方法。