

【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19年9月20日(2007.9.20)

【公表番号】特表2007-508390(P2007-508390A)

【公表日】平成19年4月5日(2007.4.5)

【年通号数】公開・登録公報2007-013

【出願番号】特願2006-535591(P2006-535591)

【国際特許分類】

C 07 D 451/02	(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 11/08	(2006.01)
A 61 P 11/06	(2006.01)
A 61 P 27/16	(2006.01)

【F I】

C 07 D 451/02	C S P
A 61 K 31/439	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 11/00	
A 61 P 11/08	
A 61 P 11/06	
A 61 P 27/16	

【手続補正書】

【提出日】平成19年8月2日(2007.8.2)

【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

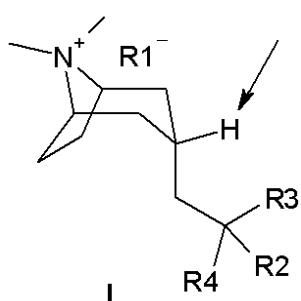
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式I:

【化1】



[式中:

指し示されるH原子はエキソ位にあり;

R1-は、N原子の正電荷に結合するアニオンであり;

R2およびR3は、独立して、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され;

R4は、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₁₂)シクロアルキル、(C₁-C₆)

) アルキル (C₃ - C₁₂) シクロアルキル、__アリール、ヘテロアリール、(C₁ - C₆) アルキル - アリール、(C₁ - C₆) アルキル - ヘテロアリール、- OR₅、- CH₂OR₅、- CH₂OH、- CN、- CF₃、- CH₂O(CO)R₆、- CO₂R₇、- CH₂NH₂、- CH₂N(R₇)SO₂R₅、- SO₂N(R₇)(R₈)、- CO(N(R₇))(R₈)、- CH₂N(R₈)CO(R₆)、- CH₂N(R₈)SO₂(R₆)、- CH₂N(R₈)CO₂(R₅) および - CH₂N(R₈)CONH(R₇) からなる群から選択され；

R₅ は、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル (C₃ - C₁₂) シクロアルキル、__ (C₁ - C₆) アルキル - アリール および (C₁ - C₆) アルキル - ヘテロアリールからなる群から選択され；

R₆ は、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、__アリール、ヘテロアリール、(C₁ - C₆) アルキル - アリール および (C₁ - C₆) アルキル - ヘテロアリールからなる群から選択され；

R₇ および R₈ は、独立して、水素、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、__ (C₁ - C₆) アルキル (C₃ - C₁₂) シクロアルキル、__ (C₁ - C₆) アルキル - アリール および (C₁ - C₆) アルキル - ヘテロアリールからなる群から選択され；

但し、(エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2, 2 - ジフェニル - エチル) - 8, 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3.2.1] オクタン臭化物 および (エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2, 2 - ジフェニル - エチル) - 8, 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3.2.1] オクタンヨウ化物を除く]

を有する化合物。

【請求項 2】

R₁ が塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩またはトルエンスルホン酸塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R₂ および R₃ が独立して、アリール および ヘテロアリールからなる群から選択され；

R₄ がアリール、- OR₅、- CH₂OR₅、- CH₂OH、- CN、- CO₂R₇、- CH₂N(R₇)SO₂R₅、- CON(R₇)(R₈)、- CH₂N(R₈)CO(R₆)、- CH₂N(R₈)SO₂(R₆)、- CH₂N(R₈)CO₂(R₅) および - CH₂N(R₈)CONH(R₇) からなる群から選択され；

R₅ が (C₁ - C₆) アルキルであり；

R₆ が (C₁ - C₆) アルキル および アリールからなる群から選択され；

R₇ および R₈ が独立して、水素 および (C₁ - C₆) アルキルからなる群から選択される請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R₂ および R₃ がどちらもフェニルである請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

R₄ がシアノである請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

R₄ がシアノである請求項 3 記載の化合物。

【請求項 7】

R₂ および R₃ がどちらもヘテロアリールである請求項 3 記載の化合物。

【請求項 8】

R₂ および R₃ がどちらもチエニルである請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

R₄ が - CON(R₇)(R₈) である請求項 3 記載の化合物。

【請求項 10】

R₇ および R₈ がどちらも水素である請求項 9 記載の化合物。

【請求項 1 1】

R 4 が - C H₂ N (R 8) S O₂ (R 6) であり、R 6 がアリールである請求項 3 記載の化合物。

【請求項 1 2】

R 4 が - C H₂ N (R 8) C O (R 6) であり、R 6 が (C₁ - C₆) アルキルである請求項 3 記載の化合物。

【請求項 1 3】

R 4 が - C H₂ N (R 8) C O (R 6) であり、R 8 が水素であり、R 6 がアリールである請求項 3 記載の化合物。

【請求項 1 4】

R 4 が - O R 5、- C H₂ O R 5、または - C H₂ O H である請求項 3 記載の化合物。

【請求項 1 5】

R 5 がメチルである請求項 1 4 記載の化合物。

【請求項 1 6】

R 4 が - C O₂ R 7 であり、R 7 が水素である請求項 3 記載の化合物。

【請求項 1 7】

R 4 が - C H₂ N (R 7) S O₂ (R 5) であり、R 5 がメチルである請求項 3 記載の化合物。

【請求項 1 8】

(エンド) - 3 - (2 - カルバモイル - 2, 2 - ジフェニル - エチル) - 8, 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3.2.1] オクタンヨウ化物；
(エンド) - 3 - (2 - シアノ - 2, 2 - ジ - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 8, 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3.2.1] オクタンヨウ化物；または
(エンド) - 3 - {2, 2 - ジフェニル - 3 - [(1 - フェニル - メタノイル) - アミノ] - プロピル} - 8, 8 - ジメチル - 8 - アゾニア - ビシクロ [3.2.1] オクタン臭化物である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項記載の化合物および医薬上許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項記載の化合物および経鼻または経口吸入用の医薬上許容される担体または希釈剤を含む吸入用医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

[式中：

指し示される H 原子はエキソ位にあり；

R 1⁻ は、N 原子の正電荷に結合するアニオンを示し、R 1⁻ は、限定するものではないが、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩およびトルエンスルホン酸塩であってもよく；

R 2 および R 3 は、独立して、直鎖または分枝鎖低級アルキル基（好ましくは、1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、シクロアルキル基（5 ~ 6 個の炭素原子を有する）、シクロアルキル - アルキル（6 ~ 10 個の炭素原子を有する）、ヘテロシクロアルキル（5 ~ 6 個の炭素原子およびヘテロ原子としての N または O を有する）、ヘテロシクロアルキル - アルキル（6 ~ 10 個の炭素原子およびヘテロ原子としての N または O を有する）、アリール、置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から選択され；

R 4 は、(C₁ - C₆)アルキル、(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、(C₃ - C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₁ - C₆)アルキル(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、(C₁ - C₆)アルキル(C₃ - C₇)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₁ - C₆)アルキル-アリール、(C₁ - C₆)アルキル-ヘテロアリール、-OR₅、-CH₂OR₅、-CH₂OH、-CN、-CF₃、-CH₂O(CO)R₆、-CO₂R₇、-CH₂NH₂、-CH₂N(R₇)SO₂R₅、-SO₂N(R₇)(R₈)、-CON(R₇)(R₈)、-CH₂N(R₈)CO(R₆)、-CH₂N(R₈)SO₂(R₆)、-CH₂N(R₈)CO₂(R₅)、-CH₂N(R₈)CONH(R₇)からなる群から選択され；

R 5 は、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキル(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、(C₁ - C₆)アルキル(C₃ - C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₁ - C₆)アルキル-アリール、(C₁ - C₆)アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択され；

R 6 は、(C₁ - C₆)アルキル、(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、(C₃ - C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₁ - C₆)アルキル(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、(C₁ - C₆)アルキル(C₃ - C₇)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₁ - C₆)アルキル-アリール、(C₁ - C₆)アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択され；

R 7 および R 8 は、独立して、H、(C₁ - C₆)アルキル、(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、(C₃ - C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₁ - C₆)アルキル(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、(C₁ - C₆)アルキル(C₃ - C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₁ - C₆)アルキル-アリールおよび(C₁ - C₆)アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択される]

によって示される。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

式(I1)の化合物をもたらすより特異的な製法をスキームIIにおいて概説する。3を用いるエステルHC(Ph)₂CO₂CH₃のアルキル化により、化合物6を得た。6の加水分解は、酸7をもたらした。1,3-ジシクロヘキシカルボジイミド(DCC)が該酸とアルコール(R7)OHとの縮合の媒介となり、次いで、エステル8をもたらした。当業者に周知の適当なアミドカップリング条件下、例えば、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt)の存在下、酸7とアミン(R7)(R8)NHとの縮合により、アミド9が提供された。6の還元がアルコール10をもたらした。酸クロリド(R6)COClまたは酸(R6)CO₂Hと10の反応により、エステル11を得た。次いで、適当な試薬、例えば、(R5)Brを用いる10のアルキル化が12をもたらした。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

式(I1)の化合物をもたらすより特異的な製法をスキームIIIに概説する。3を用いるHC(Ph)₂CNのアルキル化により、ニトリル13が提供された。塩基性条件(例えば、NaOHおよびH₂O₂)または酸性条件(例えば、H₂SO₄)下における1

3 の加水分解により、アミド 14 を得た。13 の還元は、アミン 15 をもたらし、それは都合良く、アミド 16、カルバミド 17、スルホンアミド 18 および尿素 19 に変換された。アルデヒド (R 8)CH(O) と 15 の縮合、次いで、NaBH(OAc)₃ を用いる還元により、アミン 20 を得、それは容易にアミド 21、カルバミド 22、尿素 23 およびスルホンアミド 24 に変換された。