

【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18年7月6日(2006.7.6)

【公表番号】特表2005-533799(P2005-533799A)
 【公表日】平成17年11月10日(2005.11.10)
 【年通号数】公開・登録公報2005-044
 【出願番号】特願2004-514785(P2004-514785)
 【国際特許分類】

C 0 7 D 453/02 (2006.01)
A 6 1 K 31/439 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/06 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/02 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 13/00 (2006.01)
A 6 1 P 13/02 (2006.01)
A 6 1 P 13/10 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 D 487/08 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 453/02	C S P
A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 43/00	1 1 2
A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 487/08	
C 0 7 M 7:00	

【手続補正書】

【提出日】平成18年5月16日(2006.5.16)

【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

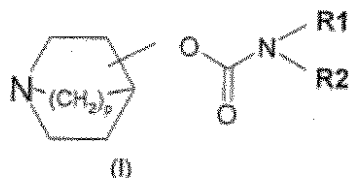
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化1】



[式中、

R1はフェニル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、ベンジル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、チオフェン-2-イルメチル、チオフェン-3-イルメチルから選択される基を表し；

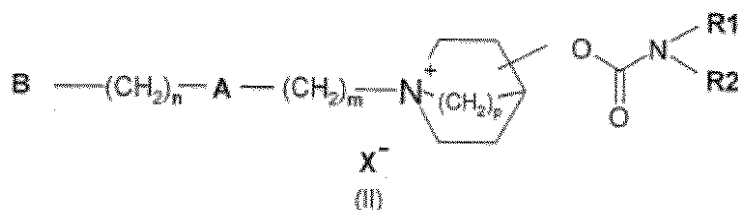
R2は任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、飽和または不飽和シクロアルキル、飽和または不飽和シクロアルキルメチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、チオフェン-2-イルメチル、チオフェン-3-イルメチル、ピリジル、およびピリジルメチルから選択される基を表し；ここで、シクロアルキル、シクロアルキルメチル、フェニル、ベンジルまたはフェネチル基の炭素環式部分は別の飽和、不飽和または芳香族炭素環式部分と、あるいは炭素原子および1または2個の酸素原子を含む環式部分と任意に架橋または縮合していてもよく；

R1およびR2に存在する環式基は、ハロゲン、直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルキル、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルコキシ、-SH、直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルキルチオ、ニトロ、シアノ、-NR'R''、-CO₂R'、-C(O)-NR'R''、-N(R''')C(O)-R'、-N(R''')-C(O)NR'R''(ここで、R'、R''およびR'''は各々独立に水素原子、または直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルキル基を表すか、あるいは、R'およびR''はそれらが結合している原子とともに環式基を形成している)から選択される1、2または3個の置換基により任意に置換されていてもよく；

pは1または2であり、かつ、このカルバミン酸基はアザ二環式環の2、3または4位で結合している]

のカルバミン酸塩である化合物、ならびに式(II)

【化2】



[式中、R1、R2およびpは上記で定義された通りであり；

m は 0 ~ 8 の整数であり；

n は 0 ~ 4 の整数であり；

A は -CH₂-、-CH=CR' -、-CR'=CH-、-CR'R''-、-C(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂- および -NR' - (ここで、R' および R'' は上記で定義された通りである) から選択される基を表し；

B は水素原子、あるいは直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルキル、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、-CH=CR'R''、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-SC(O)R'、-C(O)NR'R''、-NR'C(O)OR''、-NR'C(O)NR''、シクロアルキル、フェニル、ナフタネリル、5,6,7,8-テトラヒドロナフタネリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル (R' および R'' は上記で定義された通りである) から選択される基を表し；ここで、B で表される環式基は、ハロゲン、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルキル、フェニル、-OR'、-SR'、-NR'R''、-NHCO R'、-CONR'R''、-CN、-NO₂ および -COOR' (R' および R'' は上記で定義された通りである) から選択される 1、2 または 3 個の置換基により任意に置換されていてもよく；

X⁻ は一価または多価の酸の医薬上許容される陰イオンを表す]

の第四級アンモニウム塩をはじめとするその医薬上許容される塩

[なお、式 (I) または (II) の全ての個々の立体異性体およびその混合物を含む。ただし、式 (I) の化合物は

ジフェニルカルバミン酸 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イルエステル

エチルフェニルカルバミン酸 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イルエステル

ではない。]

【請求項 2】

R₁ に存在する環式基が置換されていないか、またはただ 1 個の置換基を有する場合に、R₂ が少なくとも 1 個の置換基を有する、請求項 1 に記載の式 (I) または式 (II) の化合物。

【請求項 3】

R₂ が置換されていない場合に、R₁ に存在する環式基が少なくとも 2 個の置換基を有する、請求項 1 に記載の式 (I) または式 (II) の化合物。

【請求項 4】

p が 2 であり；

そのカルバミン酸基がアザ二環式環の 3 位で結合しており；かつ、

R₁ が非置換インダニル基またはフェニル基 (これは塩素、フッ素、臭素、メチル、ヒドロキシおよびシアノから選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されていてもよい) である場合；

R₂ が、非置換シクロプロピルメチル；非置換シクロブチルメチル；非置換シクロペンチルメチル；メチルまたはイソプロベニル基で任意に置換されていてもよいシクロヘキシルメチル；非置換シクロヘキセニル；非置換ノルボルネニル；非置換ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタニル；非置換ベンゾ [1 , 3] ジオキソリル；非置換 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシニル；非置換ベンジル；フッ素、塩素、臭素、メトキシ、メチル、トリフルオロメチル、エチル、tertブチル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、シアノ、アミノカルボニル、トリフルオロメトキシ、ベンジルオキシ、イソプロピルオキシから選択される 1 または 2 個の置換基で置換されているベンジル基；および 3 個のフッ素原子で置換されているベンジル基の 1 つではあり得ない、

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 5】

R₁ が 2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、ベンジル、フラン - 2 - イルメチル、フラン - 3 - イルメチル、チオフェン - 2 - イルメチル、チオフェン - 3 - イルメチルから選択される基を表し；R₁ に存在する環式基が、ハロゲン、直鎖もしくは

は分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルキル、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルコキシ、-SH、直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルキルチオ、ニトロ、シアノ、-NR'R''、-CO₂R'、-C(O)-NR'R''、-N(R''')C(O)-R'、-N(R''')-C(O)NR'R''(ここで、R'、R''およびR'''は各々独立に水素原子、または直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルキル基を表すか、あるいは、R'およびR''はそれらが結合している原子とともに環式基を形成している)から選択される1、2または3個の置換基により任意に置換されていてもよい、請求項1~3のいずれか一項に記載の式(1)の化合物。

【請求項6】

R₂が、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、飽和もしくは不飽和シクロアルキル、フェニル、フェネチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、チオフェン-2-イルメチル、チオフェン-3-イルメチル、ピリジル、およびピリジルメチルから選択される任意に置換されていてもよい基、または少なくとも1個の置換基を有し、置換シクロプロピルメチル、置換シクロブチルメチルおよび置換シクロペンチルメチルから選択される飽和もしくは不飽和シクロアルキルメチル基を表し；R₂に存在するこれらの環式基の置換基が、ハロゲン、直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルキル、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルコキシ、-SH、直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルキルチオ、ニトロ、シアノ、-NR'R''、-CO₂R'、-C(O)-NR'R''、-N(R''')C(O)-R'、-N(R''')-C(O)NR'R''(ここで、R'、R''およびR'''は各々独立に水素原子、または直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルキル基を表すか、あるいは、R'およびR''はそれらが結合している原子とともに環式基を形成している)から選択される1、2または3個の置換基である、請求項1~3のいずれか一項に記載の式(1)の化合物。

【請求項7】

pが2であり；

そのカルバミン酸基が、(3R)配置を有するアゾニア二環式環の3位で結合しており；

R₁がフッ素原子またはメチル基で任意に置換されていてもよいフェニル基であり；

R₂が非置換シクロヘキシルメチル基、または1もしくは3個のフッ素原子で任意に置換されていてもよいベンジル基であり；かつ、

X⁻がヨウ素である場合；

配列B-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m-がメチル基であり得ない、請求項1~3のいずれか一項に記載の式(II)の化合物。

【請求項8】

(3R)-3-(ベンジルフェニルカルバモイルオキシ)-1-メチル-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンヨーヅド

(3R)-3-[(4-フルオロベンジル)フェニルカルバモイルオキシ]-1-メチル-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンヨーヅド

(3R)-3-(ベンジル-o-トリルカルバモイルオキシ)-1-メチル-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンヨーヅド

(3R)-1-メチル-3-[o-トリル-(2,4,5-トリフルオロベンジル)カルバモイルオキシ]-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンヨーヅド

(3R)-3-[(4-フルオロベンジル)-m-トリルカルバモイルオキシ]-1-メチル-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンヨーヅド

(3R)-3-[ベンジル-(2-フルオロフェニル)カルバモイルオキシ]-1-メチル-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンヨーヅド

(3R)-3-[シクロヘキシルメチル-(2-フルオロフェニル)カルバモイルオキシ]-1-メチル-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンヨーヅド

の1つではない、請求項1～3のいずれか一項に記載の式(II)の化合物。

【請求項9】

R1がフェニル、2-チエニル、3-チエニル、チオフェン-2-イルメチル、チオフェン-3-イルメチル、フラン-2-イルメチルまたはフラン-3-イルメチルから選択され、R1に存在する環式基がフッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、エチル、tert-ブチル、ヒドロキシおよびシアノから選択される1～3個の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項1～3、7または8のいずれか一項に記載の式(II)の化合物。

【請求項10】

R1がフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、5-メチルフラン-2-イルメチル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、3-メチル-チオフェン-2-イルメチル、4,5-ジメチル-チオフェン-2-イルメチル、チオフェン-3-イルメチル、5-メチル-フラン-2-イルメチル、5-メチル-2-トリフルオロメチル-フラン-3-イルメチル、および2,5-ジメチル-フラン-3-イルメチルから選択される基を表す、請求項9に記載の式(II)の化合物。

【請求項11】

R2がペント-4-エニル、ペンチル、ブチル、アリル、ベンジル、チオフェン-2-イルメチル、チオフェン-3-イルメチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、フェネチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘキシルメチル基を表し、R2に存在する環式基が、フッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、エチル、tert-ブチル、ヒドロキシおよびシアノから選択される1～3個の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項1～3または7～10のいずれか一項に記載の式(II)の化合物。

【請求項12】

R2が3-フルオロベンジル、2,4,5-トリフルオロベンジル、3,4,5-トリフルオロベンジル、5-プロモチオフェン-2-イルメチル、3,4-ジメトキシフェニルエチル、3-メチルチオフェン-2-イルメチル、チオフェン-3-イルメチル、4-プロモ-5-メチルチオフェン-2-イルメチル、4,5-ジメチルフラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、2-フルオロ-4-メトキシベンジル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、ブチル、ペント-4-エニルおよびシクロペンチルから選択される基を表す、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

Aが-CH₂-であり、mおよびnが双方とも0であり、かつ、Bが直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルキル、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、-CH=CR'R''、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-SC(O)R'、-C(O)NR'R''、-NR'C(O)OR''、-NR'C(O)NR''、シクロアルキル、フェニル、ナフタネリル、5,6,7,8-テトラヒドロナフタネリル、ベンゾ[1,3]ジオキサソリル、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリル(R'およびR''は請求項1で定義された通りである)から選択される基を表し；ここで、Bで表される環式基が、ハロゲン、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝した、任意に置換されていてもよい低級アルキル、フェニル、-OR'、-SR'、-NR'R''、-NHCO R'、-CONR'R''、-CN、-NO₂および-COOR'(R'およびR''は上記で定義された通りである)から選択される1,2または3個の置換基により任意に置換されていてもよい、請求項1～3または7～12のいずれか一項に記載の式(II)の化合物。

【請求項14】

Aが-CH₂-であり、Bが請求項1で定義された通りであり、かつ、mまたはnの少なくとも一方が0ではない、請求項1～3または7～12のいずれか一項に記載の式(II)

)の化合物。

【請求項15】

Bがチオフェン-2-イル基またはフェニル基(これは、ハロゲン原子、またはヒドロキシ、メチル、 $-CH_2OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NHCOMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOMe$ 、もしくは $-CF_3$ 基から選択される1~3個の置換基で任意に置換されていてもよい)を表す、請求項1~3または7~12のいずれか一項に記載の式(II)の化合物。

【請求項16】

Bがフェニル、4-フルオロフェニル、3-ヒドロキシフェニルまたはチオフェン-2-イル基を表す、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

n = 0または1であり; mが1~6の整数であり; かつ、Aが $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CO-$ 、 $-NMe-$ 、 $-O-$ または $-S-$ 基を表す、請求項1~3、7~12、15または16のいずれか一項に記載の式(II)の化合物。

【請求項18】

mが1、2または3であり、かつ、Aが $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-O-$ 基を表す、請求項17に記載の式(II)の化合物。

【請求項19】

配列B-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-が3-フェノキシプロピル、2-フェノキシエチル、3-フェニルアリル、フェネチル、3-フェニルプロピル、3-(3-ヒドロキシフェノキシ)プロピル、3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル、3-チオフェン-2-イルプロピル、アリル、ヘプチル、3-シアノプロピルおよびメチル基から選択される基を表す、請求項1~3または7~12のいずれか一項に記載の式(II)の化合物。

【請求項20】

X⁻が塩素、臭素、トリフルオロ酢酸またはメタンスルホン酸陰イオンを表す、請求項1~3または7~19のいずれか一項に記載の式(II)の化合物。

【請求項21】

pが2である、請求項1~20のいずれか一項に記載の式(I)または(II)の化合物

。

【請求項22】

アザ二環式環が3位において置換されている、請求項1~21のいずれか一項に記載の式(I)または(II)の化合物。

【請求項23】

アザ二環式環の3位の炭素がR配置を有する、請求項22に記載の式(I)または(II)の化合物。

【請求項24】

アザ二環式環の3位の炭素がS配置を有する、請求項22に記載の式(I)または(II)の化合物。

【請求項25】

単一の異性体である請求項1~24のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項26】

[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-(5-メチルフラン-2-イルメチル)カルバミン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル
 (5-プロモチオフェン-2-イルメチル)-(2,4,5-トリフルオロフェニル)カルバミン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル
 (4-フルオロ-2-メチルフェニル)-(3-メチルチオフェン-2-イルメチル)カルバミン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル
 (3-フルオロ-4-メトキシフェニル)チオフェン-3-イルメチルカルバミン酸(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルエステル
 チオフェン-3-イルメチル-(2,4,5-トリフルオロベンジル)カルバミン酸(3

R) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イルエステル

(4 - プロモ - 5 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) - (3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) カルバミン酸 (3 R) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イルエステル

(4, 5 - ジメチルフラン - 2 - イルメチル) - (5 - メチルフラン - 2 - イルメチル) カルバミン酸 (3 R) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イルエステル

フラン - 3 - イルメチル - (5 - メチル - 2 - トリフルオロメチルフラン - 3 - イルメチル) カルバミン酸 (3 R) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イルエステル

(2, 5 - ジメチルフラン - 3 - イルメチル) - (2 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) カルバミン酸 (3 R) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イルエステル

[2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - (3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) カルバミン酸 (3 R) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イルエステル

ブチル - (2, 5 - ジフルオロフェニル) カルバミン酸 (3 R) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イルエステル

(2, 6 - ジフルオロフェニル) ペント - 4 - エニルカルバミン酸 (3 R) - 1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イルエステル

シクロペンチル - (4, 5 - ジメチルチオフエン - 2 - イルメチル) カルバミン酸 (3 R) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イルエステル

(5 - エチルチオフエン - 2 - イルメチル) - (3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) カルバミン酸 (3 R) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イルエステル

の 1 つである、請求項 1 に記載の式 (1) の化合物。

【請求項 27】

(3 R) - 3 - [(3 - フルオロベンジル) - (3 - フルオロフェニル) カルバモイルオキシ] - 1 - (2 - フェノキシエチル) - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンプロミド

(3 R) - 3 - [(3 - フルオロベンジル) - (3 - フルオロフェニル) カルバモイルオキシ] - 1 - (3 - フェニルプロピル) - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンプロミド

(3 R) - 1 - (2 - フェノキシエチル) - 3 - [m - トリル - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジル) カルバモイルオキシ] - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンプロミド

(3 R) - 1 - (3 - フェニルプロピル) - 3 - [m - トリル - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジル) カルバモイルオキシ] - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンプロミド

(3 R) - 3 - [(3 - フルオロフェニル) - (3, 4, 5 - トリフルオロベンジル) カルバモイルオキシ] - 1 - (2 - フェノキシエチル) - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンプロミド

(3 R) - 1 - アリル - 3 - [[2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - (5 - メチルフラン - 2 - イルメチル) カルバモイルオキシ] - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンプロミド

(3 R) - 3 - [(5 - プロモチオフエン - 2 - イルメチル) - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) カルバモイルオキシ] - 1 - (3 - フェノキシプロピル) - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンプロミド

(3 R) - 3 - [[2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - (5 - メチルフラン - 2 - イルメチル) カルバモイルオキシ] - 1 - (4 - エトキシカルボニルブチル) - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンプロミド

(3 R) - 3 - [(4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - (3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) カルバモイルオキシ] - 1 - (2 - フェノキシエチル) - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンプロミド

(3 R) - 3 - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) チオフエン - 3 - イルメチル

ルカルバモイルオキシ] - 1 - (3 - フェニルアリル) - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタントリフルオロアセテート

(3 R) - 1 - フェネチル - 3 - [チオフエン - 3 - イルメチル - (2 , 4 , 5 - トリフルオロベンジル) カルバモイルオキシ] - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタントリフルオロアセテート

(3 R) - 3 - [(4 - プロモ - 5 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) - (3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) カルバモイルオキシ] - 1 - (3 - フェニルプロピル) - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタントリフルオロアセテート

(3 R) - 3 - [(4 , 5 - ジメチルフラン - 2 - イルメチル) - (5 - メチルフラン - 2 - イルメチル) カルバモイルオキシ] - 1 - [3 - (3 - ヒドロキシフェノキシ) プロピル] - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタントリフルオロアセテート

(3 R) - 1 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル] - 3 - [フラン - 3 - イルメチル - (5 - メチル - 2 - トリフルオロメチルフラン - 3 - イルメチル) カルバモイルオキシ] - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタントリフルオロアセテート

(3 R) - 3 - [(2 , 5 - ジメチルフラン - 3 - イルメチル) - (2 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) カルバモイルオキシ] - 1 - (3 - チオフエン - 2 - イルプロピル) - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタントリフルオロアセテート

(3 R) - 1 - アリル - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - (3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) カルバモイルオキシ] - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタントリフルオロアセテート

(3 R) - 3 - [ブチル - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイルオキシ] - 1 - ヘプチル - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタントリフルオロアセテート

(3 R) - 1 - (3 - シアノプロピル) - 3 - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) ペント - 4 - エニルカルバモイルオキシ] - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタントリフルオロアセテート

(3 R) - 3 - [シクロペンチル - (4 , 5 - ジメチルチオフエン - 2 - イルメチル) カルバモイルオキシ] - 1 - メチル - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタントリフルオロアセテート

(3 R) - 3 - [(3 - フルオロフェニル) - (3 , 4 , 5 - トリフルオロベンジル) カルバモイルオキシ] - 1 - (3 - フェニルプロピル) - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンプロミド

(3 R) - 3 - [(5 - エチルチオフエン - 2 - イルメチル) - (3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) カルバモイルオキシ] - 1 - (3 - フェニルプロピル) - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンプロミド

(3 R) - 3 - [[2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - (5 - メチルフラン - 2 - イルメチル) カルバモイルオキシ] - 1 - (4 - エトキシカルボニルブチル) - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンホルメート

(3 R) - 3 - [(4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - (3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) カルバモイルオキシ] - 1 - (2 - フェノキシエチル) - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンプロミド

(3 R) - 3 - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) チオフエン - 3 - イルメチルカルバモイルオキシ] - 1 - (3 - フェニルアリル) - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンプロミド

(3 R) - 1 - アリル - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - (3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) カルバモイルオキシ] - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンプロミド

の 1 つである、請求項 1 に記載の式 (II) の化合物。

【請求項 28】

請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物を医薬上許容される担体または希釈剤と混合して含む医薬組成物。

【請求項 29】

ムスカリン M3 受容体の拮抗作用により改善を受け得る病態または疾病の処置のための、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

ムスカリン M3 受容体の拮抗作用により改善を受け得る病態または疾病の処置のための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 31】

病態が呼吸器系、泌尿器系または胃腸系の疾病または疾患である、請求項 30 に記載の使用。

【請求項 32】

M3 ムスカリン受容体の拮抗作用により改善を受け得る病態または疾病に罹患した対象を処置する方法であって、該対象に有効量の請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 33】

病態が呼吸器系、泌尿器系または胃腸系の疾病または疾患である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

(i) 請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物；および
(ii) 呼吸器系、泌尿器系または胃腸系の疾病または疾患の処置に有効な別の化合物を含む、同時、個別または逐次使用のための組み合わせ製剤。

【請求項 35】

(i) 請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物；および
(ii) β_2 アゴニスト、ステロイド、抗アレルギー薬、ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤および / またはロイコトリエン D4 (LT D4) アンタゴニストを含む、呼吸器系疾患の処置において同時、個別または逐次使用するための、請求項 34 に記載の組み合わせ製剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

この種の疾病の例としては、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気管支炎、気管支過敏症、喘息、咳および鼻炎などの呼吸器系疾患；尿失禁、頻尿、神経因性または不安定膀胱、膀胱痙攣および慢性膀胱炎などの泌尿器疾患；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、憩室炎および消化性潰瘍などの胃腸疾患；ならびに迷走神経誘発性の洞性徐脈などの心血管疾患がある (Chapter 7, Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists, in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, McGraw Hill, New York, 2001)。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

本発明のさらなる目的は該化合物の製造方法；有効量の該化合物を含む医薬組成物；M3 ムスカリン受容体の拮抗作用により改善され得る疾病の処置のための薬剤の製造における該化合物の使用；および M3 ムスカリン受容体の拮抗作用により改善を受け得る疾病の処置方法であって、処置を必要とする対象に本発明の化合物を投与することを含む方法を提供することである。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

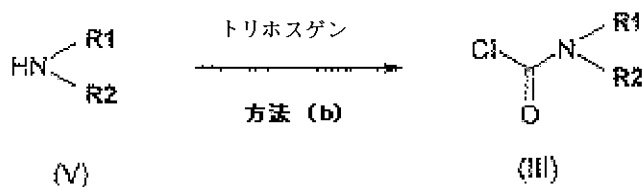
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

一般式(III)の化合物は、文献に記載されている標準法(b)に従って対応する第二級アミンから製造することができる。

【化 4】



【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0071

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0071】

3-フルオロフェニル-(3,4,5-トリフルオロベンジル)アミンはまた、3,4,5-トリフルオロベンズアルデヒドおよび3-フルオロフェニルアミンから出発し、還元的アルキル化により製造された。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0079

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0079】

本発明の化合物は経口投与に適合させるのが好ましい。この場合、この経口投与用組成物は錠剤、フィルムコート錠剤、液体吸入剤、粉末吸入剤、および吸入エアゾルの形態をとってもよく(全ての本発明の一種以上の化合物を含有する)、このような調製は当技術分野で公知の方法によりなし得る。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0080

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0080】

これらの組成物の調製に用い得る希釈剤としては、所望により着色剤または香味剤とともに、有効成分と適合する液体および固体希釈剤が含まれる。錠剤またはフィルムコート錠剤は便宜には0.1mg~500mgの間、好ましくは0.5~200mgの有効成分を含み得る。吸入組成物は1~1,000μgの間、好ましくは10~800μgの有効成分を含み得る。ヒトの治療においては、一般式(I)または(II)の化合物の用量は所望の作用および処置期間によって異なり、成人の用量は一般に、錠剤として0.5mg~300mg/日の間、また、吸入組成物として10μg~800μg/日の間である。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0088

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0088】

上記の結果から、当業者ならば、本発明の化合物が優れた抗ムスカリン活性(M3)を有し、従って、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、喘息、気管支過敏症および鼻炎などの呼吸器系疾患；尿失禁、頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣および慢性膀胱炎などの泌尿器疾患；過敏性腸症候群、痙性大腸炎、憩室炎および消化性潰瘍などの胃腸疾患；ならびに迷走神経誘発性の洞性徐脈などの心血管疾患をはじめとする、ムスカリンM3受容体が関連する疾病の処置に有用であることが容易に理解できる。例えば、本発明の化合物は、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息および鼻炎などの呼吸器系疾患；尿失禁、ニューリペニア(neuripenia)における頻尿、頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣および慢性膀胱炎などの泌尿器疾患；ならびに過敏性腸症候群、痙性大腸炎および憩室炎などの胃腸疾患の処置に有用である。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0091

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0091】

さらに、式(I)または(II)の化合物および式(I)または(II)の化合物を含む医薬組成物は呼吸器系、泌尿器系または胃腸系疾患を処置する方法において使用でき、その方法はそのような処置を必要とするヒトまたは動物対象に有効量の式(I)もしくは(II)の化合物、または式(I)もしくは(II)の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0116

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0116】

実施例30

3-(R)(ベンジルフェニルカルバモイルオキシ)-1-(4-メチルペンチ-3-エニル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン、トリフルオロアセテート

標題化合物を方法dに従って合成した。最終ステップの収量は18mg、25%であった。

MS [M-CF₃COO]⁺: 419.

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0269

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0269】

以下の実施例は本発明の医薬組成物およびそれらの製造方法を示す。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0275

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 2 7 5 】

実施例 1 8 7

医薬組成物の調製：吸入エアゾル

処方：

本発明の化合物 2 0 0 μ g脱水（無水）エチルアルコール U S P 8 , 4 0 0 μ g1 , 1 , 1 , 2 - テトラフルオロエタン（HFC-134A） 4 6 , 8 1 0 μ g

2 . 0 1 6 0 g のエチルアルコールに 0 . 0 4 8 0 g の本発明の化合物を溶解することで有効成分濃縮液を作製した。この濃縮液を適当な充填装置に加えた。この有効成分濃縮液をエアゾル容器に分注し、容器の上部空き高を窒素またはHFC-134A vapourでパージし（パージ成分は 1 p p m を超える酸素を含んではならない）、栓で密閉した。次に、この密閉容器に 1 1 . 2 3 4 4 g のHFC-134A噴射剤を加圧充填した。