

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年8月10日(2006.8.10)

【公表番号】特表2005-537250(P2005-537250A)

【公表日】平成17年12月8日(2005.12.8)

【年通号数】公開・登録公報2005-048

【出願番号】特願2004-518591(P2004-518591)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	31/517	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 K	31/5386	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/06
A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	31/517
A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/5386
A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/36
A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	43/00

1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成18年6月26日(2006.6.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

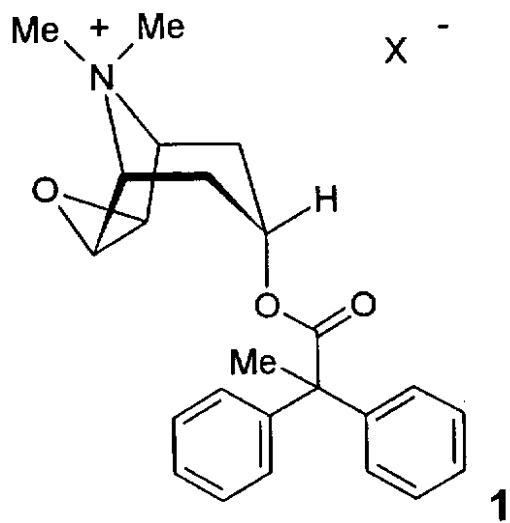
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式1の1種以上の抗コリン作用剤を、1種以上のEGFRキナーゼ阻害剤(2)と組合させて、任意によりそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物の形で又はラセミ体の形で、任意により溶媒和物又は水和物の形で、任意により薬学的に許容しうる賦形剤と共に含むことを特徴とする、医薬組成物。

## 【化1】



(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、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からなる群より選ばれたアニオンである。)

## 【請求項2】

活性物質1と2が共に单一製剤か又は2つの個別製剤で存在することを特徴とする、請求項1記載の医薬組成物。

## 【請求項3】

式1の化合物において、 $X^-$ が塩素アニオン、臭素アニオン、p-トルエンスルホン酸アニオン及びメタンスルホン酸アニオンからなる群より選ばれた負に荷電したアニオンであることを特徴とする、請求項1又は2記載の医薬組成物。

## 【請求項4】

式1の化合物において、 $X^-$ が臭素アニオンであることを特徴とする、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】

2が下記化合物より選ばれることを特徴とする請求項1~4のいずれか1項に記載の医薬組成物：

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-(2-{(S)-(2-オキソテトラヒドロフラン-5-イル)カルボニル}ピペラジン-1-イル}エトキシ)-6-[(ビニルカルボニル)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]-7-[2((S)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-6-[(ビニルカルボニル)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]-7-[4-((R)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)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]-7-[4((S)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)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-{{[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-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[(4-{N-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-



ルエチル)アミノ]メチル}フラン-2-イル)キナゾリン、

Cetuximab、Trastuzumab、ABX-EGF及びMab ICR-62、任意によりその生理的に許容し得る酸付加塩の形での化合物。

【請求項 6】

2が下記化合物からなる群より選ばれることを特徴とする、請求項1~5のいずれか1項に記載の医薬組成物：

- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-(2-{4-[(S)-(2-オキソテトラヒドロフラン-5-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}エトキシ)-6-[(ビニルカルボニル)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]-7-[2-((S)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-6-[(ビニルカルボニル)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]-7-[4-((R)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)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]-7-[4-((S)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)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]-7-[4-(2,2-ジメチル-6-オキソモルホリン-4-イル)ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)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-{{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-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[(4-{N-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-N-[エトキシカルボニル]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-[(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-[(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-{{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-[(2-メトキシメチル-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-{{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-[(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-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-((S)-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-[(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、  
 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-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[(4-ジメチルアミノシクロヘキシル)アミノ]ピリミド[5,4-d]ピリミジン及び4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[3-(モルホリン-4-イル)プロピルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、任意によりその生理的に許容しうる酸付加塩の形の化合物。

#### 【請求項 7】

2が下記化合物からなる群より選ばれ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：

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[4-((R)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)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]-7-[4-((S)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)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]-7-(2-{4-[(S)-(2-オキソテトラヒドロフラン-5-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}エトキシ)-6-[(ビニルカルボニル)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]-7-[2-((S)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-6-[(ビニルカルボニル)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-[(4-(N-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-N-[(エトキシカルボニル)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-シクロプロピル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-[3-(モルホリン-4-イル)プロピルオキシ]-7-メトキシキナゾリン、任意によりその生理的に許容しうる酸付加塩の形の化合物。

#### 【請求項 8】

吸入に適した製剤の形であることを特徴とする、請求項1~7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 9】

吸入用粉末、噴射剤含有定量エアゾール及び噴射剤不含吸入用溶液又は懸濁液より選ばれた製剤であることを特徴とする、請求項8記載の医薬組成物。

#### 【請求項 10】

1と2を単糖類、二糖類、オリゴ糖類、多糖類、多価アルコール類、塩類、又はこれらの賦形剤の混合物より選ばれた適切な生理的に許容しうる賦形剤と混合して含有する吸入用

粉末であることを特徴とする、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

成分として活性物質1と2だけを含有する吸入用粉末であることを特徴とする、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

1と2を溶解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9記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

噴射ガスとして、n-プロパン、n-ブタン又はイソブタンのような炭化水素又はメタン、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のようなハロゲン炭化水素を含有することを特徴とする、請求項12記載の噴射剤含有吸入用エアゾール。

【請求項 1 4】

噴射ガスがTG11、TG12、TG134a、TG227又はその混合物、好ましくはTG134a、TG227又はその混合物であることを特徴とする、請求項13記載の噴射剤含有吸入用エアゾール。

【請求項 1 5】

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不含吸入用溶液又は懸濁液であることを特徴とする、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

pHが2-7、好ましくは2-5であることを特徴とする、請求項15記載の吸入用溶液又は懸濁液。

【請求項 1 7】

任意により他の補助溶媒及び/又は賦形剤を含有することを特徴とする、請求項15又は16のいずれか1項に記載の吸入用溶液又は懸濁液。

【請求項 1 8】

補助溶媒として、ヒドロキシル基又は他の極性基を有する成分、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を含有することを特徴とする、請求項17記載の吸入用溶液又は懸濁液。

【請求項 1 9】

賦形剤として、界面活性剤、安定剤、錯化剤、抗酸化剤及び/又は防腐剤、香味剤、薬理的に許容しうる塩及び/又はビタミンを含有することを特徴とする、請求項17又は18記載の吸入用溶液又は懸濁液。