

【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20年3月21日(2008.3.21)

【公表番号】特表2007-529444(P2007-529444A)

【公表日】平成19年10月25日(2007.10.25)

【年通号数】公開・登録公報2007-041

【出願番号】特願2007-503242(P2007-503242)

【国際特許分類】

C 07 D 453/02 (2006.01)

A 61 K 31/439 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 11/02 (2006.01)

A 61 P 13/02 (2006.01)

A 61 P 13/00 (2006.01)

A 61 P 13/10 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 9/06 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 453/02 C S P

A 61 K 31/439

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 11/00

A 61 P 29/00

A 61 P 11/06

A 61 P 11/02

A 61 P 13/02

A 61 P 13/00

A 61 P 13/10

A 61 P 1/04

A 61 P 9/06

A 61 K 45/00

A 61 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成20年1月30日(2008.1.30)

【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

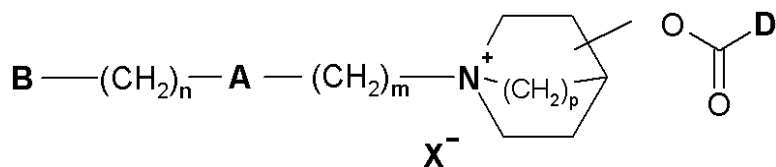
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I) :

【化 1】



(I)

〔式中、Bは、水素原子または $-R^1$ 、 $-OR^1$ 、ヒドロキシ、 $-O(CO)R^1$ 、シアノおよび1個もしくはそれ以上のヘテロ原子を有する任意に置換された非芳香族複素環(ここで、 R^1 は、水素原子、任意に置換された $C_1 \sim 8$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim 8$ アルケニルおよび任意に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群より選択される)から選択される基を表し；

nは、0～4の整数であり；

Aは、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CR^3-$ 、 $-CR^3=CH-$ 、 $-CR^3R^4-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-(CH_2)-O-$ (ここで、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素原子もしくは $C_1 \sim 8$ アルキル基を表わす)から選択される基を表し；

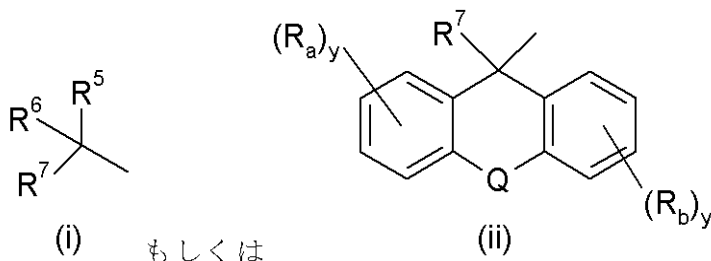
mは、0～8の整数であり；

pは、1～2の整数であり；

そして、アゾニア二環式環における置換は、不斉中心の全ての可能な立体配置を含む2、3もしくは4位にあり得；

Dは、

【化 2】



(i) もしくは

(ii)

〔式中、 R^5 は、フェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニルから選択される基を表し、その基は1個もしくはそれ以上の置換基 R_a により任意に置換され得；

R^6 は、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、ベンジルおよびフェニルエチルから選択される基を表し、その基は1個もしくはそれ以上の置換基 R_b により任意に置換され得；

R^7 は、水素原子もしくはヒドロキシ、ヒドロキシメチルおよびメチルから選択される基を表し；

Qは、単結合もしくは $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、および $-CH=CH-$ から選択される基を表し；

R_a および R_b は、独立してハロゲン原子、任意に置換された $C_1 \sim 8$ アルキル、任意に置換された $C_1 \sim 8$ アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、 $-COOR^8$ 、 $-NR^8R^9$ (式中、 R^8 および R^9 は、独立して水素原子もしくは $C_1 \sim 8$ アルキル基を表わす)から選択される基を表し；

yは0～3の整数である]

から選択される基であり；

X^- は、一価もしくは多価酸の薬学的に許容される陰イオンを表す。

ただし、 $B - (CH_2)_n - A - (CH_2)_m -$ 基は、直鎖 $C_1 \sim 4$ アルキル基ではなく、そして、式 (I) の化合物は、1 - アリルオキシカルボニルメチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチオフェン - 2 - イル - アセトキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ - [2. 2. 2]オクタン；および

1 - カルボキシメチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - アセトキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ - [2. 2. 2]オクタンから選ばれた化合物ではない]

で示される、化合物。

【請求項 2】

B が、水素原子、ヒドロキシ基、任意に置換された $C_1 \sim 8$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim 8$ アルケニル、任意に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルおよび少なくともヒドロキシ基で置換された非芳香族複素環基からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記アゾニア二環式基が、窒素原子にて、アリル、4 - メチルペント - 3 - エニル、イソプロピル、シクロプロピルメチル、イソブチル、ヘブチル、シクロヘキシルメチル、3 - シクロヘキシルプロピル、3, 7 - ジメチルオクタ - (E) - 2, 6 - ジエニル、2 - ヒドロキシエチル、3 - ヒドロキシプロピル、4 - ヒドロキシブチル、5 - ヒドロキシペンチル、6 - ヒドロキシヘキシル、2 - エトキシエチル、2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エチル、2 - (2 - メトキシエトキシ)エチル、オキシラニルメチル、2 - [1, 3]ジオキソラン - 2 - イルエチル、2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - エトキシ]エチル、3 - [1, 3]ジオキソラン - 2 - イルプロピル、2 - エトキシカルボニルエチル、3 - エトキシカルボニルプロピル、4 - エトキシカルボニルブチル、4 - アセトキシブチル、2 - シアノエチル、3 - シアノプロピル、4 - シアノブチル、6 - シアノヘキシル、4, 4, 4 - トリフルオロブチル、3 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)プロピルおよび 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)ブチルから選択される基で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記アゾニア二環式基が、窒素原子にて、アリル、4 - メチルペント - 3 - エニル、イソプロピル、シクロプロピルメチル、イソブチル、ヘブチル、2 - ヒドロキシエチル、3 - ヒドロキシプロピル、4 - ヒドロキシブチル、5 - ヒドロキシペンチル、6 - ヒドロキシヘキシル、2 - (2 - メトキシエトキシ)エチル、2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エチル、4 - エトキシカルボニルブチル、4 - アセトキシブチル、3 - シアノプロピルおよび 4 - シアノブチルから選択される基で置換される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

p が 2 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

アゾニア二環式環における置換が 3 位にあって、不斉炭素の全ての可能な立体配置を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

アゾニア二環式基の 3 位における炭素原子が R 立体配置を有する、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

アゾニア二環式基の 3 位における炭素原子が S 立体配置を有する、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

D が式 (i) の基を表し、 R^5 が、非置換フェニル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - フリルもしくは 3 - フリル基を表す、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

D が式 (i) の基を表し、 R^6 が、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - フリル、3 - フリ

ルもしくはシクロペンチル基を表す、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

D が式 (i) の基を表し、ここで基 - O - C O - C (R⁵)(R⁶)(R⁷) が、2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ、2, 2 - ジチエン - 2 - イルプロピオニルオキシ、2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ、2 - フル - 2 - イル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトキシ、2 - フル - 2 - イル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ、(2^{*}) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジフェニルプロピオニルオキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルペント - 4 - エノイルオキシ、(2 S) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシおよび (2 R) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシから選択される基を表す、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

前記基 - O - C O - C (R⁵)(R⁶)(R⁷) が、2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ、2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ、2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ、2, 2 - ジチエン - 2 - イルプロピオニルオキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ、2 - フル - 2 - イル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシおよび 2 - フル - 2 - イル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトキシから選択される基を表す、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

D が式 (i i) の基を表し、ここで基 D - C O O - が、9 - メチル - 9 H - フルオレン - 9 - カルボニルオキシ、9 - ヒドロキシ - 9 H - フルオレン - 9 - カルボニルオキシ、9 H - キサンテン - 9 - カルボニルオキシ、9 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - カルボニルオキシ、9 - ヒドロキシ - 9 H - キサンテン - 9 - カルボニルオキシ、9, 10 - ジヒドロアントラセン - 9 - カルボニルオキシおよび 10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン - 5 - カルボニルオキシから選択される基を表す、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

前記基 D - C O O - が、9 - メチル - 9 H - フルオレン - 9 - カルボニルオキシ、9 - ヒドロキシ - 9 H - フルオレン - 9 - カルボニルオキシ、9 H - キサンテン - 9 - カルボニルオキシ、9 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - カルボニルオキシおよび 9 - ヒドロキシ - 9 H - キサンテン - 9 - カルボニルオキシから選択される基を表す、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R⁵、R⁶ および R⁷ により置換された炭素が R 立体配置を有する、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R⁵、R⁶ および R⁷ により置換された炭素が S 立体配置を有する、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

(3 R) - 1 - アリル - 3 - (2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタン・プロミド

(3 R) - 3 - (2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - (4 - メチルペント - 3 - エニル) - 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, 2 - ジチエン - 2 - イルプロピオニルキシ) - 1 - アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - (4 - メチルペント - 3 - エニル) - 3 - (2, 2 - ジチエン - 2 - イルプロピオニルキシ) - 1 - アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタン・プロミド

(3 R) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - イソブ

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

(3R) - 1 - シクロプロピルメチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 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

(3R) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - イソブチル - 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

(3R) - 1 - ヘプチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・プロミド

(3R) - 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 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

(3R) - 1 - (3 - シクロヘキシルプロピル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 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

(3R) - 1 - アリル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・プロミド

(3R) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - (4 - メチルペンタ - 3 - エニル) - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・プロミド

(3R) - 1 - (3, 7 - ジメチルオクタ - (E) - 2, 6 - ジエニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 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

(3R) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 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

(3R) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 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

(3R) - 1 - (4 - ヒドロキシブチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 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

(3R) - 1 - (2 - エトキシエチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・プロミド

(3R) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エチル] - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・クロリド

(3R) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - [2 - (2 - メトキシエトキシ)エチル] - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・プロミド

(3R) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - オキシラニルメチル - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・プロミド

(3R) - 1 - (2 - [1, 3]ジオキサラン - 2 - イルエチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 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

(3R) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - {2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - エトキシ]エチル} - 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

(3R) - 1 - (3 - [1, 3]ジオキサラン - 2 - イルプロピル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 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

(3R) - 1 - (3 - エトキシカルボニルプロピル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 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) - 1 - (4 - エトキシカルボニルブチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 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) - 1 - (4 - アセトキシブチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 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) - 1 - (3 - シアノプロピル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 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) - 1 - (4 - シアノブチル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 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) - 1 - (6 - シアノヘキシル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 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 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジチエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル) - 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 - アリル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - アリル - 3 - (2 - フル - 2 - イル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - アリル - 3 - (2 - フル - 2 - イル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - アリル - 3 - (9 - メチル - 9 H - フルオレン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - アリル - 3 - (9 - ヒドロキシ - 9 H - フルオレン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 3 - (9 - ヒドロキシ - 9 H - フルオレン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - (4 - メチルペンタ - 3 - エニル) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - ヘブチル - 3 - (9 - ヒドロキシ - 9 H - フルオレン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 3 - (9 - ヒドロキシ - 9 H - フルオレン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - オキシラニルメチル - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 3 - (9 - ヒドロキシ - 9 H - フルオレン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - [2 - (2 - メトキシエトキシ)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 - (2 - [1 , 3]ジオキサラン - 2 - イルエチル) - 3 - (9 - ヒドロキシ - 9 H - フルオレン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - アリル - 3 - (9 H - キサンテン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - (4 - メチルペンタ - 3 - エニル) - 3 - (9 H - キサンテン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - アリル - 3 - (9 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - アリル - 3 - (9 - ヒドロキシ - 9 H - キサンテン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - (9 - ヒドロキシ - 9 H - キサンテン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - アリル - 3 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン - 5 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - (4 - メチルペンタ - 3 - エニル) - 3 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン - 5 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - アリル - 3 - [(2 *)] - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジフェニルプロピオニルオキシ] - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 3 - [(2 *)] - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジフェニルプロピオニルオキシ] - 1 - (4 - メチルペンタ - 3 - エニル) - 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 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルペンタ - 4 - エノイルオキシ] - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - (4 - メチルペンタ - 3 - エニル) - 3 - [2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルペンタ - 4 - エノイルオキシ] - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - アリル - 3 - [(2 S) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ] - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - (4 - メチルペンタ - 3 - エニル) - 3 - [(2 S) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ] - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - アリル - 3 - [(2 R) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ] - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 3 - [(2 S) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ] - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 3 - [(2 S) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ] - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 3 - [(2 S) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ] - 1 - (4 - ヒドロキシブチル) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 3 - [(2 S) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ] - 1 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)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 - [(2 S) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ] - 1 - (6 - ヒドロキシヘキシル) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 3 - [(2 S) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ] - 1 - (5 - ヒドロキシペンチル) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 3 - [(2 S) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ] - 1 - [3 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)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 S) - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - チエン - 2 - イルアセトキシ] - 1 - [4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)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 - (9 , 1 0 - ジヒドロアントラセン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

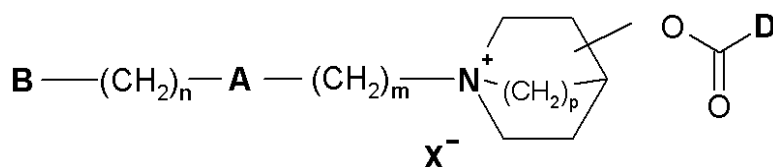
(3 R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (9 H - キサンテン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン・プロミド

(3 R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (9 - ヒドロキシ - 9 H - キサンテン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド
 (3 R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (9 - ヒドロキシ - 9 H - フルオレン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド
 (3 R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (9 - メチル - 9 H - フルオレン - 9 - カルボニルオキシ) - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン・ブロミド、
 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

式 (I)

【化 3】

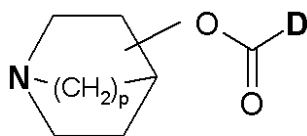


(I)

[式中、B、n、A、m、p、およびDは、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に定義される通りである]

の化合物を製造する方法であって、式 (III) :

【化 4】



(III)

(式中、p および D は上記で定義の通りである)

の化合物のアザ二環式環の窒素原子を、式 (II) :

【化 5】



(II)

(式中、B、n、A および m は、上記で定義の通りであり、W は脱離基を表す)

のアルキル化剤と四級化させることを含む、方法。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物を、薬学的に許容される担体もしくは希釈剤と混合して含む、医薬組成物。

【請求項 20】

ヒトもしくは動物体の処置の方法における治療的使用のための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

呼吸器、泌尿器もしくは胃腸疾患または障害の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 19 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 22】

呼吸器、泌尿器もしくは胃腸疾患または障害を処置する方法であって、処置を必要とするヒト患者または動物に、有効で、非毒性量の請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化

合物または請求項 19 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 23】

同時、個別もしくは連続使用のための、

(i) 請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物；および

(ii) 呼吸器、泌尿器もしくは胃腸疾患または障害の処置に有効なもう一つの化合物を含む、組合せ製品。

【請求項 24】

呼吸器疾患の処置において、同時、個別もしくは連続使用のための、

(i) 請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物；ならびに

(ii) β_2 -アゴニスト、ステロイド、抗アレルギー剤、ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤および/もしくはロイコトリエン D₄ (LT D₄) アントゴニストを含む、請求項 23 に記載の組合せ製品。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

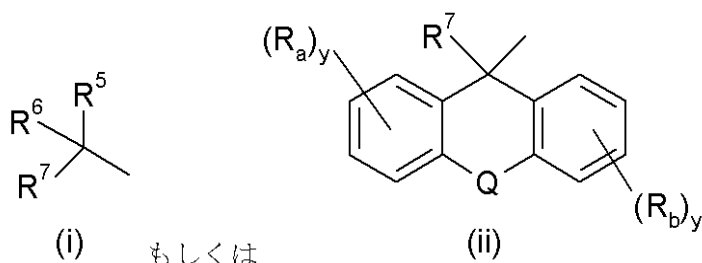
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

D は、

【化 9】



〔式中、R⁵ は、フェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニルから選択される基を表し、その基は、1個もしくはそれ以上の置換基 R_a により任意に置換され得；

R⁶ は、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルケニル、C₁ ~ C₈ -アルキル、C₂ ~ C₈ -アルケニル、C₂ ~ C₈ -アルキニル、ベンジルおよびフェニルエチルから選択される基を表し、その基は、1個もしくはそれ以上の置換基 R_b により任意に置換され得；

R⁷ は、水素原子もしくはヒドロキシ、ヒドロキシメチルおよびメチルから選択される基を表し；

Q は、単結合もしくは -CH₂-、-CH₂CH₂-、-O-、-O-CH₂-、-S-、-S-CH₂-、および -CH=CH- から選択される基を表し；

R_a および R_b は、独立して、ハロゲン原子、任意に置換された C₁ ~ C₈ アルキル、任意に置換された C₁ ~ C₈ アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、-COOR⁸、-NR⁸R⁹ (式中、R⁸ および R⁹ は、独立して、水素原子もしくは C₁ ~ C₈ アルキル基を表す) から選択される基を表す。

y は 0 ~ 3 の整数である

から選択される基であり；

X⁻ は、一価もしくは多価酸の薬学的に許容される陰イオンを表す。

ただし、B-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m-基は、直鎖 C₁ ~ C₄ アルキル基ではなく、そして式 (I) の化合物は、1-アリルオキシカルボニルメチル-3-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチオフェン-2-イル-アセトキシ)-1-アゾニア-ビスクロ-[2,2-2]オクタン；および

1 - カルボキシメチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - アセトキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ - [2 . 2 . 2] オクタンから選ばれた化合物ではない。
。 } }

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

本発明の化合物が1個もしくはそれ以上のキラル中心を含有する場合には、キラル中心の全ての立体配置は本発明の範囲内に包含され、特に複数の立体配置に起因する鏡像異性体およびジアステレオマーは本発明の範囲内である。本発明の化合物中に存在し得るキラル中心の例は、アゾニア二環式環の四級窒素原子、基 D - C O O - が付着されるアゾニア二環式環中の炭素原子、および基 D がエステル基に連結されるところの炭素原子であるが、これらに限定されない。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0059

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0059】

(f) 法

中間体 I - 6

2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジフェニルプロピオン酸 (3 R) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イルエステルの製造

塩化ベンジルマグネシウム 0 . 0 0 3 8 6 m o l (T H F 中 2 M 溶液の 1 . 9 3 m l) を、T H F 8 m l 中に溶解した 2 - オキソ - 2 - フェニル酢酸 (3 R) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イルエステル 1 g (0 . 0 0 3 8 5 m o l) の溶液に、- 7 0 で N₂ 雰囲気下に加えた。混合液をこの温度で 1 0 分間攪拌し、次いで室温に温め、T H F 4 m l 以上で希釈した。1 時間後に、反応混合液を 1 0 % K₂ C O₃ 溶液で処理して、酢酸エチルで二回抽出した。有機層を合わせ、N a₂ S O₄ で乾燥させた。溶媒の除去後、得られた油を 2 N H C l とジエチルエーテル間に分配させた。水相を K₂ C O₃ で塩基性にし、C H C l₃ で抽出した。有機溶液を水で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発して、油 1 . 2 g を与えた。

この反応工程を 2 - オキソ - 2 - フェニル酢酸 (3 R) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イルエステル 2 g (0 . 0 0 7 7 m o l) および塩化ベンジルマグネシウム 0 . 0 0 7 7 m o l (T H F 中 2 M 溶液の 3 . 8 5 m l) から出発して再び作製し、最終的に油 2 . 9 1 g を得た。

生成物の全量 (4 . 1 1 g) を C H C l₃ / M e O H / N H₄ O H 9 9 : 1 : 0 . 1 9 5 : 5 : 0 . 5 で溶離するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製した。適する画分を合わせ、ジアステレオマー I - 6 a および I - 6 b の固体混合物として純粋な生成物 1 . 8 6 g を得、それらをジエチルエーテル / ジイソプロピルエーテルを用いる解離により分離した。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0060】

中間体 I - 6 a

(2^{*}) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジフェニルプロピオン酸(3 R) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イルエステル(ジアステレオマー 1、得られた第一のジアステレオマー)の製造

ジアステレオマー(I - 6)の混合物 1.86 g をジエチルエーテル / ジイソプロピルエーテルの混合溶液で処理し、ろ過して、純粋なジアステレオマーとして確認された固体を得た。収量は 0.87 g (単一の異性体に基づき 42.6%)であった。

融点 : 132

MS [M + 1]⁺ : 352

¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm : 1.30 - 1.60 (m, 2 H), 1.60 - 1.90 (m, 2 H), 2.05 (m, 1 H), 2.20 - 2.35 (m, 1 H), 2.50 - 2.90 (m, 4 H), 3.0 - 3.15 (m, 1 H), 3.25 and 3.60 (dd, 2 H), 3.70 (br.s., 1 H, OH), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 7.15 - 7.45 (m, 8 H), 7.65 - 7.75 (m, 2 H)。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0126

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0126】

(3 R) - 3 - [(2^{*}) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジフェニルプロピオニルオキシ] - 1 - (4 - メチルペント - 3 - エニル) - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン(ジアステレオマー 1)・プロミド (ジアステレオマー 1)

表題化合物を、f および a 法に従って中間体 I - 6 a から合成した。最終工程の収量は 280 mg、77.7%であった。

融点 : 224

MS [M - Br]⁺ : 434

¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) ppm: 1.61 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.63 - 1.75 (m, 2 H), 1.75 - 2.00 (m, 2 H), 2.21 (m, 1 H), 2.28 (m, 2 H), 2.99 - 3.20 (m, 4 H), 3.20 - 3.50 (m, 5 H), 3.77 (m, 1 H), 4.97 (m, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 6.14 (s, 1 H, OH), 7.14 (m, 5 H), 7.23 - 7.39 (m, 3 H), 7.54 (m, 2 H)。

(^{*}) 立体配置は未特定。