



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2010124799/04, 18.12.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.12.2007 US 61/015,404

(43) Дата публикации заявки: **27.01.2012** Бюл. № 3

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **20.07.2010**

(86) Заявка РСТ:
SE 2008/051489 (18.12.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/082342 (02.07.2009)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову

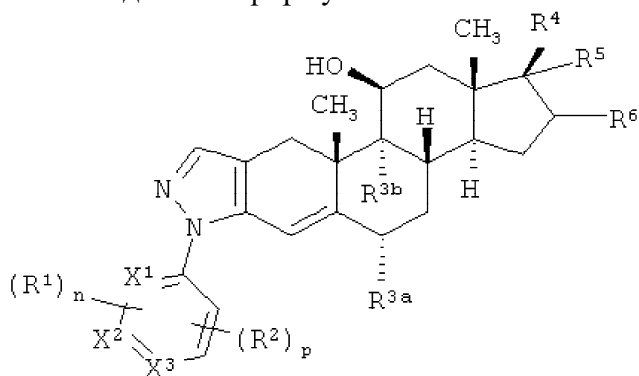
(71) Заявитель(и):
АстраЗенека АБ (SE)

(72) Автор(ы):
БЛАДХ Хокан (SE),
ЭДМАН Карл (SE),
ХАНССОН Томас (SE),
ЛАВИЦ Каролина (SE),
ЛЕПИСТЁ Матти (SE),
МУССИЕ Тесфаледет (SE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ СТЕРОИДОВ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы



(I)

где
 X^1 , X^2 и X^3 каждый представляет собой СН или, альтернативно, один из X^1 , X^2 и X^3 может дополнительно представлять собой атом азота;
 n и r каждый независимо представляет собой 0 или 1;
 R^1 представляет собой атом галогена либо метильную или метоксигруппу;
 R^2 представляет собой $-CO_2CH_3$, атом галогена или метильную группу, возможно

замещенную гидроксильной группой или группой $-NR^7R^8$;

R^{3a} представляет собой атом водорода, и R^{3b} представляет собой атом водорода или фтора;

R^4 представляет собой $-C(O)CH_2OH$ или $-C(O)-Y-CH_2R^9$;

R^5 и R^6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильную группу, которая возможно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из C_1 - C_3 алкила и C_3 - C_8 циклоалкила;

R^7 и R^8 каждый независимо представляет собой атом водорода либо C_1 - C_3 алкильную или C_1 - C_3 гидроксиалкильную группу, или

R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное насыщенное или частично насыщенное гетероциклическое кольцо, возможно содержащее дополнительную кольцевую гетерогруппу, выбранную из азота, $S(O)_m$ и кислорода, где гетероциклическое кольцо возможно замещено по меньшей мере одним заместителем, выбранным из гидроксила, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 гидроксиалкила;

m равен 0, 1 или 2;

Y представляет собой атом кислорода или серы либо группу $>NH$; и

R^9 представляет собой атом водорода или галогена либо метильную или цианогруппу; или
его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где X^1 , X^2 и X^3 каждый представляет собой CH .

3. Соединение по п.1, где n равен 1, и R^1 представляет собой атом галогена.

4. Соединение по п.1, где p равен 1, и R^2 представляет собой метильную группу, возможно замещенную гидроксильной группой или группой $-NR^7R^8$.

5. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой $-C(O)CH_2OH$.

6. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой $-C(O)-S-CH_2CN$.

7. Соединение по п.1, где R^5 и R^6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 1,3-диоксоланильную группу, которая замещена одной или двумя C_1 - C_3 алкильными группами.

8. Соединение по п.1, где R^7 и R^8 каждый независимо представляет собой атом водорода либо C_1 - C_3 алкильную или C_1 - C_3 гидроксиалкильную группу.

9. Соединение по п.1, где R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, возможно содержащее дополнительную кольцевую гетерогруппу, выбранную из азота, $S(O)_m$ и кислорода, где гетероциклическое кольцо возможно замещено по меньшей мере одним заместителем, выбранным из гидроксила, метила и гидроксиметила.

10. Соединение по п.1, представляющее собой:

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-[4-фтор-3-(морфолин-4-илметил)фенил]-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

1-(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8S,9aR,10aS,10bS)-1-[4-фтор-3-(морфолин-4-илметил)фенил]-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-[4-фтор-3-(пирролидин-1-илметил)фенил]-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-{4-фтор-3-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]

фенил}-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8S,9aR,10aS,10bS)-1-{4-фтор-3-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил}-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-{3-[(диэтиламино)метил]-4-фторфенил}-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-[4-фтор-3-(тиоморфолин-4-илметил)фенил]-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8S,9aR,10aS,10bS)-1-[4-фтор-3-(тиоморфолин-4-илметил)фенил]-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-{4-фтор-3-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)метил]фенил}-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8S,9aR,10aS,10bS)-1-{4-фтор-3-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)метил]фенил}-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-(4-фтор-3-{[(3-гидроксипропил)амино]метил}фенил)-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8S,9aR,10aS,10bS)-1-(4-фтор-3-{[(3-гидроксипропил)амино]метил}фенил)-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-(4-фтор-3-{[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил}фенил)-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

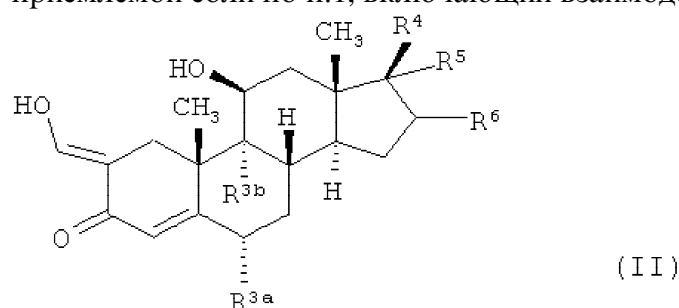
1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8S,9aR,10aS,10bS)-1-(4-фтор-3-{[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил}фенил)-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-(4-фтор-3-{[(2-гидроксиэтил)амино]метил}фенил)-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

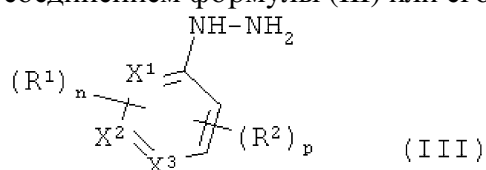
1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-[4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил]-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;

1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8S,9aR,10aS,10bS)-1-[4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил]-5-

гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;
 1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;
 1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;
 1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,9aR,10aS,10bS)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-4а,6а,8,8-тетраметил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;
 1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,9aR,10aS,10bS)-1-[4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил]-5-гидрокси-4а,6а,8,8-тетраметил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;
 метил-2-фтор-5-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-6b-гликолоил-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4а,4b,5,6,6а,6b,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-1(4H)-ил]бензоат;
 метил-2-фтор-5-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8S,9aR,10aS,10bS)-6b-гликолоил-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4а,4b,5,6,6а,6b,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-1(4H)-ил]бензоат;
 1-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bS,9aR,10aS,10bS)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-4а,6а,8,8-тетраметил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b-декагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол-6b(1H)-ил]-2-гидроксиэтанон;
 (4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-6b-(цианометилтиокарбонил)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-4а,6а-диметил-8-пропил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол;
 (4aR,4bS,5S,6aS,6bS,9aR,10aS,10bS)-6b-(цианометилтиокарбонил)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-4а,6а,8,8-тетраметил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол; или
 (4aR,4bS,5S,6aS,6bS,8R,9aR,10aS,10bS)-8-циклогексил-6b-(цианометилтиокарбонил)-1-(4-фторфенил)-5-гидрокси-4а,6а-диметил-4,4а,4b,5,6,6а,9а,10,10а,10b,11,12-додекагидро[1,3]диоксоло[3',4']циклопента-[1',2':5,6]нафто[1,2-f]индазол;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
 11. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы (II)



где R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 и R^6 являются такими, как определено в формуле (I), с соединением формулы (III) или его солью присоединения кислоты



где n , p , R^1 , R^2 , X^1 , X^2 и X^3 являются такими, как определено в формуле (I), и возможно после этого проведение одного или более чем одного из следующих действий:

- превращение соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I);
- удаление любых защитных групп;
- образование фармацевтически приемлемой соли.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемую соль совместно с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

13. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении астмы, хронической обструктивной болезни легких или аллергического ринита.

14. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для применения в лечении астмы, хронической обструктивной болезни легких или аллергического ринита.

15. Комбинация соединения формулы (I) по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более чем одного агента, независимо выбранного из:

- нестероидного агониста глюкокортикоидных рецепторов;
- селективного агониста β_2 -адренорецептора;
- ингибитора фосфодиэстеразы;
- ингибитора протеазы;
- глюкокортикоида;
- антихолинергического агента;
- модулятора функции рецепторов хемокинов; и
- ингибитора функции киназы.