

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成24年1月26日 (2012.1.26)

【公表番号】特表2011-507836(P2011-507836A)

【公表日】平成23年3月10日 (2011.3.10)

【年通号数】公開・登録公報2011-010

【出願番号】特願2010-539381(P2010-539381)

【国際特許分類】

C 0 7 J 71/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/58 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 J 71/00 C S P

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/58

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成23年12月2日 (2011.12.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

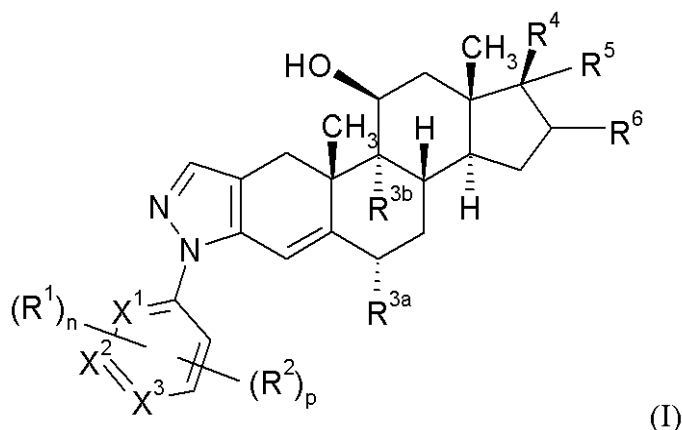
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



〔式中、

X^1 、 X^2 および X^3 は各々 CH であるか、または、 X^1 、 X^2 および X^3 の 1 個は、さらに窒素原子であってよく；

n および p は各々独立して 0 または 1 であり；

R^1 はハロゲン原子またはメチルまたはメトキシ基であり；

R^2 は $-CO_2CH_3$ 、ハロゲン原子、または所望によりヒドロキシルまたは $-NR^7R^8$ で置換されていてよいメチル基であり；

R^{3a} は水素原子であり、そして R^{3b} は水素またはフッ素原子であり；

R^4 は $-C(O)CH_2OH$ または $-C(O)-Y-CH_2R^9$ であり；

R^5 および R^6 は、それらが結合している炭素原子と一体となって 1,3-ジオキサニル基を形成し、これは、所望により、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルから選択される少なくとも 1 個の置換基で置換されていてよく；

R^7 および R^8 は各々独立して水素原子、または C_1-C_3 アルキルまたは C_1-C_3 ヒドロキシアルキル基であるか、または

R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望により窒素、 $S(O)_m$ および酸素から選択されるさらなるヘテロ環員を含んでよい、3-8 員の飽和または部分的に飽和したヘテロ環式環を形成し、該ヘテロ環式環は、所望によりヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキルおよび C_1-C_3 ヒドロキシアルキルから選択される少なくとも 1 個の置換基で置換されていてよく；

m は 0、1 または 2 であり；

Y は酸素または硫黄原子または基 $>NH$ であり；そして

R^9 は水素またはハロゲン原子またはメチルまたはシアノ基である。〕

の化合物；またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

X^1 、 X^2 および X^3 が各々 CH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

n が 1 であり、そして R^1 がハロゲン原子である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

p が 1 であり、そして R^2 が所望によりヒドロキシルまたは $-NR^7R^8$ で置換されていてよいメチル基である、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

R^4 が $-C(O)CH_2OH$ である、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R^4 が $-C(O)-S-CH_2CN$ である、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

R^5 および R^6 が、それらが結合している炭素原子と一体となって 1,3-ジオキサニル基を形成し、それは 1 個または 2 個の C_1-C_3 アルキル基で置換されていてよい、

請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

R⁷ および R⁸ が各々独立して水素原子、または C₁ - C₃ アルキルまたは C₁ - C₃ ヒドロキシアルキル基である、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

R⁷ および R⁸ が、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望により窒素、S(O)_m および酸素から選択されるさらなるヘテロ環員を含んでよい 5 - 6 員飽和ヘテロ環式環を形成し、該ヘテロ環式環は、所望によりヒドロキシル、メチルおよびヒドロキシメチルから選択される少なくとも 1 個の置換基で置換されていてよい、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

次のものから選択される、請求項 1 に記載の化合物：

1 - [(4 a R, 4 b S, 5 S, 6 a S, 6 b S, 8 R, 9 a R, 10 a S, 10 b S) - 1 - [4 - フルオロ - 3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 a, 6 a - ジメチル - 8 - プロピル - 4, 4 a, 4 b, 5, 6, 6 a, 9 a, 10, 10 a, 10 b, 11, 12 - ドデカヒドロ[1, 3]ジオキサロ[3', 4']シクロペンタ[1', 2': 5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 6 b(1 H) - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン；

1 - (4 a R, 4 b S, 5 S, 6 a S, 6 b S, 8 S, 9 a R, 10 a S, 10 b S) - 1 - [4 - フルオロ - 3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 a, 6 a - ジメチル - 8 - プロピル - 4, 4 a, 4 b, 5, 6, 6 a, 9 a, 10, 10 a, 10 b, 11, 12 - ドデカヒドロ[1, 3]ジオキサロ[3', 4']シクロペンタ[1', 2': 5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 6 b(1 H) - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン；

1 - [(4 a R, 4 b S, 5 S, 6 a S, 6 b S, 8 R, 9 a R, 10 a S, 10 b S) - 1 - [4 - フルオロ - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 a, 6 a - ジメチル - 8 - プロピル - 4, 4 a, 4 b, 5, 6, 6 a, 9 a, 10, 10 a, 10 b, 11, 12 - ドデカヒドロ[1, 3]ジオキサロ[3', 4']シクロペンタ[1', 2': 5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 6 b(1 H) - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン；

1 - [(4 a R, 4 b S, 5 S, 6 a S, 6 b S, 8 R, 9 a R, 10 a S, 10 b S) - 1 - {4 - フルオロ - 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]フェニル} - 5 - ヒドロキシ - 4 a, 6 a - ジメチル - 8 - プロピル - 4, 4 a, 4 b, 5, 6, 6 a, 9 a, 10, 10 a, 10 b, 11, 12 - ドデカヒドロ[1, 3]ジオキサロ[3', 4']シクロペンタ[1', 2': 5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 6 b(1 H) - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン；

1 - [(4 a R, 4 b S, 5 S, 6 a S, 6 b S, 8 S, 9 a R, 10 a S, 10 b S) - 1 - {4 - フルオロ - 3 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]フェニル} - 5 - ヒドロキシ - 4 a, 6 a - ジメチル - 8 - プロピル - 4, 4 a, 4 b, 5, 6, 6 a, 9 a, 10, 10 a, 10 b, 11, 12 - ドデカヒドロ[1, 3]ジオキサロ[3', 4']シクロペンタ[1', 2': 5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 6 b(1 H) - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン；

1 - [(4 a R, 4 b S, 5 S, 6 a S, 6 b S, 8 R, 9 a R, 10 a S, 10 b S) - 1 - {3 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 4 - フルオロフェニル} - 5 - ヒドロキシ - 4 a, 6 a - ジメチル - 8 - プロピル - 4, 4 a, 4 b, 5, 6, 6 a, 9 a, 10, 10 a, 10 b, 11, 12 - ドデカヒドロ[1, 3]ジオキサロ[3', 4']シクロペンタ[1', 2': 5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 6 b(1 H) - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン；

1 - [(4 a R, 4 b S, 5 S, 6 a S, 6 b S, 8 R, 9 a R, 10 a S, 10 b S) - 1 - [4 - フルオロ - 3 - (チオモルホリン - 4 - イルメチル) フェニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 a, 6 a - ジメチル - 8 - プロピル - 4, 4 a, 4 b, 5, 6, 6 a, 9 a, 10, 10 a, 10 b, 11, 12 - ドデカヒドロ[1, 3]ジオキサロ[3', 4']シクロペンタ[1', 2': 5, 6]ナフト[1, 2 - f]インダゾール - 6 b(1 H) - イル] - 2 - ヒドロキシエタノン；

1 - [(4 a R, 4 b S, 5 S, 6 a S, 6 b S, 8 S, 9 a R, 10 a S, 10 b S) - 1 - [4 - フルオロ - 3 - (チオモルホリン - 4 - イルメチル) フェニル] - 5 - ヒドロキシ - 4 a, 6 a - ジメチル - 8 - プロピル - 4, 4 a, 4 b, 5, 6, 6 a, 9 a, 10, 10 a, 10 b, 11

, 12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-{4-フルオロ-3-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]フェニル}-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-8-プロピル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8S,9aR,10aS,10bS)-1-{4-フルオロ-3-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]フェニル}-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-8-プロピル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-(4-フルオロ-3-{[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル}フェニル)-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-8-プロピル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8S,9aR,10aS,10bS)-1-(4-フルオロ-3-{[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル}フェニル)-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-8-プロピル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-(4-フルオロ-3-{[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-8-プロピル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8S,9aR,10aS,10bS)-1-(4-フルオロ-3-{[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル)-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-8-プロピル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-(4-フルオロ-3-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}フェニル)-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-8-プロピル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-8-プロピル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8S,9aR,10aS,10bS)-1-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-8-プロピル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]イ

ンダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン；

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-8-プロピル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン；

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8S,9aR,10aS,10bS)-1-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-8-プロピル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン；

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,9aR,10aS,10bS)-1-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4a,6a,8,8-テトラメチル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン；

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,9aR,10aS,10bS)-1-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-4a,6a,8,8-テトラメチル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン；

メチル2-フルオロ-5-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-6b-グリコロイル-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-8-プロピル-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1(4H)-イル]ベンゾエート；

メチル2-フルオロ-5-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8S,9aR,10aS,10bS)-6b-グリコロイル-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-8-プロピル-4a,4b,5,6,6a,6b,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-1(4H)-イル]ベンゾエート；

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,9aR,10aS,10bS)-1-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4a,6a,8,8-テトラメチル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b-デカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール-6b(1H)-イル]-2-ヒドロキシエタノン；

(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-6b-(シアノメチルチオカルボニル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-8-プロピル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール；

(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,9aR,10aS,10bS)-6b-(シアノメチルチオカルボニル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4a,6a,8,8-テトラメチル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[1,2-f]インダゾール；または

(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-8-シクロヘキシル-6b-(シアノメチルチオカルボニル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4a,6a-ジメチル-4,4a,4b,5,6,6a,9a,10,10a,10b,11,12-ドデカヒドロ[1,3]ジオキソロ[3',4']シクロペンタ[1',2':5,6]ナフト[

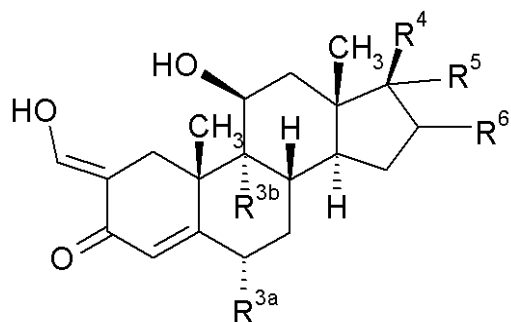
1, 2-f]インダゾール；

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法であって、式 (II)

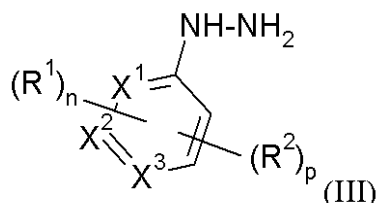
【化 2】



(II)

〔式中、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵およびR⁶は式 (I) において定義の通りである。〕
の化合物と、式 (III)

【化 3】



(III)

〔式中、n、p、R¹、R²、X¹、X²およびX³は式 (I) において定義である。〕
の通りの化合物または酸付加塩を反応させ、所望により、その後下記工程：

- ・ 式 (I) の化合物を他の式 (I) の化合物に変換する
- ・ 何らかの保護基を除去する
- ・ 薬学的に許容される塩を形成する

の 1 つ以上を行うことを含む、方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

喘息、慢性閉塞性肺疾患またはアレルギー性鼻炎の処置に使用するための、請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

喘息、慢性閉塞性肺疾患またはアレルギー性鼻炎の処置用医薬の製造における、請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 1 5】

請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩および次のものから独立して選択される 1 種以上の薬剤の組み合わせ剤：

- ・ 非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト；
- ・ 選択的 β₂ アドレナリン受容体アゴニスト；
- ・ ホスホジエステラーゼ阻害剤；
- ・ プロテアーゼ阻害剤；
- ・ グルココルチコイド；
- ・ 抗コリン剤；
- ・ ケモカイン受容体機能のモジュレーター；および

- ・ キナーゼ機能の阻害剤。

【請求項 16】

喘息、慢性閉塞性肺疾患またはアレルギー性鼻炎の処置方法であって、対象に請求項 1 から 10 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。