

【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6月7日 (2012.6.7)

【公表番号】特表2011-520877(P2011-520877A)

【公表日】平成23年7月21日 (2011.7.21)

【年通号数】公開・登録公報2011-029

【出願番号】特願2011-509442(P2011-509442)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/439 (2006.01)

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

A 6 1 K 31/428 (2006.01)

C 0 7 D 453/02 (2006.01)

C 0 7 D 277/68 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/167

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/08

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/501

A 6 1 K 31/428

C 0 7 D 453/02

C 0 7 D 277/68

【手続補正書】

【提出日】平成24年4月10日 (2012.4.10)

【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】

( R ) - 3 - ( 1 - フェニル - シクロヘブタンカルボニルオキシ ) - 1 - ( ピラジン - 2 - イルカルバモイルメチル ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[ 2 . 2 . 2 ]オクタン X ;

( R ) - 3 - ( 1 - フェニル - シクロヘブタンカルボニルオキシ ) - 1 - ( ピリダジン - 3 - イルカルバモイルメチル ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[ 2 . 2 . 2 ]オクタン X ;

( R ) - 3 - [ 1 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - シクロヘブタンカルボニルオキシ ] - 1 - (

ピラジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 3 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプタンカルボニルオキシ] - 1 - (イソキサゾール - 3 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - [(5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ; および

(R) - 1 - [(2 - メチル - ピリジン - 4 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(ここで、X は一価または多価酸の薬学的に許容されるアニオンである)

から選択されるムスカリンアンタゴニストである第一活性成分と、<sub>2</sub> - アドレナリン受容体アゴニストである第二活性成分を組み合わせる含む、医薬品。

【請求項 2】

第一活性成分が、2, 5 - ジクロロベンゼンスルホネート塩または 1 - ヒドロキシナフタレン - 2 - スルホネート塩であるムスカリンアンタゴニストである、請求項 1 に記載の医薬品。

【請求項 3】

第一活性成分が 1 - ヒドロキシナフタレン - 2 - スルホネート塩であるムスカリンアンタゴニストである、請求項 1 に記載の医薬品。

【請求項 4】

第一活性成分がプロマイド塩であるムスカリンアンタゴニストである、請求項 1 に記載の医薬品。

【請求項 5】

第一活性成分が (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X (ここで、X は一価または多価酸の薬学的に許容されるアニオンである) である、請求項 1 に記載の医薬品。

【請求項 6】

第一活性成分が (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイドである、請求項 1 に記載の医薬品。

【請求項 7】

<sub>2</sub> - アドレナリン受容体アゴニストがフォルモテロールである、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の医薬品。

【請求項 8】

<sub>2</sub> - アドレナリン受容体アゴニストが：

N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミド、

N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [2 - (3 - クロロフェニル)エトキシ]プロパンアミド、および

7 - [(1 R) - 2 - ({2 - [(3 - {[2 - (2 - クロロフェニル)エチル]アミノ}プロピル)チオ]エチル}アミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - ヒドロキシ - 1, 3 - ベンゾチアゾール

ル - 2 ( 3 H ) - オン、  
 またはその薬学的に許容される塩  
 から選択される、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の医薬品。

【請求項 9】

2 - アドレナリン受容体アゴニストが N - シクロヘキシル - N<sup>3</sup> - [ 2 - ( 3 - フルオロフェニル)エチル] - N - ( 2 - { [ 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - アラニンアミドまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の医薬品。

【請求項 10】

( R ) - 3 - ( 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ ) - 1 - ( ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン X ( ここで、X は一価または多価酸の薬学的に許容されるアニオンである ) である第一活性成分、および N - [ 2 - ( ジエチルアミノ ) エチル ] - N - ( 2 - { [ 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [ 2 - ( 1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミドまたはその薬学的に許容される塩である第二活性成分を組み合わせる含む、請求項 1 に記載の医薬品。

【請求項 11】

( R ) - 3 - ( 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ ) - 1 - ( ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタンプロマイドである第一活性成分、および N - [ 2 - ( ジエチルアミノ ) エチル ] - N - ( 2 - { [ 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [ 2 - ( 1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミドまたはその薬学的に許容される塩である第二活性成分を組み合わせる含む、請求項 1 に記載の医薬品。

【請求項 12】

( R ) - 3 - ( 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ ) - 1 - ( ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン X ( ここで、X は一価または多価酸の薬学的に許容されるアニオンである ) である第一活性成分、および N - シクロヘキシル - N<sup>3</sup> - [ 2 - ( 3 - フルオロフェニル)エチル] - N - ( 2 - { [ 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - アラニンアミドまたはその薬学的に許容される塩である第二活性成分を組み合わせる含む、請求項 1 に記載の医薬品。

【請求項 13】

( R ) - 3 - ( 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ ) - 1 - ( ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタンプロマイドである第一活性成分、および N - シクロヘキシル - N<sup>3</sup> - [ 2 - ( 3 - フルオロフェニル)エチル] - N - ( 2 - { [ 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - アラニンアミドまたはその薬学的に許容される塩である第二活性成分を組み合わせる含む、請求項 1 に記載の医薬品。

【請求項 14】

( R ) - 3 - ( 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ ) - 1 - ( ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン X ( ここで、X は一価または多価酸の薬学的に許容されるアニオンである ) である第一活性成分、およびインダカテロールである第二活性成分を組み合わせる含む、請求項 1 に記載の医薬品。

【請求項 15】

( R ) - 3 - ( 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ ) - 1 - ( ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタンプロマイドである第一活性成分、およびインダカテロールである第二活性成分を組み合わせる含む、請求項 1 に記載の医薬品。

【請求項 16】

呼吸器疾患の処置用医薬の製造における、請求項 1 から 15 のいずれか 1 項に記載の医

薬品の使用。

【請求項 17】

呼吸器疾患が慢性閉塞性肺疾患である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

呼吸器疾患の処置方法であって：

(a) 一定(治療有効)量の請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に定義したムスカリン受容体アンタゴニストである第一活性成分；および

(b) 一定(治療有効)量の  $\beta_2$  - アドレナリン受容体アゴニストである第二活性成分；  
を、それらを必要とする患者に同時に、連続的にまたは別々に投与することを含む、方法。

【請求項 19】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に定義したムスカリン受容体アンタゴニストである第一活性成分の製剤、および  $\beta_2$  - アドレナリン受容体アゴニストである第二活性成分の製剤および場合によりそれを必要とする患者へのこれらの製剤の同時の、連続的なまたは別々の投与のための指示を含む、キット。

【請求項 20】

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に定義したムスカリン受容体アンタゴニストである第一活性成分および  $\beta_2$  - アドレナリン受容体アゴニストである第二活性成分を混合して含む、医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

本発明の一態様において、ムスカリン受容体アンタゴニストはプロマイドまたはナバジシレート塩の形である。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

一態様において、本発明は、(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X (ここで、X は一価または多価酸の薬学的に許容されるアニオンである)である第一活性成分、および N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N - (2 - {[2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)エチル]アミノ}エチル) - 3 - [2 - (1 - ナフチル)エトキシ]プロパンアミドまたはその薬学的に許容される塩である第二活性成分を組み合わせる含む、医薬品を提供する。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0195

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0195】

組合せデータ

モルモット単離気管輪調製物での気管支拡張活性評価。

モルモット(300 - 500 g)を頸椎脱臼により殺し、気管を単離した。気管を、2 - 3 個の軟骨輪幅の切片に切断し、修飾クレブス溶液(mM; NaCl、90; NaHCO<sub>3</sub>

、45；KCl、5；MgSO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O、0.5；Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>・2H<sub>2</sub>O、1；CaCl<sub>2</sub>、2.25；グルコース、10；pH 7.4で5%CO<sub>2</sub>、95%O<sub>2</sub>でガス挿入、37)の10ml臓器浴(organ bath)に懸濁した。気管輪を、等尺性張力(isometric tension)を測定するために等尺性力変換器(isometric force transducer)に結合した。組織を洗浄し、1gの力を各組織に掛けた。輪をメタコリン(1μM)で収縮させた。収縮がプラトーに達すると、媒体(蒸留H<sub>2</sub>O中0.01%DMSO)、インダカテロール(10nM)、N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(2-{[2-(4-ヒドロキシ-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル)-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]プロパンアミドジヒドロプロマイド(10nM)、N-シクロヘキシル-N<sup>3</sup>-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-N-(2-{[2-(4-ヒドロキシ-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル)-アラニンアミドニD-マンデル酸塩(1nM)、(R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-(ピリジン-2-イルカルバモイルメチル)-1-アゾニア-ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド(1nM)、(R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-(ピリジン-2-イルカルバモイルメチル)-1-アゾニア-ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド(1nM)とインダカテロール(10nM)の組合せ、N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(2-{[2-(4-ヒドロキシ-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル)-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]プロパンアミドジヒドロプロマイド(10nM)と(R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-(ピリジン-2-イルカルバモイルメチル)-1-アゾニア-ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド(1nM)の組合せおよび/またはN-シクロヘキシル-N<sup>3</sup>-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-N-(2-{[2-(4-ヒドロキシ-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)エチル]アミノ}エチル)-アラニンアミドニD-マンデル酸塩(1nM)と(R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-(ピリジン-2-イルカルバモイルメチル)-1-アゾニア-ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド(1nM)の組合せを添加し、組織を60分間放置した。各輪での緊張を、化合物添加60分後に測定し、メタコリン(1μM)に対する収縮の弛緩%として示した(平均±s.e.平均)。データをChart 4 software (ADInstruments, Charingcross, UK)を使用して集めた。

#### 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0200

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0200】

動物を気道抵抗性を測定するためにFlexivent System(SCIREQ, Montreal, Canada)に移す。動物を、60呼吸/分の速度および一回換気量5mL/kgで換気する(擬似正弦曲線換気パターン)。2-3cm H<sub>2</sub>Oの呼吸終末陽圧を提供する。呼吸器抵抗性をFlexivent “snapshot” facility (1秒間、1Hz周波数)を使用して測定する。安定なベースライン抵抗性値が得られたら、動物に、メタコリンを、頸部カテーテルから4分間隔で用量を増加させながら(0.5、1、2、3および5μg/kg、i.v)投与する。気管支収縮剤の各投与後、ピーク抵抗性値を記録する。モルモットを、肺機能測定終了後、静脈内への約1.0mL ペントバルビトンナトリウム(Euthatal)により殺す。化合物により生じる気管支保護パーセンテージを、気管支収縮剤の各投与量で、下記の通り計算する：

【数1】

$$\text{気管支保護\%} = \frac{\% \text{変化} R_{\text{veh}} - \% \text{変化} R_{\text{cpd}}}{\% \text{変化} R_{\text{veh}}}$$

式中、%変化R<sub>veh</sub>は、媒体処置群での気道抵抗性の変化の最大パーセンテージの平均である。

