

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年6月1日(2006.6.1)

【公表番号】特表2005-529098(P2005-529098A)

【公表日】平成17年9月29日(2005.9.29)

【年通号数】公開・登録公報2005-038

【出願番号】特願2003-581779(P2003-581779)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 0 7 D	213/40	(2006.01)
C 0 7 D	231/40	(2006.01)
C 0 7 D	401/14	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/06			
A 6 1 K	31/5377			
A 6 1 K	47/10			
A 6 1 K	47/26			
A 6 1 K	47/36			
A 6 1 P	9/12			
A 6 1 P	11/00			
A 6 1 P	11/06			
A 6 1 P	27/16			
A 6 1 P	29/00			
A 6 1 P	37/08			
A 6 1 P	43/00	1	1	1
A 6 1 P	43/00	1	2	1
C 0 7 D	213/40			
C 0 7 D	231/40			
C 0 7 D	401/14			

【手続補正書】

【提出日】平成18年4月7日(2006.4.7)

【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

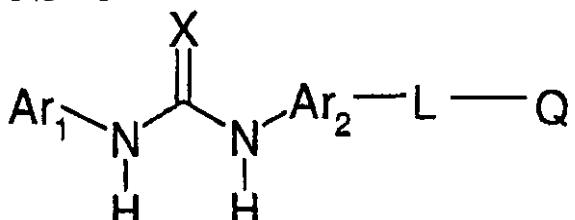
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

1種又はそれより多くの抗コリン作用薬と、1種又はそれより多くの式4で表されるp38キナーゼ阻害剤Bとを含有する医薬組成物であって、任意で鏡像異性体、鏡像異性体の混合物又はそのラセミ化合物の形であってもよく、任意で溶媒和物又は水和物の状態であってもよく、また、製薬学的に許容される賦形剤と一緒にであってもよい前記医薬組成物：

## 【化1】



4

(式中、

$Ar_1$ は、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、フラン及びチオフェンからなる群から選択される複素環基で、 $Ar_1$ は1個又はそれより多くの $R_1$ 、 $R_2$ 又は $R_3$ によって置換されていてもよく；

$Ar_2$ は、フェニル、ナフチル、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、インダニル、インデニル又はインドールを表し、それぞれは1～3個の $R_2$ 基で任意に置換されていてもよく；

$L$ は結合基であり、炭素数1～10の飽和、不飽和の分岐又は分岐していない炭素鎖であり、1個又はそれより多くのメチレン基がそれぞれ独立してO、N又はSで置換されていてもよく、該結合基は、0～2個のオキソ基及び1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい1個又はそれ以上の炭素数1～4の分岐または分岐していないアルキルで置換されていてもよく；

$Q$ は、以下に示す群：

a) フェニル、ナフチル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、フラン、チオフェン、ピラン、ナフチリジン、オキサゾ[4,5-b]ピリジン及びイミダゾ[4,5-b]ピリジンで、これらは、ハロゲン、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、ヒドロキシ、モノ-もしくはジ-( $C_{1-3}$ アルキル)アミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-S(O)<sub>m</sub>、およびフェニル環がハロゲン、炭素数1～6のアルキル及び炭素数1～6のアルコキシからなる1～2個の基で置換されていてもよいフェニルアミノからなる群から選択される1～3個の基で置換されていてもよいもの；

b) テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキソラノン、1,3-ジオキサノン、1,4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンスルホキシド、チオモルホリンスルホン、ピペリジン、ピペリジノン、テトラヒドロピリミドン、シクロヘキサノン、シクロヘキサノール、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド及びテトラメチレンスルホンで、これらは、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、ヒドロキシ、モノ-もしくはジ-( $C_{1-3}$ アルキル)アミノ- $C_{1-3}$ アルキル、フェニルアミノ- $C_{1-3}$ アルキル及び $C_{1-3}$ アルコキシ- $C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択される1～3個の基で置換されていてもよいもの；

c) 炭素数1～6のアルコキシ、あるいは、アミノ窒素が炭素数1～3のアルキル、炭素数1～5のアルコキシアルキル、フェニル環がハロゲン、炭素数1～6のアルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-もしくはジ-( $C_{1-3}$ アルキル)アミノの1～2個の基で置換されていてもよいフェニル、 $C_{1-6}$ アルキル-S(O)<sub>r</sub>、フェニル環がハロゲン、炭素数1～6のアルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-もしくはジ-( $C_{1-3}$ アルキル)アミノの1～2個の基で置換されていてもよいフェニル-S(O)<sub>t</sub>からなる群から選択される基に共有結合し

ている第2もしくは第3アミン、から選択され；

$R_1$ は、以下に示す群：

(a) 炭素数3～10の分岐または分岐していないアルキルであって、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から選択される複素環基のうちの1～3個で任意に置換されていてもよく、フェニル、ナフチル又は上記の群から選択される複素環が、それぞれハロゲン、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～6の分岐又は分岐していないアルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数5～8のシクロアルケニル、ヒドロキシ、シアノ、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～3のアルキルオキシ、 $NH_2C(0)$ 及びジ( $C_{1-3}$ )アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される0～5個の基で置換されているもの；

(b) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペニタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペニタニル、ビシクロヘキサニル及びビシクロヘプタニルからなる群から選択され、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、1～3個の炭素数1～3のアルキル基で置換されていてもよい炭素数3～7のシクロアルキル、あるいはそのようなシクロアルキルの類似化合物で、環を構成する1～3個のメチレン基がそれぞれ独立して0、S、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 及びNHから選択される基で置換されているもの；

(c) 部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数3～10の分岐アルケニルであって、炭素数1～5の分岐または分岐していないアルキル、フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から独立して選択される複素環基の1～3個で任意に置換されていてもよく、これらのフェニル、ナフチル又は複素環基がそれぞれハロゲン、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～6の分岐又は分岐していないアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペニタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペニタニル、ビシクロヘキサニルやビシクロヘプタニル、ヒドロキシ、シアノ、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～3のアルキルオキシ、 $NH_2C(0)$ 、モノ-もしくはジ-( $C_{1-3}$ )アルキルアミノカルボニルから選択される0～5個の基で置換されているもの；

(d) シクロペニテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニル及びビシクロヘプテニルから選択される炭素数5～7のシクロアルケニルであって、シクロアルケニル基が炭素数1～3の1～3個のアルキル基で置換されていてもよいもの；

(e) シアノ、ならびに

(f) メトキシカルボニル、エトキシカルボニル及びプロポキシカルボニル、から選択され；

$R_2$ は、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～6の分岐もしくは分岐していないアルキル、アセチル、アロイル、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～4の分岐もしくは分岐していないアルコキシ、ハロゲン、メトキシカルボニル及びフェニルスルホニルからなる群から選択され；

$R_3$ は、以下に示す群：

(a) フェニル、ナフチル、又はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、ブテリンジニル(pterindinyl)、フタラジニル、ナフチピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ブリニル及びインダゾリルからなる群から選択される複素環基であって、これらのフェニル、ナフチル又は複素環基は、炭素数1～6の分岐もしくは分岐していないアルキル、フェニル、ナフチル、前記の群から選択される複素環、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～

6 の分岐もしくは分岐していないアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、ビシクロヘプタニル、フェニル $C_{1-5}$ アルキル、ナフチル $C_{1-5}$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、部分的もしくは全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～3のアルキルオキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、複素環部位が前記の群から選択されるヘテロアリールオキシ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- $(C_{1-3})$ アルキルアミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリル部位が前記の群から選択されるヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(0)$ 、モノ-もしくはジ- $(C_{1-3})$ アルキルアミノカルボニル、 $C_{1-5}$ アルキル- $C(0)-C_{1-4}$ アルキル、アミノ- $C_{1-5}$ アルキル、モノ-もしくはジ- $(C_{1-3})$ アルキルアミノ- $C_{1-5}$ アルキル、アミノ- $S(0)_2$ 、ジ- $(C_{1-3})$ アルキルアミノ- $S(0)_2$ 、 $R_4-C_{1-5}$ アルキル、 $R_5-C_{1-5}$ アルコキシ、 $R_6-C(0)-C_{1-5}$ アルキル及び $R_7-C_{1-5}$ アルキル( $R_8$ )Nからなる群から選択される1～5個の基で置換されてもよいもの；

b) ベンゾシクロプロタニル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルからなる群から選択される縮合アリール、及び、シクロペンテノピリジン、シクロヘキサノピリジン、シクロペンタノピリミジン、シクロヘキサノピリミジン、シクロペンタノピラジン、シクロヘキサノピラジン、シクロペンタノピリダジン、シクロヘキサノピリダジン、シクロペンタノキノリン、シクロヘキサノキノリン、シクロペンタノイソキノリン、シクロヘキサノイソキノリン、シクロペンタノインドール、シクロヘキサノインドール、シクロペンタノベンゾイミダゾール、シクロヘキサノベンゾイミダゾール、シクロペンタノベンゾオキサゾール、シクロヘキサノベンゾオキサゾール、シクロペンタノイミダゾール、シクロヘキサノイミダゾール、シクロペンタノチオフェン及びシクロヘキサノチオフェンからなる群から選択される縮合ヘテロシクリルであって、前記縮合アリール又は縮合ヘテロシクリル環が、フェニルと、ナフチルと、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルからなる群から選択されるヘテロシクリルと、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～6の分岐又は分岐していないアルキル、ハロゲン、シアノ、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～3のアルキルオキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリル部位が前記の群から選択されるヘテロシクリルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- $(C_{1-3})$ アルキルアミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリル部位が前記の群から選択されるヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(0)$ 、モノ-もしくはジ- $(C_{1-3})$ アルキルアミノカルボニル、 $C_{1-4}$ アルキル- $C(0)$ 、 $C_{1-5}$ アルキル- $C(0)-C_{1-4}$ 分岐もしくは分岐していないアルキル、アミノ- $C_{1-5}$ アルキル、モノ-もしくはジ- $(C_{1-3})$ アルキルアミノ- $C_{1-5}$ アルキル、 $R_9-C_{1-5}$ アルキル、 $R_{10}-C_{1-5}$ アルコキシ、 $R_{11}-C(0)-C_{1-5}$ アルキル及び $R_{12}-C_{1-5}$ アルキル( $R_{13}$ )Nから独立して選択される0～3個の基で置換されているもの；

c) シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル及びビシクロヘプタニルからなる群から選択され、部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ、1～3個の炭素数1～3のアルキル基で置換されてもよいシクロアルキル；

d) シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニル及びビシクロヘプテニルからなる群から選択され、1～3個の炭素数1～3のアルキル基で置換されてもよい炭素数5～7のシクロアルケニル；

e) アセチル、アロイル、アルコキシカルボニルアルキル又はフェニルスルホニル；

f) 部分的又は全体的にハロゲン化されていてもよい炭素数1～6の分岐又は分岐していないアルキル、から選択され；

あるいは、 $R_1$ 及び $R_2$ は一緒になって縮合フェニル又はピリジニル環を形成してもよく；

上記式中、 $R_8$ 、 $R_{13}$ はそれぞれ独立して、水素及び部分的又は全体的にハロゲン化さ

れでいてもよい炭素数1～4の分岐又は分岐していないアルキルからなる群から選択され；

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 及び $R_{12}$ はそれぞれ独立して、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾール及びテトラゾールからなる群から選択され；

$m = 0, 1, 2$ ；

$r = 0, 1, 2$ ；

$t = 0, 1, 2$ ；

$X$  = 酸素又は硫黄である。)

#### 【請求項2】

前記有効成分A及びBが、単一処方中に一緒に存在するか2つの別々の処方に存在するかのいずれかであることを特徴とする請求項1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項3】

Aがチオトロピウム塩、オキシトロピウム塩又はイプラトロピウム塩の中から選択されることを特徴とする請求項1及び2のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項4】

Aが塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホネート又はパラトルエンスルホネートの形、好ましくは臭化物の形で存在することを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項5】

A:Bの質量比が1:800～20:1、好ましくは1:600～10:1の範囲であることを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項6】

単回投与で前記有効成分のA及びBを組み合わせた投与量が約100～10000 $\mu g$ 、好ましくは1000～9000 $\mu g$ となることを特徴とする請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項7】

前記組成物が、吸入に適した処方の状態で存在することを特徴とする請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項8】

前記組成物が、吸入性粉末、噴射剤含有計量エアロゾル及び噴射剤を使用しない吸入性溶液又は懸濁液の中から選択される処方であることを特徴とする請求項7に記載の医薬組成物。

#### 【請求項9】

前記組成物が、単糖類、二糖類、オリゴ糖及び多糖類、多価アルコール類、塩類の中から選択される生理的に許容される好適な賦形剤又はこれら賦形剤相互の混合物と一緒に、AとBとを含む吸入性粉末であることを特徴とする請求項8に記載の医薬組成物。

#### 【請求項10】

前記賦形剤の最大平均粒径が250 $\mu m$ まで、好ましくは10～150 $\mu m$ の範囲であることを特徴とする請求項9に記載の吸入性粉末。

#### 【請求項11】

前記組成物が、その成分として前記有効成分A及びBのみを含有する吸入性粉末であることを特徴とする請求項8に記載の医薬組成物。

#### 【請求項12】

請求項9、10又は11に記載の吸入性粉末を含有するカプセル。

#### 【請求項13】

前記組成物が、A及びBが溶解又は分散状態で含有されている噴射剤含有吸入性エアロゾルであることを特徴とする請求項8に記載の医薬組成物。

#### 【請求項14】

前記組成物が、水、エタノール又は水とエタノールとの混合物を溶媒として含有する、噴射剤を使用しない吸入性溶液又は懸濁液であることを特徴とする請求項8に記載の医薬

組成物。

【請求項 1 5】

請求項1 2に記載のカプセルの、吸入器、好ましくはハンディーヘーラーにおける使用。

【請求項 1 6】

炎症性又は閉塞性気道疾患の治療用の医薬品を調製するための、請求項1～1 4のいずれか1項に記載の組成物の使用。