

【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29年8月17日 (2017.8.17)

【公表番号】特表2016-526563(P2016-526563A)

【公表日】平成28年9月5日 (2016.9.5)

【年通号数】公開・登録公報2016-053

【出願番号】特願2016-524740(P2016-524740)

【国際特許分類】

C 0 7 D 241/30 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4965 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/14 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 241/30 C S P

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/12

A 6 1 K 31/4965

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 11/14

A 6 1 K 45/00

【手続補正書】

【提出日】平成29年7月3日 (2017.7.3)

【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

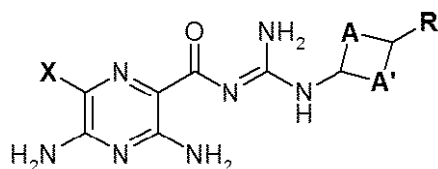
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその互変異性体もしくは薬理学的に許容される酸付加塩。

【化 1】



(I)

(式中、

A および A' は、互いに独立して、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、

R は、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5(+)\text{Z}_1^{(-)}$ 、および $-\text{OR}^{13}$ から選択され、

X は、ハロゲンを表し、

$\text{Z}_1^{(-)}$ は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオンを表し、

$\text{Z}_2^{(-)}$ は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオンを表し、

$\text{Z}_3^{(-)}$ は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオンを表し、

$\text{Z}_4^{(-)}$ は、ハロゲンアニオンまたは有機酸アニオンを表し、

R^1 および R^2 は、互いに独立して、

H、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NH}$ 、 $-\text{CN}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2^+\text{Z}_2^-$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ -アルキル、 $-\text{C}_{2-4}$ -アルキル- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ -アルキル-フェニル- R^{12} 、 $-\text{C}_{1-3}$ -アルキル- COOH 、 $-\text{C}_{1-4}$ -アルキル- $\text{CO}-\text{Y}^2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CO}$ -フェニル- $\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}$ -アルキル- NR^6R^7 、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}$ -アルキル- $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+\text{Z}_3^-$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル- Y^1-R^9 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル- R^8 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{3-7}$ -シクロアルキル、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -アルキル、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -アルキル-フェニルおよび $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$

から選択され、

R^6 は、 $-\text{C}_{1-3}$ -アルキル、H、 $-\text{C}_{1-4}$ -アルキル- OH 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -アルキル、および $-\text{CH}_2\text{COOH}$ から選択され、

R^7 は、 $-\text{C}_{1-3}$ -アルキル、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -アルキル、 $-\text{C}_{1-4}$ -アルキル- OH 、H、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -アルキル、および $-\text{CH}_2\text{COOH}$ から選択され、

R^8 は、H または フェニルを表し、

R^9 は、H、 $-\text{C}_{1-3}$ -アルキル、 OH 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、および $=\text{O}$ から選択され、

R^{10} は、 C_{1-3} -アルキルまたは置換されていてもよい N 含有非芳香族複素環であり、

R^{11} は、H、 C_{1-3} -アルキル、 $=\text{O}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+\text{Z}_4^-$ から選択され、

R^{12} は、H、ハロゲン、 $-\text{COOH}$ 、 C_{1-4} -アルキル基の 2、3、または 4 位において $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})_2$ または $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})_3^+\text{Z}_4^-$ で置換されていてもよい $-\text{PO}(\text{OC}_{1-4}\text{-アルキル})\text{OH}$ 、および $-\text{PO}(\text{OC}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ から選択され、

R^{13} は、H または C_{1-4} -アルキルから選択され、

Y^1 は、置換されていてもよい 5 ~ 8 員の N 含有非芳香族複素環、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})-\text{C}_{2-4}$ -アルキル- $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})_2$ 、および $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})-\text{C}_{2-4}$ -アルキル- $\text{N}^+(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})_3\text{Z}_1^{(-)}$ から選択され、

Y^2 は、置換されていてもよい 5 ~ 8 員の N 含有非芳香族複素環であり、

または R^1 および R^2 は、それらが付着している窒素原子と一緒に、ピペラジノ、モルホリノ、ピペリジノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ-1-オキシド、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド、ジアゼパン、およびピロリジノからなる群から選択される、少なくとも 1 個の N を含有して おり且つ 1 個または複数のヘテロ原子を含有してもよい、置換されていてもよい 4 ~ 7 員の複素環であり、前記窒素原子は、フェニル、 C_{1-3} -アルキルスルホニル、 C_{1-3} -アルキル、および $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}$ -アルキルの中から選択される基で置換されていてもよく、

R^3 、 R^4 、 R^5 は、互いに独立して、 $-C_{1-3}$ -アルキルを表す)

【請求項2】

AおよびA'が、いずれも $-CH_2-CH_2-$ であり、
 Rが、 $-NR^1R^2$ または $-NR^3R^4R^5(+)^X(-)^$ を表し、
 Xが、ハロゲンを表し、
 R^1 および R^2 が、互いに独立して、
 H、 $-C(NH_2)NH$ 、 $-CN(CH_3)_2N(CH_3)_2^+Z_2^-$ 、 $-C_{1-3}$ -アルキル、 $-C_{2-4}$ -アルキル- $N(CH_3)_2$ 、 $-C_{1-3}$ -アルキル-フェニル- R^{12} 、 $-C_{1-3}$ -アルキル- $COOH$ 、 $-C_{1-4}$ -アルキル- $CO-Y^2-R^{11}$ 、 $-CO$ -フェニル- $CO-O-C_{1-4}-R^{13}-CO-C_{1-4}$ -アルキル、 $-CO-C_{1-3}$ -アルキル- NR^6R^7 、 $-CO-C_{1-3}$ -アルキル- $N(CH_3)_3^+Z_3^-$ 、 $-CO-C_{1-4}$ -アルキル- Y^1-R^9 、 $-CO-O-C_{1-4}$ -アルキル- R^8 、 $-CO-NH-C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $-CO-NH-C_{1-4}$ -アルキル、 $-CH_2-CO-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $-CH_2-CO-O-C_{1-3}$ -アルキル-フェニル、 $-SO_2-R^{10}$
 から選択され、

R^6 が、 $-C_{1-3}$ -アルキル、H、 $-C_{1-4}$ -アルキル- OH 、 $-CH_2-CO-O-C_{1-3}$ -アルキル、および $-CH_2COOH$ から選択され、

R^7 が、 $-C_{1-3}$ -アルキル、 $-CO-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $-C_{1-4}$ -アルキル- OH 、H、 $-CH_2-CO-O-C_{1-3}$ -アルキル、および $-CH_2COOH$ から選択され、

R^8 が、Hまたはフェニルから選択され、

R^9 が、H、 $-C_{1-3}$ -アルキル、 $-OH$ 、 $-NR^6R^7$ 、および $=O$ から選択され、

R^{10} が、 C_{1-3} -アルキルまたは置換されていてもよいN含有非芳香族複素環を表し、

R^{11} が、H、 $-C_{1-3}$ -アルキル、 $=O$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、および $-N(CH_3)_3^+X^-$ から選択され、

R^{12} が、Hまたはハロゲンを表し、

R^{13} が、Hまたは $-C_{1-4}$ -アルキルを表し、

Y^1 が、置換されていてもよい5～8員のN含有非芳香族複素環であり、

Y^2 が、置換されていてもよい5～8員のN含有非芳香族複素環であり、

または R^1 および R^2 が、それらが付着している窒素原子と一緒に、少なくとも1個のN原子を含有する置換されていてもよい4～7員の複素環であり、

R^3 、 R^4 、 R^5 が、互いに独立して、 $-C_{1-3}$ -アルキルから選択される、

請求項1に記載の式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項3】

Rが、 $-NR^1R^2$ を表す、

請求項1または2に記載の式(I)の化合物またはその互変異性体もしくは薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項4】

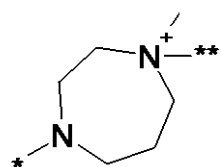
R^1 および R^2 が、互いに独立して、H、 $-C_{1-4}$ -アルキル- $CO-Y^2-R^{11}$ 、または $-CO-C_{1-4}$ -アルキル- Y^1-R^9 であり、

R^9 が、H、 $-C_{1-3}$ -アルキル、 $-OH$ 、 $-NR^6R^7$ 、および $=O$ から選択され、

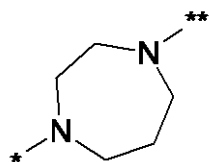
R^{11} が、H、 $-C_{1-3}$ -アルキル、 $=O$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、および $-N(CH_3)_3^+X^-$ から選択され、

Y^1 が、式(a1)～(j1)のリンカーから選択され、

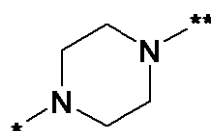
【化 2】



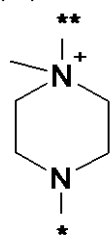
(a1)



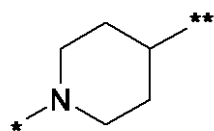
(b1)



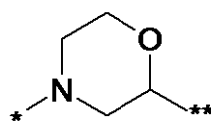
(c1)



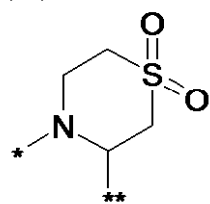
(d1)



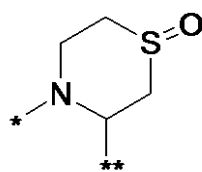
(e1)



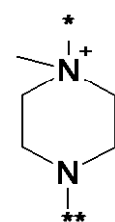
(f1)



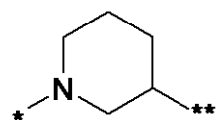
(g1)



(h1)



(i1)



(j1)

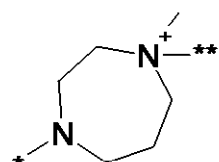
(式中、

* は、 - C O - C₁₋₄ - アルキル - * のアルキル部分への付着点を表し、

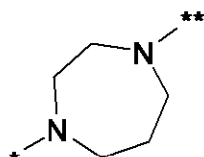
** は、 R⁹への付着点を表す)

Y²が、式 (a 2) ~ (i 2) のリンカーから選択される、

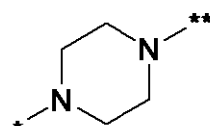
【化 3】



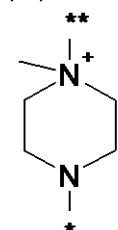
(a2)



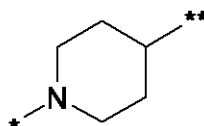
(b2)



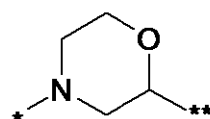
(c2)



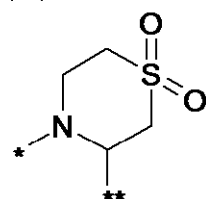
(d2)



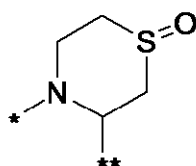
(e2)



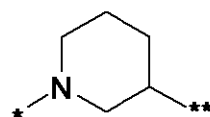
(f2)



(g2)



(h2)



(i2)

(式中、

* は、 $-C_{1-4}$ -アルキル- $CO-$ * のカルボニル部分への付着点を表し、

** は、 R^{11} への付着点を表す)

請求項 1、2、または 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその互変異性体もしくは薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項 5】

R^1 および R^2 が、互いに独立して、 H 、 $-C(NH_2)NH$ 、または $-CN(CH_3)_2$
 $N(CH_3)_2^+Z_2^-$ を表す、

請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその互変異性体もしくは薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項 6】

R^1 および R^2 が、互いに独立して、 $-C_{1-3}$ -アルキル、 $-C_{2-4}$ -アルキル- $N(CH_3)_2$ 、 $-C_{1-3}$ -アルキル-フェニル- R^{12} 、 $-C_{1-3}$ -アルキル- $COOH$ 、 $-CH_2-CO-O-C_{1-3}$ -アルキルおよび $-CH_2-CO-O-C_{1-3}$ -アルキル-フェニルの中から選択される、

請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその互変異性体もしくは薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項 7】

R^1 および R^2 が、互いに独立して、 $-CO$ -フェニル- $CO-O-C_{1-4}-R^{13}$ 、 $-CO-O-C_{1-4}$ -アルキル、および $-CO-C_{1-3}$ -アルキル- NR^6R^7 の中から選択される、
請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその互変異性体もしくは薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項 8】

R^1 および R^2 が、互いに独立して、 $-CO-O-C_{1-4}$ -アルキル- R^8 および $-SO_2-R^{10}$ の中から選択される、

請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその互変異性体もしくは薬理的に許

容される酸付加塩。

【請求項 9】

R^1 または R^2 が、水素を表す、

請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその互変異性体もしくは薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項 10】

請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み、且つ、薬学的に許容される担体を含んでいてもよい、医薬組成物。

【請求項 11】

呼吸器の疾患または愁訴および気道のアレルギー性疾患の中から選択される疾患を治療するための、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

慢性気管支炎、急性気管支炎、細菌もしくはウイルス感染または真菌または蠕虫によって引き起こされる気管支炎、アレルギー性気管支炎、中毒性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎 (COPD)、喘息 (内因性またはアレルギー性)、小児喘息、気管支拡張症、アレルギー性肺炎、アレルギー性または非アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、嚢胞性線維症またはムコビシドーシス、 α 1-アンチトリプシン欠損症、咳、肺気腫、間質性肺疾患、肺炎、気道過反応性、鼻ポリープ、肺水腫、および種々の起源の肺臓炎の中から選択される疾患を治療するための、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の化合物のうちの 1 つまたは複数の化合物に加えて、さらなる活性物質として、さらなる ENaC 阻害剤、模倣薬、抗コリン薬、コルチコステロイド、PDE4 阻害剤、LT β 4 アンタゴニスト、EGFR 阻害剤、ドーパミンアンタゴニスト、H $_1$ 抗ヒスタミン薬、PAF アンタゴニスト、MAP キナーゼ阻害剤、MPR4 阻害剤、iNOS 阻害剤、SYK 阻害剤、嚢胞性線維症膜貫通調節因子 (CFTR) の修正物質、および CFTR 増強剤のカテゴリーの中から選択される 1 つまたは複数の化合物を含有する、医薬組合せ。