

【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6月30日 (2011.6.30)

【公表番号】特表2009-534335(P2009-534335A)

【公表日】平成21年9月24日 (2009.9.24)

【年通号数】公開・登録公報2009-038

【出願番号】特願2009-505776(P2009-505776)

【国際特許分類】

C 0 7 D	473/34	(2006.01)
A 6 1 K	31/52	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/08	(2006.01)
A 6 1 P	11/14	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/14	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/14	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D	473/34	C S P
C 0 7 D	473/34	3 6 1
A 6 1 K	31/52	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	11/14	
A 6 1 P	43/00	1 1 3
A 6 1 P	43/00	1 1 1

A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 17/04  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 17/14  
 A 6 1 P 17/02  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 P 11/02  
 A 6 1 P 27/14  
 A 6 1 P 7/06  
 A 6 1 P 7/04  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 19/08  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 21/04  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 9/12  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 1/12  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 25/20

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月16日(2010.4.16)

【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

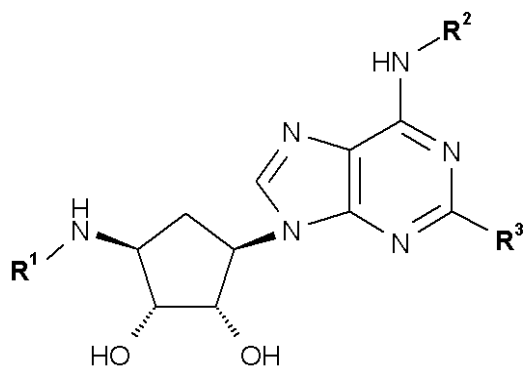
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離形または塩形の式(I)：

【化 1】

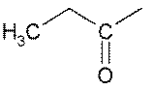
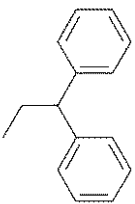
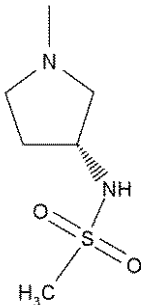
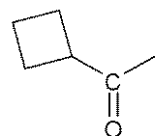
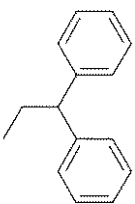
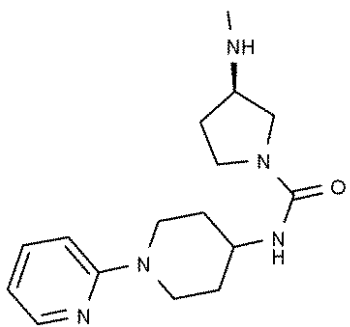
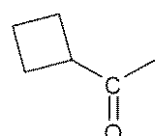
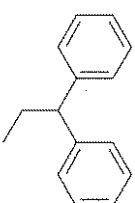
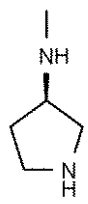
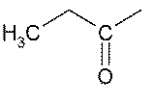
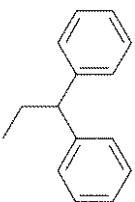

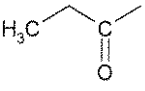
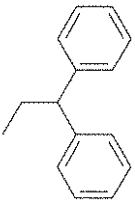
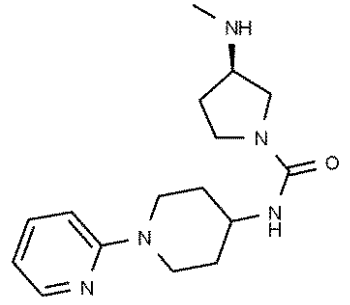


(I)

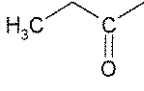
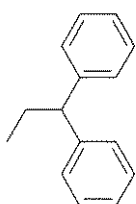
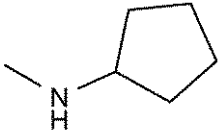
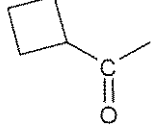
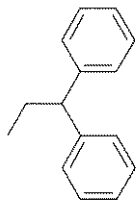
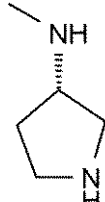
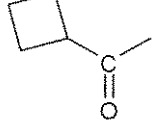
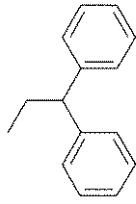
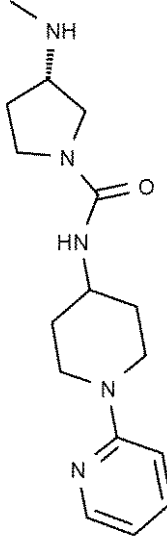
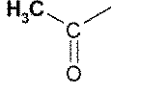
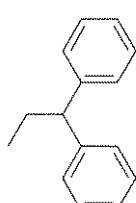
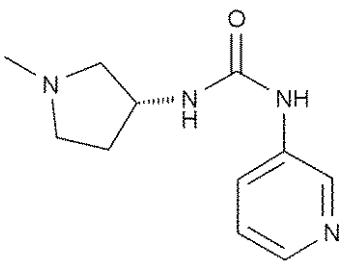
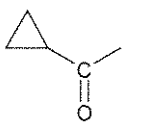
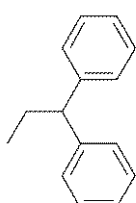
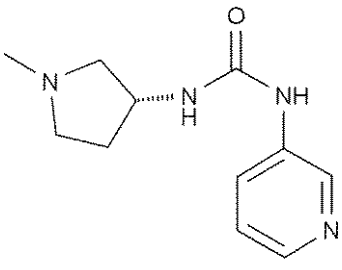
の化合物であって、

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が以下の表の通りである化合物。

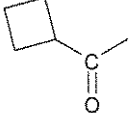
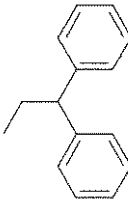
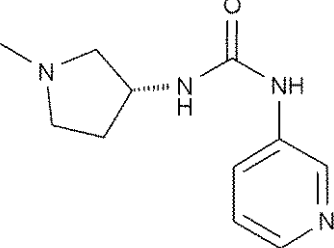
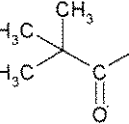
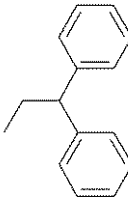
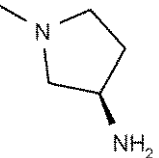
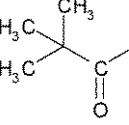
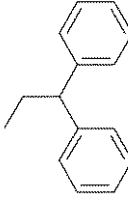
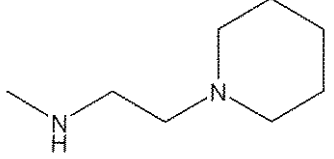
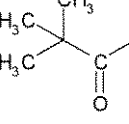
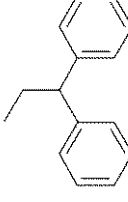
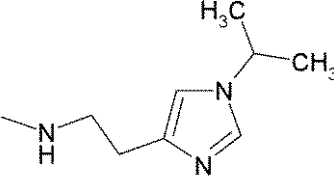
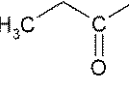
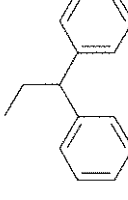
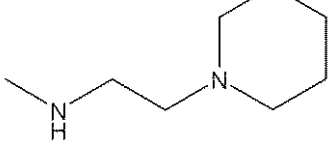
【表 1】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
		
		
		
		
		

【表 2】

【表 3】

## 【請求項 2】

医薬として使用するための請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または鎮咳性薬物と組み合わせた請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物および該薬物が同一のまたは異なる医薬組成物中に存在している当該化合物。

## 【請求項 4】

所望により薬学的に許容される希釈剤または担体と共に、活性成分として請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

## 【請求項 5】

さらに、抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または鎮咳性薬物を含む、請求項 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 6】

アデノシン A<sub>2a</sub> 受容体の活性化が介在する状態を処置する医薬の製造のための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

## 【請求項 7】

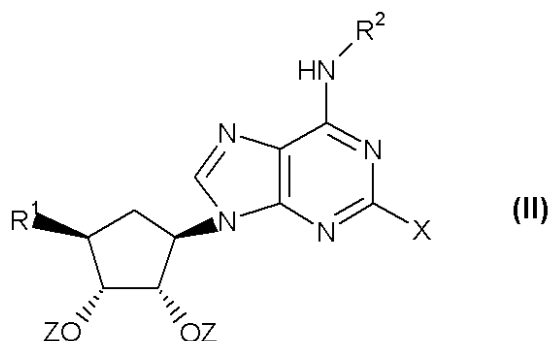
炎症性または閉塞性気道疾患を処置する医薬の製造のための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

## 【請求項 8】

遊離形または塩形の請求項 1 で定義した式 (I) の化合物を製造する方法であって、

(i) 式 (II) :

【化 2】



[式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、請求項 1 で定義した通りであり；

Z は、H または保護基であり；

X は脱離基である。]

の化合物を、式 (III) :

【化 3】



(III)

[式中、 $R^3$  は請求項 1 で定義した通りである。]

の化合物と反応させ、

(ii) 保護基を除去し、得られた遊離形または薬学的に許容される塩形の式 (I) の化合物を回収すること；

を含む方法。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

従って、本発明の薬物は、炎症または閉塞性気道疾患の処置に有用であり、例えば組織損傷、気道炎症、気管支過敏症、リモデリングまたは疾患の進行の軽減をもたらす。本発明が適応可能な炎症性または閉塞性気道疾患および状態は、急性肺傷害 (ALI)、成人 / 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、慢性閉塞性肺 / 気道 / 肺疾患 (COPD、COAD または COLD) (慢性気管支炎またはそれに伴う呼吸困難を含む)、肺気腫、ならびに他の薬物治療 (特に他の吸入薬治療) 後の気道過敏症の増悪を含む。本発明はまた、例えば急性、アラキジン酸性、カタル性、クループ性、慢性または結核様気管支炎を含む、全てのタイプの、また全ての由来の気管支炎の処置に適応可能である。さらに、本発明が適応可能な炎症性または閉塞性気道疾患は、気管支拡張症、全てのタイプの、または全ての由来の塵肺 (しばしば気道閉塞を伴う、慢性または急性の、塵埃を繰り返し吸入することによって起こる炎症性、通常職業性の肺疾患) (例えばアルミニウム肺症、炭粉症、石綿肺症、石肺症、羽毛症 (ptilosis)、鉄症、珪肺症、タバコ肺症、および綿肺症を含む) を含む。

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0020】

本発明の薬物はまた、他の疾患または状態、特に炎症要素を有する疾患または状態の処置に用いられ得る。例えば眼の疾患および状態(例えば結膜炎、乾性角結膜炎および春季結膜炎)、アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響を与える疾患、および自己免疫反応が関与するか、あるいは自己免疫要素または病因を有する炎症疾患(自己免疫性血液学的障害を含む)(例えば溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆および特発性血小板減少症)、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブンス・ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患(例えば潰瘍性大腸炎およびクローン病)、内分泌性眼疾患、グレーブス病、サルコイドーシス、肺肺炎、慢性過敏症、間質性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎(前部および後部)、乾性角結膜炎、および春季角結膜炎、間質性肺線維症、乾癬性関節炎および糸球体腎炎(ネフローゼ症候群を有するおよび有さない、例えば特発性ネフローゼ症候群または微小変化型腎症を含む)の処置に用いられ得る。

## 【手続補正4】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0023

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0023】

本発明の薬物はまた、WO 05/003150に記載された通り、プロテアーゼ阻害剤と組み合わせて、臓器の虚血と再灌流傷害を予防するのに有用であり、また、WO 03/090733に記載された通り、インテグリン・アンタゴニストと組み合わせて、血小板凝集を処置するのに有用である。

## 【手続補正5】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0025

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0025】

本発明の薬物で処置され得る他の疾患または状態は、糖尿病(例えば真性I型糖尿病および真性II型糖尿病)、下痢性疾患、虚血/再灌流傷害、網膜症(例えば糖尿病性網膜症または高圧酸素誘発性網膜症)、眼圧上昇または眼の水溶性体液の分泌増加によって特徴付けられる状態(例えば緑内障)、再灌流由来の虚血性組織/臓器損傷、床ずれを含む。また、本発明の薬物は、睡眠促進剤として、脱髄性疾患(例えば多発性硬化症)を処置する薬物として、および脳出血の傷害および脊髄虚血性再灌流傷害などのための神経保護剤として用いられ得る。

## 【手続補正6】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0027

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0027】

本発明の薬物はまた、他の薬物と組み合わせて、例えば抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または鎮咳性薬物と組み合わせて、特に、例えば上記の閉塞性または炎症性気道疾患の処置において、例えば該薬物の治療活性の強化剤として、または、必要投与量を減少させるまたは該薬物の副作用の可能性を減少させるための手段として有用である。本発明の薬物は、固定化医薬組成物中で他の薬物と混合されてもよく、また、他の薬物と別個に、その前に、それと同時に、またはその後に投与されてもよい。

## 【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

従って、本発明は、上記の本発明の薬物と、抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性、または鎮咳性薬物との組み合わせ剤であって、該本発明の薬物と該薬物が同一のまたは異なる医薬組成物中で存在するものを含む。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

さらなる態様において、本発明はまた、所望により薬学的に許容される希釈剤または担体と共に、遊離形または薬学的に許容される塩形の式(I)の化合物を含む医薬組成物を提供する。該組成物は、例えば、本明細書で記載した抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性、鎮咳性薬物といった併用治療薬を含んでもよい。該組成物は、慣用の希釈剤または賦形剤を用いて、製剤業界で既知の技術を用いて製造され得る。従って、経口投与形は、錠剤およびカプセル剤を含み得る。局所投与用製剤は、クリーム、軟膏、ゲルまたは経皮送達系、例えばパッチの形態をとり得る。吸入用組成物は、エアゾールまたは他の噴霧可能な製剤または乾燥粉末製剤を含み得る。組成物がエアゾール製剤を含むとき、それは、好ましくは、例えばヒドロフルオロアルカン(HFA)噴射剤、例えばHFA134aまたはHFA227、またはこれらの混合物を含み、1種以上の当技術分野で既知の共溶媒、例えばエタノール(20重量%まで)、および/または1種以上の界面活性剤、例えばオレイン酸またはトリオレイン酸ソルビタン、および/または1種以上の増量剤、例えば乳糖を含んでもよい。組成物が乾燥粉末製剤を含むとき、それは、好ましくは、例えば10ミクロン以下の粒径を有する式Iの化合物を、所望により望ましい粒径分布の希釈剤または担体(例えば乳糖)、および湿気による製剤性能劣化を防ぐのを助ける化合物、例えばステアリン酸マグネシウムと共に含んでもよい。組成物が霧状化製剤を含むとき、それは、好ましくは、例えば、水、共溶媒(例えばエタノールまたはプロピレングリコール)および安定剤(界面活性剤であり得る)を含むビークル中に溶解されているか、または懸濁されている式(I)の化合物を含む。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0037】

本発明は、(A)吸入可能な形態、例えばエアゾールまたは他の噴霧可能な組成物または吸入可能な粒子中の、例えば微粉末化された形態での式(I)の化合物；(B)吸入可能な形態の式(I)の化合物を含む吸入可能な医薬；(C)吸入デバイスと組み合わせた吸入可能な形態の式(I)の化合物を含む医薬製剤；および(D)吸入可能な形態の式(I)の化合物を含む吸入デバイス、を含む。