

【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23年5月19日(2011.5.19)

【公表番号】特表2009-541209(P2009-541209A)

【公表日】平成21年11月26日(2009.11.26)

【年通号数】公開・登録公報2009-047

【出願番号】特願2009-507757(P2009-507757)

【国際特許分類】

C 07 D 211/44	(2006.01)
A 61 K 31/445	(2006.01)
A 61 K 31/56	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 11/08	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
G 01 N 33/74	(2006.01)

【F I】

C 07 D 211/44	C S P
A 61 K 31/445	
A 61 K 31/56	
A 61 P 29/00	
A 61 P 11/00	
A 61 P 11/08	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 43/00	1 2 1
G 01 N 33/74	

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月1日(2010.4.1)

【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

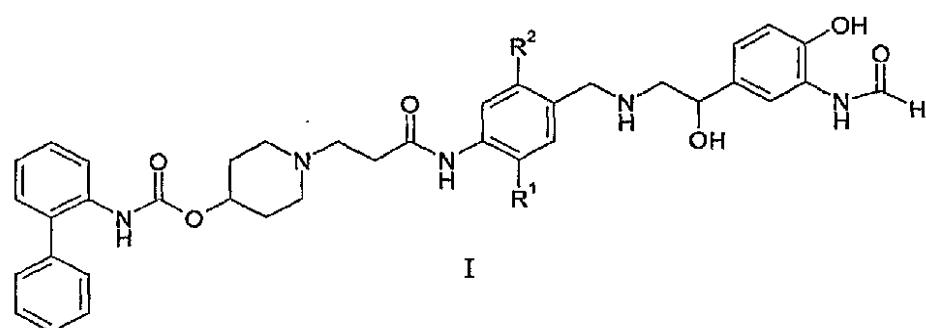
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I

【化1】



(式中、

R<sup>1</sup>は、メチルまたはエチルであり、

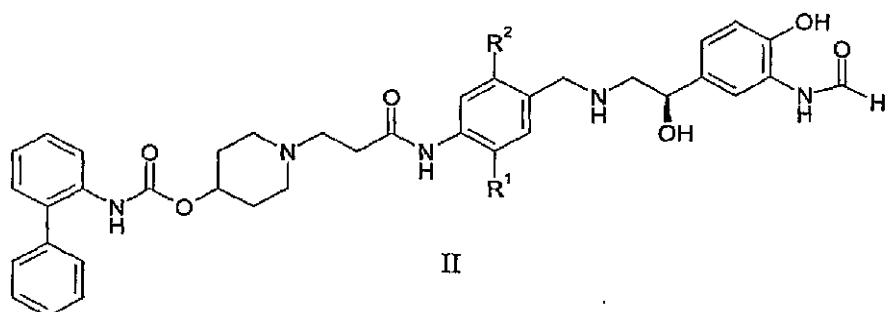
R<sup>2</sup>は、メチルまたはエチルである)

の化合物、あるいはその医薬として許容される塩または溶媒和物または立体異性体。

【請求項2】

式 I I

【化2】



(式中、

R<sup>1</sup>は、メチルまたはエチルであり、

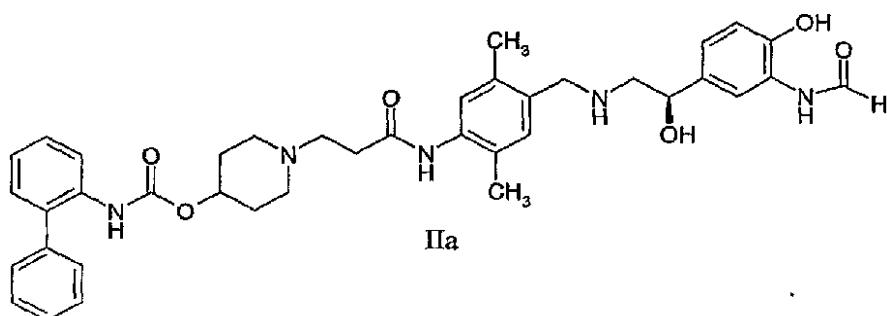
R<sup>2</sup>は、メチルまたはエチルである)

を有する、請求項1に記載の化合物またはその医薬として許容される塩。

【請求項3】

式 I I a

【化3】

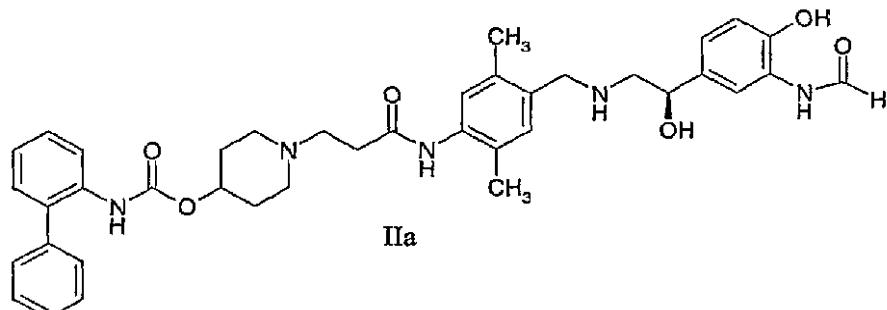


を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

式 I I a

【化4】



の化合物の医薬として許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

医薬として許容される担体と、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物とを含む

医薬組成物。

【請求項 6】

- ( a ) 請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物と、
- ( b ) ステロイド性抗炎症剤と、
- ( c ) 医薬として許容される担体と  
を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

- ( a ) 請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物と、
- ( b ) ステロイド性抗炎症剤と  
を含む、治療剤の組合せ。

【請求項 8】

- ( a ) 請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物および第 1 の医薬として許容される担体を含む第 1 の医薬組成物と、
- ( b ) ステロイド性抗炎症剤および第 2 の医薬として許容される担体を含む第 2 の医薬組成物と  
を含み、該第 1 および第 2 の医薬組成物が別々の医薬組成物である、キット。

【請求項 9】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を含む、肺障害を治療するための組成物。

【請求項 10】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を含む、慢性閉塞性肺疾患または喘息を治療するための組成物。

【請求項 11】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物の気管支拡張を生じさせる量を含む、哺乳動物において気管支拡張を生じさせるための組成物。

【請求項 12】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物を含む、ムスカリノン受容体をアンタゴナイズし、かつ  $\alpha_2$  アドレナリン受容体をアゴナイズするための組成物。

【請求項 13】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物を使用してインビトロ生物学的アッセイを行うステップを含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物を研究道具として使用する方法。

【請求項 14】

( a ) 試験化合物でインビトロ生物学的アッセイを行い、第 1 のアッセイ値を提供するステップと、

( b ) 請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物で該インビトロ生物学的アッセイを行い、第 2 のアッセイ値を提供するステップと、

( c ) ステップ ( a ) からの第 1 のアッセイ値をステップ ( b ) からの第 2 のアッセイ値と比較するステップと  
を含み、ステップ ( a ) が、ステップ ( b ) の前、後または同時に行われる、インビトロ生物学的アッセイにおいて試験化合物を評価する方法。

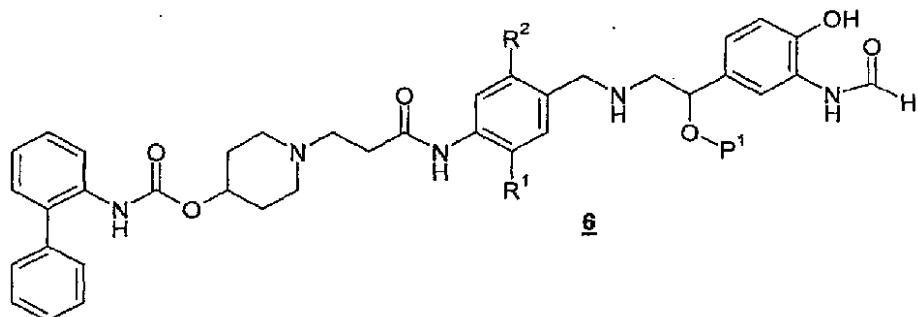
【請求項 15】

前記インビトロ生物学的アッセイが、ムスカリノン受容体結合アッセイまたは  $\alpha_2$  アドレナリン受容体結合アッセイである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

式 6

## 【化5】



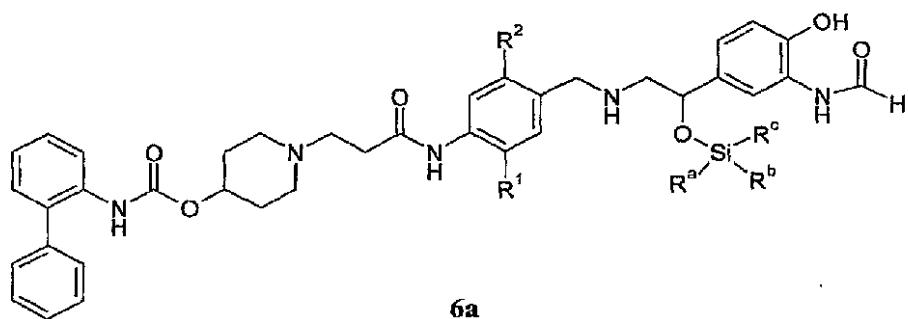
(式中、P<sup>1</sup>はヒドロキシル保護基である)

の化合物を脱保護し、式Iの化合物を得るステップを含む、請求項1に記載の化合物を調製する方法。

## 【請求項17】

式6a

## 【化6】



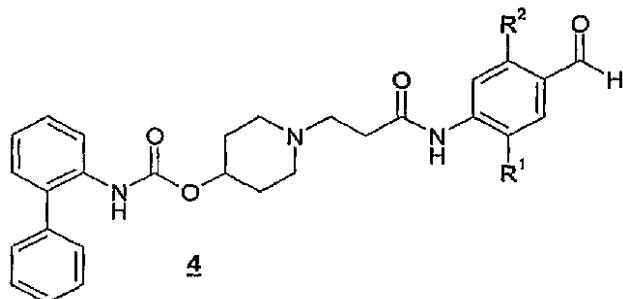
(式中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>は、独立に、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、フェニル、-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル-(フェニル)から選択され、またはR<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>およびR<sup>1c</sup>のうちの1つは-O-(C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル)である)

の化合物を脱保護し、式Iの化合物を得るステップを含む、請求項1に記載の化合物を調製する方法。

## 【請求項18】

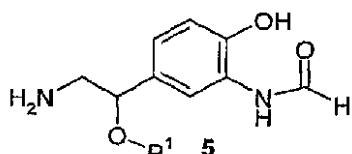
(a) 式4

## 【化7】



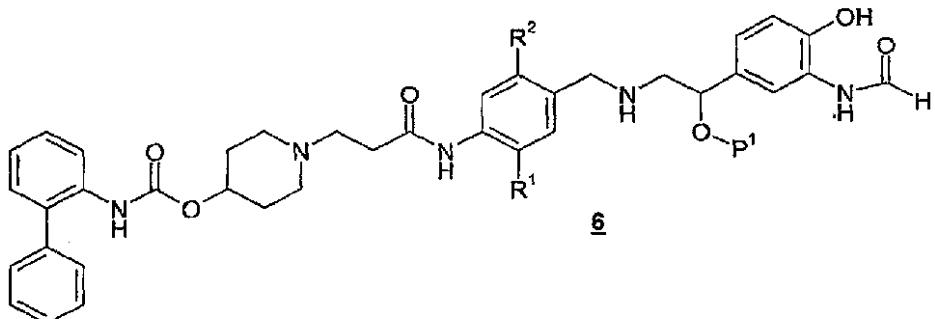
の化合物を、式5

## 【化8】



(式中、P<sup>1</sup>はヒドロキシル保護基である)

の化合物と還元剤の存在下にて反応させ、式 6  
【化 9】



の化合物を得るステップと、

( b ) 式 6 の化合物を脱保護し、式 I の化合物を得るステップと  
を含む、請求項 1 に記載の化合物を調製する方法。

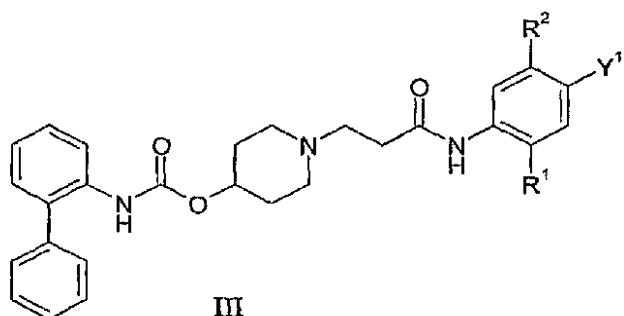
【請求項 19】

遊離塩基の形態の式 I の化合物を医薬として許容される酸と接触させるステップを含む  
、請求項 1 に記載の化合物の医薬として許容される塩を調製する方法。

【請求項 20】

式 I I I

【化 10】



(式中、

Y' は、 - CHO、 - CN、 - CH<sub>2</sub>OH、 - CH(O R<sup>3a</sup>)OR<sup>3b</sup>、 - C(O)  
OH、 - C(O)OR<sup>3c</sup>、プロモおよびヨード(式中、R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> は、独立に  
、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルから選択され、または R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> は連結して、C<sub>2</sub> ~ <sub>6</sub> アル  
キレンを形成し、R<sup>3c</sup> は、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルから選択される)から選択され、

R' は、メチルまたはエチルであり、

R'' は、メチルまたはエチルである)

の化合物あるいはその塩または立体異性体である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記  
載の化合物を調製するための中間体。

【請求項 21】

R' および R'' がメチルである、請求項 2\_0 に記載の化合物。

【請求項 22】

Y' が - CHO である、請求項 2\_0 に記載の化合物。

【請求項 23】

Y' が - CHO であり、R' および R'' がメチルである、請求項 2\_0 に記載の化合物。

【請求項 24】

ビフェニル - 2 - イルカルバミン酸 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 3 - ホルミル  
アミノ - 4 - ヒドロキシフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ ] メチル } - 2 , 5 -  
ジメチルフェニル - カルバモイル ) エチル ] ピペリジン - 4 - イルエステル L - 酒石酸塩  
である、請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 25】

治療に使用するための、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 26】

肺障害の治療用の医薬の製造のための、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物の使用。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

(発明の要旨)

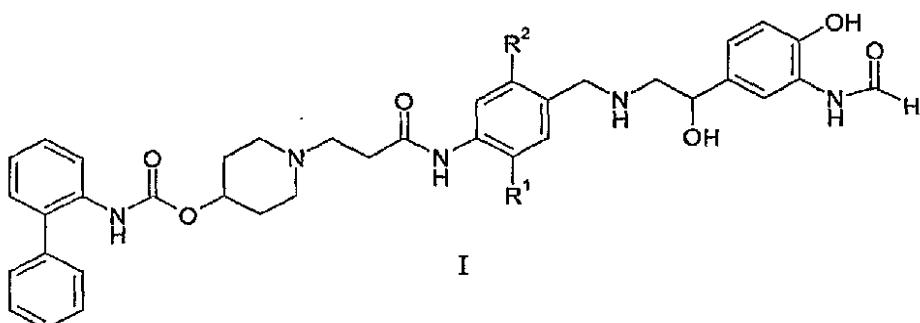
本発明は、 $\alpha_2$ アドレナリン受容体アゴニスト活性およびムスカリン受容体アンタゴニスト活性の両方を有する新規なジアルキルフェニル化合物を提供する。本発明の化合物は、吸入によって哺乳動物に投与する場合、他の特徴の中でも長時間作用性、すなわち少なくとも約24時間の持続時間を有することが見出された。したがって、本発明の化合物は、肺障害を治療するための治療剤として有用および有効であることが見込まれる。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式I

【化1】



(式中、

R<sup>1</sup>は、メチルまたはエチルであり、

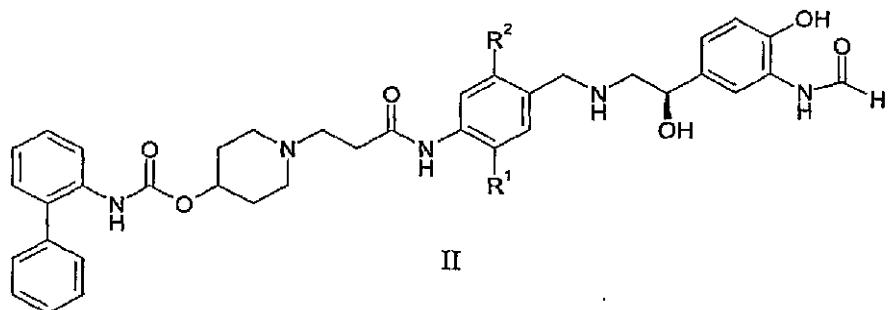
R<sup>2</sup>は、メチルまたはエチルである)

の化合物、あるいはその医薬として許容される塩または溶媒和物または立体異性体。

(項目2)

式II

【化2】



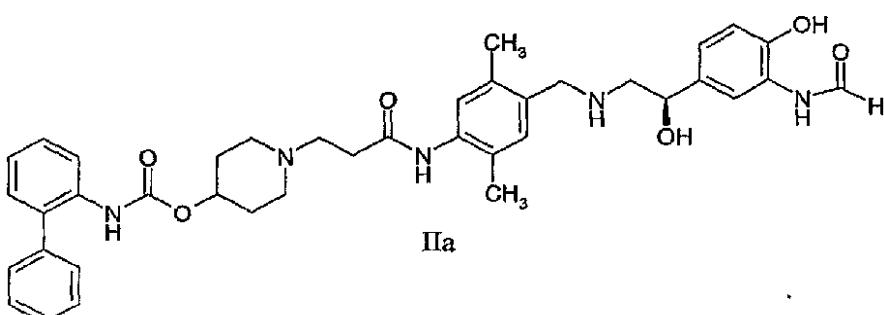
(式中、

R<sup>1</sup>は、メチルまたはエチルであり、R<sup>2</sup>は、メチルまたはエチルである)を有する、項目1に記載の化合物またはその医薬として許容される塩。

(項目3)

式IIa

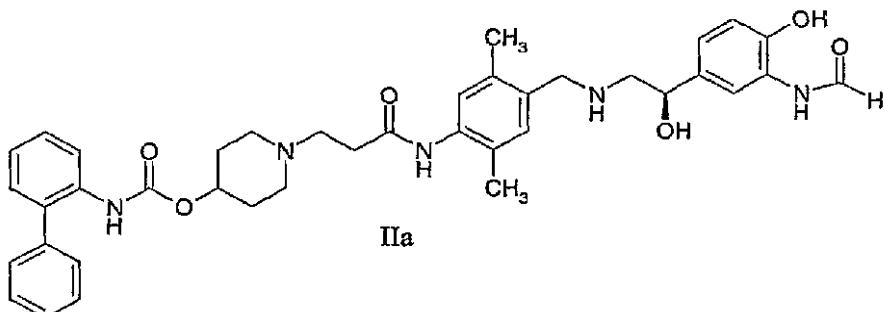
【化3】

を有する、項目1に記載の化合物。

(項目4)

式IIa

【化4】

の化合物の医薬として許容される塩である、項目1に記載の化合物。

(項目5)

医薬として許容される担体と、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物とを含む医薬組成物。

(項目6)

(a) 項目1から4のいずれか一項に記載の化合物と、

( b ) ステロイド性抗炎症剤と、  
( c ) 医薬として許容される担体と  
を含む、医薬組成物。

( 項目 7 )

( a ) 項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物と、  
( b ) ステロイド性抗炎症剤と  
を含む、治療剤の組合せ。

( 項目 8 )

( a ) 項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物および第 1 の医薬として許容される  
担体を含む第 1 の医薬組成物と、

( b ) ステロイド性抗炎症剤および第 2 の医薬として許容される担体を含む第 2 の医薬  
組成物と

を含み、該第 1 および第 2 の医薬組成物が別々の医薬組成物である、キット。

( 項目 9 )

治療を必要としている患者に、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効  
量を投与するステップを含む、肺障害を治療する方法。

( 項目 10 )

患者に、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与するステップ  
を含む、慢性閉塞性肺疾患または喘息を治療する方法。

( 項目 11 )

哺乳動物に、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物の気管支拡張を生じさせる量  
を投与するステップを含む、哺乳動物において気管支拡張を生じさせる方法。

( 項目 12 )

哺乳動物に、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物を投与するステップを含む、  
哺乳動物においてムスカリニン受容体をアンタゴナイズし、かつ、アドレナリン受容体を  
アゴナイズする方法。

( 項目 13 )

項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物を使用して生物学的アッセイを行うステッ  
プを含む、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物を研究道具として使用する方法。

( 項目 14 )

( a ) 試験化合物で生物学的アッセイを行い、第 1 のアッセイ値を提供するステップと

( b ) 項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物で該生物学的アッセイを行い、第 2  
のアッセイ値を提供するステップと、

( c ) ステップ ( a ) からの第 1 のアッセイ値をステップ ( b ) からの第 2 のアッセイ  
値と比較するステップと

を含み、ステップ ( a ) が、ステップ ( b ) の前、後または同時に行われる、生物学的  
アッセイにおいて試験化合物を評価する方法。

( 項目 15 )

前記生物学的アッセイが、ムスカリニン受容体結合アッセイまたは、アドレナリン受容  
体結合アッセイである、項目 1 4 に記載の方法。

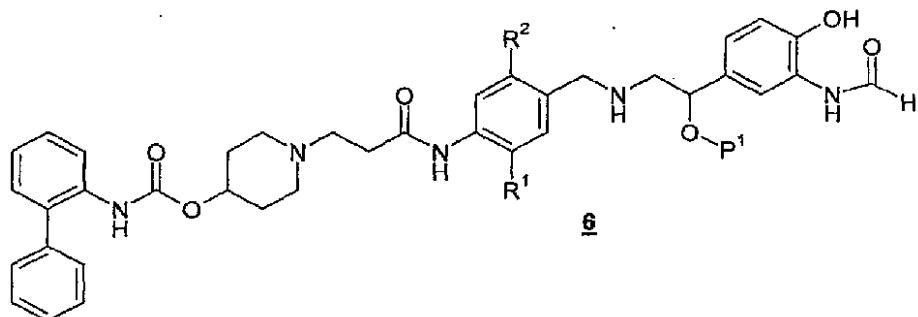
( 項目 16 )

前記生物学的アッセイが、哺乳動物における気管支保護アッセイである、項目 1 4 に記  
載の方法。

( 項目 17 )

式 6

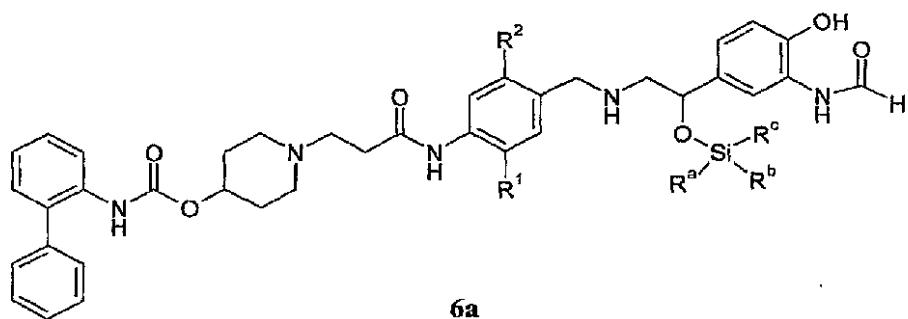
【化5】

(式中、P<sup>1</sup>はヒドロキシル保護基である)の化合物を脱保護し、式Iの化合物を得るステップを含む、項目1に記載の化合物を調製する方法。

(項目18)

式6a

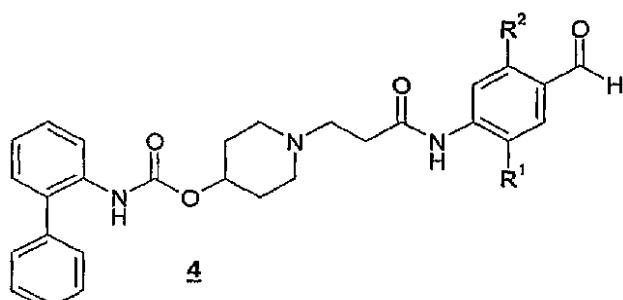
【化6】

(式中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>は、独立に、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、フェニル、-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル-(フェニル)から選択され、またはR<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>およびR<sup>1c</sup>のうちの1つは-O-(C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル)である)の化合物を脱保護し、式Iの化合物を得るステップを含む、項目1に記載の化合物を調製する方法。

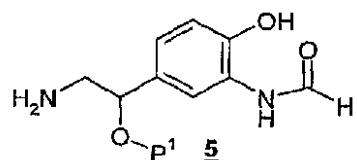
(項目19)

(a)式4

【化7】

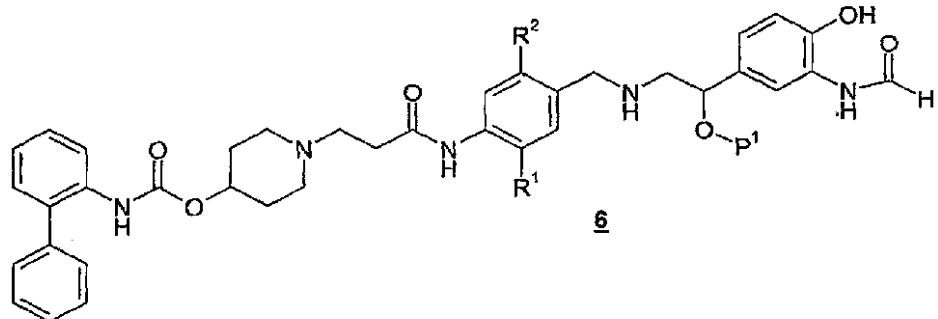
の化合物を、式5

## 【化 8】



(式中、P<sup>1</sup>はヒドロキシル保護基である)  
の化合物と還元剤の存在下にて反応させ、式6

## 【化 9】



の化合物を得るステップと、

(b) 式6の化合物を脱保護し、式Iの化合物を得るステップと  
を含む、項目1に記載の化合物を調製する方法。

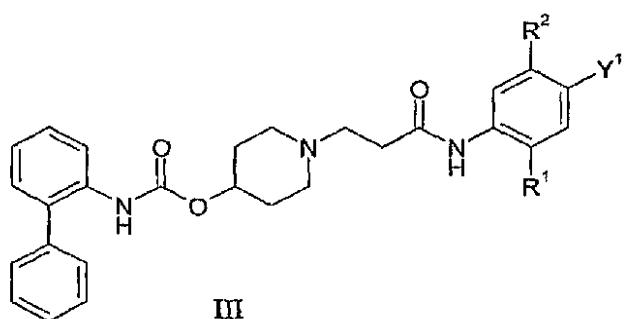
(項目20)

遊離塩基の形態の式Iの化合物を医薬として許容される酸と接触させるステップを含む  
、項目1に記載の化合物の医薬として許容される塩を調製する方法。

(項目21)

式III

## 【化10】



(式中、

Y<sup>1</sup>は、-CHO、-CN、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(OR<sup>3a</sup>)OR<sup>3b</sup>、-C(O)  
OH、-C(O)OR<sup>3c</sup>、プロモおよびヨード(式中、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は、独立に  
、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルから選択され、またはR<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は連結して、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アル  
キレンを形成し、R<sup>3c</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルから選択される)から選択され、

R<sup>1</sup>は、メチルまたはエチルであり、

R<sup>2</sup>は、メチルまたはエチルである)

の化合物あるいはその塩または立体異性体である、項目1から4のいずれか一項に記載  
の化合物を調製するための中間体。

(項目22)

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> がメチルである、項目 2 1 に記載の化合物。

( 項目 2 3 )

Y<sup>1</sup> が - C H O である、項目 2 1 に記載の化合物。

( 項目 2 4 )

Y<sup>1</sup> が - C H O であり、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> がメチルである、項目 2 1 に記載の化合物。

( 項目 2 5 )

ビフェニル - 2 - イルカルバミン酸 1 - [ 2 - ( 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 3 - ホルミル  
アミノ - 4 - ヒドロキシフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ ] メチル } - 2 , 5 -  
ジメチルフェニル - カルバモイル ) エチル ] ピペリジン - 4 - イルエステル L - 酒石酸塩  
である、項目 4 に記載の化合物。

( 項目 2 6 )

治療に使用するための、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 2 7 )

肺障害の治療用の医薬の製造のための、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物の  
使用。