

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-526817

(P2009-526817A)

(43) 公表日 平成21年7月23日(2009.7.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/56 (2006.01)	A 6 1 K 31/56	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-554769 (P2008-554769)
 (86) (22) 出願日 平成19年2月14日 (2007. 2. 14)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年8月15日 (2008. 8. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/051408
 (87) 国際公開番号 W02007/093608
 (87) 国際公開日 平成19年8月23日 (2007. 8. 23)
 (31) 優先権主張番号 06110009.5
 (32) 優先日 平成18年2月16日 (2006. 2. 16)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

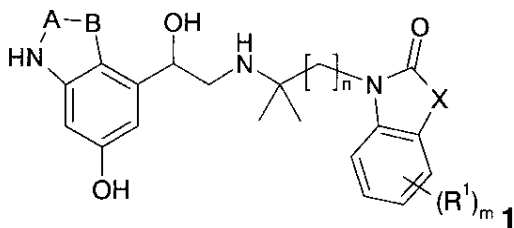
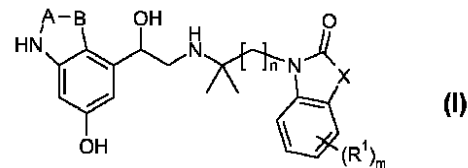
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 呼吸器疾患の治療用医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、一般式1 (式中、A、B、R¹、X、n及びmは、特許請求の範囲や説明に示される意味をもつのがよい) の一つ以上、好ましくは一つの化合物のほか、少なくとも一つの他の有効成分2を含む新規な医薬組成物、その製造方法、及び医薬品としてのその使用に関する。

【化1】

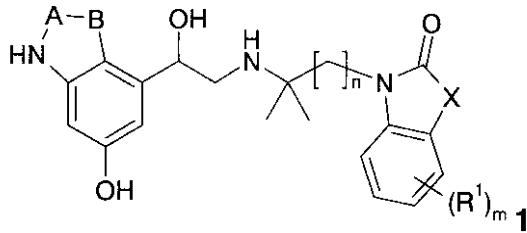


【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式1の一つ以上の化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する医薬組成物

【化1】



10

(式中、nは、1、2、3又は4であり；

mは、1、2又は3であり；

Xは、CH₂、CO、NR²、S又はOであり；

Aは、CO、SO又はSO₂より選ばれる二重結合基であり；

Bは、O、S、CH₂、CR³R⁴-O、CR³R⁴-S、NR⁵、CR³R⁴-NR⁵、CH=CH又はCH₂-CH₂より選ばれる二重結合基であり；

20

R¹は、H、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、O-C₁₋₆-ハロアルキル、ハロゲン、OH、CN、NO₂、O-C₁₋₆-アルキル、COOH又はCOO-C₁₋₄-アルキルであり；

R²は、H、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₄-アルキレン-C₆₋₁₀-アリール又はC₁₋₄-アルキレン-C₃₋₆-シクロアルキルであり；

R³は、H又はC₁₋₆-アルキルであり；

R⁴は、H又はC₁₋₆-アルキルであり；

R⁵は、H又はC₁₋₆-アルキルである)。

【請求項2】

式1の一つ以上の化合物に加えて、他の活性物質2として抗コリン作用薬(2a)、PDEIV阻害剤(2b)、ステロイド剤(2c)、LTD4拮抗薬(2d)及びEGFR阻害剤(2e)の種類より選ばれる一つ以上の化合物を含有する、請求項1に記載の医薬組成物。

30

【請求項3】

一般式1(式中、

nは、1、2又は3；好ましくは2又は3であり；

mは、1、2、3又は4；好ましくは1.2又は3であり；

Xは、CH₂、CO、NR²、S又はOであり；

Aは、COであり；

Bは、O、S、CH₂、CR³R⁴-O、CR³R⁴-S、NR⁵、CR³R⁴-NR⁵、CH=CH又はCH₂-CH₂より選ばれる二重結合基であり；

40

R¹は、H、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-ハロアルキル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ハロゲン、OH、O-C₁₋₄-アルキル、COOH又はCOOMeであり；

R²は、H、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキルメチル、特に好ましくはH、メチル又はシクロプロピルメチルであり；

R³は、H又はC₁₋₄-アルキル、好ましくはH又はメチルであり；

R⁴は、H又はC₁₋₄-アルキル、好ましくはH又はメチルであり；

R⁵は、H又はC₁₋₄-アルキル、好ましくはH又はメチルである)

の一つ以上の化合物を含有する、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

一般式1(式中、

50

nは、2又は3であり；

mは、1、2又は3であり；

Xは、CH₂、CO、NR²、S又はOであり；

Aは、COであり；

Bは、CH₂-O、CH=CH又はCH₂-CH₂より選ばれる二重結合基であり；

R¹は、H、メチル、エチル、プロピル、CF₃、CH₂F、CH₂CF₃、フッ素、塩素、臭素、OH、メトキシ、エトキシ、COOH又はCOOMeであり；

R²は、H、メチル、エチル又はプロピルである)

の一つ以上の化合物を含有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

一般式1の一つ以上の化合物を個々の光学異性体、個々のエナンチオマー又はラセミ体の混合物の形で含有する、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

一般式1の一つ以上の化合物を薬理的に許容され得る酸による酸付加塩の形で含有し、所望により、溶媒和物及び/又は水和物の形で含有してもよい、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

一般式1の一つ以上の化合物に加えて、他の活性物質2として抗コリン作用薬(2a)を含有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

一般式1の一つ以上の化合物に加えて、他の活性物質2としてPDE IV阻害剤(2b)を含有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

一般式1の一つ以上の化合物に加えて、他の活性物質2としてステロイド(2c)を含有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

一般式1の一つ以上の化合物に加えて、他の活性物質2としてLTD4拮抗薬(2d)を含有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

一般式1の一つ以上の化合物に加えて、他の活性物質2としてEGFR阻害剤(2e)を含有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

1の治療的に有効な量に加えて、抗コリン作用薬(2a)の治療的に有効な量及びPDEIV阻害剤(2b)の治療量を含有することを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

1の治療的に有効量に加えて、抗コリン作用薬(2a)の治療的に有効な量及びステロイド(2c)の治療量を含有することを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

1の治療的に有効な量に加えて、抗コリン作用薬(2a)の治療的に有効な量及びLTD4拮抗薬(2d)の治療量を含有することを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

1の治療的に有効な量に加えて、抗コリン作用薬(2a)の治療的に有効な量及びEGFR阻害剤(2e)の治療量を含有することを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

1の治療的に有効な量に加えて、PDEIV阻害剤(2b)の治療的に有効な量及びステロイド(2c)の治療量を含有することを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物

10

20

30

40

50

。

【請求項 17】

1の治療的に有効な量に加えて、PDEIV阻害剤(2b)の治療的に有効な量及びLTD4拮抗薬(2d)の治療量を含有することを特徴とする、請求項1~6のいずれか1項に記載の医薬組成物

。

【請求項 18】

1の治療的に有効な量に加えて、PDEIV阻害剤(2b)の治療的に有効な量及びEGFR阻害剤(2e)の治療量を含有することを特徴とする、請求項1~6のいずれか1項に記載の医薬組成物

。

【請求項 19】

1の治療的に有効な量に加えて、ステロイド(2c)の治療的に有効な量及びLTD4拮抗薬(2d)の治療量を含有することを特徴とする、請求項1~6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 20】

1の治療的に有効な量に加えて、ステロイド(2c)の治療的に有効な量及びEGFR阻害剤(2e)の治療量を含有することを特徴とする、請求項1~6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

1の治療的に有効な量に加えて、LTD4拮抗薬(2d)の治療的に有効な量及びEGFR阻害剤(2e)の治療量を含有することを特徴とする、請求項1~6のいずれか1項に記載の医薬組成物

。

【請求項 22】

1と2の治療的に有効な量に加えて、医薬的に許容され得る担体を含有することを特徴とする、請求項1~21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 23】

1と2の治療的に有効な量に加えて、医薬的に許容され得る担体を含有しないことを特徴とする、請求項1~21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

吸入に適した製剤の形であることを特徴とする、請求項1~23のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

吸入用粉末、噴射剤含有定量エアゾール及び噴射剤を含有しない吸入用溶液又は懸濁液を含む群より選ばれる製剤であることを特徴とする、請求項24に記載の医薬組成物。

30

【請求項 26】

製剤が、1と2を単糖類、二糖類、オリゴ糖類、多糖類、多価アルコール、塩、又はこれらの賦形剤の混合物を含む群より選ばれる適切な生理的に許容され得る賦形剤と混合した状態で含有する吸入用粉末であることを特徴とする、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

製剤が、1と2を溶解した形又は分散した形で含有する噴射剤含有吸入用エアゾールであることを特徴とする、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

吸入用エアゾールが、噴射剤ガスとして、炭化水素、例えば、n-プロパン、n-ブタン又はイソブタン又はハロゲン炭化水素、例えば、メタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンの塩素化及び/又はフッ素化誘導体を含有することを特徴とする、請求項27に記載の医薬組成物。

40

【請求項 29】

噴射剤ガスが、TG11、TG12、TG134a、TG227又はそれらの混合物、好ましくはTG134a、TG227又はそれらの混合物であることを特徴とする、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

製剤が、溶媒として水、エタノール又は水とエタノールの混合物を含有する噴射剤を含有しない吸入用溶液又は懸濁液であることを特徴とする、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

50

炎症性及び閉塞性呼吸器疾患の治療用、助産術における早期分娩の阻止(子宮収縮抑制)用、房室ブロックにおける心臓の洞律動の回復用、徐脈性心拍障害の修正(抗不整脈)用、循環ショックの治療(血管拡張や心臓容積の増大)用、また、皮膚刺激や炎症の治療用の医薬組成物を調製するための請求項1~30のいずれか1項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項32】

種々の原因の閉塞性肺疾患、種々の原因の肺気腫、拘束性肺疾患、間質性肺疾患、嚢胞性線維症、種々の原因の気管支炎、気管支拡張症、ARDS(成人呼吸窮迫症候群)及び全ての様態の肺水腫を含む群より選ばれる呼吸器疾患の治療用の医薬組成物を調製するための請求項31に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

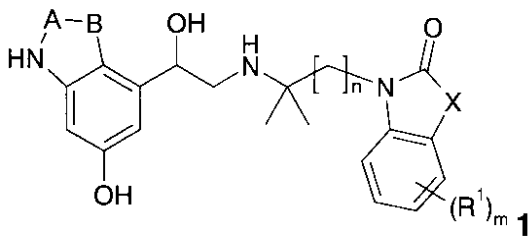
【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式1(式中、A、B、R¹、X、n及びmは、特許請求の範囲や説明に示される意味をもつのがよい)の一つ以上、好ましくは一つの化合物のほかに、少なくとも一つの他の有効成分2を含む新規な医薬組成物、その調製方法、及び医薬組成物としてのその使用に関する。

【0002】

【化1】



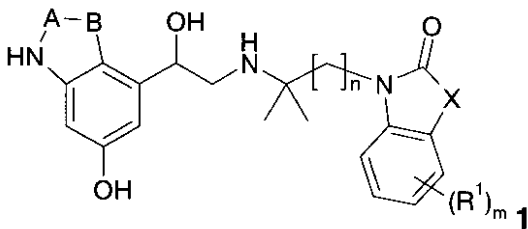
【発明の開示】

【0003】

本発明は、下記一般式1の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する新規な医薬組成物に関する。

【0004】

【化2】



(式中、nは、1、2、3又は4であり；

mは、1、2又は3であり；

Xは、CH₂、CO、NR²、S又はOであり；

Aは、CO、SO又はSO₂より選ばれる二重結合基であり；

Bは、O、S、CH₂、CR³R⁴-O、CR³R⁴-S、NR⁵、CR³R⁴-NR⁵、CH=CH又はCH₂-CH₂より選ばれる二重結合基であり；

R¹は、H、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、O-C₁₋₆-ハロアルキル、ハロゲン、OH、CN、NO₂、O-C₁₋₆-アルキル、COOH又はCOO-C₁₋₄-アルキルであり；

10

20

30

40

50

R²は、H、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₄-アルキレン-C₆₋₁₀-アリアル又はC₁₋₄-アルキレン-C₃₋₆-シクロアルキルであり；

R³は、H又はC₁₋₆-アルキルであり；

R⁴は、H又はC₁₋₆-アルキルであり；

R⁵は、H又はC₁₋₆-アルキルである。

好ましくは、本発明は、式1の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、他の活性物質2として抗コリン作用薬(2a)、PDEIV阻害剤(2b)、ステロイド剤(2c)、LTD4拮抗薬(2d)及びEGFR阻害剤(2e)の種類より選ばれる一つ以上の化合物を含有する医薬組成物に関する。

また、一般式1(式中、A = CO)の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が好ましい。 10

一般式1(式中、

nは、1、2、3又は4であり；

mは、1、2又は3であり；

Xは、CH₂、CO、NR²、S又はOであり；

Aは、COであり；

Bは、O、S、CH₂、CR³R⁴-O、CR³R⁴-S、NR⁵、CR³R⁴-NR⁵、CH=CH又はCH₂-CH₂より選ばれる二重結合基であり；

R¹は、H、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、ハロゲン、OH、CN、NO₂、O-C₁₋₆-アルキル、COOH又はCOO-C₁₋₄-アルキルであり； 20

R²は、H、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₂-アルキレン-C₃₋₆-シクロアルキル、フェニルエチル又はベンジルであり；

R³は、H又はC₁₋₆-アルキルであり；

R⁴は、H又はC₁₋₆-アルキルであり；

R⁵は、H又はC₁₋₆-アルキルである)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が好ましい。

【0005】

一般式1(式中、

nは、1、2又は3；好ましくは2又は3であり； 30

mは、1、2、3又は4；好ましくは1.2又は3であり；

Xは、CH₂、CO、NR₂、S又はOであり；

Aは、COであり；

Bは、O、S、CH₂、CR³R⁴-O、CR³R⁴-S、NR⁵、CR³R⁴-NR⁵、CH=CH又はCH₂-CH₂より選ばれる二重結合基であり；

R¹は、H、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-ハロアルキル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ハロゲン、OH、O-C₁₋₄-アルキル、COOH又はCOOMeであり；

R²は、H、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキルメチル、特に好ましくはH、メチル又はシクロプロピルメチルであり；

R³は、H又はC₁₋₄-アルキル、好ましくはH又はメチルであり； 40

R⁴は、H又はC₁₋₄-アルキル、好ましくはH又はメチルであり；

R⁵は、H又はC₁₋₄-アルキル、好ましくはH又はメチルである)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が好ましい。

一般式1(式中、

nは、2又は3であり；

mは、1、2又は3であり；

Xは、CH₂、CO、NR₂、S又はOであり；

Aは、COであり；

Bは、O、S、CH₂、CR³R⁴-O、CR³R⁴-S、NR⁵、CR³R⁴-NR⁵、CH=CH又はCH₂-CH₂より選ばれる二 50

重結合基であり；

R^1 は、H、メチル、エチル、プロピル、 CF_3 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、フッ素、塩素、臭素、OH、メトキシ、エトキシ、COOH又はCOOMeであり；

R^2 は、H、メチル、エチル又はプロピルであり；

R^3 は、H、メチル、エチル又はプロピルであり；

R^4 は、H、メチル、エチル又はプロピルであり；

R^5 は、H、メチル、エチル又はプロピルである)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が好ましい。

【0006】

また、一般式1 (式中、

n は、2又は3であり；

m は、1、2又は3であり；

X は、 CH_2 、CO、 NR^2 、S又はOであり；

A は、COであり；

B は、O、S、 CH_2 、 CR^3R^4-O 、 CR^3R^4-S 、 NR^5 、 $CR^3R^4-NR^5$ 、 $CH=CH$ 又は CH_2-CH_2 より選ばれる二重結合基であり；

R^1 は、H、メチル、エチル、プロピル、 CF_3 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、フッ素、塩素、臭素、OH、メトキシ、エトキシ、COOH又はCOOMeであり；

R^2 は、H、メチル、エチル又はプロピルであり；

R^3 は、H又はメチル、好ましくはHであり；

R^4 は、H又はメチル、好ましくはHであり；

R^5 は、H又はメチル、好ましくはHである)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が好ましい。

また、一般式1 (式中、

n は、2又は3であり；

m は、1、2又は3であり；

X は、 CH_2 、CO、 NR^2 、S又はOであり；

A は、COであり；

B は、 CH_2-O 、 $CH=CH$ 又は CH_2-CH_2 より選ばれる二重結合基であり；

R^1 は、H、メチル、エチル、プロピル、 CF_3 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、フッ素、塩素、臭素、OH、メトキシ、エトキシ、COOH又はCOOMeであり；

R^2 は、H、メチル、エチル又はプロピルである)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が好ましい。

【0007】

また、一般式1 (式中、

n は、2又は3であり；

m は、1又は2であり；

X は、 CH_2 、CO、 NR^2 、S又はOであり；

A は、COであり；

B は、 CH_2-O 、 $CH=CH$ 又は CH_2-CH_2 より選ばれる二重結合基であり；

R^1 は、H、メチル、エチル、プロピル、 CF_3 、 CH_2F 又は CH_2CF_3 であり；

R^2 は、H、メチル、エチル又はプロピルであり、

R^1 、 R^2 及び n は、上で示した意味をもつのがよい)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が好ましい。

本発明は、また、一般式1 (式中、

n は、2又は3であり；

10

20

30

40

50

mは、1であり；

Xは、 CH_2 、CO、 NR^2 、S又はOであり；

Aは、COであり；

Bは、 $\text{CH}_2\text{-O}$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 又は $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ より選ばれる二重結合基であり；

R^1 は、H、メチル又は CF_3 であり；

R^2 は、H又はメチルである)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物に関する。

本発明は、また、一般式1 (式中、

nは、2又は3であり；

Xは、 CH_2 、CO、 NR^2 、S又はOであり；

Aは、COであり；

Bは、 $\text{CH}_2\text{-O}$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 又は $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ より選ばれる二重結合基であり；

R^1 は、H、メチル又は CF_3 であり；

R^2 は、H又はメチルである)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物に関する。

【0008】

他の好ましい態様において、本発明は、一般式1 (式中、

Xは、 NR^2 、Oであり；ここで、 R^2 は、上で示した意味をもつ)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物に関する。

一般式1 (式中、

nは、2又は3であり；

mは、1であり；

Xは、 NR^2 、Oであり；

Aは、COであり；

Bは、 $\text{CH}_2\text{-O}$ 又は $\text{CH}=\text{CH}$ より選ばれる二重結合基であり；

R^1 は、H、メチル又は CF_3 であり；

R^2 は、H又はメチルである)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が特に好ましい。

一般式1 (式中、

nは、2であり；

mは、1であり；

Xは、NHであり；

Aは、COであり；

Bは、二重結合基 $\text{CH}_2\text{-O}$ であり；

R^1 は、H、メチル又は CF_3 である)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が特に好ましい。

一般式1 (式中、

Xは、 NR^2 であり；

R^2 は、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル又はシクロヘキシルエチル、好ましくはシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル又はシクロヘキシルメチル、

特に好ましくはシクロプロピルメチルであり、

基n、m、A、B及び R^1 は、上で示した意味をもつのがよい)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が特に好ましい。

10

20

30

40

50

【0009】

一般式1 (式中、

Xは、NHであり；基 n 、 m 、A、B及び R^1 は、上で示した意味をもつのがよい)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が特に好ましい。

一般式1 (式中、

Xは、 CH_2 であり；

基 n 、 m 、A、B及び R^1 は、上で示した意味をもつのがよい)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が特に好ましい。

10

一般式1 (式中、

Xは、COであり；

基 n 、 m 、A、B及び R^1 は、上で示した意味をもつのがよい)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が特に好ましい。

一般式1 (式中、

Xは、Oであり；

基 n 、 m 、A、B及び R^1 は、上で示した意味をもつのがよい)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が特に好ましい。

20

一般式1 (式中、

Xは、Sであり；

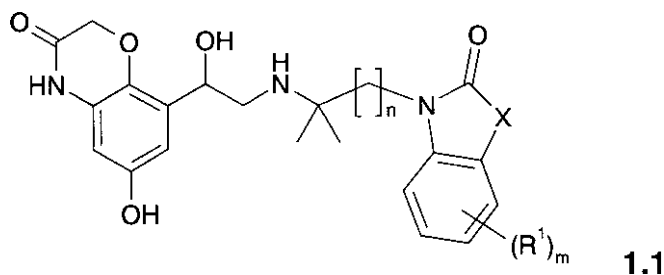
基 n 、 m 、A、B及び R^1 は、上で示した意味をもつのがよい)

の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する上記医薬組成物が特に好ましい。

式1 (式中、Aは、COであり、Bは、 CH_2-O である)の化合物は、下記一般式1.1によって確認される。

【0010】

【化3】



30

【0011】

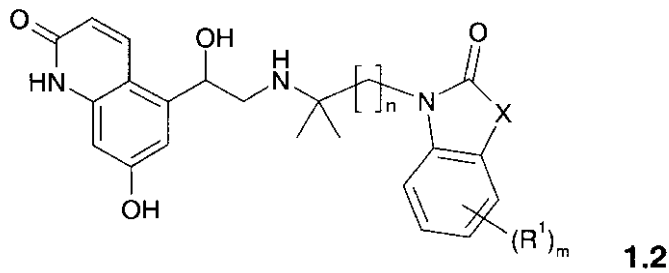
好ましい態様において、本発明は、一般式1.1 (式中、 n 、 m 、X及び R^1 は、上で示した意味をもつのがよい)の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する医薬組成物に関する。

40

式1 (式中、Aは、COであり、Bは、 $CH=CH$ である)の化合物は、下記一般式1.2によって確認される。

【0012】

【化4】



10

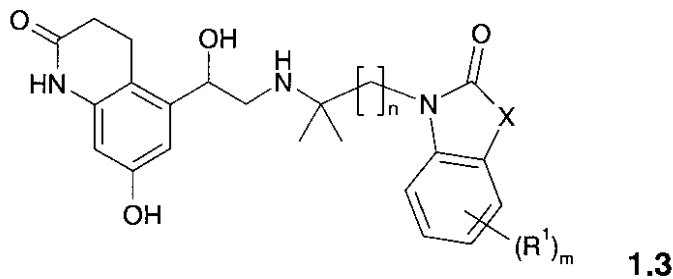
【0013】

好ましい態様において、本発明は、一般式1.2 (式中、 n 、 m 、 X 及び R^1 は、上で示した意味をもつのがよい)の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する医薬組成物に関する。

式1 (式中、 A は、 CO であり、 B は、 CH_2-CH_2 である)の化合物は、下記一般式1.3によって確認される。

【0014】

【化5】



20

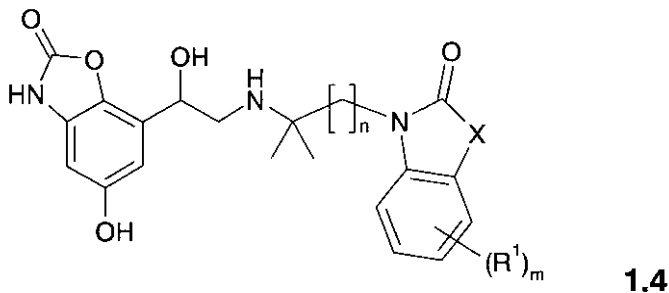
【0015】

好ましい態様において、本発明は、一般式1.3 (式中、 n 、 m 、 X 及び R^1 は、上で示した意味をもつのがよい)の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する医薬組成物に関する。

式1 (式中、 A は、 CO であり、 B は、 O である)の化合物は、下記一般式1.4によって確認される。

【0016】

【化6】



40

【0017】

好ましい態様において、本発明は、一般式1.4 (式中、 n 、 m 、 X 及び R^1 は、上で示した意味をもつのがよい)の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他

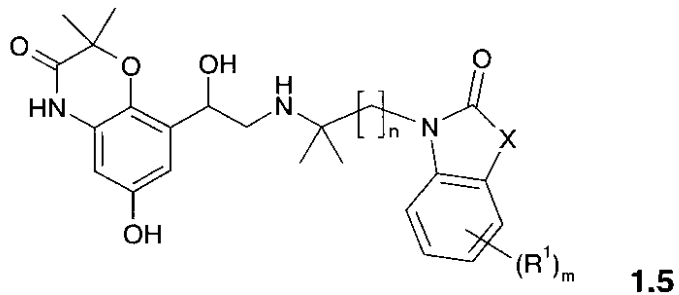
50

の活性物質2を含有する医薬組成物に関する。

式1 (式中、Aは、COであり、Bは、CR³R⁴-Oであり、R³又はR⁴は、メチルである)の化合物は、下記一般式1.5によって確認される。

【0018】

【化7】



10

【0019】

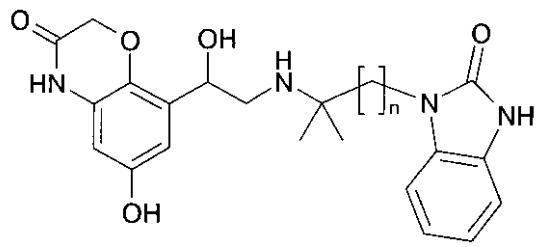
好ましい態様において、本発明は、一般式1.5 (式中、n、m、X及びR¹は、上で示した意味をもつのがよい)の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、少なくとも一つの他の活性物質2を含有する医薬組成物に関する。

好ましい態様において、本発明は、以下の化合物より選ばれる式1の一つ以上、好ましくは一つの化合物、また、所望により、個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマーの混合物又はラセミ体の形でもよく、所望により、薬理的に許容され得る酸によるそれらの酸付加塩の形でもよく、所望により、それらの溶媒和物及び/又は水和物の形でもよい化合物に加えて含有する医薬組成物に関する。

20

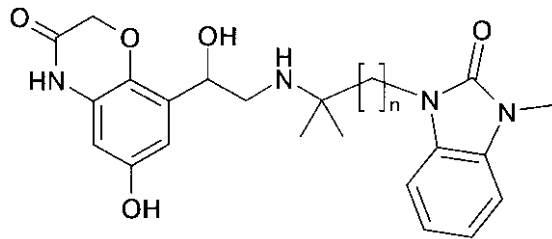
【0020】

【化 8】

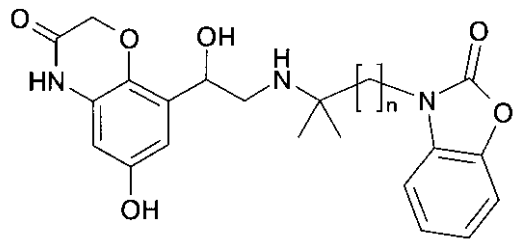


1a

10

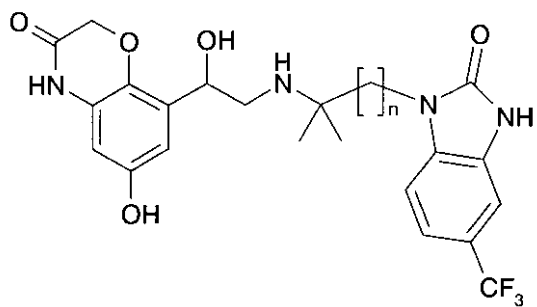


1b



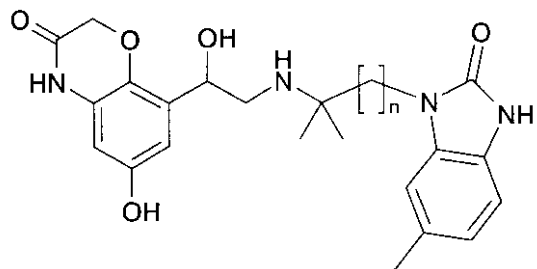
1c

20



1d

30



1e

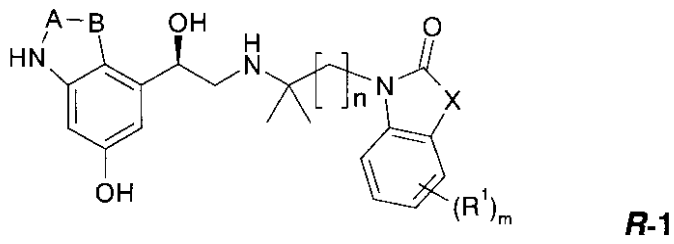
40

【 0 0 2 1 】

他の態様において、本発明は、個々の光学異性体、個々のエナンチオマー又はラセミ体の混合物の形での上述の新規な式1の化合物に関する。特に好ましくは、式1の化合物は、鏡像異性的に純粋な化合物の形であり、本発明の式1の化合物のRエナンチオマーが例外的に重要である。式1の化合物のRエナンチオマーは、一般式R-1によって表されるのがよい

【 0 0 2 2 】

【化9】



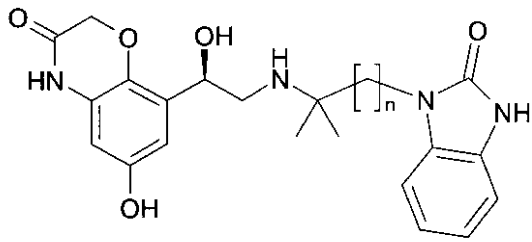
10

【0023】

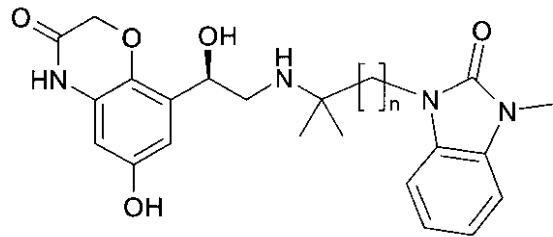
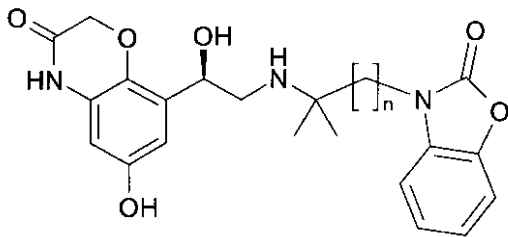
(式中、基 n 、 m 、 A 、 B 、 X 及び R^1 は、上で示した意味をもつのがよい)。また、以下の化合物より選ばれる式R-1の化合物、また、所望により、個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ体の混合物の形でもよく、所望により、薬理的に許容され得る酸によるそれらの酸付加塩の形でもよく、所望により、それらの溶媒和物及び/又は水和物の形でもよい化合物が特に好ましい

【0024】

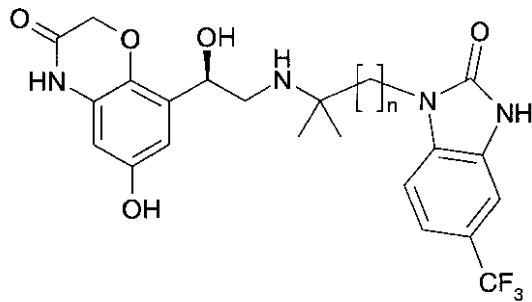
【化10】

**R-1a**

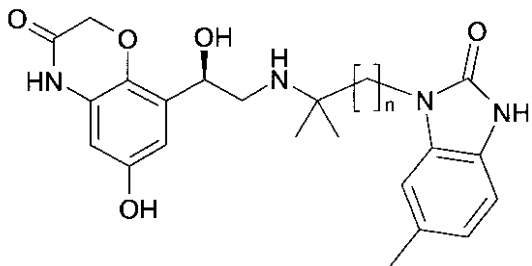
10

**R-1b****R-1c**

20

**R-1d**

30

**R-1e**

40

【0025】

(式中、R-1a及びR-1cにおいて、 $n = 2$ 又は 3 、R-1b、R-1d及びR-1eにおいて、 $n = 2$)。

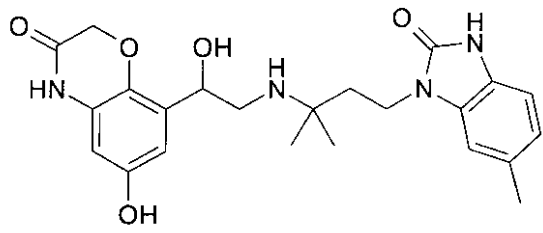
ラセミ体をそれぞれのエナンチオマーへ分離する方法は、当該技術において既知であり、同様にして式1の化合物の鏡像異性的に純粋なR-又はS-エナンチオマーを調製するために用いることができる。

また、以下の化合物より選ばれる一般式1の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて含有する医薬組成物が特に好ましい

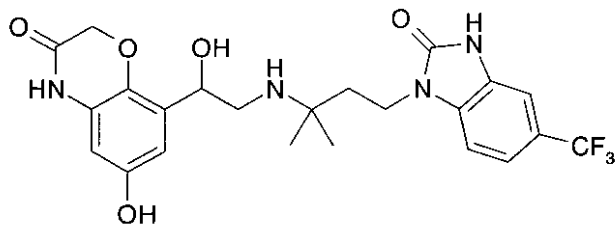
【0026】

50

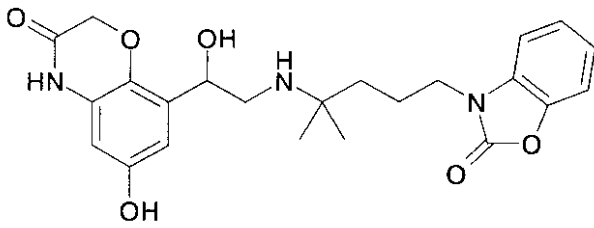
【化 1 1】



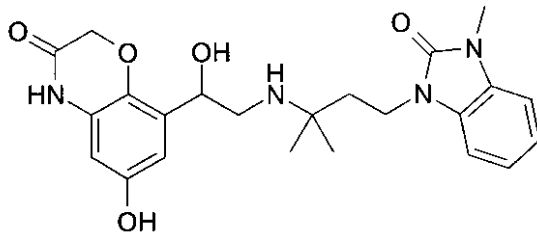
1.1



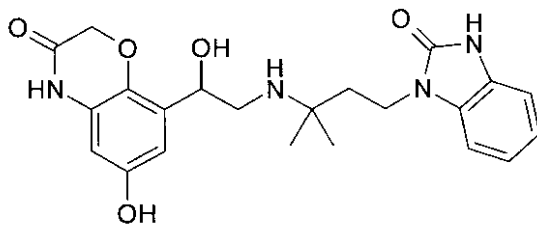
1.2



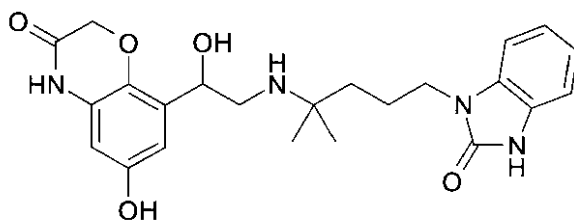
1.3



1.4



1.5



1.6

10

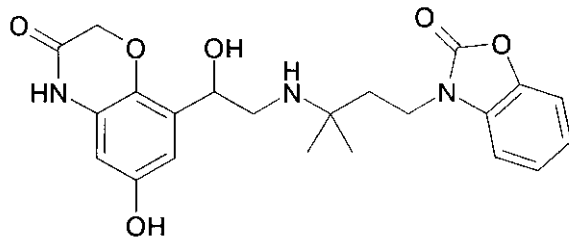
20

30

40

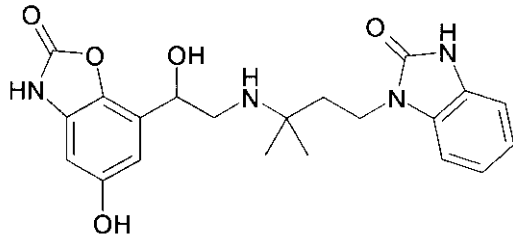
【 0 0 2 7 】

【化 1 2】

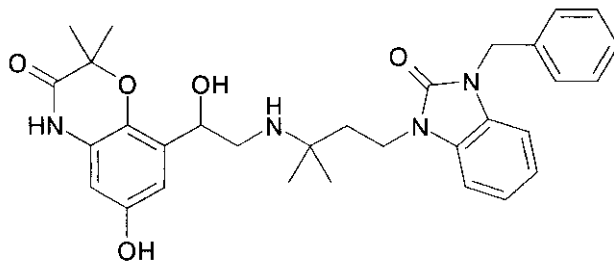


1.7

10

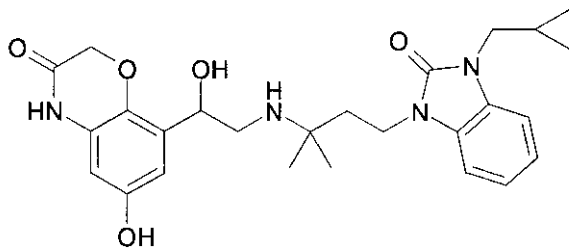


1.8



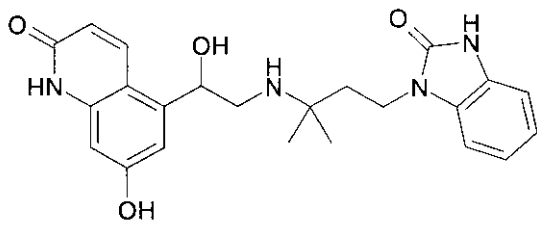
1.9

20

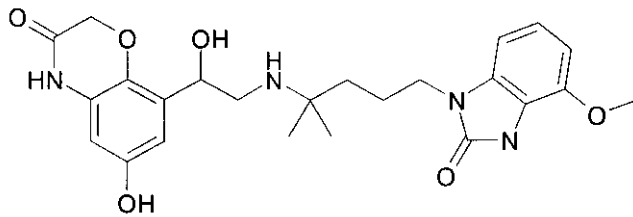


1.10

30



1.11

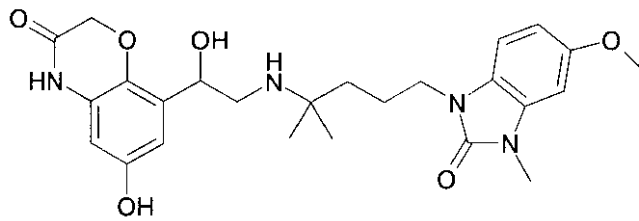


1.12

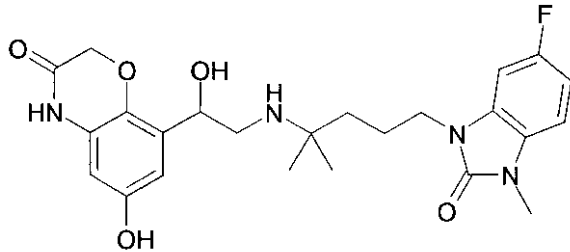
40

【 0 0 2 8 】

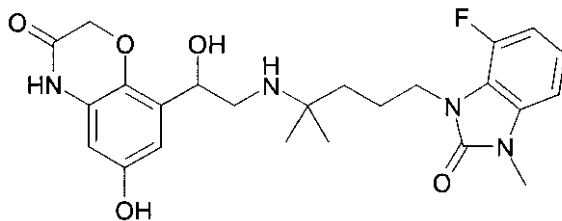
【化 1 3】



1.13



1.14



1.15

10

20

【0029】

他の態様において、本発明は、上述の式1の化合物を薬理的に許容され得る酸による酸付加塩の形で含有し、所望により、溶媒和物及び/又は水和物の形で含有してもよい、医薬組成物に関する。

化合物1の薬理的に許容され得る酸による酸付加塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、オキサリ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩及びメタンスルホン酸塩より選ばれる塩を意味する。上述の酸付加塩の中で、塩酸、メタンスルホン酸、安息香酸及び酢酸の塩が本発明によれば特に好ましい。

30

好ましい医薬組成物は、式1の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、他の活性物質として、一つ以上、好ましくは一つの抗コリン作用薬2aを含有し、所望により、薬的に許容され得る賦形剤と合わせて含有してもよい。

本発明の医薬組成物において、抗コリン作用薬2aは、好ましくは、チオトロピウム塩(2a.1)、オキシトロピウム塩(2a.2)、フルトロピウム塩(2a.3)、イプラトロピウム塩(2a.4)、グリコピロニウム塩(2a.5)、トロスピウム塩(2a.6)及び式2a.7~2a.13の化合物より選ばれる。

40

上述の塩2a.1~2a.6において、カチオンのチオトロピウム、オキシトロピウム、フルトロピウム、イプラトロピウム、グリコピロニウム及びトロスピウムは、薬理的に活性な成分である。上述のカチオンについてはっきりと述べられることは、用語2a.1'~2a.6'によって示される。上述の塩2a.1~2a.6について述べることは、対応しているカチオンのチオトロピウム(2a.1')、オキシトロピウム(2a.2')、フルトロピウム(2a.3')、イプラトロピウム(2a.4')、グリコピロニウム(2a.5')、トロスピウム(2a.6')にもあてはまることは当然である。

塩2a.1~2a.6は、本発明によれば、カチオンのチオトロピウム(2a.1')、オキシトロピウム(2a.2')、フルトロピウム(2a.3')、イプラトロピウム(2a.4')、グリコピロニウム(2a.5')

50

.5')及びトロスピウム(2a.6')に加えて、対イオン(アニオン)として、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、硝酸イオン、マレイン酸イオン、酢酸イオン、クエン酸イオン、フマル酸イオン、酒石酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオン、安息香酸イオン又はp-トルエンスルホン酸イオンを含有する化合物を意味し、対イオンとして、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、硫酸イオン、メタンスルホン酸イオン又はp-トルエンスルホン酸が好ましい。全ての塩の中で塩化物、臭化物、ヨウ化物及びメタンスルホン酸塩が特に好ましい。トロスピウム塩(2a.6)の場合、塩化物が特に好ましい。他の塩2a.1~2a.5の場合、メタンスルホン酸塩と臭化物が特に重要である。チオトロピウム塩(2a.1)、オキシトロピウム塩(2a.2)又はイプラトロピウム塩(2a.4)を含有する医薬組成物が特に重要であり、それぞれの臭化物が本発明によれば特に重要である。臭化チオトロピウム(2a.1)が特に重要である。上述の塩は、所望により、それらの溶媒和物又は水和物の形で、好ましくはそれらの水和物の形で本発明の医薬組成物中に存在してもよい。臭化チオトロピウムの場合、本発明の医薬組成物は、好ましくは、WO 02/30928から既知の結晶性臭化チオトロピウム一水和物の形で含有する。臭化チオトロピウムが本発明の医薬組成物の無水の形で用いられる場合には、WO 03/000265から既知の、好ましくは無水の結晶性臭化チオトロピウムが用いられる。

10

【0030】

好ましい式1の化合物と上述の抗コリン作用薬2a.1~2a.6との新規な好ましい医薬組成物の例は、化合物の1.1と2a.1; 1.1と2a.2; 1.1と2a.3; 1.1と2a.4; 1.1と2a.5; 1.1と2a.6; 1.2と2a.1; 1.2と2a.2; 1.2と2a.3; 1.2と2a.4; 1.2と2a.5; 1.2と2a.6; 1.3と2a.1; 1.3と2a.2; 1.3と2a.3; 1.3と2a.4; 1.3と2a.5; 1.3と2a.6; 1.4と2a.1; 1.4と2a.2; 1.4と2a.3; 1.4と2a.4; 1.4と2a.5; 1.4と2a.6; 1.5と2a.1; 1.5と2a.2; 1.5と2a.3; 1.5と2a.4; 1.5と2a.5; 1.5と2a.6; 1.6と2a.1; 1.6と2a.2; 1.6と2a.3; 1.6と2a.4; 1.6と2a.5; 1.6と2a.6; 1.7と2a.1; 1.7と2a.2; 1.7と2a.3; 1.7と2a.4; 1.7と2a.5; 1.7と2a.6; 1.12と2a.1; 1.12と2a.2; 1.12と2a.3; 1.12と2a.4; 1.12と2a.5; 1.12と2a.6; 1.14と2a.1; 1.14と2a.2; 1.14と2a.3; 1.14と2a.4; 1.14と2a.5; 1.14と2a.6; 1.15と2a.1; 1.15と2a.2; 1.15と2a.3; 1.15と2a.4; 1.15と2a.5又は1.15と2a.6を含有し、それぞれの場合において、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形で含有してもよい組成物である。

20

30

上述の組成物のうち、本発明の好ましい化合物は、式1の化合物として化合物の1.2、1.5、1.8、1.10、1.12又は1.15の一つを含有するものである。また、本発明の上述の組成物のうちの化合物2aとして、化合物の2a.1、2a.2又は2a.4の一つを含有するものが好ましく、化合物2a.1を含有する組成物が本発明によれば特に重要である。

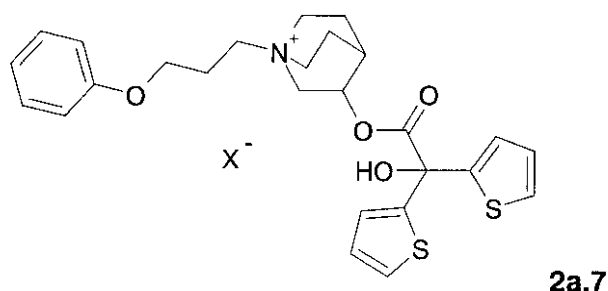
所望により、上述の抗コリン作用薬は、キラルの炭素中心を有してもよい。この場合、本発明の医薬組成物は、それらのエナンチオマー、エナンチオマー又はラセミ体の混合物の形で抗コリン作用薬を含有することができ、鏡像異性的に純粋な抗コリン作用薬を用いることが好ましい。

本発明の他の好ましい実施態様において、本発明の医薬組成物に含有する抗コリン作用薬2aは、下記式2a.7の塩より選ばれ、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又は水和物の形で選ばれてもよい

40

【0031】

【化14】



10

【0032】

(式中、 X^- は、1個の負電荷をもつアニオン、好ましくはフッ素アニオン、塩素アニオン、臭素アニオン、ヨウ素アニオン、硫酸アニオン、リン酸アニオン、メタンスルホン酸アニオン、硝酸アニオン、マレイン酸アニオン、酢酸アニオン、クエン酸アニオン、フマル酸アニオン、酒石酸アニオン、シュウ酸アニオン、コハク酸アニオン、安息香酸アニオン及びp-トルエンスルホン酸アニオンより選ばれるアニオンである)。

好ましい医薬組成物は、式2a.7 (式中、

X^- は、1個の負電荷をもつアニオン、好ましくはフッ素アニオン、塩素アニオン、臭素アニオン、メタンスルホン酸アニオン及びp-トルエンスルホン酸アニオンより選ばれるアニオン、好ましくは臭素アニオンである)

20

の塩を含有し、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又は水和物の形で含有してもよい。好ましい医薬組成物は、式2a.7 (式中、

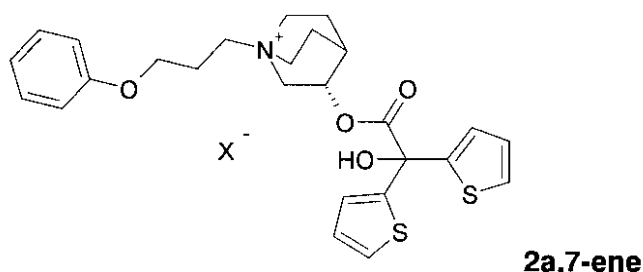
X^- は、1個の負電荷をもつアニオン、好ましくは塩素アニオン、臭素アニオン及びメタンスルホン酸アニオン、好ましくは臭素アニオンである)

の塩を含有し、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又は水和物の形で含有してもよい。特に好ましい医薬組成物は、臭化物の形で式2a.7の化合物を含有する。下記式2a.7-enのエナンチオマーを含有する医薬組成物が特に重要である

【0033】

【化15】

30



【0034】

40

(式中、 X^- は、上述の意味をもつのがよい)。

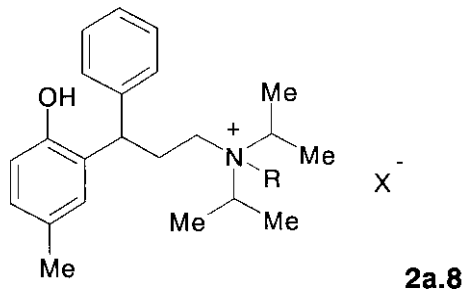
式1の好ましい化合物と上述の抗コリン作用薬2a.7との新規な医薬組成物の例は、化合物の1.2と2a.7; 1.2と2a.7-ene; 1.5と2a.7; 1.5と2a.7-ene; 1.8と2a.7; 1.8と2a.7-ene; 1.10と2a.7; 1.10と2a.7-ene; 1.12と2a.7; 1.12と2a.7-ene; 1.15と2a.7又は1.15と2a.7-eneを含有し; それぞれの場合において、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、また、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形で含有してもよい、組成物である。

本発明の他の好ましい実施態様において、本発明の医薬組成物に含有する抗コリン作用薬2aは、下記式2a.8の塩より選ばれる

【0035】

50

【化16】



10

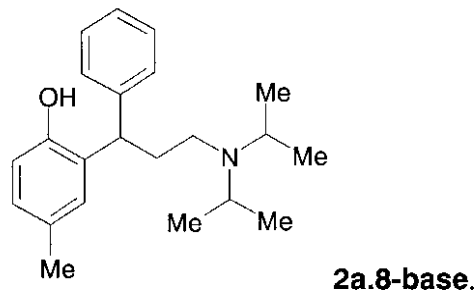
【0036】

(式中、Rは、メチル(2a.8.1)か又はエチル(2a.8.2)であり、 X^- は、上述の意味をもつのがよい)。

代替的实施態様において、式2a.8の化合物は、遊離塩基2a.8-baseの形で存在する

【0037】

【化17】



20

【0038】

本発明の医薬組成物は、式2a.8(又は2a.8-base)の抗コリン作用薬をエナンチオマー、それらのエナンチオマーの混合物又はラセミ体の形で含有することができる。好ましくは、式2a.8(又は2a.8-base)の抗コリン作用薬は、それらのR-エナンチオマーの形で存在する。

30

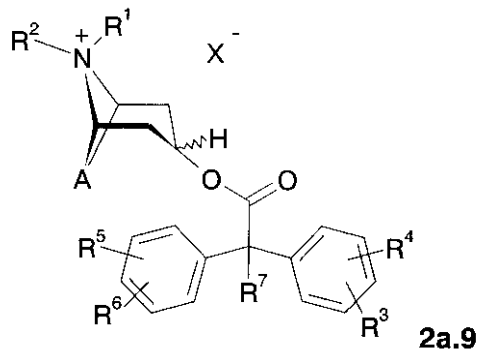
好ましい式1の化合物と上述の抗コリン作用薬2a.8との新規な好ましい医薬組成物の例は、化合物の1.2と2a.8.1; 1.2と2a.8.2; 1.5と2a.8.1; 1.5と2a.8.2; 1.8と2a.8.1; 1.8と2a.8.2; 1.10と2a.8.1; 1.10と2a.8.2; 1.12と2a.8.1; 1.12と2a.8.2; 1.15と2a.8.1又は1.15と2a.8.2を含有し、それぞれの場合において、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、また、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形で含有してもよい、組成物である。

本発明の他の好ましい実施態様において、本発明の医薬組成物に含まれる抗コリン作用薬2aは、下記式2a.9の化合物より選ばれる

40

【0039】

【化18】



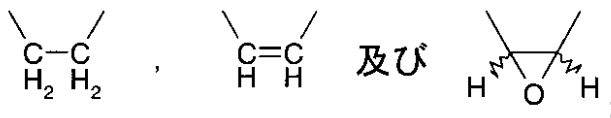
10

【0040】

(式中、Aは、下記基より選ばれる二重結合基であり

【0041】

【化19】



20

【0042】

X⁻ は、1個の負電荷を有する上述のアニオン、好ましくは塩素アニオン、臭素アニオン又はメタンスルホン酸アニオンの1つであり、R¹及びR²は、同じでも異なってもよく、メチル、エチル、n-プロピル及びイソプロピルより選ばれる基であり、これらは、所望により、ヒドロキシ又はフッ素、好ましくは無置換のメチルによって置換されていてもよい；R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、同じでも異なってもよく、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、CN、CF₃又はNO₂であり；

R⁷は、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、-CH₂-F、-CH₂-CH₂-F、-O-C
H₂-F、-O-CH₂-CH₂-F、-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-OH、CF₃、-CH₂-OMe、-CH₂-CH₂-OMe、-CH₂-OEt
、-CH₂-CH₂-OEt、-O-COMe、-O-COEt、-O-COCF₃、-O-COCF₃、フッ素、塩素又は臭素である
)。 30

式2a.9の化合物は、当該技術において既知である(WO 02/32899)。

本発明の医薬組成物の範囲内で式2a.9の好ましい化合物は、

X⁻ が、臭素アニオンであり；

R¹及びR²が、同じでも異なってもよく、メチル又はエチル、好ましくはメチルであり；

R³、R⁴、R⁵及びR⁶が、同一でも異なってもよく、水素、メチル、メチルオキシ、塩素又はフッ素であり；

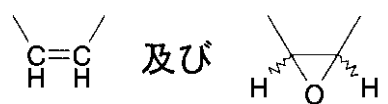
R⁷が、水素、メチル又はフッ素である、化合物である。 40

式2a.9 (式中、

Aは、以下の基より選ばれる二重結合基である)

【0043】

【化20】



【0044】

50

の化合物を含有する医薬組成物が特に重要である。

式1の化合物に加えて以下の式2a.9の化合物の一つを含む医薬組成物が特に重要である：

- トロペノール2,2-ジフェニルプロピオン酸エステルメトプロマイド(2a.9.1)、
- スコピン2,2-ジフェニルプロピオン酸エステルメトプロマイド(2a.9.2)、
- スコピン2-フルオロ-2,2-ジフェニル酢酸エステルメトプロマイド(2a.9.3)、
- トロエノール2-フルオロ-2,2-ジフェニル酢酸エステルメトプロマイド(2a.9.4)。

式2a.9の化合物は、所望により、それらのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物又はラセミ体の形であってもよく、また、所望により、それらの水和物及び/又は溶媒和物の形であってもよい。

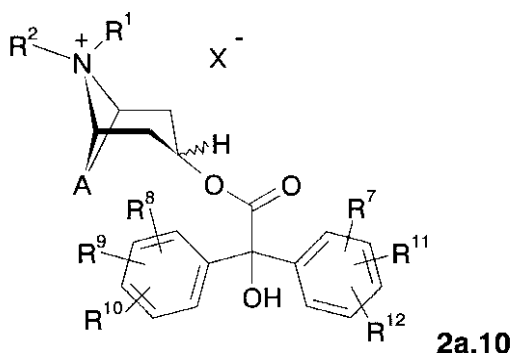
好ましい式1の化合物と上述の抗コリン作用薬2a.9との新規な好ましい医薬組成物の例は、化合物の1.1と2a.9.1; 1.1と2a.9.2; 1.1と2a.9.3; 1.1と2a.9.4; 1.2と2a.9.1; 1.2と2a.9.2; 1.2と2a.9.3; 1.2と2a.9.4; 1.3と2a.9.1; 1.3と2a.9.2; 1.3と2a.9.3; 1.3と2a.9.4; 1.4と2a.9.1; 1.4と2a.9.2; 1.4と2a.9.3; 1.4と2a.9.4; 1.5と2a.9.1; 1.5と2a.9.2; 1.5と2a.9.3; 1.5と2a.9.4; 1.6と2a.9.1; 1.6と2a.9.2; 1.6と2a.9.3; 1.6と2a.9.4; 1.7と2a.9.1; 1.7と2a.9.2; 1.7と2a.9.3; 1.7と2a.9.4; 1.12と2a.9.1; 1.12と2a.9.2; 1.12と2a.9.3; 1.12と2a.9.4; 1.14と2a.9.1; 1.14と2a.9.2; 1.14と2a.9.3; 1.14と2a.9.4; 1.15と2a.9.1; 1.15と2a.9.2; 1.15と2a.9.3; 1.15と2a.9.4を含有し、それぞれの場合において、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、また、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形で含有してもよい、組成物である。

上述の組成物のうち、本発明の好ましい化合物は、式1の化合物として化合物の1.2、1.5、1.8、1.10、1.12又は1.15の一つを含有するものである。また、本発明の上述の組成物のうちの化合物2a.9として、化合物の2a.9.1又は2a.9.2の一つを含有するものが好ましく、化合物の2a.9.2を含有する組成物が本発明によれば特に重要である。

本発明の他の好ましい実施態様において、本発明の医薬組成物に含まれる抗コリン作用薬2aは、下記式2a.10の化合物より選ばれる

【0045】

【化21】



【0046】

(式中、A、X⁻、R¹及びR²は、上に示された意味をもつのがよく、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は、同じでも異なってもよく、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、CN、CF₃又はNO₂であり、基R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹及びR¹²の少なくとも一つは、水素でないのがよい)。

式2a.10の化合物は、当該技術において既知である(WO 02/32898)。

本発明の医薬組成物の範囲内で式2a.10の好ましい化合物は、Aが、以下の基より選ばれる二重結合基であり、

【0047】

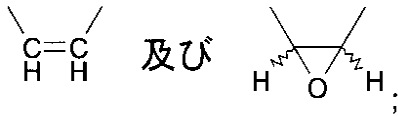
10

20

30

40

【化 2 2】



【 0 0 4 8 】

X⁻ が、臭素アニオンであり；

R¹ 及び R² が、同じでも異なってもよく、メチル又はエチル、好ましくはメチルであり；

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 及び R¹² が、同じでも異なってもよく、水素、フッ素、塩素又は臭素、好ましくはフッ素であり、基 R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 及び R¹² の少なくとも一つは水素でないのがよい、化合物である。

式1の化合物に加えて以下の式2a.10の化合物の一つを含む医薬組成物が特に重要である：

- トロペノール3,3',4,4'-テトラフルオロベンジル酸エステルメトプロマイド(2a.10.1)
- スコピン3,3',4,4'-テトラフルオロベンジル酸エステルメトプロマイド(2a.10.2)、
- トロペノール4,4'-ジフルオロベンジル酸エステルメトプロマイド(2a.10.3)、
- スコピン4,4'-ジフルオロベンジル酸エステルメトプロマイド(2a.10.4)、
- トロペノール3,3'-ジフルオロベンジル酸エステルメトプロマイド(2a.10.5)、
- スコピン3,3'-ジフルオロベンジル酸エステルメトプロマイド(2a.10.6)。

式2a.10の化合物は、所望により、それらのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物又はラセミ体の形であってもよく、また、所望により、それらの水和物及び/又は溶媒和物の形であってもよい。

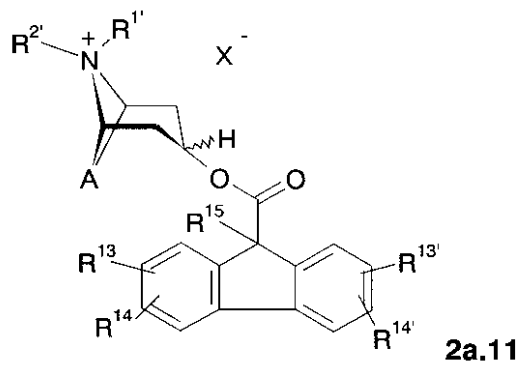
好ましい式1の化合物と上述の抗コリン作用薬2a.10との新規な好ましい医薬組成物の例は、化合物の1.1と2a.10.1；1.1と2a.10.2；1.1と2a.10.3；1.1と2a.10.4；1.1と2a.10.5；1.1と2a.10.6；1.2と2a.10.1；1.2と2a.10.2；1.2と2a.10.3；1.2と2a.10.4；1.2と2a.10.5；1.2と2a.10.6；1.3と2a.10.1；1.3と2a.10.2；1.3と2a.10.3；1.3と2a.10.4；1.3と2a.10.5；1.3と2a.10.6；1.4と2a.10.1；1.4と2a.10.2；1.4と2a.10.3；1.4と2a.10.4；1.4と2a.10.5；1.4と2a.10.6；1.5と2a.10.1；1.5と2a.10.2；1.5と2a.10.3；1.5と2a.10.4；1.5と2a.10.5；1.5と2a.10.6；1.6と2a.10.1；1.6と2a.10.2；1.6と2a.10.3；1.6と2a.10.4；1.6と2a.10.5；1.6と2a.10.6；1.7と2a.10.1；1.7と2a.10.2；1.7と2a.10.3；1.7と2a.10.4；1.7と2a.10.5；1.7と2a.10.6；1.12と2a.10.1；1.12と2a.10.2；1.12と2a.10.3；1.12と2a.10.4；1.12と2a.10.5；1.12と2a.10.6；1.14と2a.10.1；1.14と2a.10.2；1.14と2a.10.3；1.14と2a.10.4；1.14と2a.10.5；1.14と2a.10.6；1.15と2a.10.1；1.15と2a.10.2；1.15と2a.10.3；1.15と2a.10.4；1.15と2a.10.5；1.15と2a.10.6を含有し、それぞれの場合において、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、また、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形で含有してもよい、組成物である。

上述の組成物のうち、本発明の好ましい化合物は、式1の化合物として化合物の1.2、1.5、1.8、1.10、1.12又は1.15の一つを含有するものである。また、本発明の上述の組成物のうちの化合物2a.10として、化合物の2a.10.1、2a.10.2、2a.10.3又は2a.10.4の一つを含有するものが好ましく、化合物の2a.10.1又は2a.10.2を含有する組成物が本発明によれば特に重要である。

本発明の他の好ましい実施態様において、本発明の医薬組成物に含まれる抗コリン作用薬2aは、式2a.11の化合物より選ばれる

【 0 0 4 9 】

【化23】



10

【0050】

(式中、A、X⁻は、上に示された意味をもち；

R¹⁵は、水素、ヒドロキシ、メチル、エチル、-CF₃、CHF₂又はフッ素であり；

R^{1'}及びR^{2'}は、同じでも異なってもよく、C₁-C₅-アルキルであり、これは、所望により、C₃-C₆-シクロアルキル、ヒドロキシ又はハロゲンで置換されていてもよく、又はR^{1'}とR^{2'}とが一緒になって-C₃-C₅-アルキレン架橋を示し；

R¹³、R¹⁴、R^{13'}及びR^{14'}は、同じでも異なってもよく、水素、-C₁-C₄-アルキル、-C₁-C₄-アルキルオキシ、ヒドロキシ、-CF₃、-CHF₂、CN、NO₂又はハロゲンである)。 20

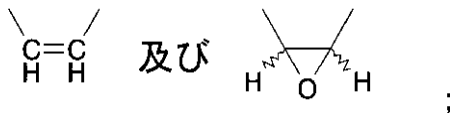
式2a.11の化合物は、当該技術において既知である(WO 03/064419)。

本発明の医薬組成物の範囲内で式2a.11の好ましい化合物は、

Aが、以下の基より選ばれる二重結合基であり；

【0051】

【化24】



30

【0052】

X⁻が、塩素アニオン、臭素アニオン及びメタンスルホン酸アニオンより選ばれるアニオン、好ましくは臭素アニオンであり；

R¹⁵が、ヒドロキシ、メチル又はフッ素、好ましくはメチル又はヒドロキシであり；

R^{1'}及びR^{2'}が、同じでも異なってもよく、メチル又はエチル、好ましくはメチルであり；

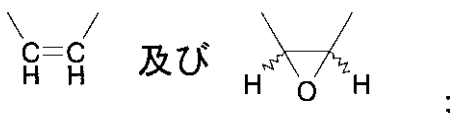
R¹³、R¹⁴、R^{13'}及びR^{14'}が、同じでも異なってもよく、水素、CF₃、-CHF₂又はフッ素、好ましくは水素又はフッ素である、化合物である。

本発明の医薬組成物の範囲内で式2a.11の特に好ましい化合物は、 40

Aが、以下の基より選ばれる二重結合基であり；

【0053】

【化25】



【0054】

50

X⁻ が、臭素アニオンであり；

R¹⁵ が、ヒドロキシ又はメチル、好ましくはメチルであり；

R^{1'} 及び R^{2'} が、同じでも異なってもよく、メチル又はエチル、好ましくはメチルであり；

R¹³、R¹⁴、R^{13'} 及び R^{14'} が、同じでも異なってもよく、水素又はフッ素である、化合物である。

式1の化合物に加えて以下の式2a.11の化合物の一つを含む医薬組成物が特に重要である：

- トロペノール9-ヒドロキシフルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.11.1)；
- トロペノール9-フルオロフルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.11.2)；
- スコピン9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.11.3)；
- スコピン9-フルオロフルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.11.4)；
- トロペノール9-メチルフルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.11.5)；
- スコピン9-メチルフルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.11.6)。

10

式2a.11の化合物は、所望により、それらのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物又はラセミ体の形であってもよく、また、所望により、それらの水和物及び/又は溶媒和物の形であってもよい。

好ましい式1の化合物と上述の抗コリン作用薬2a.11との新規な好ましい医薬組成物の例は、化合物の1.1と2a.11.1；1.1と2a.11.2；1.1と2a.11.3；1.1と2a.11.4；1.1と2a.11.5；1.1と2a.11.6；1.2と2a.11.1；1.2と2a.11.2；1.2と2a.11.3；1.2と2a.11.4；1.2と2a.11.5；1.2と2a.11.6；1.3と2a.11.1；1.3と2a.11.2；1.3と2a.11.3；1.3と2a.11.4；1.3と2a.11.5；1.3と2a.11.6；1.4と2a.11.1；1.4と2a.11.2；1.4と2a.11.3；1.4と2a.11.4；1.4と2a.11.5；1.4と2a.11.6；1.5と2a.11.1；1.5と2a.11.2；1.5と2a.11.3；1.5と2a.11.4；1.5と2a.11.5；1.5と2a.11.6；1.6と2a.11.1；1.6と2a.11.2；1.6と2a.11.3；1.6と2a.11.4；1.6と2a.11.5；1.6と2a.11.6；1.7と2a.11.1；1.7と2a.11.2；1.7と2a.11.3；1.7と2a.11.4；1.7と2a.11.5；1.7と2a.11.6；1.12と2a.11.1；1.12と2a.11.2；1.12と2a.11.3；1.12と2a.11.4；1.12と2a.11.5；1.12と2a.11.6；1.14と2a.11.1；1.14と2a.11.2；1.14と2a.11.3；1.14と2a.11.4；1.14と2a.11.5；1.14と2a.11.6；1.15と2a.11.1；1.15と2a.11.2；1.15と2a.11.3；1.15と2a.11.4；1.15と2a.11.5；1.15と2a.11.6を含有し、それぞれの場合において、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、また、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形で含有してもよい、組成物である。

20

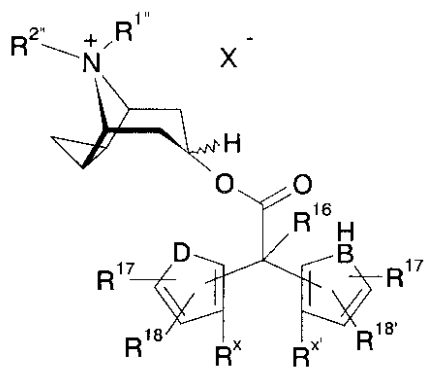
30

上述の組成物のうち、本発明の好ましい化合物は、式1の化合物として化合物の1.2、1.5、1.8、1.10、1.12又は1.15の一つを含有するものである。また、本発明の上述の組成物のうちの化合物2a.11として、化合物の2a.11.2、2a.11.4、2a.11.5又は2a.11.6の一つを含有するものが好ましく、化合物の2a.11.5又は2a.11.6を含有する組成物が本発明によれば特に重要である。

本発明の他の好ましい実施態様において、本発明の医薬組成物に含まれる抗コリン作用薬2aは、下記式2a.12の化合物より選ばれる

【 0 0 5 5 】

【化26】



10

【0056】

(式中、 X^- は、上に示された意味をもつのがよく、

D及びBは、同じでも異なってもよく、好ましくは同じであり、O、S、NH、 CH_2 、 $CH=CH$ 又は $N(C_1-C_4-アルキル)$ であり；

R^{16} は、水素、ヒドロキシ、 $-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-C_1-C_4-アルキルオキシ$ 、 $-C_1-C_4-アルキレン-ハロゲン$ 、 $-O-C_1-C_4-アルキレン-ハロゲン$ 、 $-C_1-C_4-アルキレン-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C_1-C_4-アルキレン-C_1-C_4-アルキルオキシ$ 、 $-O-COC_1-C_4-アルキル$ 、 $-O-COC_1-C_4-アルキレン-ハロゲン$ 、 $-C_1-C_4-アルキレン-C_3-C_6-シクロアルキル$ 、 $-O-COCF_3$ 又はハロゲンであり；

20

$R^{1''}$ 及び $R^{2''}$ は、同じでも異なってもよく、 $-C_1-C_5-アルキル$ であり、これは、所望により、 $-C_3-C_6-シクロアルキル$ 、ヒドロキシ又はハロゲンで置換されていてもよく、又は $R^{1''}$ と $R^{2''}$ とが一緒になって $-C_3-C_5-アルキレン$ 架橋を示し；

R^{17} 、 R^{18} 、 $R^{17'}$ 及び $R^{18'}$ は、同じでも異なってもよく、水素、 C_1-C_4 アルキル、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、CN、 NO_2 又はハロゲンであり；

R^x 及び $R^{x'}$ は、同じでも異なってもよく、水素、 $C_1-C_4-アルキル$ 、 $C_1-C_4-アルキルオキシ$ 、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、CN、 NO_2 又はハロゲンであり、又は R^x と $R^{x'}$ とが一緒になって単結合又は架橋-O、-S、-NH、 $-CH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH(C_1-C_4-アルキル)$ -及び $-C(C_1-C_4-アルキル)_2$ より選ばれる架橋基を示す)。

30

式2a.12の化合物は、当該技術において既知である(WO 03/064418)。

本発明の医薬組成物の範囲内で式2a.12の好ましい化合物は、

X^- が、塩素イオン、臭素イオン又はメタンスルホン酸、好ましくは臭素イオンであり；

D及びBが、同じでも異なってもよく、好ましくは同じであり、-O、-S、-NH又は $-CH=CH-$ であり；

R^{16} が、水素、ヒドロキシ、 $-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-C_1-C_4-アルキルオキシ$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、フッ素、塩素又は臭素であり；

$R^{1''}$ と $R^{2''}$ が、同じでも異なってもよく、 $C_1-C_4-アルキル$ であり、これは、所望により、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素で置換されていてもよく、又は $R^{1''}$ と $R^{2''}$ とが一緒になって $-C_3-C_4-アルキレン$ 架橋を示し；

40

R^{17} 、 R^{18} 、 $R^{17'}$ 及び $R^{18'}$ が、同じでも異なってもよく、水素、 $C_1-C_4-アルキル$ 、 $C_1-C_4-アルキルオキシ$ 、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、CN、 NO_2 、フッ素、塩素又は臭素であり、

R^x 及び $R^{x'}$ が、同じでも異なってもよく、水素、 $C_1-C_4-アルキル$ 、 $C_1-C_4-アルキルオキシ$ 、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、CN、 NO_2 、フッ素、塩素又は臭素であり、又は R^x と $R^{x'}$ とが一緒になって単結合又は架橋-O、-S、-NH-及び $-CH_2-$ より選ばれる二重結合基である、化合物である。

【0057】

本発明の医薬組成物の範囲内で、式2a.12の特に好ましい化合物は、

X^- が、塩素アニオン、臭素アニオン、又はメタンスルホン酸アニオン、好ましくは臭素アニオンであり；

50

D及びBが、同じでも異なってもよく、好ましくは同じであり、S又は-CH=CH-であり；

R¹⁶が水素、ヒドロキシ又はメチルであり；

R¹⁷とR¹⁸が、同じでも異なってもよく、メチル又はエチルであり；

R¹⁷、R¹⁸、R^{17'}及びR^{18'}が、同じでも異なってもよく、水素、CF₃又はフッ素、好ましくは水素であり；

R^x及びR^{x'}が、同じでも異なってもよく、水素、-CF₃又はフッ素、好ましくは水素であり、又はR^xとR^{x'}とが一緒になって単結合又は基-Oである、化合物である。

本発明の医薬組成物の範囲内で、式2a.12の特に好ましい他の化合物は、

X⁻が、臭素イオンであり；

DとBが、-CH=CH-であり；

R¹⁶が、水素、ヒドロキシ又はメチルであり；

R¹⁷及びR¹⁸が、メチルであり、

R¹⁷、R¹⁸、R^{17'}及びR^{18'}が、同じでも異なってもよく、水素又はフッ素、好ましくは水素であり；

R^x及びR^{x'}が、同じでも異なってもよく、水素又はフッ素、好ましくは水素であり、又はR^xとR^{x'}とが一緒になって単結合又は-Oである、化合物である。

式1の化合物に加えて以下の式2a.12の化合物の一つを含む医薬組成物が特に重要である：

- シクロプロピルトロピンベンジレートメトプロマイド(2a.12.1)；

- シクロプロピルトロピン2,2-ジフェニルプロピオネートメトプロマイド(2a.12.2)；

- シクロプロピルトロピン9-ヒドロキシキサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.12.3)；

- シクロプロピルトロピン9-メチルフルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.12.4)；

- シクロプロピルトロピン9-メチルキサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.12.5)；

- シクロプロピルトロピン9-ヒドロキシフルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.12.6)；

- シクロプロピルトロピンメチル4,4'-ジフルオロベンジレートメトプロマイド(2a.12.7)。

【 0 0 5 8 】

式2a.12の化合物は、所望により、それらのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物又はラセミ体の形であってもよく、また、所望により、それらの水和物及び/又は溶媒和物の形であってもよい。

好ましい式1の化合物と上述の抗コリン作用薬2a.11との新規な好ましい医薬組成物の例は、化合物の1.1と2a.12.1； 1.1と2a.12.2； 1.1と2a.12.3； 1.1と2a.12.4； 1.1と2a.12.5； 1.1と2a.12.6； 1.1と2a.12.7； 1.2と2a.12.1； 1.2と2a.12.2； 1.2と2a.12.3； 1.2と2a.12.4； 1.2と2a.12.5； 1.2と2a.12.6； 1.2と2a.12.7； 1.3と2a.12.1； 1.3と2a.12.2； 1.3と2a.12.3； 1.3と2a.12.4； 1.3と2a.12.5； 1.3と2a.12.6； 1.3と2a.12.7； 1.4と2a.12.1； 1.4と2a.12.2； 1.4と2a.12.3； 1.4と2a.12.4； 1.4と2a.12.5； 1.4と2a.12.6； 1.4と2a.12.7； 1.5と2a.12.1； 1.5と2a.12.2； 1.5と2a.12.3； 1.5と2a.12.4； 1.5と2a.12.5； 1.5と2a.12.6； 1.5と2a.12.7； 1.6と2a.12.1； 1.6と2a.12.2； 1.6と2a.12.3； 1.6と2a.12.4； 1.6と2a.12.5； 1.6と2a.12.6； 1.6と2a.12.7； 1.7と2a.12.1； 1.7と2a.12.2； 1.7と2a.12.3； 1.7と2a.12.4； 1.7と2a.12.5； 1.7と2a.12.6； 1.7と2a.12.7； 1.12と2a.12.1； 1.12と2a.12.2； 1.12と2a.12.3； 1.12と2a.12.4； 1.12と2a.12.5； 1.12と2a.12.6； 1.12と2a.12.7； 1.14と2a.12.1； 1.14と2a.12.2； 1.14と2a.12.3； 1.14と2a.12.4； 1.14と2a.12.5； 1.14と2a.12.6； 1.14と2a.12.7； 1.15と2a.12.1； 1.15と2a.12.2； 1.15と2a.12.3； 1.15と2a.12.4； 1.15と2a.12.5； 1.15と2a.12.6； 1.15と2a.12.7を含有し、それぞれの場合において、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、また、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の

10

20

30

40

50

形で含有してもよい、組成物である。

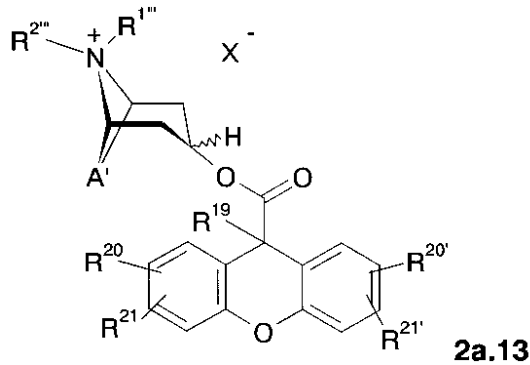
上述の組成物のうち、本発明の好ましい化合物は、式1の化合物として化合物の1.2、1.5、1.8、1.10、1.12又は1.15の一つを含有するものである。また、本発明の上述の組成物のうちの化合物2a.11として、化合物の2a.12.1、2a.12.2、2a.12.5又は2a.12.7の一つを含有するものが好ましく、化合物の2a.12.1又は2a.12.2を含有する組成物が本発明によれば特に重要である。

本発明の他の好ましい実施態様において、本発明の医薬組成物に含まれる抗コリン作用薬2aは、下記式2a.13の化合物より選ばれる

【0059】

【化27】

10



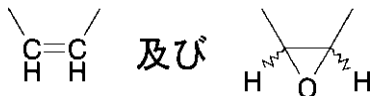
20

【0060】

(式中、X⁻は、上に示される意味を有し、
A'は、以下の基より選ばれる二重結合基であり、

【0061】

【化28】



30

【0062】

R¹⁹は、ヒドロキシ、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、-CF₃、CHF₂又はフッ素であり、

R^{1''}及びR^{2''}は、同じでも異なってもよく、C₁-C₅-アルキルであり、これは、所望により、C₃-C₆-シクロアルキル、ヒドロキシ又はハロゲンで置換されていてもよく、又はR^{1''}とR^{2''}とが一緒になって-C₃-C₅-アルキレン架橋を示し、

R²⁰、R²¹、R^{20'}及びR^{21'}は、同じでも異なってもよく、水素、-C₁-C₄-アルキル、-C₁-C₄-アルキルオキシ、ヒドロキシ、-CF₃、-CHF₂、CN、NO₂又はハロゲンである)。

40

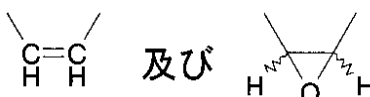
式2a.13の化合物は、当該技術において既知である(WO 03/064417)。

本発明の医薬組成物の範囲内で式2a.13の好ましい化合物は、

A'が、以下の基より選ばれる二重結合基であり、

【0063】

【化29】



50

【0064】

X⁻ が、塩素アニオン、臭素アニオン又はメタンスルホン酸アニオン、好ましくは臭素アニオンであり；

R¹⁹が、ヒドロキシ又はメチルであり；

R^{1''}及びR^{2''}が、同じでも異なってもよく、メチル又はエチル、好ましくはメチルであり、

R²⁰、R²¹、R^{20'}及びR^{21'}が、同じでも異なってもよく、水素、CF₃、-CHF₂又はフッ素、好ましくは水素又はフッ素である、化合物である。

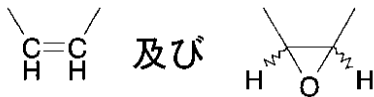
本発明の医薬組成物の範囲内で式2a.13の特に好ましい化合物は、

A'が、下記基より選ばれる二重結合基であり；

10

【0065】

【化30】



【0066】

X⁻ が、臭素アニオンであり；

R¹⁹が、ヒドロキシ又はメチル、好ましくはメチルであり；

20

R^{1''}及びR^{2''}が、同じでも異なってもよく、メチル又はエチル、好ましくはメチルであり；

R³、R⁴、R^{3'}及びR^{4'}は、同じでも異なってもよく、水素又はフッ素である、化合物である。

式1の化合物に加えて以下の式2a.13の化合物の一つを含む医薬組成物が特に重要である；

- トロペノール9-ヒドロキシキサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.13.1)；
- スコピン9-ヒドロキシキサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.13.2)；
- トロペノール9-メチルキサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.13.3)；
- スコピン9-メチルキサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.13.4)；
- トロペノール9-エチルキサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.13.5)；
- トロペノール9-ジフルオロメチルキサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.13.6)；
- スコピン9-ヒドロキシメチルキサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド(2a.13.7)。

30

式2a.13の化合物は、所望により、それらのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物又はラセミ体の形であってもよく、また、所望により、それらの水和物及び/又は溶媒和物の形であってもよい。

好ましい式1の化合物と上述の抗コリン作用薬2a.11との新規な好ましい医薬組成物の例は、化合物の1.1と2a.13.1； 1.1と2a.13.2； 1.1と2a.13.3； 1.1と2a.13.4； 1.1と2a.13.5； 1.1と2a.13.6； 1.1と2a.13.7； 1.2と2a.13.1； 1.2と2a.13.2； 1.2と2a.13.3； 1.2と2a.13.4； 1.2と2a.13.5； 1.2と2a.13.6； 1.2と2a.13.7； 1.3と2a.13.1； 1.3と2a.13.2； 1.3と2a.13.3； 1.3と2a.13.4； 1.3と2a.13.5； 1.3と2a.13.6； 1.3と2a.13.7； 1.4と2a.13.1； 1.4と2a.13.2； 1.4と2a.13.3； 1.4と2a.13.4； 1.4と2a.13.5； 1.4と2a.13.6； 1.4と2a.13.7； 1.5と2a.13.1； 1.5と2a.13.2； 1.5と2a.13.3； 1.5と2a.13.4； 1.5と2a.13.5； 1.5と2a.13.6； 1.5と2a.13.7； 1.6と2a.13.1； 1.6と2a.13.2； 1.6と2a.13.3； 1.6と2a.13.4； 1.6と2a.13.5； 1.6と2a.13.6； 1.6と2a.13.7； 1.7と2a.13.1； 1.7と2a.13.2； 1.7と2a.13.3； 1.7と2a.13.4； 1.7と2a.13.5； 1.7と2a.13.6； 1.7と2a.13.7； 1.12と2a.13.1； 1.12と2a.13.2； 1.12と2a.13.3； 1.12と2a.13.4； 1.12と2a.13.5； 1.12と2a.13.6； 1.12と2a.13.7； 1.14と2a.13.1； 1.14と2a.13.2； 1.14と2a.13.3； 1.14と2a.13.4； 1.14と2a.13.5； 1.14と2a.13.6；

40

50

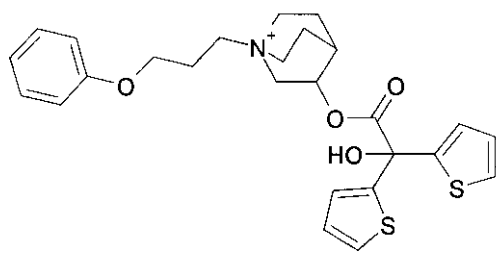
1.14と2a.13.7; 1.15と2a.13.1; 1.15と2a.13.2; 1.15と2a.13.3; 1.15と2a.13.4; 1.15と2a.13.5; 1.15と2a.13.6; 1.15と2a.13.7を含有し、それぞれの場合において、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、また、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形で含有してもよい、組成物である。

上述の組成物のうち、本発明の好ましい化合物は、式1の化合物として化合物の1.2、1.5、1.8、1.10、1.12又は1.15の一つを含有するものである。また、本発明の上述の組成物のうちの化合物2a.11として、化合物の2a.13.2、2a.13.3、2a.13.4又は2a.13.5の一つを含有するものが好ましく、化合物の2a.13.3又は2a.13.4を含有する組成物が本発明によれば特に重要である。

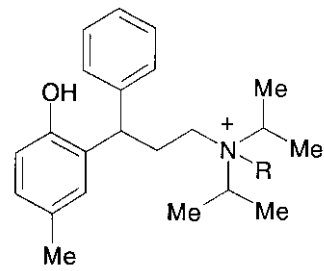
本発明の範囲内で抗コリン作用薬1'について述べることは、問題となっている塩の薬理的に活性カチオンについて述べるべきこととするべきである。これらのカチオンは、チオトロピウム(2a.1')、オキシトロピウム(2a.2')、フルトロピウム(2a.3')、イプラトロピウム(2a.4')、グリコピロニウム(2a.5')、トロスピウム(2a.6')及び以下に示されるカチオンである：

【 0 0 6 7 】

【化 3 1】

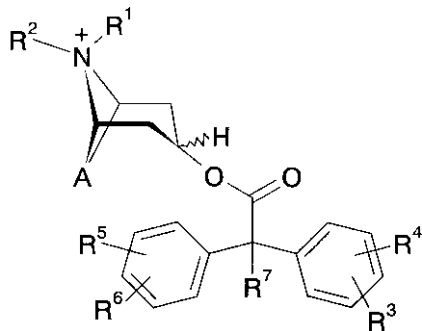


2a.7'

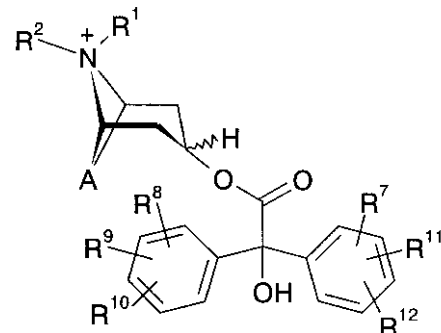


2a.8';

10

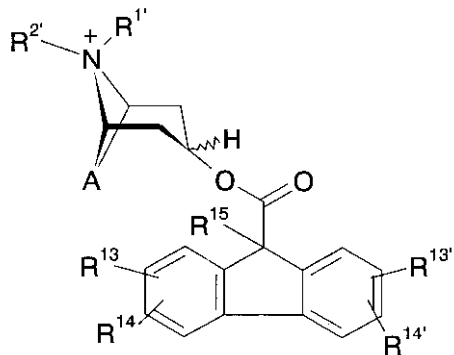


2a.9'

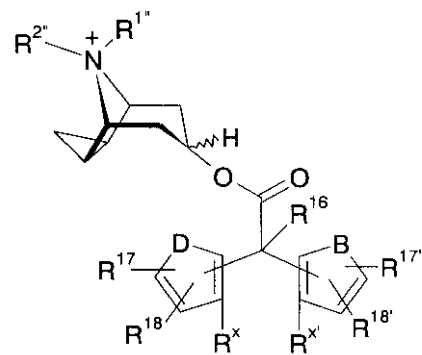


2a.10'

20

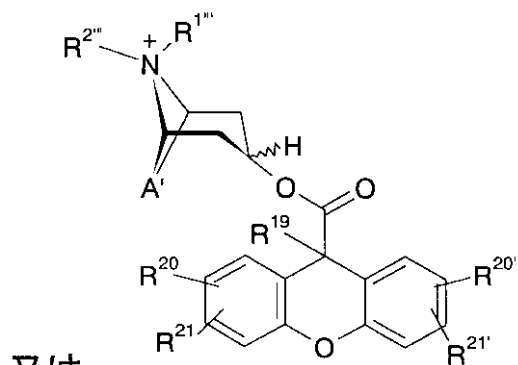


2a.11'



2a.12';

30



2a.13'.

40

【 0 0 6 8 】

本発明の他の好ましい医薬組成物は、式1の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加え

50

て、他の活性物質として、一つ以上、好ましくは一つのPDE IV阻害剤2bを含有し、所望により、医薬的に許容され得る賦形剤と組合わせて含有してもよい。

本発明の医薬組成物におけるPDE IV阻害剤2bは、好ましくは、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、アリフロ(シロミラスト)、CP-325,366、BY343、D-4396(Sch-351591)、AWD-12-281(GW-842470)、N-(3,5-ジクロロ-1-オキソピリジン-4-イル)-4-ジフルオロメトキシ-3-シクロプロピルメトキシベンズアミド、NCS-613、ブマフェンチン、(-)p-[(4aR⁺,10bS⁺)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2-メチルベンゾ[s][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンズアミド、(R)-(+)-1-(4-プロモベンジル)-4-[(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-ピロリドン、3-(シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-(4-N'-[N-2-シアノ-S-メチルイソチオウレイド]ベンジル)-2-ピロリドン、シス[4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸]、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン、シス[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]、(R)-(+)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート、(S)-(-)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート、CDP840、Bay-198004、D-4418、PD-168787、T-440、T-2585、アロフィリン、アチゾラム、V-11294A、CI-1018、CDC-801、CDC-3052、D-22888、Y M-58997、Z-15370、9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(2-チエニル)-9H-ピラゾロ[3,4 c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン、9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(tert-ブチル)-9H-ピラゾロ[3,4 c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン及びテトミラストより選ばれ、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で及び所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形で選ばれてもよい。

10

20

30

40

50

【0069】

特に好ましい医薬組成物におけるPDE IV阻害剤2bは、エンプロフィリン(2b.1)、ロフルミラスト(2b.2)、アリフロ(シロミラスト)(2b.3)、AWD-12-281(GW-842470)(2b.4)、N-(3,5-ジクロロ-1-オキソピリジン-4-イル)-4-ジフルオロメトキシ-3-シクロプロピルメトキシベンズアミド(2b.5)、T-440(2b.6)、T-2585(2b.7)、シス[4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸](2b.9)、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン(2b.10)、シス[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール](2b.11)、PD-168787(2b.12)、アチゾラム(2b.13)、V-11294A(2b.14)、CI-1018(2b.15)、CDC-801(2b.16)、D-22888(2b.17)、YM-58997(2b.18)、Z-15370(2b.19)、9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(2-チエニル)-9H-ピラゾロ[3,4 c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン(2b.20)及び9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(tert-ブチル)-9H-ピラゾロ[3,4 c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン(2b.21)を含む群より選ばれ、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で及び所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形で選ばれてもよい。

特に好ましい医薬組成物におけるPDE IV阻害剤2bは、ロフルミラスト(2b.2)、アリフロ(シロミラスト)(2b.3)、AWD-12-281(GW-842470)(2b.4)、アロフィリン(2b.8)、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン(2b.10)、シス[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール](2b.11)、アチゾラム(2b.13)、Z-15370(2b.19)、9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(2-チエニル)-9H-ピラゾロ[3,4 c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン(2b.20)及び9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(tert-ブチル)-9H-ピラゾロ[3,4 c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン(2b.21)を含む群より選ばれ、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で及び所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物

の形で選ばれてもよく、ロフルミラスト(2b.2)、Z-15370(2b.19)及びAWD-12-281(2b.4)が特に重要である。

化合物2bが、所望により、形成することができる薬理的に許容され得る酸による酸付加塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸エステル、ヒドロ酢酸塩、ヒドロ安息香酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロフマル酸塩及びヒドロメタンスルホン酸塩を含む群より選ばれる塩を意味する。

【0070】

式1の化合物と上述のPDE IV-阻害剤2bとの新規な好ましい医薬組成物の例は、化合物の1.1と2b.1; 1.1と2b.2; 1.1と2b.3; 1.1と2b.4; 1.1と2b.5; 1.1と2b.6; 1.1と2b.7; 1.1と2b.8; 1.1と2b.9; 1.1と2b.10; 1.1と2b.11; 1.1と2b.12; 1.1と2b.13; 1.1と2b.14; 1.1と2b.15; 1.1と2b.16; 1.1と2b.17; 1.1と2b.18; 1.1と2b.19; 1.1と2b.20; 1.1と2b.21; 1.2と2b.1; 1.2と2b.2; 1.2と2b.3; 1.2と2b.4; 1.2と2b.5; 1.2と2b.6; 1.2と2b.7; 1.2と2b.8; 1.2と2b.9; 1.2と2b.10; 1.2と2b.11; 1.2と2b.12; 1.2と2b.13; 1.2と2b.14; 1.2と2b.15; 1.2と2b.16; 1.2と2b.17; 1.2と2b.18; 1.2と2b.19; 1.2と2b.20; 1.2と2b.21; 1.3と2b.1; 1.3と2b.2; 1.3と2b.3; 1.3と2b.4; 1.3と2b.5; 1.3と2b.6; 1.3と2b.7; 1.3と2b.8; 1.3と2b.9; 1.3と2b.10; 1.3と2b.11; 1.3と2b.12; 1.3と2b.13; 1.3と2b.14; 1.3と2b.15; 1.3と2b.16; 1.3と2b.17; 1.3と2b.18; 1.3と2b.19; 1.3と2b.20; 1.3と2b.21; 1.4と2b.1; 1.4と2b.2; 1.4と2b.3; 1.4と2b.4; 1.4と2b.5; 1.4と2b.6; 1.4と2b.7; 1.4と2b.8; 1.4と2b.9; 1.4と2b.10; 1.4と2b.11; 1.4と2b.12; 1.4と2b.13; 1.4と2b.14; 1.4と2b.15; 1.4と2b.16; 1.4と2b.17; 1.4と2b.18; 1.4と2b.19; 1.4と2b.20; 1.4と2b.21; 1.5と2b.1; 1.5と2b.2; 1.5と2b.3; 1.5と2b.4; 1.5と2b.5; 1.5と2b.6; 1.5と2b.7; 1.5と2b.8; 1.5と2b.9; 1.5と2b.10; 1.5と2b.11; 1.5と2b.12; 1.5と2b.13; 1.5と2b.14; 1.5と2b.15; 1.5と2b.16; 1.5と2b.17; 1.5と2b.18; 1.5と2b.19; 1.5と2b.20; 1.5と2b.21; 1.6と2b.1; 1.6と2b.2; 1.6と2b.3; 1.6と2b.4; 1.6と2b.5; 1.6と2b.6; 1.6と2b.7; 1.6と2b.8; 1.6と2b.9; 1.6と2b.10; 1.6と2b.11; 1.6と2b.12; 1.6と2b.13; 1.6と2b.14; 1.6と2b.15; 1.6と2b.16; 1.6と2b.17; 1.6と2b.18; 1.6と2b.19; 1.6と2b.20; 1.6と2b.21; 1.7と2b.1; 1.7と2b.2; 1.7と2b.3; 1.7と2b.4; 1.7と2b.5; 1.7と2b.6; 1.7と2b.7; 1.7と2b.8; 1.7と2b.9; 1.7と2b.10; 1.7と2b.11; 1.7と2b.12; 1.7と2b.13; 1.7と2b.14; 1.7と2b.15; 1.7と2b.16; 1.7と2b.17; 1.7と2b.18; 1.7と2b.19; 1.7と2b.20; 1.7と2b.21; 1.12と2b.1; 1.12と2b.2; 1.12と2b.3; 1.12と2b.4; 1.12と2b.5; 1.12と2b.6; 1.12と2b.7; 1.12と2b.8; 1.12と2b.9; 1.12と2b.10; 1.12と2b.11; 1.12と2b.12; 1.12と2b.13; 1.12と2b.14; 1.12と2b.15; 1.12と2b.16; 1.12と2b.17; 1.12と2b.18; 1.12と2b.19; 1.12と2b.20; 1.12と2b.21; 1.14と2b.1; 1.14と2b.2; 1.14と2b.3; 1.14と2b.4; 1.14と2b.5; 1.14と2b.6; 1.14と2b.7; 1.14と2b.8; 1.14と2b.9; 1.14と2b.10; 1.14と2b.11; 1.14と2b.12; 1.14と2b.13; 1.14と2b.14; 1.14と2b.15; 1.14と2b.16; 1.14と2b.17; 1.14と2b.18; 1.14と2b.19; 1.14と2b.20; 1.14と2b.21; 1.15と2b.1; 1.15と2b.2; 1.15と2b.3; 1.15と2b.4; 1.15と2b.5; 1.15と2b.6; 1.15と2b.7; 1.15と2b.8; 1.15と2b.9; 1.15と2b.10; 1.15と2b.11; 1.15と2b.12; 1.15と2b.13; 1.15と2b.14; 1.15と2b.15; 1.15と2b.16; 1.15と2b.17; 1.15と2b.18; 1.15と2b.19; 1.15と2b.20又は1.15と2b.21を含有し、それぞれの場合において、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、また、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形で含有してもよい、組成物である。

【0071】

上述の組成物のうち、本発明の好ましい化合物は、式1の化合物として化合物の1.2、1.5、1.8、1.10、1.12又は1.15の一つを含有するものである。また、本発明の上述の組成物のうちの化合物2bとして、化合物の2b.2、2b.3、2b.4、2b.8、2b.10、2b.11、2b.13、2b.19、2b.20又は2b.21の一つを含有するものが好ましく、化合物の2b.2、2b.4又は2b.19を

10

20

30

40

50

含有する組成物が本発明によれば特に重要である。

本発明の他の好ましい医薬組成物は、式1の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、他の活性物質として、一つ以上、好ましくは一つのステロイド2cを含有し、所望により、医薬的に許容され得る賦形剤と組合わせて含有してもよい。

この種類の医薬組成物において、ステロイド2cは、好ましくは、プレドニゾロン(2c.1)、プレドニゾン(2c.2)、プロピオン酸ブチキソコルト(2c.3)、RPR-106541(2c.4)、フルニソリド(2c.5)、ベクロメタゾン(2c.6)、トリアムシノロン(2c.7)、ブデソニド(2c.8)、フルチカゾン(2c.9)、モメタゾン(2c.10)、シクレソニド(2c.11)、ロフレボニド(2c.12)、S T-126(2c.13)、デキサメタゾン(2c.14)、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸(S)-フルオロメチルエステル(2c.15)、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸(S)-(2-オキソテトラヒドロフラン-3S-イル)エステル(2c.16)及びエチプレドノール-ジクロロ酢酸(BNP-166、2c.17)より選ばれ、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、また、所望により、それらの塩及び誘導体、それらの溶媒和物及び/又は水和物の形で選ばれてもよい。

特に好ましい医薬組成物において、ステロイド2cは、フルニソリド(2c.5)、ベクロメタゾン(2c.6)、トリアムシノロン(2c.7)、ブデソニド(2c.8)、フルチカゾン(2c.9)、モメタゾン(2c.10)、シクレソニド(2c.11)、ロフレボニド(2c.12)、ST-126(2c.13)、デキサメタゾン(2c.14)、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸(S)-フルオロメチルエステル(2c.15)、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸(S)-(2-オキソテトラヒドロフラン-3S-イル)エステル(2c.16)及びエチプレドノール-ジクロロ酢酸(BNP-166、2c.17)より選ばれ、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、また、所望により、それらの塩及び誘導体、それらの溶媒和物及び/又は水和物の形で選ばれてもよい。

【0072】

特に好ましい医薬組成物において、ステロイド2cは、ブデソニド(2c.8)、フルチカゾン(2c.9)、モメタゾン(2c.10)、シクレソニド(2c.11)、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸(S)-フルオロメチルエステル(2c.15)、及びエチプレドノール-ジクロロ酢酸(BNP-166、2c.17)より選ばれ、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、また、所望により、それらの塩及び誘導体、それらの溶媒和物及び/又は水和物の形で選ばれてもよい。

ステロイド剤2cについて述べることは、存在することができるそれらの塩又は誘導体、水和物又は溶媒和物にもあてはまる。ステロイド剤2cの可能な塩及び誘導体の例は、以下のものであってもよい：アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、リン酸二水素塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩又はフラン酸塩。

好ましい式1の化合物と上述のステロイド剤2cとの新規な好ましい医薬組成物の例は、化合物の1.1と2c.1; 1.1と2c.2; 1.1と2c.3; 1.1と2c.4; 1.1と2c.5; 1.1と2c.6; 1.1と2c.7; 1.1と2c.8; 1.1と2c.9; 1.1と2c.10; 1.1と2c.11; 1.1と2c.12; 1.1と2c.13; 1.1と2c.14; 1.1と2c.15; 1.1と2c.16; 1.1と2c.17; 1.2と2c.1; 1.2と2c.2; 1.2と2c.3; 1.2と2c.4; 1.2と2c.5; 1.2と2c.6; 1.2と2c.7; 1.2と2c.8; 1.2と2c.9; 1.2と2c.10; 1.2と2c.11; 1.2と2c.12; 1.2と2c.13; 1.2と2c.14; 1.2と2c.15; 1.2と2c.16; 1.2と2c.17; 1.3と2c.1; 1.3と2c.2; 1.3と2c.3; 1.3と2c.4; 1.3と2c.5; 1.3と2c.6; 1.3と2c.7; 1.3と2c.8; 1.3と2c.9; 1.3と2c.10; 1.3と2c.11; 1.3と2c.12; 1.3と2c.13; 1.3と2c.14; 1.3と2c.15; 1.3と2c.16; 1.3と2c.17; 1.4と2c.1; 1.4と2c.2; 1.4と2c.3; 1.4と2c.4; 1.4と2c.5; 1.4と2c.6; 1.4と2c.7; 1.4と2c.8; 1.4と2c.9; 1.4と2c.10; 1.4と2c.11; 1.4

10

20

30

40

50

と2c.12; 1.4と2c.13; 1.4と2c.14; 1.4と2c.15; 1.4と2c.16; 1.4と2c.17; 1.5と2c.1; 1.5と2c.2; 1.5と2c.3; 1.5と2c.4; 1.5と2c.5; 1.5と2c.6; 1.5と2c.7; 1.5と2c.8; 1.5と2c.9; 1.5と2c.10; 1.5と2c.11; 1.5と2c.12; 1.5と2c.13; 1.5と2c.14; 1.5と2c.15; 1.5と2c.16; 1.5と2c.17; 1.6と2c.1; 1.6と2c.2; 1.6と2c.3; 1.6と2c.4; 1.6と2c.5; 1.6と2c.6; 1.6と2c.7; 1.6と2c.8; 1.6と2c.9; 1.6と2c.10; 1.6と2c.11; 1.6と2c.12; 1.6と2c.13; 1.6と2c.14; 1.6と2c.15; 1.6と2c.16; 1.6と2c.17; 1.7と2c.1; 1.7と2c.2; 1.7と2c.3; 1.7と2c.4; 1.7と2c.5; 1.7と2c.6; 1.7と2c.7; 1.7と2c.8; 1.7と2c.9; 1.7と2c.10; 1.7と2c.11; 1.7と2c.12; 1.7と2c.13; 1.7と2c.14; 1.7と2c.15; 1.7と2c.16; 1.7と2c.17; 1.12と2c.1; 1.12と2c.2; 1.12と2c.3; 1.12と2c.4; 1.12と2c.5; 1.12と2c.6; 1.12と2c.7; 1.12と2c.8; 1.12と2c.9; 1.12と2c.10; 1.12と2c.11; 1.12と2c.12; 1.12と2c.13; 1.12と2c.14; 1.12と2c.15; 1.12と2c.16; 1.12と2c.17; 1.14と2c.1; 1.14と2c.2; 1.14と2c.3; 1.14と2c.4; 1.14と2c.5; 1.14と2c.6; 1.14と2c.7; 1.14と2c.8; 1.14と2c.9; 1.14と2c.10; 1.14と2c.11; 1.14と2c.12; 1.14と2c.13; 1.14と2c.14; 1.14と2c.15; 1.14と2c.16; 1.14と2c.17; 1.15と2c.1; 1.15と2c.2; 1.15と2c.3; 1.15と2c.4; 1.15と2c.5; 1.15と2c.6; 1.15と2c.7; 1.15と2c.8; 1.15と2c.9; 1.15と2c.10; 1.15と2c.11; 1.15と2c.12; 1.15と2c.13; 1.15と2c.14; 1.15と2c.15; 1.15と2c.16又は1.15と2c.17を含有し、それぞれの場合において、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、また、所望により、それらの薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形で含有してもよい、組成物である。

10

【0073】

20

上述の組成物のうち、本発明の好ましい化合物は、式1の化合物として化合物の1.2、1.5、1.8、1.10、1.12又は1.15の一つを含有するものである。また、本発明の上述の組成物のうちの化合物2cとして、化合物の2c.5、2c.6、2c.7、2c.8、2c.9、2c.10、2c.11、2c.12、2c.13、2c.14、2c.15、2c.16又は2c.17の一つを含有するものが好ましく、化合物の2c.8、2c.9、2c.10、2c.11、2c.15 or 2c.17を含有する組成物が本発明によれば特に重要である。

本発明の他の好ましい医薬組成物は、式1の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、他の活性物質として、一つ以上、好ましくは一つのLTD4拮抗薬2dを含有し、所望により、医薬的に許容され得る賦形剤と組合わせて含有してもよい。

このような医薬組成物において、LTD4拮抗薬2dは、好ましくは、モンテルカスト(2d.1)、1-(((R)-(3-(2-(6,7-ジフルオロ-2-キノリニル)エテニル)フェニル)-3-(2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)フェニル)チオ)メチルシクロプロパン-酢酸(2d.2)、1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-ジクロロチエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-(E)-エテニル)フェニル)-3-(2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル)プロピル)チオ)メチル)シクロプロパン酢酸(2d.3)、ブランルカスト(2d.4)、ザフィルルカスト(2d.5)、[2-[[2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル)-5-ベンゾフラニル]オキシメチル]フェニル]酢酸(2d.6)、MCC-847(ZD-3523)(2d.7)、MN-001(2d.8)、MEN-91507(LM-1507)(2d.9)、VUF-5078(2d.10)、VUF-K-8707(2d.11)及びL-733321(2d.12)より選ばれ、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩の形で、また、所望により、それらの塩及び誘導体、それらの溶媒和物及び/又は水和物の形で選ばれてもよい。

30

40

好ましい医薬組成物において、LTD4拮抗薬2dは、モンテルカスト(2d.1)、ブランルカスト(2d.4)、ザフィルルカスト(2d.5)、MCC-847(ZD-3523)(2d.7)、MN-001(2d.8)、MEN-91507(LM-1507)(2d.9)、VUF-5078(2d.10)、VUF-K-8707(2d.11)及びL-733321(2d.12)より選ばれ、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩の形で、また、所望により、それらの塩及び誘導体、それらの溶媒和物及び/又は水和物の形で選ばれてもよい。

【0074】

特に好ましい医薬組成物において、LTD4拮抗薬2dは、モンテルカスト(2d.1)、ブランルカスト(2d.4)、ザフィルルカスト(2d.5)、MCC-847(ZD-3523)(2d.7)、MN-001(2d.8)、MEN-91507(LM-1507)(2d.9)、VUF-5078(2d.10)、VUF-K-8707(2d.11)及びL-733321(2d.12)より

50

選ばれ、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩の形で、また、所望により、それらの塩及び誘導体、それらの溶媒和物及び/又は水和物の形で選ばれてもよい。

化合物2dが、場合により、形成することができる薬理的に許容され得る酸による酸付加塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、オキサール酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩及びメタンスルホン酸塩を含む群より選ばれる塩を意味する。化合物2dが、場合により、形成することができる塩及び誘導体の例としては、例えば：アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、リン酸二水素塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩又はフラン酸塩が挙げられる。

好ましい式1の化合物と上述のLTD4拮抗薬2dとの新規な好ましい医薬組成物の例は、化合物の1.1と2d.1; 1.1と2d.2; 1.1と2d.3; 1.1と2d.4; 1.1と2d.5; 1.1と2d.6; 1.1と2d.7; 1.1と2d.8; 1.1と2d.9; 1.1と2d.10; 1.1と2d.11; 1.1と2d.12; 1.2と2d.1; 1.2と2d.2; 1.2と2d.3; 1.2と2d.4; 1.2と2d.5; 1.2と2d.6; 1.2と2d.7; 1.2と2d.8; 1.2と2d.9; 1.2と2d.10; 1.2と2d.11; 1.2と2d.12; 1.3と2d.1; 1.3と2d.2; 1.3と2d.3; 1.3と2d.4; 1.3と2d.5; 1.3と2d.6; 1.3と2d.7; 1.3と2d.8; 1.3と2d.9; 1.3と2d.10; 1.3と2d.11; 1.3と2d.12; 1.4と2d.1; 1.4と2d.2; 1.4と2d.3; 1.4と2d.4; 1.4と2d.5; 1.4と2d.6; 1.4と2d.7; 1.4と2d.8; 1.4と2d.9; 1.4と2d.10; 1.4と2d.11; 1.4と2d.12; 1.5と2d.1; 1.5と2d.2; 1.5と2d.3; 1.5と2d.4; 1.5と2d.5; 1.5と2d.6; 1.5と2d.7; 1.5と2d.8; 1.5と2d.9; 1.5と2d.10; 1.5と2d.11; 1.5と2d.12; 1.6と2d.1; 1.6と2d.2; 1.6と2d.3; 1.6と2d.4; 1.6と2d.5; 1.6と2d.6; 1.6と2d.7; 1.6と2d.8; 1.6と2d.9; 1.6と2d.10; 1.6と2d.11; 1.6と2d.12; 1.7と2d.1; 1.7と2d.2; 1.7と2d.3; 1.7と2d.4; 1.7と2d.5; 1.7と2d.6; 1.7と2d.7; 1.7と2d.8; 1.7と2d.9; 1.7と2d.10; 1.7と2d.11; 1.7と2d.12; 1.12と2d.1; 1.12と2d.2; 1.12と2d.3; 1.12と2d.4; 1.12と2d.5; 1.12と2d.6; 1.12と2d.7; 1.12と2d.8; 1.12と2d.9; 1.12と2d.10; 1.12と2d.11; 1.12と2d.12; 1.14と2d.1; 1.14と2d.2; 1.14と2d.3; 1.14と2d.4; 1.14と2d.5; 1.14と2d.6; 1.14と2d.7; 1.14と2d.8; 1.14と2d.9; 1.14と2d.10; 1.14と2d.11; 1.14と2d.12; 1.15と2d.1; 1.15と2d.2; 1.15と2d.3; 1.15と2d.4; 1.15と2d.5; 1.15と2d.6; 1.15と2d.7; 1.15と2d.8; 1.15と2d.9; 1.15と2d.10; 1.15と2d.11又は1.15と2d.12を含有し、それぞれの場合において、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、また、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形で含有してもよい、組成物である。

【0075】

上述の組成物のうち、本発明の好ましい化合物は、式1の化合物として化合物の1.2、1.5、1.8、1.10、1.12又は1.15の一つを含有するものである。また、本発明の上述の組成物のうちの化合物2dとして、化合物の2d.1、2d.4、2d.5、2d.7、2d.8、2d.9、2d.10、2d.11又は2d.12の一つを含有するものが好ましく、化合物の2d.1、2d.4、2d.5、2d.7、2d.8又は2d.9を含有する組成物が本発明によれば特に重要である。

本発明の他の好ましい医薬組成物は、式1の一つ以上、好ましくは一つの化合物に加えて、他の活性物質として、一つ以上、好ましくは一つのEGFR阻害剤2eを含有し、所望により、医薬的に許容され得る賦形剤と組合わせて含有してもよい。

このような医薬組成物において、EGFR阻害剤2eは、例えば、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジエチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-

シクロペンチルオキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-yl)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-2-メトキシメチル-6-オキソモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロペンチルオキシキナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-({4-(N,N-ビス(2-メトキシエチル)-アミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシエチル)-N-エチルアミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-({4-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-N-メチルアミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)キナゾリン、

10

20

30

40

50

【 0 0 7 6 】

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロペンチルオキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-(N-シクロプロピル-N-メチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロペンチルオキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(モルホリン-4-イル)プロピルオキシ]-6-[(ピニルカルボニル)アミノ]キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、3-シアノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-エトキシキノリン、4-{{3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェニル}アミノ}-6-(5-{{(2-メタンスルホニル-エチル)アミノ}メチル}-フラン-2-イル)キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-({4-((R)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-yl)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-(モルホリン-4-yl)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N,N-ビス(2-メトキシエチル)アミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-yl}アミノ)-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-({4-(5,5-ジメチル-2-オキソモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソモルホリン-4-yl)エトキ

シ]-6-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-yl)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{2-[4-(2-オキソモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]エトキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[1-(tert-ブチルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、

【0077】

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-アミノシクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンスルホニルアミノシクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(メトキシメチル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[1-(2-アセチルアミノ-エチル)ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-エトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-7-ヒドロキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(ジメチルアミノ)スルホニルアミノ]シクロヘキサ-1-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]シクロヘキサ-1-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-アセチルアミノエトキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メタンスルホニルアミノエトキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-アミノカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス4-{N-[(テトラヒドロピラン-4-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ}-シクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ}-シクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス4-{N-[(モルホリン-4-yl)スルホニル]-N-メチルアミノ}シクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-エタンスルホニルアミノシクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、

【0078】

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-エトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-4-イルオキシ]-7-(2-メトキシ-エトキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス-4-アセチルアミノシクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-[1-(tert-ブチルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス4-{N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ}シクロヘキサ-1-イルオキ

10

20

30

40

50

シ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス4-{N-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ}シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-(2-メトキシ-エトキシ)キナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-イソプロピルオキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス-4-メチルアミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{シス-4-[N-(2-メトキシアセチル)-N-メチルアミノ]シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メチルモルホリン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(S,S)-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2,2,1]ヘプタ-5-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(N-メチルN-2-メトキシエチルアミノ)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、

【 0 0 7 9 】

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(3-メトキシプロピルアミノ)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチルアミノ)シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メチルアミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニル-Nメチル-アミノ)シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ}シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-シアノピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、セツキシマブ、トラスツズマブ、ABX-EGF及びMab ICR-62を含む群より選ばれ、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、所望により、それらの薬理的

10

20

30

40

50

に許容され得る酸付加塩、それらの溶媒和物及び/又は水和物の形で選ばれてもよい。

【 0 0 8 0 】

このような医薬組成物において、EGFR阻害剤2eは、好ましくは、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-(N,N-ジエチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-{{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-シクロペンチルオキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-((R)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-((R)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-シクロペンチルオキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-((R)-2-メトキシメチル-6-オキソモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-((R)-2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-シクロペンチルオキシキナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-{{[4-(N,N-ビス(2-メトキシエチル)-アミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-{{[4-[N-(2-メトキシエチル)-N-エチルアミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-{{[4-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-{{[4-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-N-メチルアミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}}アミノ}-7-シクロペンチルオキシキナゾリン、

10

20

30

【 0 0 8 1 】

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-(N-シクロプロピル-N-メチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-シクロペンチルオキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(モルホリン-4-イル)プロピルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-(4-ヒドロキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、3-シアノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-エトキシキノリン、4-{{[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェニル]アミノ}}-6-(5-{{[(2-メタンスルホニルエチル)アミノ]メチル}-フラン-2-イル)キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-{{[4-((R)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{[4-(モルホリン-4-イル)-

40

50

1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N,N-ビス(2-メトキシエチル)アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-{{4-(5,5-ジメチル-2-オキソモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-6-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、

10

【0082】

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{2-[4-(2-オキソモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]エトキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[1-(tert-ブチルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-アミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンスルホニルアミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(メトキシメチル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[1-(2-アセチルアミノ-エチル)ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-エトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-7-ヒドロキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(ジメチルアミノ)スルホニルアミノ]シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)スルホニルアミノ]シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-アセチルアミノ-エトキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-アミノカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(テトラヒドロピラン-4-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ}シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ}シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス4-{N-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]-N-メチルアミノ}シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-エタンスルホニルアミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリ

20

30

40

50

ジン-4-イルオキシ)-7-エトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン

【 0 0 8 3 】

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-4-イルオキシ]-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(cis-4-アセチルアミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-[1-(tert-ブチルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ}シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ}シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-(2-メトキシ-エトキシ)キナゾリン、4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-イソプロピルオキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス-4-メチルアミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{シス-4-[N-(2-メトキシアセチル)-N-メチル-アミノ]シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、

【 0 0 8 4 】

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(シス-2.6-ジメチルモルホリン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メチルモルホリン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(S,S)-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2,2,1]ヘプタ-5-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(N-メチル-N-2-メトキシエチルアミノ)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(3-メトキシプロピルアミノ)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-Nメチル-アミノ)シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メチルアミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-

10

20

30

40

50

メタンスルホニル-N-メチルアミノ)シクロヘキサ-1-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノシクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ}シクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-シアノピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン及びセツキシマブより選ばれ、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、それらの溶媒和物及び/又は水和物の形で選ばれてもよい。

10

【0085】

特に好ましくは、本発明の医薬阻害剤の範囲内で用いられるEGFR阻害剤2aは、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロペンチルオキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-((R)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-{{4-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-N-メチルアミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロペンチルオキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、3-シアノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-エトキシキノリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-{{4-((R)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-{{4-(5,5-ジメチル-2-オキソモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{2-[4-(2-オキソモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]エトキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-アミノシクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンスルホニルアミノシクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、

20

30

40

【0086】

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[1-(2-アセチルアミノエチル)ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-エトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)

50

アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ}シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-エタンスルホニルアミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-4-イルオキシ]-7-(2-メトキシ-エトキシ)キナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ}シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン、4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(N-メチル-N-2-メトキシエチルアミノ)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン、

10

20

30

40

【0087】

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-Nメチルアミノ)シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチルNメチル-アミノ)シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メチルアミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニル-Nメチルアミノ)シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ}シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-シアノピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン、及び4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリンを含む群より選ばれ、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、それらの溶媒和物及び/又は水和物の形で選ばれてもよい。

【0088】

本発明の特に好ましい医薬組成物は、EGFR阻害剤2eとして以下を含む群より選ばれ、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、所望により、それらの薬理的に許容され得る酸付加塩、それらの溶媒和物及び/又は水和物の形で選ばれてもよい化合物を含有する

50

- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン(2e.1)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン(2e.2)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン(2e.3)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン(2e.4)
- 、 - 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン(2e.5)
- 、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン(2e.6)、 -
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-{[4-(5,5-ジメチル-2-オキソモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}キナゾリン(2e.7)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンスルホニルアミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン(2e.8)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン(2e.9)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン(2e.10)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン(2e.11)、
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン(2e.12)、
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン(2e.13)、
- 【 0 0 8 9 】**
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン(2e.14)、
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン(2e.15)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン(2e.16)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチルアミノ)シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン(2e.17)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン(2e.18)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メチルアミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン(2e.19)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチルアミノ)シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン(2e.20)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン(2e.21)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチルアミノ}シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン(2e.22)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン(2e.23)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル

10

20

30

40

50

オキシ)-7-メトキシキナゾリン(2e.24)及び

-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(1-cyanoピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン(2e.25)。

化合物2eが、場合により、形成することができる薬理的に許容され得る酸による酸付加塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、オキサール酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩及びメタンスルホン酸塩を含む群より選ばれる塩を意味する。

【0090】

式1の化合物と上述のEGFR阻害剤2eとの新規な好ましい医薬組成物の例は、化合物の1.1と2e.1; 1.1と2e.2; 1.1と2e.3; 1.1と2e.4; 1.1と2e.5; 1.1と2e.6; 1.1と2e.7; 1.1と2e.8; 1.1と2e.9; 1.1と2e.10; 1.1と2e.11; 1.1と2e.12; 1.1と2e.13; 1.1と2e.14; 1.1と2e.15; 1.1と2e.16; 1.1と2e.17; 1.1と2e.18; 1.1と2e.19; 1.1と2e.20; 1.1と2e.21; 1.1と2e.22; 1.1と2e.23; 1.1と2e.24; 1.1と2e.25; 1.2と2e.1; 1.2と2e.2; 1.2と2e.3; 1.2と2e.4; 1.2と2e.5; 1.2と2e.6; 1.2と2e.7; 1.2と2e.8; 1.2と2e.9; 1.2と2e.10; 1.2と2e.11; 1.2と2e.12; 1.2と2e.13; 1.2と2e.14; 1.2と2e.15; 1.2と2e.16; 1.2と2e.17; 1.2と2e.18; 1.2と2e.19; 1.2と2e.20; 1.2と2e.21; 1.2と2e.22; 1.2と2e.23; 1.2と2e.24; 1.2と2e.25; 1.3と2e.1; 1.3と2e.2; 1.3と2e.3; 1.3と2e.4; 1.3と2e.5; 1.3と2e.6; 1.3と2e.7; 1.3と2e.8; 1.3と2e.9; 1.3と2e.10; 1.3と2e.11; 1.3と2e.12; 1.3と2e.13; 1.3と2e.14; 1.3と2e.15; 1.3と2e.16; 1.3と2e.17; 1.3と2e.18; 1.3と2e.19; 1.3と2e.20; 1.3と2e.21; 1.3と2e.22; 1.3と2e.23; 1.3と2e.24; 1.3と2e.25; 1.4と2e.1; 1.4と2e.2; 1.4と2e.3; 1.4と2e.4; 1.4と2e.5; 1.4と2e.6; 1.4と2e.7; 1.4と2e.8; 1.4と2e.9; 1.4と2e.10; 1.4と2e.11; 1.4と2e.12; 1.4と2e.13; 1.4と2e.14; 1.4と2e.15; 1.4と2e.16; 1.4と2e.17; 1.4と2e.18; 1.4と2e.19; 1.4と2e.20; 1.4と2e.21; 1.4と2e.22; 1.4と2e.23; 1.4と2e.24; 1.4と2e.25; 1.5と2e.1; 1.5と2e.2; 1.5と2e.3; 1.5と2e.4; 1.5と2e.5; 1.5と2e.6; 1.5と2e.7; 1.5と2e.8; 1.5と2e.9; 1.5と2e.10; 1.5と2e.11; 1.5と2e.12; 1.5と2e.13; 1.5と2e.14; 1.5と2e.15; 1.5と2e.16; 1.5と2e.17; 1.5と2e.18; 1.5と2e.19; 1.5と2e.20; 1.5と2e.21; 1.5と2e.22; 1.5と2e.23; 1.5と2e.24; 1.5と2e.25; 1.6と2e.1; 1.6と2e.2; 1.6と2e.3; 1.6と2e.4; 1.6と2e.5; 1.6と2e.6; 1.6と2e.7; 1.6と2e.8; 1.6と2e.9; 1.6と2e.10; 1.6と2e.11; 1.6と2e.12; 1.6と2e.13; 1.6と2e.14; 1.6と2e.15; 1.6と2e.16; 1.6と2e.17; 1.6と2e.18; 1.6と2e.19; 1.6と2e.20; 1.6と2e.21; 1.6と2e.22; 1.6と2e.23; 1.6と2e.24; 1.6と2e.25; 1.7と2e.1; 1.7と2e.2; 1.7と2e.3; 1.7と2e.4; 1.7と2e.5; 1.7と2e.6; 1.7と2e.7; 1.7と2e.8; 1.7と2e.9; 1.7と2e.10; 1.7と2e.11; 1.7と2e.12; 1.7と2e.13; 1.7と2e.14; 1.7と2e.15; 1.7と2e.16; 1.7と2e.17; 1.7と2e.18; 1.7と2e.19; 1.7と2e.20; 1.7と2e.21; 1.7と2e.22; 1.7と2e.23; 1.7と2e.24; 1.7と2e.25; 1.12と2e.1; 1.12と2e.2; 1.12と2e.3; 1.12と2e.4; 1.12と2e.5; 1.12と2e.6; 1.12と2e.7; 1.12と2e.8; 1.12と2e.9; 1.12と2e.10; 1.12と2e.11; 1.12と2e.12; 1.12と2e.13; 1.12と2e.14; 1.12と2e.15; 1.12と2e.16; 1.12と2e.17; 1.12と2e.18; 1.12と2e.19; 1.12と2e.20; 1.12と2e.21; 1.12と2e.22; 1.12と2e.23; 1.12と2e.24; 1.12と2e.25; 1.14と2e.1; 1.14と2e.2; 1.14と2e.3; 1.14と2e.4; 1.14と2e.5; 1.14と2e.6; 1.14と2e.7; 1.14と2e.8; 1.14と2e.9; 1.14と2e.10; 1.14と2e.11; 1.14と2e.12; 1.14と2e.13; 1.14と2e.14; 1.14と2e.15; 1.14と2e.16; 1.14と2e.17; 1.14と2e.18; 1.14と2e.19; 1.14と2e.20; 1.14と2e.21; 1.14と2e.22; 1.14と2e.23; 1.14と2e.24; 1.14と2e.25; 1.15と2e.1; 1.15と2e.2; 1.15と2e.3; 1.15と2e.4; 1.15と2e.5; 1.15と2e.6; 1.15と2e.7; 1.15と2e.8; 1.15と2e.9; 1.15と2e.10; 1.15と2e.11; 1.15と2e.12; 1.15と2e.13; 1.15と2e.14; 1.15と2e.15; 1.15と2e.16; 1.15と2e.17; 1.15と2e.18; 1.15と2e.19; 1.15と2e.20; 1.15と2e.21; 1.15と2e.22; 1.15と2e.23; 1.15と2e.24又は1.15と2e.25を含有し、それぞれの場合において、所望により、それらのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形で、また、所望により、それら

10

20

30

40

50

の薬理的に許容され得る酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形で含有してもよい、組成物である。

【0091】

上述の組成物のうち、本発明の好ましい化合物は、式1の化合物として化合物の1.2、1.5、1.8、1.10、1.12又は1.15の一つを含有するものである。また、本発明の上述の組成物のうちの化合物2a.11として、化合物の2e.1、2e.2、2e.3、2e.4、2e.10、2e.11、2e.14、2e.16、2e.17、2e.18、2e.19、2e.20、2e.21、2e.22、2e.23、2e.24又は2e.25の一つを含有するものが好ましく、化合物の2e.2、2e.3又は2e.4を含有する組成物が本発明によれば特に重要である。

式1の化合物と少なくとも一つの他の活性物質2とを含む新規な医薬組成物は、活性物質の二成分組成物に限定されない。式1の化合物に加えて、一つの他の活性物質2を含有する、部分的な一例としての上述の組成物は、また、抗コリン作用薬(2a)、PDE-IV阻害剤(2b)、ステロイド剤(2c)、LTD4拮抗薬(2d)とEGFR阻害剤(2e)の上述の群より選ばれる第三又は第四、好ましくは第三活性物質を含有することができる。

式1の化合物に加えて二つの他の活性物質を含有する特に好ましい組成物は、以下に示される活性物質の組み合わせより選ばれる。これらは、例えば、以下を含有することができる医薬組成物である：

- A) 式1の化合物、抗コリン作用薬(2a)、PDEIV阻害剤(2b)；
- B) 式1の化合物、抗コリン作用薬(2a)、ステロイド(2c)；
- C) 式1の化合物、抗コリン作用薬(2a)、LTD4拮抗薬(2d)；
- D) 式1の化合物、抗コリン作用薬(2a)、EGFR阻害剤(2e)；
- E) 式1の化合物、PDEIV阻害剤(2b)、ステロイド(2c)；
- F) 式1の化合物、PDEIV阻害剤(2b)、LTD4拮抗薬(2d)；
- G) 式1の化合物、PDEIV阻害剤(2b)、EGFR阻害剤(2e)；
- H) 式1の化合物、ステロイド(2c)、LTD4拮抗薬(2d)；
- I) 式1の化合物、ステロイド(2c)、EGFR阻害剤(2e)；
- J) 式1の化合物、LTD4拮抗薬(2d)、EGFR阻害剤(2e)。

【0092】

式1の化合物をそのR-エナンチオマーの形で含有する本発明の範囲内に開示される医薬組成物全てが本発明によれば著しく重要である。

特に明記しない限り、アルキル基は、炭素原子1~4個を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基である。例としては、以下のもの：メチル、エチル、プロピル又はブチルが挙げられる。時には略号Me、Et、Prop又はBuが基メチル、エチル、プロピル又はブチルを示すために用いられる。特に明記しない限り、定義プロピル及びブチルには、問題の基の全ての可能な異性体の形が包含される。従って、例えば、プロピルには、n-プロピル及びイソプロピルが含まれ、ブチルには、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル等が含まれる。

特に明記しない限り、シクロアルキル基は、炭素原子3~6個を有する脂環基である。これらは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。シクロプロピルが本発明の範囲内で特に重要である。

特に明記しない限り、アルキレン基は、炭素原子1~4個を有する分枝鎖及び直鎖二重結合アルキル架橋である。例としては、メチレン、エチレン、プロピレン又はブチレンが挙げられる。

特に明記しない限り、アルキレン-ハロゲン基は、ハロゲンで一、二又は三置換、好ましくは二置換される炭素原子1~4個を有する分枝鎖及び直鎖二重結合アルキル架橋である。従って、特に明記しない限り、アルキレン-OH基は、ヒドロキシで一、二又は三置換、好ましくは一置換されていてもよい炭素原子1~4個を有する分枝鎖及び直鎖二重結合アルキル架橋である。

特に明記しない限り、アルキルオキシ基は、酸素原子を介して結合されている炭素原子1~4個を有する分枝鎖及び直鎖アルキル基である。例としては、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシが挙げられる。時には、略号MeO、EtO、PropO又

10

20

30

40

50

はBuOが、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシを示すために用いられてもよい。特に明記しない限り、定義プロピルオキシ及びブチロキシには、問題の基の全ての可能な異性体の形が包含される。従って、例えば、プロピルオキシには、n-プロピルオキシ及びイソプロピルオキシが含まれ、ブチルオキシには、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ及びtert-ブチルオキシ等が含まれる。時には、用語アルコキシは、本発明の範囲内でアルキルオキシの代わりに用いられてもよい。基メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシは、名称メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はブトキシで表されてもよい。

【0093】

特に明記しない限り、アルキレン-アルキルオキシ基は、アルキルオキシ基でモノ、ジ又はトリ置換、好ましくは一置換される炭素原子1~4個を有する分枝鎖及び直鎖二重結合アルキル架橋を意味する。

特に明記しない限り、-O-COアルキル基は、エステル基によって結合される炭素原子1~4個を有する分枝鎖及び直鎖アルキル基を意味する。アルキル基は、エステル基のカルボニル炭素に直接結合される。用語-O-CO-アルキルハロゲン基も同様に理解されなければならない。基-O-CO-CF₃は、トリフルオロアセテートを示す。

本発明の範囲内のハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。特に明記しない限り、フッ素及び臭素が好ましいハロゲンである。基COは、カルボニル基を示す。

本発明の範囲内の成分1と2の医薬組成物とは、単一製品又は製剤における双方の活性物質の共投与又は個別製剤における活性物質の個別投与を意味する。活性物質1と2を個別製剤で投与する場合、この個別投与は、同時に又は異なる時間に、即ち、連続して行うことができる。

一態様において、本発明は、1と2aの治療的に有効な量に加えて医薬的に許容され得る担体を含む上述の医薬組成物に関する。一態様において、本発明は、1と2の治療的に有効な量に加えて医薬的に許容され得る担体を含むしない上述の医薬組成物に関する。

本発明は、また、炎症性及び閉塞性呼吸器疾患の治療用、助産術における早期分娩の阻止(子宮収縮抑制)用、房室ブロックにおける心臓の洞律動の回復用、徐脈性心拍障害の修正(不整脈)用、循環ショックの治療(血管拡張や心臓容積の増大)用だけでなく、皮膚刺激や炎症の治療用の一つ以上、好ましくは一つの活性物質2を含む医薬組成物を調製するための活性物質1の治療的に有効な量の使用に関する。

好ましい態様において、本発明は、種々の由来の閉塞性肺疾患、種々の由来の肺気腫、限定的肺疾患、間質性肺疾患、嚢胞性線維症、種々の由来の気管支炎、気管支拡張症、ARDS(成人呼吸窮迫症候群)及び全ての様態の肺水腫を含む群より選ばれる呼吸器疾患を治療するための一つ以上、好ましくは一つの活性物質2を含む医薬組成物を調製するための活性物質1の治療的に有効な量の使用に関する。

【0094】

好ましくは、本発明の医薬組成物は、気管支喘息、小児喘息、重症の喘息、急性喘息発作、慢性気管支炎及びCOPD(慢性閉塞性肺疾患)より選ばれる閉塞性肺疾患の治療用医薬組成物を調製するために上で指定したように用いられ、本発明によれば、気管支喘息及びCOPDの治療用医薬組成物を調製するためにそれらを用いることが特に好ましい。

また、COPD(慢性閉塞性肺疾患)又は1-プロテイナーゼ阻害剤不足の由来をもつ肺気腫の治療用医薬組成物を調製するために本発明の医薬組成物を用いることが好ましい。

また、アレルギー性肺胞隔炎、研究関連した有害物質が引き金になる限定的肺疾患、及び肺腫瘍、例えば、癌性嚢症、気管支肺胞の癌腫及びリンパ腫によって引き起こされる制限より選ばれる限定的肺疾患の治療用医薬組成物を調製するための本発明の医薬組成物を用いることが好ましい。

また、感染症によって引き起こされる肺炎、例えば、ウイルス、細菌、真菌、原虫、蠕虫又は他の病原体による感染、種々の因子、例えば、吸引や左心不全によって引き起こされる肺炎、放射線障害性肺炎又は線維症、膠原病、例えば、紅斑性狼瘡、全身性強皮症又はサルコイドーシス、肉芽腫症、例えば、ベック病、特発性間質性肺炎又は特発性肺線維

10

20

30

40

50

症(IPF)より選ばれる間質性肺疾患の治療用医薬組成物を調製するための本発明の医薬組成物を用いることが好ましい。

また、嚢胞性線維症又は腭線維症の治療用医薬組成物を調製するために本発明の医薬組成物を用いることが好ましい。

また、気管支炎、例えば、細菌又はウイルスの感染、アレルギー性気管支炎及び毒性気管支炎によって引き起こされる気管支炎の治療用医薬組成物を調製するために本発明の医薬組成物を用いることが好ましい。

また、気管支拡張症の治療用医薬組成物を調製するために本発明の医薬組成物を用いることが好ましい。

また、ARDS(成人呼吸窮迫症候群)の治療用医薬組成物を調製するために本発明の医薬組成物を用いることが好ましい。

また、肺水腫、例えば、有害物質及び異物の吸引又は吸入後の毒性肺水腫の治療用医薬組成物を調製するために本発明の医薬組成物を用いることが好ましい。

喘息又はCOPDの治療用医薬組成物を調製するために上で詳述した化合物を用いることが特に好ましい。また、炎症性及び閉塞性呼吸器疾患の1日1回の治療用、特に喘息又はCOPDの1日1回の治療用医薬組成物を調製するための本発明の医薬組成物の上述の使用が特に重要である。

【0095】

本発明は、また、上述の疾患の一つの治療用医薬組成物を調製するための活性物質2の治療的に有効な量と組合わせた式1の活性物質の治療的に有効な量の使用に関する。

本発明は、また、上述の疾患の一つを治療する方法であって、式1の活性物質の治療的に有効な量が活性物質2の治療的に有効な量と組合わけて投与されることを特徴とする前記方法に関する。

本発明の医薬組成物の範囲内の、例えば、0.1-1000 µgの式1の化合物が一回量につき投与されるのがよい。好ましくは1-500 µg、特に好ましくは3-100 µgの式1の化合物が一回量につき投与され、5-75 µg、好ましくは7-50 µgの用量範囲が本発明によれば好ましい。特に好ましくは、本発明の医薬組成物は、9-40 µg、特に好ましくは11-30 µg、より好ましくは12-25 µgの式1の化合物が一回量につき投与されるような量で投与される。例えば、また、それらに本発明を限定せずに、5 µg、7.5 µg、10 µg、12.5 µg、15 µg、17.5 µg、20 µg、22.5 µg、25 µg、27.5 µg、30 µg、32.5 µg、35 µg、37.5 µg、40 µg、42.5 µg、45 µg、47.5 µg、50 µg、52.5 µg、55 µg、57.5 µg、60 µg、62.5 µg、65 µg、67.5 µg、70 µg、72.5 µg又は75 µgの式1の化合物が一回量につき投与されるのがよい。

上述の用量は、それらの遊離塩基の形で式1の化合物を示す。式1の化合物がそれらの医薬的に許容され得る酸付加塩の形で投与される場合には、当業者は、用いられる酸の分子量を考慮して、上で指定される用量範囲から、酸付加塩に対応する用量範囲を容易に算出することができる。特に好ましくは、式1の化合物は、鏡像異性的に純粋な化合物の形で、特に好ましくはそのR-エナンチオマーの形で上述の用量範囲で投与される。

式1の化合物が抗コリン作用薬2aと共に投与される場合、用いられる抗コリン作用薬の量は、活性物質の選択によってかなり変動する。

本発明をそれに制限せずに、チオトロピウム2a.1'の場合、抗コリン作用薬(2a.1')の量は、各々の一回量が0.1-80 µg、好ましくは0.5-60 µg、特に好ましくは約1-50 µgの2a.1'を含有するように投与されるのがよい。例えば、本発明をそれに制限せずに、2.5 µg、5 µg、10 µg、18 µg、20 µg、36 µg又は40 µgの2a.1'は、一回量で投与されるのがよい。塩2a.1又はそれぞれの場合に用いられるいずれの水和物又は溶媒和物の対応量も、アニオンの選択によっては当業者により簡単に算出され得る。例えば、本発明の好ましいチオトロピウム塩2a.1として臭化チオトロピウムが用いられる場合、上文に一例として指定されるように一回量につき投与される活性物質2a.1'の量は、一回量につき投与される以下の量の2a.1に対応する：3 µg、6 µg、12 µg、21.7 µg、24.1 µg、43.3 µg及び48.1 µgの2a.1。チオトロピウム2a.1'の場合、上で指定される用量は、1日1回又は2回投与されることが好ましく、本発明によれば1日1回の投与が特に好ましい。

【0096】

本発明をそれに制限せずに、カチオン2a.2'の場合、抗コリン作用薬(2a.2')の量は、各々の一回量が1-500 μ g、好ましくは5-300 μ g、特に好ましくは15-200 μ gの2a.2'を含有するように投与されるのがよい。例えば、本発明をそれに制限せずに、15 μ g、20 μ g、25 μ g、30 μ g、35 μ g、40 μ g、45 μ g、50 μ g、55 μ g、60 μ g、65 μ g、70 μ g、75 μ g、80 μ g、85 μ g、90 μ g、95 μ g、100 μ g、105 μ g、110 μ g、115 μ g、120 μ g、125 μ g、130 μ g、135 μ g、140 μ g、145 μ g、150 μ g、155 μ g、160 μ g、165 μ g、170 μ g、175 μ g、180 μ g、185 μ g、190 μ g、195 μ g又は200 μ gの2a.2'が一回量につき投与されるのがよい。それぞれの場合に用いられる塩2a.2又は用いられるいずれかの水和物又は溶媒和物の対応量は、アニオンの選択によっては当業者により簡単に算出され得る。オキシトロピウム2a.2'の場合、上で指定される用量は、1日1~4回投与されることが好ましく、本発明によれば1日2~3回の投与が特に好ましい。

10

本発明をそれに制限せずに、カチオン2a.3'の場合、抗コリン作用薬(2a.3')の量は、各々の一回量が1-500 μ g、好ましくは5-300 μ g、特に好ましくは15-200 μ gの2a.3'を含有するように投与されるのがよい。例えば、本発明をそれに制限せずに、15 μ g、20 μ g、25 μ g、30 μ g、35 μ g、40 μ g、45 μ g、50 μ g、55 μ g、60 μ g、65 μ g、70 μ g、75 μ g、80 μ g、85 μ g、90 μ g、95 μ g、100 μ g、105 μ g、110 μ g、115 μ g、120 μ g、125 μ g、130 μ g、135 μ g、140 μ g、145 μ g、150 μ g、155 μ g、160 μ g、165 μ g、170 μ g、175 μ g、180 μ g、185 μ g、190 μ g、195 μ g又は200 μ gの2a.3'が一回量につき投与されるのがよい。それぞれの場合に用いられる塩2a.3又は用いられるいずれかの水和物又は溶媒和物の対応量は、アニオンの選択によっては当業者により簡単に算出され得る。フルトロピウム2a.3'の場合、上で指定される用量は、1日1~4回投与されることが好ましく、本発明によれば1日2~3回の投与が特に好ましい。

20

本発明をそれに制限せずに、カチオン2a.4'の場合、抗コリン作用薬(2a.4')の量は、各々の一回量が1-500 μ g、好ましくは5-300 μ g、特に好ましくは15-200 μ gの2a.4'を含有するように投与されるのがよい。例えば、本発明をそれに制限せずに、20 μ g、25 μ g、30 μ g、35 μ g、40 μ g、45 μ g、50 μ g、55 μ g、60 μ g、65 μ g、70 μ g、75 μ g、80 μ g、85 μ g、90 μ g、95 μ g、100 μ g、105 μ g、110 μ g、115 μ g、120 μ g、125 μ g、130 μ g、135 μ g、140 μ g、145 μ g、150 μ g、155 μ g、160 μ g、165 μ g、170 μ g、175 μ g、180 μ g、185 μ g、190 μ g、195 μ g又は200 μ gの2a.4'が一回量につき投与されるのがよい。それぞれの場合に用いられる塩2a.4又は用いられるいずれかの水和物又は溶媒和物の対応量は、アニオンの選択によっては当業者により簡単に算出され得る。イプラトロピウム2a.4'の場合、上で指定される用量は、1日1~4回投与されることが好ましく、本発明によれば、1日2~3回、より好ましくは1日3回の投与が特に好ましい。

30

【0097】

本発明をそれに制限せずに、カチオン2a.5'の場合、抗コリン作用薬(2a.5')の量は、各々の一回量が1-500 μ g、好ましくは5-300 μ g、特に好ましくは15-200 μ gの2a.5'を含有するように投与されるのがよい。例えば、本発明をそれに制限せずに、15 μ g、20 μ g、25 μ g、30 μ g、35 μ g、40 μ g、45 μ g、50 μ g、55 μ g、60 μ g、65 μ g、70 μ g、75 μ g、80 μ g、85 μ g、90 μ g、95 μ g、100 μ g、105 μ g、110 μ g、115 μ g、120 μ g、125 μ g、130 μ g、135 μ g、140 μ g、145 μ g、150 μ g、155 μ g、160 μ g、165 μ g、170 μ g、175 μ g、180 μ g、185 μ g、190 μ g、195 μ g又は200 μ gの2a.5'が一回量につき投与されるのがよい。それぞれの場合に用いられる塩2a.5又は用いられるいずれかの水和物又は溶媒和物の対応量は、アニオンの選択によっては当業者により簡単に算出され得る。グリコピロニウム2a.5'の場合、上で指定される用量は、1日1~4回投与されることが好ましく、本発明によれば、1日2~3回の投与が特に好ましい。

40

本発明をそれに制限せずに、カチオン2a.6'の場合、抗コリン作用薬(2a.6')の量は、各々の一回量が1000-6500 μ g、好ましくは2000-6000 μ g、特に好ましくは3000-5500 μ g、特に好ましくは4000 - 5000 μ gの2a.6'を含有するように投与されるのがよい。例えば、本発明をそれに制限せずに、3500 μ g、3750 μ g、4000 μ g、4250 μ g、4500 μ g、4750 μ g、又

50

は5000 µgの2a.6'が一回量につき投与されるのがよい。それぞれの場合に用いられる塩2a.6又は用いられるいずれかの水和物又は溶媒和物の対応量は、アニオンの選択によっては当業者により簡単に算出され得る。トロスピウム2a.6'の場合、上で指定される用量は、1日1~4回投与されることが好ましく、本発明によれば、1日2~3回の投与が特に好ましい

。本発明をそれに制限せずに、カチオン2a.7'の場合、抗コリン作用薬(2a.7')の量は、各々の一回量が50-1000 µg、好ましくは100-800 µg、特に好ましくは200-700 µg、特に好ましくは300-600の2a.7'を含有するように投与されるのがよい。例えば、本発明をそれに制限せずに、300 µg、350 µg、400 µg、450 µg、500 µg、550 µg、又は600 µgの2.7'が一回量につき投与されるのがよい。それぞれの場合に用いられる塩2a.7又は用いられるいずれかの水和物又は溶媒和物の対応量は、アニオンの選択によっては当業者により簡単に算出され得る。カチオン2a.7'の場合、上で指定される用量は、1日1~4回投与されることが好ましく、本発明によれば、1日1又は2回、より好ましくは1日1回の投与が特に好ましい。

10

【0098】

本発明をそれに制限せずに、カチオン2a.9'及び2a.10'の場合、抗コリン作用薬(2a.9'又は2a.10')の量は、各々の一回量が1-500 µg、好ましくは5 - 300 µg、特に好ましくは15-200 µgの2a.9'又は2a.10'を含有するように投与されるのがよい。例えば、本発明をそれに制限せずに、15 µg、20 µg、25 µg、30 µg、35 µg、40 µg、45 µg、50 µg、55 µg、60 µg、65 µg、70 µg、75 µg、80 µg、85 µg、90 µg、95 µg、100 µg、105 µg、110 µg、115 µg、120 µg、125 µg、130 µg、135 µg、140 µg、145 µg、150 µg、155 µg、160 µg、165 µg、170 µg、175 µg、180 µg、185 µg、190 µg、195 µg又は200 µgの2a.9'又は2a.10'が一回量につき投与されるのがよい。それぞれの場合に用いられる塩2a.9'又は2a.10'又は用いられるいずれかの水和物又は溶媒和物の対応量は、アニオンの選択によっては当業者により簡単に算出され得る。カチオン2a.9'又は2a.10'の場合、上で指定される用量は、1日1~3回投与されることが好ましく、本発明によれば、1日1又は2回、より好ましくは1日1回の投与が特に好ましい。

20

本発明をそれに制限せずに、カチオン2a.11'~2a.13'の場合、抗コリン作用薬(2a.11'、2a.12'又は2a.13')の量は、各々の一回量が1-500 µg、好ましくは5-300 µg、特に好ましくは10-200 µgの2a.11'、2a.12'又は2a.13'を含有するように投与されるのがよい。例えば、本発明をそれに制限せずに、10 µg、15 µg、20 µg、25 µg、30 µg、35 µg、40 µg、45 µg、50 µg、55 µg、60 µg、65 µg、70 µg、75 µg、80 µg、85 µg、90 µg、95 µg、100 µg、105 µg、110 µg、115 µg、120 µg、125 µg、130 µg、135 µg、140 µg、145 µg、150 µg、155 µg、160 µg、165 µg、170 µg、175 µg、180 µg、185 µg、190 µg、195 µg又は200 µgの2a.11'、2a.12'又は2a.13'が一回量につき投与されるのがよい。それぞれの場合に用いられる塩2a.11'、2a.12'又は2a.13'又は用いられるいずれかの水和物又は溶媒和物の対応量は、アニオンの選択によっては当業者により簡単に算出され得る。

30

カチオン2a.11'、2a.12'又は2a.13'の場合、上で指定される用量は、1日1~3回投与されることが好ましく、本発明によれば、1日1又は2回、より好ましくは1日1回の投与が特に好ましい。

【0099】

式1の化合物がPDE IV阻害剤2bと組合わせて投与される場合には、一回量につき1-1000 µgの2bが投与される。好ましくは、各々の一回量が10-5000 µg、好ましくは50-2500 µg、特に好ましくは100-1000 µgの2bを含有するような量の2bが投与される。例えば、本発明をそれに制限せずに、100 µg、115 µg、120 µg、125 µg、130 µg、135 µg、140 µg、145 µg、150 µg、155 µg、160 µg、165 µg、170 µg、175 µg、180 µg、185 µg、190 µg、195 µg、200 µg、205 µg、210 µg、215 µg、220 µg、225 µg、230 µg、235 µg、240 µg、245 µg、250 µg、255 µg、260 µg、265 µg、270 µg、275 µg、280 µg、285 µg、290 µg、295 µg、300 µg、305 µg、310 µg、315 µg、320 µg、325 µg、330 µg、335 µg、340 µg、345 µg、350 µg、355 µg、360 µg、365 µg、370 µg、375 µg、380 µg、385 µg、390 µg、395 µg、400 µg、405 µg、410 µg、415 µg、420 µg、425 µg、430 µg、435 µg、440 µg、44

40

50

5 μ g、450 μ g、455 μ g、460 μ g、465 μ g、470 μ g、475 μ g、480 μ g、485 μ g、490 μ g、495 μ g、500 μ g、505 μ g、510 μ g、515 μ g、520 μ g、525 μ g、530 μ g、535 μ g、540 μ g、545 μ g、550 μ g、555 μ g、560 μ g、565 μ g、570 μ g、575 μ g、580 μ g、585 μ g、590 μ g、595 μ g、600 μ g、605 μ g、610 μ g、615 μ g、620 μ g、625 μ g、630 μ g、635 μ g、640 μ g、645 μ g、650 μ g、655 μ g、660 μ g、665 μ g、670 μ g、675 μ g、680 μ g、685 μ g、690 μ g、695 μ g、700 μ g、705 μ g、710 μ g、715 μ g、720 μ g、725 μ g、730 μ g、735 μ g、740 μ g、745 μ g、750 μ g、755 μ g、760 μ g、765 μ g、770 μ g、775 μ g、780 μ g、785 μ g、790 μ g、795 μ g、800 μ g、805 μ g、810 μ g、815 μ g、820 μ g、825 μ g、830 μ g、835 μ g、840 μ g、845 μ g、850 μ g、855 μ g、860 μ g、865 μ g、870 μ g、875 μ g、880 μ g、885 μ g、890 μ g、895 μ g、900 μ g、905 μ g、910 μ g、915 μ g、920 μ g、925 μ g、930 μ g、935 μ g、940 μ g、945 μ g、950 μ g、955 μ g、960 μ g、965 μ g、970 μ g、975 μ g、980 μ g、985 μ g、990 μ g、995 μ g又は1000 μ gの**2b**が一回量につき投与されるのがよい。**2b**の酸付加塩が用いられる場合、用いられる塩の対応量は、酸の選択によっては、上文に示される値から当業者によって簡単に算出され得る。

10

【0100】

式1の化合物がステロイド**2c**と組合わせて投与される場合には、一回量につき1-1000 μ gの**2c**が投与される。好ましくは、各々の一回量が5-5000 μ g、好ましくは5-2500 μ g、特に好ましくは10-1000 μ gの**2c**を含有するような量の**2c**が投与される。例えば、本発明をそれに制限せずに、10 μ g、15 μ g、20 μ g、25 μ g、30 μ g、35 μ g、40 μ g、45 μ g、50 μ g、55 μ g、60 μ g、65 μ g、70 μ g、75 μ g、80 μ g、85 μ g、90 μ g、95 μ g、100 μ g、115 μ g、120 μ g、125 μ g、130 μ g、135 μ g、140 μ g、145 μ g、150 μ g、155 μ g、160 μ g、165 μ g、170 μ g、175 μ g、180 μ g、185 μ g、190 μ g、195 μ g、200 μ g、205 μ g、210 μ g、215 μ g、220 μ g、225 μ g、230 μ g、235 μ g、240 μ g、245 μ g、250 μ g、255 μ g、260 μ g、265 μ g、270 μ g、275 μ g、280 μ g、285 μ g、290 μ g、295 μ g、300 μ g、305 μ g、310 μ g、315 μ g、320 μ g、325 μ g、330 μ g、335 μ g、340 μ g、345 μ g、350 μ g、355 μ g、360 μ g、365 μ g、370 μ g、375 μ g、380 μ g、385 μ g、390 μ g、395 μ g、400 μ g、405 μ g、410 μ g、415 μ g、420 μ g、425 μ g、430 μ g、435 μ g、440 μ g、445 μ g、450 μ g、455 μ g、460 μ g、465 μ g、470 μ g、475 μ g、480 μ g、485 μ g、490 μ g、495 μ g、500 μ g、505 μ g、510 μ g、515 μ g、520 μ g、525 μ g、530 μ g、535 μ g、540 μ g、545 μ g、550 μ g、555 μ g、560 μ g、565 μ g、570 μ g、575 μ g、580 μ g、585 μ g、590 μ g、595 μ g、600 μ g、605 μ g、610 μ g、615 μ g、620 μ g、625 μ g、630 μ g、635 μ g、640 μ g、645 μ g、650 μ g、655 μ g、660 μ g、665 μ g、670 μ g、675 μ g、680 μ g、685 μ g、690 μ g、695 μ g、700 μ g、705 μ g、710 μ g、715 μ g、720 μ g、725 μ g、730 μ g、735 μ g、740 μ g、745 μ g、750 μ g、755 μ g、760 μ g、765 μ g、770 μ g、775 μ g、780 μ g、785 μ g、790 μ g、795 μ g、800 μ g、805 μ g、810 μ g、815 μ g、820 μ g、825 μ g、830 μ g、835 μ g、840 μ g、845 μ g、850 μ g、855 μ g、860 μ g、865 μ g、870 μ g、875 μ g、880 μ g、885 μ g、890 μ g、895 μ g、900 μ g、905 μ g、910 μ g、915 μ g、920 μ g、925 μ g、930 μ g、935 μ g、940 μ g、945 μ g、950 μ g、955 μ g、960 μ g、965 μ g、970 μ g、975 μ g、980 μ g、985 μ g、990 μ g、995 μ g又は1000 μ gの**2c**が一回量につき投与されるのがよい。**2c**の塩又は誘導体が用いられる場合、用いられる塩/誘導体の対応量は、塩/誘導体の選択によっては、上文に示される値から当業者によって簡単に算出され得る。

20

30

40

式1の化合物がLTD4拮抗薬**2d**と組合わせて投与される場合には、一回量につき0.01-500 μ gの**2d**が投与される。好ましくは、各々の一回量が0.1-250mg、好ましくは0.5-100mg、特に好ましくは1-50mgの**2d**を含有するような量の**2d**が投与される。例えば、本発明をそれに制限せずに、1mg、2.5mg、5mg、5.5mg、7mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、27.5mg、30mg、32.5mg、35mg、37.5mg、40mg、42.5mg、45mg、47.5mg又は50mgの**2d**が一回量につき投与されるのがよい。**2d**の酸付加塩、塩又は誘導体が用いられる場合、用いられる塩/誘導体の対応量は、塩/誘導体の選択によっては、上文に示される値から当業者によって簡単に算出され得る。

【0101】

式1の化合物がEGFR阻害剤**2e**と組合わせて投与される場合には、一回量につき100-15000

50

μg の2eが投与される。好ましくは、各々の一回量が500-10000 μg 、好ましくは750-8000 μg 、特に好ましくは1000-7000 μg の2eを含有するような量の2eが投与される。例えば、本発明をそれに制限せずに、1000 μg 、1150 μg 、1200 μg 、1250 μg 、1300 μg 、1350 μg 、1400 μg 、1450 μg 、1500 μg 、1550 μg 、1600 μg 、1650 μg 、1700 μg 、1750 μg 、1800 μg 、1850 μg 、1900 μg 、1950 μg 、2000 μg 、2050 μg 、2100 μg 、2150 μg 、2200 μg 、2250 μg 、2300 μg 、2350 μg 、2400 μg 、2450 μg 、2500 μg 、2550 μg 、2600 μg 、2650 μg 、2700 μg 、2750 μg 、2800 μg 、2850 μg 、2900 μg 、2950 μg 、3000 μg 、3050 μg 、3100 μg 、3150 μg 、3200 μg 、3250 μg 、3300 μg 、3350 μg 、3400 μg 、3450 μg 、3500 μg 、3550 μg 、3600 μg 、3650 μg 、3700 μg 、3750 μg 、3800 μg 、3850 μg 、3900 μg 、3950 μg 、4000 μg 、4050 μg 、4100 μg 、4150 μg 、4200 μg 、4250 μg 、4300 μg 、4350 μg 、4400 μg 、4450 μg 、4500 μg 、4550 μg 、4600 μg 、4650 μg 、4700 μg 、4750 μg 、4800 μg 、4850 μg 、4900 μg 、4950 μg 、5000 μg 、5050 μg 、5100 μg 、5150 μg 、5200 μg 、5250 μg 、5300 μg 、5350 μg 、5400 μg 、5450 μg 、5500 μg 、5550 μg 、5600 μg 、5650 μg 、5700 μg 、5750 μg 、5800 μg 、5850 μg 、5900 μg 、5950 μg 、6000 μg 、6050 μg 、6100 μg 、6150 μg 、6200 μg 、6250 μg 、6300 μg 、6350 μg 、6400 μg 、6450 μg 、6500 μg 、6550 μg 、6600 μg 、6650 μg 、6700 μg 、6750 μg 、6800 μg 、6850 μg 、6900 μg 、6950 μg 、7000 μg の2eが一回量につき投与されるのがよい。2eの酸付加塩が用いられる場合、用いられる塩の対応量は、酸の選択によっては、上文に示される値から当業者によって簡単に算出され得る。

二つ活性物質成分1と2は、一緒に又は別個に- それぞれの場合において吸入で又は経口、非経口又は他のある経路で、既知の方法で、不活性で非毒性の医薬的に適切な担体又は溶媒を用いて、実質的に慣用の製剤、例えば、錠剤又はコーティング錠、丸剤、顆粒剤、エアゾール剤、シロップ剤、乳剤、懸濁液剤、散剤及び液剤で投与することができる。

【0102】

式1の化合物1と2を投与するのに適切な製剤としては、錠剤、カプセル剤、坐薬、液剤、散剤等が挙げられる。一つ又は複数の医薬的に活性な化合物は、全組成物の0.05~90質量%、好ましくは0.1~50質量%の範囲でなければならない。適切な錠剤は、例えば、一つ又は複数の活性物質と既知の賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトースのような不活性希釈剤、コーンスターチ又はアルギン酸のような崩壊剤、デンプン又はゼラチンのような結合剤、ステアリン酸マグネシウム又はタルクのような滑沢剤及び/又はカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース又はポリ酢酸ビニルのような遅延放出剤とを混合することによって得ることができる。錠剤は、また、いくつかの層を含むことができる。

コーティング錠は、従って、錠剤と同様にして製造されたコアを錠剤コーティングに通常用いられる物質、例えば、コリドン又はシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖で被覆することによって調製することができる。遅延放出を達成するか又は禁忌を防止するために、コアは多くの層からなってもよい。同様に、錠剤コーティングは、遅延放出を達成するために多くの層をからなってもよく、おそらく錠剤のための上述の賦形剤を用いてもよい。

本発明の活性物質又は活性物質の組合わせを含有するシロップ剤又はエレキシル剤は、更に、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖のような甘味剤及び香味増強剤、例えば、バニラ又はオレンジのエキスのような香味剤を含有することができる。また、懸濁液補助剤又は増粘剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、湿潤剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキシドとの縮合物、又は防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエートを含有することができる。

液剤は、通常の方法で、例えば、等張剤、防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエート、又は安定剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩の添加によって、所望により、乳化剤及び/又は分散剤を用いて調製され、例えば、希釈剤として水が用いられる場合には、有機溶媒が、所望により、溶媒和物質又は溶解助剤として用いられてもよく、注射バイアル又はアンプル又は注入びんに移される。

【0103】

一つ以上の活性物質又は活性物質の組合わせを含有するカプセル剤は、例えば、活性物質と不活性担体、例えば、ラクトース又はソルビトールとを混合するとともにゼラチンカプセルにそれらを装填することによって調製することができる。適切な坐薬は、このために供給される担体、例えば、中性脂肪又はポリエチレングリコール又はそれらの誘導体と混合することによって製造することができる。用いることができる賦形剤としては、例えば、水、パラフィンのような医薬的に許容され得る有機溶媒(例えば、石油留分)、植物油(例えば、落花生油又はゴマ油)、一官能性又は多官能性アルコール(例えば、エタノール又はグリセロール)、担体、例えば、天然鉱物粉末(例えば、カオリン、クレー、タルク、チョーク)、合成鉱物粉末(例えば、高度に分散したケイ酸及びケイ酸塩)、糖(例えば、甘シヨ糖、ラクトース及びグルコース)、乳化剤(例えば、リグニン、亜硫酸バルブ廃液、メチルセルロース、デンプン及びポリビニルピロリドン)及び滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム)が挙げられる。

経口投与のために、錠剤が、上記の担体は別として、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムのような添加剤をデンプン、好ましくはポテトデンプン、ゼラチン等の種々の添加剤と共に含有することは当然のことである。その上、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクのような滑沢剤は、打錠工程と同時に用いることができる。水性懸濁液剤の場合、活性物質は、前述の賦形剤に加えて種々の香味増強剤又は着色剤と組合わせることができる。

好ましくは、二つの成分1と2が別個に投与される場合でさえ、少なくとも成分1は吸入によって投与される。化合物1が吸入によって投与される場合には、二つの活性物質が個別に用いられる場合、成分2は、不活性の非毒性の医薬的に適切な担体又は溶媒を用いる、当該技術において慣用の製剤、例えば、素錠又はコーティング錠、丸剤、顆粒剤、エアゾール剤、シロップ剤、乳剤、懸濁液剤、散剤及び液剤を用いて例えば、経口又は非経口経路によって投与することができる。

しかしながら、好ましくは、本発明の医薬組成物は、活性物質1と2を含有する単一製剤によって又はそれぞれが吸入による投与に適する活性物質1と2の一つだけを含有する個別製剤によって吸入により投与される。

吸入用製剤としては、吸入用粉末、噴射剤を含有する定量エアゾール又は噴射剤を含有しない吸入用溶液が挙げられる。活性物質1と2を含有する本発明の吸入用粉末は、活性物質だけ又は活性物質と生理的に許容され得る賦形剤との混合物からなってもよい。本発明の範囲内で用語噴射剤を含有しない吸入用溶液は、濃縮物又は用時調製吸入用滅菌溶液が含まれる。本発明の製剤は、活性物質1と2の組合わせを共に一つの製剤で一緒に又は二つの個別製剤で含有することができる。本発明の範囲内で用いることができるこれらの製剤は、明細書の次の部分で更に詳細に記載される。

【0104】

A) 本発明の活性物質の組合わせを含有する吸入用粉末:

本発明の吸入用粉末は、1と2だけで又は適切な生理的に許容され得る賦形剤と混合して含有することができる。活性物質1と2が生理的に許容され得る賦形剤と混合して存在する場合には、本発明の吸入用粉末を調製するために次の生理的に許容され得る賦形剤: 単糖類(例えば、グルコース又はアラビノース)、二糖類(例えば、ラクロース、サッカロース、マルトース、トレハロース)、オリゴ糖類又は多糖類(例えば、デキストラン)、多価アルコール(例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール)、塩(例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム)又はこれらの賦形剤と互いの混合物を用いることができる。好ましくは単糖類又は二糖類が用いられ、ラクトース、トレハロース又はグルコースの使用が好ましく、特に、全部ではないが水和物の形で用いられる。

本発明の吸入用粉末の範囲内で賦形剤の最大平均粒径は、250 μm まで、好ましくは10~150 μm 、最も好ましくは15~80 μm である。上記賦形剤に平均粒径が1~9 μm の微細な賦形剤部分を加えることがしばしば適切であると思われることがある。これらの微細な賦形剤は、可能な上記賦形剤の群より選ばれる。最後に、本発明の吸入用粉末を調製するために、平均粒径が、好ましくは0.5~10 μm 、より好ましくは1~6 μm の微粉化活性物質1と2が

賦形剤混合物に添加される。粉碎し微粉化し、最後にそれらの成分を共に混合することによる、本発明の吸入用粉末を製造する方法は、従来技術から既知である。本発明の吸入用粉末は、1と2の双方を含有する単一粉末混合物の形でか又は1又は2だけを含有する個別の吸入用粉末の形で調製し投与することができる。

本発明の吸入用粉末は、従来技術から既知の吸入器を用いて投与することができる。1と2に加えて生理的に許容され得る賦形剤を含有する本発明の吸入用粉末は、例えば、US 4570630Aに記載される計量チャンバを用いて又はDE 36 25 685 Aに記載される他の手段によって供給部から一回量を送り出す吸入器によって投与することができる。1と2を含有する、所望により、生理的に許容され得る賦形剤と共に含有してもよい本発明の吸入用粉末は、例えば、名称Turbuhaler(登録商標)で知られる吸入器を用いて又は、例えば、EP 237 507 Aに開示される吸入器を用いて投与することができる。好ましくは、1と2に加えて生理的に許容され得る賦形剤を含有する本発明の吸入用粉末は、例えば、WO 94/28958に記載される吸入器に用いられるカプセル(いわゆるインハレットを製造するために)へ充填される。

インハレットで本発明の医薬組成物を用いるのに特に好ましい吸入器を図1に示す。カプセルから粉末医薬組成物を吸入するこの吸入器(Handihaler(登録商標))は、2つの窓2を有するハウジング1、空気注入口があり且つスクリーンハウジング4によって固定されたスクリーン5を備えているデッキ3と、2つの鋭いピン7とスプリング8に対して可動カウンタを備えた押しボタンがあるデッキ3に接続した吸入チャンバ6、及びハウジング1、デッキ3と、ぱっと開いたり閉じたりすることを可能にするスピンドル10によるカバー11に接続したマウスピース12、並びに流動抵抗を調整するエアスルーホール13を特徴とする。

本発明の吸入用粉末を上記好ましい投与方法に従ってカプセルに充填する場合には、カプセルは、好ましくはそれぞれ1~30mgを含有しなければならない。本発明によれば、それらは、上文の1と2に指定された一回量に対する用量を一緒に又は別個に含有する。

【0105】

B) 本発明の活性物質の組合わせを含有する噴射剤ガス駆動吸入エアゾール:

本発明の噴射剤ガスを含有する吸入エアゾールは、噴射剤ガスに溶解した又は分散した形の物質1と2を含有することができる。1と2は、個別製剤で又は単一製剤で存在することができる。1と2を共に溶解するか、共に分散させるか又は一つの成分だけを溶解し、その他は分散させる。本発明の吸入エアゾールを調製するために用いることができる噴射剤ガスは、従来技術から既知である。適切な噴射剤ガスは、n-プロパン、n-ブタン又はイソブタンのような炭化水素及びメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンの好ましくは塩素化及びフッ素化誘導体のようなハロゲン炭化水素より選ばれる。上述の噴射剤ガスは、それだけで又はその混合物で用いることができる。特に好ましい噴射剤ガスは、TG11、TG12、TG134a (1,1,1,2-テトラフルオロエタン)、TG227 (1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパン)及びそれらの混合物より選ばれたハロゲン化アルカン誘導体であり、噴射剤ガスTG134a、TG227及びそれらの混合物が好ましい。

本発明の噴射剤駆動吸入エアゾールは、共溶媒、安定剤、界面活性剤、抗酸化剤、滑沢剤又はpH調整剤のような他の成分を含むことができる。これらの成分はすべて当該技術において既知である。

本発明の噴射剤を含む吸入エアゾールは、5質量%までの活性物質1及び/又は2を含有することができる。本発明のエアゾールは、例えば、0.002~5質量%、0.01~3質量%、0.015~2質量%、0.1~2質量%、0.5~2質量%又は0.5~1質量%の活性物質1及び/又は2を含有する。

活性物質1及び/又は2が分散された形で存在する場合には、活性物質粒子の平均粒径は、10 µmまで、好ましくは0.1~5 µm、より好ましくは1~5 µmであることが好ましい。

上述の本発明の噴射剤駆動吸入エアゾールは、当該技術において既知の吸入器(MDI = 定量吸入器)を用いて投与することができる。従って、他の態様において、本発明は、これらのエアゾールを投与するのに適した1つ以上の吸入器と組合わせた上記噴射剤駆動エアゾールの形での医薬組成物に関する。更に、本発明は、本発明による上記噴射剤ガス含

有エアゾールを含有することを特徴とする吸入器に関する。

本発明は、また、適切なバルブを備えるとともに適切な吸入器に用いることができ且つ本発明の上述の噴射剤ガス含有吸入エアゾールの一つを含有するカートリッジに関する。適切なカートリッジ及びこれらのカートリッジを本発明の噴射剤ガスを含有する吸入用エアゾールで充填する方法は従来技術から既知である。

【0106】

C) 本発明の活性物質1と2の組合わせを含有する噴射剤を含有しない溶液又は懸濁液:

本発明の噴射剤を含有しない吸入用溶液は、例えば、水性又はアルコール溶媒、好ましくはエタノール溶媒、おそらく水性溶媒と混合したエタノール溶媒を含有する。水/エタノール溶媒混合物を用いる場合には、エタノールと水の相対割合は制限されず、最大が70容量%まで、特に60容量%までのエタノールである。残りの容量は水を利用する。1と2を含有する溶液又は懸濁液は、適切な酸を用いてpH2~7、好ましくは2~5に調整される。pHは無機酸又は有機酸より選ばれた酸を用いて調整することができる。特に適切な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び/又はリン酸が挙げられる。特に適切な有機酸の例としては、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び/又はプロピオン酸が挙げられる。好ましい無機酸は、塩酸や硫酸である。酸付加塩を既に形成された酸を活性物質の一つと用いることも可能である。有機酸の中で、アスコルビン酸、フマル酸、クエン酸が好ましい。所望される場合には、特に酸化する性質に加えて他の性質を、例えば、香味剤、抗酸化剤又は錯化剤としてもつ酸、例えば、クエン酸又はアスコルビン酸の場合に上記酸の混合物を用いることができる。本発明によれば、pHを調整するために塩酸を用いることが特に好ましい。

本発明によれば、安定剤又は錯化剤としてエデト酸(EDTA)又はその既知の塩の一つ、エデト酸ナトリウムの添加は本発明に不要である。他の実施態様は、この化合物又はこれらの化合物を含有することができる。好適実施態様においては、エデト酸ナトリウムに基づく含量は100mg/100ml未満、好ましくは50mg/100ml未満、更に好ましくは20mg/100ml未満である。一般的には、エデト酸ナトリウムの含量が0~10mg/100mlである吸入用溶液が好ましい。

共溶媒及び/又は他の賦形剤は本発明による噴射剤を含有しない吸入用溶液に添加することができる。好ましい共溶媒は、ヒドロキシル基又は他の極性基を有するもの、例えば、アルコール - 特にイソプロピルアルコール、グリコール - 特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール又はポリオキシエチレン脂肪酸エステルである。これに関連した用語賦形剤や添加剤は、活性物質でなく、活性物質製剤の定性的性質を改善するために生理的に適切な溶媒中で1つ又は複数の物質と配合され得る薬理的に許容され得る物質を意味する。好ましくは、これらの物質は、薬理作用がなく、所望の治療に関連して認知できる薬理作用がなく、少なくとも望ましくない薬理作用がない。賦形剤及び添加剤としては、大豆レシチン、オレイン酸、ソルビタンエステル、例えば、ポリソルベート、ポリビニルピロリドンのような界面活性剤、他の安定剤、錯化剤、最終医薬製剤の寿命を保証又は延長する抗酸化剤及び/又は保存剤、香味剤、ビタミン及び/又は当該技術において既知の他の添加剤が含まれる。添加剤には、また、等張剤として塩化ナトリウムのような生理的に許容しうる塩が含まれる。

好ましい賦形剤としては、pH、ビタミンA、ビタミンE、トコフェノール又はヒト体内で生じる同様のビタミン又はプロビタミンを調整するために既に用いられていなければ、例えば、アスコルビン酸のような抗酸化剤が含まれる。

【0107】

保存剤は、病原体による汚染から製剤を保護するために用いることができる。適切な保存剤は、当該技術において既知のもの、特に塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム又は安息香酸又は安息香酸ナトリウムのような安息香酸塩の従来技術より既知の濃度のものである。上述の保存剤は、好ましくは50mg/100mlまで、より好ましくは5~20mg/100mlの濃度で存在する。

好ましい製剤は、溶媒の水と活性物質1と2の組合わせに加えて、塩化ベンザルコニウムとエドト酸のみを含有する。他の好適実施態様において、エドト酸ナトリウムは存在しない。

本発明の噴射剤を含有しない吸入用溶液は、特に治療的吸入に適したエアゾールを生じる数秒以内で少量の液体製剤を治療的必要量で噴射させることができる種類の吸入器を用いて投与される。本発明の範囲内で好ましい吸入器は、エアゾールの吸入用部分が治療的に有効な量に相当するようにして100 μ L未満、好ましくは50 μ L未満、より好ましくは10~30 μ Lの活性物質溶液の量を、好ましくは1回の噴霧作用で平均粒径が20 μ m未満、好ましくは10 μ m未満のエアゾールを形成するように噴射させることができるものである。

吸入用液体医薬組成物の定量の噴射剤を含まずに送り出すこの種類の装置は、例えば、WO 91/14468やWO 97/12687 (特に図6aと図6bを参照のこと)に記載されている。その中に記載されているネブライザ(装置)はRespimat(登録商標)の名前で知られている。

上述の活性物質2の例は、当該技術において既知である。対照的に式1の化合物は、当該技術において知られていない。

以下に記載される合成の実施例は、新規な式1の化合物を合成する可能な方法を具体的に説明するものである。しかしながら、それらは、本発明の具体的な説明として手順の例としてのみ意図し、一例として記載される内容に本発明を限定するものではない。

【実施例】

【0108】

中間体の合成

中間体1: tert.ブチル(3-アミノ-3-メチルブチル)カルバメート:

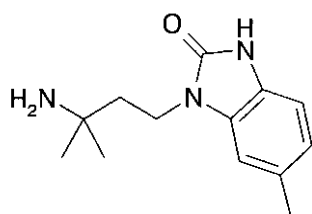
700mLのアンモニアエタノール溶液中の23.6g(117ミリモル) tert.ブチル(1,1-ジメチル-3-オキソプロピル)カルバメートを、3.5gのラネーニッケルの存在下に周囲温度で3パールの水素圧下に薄層クロマトグラフィーがその化合物を検出することができなくなるまで処理する。触媒をろ別し、溶媒を蒸留によって除去する。暗緑色の油状物。

収量: 22.7g(96%); 質量分析: $[M+H]^+ = 203$ 。

中間体2: 1-(3-アミノ-1,1-ジメチルプロピル)-6-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン

【0109】

【化32】



【0110】

a) tert.ブチル[3-メチル-3-(5-メチル-2-ニトロフェニルアミノ)ブチル]カルバメート:

2.0 g(12.9ミリモル)の3-フルオロ-4-ニトロトルエン、2.6g(13.0ミリモル)のtert.ブチル(3-アミノ-3-メチルブチル)カルバメート及び2.3g(16.8ミリモル)の炭酸カリウムを20mLのDMF中で周囲温度で一晩攪拌する。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと混合する。混合物を水で繰り返し洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去する。4.8gの黄色油状物。質量分析: $[M+H]^+ = 338$ 。

b) tert.ブチル[3-(2-アミノ-5-メチルフェニルアミノ)-3-メチルブチル]カルバメート:

4.71 g(14.0ミリモル)のtert.ブチル[3-メチル-3-(5-メチル-2-ニトロフェニルアミノ)ブチル]カルバメートを110mLのメタノールに溶解し、340mgのパラジウム/木炭(10%)の存在下に周囲温度で水素添加する。次に、触媒を分離し、溶媒を留去する。褐色の固形物。収量: 3.72g(87%); 質量分析: $[M+H]^+ = 308$ 。

c) tert.ブチル[3-メチル-3-(6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)ブチル]カルバメート:

1.76g(5.7ミリモル)のtert.ブチル[3-(2-アミノ-5-メチルフェニルアミノ)-3-メチルブチル]カルバメートを35mLのTHFに溶解し、2.1g(12.7ミリモル)の1,1'-カルボニルジ-(1,2,4-トリアゾール)と混合し、一晚攪拌する。溶媒は留去し、残留物を酢酸エチルに溶解する。この溶液を硫酸水素カリウム溶液と塩化ナトリウム溶液で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル; 0-16%のメタノール:アンモニア= 9:1を有するジクロロメタン)処理し、このようにして得られた粗生成物をジエチルエーテルと攪拌する。淡黄色固形物。収量: 1.12g(59%); 質量分析: $[M+H]^+ = 334$ 。

d) 1-(3-アミノ-1,1-ジメチルプロピル)-6-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン:

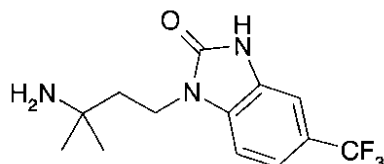
100mLのジオキサン中の1.50g(4.5ミリモル)のtert.ブチル[3-メチル-3-(6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)ブチル]カルバメートの溶液をジオキサン中の10mLの4モルの塩酸と混合し、次に、90°Cで90分間加熱し、その間に白色沈殿が沈降する。周囲温度に冷却した後、溶媒を留去し、残留物をジエチルエーテル中で攪拌する。白色固形物。

収量: 1.04g(86%; 塩酸塩); 質量分析: $[M+H]^+ = 234$ 。

中間体3: 1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-5-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン

【0 1 1 1】

【化 3 3】



【0 1 1 2】

a) tert.ブチル[3-メチル3-(2-ニトロ-4トリフルオロメチルフェニルアミノ)ブチル]カルバメート:

これを3.25g(15.5ミリモル)の1-フルオロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゼンと2.74g(13.5ミリモル)のtert.ブチル(3-アミノ-3-メチルブチル)カルバメートの合計から方法2aと同様にして調製する。6.1g黄色の油状物。質量分析: $[M+H]^+ = 392$ 。

b) tert.ブチル[3-(2-アミノ-4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-1,1-ジメチルプロピル]カルバメート:

6.10g(15.6ミリモル)のtert.ブチル[3-メチル-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ブチル]カルバメートを方法2bと同様にして水素添加する。

収量: 5.05g(90%); 質量分析: $[M+H]^+ = 362$ 。

c) tert.ブチル[1,1-ジメチル3-(2-オキソ-5-トリフルオロメチル-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピル]カルバメート:

5.00g(13.8ミリモル)のtert.ブチル[3-(2-アミノ-4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-1,1-ジメチルプロピル]カルバメートと6.73g(41.5ミリモル)の1,1'-カルボニルジイミダゾールを反応させ、方法2cと同様に処理する。白色固形物。収量: 4.18g(78%); 質量分析: $[MH]^+ = 386$ 。

d) 1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-5-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン:

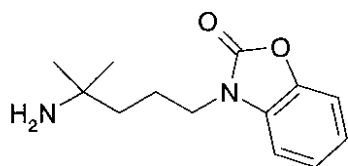
2.89g(7.5ミリモル)のtert.ブチル[1,1-ジメチル3-(2-オキソ-5-トリフルオロメチル-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピル]カルバメートから方法2dと同様にして調製する。

収量: 1.60g(66%); 質量分析: $[M+H]^+ = 288$ 。

中間体4: 3-(3-アミノ-3-メチルブチル)-3H-ベンゾキサゾール-2-オン:

【0113】

【化34】



10

【0114】

a) 1-ヨード-4-メチルニトロペンタン:

44.7mL(352ミリモル)のクロロトリメチルシランと50mLのアセトニトリルの溶液を、350mLのアセトニトリル中の26.0g(177ミリモル)の1-メチル-4-ニトロペンタン-1-オールと52.8g(352ミリモル)のヨウ化ナトリウムに滴下する。次に、この混合液を50°Cに4時間加熱し、次に、溶媒を留去し、残留物を500mLのジエチルエーテルと混合する。これを、水、チオ硫酸ナトリウム溶液及び塩化ナトリウム溶液で連続して洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。34.2gの赤色油状物。

b) 3-(3-メチル-3-ニトロブチル)-3H-ベンゾキサゾール-2-オン:

1.70g(42.5ミリモル)の水素化ナトリウム(60%)を、50mLのDMF中の4.50g(33.3ミリモル)のベンゾキサゾール-2-オンの溶液にバッチ式で添加し、温度を冷却することによって0°C未満に保つ。1時間攪拌した後、温度が5°Cより上昇しないように20mLのDMF中の9.61g(37.4ミリモル)の1-ヨード-4-メチル-4-ニトロペンタンの溶液を滴下する。この混合液を攪拌しながら周囲温度で一晩放置し、溶媒を留去する。残留物を酢酸エチルに溶解し、水と塩化ナトリウム溶液で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。11.0gの油状物を得る。質量分析: $[M+H]^+ = 265$ 。

20

c) 3-(3-アミノ-3-メチルブチル)-3H-ベンゾキサゾール-2-オン:

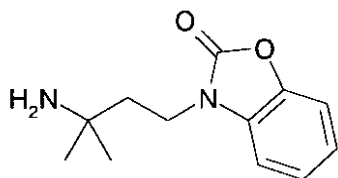
上記の反応からの11.0gの3-(3-メチル-3-ニトロブチル)-3H-ベンゾキサゾール-2-オンを130mLのエタノールに溶解し、触媒としてラネーニッケルを用いて5バルで20時間水素添加する。触媒をろ別し、ろ液は溶媒から分離する。10%塩酸エタノール溶液を添加し、溶媒を留去し、残留物をアセトン/ジエチルエーテル混合物中で攪拌する。白色固形物。6.0g(2工程で77%、塩酸塩); 融点範囲= 145-147°C。

30

中間体5: 3-(3-アミノ-3-メチルブチル)-3H-ベンゾキサゾール-2-オン

【0115】

【化35】



40

【0116】

a) tert.ブチル[1,1-ジメチル-3-(2-オキシベンゾキサゾール-3-イル)プロピル]カルバメート:

4.0g(29.6ミリモル)のベンゾキサゾール-2-オンを40mLのDMPUに溶解し、氷浴中で冷却する。897mg(95%; 35.5ミリモル)の水素化ナトリウムを保護ガスの下にバッチ式でこの溶液に添加する。この反応混合液を周囲温度に加熱し、次に、更に1時間攪拌する。9.85g(44.4ミリモル)のtert.ブチル(3-アミノ-1,1-ジメチルプロピル)カルバメートと1.97g(5.3

50

ミリモル)のヨウ化テトラブチルアンモニウムを添加し、この混合液を一晩攪拌する。炭酸水素ナトリウム溶液の注意深く添加することによって反応を停止させる。酢酸エチルを添加し、水相を分離し、酢酸エチルで繰り返し抽出する。合わせた有機相を、塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル; 石油エーテル/酢酸エチル= 7:3)によって精製して、所望の生成物を油状物の形で得る。

収量4.1g(43%); 質量分析: $[M+H]^+ = 321$ 。

b) 3-(3-アミノ-3-メチルブチル)-3H-ベンゾキサゾール-2-オン:

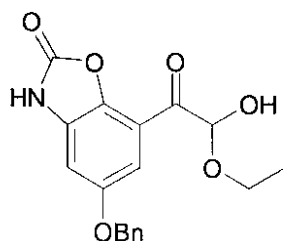
18mLのトリフルオロ酢酸を110mLのジクロロメタン中の4.0g(12.5ミリモル)のtert.ブチル[1,1-ジメチル-3-(2-オキソベンゾキサゾール-3-イル)プロピル]カルバメートの溶液に周囲温度で滴下する。この混合液を攪拌しながら一晩放置し、次に、溶媒は留去する。残存する油状物をジエチルエーテルの中へ攪拌し、その間に、固形物が沈殿し、ろ別する。ジエチルエーテルと攪拌を延長し、ろ過した後、ベージュ色の固形物を得る。

収量: 3.63g(65%; トリフルオロ酢酸塩); 質量分析: $[M+H]^+ = 221$ 。

中間体6: 5-ベンジルオキシ-7-(2-エトキシ-2-ヒドロキシアセチル)-3H-ベンゾキサゾール-2-オン

【0117】

【化36】



【0118】

a) 1-(5-ベンジロキシ-2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタノン:

18mLの発煙硝酸を、700mLの酢酸中の81.5g(0.34モル)の1-(5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(US 4,460,581から既知)の溶液に氷浴で冷却しながら、温度が20°Cを超えないようにして滴下する。次に、この反応混合液を、周囲温度で2時間攪拌し、氷水に注入し、ろ過する。生成物をイソプロパノールから再結晶し、吸引ろ過し、イソプロパノールとジイソプロピルエーテルで洗浄する。

収量: 69.6g(72%); 質量分析 $[M+H]^+ = 288$ 。

b) 1-(3-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン:

69.5g(242ミリモル)の1-(5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタノンを、1.4Lのメタノールに溶解し、触媒として14gのロジウム/木炭(10%)の存在下に3パールで周囲温度において水素添加する。次に、触媒をろ別し、ろ液を蒸発させる。残留物を精製せずに更に反応させる。収量: 60.0g(96%) (Rf値= 0.45 (シリカゲルによるジクロロメタン))。

c) 7-アセチル-5-ベンジルオキシ-3H-ベンゾキサゾール-2-オン:

52g(0.53モル)のホスゲンを、800mLのピリジン中の121g(0.47モル)の1-(3-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシフェニル)エタノンの溶液に20~40°Cにおいてパイプで送る。この反応混合液を、50°Cに2時間加熱し、次に氷に注ぎ、濃塩酸で酸性にする。赤褐色の固形物を単離し、活性炭を添加してエタノールから繰り返し再結晶する。

収量: 67.5g (50.6%); 融点範囲: 163-166°C。

d) 5-ベンジルオキシ-7-(2-エトキシ-2-ヒドロキシアセチル)-3H-ベンゾキサゾール-2-オン:

20g(71ミリモル)の7-アセチル-5-ベンジルオキシ-3H-ベンゾキサゾール-2-オンと8g(72

10

20

30

40

50

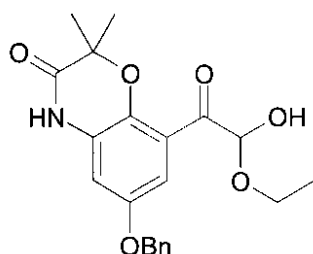
ミリモル)の二酸化セレンを100mLのジオキササンと3.1mLの水中で活性炭の存在下に還流温度で8時間攪拌する。固形物をろ別し、溶媒を留去し、残留物を50mLのエタノールと混合する。この混合液を15分間還流し、次に、活性炭でろ過する。冷却時に沈殿した固形物を3時間後に吸引ろ過し、エタノールとジエチルエーテルで洗浄する。

収量: 7g(29%); 融点範囲: 140-143 °C。

中間体7: 6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシアセチル)-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0119】

【化37】



10

【0120】

a) N-(3-アセチル-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ブロモ-2-メチルプロピオンアミド:

20

4.64 g(25ミリモル)の2-ブロモ-2-メチルプロピオンクロライドを20mLのピリジン中の5.15g(20ミリモル)の1-(3-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシフェニル)エタノールの溶液に5~20 °Cで滴下する。添加が終了した後、この混合液を15分間攪拌し、氷水と100mLの酢酸エチルと混合し、濃塩酸で酸性にする。有機相を分離し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去した後、残留物をジエチルエーテル/石油エーテル混合物から再結晶する。収量: 6.8g(84%); 融点範囲: 88-90 °C。

b) 8-アセチル-6-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン:

6.60g(16.2ミリモル)のN-(3-アセチル-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシフェニル)-2-ブロモ-2-メチルプロピオンアミドと2.76g(20ミリモル)の炭酸カリウムを還流温度の70mLのアセトニトリル中で1時間攪拌する。固形物を吸引ろ過し、ろ液を蒸発させ、残留物を30mLの酢酸エチルと混合する。ろ過を繰り返し、溶媒を留去した後、粗生成物を少しのメタノールから結晶化する。

30

収量: 1.00g(19%); 質量分析[M+H]⁺ = 326; 融点範囲: 148-150 °C。

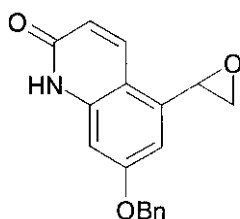
c) 6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシアセチル)-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン:

8-アセチル-6-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンから中間体6dに記載した方法と同様にして調製する。

中間体8: 7-ベンジルオキシ-5-オキシラニル-1H-キノリン-2-オン

【0121】

【化38】



40

【0122】

50

a) 2-アセチル-4-ベンジルオキシ-6-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホネート:

92.7mL(660ミリモル)のトリエチルアミンを、940mLのジクロロメタン中の90g(313ミリモル)の1-(5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタノンに-10°Cで添加する。次に、65mL(394ミリモル)のトリフルオロメタンスルホン酸無水物と40mLのジクロロメタンの溶液をゆっくりと滴下する。-5°Cで15分間攪拌した後、400mLの塩化アンモニウム溶液と400mLの炭酸水素ナトリウム溶液を注意深く添加することによって反応を停止させる。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物を150mLのジエチルエーテルに溶解し、次に、800mLのヘキサンを添加することによって沈殿する。固形物をろ過し、ジエチルエーテル/ヘキサン混合物に懸濁し、再度吸引ろ過する。

収量: 118g (90%); 質量分析: $[M+H]^+ = 420$ 。

b) メチル3-(2-アセチル-4-ベンジルオキシ-6-ニトロフェニル)アクリレート:

5.88g(6.42ミリモル)のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、3.50g(12.01ミリモル)のトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート、81.2mL(371ミリモル)のジシクロヘキシルメチルアミン、105.8g(286ミリモル)のヨウ化テトラブチルアンモニウム及び32.6mL(362ミリモル)のアクリル酸メチルを、360mLのジオキサンの100g(238ミリモル)の2-アセチル-4-ベンジルオキシ-6-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホネートの溶液に添加する。この反応混合液を、100gのモレキュラーシーブ4Aの存在下に窒素雰囲気下で80°Cで2時間攪拌し、次に、2Lのジエチルエーテルと500gのシリカゲルと混合する。10分後、ジエチルエーテルで繰り返し洗浄しつつ、シリカゲルを吸引ろ過する。合わせた有機相を、1N塩酸、炭酸ナトリウム溶液及び塩化ナトリウム溶液で連続して洗浄する。溶媒を留去し、残留物をエタノールから結晶化し、固形物をろ別し、エタノールで洗浄する。

収量: 32.2g(38%); 質量分析: $[M+H]^+ = 356$ 。

c) 5-アセチル-7-ベンジルオキシ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン:

5.0g(14.07ミリモル)のメチル3-(2-アセチル-4-ベンジルオキシ-6-ニトロフェニル)アクリレートを100mLのエタノールと混合し、触媒としてラネーニッケルを用いて4パールで水素添加する。触媒を分離し、ろ液を15mLの2N塩酸で酸性にする。晶出した生成物を吸引ろ過し、乾燥する。収量: 1.0g(24%); 質量分析: $[M+H]^+ = 296$ 。

【 0 1 2 3 】

d) 5-アセチル-7-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オン:

13.0g(44ミリモル)の5-アセチル-7-ベンジルオキシ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンを、130mLのジオキサンに懸濁し、15.0g(66ミリモル)の2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノンと混合する。この混合物を30分間還流し、周囲温度に冷却し、更に2時間攪拌する。固形物をろ過し、ジオキサンで洗浄し、600mLのジクロロメタン/メタノール(9:1)に溶解する。この溶液を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。次に、残留物をメタノールに懸濁し、ろ過し、乾燥する。収量: 8.3g(64%); 質量分析: $[M+H]^+ = 294$ 。

e) 7-ベンジルオキシ-5-(2-クロロアセチル)-1H-キノリン-2-オン:

7.0 g(23.9ミリモル)の5-アセチル-7-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オン及び19.0g(54.6ミリモル)のベンジルトリメチルアンモニウムジクロロヨードを、43mLの酢酸、7mLの水及び147mLのジクロロエタン中で65°Cで攪拌する。4.5時間後、400mLの炭酸ナトリウム溶液及び50mLの5%亜硫酸ナトリウム溶液を添加することによって反応を停止させる。不溶性成分を吸引ろ過し、水洗し、乾燥する。

収量: 6.0g(77%); 質量分析: $[M+H]^+ = 328$ 。

f) 7-ベンジルオキシ-5-オキシラニル-1H-キノリン-2-オン:

6.0 g(18.3ミリモル)の7-ベンジルオキシ-5-(2-クロロアセチル)-1H-キノリン-2-オンを、150mLのテトラヒドロフランに入れ、0~5°Cで434mg(19.9ミリモル)の水素化ホウ素リチウムと混合する。この混合液を30分間攪拌し、次に、43mLの2.5モルの水酸化ナトリウム溶液を添加し、周囲温度に加熱しつつ更に4時間攪拌を続ける。この混合液を塩化ナトリウム溶液と混合し、ろ過し、酢酸エチル/テトラヒドロフラン(1:1)で繰り返し抽出す

10

20

30

40

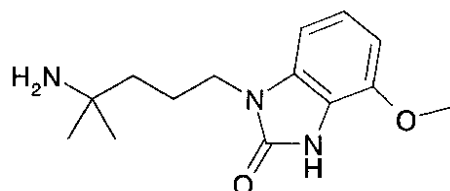
50

る。固形物をろ別し、有機相を合わせ、溶媒から分離する。残留物をメタノールに懸濁し、吸引ろ過し、乾燥する。収量4.8g (89%); 質量分析: $[M+H]^+ = 294$ 。

中間体9: 1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

【0124】

【化39】



10

【0125】

a) 4-メチル-4-ニトロペンタン-1-オール:

50g(0.285モル)のメチル4-メチル4-ニトロペンタノエートをTHF/エタノール(1000mL)の6:4混合物に溶解する。この溶液を10°Cに冷却し、24.2g(0.571モル)の塩化リチウムと混合する。次に、21.6g(0.571モル)の水素化ホウ素リチウムをバッチ式で添加する。この混合物液を-10°Cで30分間攪拌し、次に、周囲温度で一晩加熱する。この反応混合物を60°Cで6時間、周囲温度で一晩攪拌する。これを水と混合し、希塩酸でpH 6に調整する。溶媒を留去し、残留物を水と混合する。この混合物液をジクロロメタンで抽出し、有機相を水と塩化アンモニウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を除去した後、生成物を黄色の油状物として得る。

20

収量: 40.0g (95%); 質量分析: $[M+H]^+ = 148$ 。

b) 1-ヨード-4-メチル-4-ニトロペンタン:

70mL(0.544モル)のトリメチルクロロシランを、350mLのアセトニトリル中の40g(0.272モル)の4-メチル-4-ニトロペンタン-1-オールと81.5g(0.544モル)のヨウ化ナトリウムに周囲温度で滴下する。反応混合物をろ過し、蒸発させ、ジエチルエーテルと混合する。有機相を、亜硫酸水素ナトリウム溶液と水で洗浄し、乾燥し、溶媒から分離する。黄色油状物。

30

収量: 56.0g (80%); 質量分析: $[M-NO_2]^+ = 211$ 。

c) 2-メトキシ-6-ニトロフェニルアミン:

85%水酸化カリウム溶液(11.7g、0.179モル)を、200mLのDMF中の25g(0.162モル)の2-アミノ-3-ニトロフェノールの溶液に添加する。次に、11.1mL(0.178モル)のヨードメタンを滴下し、この混合物液を周囲温度で一晩攪拌する。反応混合物液を氷に注ぎ、1時間攪拌する。沈殿した生成物をろ別し、水洗し、乾燥する。

収量: 23.8g (87%); 質量分析: $[M+H]^+ = 169$ 。

d) エチル(2-メトキシ-6-ニトロフェニル)カルバメート:

還流温度で、17.1mL(0.141モル)のトリクロロメチルクロロホーメートを、300mLのTHF中の23.8g(0.142モル)の2-メトキシ-6-ニトロフェニルアミンの溶液に滴下し、次に、この温度で4時間攪拌する。溶媒を留去し、残留物をイソプロパノールで攪拌すると、黄色固形物が沈殿する。

40

収量: 25.0g (73%); 質量分析: $[M+H]^+ = 241$ 。

【0126】

e) エチル(2-アミノ-6-メトキシフェニル)カルバメート:

25.0g(0.104モル)のエチル(2-メトキシ-6-ニトロフェニル)カルバメートを400mLのメタノールに溶解する。116.4g(0.516モル)の $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ を添加し、混合物液を3時間還流する。反応混合物を蒸発させ、炭酸ナトリウム溶液と混合し、ろ過する。水相を再度ジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、蒸発させる。放置時に晶出する残留物をイソプロパノールで攪拌する。

50

収量: 13.0g (59%); 質量分析: $[M+H]^+ = 211$ 。

f) エチル7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-カルボキシレート:

氷で冷却しながら、100mLのジクロロメタン中の13.0g(0.062モル)のエチル(2-アミノ-6-メトキシフェニル)カルバメートと10.3mL(0.074モル)のトリエチルアミンを、50mLのジクロロメタン中の8.20mL(0.068モル)のトリクロロメチルクロロホーメートの溶液に添加する。周囲温度で4時間攪拌した後、反応混合液を氷に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を水洗し、乾燥し、溶媒から分離する。残留物をジエチルエーテルに攪拌する。

収量: 9.0g (62%); 質量分析: $[M+H]^+ = 237$ 。

g) 4-メトキシ-1-(3-メチル-3-ニトロブチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン:

DMF中の4.0g(17ミリモル)のエチル7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-カルボキシレートを、85%水酸化カリウム溶液(3.3g、51ミリモル)と氷浴で冷却しながら混合する。30分後、DMF中の5.2g(21ミリモル)の1-ヨード-4-メチル-4-ニトロペンタンの溶液を添加し、混合液を周囲温度で一晩攪拌する。反応混合液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を水洗し、乾燥し、溶媒から分離する。残存する油状物をシリカゲルカラム(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配)によるクロマトグラフィーで精製する。

収量: 0.5g (8%); 質量分析: $[M+H]^+ = 366$ 。

h) 1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン:

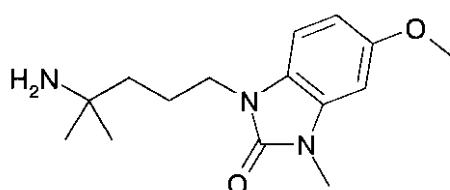
1.4 g(4.8ミリモル)の4-メトキシ-1-(3-メチル-3-ニトロブチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンをメタノールに溶解し、ラネーニッケルの存在下に3パールで水素添加する。触媒を分離し、溶媒を留去し、残留物を塩酸エタノール溶液に溶解する。溶媒を蒸留で除去し、残存する固形物をイソプロパノールで攪拌する。

収量: 0.6g (42%、塩酸塩); 質量分析: $[M+H]^+ = 300$ 。

中間体10: 1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-5-メトキシ-3-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン

【 0 1 2 7 】

【 化 4 0 】



【 0 1 2 8 】

a) (5-メトキシ-2-ニトロフェニル)メチルアミン:

83.5mL(167.0ミリモル)の2モルのメチルアミン/THF溶液を、200mLのジクロロメタン中の14.3g(83.56ミリモル)の3-フルオロ-4-ニトロアニソールと12.71g(92.02ミリモル)の炭酸カリウムに滴下する。混合液を一晩攪拌し、次に、水と混合する。有機相を水と塩化アンモニウム溶液で連続して洗浄し、乾燥し、蒸発させる。残存する黄色固形物をヘキサンで攪拌する。収量: 12.7g (84%); 質量分析: $[M+H]^+ = 183$ 。

b) 4-メチル-N-2-メチルベンゼン-1,2-ジアミン:

200mLのエタノール中の12.5g(68.6ミリモル)の(5-メトキシ-2-ニトロフェニル)メチルアミンと77.39g(343.0ミリモル)の $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を還流温度に6時間加熱する。反応混合液を炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、ろ過し、蒸発させる。残留物を水と混合し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を水洗し、乾燥し、溶媒から分離する。油状物。収量: 8.0g (77%); 質量分析: $[M+H]^+ = 153$ 。

c) 5-メトキシ-1-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン:

8.0g(52.56ミリモル)の4-メトキシ-N-2-メチルベンゼン-1,2-ジアミンと8.7mL(63.00ミ

10

20

30

40

50

リモル)のトリエチルアミンを100mLのジクロロメタンに溶解し、50mLジクロロメタン中の7mL(58.00ミリモル)のトリクロロメチルクロロホーメートに滴下する。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、氷水に注入し、ジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を水洗し、乾燥し、蒸発させる。残存する固形物をジエチルエーテルで攪拌する。

収量: 4.2g (45%); 質量分析: $[M+H]^+ = 179$ 。

d) 5-メトキシ-3-メチル-1-(3-メチル-3-ニトロブチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン:

1.1 g(28ミリモル)の60%水素化ナトリウムを30mLのDMF中の2.5g(14ミリモル)の5-メトキシ-1-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンに氷浴で冷却しながら添加する。30分後、20mLのDMF中の1-ヨード-4-メチル-4-ニトロペンタン溶液をパイプで送り、混合液を一晩攪拌する。これを水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を水洗し、乾燥し、蒸発させる。残存する固形物をジエチルエーテルで希釈する。

収量: 2.7g (63%); 質量分析: $[M+H]^+ = 308$ 。

e) 1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-5-メトキシ-3-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン:

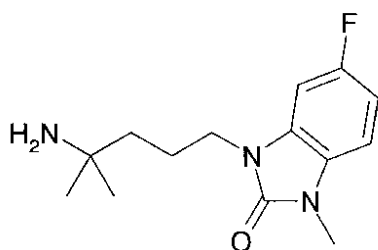
200mLのエタノール中の2.7g(8.7ミリモル)の5-メトキシ-3-メチル-1-(3-メチル-3-ニトロブチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンと9.93g(44.0ミリモル)の $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を3時間還流する。反応混合液を蒸発させ、炭酸ナトリウム溶液と混合し、ろ過する。ろ液を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を水洗し、乾燥し、溶媒から分離する。残留物をエタノールに溶解し、溶液を塩酸エーテル溶液と混合する。溶媒を留去した後、残存する固形物をジイソプロピルエーテルで攪拌する。

収量: 0.7g (29%); 質量分析: $[M+H]^+ = 278$ 。

中間体11: 3-(4-アミノ-4-メチルペンチル)-5-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン

【0129】

【化41】



30

【0130】

a) (4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-メチルアミン:

157ml(314ミリモル)の2モルのメチルアミン/THF溶液を、300mLのジクロロメタン中の25g(157ミリモル)の2,4-ジフルオロニトロベンゼンと23.9g(173ミリモル)の炭酸カリウムに冷却しながら滴下する。混合液を周囲温度で一晩攪拌し、次に、水と混合する。有機相を水洗し、乾燥し、蒸発させる。残留物をジエチルエーテルで攪拌する。

収量: 18g (69%); 質量分析 $[M+H]^+ = 171$ 。

b) 4-フルオロ-N-1-メチルベンゼン-1,2-ジアミン:

250mLエタノール中の22g(0.12モル)の(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)メチルアミンを触媒としてパラジウム/木炭を用いて4バールの水素圧で水素添加する。触媒を分離し、溶媒を留去する。残存する油状物をクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル勾配)によって精製する。生成物を油状物の形で得る。

収量: 9g (50%); 質量分析 $[M+H]^+ = 141$ 。

c) 5-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン:

13.0 g(92.1ミリモル)の4-フルオロ-N-1-メチルベンゼン-1,2-ジアミンをトリクロロメ

50

チルククロホーメートと中間体10cに記載した方法と同様にして反応させる。ジエチルエーテル中で攪拌した後、生成物を固形物として単離する。

収量：6.0g (39%); 質量分析: $[M+H]^+ = 167$ 。

d) 5-フルオロ-1-メチル-3-(4-メチル-4-ニトロペンチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン:

まず第一に、0.624g(13.9ミリモル)の60%水素化ナトリウム、次に、冷却しながら10mLのDMF中の4.6g(17.8ミリモル)の1-ヨード-4-メチル-4-ニトロペンタンを、DMF中の2.1g(12.6ミリモル)の5-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンの溶液に添加する。この反応混合液を、周囲温度で一晩攪拌し、次に、水に注入し、ジエチルエーテルで抽出する。有機相を蒸発させ、残留物をイソプロピルエーテルから再結晶する。収量：1.8g (48%); 質量分析 $[M+H]^+ = 296$ 。

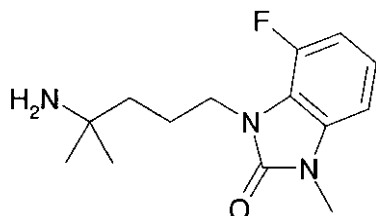
e) 3-(4-アミノ-4-メチルペンチル)-5-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン:

50mLのメタノール中の1.8g(6.09ミリモル)の5-フルオロ-1-メチル-3-(4-メチル-4-ニトロペンチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンを3パールの水素圧で触媒としてラネーニッケルを用いて水素添加する。触媒は分離し、溶媒を留去する。塩酸塩を調製するために、残留物をジエチルエーテル中のエタノールと塩酸と混合する。収量：1.5g(83%、塩酸塩); 融点範囲= 225-228 °C; 質量分析 $[M+H]^+ = 303$ 。

中間体12: 3-(4-アミノ-4-メチルペンチル)-4-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン

【 0 1 3 1 】

【 化 4 2 】



【 0 1 3 2 】

a) (3-フルオロ-2-ニトロフェニル)-メチルアミン:

中間体10aを調製する方法と同様にして2.0g(2.6ミリモル)の2,6-ジフルオロニトロベンゼンと2モルのメチルアミン/THF溶液とを反応させる。赤色固形物。収量：1.8g (86%); 質量分析: $[M+H]^+ = 171$ 。

b) 3-フルオロ-N-1-メチルベンゼン-1,2-ジアミン:

中間体10bに記載した方法に従って8.0g(47.0ミリモル)の(3-フルオロ-2-ニトロフェニル)メチルアミンを $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ で還元する。赤色油状物。収量：4.5g (68%); 質量分析: $[M+H]^+ = 141$ 。

c) 4-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン:

中間体10cに記載した方法と同様にして4.5g(32.1ミリモル)の3-フルオロ-N-1-メチルベンゼン-1,2-ジアミンから調製する。褐色固形物。収量：1.4g (26%); 質量分析: $[M+H]^+ = 167$ 。

d) 4-フルオロ-1-メチル-3-(4-メチル-4-ニトロペンチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン:

中間体10dに記載した方法と同様にして1.4g(8.42ミリモル)の4-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンから調製する。黄色油状物。収量：1.7g (68%); 質量分析: $[M+H]^+ = 296$ 。

e) 3-(4-アミノ-4-メチルペンチル)-4-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン:

10

20

30

40

50

メタノール中の2g(6.7ミリモル)の4-フルオロ-1-メチル-3-(4-メチル-4-ニトロペンチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンの溶液を、ラネーニッケルの存在下に3パールの水素圧で水素添加する。触媒を分離した後、ジエチルエーテル中の塩酸を添加する。沈殿した塩酸塩をろ別し、乾燥する。収量：1.5g (83%、塩酸塩)；融点範囲= 230-232 °C；質量分析：[M+H]⁺ = 303。

【0133】

最終化合物の合成

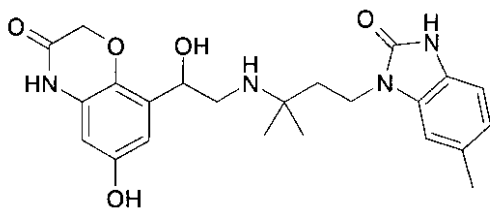
一般法1： 1ミリモルのグリオキサールアルデヒド又はグリオキサールアセタールと1ミリモルのアミンを50 °Cで5mLのテトラヒドロフラン中で30分間攪拌する。この混合液を0 °Cに冷却し、アルゴン雰囲気下で1.5mLの2モルの水素化ホウ素リチウム/テトラヒドロフラン溶液を滴下する。この混合液を0 °Cで30分間攪拌し、10mLのジクロロメタンと3mLの水と混合し、周囲温度でもう1時間攪拌し、次に、ジクロロメタンで溶離しながら珪藻土でろ過する。溶出液を溶媒から分離し、必要ならば、残留物をはクロマトグラフィーによって精製する。このようにして得られたベンジルエーテルをメタノールに溶解し、触媒としてパラジウム/木炭(10%)を用いて2.5パールで周囲温度において水素添加する。次に、触媒を分離し、粗生成物をクロマトグラフィー(逆相、0.1%トリフルオロ酢酸によるアセトニトリル/水勾配)によって精製するか又はアセトニトリル中で結晶化する。

一般法2： 1ミリモルのグリオキサールアルデヒド又はグリオキサールアセタールと1ミリモルのアミンを5mLのエタノールに懸濁し、70 °Cに加熱する。得られた溶液を70 °Cで1時間攪拌し、次に、周囲温度に冷却する。113mg(3ミリモル)水素化ホウ素ナトリウムを添加した後、この混合液を周囲温度で3時間攪拌し、0.7mLの飽和炭酸カリウム溶液と混合し、更に30分間攪拌する。これを酸化アルミニウム(塩基性)でろ過し、ジクロロメタン/メタノール15:1で繰り返し洗浄し、蒸発させクロマトグラフィー(シリカゲル；0-10%のメタノール：アンモニア= 9:1によるジクロロメタン)処理する。このようにして得られたベンジル化合物を10mLのメタノールに溶解し、触媒としてパラジウム/木炭で1パールの水素圧で水素添加する。次に、触媒をろ別し、ろ液を蒸発させる。

実施例1.1: 8-{2-[1,1-ジメチル-3-(6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0134】

【化43】



【0135】

化合物を、357mg(1ミリモル)の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-1,2-ジヒドロエチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと233mg(1ミリモル)の1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-6-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンから一般法1に従って調製する。

収量：170mg(31%、トリフルオロ酢酸塩)；質量分析：[M+H]⁺ = 441。

実施例1.2: 8-{2-[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-5-トリフルオロメチル-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0136】

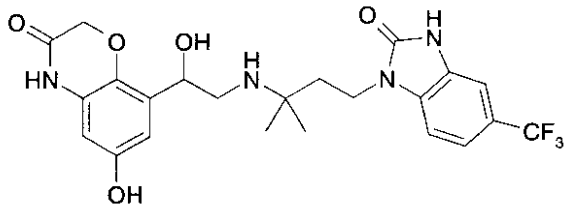
10

20

30

40

【化44】



【0137】

10

357mg(1ミリモル)の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシエチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと287mg(1ミリモル)の1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-5-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンから一般法1に従って調製する。

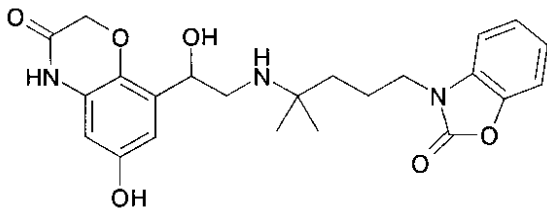
収量: 76mg(13%、トリフルオロ酢酸塩); 質量分析: $[M+H]^+ = 495$ 。

実施例1.3: 8-{2-[1,1-ジメチル-4-(2-オキソベンゾオキサゾール-3-イル)ブチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0138】

【化45】

20



【0139】

30

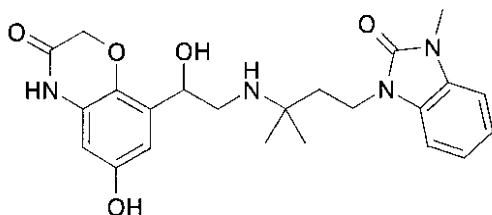
357mg(1ミリモル)の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシエチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと287mg(1ミリモル)の3-(4-アミノ-4-メチルペンチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンを、一般法1に従って反応させる。ベンジル保護基を水素化分解切断した後、油状物を単離し、アセトン/ジエチルエーテル混合物中で攪拌することによって生成物を得る。収量: 161mg(29%、トリフルオロ酢酸塩); 質量分析: $[M+H]^+ = 442$ 。

実施例1.4: 8-{2-[1,1-ジメチル-3-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0140】

【化46】

40



【0141】

357mg(1ミリモル)の6-ベンジロキシ-8-(2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシエチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと233mg(1ミリモル)の1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-3-メチル

50

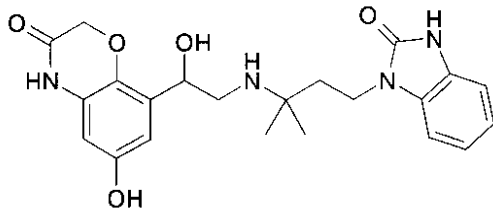
-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンから一般法2に従って調製する。

収量: 270mg (61%); 質量分析: $[M+H]^+ = 441$ 。

実施例1.5: 8-{2-[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0142】

【化47】



10

【0143】

357mg(1ミリモル)の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシエチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと219mg(1ミリモル)の1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンから一般法2に従って目標化合物を得る。

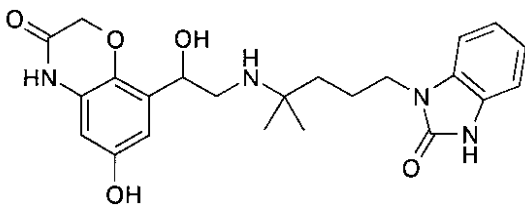
収量: 187mg (44%); 質量分析: $[M+H]^+ = 427$ 。

実施例1.6: 8-{2-[1,1-ジメチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)ブチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

20

【0144】

【化48】



30

【0145】

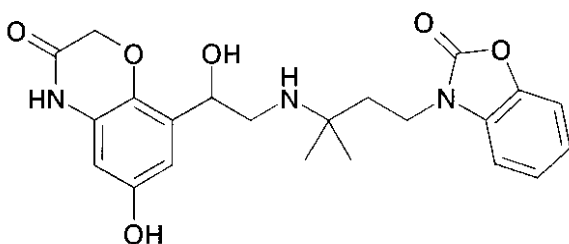
357mg(1ミリモル)の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシエチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと233mg(1ミリモル)の1-(4-アミノ-4-メチルペンチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンから一般法2に従って調製する。

収量: 192mg (44%); 質量分析: $[M+H]^+ = 441$ 。

実施例1.7: 8-{2-[1,1-ジメチル-3-(2-オキソベンゾキサゾール-3-イル)プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0146】

【化49】



40

【0147】

50

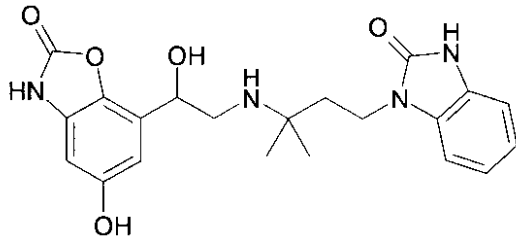
357mg(1ミリモル)の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシエチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと220mg(1ミリモル)の3-(3-アミノ-3-メチルブチル)-3H-ベンゾキサゾール-2-オンから一般法1に従って調製する。

収量: 227mg (42%、トリフルオロ酢酸塩); 質量分析: $[M+H]^+ = 428$ 。

実施例1.8: 7-{2-[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-5-ヒドロキシ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

【0148】

【化50】



10

【0149】

a) 5-ベンジルオキシ-7-{2-[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

20

343mg(1ミリモル)の5-ベンジルオキシ-7-(2-エトキシ-2-ヒドロキシアセチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンと219mg(1ミリモル)の1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンを、15mLのエタノール中で80°Cで1.5時間攪拌する。周囲温度に冷却した後、80mg(2ミリモル)の水素化ホウ素ナトリウムを添加し、この混合液を2時間攪拌する。この反応混合液を3mLの1モルの塩酸溶液で酸性にし、10分間攪拌し、炭酸カリウム溶液でアルカリ性にする。これを酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。残留物をシリカゲルカラム(ジクロロメタン/メタノール勾配)によるクロマトグラフィーによって精製する。ベージュ色の固形物。収量: 340mg (68%); 質量分析 $[M+H]^+ = 503$ 。

b) 7-{2-[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-5-ヒドロキシ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

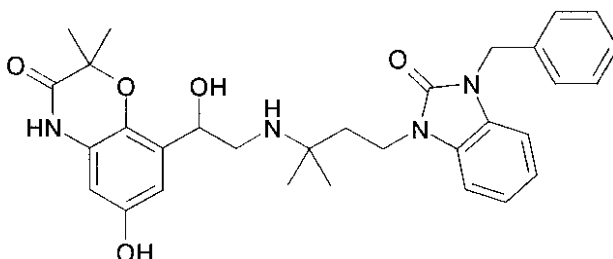
30

320mg(0.64ミリモル)の5-ベンジルオキシ-7-{2-[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-3H-ベンゾキサゾール-2-オンを12mlのメタノールに溶解し、触媒としてパラジウム/木炭を用いて周囲温度で水素添加する。触媒を分離し、ろ液を溶媒から分離する。ベージュ色の固形物。収量: 150mg (57%); 質量分析 $[MH]^+ = 411$ 。

実施例1.9: 8-{2-[3-(3-ベンジル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0150】

【化51】



40

50

【 0 1 5 1 】

a) 1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-3-ベンジル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン tert-ブチル[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピル]カルバメート、塩化ベンジル及びカリウム-tert-ブトキシドをジメチルスルホキシド中で周囲温度で一晩攪拌する。この反応から得たアルキル化生成物tert-ブチル[3-(3-ベンジル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルプロピル]カルバメートを、引き続きトリフルオロ酢酸/ジクロロメタンで処理して、保護基を切断する。質量分析[M+H]⁺ = 310。

b) 8-{2-[3-(3-ベンジル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

10

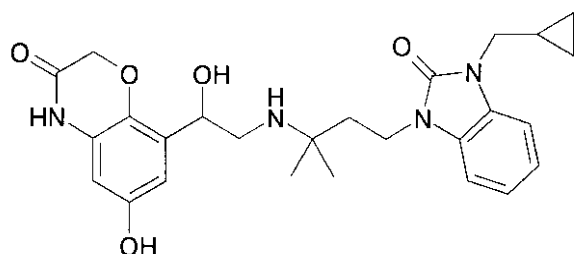
385mg(1ミリモル)の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシアセチル)-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと423mg(1ミリモル)の1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-3-ベンジル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンを反応させ、一般法1に従って処理する。収量: 39mg (6%、トリフルオロ酢酸塩); 質量分析[M+H]⁺ = 545。

実施例1.10: 8-{2-[3-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【 0 1 5 2 】

【 化 5 2 】

20



【 0 1 5 3 】

a) 1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-3-シクロプロピルメチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン

30

tert-ブチル[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピル]カルバメートと(クロロメチル)シクロプロパン及びカリウム-tert-ブトキシドとをジメチルスルホキシド中で周囲温度で反応させて、tert-ブチル[3-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルプロピル]カルバメートを得る。次に、アルキル化生成物の保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で処理することによって切断する。質量分析[M+H]⁺ = 274。

b) 8-{2-[3-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

40

165mg(0.5ミリモル)の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシアセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと194mg(0.5ミリモル)の1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-3-シクロプロピルメチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンを、8mLのエタノールに溶解し、80°Cで1.5時間攪拌する。この混合液を周囲温度に冷却し、19mg(0.5ミリモル)の水素化ホウ素ナトリウムを添加し、この混合液を更に2時間攪拌する。反応混合液を1モルの塩酸で酸性にし、10分間攪拌し、炭酸カリウム溶液でアルカリ性にする。酢酸エチルを添加し、水相を珪藻土でろ過することによって分離する。有機相を溶媒から分離し、残留物をアセトニトリル/水に懸濁する。続いて一般法1と同様にして脱ベンジルを行う。

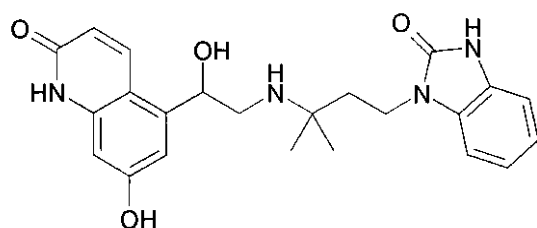
収量: 77mg (26%、トリフルオロ酢酸塩); 質量分析[M+H]⁺ = 481。

50

実施例1.11: 5-{2-[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン

【0154】

【化53】



10

【0155】

a) 7-ベンジルオキシ-5-{2-[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-1H-キノリン-2-オン

121mg(0.413ミリモル)の7-ベンジルオキシ-5-オキシラニル-1H-キノリン-2-オン、125mg(0.570ミリモル)の1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン及び1.4mLのイソプロパノールを混合し、135°Cで30分間マイクロ波で照射する。この反応混合液を酢酸エチルと0.5モルの酒石酸と混合し、その間に固形物が沈殿する。固形物と水相を分離し、水、ジクロロメタン及びメタノールを添加する。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせたジクロロメタン相を乾燥し、溶媒から分離する。残留物を酢酸エチル中の塩酸と混合し、溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルにて攪拌する。白色固形物。収量：87mg (38%、塩酸塩)；質量分析： $[M+H]^+ = 513$ 。

20

b) 5-{2-[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン

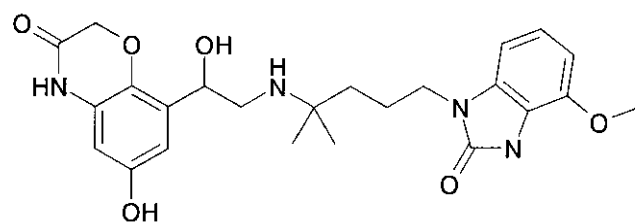
71mg(0.129ミリモル)の7-ベンジルオキシ-5-{2-[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-1H-キノリン-2-オン塩酸塩をメタノールに溶解し、触媒としてパラジウム/木炭を用いて常圧で水素添加する。触媒をセライトでろ過することによって分離し、ろ液を溶媒から分離する。残留物を酢酸エチルで攪拌して、生成物を固形物の形で得る。収量：31mg (52%、塩酸塩)；質量分析： $[M+H]^+ = 423$ 。

30

実施例1.12: 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[4-(4-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルブチルアミノ]エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0156】

【化54】



40

【0157】

a) 6-ベンジルオキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[4-(4-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルブチルアミノ]エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

5mLのTHF中で200mg(0.667ミリモル)の1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン塩酸塩と120μL(0.733ミリモル)のトリエチルアミン

50

を30分間攪拌し、次に、200mg(0.666ミリモル)の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシアセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと混合する。2時間後、この反応混合液を10°Cに冷却し、60mg(2.76ミリモル)の水素化ホウ素リチウムを添加する。この混合液を周囲温度で1時間攪拌し、10°Cに冷却し、15mLの水と混合する。有機相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出液を乾燥し、溶媒から分離する。残存する油状物を酢酸エチルに溶解し、酢酸エチル中の塩酸でpH 2に調整する。溶媒を留去し、残留物をジクロロメタン/ジエチルエーテルで攪拌する。

収量：130mg (35%、塩酸塩)；質量分析： $[M+H]^+ = 561$ 。

b) 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[4-(4-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルブチルアミノ]エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

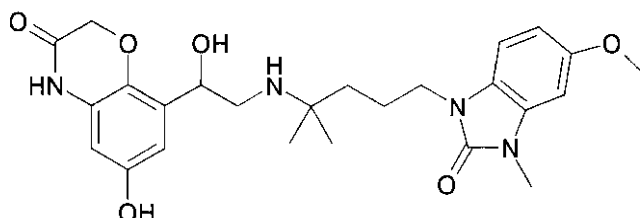
130mg(0.213ミリモル)の6-ベンジルオキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[4-(4-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルブチルアミノ]エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン塩酸塩を、メタノールに溶解し、触媒としてパラジウム/木炭を用いて常圧で水素添加する。触媒をセライトで別し、ろ液を溶媒から分離し、残留物を酢酸エチルで攪拌する。固形物。

収量：50mg (45%、塩酸塩)；質量分析： $[M+H]^+ = 471$ 。

実施例1.13: 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[4-(5-メトキシ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルブチルアミノ]エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0158】

【化55】



30

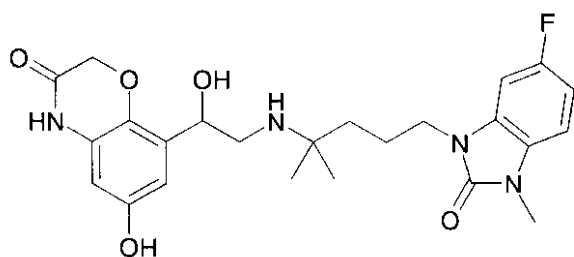
【0159】

1-(3-アミノ-3-メチルブチル)-5-メトキシ-3-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンと6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシアセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンから実施例1.12に記載した方法と同様にして調製する。質量分析： $[M+H]^+ = 485$ 。

実施例1.14: 8-{2-[4-(6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルブチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0160】

【化56】



40

【0161】

50

a) 6-ベンジルオキシ-8-{2-[4-(6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルブチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

200mg(0.754ミリモル)の3-(4-アミノ-4-メチルペンチル)-5-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2-オン塩酸と237mg(0.663ミリモル)の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシアセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンを実施例1.12aに記載した手順と同様にして反応させる。最終の精製をシリカゲルカラムによるクロマトグラフィーによって行う。収量：164mg (44%)；質量分析： $[M+H]^+ = 563$ 。

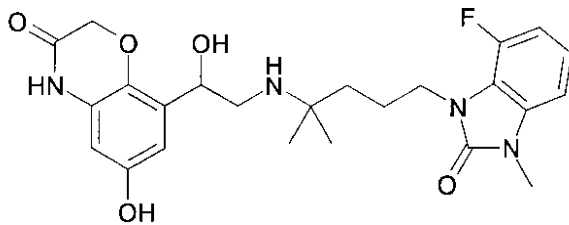
b) 8-{2-[4-(6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルブチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

164mg(0.274ミリモル)の6-ベンジルオキシ-8-{2-[4-(6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルブチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンを、実施例1.12bに記載した手順と同様にして脱ベンジル化する。精製のために、粗生成物を酢酸エチルで撹拌する。質量分析： $[M+H]^+ = 473$ 。

実施例1.15: 8-{2-[4-(7-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルブチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0162】

【化57】



【0163】

a) 6-ベンジルオキシ-8-{2-[4-(7-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルブチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

200mg(0.663ミリモル)の3-(4-アミノ-4-メチルペンチル)-4-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン塩酸塩と237mg(0.663ミリモル)の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシアセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンを、実施例1.12aの調製に記載した手順と同様にして反応させる。生成物の最終の精製をシリカゲルカラムによるクロマトグラフィーによって行う。

収量：68mg (17%)；質量分析： $[M+H]^+ = 563$ 。

b) 8-{2-[4-(7-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルブチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

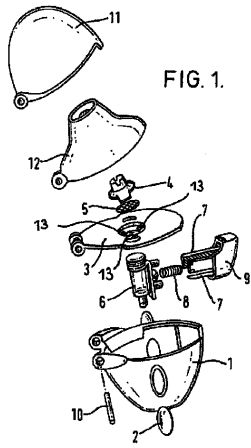
68mg(0.121ミリモル)の6-ベンジルオキシ-8-{2-[4-(7-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチルブチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンを実施例1.12bに記載した方法を用いて脱ベンジル化する。精製のために、粗生成物を酢酸エチル中で撹拌する。収量：60mg；質量分析： $[M+H]^+ = 474$ 。

【図面の簡単な説明】

【0164】

【図1】インハレットで本発明の医薬組成物を用いるのに特に好ましい吸入器である。

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2007/051408
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4184 A61K31/423 A61K31/538 A61P7/00 A61P9/00 A61P11/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 10 2004 019540 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG) 10 November 2005 (2005-11-10) the whole document	1-32
X	EP 1 577 306 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG) 21 September 2005 (2005-09-21) the whole document	1-32
X	DE 10 2004 024454 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG) 8 December 2005 (2005-12-08) the whole document	1-32
<input type="checkbox"/> Further documents are filed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention can not be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 May 2007		Date of mailing of the international search report 04/06/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Skjöldebrand, Carl

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/051408

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102004019540 A1	10-11-2005	NONE	
EP 1577306 A	21-09-2005	CA 2558067 A1 WO 2005092870 A1	06-10-2005 06-10-2005
DE 102004024454 A1	08-12-2005	AU 2005243469 A1 CA 2562859 A1 WO 2005111005 A1 KR 20070011602 A	24-11-2005 24-11-2005 24-11-2005 24-01-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/051408

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	A61K31/4184 A61K31/423 A61K31/538	A61P7/00 A61P9/00
	A61P11/00	
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
A61K A61P C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 10 2004 019540 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG) 10. November 2005 (2005-11-10) das ganze Dokument	1-32
X	EP 1 577 306 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG) 21. September 2005 (2005-09-21) das ganze Dokument	1-32
X	DE 10 2004 024454 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG) 8. Dezember 2005 (2005-12-08) das ganze Dokument	1-32
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
23. Mai 2007		04/06/2007
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Skjöldbrand, Carl

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/051408

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102004019540 A1	10-11-2005	KEINE	
EP 1577306 A	21-09-2005	CA 2558067 A1 WO 2005092870 A1	06-10-2005 06-10-2005
DE 102004024454 A1	08-12-2005	AU 2005243469 A1 CA 2562859 A1 WO 2005111005 A1 KR 20070011602 A	24-11-2005 24-11-2005 24-11-2005 24-01-2007

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 K 9/72	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 15/06 (2006.01)	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(74) 代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(72) 発明者 コネツキー インゴ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ミューラーヴェーク 9

(72) 発明者 ブーイスー ティエリー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ベルグラーベンヴェーク ヌンメル 2 1

(72) 発明者 ベシュテル ザビーネ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 8 アッテンヴァイラー フリートホフシュトラッセ 1 2

(72) 発明者 シュナップ アンドレアス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ エシュターブーフ 5

F ターム(参考) 4C076 AA24 AA93 BB27 CC04 DD38 DD67 EE30 FF68

4C084 AA19 AA23 MA02 MA13 MA55 NA05 ZA361 ZA381 ZA591 ZA611

ZA811 ZA891 ZB111 ZC751

4C086 AA01 BC39 BC70 BC74 DA08 GA07 GA09 GA13 MA02 MA03

MA04 MA05 MA13 MA55 NA05 NA10 ZA36 ZA38 ZA59 ZA61

ZA81 ZA89 ZB11 ZC75