

【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30年7月5日(2018.7.5)

【公表番号】特表2017-516824(P2017-516824A)

【公表日】平成29年6月22日(2017.6.22)

【年通号数】公開・登録公報2017-023

【出願番号】特願2016-571037(P2016-571037)

【国際特許分類】

C 07D 453/02 (2006.01)

C 07D 409/12 (2006.01)

C 07D 409/14 (2006.01)

A 61K 31/444 (2006.01)

A 61K 31/4545 (2006.01)

A 61K 31/4436 (2006.01)

A 61K 45/00 (2006.01)

A 61P 11/04 (2006.01)

A 61P 11/00 (2006.01)

A 61P 11/06 (2006.01)

【F I】

C 07D 453/02

C 07D 409/12 C S P

C 07D 409/14

A 61K 31/444

A 61K 31/4545

A 61K 31/4436

A 61K 45/00

A 61P 11/04

A 61P 11/00

A 61P 11/06

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月25日(2018.5.25)

【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

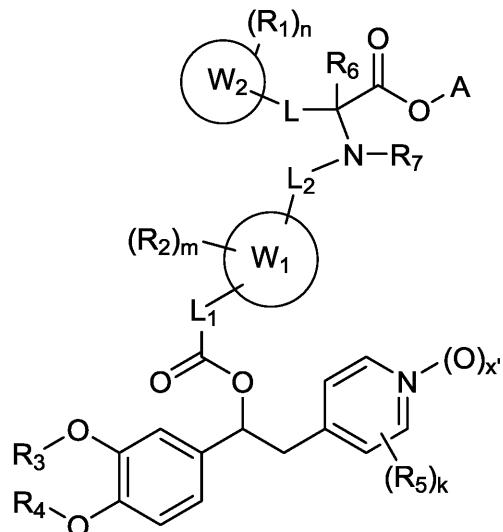
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)：

【化1】



(I)

[式中、

各 R_1 は、水素であるか、又はハロゲン、($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) ハロアルキル、ヒドロキシ、- $SO_2NR^I R^{II}$ 、- CN 、- $NR^I SO_2R^{II}$ 、- $NR^I R^{II}$ 、- (CO) $NR^I R^{II}$ 及び- $NR^I (CO)$ R^{II} からなる群より独立して選択され、ここで、前記($C_1 - C_4$) アルキルは、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、ヒドロキシ及び- $NR^I R^{II}$ から選択される 1 以上の基によって場合により置換されており、ここで、前記($C_1 - C_4$) アルコキシは、1 以上のハロゲン又は基($C_3 - C_7$) シクロアルキルによって場合により置換されており、ここで、

R^I は、水素又は($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^{II} は、水素又は($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^{III} は、水素又は($C_1 - C_6$) アルキルであり；

n は、1 ~ 3 の範囲の整数であり；

各 R_2 は、水素であるか、又はハロゲン、($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) ハロアルキル、ヒドロキシ、- $SO_2NR^I R^{II}$ 、- CN 、- $NR^I SO_2R^{II}$ 、- $NR^I R^{II}$ 、- (CO) $NR^I R^{II}$ 及び- $NR^I (CO)$ R^{II} からなる群より独立して選択され、ここで、前記($C_1 - C_4$) アルキルは、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、ヒドロキシ及び- $NR^I R^{II}$ から選択される 1 以上の基によって場合により置換されており、ここで、前記($C_1 - C_4$) アルコキシは、1 以上のハロゲン又は基($C_3 - C_7$) シクロアルキルによって場合により置換されており、ここで、

R^I は、水素又は($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^{II} は、水素又は($C_1 - C_6$) アルキルであり；

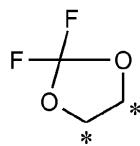
R^{III} は、水素又は($C_1 - C_6$) アルキルであり；

m は、1 ~ 3 の範囲の整数であり；

R_3 及び R_4 は、異なるか又は同じであり、そして、H、($C_3 - C_7$) シクロアルキルカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキル(($C_3 - C_7$) シクロアルキル及び($C_5 - C_7$) シクロアルケニルから選択される 1 以上の置換基によって場合により置換されている)、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、($C_5 - C_7$) シクロアルケニル、($C_2 - C_6$) アルケニル及び($C_2 - C_6$) アルキニルからなる群より独立して選択されるか；又は R_3 及び R_4 は、相互に連結している原子と一緒にになって、

基 - OR₃ 及び - OR₄ を担持するフェニル部分に縮合された式 (r) :

【化 2】



(r)

で示される 2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ジオキソラン環を形成し、ここで、アスタリスクは、そのようなフェニル環と共有される炭素原子を示し、

各 R₅ は、CN、NO₂、CF₃ 及びハロゲン原子からなる群より選択され；

k は、0 であるか、又は 1 ~ 3 の範囲の整数であり；

x' は、0 又は 1 であり；

L₁ は、結合及び - (CH₂)_p - (式中、p は、1 ~ 4 の範囲の整数である) から選択され；

W₁ は、二価のアリーレン、ヘテロアリーレン及び飽和单環式ヘテロシクロアルキレン基から選択され；

L₂ は、結合、 - (CH₂)_q - (式中、q は、1 又は 2 である)、[1] - (CO) - [X] - (CH₂)_t - [2] 及び [1] - (SO₂) - [X] - (CH₂)_t - [2] から選択される基であり、ここで、[1] 及び [2] は、それぞれ、基 L₂ の環 W₁ への及び鎖素原子への結合点を表し、ここで

[X] は、結合 又 置換若しくは非置換のアリーレン基であり；

t は、1 ~ 4 の範囲の整数であり；

W₂ は、アリール及びヘテロアリール基から選択され；

L は、結合又は - (CH₂) - 基であり；

R₆ は、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) ハロアルキル及び - CN からなる群より選択され、ここで、前記 (C₁ - C₄) アルキルは、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₁ - C₄) アルコキシリル及びヒドロキシリルから選択される 1 以上 の基によって場合により置換されているか、又は、代替的に、R₆ が (C₁ - C₄) アルキルであり、W₂ がフェニル環であり、R₁ の 1 つが L に対してオルト位にあるアルキルである場合、R₁ と R₆ の両方が連結して、W₂ と共に、少なくとも 1 H - シクロプロパベンゼン - 1, 1 - ジイル、インダン - 1, 1 - ジイル (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1, 1 - ジイルとも呼ばれる)、インダン - 2, 2 - ジイル (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2, 2 - ジイルとも呼ばれる)、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1, 1 - ジイル及び 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2, 2 - ジイルから選択される縮合環基を形成してもよく；

R₇ は、水素 及び ヒドロキシ又は - NR_{1,1}R_{1,2} によって場合により置換されている (C₁ - C₄) アルキルから選択され、ここで、R_{1,1} 及び R_{1,2} は、水素、(C₁ - C₄) アルキルから独立して選択されるか、又は、これらが結合している窒素原子と一緒にになって、O、S 及び NH から選択される追加のヘテロ原子を有する飽和ヘテロシクロアルキル基を形成してもよく；

A は、以下：

- 基 (a) : - (CH₂)_s - NR₈R₉ (式中、s は、1 ~ 4 の範囲の整数であり、そして、R₈ 及び R₉ は、独立して、水素又は (C₁ - C₄) アルキルである)；及び
- 基 (b) : 出現ごとに (C₁ - C₄) アルキル及びベンジルから独立して選択される 1 又は 2 個の基 R_{1,0} によって場合により置換されている、飽和单環式、二環式又は三環式複素環系；

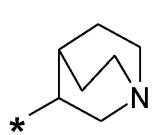
から選択される窒素含有基である]

で示される化合物、又は その重水素化誘導体、薬学的に許容し得る塩 若しくは 溶媒和物。

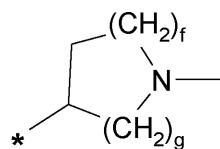
【請求項 2】

A が、式 (i)、(ii)、(iii) 又は (iv) :

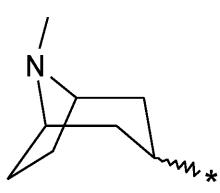
【化 3】



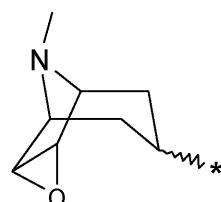
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

[式中、

 $f = 1, 2$ 又は 3 ; $g = 1, 2$ 又は 3 ;

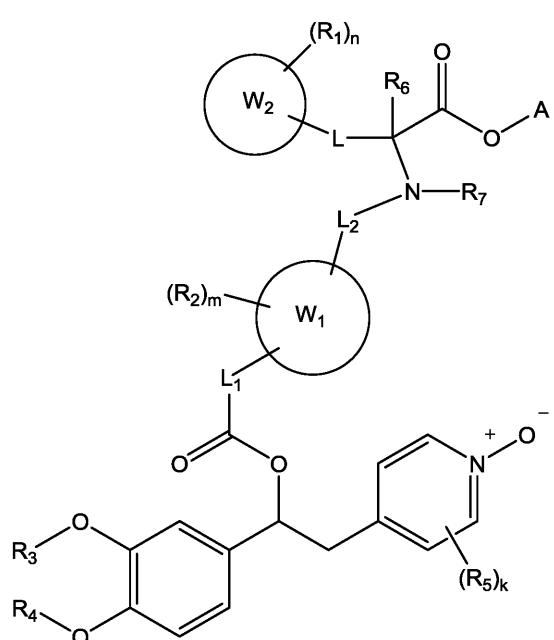
そして、アスタリスク (*) が式 (I) の酸素原子への結合点を表す]

で示される基によって表される、請求項 1 に記載の化合物、又はその重水素化誘導体、薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

【請求項 3】

x' が 1 である 式 (IA) :

【化 4】



(IA)

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 L 、 L_1 、 W_1 、 L_2 、 W_2 、 A

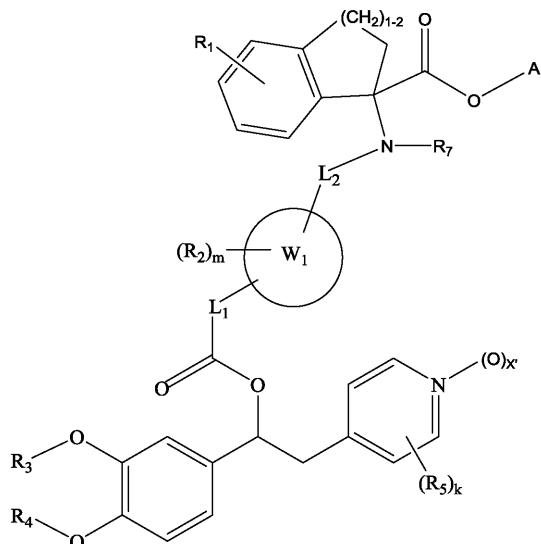
、m、n及びkは、請求項1に定義したとおりである】

によって表される、請求項1又は2に記載の化合物、又はその重水素化誘導体、薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

【請求項4】

W₂がフェニル環であり、Lが結合であり、そして、Lに対してオルト位にあるR₁の1つとR₆とが連結して環基を形成してもよい、一般式（IB）：

【化5】



(IB)

[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇、A、L₁、W₁、L₂、m、k及びx'は、請求項1に定義したとおりである】

によって表される、請求項1に記載の化合物、又はその重水素化誘導体、薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

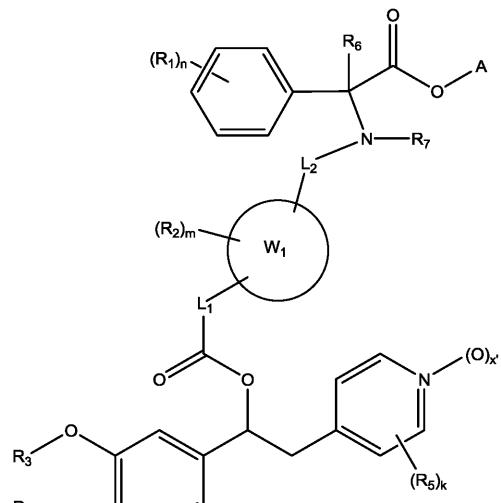
【請求項5】

L₁が結合であり、W₁がチオフェン-2,5-ジイル、チオフェン-2,4-ジイル、フェニレン-1,4-ジイル、フェニレン-1,3-ジイル及びフェニレン-1,2-ジイルから選択される二価基であり、L₂が-(CH₂)-であり、R₇がHである、請求項4に記載の化合物、又はその重水素化誘導体、薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

【請求項6】

W₂がフェニル環であり、そして、Lが結合である、一般式（IC）：

【化6】



(IC)

[式中、R₆は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル及びジフルオロメチルから選択され、そして、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇、A、L₁、W₁、L₂、m、n、k及びx'は、請求項1に定義したとおりである]

によって表される、請求項1に記載の化合物、又はその重水素化誘導体、薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

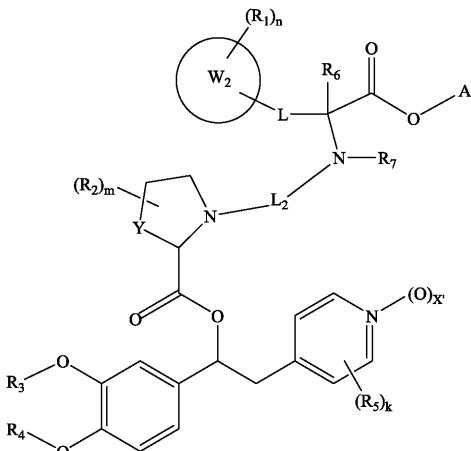
【請求項7】

L₁が結合であり、W₁がチオフェン-2,5-ジイル、チオフェン-2,4-ジイル、フェニレン-1,4-ジイル、フェニレン-1,3-ジイル及びフェニレン-1,2-ジイルから選択される二価基であり、L₂が-(C_H₂)-であり、R₇がH又はメチルであり、R₆がメチル、エチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル及びジフルオロメチルから選択される、請求項6に記載の化合物、又はその重水素化誘導体、薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

【請求項8】

L₁が結合であり、W₁が二価の飽和单環式ヘテロシクロアルキレン基から選択される、一般式(ID)：

【化7】



(ID)

[式中、

Yは、S又はCH₂であり；

L₂は、-(CH₂)_q-(式中、qは、1又は2である)、[1]-(CO)-[X]-[CH₂]_t-[2]及び[1]-(SO₂)-[X]-[CH₂]_t-[2]から選択される基であり、ここで、[1]及び[2]は、それぞれ、基L₂の飽和單環式ヘテロシクロアルキレン環(W₁)への及び鎖室素原子への結合点を表し、ここで

[X]は、結合、又はフェニレン-1,4-、-1,3-及び-1,2-ジイルから選択される置換若しくは非置換のアリーレン基であり；

tは、1~4の範囲の整数であり、

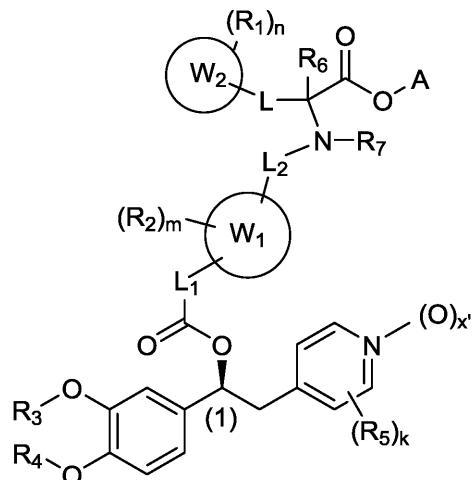
そして、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、A、W₂、L、m、n、k及びx'は、請求項1に定義したとおりである]

によって表される、請求項1に記載の化合物、又はその重水素化誘導体、薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

【請求項9】

炭素(1)の絶対配置が以下に示されるものである、式(I)'：

【化8】



(I)'

[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、L₁、W₁、L₂、W₂、L、A

、n、m、k及びx'は、請求項1に定義したとおりである】

によって表される、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物、又はその重水素化誘導体、薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

【請求項10】

以下：

[(1S) - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - [(3R) - キヌクリジン - 3 - イル] オキシ - エチル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラートギ酸塩

[(1S) - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 4 - [[[1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - [(3R) - キヌクリジン - 3 - イル] オキシ - エチル] アミノ] メチル] ベンゾアート

[(3R) - キヌクリジン - 3 - イル] 1 - [[4 - [(1S) - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エトキシ] カルボニルフェニル] メチルアミノ] インダン - 1 - カルボキシラート [(1S) - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - [(3R) - キヌクリジン - 3 - イル] オキシカルボニルインダン - 1 - イル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラート

[(1S) - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - メチル - 2 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) オキシ] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - エチル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラート

[(1S) - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - フェニル - 1 - [(3R) - キヌクリジン - 3 - イル] オキシカルボニル - プロピル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラート

[(1S) - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - [(3R) - キヌクリジン - 3 - イル] オキシ - エチル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラートの単ジアステレオ異性体

[(1S) - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - [(3R) - キヌクリジン - 3 - イル] オキシ - エチル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラートの単ジアステレオ異性体

[(1S) - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 4 - [[[1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - [(3R) - キヌクリジン - 3 - イル] オキシ - エチル] アミノ] メチル] ベンゾアートの単ジアステレオ異性体

[(3R) - キヌクリジン - 3 - イル] 1 - [[4 - [(1S) - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エトキシ] カルボニルフェニル] メチルアミノ] インダン - 1 - カルボキシラートの単ジアステレオ異性体

[(3R) - キヌクリジン - 3 - イル] 1 - [[4 - [(1S) - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エトキシ] カルボニルフェニル] メチルアミノ] インダン - 1 - カルボキシラートの単ジアステレオ異性体

[(1S) - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - [(3R) - キヌクリ

[(1 S) - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) オキシカルボニル] インダン - 1 - イル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラートの单一ジアステレオ異性体

[(1 S) - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) オキシカルボニル] インダン - 1 - イル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラートの单一ジアステレオ異性体

[(1 S) - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - フェニル - 1 - [(3 R) - キヌクリジン - 3 - イル] オキシカルボニル - プロピル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラートの单一ジアステレオ異性体

[(1 S) - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - フェニル - 1 - [(3 R) - キヌクリジン - 3 - イル] オキシカルボニル - プロピル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラートの单一ジアステレオ異性体

[(1 S) - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) オキシ] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - エチル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラートの单一ジアステレオ異性体

[(1 S) - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) オキシ] - 2 - オキソ - 1 - フェニル - エチル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラートの单一ジアステレオ異性体

[(1 S) - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - [(3 R) - キヌクリジン - 3 - イル] オキシ - エチル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラートの单一ジアステレオ異性体

[(1 S) - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - [(3 R) - キヌクリジン - 3 - イル] オキシ - エチル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラートの单一ジアステレオ異性体

[(1 S) - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - [(3 R) - キヌクリジン - 3 - イル] オキシ - エチル] - メチル - アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラートの单一ジアステレオ異性体

[(1 S) - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - [(3 R) - キヌクリジン - 3 - イル] オキシ - エチル] - メチル - アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラートの单一ジアステレオ異性体、及び

[(1 S) - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] 5 - [[[1 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - [(3 R) - キヌクリジン - 3 - イル] オキシ - エチル] アミノ] メチル] チオフェン - 2 - カルボキシラートの单一ジアステレオ異性体

から選択される請求項 1 に記載の化合物、又はその重水素化誘導体、薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物又はその重水素化誘導体、薬学的に許容

し得る塩若しくは溶媒和物と 1 以上の薬学的に許容し得る担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

別の活性成分をさらに含む、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

医薬として使用するための、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

気道閉塞によって特徴付けられる気道の疾患を予防及び / 又は治療するための、請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

気道の疾患が、喘息及び C O P D から選択される、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。