

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5230451号
(P5230451)

(45) 発行日 平成25年7月10日 (2013. 7. 10)

(24) 登録日 平成25年3月29日 (2013. 3. 29)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 J 73/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/58 (2006. 01)

A 6 1 P 5/24 (2006. 01)

A 6 1 P 15/08 (2006. 01)

A 6 1 P 15/18 (2006. 01)

C 0 7 J 73/00 C S P

A 6 1 K 31/58

A 6 1 P 5/24

A 6 1 P 15/08

A 6 1 P 15/18

請求項の数 19 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-555507 (P2008-555507)
 (86) (22) 出願日 平成19年2月16日 (2007. 2. 16)
 (65) 公表番号 特表2009-527492 (P2009-527492A)
 (43) 公表日 平成21年7月30日 (2009. 7. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/062280
 (87) 国際公開番号 W02007/098384
 (87) 国際公開日 平成19年8月30日 (2007. 8. 30)
 審査請求日 平成22年1月8日 (2010. 1. 8)
 (31) 優先権主張番号 60/774, 348
 (32) 優先日 平成18年2月17日 (2006. 2. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390033008
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
 ローゼ・フエンノートシャツプ
 JANSSEN PHARMACEUTI
 CA NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビーエルセ・ト
 ウルンホウトセベーク30
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 チエン, ニンギ
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州1942
 6カレツジビル・マイヌートマンドライブ
 341

最終頁に続く

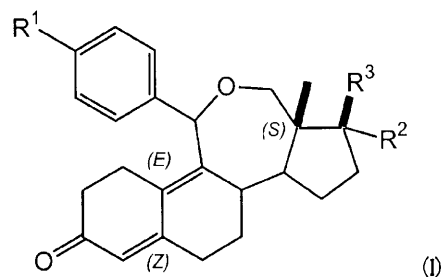
(54) 【発明の名称】 プロゲステロン受容体モジュレーターとして有用な四環式ステロイド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化1】



〔式中、

R^1 は、 $-NR^A R^B$, $-OR^A$, $-SR^A$ および $-SO_2-R^A$ から成る群より選択され；かつ R^A および R^B は、各々独立して、水素および C_{1-4} アルキルから成る群より選択され；

R^2 は、 C_{1-4} アルキル, $-C_{1-4}$ アルキル-OH, ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル, C_{2-4} アルケニル, $-C_{2-4}$ アルケニル-OH, $-C_{2-4}$ アルケニル- CF_3 , C_{2-4} アルキニル, $-C_{2-4}$ アルキニル- CF_3 , $-C_{2-4}$ アルキニル-フェニル, $-C(O)-C_{2-4}$ アルキル, $-C(O)-C_{2-4}$ アルケニルおよび $-C(O)-$ フェニルから成る群より選択され；か

つ前記フェニルは、場合によりハロゲン， C_{1-4} アルキル，フッ素置換 C_{1-4} アルキル， C_{1-4} アルコキシ，フッ素置換 C_{1-4} アルコキシ，シアノ，ニトロ，アミノ， C_{1-4} アルキルアミノおよびジ（ C_{1-4} アルキル）アミノから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく；

R^3 は、 $-OH$ であるか；

或いは、 R^2 および R^3 がこれらが結合している炭素原子と一緒になって $C(O)$ または2-（3-メチレン-テトラヒドロフラニル）を形成している]

で表される化合物またはこれの製薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 が $NR^A R^B$ ， $-OR^A$ ， $-SR^A$ および $-SO_2-R^A$ から成る群より選択され；かつ 10
 R^A および R^B が各々独立して水素および C_{1-2} アルキルから成る群より選択され；

R^2 が C_{1-4} アルキル，フッ素置換 C_{1-4} アルキル， $-C_{1-4}$ アルキル- OH ， C_{2-4} アルケニル， $-C_{2-4}$ アルケニル- OH ， $-C_{2-4}$ アルケニル- CF_3 ， C_{2-4} アルキニル， $-C_{2-4}$ アルキニル- CF_3 ， $-C_{2-4}$ アルキニル-フェニル， $-C(O)-C_{2-4}$ アルキルおよび
 $-C(O)-C_{2-4}$ アルケニルから成る群より選択され；かつ前記フェニルが場合によりハロゲン， C_{1-4} アルキル，フッ素置換 C_{1-4} アルキル， C_{1-4} アルコキシおよびフッ素置換 C_{1-4} アルコキシから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく；

R^3 が $-OH$ であるか；

或いは、 R^2 および R^3 がこれらが結合している炭素原子と一緒になって $C(O)$ または2-（3-メチレン-テトラヒドロフラニル）を形成している； 20

請求項1記載の化合物またはこれの製薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R^1 が $NR^A R^B$ ， $-OR^A$ ， $-SR^A$ および $-SO_2-R^A$ から成る群より選択され；かつ
 R^A および R^B が各々独立して C_{1-2} アルキルから選択され； R^2 がフッ素置換 C_{1-3} アルキル， C_{2-4} アルケニル， $-C_{2-4}$ アルケニル- OH ， C_{2-4} アルキニル； $-C_{2-4}$ アルキニル- CF_3 ， $-C_{2-4}$ アルキニル-フェニルおよび $-C(O)-C_{2-4}$ アルケニルから成る群より選択され；かつ前記フェニルが場合によりハロゲン， C_{1-4} アルキルおよびフッ素置換 C_{1-3} アルキルから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく； 30

R^3 が $-OH$ であるか；

或いは、 R^2 および R^3 がこれらが結合している炭素原子と一緒になって $C(O)$ または2-（3-メチレン-テトラヒドロフラニル）を形成している；

請求項2記載の化合物またはこれの製薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R^1 がジメチルアミノ，メトキシ，メチルチオおよびメチルスルホニルから成る群より選択され；

R^2 が $-CF_2-CF_3$ ， $-CH(=CH_2)-CH_3$ ， $-CH_2-CH=CH_2$ ， $-CCH$ ， $-CC-CH_3$ ， $-CC-CF_3$ ， $-CC-$ フェニル， $-CC-(4-トリフルオロメチル-フェニル)$ ， $-CC-(4-tert-ブチル-フェニル)$ ， $-CC-(2-フルオロ-フェニル)$ ， $-CC-(3-フルオロ-フェニル)$ ， $-CC-(4-フルオロ-フェニル)$ ， $-CC-(3,5-ジフルオロ-フェニル)$ ， $-CH(=CH_2)-CH_2-CH_2-OH$ 40
 および $-C(O)-CH=CH_2$ から成る群より選択され；

R^3 が $-OH$ であるか；

或いは、 R^2 および R^3 がこれらが結合している炭素原子と一緒になって $C(O)$ または2-（3-メチレン-テトラヒドロフラニル）を形成している；

請求項3記載の化合物またはこれの製薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R^1 がジメチルアミノ，メトキシおよびメチルチオから成る群より選択され；

R^2 が $-CF_2-CF_3$ ， $-CH(=CH_2)-CH_3$ ， $-CCH$ および $-CC-CH_3$ から成 50

る群より選択され；

R^3 が $-OH$ である；

請求項4記載の化合物またはこれの製薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R^1 がジメチルアミノ、メトキシおよびメチルチオから成る群より選択され；

R^2 が $-CF_2-CF_3$ 、 $-CH(=CH_2)-CH_3$ 、 $-CCH_3$ 、 $-CC-フェニル$ 、 $-CC-(2-フルオロフェニル)$ 、 $-CC-(4-フルオロフェニル)$ および $-CC-(4-トリフルオロメチルフェニル)$ から成る群より選択され；

R^3 が $-OH$ であるか；

或いは、 R^2 および R^3 がこれらが結合している炭素原子と一緒になって2-(3-メチレン-テトラヒドロフラン-2-イル)を形成している；

請求項4記載の化合物またはこれの製薬学的に許容される塩。

【請求項7】

製薬学的に許容される担体および請求項1記載の化合物を含有して成る製薬学的組成物。

【請求項8】

請求項1記載の化合物と製薬学的に許容される担体を混合することで作られた製薬学的組成物。

【請求項9】

請求項1記載の化合物と製薬学的に許容される担体を混合することを含んで成る製薬学的組成物製造方法。

【請求項10】

請求項1記載の化合物を治療的に有効な量で含んで成る、プロゲステロンまたはグルココルチコイド受容体が媒介する障害を治療するための製薬学的組成物。

【請求項11】

請求項1記載の化合物を治療的に有効な量で含んで成る、避妊のための製薬学的組成物。

【請求項12】

前記プロゲステロン受容体が媒介する障害が続発性無月経；機能不全性出血；子宮平滑筋腫；子宮内膜症；多嚢胞性卵巣症候群；子宮内膜癌，卵巣癌，乳癌，結腸癌，前立腺癌，卵巣腺癌，乳腺癌，結腸腺癌，前立腺腺癌および周期的月経出血の副作用から成る群より選択される請求項10記載の組成物。

【請求項13】

前記グルココルチコイド受容体が媒介する障害が2型糖尿病である請求項10記載の組成物。

【請求項14】

請求項7記載の組成物を治療的に有効な量で含んで成る、プロゲステロンまたはグルココルチコイド受容体が媒介する障害を治療するための製薬学的組成物。

【請求項15】

(a) 続発性無月経；(b) 機能不全性出血；(c) 子宮平滑筋腫；(d) 子宮内膜症；(e) 多嚢胞性卵巣症候群；(f) 子宮内膜癌，(g) 卵巣癌，(h) 乳癌，(i) 結腸癌，(j) 前立腺癌，(k) 卵巣腺癌，(l) 乳腺癌，(m) 結腸腺癌，(n) 前立腺腺癌，(o) 周期的月経出血の副作用，(p) 2型糖尿病の治療のための、または(t) 避妊のための、薬剤を製造するための請求項1記載の化合物の使用。

【請求項16】

式(I I)

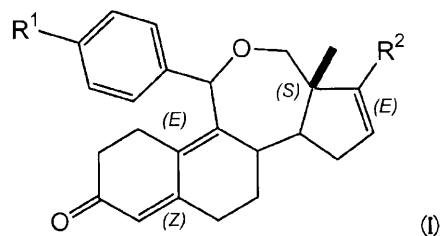
10

20

30

40

【化 2】



[式中、

R^1 は、 $-NR^A R^B$ 、 $-O-R^A$ 、 $-S-R^A$ および $-SO_2-R^A$ から成る群より選択され；かつ R^A および R^B は、各々独立して、水素および C_{1-4} アルキルから成る群より選択され；

R^2 は、 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-OH、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 $-C_{2-4}$ アルケニル-OH、 $-C_{2-4}$ アルケニル- CF_3 、 C_{2-4} アルキニル、 $-C_{2-4}$ アルキニル- CF_3 、 $-C_{2-4}$ アルキニル-フェニル、 $-C(O)-C_{2-4}$ アルキル、 $-C(O)-C_{2-4}$ アルケニルおよび $-C(O)-$ フェニルから成る群より選択され；かつ前記フェニルは、場合によりハロゲン、 C_{1-4} アルキル、フッ素置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フッ素置換 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノおよびジ(C_{1-4} アルキル)アミノから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよい]

で表される化合物またはこれの製薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

R^1 が $-SR^A$ および $-SO_2-R^A$ から成る群より選択され；かつ R^A および R^B が各々独立して水素および C_{1-2} アルキルから成る群より選択され；

R^2 が C_{1-4} アルキル、フッ素置換 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-OH、 C_{2-4} アルケニル、 $-C_{2-4}$ アルケニル-OH、 $-C_{2-4}$ アルケニル- CF_3 、 C_{2-4} アルキニル、 $-C_{2-4}$ アルキニル- CF_3 、 $-C_{2-4}$ アルキニル-フェニル、 $-C(O)-C_{2-4}$ アルキルおよび $-C(O)-C_{2-4}$ アルケニルから成る群より選択され；かつ前記フェニルが場合によりハロゲン、 C_{1-4} アルキル、フッ素置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよびフッ素置換 C_{1-4} アルコキシから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよい；

請求項 16 記載の化合物またはこれの製薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

R^1 が $-SR^A$ から成る群より選択され；かつ R^A が C_{1-3} アルキルから選択され； R^2 が $-CC-$ フェニルから成る群より選択され；かつ前記フェニルが場合によりハロゲン、 C_{1-4} アルキルおよびフッ素置換 C_{1-3} アルキルから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよい；

請求項 17 記載の化合物またはこれの製薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

式 (I I a)

10

20

30

40

(IIa)

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

【 0 0 0 2 】

【 0 0 0 3 】

【 0 0 0 4 】

【 0 0 0 5 】

ある種の受容体のステロイド系リガンドはしばしば他のステロイド系受容体と交差反応を起こすことが分かっている。一例として、いろいろな黄体ホルモン薬はまたグルココル

チコイド受容体とも結合する。非ステロイド系黄体ホルモン薬は分子的にステロイドとは同じでなく、従って、また、物理化学的特性、薬物動態（PK）パラメーター、組織分布（例えばCNSに対して末梢）の点でも異なると予測することができ、より重要な点は、非ステロイド系黄体ホルモン薬は他のステロイド受容体との交差反応を示さないか或は示す度合いが低い可能性がある点である。従って、非ステロイド系黄体ホルモン薬は近い将来に生殖薬理学で主要な役割を果たす薬として出現する可能性がある。

【0006】

プロゲステロン受容体は2種類のアイソフォーム、即ち全長プロゲステロン受容体アイソフォーム（PR-B）およびより短い対応物（PR-A）として存在することが分かった。最近、プロゲステロン受容体ノックアウトマウス（PRKO, A型およびB型両方の受容体が欠如している）を用いた広範な研究が実施されており、前記マウスは、特にPR-Aアイソフォーム（PRAKO）およびPR-Bアイソフォーム（PRBKO）がノックアウトされている。PRKO, PRAKOおよびPRBKOに関して、メスマウスにおける生殖能力、排卵、子宮受容力、子宮増殖、乳腺増殖、性的受容力、オスマウスにおける性的活動およびオスマウスにおける幼児殺害傾向の点で異なる表現型が生理学的研究で見つけ出された。それが見つけ出されたことで合成化学者は選択的プロゲステロン受容体モジュレーター（SPRM）ばかりでなくまたPR-AまたはPR-Bの選択的プロゲステロン受容体モジュレーターを構築する見識を得ることができた。

【0007】

プロゲステロンは性と生殖に関する健康および機能で重要な役割を果たす。それが例えば子宮、乳、頸部および視床下部一下垂体単位などに対して示す影響は十分に確立されている。プロゲステロンばかりでなくプロゲステロン拮抗薬の作用をプロゲステロン受容体（PR）が媒介する。標的細胞において、プロゲステロンはPRをDNAと結合しない形態からDNAと結合する形態に変化させることに関連したPRの認識を劇的に変化させる。そのような変換に伴って関連した熱ショック蛋白質の損失および二量化が起こる。次に、その活性化したPR二量体がプロゲステロン反応性遺伝子のプロモーター領域内の特定DNA配列と結合する。その作動薬と結合したPRが活性化補助因子（これは前記受容体と一般的転写機構の間を橋渡しする因子として働く）と結合することで転写を活性化すると考えている。それに続いて転写速度が速くなることで、細胞および組織のレベルで作動効果がもたらされる。そのようなプロゲステロン受容体リガンドは純粋な拮抗薬から混合型作動薬／拮抗薬に至る範囲の活性スペクトルを示す。

【0008】

プロゲステロン受容体と結合し、プロゲステロン受容体が示す影響に対して拮抗作用を及ぼしかつプロゲステロンが示す影響にも拮抗作用を及ぼす化合物が見つけ出されたことが1982年に発表された。エストロゲンおよび特定の酵素阻害剤の如き化合物は内因性プロゲステロンが示す生理学的影響を防止する能力を有するが、用語“抗黄体ホルモン”はプロゲステロン受容体と結合する化合物に限定される。抗黄体ホルモンが示す影響に関連した数多くの医学的状態が非特許文献1の報告書に数多く要約されている。プロゲステロンが生殖で極めて重要な役割を果たすことを考慮すると、抗黄体ホルモンが避妊、月経誘発および医学的妊娠停止を包含する生殖制御である役割を果たす可能性があることは驚くべきことではないが、小さな臨床または前臨床試験で裏付けされた他の数多くの潜在的用途、例えば陣痛および分娩、子宮平滑筋腫（類線維腫）の治療、子宮内膜症；HRT；乳癌の治療；男性避妊などの用途が存在する。

【0009】

プロゲステロン作動薬の効果および使用は十分に確立されている。加うるに、公知の抗黄体ホルモンと構造的に関連している特定の化合物が特定の生物学的系で作動作用（例えば古典的なプロゲステロン効果I エストロゲンで感作された未発達のラビット子宮）を示すことも最近示された（非特許文献2を参照）。そのような化合物はヒト細胞由来受容体系において部分作動薬であり、それらは前記系の中で黄体ホルモン部位および抗黄体ホルモン部位の両方とは異なる部位と結合する（非特許文献3）。このように、抗黄体ホルモ

10

20

30

40

50

ンの一般的種類には臨床的プロファイルの点で異なり得るサブクラスが存在し得る。

【0010】

プロゲステロンが示す影響の中のいくつかを模擬する（作動薬）か或はそのような影響に拮抗作用を及ぼす（拮抗薬、抗黄体ホルモン）か或は混合型効果を示す（部分作動薬または混合型作動薬／拮抗薬）〔これはプロゲステロン受容体モジュレーター（PRM）として知られる〕化合物はいろいろな病気状態および疾患の治療で用いるに有用であり得る。PR作動薬は女性避妊薬および閉経後ホルモン療法で用いられている。女性およびヒト以外の霊長類における最近の研究により、PR拮抗薬はまた避妊薬としても効力を示す可能性がありかついろいろな婦人科および産科の疾患の治療でも効力を示す可能性があることが分かり、そのような疾患には類線維腫、子宮内膜症および恐らくはホルモン依存性癌が含まれる。臨床的に利用可能なPR作動薬および拮抗薬はステロイド系化合物であり、しばしば、それらが他のステロイド受容体と機能的に相互作用することが理由でいろいろな副作用を引き起こす。最近、受容体を選択的な非ステロイド系PR作動薬および拮抗薬がいろいろ出現した。非ステロイド系PR拮抗薬はステロイドの種類とは構造的に異なることから他のステロイド受容体に対する選択性に関してより大きな可能性を持ち得る。

10

【非特許文献1】Institute of Medicine (Donaldson, Molly S.; Dorflinger, L.; Brown, Sarah S.; Benet, Leslie Z., Editors, Clinical Applications of Mifepristone (RU 486) and Other antiprogestins, Committee on antiprogestins: Assessing the science, Institute of medicine, National Academy Press, 1993)

20

【非特許文献2】C. E. Cook他, Life Sciences, 52, 155-162 (1993)

【非特許文献3】Wagner他, Proc. Natl. Acad. Sci., 93, 8739-8744 (1996)

【発明の開示】

【0011】

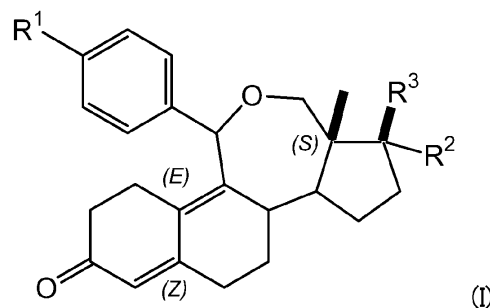
発明の要約

本発明は、式(I)

30

【0012】

【化1】



40

【0013】

〔式中、

R^1 は、 $-NR^A R^B$, $-O-R^A$, $-S-R^A$ および $-SO_2-R^A$ から成る群より選択され；かつ R^A および R^B は、各々独立して、水素および C_{1-4} アルキルから成る群より選択され；

R^2 は、 C_{1-4} アルキル, $-C_{1-4}$ アルキル-OH, ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル, C_{2-4} アルケニル, $-C_{2-4}$ アルケニル-OH, $-C_{2-4}$ アルケニル- CF_3 , C_{2-4} アルキニル, $-C_{2-4}$ アルキニル- CF_3 , $-C_{2-4}$ アルキニル-フェニル, $-C(O)-C_{2-4}$ アルキル, $-C(O)-C_{2-4}$ アルケニルおよび $-C(O)-$ フェニルから成る群より選択され；かつ前記フェニルは、単独であるか或は置換基の一部

50

としてであるかに拘わらず、場合によりハロゲン、 $C_1 - 4$ アルキル、フッ素置換 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、フッ素置換 $C_1 - 4$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - 4$ アルキルアミノおよびジ ($C_1 - 4$ アルキル) アミノから成る群より独立して選択される 1 から 2 個の置換基で置換されていてもよく；

R^3 は、 $-OH$ であるか；

別法として、 R^2 および R^3 がこれらが結合している炭素原子と一緒にあって $C(O)$ または 2-(3-メチレン-テトラヒドロフラン) を形成している]

で表される化合物およびこれらの製薬学的に許容される塩、エステルおよびプロドラッグに向けたものである。

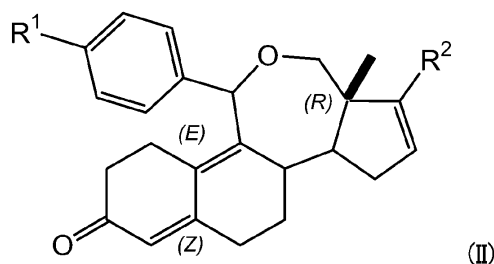
【0014】

10

本発明は、更に、式 (II)

【0015】

【化2】



(II)

20

【0016】

[式中、

R^1 は、 $-NR^A R^B$, $-O-R^A$, $-S-R^A$ および $-SO_2-R^A$ から成る群より選択され；かつ R^A および R^B は、各々独立して、水素および $C_1 - 4$ アルキルから成る群より選択され；

R^2 は、 $C_1 - 4$ アルキル、 $-C_1 - 4$ アルキル- OH 、ハロゲン置換 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_2 - 4$ アルケニル、 $-C_2 - 4$ アルケニル- OH 、 $-C_2 - 4$ アルケニル- CF_3 , $C_2 - 4$ アルキニル、 $-C_2 - 4$ アルキニル- CF_3 , $-C_2 - 4$ アルキニル-フェニル、 $-C(O)-C_2 - 4$ アルキル、 $-C(O)-C_2 - 4$ アルケニルおよび $-C(O)-$ フェニルから成る群より選択され；かつ前記フェニルは、単独であるか或は置換基の一部としてであるかに拘わらず、場合によりハロゲン、 $C_1 - 4$ アルキル、フッ素置換 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、フッ素置換 $C_1 - 4$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - 4$ アルキルアミノおよびジ ($C_1 - 4$ アルキル) アミノから成る群より独立して選択される 1 から 2 個の置換基で置換されていてもよい]

で表される化合物およびこれらの製薬学的に許容される塩、エステルおよびプロドラッグにも向けたものである。

【0017】

本発明の具体例は、製薬学的に許容される担体および本明細書に記述する方法に従って調製した生成物を含有して成る製薬学的組成物である。本発明の具体例は、本明細書に記述する方法に従って調製した生成物と製薬学的に許容される担体を混合することで製造した製薬学的組成物である。本発明の具体例は、本明細書に記述する方法に従って調製した生成物と製薬学的に許容される担体を混合することを含んで成る製薬学的組成物製造方法である。

40

【0018】

本発明を具体化する方法は、少なくとも 1 種のプロゲステロン受容体が媒介する障害を治療する方法であり、この方法は、それを必要としている被験体に上述した化合物または製薬学的組成物のいずれかを治療的に有効な量で投与することを含んで成る。

【0019】

別の態様として、本発明の化合物は、少なくとも 1 種のグルココルチコイド受容体が媒

50

介する障害の治療で用いるに有用であり、これは、それを必要としている被験体に上述した化合物または製薬学的組成物のいずれかを治療的に有効な量で投与することを含んで成る。

【0020】

別の態様として、本発明の化合物は、続発性無月経；機能不全性出血；子宮平滑筋腫；子宮内膜症；多嚢胞性卵巣症候群；子宮内膜癌，卵巣癌，乳癌，結腸癌，前立腺癌，卵巣腺癌，乳腺癌，結腸腺癌，前立腺腺癌，周期的月経出血の副作用から成る群より選択される障害の治療または避妊で用いるに有用であり、これは、それを必要としている被験体に上述した化合物または製薬学的組成物のいずれかを治療的に有効な量で投与することを含んで成る。

10

【0021】

別の態様として、本発明の化合物は、2型糖尿病，経口的耐糖能異常，高血糖値およびX症候群から成る群より選択される障害の治療で用いるに有用であり、これは、それを必要としている被験体に上述した化合物または製薬学的組成物のいずれかを治療的に有効な量で投与することを含んで成る。

【0022】

本発明の別の例は、本明細書に記述する化合物のいずれかをプロゲステロンまたはグルココルチコイド受容体が媒介する障害の治療を必要としている被験体を治療する〔(a) 続発性無月経；(b) 機能不全性出血；(c) 子宮平滑筋腫；(d) 子宮内膜症；(e) 多嚢胞性卵巣症候群；(f) 子宮内膜癌，(g) 卵巣癌，(h) 乳癌，(i) 結腸癌，(j) 前立腺癌，(k) 卵巣腺癌，(l) 乳腺癌，(m) 結腸腺癌，(n) 前立腺腺癌，(o) 周期的月経出血の副作用，(p) 2型糖尿病，(q) 経口的耐糖能異常，(r) 高血糖値，(s) X症候群から選択される障害の治療または(t) 避妊を必要としている被験体にそれを施す〕ための薬剤を製造する時に用いる例である。

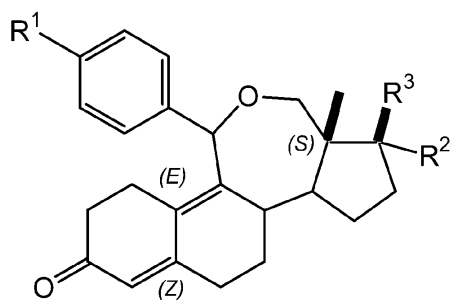
20

【0023】

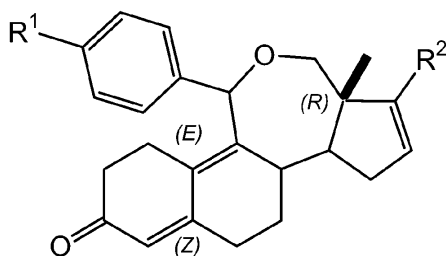
発明の詳細な説明

本発明は、式(I)で表される化合物および式(II)で表される化合物

【化3】



(I) および



(II)

【0024】

〔式中、R¹，R²およびR³は、本明細書で定義する如くである〕

に向けたものである。本発明の式(I)で表される化合物は、プロゲステロン受容体モジュレーターおよび／またはグルココルチコイド受容体モジュレーターとして有用であり、これらに限定するものでないが、続発性無月経；機能不全性出血；子宮平滑筋腫；子宮内膜症；多嚢胞性卵巣症候群；子宮内膜癌，卵巣癌，乳癌，結腸癌，前立腺癌，卵巣腺癌，

50

乳がん、結腸がん、前立腺がん、周期的月経出血の副作用、2型糖尿病、経口的耐糖能異常、高血糖値およびX症候群を包含する障害の治療または避妊で用いるに有用である。

【0025】

本発明の1つの態様では、 R^1 を $NR^A R^B$ 、 $-OR^A$ 、 $-SR^A$ および $-SO_2-R^A$ から成る群より選択し、かつ R^A および R^B を各々独立して水素および C_{1-2} アルキルから成る群より選択する。

【0026】

本発明の別の態様では、 R^1 を $NR^A R^B$ 、 $-OR^A$ 、 $-SR^A$ および $-SO_2-R^A$ から成る群より選択しかつ R^A および R^B を各々独立して C_{1-2} アルキルから選択する。

10

【0027】

本発明の別の態様では、 R^1 を $-SR^A$ から成る群より選択しかつ R^A を C_{1-3} アルキルから選択し、これは好適にはメチルチオである。

【0028】

本発明の別の態様では、 R^1 をジメチルアミノ、メトキシ、メチルチオおよびメチルスルホニルから成る群より選択する。本発明の別の態様では、 R^1 をジメチルアミノ、メトキシおよびメチルチオから成る群より選択する。

【0029】

本発明の1つの態様では、 R^2 を C_{1-4} アルキル、フッ素置換 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- OH 、 C_{2-4} アルケニル、 $-C_{2-4}$ アルケニル- OH 、 $-C_{2-4}$ アルケニル- CF_3 、 C_{2-4} アルキニル、 $-C_{2-4}$ アルキニル- CF_3 、 $-C_{2-4}$ アルキニル-フェニル、 $-C(O)-C_{2-4}$ アルキルおよび $-C(O)-C_{2-4}$ アルケニルから成る群より選択し；かつ前記フェニルは場合によりハロゲン、 C_{1-4} アルキル、フッ素置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよびフッ素置換 C_{1-4} アルコキシから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよい。

20

【0030】

本発明の別の態様では、 R^2 をフッ素置換 C_{1-3} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 $-C_{2-4}$ アルケニル- OH 、 C_{2-4} アルキニル； $-C_{2-4}$ アルキニル- CF_3 、 $-C_{2-4}$ アルキニル-フェニルおよび $-C(O)-C_{2-4}$ アルケニルから成る群より選択し；かつ前記フェニルは場合によりハロゲン、 C_{1-4} アルキルおよびフッ素置換 C_{1-3} アルキルから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよい。

30

【0031】

本発明の別の態様では、 R^2 を $-CF_2-CF_3$ 、 $-CCH$ 、 $-CC-CH_3$ および $-CC-$ フェニルから成る群より選択し；かつ前記フェニルは場合によりフルオロまたは C_{1-4} アルキルから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよい。

【0032】

本発明の別の態様では、 R^2 を $-CC-$ フェニルから成る群より選択し；かつ前記フェニルは場合によりハロゲン、 C_{1-4} アルキルおよびフッ素置換 C_{1-3} アルキルから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよい。

40

【0033】

本発明の別の態様では、 R^2 を $-CF_2-CF_3$ 、 $-CH(=CH_2)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-CCH$ 、 $-CC-CH_3$ 、 $-CC-CF_3$ 、 $-CC-$ フェニル、 $-CC-(4-トリフルオロメチル-フェニル)$ 、 $-CC-(4-tert-ブチル-フェニル)$ 、 $-CC-(2-フルオロ-フェニル)$ 、 $-CC-(3-フルオロ-フェニル)$ 、 $-CC-(4-フルオロ-フェニル)$ 、 $-CC-(3,5-ジフルオロ-フェニル)$ 、 $-CH(=CH_2)-CH_2-CH_2-OH$ および $-C(O)-CH=CH_2$ から成る群より選択する。

【0034】

50

本発明の別の態様では、 R^2 を $-CF_2-CF_3$, $-CH(=CH_2)-CH_3$, $-CH$, $-CC-$ フェニル, $-CC-(2-フルオロフェニル)$, $-CC-(4-フルオロフェニル)$ および $-CC-(4-トリフルオロメチルフェニル)$ から成る群より選択する。本発明の別の態様では、 R^2 を $-CF_2-CF_3$, $-CH(=CH_2)-CH_3$, $-CCH$ および $-CC-CH_3$ から成る群より選択する。

【0035】

本発明の1つの態様では、 R^2 および R^3 がこれらが結合している炭素原子と一緒にあって $C(O)$ または $2-(3-メチレンテトラヒドロフラニル)$ を形成している。本発明の別の態様では、 R^2 および R^3 がこれらが結合している炭素原子と一緒にあって $2-(3-メチレンテトラヒドロフラニル)$ を形成している。

10

【0036】

本発明の別の態様における化合物は、以下の表1に示す代表的な化合物から選択した単一の化合物または化合物のサブセットのいずれかである。

【0037】

本発明の追加的態様は、本明細書に定義する変項の中の1つ以上に関して選択する置換基（即ち R^1 , R^2 および R^3 ）が独立して本明細書に定義する如き完全なリストから選択した個々の置換基のいずれかまたは置換基のサブセットのいずれかであるように選択したそれらである態様を包含する。

【0038】

本発明の代表的化合物は表1に示す如くである。

20

【0039】

【表 1】

表 1: 式(I)および式(II)で表される代表的な化合物

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	

10

20

30

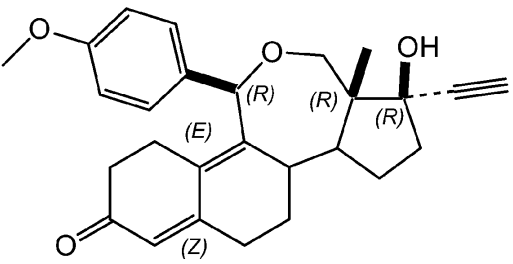
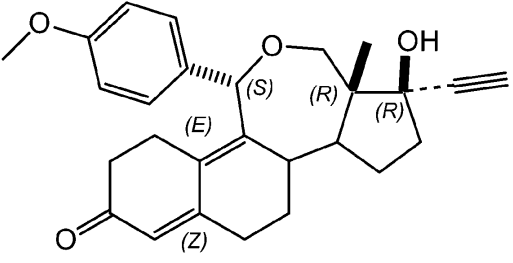
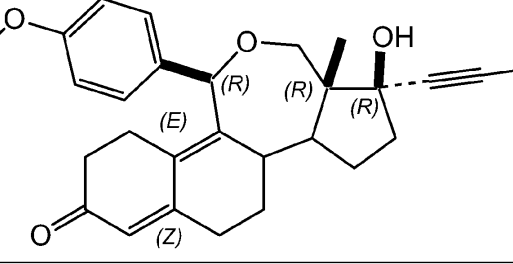
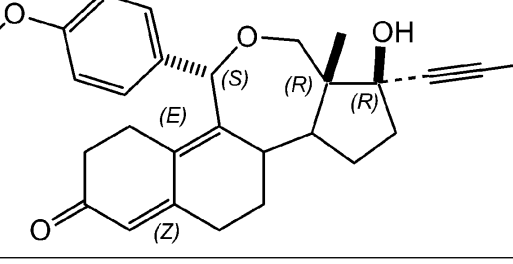
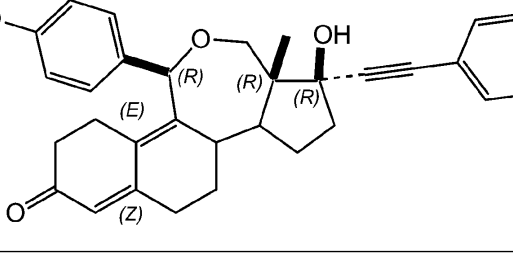
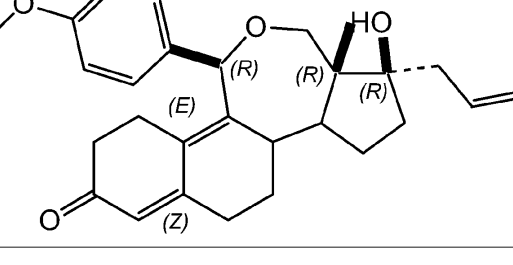
40

【 0 0 4 1 】

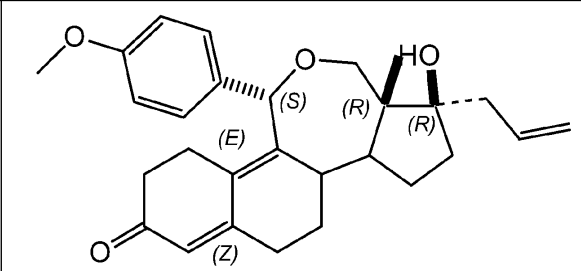
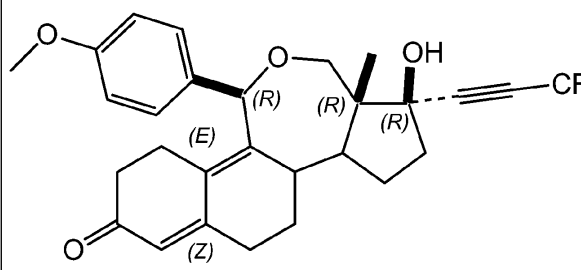
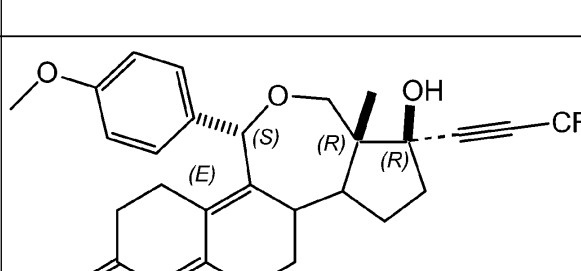
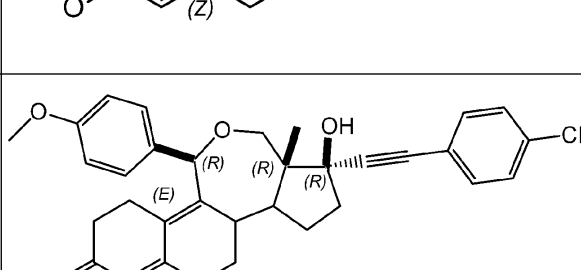
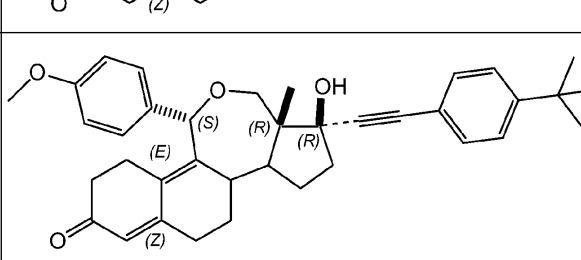
6	
7	
9	
10	
11	

40

【表 3】

12		
13		10
14		20
15		30
16		
17		40

【表 4】

18	
19	
20	
21	
22	

10

20

30

【表 5】

23	
24	
25	
26	
27	

【表 6】

28	
29	
30	
31	
32	
33	

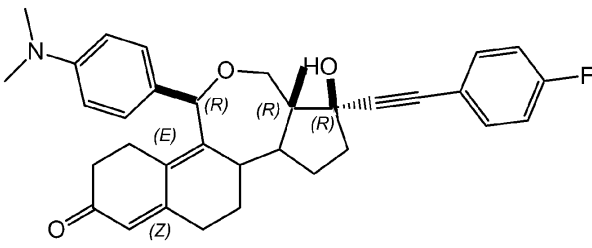
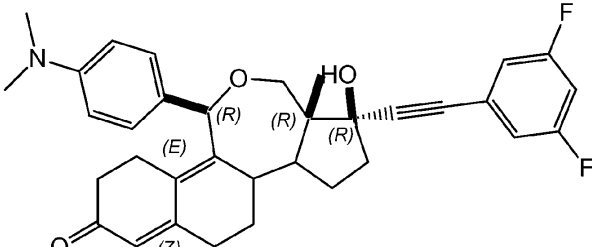
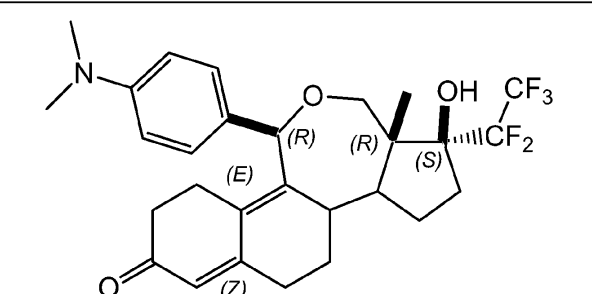
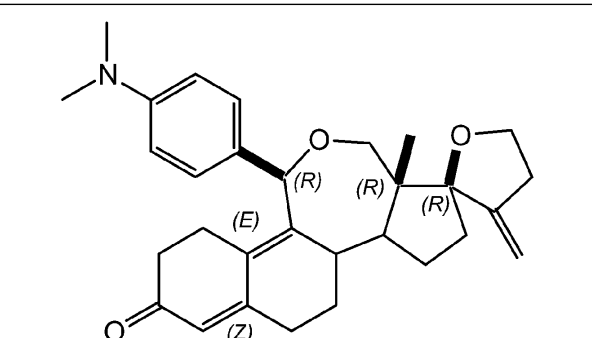
10

20

30

40

【表 7】

34	
35	
36	
37	

10

20

30

【0046】

本明細書で用いる如き“ハロゲン”は、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素を意味する。

【0047】

本明細書で用いる如き用語“アルキル”は、単独で用いるか或は置換基の一部として用いるかに拘わらず、直鎖および分枝鎖を包含する。例えばアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチルなどが含まれる。特に明記しない限り、“C₁₋₄アルキル”は炭素原子数が1-4の炭素鎖組成物を意味する。

40

【0048】

本明細書で用いる如き用語“アルケニル”は、単独で用いるか或は置換基の一部として用いるかに拘わらず、不飽和二重結合を少なくとも1個（好適には不飽和二重結合を1から2個、より好適には1個）含有する直鎖および分枝鎖を包含する。例えばアルケニル基には-CH=CH₂、2-プロペニル、3-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニルなどが含まれる。特に明記しない限り、“C₁₋₄アルケニル”は炭素原子数が1-4のアルケニル炭素鎖組成物を意味する。

【0049】

50

本明細書で用いる如き用語“アルキニル”は、単独で用いるか或は置換基の一部として用いるかに拘わらず、直鎖および分枝鎖を包含する。例えばアルケニル基には $\text{—C}\equiv\text{CH}$ 、2-プロピニル、3-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニルなどが含まれる。特に明記しない限り、“ C_{1-4} アルキニル”は炭素原子数が1-4のアルキニル炭素鎖組成物を意味する。

【0050】

本明細書で用いる如き用語“ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル”は、特に明記しない限り、少なくとも1個のハロゲン原子で置換、好適には少なくとも1個のフルオロ原子で置換されている C_{1-4} アルキル基（この上で定義した如き）のいずれかを意味する。適切な例には、これらに限定するものでないが、 —CF_3 、 $\text{—CH}_2\text{—CF}_3$ 、 $\text{—CF}_2\text{—CF}_2\text{—CF}_3$ などが含まれる。

10

【0051】

本明細書で用いる如き用語“フッ素置換 C_{1-4} アルキル”は、特に明記しない限り、少なくとも1個のフッ素原子で置換、好適には少なくとも1個のフルオロ原子で置換されている C_{1-4} アルキル基（この上で定義した如き）のいずれかを意味する。適切な例には、これらに限定するものでないが、 —CF_3 、 $\text{—CH}_2\text{—CF}_3$ 、 $\text{—CF}_2\text{—CF}_2\text{—CF}_2\text{—CF}_3$ などが含まれる。

【0052】

本明細書で用いる如き“アルコキシ”は、特に明記しない限り、上述した直鎖もしくは分枝鎖アルキル基の酸素エーテル基を表す。例えばメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシ、 n -ヘキシルオキシなど。

20

【0053】

本明細書で用いる如き用語“ハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシ”は、特に明記しない限り、少なくとも1個のハロゲン原子で置換、好適には少なくとも1個のフルオロ原子で置換されている C_{1-4} アルコキシ基（この上で定義した如き）のいずれかを意味する。適切な例には、これらに限定するものでないが、 —OCF_3 、 $\text{—OCH}_2\text{—CF}_3$ 、 $\text{—OCF}_2\text{—CF}_2\text{—CF}_2\text{—CF}_3$ などが含まれる。

【0054】

本明細書で用いる如き用語“フッ素置換 C_{1-4} アルコキシ”は、特に明記しない限り、少なくとも1個のフッ素原子で置換、好適には少なくとも1個のフルオロ原子で置換されている C_{1-4} アルコキシ基（この上で定義した如き）のいずれかを意味する。適切な例には、これらに限定するものでないが、 —OCF_3 、 $\text{—OCH}_2\text{—CF}_3$ 、 $\text{—OCF}_2\text{—CF}_2\text{—CF}_2\text{—CF}_3$ などが含まれる。

30

【0055】

本明細書で用いる如き記号“*”は立体中心の存在を表す。

【0056】

個々の基（例えばフェニル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール）が「置換されている」場合、そのような基は置換基のリストから独立して選択される置換基を1つ以上、好適には置換基を1から5個、より好適には置換基を1から3個、最も好適には置換基を1から2個持っていてよい。

40

【0057】

置換基の言及に関して、用語「独立して」は、そのような置換基が2個以上可能な場合にそのような置換基が互いに同じまたは異なってもよいことを意味する。

【0058】

説明をより簡潔にする目的で、本明細書に示す量的表現のいくつかには用語「約」による制限を受けさせていない。用語「約」を明確に用いるか否かに拘わらず、本明細書に示す量は全てが実際の所定値を指すことを意味しかつまた前記所定値の近似値（本分野の通常の技術を基にして妥当であると推測される）〔実験および／または測定条件による前記所定値の近似値を包含〕も指すことを意味すると理解する。

【0059】

50

本明細書、特に本スキームおよび本実施例で用いる省略形は下記の通りである：

D C E	=	ジクロロエタン	
D M F	=	N, N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	=	ジメチルスルホキシド	
E t ₃ N	=	トリエチルアミン	
E t O A c	=	酢酸エチル	
E t O H	=	エタノール	
F B S	=	ウシ胎仔血清	
M e O H	=	メタノール	
n - B u L i	=	n-ブチルリチウム	10
N M O	=	4-メチルモルホリンのN-オキシド	
P R	=	プロゲステロン受容体	
T B S	=	t-ブチルジメチルシリル	
T B S C l	=	t-ブチルジメチルクロロシラン	
T B S O T f	=	トリフルオロメタンスルホン酸 t-ブチルジメチルシリル	
T E S	=	トリエチルシリル	
T f	=	トリフレート (即ち -O-SO ₂ -CF ₃)	
T f ₂ O	=	無水トリフルオロメタンスルホン酸	
T H F	=	テトラヒドロフラン	
T I P S	=	トリイソプロピルシリル	20
T s C l	=	トシル酸クロライド	
T s O H	=	トシル酸	

【0060】

本明細書で用いる如き用語“少なくとも1種のプロゲステロン受容体が媒介する障害”には、これらに限定するものでないが、少なくとも1種のプロゲステロン受容体に作動もしくは拮抗作用を及ぼすことによって調整、治療または予防され得る症状および／または根本の原因を有する障害のいずれも含まれる。適切な例には、これらに限定するものでないが、続発性無月経；機能不全性出血；子宮平滑筋腫；子宮内膜症；多嚢胞性卵巢症候群；子宮内膜癌，卵巢癌，乳癌，結腸癌，前立腺癌，卵巢腺癌，乳腺癌，結腸腺癌，前立腺腺癌，周期的月経出血の副作用などが含まれる。少なくとも1種のプロゲステロン受容体をモジュレートする本発明の化合物は更に避妊薬としても有用である。

30

【0061】

本明細書で用いる如き用語“少なくとも1種のグルコルチコイド受容体が媒介する障害”には、これらに限定するものでないが、少なくとも1種のプロゲステロン受容体に作動もしくは拮抗作用を及ぼすことによって調整、治療または予防され得る症状および／または根本の原因を有する障害のいずれも含まれる。適切な例には、これらに限定するものでないが、2型糖尿病，経口的耐糖能異常，高血糖値，X症候群などが含まれる。

【0062】

本明細書で用いる如き用語「被験体」は、治療、観察または実験の対象である動物、好適には哺乳動物、最も好適には人を指す。

40

【0063】

本明細書で用いる如き用語「治療的に有効な量」は、研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求している活性化合物または薬剤が組織系、動物または人に生物学的もしくは医薬的反応（治療すべき病気または障害の症状の軽減を包含）を引き出す量を意味する。

【0064】

用語「組成物」を本明細書で用いる場合、これに、指定材料を指定量で含んで成る製品ばかりでなく指定材料を指定量で組み合わせる結果として直接または間接的にもたらされる如何なる生成物も包含させることを意図する。

【0065】

本発明に従う化合物がキラル中心を少なくとも1つ有する場合、それらはそれに応じて

50

鏡像異性体として存在し得る。本化合物がキラル中心を2つ以上有する場合、それらは追加的にジアステレオマーとしても存在し得る。そのような異性体およびこれらの混合物の全部を本発明の範囲内に包含させると理解されるべきである。本化合物が鏡像異性体として存在する場合、その鏡像異性体を好適には約80%に等しいか或はそれ以上の鏡像異性体過剰度、より好適には約90%に等しいか或はそれ以上の鏡像異性体過剰度、更により好適には約95%に等しいか或はそれ以上の鏡像異性体過剰度、更により好適には約98%に等しいか或はそれ以上の鏡像異性体過剰度、最も好適には約99%に等しいか或はそれ以上の鏡像異性体過剰度で存在させる。同様に、本化合物がジアステレオマーとして存在する場合、そのジアステレオマーを約80%に等しいか或はそれ以上のジアステレオマー過剰度、より好適には約90%に等しいか或はそれ以上のジアステレオマー過剰度、更により好適には約95%に等しいか或はそれ以上のジアステレオマー過剰度、更により好適には約98%に等しいか或はそれ以上のジアステレオマー過剰度、最も好適には約99%に等しいか或はそれ以上のジアステレオマー過剰度で存在させる。

10

【0066】

その上、本発明の化合物が示す結晶形態のいくつかは多形として存在する可能性があり、このように、それらも本発明に包含させることを意図する。加うるに、本発明の化合物の数種は水と一緒に溶媒和物（即ち水化物）または一般的有機溶媒と一緒に溶媒和物を形成する可能性があり、そのような溶媒和物もまた本発明の範囲内に包含させることを意図する。

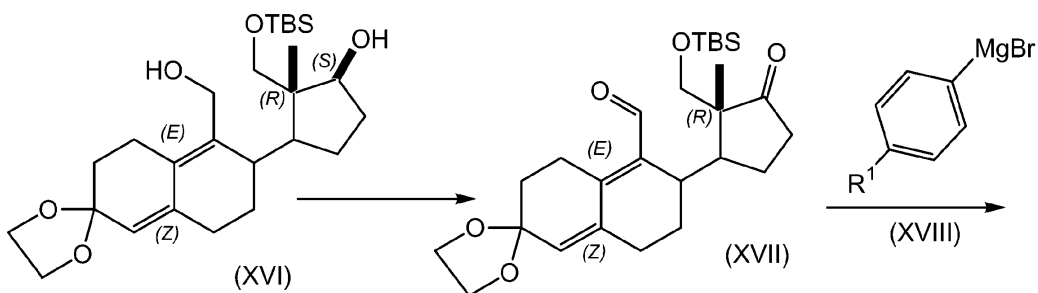
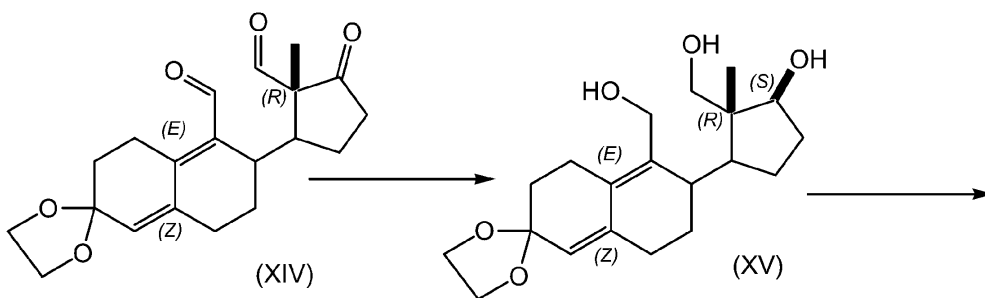
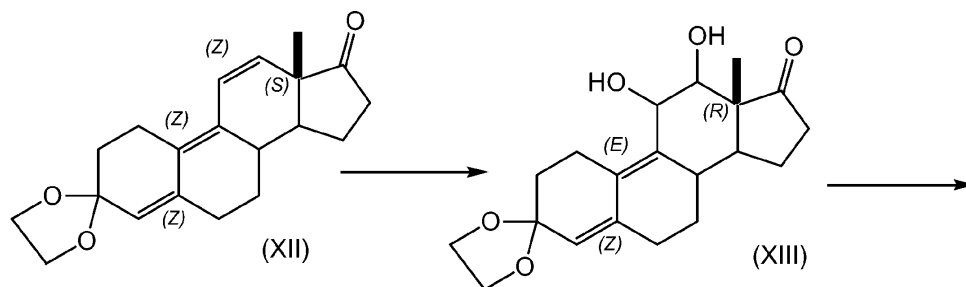
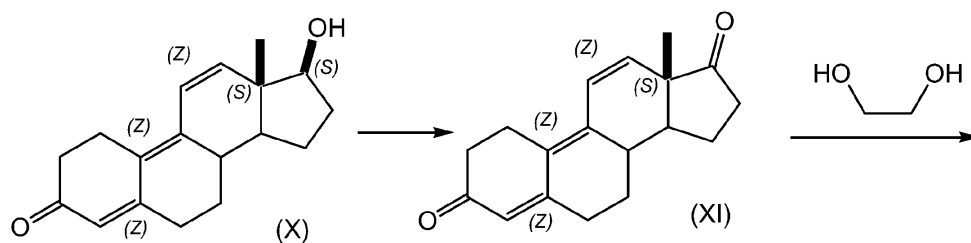
【0067】

20

本発明の式(I)で表される化合物の調製は、以下のスキーム1および2に概略を示す方法に従って実施可能である。R³が-OHである式(I)で表される化合物の調製は、以下のスキーム1に概略を示す手順に従って実施可能である。

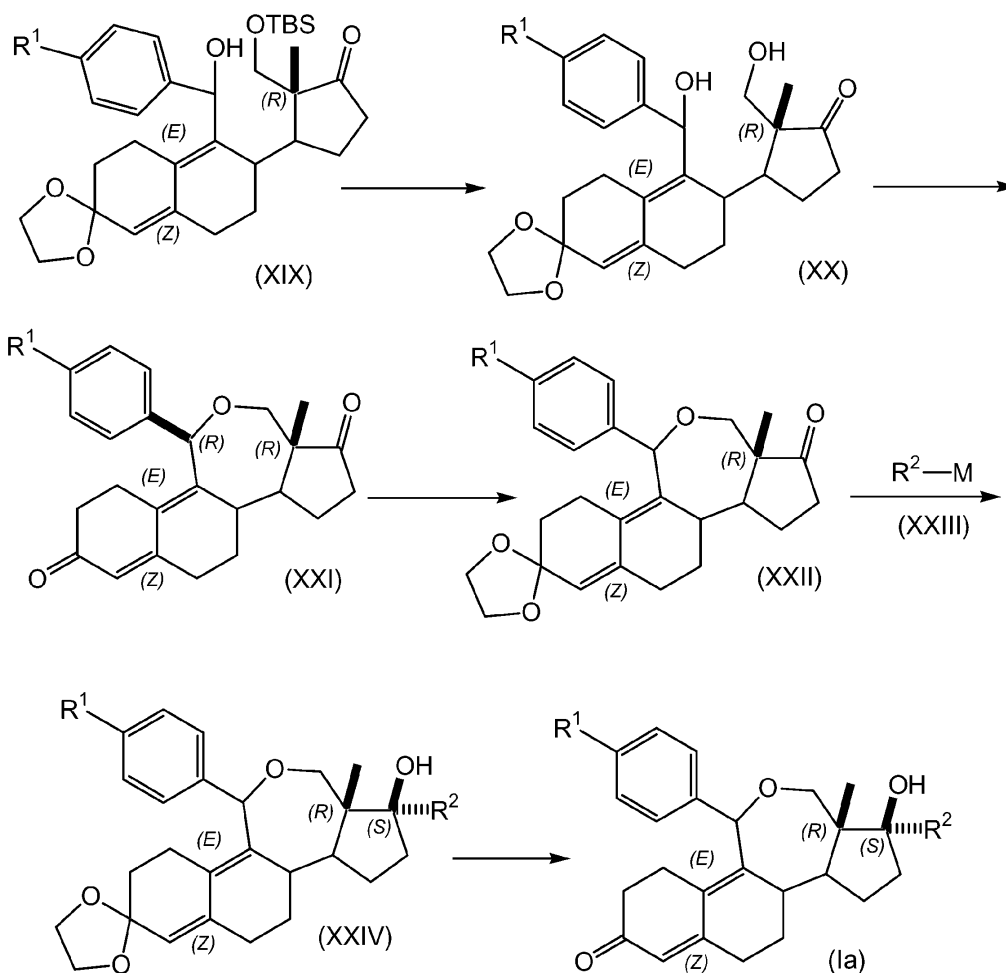
【0068】

【化 4】



【 0 0 6 9 】

【化 5】



【0070】

従って、適切に置換されている式 (X) で表される化合物（公知化合物または公知方法で調製可能な化合物）と適切に選択した酸化剤、例えば $\text{DMSO} / (\text{COCl})_2 / \text{Et}_3\text{N}$ （swern酸化）、 KMnO_4 、 CrO_3 などを有機溶媒、例えば塩化メチレン、 CHCl_3 など中で約 -78°C から約 40°C の範囲内の温度で反応させることで相当する式 (XI) で表される化合物を生じさせる。

【0071】

前記式 (X) で表される化合物とエタン-1, 2-ジオール（公知化合物）を例えばオルト蟻酸エチル、オルト蟻酸メチルなどの存在下で酸、例えば TsOH 、 H_2SO_4 、 HCl などを存在させて有機溶媒、例えば THF 、ジオキサン、ジエチルエーテルなど中で反応させることで相当する式 (XII) で表される化合物を生じさせる。

【0072】

前記式 (XII) で表される化合物と適切に選択した酸化剤、例えば OsO_4 および NMO 、 $(\text{CH}_3)_3\text{NO}$ などを有機溶媒、例えばブタノール、 THF など、水またはこれらの混合物中で反応させることで相当する式 (XIII) で表される化合物を生じさせる。

【0073】

前記式 (XIII) で表される化合物と適切に選択した酸化剤、例えば酢酸鉛、 NaIO_4 などを有機溶媒、例えば THF 、ジオキサン、ジエチルエーテルなど中で反応させることで相当する式 (XIV) で表される化合物を生じさせる。

【0074】

前記式 (XIV) で表される化合物と還元剤、例えば NaBH_4 , $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, ボランなどを有機溶媒、例えば THF, ジエチルエーテル, ジオキサンなど中で約 -10°C からほぼ室温の範囲内の温度で反応させることで相当する式 (XV) で表される化合物を生じさせる。

【0075】

前記式 (XV) で表される化合物と適切に選択した保護剤、例えば TBSCl, TBSTfなどを塩基、例えばピリジン, 2, 6-ルチジンなどの存在下の有機溶媒、例えば DCM, CHCl_3 , 1, 2-ジクロロエタンなど中で約 0°C から約 -78°C の範囲内の温度で反応させることで相当する式 (XVI) で表される化合物を生じさせる。

【0076】

前記式 (XVI) で表される化合物を適切に選択した酸化条件、例えば Dess-Martin 過ヨウ素反応体, Swern 酸化, Jones 酸化などの条件下の有機溶媒、例えば DCM, CHCl_3 , 1, 2-ジクロロエタンなど中で反応させることで相当する式 (XVII) で表される化合物を生じさせる。

【0077】

前記式 (XVII) で表される化合物と適切に置換されているグリニヤール試薬である式 (XVIII) で表される化合物 (公知化合物または公知方法で調製可能な化合物) を有機溶媒、例えば THF, ジエチルエーテル, THF など中で約 -78°C から約 -10°C の範囲内の温度で反応させることで相当する式 (XIX) で表される化合物を生じさせる。

【0078】

前記式 (XIX) で表される化合物を適切に選択した反応体、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム, KF, HF・ピリジン/ピリジンなどと有機溶媒、例えば THF, ジエチルエーテル, ジオキサンなど中で約 0°C からほぼ室温の範囲内の温度で反応させて保護基を除去することで相当する式 (XX) で表される化合物を生じさせる。

【0079】

前記式 (XX) で表される化合物を酸性条件、例えば触媒量の酸、例えば TsOH, H_2SO_4 , HCl などを用いた条件下で室温の有機溶媒、例えば THF, アセトンなど中で反応させることで相当する式 (XXI) で表される化合物を生じさせる。

【0080】

前記式 (XXI) で表される化合物とエタン-1, 2-ジオール (公知化合物) を例えばオルト蟻酸エチル, オルト蟻酸メチルなどの存在下で酸、例えば TsOH, H_2SO_4 , HClなどを存在させて有機溶媒、例えば THF, ジオキサン, ジエチルエーテルなど中で反応させることで相当する式 (XXII) で表される化合物を生じさせる。

【0081】

前記式 (XXII) で表される化合物と M が Li, MgCl, MgBr または MgI である適切に選択した式 (XXIII) で表される化合物 (公知化合物または公知方法で調製可能な化合物) を有機溶媒、例えば THF, ジオキサン, ジエチルエーテルなど中で反応させることで相当する式 (XXIV) で表される化合物を生じさせる。

【0082】

前記式 (XXIV) で表される化合物と酸、例えば TsOH, HCl, 硫酸などを有機溶媒、例えば THF, アセトニトリル, MeOH, EtOH など中で反応させることで相当する式 (Ia) で表される化合物を生じさせる。

【0083】

R^2 および R^3 がこれらが結合している炭素原子と一緒にあって 2- (3-メチレン-テトラヒドロフラン-1-イル) を形成している式 (I) で表される化合物の調製は、以下のスキーム 2 に概略を示す方法に従って実施可能である。

【0084】

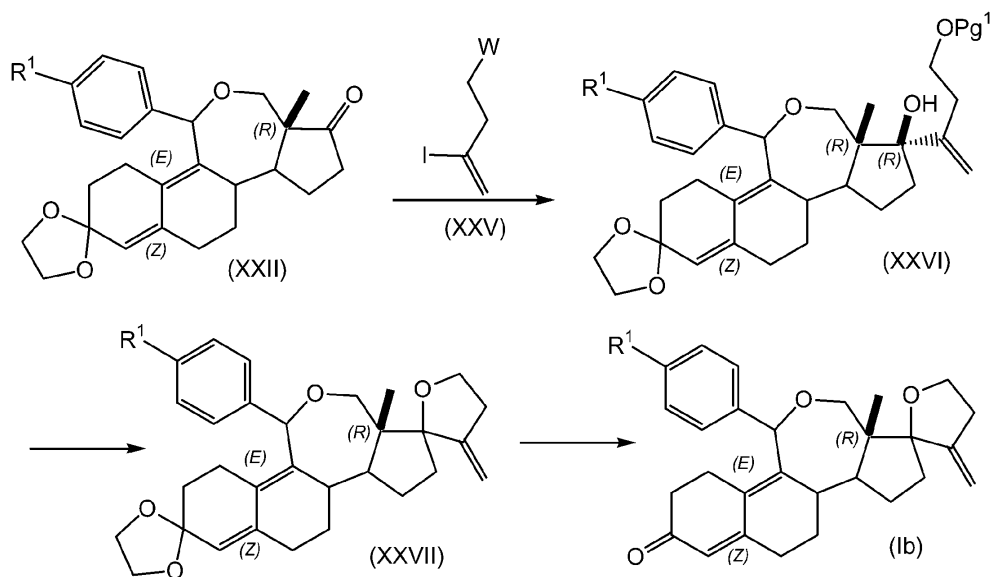
10

20

30

40

【化 6】



スキーム 2

【0085】

従って、適切に置換されている式 (XXII) で表される化合物 [例えば前記スキーム 1 に記述したようにして調製した化合物] と W が保護基、例えば TBS, TES, TIPS などである適切に置換されている式 (XV) で表される化合物 (公知化合物または公知方法で調製可能な化合物) を有機溶媒、例えば THF, ジオキサン, ジエチルエーテルなど中で約 -10°C から約 30°C の範囲内の温度で反応させることで相当する式 (XXVI) で表される化合物を生じさせる。

【0086】

前記式 (XXVI) で表される化合物を反応体、例えばメタンスルホニルクロライド, TsCl , Tf_2O などと相移動触媒、例えばフッ化テトラブチルアンモニウムなどの存在下で好適には約 1 から約 30 当量のピリジンを存在させて有機溶媒、例えば THF, ジエチルエーテル, ジオキサンなど中で反応させて環化を起こさせることで相当する式 (XXVII) で表される化合物を生じさせる。

【0087】

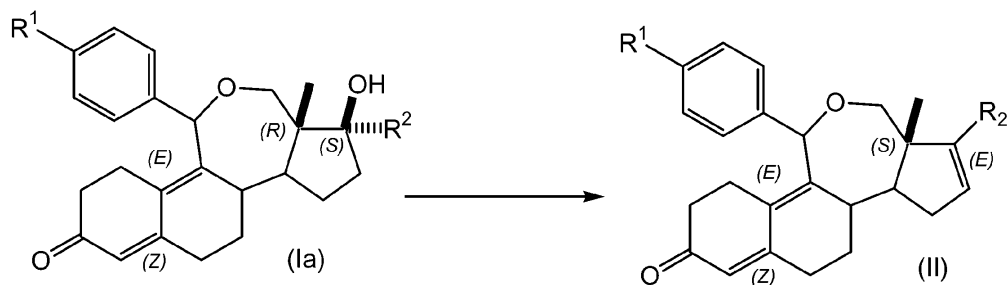
前記式 (XXVII) で表される化合物と酸、例えば TsOH , HCl , H_2SO_4 などを有機溶媒、例えばアセトン, THF, ジオキサンなど中で約 0°C からほぼ室温の範囲内の温度で反応させることで相当する式 (Ib) で表される化合物を生じさせる。

【0088】

式 (I) で表される化合物の調製は、以下のスキーム 3 に概略を示す手順に従って実施可能である。

【0089】

【化 7】



スキーム 3

【0090】

従って、適切に置換されている式 (I a) で表される化合物と酸、例えば TsOH , HCl , H_2SO_4 などを公知方法に従って反応させることで相当する式 (I I) で表される化合物を生じさせる。

【0091】

本分野の技術者は、本発明の反応段階がいろいろな溶媒もしくは溶媒系中で実施可能な場合には前記反応段階はまた適切な溶媒もしくは溶媒系の混合物中でも実施可能であることを認識するであろう。本発明に従う化合物を生じさせる過程で立体異性体の混合物がもたらされる場合には、通常の技術、例えば調製用クロマトグラフィーなどを用いてそのような異性体を分離することができる。このような化合物はラセミ形態で調製可能であるか、或は鏡像特異的合成または分割のいずれかを用いて個々の鏡像異性体を生じさせることも可能である。標準的技術、例えば光活性酸、例えば (−) −ジ−p−トルオイル−D−酒石酸および／または (+) −ジ−p−トルオイル−L−酒石酸などを用いて塩を生じさせた後に分別結晶化を行いそして遊離塩基を再生させてジアステレオマー対を生じさせることなどで、そのような化合物を例えばそれらの成分である鏡像異性体に分割することも可能である。また、ジアステレオマーであるエステルまたはアミドを生じさせた後にクロマトグラフィーによる分離を行いそしてキラル補助剤を除去することで、そのような化合物の分割を行うことも可能である。別法として、キラル HPLC カラムを用いてそのような化合物の分割を行うことも可能である。

【0092】

本発明の化合物を調製する過程のいずれかを実施する時、関係する分子のいずれかが有する敏感もしくは反応性基を保護する必要があるとして／またはその方が望ましい可能性がある。これは通常の保護基、例えば Protective groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie 編集, Plenum Press, 1973; および T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 などに記述されている如きそれらを用いて達成可能である。そのような保護基は本技術分野で公知の方法を用いて後の便利な段階で除去可能である。

【0093】

本発明は、本発明の化合物のプロドラッグを本発明の範囲内に包含する。そのようなプロドラッグは、一般に、生体内で必要な化合物に容易に変化し得る前記化合物の機能的誘導体である。このように、本発明の治療方法では、用語「投与する」に、具体的に開示した化合物を用いるか或は具体的には開示することができなかったが患者に投与した後に生体内で指定化合物に変化する化合物を用いて記述したいろいろな障害を治療することを包含させる。適切なプロドラッグ誘導体を選択および調製する通常の手順は、例えば “Design of Prodrugs”, H. Bundgaard 編集, Elsevier, 1985 などに記述されている。

【0094】

本発明の化合物の塩を薬剤で用いる場合、これは無毒の「製薬学的に許容される塩」を指す。しかしながら、本発明に従う化合物またはこれらの製薬学的に許容される塩を調製する時に他の塩を用いることも有用である。本化合物の適切な製薬学的に許容される塩には酸付加塩が含まれ、これらは、例えば本化合物の溶液を製薬学的に許容される酸、例えば塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、こはく酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸などの溶液と一緒に混合することで調製可能である。更に、本発明の化合物が酸性部分を持つ場合、これらの適切な製薬学的に許容される塩には、アルカリ金属塩、例えばナトリウムまたはカリウム塩など、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム塩など、そして適切な有機配位子と一緒にした時に生じる塩、例えば第四級アンモニウム塩などが含まれ得る。このように、代表的な製薬学的に許容される塩には下記が含まれる：

酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート (esylate)、フマル酸塩、グルセプテート (gluceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート (glycollylarsanilate)、ヘキシルレゾルシネート (hexylresorcinate)、ヒドラバミン (hydrabamine)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムコ酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、パモ酸塩 (エンボネート)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/二リン酸塩、ポリガラクトネート、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、こはく酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート (teoclate)、トシル酸塩、トリエチオジド (triethiodide) および吉草酸塩。

【0095】

製薬学的に許容される塩を調製する時に使用可能な代表的酸および塩基には下記が含まれる：

酢酸、2, 2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、(+)-樟脳酸、樟脳スルホン酸、(+)-(1S)-樟脳-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸、蟻酸、フマル酸、ガラクトアル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、α-オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、(+)-L-乳酸、(±)-D-L-乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-D-L-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシー-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、しゅう酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、こはく酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸およびウンデシレン酸を包含する酸、およびアンモニア、L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リシン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、第二級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび水酸化亜鉛を包含する塩基。

【0096】

本発明は、更に、式（I）で表される1種以上の化合物および／または式（I I）で表される1種以上の化合物を製薬学的に許容される担体と一緒に含有する製薬学的組成物も包含する。本明細書に記述する本発明の1種以上の化合物をとして含有する製薬学的組成物の調製は、本化合物1種または2種以上を通常の薬剤配合技術に従って製薬学的担体と一緒に密に混合することで実施可能である。そのような担体は所望の投与経路（例えば経口、非経口）に応じて幅広く多様な形態を取り得る。このように、液状の経口用製剤、例えば懸濁液、エリキシルおよび溶液などの場合の適切な担体および添加剤には、水、グリコール、油、アルコール、風味剤、防腐剤、安定剤、着色剤などが含まれ、固体状の経口用製剤、例えば粉末、カプセルおよび錠剤などの場合に適切な担体および添加剤には、澱粉、糖、希釈剤、顆粒剤、滑剤、結合剤、崩壊剤などが含まれる。固体状の経口用製剤にまた糖などの如き物質による被覆または腸溶性被膜による被覆を受けさせることで主要な吸収部位を調節することも可能である。非経口投与の場合の担体を一般に無菌水で構成させるが、溶解性または防腐性を向上させる他の材料を添加することも可能である。また、注射可能な懸濁液または溶液を調製することも可能であり、この場合には水性担体を適切な添加剤と一緒に用いてもよい。

10

【0097】

本発明の製薬学的組成物を調製する時、本発明の1種以上の化合物を有効成分として製薬学的担体と通常の薬剤配合技術に従って密に混合するが、そのような担体は投与で望まれる製剤の形態、例えば経口または非経口、例えば筋肉内投与などに応じて幅広く多様な形態を取り得る。本組成物を経口投薬形態で調製する時、通常の製薬学的媒体のいずれも使用可能である。このように、液状の経口用製剤、例えば懸濁液、エリキシルおよび溶液などの場合の適切な担体および添加剤には、水、グリコール、油、アルコール、風味剤、防腐剤、着色剤などが含まれ、固体状の経口用製剤、例えば粉末、カプセル、カプレット、ゲルカップおよび錠剤などの場合に適切な担体および添加剤には、澱粉、糖、希釈剤、顆粒剤、滑剤、結合剤、崩壊剤などが含まれる。投与が容易なことが理由で錠剤およびカプセルが最も有利な経口投薬単位形態物に相当し、この場合には明らかに固体状の製薬学的担体を用いる。望まれるならば、錠剤に糖による被覆または腸溶性被膜による被覆を標準的な技術で受けさせてもよい。非経口投与の場合の担体は一般に無菌水を含んで成るが、他の材料、例えば溶解性を補助するか或は防腐の目的などで他の材料を含有させることも可能である。また、注射可能な懸濁液を調製することも可能であり、この場合には適切な液状担体、懸濁液などを用いてもよい。本明細書に示す製薬学的組成物では、投薬単位、例えば錠剤、カプセル、粉末、注射、茶サジ1杯など当たりの有効成分含有量を、それをこの上に記述した如き有効量で送達するに必要な量にする。本明細書に示す製薬学的組成物では、単位投薬単位、例えば錠剤、カプセル、粉末、注射、座薬、茶サジ1杯など当たりの含有量を約50－100mgにして、それを約0.1－5.0mg/kg/日、好適には約0.5から2.5mg/kg/日の投薬量で投与してもよい。しかしながら、このような投薬量は当該患者の要求、治療すべき病気のひどさおよび用いる化合物に応じて変わり得る。毎日の投与またはポストペリオディックドosing（post-periodic dosing）のいずれの使用も利用可能である。

20

30

40

【0098】

本組成物を好適には単位投薬形態にし、例えば経口、非経口、鼻内、舌下もしくは直腸投与または吸入もしくは吹送による投与に適した錠剤、ピル、カプセル、粉末、顆粒、無菌の非経口用溶液もしくは懸濁液、定量エーロゾルもしくは液体スプレー、滴、アンプル、自動注入デバイスまたは座薬などの形態にする。別法として、本組成物を週に1回または月に1回投与するに適した形態で提供することも可能であり、例えば本活性化合物の不溶塩、例えばデカン酸塩などは筋肉内注射用持続性薬剤製剤を生じさせるに適合し得る。固体状組成物、例えば錠剤などを調製する場合、本主要有効成分を製薬学的担体、例えば通常の錠剤用材料、例えばコーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、燐酸ジカルシウムまたはゴムなどおよ

50

び他の製薬学的希釈剤、例えば水などと混合して本発明の化合物またはこれの製薬学的に許容される塩の均一な混合物を含有する固体状の予備調合組成物を生じさせる。このような予備調合組成物が均一であると述べる場合、これは、この組成物を等しく有効な投薬形態物、例えば錠剤、ピルおよびカプセルなどに容易に細分可能なように有効成分が組成物全体に渡ってむらなく分散していることを意味する。次に、このような固体状の予備調合組成物を細分して本発明の有効成分を0.1から約500mg含有する前記種類の単位投薬形態物にする。作用が長期に渡ると言った利点を与える投薬形態が得られるように本新規組成物の錠剤またはピルに被覆を受けさせてもよい。或は他の様式で配合してもよい。例えば、そのような錠剤またはピルに内部の投薬成分と外側の投薬成分を含めて、その後者が前者の上を覆う形態にしてもよい。この2成分を腸溶性層〔これは胃の中で起こる崩壊に抵抗して前記内部成分が無傷のまま十二指腸の中に運ばれるようにするか或は放出が遅れるようにする働きをする〕で分離しておいてもよい。そのような腸溶性層または被膜ではいろいろな材料が使用可能であり、そのような材料には数多くの高分子量酸に加えてシラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの如き材料が含まれる。

【0099】

本発明の新規な組成物を経口または注射で投与する目的で添加することができる液体形態には、水溶液、適切な風味のシロップ、水性または油懸濁液、そして食用油、例えば綿実油、ゴマ油、椰子油または落花生油などが用いられている風味付き乳液ばかりでなく、エリキシルおよび同様な製薬学的媒体が含まれる。水性懸濁液用の適切な分散もしくは懸濁剤には、合成および天然のゴム、例えばトラガカント、アカシア、アルギン酸塩、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンなどが含まれる。

【0100】

本発明の治療方法は、また、本明細書で定義した如き化合物のいずれかと製薬学的に許容される担体を含んで成る製薬学的組成物を用いることでも実施可能である。この製薬学的組成物の本化合物含有量は約0.1mgから500mg、好適には約50から100mgの範囲であってもよく、そしてこれを選択した投与様式に適した如何なる形態に構築してもよい。担体には、必要かつ不活性な製薬学的賦形剤が含まれ、これには、これらに限定するものでないが、結合剤、懸濁剤、滑剤、風味剤、甘味剤、防腐剤、染料およびコーティングが含まれる。経口投与に適した組成物には、固体形態物、例えばピル、錠剤、カプレット、カプセル〔各々に瞬時放出、好機放出および徐放製剤が含まれる〕、顆粒および粉末など、そして液状形態物、例えば溶液、シロップ、エリキシル、乳液および懸濁液などが含まれる。非経口投与で用いるに有用な形態物には無菌の溶液、乳液および懸濁液が含まれる。

【0101】

本発明の化合物は有利に1日1回の投与で投与可能であるか、或は1日当たりの投薬量全体を1日当たり2回、3回または4回に分割した用量で投与することも可能である。更に、本発明の化合物を適切な鼻内媒体を局所的に用いることによる鼻内形態で投与するか或は本分野の通常の技術者に良く知られた経皮皮膚パッチを用いて投与することも可能である。投与を経皮送達系の形態で行う時には、勿論、そのような投与は断続的ではなくむしろ投薬療法全体に渡って連続的であろう。

【0102】

例えば錠剤またはカプセル形態の経口投与の場合には、本活性薬剤成分を無毒で製薬学的に許容される不活性な経口用担体、例えばエタノール、グリセロール、水などと一緒にしてもよい。その上、望まれるか或は必要な場合には、また、適切な結合剤、滑剤、崩壊剤および着色剤をそのような混合物に添加することも可能である。適切な結合剤には、これらに限定するものでないが、澱粉、ゼラチン、天然糖、例えばグルコースまたはベクターラクトースなど、コーン甘味剤、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントなど、またはオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には

、これらに限定するものでないが、澱粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンゴムなどが含まれる。

【0103】

液状形態には適切な風味の懸濁もしくは分散剤、例えば合成および天然ゴム、例えばトラガカント、アカシア、メチルセルロースなどを含有させてもよい。非経口投与の場合には無菌の懸濁液および溶液が望まれる。静脈内投与が望まれる場合には一般に適切な防腐剤が入っている等浸透圧性製剤を用いる。

【0104】

本発明の製薬学的組成物を調製する時、式(I)で表される化合物を有効成分として製薬学的担体と一緒に通常の製薬学的配合技術に従って密に混合するが、そのような担体は投与に必要な製剤の形態(例えば経口または非経口)に応じて幅広く態様な形態を取り得る。適切な製薬学的に許容される担体は本技術分野で良く知られている。そのような製薬学的に許容される担体のいくつかの説明をAmerican Pharmaceutical AssociationおよびPharmaceutical Society of Great Britainが出版したThe Handbook of Pharmaceutical Excipientsに見ることができる。

10

【0105】

製薬学的組成物を調製する方法は数多くの出版物、例えばPharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 第2版、改定拡張版、1-3巻、Lieberman他編集; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, 1-2巻、Avis他編集; およびPharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, 1-2巻、Lieberman他編集; Marcel Dekker, Inc. 出版などに記述されている。

20

【0106】

本発明の化合物はこの上に示した組成物のいずれかの状態で本明細書に記述する如き障害の治療が必要とされている時にはいつでも本技術分野で確立された投薬療法に従って投与可能である。

【0107】

本製品の1日当たりの投薬量は成人1人当たり0.01から1,000mg/日に及ぶ幅広い範囲に渡って多様であり得る。経口投与の場合には、本組成物を、好適には、治療を受けさせるべき患者の症状に応じて投薬量を調整して、本有効成分を0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250および500ミリグラム含有する錠剤の形態で提供する。通常は、有効量の本薬剤を体重1kg当たり約0.01mg/日から体重1kg当たり約300mg/日の投薬レベルで供給する。この範囲は好適には体重1kg当たり約0.5から約5.0mg/日、最も好適には体重1kg当たり約1.0から約3.0mg/日である。本化合物を1日当たり1から4回の計画で投与してもよい。

30

【0108】

本分野の技術者は投与すべき最適な投薬量を容易に決定することができ、これは使用する個々の化合物、投薬様式、製剤の濃度、投与様式および病気の状態の進行に伴って変わるであろう。加うるに、治療を受けさせる個々の患者に関連した要因の結果として投薬量を調整する必要もあり、そのような要因には、患者の年齢、体重、食事および投与時期が含まれる。

40

【0109】

本分野の技術者は、一般に受け入れられる適切な公知の細胞および/または動物モデルを用いたインビボおよびインビトロ両方の試験が試験化合物が所定疾患の治療または予防で示す能力の予測になることを認識するであろう。

【0110】

本分野の技術者は、更に、健康な患者および/または所定疾患に苦しんでいる患者にお

50

けるヒト臨床試験（ヒトに関する用量範囲および効力を初めて示す試験を包含）を臨床および医学技術で良く知られている方法に従って達成することができることも認識するであろう。

【0111】

以下に示す実施例は本発明の理解の補助で示すものであり、決して本明細書に示す請求の範囲に挙げる発明を限定することを意図するものでなく、そのように解釈されるべきでない。

【0112】

以下の実施例では、いくつかの合成生成物を残留物として単離したと示す。本分野の通常の技術者は、用語“残留物”を当該生成物を単離した物理的状态に限定するものでなくかつそれには例えば固体、油、発泡体、ゴム、シロップなどが含まれ得ることを理解するであろう。

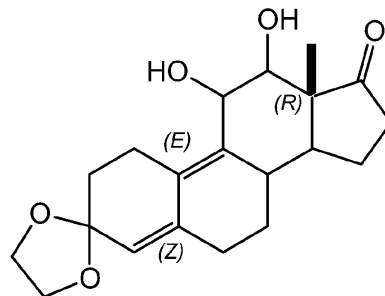
【実施例1】

【0113】

3'-H-スピロー [[1, 3]-ジオキサラン-11, 12-ジヒドロキシ-13-メチル-1, 6, 7, 8, 11, 12, 3, 14, 15, 16-デカヒドロ-2H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3, 17-ジオン (化合物番号39)

【0114】

【化8】



【0115】

1, 3ジオキサラン-13-メチル-1, 6, 7, 8, 13, 14, 15, 16-オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3, 17-ジオン (30 g, 95.54ミリモル) がt-ブタノール (600 mL) に入っている溶液を調製した後、OsO₄ (1 mL) をNMO (45 g m) と一緒に加えた。その結果として得た混合物を室温で45時間攪拌した。水 (600 mL) およびEtOAc (1200 mL) を加えた後、層分離を起こさせた。その水層にEtOAc (350 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粘着性油を (100 mL) とヘキサン (100 mL) に入れて懸濁させた後、攪拌した。固体を濾過で取り出した後、真空下で乾燥させることで表題の化合物を得た。

MS = 347.18 (M+H⁺)

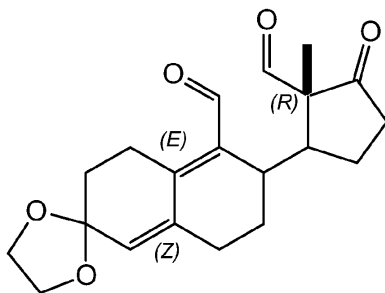
【実施例2】

【0116】

6'-(2-ホルミル-2-メチル-3-オキソシクロペンチル)-4', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-3'-H-スピロー [[1, 3]-ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]-5'-カルボアルデヒド (化合物番号40)

【0117】

【化 9】



【0118】

10

1, 3ジオキソラン, 11-12ジヒドロキシ-13-メチル-1, 6, 7, 8, 13, 14, 15, 16-オクタヒドロ-2H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3, 17-ジオン (15 g, 50.54ミリモル) が THF (600 mL) に入っている溶液を調製した後、四酢酸鉛 (28 g) をピリジン (10 mL) と一緒に加えた。その結果として得た混合物を室温で5時間攪拌した。NaHCO₃ 水溶液 (600 mL) を加えそして EtOAc (1200 mL) を加えた後、層分離を起こさせた。その水層に EtOAc (350 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粘着性油をカラムクロマトグラフィーにかけて20から95%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製することで表題の化合物を白色の固体として得た。

20

MS = 347.18 (M+H⁺)

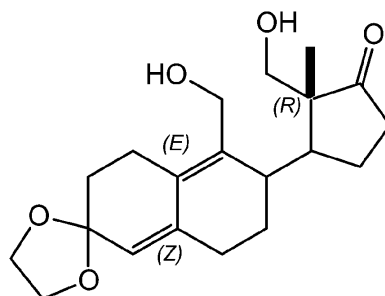
【実施例 3】

【0119】

2-ヒドロキシメチル-3-(5'-ヒドロキシメチル-4', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-3'H-スピロ [[1, 3] ジオキソラン-2, 2'-ナフタレン] -6'-イル)-2-メチル-シクロペンタノン (化合物番号 41)

【0120】

【化 10】



30

【0121】

6'-(2-ホルミル-2-メチル-3-オキソ-シクロペンチル)-4', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-3'H-スピロ [[1, 3] ジオキソラン-2, 2'-ナフタレン]-5'-カルボアルデヒド (5 g, 10ミリモル) が THF (300 mL) に入っている溶液を調製した後、NaBH₄ (4 g) をゆっくり加えそして攪拌を室温で6時間実施した。NaHCO₃ 水溶液 (600 mL) を加えそして EtOAc (1200 mL) を加えた後、層分離を起こさせた。その水層に EtOAc (350 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粘着性油をカラムクロマトグラフィーにかけて20から100%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製することで表題の化合物を白色の固体として得た。

40

MS = 349.3 (M+H⁺)

【実施例 4】

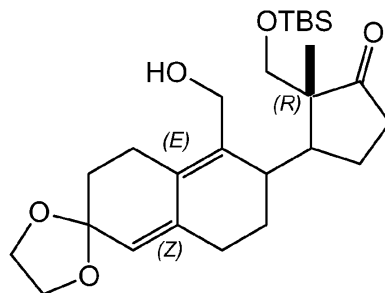
【0122】

50

2- (t-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-3-(5'-ヒドロキシメチル-4', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-3'H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]-6'-イル)-2-メチル-シクロペンタノン (化合物番号 42)

【0123】

【化11】



10

【0124】

2-ヒドロキシメチル-3-(5'-ヒドロキシメチル-4', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-3'H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]-6'-イル)-2-メチル-シクロペンタノン (4 g, 10ミリモル) が CH_2Cl_2 (300 mL) に入っている溶液を調製した後、それを -78°C に冷却し、ピリジン (4.1 mL) および TBSOTf (3.3 mL) をゆっくり加えた後、 -78°C の温度で6時間攪拌した。NaHCO₃ 水溶液 (600 mL) を加えそして EtOAc (300 mL) を加えた後、層分離を起こさせた。その水層に EtOAc (350 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて20から80%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製することで表題の化合物を結晶性の白色固体として得た。

20

MS = 463.4 ($\text{M} + \text{H}^+$)

【実施例5】

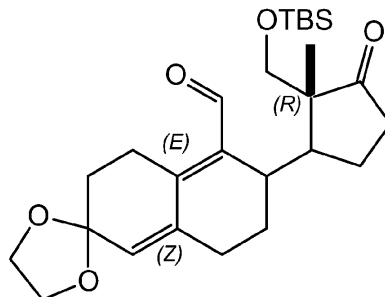
【0125】

6'-[2-(t-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2-メチル-3-オキソ-シクロペンチル]-4', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-3'H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]-5'-カルボアルデヒド (化合物番号 43)

30

【0126】

【化12】



40

【0127】

2-(t-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-3-(5'-ヒドロキシメチル-4', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-3'H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]-6'-イル)-2-メチル-シクロペンタノン (2 g, 10ミリモル) が CH_2Cl_2 (100 mL) に入っている溶液を調製した後、それを -10°C に冷却し、ピリジン (2.1 mL)、Dess-Martine 過ヨウ素 (4.8 mg) をゆっくり加えた後、その反応混合物を室温で9時間攪拌した。NaHCO₃ 水溶液

50

(600 mL)を加えそしてEtOAc (300 mL)を加えた後、層分離を起こさせた。その水層にEtOAc (350 mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて20から80%の酢酸エチル／ヘキサンで溶離させて精製することで表題の化合物を結晶性の白色固体として得た。

MS = 461.2 (M+H⁺)

【実施例6】

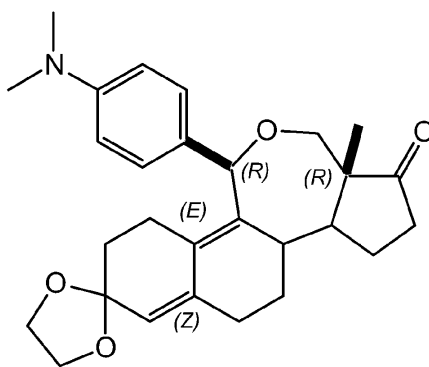
【0128】

3'-H-スピロ [[1, 3] ジオキソラン-10-(4-ジメチルアミノフェニル)-12a-メチル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-8H-11-オキサナフト [2, 1 e] アズレン-1, 7-ジオン (化合物番号 44)

10

【0129】

【化13】



20

【0130】

段階1: 2-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-{5'-[(4-ジメチルアミノフェニル)-ヒドロキシメチル]-4', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-3'-H-スピロ [[1, 3] ジオキソラン-2, 2'-ナフタレン]-6'-イル}-2-メチルシクロペンタノン:

6'-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-3-オキソシクロペンチル]-4', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-3'-H-スピロ [[1, 3] ジオキソラン-2, 2'-ナフタレン]-5'-カルボアルデヒド (1 g, 5ミリモル) が THF (50 mL) に入っている溶液を調製した後、-78℃に冷却しそして N, N-ジメチルフェニルマグネシウムブロマイド (2.1 mL, THF 中 1 M の溶液) を加えた後、-78℃で9時間攪拌した。NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) を加えそして EtOAc (300 mL) を加えた後、層分離を起こさせた。その水層に EtOAc (350 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて20から80%の酢酸エチル／ヘキサンで溶離させて精製することで表題の化合物を結晶性の黄色固体として得た。

30

40

MS = 347.18 (M+H⁺)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.16 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.66 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.46 (1H, s), 5.41 (s, 1H), 3.71 [AB 四重線の中心, J_{AB} = 12.0, Dn = 28.4 Hz, d_A = 4.05, d_B = 3.34, 2H], 4.15-3.89 (m, 4H), 2.92 (6H, s), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.59-2.42 (m, 3H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.89-1.64 (m, 5H), 1.13 (3H, s)。

【0131】

段階2:

50

2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-3-{5'-[(4-ジメチルアミノフェニル)-ヒドロキシメチル]-4', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-3'H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]-6'-イル}-2-メチルシクロペンタノン(1 g, 5.6ミリモル)がTHF(50 mL)に入っている溶液を調製し、それを-10℃に冷却した後、フッ化テトラブチルアンモニウム(6.1 mL)を加え、そしてその結果として得た混合物を-10℃で12時間攪拌した。NaHCO₃水溶液(300 mL)を加えそしてEtOAc(300 mL)を加えた後、層分離を起こさせた。その水層にEtOAc(350 mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて20から80%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製することで3-{5'-[(4-ジメチルアミノフェニル)-ヒドロキシメチル]-4', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-3'H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]-6'-イル}-2-ヒドロキシメチル-2-メチルシクロペンタノン化合物を結晶性の黄色固体として得た。MS=467.2 (M+H⁺)

10

【0132】

段階3:

3-{5'-[(4-ジメチルアミノフェニル)-ヒドロキシメチル]-4', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-3'H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]-6'-イル}-2-ヒドロキシメチル-2-メチルシクロペンタノン(1 g, 5.6ミリモル)がTHF(50 mL)に入っている溶液を調製し、それを0℃に冷却した後、TsOH(0.1 g)を加えて、室温で14時間攪拌した。NaHCO₃水溶液(300 mL)を加えそしてEtOAc(300 mL)を加えた後、層分離を起こさせた。その水層にEtOAc(350 mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて20から80%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製することで表題の化合物を結晶性の黄色固体として得た。

20

MS=450.56 (M+H⁺)

【実施例7】

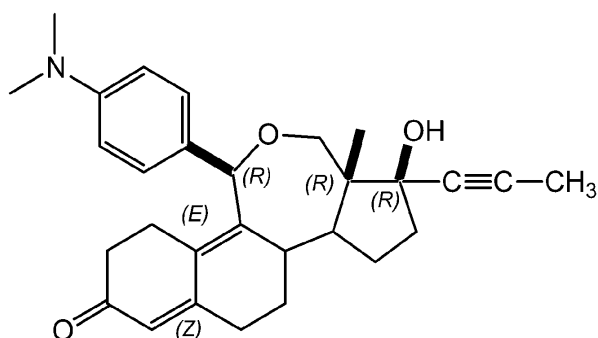
30

【0133】

10-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-ヒドロキシ-12a-メチル-1-プロポ-1-イニル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト[2, 1-e]アズレン-7-オン(化合物番号7)

【0134】

【化14】



40

【0135】

段階1:

2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-3-{5'-[(4-ジメチルアミノフェニル)-ヒドロキシメチル]-4', 6', 7', 8'-テトラヒドロ

50

ー3'-H-スピロ [[1, 3] ジオキソラン-2, 2'-ナフタレン]-6'-イル}-2-メチル-シクロペンタノン (1 g, 5.6 ミリモル) が THF (50 mL) に入っている溶液を調製し、0℃に冷却した後、TsOH (0.1 g) を加え、その結果として得た混合物を室温で14時間攪拌した。NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) を加えそして EtOAc (300 mL) を加えた後、層分離を起こさせた。その水層に EtOAc (350 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて20から80%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製することで3'-H-スピロ [[1, 3] ジオキソラン-10-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-ヒドロキシ-12a-メチル-1-プロポ-1-イニル 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト [2, 1-e] アズレン-7-オン化合物を結晶性の黄色固体として得た。

MS = 490.2 (M+H⁺)

【0136】

段階2:

3'-H-スピロ [[1, 3] ジオキソラン-10-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-ヒドロキシ-12a-メチル-1-プロポ-1-イニル 2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト [2, 1-e] アズレン-7-オン (200 mg) をアセトン (5 mL) に入れて調製し、0℃に冷却した後、TsOH (0.001 g) を加え、その結果として得た混合物を室温で5時間攪拌した。NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) を加えそして EtOAc (100 mL) を加えた後、層分離を起こさせた。その水層に EtOAc (50 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて20から80%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製することで表題の化合物を結晶性の黄色固体として得た。

MS = 446.2 (M+H⁺)

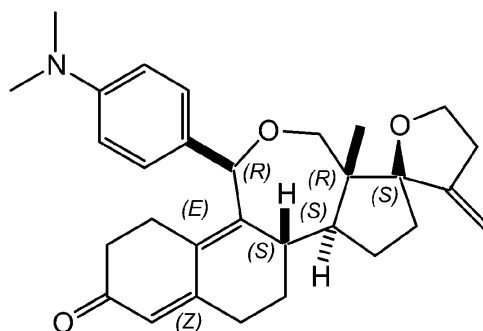
【実施例8】

【0137】

(化合物番号38)

【0138】

【化15】



【0139】

段階1:

t-ブチル-(3-ヨードブト-3-エニルオキシ)-ジメチルシラン (312 mg, 1 ミリモル) が THF (5 mL) に入っている溶液を調製し、それを-78℃に冷却した後、n-BuLi (3.5 mL, ヘキサン中1.6 Mの溶液) を加えた。その結果として得た混合物を-78℃で3分間攪拌した。次に、その反応混合物に3'-H-スピロ [[1, 3] ジオキソラン-10-(4-ジメチルアミノフェニル)-12a-メチル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-8H-11-オキサナフト [2, 1-e] アズレン-1, 7-ジオンの溶液 (120 mg を 5 mL の THF

Fに入れた)を加えた後、その混合物を30分間攪拌した。 NaHCO_3 水溶液(300 mL)を加えそしてEtOAc(300 mL)を加えた後、層分離を起こさせた。その水層にEtOAc(350 mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて20から80%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製することで1-[1-[2-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エチル]-ビニル]-10-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-ヒドロキシ-12a-メチル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト[2, 1-e]アズレン-7-オンを結晶性の黄色固体として得た。

10

MS = 636.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)

【0140】

段階2:

前記段階1で調製した化合物(1 g, 5.6ミリモル)をTHF:ピリジン(5 mL:5 mL)に入れて調製を実施し、 -10°C に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム(6.1 mL)を加えた後、その結果として得た混合物を -10°C で0.5時間攪拌した。メタンスルホニルクロライド(100 μL)を加えた後、その結果として得た混合物を更に3時間攪拌した。 NaHCO_3 水溶液(50 mL)を加えそしてEtOAc(100 mL)を加えた後、層分離を起こさせた。その水層にEtOAc(50 mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて20から80%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製することで表題の化合物を結晶性の黄色固体として得た。

20

MS = 503.30 ($\text{M} + \text{H}^+$)

【0141】

段階3

前記段階2で調製した化合物(200 mg)をアセトン(5 mL)に溶解させることで調製を実施し、 0°C に冷却した後、TsOH(0.001 g)を加え、その結果として得た混合物を室温で5時間攪拌した。 NaHCO_3 水溶液(100 mL)を加えそしてEtOAc(100 mL)を加えた後、層分離を起こさせた。その水層にEtOAc(50 mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて20から80%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製することで表題の化合物を結晶性の黄色固体として得た。

30

MS = 446.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)

【実施例9】

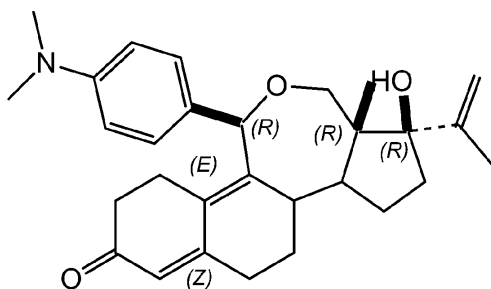
【0142】

10-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-ヒドロキシ-1-イソプロペニル-12a-メチル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト[2, 1-e]アズレン-7-オン(化合物番号1)

40

【0143】

【化16】



50

【0144】

表題の化合物を実施例8に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例7に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 460 (M + H⁺)

【実施例10】

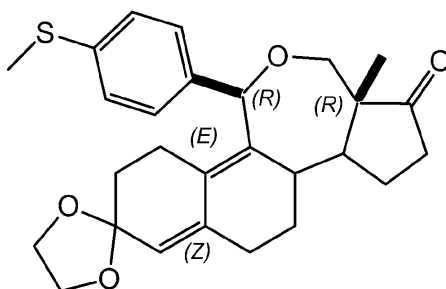
【0145】

3'-H-スピロ[[1,3]ジオキサラン-12a-メチル-10-(4-メチルスルファニル-フェニル)-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-8H-11-オキサ-ナフト[2,1-e]アズレン-1,7ジオン(化合物番号51)

10

【0146】

【化17】



20

【0147】

表題の化合物を実施例5に示したようにして調製した化合物を用いて出発して前記実施例6, 7および8に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 453 (M + H⁺)

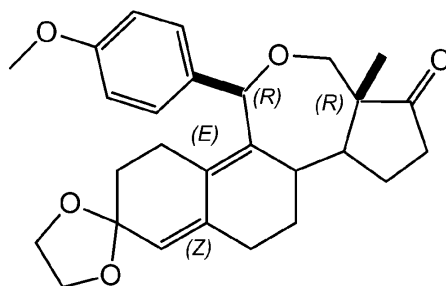
【実施例11】

【0148】

3'-H-スピロ[[1,3]ジオキサラン-12a-メチル-10-(4-メトキシフェニル)-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-8H-11-オキサ-ナフト[2,1-e]アズレン-1,7ジオン(化合物番号45)

【0149】

【化18】



30

【0150】

表題の化合物を実施例5に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例6に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 437.2 (M + H⁺)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.77 (1H, s), 5.39 (1H, s), 5.09 (1H, s), 4.84 (1H, s), 3.85–3.77 (3H, m), 3.21 (1H, AB四重線の一部), 2.93 (6H, s), 2.88–2.82 (1H, m), 2.71–2.51 (4H, m), 2.48–2.33 (3H, m), 2.31–2.22 (1H, m), 2.18–2.04 (2H, m), 1.98–1.78 (3H, m), 1.71–1.63 (m, 2H), 1.18 (s, 3H)

40

50

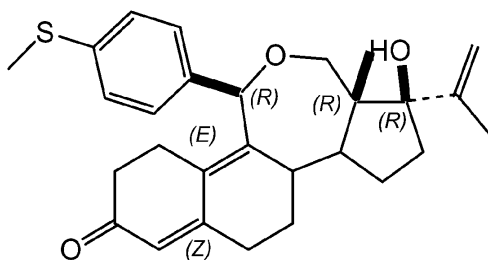
【実施例 12】

【0151】

1-ヒドロキシ-1-イソプロペニル-12a-メチル-10-(4-メチルスルファニル-フェニル)-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト[2, 1-e]アズレン-7-オン (化合物番号2)

【0152】

【化19】



10

【0153】

表題の化合物を実施例8に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例6に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 451.2 (M+ H⁺)

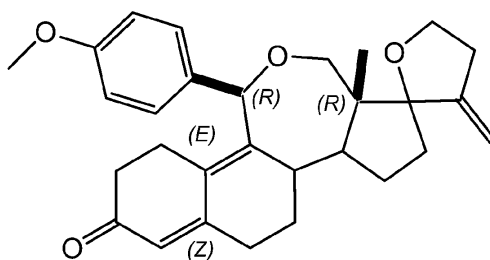
【実施例 13】

【0154】

(化合物番号2)

【0155】

【化20】



30

【0156】

表題の化合物を実施例9に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例8に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 447.25 (M+ H⁺)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.77 (1H, s), 5.39 (1H, s), 5.09 (1H, s), 4.84 (1H, s), 3.85–3.77 (3H, m), 3.21 (1H, AB四重線の一部), 2.93 (6H, s), 2.88–2.82 (1H, m), 2.71–2.51 (4H, m), 2.48–2.33 (3H, m), 2.31–2.22 (1H, m), 2.18–2.04 (2H, m), 1.98–1.78 (3H, m), 1.71–1.63 (m, 2H), 1.18 (s, 3H)。

40

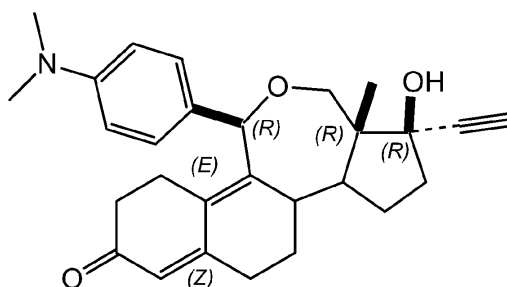
【実施例 14】

【0157】

10-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-1-エチニル-1-ヒドロキシ-12a-メチル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト[2, 1-e]アズレン-7-オン (化合物番号3)

【0158】

【化 2 1】



【0 1 5 9】

10

表題の化合物を実施例 6 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 432.25 ($M + H^+$)

【実施例 15】

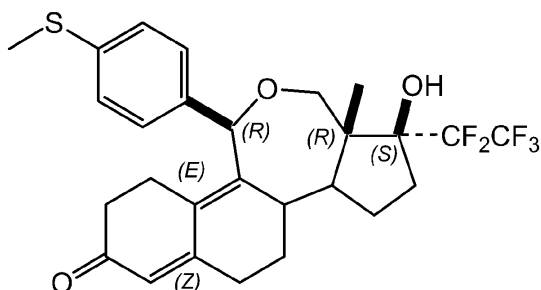
【0 1 6 0】

1-ヒドロキシ-12a-メチル-10-(4-メチルスルファニルフェニル)-1-ペンタフルオロエチル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト[2, 1-e]アズレン-7-オン (化合物番号 4)

【0 1 6 1】

20

【化 2 2】



【0 1 6 2】

30

表題の化合物を実施例 6 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従って $LiCF_2CF_3$ と反応させることで白色の固体として調製した。

MS = 528.18

【実施例 16】

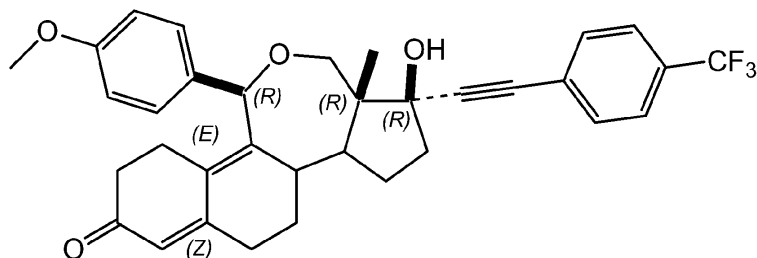
【0 1 6 3】

1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニルエチニル)-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト[2, 1-e]アズレン-7-オン (化合物番号 6)

40

【0 1 6 4】

【化 2 3】



50

【0165】

表題の化合物を実施例8に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例7に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 563.2

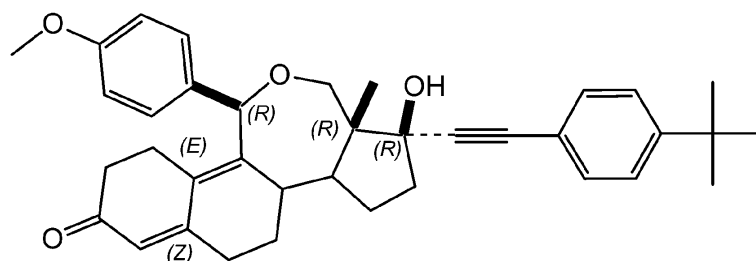
【実施例17】

【0166】

1-(4-tert-ブチルフェニルエチニル)-1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-1H,8H-11-オキサナフト[2,1-e]アズレン-7-オン(化合物番号9)

【0167】

【化24】



【0168】

表題の化合物を実施例8に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例7に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 551.2

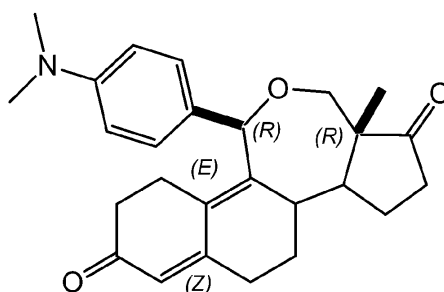
【実施例18】

【0169】

10-(4-ジメチルアミノフェニル)-12a-メチル-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-8H-11-オキサナフト[2,1-e]アズレン-1,7-ジオン(化合物番号10)

【0170】

【化25】



【0171】

前記実施例6に示したようにして調製した3'-H-スピロ[[1,3]ジオキサラン-10-(4-ジメチルアミノフェニル)-12a-メチル-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-8H-11-オキサナフト[2,1-e]アズレン-1,7-ジオン(50mg)をアセトン(5mL)に溶解させることで調製を実施した後、それを0℃に冷却した。TsOH(0.001g)を加えた後、その結果として得た混合物を室温で5時間攪拌した。NaHCO₃水溶液(100mL)を加えそしてEtOAc(100mL)を加えた後、層分離を起こさせた。その水層にEtOAc(50mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて20から80%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製す

10

20

30

40

50

ることで表題の化合物を結晶性の黄色固体として得た。

MS = 406.2 (M+H⁺)

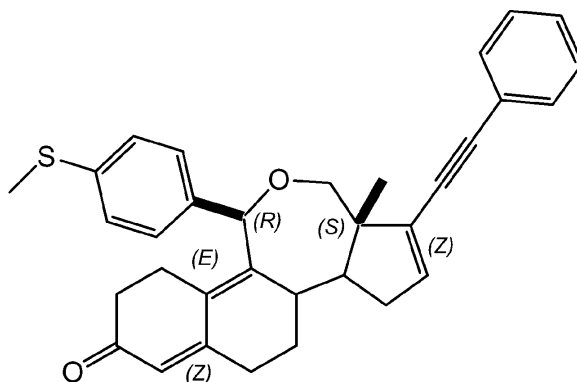
【実施例 19】

【0172】

12a-メチル-10-(4-メチルスルファニルフェニル)-1-フェニルエチニル
3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-オクタヒドロ-3H, 8H-11-オ
キサナフト[2, 1-e]アズレン-7-オン(化合物番号11)

【0173】

【化26】



10

【0174】

表題の化合物を実施例 10 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 17 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 493.2

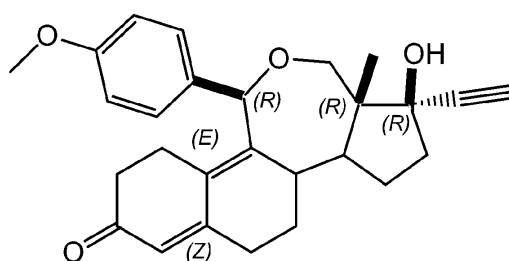
【実施例 20】

【0175】

1-エチニル-1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-
2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-
オキサナフト[2, 1-e]アズレン-7-オン(化合物番号12)

【0176】

【化27】



30

【0177】

表題の化合物を実施例 11 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 17 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 419.3

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.25 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.80 (1H, s), 5.55 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.95–3.60 (AB 四重線, J_{AB} = 12.0, 2 H), 2.80–1.60 (14H, m), 2.60 (1H, s), 1.12 (3H, s)。

【実施例 21】

【0178】

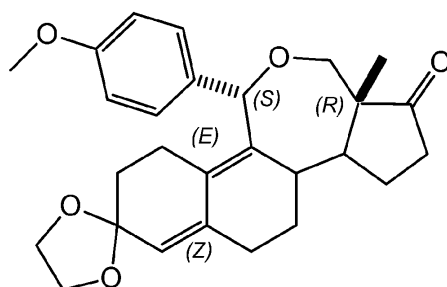
40

50

3'-H-スピロ [1, 3] ジオキソラン-10-a-(4-メトキシフェニル)-12
a-メチル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-8H
-11-オキサナフト [2, 1-e] アズレン-1, 7-ジオン

【0179】

【化28】



10

【0180】

表題の化合物を実施例11に記述した調製に示したようにして副生成物として単離した。

MS 437.2

【実施例22】

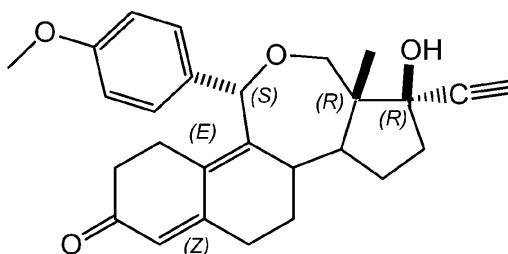
【0181】

1-エチニル-1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル
2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-1
1-オキサナフト [2, 1-e] アズレン-7-オン (化合物番号13)

20

【0182】

【化29】



30

【0183】

表題の化合物を実施例21に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例17に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 419.3

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 7.25 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.05 (1H, s), 5.75 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.80-3.20 (AB四重線, $J_{AB} = 12.0, 2$ H), 2.80-1.60 (14H, m), 2.55 (1H, s), 1.10 (3H, s)。

40

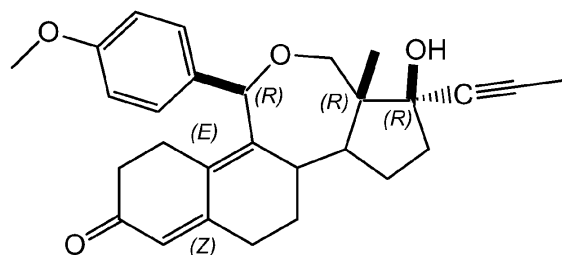
【実施例23】

【0184】

1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-1-プロポ-1
-イニル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H,
8H-11-オキサナフト [2, 1-e] アズレン-7-オン: (化合物番号14)

【0185】

【化 30】



【0186】

表題の化合物を実施例 11 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

10

MS = 433.3

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : d 7.25 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.85 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 5.70 (1H, s), 5.56 (1H, s), 3.69 (3H, s), 3.90–3.50 (AB 四重線, $J_{AB} = 12.0$, $d_A = 3.90$, $d_B = 3.60$, 2H), 2.85–1.60 (14H, m), 1.70 (3H, s), 1.10 (3H, s)。

【実施例 24】

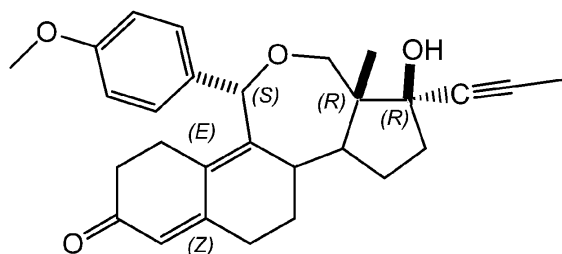
【0187】

1-ヒドロキシ-10-a-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-1-プロポ-
1-イニル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H
-, 8H-11-オキサナフト[2, 1-e]アズレン-7-オン (化合物番号 15)

20

【0188】

【化 31】



30

【0189】

表題の化合物を実施例 21 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 433.2

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : d 7.28 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.91 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.05 (1H, s), 5.61 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.50 [AB 四重線の中心, $J_{AB} = 12.0$, $D_n = 180 \text{ Hz}$, $d_A = 3.80$, $d_B = 3.20$, 2H], 2.71–1.52 (14H, m), 1.49 (3H, s), 1.10 (3H, s)。

40

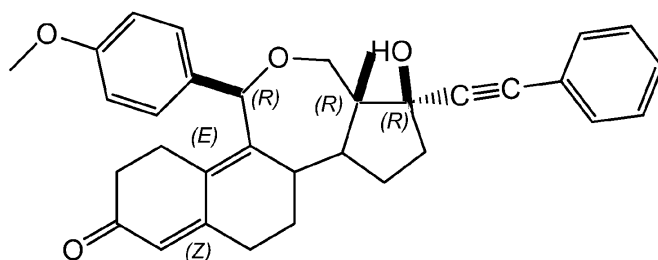
【実施例 25】

【0190】

1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-1-フェニルエ
チニル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8
H-11-オキサナフト[2, 1-e]アズレン-7-オン (化合物番号 16)

【0191】

【化 3 2】



【0192】

表題の化合物を実施例 11 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

10

MS = 495.2

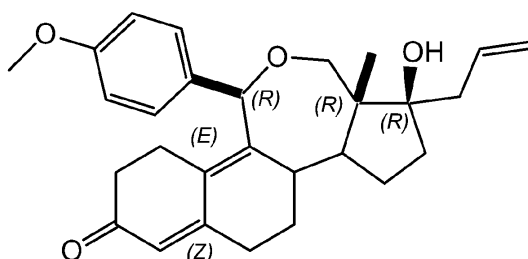
【実施例 26】

【0193】

1-アリル-1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-1H,8H-11-オキサナフト[2,1-e]アズレン-7-オン(化合物番号17)

【0194】

【化 3 3】



20

【0195】

表題の化合物を実施例 11 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 435.2

30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 7.25 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.05–5.80 (1H, m), 5.79 (1H, s), 5.51 (1H, s), 5.25–5.15 (2H, m), 3.91–3.48 (AB 四重線, $J_{AB} = 12.0$, 2H), 3.80 (3H, s), 2.90–2.80 (1H, m), 2.60–1.60 (13H, m), 1.20 (3H, s)。

【実施例 27】

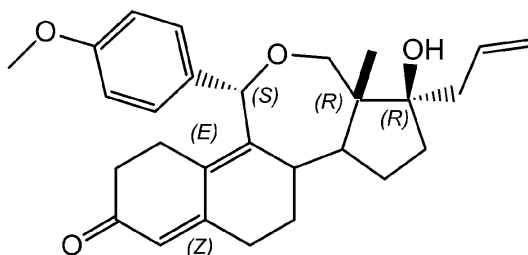
【0196】

1-アリル-1-ヒドロキシ-10a-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-1H,8H-11-オキサナフト[2,1-e]アズレン-7-オン(化合物番号18)

40

【0197】

【化 3 4】



【0198】

50

表題の化合物を実施例 21 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 435.2

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : d 7.25 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.05 (1H, s), 5.72 (1H, s), 5.81–5.68 (1H, m), 5.10 (1H, dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz), 4.95 (1H, dd, $J = 1.2, 12.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.40–3.15 (AB 四重線, $J_{AB} = 12.0, 2$ Hz), 2.85–2.71 (1H, m), 2.60–1.60 (13H, m), 1.18 (3H, s)。

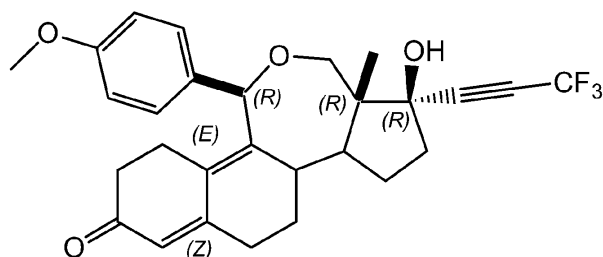
【実施例 28】

【0199】

1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-1-トリフルオロプロポ-1-イニル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト[2, 1-e]アズレン-7-オン (化合物番号 19)

【0200】

【化 35】



【0201】

表題の化合物を実施例 11 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 487.4 ($M + H^+$)

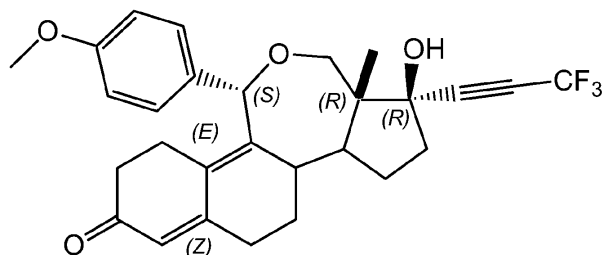
【実施例 29】

【0202】

1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-1-トリフルオロプロポ-1-イニル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト[2, 1-e]アズレン-7-オン (化合物番号 20)

【0203】

【化 36】



【0204】

表題の化合物を実施例 21 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 487.4 ($M + H^+$)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : d 7.22 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)

10

20

30

40

50

), 6.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.10 (1H, s), 5.80 (1H, s), 3.82 (3H, s), 3.33 [AB四重線の中心, $J_{AB}=12.4$, $Dn=109$ Hz, $d_A=3.46$, $d_B=3.19$, 2H], 2.92–1.61 (14H, m), 1.15 (3H, s)。

【実施例30】

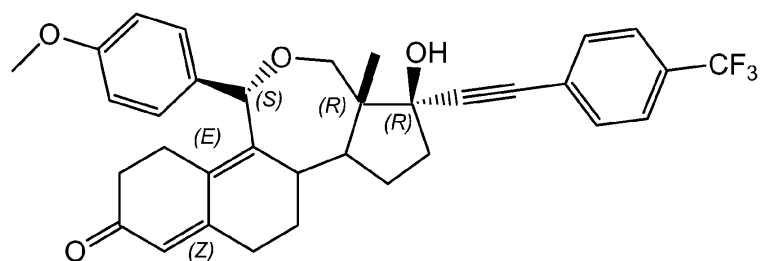
【0205】

1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニルエチニル)-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-1H,8H-11-オキサナフト[2,1-e]アズレン-7-オン (化合物番号21)

10

【0206】

【化37】



20

【0207】

表題の化合物を実施例11に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例7に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

$MS = 563.4$ ($M+H^+$)

【実施例31】

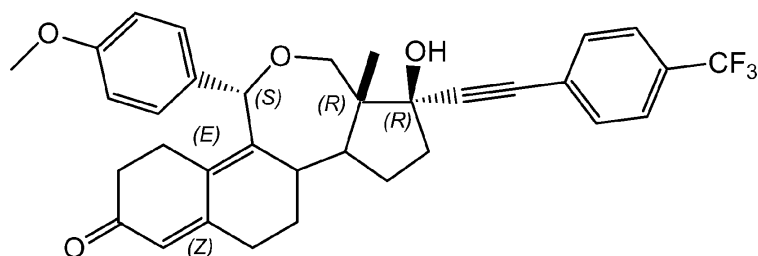
【0208】

1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニルエチニル)-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-1H,8H-11-オキサナフト[2,1-e]アズレン-7-オン (化合物番号22)

30

【0209】

【化38】



40

【0210】

表題の化合物を実施例21に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例7に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

$MS = 563.4$ ($M+H^+$)

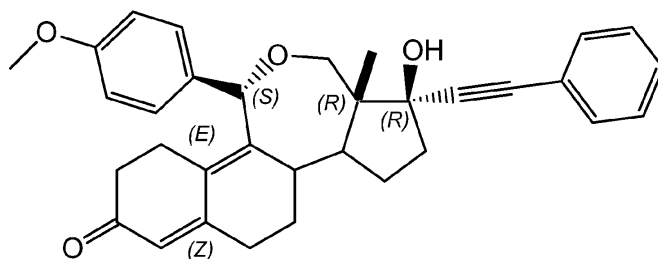
【実施例32】

【0211】

1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-1-フェニルエチニル-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-1H,8H-11-オキサナフト[2,1-e]アズレン-7-オン (化合物番号23)

【0212】

【化 3 9】



【0 2 1 3】

10

表題の化合物を実施例 2 1 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 495.4 ($M+H^+$)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39–7.20 (7H, m), 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 5.80 (1H, s), 5.60 (1H, s), 4.02–3.56 (AB 四重線, $J_{AB}=12.0$, 2H), 3.80 (3H, s), 2.90–1.60 (14H, m), 1.20 (3H, s)。

【実施例 3 3】

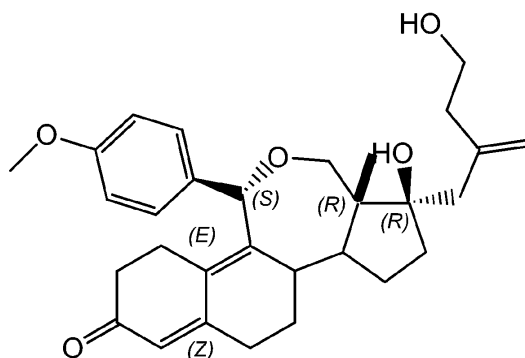
【0 2 1 4】

1-ヒドロキシ-1-[2-(2-ヒドロキシエチル)-アリル]-10-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト[2, 1-e]アズレン-7-オン

20

【0 2 1 5】

【化 4 0】



30

【0 2 1 6】

段階 1 :

t-ブチル-(3-ヨードブト-3-エニルオキシ)-ジメチルシラン (312 mg,) が THF (5 mL) に入っている溶液を調製し、それを $-78^\circ C$ に冷却した後、n-BuLi (3.5 mL, ヘキサン中 1.6 M の溶液) を加え、その結果として得た混合物を $-78^\circ C$ で 3 分間攪拌した。次に、その反応混合物に 3'-H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-10-(4-4メトキシフェニル)-12a-メチル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-8H-11-オキサナフト[2, 1-e]アズレン-1, 7-ジオンの溶液 (120 mg を 5 mL の THF に入れた) を加えた後、その結果として得た混合物を 30 分間攪拌した。NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) を加えそして EtOAc (300 mL) を加えた後、層分離を起こさせた。その水層に EtOAc (350 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて 20 から 80 % の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製することで 3'-H-スピロ[1, 3]ジオキサラン-1-{2-[2-

40

50

(*t*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル}-アリル}-1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12*a*-メチル-2, 3, 3*a*, 3*b*, 4, 5, 9, 10, 12, 12*a*-デカヒドロ-1*H*, 8*H*-11-オキサナフト[2, 1-*e*]アズレン-7-オンを結晶性の黄色固体として得た。

【0217】

段階2:

3'-H-スピロ[1, 3]ジオキサラン-1-{2-[2-(*t*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-アリル}-1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12*a*-メチル-2, 3, 3*a*, 3*b*, 4, 5, 9, 10, 12, 12*a*-デカヒドロ-1*H*, 8*H*-11-オキサナフト[2, 1-*e*]アズレン-7-オン(0.1 g)がTHF(50 mL)に入っている溶液を調製した後、それを-10℃に冷却した。フッ化テトラブチルアンモニウム(1.3 mL)を加えた後、その結果として得た混合物を-10℃で12時間攪拌した。NaHCO₃水溶液(30 mL)を加えそしてEtOAc(300 mL)を加えた後、層分離を起こさせた。その水層にEtOAc(35 mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて20から80%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製することで3'-H-スピロ[1, 3]ジオキサラン-1-{2-[2-(ヒドロキシ)-エチル]-アリル}-1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12*a*-メチル-2, 3, 3*a*, 3*b*, 4, 5, 9, 10, 12, 12*a*-デカヒドロ-1*H*, 8*H*-11-オキサナフト[2, 1-*e*]アズレン-7-オン化合物を結晶性の黄色固体として得た。

【0218】

段階3:

前記段階2に示したようにして調製した3'-H-スピロ[1, 3]ジオキサラン-1-{2-[2-(ヒドロキシ)-エチル]-アリル}-1-ヒドロキシ-10-(4-メトキシフェニル)-12*a*-メチル-2, 3, 3*a*, 3*b*, 4, 5, 9, 10, 12, 12*a*-デカヒドロ-1*H*, 8*H*-11-オキサナフト[2, 1-*e*]アズレン-7-オンエーテル(20 mg)をアセトン(5 mL)に溶解させて調製を実施した後、それを0℃に冷却した。TsOH(0.001 g)を加えた後、その結果として得た混合物を室温で5時間攪拌した。NaHCO₃水溶液(100 mL)を加えそしてEtOAc(100 mL)を加えた後、層分離を起こさせた。その水層にEtOAc(50 mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて20から80%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製することで表題の化合物を結晶性の黄色固体として得た。

MS = 479.2 (M+H⁺)

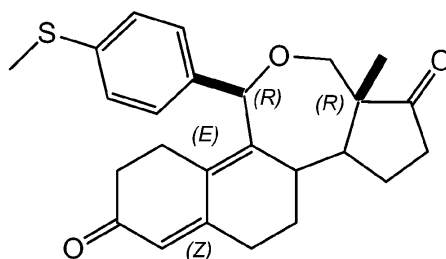
【実施例34】

【0219】

12*a*-メチル-10-(4-メチルスルファニルフェニル)-2, 3, 3*a*, 3*b*, 4, 5, 9, 10, 12, 12*a*-デカヒドロ-8*H*-11-オキサナフト[2, 1-*e*]アズレン-1, 7-ジオン(化合物番号25)

【0220】

【化 4 1】



【0 2 2 1】

10

表題の化合物を実施例 10 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 409.2

【実施例 3 5】

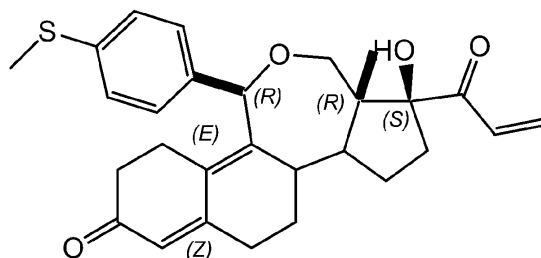
【0 2 2 2】

1-アクリロイル-1-ヒドロキシ-12a-メチル-10-(4-メチルスルファニル-フェニル)-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-1H,8H-11-オキサ-ナフト[2,1-e]アズレン-7-オン

【0 2 2 3】

【化 4 2】

20



【0 2 2 4】

段階 1 :

1-メトキシアレン (0.3 ml, 1 ミリモル) が THF (5 mL) に入っている溶液を調製し、それを -78℃ に冷却した後、n-BuLi (3.5 mL, ヘキサン中 1.6 M の溶液) を加え、その結果として得た混合物を -78℃ で 3 分間攪拌した。次に、その反応混合物に前記実施例 10 に示したようにして調製した 3'-H-スピロ[[1,3]ジオキサラン-10-(4-4-メチルスルファニル-フェニル)-12a-メチル-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-8H-11-オキサ-ナフト[2,1-e]アズレン-1,7-ジオンの溶液 (120 mg を 5 mL の THF に入れた) を加えた後、その結果として得た混合物を 30 分間攪拌した。NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) を加えそして EtOAc (300 mL) を加えた後、層分離を起こさせた。その水層に EtOAc (350 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて 20 から 80 % の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製することで 3'-H-スピロ[[1,3]ジオキサラン-1-ヒドロキシ-1-(1-メトキシプロパ-1,2-ジエニル)-12a-メチル-10-(4-メチルスルファニル-フェニル)-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-1H,8H-11-オキサ-ナフト[2,1-e]アズレン-7-オンを得た。

30

40

【0 2 2 5】

段階 2 :

表題の化合物を前記段階 1 で調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

50

MS = 464.2

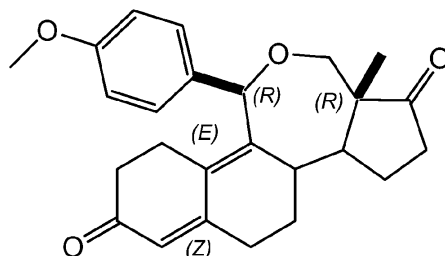
【実施例36】

【0226】

10-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-8H-11-オキサナフト[2,1-e]アズレン-1,7-ジオン (化合物番号28)

【0227】

【化43】



10

【0228】

表題の化合物を実施例11に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例7に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 393.2

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 7.22 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.80 (1H, s), 5.36 (1H, s), 3.75 [AB四重線の中心, $J_{AB} = 12.1$, $Dn = 29.9$ Hz, $d_A = 4.13$, $d_B = 3.38$, 2H], 3.80 (3H, s), 2.92–1.56 (14H, m), 1.18 (3H, s)。

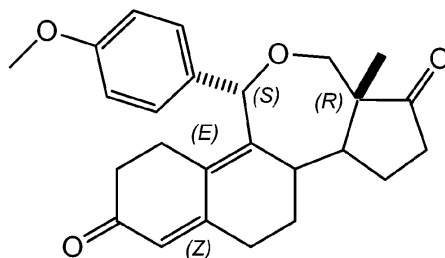
【実施例37】

【0229】

10-a-(4-メトキシフェニル)-12a-メチル-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-8H-11-オキサナフト[2,1-e]アズレン-1,7-ジオン (化合物番号29)

【0230】

【化44】



30

40

【0231】

表題の化合物を実施例11に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例7に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 393.2

【実施例38】

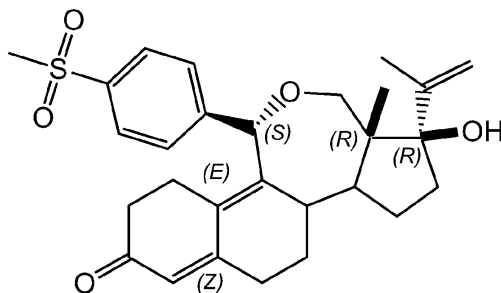
【0232】

1-ヒドロキシ-1-イソプロペニル-10-(4-メタンシルホニルフェニル)-12a-メチル-2,3,3a,3b,4,5,9,10,12,12a-デカヒドロ-1H,8H-11-オキサナフト[2,1-e]アズレン-7-オン (化合物番号30)

【0233】

50

【化 4 5】



【0 2 3 4】

10

前記実施例 1 2 に示したようにして調製した 1-ヒドロキシ-1-イソプロペニル-12a-メチル-10-(4-メチルスルファニルフェニル)-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト [2, 1-e] アズレン-7-オン (10 mg) を酢酸エチル (5 mL) に溶解させて調製を実施した後、それを 0℃ に冷却した。Oxone[®] (100 mg) を加えた後、その結果として得た混合物を室温で 1 時間攪拌した。NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) を加えそして EtOAc (100 mL) を加えた後、層分離を起こさせた。その水層に EtOAc (50 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を水そして食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後、蒸発乾固させた。その結果として得た粗化合物をカラムクロマトグラフィーにかけて 20 から 80 % の酢酸エチル/ヘキサンで溶離させて精製

20

MS = 484. 2 (M + H⁺)

【実施例 3 9】

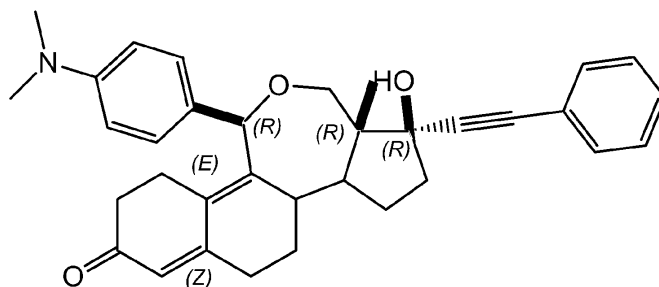
【0 2 3 5】

10-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-ヒドロキシ-12a-メチル-1-フェニルエチニル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト [2, 1-e] アズレン-7-オン (化合物番号 3 1)

【0 2 3 6】

【化 4 6】

30



【0 2 3 7】

表題の化合物を実施例 6 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

40

MS = 507. 28

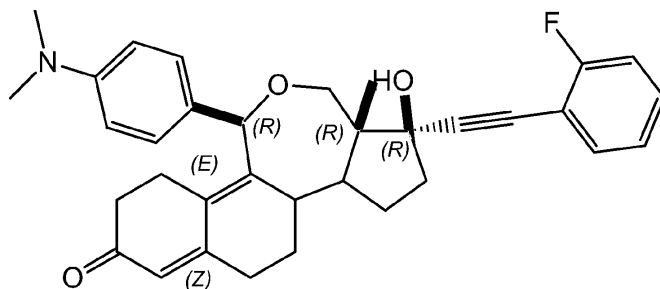
【実施例 4 0】

【0 2 3 8】

10-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-(2-フルオロフェニルエチニル)-1-ヒドロキシ-12a-メチル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト [2, 1-e] アズレン-7-オン (化合物番号 3 2)

【0 2 3 9】

【化 4 7】



【0 2 4 0】

10

表題の化合物を実施例 6 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 527. 3. 28, LC-MS 525 (M^+)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38–7.26 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.12–6.99 (2H, m), 6.98 (2H, d, $J=5.34$), 5.76 (1H, s), 5.58 (s, 1H), 3.88 [A B 四重線の中心, $J_{AB}=11.7$, $Dn=83$ Hz, $d_A=3.98$, $d_B=3.77$, 2H], 2.94 (6H, s), 2.88–2.68 (m, 3H), 2.51–2.27 (m, 6H), 2.19–2.11 (m, 1H), 1.97 (OH, s), 1.85–1.61 (m, 4H), 1.21 (3H, s)。

20

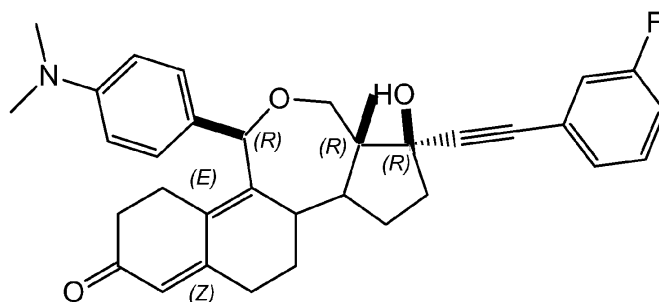
【実施例 4 1】

【0 2 4 1】

10 – (4-ジメチルアミノフェニル) – 1 – (3-フルオロフェニルエチニル) – 1-ヒドロキシ-12a-メチル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト [2, 1-e] アズレン-7-オン (化合物番号 3 4)

【0 2 4 2】

【化 4 8】



30

【0 2 4 3】

表題の化合物を実施例 6 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

40

MS = 527. 3. 28

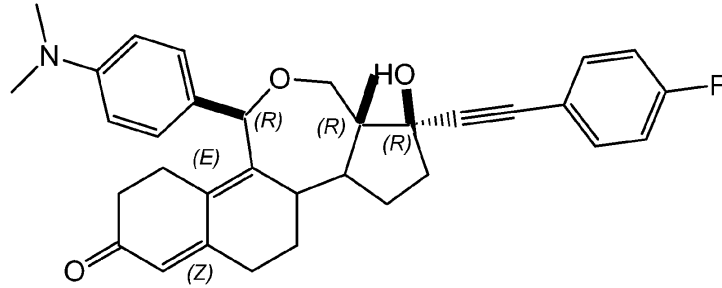
【実施例 4 2】

【0 2 4 4】

10 – (4-ジメチルアミノフェニル) – 1 – (4-フルオロフェニルエチニル) – 1-ヒドロキシ-12a-メチル-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 9, 10, 12, 12a-デカヒドロ-1H, 8H-11-オキサナフト [2, 1-e] アズレン-7-オン (化合物番号 3 5)

【0 2 4 5】

【化 4 9】



【 0 2 4 6 】

10

表題の化合物を実施例 6 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 527. 3. 28

【実施例 4 3】

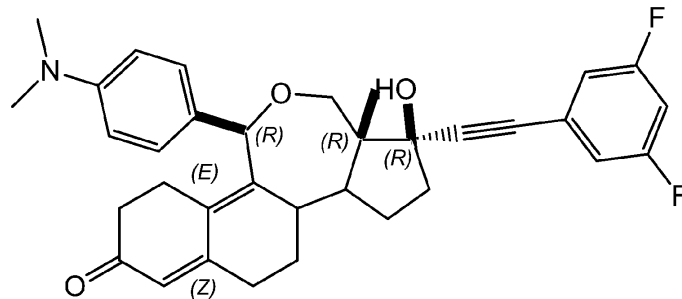
【 0 2 4 7 】

1 - (3, 5 - ジフルオロフェニルエチニル) - 10 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 12 a - メチル - 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 9, 10, 12, 12 a - デカヒドロ - 1 H, 8 H - 11 - オキサナフト [2, 1 - e] アズレン - 7 - オン (化合物番号 3 6)

【 0 2 4 8 】

20

【化 5 0】



【 0 2 4 9 】

30

表題の化合物を実施例 6 に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例 7 に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 544. 3. 21

【実施例 4 4】

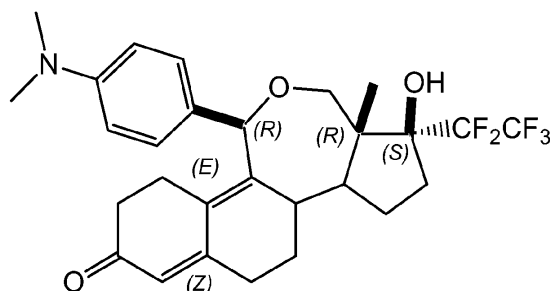
【 0 2 5 0 】

10 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 12 a - メチル - 1 - ペンタフルオロエチル 2, 3, 3 a, 3 b, 4, 5, 9, 10, 12, 12 a - デカヒドロ - 1 H, 8 H - 11 - オキサナフト [2, 1 - e] アズレン - 7 - オン (化合物番号 3 7) :

【 0 2 5 1 】

40

【化 5 1】



【 0 2 5 2 】

50

表題の化合物を実施例6に示したようにして調製した化合物を用いて出発して実施例15に記述した手順に従うことで白色の固体として調製した。

MS = 526.13

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : d 7.15 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.76 (1H, s), 5.77 (1H, s), 5.48 (1H, s), 4.09–4.03 (1H, m), 3.68–3.61 (1H, m), 2.94 (6H, s), 2.91–2.86 (1H, m), 2.72–2.58 (2H, m), 2.58–2.37 (4H, m), 2.34–2.20 (2H, m), 1.96–1.77 (3H, m), 1.76–1.68 (2H, m), 1.26 (3H, s)。

10

【実施例45】

【0253】

T47Dヒト乳癌細胞株検定：

T47Dヒト乳癌細胞をフェノールレッドを含有しないRPMI培地 (Invitrogen) [熱不活化ウシ胎仔血清 (FBS; Hyclone) を10% (体積/体積)、ペニシリン・ストレプトマイシン (Invitrogen) を1% (体積/体積)、グルタミン (Invitrogen) を1% (重量/体積) およびインスリン (Sigma) を10 mg/mL 入れておいた] 中で増殖させた。インキュベーション条件を37℃で二酸化炭素が5% (体積/体積) の湿気のある環境にした。

20

【0254】

細胞を96穴組織培養プレートに入れた検定用培地 [フェノールレッドを含有しないRPMI培地 (Invitrogen) に炭で処理しておいたFBS (Hyclone) を5% (体積/体積) およびペニシリン・ストレプトマイシン (Invitrogen) を1% (体積/体積) 入れておいた] 中で穴1個当たりの細胞数が10,000になるように平板培養した。2日後に前記培地を傾斜法で除去した後、試験化合物または対照を新鮮な検定用培地にジメチルスルホキシドの最終濃度が0.1% (体積/体積) になるように入れて加えた。24時間後にアルカリ性ホスファターゼ検定をSEAPキット (BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA) を用いて実施した。簡単に述べると、前記培地を傾斜法で除去した後、細胞を室温で5% (体積/体積) のホルマリン (Sigma) を用いて30分かけて固着させた。その細胞を室温のハンクス液 (Invitrogen) で一度洗浄した。次に、希釈率が1Xの緩衝液、検定用緩衝液および基質/エンハンサーが1:20の混合物を等しい体積 (0.05 mL) で加えた。インキュベーションを室温の暗所で1時間実施した後、溶解産物を白色の96穴プレート (Dynex) に移し、そしてLuminoskan Ascent (Thermo Electron, Woburn, MA) を用いて発光を読み取った。

30

【実施例46】

【0255】

A549ヒト肺癌細胞検定：

A549ヒト肺癌細胞をF-12K栄養混合物 [ウシ胎仔血清 (FBS; Invitrogen) を10% (体積/体積)、グルタミンを2 mM および重炭酸ナトリウム (Invitrogen) を0.15% 入れておいた] 中で増殖させた。

40

【0256】

A549細胞を1から3分割して175 cmの組織培養用フラスコに入れた。これらの細胞を37℃のCO₂ インキュベーター内で細胞が95% 集密度になるまでインキュベートした (典型的には24–30時間)。

【0257】

下記の溶液を無菌管内で調製した：(a) 溶液A：8.5 mLのOPTI-MEM I Reduced Serum Medium. (GIBCOカタログ番号31985) にDNAを1.5 μg/mL 入れることで生じさせた溶液および(b) 溶液B：8.5 mLのOPTI-MEM I にDMRIE-C Reagentを6 μL/mL 入れること

50

で生じさせた溶液。その２種類の溶液を一緒にして穏やかに混合した後、室温で４０分間インキュベートした。

【０２５８】

この上で調製したＡ５４９細胞を１００μｌのOPTI-MEM Iで洗浄した。その培地を除去した後の細胞の上に脂質-DNA錯体溶液を１７ｍｌ置いた。次に、これらの細胞を３７℃のCO₂インキュベーター内で１６時間インキュベートした。そのDNA含有培地を除去した後、増殖用培地（５％の炭処理FBS）を３０ｍｌ加えた。５－６時間後に細胞を９６穴プレートに接種した後、これらの細胞を３７℃のCO₂インキュベーター内で一晩インキュベートした。

【０２５９】

次に、各穴に５μｌの試験化合物を加えそして細胞を３７℃で１０分間インキュベートした。次に、チャレンジャー（challenger）用の各穴にデキサメタゾン（CAS [50-02-2]）を５μL加えた後、細胞を３７℃のCO₂インキュベーター内で２４時間インキュベートした。次に、細胞が入っている各穴にLuc-検定用緩衝液を１００μｌ加えた後、細胞を室温で３０分間インキュベートした。次に、各穴から１５０μLのサンプルをDYNEX Microtiter 1 プレートに移した後、Top-カウンターで読み取った。

【０２６０】

本発明の代表的な化合物に試験を前記実施例４５および４６に記述した手順に従って受けさせた時の結果は以下の表２に示す如くであった。

【０２６１】

10

20

【表 8】

表 2: 生物学的結果

化合物番号	A 549 IC ₅₀ (nM)	T47D IC ₅₀ (nM)
1	50.07	0.4
2	58.19	5.12
3	132.92	7
4	68.71	33.25
5	7.06	54
6	108.98	83
7	16.17	115.7
9	625.72	264
10	>3000	1800
11	>3000	>1000
12	117.92	>1000
13	367.04	>1000
14	46	>1000
15	583.43	>1000
16	>3000	>1000
17	114.17	>1000
18	>3000	>1000
19	>3000	>1000
20	>3000	>1000
21	>1000	>1000
22	>3000	>1000
23	237.46	260
24	771.03	176, 130
25	1317.4	
26	2313.96	
27	41.52	
28	>3000	
29	>3000	
30	>1000	
31		78
32		48
34		122
35		17
36		160
37		42
38		1.1

【実施例 4 7】

【0 2 6 2】

経口組成物の具体的態様として、化合物番号 5（1 0 0 m g）をサイズが O の硬質ゲル製カプセルを満たす総量である 5 8 0 から 5 9 0 m g になるに十分な量の微細ラクトースと一緒に配合した。

【0 2 6 3】

10

20

30

40

50

この上に示した明細に説明の目的で与えた実施例を伴わせて本発明の原理を教示してきたが、本発明の実施は本請求項およびこれらの相当物の範囲内に入る如き通常の変形、応用形および／または修飾形の全部を包含することは理解されるであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ジヤイン, ナレシユクマル・エフ
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州19341エクストン・ストツクトンドライブ665・ジョンソ
 ンアンドジョンソンファーマシユーチカルリサーチアンドデベロツプメントエルエルシー

(72)発明者 スイ, ジファ
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州19341エクストン・ストツクトンドライブ665・ジョンソ
 ンアンドジョンソンファーマシユーチカルリサーチアンドデベロツプメントエルエルシー

審査官 清水 紀子

(56)参考文献 米国特許第03699100 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 J 1/00-73/00
 A 6 1 K 31/56-31/593
 A 6 1 P 1/00-43/00
 CAPLUS/REGISTRY (STN)