

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-508076

(P2006-508076A)

(43) 公表日 平成18年3月9日(2006.3.9)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 491/052 (2006.01)	C 07 D 491/052	C S P 4 B 0 6 3
A61K 31/436 (2006.01)	A 61 K 31/436	4 C 0 5 0
A61P 15/00 (2006.01)	A 61 P 15/00	4 C 0 8 6
A61P 19/10 (2006.01)	A 61 P 19/10	
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-543232 (P2004-543232)	(71) 出願人	500204625 リガンド・ファーマシューティカルズ・イ ンコーポレイテッド アメリカ合衆国92121カリフォルニア 州サン・ディエゴ、サイエンス・センター ・ドライブ 10275番
(86) (22) 出願日	平成15年8月4日 (2003.8.4)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葵
(85) 翻訳文提出日	平成17年5月31日 (2005.5.31)	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/024419	(74) 代理人	100064610 弁理士 中嶋 正二
(87) 國際公開番号	W02004/033460		
(87) 國際公開日	平成16年4月22日 (2004.4.22)		
(31) 優先権主張番号	60/417, 975		
(32) 優先日	平成14年10月11日 (2002.10.11)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】選択的プロゲステロン受容体モジュレーター化合物としての5-シクロアルケニル5H-クロメノ[3, 4-f]キノリン誘導体

(57) 【要約】

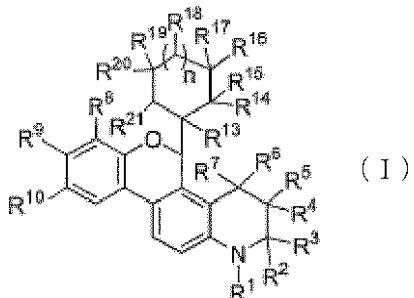
本発明はプロゲステロン受容体により仲介されるプロセスを調整するための化合物、医薬組成物、および方法に向けられる。また提供されるものは、そのような化合物および医薬組成物を製造する方法である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化 1 】



〔式中：

R^1 は水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ヘテロアルキル、 COR^{1-1} 、 CO_2R^{1-1} 、 SO_2R^{1-1} 、および $CONR^{1-1}R^{1-2}$ の群から選択され：

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素、C₁ - C₆ アルキルおよびC₁ - C₆ ハロアルキルの群から選択されるか；もしくは

R^2 および R^3 は二緒になつて 3 ~ 12 個の巻羃のシクロアルキル環を形成し:

$R^4 \sim R^7$ はそれぞれ独立して水素、F、Cl、Br、CN、OR¹⁻¹、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、およびC₁-C₄ヘテロアルキルの群から選択されるか：もしくは

R⁵ および R⁷ は一縫になつて結合を形成するか；もしくは

R⁶ および R⁷ は一緒にメチリデン、モノ置換メチリデン、ジ置換メチリデンおよびカルボニルの群から選択され：

よりカルボニルの群から選択され、
 $R^8 \sim R^1$ はそれぞれ独立して水素、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OR¹、
 NR^1 、 R^1 、SR¹、COR¹、CO₂R¹、CONR¹、 R^1 、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ ヘテロアルキル、C₁ - C₈ ハロアルキル、アリル、C₂ - C₈ アルケニルおよびC₂ - C₈ アルキニルの群から選択され；

R^{1-1} および R^{1-2} はそれぞれ水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヘテロアルキル、および $C_1 - C_4$ ハロアルキルの群から独立して選択され：

R¹ 3 は水素であるか： ましくは

R¹⁻³ および R¹⁻⁴ は一緒になって結合を形成し、

$R^{1-4} \sim R^{2-0}$ はそれぞれ独立して水素、F、Cl、Br、OR¹⁻¹、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、およびC₁-C₄ヘテロアルキルの群から選択されるか：もしくは

R^{1-4} および R^{1-5} は一緒にメチリデン、カルボニルおよびチオカルボニルの群から選択されるか：詳しくは

$R^{1/6}$ および $R^{1/7}$ は一緒にメチリデン、モノ置換メチリデン、ジ置換メチリデン、カルボニルおよびチオカルボニルの群から選択されるか：ましくは

、カルボニルのおよびテオカルボニルの群から選択されるが、もししくはP₁—4またはP₁—6は一式になって結合をつくらる。“O”架橋を形成するか、または

R¹ および R⁶ は R¹ である場合一緒にになって結合を形成する R¹ および R⁹ は R¹ である場合一緒にになって結合を形成する

R および R² は水素であるか、または

R⁻ は水素であるか；もしくは R³⁻¹ および R³⁻⁰ は、緒にねじて結合を形成する。

の化合物またはその薬理的に活性される複数のイソプロピル

の化言物また 【詩文類】

10

20

80

40

50

式中、

R^1 が水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 COR^{1-1} 、 SO_2R^{1-1} 、 および $CONR^{1-1}R^1$
 R^2 の群から選択される、 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式中、

R^2 および R^3 がそれぞれ独立して $C_1 - C_4$ アルキル、 および $C_1 - C_4$ ハロアルキルの群から選択される、 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式中、

R^5 および R^7 が一緒になって結合を形成し；

R^4 および R^6 がそれぞれ独立して水素、 F、 Cl、 Br、 CN、 OR¹⁻¹、 $C_1 - C_4$ アルキル、 および $C_1 - C_4$ ハロアルキルの群から選択される、 請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

式中、

R^6 および R^7 が一緒になってメチリデン、 およびカルボニルの群から選択され；

R^4 および R^5 がそれぞれ独立して水素、 F、 および $C_1 - C_4$ アルキルの群から選択される、 請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 6】

式中、

$R^8 - R^{10}$ がそれぞれ独立して水素、 F、 Cl、 Br、 NO₂、 CN、 OR¹⁻¹、 SR¹⁻¹、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 および $C_1 - C_6$ ハロアルキルの群から選択される、 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

式中、

$R^8 - R^{10}$ がそれぞれ独立して水素、 F、 および OR¹⁻¹ の群から選択される、 請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

式中、

$R^{1-1} - R^{1-2}$ がそれぞれ独立して水素、 および $C_1 - C_4$ アルキルの群から選択される、 請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 9】

式中、

R^{1-4} および R^{1-6} が一緒になって結合もしくは “ - O - ” 架橋を形成し；
 R^{1-5} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{2-0} がそれぞれ独立して、 水素、 F、 Cl、 $C_1 - C_4$ アルキル、 および $C_1 - C_4$ ハロアルキルの群から選択される、 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

式中、

R^{1-6} および R^{1-7} が一緒になってメチリデン、 モノ置換メチリデン、 およびジ置換メチリデンの群から選択され；

R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{2-0} がそれぞれ独立して、 水素、 F、 Cl、 $C_1 - C_4$ アルキル、 および $C_1 - C_4$ ハロアルキルの群から選択される、 請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 11】

式中、

R^{1-6} および R^{1-8} が n が 1 である場合一緒になって結合を形成するか； もしくは

R^{1-6} および R^{1-9} が n が 0 である場合一緒になって結合を形成し；

R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-7} 、 R^{2-0} がそれぞれ独立して、 水素、 F、 Cl、 $C_1 - C_4$ アルキル、 および $C_1 - C_4$ ハロアルキルの群から選択される、 請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 1 2】

該化合物が：

- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 2 4)；
- (±) - (5 1, 1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 2 5)；
- (+) - (5 1, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 2 7)；
- (-) - (5 1, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 2 8)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 2 9)；
- (±) - (5 1, 1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 3 0)；
- (+) - (5 1, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 3 2)；
- (-) - (5 1, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 3 3)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 3 4)；
- (±) - (5 1, 1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン化合物 3 5)；
- (+) - (5 1, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 3 7)；
- (-) - (5 1, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 3 8)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - メトキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 3 9)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2 - ジメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 4 1)；
- (±) - (5 1, 1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2 - ジメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 4 2)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロペンテニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 4 4)；
- (±) - (5 1, 1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロペンテニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 4 5)；

);

(\pm) - (51,1'1) - 5 - (3,5,5 - トリメチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物47);

(\pm) - (51,1'u) - 5 - (3,5,5 - トリメチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物48);

(\pm) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物50);

(\pm) - (51,1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物51);

(\pm) - 5 - (3 - メチル - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物52);

(\pm) - 5 - (2 - シクロペンタ - 1,3 - ジエニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物53);

(\pm) - (51,1'1) - 5 - (3 - エチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物55);

(\pm) - (51,1'u) - 5 - (3 - エチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物56);

(\pm) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物58);

(\pm) - (51,1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物59);

(\pm) - (51,1'1) - 5 - (3 - エチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物61);

(\pm) - (51,1'1) - 5 - (3 - エチリデンシクロヘキシル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物62);

(\pm) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 3 - シクロヘキセニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物63);

(\pm) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物64);

(\pm) - (51,1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物65);

(\pm) - (51,1'1) - 5 - (2 - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物67);

(\pm) - (51,1'u) - 5 - (2 - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物68);

(\pm) - 5 - (1 - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物69);

10

20

30

40

50

- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (2, 3 - ジメチル - シクロペンテニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物71)；
- (+) - (5 1, 1'1) - 5 - (2, 3 - ジメチル - 2 - シクロペンテニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物73)；
- (-) - (5 1, 1'1) - 5 - (2, 3 - ジメチル - 2 - シクロペンテニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物74)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (2 - シクロヘキセニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物75)；
- (±) - (5 1, 1'u) - 5 - (2 - シクロヘキセニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物76)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (2 - シクロヘキセニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 2 - ジメチル - 4 - メチリデン - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物77)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (2 - メチリデンシクロヘキシル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物79)；
- (±) - (5 1, 1'u) - 5 - (2 - メチリデンシクロヘキシル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物80)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (2 - オキソシクロヘキシル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物81)；
- (±) - (5 1, 1'u) - 5 - (2 - オキソシクロヘキシル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物82)；
- (±) - (5 1, 1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - メトキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 2, 2, 4 - テトラメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物83)；
- (±) - 5 - (2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物84)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (2, 3 - ジメチル - シクロヘキセニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物85)；
- (±) - 5 - (3 - メチリデン - シクロヘキシル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物87)；
- (±) - (5 1, 1'u) - 5 - (3 - エチリデンシクロヘキシル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物88)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (2 - シクロヘプテニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物89)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (2 - シクロオクテニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物91)；
- (±) - (5 1, 1'u) - 5 - (2 - シクロオクテニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物92)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (2, 3 - エポキシ - 3 - メチルシクロヘキシル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物94)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 2 - ジメチル - 4 - メチレン - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン - 3 - オール(化合物95)；
- (±) - (5 1, 1'1) - 5 - (2, 3 - エポキシ - 2, 3 - ジメチルシクロペンチル) - 7, 50

9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物96) ;

(±) - (5 1 , 1 ' u) - 5 - (2 , 3 - エポキシ - 3 - メチルシクロヘキシル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物97) ; および

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 2 - ジメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン - 4 - オン(化合物98)

の群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

該化合物が :

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物24) ;

(-) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物28) ;

(-) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物33) ;

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物34) ;

(±) - (5 1 , 1 ' u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン化合物35) ;

(-) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物38) ;

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロペンテニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物50) ;

(±) - (5 1 , 1 ' u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロペンテニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物51) ;

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (2 , 3 - ジメチル - シクロペンテニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物71) ;

(-) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (2 , 3 - ジメチル - 2 - シクロペンテニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物74) ; および

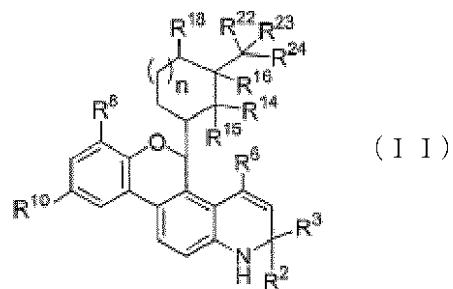
(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 2 - ジメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン - 4 - オン(化合物98)

の群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

式 :

【化2】



10

〔式中：

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素、 C_1 - C_4 アルキル、および C_1 - C_4 ハロアルキルの群から選択され；

R^6 は水素、F、Cl、Br、CN、OR^{1 1}、 C_1 - C_4 アルキル、および C_1 - C_4 ハロアルキルの群から選択され；

R^8 および $R^{1 0}$ はそれぞれ独立して水素、F、Cl、Br、CN、OR^{1 1}、NR^{1 1}、 $R^{1 2}$ 、SR^{1 1}、COR^{1 1}、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ヘテロアルキル、 C_1 - C_4 ハロアルキル、アリル、および C_2 - C_4 アルケニルからなる群より選択され；

$R^{1 1}$ および $R^{1 2}$ はそれぞれ水素、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ヘテロアルキルおよび C_1 - C_4 ハロアルキルの群から独立して選択され；

$R^{1 4}$ 、 $R^{1 5}$ 、 $R^{1 8}$ 、 $R^{2 2}$ 、 $R^{2 3}$ 、 $R^{2 4}$ はそれぞれ独立して水素、F、OR^{1 1}、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ハロアルキル、および C_1 - C_4 ヘテロアルキルの群から選択され；

$R^{2 2}$ 、 $R^{2 3}$ 、 $R^{2 4}$ は一緒で3個以下の炭素原子からなり；

$R^{1 6}$ は $R^{1 4}$ 、 $R^{1 8}$ 、および $R^{2 2}$ の一つと一緒にになって結合もしくは“-O-”架橋を形成し；

n は0、1、2もしくは3である。】

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

30

【請求項15】

式中、

R^2 および R^3 がそれぞれ独立して C_1 - C_4 アルキルの群から選択され；

R^6 がF、Cl、Br、 C_1 - C_4 アルキル、および C_1 - C_4 ハロアルキルの群から選択され；

R^8 および $R^{1 0}$ がそれぞれ独立して水素、F、Cl、Br、CN、OR^{1 1}、 C_1 - C_4 アルキル、および C_1 - C_4 ハロアルキルの群より選択され；

$R^{1 1}$ および $R^{1 2}$ がそれぞれ水素、 C_1 - C_4 アルキルの群から独立して選択され；

$R^{1 4}$ 、 $R^{1 5}$ 、 $R^{1 8}$ 、 $R^{2 2}$ 、 $R^{2 3}$ 、 $R^{2 4}$ がそれぞれ独立して水素、F、Cl、 C_1 - C_4 アルキルの群から選択され；

$R^{1 6}$ が $R^{1 4}$ 、 $R^{1 8}$ 、および $R^{2 2}$ の一つと一緒にになって結合もしくは“-O-”架橋を形成し；

n が0、1、もしくは2である、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

式中、

R^2 および R^3 がそれぞれ独立して CH_3 であり；

R^6 がF、Cl、Br、 CH_3 、 CH_2CH_3 、および CF_3 の群から選択され；

R^8 が水素もしくはFであり；

$R^{1 0}$ が水素、F、Cl、Br、CN、OH、 OCH_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、および CF_3 の群より選択され；

40

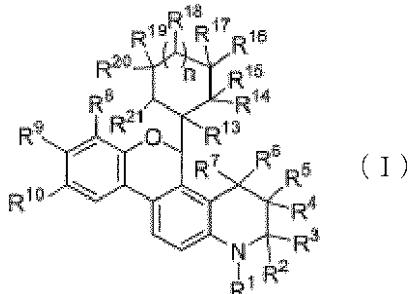
50

R^{1-4} および R^{1-6} が一緒にになって結合もしくは “-O-” 架橋を形成し；
 R^{1-5} 、 R^{1-8} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、および R^{2-4} がそれぞれ独立して水素もしくは C_2H_3 である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

薬学的に許容される担体および式：

【化 3】



10

20

30

40

50

〔式中：

R^1 は水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ヘテロアルキル、 COR^{1-1} 、 CO_2R^{1-1} 、 SO_2R^{1-1} 、および $CONR^{1-1}R^{1-2}$ の群から選択され；

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素、 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロアルキルの群から選択されるか；もしくは

R^2 および R^3 は一緒にになって 3 ~ 12 個の炭素のシクロアルキル環を形成し；

R^4 ~ R^7 はそれぞれ独立して水素、F、Cl、Br、CN、 OR^{1-1} 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、および C_1-C_4 ヘテロアルキルの群から選択されるか；もしくは

R^5 および R^7 は一緒にになって結合を形成するか；もしくは

R^6 および R^7 は一緒にになってメチリデン、モノ置換メチリデン、ジ置換メチリデンおよびカルボニルの群から選択され；

R^8 ~ R^{1-10} はそれぞれ独立して水素、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、 OR^{1-1} 、 $NR^{1-1}R^{1-2}$ 、 SR^{1-1} 、 COR^{1-1} 、 CO_2R^{1-1} 、 $CONR^{1-1}R^{1-2}$ 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、アリル、 C_2-C_8 アルケニルおよび C_2-C_8 アルキニルの群から選択され；

R^{1-1} および R^{1-2} はそれぞれ水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ヘテロアルキル、および C_1-C_4 ハロアルキルの群から独立して選択され；

R^{1-3} は水素であるか；もしくは

R^{1-3} および R^{1-4} は一緒にになって結合を形成し；

R^{1-4} ~ R^{2-0} はそれぞれ独立して水素、F、Cl、Br、 OR^{1-1} 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、および C_1-C_4 ヘテロアルキルの群から選択されるか；もしくは

R^{1-4} および R^{1-5} は一緒にになってメチリデン、カルボニルおよびチオカルボニルの群から選択されるか；もしくは

R^{1-6} および R^{1-7} は一緒にになってメチリデン、モノ置換メチリデン、ジ置換メチリデン、カルボニルおよびチオカルボニルの群から選択されるか；もしくは

R^{1-4} および R^{1-6} は一緒にになって結合もしくは “-O-” 架橋を形成するか；または

R^{1-6} および R^{1-8} は n が 1 である場合一緒にになって結合を形成するか；もしくは

R^{1-6} および R^{1-9} は n が 0 である場合一緒にになって結合を形成し；

R^{2-1} は水素であるか；もしくは

R^{2-1} および R^{2-0} は一緒にになって結合を形成し；

n は 0、1、2 もしくは 3 である。】

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む、医薬組成物。

【請求項 18】

式中、

R^1 が水素、 C_1 - C_4 アルキル、 COR^{1-1} 、 SO_2R^{1-1} 、および $CONR^{1-1}R^{1-2}$ の群から選択される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

式中、

R^2 および R^3 がそれぞれ独立して C_1 - C_4 アルキルおよび C_1 - C_4 ハロアルキルの群から選択される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

式中、

R^5 および R^7 が一緒になって結合を形成し；

R^4 および R^6 がそれぞれ独立して水素、F、Cl、Br、CN、 OR^{1-1} 、 C_1 - C_4 アルキル、および C_1 - C_4 ハロアルキルの群から選択される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

式中、

R^6 および R^7 が一緒になってメチリデン、およびカルボニルの群から選択され；

R^4 および R^5 がそれぞれ独立して水素、F、および C_1 - C_4 アルキルの群から選択される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

式中、

R^8 ~ R^{1-0} がそれぞれ独立して水素、F、Cl、Br、 NO_2 、CN、 OR^{1-1} 、 S^{1-1} 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、および C_1 - C_6 ハロアルキルの群から選択される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

式中、

R^8 ~ R^{1-0} がそれぞれ独立して水素、F、および OR^{1-1} の群から選択される、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

式中、

R^{1-1} ~ R^{1-2} がそれぞれ独立して水素、および C_1 - C_4 アルキルの群から選択される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

式中、

R^{1-4} および R^{1-6} が一緒になって結合もしくは “ - O - ” 架橋を形成し；

R^{1-5} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{2-0} がそれぞれ独立して、水素、F、Cl、 C_1 - C_4 アルキル、および C_1 - C_4 ハロアルキルの群から選択される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

式中、

R^{1-6} および R^{1-7} が一緒になってメチリデン、モノ置換メチリデン、およびジ置換メチリデンの群から選択され；

R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{2-0} がそれぞれ独立して、水素、F、Cl、 C_1 - C_4 アルキル、および C_1 - C_4 ハロアルキルの群から選択される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

式中、

R^{1-6} および R^{1-8} が一緒になって n が 1 であるときに結合を形成するか；もしくは

R^{1-6} および R^{1-9} が n が 0 である場合一緒になって結合を形成し；

40

50

R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-7} 、 R^{2-0} がそれぞれ独立して、水素、F、C1、C₁-C₄アルキル、およびC₁-C₄ハロアルキルの群から選択される、請求項17に記載の医薬組成物。

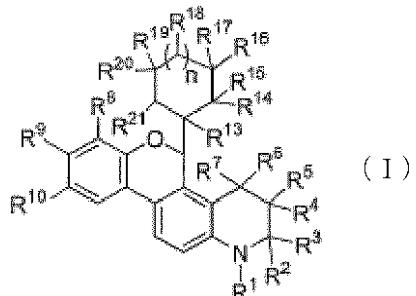
【請求項28】

請求項1、12もしくは14のいずれか1項に記載の化合物の薬学的に有効量を個人に投与することを含む、プロゲステロン受容体により仲介される状態を有する当該個人を処置する方法。

【請求項29】

式(I)：

【化4】



10

20

〔式中：

R^1 は水素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₁-C₄ヘテロアルキル、COR¹⁻¹、CO₂R¹⁻¹、SO₂R¹⁻¹、およびCONR¹⁻¹R¹⁻²の群から選択され；

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₆ハロアルキルの群から選択されるか；もしくは

R^2 および R^3 は一緒になって3~12個の炭素のシクロアルキル環を形成し；

R^4 ~ R^7 はそれぞれ独立して水素、F、C1、Br、CN、OR¹⁻¹、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、およびC₁-C₄ヘテロアルキルの群から選択されるか；もしくは

30

R^5 および R^7 は一緒になって結合を形成するか；もしくは

R^6 および R^7 は一緒になってメチリデン、モノ置換メチリデン、ジ置換メチリデンおよびカルボニルの群から選択され；

R^8 ~ R^{1-0} はそれぞれ独立して水素、F、C1、Br、I、NO₂、CN、OR¹⁻¹、NR¹⁻¹R¹⁻²、SR¹⁻¹、COR¹⁻¹、CO₂R¹⁻¹、CONR¹⁻¹R¹⁻²、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈ヘテロアルキル、C₁-C₈ハロアルキル、アリル、C₂-C₈アルケニルおよびC₂-C₈アルキニルの群から選択され；

R^{1-1} および R^{1-2} はそれぞれ水素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ヘテロアルキル、およびC₁-C₄ハロアルキルの群から独立して選択され；

40

R^{1-3} は水素であるか；もしくは

R^{1-3} および R^{1-4} は一緒になって結合を形成し；

R^{1-4} ~ R^{2-0} はそれぞれ独立して水素、F、C1、Br、OR¹⁻¹、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、およびC₁-C₄ヘテロアルキルの群から選択されるか；もしくは

R^{1-4} および R^{1-5} は一緒になってメチリデン、カルボニルおよびチオカルボニルの群から選択されるか；もしくは

R^{1-6} および R^{1-7} は一緒になってメチリデン、モノ置換メチリデン、ジ置換メチリデン、カルボニルおよびチオカルボニルの群から選択されるか；もしくは

R^{1-4} および R^{1-6} は一緒になって結合もしくは“-O-”架橋を形成するか；または

R^{1-6} および R^{1-8} はnが1である場合一緒になって結合を形成するか；もしくは

50

R^{1-6} および R^{1-9} は n が 0 である場合一緒になって結合を形成し；
 R^{2-1} は水素であるか；もしくは
 R^{2-1} および R^{2-0} は一緒になって結合を形成し；
 n は 0、1、2 もしくは 3 である。】

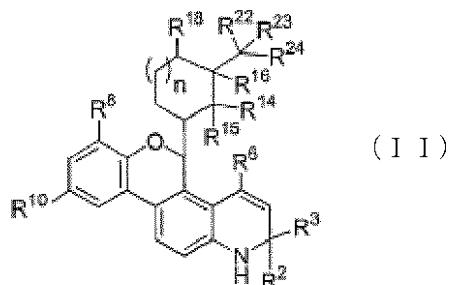
の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグの薬学的に有効量を個人に投与することを含む、プロゲステロン受容体により仲介される状態を有する当該個人を処置する方法。

【請求項 3 0】

式(I I)：

【化 5】

10



20

〔式中：

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ ハロアルキルの群から選択され；

R^6 は水素、F、Cl、Br、CN、OR¹⁻¹、 $C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ ハロアルキルの群から選択され；

R^8 および R^{1-0} はそれぞれ独立して水素、F、Cl、Br、CN、OR¹⁻¹、NR¹⁻¹、SR¹⁻¹、COR¹⁻¹、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、アリル、および $C_2 - C_4$ アルケニルからなる群より選択され；

R^{1-1} および R^{1-2} はそれぞれ水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヘテロアルキル、および $C_1 - C_4$ ハロアルキルの群から独立して選択され；

R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-8} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} はそれぞれ独立して水素、F、Cl、OR¹⁻¹、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、および $C_1 - C_4$ ヘテロアルキルの群から選択され；

R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} は一緒で 3 個以下の炭素原子からなり；

R^{1-6} は R^{1-4} 、 R^{1-8} 、および R^{2-2} の一つと一緒にになって結合もしくは “-O-” 架橋を形成し；

n は 0、1、2 もしくは 3 である。】

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグの薬学的に有効量を個人に投与することを含む、プロゲステロン受容体により仲介される状態を有する当該個人を処置する方法。

40

【請求項 3 1】

当該症状が機能不全性子宮出血、月経困難、子宮内膜症、平滑筋腫(子宮筋腫)、顔面潮紅、気分障害、髄膜腫、ホルモン依存性がんおよび女性の骨粗鬆症の群から選択される、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 2】

当該症状が女性ホルモン置換療法により軽減される、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 3】

請求項 1、12 もしくは 14 のいずれか 1 項に記載の化合物の薬学的に有効量を個人に投与することを含む、当該個人において受精能を調整する方法。

50

【請求項 3 4】

請求項 1、12 もしくは 14 のいずれか 1 項に記載の化合物の薬学的に有効量を個人に投与することを含む、当該個人に避妊を提供する方法。

【請求項 3 5】

請求項 1、12 もしくは 14 のいずれか 1 項に記載の化合物をプロゲステロン受容体を調整するのに有効な量で個人に投与することを含む、当該個人においてプロゲステロン受容体を調整する方法。

【請求項 3 6】

当該調整が活性化である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

当該化合物が 100 nM 以下の濃度においてプロゲステロン受容体の少なくとも 50 % 最大活性化を与える、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

当該化合物が 50 nM 以下の濃度においてプロゲステロン受容体の少なくとも 50 % 最大活性化を与える、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 9】

当該化合物が 20 nM 以下の濃度においてプロゲステロン受容体の少なくとも 50 % 最大活性化を与える、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 0】

当該化合物が 10 nM 以下の濃度においてプロゲステロン受容体の少なくとも 50 % 最大活性化を与える、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 1】

請求項 1、12 もしくは 14 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む、がんを処置する方法。

【請求項 4 2】

当該がんが卵巣がん、乳がん、子宮内膜がんおよび前立腺がんの群から選択される、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

(a) 請求項 1、12 もしくは 14 のいずれか 1 項に記載の化合物を標識すること；(b) 細胞もしくは細胞抽出物を当該標識化合物と接触させること；そして(c) プロゲステロン受容体の存在を測定するために萎縮した細胞もしくは細胞抽出物を試験することを含む、細胞もしくは細胞抽出物の中でプロゲステロン受容体 (PR) の存在を測定する方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、プロゲステロン受容体のモジュレーター(即ち、アゴニスト、部分アゴニストおよびアンタゴニスト)であり得るところの非ステロイド 5 - シクロアルケニル 5 H - クロメノ [3,4 - f] キノリン誘導体にならびにそのような化合物の製造および使用のための方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

プロゲステロン受容体 (PR) モジュレーターは、女性の生殖システムの調節および女性ホルモン依存性疾患の処置に広範に用いられてきている。公知のステロイド PR モジュレーターの有効性は、特に長期投与の間の、それらの望ましくない副作用プロフィールによりしばしば抑制される。例えば、女性の産児制限薬剤としての、ノルゲストレルのような、合成プロゲスチンの有効性は、乳がんおよび心臓疾患の増大するリスクに対して比較検討されねばならない。同様に、プロゲステロンアンタゴニスト、ミフェブリストン (RU 486) は、もし、子宮筋腫、子宮内膜症および特定のホルモン依存性がんのような慢性適応症に対して投与されると、グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストとして生来の交差反応性に因り患者における恒常性不均衡に至るかもしれない。したがって、他

10

20

30

40

50

のステロイドホルモン受容体を超えてPRについて良好な受容体-選択性ならびに良好な組織-選択性(例えば、乳房組織を超えて子宮組織についての選択性)を有する化合物の同定は、女性の健康の改善に重要な価値を持つであろう。

【0003】

中核のファルマコフォアとしてジ-もしくはテトラ-ヒドロキノリン環を含有するところの一群の非ステロイド分子(Todd, Jones;等、米国特許第5,693,646号、第5,693,647号および第5,696,127号)(M. J. Coghlan等、PCT公開第WO 99/41256 A1号および第WO 99/41257 A1号)が、ステロイド受容体モジュレーター化合物として記載されてきている。

本明細書中で引用される出版物および文献の全体的な開示は、出典明示により本明細書の一部として、先行技術とは認められない。

【発明の開示】

【0004】

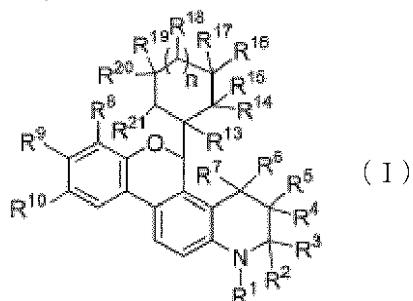
(発明の概要)

本発明は、プロゲステロン受容体により仲介されるプロセスを調整するための化合物、医薬組成物および方法に向けられる。さらに特に、本発明は、プロゲステロン受容体に対して高度親和性、高度選択性のアゴニスト、部分アゴニスト(即ち、部分活性化因子および/もしくは組織選択性の活性化因子)ならびに/またはアンタゴニストであり得る、非ステロイド化合物ならびに組成物に関する。また提供されるものは、そのような化合物および医薬組成物を製造する方法である。

【0005】

本発明の化合物は、式：

【化1】



[式中：

R¹は、水素、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₁-C₄ヘテロアルキル、COR¹¹、CO₂R¹¹、SO₂R¹¹、およびCONR¹¹R¹²の群から選択され；

R²およびR³はそれぞれ独立して、水素、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₆ハロアルキルの群から選択されるか；もしくは

R²およびR³は一緒になって、3~12個の炭素のシクロアルキル環を形成し；R⁴~R⁷はそれぞれ独立して、水素、F、Cl、Br、CN、OR¹¹、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、およびC₁-C₄ヘテロアルキルの群から選択されるか；もしくは

R⁵およびR⁷は一緒になって、結合を形成するか；もしくは

R⁶およびR⁷は一緒になって、メチリデン、モノ置換メチリデン、ジ置換メチリデンおよびカルボニルの群から選択され；

R⁸~R¹⁰はそれぞれ独立して、水素、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OR¹¹、NR¹¹R¹²、SR¹¹、COR¹¹、CO₂R¹¹、CONR¹¹R¹²、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈ヘテロアルキル、C₁-C₈ハロアルキル、アリル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニルの群から選択され；

10

20

30

40

50

R¹¹ および R¹² はそれぞれ、水素、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ヘテロアルキル、および C₁ - C₄ ハロアルキルの群から独立して選択され；

R¹³ は水素であるか；もしくは

R¹³ および R¹⁴ は一緒になって、結合を形成し；

R¹⁴ ~ R²⁰ はそれぞれ独立して、水素、F、Cl、Br、OR¹¹、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、および C₁ - C₄ ヘテロアルキルの群から選択されるか；もしくは

R¹⁴ および R¹⁵ は一緒になって、メチリデン、カルボニルおよびチオカルボニルの群から選択されるか；もしくは

R¹⁶ および R¹⁷ は一緒になって、メチリデン、モノ置換メチリデン、ジ置換メチリデン、カルボニルおよびチオカルボニルの群から選択されるか；もしくは

R¹⁴ および R¹⁶ は一緒になって、結合もしくは“-O-”架橋を形成するか；または

R¹⁶ および R¹⁸ は n が 1 である場合、一緒になって結合を形成するか；もしくは

R¹⁶ および R¹⁹ は n が 0 である場合、一緒になって結合を形成し；

R²¹ は水素であるか；もしくは

R²¹ および R²⁰ は一緒になって、結合を形成し；

n は、0、1、2 もしくは 3 である。】

の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびプロドラッグにより表され得る。

【0006】

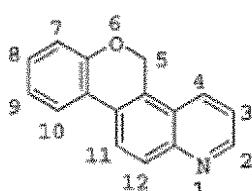
(定義および命名法)

本明細書中で使用される際には、以下の用語は、違った指示が明示的に述べられていないかぎり、以下の意味でもって定義される。さらに、同様な構造だが異なる置換基を持つ化合物の命名において一貫性を維持する努力において、本明細書中で記載される化合物は、以下の一般的な指針にしたがって命名される。そのような化合物上の置換基の位置についての番号化システムがまた提供される。

【0007】

5H-クロメノ[3,4-f]キノリンは、以下の構造：

【化2】



30

により定義される。

【0008】

用語“アルキル”とは、単独でもしくは組合せて、1 ~ 約 12 個の炭素原子を有する、任意に置換された直鎖のもしくは分枝鎖のまたは環状鎖のアルキル基を指す。この用語にはまた、1 ~ 約 6 個の炭素原子を有する、置換された直鎖のもしくは分枝鎖のアルキル基ならびに 1 ~ 約 4 個の炭素原子を有するものが含まれる。アルキル基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、tert-アミル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等が含まれる。

【0009】

用語“アルケニル”とは、単独でもしくは組合せて、一つもしくはそれ以上の炭素 - 炭素二重結合を有しそして 2 ~ 約 18 個の炭素原子を有する、任意に置換された直鎖のもしくは分枝鎖の炭化水素基を指す。この用語にはまた、一つもしくはそれ以上の炭素 - 炭素二重結合を有しそして 2 ~ 約 6 個の炭素原子を有する、置換された直鎖のもしくは分枝鎖

40

50

のアルキル基ならびに2～約4個の炭素原子を有するものが含まれる。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、1,3-ブタジエニル等が含まれる。

【0010】

メチリデンとは、単独でもしくは組合せて、=CH₂を指しそして任意に置換され得る。

アリルとは、単独でもしくは組合せて、-CH₂-CH=CH₂を指しそして任意に置換され得る。

【0011】

用語“アルキニル”とは、単独でもしくは組合せて、一つもしくはそれ以上の炭素-炭素三重結合を有しそして2～約12個の炭素原子を有する、任意に置換された直鎖のもしくは分枝鎖の炭化水素基を指す。この用語にはまた、一つもしくはそれ以上の炭素-炭素三重結合を有しそして2～約6個の炭素原子を有する、置換された直鎖のもしくは分枝鎖のアルキル基ならびに2～約4個の炭素原子を有するものが含まれる。アルキニル基の例には、エチニル、プロピニル、ブチニル等が含まれる。

【0012】

用語“ヘテロアルキル”とは、その中で一つもしくはそれ以上の骨格原子が酸素、窒素、硫黄またはそれらの組合せである、上述のようなアルキル基を指す。用語ヘテロアルキルにはまた、その中で1～約6個の骨格原子が酸素、窒素、硫黄またはそれらの組合せである、アルキル基ならびにその中で1～4個の骨格原子が酸素、窒素、硫黄またはそれらの組合せであるものおよびその中で1～2個の骨格原子が酸素、窒素、硫黄またはそれらの組合せであるものが含まれる。

用語“ハロゲン”には、F、Cl、BrおよびIが含まれる。

【0013】

用語“仲介する”とは、影響を及ぼすもしくは変化させることを意味する。かくして、例えば、プロゲステロン受容体により仲介される状態は、その中でプロゲステロン受容体が役割を演じるものである。プロゲステロン受容体は、例えば、不妊、避妊、妊娠維持および終了、女性ホルモン欠損症、女性の性的機能不全、機能不全性子宮出血、子宮内膜症、気分障害、骨粗鬆症ならびにホルモン依存性がんを含む症状において役割を演じると知られている。

【0014】

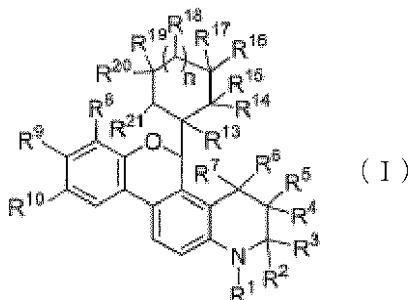
用語“選択的”とは、もう一つの受容体(例えば、グルココルチコイド受容体)に対して実質的な交差反応性を示すこと無しに、特定の受容体(例えば、プロゲステロン受容体)に対して反応性を示す化合物を指す。かくして、例えば、本発明の選択的化合物は、他のステロイド受容体に対して実質的な交差反応性を示すこと無しに、プロゲステロン受容体に対して反応性を示し得る。

【0015】

(発明の詳細な説明)

本発明の化合物は、式：

【化3】



[式中：

10

20

30

40

50

R^1 は、水素、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ハロアルキル、 C_1 - C_4 ヘテロアルキル、 COR^{11} 、 CO_2R^{11} 、 SO_2R^{11} 、および $CONR^{11}R^{12}$ の群から選択され；

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、 C_1 - C_6 アルキル、および C_1 - C_6 ハロアルキルの群から選択されるか；もしくは

R^2 および R^3 は一緒になって、3 ~ 12 個の炭素のシクロアルキル環を形成し；

R^4 ~ R^7 はそれぞれ独立して、水素、F、Cl、Br、CN、 OR^{11} 、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ハロアルキル、および C_1 - C_4 ヘテロアルキルの群から選択されるか；もしくは

R^5 および R^7 は一緒になって、結合を形成するか；もしくは

R^6 および R^7 は一緒になって、メチリデン、モノ置換メチリデン、ジ置換メチリデンおよびカルボニルの群から選択され；

R^8 ~ R^{10} はそれぞれ独立して、水素、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、 OR^1 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 SR^{11} 、 COR^{11} 、 CO_2R^{11} 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 ヘテロアルキル、 C_1 - C_8 ハロアルキル、アリル、 C_2 - C_8 アルケニルおよび C_2 - C_8 アルキニルの群から選択され；

R^{11} および R^{12} はそれぞれ、水素、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ヘテロアルキル、および C_1 - C_4 ハロアルキルの群から独立して選択され；

R^{13} は水素であるか；もしくは

R^{13} および R^{14} は一緒になって、結合を形成し；

R^{14} ~ R^{20} はそれぞれ独立して、水素、F、Cl、Br、 OR^{11} 、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ハロアルキルおよび、 C_1 - C_4 ヘテロアルキルの群から選択されるか；もしくは

R^{14} および R^{15} は一緒になって、メチリデン、カルボニルおよびチオカルボニルの群から選択されるか；もしくは

R^{16} および R^{17} は一緒になって、メチリデン、モノ置換メチリデン、ジ置換メチリデン、カルボニルおよびチオカルボニルの群から選択されるか；もしくは

R^{14} および R^{16} は一緒になって、結合もしくは“-O-”架橋を形成するか；または

R^{16} および R^{18} は n が 1 である場合、一緒になって結合を形成するか；もしくは

R^{16} および R^{19} は n が 0 である場合、一緒になって結合を形成し；

R^{21} は水素であるか；もしくは

R^{21} および R^{20} は一緒になって、結合を形成し；

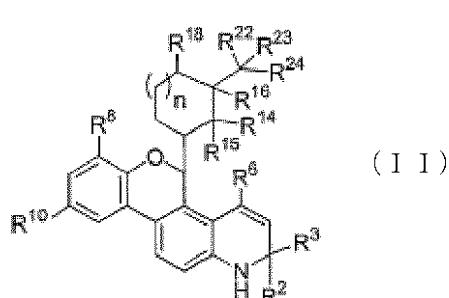
n は、0、1、2 もしくは 3 である。】

の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびプロドラッグにより表され得る。

【0016】

本発明の化合物には、式：

【化4】



〔式中：

10

20

30

40

50

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、 C_1 - C_4 アルキル、および C_1 - C_4 ハロアルキルの群から選択され；

R^6 は、水素、F、C1、Br、CN、OR¹⁻¹、 C_1 - C_4 アルキル、および C_1 - C_4 ハロアルキルの群から選択され；

R^8 および R^{1-0} はそれぞれ独立して、水素、F、C1、Br、CN、OR¹⁻¹、NR¹⁻¹ R¹⁻²、SR¹⁻¹、COR¹⁻¹、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ヘテロアルキル、 C_1 - C_4 ハロアルキル、アリル、および C_2 - C_4 アルケニルの群から選択され；

R^{1-1} および R^{1-2} はそれぞれ、水素、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ヘテロアルキル、および C_1 - C_4 ハロアルキルの群から独立して選択され；

R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-8} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} はそれぞれ独立して、水素、F、C1、OR¹⁻¹、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ハロアルキル、および C_1 - C_4 ヘテロアルキルの群から選択され；

R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} は一緒で 3 個以下の炭素原子からなり；

R^{1-6} は、 R^{1-4} 、 R^{1-8} 、および R^{2-2} の一つと一緒にになって、結合もしくは“-O-”架橋を形成し；

n は、0、1、2 もしくは 3 である。】

の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびプロドラッグにより表され得るもののが含まれる。

【0017】

一つの態様において、本発明は、上で示された式 I ~ I I [式中、 R^1 ~ R^{2-4} 、および n の全ては上で与えられたと同じ定義を有する]のいずれか一つにしたがうプロゲステロン受容体モジュレーター化合物の有効量を含む医薬組成物を提供する。

【0018】

もう一つの態様において、本発明は、上で示された式 I ~ I I [式中、 R^1 ~ R^{2-4} および n の全ては上で与えられたと同じ定義を有する]のいずれか一つにしたがう化合物の有効量を患者に投与することを含むプロゲステロン受容体により仲介されるプロセスを調整する方法を含む。

【0019】

本発明のいずれの化合物は、種々の医薬組成物の中への組み込みのための薬学的に許容される塩として合成され得る。本明細書中で使用される際には、薬学的に許容される塩には、限定するものではないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、硫酸、クエン酸、マレイン酸、酢酸、乳酸、ニコチン酸、こはく酸、しゅう酸、リン酸、マロン酸、サルチル酸、フェニル酢酸、ステアリン酸、ピリジン、アンモニウム、ピペラジン、ジエチルアミン、ニコチニアミド、ギ酸、尿素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、リチウム、桂皮酸、メチルアミノ、メタンスルホン酸、ピクリン酸、酒石酸、トリエチルアミノ、ジメチルアミノおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンが含まれる。さらに別の薬学的に許容される塩は、当業者に公知である。

【0020】

本発明の PR アゴニスト、部分アゴニストおよびアンタゴニスト化合物は、単独でまたは一つもしくはそれ以上のエストロゲン受容体モジュレーターと一緒にかのいずれかで、女性ホルモン置換治療のためにおよび受精能のモジュレーター(例えば、避妊薬、抗妊娠剤もしくは堕胎薬、インビトロ受精、妊娠維持)として特に有用であり得る。本発明の PR モジュレーター化合物は、機能不全性子宮出血、月経困難、子宮内膜症、平滑筋腫(子宮筋腫)、顔面潮紅、気分障害および髄膜腫の処置にまた使用され得る。本発明の PR モジュレーター化合物はまた、限定するものではないが、卵巣、乳房、子宮内膜および前立腺のがんを含む、種々のホルモン依存性がんの処置に使用され得る。本発明の PR モジュレーター化合物は、単独でまたは一つもしくはそれ以上のエストロゲン受容体モジュレーターと一緒にかのいずれかで、女性の骨粗鬆症の処置にまた使用され得る。

【0021】

本発明の化合物は、選択的なアゴニスト、部分アゴニストもしくはアンタゴニストとし

て典型的に使用されるであろう一方で、混合ステロイド受容体プロフィールを持つ化合物が好ましい例があり得ることは、当業者に理解されるであろう。例えば、女性の避妊におけるP Rアゴニスト(即ち、プロゲスチン)の使用は、増加する水保留およびアクネの悪化の望ましくない作用にしばしば至る。この例においては、主としてP Rアゴニストであるが、或るA RおよびM Rモジュレーター活性を示す、化合物が有用と証明し得る。具体的には、混合のM R効果は、身体の中で水のバランスを制御するのに有用であろうが、一方でA R効果は、起こるいかなるアクネの悪化を制御することを助けるであろう。

【0022】

さらに、本発明の化合物は、これらの化合物を含有する医薬組成物および製剤を含んで、上述の症状ならびに疾患を処置するための広範な種々の組合せ治療に使用され得ることは、当業者に理解されるであろう。かくして、本発明の化合物は、限定するものではないが、他のホルモンならびに静細胞剤および細胞毒剤のような化学療法剤、インターフェロン、インターロイキン、成長ホルモンおよび他のサイトカインのような免疫修飾因子、ホルモン療法、手術ならびに放射線療法を含む他の療法と組合せて使用され得る。

【0023】

本発明にしたがう代表的なP Rモジュレーター化合物(即ち、アゴニスト、部分アゴニストおよびアンタゴニスト)には:

(±) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物24) ;

(±) - (51,1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物25) ;

(+) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物27) ;

(-) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物28) ;

(±) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物29) ;

(±) - (51,1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物30) ;

(+) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物32) ;

(-) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物33) ;

(±) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物34) ;

(±) - (51,1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物35) ;

(+) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物37) ;

10

20

30

40

50

(-) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 38) ;

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - メトキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 39) ;

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 - ジメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 41) ;

(±) - (5 1 , 1 ' u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 - ジメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 42) ;

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロペンテニル) - 9 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 44) ;

(±) - (5 1 , 1 ' u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロペンテニル) - 9 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 45) ;

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 , 5 , 5 - トリメチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 47) ;

(±) - (5 1 , 1 ' u) - 5 - (3 , 5 , 5 - トリメチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 48) ;

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロペンテニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 50) ;

(±) - (5 1 , 1 ' u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロペンテニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 51) ;

(±) - 5 - (3 - メチル - シクロペンテニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 52) ;

(±) - 5 - (2 - シクロペンタ - 1 , 3 - ジエニル) - 9 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 53) ;

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - エチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 55) ;

(±) - (5 1 , 1 ' u) - 5 - (3 - エチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 56) ;

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 58) ;

(±) - (5 1 , 1 ' u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 59) ;

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - エチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 61) ;

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - エチリデンシクロヘキシル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ [3 , 4 - f] キノリン (化合物 62) ;

10

20

30

40

50

(±) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 3 - シクロヘキセニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物63)；

(±) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物64)；

(±) - (51,1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物65)；

(±) - (51,1'1) - 5 - (2 - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物67)； 10

(±) - (51,1'u) - 5 - (2 - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物68)；

(±) - 5 - (1 - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物69)；

(±) - (51,1'1) - 5 - (2,3 - ジメチル - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物71)；

(+) - (51,1'1) - 5 - (2,3 - ジメチル - 2 - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物73)； 20

(-) - (51,1'1) - 5 - (2,3 - ジメチル - 2 - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物74)；

(±) - (51,1'1) - 5 - (2 - シクロヘキセニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物75)；

(±) - (51,1'u) - 5 - (2 - シクロヘキセニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物76)；

(±) - (51,1'1) - 5 - (2 - シクロヘキセニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2,2 - ジメチル - 4 - メチリデン - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物77)； 30

(±) - (51,1'1) - 5 - (2 - メチリデンシクロヘキシル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物79)；

(±) - (51,1'u) - 5 - (2 - メチリデンシクロヘキシル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物80)；

(±) - (51,1'1) - 5 - (2 - オキソシクロヘキシル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物81)；

(±) - (51,1'u) - 5 - (2 - オキソシクロヘキシル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物82)；

(±) - (51,1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - メトキシ - 1,2 - ジヒドロ - 1,2,2,4 - テトラメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物83)； 40

(±) - 5 - (2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物84)；

(±) - (51,1'1) - 5 - (2,3 - ジメチル - シクロヘキセニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物85)；

(±) - 5 - (3 - メチリデン - シクロヘキシル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物87)；

(±) - (51,1'u) - 5 - (3 - エチリデンシクロヘキシル) - 7,9 - ジフルオロ - 50

1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物88)；

(±)-(51,1'1)-5-(2-シクロヘプテニル)-7,9-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物89)；

(±)-(51,1'1)-5-(2-シクロオクテニル)-7,9-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物91)；

(±)-(51,1'u)-5-(2-シクロオクテニル)-7,9-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物92)；

(±)-(51,1'1)-5-(2,3-エポキシ-3-メチルシクロヘキシル)-7,9-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物94)；

(±)-(51,1'1)-5-(3-メチル-2-シクロヘキセニル)-7,9-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,2-ジメチル-4-メチレン-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン-3-オール(化合物95)；

(±)-(51,1'1)-5-(2,3-エポキシ-2,3-ジメチルシクロペンチル)-7,9-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物96)；

(±)-(51,1'u)-5-(2,3-エポキシ-3-メチルシクロヘキシル)-7,9-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物97)；および

(±)-(51,1'1)-5-(3-メチル-2-シクロヘキセニル)-7,9-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,2-ジメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン-4-オン(化合物98)

が含まれる。

【0024】

本発明の化合物を合成するための一般的なスキームについての一連の工程を下に示す。スキームのそれぞれにおいて、R基(例えば、R¹、R²等)は、実施例に記される具体的な置換パターンに対応する。しかしながら、式IおよびIIの化合物の指示される位置において本明細書中で開示される他の官能性はまた、スキーム内での構造上の類似の位置について可能性のある置換基を含むことは、当業者に理解されるであろう。さらなる態様において、本発明は、本発明の化合物の製造について新規な方法を含む。

【0025】

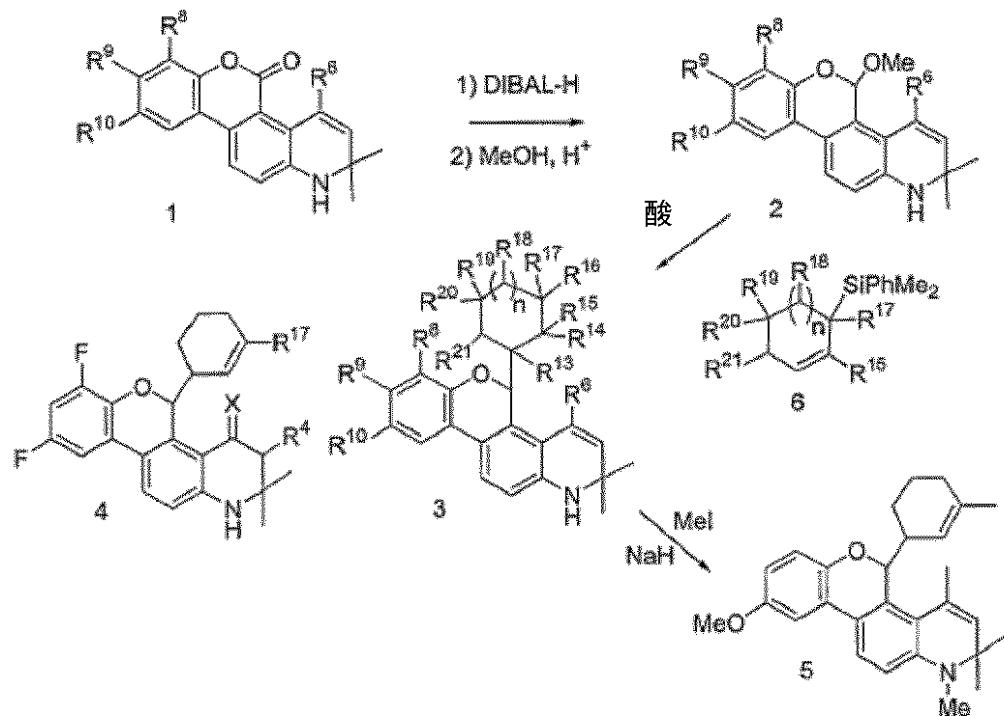
スキームI

10

20

30

【化5】



10

20

30

【0026】

スキームIは、5-シクロアルケニル類似体、3、4および5の合成を記述する。以前に開示された方法(Todd, Jones;等、米国特許第5,693,646号、第5,693,647号および第5,696,127号)により製造された、ラクトン1のDIBAL-Hでの還元に引き続いて酸触媒のメチル化は、ラクタール中間体2を与える。ラクタール2の、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のようなルイス酸の存在下における、環状アリルシラン6のような求核試薬との処理は、最終生成物3を与える。構造4の化合物が微量生成物としてまた単離され得る。水素化ナトリウムのような、塩基の存在下における化合物3のヨードメタンとのメチル化は、構造5のN-メチル化生成物を与える。

【0027】

本発明の化合物にはまた、同位元素で標識のおよび放射性で標識の化合物を含んで、ラセミ混合物、立体異性体ならびに当該化合物の混合物が含まれる。そのような異性体は、分別結晶化およびキラルカラムクロマトグラフィーを含む、標準的分割技法により単離され得る。

【0028】

上記のように、本発明のPRモジュレーター化合物のいずれも、薬学的に許容される担体との混合物に組合わされて、哺乳動物の、および特にヒトの患者において本明細書中で記される生物学的状態もしくは障害を処置するために有用な医薬組成物を提供することができる。これらの医薬組成物に使用される特定の担体は、望ましい投与のタイプに依存して、広範な種々の形を取り得る。適当な投与ルートには、経腸(例えば、経口)、局所、坐薬、吸入ならびに注射(例えば、静脈内、筋肉内および皮下)が含まれる。

【0029】

経口液体投与剤型(例えば、懸濁剤、エリキシル剤および溶液剤)で組成物を調製するには、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、保存剤、着色剤等のような典型的な薬学的媒体が使用され得る。同様に、経口固体投与剤型(例えば、散剤、錠剤およびカプセル剤)を調製するときには、でん粉、糖、希釗剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等のような担体が使用されるであろう。投与のそれらの容易さに因り、錠剤およびカプセル剤は、本発明の医薬組成物のための望ましい経口投与剤型を代表する。

40

50

【0030】

非経腸投与のために、担体は、溶解性を助けるかもしくは保存剤として役立つ他の成分が含まれ得るけれども、殺菌水を典型的に含むであろう。さらに、注射用懸濁剤がまた調製され得て、その場合には、適切な液体担体、懸濁剤等が使用されるであろう。

【0031】

局所投与のためには、本発明の化合物は、軟膏もしくはクリームのような、無刺激性の湿潤基剤を用いて製剤化され得る。適当な軟膏基剤の例は、ワセリン、ワセリンプラス揮発性シリコン、ラノリンおよびBeiersdorf (Cincinnati, Ohio)から入手可能なEucerin[登録商標]のような油中水型乳剤である。適当なクリーム基剤の例は、Beiersdorf (Cincinnati, Ohio)から入手可能なNivea[登録商標]クリーム、コールドクリーム(米国薬局方)、Johnson & Johnson (New Brunswick, New Jersey)から入手可能なPurpose Cream[登録商標]、親水性軟膏(米国薬局方)およびWarner-Lambert (Morris Plains, New Jersey)から入手可能なLubriderm[登録商標]である。

【0032】

本発明の医薬組成物および化合物は、投与量単位形(例えば、錠剤およびカプセル剤等)で一般的に投与されるであろう。本発明の化合物は一般的に、約1 μg / 体重kg ~ 約50 mg / 体重kg の一日投与量で投与される。典型的には、本発明の化合物は、約2 μg / 体重kg ~ 約25 mg / 体重kg の一日投与量で投与される。最もしばしば、本発明の化合物は、約10 μg / 体重kg ~ 約5 mg / 体重kg の一日投与量で投与される。当業者により認識されるように、患者に投与される本発明にしたがう医薬組成物の特定の量は、限定するものではないが、望ましい生物活性、患者の状態および薬物に対する耐容性を含む、数多くの要素に依存するであろう。

【0033】

本発明の化合物はまた、細胞のバックグラウンドもしくは抽出物の中のPRの存在を測定するためのアッセイに使用するためのリガンドとして、放射性にまたは同位元素的に標識されるときに、有用性を有する。それらは、プログステロン受容体を選択的に活性化するそれらの能力に因り特に有用であって、それ故にそのような受容体の存在を、他のステロイド受容体もしくは関連する細胞内受容体の存在下に測定するために使用することができる。

【0034】

本発明の化合物および医薬組成物は、PRの極度に強力な活性化因子であり得る。例えば、本発明の化合物および組成物は、50 nM以下の濃度においてPRの50%最大活性化を示し得る。本発明の或る化合物および組成物は、20 nM以下の濃度においてPRの50%最大活性化を示し得て、そして或る物は10 nM以下の濃度においてそのような活性化を示し得る。

【0035】

本発明は、以下の非限定的実施例への参照によりさらに例示されるであろう。

【実施例1】

【0036】

(±) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4-f]キノリンおよび(±) - (51,1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物24および25、スキームIの構造3[構造中、R⁸ = R⁹ = R¹⁻³ = R¹⁻⁵ = R¹⁻⁸ = R¹⁻⁹ = R²⁻⁰ = R²⁻¹ = H、R¹⁻⁰ = F、R⁶ = R¹⁻⁷ = メチル、R¹⁻⁴ / R¹⁻⁶ = 結合、n = 1])の製造

これらの化合物は、次の一般的手順にしたがって製造された。

9 - フルオロ - 2,2,4 - トリメチル - 5 - メトキシ - 1,2 - ジヒドロ - 5H - クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物26、スキームIの構造2[構造中、R⁸ = R⁹ = H、R¹⁻⁰ = F、R⁶ = メチル])のような、5 - メトキシ - 5H - クロメノ[3,4-f]キノ

10

20

30

40

50

リンおよび3-(ジメチルフェニルシリル)-3-メチル-1-シクロヘキセン(スキームIの構造6[構造中、 $R^1 = R^7 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = R^8 = R^9 = R^{10} = R^{11} = H$ 、 $n = 1$])のような、環状アリルシラン誘導体(1.0~1.5当量)の乾燥塩化メチレン中の混合液を、-25℃に冷却して、その後BF₃·Et₂OのようなLewis酸(過剰)を滴下した。生成した混合液を、-25℃にて半時間攪拌し、次いで、0℃にまで徐々に温度を上げ、水性(濃)NaHCO₃の遅い添加でクエンチさせた。反応混合液を、塩化メチレン(3×)にて抽出した。抽出液を、食塩水で洗浄し、合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過して、濃縮した。フラッシュクラマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc、9:1)による精製は、5-アルケニル生成物のジアステレオマー混合物40~90%を与え、次いで、それらを分取TLCもしくはHPLCで分離した。

10

【0037】

化合物24は、主異性体として単離された:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) 7.38(d, J=8.2, 1H), 7.29(dt, J=9.4, 3.1, 1H), 6.91(dd, J=8.6, 4.9, 1H), 6.82(dt, J=8.6, 3.1, 1H), 6.61(d, J=8.2, 1H), 5.64(s, 1H), 5.52(d, J=14.0, 1H), 5.51(s, 1H), 4.00(s, 1H), 2.40(m, 1H), 2.24(s, 3H), 1.87(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.64(m, 1H), 1.56(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.28(m, 1H), 1.22(m, 1H), 1.14(s, 3H), 1.06(m, 1H)。

【0038】

化合物25は、微少異性体として単離された:¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) 7.38(d, J=8.2, 1H), 7.29(dt, J=9.4, 3.1, 1H), 6.86(m, 1H), 6.82(m, 1H), 6.61(dd, J=8.2, 1.8, 1H), 5.63(d, J=10.1, 1H), 5.47(s, 1H), 4.89(s, 1H), 3.99(s, 1H), 2.38(m, 1H), 2.17(s, 3H), 1.88(m, 2H), 1.77(m, 1H), 1.69(m, 2H), 1.54(s, 3H), 1.48(m, 1H), 1.38(d, J=1.8, 3H), 1.20(d, J=1.2, 3H)。

20

【実施例2】

【0039】

(+)-(51,1'1)-5-(3-メチル-2-シクロヘキセニル)-9-フルオロ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリンおよび(-)-(51,1'1)-5-(3-メチル-2-シクロヘキセニル)-9-フルオロ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物27および28、スキームIの構造3[構造中、 $R^8 = R^9 = R^{13} = R^{15} = R^{18} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $R^{10} = F$ 、 $R^6 = R^{17} =$ メチル、 $R^{14} / R^{16} =$ 結合、 $n = 1$])の製造

30

これらの化合物は、キラルAD Semiprepカラム、250×内径20mm、90%ヘキサン/EtOHを用いる化合物24のキラルHPLC分離を通して得られた。化合物27についてのデータ、[α]_D²² = +332.3および化合物28、[α]_D²² = -317.1(EtOH)。

【実施例3】

【0040】

(±)-(51,1'1)-5-(3-メチル-2-シクロヘキセニル)-9-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリンおよび(±)-(51,1'u)-5-(3-メチル-2-シクロヘキセニル)-9-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物29および30、スキームIの構造3[構造中、 $R^8 = R^9 = R^{13} = R^{15} = R^{18} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $R^{10} =$ ヒドロキシ、 $R^6 = R^{17} =$ メチル、 $R^{14} / R^{16} =$ 結合、 $n = 1$])の製造

40

これらの化合物は、実施例1の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3-(ジメチルフェニルシリル)-3-メチル-1-シクロヘキセン(スキームIの構造6[構造中、 $R^1 = R^7 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = R^8 = R^9 = R^{10} = R^{11} = H$ 、 $n = 1$])および9-ヒドロキシ-2,2,4-トリメチル-5-メトキシ-1,2-ジヒドロ-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物31、スキームIの構造2[構造中、 $R^8 = R^9 = H$ 、 $R^{10} =$ ヒドロキシ、 $R^6 = R^{17} =$ メチル、 $R^{14} / R^{16} =$ 結合、 $n = 1$])の製造

50

= ヒドロキシ、R⁶ = メチル])から製造された。

【0041】

化合物29は、主異性体として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.38 (d, J = 8.2, 1H), 7.10 (d, J = 2.4, 1H), 6.86 (d, J = 8.5, 1H), 6.82 (dt, J = 8.6, 3.1, 1H), 6.62 (dd, J = 8.5, 2.7, 1H), 6.60 (d, J = 8.2, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.48 (d, J = 12.2, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (m, 1H)。

【0042】

化合物30は、微少異性体として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.38 (d, J = 8.8, 1H), 7.18 (d, J = 3.7, 1H), 7.10 (d, J = 3.7, 1H), 6.81 (d, J = 7.9, 1H), 6.62 (m, 1H), 5.59 (d, J = 10.2, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.90 (m, 1H)。

【実施例4】

【0043】

(+) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - ヒドロキシ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリンおよび(-) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - ヒドロキシ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物32および33、スキームIの構造3[構造中、R⁸ = R⁹ = R^{1,3} = R^{1,5} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H、R^{1,0} = ヒドロキシ、R⁶ = R^{1,7} = メチル、R^{1,4} / R^{1,6} = 結合、n = 1])の製造

これらの化合物は、キラルAD Semiprepカラム、250 × 内径20 mm、90%ヘキサン/EtOHを用いる化合物29のキラルHPLC分離を通して得られた。化合物32についてのデータ、[]^{2,2}_D = +201.6および化合物33、[]^{2,2}_D = -207.7(EtOH)。

【実施例5】

【0044】

(±) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン、(±) - (51,1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物34および35、スキームIの構造3[構造中、R⁹ = R^{1,3} = R^{1,5} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H、R⁸ = R^{1,0} = フッ素、R⁶ = R^{1,7} = メチル、R^{1,4} / R^{1,6} = 結合、n = 1])および(±) - 5 - (3 - メチリデン - シクロヘキシル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物87、スキームIの構造3[構造中、R⁹ = R^{1,3} = R^{1,4} = R^{1,5} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H、R⁸ = R^{1,0} = フッ素、R⁶ = メチル、R^{1,6} / R^{1,7} = メチリデン、n = 1])の製造

これらの化合物は、実施例1の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3 - メチルフェニルシリル - 3 - メチル - 1 - シクロヘキセン(スキームIの構造6[構造中、R^{1,7} = メチル、R^{1,5} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H、n = 1])および7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5 - メトキシ - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物36、スキームIの構造5[構造中、R⁸ = R^{1,0} = フッ素、R⁹ = H、R⁶ = メチル])から製造された。

【0045】

化合物34は、主生成物として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.36 (d, J = 8.2, 1H), 7.29 (dt, J = 9.4, 1.8, 1H), 6.70 (td, J = 9.5, 3.0, 1H), 6.61 (d, J = 8.2, 1H), 5.64 (d, J = 9.5, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.38 (50

m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (m, 1H)。

【0046】

化合物35は、微少生成物として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.35 (d, J = 8.2, 1H), 7.10 (dt, J = 9.8, 2.4, 1H), 6.70 (td, J = 10.8, 3.0, 1H), 6.61 (d, J = 8.2, 1H), 5.74 (d, J = 10.4, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.20 (d, J = 1.21, 3H)。

【0047】

化合物87は、二つのジアステレマーの1.6:1混合物として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.36 (d, J = 8.2, 1H), 7.34 (d, J = 8.2, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 2H), 6.60 (d, J = 11.3, 1H), 6.58 (d, J = 8.2, 1H), 6.10 (d, J = 10.1, 1H), 5.72 (d, J = 10.1, 1H), 5.64 (d, J = 9.2, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.39-5.37 (m, 1H), 5.31-5.29 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 4H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.32-1.22 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.98-0.92 (m, 2H)。

【実施例6】

【0048】

(+)-(51,1'1)-5-(3-メチル-2-シクロヘキセニル)-7,9-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリンおよび(-)-(51,1'1)-5-(3-メチル-2-シクロヘキセニル)-7,9-ジフルオロ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物37および38、スキームIの構造3[構造中、R⁹=R^{1,3}=R^{1,5}=R^{1,8}=R^{1,9}=R^{2,0}=R^{2,1}=H、R⁸=R^{1,0}=フッ素、R⁶=R^{1,7}=メチル、R^{1,4}/R^{1,6}=結合、n=1])の製造

これらの化合物は、キラルAD Semiprepカラム、250×内径20mm、90%ヘキサン/EtOHを用いる化合物34のキラルHPLC分離を通して得られた。化合物37についてのデータ、[]^{2,2}_D=+342.4および化合物38、[]^{2,2}_D=-340.0(EtOH)。

【実施例7】

【0049】

(±)-(51,1'1)-5-(3-メチル-2-シクロヘキセニル)-9-メトキシ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物39、スキームIの構造3[構造中、R⁸=R⁹=R^{1,3}=R^{1,5}=R^{1,8}=R^{1,9}=R^{2,0}=R^{2,1}=H、R^{1,0}=メトキシ、R⁶=R^{1,7}=メチル、R^{1,4}/R^{1,6}=結合、n=1])の製造

この化合物は、実施例1の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3-(ジメチルフェニルシリル)-3-メチル-1-シクロヘキセン(スキームIの構造6[構造中、R^{1,7}=メチル、R^{1,5}=R^{1,8}=R^{1,9}=R^{2,0}=R^{2,1}=H、n=1])および5,9-ジメトキシ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物40、スキームIの構造2[構造中、R⁸=R⁹=H、R^{1,0}=メトキシ、R⁶=メチル])から黄色固体として製造された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.43 (d, J = 7.9, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.9, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.48 (d, J = 9.8, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.04 (m, 1H)。

【実施例8】

【0050】

(±)-(51,1'1)-5-(3-メチル-2-シクロヘキセニル)-9-フルオロ-1,

50

2 - ジヒドロ - 2,2 - ジメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリンおよび(±) - (51,1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2 - ジメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物41および42、スキームIの構造3[構造中、R⁶ = R⁸ = R⁹ = R^{1,3} = R^{1,5} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H、R^{1,0} = フッ素、R^{1,7} = メチル、R^{1,4} / R^{1,6} = 結合、n = 1])の製造

これらの化合物は、実施例1の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3 - (ジメチルフェニルシリル) - 3 - メチル - 1 - シクロヘキセン(スキームIの構造6[構造中、R^{1,7} = メチル、R^{1,5} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H、n = 1])および9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2 - ジメチル - 5 - メトキシ - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物43、スキームIの構造5[構造中、R^{1,0} = フッ素、R⁶ = R⁸ = R⁹ = H])から製造された。 10

【0051】

化合物41は、主生成物として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.38 (d, J = 8.5, 1H), 7.28 (dd, J = 9.8, 3.1, 1H), 6.89 (dd, J = 8.5, 4.9, 1H), 6.79 (dt, J = 8.6, 2.8, 1H), 6.48 (d, J = 8.5, 1H), 6.43 (d, J = 10.1, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.58 (d, J = 10.1, 1H), 5.10 (d, J = 9.2, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (m, 1H)。 20

【0052】

化合物42は、微少生成物として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.31 (d, J = 8.5, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 2.1, 1H), 6.87 (dd, J = 9.2, 5.2, 1H), 6.80 (dt, J = 8.2, 3.1, 1H), 6.49 (d, J = 8.2, 1H), 6.36 (d, J = 10.1, 1H), 5.55 (d, J = 10.4, 1H), 5.10 (d, J = 10.1, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。 20

【実施例9】

【0053】

(±) - (51,1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロペンテニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリンおよび(±) - (51,1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロペンテニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物44および45、スキームIの構造3[構造中、R⁸ = R⁹ = R^{1,3} = R^{1,5} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H、R^{1,0} = F、R⁶ = R^{1,7} = メチル、R^{1,4} / R^{1,6} = 結合、n = 0])の製造 30

これらの化合物は、実施例1の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3 - (ジメチルフェニルシリル) - 3 - メチルシクロペンテン(化合物46、スキームIの構造6[構造中、R^{1,7} = メチル、R^{1,5} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H、n = 0])および化合物26(スキームIの構造2[構造中、R⁸ = R⁹ = H、R^{1,0} = フッ素、R⁶ = メチル])から製造された。 40

【0054】

化合物44は、主生成物として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.38 (d, J = 8.5, 1H), 7.29 (dd, J = 10.4, 2.8, 1H), 6.86 (dd, J = 8.9, 5.2, 1H), 6.79 (dt, J = 8.2, 3.1, 1H), 6.60 (d, J = 8.2, 1H), 5.61 (d, J = 8.8, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.06 (m, 1H)。 40

【0055】

化合物45は、微少生成物として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.38 (d, J = 8.2, 1H), 7.29 (dd, J = 8.8, 1.8, 1H), 6.85 (dd, J = 8.6, 5.2, 1H), 6.81 (dt, J = 8.2, 3.1, 1H), 6.60 (d, J = 8.2, 1H), 5.55 (d, J = 10.4, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H) 50

), 2.09 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)。

【実施例 10】

【0056】

(±) - (51,1'1) - 5 - (3,5,5 - トリメチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4-f]キノリンおよび(±) - (51,1'u) - 5 - (3,5,5 - トリメチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物47および48、スキームIの構造3[構造中、R⁸ = R⁹ = R¹³ = R¹⁵ = R¹⁸ = R²¹ = H、R¹⁰ = フッ素、R⁶ = R¹⁷ = R¹⁹ = R²⁰ = メチル、R¹⁴ / R¹⁶ = 結合、n = 1])の製造

10

これらの化合物は、実施例1の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3 - (ジメチルフェニルシリル) - 3,5,5 - トリメチルシクロヘキセン(化合物49、スキームIの構造6[構造中、R¹⁷ = R¹⁹ = R²⁰ = メチル、R¹⁵ = R¹⁸ = R²¹ = H、n = 1])および化合物26(スキームIの構造2[構造中、R¹⁰ = フッ素、R⁶ = メチル、R⁸ = R⁹ = H])から製造された。

【0057】

化合物47は、主生成物として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.39 (d, J = 8.2, 1H), 7.30 (dd, J = 9.8, 3.1, 1H), 6.91 (dd, J = 8.9, 4.9, 1H), 6.82 (dt, J = 8.6, 3.1, 1H), 6.62 (d, J = 8.2, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.52 (d, J = 9.5, 1H), 5.51 (d, J = 1.2, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.22 (d, J = 1.2, 3H), 1.77 (d, J = 17.1, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.48 (d, J = 17.4, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.88 (t, J = 12.2, 1H), 0.81 (s, 3H), 0.77 (m, 1H), 0.58 (s, 3H)。

20

【0058】

化合物48は、微少異性体として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.38 (d, J = 8.2, 1H), 7.28 (dd, J = 10.1, 2.7, 1H), 6.87 (dd, J = 8.9, 5.2, 1H), 6.82 (dt, J = 7.9, 2.8, 1H), 6.62 (d, J = 8.2, 1H), 5.56 (d, J = 10.1, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.83 (s, 1H), 1.56 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.58 (s, 3H)。

30

【実施例 11】

【0059】

(±) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4-f]キノリン、(±) - (51,1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物50、51、スキームIの構造3[構造中、R⁹ = R¹³ = R¹⁵ = R¹⁹ = R²⁰ = R²¹ = H、R⁸ = R¹⁰ = フッ素、R⁶ = R¹⁷ = メチル、R¹⁴ / R¹⁶ = 結合、n = 0])および(±) - 5 - (3 - メチル - シクロペンテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物52、スキームIの構造3[構造中、R⁹ = R¹³ = R¹⁴ = R¹⁵ = R²⁰ = R²¹ = H、R⁸ = R¹⁰ = フッ素、R⁶ = R¹⁷ = メチル、R¹⁶ / R¹⁹ = 結合、n = 0])の製造

40

これらの化合物は、実施例1の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、化合物46(スキームIの構造6[構造中、R¹⁷ = メチル、R¹⁵ = R¹⁹ = R²⁰ = R²¹ = H、n = 0])および化合物36(スキームIの構造2[構造中、R⁹ = H、R⁸ = R¹⁰ = フッ素、R⁶ = メチル])から製造された。

【0060】

化合物50は、主生成物として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.35 (d, J = 8.2, 1H), 7.08 (d, J = 9.5, 1H), 6.68 (dt, J = 9.6, 2.8, 1H), 6.60 (d, J = 8.2, 1H), 5.73 (d, J = 8.5, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.88 (m, 1H)。

50

【0061】

化合物51は、微少生成物として単離された： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.35 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.09 (d, $J = 7.9$, 1H), 6.85 (t, 8.5, 1H), 6.60 (d, $J = 8.2$, 1H), 5.68 (d, $J = 10.4$, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.88 (m, 1H)。

【0062】

化合物52は、微少生成物として単離された：(シン：アンチ比 2.2 : 1) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.33 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.10 (dt, $J = 9.8$, 2.8, 1H), 6.69 (td, $J = 9.5$, 2.7, 1H), 6.61 (d, $J = 8.2$, 1H), 5.93 (d, $J = 8.9$, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.23 (d, $J = 0.6$, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.88 (m, 1H)。

【実施例12】

【0063】

(±)-5-(2-シクロペンタ-1,3-ジエニル)-9-フルオロ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物53、スキームIの構造3 [構造中、 $R^8 = R^9 = R^{15} = R^{17} = R^{20} = H$ 、 $R^{10} =$ フッ素、 $R^6 =$ メチル、 $R^{13} / R^{14} =$ 結合、 $R^{19} / R^{21} =$ 結合、 $n = 0$])の製造

この化合物は、実施例1の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、5-(ジメチルフェニルシリル)-1,3-シクロペンタジエン(化合物54、スキームIの構造6 [構造中、 $R^{15} = R^{17} = R^{20} = H$ 、 $R^{19} / R^{21} =$ 結合、 $n = 0$])および化合物26(スキームIの構造2 [構造中、 $R^{10} =$ フッ素、 $R^6 =$ メチル、 $R^8 = R^9 = H$])から黄色固体として製造された： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.37 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.23 (dd, $J = 9.5$, 2.8, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.6$, 4.9, 1H), 6.74 (td, $J = 8.4$, 2.8, 1H), 6.64 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.33 (dd, $J = 5.2$, 1.2, 1H), 6.22 (dt, $J = 5.2$, 1.8, 1H), 5.94 (t, $J = 1.4$, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.08 (dd, $J = 23.8$, 1.5, 1H), 2.95 (dd, $J = 23.8$, 1.5, 1H), 2.11 (d, $J = 1.5$, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。

【実施例13】

【0064】

(±)-(51,1'1)-5-(3-エチル-2-シクロヘキセニル)-9-フルオロ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリンおよび(±)-(51,1'u)-5-(3-エチル-2-シクロヘキセニル)-9-フルオロ-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-5H-クロメノ[3,4-f]キノリン(化合物55および56、スキームIの構造3 [構造中、 $R^8 = R^9 = R^{13} = R^{15} = R^{18} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $R^{10} =$ フッ素、 $R^6 =$ メチル、 $R^{17} =$ エチル、 $R^{14} / R^{16} =$ 結合、 $n = 1$])の製造

これらの化合物は、実施例1の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3-(ジメチルフェニルシリル)-3-エチルシクロヘキセン(化合物57、スキームIの構造6 [構造中、 $R^{17} =$ エチル、 $R^{15} = R^{18} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $n = 1$])および化合物26(スキームIの構造2 [構造中、 $R^{10} =$ フッ素、 $R^6 =$ メチル、 $R^8 = R^9 = H$])から製造された。

【0065】

化合物55は、主生成物として単離された： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.38 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.29 (dd, $J = 9.8$, 3.1, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.9$, 4.9, 1H), 6.81 (dt, $J = 8.2$, 2.8, 1H), 6.61 (d, $J = 8.2$, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.56 (d, $J = 9.5$, 1H), 5.50 (d, $J = 0.9$, 1H), 4.00 (s, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.24 (d, $J = 0.9$, 3H), 1.93 (q, $J = 6.7$, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.98 (m, 1H), 0.95 (t, $J = 7.6$, 3H)。

【0066】

30

40

50

化合物 5 6 は、微少生成物として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.38 (d, J = 7.9, 1H), 7.29 (dd, J = 9.8, 3.1, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.2, 1H), 5.59 (d, J = 10.7, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.85 (q, J = 7.9, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.98 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.6, 3H)。

【実施例 1 4】

【0 0 6 7】

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリンおよび(±) - (5 1 , 1 ' u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物 5 8 および 5 9 、スキーム I の構造 3 [構造中、R⁹ = R^{1 0} = R^{1 3} = R^{1 5} = R^{1 8} = R^{1 9} = R^{2 0} = R^{2 1} = H、R⁸ = フッ素、R⁶ = R^{1 7} = メチル、R^{1 4} / R^{1 6} = 結合、n = 1])の製造

これらの化合物は、実施例 1 の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3 - (ジメチルフェニルシリル) - 3 - メチル - 1 - シクロヘキセン(スキーム I の構造 6 [構造中、R^{1 7} = メチル、R^{1 5} = R^{1 8} = R^{1 9} = R^{2 0} = R^{2 1} = H、n = 1])および 7 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 - メトキシ - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物 6 0 、スキーム I の構造 2 [構造中、R⁸ = フッ素、R⁶ = メチル、R⁹ = R^{1 0} = H])から製造された。

【0 0 6 8】

化合物 5 8 は、主生成物として単離された：¹H NMR (500 MHz, アセトン - d₆) 7.54 (d, J = 8.2, 1H), 7.50 (d, J = 7.6, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.2, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.62 (d, J = 9.5, 1H), 5.54 (s, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.13 (s, 3H)。

【0 0 6 9】

化合物 5 9 は、微少生成物として単離された：¹H NMR (500 MHz, アセトン - d₆) 7.53 (d, J = 8.5, 1H), 7.50 (d, J = 6.7, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.2, 1H), 5.73 (d, J = 10.4, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.51 (d, J = 1.2, 1H), 4.96 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.21 (s, 3H)。

【実施例 1 5】

【0 0 7 0】

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - エチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物 6 1 、スキームの構造 3 [構造中、R⁹ = R^{1 3} = R^{1 5} = R^{1 8} = R^{1 9} = R^{2 0} = R^{2 1} = H、R⁸ = R^{1 0} = フッ素、R⁶ = メチル、R^{1 7} = エチル、R^{1 4} / R^{1 6} = 結合、n = 1])、(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (3 - エチリデンシクロヘキシル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物 6 2 、スキームの構造 3 [構造中、R⁹ = R^{1 3} = R^{1 4} = R^{1 5} = R^{1 8} = R^{1 9} = R^{2 0} = R^{2 1} = H、R⁸ = R^{1 0} = フッ素、R⁶ = メチル、R^{1 6} / R^{1 7} = エチリデン、n = 1])および(±) - (5 1 , 1 ' u) - 5 - (3 - エチリデンシクロヘキシル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物 8 8 、スキームの構造 3 [構造中、R⁹ = R^{1 3} = R^{1 4} = R^{1 5} = R^{1 8} = R^{1 9} = R^{2 0} = R^{2 1} = H、R⁸ = R^{1 0} = フッ素、R⁶ = メチル、R^{1 6} / R^{1 7} = エチリデン、n = 1])の製造

これらの化合物は、実施例 1 の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、化合物 5 7 (スキーム I の構造 6 [構造中、R^{1 7} = エチル、R^{1 5} = R^{1 8} = R^{1 9} = R^{2 0} = R^{2 1} = H、n = 1])および化合物 3 6 (スキーム I I の構造 5 [構造中、R⁸ = R^{1 0} = フ

フッ素、 $R^6 =$ メチル、 $R^9 = H$])から製造された。

【0071】

化合物61は、主生成物として単離された： 1H NMR (500 MHz, CD_3COCD_3) 7.54 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.31 (dt, $J = 8.9$, 1.8, 1H), 6.83 (td, 9.4, 3.0, 1H), 6.76 (d, $J = 8.2$, 1H), 5.72 (m, 2H), 5.55 (d, $J = 4.9$, 1H), 5.53 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.90 (q, $J = 7.6$, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.90 (t, $J = 7.6$, 3H)。

【0072】

化合物62は、微少生成物として単離された： 1H NMR (500 MHz, CD_3COCD_3) 7.51 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.30 (dt, $J = 10.1$, 2.8, 1H), 6.83 (td, 9.6, 2.8, 1H), 6.75 (d, $J = 8.6$, 1H), 5.87 (d, $J = 10.1$, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.57 (d, $J = 1.5$, 1H), 5.03 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.83 (d, $J = 7.3$, 3H)。

【0073】

化合物88は、二つのE/Z-異性体の1:1混合物として単離された： 1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) 7.50 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.49 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 8.5$, 1H), 6.61 (d, $J = 8.5$, 1H), 5.86 (d, $J = 7.9$, 1H), 5.80 (d, $J = 7.9$, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.90-1.74 (m, 6H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.36-1.22 (m, 8H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.92-0.84 (m, 6H)。

【実施例16】

【0074】

(\pm) - (51, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 3 - シクロヘキセニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物63、スキームIの構造3[構造中、 $R^9 = R^{13} = R^{14} = R^{15} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $R^8 = R^{10} =$ フッ素、 $R^6 = R^{17} =$ メチル、 $R^{16} / R^{18} =$ 結合、 $n = 1$])の製造

この化合物は、化合物34(スキームIの構造3[構造中、 $R^9 = R^{13} = R^{15} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $R^8 = R^{10} =$ フッ素、 $R^6 = R^{17} =$ メチル、 $R^{14} / R^{16} =$ 結合、 $n = 1$])を酸で処理した後微少生成物として単離された： 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.33 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.10 (d, $J = 10.1$, 1H), 6.70 (td, $J = 10.4$, 2.4, 1H), 6.60 (d, $J = 8.5$, 1H), 6.01 (d, $J = 7.9$, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 0.97 (m, 1H)。

【実施例17】

【0075】

(\pm) - (51, 1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリンおよび(\pm) - (51, 1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物64および65、スキームIの構造3[構造中、 $R^8 = R^{13} = R^{15} = R^{18} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $R^9 =$ メトキシ、 $R^6 = R^{17} =$ メチル、 $R^{10} =$ フッ素、 $R^{14} / R^{16} =$ 結合、 $n = 1$])の製造

これらの化合物は、実施例1の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3 - (ジメチルフェニルシリル) - 3 - メチル - 1 - シクロヘキセン(スキームIの構造6[構造中、 $R^{17} =$ メチル、 $R^{15} = R^{18} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $n = 1$])および9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 5, 8 - ジメトキシ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物66、スキームIの構造2[構造中、 $R^8 = H$ 、 $R^6 =$ メ

チル、 $R^9 =$ メトキシ、 $R^{10} =$ フッ素])から製造された。

【0076】

化合物64は、主生成物として単離された： 1H NMR (500 MHz, CD_3COCD_3) 7.44 (d, $J = 12.5$, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.73 (d, $J = 6.6$, 1H), 6.71 (d, $J = 7.2$, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.52 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.12 (s, 3H)。

【0077】

化合物65は、微少生成物として単離された： 1H NMR (500 MHz, CD_3COCD_3) 7.44 (d, $J = 12.5$, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.73 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.70 (d, $J = 7.6$, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.46 (d, $J = 12.5$, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.20 (s, 3H)。

【実施例18】

【0078】

(\pm) - (51, 1'1) - 5 - (2 - シクロペンテニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン、(\pm) - (51, 1'u) - 5 - (2 - シクロペンテニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物67、68、スキームIの構造3 [構造中、 $R^9 = R^{13} = R^{15} = R^{17} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $R^8 = R^{10} =$ フッ素、 $R^6 =$ メチル、 $R^{14} / R^{16} =$ 結合、 $n = 0$])および(\pm) - 5 - (1 - シクロペンテニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物69、スキームIの構造3 [構造中、 $R^9 = R^{15} = R^{16} = R^{17} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $R^8 = R^{10} =$ フッ素、 $R^6 =$ メチル、 $R^{13} / R^{14} =$ 結合、 $n = 0$])の製造

これらの化合物は、実施例1の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3 - (ジメチルフェニルシリル)シクロペンテン(化合物70、スキームIの構造6 [構造中、 $R^1 = R^{17} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $n = 0$])および化合物36(スキームIの構造2 [構造中、 $R^8 = R^{10} =$ フッ素、 $R^6 =$ メチル、 $R^9 = H$])から製造された。

【0079】

化合物61は、主生成物として単離された： 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.37 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.10 (dt, $J = 9.5$, 2.7, 1H), 6.71 (td, $J = 9.5$, 3.1, 1H), 6.61 (d, $J = 8.2$, 1H), 5.77 (ddd, 1H), 5.71 (d, $J = 10.4$, 1H), 5.48 (d, $J = 1.2$, 1H), 5.23 (dd, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.19 (s, 3H)。

【0080】

化合物62は、微少生成物として単離された： 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.37 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.09 (dt, $J = 9.8$, 1.8, 1H), 6.69 (td, $J = 9.6$, 2.8, 1H), 6.61 (d, $J = 8.6$, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.24 (d, $J = 0.9$, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。

【0081】

化合物63は、微少生成物として単離された： 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.31 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 8.6$, 1H), 6.31 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.16 (q, $J = 1.8$, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 20.8$, 3H), 1.16 (m, 2H), 1.15 (s, 3H)。

【実施例19】

【0082】

(\pm) - (51, 1'1) - 5 - (2, 3 - ジメチル - シクロペンテニル) - 7, 9 - ジフルオロ 50

- 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物 7 1、スキーム I の構造 3 [構造中、 $R^9 = R^{13} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $R^8 = R^{10} = フッ素$ 、 $R^6 = R^{15} = R^{17} = メチル$ 、 $R^{14} / R^{16} = 結合$ 、 $n = 0$])の製造

この化合物は、実施例 1 の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3 - (ジメチルフェニルシリル) - 2 , 3 - ジメチルシクロペンテン(化合物 7 2、スキーム I の構造 6 [構造中、 $R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $R^{15} = R^{17} = メチル$ 、 $n = 0$])および化合物 3 6 (スキーム I の構造 2 [構造中、 $R^8 = R^{10} = フッ素$ 、 $R^6 = メチル$ 、 $R^9 = H$])から黄色固体として製造された： 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.32 (d, J = 8.2, 1H), 7.09 (dt, J = 9.8, 2.7, 1H), 6.69 (td, J = 10.8, 2.8, 1H), 6.59 (d, J = 7.5, 1H), 5.92 (d, J = 8.2, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。 10

【実施例 2 0】

【0 0 8 3】

(+) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (2 , 3 - ジメチル - 2 - シクロペンテニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリンおよび(-) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (2 , 3 - ジメチル - 2 - シクロペンテニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物 7 3 および 7 4、スキーム I の構造 3 [構造中、 $R^9 = R^{13} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $R^8 = R^{10} = フッ素$ 、 $R^6 = R^{15} = R^{17} = メチル$ 、 $R^{14} / R^{16} = 結合$ 、 $n = 0$])の製造 20

これらの化合物は、キラル A D Semiprep カラム、250 × 内径 20 mm、90 % ヘキサン / EtOH を用いる化合物 7 1 のキラル HPLC 分離を通して得られた。化合物 7 3 についてのデータ、[]^{2 2}_D = + 256.7 および化合物 7 4、[]^{2 2}_D = - 263.8 (EtOH)。

【実施例 2 1】

【0 0 8 4】

(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (2 - シクロヘキセニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン、(±) - (5 1 , 1 ' u) - 5 - (2 - シクロヘキセニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物 7 5 および 7 6、スキーム I の構造 3 [構造中、 $R^9 = R^{15} = R^{16} = R^{17} = R^{18} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $R^8 = R^{10} = フッ素$ 、 $R^6 = メチル$ 、 $R^{13} / R^{14} = 結合$ 、 $n = 1$])および(±) - (5 1 , 1 ' 1) - 5 - (2 - シクロヘキセニル) - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - メチリデン - 5 H - クロメノ[3 , 4 - f]キノリン(化合物 7 7、スキーム I の構造 4 [構造中、 $R^4 = R^{17} = H$ 、 $X = O$])の製造 30

これらの化合物は、実施例 1 の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3 - (ジメチルフェニルシリル)シクロヘキセン(化合物 7 8、スキーム I の構造 6 [構造中、 $R^1 = R^{17} = R^{18} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = H$ 、 $n = 1$])および化合物 3 6 (スキーム I の構造 2 [構造中、 $R^8 = R^{10} = フッ素$ 、 $R^6 = メチル$ 、 $R^9 = H$])から製造された。 40

【0 0 8 5】

化合物 7 5 は、主生成物として単離された： 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.35 (d, J = 8.2, 1H), 7.08 (td, J = 9.8, 1.8, 1H), 6.69 (dt, J = 9.5, 3.0, 1H), 6.61 (d, J = 8.2, 1H), 5.90 (d, J = 11.0, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.68 (d, J = 9.5, 1H), 5.52 (d, J = 1.2, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.24 (d, J = 1, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.14 (s, 3H)。

【0 0 8 6】

化合物 7 6 は、微少生成物として単離された： 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.35 (d, J = 50

8.2, 1H), 7.10 (td, J = 9.8, 1.8, 1H), 6.70 (dt, J = 8.6, 2.7, 1H), 6.60 (d, J = 8.2, 1H), 5.78 (d, J = 10.4, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.12 (d, J = 7.9, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.18 (s, 3H)。

【0087】

化合物77は、微少生成物として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.31 (d, J = 8.6, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.43 (d, J = 8.2, 1H), 5.85 (m, H), 5.73 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.33 (d, J = 11.3, 1H), 2.27 (d, J = 12.2, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.86 (m, 2H)。

10

【実施例22】

【0088】

(±) - (51, 1'1) - 5 - (2 - メチリデンシクロヘキシル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリンおよび(±) - (51, 1'1u) - 5 - (2 - メチリデンシクロヘキシル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物79および80、スキームIの構造3 [構造中、R⁸ = R⁹ = R^{1'3} = R^{1'6} = R^{1'7} = R^{1'8} = R^{1'9} = R^{2'0} = R^{2'1} = H、R^{1'0} = フッ素、R⁶ = メチル、R^{1'4} / R^{1'5} = メチリデン、n = 1])

(±) - (51, 1'1) - 5 - (2 - オキソシクロヘキシル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリンおよび(±) - (51, 1'1u) - 5 - (2 - オキソシクロヘキシル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物81および82、スキームIの構造3 [構造中、R⁸ = R⁹ = R^{1'3} = R^{1'6} = R^{1'7} = R^{1'8} = R^{1'9} = R^{2'0} = R^{2'1} = H、R^{1'0} = フッ素、R⁶ = メチル、R^{1'4} / R^{1'5} = カルボニル、n = 1])の製造

化合物81および82は、実施例1の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、1 - (トリメチルシリルオキシ)シクロヘキセンおよび化合物26(スキームIの構造2 [構造中、R^{1'0} = フッ素、R⁶ = メチル、R⁸ = R⁹ = H])から製造された。

【0089】

化合物81は、主生成物として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.36 (d, J = 8.6, 1H), 7.30 (dd, J = 13.4, 4.6, 1H), 6.81 (d, J = 7.0, 1H), 6.80 (d, J = 8.2, 1H), 6.61 (d, J = 8.5, 1H), 6.58 (d, J = 9.2, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。

30

【0090】

化合物82は、微少生成物として単離された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.36 (d, J = 8.6, 1H), 7.30 (dd, J = 7.3, 1H), 6.81 (d, J = 8.8, 1H), 6.79 (d, J = 7.6, 1H), 6.59 (d, J = 8.2, 1H), 6.44 (d, J = 5.8, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)。

40

【0091】

標題化合物79および80は、化合物81および82からWittig手順を用いて製造された。化合物79についてのデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.38 (d, J = 8.2, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 2.8, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.02 (d, J = 10.1, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.60 (m, m1H), 1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (m, 1H)。化合物80についてのデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.38 (d, J = 8.8, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.54 (d, J = 8.9, 1H), 6.01 (d, J = 9.2, 1H), 5.47 (s, 50

, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.09 (s, 3H)。

【実施例 2 3】

【0 0 9 2】

(\pm) - (51, 1'u) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 9 - メトキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 2, 2, 4 - テトラメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 8 3、スキーム I の構造 5)の製造

この化合物は、化合物 3 9(スキーム I の構造 3 [構造中、 $R^8 = R^9 = R^{1,3} = R^{1,5} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H$ 、 $R^{1,0} = メトキシ$ 、 $R^6 = R^{1,7} = メチル$ 、 $R^{1,4} / R^{1,6} = 結合$ 、 $n = 1$])のメチル化によって、黄色固体として製造された： 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.56 (d, J = 8.5, 1H), 7.28 (d, J = 2.1, 1H), 6.92 (d, J = 8.9, 1H), 6.75 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.50 (d, J = 9.8, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 0.96 (s, 3H)。

【実施例 2 4】

【0 0 9 3】

(\pm) - 5 - (2 - シクロヘキセニル) - 9 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 8 4、スキーム I の構造 3 [構造中、 $R^8 = R^9 = R^{1,3} = R^{1,5} = R^{1,7} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H$ 、 $R^{1,0} = F$ 、 $R^6 = メチル$ 、 $R^{1,4} / R^{1,6} = 結合$ 、 $n = 1$])の製造

この化合物は、実施例 1 の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3 - (ジメチルフェニルシリル)シクロヘキセン(化合物 7 8、スキーム I の構造 6 [構造中、 $R^{1,5} = R^{1,7} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H$ 、 $n = 1$])および化合物 2 6(スキーム I の構造 2 [構造中、 $R^{1,0} = フッ素$ 、 $R^6 = メチル$ 、 $R^8 = R^9 = H$])から二つのジアステレオマーの 1 : 1 混合物として製造された： 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.38 (d, J = 8.2, 1H), 7.38 (d, J = 8.2, 1H), 7.30 (t, J = 2.8, 1H), 7.28 (t, J = 2.8, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.2, 1H), 6.61 (d, J = 8.2, 1H), 5.91 (d, J = 10.1, 1H), 5.78-5.71 (m, 1H), 5.67 (d, J = 10.1, 1H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.57 (d, J = 9.8, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 3H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.98-0.92 (m, 2H)。

【実施例 2 5】

【0 0 9 4】

(\pm) - (51, 1'u) - 5 - (2, 3 - ジメチル - シクロヘキセニル) - 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン(化合物 8 5、スキーム I の構造 3 [構造中、 $R^9 = R^{1,3} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H$ 、 $R^8 = R^{1,0} = フッ素$ 、 $R^6 = R^{1,5} = R^{1,7} = メチル$ 、 $R^{1,4} / R^{1,6} = 結合$ 、 $n = 1$])の製造

この化合物は、実施例 1 の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3 - (ジメチルフェニルシリル) - 2, 3 - ジメチルシクロヘキセン(化合物 8 6、スキーム I の構造 6 [構造中、 $R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H$ 、 $R^{1,5} = R^{1,7} = メチル$ 、 $n = 1$])および化合物 3 6(スキーム I の構造 2 [構造中、 $R^8 = R^{1,0} = フッ素$ 、 $R^9 = H$ 、 $R^6 = メチル$])から黄色固体として製造された： 1H NMR (500 MHz, アセトン - d₆) 7.50 (d, J = 8.2, 1H), 7.30 (dt, J = 10.1, 1.8, 1H), 6.84 (td, J = 9.8, 2.8, 1H), 6.75 (d, J = 8.2, 1H), 6.01 (d, J = 6.4, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.55 (d, 1.2, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00-1.8 (m, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.36-1.26 (m, 3H), 1.15 (s, 3H)。

【実施例 2 6】

10

20

30

40

50

【0095】

(\pm) - (51,1'1) - 5 - (2 - シクロヘプテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物89、スキームIの構造3[構造中、 $R^9 = R^{1,3} = R^{1,5} = R^{1,7} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^2$
 $^1 = H$ 、 $R^8 = R^{1,0}$ = フッ素、 $R^6 =$ メチル、 $R^{1,4} / R^{1,6}$ = 結合、 $n = 2$])の製造
この化合物は、実施例1の一般的な手順で記載されたものと同様な様式で、3 - (ジメチルフェニルシリル)シクロヘプテン(化合物90、スキームIの構造6[構造中、 $R^{1,5} = R^{1,7} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H$ 、 $n = 2$])および化合物36(スキームIの構造2[構造中、 $R^8 = R^{1,0}$ = フッ素、 $R^9 = H$ 、 $R^6 =$ メチル])から黄色固体として製造された： 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.36 (d, J = 8.6, 1H), 7.10 (d, J = 9.8, 1H), 6.68 (ddd, J = 9.5, 2.8, 2.8, 1H), 6.61 (d, J = 8.2, 1H), 6.03 (d, J = 11.6, 1H), 5.84-5.76 (m, 1H), 5.80 (d, J = 10.1, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.44-1.44 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.24-1.18 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.98-0.92 (m, 1H)。

【実施例27】

【0096】

(\pm) - (51,1'1) - 5 - (2 - シクロオクテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリンおよび(\pm) - (51,1'u) - 5 - (2 - シクロオクテニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物91および92、スキームIの構造3[構造中、 $R^9 = R^{1,3} = R^{1,5} = R^{1,7} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H$ 、 $R^8 = R^{1,0}$ = フッ素、 $R^6 =$ メチル、 $R^{1,4} / R^{1,6}$ = 結合、 $n = 3$])の製造

これら化合物は、実施例1の一般的な手順で記載されたものと同様な様式で、3 - (ジメチルフェニルシリル)シクロオクテン(化合物93、スキームIの構造6[構造中、 $R^{1,3} = R^{1,5} = R^{1,7} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H$ 、 $n = 3$])および化合物36(スキームIの構造2[構造中、 $R^8 = R^{1,0}$ = フッ素、 $R^9 = H$ 、 $R^6 =$ メチル])から黄色固体として製造された：化合物91 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.36 (d, J = 8.6, 1H), 7.10 (d, J = 9.8, 1H), 6.68 (ddd, J = 9.5, 2.8, 2.8, 1H), 6.58 (d, J = 8.2, 1H), 5.87 (d, J = 9.5, 1H), 5.74-5.66 (m, 1H), 5.56 (t, J = 10.1, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.23-1.17 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.24-1.18 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.07-0.98 (m, 1H)；化合物92 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.33 (d, J = 8.51H), 7.11 (d, J = 9.8, 1H), 6.71 (ddd, J = 9.5, 2.8, 2.8, 1H), 6.61 (d, J = 8.2, 1H), 5.87 (d, J = 8.8, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H), 5.23 (t, J = 10.4, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.36-1.26-1.17 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 2H), 1.10 (s, 3H)。

【実施例28】

【0097】

(\pm) - (51,1'1) - 5 - (2,3 - エポキシ - 3 - メチルシクロヘキシル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2 - ジヒドロ - 2,2,4 - トリメチル - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン(化合物94、スキームIの構造3[構造中、 $R^9 = R^{1,3} = R^{1,5} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H$ 、 $R^8 = R^{1,0}$ = フッ素、 $R^6 = R^{1,7} =$ メチル、 $R^{1,4} / R^{1,6} = -O-$ 、 $n = 1$])および(\pm) - (51,1'1) - 5 - (3 - メチル - 2 - シクロヘキセニル) - 7,9 - ジフルオロ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2,2 - ジメチル - 4 - メチレン - 5H - クロメノ[3,4 - f]キノリン - 3 - オール(化合物95、スキームIの構造4[構造中、 $R^4 =$ ヒドロキシ、 $R^{1,7} =$ メチル、 $X = O$])の製造

これらの化合物は、標準的な手順にしたがって、化合物34(スキームIの構造3[構造中、 $R^9 = R^{1,3} = R^{1,5} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H$ 、 $R^8 = R^{1,0}$ = フッ

素、 $R^6 = R^{1,7}$ = メチル、 $R^{1,4} / R^{1,6}$ = 結合、 $n = 1$)のエポキシ化により、黄色固体として製造された：化合物94、 1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) 7.54 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.35 (ddd, $J = 9.2$, 1.8, 1.8, 1H), 6.89 (ddd, $J = 9.5$, 2.8, 2.8, 1H), 6.76 (d, $J = 8.5$, 1H), 6.02 (d, $J = 10.1$, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.15 (d, $J = 2.1$, 1H), 2.28 (d, $J = 0.6$, 3H), 2.16-2.00 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.08-0.93 (m, 2H), 0.84-0.76 (m, 1H)；化合物95、 1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) 7.48 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.28 (ddd, $J = 9.2$, 1.8, 1.8, 1H), 6.83 (ddd, $J = 9.5$, 2.8, 2.8, 1H), 6.60 (d, $J = 8.5$, 1H), 5.80 (d, $J = 8.8$, 1H), 5.70 (d, $J = 21.4$, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.55 (d, $J = 4.9$, 1H), 4.18 (dt, $J = 4.6$, 1.2, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.32-1.24 (m, 4H), 1.08 (s, 3H)。 10

【実施例29】

【0098】

$(\pm) - (5,1,1',1) - 5 - (2,3 - \text{エポキシ} - 2,3 - \text{ジメチルシクロペンチル}) - 7,9 - \text{ジフルオロ} - 1,2 - \text{ジヒドロ} - 2,2,4 - \text{トリメチル} - 5H - \text{クロメノ}[3,4-f]$ キノリン(化合物96、スキームIの構造3 [構造中、 $R^9 = R^{1,3} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H$ 、 $R^8 = R^{1,0} = \text{フッ素}$ 、 $R^6 = R^{1,5} = R^{1,7} = \text{メチル}$ 、 $R^{1,4} / R^{1,6} = -O-$ 、 $n = 0$])の製造

この化合物は、化合物71(スキームIの構造3 [構造中、 $R^9 = R^{1,3} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H$ 、 $R^8 = R^{1,0} = \text{フッ素}$ 、 $R^6 = R^{1,5} = R^{1,7} = \text{メチル}$ 、 $R^{1,4} / R^{1,6} = \text{結合}$ 、 $n = 0$)のエポキシ化により、固体として製造された： 1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) 7.49 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.34 (ddd, $J = 9.2$, 1.8, 1.8, 1H), 6.89 (ddd, $J = 9.5$, 2.8, 2.8, 1H), 6.73 (d, $J = 8.6$, 1H), 6.18 (d, $J = 9.5$, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 2.35 (dt, $J = 9.8$, 1.8, 1H), 2.28 (d, $J = 0.6$, 3H), 1.69 (dd, $J = 13.7$, 8.2, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.47-1.43 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98-0.92 (m, 1H), 0.78-0.72 (m, 1H)。 20

【実施例30】

【0099】

$(\pm) - (5,1,1',u) - 5 - (2,3 - \text{エポキシ} - 3 - \text{メチルシクロヘキシル}) - 7,9 - \text{ジフルオロ} - 1,2 - \text{ジヒドロ} - 2,2,4 - \text{トリメチル} - 5H - \text{クロメノ}[3,4-f]$ キノリン(化合物97、スキームIの構造3 [構造中、 $R^9 = R^{1,3} = R^{1,5} = R^{1,8} = R^{1,10} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H$ 、 $R^8 = R^{1,0} = \text{フッ素}$ 、 $R^6 = R^{1,7} = \text{メチル}$ 、 $R^{1,4} / R^{1,6} = -O-$ 、 $n = 1$])の製造

この化合物は、標準的な手順にしたがって、化合物35(スキームIの構造3 [構造中、 $R^9 = R^{1,3} = R^{1,5} = R^{1,8} = R^{1,9} = R^{2,0} = R^{2,1} = H$ 、 $R^8 = R^{1,0} = \text{フッ素}$ 、 $R^6 = R^{1,7} = \text{メチル}$ 、 $R^{1,4} / R^{1,6} = \text{結合}$ 、 $n = 1$)のエポキシ化により、黄色固体として製造された：化合物97、 1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) 7.57 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.35 (ddd, $J = 9.2$, 1.8, 1.8, 1H), 6.88 (ddd, $J = 9.5$, 2.8, 2.8, 1H), 6.80 (d, $J = 8.5$, 1H), 5.94 (d, $J = 10.4$, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.27 (d, $J = 0.9$, 3H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。 40

【実施例31】

【0100】

$(\pm) - (5,1,1',1) - 5 - (3 - \text{メチル} - 2 - \text{シクロヘキセニル}) - 7,9 - \text{ジフルオロ} - 1,2,3,4 - \text{テトラヒドロ} - 2,2 - \text{ジメチル} - 5H - \text{クロメノ}[3,4-f]$ キノリン-4-オン(化合物98、スキームIの構造4 [構造中、 $R^4 = H$ 、 $R^{1,7} = \text{メチル}$ 、 $X = 0$])の製造

これらの化合物は、実施例1の一般的手順で記載されたものと同様な様式で、3-(ジ 50

メチルフェニルシリル) - 3 - メチル - 1 - シクロヘキセン(スキーム I の構造 6 [構造中、 R^1 - R^7 = メチル、 R^1 - R^5 = R^1 - R^8 = R^1 - R^9 = R^2 - R^0 = R^2 - R^1 = H、n = 1])および 7, 9 - ジフルオロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - 5 H - クロメノ[3, 4 - f]キノリン - 4 - オン(化合物 99)から、製造された。 1 H NMR (500 MHz, CDCl₃), 7.55 (d, J = 8.9, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.6, 1H), 6.42 (d, J = 5.8, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.67 (d, J = 15.2, 1H), 2.56 (d, J = 15.0, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.29-1.25 (m, 1H)。

【実施例 32】

10

【0101】

本発明の選択された h P R モジュレーター化合物のインビトロ活性は、同時トランスフェクションアッセイを利用して、および標準的な受容体競合結合アッセイにおいて、以下の例示的な実施例にしたがって、評価された。

【0102】

(同時トランスフェクションアッセイ)

同時トランスフェクションアッセイの機能および詳細な調製手順は、以前に (Pathirana, C. 等、「海藻類 Cymoplia Barbata からの非ステロイド性ヒトプロゲステロン受容体 モジュレーター」(Nonsteroidal Human Progesterone Receptor Modulators from the Marine Alga Cymoplia Barbata)、Mol. Pharm. 1995, 47, 630-635) 記載されている。手短に言えば、同時トランスフェクションアッセイは、一時的に形質転換されたところの C V - 1 細胞(アフリカミドリサル腎臓線維芽細胞)の中で、プラスミド含有受容体、M T V - L U C レポーター、p R S - - G a l およびフィラ - D N A (ラウス肉腫ウイルスクラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ)との標準的なリン酸カルシウム共沈殿手順(Berger, T.S. 等、「グルココルチコイド類似体とヒトグルココルチコイド受容体との相互作用」(Interaction of Glucocorticoid Analogs with the Human Glucocorticoid Receptor.)、J. Steroid Biochem. Mol. Bio. 1992, 41, 733-738)によって行われた。アゴニスト活性は L U C 発現(標準化応答)を試験することにより測定され、そして効力の読み取りはプロゲステロンによって生成される最大の L U C 発現に対する相対値であった。全ての同時トランスフェクションの実験は、96 - 穴プレート中で自動化 (Beckman Biomek 自動化ワークステーション)により行われた。

20

【0103】

(受容体結合アッセイ)

h P R - A についての受容体結合アッセイの調製は、文献 (Pathirana, C. 等、「海藻類 Cymoplia Barbata からの非ステロイド性ヒトプロゲステロン受容体 モジュレーター」(Nonsteroidal Human Progesterone Receptor Modulators from the Marine Alga Cymoplia Barbata)、Mol. Pharm. 1995, 47, 630-635) に記載されている。

30

【0104】

本発明の選択されたプロゲステロン受容体 モジュレーター化合物および標準参照化合物の P R におけるアゴニスト、アンタゴニストおよび結合活性アッセイの結果を、下の表 1 に示す。有効性は、上記の参照アゴニストおよびアンタゴニスト化合物と比べて、それぞれの化合物で観測されたパーセント最大応答として報告されている。また表 1 でそれぞれの化合物について報告されているのは、そのアンタゴニスト効力もしくは I C₅₀ (最大応答を 50 % だけ減少させるために必要とされる濃度 (nM) であるところの) および最大応答の 50 % を生成する有効濃度であるところのそのアゴニスト効力もしくは E C₅₀ である。

40

【0105】

【表1】

表1：本発明のプロゲステロン受容体モジュレーター化合物ならびに参照アゴニスト化合物、プロゲステロン(Prog)、ならびに参照アンタゴニスト化合物、RU486およびZK299のアゴニスト、アンタゴニストならびに結合活性。

化合物	PRアゴニスト CV-1細胞	PRアンタゴニスト CV-1細胞	PR 結合		
番号	有効性 (%)	効力 (nM)	有効性 (%)	効力 (nM)	K _i (nM)
Prog	100	2.9	na	na	3.5
RU486	na	na	96	0.18	0.58
ZK299	na	na	99	1.6	18
24	168	3.6	na	na	6.4
25	86	9.7	na	na	6.3
27	68	43	na	na	241
28	171	0.9	na	na	2.0
34	164	0.5	na	na	3.7
35	100	5.4	na	na	14
37	na	na	50	113	>1000
38	166	0.6	na	na	1.9
41	122	10	na	na	11
42	27	38	na	na	143
44	123	6.7	na	na	7.7
45	94	9.1	na	na	17
64	na	na	80	1900	485
65	na	na	59	650	329
71	139	3.4	na	na	3.9

10

20

20

30

40

na = 活性ではない(即ち、有効性 < 20 および効力 > 10,000)。

【実施例33】

【0106】

本発明の選択されたhPRモジュレーター化合物のインビボ活性は、McPhailアッセイを利用して、以下の例示的な実施例にしたがって、評価された。ClaubergもしくはMcPhailアッセイは、ウサギを利用して、プロゲステロン活性を測定するための古典的なアッセイである。ウサギを用いる理由は、ウサギで観察される結果がヒトにおける活性の良好な指標および予知となることが証明されてきているためである。このアッセイでは、未成熟ウサギが、子宮の成長を誘導するエストラジオールで始めに処置される。この後に、子宮の腺含量に大きな変化を引き起こすところのプロゲスチンによる処理が続く。プロゲスチンのプロゲステロン活性の尺度となるのは、腺成分におけるこの変化である。これらの腺変化の測定は、染色された子宮切片を用いて組織学的に行われる。新しい5-シクロアルケニル化合物のアッセイ結果を表2に表示する。プロゲスチンのインビボ効力は、最少活性用量(MAD)としてmg/kgで提示されている。

【0107】

【表2】

表2 : McPhailアッセイにおける、本発明の選択された5-シクロアルケニル化合物の効力(m g / k g でのMAD)

化合物番号	MAD (m g / k g)	EC ₅₀ (nM)	K _i (nM)
24	0.25	3.6	6.4
34	0.25	0.5	3.7
38	0.10	0.6	1.9
71	0.25	3.4	3.9

10

【0108】

(薬理学的およびその他の適用)

以下の実施例は、例示的な医薬組成物の処方を提供する：

【実施例34】

【0109】

硬質ゼラチンカプセルは、以下の成分を用いて調製される：

	量	
	(m g / カプセル)	
化合物24	10	
デンプン、乾燥済み	100	
ステアリン酸マグネシウム	10	
合計	120 m g	

20

上の成分を混合して、硬質ゼラチンカプセルの中に120 m g 量にて充填する。

【0110】

錠剤は、以下の成分を用いて調製される：

	量	
	(m g / 錠剤)	
化合物24	10	
セルロース、微結晶性	200	
二酸化ケイ素、ヒュームド	10	
ステアリン酸	10	
合計	230 m g	

30

成分を混合し、圧縮して、それぞれ230 m g 重量の錠剤を形成する。

【0111】

それぞれ活性成分10 m g を含有する錠剤は、以下のように作られる。

	量	
	(m g / 錠剤)	
化合物24	10	
デンプン	45	
セルロース、微結晶性	35	
ポリビニルピロリドン(PVP)(10%水溶液として)	4	
カルボキシメチルデンプンナトリウム(SCMS)	4.5	
ステアリン酸マグネシウム	0.5	
タルク	1.0	
合計	100 m g	

40

活性成分、デンプンおよびセルロースを、第45号メッシュU.S. 篩を通して篩い、十分混合する。PVP溶液を生じた粉末と混合して、次いで、それを第14号メッシュU.S. 篩を通して篩す。このように生産した顆粒を、50度で乾燥して、第18号メッシュU.S. 篩を通して篩す。次いで、前もって第60号メッシュU.S. 篩を通して篩した、SCMS、ステアリン

50

酸マグネシウムおよびタルクを顆粒に加えて、それを混合した後、打錠機で圧縮して、それぞれ 150 mg 重量の錠剤を与える。

【0112】

それぞれ活性成分 225 mg を含有する坐剤は、以下のとおり作られ得る。

	量
	(mg / 坐剤)
化合物 24	20
飽和脂肪酸グリセリド	<u>2,000</u>
合計	2,020 mg

活性成分を第 60 号メッシュ U.S. 篩を通して篩い、前もって必要最小限の加熱を用いて溶融した飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁する。次いで、混合液を、通常の 2 g 容量の坐剤錠型に注ぎ込んで、冷却させる。 10

【0113】

静脈内製剤は、以下のとおり調製され得る。

	量
化合物 24	10 mg
等張食塩水	1000 mL
グリセロール	100 mL

化合物をグリセロール中に溶解して、次いで、溶液をゆっくりと等張食塩水で希釈する。次いで、上の成分の溶液を患者に毎分 1 mL の速度で静脈内に投与する。 20

【0114】

本発明は、一般的な開示の範疇内に入る種々の種および亜種の分類のいかなる組合せを含む。それ故に、本発明には、除外される物質が本明細書中に具体的に再引用されるか否かとは無関係に、任意の対象物を属から除外する但書もしくは否定的限定付きで、本発明の一般的な記載が含まれる。

【0115】

本発明の範囲は、実施例の記載により限定されるべきではない。本発明の変形例および変更例は、本発明の範囲および精神から逸脱すること無しに、当業者には明白であるであろう。

【0116】

それ故に、本発明の範囲は、実施例を介して提供されてきているところの具体的な実施例によるよりはむしろ、添付された特許請求の範囲によって定義されるべきであることが認識されるであろう。 30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/24419

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D491/04 A61K31/47 // (C07D491/04, 307:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 02565 A (ABBOTT LAB ;LIGAND PHARM INC (US)) 10 January 2002 (2002-01-10) examples 131,133,136,137,140-143,144,146,148-150,15 2-170,209,212,220-222,224,225,236-243,246, 247,252,253,263-265,270-273... — WO 99 41256 A (ABBOTT LAB ;LIGAND PHARM INC (US)) 19 August 1999 (1999-08-19) cited in the application examples ... 277,284,288,291,297,299,302,303,319,325 ,340,341,375,390-393,414,415,417-420,422,4 41 — —/—	1-11, 17-27
X		1-11, 17-27

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 21 January 2004	Date of mailing of the international search report 29/01/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 03/24419

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 41257 A (ABBOTT LAB ;LIGAND PHARM INC (US)) 19 August 1999 (1999-08-19) cited in the application overlapping	1-11, 17-27
Y	LIN ZHI ET AL: "5-ARYL-1,2-DIHYDROCHROMENO[3,4-f]QUINOLIN ES: A NOVEL CLASS OF NONSTEROIDAL HUMAN PROGESTERONE RECEPTOR AGONISTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, no. 3, 1998, pages 291-302, XP002161933 ISSN: 0022-2623 chart 2	1-43
Y	TEGLEY C M ET AL: "5-BENZYLIDENE 1,2-DIHYDROCHROMENO[3,4-f]QUINOLINES, A NOVEL CLASS OF NONSTEROIDAL HUMAN PROGESTERONE RECEPTOR AGONISTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, no. 22, 1998, pages 4354-4359, XP002161937 ISSN: 0022-2623 table 1	1-43
Y	ZHI L ET AL: "5-alkyl 1,2-dihydrochromeno[3,4-f]quinolines: a novel class of nonsteroidal progesterone receptor modulators" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 23, 1 December 1998 (1998-12-01), pages 3365-3370, XP004143759 ISSN: 0960-894X table 1	1-43
A	ZHI L ET AL: "NOVEL CLASS OF NON-STEROIDAL PROGESTERONE RECEPTOR ANTAGONISTS" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 9, no. 6, 1999, pages 695-700, XP001094162 ISSN: 1354-3776 page 697	1-43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/24419

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 28-43 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US 03/24419

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0202565	A 10-01-2002	US 6506766 B1		14-01-2003
		AU 7019401 A		14-01-2002
		BR 0112160 A		07-10-2003
		CA 2415037 A1		10-01-2002
		CN 1451009 T		22-10-2003
		EP 1299392 A2		09-04-2003
		WO 0202565 A2		10-01-2002
		US 2003073703 A1		17-04-2003
WO 9941256	A 19-08-1999	AT 230749 T		15-01-2003
		AU 766441 B2		16-10-2003
		AU 2677399 A		30-08-1999
		BG 104719 A		31-05-2001
		BR 9907788 A		30-10-2001
		CA 2320943 A1		19-09-1999
		CN 1119348 B		27-08-2003
		DE 69904804 D1		13-02-2003
		DE 69904804 T2		06-11-2003
		DK 1053239 T3		22-04-2003
		EP 1053239 A1		22-11-2000
		ES 2192035 T3		16-09-2003
		HU 0100460 A2		28-09-2001
		JP 2002503665 T		05-02-2002
		NO 20004053 A		11-09-2000
		NZ 506013 A		28-03-2003
		PL 343018 A1		30-07-2001
		SI 1053239 T1		31-12-2003
		SK 11972000 A3		06-08-2001
		TR 200003094 T2		22-01-2001
		WO 9941256 A1		19-08-1999
		ZA 9901156 A		12-08-1999
		US 2003073703 A1		17-04-2003
		US 6506766 B1		14-01-2003
WO 9941257	A 19-08-1999	US 2001049377 A1		06-12-2001
		AT 237620 T		15-05-2003
		AU 760511 B2		15-05-2003
		AU 2600399 A		30-08-1999
		BG 104698 A		31-05-2001
		BR 9907847 A		09-01-2001
		CA 2320911 A1		19-08-1999
		CN 1297451 T		30-05-2001
		DE 69906938 D1		22-05-2003
		DK 1053240 T3		11-08-2003
		EP 1053240 A1		22-11-2000
		HU 0100846 A2		28-09-2001
		JP 2002503666 T		05-02-2002
		NO 20004052 A		12-10-2000
		NZ 506012 A		28-03-2003
		PL 342999 A1		16-07-2001
		PT 1053240 T		30-09-2003
		SI 1053240 T1		31-12-2003
		SK 11962000 A3		12-03-2001
		TR 200002345 T2		21-11-2000
		WO 9941257 A1		19-08-1999
		ZA 9900533 A		26-07-1999

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
G 0 1 N 33/566 (2006.01)	G 0 1 N 33/566	
	C 0 7 M 7:00	

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

(72)発明者 リン・ジ

アメリカ合衆国92130カリフォルニア州サンディエゴ、ピア・カングレホ3988番

(72)発明者 コルネリス・アリアン・ファン・ウーフェレン

アメリカ合衆国92008カリフォルニア州カールスバッド、プロモントリー・プレイス3635番

(72)発明者 ビジアン・ベドラム

アメリカ合衆国92122カリフォルニア州サンディエゴ、アパートメント・ナンバー5113、パルミラ・ドライブ7665番

(72)発明者 ドナルド・カラニュースキー

アメリカ合衆国92029カリフォルニア州エスコンディド、コンティネンタル・レイン1797番

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA18 QQ02 QQ08 QQ79 QR41 QR60 QR77 QS03 QS05
 QS28 QS36 QS39 QX01
 4C050 AA01 AA08 BB07 CC18 EE01 FF02 FF04 GG02 HH01
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 GA16 MA01 MA04 MA17 MA28 MA31
 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA63 MA66 NA14 ZA81
 ZA97 ZB26 ZC42