

【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22年7月29日 (2010.7.29)

【公表番号】特表2009-539882(P2009-539882A)

【公表日】平成21年11月19日 (2009.11.19)

【年通号数】公開・登録公報2009-046

【出願番号】特願2009-514564(P2009-514564)

【国際特許分類】

C 07 D 241/30 (2006.01)

A 61 K 31/4965 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 11/02 (2006.01)

A 61 P 15/02 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

A 61 P 1/14 (2006.01)

A 61 P 17/16 (2006.01)

A 61 P 1/02 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 27/16 (2006.01)

A 61 P 1/10 (2006.01)

【F I】

C 07 D 241/30 C S P

A 61 K 31/4965

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 11/00

A 61 P 11/02

A 61 P 15/02

A 61 P 27/02

A 61 P 1/14

A 61 P 17/16

A 61 P 1/02

A 61 P 11/06

A 61 P 27/16

A 61 P 1/10

【手続補正書】

【提出日】平成22年6月8日 (2010.6.8)

【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

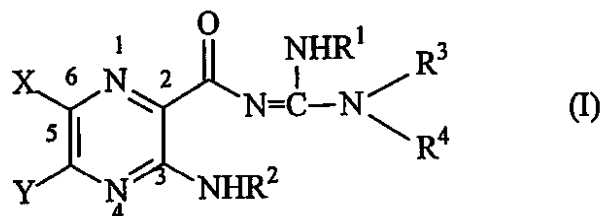
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】



[式中、

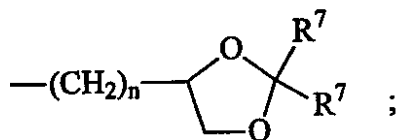
X は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、非置換もしくは置換フェニル、低級アルキル - チオ、フェニル - 低級アルキル - チオ、低級アルキル - スルホニル、またはフェニル - 低級アルキル - スルホニルであり；

Y は、水素、ヒドロキシル、メルカプト、低級アルコキシ、低級アルキル - チオ、ハロゲン、低級アルキル、非置換もしくは置換単核アリール、または $-N(R^2)_2$ であり；

R^1 は水素または低級アルキルであり；

それぞれの R^2 は、独立に、 $-R^7$ 、 $-(CH_2)_m - OR^8$ 、 $-(CH_2)_m - NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n - CH_2OR^8$ 、 $-(CH_2CH_2O)_m - R^8$ 、 $-(CH_2CH_2O)_m - CH_2CH_2NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - C(=O)NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - Z_g - R^7$ 、 $-(CH_2)_m - NR^{10} - CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n - CH_2OR^8$ 、 $-(CH_2)_n - CO_2R^7$ 、または

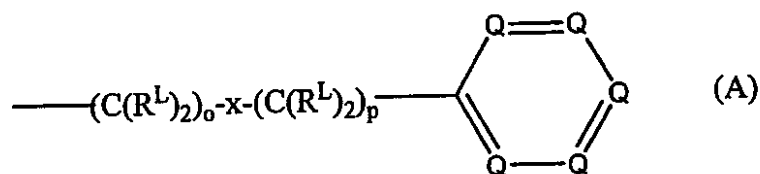
【化 2】



であり；

R^3 および R^4 はそれぞれ、独立に、水素、式 (A) によって表される基、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、フェニル - 低級アルキル、(ハロフェニル) - 低級アルキル、低級 - (アルキルフェニルアルキル)、低級(アルコキシフェニル) - 低級アルキル、ナフチル - 低級アルキル、またはピリジル - 低級アルキルであるが、但し、 R^3 および R^4 の少なくとも 1 つは、式 (A)：

【化 3】

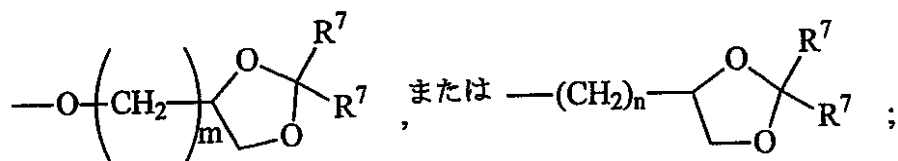


によって表される基であることを条件とし；

ここで、

それぞれの R^L は、独立に、 $-R^7$ 、 $-(CH_2)_n - OR^8$ 、 $-O - (CH_2)_m - OR^8$ 、 $-(CH_2)_n - NR^7R^{10}$ 、 $-O - (CH_2)_m - NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n - CH_2OR^8$ 、 $-O - (CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n - CH_2OR^8$ 、 $-(CH_2CH_2O)_m - R^8$ 、 $-O - (CH_2CH_2O)_m - R^8$ 、 $-(CH_2CH_2O)_m - CH_2CH_2NR^7R^{10}$ 、 $-O - (CH_2CH_2O)_m - CH_2CH_2NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - C(=O)NR^7R^{10}$ 、 $-O - (CH_2)_m - C(=O)NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - (Z)_g - R^7$ 、

- O - (CH₂)_m - (Z)_g - R⁷、- (CH₂)_n - NR¹⁰ - CH₂ (CHOR⁸) (CHOR⁸)_n - CH₂ OR⁸、- O - (CH₂)_m - NR¹⁰ - CH₂ (CHOR⁸) (CHOR⁸)_n - CH₂ OR⁸、- (CH₂)_n - CO₂ R⁷、- O - (CH₂)_m - CO₂ R⁷、- OSO₃ H、- O - グルクロニド、- O - グルコース、
【化 4】



であり；

それぞれの o は、独立に、0 から 10 の整数であり；

それぞれの p は、0 から 10 の整数であり；

但し、それぞれの隣接する鎖における o と p の合計は 1 から 10 であることを条件とし

；

それぞれの x は、独立に、O、NR¹⁰、C(=O)、CHOH、C(=N - R¹⁰)

、CHNR⁷R¹⁰ であるか、または単結合を表し；

それぞれの R⁵ は、独立に、

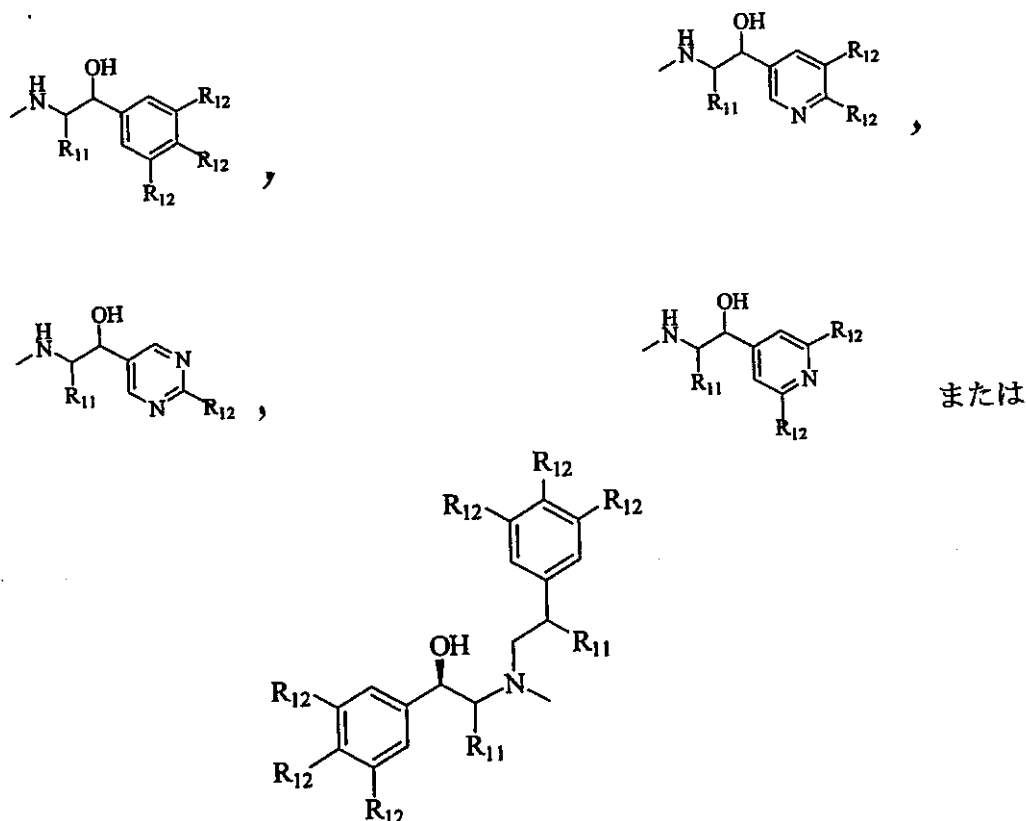
リンク - (CH₂)_n - CR¹¹R¹¹ - CAP、リンク - (CH₂)_n (CHOR⁸) (CHOR⁸)_n - CR¹¹R¹¹ - CAP、リンク - (CH₂CH₂O)_m - CH₂ - CR¹¹R¹¹ - CAP、リンク - (CH₂CH₂O)_m - CH₂CH₂ - CR¹¹R¹¹ - CAP、リンク - (CH₂)_n - (Z)_g - CR¹¹R¹¹ - CAP、リンク - (CH₂)_n (Z)_g - (CH₂)_m - CR¹¹R¹¹ - CAP、リンク - (CH₂)_n - NR¹³ - CH₂ (CHOR⁸) (CHOR⁸)_n - CR¹¹R¹¹ - CAP、リンク - (CH₂)_n - (CHOR⁸)_mCH₂ - NR¹³ - (Z)_g - CR¹¹R¹¹ - CAP、リンク - (CH₂)_nNR¹³ - (CH₂)_m(CHOR⁸)_nCH₂NR¹³ - (Z)_g - CR¹¹R¹¹ - CAP、リンク - (CH₂)_m - (Z)_g - (CH₂)_m - CR¹¹R¹¹ - CAP、リンク - NH - C(=O) - NH - (CH₂)_m - CR¹¹R¹¹ - CAP、リンク - (CH₂)_m - C(=O)NR¹³ - (CH₂)_m - CR¹¹R¹¹ - CAP、リンク - (CH₂)_n - (Z)_g - (CH₂)_m - (Z)_g - CR¹¹R¹¹ - CAP、リンク - Z_g - (CH₂)_m - Het - (CH₂)_m - CR¹¹R¹¹ - CAP であり；

それぞれのリンクは、独立に、

- O -、- (CH₂)_n -、- O(CH₂)_m -、- NR¹³ - C(=O) - NR¹³ -、- NR¹³ - C(=O) - (CH₂)_m -、- C(=O)NR¹³ - (CH₂)_m -、- (CH₂)_n - Z_g - (CH₂)_n -、- S -、- SO -、- SO₂ -、- SO₂NR⁷ -、- SO₂NR¹⁰ -、または - Het - であり；

それぞれの CAP は、独立に、

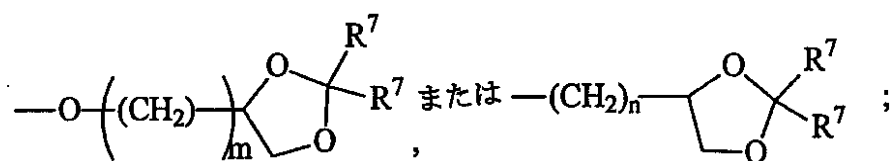
【化 5】



であり；

それぞれの R^6 は、独立に、 $-R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-(CH_2)_m-OR^8$ 、 $-O-(CH_2)_m-OR^8$ 、 $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$ 、 $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$ 、 $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$ 、 $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$ 、 $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$ 、 $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$ 、 $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$ 、 $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$ 、 $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2R^7$ 、 $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-O$ -グルクロニド、 $-O$ -グルコース、

【化 6】



であり；

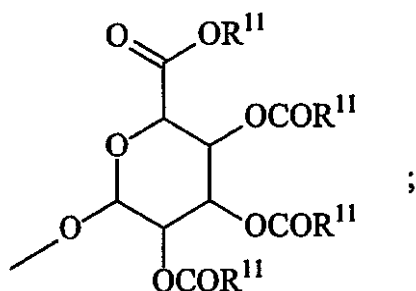
ここで、2つの R^6 が $-OR^{11}$ であり、フェニル環上で互いに隣接して位置する場合、2つの R^6 のアルキル部分は、共に結合してメチレンジオキシ基を形成してもよく；但し、少なくとも2つの $-CH_2OR^8$ が互いに隣接して位置する場合、 R^8 基は、連結して環状一置換または二置換の1,3-ジオキサンまたは1,3-ジオキソランを形成してもよいことを条件とし；

それぞれの R^7 は、独立に、水素、低級アルキル、フェニル、または置換フェニルであ

り；

それぞれの R^8 は、独立に、水素、低級アルキル、 $-C(=O)-R^{11}$ 、グルクロニド、2-テトラヒドロピラニル、または

【化7】



であり；

それぞれの R^9 は、独立に、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CON(R^{13})_2$ 、 $-SO_2CH_2R^{13}$ 、または $-C(=O)R^{13}$ であり；

それぞれの R^{10} は、独立に、 $-H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^9$ 、 $-C(=O)R^7$ 、または $-(CH_2)_m-(CHOH)_n-CH_2OH$ であり；

それぞれの Z は、独立に、 $CHOH$ 、 $C(=O)$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $CHNR^{13}R^{13}$ 、 $C=NR^{13}$ 、または NR^{13} であり；

それぞれの R^{11} は、独立に、水素、低級アルキル、フェニル低級アルキルまたは置換フェニル低級アルキルであり；

それぞれの R^{12} は、独立に、 $-(CH_2)_n-SO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2R^{13}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^{13}R^{13}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^{13}$ 、 $-(CH_2)_n-(CHOH)_n-CH_2OH$ 、 $-NH-(CH_2)_n-SO_2CH_3$ 、 $NH-(CH_2)_n-(C=O)R^{11}$ 、 $-NH-C(=O)-NH-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{13}R^{13}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NH-(CH_2)_n-R^{10}$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-SO_2NHR^{11}$ 、 $-NHR^{13}$ 、 $-NH-C(=O)-NR^{13}R^{13}$ 、 $-NH-(CH_2)_n-SO_2CH_3$ 、 $-NH-(CH_2)_n-C(=O)R^{11}$ 、 $-NH-C(=O)-NH-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-NR^{13}R^{13}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-(CH_2)_n-NHR^{13}$ 、 $-NH-C(=O)-NR^{13}R^{13}$ 、または $-NH-(CH_2)_n-C(=O)-R^{13}$ であり；

それぞれの R^{13} は、独立に、水素、低級アルキル、フェニル、置換フェニル、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^7$ 、 $-C(=O)NR^7SO_2CH_3$ 、 $-C(=O)NR^7-CO_2R^7$ 、 $-C(=O)NR^7-C(=O)NR^7R^7$ 、 $-C(=O)NR^7-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NR^7-(CH_2)_m-(CHOH)_n-CH_2OH$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-(CH_2)_m-(CHOH)_n-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$ 、

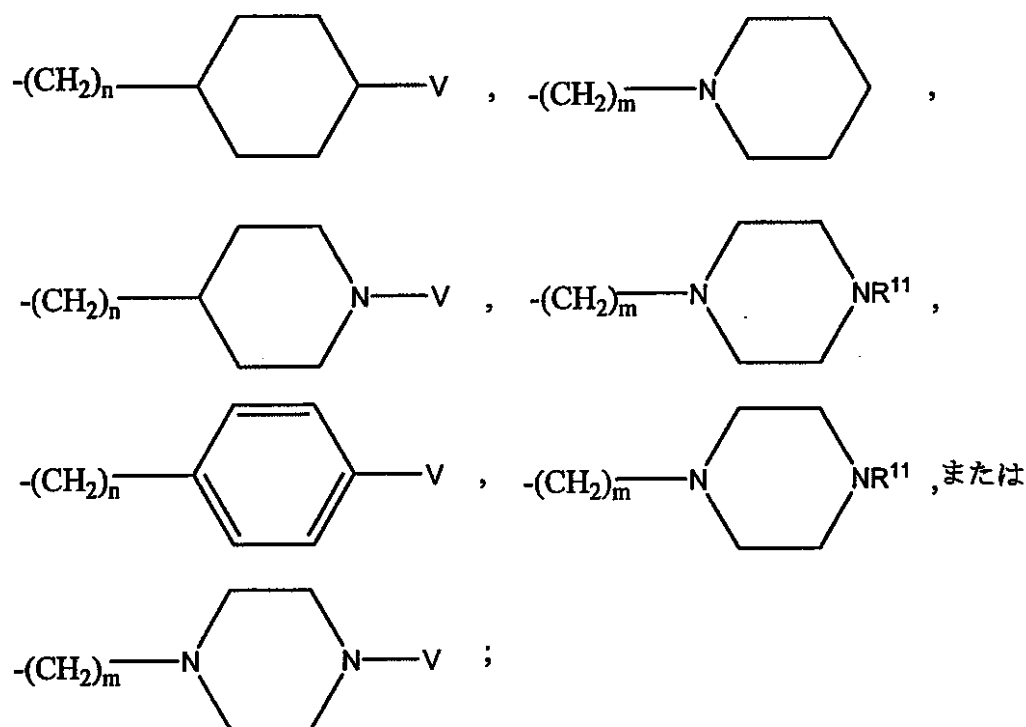
+

$-(CH_2)_m-NR^7R^7R^7$ 、 $-(CH_2)_m-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^7$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}R^{10}$ 、

+

$-(CH_2)_m-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^7R^7$ 、

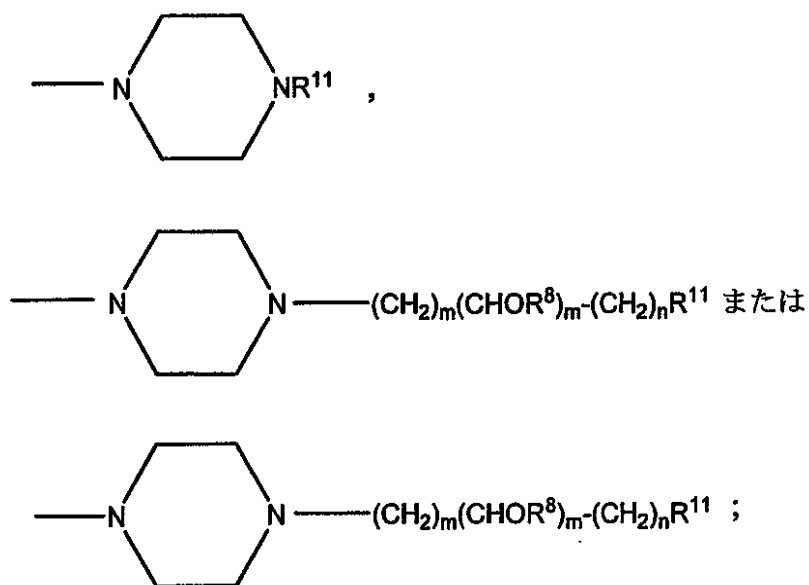
【化 8】



であり ;

但し、 $NR^{13}R^{13}$ は、それ自体で連結して、以下 :

【化 9】



の 1 つによって表される基を形成し得ることを条件とし ;

それぞれの Het は、独立に、 $-NR^{13}$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2NR^{13}-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-NR^{13}CO-$ 、または $-CONR^{13}-$ であり ;

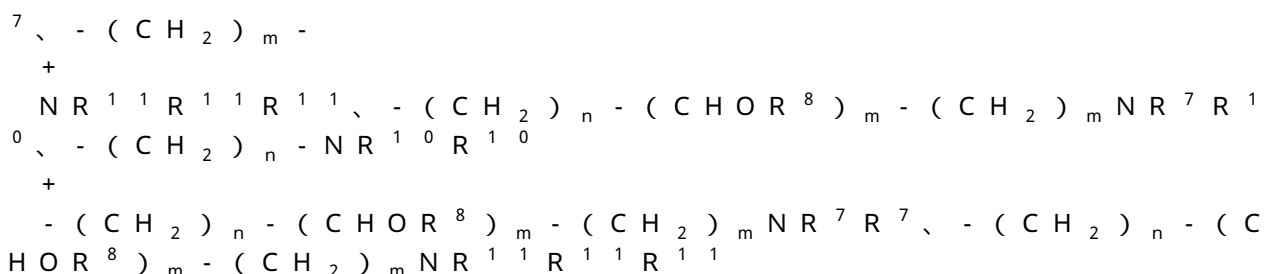
それぞれの g は、独立に、1 から 6 の整数であり ;

それぞれの m は、独立に、1 から 7 の整数であり ;

それぞれの n は、独立に、0 から 7 の整数であり ;

それぞれの Q は、独立に、 $C-R^5$ 、 $C-R^6$ 、または窒素原子であり、ここで、少なくとも 1 つの Q は $C-R^5$ であり、環において最大 3 つの Q は窒素原子であり ;

それぞれの V は、独立に、 $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^7R$



であり；

但し、Vが窒素原子に直接結合している場合、Vはまた、独立に、 R^7 、 R^{10} 、または $(\text{R}^{11})_2$ であり得ることを条件とし；

ここで、2つの $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 基が互いに関して1, 2-または1, 3-に位置する場合、 R^8 基は、連結して、環状一置換または二置換の1, 3-ジオキサンまたは1, 3-ジオキソランを形成してもよい]

によって表される化合物、または医薬的に許容されるそれらの塩、およびそれらの全てのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、多形および擬似多形。

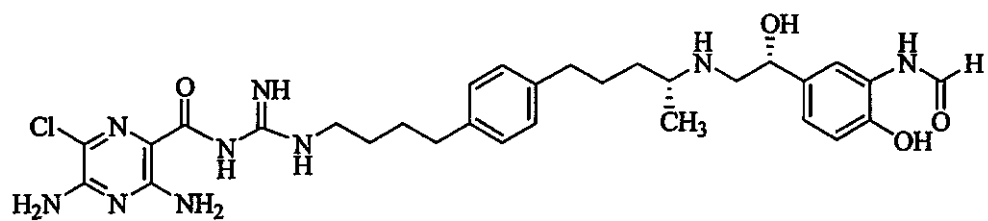
【請求項2】

Yが $-\text{NH}_2$ であり、 R^2 が水素であり、 R^1 が水素であり、Xが塩素であり、 R^3 が水素であり、それぞれの R^4 が水素であり、oが4であり、pが0であり、xが単結合を表し、それぞれの R^6 が水素である、請求項1に記載の化合物。

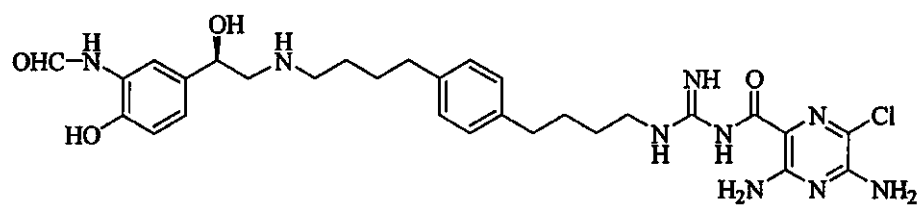
【請求項3】

以下の式：

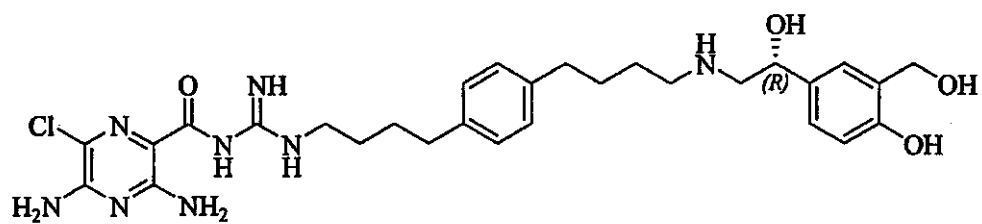
【化 10】



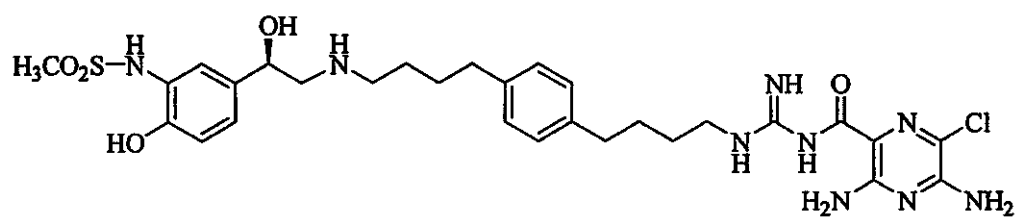
,



,

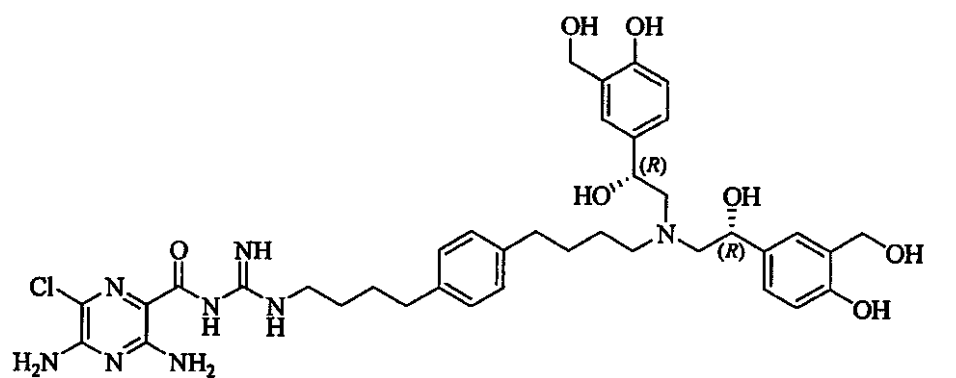


,

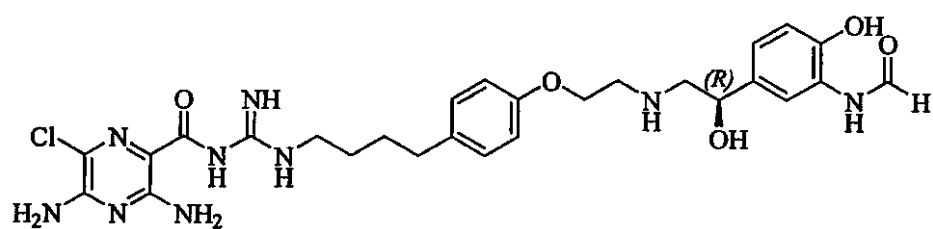


,

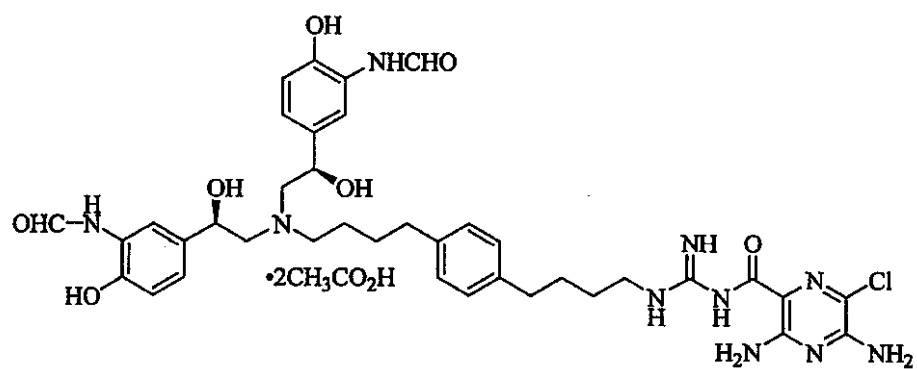
【化 1 1】



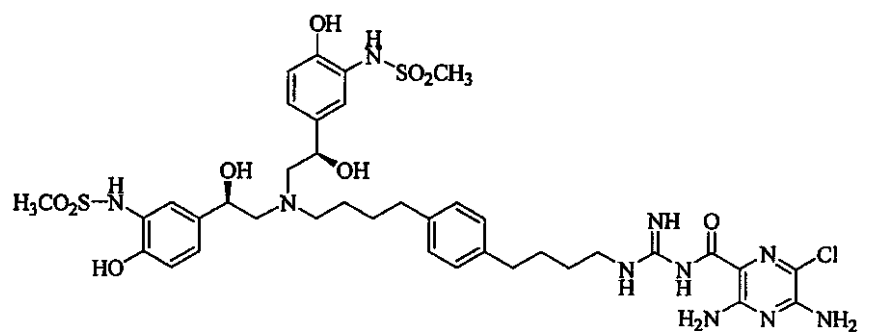
,



,

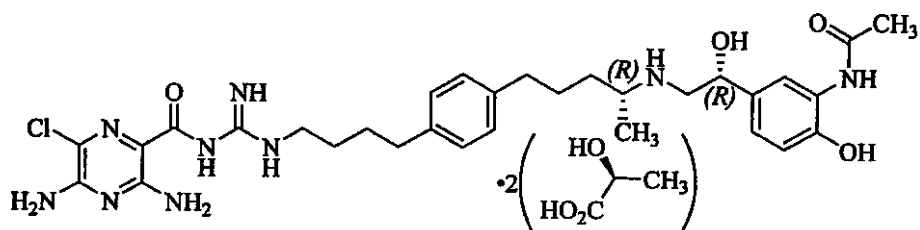
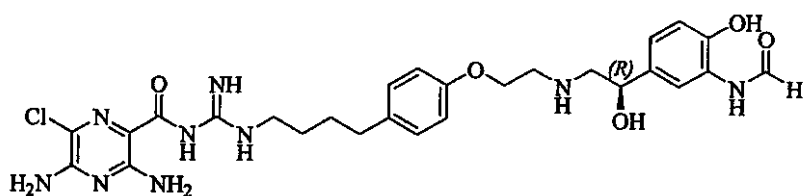
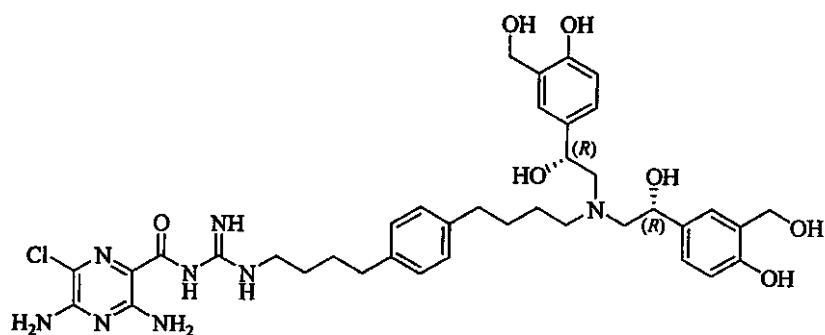
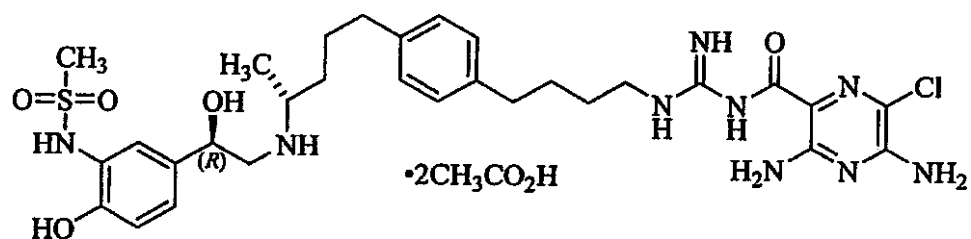


,

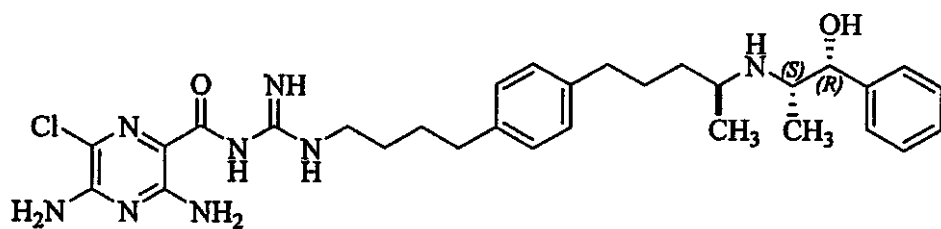
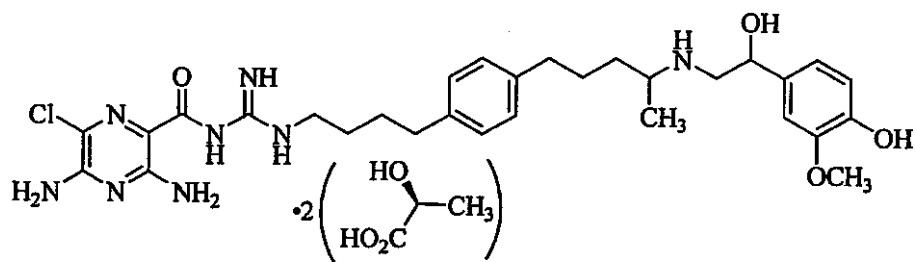
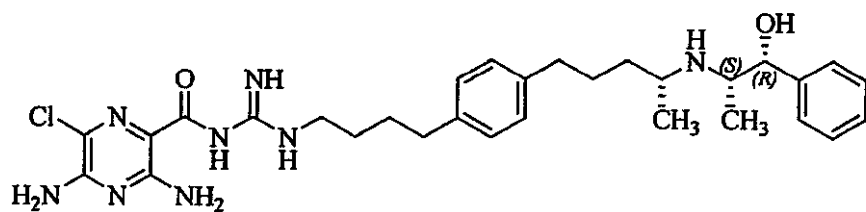
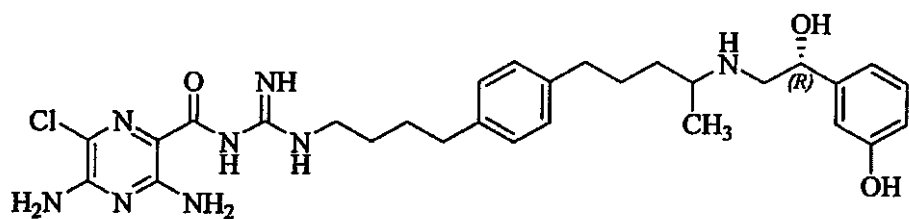
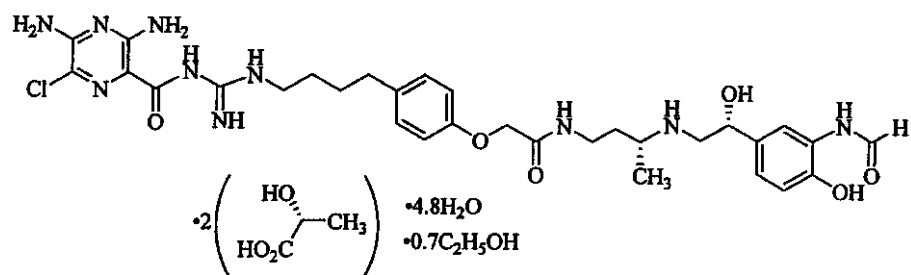


,

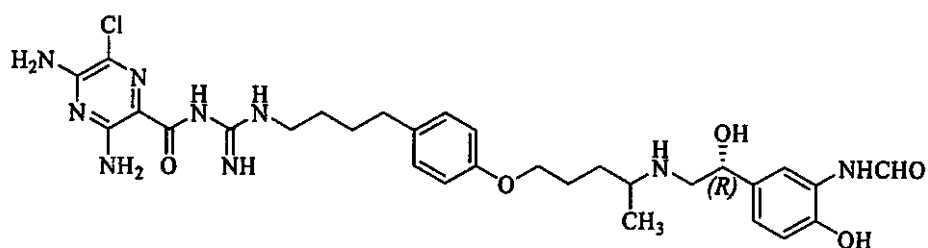
【化 1 2】



【化 1 3】



、及び



によって表される化合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物；および

P 2 Y 2 アゴニスト、気管支拡張剤、コリン作動性気管支拡張剤、イオン性オスモライト、塩化ナトリウム、有機オスモライト、マンニトール及びアデノシンアゴニストからなる群から選択される薬剤

を含む組成物。

【請求項 5】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物の有効量を含む、以下の用途の少なくとも 1 つのための医薬組成物であって、前記用途が以下からなる群から選択される医薬組成物：

前記化合物を対象の粘膜表面に投与する段階を含む、粘膜表面の水分補給を促進する用途；

前記化合物を、それを必要とする対象の粘膜表面に局所投与する段階を含む、粘膜防御を回復させる用途；

前記化合物をナトリウムチャンネルに接触させる段階を含む、ナトリウムチャンネルを遮断する用途；

前記化合物をベータ受容体に接触させる段階を含む、ベータ受容体を活性化する用途；

前記化合物をナトリウムチャンネルおよびベータ受容体に接触させる段階を含む、ナトリウムチャンネルを遮断し、同時にベータ受容体を活性化する用途；

前記化合物を、それを必要とする対象に投与する段階を含む、慢性気管支炎、嚢胞性線維症、副鼻腔炎、シェーグレン病、遠位腸閉塞症候群、乾燥皮膚、食道炎、喘息、原発性纖毛運動不全、中耳炎、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、肺炎、慢性憩室炎、及び鼻副鼻腔炎からなる群から選択されるものの少なくとも 1 つを治療する用途；

前記化合物を、それを必要とする対象の腔道に投与する段階を含む、腔乾燥を治療する用途；

前記化合物を、それを必要とする対象の目に投与する段階を含む、ドライアイを治療する用途；

前記化合物を、対象の目に投与する段階を含む、眼球水分補給を促進する用途；

前記化合物を、対象の目に投与する段階を含む、角膜水分補給を促進する用途；

前記化合物を、対象の粘膜表面に投与する段階を含む、粘膜表面における粘液クリアランスを促進する用途；

前記化合物を、それを必要とする対象の口腔に投与する段階を含む、口内乾燥（口内乾燥症）を治療する用途；

前記化合物を、それを必要とする対象の鼻腔経路に投与する段階を含む、鼻脱水症を治療する用途であって、前記鼻脱水症が、乾燥酸素を前記対象に与えることによって引き起こされてもよい、用途；

前記化合物を、人口呼吸装置に接する対象に投与する段階を含む、人口呼吸装置に誘発される肺炎を予防する用途；

前記化合物を、それを必要とする対象に投与する段階を含む、診断目的で痰を誘発させる用途；及び

前記化合物を、それを必要とする対象に投与する段階を含む、便秘を治療する用途であって、前記化合物が経口または坐薬もしくは浣腸によって投与されてもよい、用途。