

【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2月23日 (2012.2.23)

【公表番号】特表2011-509284(P2011-509284A)

【公表日】平成23年3月24日 (2011.3.24)

【年通号数】公開・登録公報2011-012

【出願番号】特願2010-541849(P2010-541849)

【国際特許分類】

C 0 7 D 491/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/439 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/72 (2006.01)

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 491/18

A 6 1 K 31/439

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/08

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 9/12

【手続補正書】

【提出日】平成24年1月5日 (2012.1.5)

【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

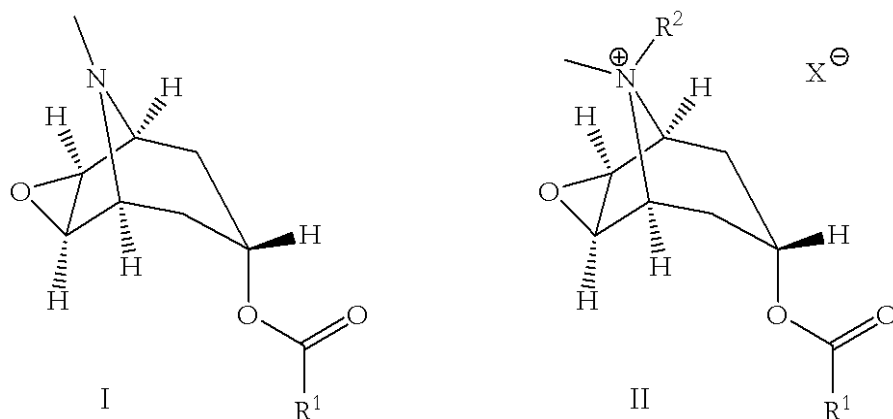
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

スコピンまたはその塩と式 $R^1CO_2R^3$ で表される適当なカルボン酸エステルとのエステル交換を含む、スコピンエステル I またはその四級塩 II の調製プロセス。

【化 1】



〔式中、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、必要に応じて置換されているアリールもしくは必要に応じて置換されているアリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリールまたはアルキニルアリールを表し；

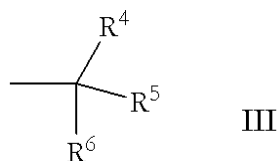
R^3 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、必要に応じて置換されるアリールもしくは必要に応じて置換されるアリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリールまたはアルキニルアリールを表し；そして

X は、医薬的に許容可能な陰イオンを表す。】

【請求項 2】

(i) R^1 が、式 III :

【化 2】



[式中、 R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、必要に応じて置換されているアリールもしくは必要に応じて置換されているアリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリールまたはアルキニルアリールを表す。]

で表される；および / または

(ii) R^2 が、水素または $C_1 - C_4$ アルキルを表す；および / または

(iii) R^3 が、 $C_1 - C_4$ アルキルを表す；および / または

(iv) R^3 が、メチルを表す；および / または

(v) X が、ハロ、メタンスルホネート、トルエンスルホネートまたはトリフルオロメタンスルホネート基を表す；および / または

(vi) X が、プロモ基を表す；および / または

(vii) R^2 が、メチルであり、 X が、プロモである、

請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

(i) R^4 および / または R^5 が、アリールを表す；および / または

(ii) R^4 および / または R^5 が、アリールを表し、前記アリール基が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロまたはハロアルキルから選択される 1 または 2 個の基によって必要に応じて一置換または二置換されていてもよい、フェニル、ナフチル、チエニルおよびフリルから選択される；および / または

(iii) R^4 および / または R^5 が、アリールを表し、前記アリール基が、2 - チエニルである；および / または

(iv) R^6 が、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロまたはハロアルキルを表す；および / または

(v) R^4 が、2 - チエニルであり、 R^5 が、2 - チエニルであり、 R^6 が、ヒドロキシである、

請求項 2 に記載のプロセス。

【請求項 4】

前記エステル交換反応が、塩基の存在下において行われる、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 5】

前記塩基が、

(i) 有機塩基である；および / または

(ii) 有機アミン塩基である；および / または

(iii) トリアルキルアミンもしくは複素環式アミンである；および / または

(iv) トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、1, 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノン - 5 - エン (DBN)、1, 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (Dabco)

、ピリジンまたは 4 - (ジメチルアミノ)ピリジン (DMA P) から選択される ; および / または

(v) DBU である、

請求項 4 に記載のプロセス。

【請求項 6】

さらなる塩基が使用される、請求項 4 または 5 に記載のプロセス。

【請求項 7】

前記さらなる塩基が、

(i) 無機塩基 ; および / または

(i i) 水素化物 ; および / または

(i i i) NaH、KH もしくは CaH₂ ; および / または

(i v) NaH

である、請求項 6 に記載のプロセス。

【請求項 8】

(i) 前記スコピンを塩の形態で使用する ; および / または

(i i) 前記スコピンを塩の形態で使用する、またスコピン遊離塩基を in situ で遊離させるために前記さらなる塩基を使用する、

請求項 6 または 7 に記載のプロセス。

【請求項 9】

(i) 前記スコピンを、塩酸塩の形態で使用する ; および / または

(i i) 前記四級塩 I I の形成が、エステル I の精製および / もしくは単離なしに行われる ; および / または

(i i i) 前記エステル交換反応が、ジメチルホルムアミド中で行われる ; および / または

(i v) 前記スコピンエステル I またはその四級塩 I I が、95% より高い HPLC 純度で得られる、 ; および / または

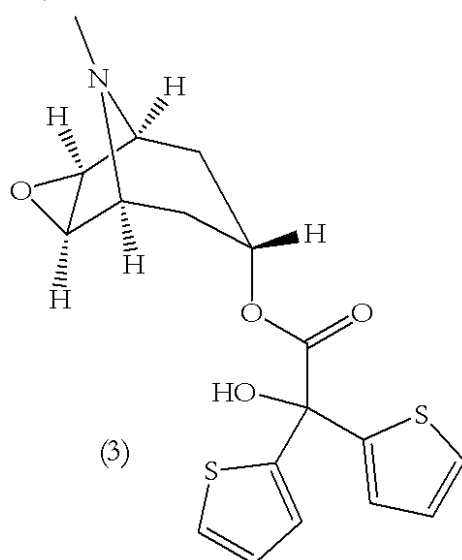
(v) 前記スコピンエステル I またはその四級塩 I I が、50% より高い収率で得られる

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 10】

実質的に純粋なチオトロピウム塩基 (3) 。

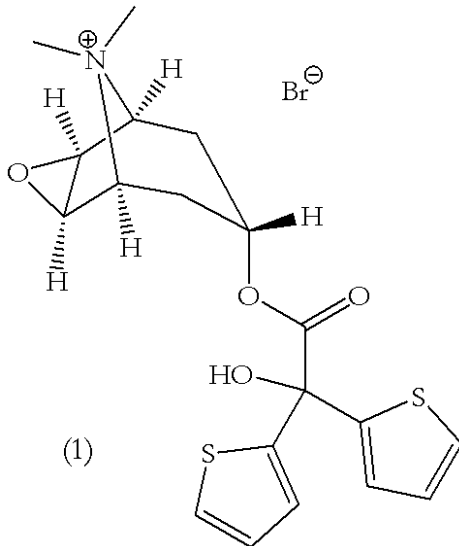
【化 3】



【請求項 11】

実質的に純粋な臭化チオトロピウム (1) 。

【化 4】



【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載のプロセスによって調製された、チオトロピウム塩基 (3) または臭化チオトロピウム (1)。

【請求項 1 3】

実質的に純粋である、請求項 1 2 に記載のチオトロピウム塩基 (3) または臭化チオトロピウム (1)。

【請求項 1 4】

請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の臭化チオトロピウム (1) を含有する医薬組成物。

【請求項 1 5】

(i) 医薬における使用 ; および / または
 (i i) 呼吸障害の処置もしくは予防 ; および / または
 (i i i) 喘息または C O P D の処置もしくは予防 ; および / または
 (i v) 慢性気管支炎または気腫の処置もしくは予防
 のための、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

乾燥粉末吸入器 (D P I) 、水溶液噴霧器または加圧定量吸入器 (p M D I) における使用に適している、請求項 1 4 または 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

呼吸障害を処置または予防するための医薬を製造するための、請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の臭化チオトロピウム (1) の使用または請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれかに記載の組成物の使用。

【請求項 1 8】

前記呼吸障害が、
 (i) 喘息もしくは C O P D ; および / または
 (i i) 慢性気管支炎または気腫
 を含む、請求項 1 7 に記載の使用。