

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5315048号
(P5315048)

(45) 発行日 平成25年10月16日 (2013. 10. 16)

(24) 登録日 平成25年7月12日 (2013. 7. 12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 451/10	(2006. 01)	C O 7 D 451/10	C S P
A 6 1 K 31/46	(2006. 01)	A 6 1 K 31/46	
A 6 1 P 25/02	(2006. 01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 1/00	(2006. 01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 35/00	(2006. 01)	A 6 1 P 35/00	

請求項の数 10 (全 82 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-516267 (P2008-516267)
 (86) (22) 出願日 平成18年5月30日 (2006. 5. 30)
 (65) 公表番号 特表2008-543805 (P2008-543805A)
 (43) 公表日 平成20年12月4日 (2008. 12. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/062688
 (87) 国際公開番号 W02006/134021
 (87) 国際公開日 平成18年12月21日 (2006. 12. 21)
 審査請求日 平成21年5月29日 (2009. 5. 29)
 (31) 優先権主張番号 05105270. 2
 (32) 優先日 平成17年6月15日 (2005. 6. 15)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

前置審査

(73) 特許権者 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 アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (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

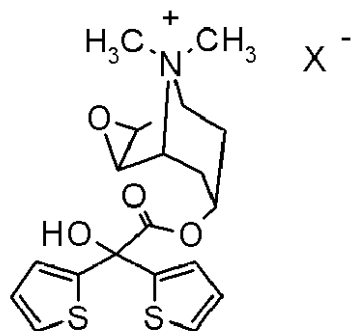
(54) 【発明の名称】 新規チオトロピウム塩の製造方法、新規チオトロピウム塩及びその医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式1の新規チオトロピウム塩の製造方法であって、

【化 1】



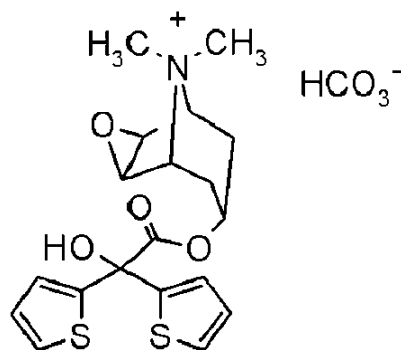
1

(式中、

X⁻ は HCO₃⁻ (=炭酸水素イオン) と異なるアニオンを表す)

適切な溶媒中で下記式2のチオトロピウム炭酸水素塩:

【化 2】



10

2

を酸HX (X^- は HCO_3^- (=炭酸水素イオン)と異なるアニオンを表す)と反応させることを特徴とする方法。

【請求項 2】

式中、

X^- がハライド、 HSO_4^- 、 H_2PO_4^- 、又は任意に置換されていてもよいアルキルスルホネート、任意に置換されていてもよいアルケニルスルホネート、任意に置換されていてもよいアルキニルスルホネート、任意に置換されていてもよいシクロアルキルスルホネート、任意に置換されていてもよいアルキルサルフェート、任意に置換されていてもよいアルケニルサルフェート、任意に置換されていてもよいアルキニルサルフェート、任意に置換されていてもよいシクロアルキルサルフェート、任意に置換されていてもよいアリールスルホネート、任意に置換されていてもよいアリールサルフェート、任意に置換されていてもよいヘテロ環スルホネート及び任意に置換されていてもよいヘテロ環サルフェートから選択されるアニオンを表し；

20

或いは

X^- が R-COO^- (Rは水素、 COOH 、 $\text{COO-C}_1\text{-C}_6\text{-}$ アルキル、又は任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、及び任意に置換されていてもよいヘテロ環から選択される基である)を表す、請求項 1

30

【請求項 3】

式中、

X^- がハライド、 HSO_4^- 、 H_2PO_4^- 、又は任意に置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-}$ アルキルスルホネート、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-}$ アルケニルスルホネート、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-}$ アルキニルスルホネート、任意に置換されていてもよい $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-}$ シクロアルキルスルホネート、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-}$ アルキルサルフェート、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-}$ アルケニルサルフェート、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-}$ アルキニルサルフェート、任意に置換されていてもよい $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-}$ シクロアルキルサルフェート、任意に置換されていてもよい $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-}$ アリールスルホネート、任意に置換されていてもよい $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-}$ アリールサルフェート、任意に置換されていてもよいヘテロ環スルホネート及び任意に置換されていてもよいヘテロ環サルフェートから選択されるアニオンを表し；

40

或いは

X^- が R-COO^- (Rは水素、 COOH 、 $\text{COO-C}_1\text{-C}_6\text{-}$ アルキル、又は任意に置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-}$ アリール、及び任意に置換されていてもよいヘテロ環から選択される基である)を表す、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

50

式中、

X^- がハライド、 HSO_4^- 、 $H_2PO_4^-$ 、又は C_1-C_{10} -アルキルスルホネート、 C_2-C_{10} -アルケニルスルホネート、 C_2-C_{10} -アルキニルスルホネート、 C_3-C_8 -シクロアルキルスルホネート、 C_1-C_{10} -アルキルサルフェート、 C_2-C_{10} -アルケニルサルフェート、 C_2-C_{10} -アルキニルサルフェート、 C_3-C_8 -シクロアルキルサルフェート、 C_6-C_{10} -アリールスルホネート、 C_6-C_{10} -アリールサルフェート、ヘテロ環スルホネート及びヘテロ環サルフェートから選択され、任意に、ハロゲン、OH、=O、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH、 $COO-C_1-C_6$ -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキルオキシ、 C_3-C_8 -シクロアルキル、及び C_6-C_{10} -アリールから選択される1又は2以上の基で置換されていてもよいアニオンを表し；

或いは

X^- が $R-COO^-$ (Rは水素、COOH、 $COO-C_1-C_6$ -アルキル、又は C_1-C_{10} -アルキル、 C_2-C_{10} -アルケニル、 C_2-C_{10} -アルキニル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、 C_6-C_{10} -アリール、及びヘテロ環から選択され、任意に、ハロゲン、OH、=O、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH、 $COO-C_1-C_6$ -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキルオキシ、 C_3-C_8 -シクロアルキル、及び C_6-C_{10} -アリールから選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい基である)を表す、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

式中、

X^- がハライド、 HSO_4^- 、 $H_2PO_4^-$ 、又は C_1-C_{10} -アルキルスルホネート、 C_2-C_{10} -アルケニルスルホネート、 C_2-C_{10} -アルキニルスルホネート、 C_3-C_8 -シクロアルキルスルホネート、 C_1-C_{10} -アルキルサルフェート、 C_2-C_{10} -アルケニルサルフェート、 C_2-C_{10} -アルキニルサルフェート、 C_3-C_8 -シクロアルキルサルフェート、 C_6-C_{10} -アリールスルホネート、 C_6-C_{10} -アリールサルフェート、ヘテロ環スルホネート及びヘテロ環サルフェートから選択され、任意に、ハロゲン、OH、=O、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH、 $COO-C_1-C_6$ -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキルオキシ、 C_3-C_8 -シクロアルキル、及び C_6-C_{10} -アリールから選択される1又は2以上の基で置換されていてもよいアニオンを表し；

或いは

X^- が $R-COO^-$ (Rは水素、COOH、 $COO-C_1-C_6$ -アルキル、又は C_1-C_{10} -アルキル、 C_2-C_{10} -アルケニル、 C_2-C_{10} -アルキニル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、 C_6-C_{10} -アリール、及びヘテロ環から選択され、任意に、ハロゲン、OH、=O、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH、 $COO-C_1-C_6$ -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキルオキシ、 C_3-C_8 -シクロアルキル、及び C_6-C_{10} -アリールから選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい基である)を表す、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

前記適切な溶媒が、水又は有機溶媒を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

前記適切な溶媒が、プロトン性溶媒及び水、並びに、アルコール、アミド、エーテル、及びニトリルからなる群より選択される極性有機溶媒である、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

前記チオトロピウム炭酸水素塩2の溶液を5未満のpHでHX (X^- は HCO_3^- (=炭酸水素イオン)と異なるアニオンを表す)と処理する、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

適切なイオン交換樹脂を用いて該方法を行う、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

下記式2の化合物、又は任意にその溶媒和物若しくは水和物の形態でもよい化合物。

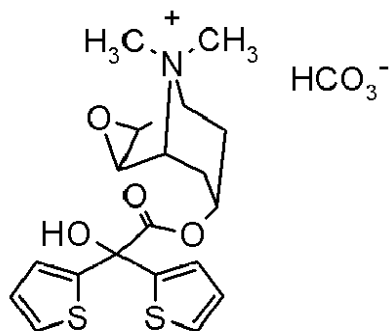
10

20

30

40

【化 3】



10

2

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

本発明は、新規チオトロピウム塩の製造方法、これら新規チオトロピウム塩自体、該新規チオトロピウム塩を含有する医薬組成物及びその薬物を製造するための使用に関する。

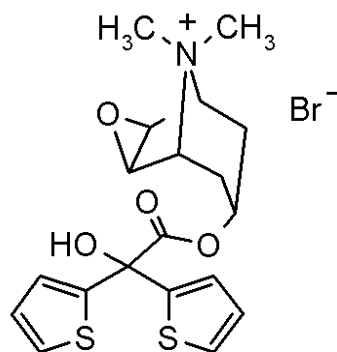
〔発明の背景〕

臭化チオトロピウムは、欧州特許出願EP 418 716 A1により知られ、かつ下記化学構造を有する。

20

【 0 0 0 2 】

【化 1】



30

【 0 0 0 3 】

臭化チオトロピウムは、効果が持続する非常に有効な抗コリン作用薬であり、呼吸器愁訴、特にCOPD（慢性閉塞性肺疾患）及び喘息の治療に使用しうる。チオトロピウムとは、フリーなアンモニウムカチオンを意味する。

本発明の目的は、広く適用できる簡単で過激でない方法によって他のチオトロピウム塩を合成可能なチオトロピウム塩を製造するための代替合成法を提供することである。本発明の別の目的は、有利な物理化学的性質の特徴がある新規なチオトロピウム塩自体を提供することである。本発明の別の目的は、予想外の新規な薬理学的性質の特徴がある新規なチオトロピウム塩自体を提供することである。

40

【 0 0 0 4 】

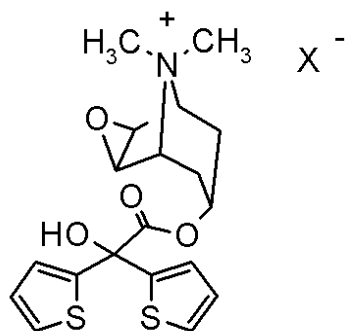
〔発明の詳細な説明〕

上記課題は、以下に述べる本発明の方法によって解決される。

本発明は、下記式1の新規チオトロピウム塩の製造方法であって、

【 0 0 0 5 】

【化2】



10

1

【0006】

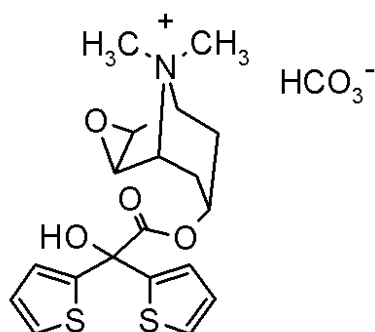
(式中、

 X^- は HCO_3^- (=炭酸水素イオン) と異なるアニオンを表す)

適切な溶媒中で下記式2のチオトロピウム炭酸水素塩2を酸HX (Xは前記意味を有しうる) と反応させることを特徴とする方法に関する。

【0007】

【化3】



20

2

【0008】

好ましい実施形態では、本発明は、

式中、

X^- がハライド、 HSO_4^- 、 $H_2PO_4^-$ 、又は任意に置換されていてもよいアルキルスルホネート、任意に置換されていてもよいアルケニルスルホネート、任意に置換されていてもよいアルキニルスルホネート、任意に置換されていてもよいシクロアルキルスルホネート、任意に置換されていてもよいアルキルサルフェート、任意に置換されていてもよいアルケニルサルフェート、任意に置換されていてもよいアルキニルサルフェート、任意に置換されていてもよいシクロアルキルサルフェート、任意に置換されていてもよいアリールスルホネート、任意に置換されていてもよいアリールサルフェート、任意に置換されていてもよいヘテロ環スルホネート及び任意に置換されていてもよいヘテロ環サルフェートから選択されるアニオンを表し；

或いは

X^- が $R-COO^-$ (Rは水素、 $COOH$ 、 $COO-C_1-C_6$ -アルキル、又は任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、及び任意に置換されていてもよいヘテロ環から選択される基である) を表す、式1のチオトロピウム塩の製造方法に関する。

【0009】

さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、

30

40

50

式中、

X^- がハライド、 HSO_4^- 、 $H_2PO_4^-$ 、又は任意に置換されていてもよい C_1 - C_{10} -アルキルスルホネート、任意に置換されていてもよい C_2 - C_{10} -アルケニルスルホネート、任意に置換されていてもよい C_2 - C_{10} -アルキニルスルホネート、任意に置換されていてもよい C_3 - C_8 -シクロアルキルスルホネート、任意に置換されていてもよい C_1 - C_{10} -アルキルサルフェート、任意に置換されていてもよい C_2 - C_{10} -アルケニルサルフェート、任意に置換されていてもよい C_2 - C_{10} -アルキニルサルフェート、任意に置換されていてもよい C_3 - C_8 -シクロアルキルサルフェート、任意に置換されていてもよい C_6 - C_{10} -アリールスルホネート、任意に置換されていてもよい C_6 - C_{10} -アリールサルフェート、任意に置換されていてもよいヘテロ環スルホネート及び任意に置換されていてもよいヘテロ環サルフェートから選択されるアニオンを表し；

10

或いは

X^- が $R-COO^-$ (R は水素、 $COOH$ 、 $COO-C_1-C_6$ -アルキル、又は任意に置換されていてもよい C_1 - C_{10} -アルキル、任意に置換されていてもよい C_2 - C_{10} -アルケニル、任意に置換されていてもよい C_2 - C_{10} -アルキニル、任意に置換されていてもよい C_3 - C_8 -シクロアルキル、任意に置換されていてもよい C_6 - C_{10} -アリール、及び任意に置換されていてもよいヘテロ環から選択される基である)を表す、式1のチオトロピウム塩の製造方法に関する。

【0010】

さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、

式中、

20

X^- がハライド、 HSO_4^- 、 $H_2PO_4^-$ 、又は C_1 - C_{10} -アルキルスルホネート、 C_2 - C_{10} -アルケニルスルホネート、 C_2 - C_{10} -アルキニルスルホネート、 C_3 - C_8 -シクロアルキルスルホネート、 C_1 - C_{10} -アルキルサルフェート、 C_2 - C_{10} -アルケニルサルフェート、 C_2 - C_{10} -アルキニルサルフェート、 C_3 - C_8 -シクロアルキルサルフェート、 C_6 - C_{10} -アリールスルホネート、 C_6 - C_{10} -アリールサルフェート、ヘテロ環スルホネート及びヘテロ環サルフェートから選択され、任意に1又は2以上の非干渉基で置換されていてもよいアニオンを表し；

或いは

X^- が $R-COO^-$ (R は水素、 $COOH$ 、 $COO-C_1-C_6$ -アルキル、又は C_1 - C_{10} -アルキル、 C_2 - C_{10} -アルケニル、 C_2 - C_{10} -アルキニル、 C_3 - C_8 -シクロアルキル、 C_6 - C_{10} -アリール、及びヘテロ環から選択され、任意に1又は2以上の非干渉基で置換されていてもよい基である)を表す、式1のチオトロピウム塩の製造方法に関する。

30

【0011】

さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、

式中、

X^- がハライド、 HSO_4^- 、 $H_2PO_4^-$ 、又は C_1 - C_{10} -アルキルスルホネート、 C_2 - C_{10} -アルケニルスルホネート、 C_2 - C_{10} -アルキニルスルホネート、 C_3 - C_8 -シクロアルキルスルホネート、 C_1 - C_{10} -アルキルサルフェート、 C_2 - C_{10} -アルケニルサルフェート、 C_2 - C_{10} -アルキニルサルフェート、 C_3 - C_8 -シクロアルキルサルフェート、 C_6 - C_{10} -アリールスルホネート、 C_6 - C_{10} -アリールサルフェート、ヘテロ環スルホネート及びヘテロ環サルフェートから選択され、任意に1又は2以上の非干渉基(好ましくはハロゲン、 OH 、 $=O$ 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 $COOH$ 、 $COO-C_1-C_6$ -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキルオキシ、 C_3 - C_8 -シクロアルキル、 C_6 - C_{10} -アリールから選択される)で置換されていてもよいアニオンを表し；

40

或いは

X^- が $R-COO^-$ (R は水素、 $COOH$ 、 $COO-C_1-C_6$ -アルキル、又は C_1 - C_{10} -アルキル、 C_2 - C_{10} -アルケニル、 C_2 - C_{10} -アルキニル、 C_3 - C_8 -シクロアルキル、 C_6 - C_{10} -アリール、及びヘテロ環から選択され、任意に1又は2以上の非干渉基(好ましくはハロゲン、 OH 、 $=O$ 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 $COOH$ 、 $COO-C_1-C_6$ -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキルオキシ、 C_3 - C_8 -シクロアルキル、 C_6 - C_{10} -アリールから選択される)で置換されていてもよい基である)を表す、式1のチオトロピウム塩の製造方法に関する。

50

【 0 0 1 2 】

さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、
式中、

X^- がハライド、 HSO_4^- 、 $H_2PO_4^-$ 、又は C_1-C_6 -アルキルスルホネート、 C_2-C_6 -アルケニルスルホネート、 C_2-C_6 -アルキニルスルホネート、 C_3-C_6 -シクロアルキルスルホネート、 C_1-C_6 -アルキルサルフェート、 C_2-C_6 -アルケニルサルフェート、 C_2-C_6 -アルキニルサルフェート、 C_3-C_6 -シクロアルキルサルフェート、 C_6-C_{10} -アリールスルホネート、 C_6-C_{10} -アリールサルフェート、ヘテロ環スルホネート及びヘテロ環サルフェートから選択され、任意に、好ましくはハロゲン、OH、=O、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH、COO- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルキルオキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_6-C_{10} -アリールから選択される1又は2以上の非干渉基で置換されていてもよいアニオンを表し；
或いは

10

X^- がR-COO $^-$ (Rは水素、COOH、COO- C_1-C_6 -アルキル、又は C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_6-C_{10} -アリール、及びヘテロ環から選択され、任意に、好ましくはハロゲン、OH、=O、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH、COO- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキルオキシ、 C_3-C_8 -シクロアルキル、 C_6-C_{10} -アリールから選択される1又は2以上の非干渉基で置換されていてもよい基である)を表す、式1のチオトロピウム塩の製造方法に関する。

【 0 0 1 3 】

さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、
式中、

20

X^- がクロリド、ブロミド、ヨージド、 HSO_4^- 、 $H_2PO_4^-$ 、又は C_1-C_6 -アルキルスルホネート、 C_1-C_6 -アルキルサルフェート、フェニルスルホネート、及びナフチルスルホネートから選択され、任意に、好ましくは塩素、臭素、フッ素、OH、=O、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH、COO- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -フルオロアルキル、 C_1-C_4 -アルキルオキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、フェニル、及びナフチルから選択される1又は2以上の非干渉基で置換されていてもよいアニオンを表し；
或いは

X^- がR-COO $^-$ (Rは水素、COOH、又は C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、フェニル、ナフチル、及びヘテロ環から選択され、任意に、好ましくは塩素、臭素、フッ素、OH、=O、CN、 NO_2 、 NH_2 、COOH、COO- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -フルオロアルキル、 C_1-C_4 -アルキルオキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、フェニル、ナフチルから選択される1又は2以上の非干渉基で置換されていてもよい基である)を表す、式1のチオトロピウム塩の製造方法に関する。

30

【 0 0 1 4 】

さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、
式中、

X^- がクロリド、ブロミド、ヨージド、 HSO_4^- 、 $H_2PO_4^-$ 、又はメタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、トルエンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネートから選択されるアニオンを表し、
或いは

40

X^- がR-COO $^-$ (Rは水素、COOH、メチル、エチル、プロピル、
-CH $_2$ -OH、-CH $_2$ -CH $_2$ -OH、-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -OH、-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -OH、
-C(OH)H-CH $_3$ 、-C(OH)H-CH $_2$ -CH $_3$ 、-C(OH)H-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$ 、
-C(OH)H-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$ 、-CH $_2$ -COOH、-CH $_2$ -CH $_2$ -COOH、
-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -COOH、-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -COOH、-C(OH)H-COOH、
-C(OH)H-CH $_2$ -COOH、-C(OH)H-CH $_2$ -CH $_2$ -COOH、
-C(OH)H-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -COOH、-C(NH $_2$)H-COOH、-C(NH $_2$)H-CH $_2$ -COOH、
-C(NH $_2$)H-CH $_2$ -CH $_2$ -COOH、-C(NH $_2$)H-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -COOH、
-C(OH)H-C(OH)H-COOH、-C(OH)H-C(OH)H-CH $_2$ -COOH、

50

-C(OH)H-C(OH)H-CH₂-CH₂-COOH、-C(OH)H-C(OH)H-C(OH)H-COOH、
-C(OH)H-C(OH)H-C(OH)H-C(OH)H-COOH、-CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、
-CH=CH-COOHである) を表し、

或いは

X⁻がR-COO⁻ (Rは、任意に、=O、OH、COOH、メチル、エチル及びフッ素の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよいシクロペンチル及びシクロヘキシルから選択される基である) を表し、

或いは

X⁻がR-COO⁻ (Rは、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、及びナフチルから選択される基であり、任意に、=O、OH、COOH、メチル、エチル、フッ素、塩素、CF₃、フェニル、ベンジル、ナフチル、ナフチルメチル、及びナフチルメチル (OH及び/又はCOOHで置換されている) から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい) を表す、

式1のチオトロピウム塩の製造方法に関する。

【 0 0 1 5 】

さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、
式中、

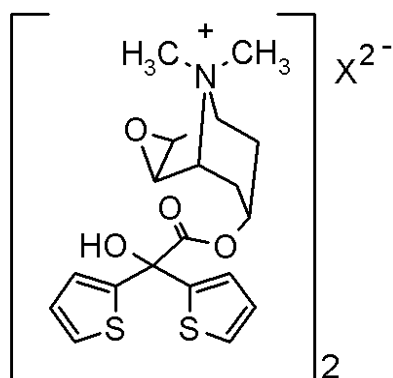
X⁻がクロリド、ヨージド、HSO₄⁻、H₂PO₄⁻、ベンゼンスルホネート、トルエンスルホネート、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、キシナホエート(xinafoate)、マレート、アスパルテート、スクシネート、カンファレート(camphorate)、アセテート、プロピオネート、フマレート、イソブチレート、マロネート、オキサレート、サリチレート、タルトレート、エタンジスルホネート、グルコネート、グルタレート、ラクテート、シトレート、マレイネート(maleinate)、サッカリネート(saccharinate)及びパモエート(pamoate)を表す、式1のチオトロピウム塩の製造方法に関する。

【 0 0 1 6 】

X⁻が、第2の酸性水素を有するアニオンを表す場合、本発明の方法は下記式1aの化合物をももたらしうる。

【 0 0 1 7 】

【 化 4 】



1a

【 0 0 1 8 】

(式中、X²⁻は、別のH⁺の供与によってジアニオンを形成可能な前述した当該アニオンX⁻から選択されるジアニオンである。) 当業者には上記Xのどれがこのようなジアニオンを形成できるか明白である。一例として、例えばHSO₄⁻、H₂PO₄⁻、及び前述したような第2のCOOH基を有する当該すべての基Xが挙げられる。

本発明は、任意に個々の光学異性体、個々のエナンチオマーの混合物又はラセミ化合物の形態でよく、並びに任意にその水和物及び/又は溶媒和物でもよい、式1の化合物の製造方法に関する。

ここで、アルキル基(他の基の成分である場合を含む)は、1~10個の炭素原子、好まし

10

20

30

40

50

くは1~4個の炭素原子を有する分岐及び不分岐アルキル基を意味し、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、*sec.*-ブチル、*tert.*-ブチル、ペンチル、イソ-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル及びオクチルが挙げられる。

特に断らない限り、置換アルキル基(他の基の成分である場合を含む)は、例えば、1又は2以上の下記置換基を持ちうる：ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} -アルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、 $=O$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-COO-C_{1-6}$ -アルキル、 $-S-C_{1-6}$ -アルキル。

アルケニル基(他の基の成分である場合を含む)は、少なくとも1個の二重結合を有することを条件とする、2~10個の炭素原子、好ましくは2~3個の炭素原子の分岐及び不分岐アルケニル基、例えば、少なくとも1個の二重結合を有することを条件とする上記アルキル基であり、例えば、ビニル(不安定なエナミン又はエノールエーテルが形成されないという条件で)、プロペニル、イソ-プロペニル、ブテニル、ペンテニル及びヘキセニルが挙げられる。

10

特に断らない限り、置換アルケニル基(他の基の成分である場合を含む)は、例えば1又は2以上の下記置換基を持ちうる：ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} -アルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、 $=O$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-COO-C_{1-6}$ -アルキル、 $-S-C_{1-6}$ -アルキル。

用語アルキニル基(他の基の成分である場合を含む)は、少なくとも1個の三重結合を有することを条件とする、2~10個の炭素原子を有するアルキニル基を意味し、例えばチエニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルが挙げられる。

20

特に断らない限り、置換アルキニル基(他の基の成分である場合を含む)は、例えば1又は2以上の下記置換基を持ちうる：ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} -アルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、 $=O$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-COO-C_{1-6}$ -アルキル、 $-S-C_{1-6}$ -アルキル。

3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル及びシクロオクチルが挙げられ、分岐若しくは不分岐 C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ及び/又はハロゲンによって、或いは前述したように置換されていてもよい。用語ハロゲンは、一般的にフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

【0019】

30

用語アリールは、6~10個の炭素原子を有する芳香環系を表し、特に断らない限り、1又は2以上の下記置換基、例えば C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 CF_3 、シアノ、ニトロ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-COO-C_{1-6}$ -アルキル、 $-S-C_{1-6}$ -アルキルを持ちうる。好ましいアリール基はフェニルである。

用語ヘテロ環は、少なくとも1個のヘテロ原子を有する環式基を表し、ヘテロ原子として窒素、酸素又はイオウを含みうる。例として、フラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン、 γ -ブチロラクトン、 γ -ピラン、 δ -ピラン、ジオキサラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、チオフェン、ジヒドロチオフェン、チオラン、ジチオラン、ピロール、ピロリン、ピロリジン、ピラゾール、ピラゾリン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピペリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、トリアジン、テトラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール及びピラゾリジンが挙げられ、好ましくはモルフォリン、ピペラジン及びピペリジンであり、上記ヘテロ環は、ベンジル又は C_{1-4} -アルキル、好ましくはメチルで置換されていてもよい。

40

“ $=O$ ”は、二重結合によって連結している酸素原子を意味する。

非干渉基は、性質上、意図した用途の式1の化合物の活性を元のまま残す基として解釈するものとする。式1の化合物の意図した用途については、さらに詳しく後述する。本発明の範囲内の非干渉基の例は、ハロゲン、 OH 、 $=O$ 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 $COOH$ 、 $COO-C_{1-6}$ -アル

50

キル、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキルオキシ、 C_3-C_8 -シクロアルキル、 C_6-C_{10} -アリールから選択される。非干渉基のさらなる例として、フェニル- C_1-C_6 -アルキレン又はナフチル- C_1-C_6 -アルキレン（任意に、メチル、エチル、OH、COOH、COO- C_1-C_4 -アルキル及び CF_3 から選択される1又は2以上の基、好ましくはOH又はCOOHで置換されていてもよい）が挙げられる。

【0020】

本発明の方法では、チオトロピウム炭酸水素塩を適切な溶媒に溶解又は懸濁させる。適切な溶媒として、水又は有機溶媒、好ましくはチオトロピウム炭酸水素塩2の溶解に好適な水又は極性有機溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、プロトン性溶媒、例えばアルコール（例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール）及び水、好ましくはpHが2~6の水、並びにアルコール（例えばエチレングリコール及びジエチレングリコール等）、アミド（例えばジメチルホルムアミド及びN-メチル-ピロリジノン等）、エーテル（例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルエーテル等）及びニトリル（例えばアセトニトリル等）から成る群より選択される極性有機溶媒である。溶媒として水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ジメチルホルムアミド、N-メチル-ピロリジノン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルエーテル又はアセトニトリルを使用することが特に好ましいが、本発明では、水、特に約2~6のpHの水溶液が特に好ましい。1種の上記溶媒中のチオトロピウム炭酸水素塩2の溶液を酸HX（Xは本明細書で特定する意味を有する）で処理する。好ましくは、5未満、好ましくは4未満のpH、さらに好ましくは2~3のpH範囲でチオトロピウム炭酸水素塩2の溶液をHXで処理する。このpHは、酸HXで調整される。

例えば 1H -NMR又は当業者に周知の他の方法によって、変換の進行を検出できる。

変換が完了したら、溶液を15 未満、好ましくは10 未満、さらに好ましくは3~5 の温度に冷却する。通常、式1の塩は反応溶液から結晶する。

結晶化が起こらない場合、溶媒を除去し、結晶しない場合は残存する残留物をアルコール、好ましくはエタノールから再結晶させる。

本発明の特に好ましい実施形態では、適切なイオン交換樹脂を用いて該プロセスを実施する。好ましいイオン交換樹脂は、任意にジビニルベンゼン又はポリエチレングリコールで架橋されていてもよいポリスチレンをベースとした塩基性アニオン交換樹脂である。特に興味深いものは、スチレン-ジビニルベンゼンを主成分とするイオン交換樹脂である。本発明の範囲では、用語イオン交換樹脂を用語IERで略記することもある。

本発明の特に好ましい実施形態では、前述したようなイオン交換樹脂をチオトロピウム炭酸水素塩2の出発原料の調製で既に使用している。

【0021】

好ましくは以下のようにこの炭酸水素塩2の調製を行う。適切に炭酸水素イオンで荷電したイオン交換樹脂(IER)を、適切な溶媒中の技術上既知のチオトロピウム塩の溶液で処理する。好ましくは出発原料として臭化チオトロピウム、さらに好ましくはWO 02/30928から知られるような臭化チオトロピウム一水和物を使用する。炭酸水素塩2の調製用出発原料として好適な他のチオトロピウム塩及び塩形態は、例えばEP 0418716、WO 03/000265、WO 05/042526、WO 05/042528、及びWO 05/042527に開示されている。好適な溶媒として、水又は有機溶媒、好ましくはチオトロピウム炭酸水素塩2の溶解に好適な水又は極性有機溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、プロトン性溶媒、例えばアルコール（例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール）及び水、好ましくはpHが2~6の水、並びにアルコール（例えばエチレングリコール及びジエチレングリコール等）、アミド（例えばジメチルホルムアミド及びN-メチル-ピロリジノン等）、エーテル（例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルエーテル等）及びニトリル（例えばアセトニトリル等）から成る群より選択される極性有機溶媒である。溶媒として水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ジメチルホルムアミド、N-メチル-ピロリジノン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルエーテル又はアセトニトリルを使用することが特に好ましいが、本発明では、水、特に約2~6のpHの水溶液が

特に好ましい。

該IERを1種の前記溶媒で洗浄することによって、溶液の形態のIERからチオトロピウム炭酸水素塩2を得ることができる。好ましい溶媒は水である。洗浄手順で、240nmで作動するUVリーダーによって炭酸水素塩2含有溶液を検出することができ、好ましくは純粋な炭酸水素塩2をさらに単離せずに、この溶液の形態で貯蔵する。公知の方法(すなわち溶媒の蒸発又は凍結乾燥)に従って溶媒を除去することにより炭酸水素塩2を単離できるだろう。しかし、この場合、炭酸水素塩2の少なくとも部分的な分解が起こりうる。

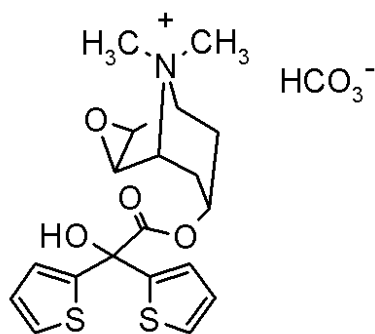
【0022】

本発明のさらに別の好ましい実施形態は、前述したとおりのチオトロピウム炭酸水素塩2の調製に関する。

チオトロピウム炭酸水素塩2は、チオトロピウム塩1の簡単な調製のため非常に有益な中間体である。その結果として、別の実施形態では、本発明は下記チオトロピウム炭酸水素塩2自体に関する。

【0023】

【化5】



2

【0024】

別の実施形態では、本発明は、溶媒に溶解又は懸濁、好ましくは溶解した炭酸水素塩2を含有する溶液に関する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、アルコール(例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール)及び水、好ましくはpHが2~6の水のような溶媒中の炭酸水素塩2の溶液、並びにアルコール(例えばエチレングリコール及びジエチレングリコール等)、アミド(例えばジメチルホルムアミド及びN-メチル-ピロリジノン等)、エーテル(例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルエーテル等)及びニトリル(例えばアセトニトリル等)から成る群より選択される極性有機溶媒中の炭酸水素塩2の溶液に関する。特に好ましくは、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ジメチルホルムアミド、N-メチル-ピロリジノン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルエーテル又はアセトニトリルの中から選択される溶媒中の炭酸水素塩2の溶液であるが、本発明では、水、特に約2~6のpHの水中の溶液が特に好ましい。

【0025】

本発明の別の実施形態は、チオトロピウム塩1の調製のための出発原料としての炭酸水素塩2の使用に関する。本発明の別の局面は、新規な式1の結晶性塩自体(式中、X⁻は前記意味を有する)に関する。

特に、本発明は、以下に詳述する特有の結晶形の式1のチオトロピウム塩に関する。

好ましい一実施形態では、本発明は結晶性チオトロピウムベンゼンスルホン酸塩、特に結晶性無水チオトロピウムベンゼンスルホン酸塩、好ましくは斜方晶系基本セルの特徴がある結晶性無水チオトロピウムベンゼンスルホン酸塩に関する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、単結晶X線構造解析によって決定されるパラメーターa=10.6460(7)、b=12.8410(10)、c=36.605(3)、及びセル容積=5004.1(6)³を有する斜方晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウムベンゼンスルホン酸塩に関する。別の局面では

10

20

30

40

50

、本発明は、以下の実験セクションで例として説明する新規な結晶性チオトロピウムベンゼンスルホン酸塩の製造方法に関する。

別の好ましい実施形態では、本発明は、結晶性チオトロピウムトリフルオロメタンスルホン酸塩、特に結晶性無水チオトロピウムトリフルオロメタンスルホン酸塩、好ましくは単斜晶系基本セルの特徴がある結晶性無水チオトロピウムトリフルオロメタンスルホン酸塩に関する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、単結晶X線構造解析によって決定されるパラメータ $a=12.4500(7)$ 、 $b=13.1090(9)$ 、 $c=17.9840(14)$ 、 $\beta=129.176(2)^\circ$ 、及びセル容積 $=2275.3(3)$ Å³を有する単斜晶系基本セルの特徴がある結晶性無水チオトロピウムトリフルオロメタンスルホン酸塩に関する。

別の局面では、本発明は、以下の実験セクションで例として説明する新規な結晶性チオトロピウムトリフルオロメタンスルホン酸塩の製造方法に関する。

別の好ましい実施形態では、本発明は、結晶性チオトロピウムサリチル酸塩、特に結晶性チオトロピウムサリチル酸塩一水和物、好ましくは三斜晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウムサリチル酸塩一水和物に関する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、単結晶X線構造解析によって決定されるパラメータ $a=10.8380(3)$ 、 $b=10.8610(3)$ 、 $c=12.2310(4)$ 、 $\beta=76.199(2)^\circ$ 、 $\gamma=71.878(2)^\circ$ 、 $\delta=74.220(2)^\circ$ 、及びセル容積 $=1297.95(7)$ Å³を有する三斜晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウムサリチル酸塩一水和物に関する。この形態を形Iとも称する。

別の好ましい実施形態では、本発明は、とりわけ特性値 $d=13.50$ Å； 7.23 Å； 5.46 Å； 4.30 Åを有するX線粉末図の特徴がある結晶性チオトロピウムサリチル酸塩に関する。このサリチル酸塩形態を任意にサリチル酸塩形IIとも称する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、単結晶X線構造解析によって決定されるパラメータ $a=13.273(2)$ Å、 $b=13.865(2)$ Å、 $c=28.042(4)$ Å、 $\beta=101.98(2)^\circ$ 、及びセル容積 $=5048.1(10)$ Å³を有する単斜晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウムサリチル酸塩形IIに関する。

さらに別の実施形態では、本発明は、とりわけ特性値 $d=10.80$ Å； 6.49 Å； 5.42 Å； 4.28 Å； 3.93 Åを有するX線粉末図の特徴がある結晶性チオトロピウムサリチル酸塩に関する。このサリチル酸塩形態を任意にサリチル酸塩形IIIとも称する。

さらに別の実施形態では、本発明は、とりわけ特性値 $d=10.12$ Å； 5.06 Å； 4.91 Å； 4.07 Å； 3.92 Åを有するX線粉末図の特徴がある結晶性チオトロピウムサリチル酸塩一水和物に関する。このサリチル酸塩一水和物形態を任意にサリチル酸塩形IVとも称する。

別の局面では、本発明は、以下の実験セクションで例として説明する新規な結晶性チオトロピウムサリチル酸塩形の製造方法に関する。

【0026】

別の好ましい実施形態では、本発明は、結晶性チオトロピウム硫酸水素塩($X^-=\text{HSO}_4^-$)、特に結晶性チオトロピウム硫酸水素塩一水和物、好ましくは三斜晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウム硫酸水素塩一水和物に関する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明は単結晶X線構造解析によって決定されるパラメータ $a=9.3750(2)$ Å、 $b=11.6470(2)$ Å、 $c=20.5450(5)$ Å、 $\beta=91.6260(9)^\circ$ 、 $\gamma=95.7210(9)^\circ$ 、 $\delta=91.8520(12)^\circ$ 、及びセル容積 $=2229.85(8)$ Å³を有する三斜晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウム硫酸水素塩一水和物に関する。この硫酸水素塩形態を任意に硫酸水素塩形Iとも称する。

別の好ましい実施形態では、本発明は、単結晶X線構造解析によって決定されるパラメータ $a=8.0390(2)$ Å、 $b=15.989(1)$ Å、 $c=33.190(2)$ Å、 $\beta=90.265(2)^\circ$ 、及びセル容積 $=4266.0(2)$ Å³を有する単斜晶系基本セルの特徴がある結晶性無水チオトロピウム硫酸水素塩に関する。この形態は、さらにとりわけ特性値 $d=5.67$ Å； 4.79 Å； 4.65 Å； 3.95 Åを有するX線粉末図の特徴がある。この硫酸水素塩形態を任意に硫酸水素塩形IIとも称する。

さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、とりわけ特性値 $d=16.29$ Å； 5.71 Å； 5.55 Å； 5.23 Å； 4.85 Å； 4.48 Å； 4.35 Å； 3.89 Åを有するX線粉末図の特徴がある結晶性無水チオトロピウム硫酸水素塩に関する。この硫酸水素塩形態を任意に硫酸水素塩形IIIとも称する。

別の局面では、本発明は、以下の実験セクションで例として説明する新規な結晶性チオ

トロピウム硫酸水素塩形の製造方法に関する。

【0027】

別の好ましい実施形態では、本発明は、結晶性チオトロピウムリン酸二水素塩($X^-=H_2PO_4^-$)、特に結晶性チオトロピウムリン酸二水素塩一水和物、特に単斜晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウムリン酸二水素塩一水和物に関する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明は単結晶X線構造解析によって決定されるパラメーター $a=22.6740(17)$ 、 $b=6.6690(9)$ 、 $c=15.061(3)$ 、 $\beta=96.476(8)^\circ$ 、及びセル容積 $=2262.9(6) \text{ \AA}^3$ を有する単斜晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウムリン酸二水素塩一水和物に関する。この形態は、さらにとりわけ特性値 $d=7.35$ ； 6.26 ； 4.90 ； 4.22 ； 3.63 を有するX線粉末図の特徴がある。別の局面では、本発明は、以下の実験セクションで例として説明する新規な結晶性チオトロピウムリン酸二水素塩の製造方法に関する。

10

【0028】

別の好ましい実施形態では、本発明は、結晶性ジチオトロピウムエタンニスルホン酸塩(チオトロピウム：エタンニスルホン酸塩 $=2:1$)、特に結晶性ジチオトロピウムエタンニスルホン酸塩水和物、好ましくは三斜晶系基本セルの特徴がある結晶性ジチオトロピウムエタンニスルホン酸塩水和物に関する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、単結晶X線構造解析によって決定されるパラメーター $a=9.2700(8)$ 、 $b=12.8920(3)$ 、 $c=22.579(2)$ 、 $\alpha=103.876(3)^\circ$ 、 $\beta=93.620(4)^\circ$ 、 $\gamma=90.327(5)^\circ$ 、及びセル容積 $=2613.8(4) \text{ \AA}^3$ を有する三斜晶系基本セルの特徴がある結晶性ジチオトロピウムエタンニスルホン酸塩水和物に関する。別の局面では、本発明は、以下の実験セクションで例として説明する新規な結晶性ジチオトロピウムエタンニスルホン酸塩の製造方法に関する。

20

【0029】

別の好ましい実施形態では、本発明は、結晶性チオトロピウムキシナホ酸塩(xinafoate)、特に結晶性チオトロピウムキシナホ酸塩一水和物、好ましくは単斜晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウムキシナホ酸塩一水和物に関する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明は単結晶X線構造解析によって決定されるパラメーター $a=13.5460(16)$ 、 $b=16.491(3)$ 、 $c=13.263(2)$ 、 $\beta=100.51(2)^\circ$ 、及びセル容積 $=2913.0(7) \text{ \AA}^3$ を有する単斜晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウムキシナホ酸塩一水和物に関する。この形態は、さらにとりわけ特性値 $d=6.31$ ； 5.94 ； 4.12 を有するX線粉末図の特徴がある。このキシナホ酸塩形態を任意にキシナホ酸塩形Iとも称する。

30

別の好ましい実施形態では、本発明は、単結晶X線構造解析によって決定されるパラメーター $a=15.9650(4)$ 、 $b=13.2330(3)$ 、 $c=14.1810(5)$ 、 $\beta=111.781(2)^\circ$ 、及びセル容積 $=2782.06(14) \text{ \AA}^3$ を有する単斜晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウムキシナホ酸塩に関する。この形態は、さらにとりわけ特性値 $d=14.57$ ； 6.55 ； 5.99 ； 4.91 ； 3.92 を有するX線粉末図の特徴がある。このキシナホ酸塩形態を任意にキシナホ酸塩形IIとも称する。

さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、単結晶X線構造解析によって決定されるパラメーター $a=13.2470(6)$ 、 $b=11.3590(6)$ 、 $c=20.9500(7)$ 、 $\beta=118.229(4)^\circ$ 、及びセル容積 $=2777.5(2) \text{ \AA}^3$ を有する単斜晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウムキシナホ酸塩一水和物に関する。この形態は、さらにとりわけ特性値 $d=9.90$ ； 5.20 ； 4.54 ； 4.42 を有するX線粉末図の特徴がある。このキシナホ酸塩形態を任意にキシナホ酸塩形IIIとも称する。

40

別の局面では、本発明は、以下の実験セクションで例として説明する新規な結晶性チオトロピウムキシナホ酸塩形の製造方法に関する。

【0030】

別の好ましい実施形態では、本発明は、結晶性チオトロピウムフマル酸塩、特に結晶性チオトロピウムフマル酸塩エタノール付加物、好ましくは斜方晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウムフマル酸塩エタノール付加物に関する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、単結晶X線構造解析によって決定されるパラメーター $a=15.3830(7)$ 、 $b=16.8490(7)$ 、 $c=20.0900(12)$ 、及びセル容積 $=5207.1(4) \text{ \AA}^3$ を有する斜方晶系基本

50

セルの特徴がある結晶性チオトロピウムフマル酸塩エタノール付加物に関する。このフマル酸塩形態を任意にフマル酸塩形Iとも称する。

別の好ましい実施形態では、本発明は、結晶性無水チオトロピウムフマル酸塩、特に三斜晶系基本セルの特徴がある結晶性無水チオトロピウムフマル酸塩に関する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、単結晶X線構造解析によって決定されるパラメーター $a=7.4980(3)$ 、 $b=9.4900(4)$ 、 $c=17.0110(7)$ 、 $\beta=102.125(2)^\circ$ 、 $\gamma=96.182(2)^\circ$ 、 $\gamma=99.289(2)^\circ$ 、及びセル容積 $=1155.27(8)$ Å³を有する三斜晶系基本セルの特徴がある結晶性無水チオトロピウムフマル酸塩に関する。この形態は、さらにとりわけ特性値 $d=6.26$; 4.70 ; 4.08 を有するX線粉末図の特徴がある。このフマル酸塩形態を任意にフマル酸塩形IIとも称する。

10

別の好ましい実施形態では、本発明は、とりわけ特性値 $d=7.12$; 6.29 ; 4.94 ; 4.71 ; 4.54 ; 4.10 ; 3.58 を有するX線粉末図の特徴がある結晶性チオトロピウムフマル酸塩に関する。このフマル酸塩形態を任意にフマル酸塩形IIIとも称する。

さらに別の実施形態では、本発明は、チオトロピウムカチオンのフマレート対イオンに対する比が2:1である結晶性チオトロピウムフマル酸塩に関する。特に、本発明は、単結晶X線構造解析によって決定されるパラメーター $a=9.6910(2)$ 、 $b=14.5710(4)$ 、 $c=18.1580(4)$ 、 $\beta=116.781(2)^\circ$ 、及びセル容積 $=2289.01(9)$ Å³を有する単斜晶系基本セルの特徴がある、このようなチオトロピウムフマル酸塩に関する。この形態は、さらにとりわけ特性値 $d=7.96$; 6.61 ; 4.80 ; 4.64 ; 4.14 ; 4.05 ; 3.96 を有するX線粉末図の特徴がある。このフマル酸塩形態を任意にフマル酸塩形IVとも称する。

20

別の局面では、本発明は、以下の実験セクションで例として説明する新規な結晶性チオトロピウムフマル酸塩形の製造方法に関する。

【0031】

別の好ましい実施形態では、本発明は、結晶性チオトロピウムリンゴ酸塩、特に結晶性チオトロピウムL-リンゴ酸塩、好ましくは単斜晶系基本セルの特徴がある、チオトロピウムL-リンゴ酸塩のN,N-ジメチルアミド(=DMA)を含有する結晶性溶媒和形態に関する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、単結晶X線構造解析によって決定されるパラメーター $a=7.4670(5)$ 、 $b=14.4950(9)$ 、 $c=14.0490(14)$ 、 $\beta=100.095(2)^\circ$ 及びセル容積 $=1497.0(2)$ Å³を有する単斜晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウムL-リンゴ酸塩DMA溶媒和物に関する。このリンゴ酸塩形態を任意にリンゴ酸塩形Iとも称する。

30

さらに別の実施形態では、本発明、とりわけ特性値 $d=9.97$; 6.47 ; 5.92 ; 5.25 ; 5.12 ; 5.09 ; 3.51 を有するX線粉末図の特徴がある、チオトロピウムL-リンゴ酸塩の1-メチル-2-ピロリジノン(=NMP)を含有する結晶性溶媒和物に関する。このリンゴ酸塩形態を任意にリンゴ酸塩形IIとも称する。

別の好ましい実施形態では、本発明は、結晶性チオトロピウムコハク酸塩、特にとりわけ特性値 $d=7.90$; 4.73 ; 4.08 ; 3.93 ; 3.17 を有するX線粉末図の特徴がある結晶性チオトロピウムコハク酸塩に関する。別の局面では、本発明は、以下の実験セクションで例として説明する新規な結晶性チオトロピウムコハク酸塩の製造方法に関する。

【0032】

別の好ましい実施形態では、本発明は結晶性チオトロピウムマロン酸塩、特にとりわけ特性値 $d=6.67$; 5.14 ; 4.92 ; 4.57 ; 4.39 ; 3.32 を有するX線粉末図の特徴がある結晶性チオトロピウムマロン酸塩に関する。別の局面では、本発明は以下の実験セクションで例として説明する新規な結晶性チオトロピウムマロン酸塩の製造方法に関する。

40

別の好ましい実施形態では、本発明は、結晶性チオトロピウム酒石酸塩、特にとりわけ特性値 $d=20.16$; 5.46 ; 5.08 ; 4.41 を有するX線粉末図の特徴がある結晶性チオトロピウム酒石酸塩に関する。この酒石酸塩形態を任意に酒石酸塩形Iとも称する。

さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、とりわけ特性値 $d=15.71$; 9.38 ; 5.26 ; 4.88 ; 4.11 を有するX線粉末図の特徴がある結晶性チオトロピウム酒石酸塩に関する。この酒石酸塩形態を任意に酒石酸塩形IIとも称する。

さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、とりわけ特性値 $d=5.19$; 5.04 ; 4.05

50

を有するX線粉末図の特徴がある結晶性チオトロピウム酒石酸塩に関する。この酒石酸塩形態を任意に酒石酸塩形IIIとも称する。

別の局面では、本発明は、以下の実験セクションで例として説明する新規な結晶性チオトロピウム酒石酸塩形の製造方法に関する。

【0033】

別の好ましい実施形態では、本発明は、結晶性チオトロピウムシュウ酸塩、特に結晶性チオトロピウムシュウ酸塩二水和物、特に単斜晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウムシュウ酸塩二水和物に関する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、単結晶X線構造解析によって決定されるパラメータ $a=11.4540(4)$ 、 $b=10.0620(4)$ 、 $c=20.2480(9)$ 、 $\beta=95.969(2)^\circ$ 、及びセル容積 $=2320.93(16)$ Å³を有する単斜晶系基本セルの特徴がある結晶性チオトロピウムシュウ酸塩二水和物に関する。このシュウ酸塩形態を任意にシュウ酸塩形Iとも称する。別の局面では、本発明は、以下の実験セクションで例として説明する新規な結晶性チオトロピウムシュウ酸塩二水和物の製造方法に関する。

別の好ましい実施形態では、本発明は、とりわけ特性値 $d=5.08$ ； 4.48 ； 3.84 を有するX線粉末図の特徴がある結晶性無水チオトロピウムp-トルエンスルホン酸塩(トシラート)に関する。このp-トルエンスルホン酸塩形態を任意にp-トルエンスルホン酸塩形Iとも称する。チオトロピウムp-トルエンスルホン酸塩形IはW005/042528から知られる。別の局面では、本発明は、以下の実験セクションで例として説明する新規な結晶性チオトロピウムp-トルエンスルホン酸塩の製造方法に関する。

別の好ましい実施形態では、本発明は、結晶性チオトロピウムメタンスルホン酸塩一水和物、特にとりわけ特性値 $d=4.47$ ； 4.09 ； 3.79 ； 3.54 を有するX線粉末図の特徴がある結晶性チオトロピウムメタンスルホン酸塩一水和物に関する。このメタンスルホン酸塩形態を任意にメタンスルホン酸塩形IIとも称する。無水チオトロピウムメタンスルホン酸塩形Iは、W005/042528から知られる。別の局面では、本発明は、以下の実験セクションで例として説明する新規な結晶性チオトロピウムメタンスルホン酸塩の製造方法に関する。

【0034】

気管支喘息、小児喘息、重症喘息、急性喘息発作、慢性気管支炎、及びCOPDの中から選択される閉塞性肺疾患の治療用医薬組成物の製造のために新規なチオトロピウム形を使用できるが、本発明では、気管支喘息の治療用医薬組成物の製造のために新規なチオトロピウム形を使用することが特に好ましい。

また、原因がCOPD(慢性閉塞性肺疾患)又は1-プロテイナーゼインヒビター欠乏症にある肺気腫の治療用医薬組成物の製造のために新規なチオトロピウム形を使用することも好ましい。

アレルギー性肺炎、仕事関連毒性物質によって誘発される拘束性肺疾患、例えば石綿肺症又は珪肺症、並びに肺腫瘍によって引き起こされる拘束、例えば癌性リンパ管症、細気管支肺胞上皮癌及びリンパ腫の中から選択される拘束性肺疾患の治療用医薬組成物を製造するために新規なチオトロピウム形を使用することも好ましい。

感染、例えばウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫又は他の病原による感染によって引き起こされる肺炎、種々の因子、例えば吸引及び左心不全によって引き起こされる肺炎、放射能誘発肺炎又は線維症、膠原病、例えばエリテマトーデス、全身性強皮症(systemic sclerodermy)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間質性線維症(IPF)の中から選択される間質性肺疾患の治療用医薬組成物を製造するために新規なチオトロピウム形を使用することも好ましい。

嚢胞性線維症又はムコビシドーシスの治療用医薬組成物を製造するために新規なチオトロピウム形を使用することも好ましい。

気管支炎、例えば細菌又はウイルス感染によって引き起こされる気管支炎、アレルギー性気管支炎及び毒性気管支炎の治療用医薬組成物を製造するために新規なチオトロピウム形を使用することも好ましい。

気管支拡張症の治療用医薬組成物を製造するために新規なチオトロピウム形を使用する

ことも好ましい。

ARDS(成人呼吸窮迫症候群(adult respiratory distress syndrome))の治療用医薬組成物を製造するために新規なチオトロピウム形を使用することも好ましい。

肺水腫、例えば毒性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製造するために新規なチオトロピウム形を使用することも好ましい。

喘息又はCOPDの治療用医薬組成物を製造するために新規なチオトロピウム形を使用することが特に好ましい。また、炎症及び閉塞性呼吸器愁訴の1日1回の治療、特に喘息の1日1回の治療用医薬組成物を製造するための新規なチオトロピウム形の前記使用も特に重要である。

【0035】

本発明は、上記疾患の治療方法であって、治療的に有効な量で1又は2以上の上記新規チオトロピウム形を投与することを特徴とする方法にも関する。本発明は、さらに上記疾患の治療方法であって、1日1回治療的に有効な量で1又は2以上の上記新規チオトロピウム形を投与することを特徴とする方法にも関する。上記呼吸器疾患の治療では、本明細書で開示する新規なチオトロピウム変形を好ましくは吸入に適した製剤によって投与する。吸入による投与用に供する製剤では、薬物の物理化学的性質が明確に該製剤の安定性、有用性及び効力を左右しうる。この点に関して、新規チオトロピウム塩は技術的に未だ開示されていない有利な特性を示す。

本発明は、上記新規チオトロピウム塩を含有する新規医薬製剤にも関する。吸入用粉末製剤、噴霧剤含有エアロゾル製剤又は噴霧剤のない吸入用溶液を用いて新規チオトロピウム塩を含めうる。

本発明は、前述したチオトロピウム塩の形態で0.001~3%のチオトロピウムを薬理的に許容しうる賦形剤と共に含有する吸入用散剤にも関する。チオトロピウムとは、アンモニウムカチオンを意味する。本発明では0.01~2%のチオトロピウムを含有する吸入用散剤が好ましい。特に好ましい吸入用散剤は、約0.03~1%、好ましくは0.05~0.6%、特に好ましくは0.06~0.3%の量でチオトロピウムを含む。結局、約0.08~0.22%のチオトロピウムを含有する吸入用散剤が本発明で特に重要である。上述したチオトロピウムの量は、含まれるチオトロピウムカチオンの量に基づく。

【0036】

本発明の目的で使用する賦形剤は、技術上周知の現法を用いて適切な粉碎及び/又はふるい分けによって調製される。本発明で使用する賦形剤は、異なる平均粒径の賦形剤フラクションの混合によって得られる賦形剤の混合物でもよい。

本発明によりインハレット(inhalette)で使うための吸入用散剤を製造するために使用する吸入用散剤を調製するために使用しうる生理学的に許容しうる賦形剤の例として、単糖類(例えばグルコース、フルクトース又はアラビノース)、二糖類(例えばラクトース、サッカロース、マルトース、トレハロース)、オリゴ糖及び多糖類(例えばデキストラン、デキストリン、マルトデキストリン、デンプン、セルロース)、ポリアルコール(例えばソルビトール、マンニトール、キシリトール)、シクロデキストリン(例えば α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、メチル β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン)、アミノ酸(例えば塩酸アルギニン)又は塩(例えば塩化ナトリウム、炭酸カルシウム)、又はその混合物が挙げられる。好ましくは、単糖類又は二糖類が使用されるが、ラクトース又はグルコースの使用が好ましく、特に、排他的ではないが、その水和物の形態で使用される。本発明の目的では、ラクトースが特に好ましい賦形剤であり、ラクトース-水和物が最も特に好ましい。

本発明の吸入用散剤の範囲内では、賦形剤は250 μm まで、好ましくは10~150 μm 、最も好ましくは15~80 μm の最大平均粒径を有する。時には上記賦形剤に平均粒径が1~9 μm のさらに微細な賦形剤フラクションを加えることが妥当なことがあるようだ。これらの微細な賦形剤も前述した考えられる賦形剤の群から選択される。技術上周知の方法で平均粒径を決定しうる(例えばWO 02/30389、パラグラフA及びC参照)。最後に、本発明の吸入用散剤を調製するため、微粉化チオトロピウム塩(好ましくは0.5~10 μm 、特に好ましくは1

10

20

30

40

50

～5 μmの平均粒径の特徴がある)を賦形剤混合物に加える。技術上周知の方法で平均粒径を決定できる(例えばWO 02/30389、パラグラフB参照)。活性物質の粉碎及び微粉化方法は先行技術から知られる。

特に調製した賦形剤混合物を賦形剤として使用しない場合、10～50 μmの平均粒径と10%の微細含量を有する賦形剤を使用することが特に好ましい。

ここで、平均粒径とは、乾燥分散法を用いてレーザー回折計で測定される体積配分の50%値を意味する。技術上周知の方法を用いて平均粒径を決定しうる(例えばWO 02/30389、パラグラフA及びC参照)。同様に、この例における10%の微細含量は、レーザー回折計を用いて測定される体積配分の10%値を指す。他言すると、本発明の目的では、10%微細含量は、粒子の量の10%がその粒径未満である当該粒径を意味する(該体積配分に基づいて)。

10

本発明の範囲で与えられるパーセンテージは、特にそうでないと断らない限り、常に質量パーセントである。

特に好ましくは吸入用散剤では、賦形剤は12～35 μm、特に好ましくは13～30 μmの平均粒径によって特徴づけられる。

10%微細含量が約1～4 μm、好ましくは約1.5～3 μmである当該散剤も特に好ましい。

【0037】

本発明の吸入用散剤は、本発明が基礎としている課題により、単一用量の精度という意味で高度の均質性の特徴がある。これは8%未満、好ましくは6%未満、最も好ましくは4%未満の範囲内である。

出発原料を秤量した後、賦形剤と活性物質から技術上周知の方法を用いて吸入用散剤を調製する。例えば、WO 02/30390の開示を参照されたい。従って、例えば、前述した方法で本発明の吸入用散剤が得られる。後述する製法では、吸入用散剤の上記組成で述べた質量比で成分を使用する。

20

まず、賦形剤と活性物質を適切な混合容器に入れる。使用する活性物質は0.5～10 μm、好ましくは1～6 μm、最も好ましくは2～5 μmの平均粒径を有する。メッシュサイズが0.1～2mm、好ましくは0.3～1mm、最も好ましくは0.3～0.6mmのふるい又は造粒ふるいを用いて賦形剤と活性物質を加えることが好ましい。好ましくは、まず混合容器に賦形剤を入れてから活性物質を加える。この混合プロセス中、好ましくはパッチ式でこれら2成分を加える。特に好ましくは、交互層の2成分でふるう。まだ2成分を添加しながら賦形剤と活性物質のミキシングを行ってよい。しかし、好ましくは、2成分を層ごとにふるったらずぐに一度だけミキシングを行う。

30

【0038】

本発明は、本発明の吸入用散剤の、詳細に前述したような呼吸器疾患の治療用医薬組成物の調製のための使用にも関する。

例えば、測定チャンバー(例えばUS 4570630Aに従う)又は他の手段(例えばDE 36 25 685 Aに従う)によってレザバーから単一用量を計量する吸入器を用いて本発明の吸入用散剤を投与することができる。しかし、好ましくは、本発明の吸入用散剤をカプセルに詰めて(いわゆるインハレット(inhallette)を作る)、例えば、WO 94/28958に記載されているような吸入器で使用する。

例えばWO 03/084502の図1に示されるような吸入器を用いて本発明の吸入用散剤を含有するカプセル剤を投与することができる。この吸入器は、二つの窓2を含むハウジング1と、デッキ3(中に空気入口ポートがあり、ふるいハウジング4によって固定されたふるい5を備える)と、デッキ3に連結される吸入チャンバー6(その上に二つの鋭利なピン7を備え、バネ8に反対方向の可動な押しボタン9がある)と、ハウジング1、デッキ3及びカバー11(スピンドル10によって指ではじいて開閉できる)に連結されるマウスピース12と、流れ抵抗を調整するための空気穴13の特徴がある。

40

本発明は、さらに、上記吸入器を使用することを特徴とする、本発明の吸入用散剤の呼吸器愁訴の治療用医薬組成物を調製するための使用に関する。

散剤充填カプセル剤を用いて本発明の吸入用散剤を投与するため、合成プラスチックの中から選択される材料のカプセルを使用することが特に好ましい。最も好ましくは、前記

50

材料は、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリプロピレン及びポリエチレンテレフタレートの中から選択される。特に好ましい合成プラスチック材料は、ポリエチレン、ポリカーボネート又はポリエチレンテレフタレートである。本発明で特に好ましいカプセル材料の1つとしてポリエチレンを用いる場合、 $900 \sim 1000 \text{ kg/m}^3$ 、好ましくは $940 \sim 980 \text{ kg/m}^3$ 、さらに好ましくは約 $960 \sim 970 \text{ kg/m}^3$ の密度を有するポリエチレン(高密度ポリエチレン)を使用することが好ましい。

技術上周知の製造法を用いて種々の手段で本発明の合成プラスチックを加工することができる。本発明ではプラスチックの射出成形が好ましい。離型剤を用いない射出成形が特に好ましい。この製法はよく定義されており、特に再生可能であるという特徴がある。

別の局面では、本発明は本発明の上記吸入用散剤を含有する上記カプセル剤に関する。これらカプセル剤は、約 $1 \sim 20 \text{ mg}$ 、好ましくは約 $3 \sim 15 \text{ mg}$ 、最も好ましくは約 $4 \sim 12 \text{ mg}$ の吸入用散剤を含有する。本発明の好ましい製剤は、 $4 \sim 6 \text{ mg}$ の吸入用散剤を含む。本発明の製剤を $8 \sim 12 \text{ mg}$ の量で含有する吸入用カプセル剤は、本発明で等しく重要である。

【0039】

本発明は、WO 03/084502の図1の吸入器に関連した本発明の吸入用散剤の内容によって特徴づけられる上記1又は2以上のカプセル剤から成る吸入キットにも関する。

本発明は、本発明の吸入用散剤の内容によって特徴づけられる上記カプセル剤の、呼吸器愁訴の治療用医薬組成物を調製するための使用にも関する。

本発明の吸入用散剤を含有する充填カプセル剤は、空のカプセルを本発明の吸入用散剤で充填することによって、技術上周知の方法で製造される。

本発明の別の好ましい実施形態では、US 4,524,769の吸入器を適用する。この吸入器は、吸入時に生成される空気流によって作用する。US 4,524,769の開示は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。従って、好ましい実施形態では、本発明は、US 4,524,769の吸入器を用いて、好ましくは $10 \sim 500 \mu\text{m}$ の平均粒径の生理学的に許容する賦形剤との混合物中、 $0.001 \sim 5\%$ のチオトロピウム塩1を含有する吸入用散剤を投与する方法に関する。前記US 4,524,769の吸入器は、ノズルと、該ノズルに連結した導管と、前記導管に隣接した、前記吸入器によって分配される前記吸入用散剤を貯蔵するための貯蔵チャンパーと、複数の予選択穿孔部分(それぞれ 50 mg 未満の前記吸入用散剤の再現性のある単位用量を保持かつ分配する)を有する穿孔膜(前記膜は、前記予選択部分の1つが前記導管を横切って配置され、それによってその穿孔内に保持された活性化化合物を導管中に分配することができ、前記予選択部分の別の部分が前記貯蔵チャンパー内に配置されるように、前記導管と前記貯蔵チャンパーの間の移動用に取り付けられている)と、前記貯蔵チャンパー内の前記吸入用散剤を該貯蔵チャンパー内に配置された前記膜の予選択部分の穿孔中に導入するための用量装填手段と、前記穿孔膜を複数の位置に配置することによって、吸入用散剤を保持する該穿孔膜の連続的な予選択部分を前記導管に横切って配置して吸入用散剤を分配するための操縦手段とを含む。

【0040】

別の実施形態では、本発明は、呼吸器疾患の治療方法であって、US 4,524,769の吸入器による吸入によって、好ましくは $10 \sim 500 \mu\text{m}$ の平均粒径の生理学的に許容する賦形剤との混合物中、 $0.001 \sim 5\%$ のチオトロピウム塩1を含有する吸入用散剤を投与することを特徴とする治療方法に関する。前記US 4,524,769の吸入器は、ノズルと、該ノズルに連結した導管と、前記導管に隣接した、前記吸入器によって分配される前記吸入用散剤を貯蔵するための貯蔵チャンパーと、複数の予選択穿孔部分(それぞれ 50 mg 未満の前記吸入用散剤の再現性のある単位用量を保持かつ分配する)を有する穿孔膜(前記膜は、前記予選択部分の1つは前記導管を横切って配置され、それによってその穿孔内に保持された活性化化合物を導管中に分配することができ、前記予選択部分の別の部分は前記貯蔵チャンパー内に配置されるように、前記導管と前記貯蔵チャンパーの間の移動用に取り付けられている)と、前記貯蔵チャンパー内の前記吸入用散剤を該貯蔵チャンパー内に配置された前記膜の予選択部分の穿孔中に導入するための用量装填手段と、前記穿孔膜を複数の位置に配置することによって、吸入用散剤を保持する該穿孔膜の連続的な予選

扱部分を前記導管に横切って配置して吸入用散剤を分配するための操縦手段とを含む。

【0041】

別の好ましい実施形態では、本発明は、好ましくは10～500 μmの平均粒径の生理学的に許容しうる賦形剤との混合物中、0.001～5%のチオトロピウムの量で新規チオトロピウム塩1を含有する吸入用散剤の投与のための、US 4,524,769の吸入器（ノズルと、該ノズルに連結した導管と、前記導管に隣接した、前記吸入器によって分配される前記吸入用散剤を貯蔵するための貯蔵チャンバーと、複数の予選択穿孔部分（それぞれ50mg未満の前記吸入用散剤の再現性のある単位用量を保持かつ分配する）を有する穿孔膜（前記膜は、前記予選択部分の1つは前記導管を横切って配置され、それによってその穿孔内に保持された活性化化合物を導管中に分配することができ、前記予選択部分の別の部分は前記貯蔵チャンバー内に配置されるように、前記導管と前記貯蔵チャンバーの間の移動用に取り付けられている）と、前記貯蔵チャンバー内の前記吸入用散剤を該貯蔵チャンバー内に配置された前記膜の予選択部分の穿孔中に導入するための用量装填手段と、前記穿孔膜を複数の位置に配置することによって、吸入用散剤を保持する該穿孔膜の連続的な予選択部分を前記導管に横切って配置して吸入用散剤を分配するための操縦手段とを含む）の使用に関する。

10

【0042】

さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、好ましくは10～500 μmの平均粒径の生理学的に許容しうる賦形剤との混合物中、0.001～5%のチオトロピウムの量で新規チオトロピウム塩1を含有する吸入用散剤と、US 4,524,769の吸入器（ノズルと、該ノズルに連結した導管と、前記導管に隣接した、前記吸入器によって分配される前記吸入用散剤を貯蔵するための貯蔵チャンバーと、複数の予選択穿孔部分（それぞれ50mg未満の前記吸入用散剤の再現性のある単位用量を保持かつ分配する）を有する穿孔膜（前記膜は、前記予選択部分の1つは前記導管を横切って配置され、それによってその穿孔内に保持された活性化化合物を導管中に分配することができ、前記予選択部分の別の部分は前記貯蔵チャンバー内に配置されるように、前記導管と前記貯蔵チャンバーの間の移動用に取り付けられている）と、前記貯蔵チャンバー内の前記吸入用散剤を該貯蔵チャンバー内に配置された前記膜の予選択部分の穿孔中に導入するための用量装填手段と、前記穿孔膜を複数の位置に配置することによって、吸入用散剤を保持する該穿孔膜の連続的な予選択部分を前記導管に横切って配置して吸入用散剤を分配するための操縦手段とを含む）とから成る吸入キットに関する。

20

30

【0043】

本発明の別の好ましい実施形態では、US 5,590,645の吸入器を適用する。US 5,590,645の開示は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。従って、好ましい実施形態では、本発明は、US 5,590,645の吸入器を用いて、好ましくは10～500 μmの平均粒径の生理学的に許容しうる賦形剤との混合物中、0.001～5%のチオトロピウムの量で新規チオトロピウム塩1を含有する吸入用散剤を投与する方法に関する。前記5,590,645の吸入器は、薬物を粉末形態で含有する複数の容器（該容器は、相互に固定された2枚の剥がせるシートの長さに沿って間隔が置かれ、それら2枚の剥がせるシート間で画定される）を有する薬物パックと、前記薬物パックの容器を受けるための開始ステーションと、前記開始ステーションで受けた容器の剥がせるシートを剥がして該容器が開くように配置された前記剥がせるシートを引き剥がすための手段と、開いた容器と連絡して配置された出口（これを通じて使用者は、開いた容器から粉末形態の薬物を吸入できる）と、前記吸入装置で使う薬物パックの前記出口容器と連絡して割り出しする割り出し手段とを含む。

40

【0044】

別の実施形態では、本発明は、呼吸器疾患の治療方法であって、US 5,590,645の吸入器による吸入によって、好ましくは10～500 μmの平均粒径の生理学的に許容しうる賦形剤との混合物中、0.001～5%のチオトロピウムの量で新規チオトロピウム塩1を含有する吸入用散剤を投与することを特徴とする治療方法に関する。前記5,590,645の吸入器は、薬物を粉末形態で含有する複数の容器（該容器は、相互に固定された2枚の剥がせるシートの長さに沿って間隔が置かれ、それら2枚の剥がせるシート間で画定される）を有する薬物パ

50

ックと、前記薬物パックの容器を受けるための開始ステーションと、前記開始ステーションで受けた容器の剥がせるシートを剥がして該容器が開くように配置された前記剥がせるシートを引き剥がすための手段と、開いた容器と連絡して配置された出口（これを通じて使用者は、開いた容器から粉末形態の薬物を吸入できる）と、前記吸入装置で使う薬物パックの前記出口容器と連絡して割り出しする割り出し手段とを含む。

【0045】

別の好ましい実施形態では、本発明は、好ましくは $10 \sim 500 \mu\text{m}$ の平均粒径の生理学的に許容しうる賦形剤との混合物中、 $0.001 \sim 5\%$ のチオトロピウム塩1を含有する吸入用散剤の投与のための、US 5,590,645の吸入器の使用に関する。前記5,590,645の吸入器は、薬物を粉末形態で含有する複数の容器（該容器は、相互に固定された2枚の剥がせるシートの長さに沿って間隔が置かれ、それら2枚の剥がせるシート間で画定される）を有する薬物パックと、前記薬物パックの容器を受けるための開始ステーションと、前記開始ステーションで受けた容器の剥がせるシートを剥がして該容器が開くように配置された前記剥がせるシートを引き剥がすための手段と、開いた容器と連絡して配置される出口（これを通じて使用者は、開いた容器から粉末形態の薬物を吸入できる）と、前記吸入装置で使う薬物パックの前記出口容器と連絡して割り出しする割り出し手段とを含む。

10

【0046】

さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、好ましくは $10 \sim 500 \mu\text{m}$ の平均粒径の生理学的に許容しうる賦形剤との混合物中、 $0.001 \sim 5\%$ のチオトロピウム塩1を含有する吸入用散剤と、US 5,590,645の吸入器（薬物を粉末形態で含有する複数の容器（該容器は、相互に固定された2枚の剥がせるシートの長さに沿って間隔が置かれ、それら2枚の剥がせるシート間で画定される）を有する薬物パックと、前記薬物パックの容器を受けるための開始ステーションと、前記開始ステーションで受けた容器の剥がせるシートを剥がして該容器が開くように配置された前記剥がせるシートを引き剥がすための手段と、開いた容器と連絡して配置される出口（これを通じて使用者は、開いた容器から粉末形態の薬物を吸入できる）と、前記吸入装置で使う薬物パックの前記出口容器と連絡して割り出しする割り出し手段とを含む）とから成る吸入キットに関する。

20

【0047】

本発明の別の好ましい実施形態では、US 4,627,432の吸入器を適用する。US 4,627,432の開示は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。従って、好ましい実施形態では、本発明は、US 4,627,432の吸入器を用いて、好ましくは $10 \sim 500 \mu\text{m}$ の平均粒径の生理学的に許容しうる賦形剤との混合物中、 $0.001 \sim 5\%$ のチオトロピウム塩1を含有する吸入用散剤を投与する方法に関する。前記US 4,627,432の吸入器は、中にチャンバーがあるハウジングと、該チャンバー中への空気の入口と、実質的に前記チャンバーと同軸で、該チャンバー内で回転可能な軸を有し、かつ複数のアパーチャ（全体で円形に配列され、前記アパーチャは、各アパーチャが異なる容器と整列して適合するような大きさであり、かつそのように配置される）を備えた円板（前記円板は、それぞれ1つのアパーチャに位置する容器の1つと該円板の一面と接触させてキャリアを置けるように配置される）と、前記チャンバーからつながる出口（これを通じて患者が吸入しうる）と、前記円板が回転すると該円板内のそれぞれ1つのアパーチャと整列しうる前記ハウジング内の開口と、前記ハウジングに操作可能に連結され、かつ貫通部材を有するプランジャ（前記貫通部材は、前記開口と、該貫通部材によって正しく合わされた前記円板内の対応するアパーチャとを通り抜けるように配置され、それによって該アパーチャに位置する容器を貫通して開くので、薬物が該容器から放出され、前記出口を通じて吸入している患者によって生成される気流に飛沫同伴される）と、前記円板と前記ハウジングとの間で、回転して順次ハウジングの開口と各アパーチャを正しく合わせるように前記円板を割り出しするための手段とによって特徴づけられる。

30

40

【0048】

別の実施形態では、本発明は、呼吸器疾患の治療方法であって、US 4,627,432の吸入器

50

による吸入によって、好ましくは10～500 μm の平均粒径の生理学的に許容しうる賦形剤との混合物中、0.001～5%のチオトロピウム塩1を含有する吸入用散剤を投与することを特徴とする治療方法に関する。前記US 4,627,432の吸入器は、中にチャンバーがあるハウジングと、該チャンバー中への空気の入口と、実質的に前記チャンバーと同軸で、該チャンバー内で回転可能な軸を有し、かつ複数のアパーチャ（全体で円形に配列され、前記アパーチャは、各アパーチャが異なる容器と整列して適合するような大きさであり、かつそのように配置される）を備えた円板（前記円板は、それぞれ1つのアパーチャに位置する容器の1つと該円板の一面と接触させてキャリアを置けるように配置される）と、前記チャンバーからつながる出口（これを通じて患者が吸入しうる）と、前記円板が回転すると該円板内のそれぞれ1つのアパーチャと整列しうる前記ハウジング内の開口と、前記ハウジングに操作可能に連結され、かつ貫通部材を有するプランジャ（前記貫通部材は、前記開口と、該貫通部材によって正しく合わされた前記円板内の対応するアパーチャとを通り抜けるように配置され、それによって該アパーチャに位置する容器を貫通して開くので、薬物が該容器から放出され、前記出口を通じて吸入している患者によって生成される気流に飛沫同伴される）と、前記円板と前記ハウジングとの間で、回転して順次ハウジングの開口と各アパーチャを正しく合わせるように前記円板を割り出しするための手段とによって特徴づけられる。

10

【0049】

別の好ましい実施形態では、本発明は、好ましくは10～500 μm の平均粒径の生理学的に許容しうる賦形剤との混合物中、0.001～5%のチオトロピウム塩1を含有する吸入用散剤の投与のための、US 4,627,432の吸入器の使用に関する。前記US 4,627,432の吸入器は、中にチャンバーがあるハウジングと、該チャンバー中への空気の入口と、実質的に前記チャンバーと同軸で、該チャンバー内で回転可能な軸を有し、かつ複数のアパーチャ（全体で円形に配列され、前記アパーチャは、各アパーチャが異なる容器と整列して適合するような大きさであり、かつそのように配置される）を備えた円板（前記円板は、それぞれ1つのアパーチャに位置する容器の1つと該円板の一面と接触させてキャリアを置けるように配置される）と、前記チャンバーからつながる出口（これを通じて患者が吸入しうる）と、前記円板が回転すると該円板内のそれぞれ1つのアパーチャと整列しうる前記ハウジング内の開口と、前記ハウジングに操作可能に連結され、かつ貫通部材を有するプランジャ（前記貫通部材は、前記開口と、該貫通部材によって正しく合わされた前記円板内の対応するアパーチャとを通り抜けるように配置され、それによって該アパーチャに位置する容器を貫通して開くので、薬物が該容器から放出され、前記出口を通じて吸入している患者によって生成される気流に飛沫同伴される）と、前記円板と前記ハウジングとの間で、回転して順次ハウジングの開口と各アパーチャを正しく合わせるように前記円板を割り出しするための手段とによって特徴づけられる。

20

30

【0050】

さらに別の好ましい実施形態では、本発明は、好ましくは10～500 μm の平均粒径の生理学的に許容しうる賦形剤との混合物中、0.001～5%のチオトロピウム塩1を含有する吸入用散剤と、US 4,627,432の吸入器（中にチャンバーがあるハウジングと、該チャンバー中への空気の入口と、実質的に前記チャンバーと同軸で、該チャンバー内で回転可能な軸を有し、かつ複数のアパーチャ（全体で円形に配列され、前記アパーチャは、各アパーチャが異なる容器と整列して適合するような大きさであり、かつそのように配置される）を備えた円板（前記円板は、それぞれ1つのアパーチャに位置する容器の1つと該円板の一面と接触させてキャリアを置けるように配置される）と、前記チャンバーからつながる出口（これを通じて患者が吸入しうる）と、前記円板が回転すると該円板内のそれぞれ1つのアパーチャと整列しうる前記ハウジング内の開口と、前記ハウジングに操作可能に連結され、かつ貫通部材を有するプランジャ（前記貫通部材は、前記開口と、該貫通部材によって正しく合わされた前記円板内の対応するアパーチャとを通り抜けるように配置され、それによって該アパーチャに位置する容器を貫通して開くので、薬物が該容器から放出され、前記出口を通じて吸入している患者によって生成される気流

40

50

に飛沫同伴される)と、前記円板と前記ハウジングとの間で、回転して順次ハウジングの開口と各アパーチャを正しく合わせるように前記円板を割り出しするための手段とによって特徴づけられる)とから成る吸入キットに関する。

【0051】

さらに、以下の技術上周知の装置：Spinhaler、Rotahaler、Easyhaler、Novolizer、Clickhaler、Pulvinal、Twisthaler又は例えばJethalerの中から選択される吸入器を使用して、本発明の1種の新規チオトロピウム塩1を含む吸入用散剤を投与することもできる。

任意に、新規チオトロピウム塩を噴霧剤含有吸入用エアロゾルの形態で投与することもできる。この目的では、溶液又は懸濁液の形態のエアロゾル製剤を使用しうる。

用語エアロゾル溶液は、使用する新規チオトロピウム塩及びいずれの賦形剤も完全に溶解している医薬製剤を意味する。

10

本発明は、新規チオトロピウム塩1を含有するエアロゾル製剤を提供する。この製剤は、1種の上記チオトロピウム塩に加え、HFA噴霧剤、共溶媒及び無機又は有機酸を含み、かつさらに前記酸の濃度が水溶液中で2.5～4.5の範囲のpHに相当するような濃度であることを特徴とする。

上記エアロゾル溶液は、特に高い安定性の特徴がある。

好ましいエアロゾル溶液は、前記酸の濃度が水溶液中で3.0～4.3、特に好ましくは3.5～4.0の範囲のpHに相当するような濃度であることを特徴とする。

本発明のエアロゾル溶液は、小量(好ましくは5%まで、特に好ましくは3%まで、さらに好ましくは2%まで)の水を含んでもよい。

20

本発明のエアロゾル溶液は、好ましくは、新規チオトロピウム塩1が含むチオトロピウムカチオンの割合が0.00008～0.4%、好ましくは0.0004～0.16%、特に好ましくは0.0008～0.08%であるような量の新規チオトロピウム塩1を含む。

【0052】

エアロゾル溶液の範囲で好適なHFA噴霧剤は、使用する共溶媒と均質な噴霧製剤を形成する当該噴霧剤であって、治療的に有効な量のチオトロピウム塩1が溶解しうるものである。本発明で好ましいHFA噴霧剤は、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA-134(a))、1,1,1,2,3,3,3,-ヘプタフルオロプロパン(HFA-227)、HFA-32(ジフルオロメタン)、HFA-143(a)(1,1,1-トリフルオロエタン)、HFA-134(1,1,2,2-テトラフルオロエタン)及びHFA-152a(1,1-ジフルオロエタンから成る群より選択される噴霧剤である。本発明では、HFA-134(a)及びHFA-227が特に好ましく、HFA-134(a)が本発明で特に重要である。上記HFA噴霧剤に加え、非ハロゲン化噴霧剤も単独で使用でき、或いは1又は2以上の上記HFA噴霧剤と混合することができる。このような非ハロゲン化噴霧剤の例は、例えばn-プロパン、n-ブタン又はイソブタン等の飽和炭化水素、或いは例えばジエチルエーテル等のエーテルもある。

30

本発明では酸として有機又は無機酸を使用しうる。本発明の範囲内の無機酸は、例えば塩酸、硫酸、硝酸又はリン酸から成る群より選択されるが、本発明では、塩酸又は硫酸、特に塩酸の使用が好ましい。本発明の範囲内の有機酸は、例えばアスコルビン酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、安息香酸又は酒石酸から成る群より選択されるが、本発明ではアスコルビン酸及びクエン酸の使用が好ましい。

本発明のエアロゾル溶液は、技術上周知の方法と同様に得られる。

40

任意に、本発明のエアロゾル溶液に医薬的に許容しうる賦形剤を含めてよい。例えば、可溶性界面活性剤及び潤滑剤を使用しうる。該可溶性界面活性剤及び潤滑剤の例として、トリオレイン酸ソルピタン、レシチン又はミリスチン酸イソプロピルが挙げられる。存在しうる他の賦形剤は抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸又はトコフェロール)、風味マスキング剤(例えばメントール、甘味料及び合成若しくは天然調味料)でよい。

本発明で使用しうる共溶媒の例は、アルコール(例えばエタノール、イソプロパノール及びベンジルアルコール)、グリコール(例えば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、オキシエチレンとオキシプロピレンのブロックコポリマー)又は他の物質、例えばグリセロール、ポリオキシエチレンアルコール、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル及びグリコフロール(例えばグリコフロ

50

ール75等)である。本発明で好ましい共溶媒はエタノールである。

本発明の製剤で使用する共溶媒の量は、好ましくは、製剤全体に対して5～50%、好ましくは10～40%、特に好ましくは15～30%の範囲内である。

特にそうでないと断らない限り、本発明の範囲内で特定するパーセンテージは、質量パーセントとして判断される。

【0053】

本発明の製剤は、既に前述したように少量の水を含んでよい。好ましい局面では、本発明は含水量が5%まで、特に好ましくは3%まで、さらに好ましくは2%までの製剤に関する。

別の局面では、本発明は、水を含まないエアロゾル溶液に関する。これら製剤では、共溶媒の量は、好ましくは20～50%の範囲、好ましくは30～40%の範囲である。

技術上周知の吸入器(pMDI=加圧計量吸入器)を用いて本発明の製剤を投与することができる。

本発明は、本発明の新規チオトロピウム塩を含むことを特徴とする上記エアロゾル溶液の、呼吸器の愁訴及び疾患の治療用医薬組成物を調製するための使用にも関する。

本発明は、噴霧ガスHFA 227及び/又はHFA 134a中(任意に、好ましくはプロパン、ブタン、ペンタン、ジメチルエーテル、 CHClF_2 、 CH_2F_2 、 CF_3CH_3 、イソブタン、イソペンタン及びネオペンタンから成る群より選択される1又は2以上の他の噴霧ガスと混合してもよい)の本発明の新規チオトロピウム塩1の懸濁液にも関する。

本発明では、噴霧ガスとしてHFA 227だけ、HFA 227とHFA 134aの混合物又はHFA 134aだけを含む当該懸濁液が好ましい。

本発明の懸濁製剤で噴霧ガスHFA 227とHFA 134aの混合物を使用する場合、この2種の噴霧ガス成分を使用する質量比は自由に換えられる。

本発明の懸濁製剤で噴霧ガスHFA 227及び/又はHFA 134aに加え、プロパン、ブタン、ペンタン、ジメチルエーテル、 CHClF_2 、 CH_2F_2 、 CF_3CH_3 、イソブタン、イソペンタン及びネオペンタンから成る群より選択される1又は2以上の他の噴霧ガスを使用する場合、この追加噴霧ガス成分の量は、好ましくは50%未満、好ましくは40%未満、特に好ましくは30%未満である。

本発明の懸濁液は、好ましくは、チオトロピウムカチオンの量が0.001～0.8%、好ましくは0.08～0.5%、特に好ましくは0.2～0.4%であるような量の本発明の新規チオトロピウム形を含む。

特にそうでないと断らない限り、本発明の範囲内で与えられるパーセンテージは、常に質量パーセントである。

本発明の範囲内では、用語懸濁液の代わりに用語懸濁製剤を使用する場合がある。この二つの用語は、本発明の範囲内では同等とみなすものとする。

【0054】

本発明の噴霧剤含有吸入用エアロゾル又は懸濁製剤は、界面活性剤、アジュバント、抗酸化剤又は調味料などの他の成分を含んでもよい。

本発明の懸濁液に任意に存在する界面活性剤は、好ましくはPolysorbate 20、Polysorbate 80、Myvacet 9-45、Myvacet 9-08、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、Brij、オレイン酸エチル、トリオレイン酸グリセリル、モノラウリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、モノリシノール酸グリセリル、セチルアルコール、ステリルアルコール、セチルピリジニウムクロリド、ブロックポリマー、天然油、エタノール及びイソプロパノールから成る群より選択される。上記懸濁剤アジュバントのうち、Polysorbate 20、Polysorbate 80、Myvacet 9-45、Myvacet 9-08又はミリスチン酸イソプロピルが好ましく使用される。Myvacet 9-45又はミリスチン酸イソプロピルが最も好ましく使用される。

本発明の懸濁液が界面活性剤を含む場合、これらは、好ましくは0.0005～1%、特に好ましくは0.005～0.5%の量で使用される。

本発明の懸濁液に任意に含まれるアジュバントは、好ましくはアラニン、アルブミン、アスコルビン酸、アスパルテーム、ベタイン、システイン、リン酸、硝酸、塩酸、硫酸及

10

20

30

40

50

びクエン酸から成る群より選択される。アスコルビン酸、リン酸、塩酸又はクエン酸が好ましく使用され、塩酸又はクエン酸が最も好ましく使用される。

本発明の懸濁液にアジュバントが存在する場合、これらは好ましくは0.0001~1.0%、好ましくは0.0005~0.1%、特に好ましくは0.001~0.01%の量で使用され、本発明では0.001~0.005%の量が特に重要である。

本発明の懸濁液に任意に含まれる抗酸化剤は、好ましくはアスコルビン酸、クエン酸、エデト酸ナトリウム、エデト酸(editic acid)、トコフェロール、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニール及びパルミチン酸アスコルビルから成る群より選択されるが、トコフェロール、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニール又はパルミチン酸アスコルビルが好ましく使用される。

10

本発明の懸濁液に任意に含まれる調味料は、好ましくはペパーミント、サッカリン、デントミント(Dentomint)、アスパルテム及び精油(例えばシナモン、アニス、メントール、樟腦)から成る群より選択されるが、ペパーミント又はDentomint(登録商標)が好ましく使用される。

【0055】

吸入による投与という観点では、微細形態の活性物質を供給することが必須である。この目的のため、本発明の新規チオトロピウム形は、粉碎(微粉化)され、又は原則として先行技術から知られる他の技法によって微細形態で得られる(例えば沈殿、噴霧乾燥)。活性物質を微粉化する方法は技術上周知である。好ましくは、微粉化後、活性物質は0.5~10 μm 、好ましくは1~6 μm 、特に好ましくは1.5~5 μm の平均粒径を有する。活性物質の好ましくは少なくとも50%、好ましくは少なくとも60%、特に好ましくは少なくとも70%の粒子が、上記範囲内の粒径を有する。活性物質の特に好ましくは少なくとも80%、最も好ましくは少なくとも90%の粒子が上記範囲内の粒径を有する。

20

技術上周知の方法を用いて本発明の懸濁液を調製することができる。このため、製剤の成分を噴霧ガス又は複数の噴霧ガスと混合し(任意に低温で)、適切な容器に詰める。

技術上周知の吸入器(pMDI=加圧計量吸入器)を用いて本発明の上記噴霧剤含有懸濁液を投与することができる。従って、別の局面では、本発明は、前述したような懸濁液の、これら懸濁液の投与に好適な1又は2以上の吸入器と併用する形態の医薬組成物に関する。さらに本発明は、前述した本発明の噴霧剤含有懸濁液を含むことを特徴とする吸入器に関する。

30

【0056】

本発明は、適切なバルブで適合させると適切な吸入器で使用でき、かつ1種の上記本発明の噴霧剤含有懸濁液を含む容器(カートリッジ)にも関する。適切な容器(カートリッジ)及びこれらカートリッジを本発明の噴霧剤含有懸濁液で充填する方法は技術上周知である。

チオトロピウムの医薬作用の観点では、本発明は、本発明の懸濁液の、吸入又は経鼻投与用医薬組成物の調製のため、好ましくは抗コリン作用薬が治療利益を発現しうる疾患の吸入又は経鼻治療用医薬組成物を調製するための使用にも関する。

特に好ましくは、本発明は、本発明の懸濁液の、呼吸器愁訴、好ましくは喘息又はCOPDの吸入治療用医薬組成物を調製するための使用にも関する。

40

任意に、噴霧剤のない吸入用エアロゾルの形態で新規チオトロピウム形を投与することもできる。これら噴霧剤のない吸入用エアロゾルを投与するため、医薬溶液の形態で新規チオトロピウム形を調製する。

溶媒は、水単独又は水とエタノールの混合物でよい。水に対するエタノールの相対比は限定されないが、最大70体積パーセントまで、特に60体積パーセントまで、最も好ましくは30体積パーセントまでである。残りの体積は水で構成される。好ましい溶媒は、エタノールを添加しない水である。

完成医薬製剤中のチオトロピウムの量に対する本発明の新規チオトロピウム形の濃度は、所望の治療効果によって決まる。チオトロピウムに応答する愁訴の大多数で、チオトロピウムの濃度は0.0005~5wt.%、好ましくは0.001~3wt.%である。

50

本発明の製剤のpHは、2.0~4.5、好ましくは2.5~3.5、さらに好ましくは2.7~3.3、特に好ましくは2.7~3.2である。最も好ましくは3.1を上限とするpH値である。

薬理的に許容しうる酸の添加によってpHを調整する。好適な無機酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び/又はリン酸が挙げられる。特に好適な有機酸の例として、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と硫酸である。活性物質と酸付加塩を既に形成している酸も使用できる。有機酸のうち、アスコルビン酸、フマル酸及びクエン酸が好ましい。所望により、特にその酸性にすると品質に加え、例えばクエン酸又はアスコルビン酸のような調味料又は抗酸化剤として他の特性を有する酸の場合、上記酸の混合物を使用してもよい。無機酸として特に塩酸について言及する。

10

所望により、pHを正確に滴定するため、薬理的に許容しうる塩基も使用しうる。好適な塩基として、例えばアルカリ金属の水酸化物及びアルカリ金属の炭酸塩が挙げられる。好ましいアルカリ金属イオンはナトリウムである。このような塩基を使用する場合、その結果として生じる、完成医薬製剤に含まれることとなる塩も、確実に上記酸と薬理的に適合性であるように注意を払わなければならない。

本発明では、安定剤又は錯化剤として、エドト酸(EDTA)又はその既知塩の1つ、エドト酸ナトリウムの添加は不要である。

別の実施形態は、エドト酸及び/又はその上記塩を含む。

好ましい実施形態では、エドト酸ナトリウムに基づいたその含量は10mg/100ml未満である。この場合、一つの好ましい範囲は5mg/100ml乃至10mg/100ml未満、別の好ましい範囲は0超え乃至5mg/100mlである。

20

別の実施形態では、エドト酸ナトリウムの含量は10から30mg/100mlまで、好ましくは最高25mg/100mlである。

好ましい実施形態では、この添加剤は全部省かれる。

同様に、例えばニトリロ三酢酸とその塩のような錯体形成特性を有し、エドト酸ナトリウムに代えて使用しうる他の匹敵する添加剤にも上記エドト酸ナトリウムについての所見が当てはまる。

錯化剤とは、本発明の範囲内では、好ましくは錯体結合に入ることができる分子を意味する。好ましくは、これら化合物は、錯体形成カチオン、最も好ましくは金属カチオンの作用を持つべきである。

30

【0057】

エタノールに加え、他の共溶媒及び/又は他の賦形剤を本発明の製剤に加えてもよい。

好ましい共溶媒は、ヒドロキシル基又は他の極性基を含むもの、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及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルであるが、それらは溶媒でも懸濁剤でもないことを条件とする。

この文脈の賦形剤及び添加剤という用語は、活性物質ではないが、薬理的に適した溶媒中で活性物質と製剤化して、該活性物質の製剤の品質特性を改善できるいずれの薬理的に許容しうる物質及び治療的に有益な物質をも意味する。好ましくは、これら物質は、薬理作用を持たず、或いは所望の療法との関係で認識可能な薬理作用又は少なくとも望ましくない薬理作用を持たない。賦形剤及び添加剤として、例えば、大豆レシチン等の界面活性剤、オレイン酸、トリオレイン酸ソルビタン等のソルビタンエステル、ポリビニルピロリドン、他の安定剤、錯化剤、抗酸化剤及び/又は保存剤(完成医薬製剤の貯蔵寿命を延長する)、調味料、ビタミン及び/又は他の技術上周知の添加剤が挙げられる。添加剤には、塩化ナトリウム等の薬理的に許容しうる塩も含まれる。

40

好ましい賦形剤として、例えばアスコルビン酸などの抗酸化剤(pHを調整するために既に使用されていないという条件で)、ビタミンA、ビタミンE、トコフェロール及び人体内に存在する同様のビタミン又はプロビタミンが挙げられる。

保存剤を用いて、該製剤が病原によって汚染されるのを阻止することができる。好適な

50

保存剤は、技術上周知のもの、特に、先行技術から分かる濃度の塩化ベンザルコニウム又は安息香酸若しくは安息香酸塩、例えば安息香酸ナトリウムである。

好ましい製剤は、溶媒の水と新規チオトロピウム形に加え、塩化ベンザルコニウムとエデト酸ナトリウムだけを含む。別の好ましい実施形態では、エデト酸ナトリウムが存在しない。

【 0 0 5 8 】

本発明の溶液は、好ましくはRespimat(登録商標)吸入器を用いて投与される。この吸入器のより進歩した形態はWO 97/12687及びその中の図6に開示されている。

本発明の新規チオトロピウム形を前述した1種又は数種の呼吸器疾患の治療用薬物の製造のために使用する場合、新規チオトロピウム形を1又は2種のさらなる活性化合物と併用することも有利だろう。これらのさらなる活性化合物は 擬似剤(betamimetic)2a、EGFR
10 インヒビター2b、PDEIV-インヒビター2c、ステロイド2d、及びLTD4アンタゴニスト2eの中から選択され、任意に、医薬的に許容しうる賦形剤と共に使用してよい。

本出願では、用語 擬似剤は任意に用語 β_2 -アゴニストと置き換えられることもある。本発明では、好ましい β_2 -アゴニスト2aは、アルブテロール(2a.1)、バムブテロール(2a.2)、ピトルテロール(2a.3)、プロキサテロール(2a.4)、カルブテロール(2a.5)、クレンプ
20 テロール(2a.6)、フェノテロール(2a.7)、フォルモテロール(2a.8)、ヘキソブレナリン(2a.9)、イブテロール(ibutero)(2a.10)、イソエタリン(2a.11)、イソブレナリン(2a.12)、レボサルブタモール(2a.13)、マブテロール(2a.14)、メルアドリン(2a.15)、メタプロ
20 テレノール(2a.16)、オルシブレナリン(2a.17)、ピルブテロール(2a.18)、プロカテロール(2a.19)、レプロテロール(2a.20)、TD 3327(2a.21)、リトドリン(2a.22)、サルメテ
ロール(2a.23)、サルメファモール(2a.24)、ソテレノット(soterenot)(2a.25)、サルホンテ
ロール(sulphonterol)(2a.26)、チアラミド(2a.27)、テルブタリン(2a.28)、トルブテ
ロール(tolubutero)(2a.29)、CHF-4226(=TA 2005又はカルモテロール; 2a.30)、HOKU-81(2
a.31)、KUL-1248(2a.32)、3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル
-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド(2a.33)、
5-[2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-
キノリン-2-オン(2a.34)、4-ヒドロキシ-7-[2-{[2-{[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]
スルホニル}エチル]-アミノ}エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロン(2a.35)、1-(2-フルオロ-4
-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノ
30 ール(2a.36)、1-[3-(4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベン
ゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール(2a.37)、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-
オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メ
チル-2-プロピルアミノ]エタノール(2a.38)、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベン
ゾオキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノ
ール(2a.39)、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-[3-(4
-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール(2a.40)、1-[2H-5-ヒ
ドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1
,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール(2a.41)、5-ヒドロキ
シ-8-(1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-(4H)-オン
40 (2a.42)、1-(4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-tert.-ブチルアミ
ノ]エタノール(2a.43)、1-(4-エトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-5-フルオロフェニル)
-2-(tert.-ブチルアミノ)エタノール(2a.44)、及びN-[2-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-
{2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)-フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-フ
ェニル]-ホルムアミド(2a.45)から成る群より選択され、任意にラセミ化合物、エナンチ
オマー、ジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩及び
水和物でよい。

【 0 0 5 9 】

本発明では、さらに好ましい β_2 -アゴニスト2aは、バムブテロール(2a.2)、ピトルテ
ール(2a.3)、カルブテロール(2a.5)、クレンプテロール(2a.6)、フェノテロール(2a.7)、
50

フォルモテロール(2a.8)、ヘキソブレナリン(2a.9)、イブテロール(2a.10)、ピルブテロール(2a.18)、プロカテロール(2a.19)、レプロテロール(2a.20)、TD 3327(2a.21)、サルメテロール(2a.23)、サルホンテロール(2a.26)、テルブタリン(2a.28)、トルブテロール(2a.29)、CHF-4226(=TA 2005又はカルモテロール; 2a.30)、3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド(2a.33)、5-[2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン(2a.34)、4-ヒドロキシ-7-[2-{[2-{[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル}エチル]-アミノ}エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロン(2a.35)、1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール(2a.36)、1-[3-(4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール(2a.37)、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール(2a.38)、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール(2a.39)、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール(2a.40)、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール(2a.41)、5-ヒドロキシ-8-(1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-(4H)-オン(2a.42)、1-(4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-tert.-ブチルアミノ]エタノール(2a.43)、1-(4-エトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-(tert.-ブチルアミノ]エタノール(2a.44)、及びN-[2-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-{2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)-フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-フェニル]-ホルムアミド(2a.45)から成る群より選択され、任意にラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩及び水和物でよい。

さらに好ましくは、擬似剤2aは、フェノテロール(2a.7)、フォルモテロール(2a.8)、サルメテロール(2a.23)、CHF-4226(=TA 2005又はカルモテロール; 2a.30)、3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド(2a.33)、5-[2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン(2a.34)、1-[3-(4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール(2a.37)、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール(2a.38)、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール(2a.39)、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール(2a.40)、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール(2a.41)、及びN-[2-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-{2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)-フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-フェニル]-ホルムアミド(2a.45)から成る群より選択され、任意にラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩及び水和物でよい。上記 擬似剤の中で化合物フォルモテロール(2a.8)、サルメテロール(2a.23)、CHF-4226(=TA 2005又はカルモテロール; 2a.30)、3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド(2a.33)、5-[2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン(2a.34)、及びN-[2-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-{2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)-フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-フェニル]-ホルムアミド(2a.45)が特に好ましく、任意にラセミ化合物、エナ

10

20

30

40

50

ンチオマー、ジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩及び水和物でよい。

【0060】

本発明の 擬似剤2aの薬理学的に許容しうる酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、1-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボン酸、4-フェニルケイ皮酸、5-(2,4-ジフルオロフェニル)サリチル酸又はマレイン酸の塩の中から選択される薬理学的に許容しうる塩である。所望により、上記酸の混合物を用いて塩2aを調製してもよい。

本発明では、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、4-フェニルケイ皮酸塩、5-(2,4-ジフルオロフェニル)サリチル酸塩、マレイン酸塩及びキシナホ酸塩の中から選択される 擬似剤2aの塩が好ましい。2aがサルメテロールの場合、塩酸塩、硫酸塩、4-フェニルケイ皮酸塩、5-(2,4-ジフルオロフェニル)サリチル酸塩及びキシナホ酸塩の中から選択される2aの塩は特に好ましく、4-フェニルケイ皮酸塩、5-(2,4-ジフルオロフェニル)サリチル酸塩及び特にキシナホ酸塩が特に重要である。2aがフォルモテロールの場合、塩酸塩、硫酸塩、ヘミフマル酸塩及びフマル酸塩から選択される2aの塩が特に好ましく、塩酸塩、ヘミフマル酸塩及びフマル酸塩が特に好ましい。フマル酸フォルモテロール二水和物又はヘミフマル酸フォルモテロール水和物は、本発明で格別に重要である。

用語 擬似剤2aのいずれの言及もその関連エナンチオマー又は混合物についての言及をも包含する。

本発明の医薬組成物において、化合物2aはそのラセミ化合物、エナンチオマー又はその混合物の形態でも存在しうる。技術上周知の方法を用いてラセミ化合物からエナンチオマーを分離することができる（例えばキラル相上のクロマトグラフィー等）。化合物2aをそのエナンチオマーの形態で使用する場合、C-OH基でR配置のエナンチオマーの使用が特に好ましい。化合物2aが2つのキラル炭素原子を有する場合、その純粋なジアステレオマーの形態、特にC-OH基でR配置を有する当該ジアステレオマーの形態で使用する事が好ましい。例えば、R,R-フォルモテロールでよい。

【0061】

EGFRインヒビター2b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-(モルフォリン-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-(モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルフォリン-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-[(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-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-(モルフォリン-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-モルフォリン-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-(モルフォリン-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-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-エチニル-フェニル)
 アミノ]-6-{{4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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、4-[(3-クロロ-4-フル
 オロ-フェニル)アミノ]-6-{{2-[4-(2-オキソ-モルフォリン-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-(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-[(モルフォリン-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

10

20

30

40

50

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-[(モルフ
 オリン-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-[(モルフォリン-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
 ザリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルフォリン-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
 ザリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルフォリン-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
 ザリン、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-エトキシ-キナ
 ザリン、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-[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-{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-
 [(モルフォリン-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-[(モルフォリン-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

10

20

30

40

50

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-[(モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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-ピシクロ[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-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-[(モルフォリン-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-モルフォリン-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から成る群より選択され、任意にそのラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、その溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい。

【0062】

EGFR-インヒビター2b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-(モルフォリン-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-(モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-

10

20

30

40

50

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-モルフォリン-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-[(R)-(1-フ
 エニル-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-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-(モルフォリン-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-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-モルフォリン-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
 エニル)アミノ]-6-{{4-(モルフォリン-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-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-エチニル-フェニ
 ル)アミノ]-6-{{4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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、4-[(3-クロロ-4-フ
 ルオロ-フェニル)アミノ]-6-{2-[4-(2-オキソ-モルフォリン-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-(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-[(モルフォリン-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
 フォリン-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-[(モルフォリン-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-[(モルフォリン-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
 ザリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルフォリン-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-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナ
 ザリン、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
 エニル)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-[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-{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-
 [(モルフォリン-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-[(モルフォリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イ

10

20

30

40

50

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-[(モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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-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-[(モルフォリン-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-モルフォリン-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、及びセツキシマブの中から選択され、任意にそのラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理的に許容しうる酸付加塩、その溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい。

【0063】

特に好ましくは、EGFR-インヒビター2bは、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルフォリン-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-(モルフォリン-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-モルフォリン-4-イル]

10

20

30

40

50

-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
 ザリン、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
 ルフォリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナザリン、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-キナザリン、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-キナザリン、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-キナザリン、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]-キナザリン、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)-キナザリン、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
 ルフォリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-メトキシ-キナザリン、4-[(3
 -クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-(モルフォリン-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]-キナザリン、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-モルフォリン-4-イル)-1-オキソ-2
 -ブテン-1-イル}アミノ)-キナザリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-2
 -[4-(2-オキソ-モルフォリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-7-メトキシ-キナ
 ザリン、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-キナザリン、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
 -キナザリン、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-キナザリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(
 モルフォリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナザリン
 、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
 -キナザリン、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-キナザリン、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-キナザリン、4-[(
 3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルフォリン-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-キナザリン、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-キナザリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-
 4-{N-[(モルフォリン-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-キナザリン、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-キナザリン、
 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)-キナザリン、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
)-キナザリン、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-キナザリン、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-キナザリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルフ
 オリン-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-キナザリ
 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-キナザリン、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-キナザリン、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-キナザリン

10

20

30

40

50

、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-[(モルフォリン-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、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-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-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-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-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-[(モルフォリン-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-モルフォリン-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-キナゾリンから成る群より選択され、任意にそのラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、その溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい。

【0064】

本発明で特に好ましい薬物の組合せは、EGFR-インヒビター2bとして以下の化合物：

- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルフォリン-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(2b.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-モルフォリン-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(2b.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-モルフォリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン(2b.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(2b.4)、
- 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(2b.5)、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルフォリン-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(2b.6)、
- 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-モルフォリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-キナゾリン(2b.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-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン(2b.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(2b.9)、

10

20

30

40

50

- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルフォリン-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(2b.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(2b.11)、
- 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(2b.12)、
- 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(2b.13)、
- 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(2b.14)、
- 4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルフォリン-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(2b.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(2b.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(2b.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(2b.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(2b.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(2b.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(2b.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-[(モルフォリン-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(2b.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-モルフォリン-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(2b.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-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン(2b.24)及び
- 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(2b.25)

から成る群より選択される当該化合物(任意にそのラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、その溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい)を含む。

【0065】

化合物2bがおそらく形成できるであろう、薬理学的に許容しうる酸との酸付加塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロサルフェート(hydrosulphate)、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート(hydronitrate)、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロベンゾエート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ-p-トルエンスルホネートを含む群から選択される塩を意味し、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、ヒドロサルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロフマレート及びヒドロメタンスルホネートである。

【0066】

PDE IV-インヒビター2cは、好ましくはエンプロフィリン(2c.1)、テオフィリン(2c.2)、ロフルミラスト(2c.3)、アリフロ(ariflo)(シロミラスト(2c.4))、CP-325,366(2c.5)、BY343(2c.6)、D-4396(Sch-351591(2c.7))、AWD-12-281(GW-842470(2c.8))、N-(3,5-ジク

10

20

30

40

50

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(2c.9)、NCS-613(2c.10)、プマフェンチン(pumafentine)(2c.11)、(-)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(2c.12)、(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(2c.13)、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(2c.14)、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](2c.15)、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(2c.16)、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](2c.17)、(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(2c.18)、(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(2c.19)、4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-フェニル)-3-(1-ヒドロキシ-エチル)-3-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸メチルエステル(=IC 485、2c.20)、CDP840(2c.21)、Bay-198004(2c.22)、D-4418(2c.23)、PD-168787(2c.24)、T-440(2c.25)、T-2585(2c.26)、アロフィリン(arofyllin)(2c.27)、アチゾラム(2c.28)、V-11294A(2c.29)、CI-1018(2c.30)、CDC-801(2c.31)、CDC-3052(2c.32)、D-22888(2c.33)、YM-58997(2c.34)、Z-15370(2c.35)、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(2c.36)、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(2c.37)、及びテトミラスト(2c.38)の中から選択され、任意にそのラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、その溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい。

【0067】

特に好ましい薬物の組合せでは、PDE IV-インヒビター2cは、エンプロフィリン(2c.1)、ロフルミラスト(2c.3)(任意にそのロフルミラストN-オキシドの形態でもよい)、アリフロ(シロミラスト)(2c.4)、AWD-12-281(GW-842470)(2c.8)、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(2c.9)、T-440(2c.25)、T-2585(2c.26)、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](2c.15)、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(2c.16)、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](2c.17)、4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-フェニル)-3-(1-ヒドロキシ-エチル)-3-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸メチルエステル(=IC 485、2c.20)、PD-168787(2c.24)、アロフィリン(2c.27)、アチゾラム(2c.28)、V-11294A(2c.29)、CI-1018(2c.30)、CDC-801(2c.31)、D-22888(2c.33)、YM-58997(2c.34)、Z-15370(2c.35)、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(2c.36)、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(2c.37)、及びテトミラスト(2c.38)を含む群から選択され、任意にそのラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、その溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい。

【0068】

特に好ましい薬物の組合せでは、PDE IV-インヒビター2cは、ロフルミラスト(2c.3)、アリフロ(シロミラスト)(2c.4)、AWD-12-281(GW-842470)(2c.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(2c.16)、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](2c.17)、4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-フェニル)-3-(1-ヒドロキシ-エチル)-3-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸メチルエステル(=IC

485、2c.20)、アロフィリン(2c.27)、アチゾラム(2c.28)、Z-15370(2c.35)、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(2c.36)、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(2c.37)、及びテトミラスト(2c.38)を含む群から選択されるが、ロフルミラスト(2c.3)、Z-15370(2c.35)及びAWD-12-281(2c.8)が特に重要であり、任意にそのラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、その溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい。

化合物2cがおそらく形成できるであろう、薬理学的に許容しうる酸との酸付加塩とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロサルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロベンゾエート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ-p-トルエンスルホネートを含む群から選択される塩を意味し、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、ヒドロサルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロフマレート及びヒドロメタンスルホネートである。

【0069】

本発明の他の好ましい薬物の組合せは、1又は2以上、好ましくは1種の化合物1に加え、さらなる活性物質として1又は2以上、好ましくは1種のステロイド2dを含み、任意に、医薬的に許容しうる賦形剤と併用してよい。

このような薬物の組合せでは、ステロイド2dは、好ましくはプレドニゾロン(2d.1)、プレドニゾン(2d.2)、ブチキソコルトプロピオネート(butixocortpropionate)(2d.3)、RPR-106541(2d.4)、フルニソリド(2d.5)、ベクロメタゾン(2d.6)、トリアムシノロン(2d.7)、ブデソニド(2d.8)、フルチカゾン(2d.9)、モメタゾン(2d.10)、シクレソニド(2d.11)、ロフレボニド(rofleponide)(2d.12)、ST-126(2d.13)、デキサメタゾン(2d.14)、(S)-フルオロメチル 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 -カルボチオネート(2d.15)、(S)-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)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-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオネート(2d.16)及びエチプレドノル(etiprednol)-ジクロロアセテート(BNP-166、2d.17)の中から選択され、任意にそのラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、任意にその塩及び誘導体、その溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい。

特に好ましい薬物の組合せでは、ステロイド2dは、フルニソリド(2d.5)、ベクロメタゾン(2d.6)、トリアムシノロン(2d.7)、ブデソニド(2d.8)、フルチカゾン(2d.9)、モメタゾン(2d.10)、シクレソニド(2d.11)、ロフレボニド(2d.12)、ST-126(2d.13)、デキサメタゾン(2d.14)、(S)-フルオロメチル 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 -カルボチオネート(2d.15)、(S)-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)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-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオネート(2d.16)及びエチプレドノル-ジクロロアセテート(2d.17)を含む群から選択され、任意にそのラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、任意にその塩及び誘導体、その溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい。

特に好ましい薬物の組合せでは、ステロイド2dは、ブデソニド(2d.8)、フルチカゾン(2d.9)、モメタゾン(2d.10)、シクレソニド(2d.11)、(S)-フルオロメチル 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 -カルボチオネート(2d.15)及びエチプレドノル-ジクロロアセテート(2d.17)を含む群から選択され、任意にそのラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、任意にその塩及び誘導体、その溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい。

いずれのステロイド2dについての言及も、存在しうるそのいずれの塩又は誘導体、水和

10

20

30

40

50

物又は溶媒和物に対する言及を包含する。ステロイド2dの可能な塩及び誘導体の例は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム若しくはカリウム塩、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、ピバル酸塩又はフロ酸塩でよい。

【0070】

本発明の他の好ましい薬物の組合せは、1又は2以上、好ましくは1種の化合物1に加え、さらなる活性物質として1又は2以上、好ましくは1種のLTD4アンタゴニスト2eを含み、任意に、医薬的に許容しうる賦形剤と併用してよい。

このような薬物の組合せでは、LTD4アンタゴニスト2eは、好ましくはモンテルカスト(2e.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(2e.2)、1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-ジクロロチエノ[3,2-b]ピリジン-5-yl)-(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(2e.3)、ブランルカスト(2e.4)、ザフィルルカスト(2e.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(2e.6)、MCC-847(ZD-3523)(2e.7)、MN-001(2e.8)、MEN-91507(LM-1507)(2e.9)、VUF-5078(2e.10)、VUF-K-8707(2e.11)及びL-733321(2e.12)の中から選択され、任意にそのラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩の形態でよく、同様に任意にその溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい。

好ましい薬物の組合せでは、LTD4アンタゴニスト2eは、モンテルカスト(2e.1)、ブランルカスト(2e.4)、ザフィルルカスト(2e.5)、MCC-847(ZD-3523)(2e.7)、MN-001(2e.8)、MEN-91507(LM-1507)(2e.9)、VUF-5078(2e.10)、VUF-K-8707(2e.11)及びL-733321(2e.12)を含む群から選択され、任意にそのラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩の形態でよく、同様に任意にその溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい。

特に好ましい薬物の組合せでは、LTD4アンタゴニスト2eは、モンテルカスト(2e.1)、ブランルカスト(2e.4)、ザフィルルカスト(2e.5)、MCC-847(ZD-3523)(2e.7)、MN-001(2e.8)及びMEN-91507(LM-1507)(2e.9)を含む群から選択されるが、モンテルカスト(2e.1)、ブランルカスト(2e.4)及びザフィルルカスト(2e.5)が特に好ましく、任意にそのラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩の形態でよく、同様に任意にその溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい。

化合物2eがおそらく形成できるであろう、薬理学的に許容しうる酸との酸付加塩とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロサルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロベンゾエート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ-p-トルエンサルホネートを含む群から選択される塩を意味し、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、ヒドロサルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロフマレート及びヒドロメタンスルホネートである。

化合物2eがおそらく形成できるであろう、考えられる塩及び誘導体の例として、例えばアルカリ金属塩、例えばナトリウム若しくはカリウム塩、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、ピバル酸塩又はフロ酸塩が挙げられる。

【0071】

驚くべきことに、新規チオトロピウム形は、さらに、既知のチオトロピウム形についての技術分野では未だ開示されていない他の疾患の治療で極端に有望な特性を示す。この驚くべき発見について以下にさらに詳細に述べる。

接触殺虫剤としてアセチルコリンエステラーゼインヒビターを使用することは、これらの化学構造がヒト及び動物に顕著に毒性であるにもかかわらず、世界中で広まっている。この化合物類の重要なメンバーは、リン酸のエステル、チオリン酸のエステル及びカルバ

ミン酸のエステルである。例えば農業におけるその殺虫剤としての使用に加え、アセチルコリンエステラーゼインヒビターは、化学兵器としても開発されている。例は、サリン、ソマン、タブンである。これら化合物は顕著な毒性を発揮する(ソマンのLD50: 0.14mg/kg経口で)。作用の態様は、アセチルコリンエステラーゼのエステル中心にあるアミノ酸セリンのリン酸化によるアセチルコリンエステラーゼの阻害を逆転させにくい。アセチルコリンインヒビターによる中毒は、以下の典型的な症状を誘発する: 悪心、嘔吐、下痢、多汗、縮腫、唾液分泌、気管支における分泌増加、気管支収縮、徐脈及び時には心室細動。さらに、これら末梢性症状に加えて、以下の中枢神経の症状が起こる: 不安、頭痛、発作及び呼吸筋の麻痺。驚くべきことに、アセチルコリンエステラーゼインヒビターによる中毒の末梢性症状の治療にチオトロピウムが有用であることが分かるだろう(禁忌されなければ)。驚くべきことに、この新しい適応症でチオトロピウムの作用が長く持続することが認められる。従って、本発明は、アセチルコリンエステラーゼインヒビターによる中毒の末梢性症状の治療用薬物の製造のための式1のチオトロピウム塩の使用に関する。特に、本発明は、アセチルコリンエステラーゼインヒビターによる中毒の末梢性症状の治療用薬物の製造のための、本発明の新規チオトロピウム形の使用に関する。別の実施形態では、本発明は、アセチルコリンエステラーゼインヒビターによる中毒の末梢性症状の治療方法であって、治療的に有効な量で1又は2以上の上記新規チオトロピウム形を投与することを特徴とする方法に関する。本発明は、さらに、アセチルコリンエステラーゼインヒビターによる中毒の末梢性症状の治療方法であって、治療的に有効な量で1又は2以上の上記新規チオトロピウム形を1日1回投与することを特徴とする方法に関する。

【0072】

さらに、麻酔下で行われる長く続くインターベンションの間に迷走遮断を誘発するためにチオトロピウムが有用であることが分かるだろう(禁忌されなければ)。驚くべきことに、この新しい適応症におけるチオトロピウムの作用の長い持続時間が認められる。従って、本発明は、迷走神経反射の長く続く遮断を誘発する麻酔前投薬用の薬物の製造のためのチオトロピウム塩の使用に関する。特に、本発明は、迷走神経反射の長く続く遮断を誘発する麻酔前投薬用の薬物の製造のための本発明の新規チオトロピウム形の使用に関する。別の実施形態では、本発明は、迷走神経反射の長く続く遮断を誘発する方法であって、治療的に有効な量で1又は2以上の上記新規チオトロピウム形を投与することを特徴とする方法に関する。本発明は、さらに、迷走神経反射の長く続く遮断を誘発する方法であって、治療的に有効な量で1又は2以上の上記新規チオトロピウム形を1日1回投与することを特徴とする方法に関する。

【0073】

さらに、驚くべきことに、胃腸痙縮及び胃腸運動機能亢進と関連する状態で迷走刺激の遮断にチオトロピウムが有用であることが分かるだろう(禁忌されなければ)。驚くべきことに、この新しい適応症におけるチオトロピウムの作用の長い持続時間が認められる。従って、本発明は、胃腸管の痙縮及び運動機能亢進(運動障害の標準化をもたらす)の治療用薬物の製造のためのチオトロピウム塩の使用に関する。特に、本発明は、胃腸管の痙縮及び運動機能亢進(運動障害の標準化をもたらす)の治療用薬物の製造のための、本発明の新規チオトロピウム形の使用に関する。別の実施形態では、本発明は、胃腸痙縮及び胃腸運動機能亢進と関連する状態で迷走刺激を遮断する方法であって、治療的に有効な量で1又は2以上の上記新規チオトロピウム形を投与することを特徴とする方法に関する。本発明は、さらに、胃腸痙縮及び胃腸運動機能亢進と関連する状態で迷走刺激を遮断する方法であって、治療的に有効な量で1又は2以上の上記新規チオトロピウム形を1日1回投与することを特徴とする方法に関する。

【0074】

さらに、驚くべきことに、チオトロピウムが抗-増殖性態様の作用を有することが分かるだろう。従って、本発明は、治療又は予防用、好ましくは増殖性プロセス及び疾患の治療用薬物の製造のためのチオトロピウムの使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくは線維芽細胞、筋線維芽細胞、上皮細胞、内皮細胞、粘膜下腺内の漿液

細胞と粘膜細胞、クララ細胞、I型+II型肺細胞及び杯状細胞の中から選択される細胞型の増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくは肺を含め、上下の呼吸器官の疾患で起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくは肺炎症、肺高血圧症、肺気腫、肺線維症、肺水腫、気管支拡張症、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、ベック病、線維化性肺炎、肺塞栓症、塵肺症(例えば石綿肺症又は珪肺症)、肺癌及び肺結核から成る群より選択される疾患で起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくは肺を含め、上下の呼吸器官の疾患で起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくは肺炎症、肺高血圧症、肺気腫、肺水腫、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、ベック病、線維化性肺炎、肺塞栓症、塵肺症(例えば石綿肺症又は珪肺症)、肺癌及び肺結核から成る群より選択される疾患で起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくは肺炎症で起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。さらに、本発明は予防又は治療用、好ましくは肺炎症の治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくは肺高血圧症で起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。さらに、本発明は、予防又は治療用、好ましくは肺高血圧症の治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくは肺気腫で起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。さらに、本発明は、予防又は治療用、好ましくは肺気腫の治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくは肺水腫で起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。さらに、本発明は、予防又は治療用、好ましくは肺水腫の治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくはARDSで起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。さらに、本発明は、予防又は治療用、好ましくはARDSの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくはベック病で起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。さらに、本発明は、予防又は治療用、好ましくはベック病の治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくは肺線維症で起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。さらに、本発明は、予防又は治療用、好ましくは肺線維症の治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくは肺塞栓症で起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。さらに、本発明は、予防又は治療用、好ましくは肺塞栓症の治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくは塵肺症(例えば石綿肺症又は珪肺症)で起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。さらに、本発明は、予防又は治療用、好ましくは塵肺症(例えば石綿肺症又は珪肺症)の治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくは肺癌で起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。さらに、本発明は、予防又は治療用、好ましくは肺癌の治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。

10

20

30

40

50

好ましくは、本発明は、予防又は治療、好ましくは肺結核で起こる増殖性プロセスの治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。さらに、本発明は、予防又は治療用、好ましくは肺結核の治療用医薬組成物を調製するための上記新規チオトロピウム形の使用に関する。別の局面では、本発明は、上記疾患の治療のための、新規チオトロピウム形を含有する医薬製剤に関する。さらに、本発明は、予防又は治療用、好ましくは上記疾患の治療用医薬組成物を調製するための、新規チオトロピウム形を含有する医薬製剤の使用に関する。

【 0 0 7 5 】

上記疾患の治療のため、新規チオトロピウム形を吸入によって投与してもよい。しかし、他の投与態様を考慮することもできる。新規チオトロピウム形の投与に好適な製剤として、錠剤、カプセル剤、座剤、懸濁剤、液剤、パッチ等が挙げられる。医薬的に活性化化合物の割合は、組成物全体の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。好適な錠剤は、例えば、活性物質を既知の賦形剤、例えば不活性な希釈剤（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）、崩壊剤（例えばトウモロコシデンプン又はアルギニン酸）、結合剤（例えばデンプン又はゼラチン）、潤沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム又はタルク）及び/又は遅延放出用薬剤（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）と混合することによって得られる。錠剤が数層含んでもよい。従って、錠剤と同様に製造したコアを、錠剤コーティングに常用されている物質、例えばコリドン若しくはシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖でコーティングすることによってコーティング錠を調製することができる。遅延放出を達成するため、又は非適合性を防止するため、コアがいくつかの層から成ってもよい。同様に、錠剤コーティングがいくつかの層から成り、おそらく錠剤について上述した賦形剤を用いて遅延放出を達成することができる。本発明の活性物質又は活性物質の組合せを含有するシロップ剤又はエリキシル剤は、さらに甘味料（例えば、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖）及び風味向上剤、例えばバニリン又はオレンジエキスなどの調味料を含んでよい。これらは、ナトリウムカルボキシメチルセルロース等の懸濁アジュバント若しくは増粘剤、湿潤剤（例えば脂肪アルコールとエチレンオキシドの濃縮生成物）、又は保存剤（例えばp-ヒドロキシベンゾエート）を含んでもよい。液剤は、例えば、等張剤、保存剤（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）を添加して、任意に乳化剤及び/又は分散剤を用いて、さらに希釈剤として水を使用する場合、例えば、溶媒和物質又は溶解助剤として有機溶媒を任意に用いて、常法により調製され、注射用バイアル若しくはアンプル又は注入ビンに移される。1又は2以上の活性物質又は活性物質の組合せを含有するカプセル剤は、例えば、活性物質を不活性担体、例えばラクトース又はソルビトールと混合し、その混合物をゼラチンカプセルに詰めることによって調製される。好適な座剤は、例えば、この目的のために提供される担体、例えば天然脂肪又はポリエチレングリコール若しくはその誘導体と混合することによって製造される。使用しうる賦形剤として、例えば、水、医薬的に許容しうる有機溶媒、例えばパラフィン（例えば石油フラクション）、植物油（例えば落花生油又はゴマ油）、単官能性若しく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（例えば高分散型ケイ酸及びケイ酸塩）、糖（例えばショ糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えばリグニン、亜硫酸パルプ廃液、メチルセルロース、デンプン及びポリビニルピロリドン）及び潤沢剤（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、錠剤は、当然、上記担体とは別に、デンプン、好ましくはジャガイモデンプン、ゼラチン等の種々の添加剤と共に、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二ナトリウム等の添加剤を含んでよい。さらに、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等の潤沢剤を錠剤化プロセスのため同時に使用することができる。水性懸濁液の場合、上記賦形剤に加え、種々の風味向上剤又は着色剤と活性物質を混合しうる。

10

20

30

40

50

以下の実施例は本発明をさらに説明するために役立つが、以下の実施例によって本発明の範囲をその実施形態に限定するものではない。

【0076】

〔本発明の合成例及び生成物の特徴づけ〕

〔方法〕

単結晶 X 線回折：

結晶化実験後に選択した適切な単結晶をガラス繊維に接着剤で付け、X 線回折角度計に載せた。これら結晶について CCD システム及び FR590 X 線発生装置 (Bruker Nonius, Delft, The Netherlands) で生成された Mo 放射線を用いて -40 (233K) の温度で X 線回折データを収集した。

10

単位セルのパラメーターと結晶構造を決定し、ソフトウェアパッケージ maXus (Mackay ら, 1997) を用いて、より正確にした。PowderCell のウィンドウズ (登録商標) 用バージョン 2.3 (Kraus ら, 1999) を用いて結晶構造から理論的な X 線粉末回折パターンを計算した。

X 線粉末回折：

Avantium の T2 高出力 XRPD 装置を用いて X 線粉末回折パターンを得た。Hi-Star 領域検出器を備えた Bruker GADDS 回折計にプレートを載せた。長い d-間隔用の Silver Behenate と短い d-間隔用の Corundum を用いて XRPD プラットフォームに目盛を付ける。

1.5 ~ 41.5 ° の 2 の範囲で単色 CuK 放射線を用いて室温にてデータ収集を行った。各フレームについて 90 ~ 180 秒の曝露時間で各ウェルの回折パターンを 2 つの 2 範囲 (第 1 フレームの 1.5 ~ 19.5 ° 及び第 2 フレームの 21.5 ~ 41.5 °) で収集した。該 XRPD パターンに無バックグラウンド減算又は曲線平滑化を適用した。

20

【0077】

融点 - 示差走査熱量測定：

DSC822e (Mettler-Toledo GmbH, Switzerland) で記録した示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラムから融解特性を得た。インジウムの小片 (融点 = 156.6 °C ; Hf = 28.45 J.g⁻¹) で温度とエンタルピーについて DSC822e に目盛を付ける。サンプルを標準的な 40 µl のアルミニウムパンでシールし、DSC 内で 25 ~ 300 °C にて 10 ~ 20 分⁻¹ の加熱速度で加熱する。流速 50 ml 分⁻¹ で測定している間、乾燥 N₂ ガスを用いて DSC 装置をパージする。

【0078】

イオン性交換樹脂の条件付け：

30

異なる塩形のチオトロピウムの調製のためアニオン性イオン交換樹脂 (=IER) を用いた。すべての調製の前に IER に以下の方法で条件付けを施した：

カラム (長さ：1.5m ; 直径：4cm) を 3 × 100g のイオン交換樹脂 (IER) (Dowex 1x8-200 Cl⁻, Aldrich 21,742-5, Lot: 01428JB, 1.5eq/ml) で充填した。カラムを 4 リットルの NaHCO₃ 飽和水溶液 (Aldrich 34,094-4, Lot: 505422-203 脱塩水中) で約 15ml/分 にてリンスした。1M HNO₃ 水溶液で酸性にした溶出液の 2ml のサンプルを取り、攪拌溶液に 2 滴の 0.5M AgNO₃ 水溶液を添加することによって、交換の完了を点検した。沈殿物は Cl⁻ イオンの存在を示し、清澄溶液は交換の完了を示す。次に、pH が本質的に中性 (pH = 6 ~ 7) かつ脱塩水と同じになるまで、カラムを脱塩水でリンスした。これを果たすのに約 9 リットルの水を要した (流れ：15ml/分)。IER をエルレンマイヤーフラスコに移してスラリーとして維持した。

40

【0079】

チオトロピウム炭酸水素塩 2 の調製：

ガラスカラム (約 110ml) を乾燥イオン交換樹脂で充填した後、脱塩水で充填した。NaHCO₃ 飽和溶液 (約 90g の NaHCO₃/l) を用いてカラムに炭酸水素を装填した。この NaHCO₃ 飽和溶液約 4.5 リットルを約 10ml/分の流速でカラムに通した。その後、6 リットルの脱イオン水 (流速：20ml/分) でカラムを洗浄して過剰の NaHCO₃ を除去した。50ml のチオトロピウムプロミド溶液 (濃度：10mg/ml) をゆっくり (流速：2ml/分) カラムに通す。その後、5ml/分の流速にて脱イオン水でカラムを洗浄する。240nm で作動する UV-リーダーを用いて、カラムからのチオトロピウム炭酸水素塩 2 の溶出を検出した。チオトロピウム炭酸水素塩を含有するフラクションを収集し (約 150ml)、濃度は約 3mg/ml、pH は約 6.5 だった。

50

好ましくはこの溶液の形態でチオトロピウム炭酸水素塩2を貯蔵する。代わりに、あらゆる塩形の調製前にチオトロピウム炭酸水素塩2を新たに調製する。以下の実施例では、通常、この手順を適用する。

【 0 0 8 0 】

実施例1：結晶性無水チオトロピウムベンゼンスルホン酸塩

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μmのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のベンゼンスルホン酸(10mlの水中)で充填した。結果の溶液を一晩冷蔵庫内4℃で貯蔵した。次の日チオトロピウムのベシル酸塩の結晶が形成された。これをろ過し、冷却脱塩水で洗浄し、真空下で乾燥させた。融点：237±3℃(DSC)；この塩の結晶構造を単結晶X線回折分析で解析した(表1参照)。

【 0 0 8 1 】

表1:

実験式	$C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \cdot C_6H_5SO_3^-$
式量	549.66
T[K]	293(2)
λ [Å]	0.71073
結晶系	斜方晶系
空間群	Pbca
単位セルの寸法	
a[Å]	10.6460(7)
b[Å]	12.8410(10)
c[Å]	36.605(3)
V[Å ³]	5004.1(6)
Z	8
D_m [g/cm ³]	1.459
F(000)	2304
結晶サイズ[mm ³]	0.7 x 0.4 x 0.1
θ 範囲	3→27°
収集された反射	10619
独立反射	5640 [$R_{int} = 0.0284$]
データ/拘束/パラメーター	5640 / 0 / 458
S	1.024
$R[I > 2\sigma(I)]$	$R1 = 0.0557$, $wR2 = 0.1398$
R指標(全データ)	$R1 = 0.0766$, $wR2 = 0.1523$
吸光係数	0.0023(7)

【 0 0 8 2 】

実施例2：結晶性無水チオトロピウムトリフルオロメタンスルホン酸塩

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μmのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のトリフルオロメタンスルホン酸(10mlの水中)で充填した。結果溶液を一晩冷蔵庫内4℃で貯蔵した。次の日チオトロピウムのトリ

フラートの結晶が形成された。これをろ過し、冷却脱塩水で洗浄し、真空下で乾燥させた。融点： 188 ± 3 (DSC)；この塩の結晶構造を単結晶 X 線回折分析で解析した(表2参照)。

10

【 0 0 8 3 】

表2:

実験式	$C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \cdot CF_3SO_3^-$	20
Fw	541.57	
T[K]	293(2) K	
λ [Å]	0.71073 Å	
結晶系	単斜晶系	
空間群	$P 2_1/c$	
単位セルの寸法		
a[Å]	12.4500(7)	
b[Å]	13.1090(9)	
c[Å]	17.9840(14)	
β [°]	129.176(2)	30
V[Å ³]	2275.3(3)	
Z	4	
D_m [g/cm ³]	1.581	
F(000)	1120	
結晶サイズ[mm ³]	0.6 x 0.5 x 0.4	
θ 範囲[°]	2 → 27.5.	
収集された反射	15539	
独立反射	5198 [$R_{int} = 0.0353$]	40
データ/拘束/パラメーター	5198 / 0 / 411	
S	1.021	
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0466$, $wR2 = 0.1143$	
R指標(全データ)	$R1 = 0.0641$, $wR2 = 0.1269$	50
吸光係数	0.028(2)	

【 0 0 8 4 】

実施例3：結晶性チオトロピウムサリチル酸塩一水和物(形I)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25 で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μ mのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のサリチル酸(10mlの水中)で充填した。

50

結果の溶液から、35 未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムの水和形サリチル酸塩を得た。この塩の結晶構造を単結晶 X 線回折分析で解析した(表3参照)。

10

【 0 0 8 5 】

表3:

実験式	$C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \cdot C_7H_5O_3^- \cdot H_2O$
Fw	547.62
T[K]	293(2) K
λ [Å]	0.71073 Å
結晶系	三斜晶系
空間群	P -1
単位セルの寸法	
a[Å]	10.8380(3)
b[Å]	10.8610(3)
c[Å]	12.2310(4)
α [°]	76.199(2)
β [°]	71.878(2)
γ [°]	74.220(2)
V[Å ³]	1297.95(7)
Z	2
D _m [g/cm ³]	1.401
F(000)	576
結晶サイズ[mm ³]	0.6 x 0.4 x 0.2
θ 範囲[°]	3→27.5.
収集された反射	6946
独立反射	5568 [$R_{int} = 0.0286$]
データ/拘束/パラメーター	5568 / 0 / 450
S	1.023
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0507$, $wR2 = 0.1208$
R指標(全データ)	$R1 = 0.0744$, $wR2 = 0.1365$

20

30

40

【 0 0 8 6 】

実施例4：結晶性無水チオトロピウムサリチル酸塩(形II)

1.00gの臭化チオトロピウム-水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25 で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μmのPTFEフィルターでス

50

ラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のサリチル酸(10mlの水中)で充填した。結果の溶液から、35 未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムのサリチル酸塩の結晶性物質を得た。約600mgの結晶性チオトロピウムサリチル酸塩を4mlのアセトン/水の混合物(=80:20)に溶かした。2工程でこの原液75 μ l (40+35 μ l)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30 μ lの1-ブタノール/メタノール混合物(=50:50)を加えた。96ウェルプレート全体を封止後、5 /分の加熱速度で50 に加熱し、この温度でさらに30分間プレートを保つ。その後、プレートを5 /時間の冷却速度で最終温度25 に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。融点：195 \pm 3 (DSC)；表4aはこの形について得られたX線粉末反射を要約する。

【 0 0 8 7 】

表4a:

2 θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
6.54	13.50	56
9.42	9.38	11
10.54	8.38	11
12.22	7.23	79
12.86	6.88	7
13.86	6.38	16
16.22	5.46	100
16.82	5.26	42
18.38	4.82	23
19.54	4.54	31
20.62	4.30	97
21.98	4.04	23
22.98	3.87	9
23.42	3.79	14
24.38	3.65	8
25.06	3.55	18
26.06	3.42	27
27.38	3.25	21
28.10	3.18	6
29.34	3.06	10
29.82	3.02	7

【 0 0 8 8 】

また、この塩の結晶構造を単結晶X線回折分析で解析した(表4b参照)。

10

20

30

40

50

10

【 0 0 8 9 】

表4b:

実験式	$C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \bullet C_7H_5O_3^-$	20
式量	529.61	
温度	293 (2)	
波長	0.71073	
結晶系	単斜晶系	
空間群	C 2/c	
単位セルの寸法		
a[Å]	13.273 (2)	
b[Å]	13.865 (2)	
c[Å]	28.042 (4)	
β [°]	101.98 (2)	30
V[Å ³]	5048.1 (10)	
Z	8	
密度(計算値)	1.394	
F(000)	2224	
結晶サイズ	0.3 x 0.2 x 0.2	
収集データの θ 範囲	1.5 → 25	
収集された反射	7741	
独立反射	4037 [$R_{int} = 0.0526$]	40
データ/拘束/パラメーター	4037 / 0 / 335	
F^2 についての適合度	1.090	
最終R指標 [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0842, wR2 = 0.2068$	
R指標(全データ)	$R1 = 0.1453, wR2 = 0.2482$	
吸光係数	0.0046 (8)	

【 0 0 9 0 】

実施例5：結晶性無水チオトロピウムサリチル酸塩(形III)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25 で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μ mのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のサリチル酸(10mlの水中)で充填した。

50

結果の溶液から、35 未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムのサリチル酸塩の結晶性物質を得た。約600mgの結晶性チオトロピウムサリチル酸塩を4mlのアセトン/水の混合物(=80:20)に溶かした。2工程でこの原液75 μ l (40+35 μ l)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30 μ lのN,N-ジメチル-アセトアミド(=DMA)を加えた。96ウェルプレート全体を封止後、5 /分の加熱速度で50 に加熱し、この温度でさらに30分間プレートを保つ。その後、プレートを5 /時間の冷却速度で最終温度5 に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。表5はこの形について得られたX線粉末反射を要約する。

10

【 0 0 9 1 】

表5:

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
8.18	10.80	51
10.86	8.14	16
11.22	7.88	22
12.98	6.81	15
13.62	6.49	52
14.18	6.24	15
15.74	5.62	17
16.34	5.42	83
17.70	5.00	37
18.94	4.68	34
20.74	4.28	58
21.82	4.07	15
22.58	3.93	100
23.42	3.79	27
23.98	3.71	18
24.98	3.56	33
26.02	3.42	16
27.78	3.21	7
28.66	3.11	12

20

30

【 0 0 9 2 】

実施例6：結晶性チオトロピウムサリチル酸塩一水和物(形IV)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25 で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μ mのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のサリチル酸(10mlの水中)で充填した。結果の溶液から、35 未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムのサリチル酸塩の結晶性物質を得た。約600mgの結晶性チオトロピウムサリチル酸塩を4mlのアセトン/水の混合物(=80:20)に溶かした。真空チャンバー(13kPa)内で室温にて穏やかに溶媒を蒸発させた。得られた結晶性物質は

40

50

、チオトロピウムの水和形(一水和物II)とは別のチオトロピウムサリチル酸塩の水和形IVだった。融点：193±3 (DSC)；表6はこの形について得られたX線粉末反射を要約する。

10

【 0 0 9 3 】

表6:

2 θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
7.38	11.98	22
8.74	10.12	84
10.86	8.15	8
12.06	7.34	20
13.14	6.74	5
13.66	6.48	38
14.14	6.26	13
14.58	6.07	27
15.58	5.69	6
16.82	5.27	17
17.54	5.06	83
18.06	4.91	53
19.02	4.67	23
20.02	4.43	11
20.66	4.30	3
21.86	4.07	100
22.70	3.92	47
23.18	3.84	22
23.58	3.77	31
24.18	3.68	11
24.42	3.64	10
25.26	3.53	32
26.66	3.34	7
27.78	3.21	15
28.82	3.10	4
29.18	3.06	11
29.62	3.02	5

20

30

40

【 0 0 9 4 】

実施例7：結晶性チオトロピウム硫酸水素塩一水和物(形I)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25 で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭

50

酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μm のPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量の硫酸(10mlの水中)で充填した。結果の溶液を一晩冷蔵庫内で4℃にて貯蔵した。次の日チオトロピウムの水和形硫酸水素塩の結晶が形成された。これをろ過し、冷却脱塩水で洗浄し、真空下で乾燥させた。この塩の結晶構造を単結晶X線回折分析で解析した(表7参照)。

10

【0095】

表7:

実験式	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2^+ \cdot \text{HSO}_4^- \cdot \text{H}_2\text{O}$
Fw	507.58
T[K]	293(2)K
λ [Å]	0.71073
結晶系	三斜晶系
空間群	P -1
単位セルの寸法	
a[Å]	9.3750(2)
b[Å]	11.6470(2)
c[Å]	20.5450(5)
α [°]	91.6260(9)
β [°]	95.7210(9)
γ [°]	91.8520(12)
V[Å ³]	2229.85(8)
Z	4
D_m [g/cm ³]	1.509
F(000)	1060
結晶サイズ [mm ³]	0.4 x 0.4 x 0.1
θ 範囲[°]	2→27.5.
収集された反射	15298
独立反射	10156 [$R_{\text{int}} = 0.0317$]
データ/拘束/パラメーター	10156 / 0 / 624
S	1.016
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0699$, $wR2 = 0.1744$
R指標(全データ)	$R1 = 0.1278$, $wR2 = 0.2086$
吸光係数	0.0010(9)

20

30

40

【0096】

実施例8：結晶性無水チオトロピウム硫酸水素塩(形II)

1.00gの臭化チオトロピウム水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μm のPTFEフィルターでス

50

ラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量の硫酸(10mlの水中)で充填した。結果の溶液を一晚冷蔵庫内で4℃にて貯蔵した。次の日チオトロピウムの水和形硫酸水素塩の結晶が形成された。これをろ過し、冷却脱塩水で洗浄し、真空下で乾燥させた。約900mgの結晶性チオトロピウム硫酸水素塩を2mlの水に溶かした。2工程でこの原液75 μ l(40+35 μ l)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30 μ lの1-ブタノール/メタノール混合物(=50:50)を加えた。96ウェル全体を封止後、5℃/分の加熱速度で50℃に加熱し、この温度でさらに30分維持する。その後、5℃/時間の冷却速度でプレートを最終温度25℃に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。融点：188 \pm 3℃(DSC)；表8aはこの形について得られたX線粉末反射を要約する。

10

【0097】

表8a:

2 θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
5.38	16.41	21
6.18	14.28	10
7.94	11.12	14
11.46	7.71	40
12.30	7.19	27
13.62	6.49	21
15.62	5.67	79
16.50	5.37	38
17.06	5.21	17
17.66	5.02	11
18.50	4.79	66
19.06	4.65	54
19.62	4.52	44
20.30	4.37	36
20.78	4.27	39
21.62	4.11	46
22.46	3.95	100
23.06	3.85	33
24.26	3.66	17
24.94	3.57	26
25.50	3.49	19
26.10	3.41	17
27.30	3.26	31
28.34	3.15	13
29.18	3.06	20

20

30

40

【0098】

この塩の結晶構造も単結晶X線回折分析で解析した(表8b参照)。

10

【 0 0 9 9 】

表8b:

実験式	$C_{19}H_{22}NO_4S_2 \cdot HSO_4^-$	20
式量	489.56	
温度	293(2) K	
波長	0.71073 Å	
結晶系	単斜晶系	
空間群	$P 2_1/c$	
単位セルの寸法		
a [Å]	8.0390(2) Å	
b [Å]	15.989(1) Å	
c [Å]	33.190(2) Å	
β [°]	90.265(2)	30
容積[Å ³]	4266.0(2)	
Z	8	
密度(計算値)	1.524	
吸光係数	0.395	
F(000)	2048	
結晶サイズ	0.3 x 0.3 x 0.2	
収集データの θ 範囲	1.5 → 24	
収集された反射	14141	
独立反射	6383 [$R_{int} = 0.0713$]	40
データ/拘束/パラメーター	6383 / 0 / 563	
F^2 についての適合度	1.130	
最終R指標 [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.1396$, $wR2 = 0.3623$	
R指標(全データ)	$R1 = 0.1561$, $wR2 = 0.3773$	

【 0 1 0 0 】

実施例9：結晶性無水チオトロピウム硫酸水素塩(形III)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μ mのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量の硫酸(10mlの水中)で充填した。結果の溶液を一晩冷蔵庫内で4℃にて貯蔵した。次の日チオトロピウムの水和形硫酸水素塩の結

50

晶が形成された。これをろ過し、冷却脱塩水で洗浄し、真空下で乾燥させた。約900mgの結晶性チオトロピウム硫酸水素塩を2mlの水に溶かした。2工程でこの原液75 μ l (40+35 μ) を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30 μ lのアセトンを加えた。96ウェル全体を封止後、5 /分の加熱速度で50に加熱し、この温度でさらに30分維持する。その後、5 /時間の冷却速度でプレートを最終温度25 に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。融点：185 \pm 5 (DSC)；表9はこの形について得られたX線粉末反射を要約する。

10

【 0 1 0 1 】

表9:

2 θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
5.42	16.29	66
7.66	11.53	9
10.78	8.20	16
11.42	7.74	15
12.06	7.33	40
12.54	7.05	28
13.58	6.51	11
14.06	6.29	22
15.50	5.71	53
15.94	5.55	53
16.94	5.23	55
18.26	4.85	52
19.78	4.48	73
20.38	4.35	86
21.58	4.11	33
22.82	3.89	100
23.74	3.74	10
24.46	3.63	15
25.94	3.43	13
26.70	3.33	11
27.34	3.26	14
29.10	3.06	11
29.66	3.01	20

20

30

40

【 0 1 0 2 】

実施例10：結晶性チオトロピウムリン酸二水素塩一水和物

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25 で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μ mのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のリン酸(10mlの水中)で充填した。結果溶液を一晩冷蔵庫内で4 にて貯蔵した。次の日チオトロピウムの水和形リン酸二水素塩

50

の結晶が形成された。これをろ過し、冷却脱塩水で洗浄し、真空下で乾燥させた。融点： 222 ± 3 (DSC)；この塩の結晶構造を単結晶 X 線回折分析で解析した(表10a参照)。

10

【 0 1 0 3 】

表10a:

実験式	$C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \cdot H_2PO_4^- \cdot H_2O$
Fw	507.5
T[K]	293(2)
λ [Å]	0.71073
結晶系	単斜晶系
空間群	$P 2_1/c$
単位セルの寸法	
a[Å]	22.6740(17) Å
b[Å]	6.6690(9) Å
c[Å]	15.061(3) Å
β [°]	96.476(8)°
V[Å ³]	2262.9(6) Å ³
Z	4
D_m [g/cm ³]	1.490
F(000)	1064
結晶サイズ [mm ³]	0.2 x 0.1 x 0.5
θ 範囲 [°]	2 → 22.5.
収集された反射	4189
独立反射	2509 [$R_{int} = 0.1336$]
データ/拘束/パラメーター	2509 / 0 / 290
S	1.039
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0842$, $wR2 = 0.1859$
R指標(全データ)	$R1 = 0.1632$, $wR2 = 0.2344$
吸光係数	0.07(2)

20

30

40

【 0 1 0 4 】

表10bはこの形について得られた X 線粉末反射を要約する。

50

10

【 0 1 0 5 】

表10b:

2 θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
4.02	21.97	44
7.98	11.07	15
12.02	7.35	78
13.58	6.51	56
14.14	6.26	81
15.62	5.67	59
16.50	5.37	30
17.14	5.17	22
18.10	4.90	97
18.58	4.77	64
19.22	4.61	67
20.38	4.35	40
21.02	4.22	100
22.50	3.95	58
23.22	3.83	31
24.46	3.63	76
25.50	3.49	20
26.38	3.37	19
27.54	3.23	38
28.06	3.19	20
28.94	3.08	16
29.86	2.99	18

20

30

40

【 0 1 0 6 】

実施例11：結晶性ジチオトロピウムエタンニスルホン酸塩水和物

1.00gの臭化チオトロピウム水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μ mのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のエタンニスルホン酸(10mlの水中)で充填した。結果の溶液から、35℃未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムの水和形エタンニスルホン酸塩を得た

50

。この塩の結晶構造を単結晶 X 線回折分析で解析した(表11参照)。

10

【 0 1 0 7 】

表11:

実験式	$2 \bullet (\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2^+) \bullet \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_6\text{S}_2^{2-} \bullet 10 \text{ H}_2\text{O}$
Fw	1152.32
T[K]	263(2) K
$\lambda[\text{\AA}]$	0.71073 \AA
結晶系	三斜晶系
空間群	P -1
単位セルの寸法	
a[\AA]	9.2700(8)
b[\AA]	12.8920(13)
c[\AA]	22.579(2)
$\alpha[^\circ]$	103.876(3)
$\beta[^\circ]$	93.620(4)
$\gamma[^\circ]$	90.327(5)
V[\AA^3]	2613.8(4)
Z	2
D _m [g/cm ³]	1.464 Mg/m ³
F(000)	1218
結晶サイズ [mm ³]	0.4 x 0.2 x 0.2 mm ³
θ 範囲[$^\circ$]	1.5→26.5
収集された反射	3753
独立反射	3360 [$R_{\text{int}} = 0.0372$]
データ/拘束/パラメーター	3360 / 0 / 292
S	2.605
R [$I > 2 \sigma(I)$]	R1 = 0.1919, wR2 = 0.4322
R指標(全データ)	R1 = 0.2293, wR2 = 0.4495
吸光係数	0.026(6)

20

30

40

【 0 1 0 8 】

実施例12：結晶性チオトロピウムキシナホ酸塩一水和物(形I)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25 で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μm のPTFEフィルターでス

50

ラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量の1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(10mlの水
中)で充填した。結果溶液から、35 未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。
得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムの水和形キシナホ酸塩を得た。
融点：170±3 (DSC)；この塩の結晶構造を単結晶X線回折分析で解析した(表12a参照)。

10

【 0 1 0 9 】

表12a:

実験式	$C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \bullet C_{11}H_7O_3^- \bullet H_2O$
Fw	597.68
T[K]	293(2)
λ [Å]	0.71073
結晶系	単斜晶系
空間群	P 2 ₁ /c
単位セルの寸法	
a[Å]	13.5460(16)
b[Å]	16.491(3)
c[Å]	13.263(2)
β [°]	100.51(2)
V[Å ³]	2913.0(7)
Z	4
D _m [g/cm ³]	1.363
F(000)	1256
結晶サイズ [mm ³]	0.3 x 0.3 x 0.2
θ 範囲[°]	2.5 → 27.5
収集された反射	19684
独立反射	6685 [$R_{int} = 0.0682$]
データ/拘束/パラメーター	6685 / 0 / 406
S	1.007
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0586$, $wR2 = 0.1255$
R指標(全データ)	$R1 = 0.1287$, $wR2 = 0.1566$
吸光係数	0.0105(12)

20

30

40

【 0 1 1 0 】

表12bはこの形について得られたX線粉末反射を要約する。

50

10

【 0 1 1 1 】

表12b:

2 θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
6.70	13.18	25
8.62	10.25	27
10.14	8.71	9
10.74	8.23	20
11.66	7.59	7
13.38	6.61	16
14.02	6.31	34
14.90	5.94	63
16.22	5.48	8
17.06	5.19	18
18.14	4.88	17
19.22	4.61	14
20.02	4.43	8
20.78	4.27	14
21.54	4.12	100
22.10	4.02	9
22.90	3.88	28
23.70	3.79	7
24.82	3.58	15
26.30	3.38	13
27.10	3.29	11
27.90	3.24	10
28.34	3.19	9
28.94	3.13	5
29.42	3.08	3

20

30

40

【 0 1 1 2 】

実施例13：結晶性無水チオトロピウムキシナホ酸塩(形II)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25 で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μ mのPTFEフィルターでス

50

ラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量の1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(10mlの水
中)で充填した。結果溶液から、35 未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。
得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムのキシナホ酸塩の粉末状物質を
得た。このチオトロピウムキシナホ酸塩の約500mgを4mlのアセトン/水混合物(=80:20)に
溶かした。2工程でこの原液75 μ l(40+35 μ l)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移
す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内
に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30 μ lのジイソプロピルエーテル/
メタノール混合物(=50:50)を加えた。96ウェルプレート全体を封止後、5 /分の加熱速度
で50 に加熱し、この温度でさらに30分間プレートを保つ。その後プレートを5 /時間の
冷却速度で最終温度25 に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開
封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。DSCによる融点
: 180 ± 3 ; この塩の結晶構造を単結晶X線回折分析で解析した(表13a参照)。

【 0 1 1 3 】

表13a:

実験式	$C_{19}H_{22}NO_7S_2^+ \bullet C_{11}H_7O_3^-$
式量	579.66
温度	293(2)
波長	0.71073
結晶系	単斜晶系
空間群	$P 2_1/c$
単位セルの寸法	
a [\AA]	15.9650(4)
b [\AA]	13.2330(3)
c [\AA]	14.1810(5)
β [$^\circ$]	111.781(2)
容積 [\AA^3]	2782.06(14)
Z	4
密度(計算値)	1.384
F(000)	1216
結晶サイズ	0.45 x 0.3 x 0.2
収集データの θ 範囲	3 \rightarrow 26
収集された反射	14803
独立反射	5437 [$R_{\text{int}} = 0.0318$]
データ/拘束/パラメーター	5437 / 0 / 411
F^2 についての適合度	1.043
最終R指標 [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0631, wR2 = 0.1766$
R指標(全データ)	$R1 = 0.0821, wR2 = 0.1935$

【 0 1 1 4 】

表13bは、この形について得られたX線反射を要約する。

10

20

30

40

50

10

【 0 1 1 5 】

表13b:

2 θ [°]	d [Å]	I/I ₀ [%]
6.06	14.57	62
9.86	8.96	20
12.58	7.03	14
13.50	6.55	100
14.78	5.99	56
15.90	5.57	30
17.22	5.14	25
18.06	4.91	69
19.30	4.59	36
20.54	4.32	12
21.46	4.14	32
22.66	3.92	64
23.30	3.81	16
23.98	3.79	5
25.50	3.49	37
26.46	3.36	13
27.18	3.28	27
28.26	3.15	11
28.90	3.12	7
29.70	3.00	10

20

30

【 0 1 1 6 】

実施例14: 結晶性チオトロピウムキシナホ酸塩一水和物(形III)

6.00gの臭化チオトロピウム一水和物を350mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に150mlの炭酸水素装填IERスラリーを加えて5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μ mのPTFEフィルターでスラリーをろ過し、150mlの水で洗浄した。1.1当量の1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(70mlのイソプロパノール中)をろ液に加えた。結果溶液から、穏やかな条件下(40~50℃)で水とイソプロパノールを蒸発させた。得られた油に、まず50mlのイソプロパノールを添加してから40mlのエタノールを加え、70℃まで加熱した。清澄なわずかに茶色がかった溶液が得られ、これを木炭でろ過した。得られた清澄溶液を室温で攪拌した。室温で72時間攪拌後、懸濁液が得られた。結晶をろ別し、少量の冷イソプロパノールで洗浄してから一晩室温で乾燥させた。

40

50

DSCによる融点：110 ± 3 (脱水下)；この塩の結晶構造を単結晶 X 線回折分析で解析した(表14a参照)。

10

【 0 1 1 7 】

表14a:

実験式	$C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \cdot C_{11}H_7O_3^- \cdot H_2O$
式量	597.68
温度	293(2)
波長	0.71073
結晶系	単斜晶系
空間群	$P 2_1/c$
単位セルの寸法	
a [Å]	13.2470(6)
b [Å]	11.3590(6)
c [Å]	20.9500(7)
β [°]	118.229(4)
容積 [Å ³]	2777.5(2)
Z	4
密度(計算値)	1.429
F(000)	1256
結晶サイズ	0.45 x 0.3 x 0.25
収集データの θ 範囲	2 → 25.
収集された反射	3999
独立反射	3092 [$R_{int} = 0.0568$]
データ/拘束/パラメーター	3092 / 0 / 375
F^2 についての適合度	1.889
最終R指標 [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.1001, wR2 = 0.2694$
R指標(全データ)	$R1 = 0.1208, wR2 = 0.2837$

20

30

40

【 0 1 1 8 】

表14bは、この形について得られた X 線粉末反射を要約する。

50

【 0 1 1 9 】
表14b:

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
8.93	9.90	73
9.13	9.68	10
9.55	9.26	5
10.32	8.57	8
10.84	8.16	45
11.84	7.47	11
12.32	7.18	26
13.23	6.69	16
13.56	6.53	4
14.79	5.99	49
15.16	5.84	13
15.59	5.68	19
16.31	5.43	37
17.04	5.20	86
17.94	4.94	3
18.28	4.85	14
18.64	4.76	27
19.15	4.63	16
19.55	4.54	85
20.09	4.42	100
20.70	4.29	45
21.49	4.13	13
21.81	4.07	37
22.84	3.89	17
23.08	3.85	12
23.84	3.73	10
24.42	3.65	3
24.78	3.59	51
25.07	3.55	12
25.32	3.52	13
26.62	3.35	23
27.28	3.27	30
27.72	3.22	5
28.02	3.18	10
28.75	3.10	20
29.61	3.02	10
29.93	2.98	4

【 0 1 2 0 】

実施例15：結晶性チオトロピウムフマル酸塩エタノール付加物(形I)

1.00gの臭化チオトロピウム－水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μm のPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のフマル酸(10mlの水中)で充填した。結果の溶液から、35℃未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムのフマル酸塩の非晶質油を得た。その後、この物

10

20

30

40

50

質を以下のようにエタノールから再結晶させた。約100mgの塩を無水エタノールに懸濁させた。この混合物を50 に加熱し、完全な溶解が観察されるまでこの温度で約1時間維持した。溶液をろ過せずにゆっくり室温に冷ました。数日後、チオトロピウムの無水フマル酸塩のエタノール含有溶媒和形の結晶が形成され、これをろ過で単離した。この塩の結晶構造を単結晶X線回折分析で解析した(表15参照)。

【 0 1 2 1 】

表15:

実験式	$C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \cdot C_4H_3O_4^- \cdot C_2H_6O$	10
Fw	553.63	
T [K]	293 (2)	
λ [Å]	0.71073	
結晶系	斜方晶系	
空間群	P bca	20
単位セルの寸法		
a [Å]	15.3830 (7)	
b [Å]	16.8490 (7)	
c [Å]	20.0900 (12)	
V [Å ³]	5207.1 (4)	
Z	8	
D _m [g/cm ³]	1.412	
F(000)	2336	
結晶サイズ [mm ³]	0.2 x 0.2 x 0.08	30
θ 範囲[°]	3 → 22.5.	
収集された反射	6183	
独立反射	3285 [$R_{int} = 0.0458$]	
データ/拘束/パラメーター	3285 / 0 / 336	
S	1.040	
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0923$, $wR2 = 0.2229$	
R指標(全データ)	$R1 = 0.1243$, $wR2 = 0.2489$	
吸光係数	0.0020 (9)	

【 0 1 2 2 】

実施例16：結晶性無水チオトロピウムフマル酸塩(形II)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25 で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μmのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のフマル酸(10mlの水中)で充填した。結果の溶液から、35 未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。得られた固体をさらに真空中で乾燥させてチオトロピウムのフマル酸塩の非晶質油を得た。その後、この物質を以下のようにエタノールから再結晶させた。約100mgの塩を無水エタノールに懸濁させた。この混合物を50 に加熱し、完全な溶解が観察されるまでこの温度で約1時間維持した。溶液をろ過せずにゆっくり室温に冷ました。数日後、チオトロピウムのフマル酸塩の大きい結晶が形成され、これをろ過で単離した。融点：180 ± 3 (DSC)；この塩の結晶構造を単結晶X線回折分析で解析した(表16a参照)。

【 0 1 2 3 】

表16a:

実験式	$C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \bullet C_4H_3O_4^-$
Fw	507.56
T [K]	293 (2) K
λ [Å]	0.71073 Å
結晶系	三斜晶系
空間群	P-1
単位セルの寸法	
a [Å]	7.4980 (3)
b [Å]	9.4900 (4)
c [Å]	17.0110 (7)
α [°]	102.125 (2)
β [°]	96.182 (2)
γ [°]	99.289 (2)
V [Å ³]	1155.27 (8)
Z	2
D _m [g/cm ³]	1.459
F(000)	532
結晶サイズ [mm ³]	0.45 x 0.4 x 0.2
θ 範囲 [°]	2.3 → 27.7
収集された反射	6544
独立反射	4796 [$R_{int} = 0.0354$]
データ/拘束/パラメーター	4796 / 0 / 410
S	1.023
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0493$, $wR2 = 0.1201$
R指標 (全データ)	$R1 = 0.0646$, $wR2 = 0.1322$

【 0 1 2 4 】

表16bは、この形について得られたX線粉末反射を要約する。

【 0 1 2 5 】

表16b:

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
6.30	14.01	4
10.06	8.78	47
10.86	8.14	11
12.50	7.07	64
14.14	6.26	88
15.14	5.84	45
16.26	5.44	42
18.02	4.92	77
18.86	4.70	100
19.58	4.53	58
21.06	4.21	63
21.78	4.08	77
22.42	3.96	61
24.38	3.65	48
25.02	3.55	53
25.70	3.46	42
26.74	3.33	13
28.34	3.15	36
28.86	3.09	23
29.78	3.00	16

10

20

【0126】

実施例17：結晶性無水チオトロピウムフマル酸塩(形III)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10μmのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のフマル酸(10mlの水中)で充填した。結果の溶液から、35℃未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムのフマル酸塩の非晶質油を得た。約600mgの非晶質チオトロピウムフマル酸塩を4mlのアセトン/水の混合物(=80:20)に溶かした。2工程でこの原液75μl(40+35μl)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30μlの1-メチル-2-ピロリジノン(=NMP、エクストロドライ)を加えた。96ウェルプレート全体を封止後、5℃/分の加熱速度で50℃に加熱し、この温度でさらに30分間プレートを保つ。その後、プレートを5℃/時間の冷却速度で最終温度25℃に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。表17は、この形について得られたX線粉末反射を要約する。

30

40

【0127】

50

表17:

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
9.02	9.79	21
10.02	8.82	35
10.82	8.17	9
12.42	7.12	51
13.46	6.57	11
14.06	6.29	65
15.14	5.84	46
16.22	5.46	48
16.82	5.26	37
17.94	4.94	69
18.82	4.71	68
19.54	4.54	100
21.02	4.22	49
21.66	4.10	68
22.38	3.97	46
23.74	3.74	32
24.26	3.66	46
24.82	3.58	50
25.66	3.47	44
26.22	3.39	29
28.26	3.15	25
28.94	3.08	24
29.70	3.00	17
30.34	2.94	22

10

20

【 0 1 2 8 】

30

実施例18：結晶性無水チオトロピウムフマル酸塩(形IV)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μ mのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のフマル酸(10mlの水中)で充填した。結果溶液から、35℃未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムのフマル酸塩の非晶質油を得た。約600mgの非晶質チオトロピウムフマル酸塩を4mlのアセトン/水の混合物(=80:20)に溶かした。2工程でこの原液75 μ l(40+35 μ l)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30 μ lのアセトニトリル/水の混合物(=50:50)を加えた。96ウェルプレート全体を封止後、5℃/分の加熱速度で50℃に加熱し、この温度でさらに30分間プレートを保つ。その後、プレートを5℃/時間の冷却速度で最終温度5℃に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。融点：225 \pm 3℃(DSC)；表18aは、この形について得られたX線粉末反射を要約する。

40

【 0 1 2 9 】

50

表18a:

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
8.18	10.80	10
10.22	8.65	18
11.10	7.96	84
12.70	6.96	12
13.38	6.61	53
15.22	5.81	34
16.54	5.35	64
17.58	5.04	35
18.46	4.80	100
19.10	4.64	76
20.54	4.32	35
21.42	4.14	50
21.94	4.05	58
22.42	3.96	77
23.86	3.73	6
24.58	3.63	4
25.42	3.50	15
26.14	3.40	18
26.82	3.32	20
27.30	3.26	15
27.70	3.22	46
28.14	3.17	20
28.86	3.09	15
29.62	3.01	20

10

20

【 0 1 3 0 】

30

形IVのチオトロピウムフマル酸塩の単結晶X線構造解析は、この形が実際に、追加モルのフマル酸を含有するチオトロピウムフマル酸塩の2:1塩(チオトロピウム:対イオン)の共晶であることを示した。

この塩の結晶構造を単結晶X線回折分析で解析した(表18b参照)。

40

【 0 1 3 1 】

50

表18b:

実験式	$2 \text{ C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2^+ \bullet \text{ C}_4\text{H}_2\text{O}_4^{2-} \bullet \text{ C}_2\text{H}_4\text{O}_4$
Fw	1015.12
T [K]	293 (2)
λ [Å]	0.71073
結晶系	単斜晶系
空間群	P 2 ₁ /c
単位セルの寸法	
a [Å]	9.6910 (2)
b [Å]	14.5710 (4)
c [Å]	18.1580 (4)
β [°]	116.781 (2)
V [Å ³]	2289.01 (9)
Z	2
D _m [g/cm ³]	1.473
F(000)	1064
結晶サイズ [mm ³]	0.4 x 0.4 x 0.2
θ 範囲[°]	3 → 26
収集された反射	11429
独立反射	4424 [R _{int} = 0.0352]
データ/拘束/パラメーター	4424 / 0 / 424
S	1.030
R [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0459, wR2 = 0.1070
R指標 (全データ)	R1 = 0.0630, wR2 = 0.1178

【 0 1 3 2 】

実施例19：結晶性無水チオトロピウム酒石酸塩(形I)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μm のPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のD-酒石酸(10mlの水中)で充填した。結果の溶液から、35℃未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムの酒石酸塩の非晶質油を得た。約500mgの非晶質チオトロピウム酒石酸塩を4mlの水に溶かした。2工程でこの原液75 μl (40+35 μl)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30 μl のアセトニトリル/水の混合物(=50:50)を加えた。96ウェルプレート全体を封止後、5℃/分の加熱速度で50℃に加熱し、この温度でさらに30分間プレートを保つ。その後、プレートを5℃/時間の冷却速度で最終温度5℃に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。融点：180 \pm 3℃ (DSC)；表19は、この形について得られたX線粉末反射を要約する。

【 0 1 3 3 】

表19:

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
4.38	20.16	100
8.74	10.11	24
10.78	8.20	27
12.18	7.25	15
12.82	6.90	38
13.90	6.36	6
14.46	6.12	16
16.22	5.46	58
17.42	5.08	66
17.98	4.93	38
18.86	4.70	14
20.10	4.41	99
21.58	4.11	20
22.14	4.02	11
23.66	3.76	7
24.38	3.65	11
25.90	3.44	4
26.46	3.36	9

10

20

【0134】

実施例20：結晶性無水チオトロピウム酒石酸塩(形II)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10μmのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のD-酒石酸(10mlの水中)で充填した。結果の溶液から、35℃未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムの酒石酸塩の非晶質油を得た。約500mgの非晶質チオトロピウム酒石酸塩を4mlの水に溶かした。2工程でこの原液75μl(40+35μl)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30μlのエタノールを加えた。96ウェルプレート全体を封止後、5℃/分の加熱速度で50℃に加熱し、この温度でさらに30分間プレートを保つ。その後、プレートを5℃/時間の冷却速度で最終温度25℃に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。融点：190±3(DSC)；表20は、この形について得られたX線粉末反射を要約する。

30

40

【0135】

50

表20:

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
5.62	15.71	61
9.42	9.38	93
11.22	7.88	28
12.82	6.90	23
14.82	5.97	47
15.78	5.61	17
16.02	5.53	21
16.82	5.26	76
18.14	4.88	100
19.02	4.66	21
20.26	4.38	45
21.58	4.11	70
22.26	3.99	45
22.82	3.89	36
24.18	3.68	39
24.78	3.59	14
25.54	3.48	18
26.78	3.33	18
27.22	3.28	8
28.58	3.12	14
29.30	3.04	22
29.94	2.98	14

10

20

【0136】

実施例21：結晶性無水チオトロピウム酒石酸塩(形III)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10μmのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のD-酒石酸(10mlの水中)で充填した。結果の溶液から、35℃未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムの酒石酸塩の非晶質油を得た。約500mgの非晶質チオトロピウム酒石酸塩を4mlの水に溶かした。2工程でこの原液75μl(40+35μl)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30μlの1-メチル-2-ピロリジノン(=NMP)を加えた。96ウェルプレート全体を封止後、5℃/分の加熱速度で50℃に加熱し、この温度でさらに30分間プレートを保つ。その後、プレートを5℃/時間の冷却速度で最終温度5℃に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。表21は、この形について得られたX線粉末反射を要約する。

30

40

【0137】

50

表21:

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
8.54	10.34	35
12.42	7.12	24
13.14	6.73	35
13.90	6.36	49
14.46	6.12	47
15.82	5.60	37
16.22	5.46	25
17.06	5.19	62
17.58	5.04	100
18.30	4.84	30
19.06	4.65	31
20.22	4.39	16
21.90	4.05	54
22.66	3.92	11
23.70	3.76	14
24.86	3.58	28
25.66	3.49	14
27.42	3.25	26
27.98	3.19	14
28.82	3.09	7
29.46	3.03	11

10

20

【0138】

実施例22：結晶性無水チオトロピウムコハク酸塩

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10μmのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のコハク酸(10mlの水中)で充填した。結果溶液から、35℃未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムのコハク酸塩の非晶質油を得た。約600mgの非晶質チオトロピウムコハク酸塩を4mlのアセトン/水の混合物(=80:20)に溶かした。2工程でこの原液75μl(40+35μl)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30μlの1-ブタノールを加えた。96ウェルプレート全体を封止後、5℃/分の加熱速度で50℃に加熱し、この温度でさらに30分間プレートを保つ。その後、プレートを5℃/時間の冷却速度で最終温度5℃に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。融点：193±3℃(DSC)；表22は、この形について得られたX線粉末反射を要約する。

30

40

【0139】

50

表22:

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
8.22	10.74	14
10.42	8.48	13
11.18	7.90	53
13.34	6.63	19
14.98	5.91	24
16.50	5.37	23
17.38	5.10	34
18.74	4.73	100
20.50	4.33	17
21.74	4.08	92
22.58	3.93	63
24.02	3.71	6
25.18	3.53	7
25.70	3.47	8
26.74	3.33	13
28.14	3.17	85
29.90	2.98	25

10

20

【0140】

実施例23：結晶性無水チオトロピウムマロン酸塩

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μm のPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のマロン酸(10mlの水中)で充填した。この塩溶液を約15～20mlに濃縮し、100mlのジャー内-20℃で凍結させ、最終圧0.05mbar未満で凍結乾燥器内に置いた(一晩)。白色のけば状ケーキが生じ、容易にほぐすことができた。約600mgのこの非晶質チオトロピウムマロン酸塩を5mlのアセトン/水の混合物(=80:20)に溶かした。2工程でこの原液75 μl (40+35 μl)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30 μl のエチレングリコールを加えた。96ウェルプレート全体を封止後、5℃/分の加熱速度で50℃に加熱し、この温度でさらに30分間プレートを保つ。その後、プレートを5℃/時間の冷却速度で30℃に冷ましてから1℃/分の冷却速度で最終温度5℃に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。表23は、この形について得られたX線粉末反射を要約する。

30

40

【0141】

50

表23:

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
7.30	12.10	15
7.82	11.29	5
8.58	10.29	24
11.34	7.79	9
12.22	7.23	11
13.26	6.67	97
13.82	6.40	13
15.02	5.89	10
17.22	5.14	74
18.02	4.92	79
19.42	4.57	98
20.22	4.39	97
21.50	4.13	20
23.26	3.82	13
23.78	3.74	7
24.74	3.59	8
25.42	3.50	29
25.94	3.43	8
26.82	3.32	54
27.34	3.26	7
27.94	3.19	14
28.38	3.14	11
29.42	3.03	11

【 0 1 4 2 】

実施例24：結晶性チオトロピウムリンゴ酸塩N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)溶媒和物(形I)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10μmのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のL-リンゴ酸(10mlの水中)で充填した。この塩溶液を約15~20mlに濃縮し、100mlのジャー内-20℃で凍結させ、最終圧0.05mbar未満で凍結乾燥器内に置いた(一晩)。白色のけば状ケーキが生じ、容易にほぐすことができた。約500mgのこの非晶質チオトロピウムリンゴ酸塩を5mlのアセトン/水の混合物(=80:20)に溶かした。2工程でこの原液75μl(40+35μl)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30μlのN,N-ジメチル-アセトアミドを加えた。96ウェルプレート全体を封止後、5℃/分の加熱速度で50℃に加熱し、この温度でさらに30分間プレートを保つ。その後、プレートを5℃/時間の冷却速度で30℃に冷ましてから1℃/分の冷却速度で最終温度5℃に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。融点：170±5℃(DSC；分解下)；この塩の結晶構造を単結晶X線回折分析で解析した(表24参照)。

【 0 1 4 3 】

表24:

実験式	$C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \cdot C_4H_5O_5^- \cdot C_4H_9NO$
Fw	612.70
T[K]	293 (2)
λ [Å]	0.71073
結晶系	単斜晶系
空間群	$P2_1$
単位セルの寸法	
a [Å]	7.4670 (5)
b [Å]	14.4950 (9)
c [Å]	14.0490 (14)
β	100.095 (2)
V [Å ³]	1497.0 (2)
Z	2
D _m [g/cm ³]	1.359
F(000)	648
結晶サイズ [mm ³]	0.3 x 0.25 x 0.2
θ 範囲[°]	2.77 → 27.48
収集された反射	4633
独立反射	3810 [$R_{int} = 0.0659$]
データ/拘束/パラメーター	3810 / 1 / 382
S	1.078
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0678$, $wR2 = 0.1441$
R指標(全データ)	$R1 = 0.1085$, $wR2 = 0.1657$
絶対構造パラメーター (Flackパラメーター)	0.14 (17)

【 0 1 4 4 】

実施例25：結晶性チオトロピウムリンゴ酸塩1-メチル-2-ピロリジノン(NMP)溶媒和物(形I)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10 μmのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のL-リンゴ酸(10mlの水中)で充填した。この塩溶液を約15~20mlに濃縮し、100mlのジャー内-20℃で凍結させ、最終圧0.05mbar未満で凍結乾燥器内に置いた(一晚)。白色のけば状ケーキが生じ、容易にほぐすことができた。約500mgのこの非晶質チオトロピウムリンゴ酸塩を5mlのアセトン/水の混合物(=80:20)に溶かした。2工程でこの原液75 μl(40+35 μl)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30 μlのNMP/メタノール(=60:40)を加えた。96ウェルプレート全体を封止後、5℃/分の加熱速度で50℃に加熱し、この温度でさらに30分間プレートを保つ。その後、プレートを5℃/時間の冷却速度で30℃に冷ましてから1℃/分の冷却速度で最終温度5℃に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。融点：170±5℃(DSC; 分解下); 表25は、この形について得られたX線粉末反射を要約する。

【 0 1 4 5 】

表25:

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
6.46	13.67	26
8.86	9.97	53
12.18	7.26	25
13.66	6.47	100
14.14	6.26	38
14.94	5.92	84
15.70	5.69	22
16.14	5.49	36
16.86	5.25	54
17.30	5.12	68
17.62	5.09	53
19.30	4.59	40
20.06	4.49	35
21.46	4.14	23
22.42	3.96	43
22.90	3.88	27
23.74	3.74	25
24.50	3.63	42
25.34	3.51	64
25.78	3.45	41
26.74	3.33	15
27.62	3.23	16
28.82	3.09	15
29.42	3.03	8

10

20

【 0 1 4 6 】

30

実施例26：結晶性チオトロピウムシュウ酸塩二水和物

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物(WO 02/30928による)を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10μmのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のシュウ酸(10mlの水中)で充填した。この塩溶液を約15～20mlに濃縮し、100mlのジャー内-20℃で凍結させ、最終圧0.05mbar未満で凍結乾燥器内に置いた(一晚)。白色のけば状ケーキが生じ、容易にほぐすことができた。約800mgのこの非晶質チオトロピウムシュウ酸塩を5mlのアセトン/水の混合物(=80:20)に溶かした。2工程でこの原液75μl(40+35μl)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30μlの1,2-ジメトキシエタン/メタノール(60:40)の混合物を加えた。96ウェルプレート全体を封止後、5℃/分の加熱速度で50℃に加熱し、この温度でさらに30分間プレートを保つ。その後、プレートを10℃/時間の冷却速度で最終温度5℃に冷ます。この温度でプレートを24時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。この塩の結晶構造を単結晶X線回折分析で解析した(表26参照)。

40

【 0 1 4 7 】

50

表26:

実験式	$C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \cdot C_2O_4H^- \cdot 2 H_2O$
Fw	517.56
T [K]	293 (2)
λ [Å]	0.71073
結晶系	単斜晶系
空間群	$P 2_1/c$
単位セルの寸法	
a [Å]	11.4540 (4)
b [Å]	10.0620 (4)
c [Å]	20.2480 (9)
β [°]	95.969 (2)
V [Å ³]	2320.93 (16)
Z	4
D _m [g/cm ³]	1.481
F(000)	1088
結晶サイズ [mm ³]	0.3 x 0.3 x 0.1
θ 範囲 [°]	2 → 28.5°
収集された反射	5184
独立反射	5184 [$R_{int} = 0.0000^*$]
データ/拘束/パラメーター	5184 / 0 / 331
S	1.153
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.1009$, $wR2 = 0.2111$
R指標(全データ)	$R1 = 0.1325$, $wR2 = 0.2315$

【 0 1 4 8 】

実施例27：結晶性無水チオトロピウムp-トルエンスルホン酸塩(形II)

1.00gの臭化チオトロピウム一水和物を50mlの脱塩水に25℃で溶かした。この溶液に10mlの炭酸水素装填IERスラリーを添加し、5分攪拌後、もう一度同じ炭酸水素装填IERスラリーを5ml加えた。混合物をさらに5分攪拌した。上述した通りの硝酸銀テストが交換の完了を示した。さらに5分攪拌後、孔サイズ10μmのPTFEフィルターでスラリーをろ過した。収集バイアルは予め1.1当量のp-トルエンスルホン酸(10mlの水中)で充填した。結果の溶液から、35℃未満に維持した水浴上で真空にて水を蒸発させた。得られた固体をさらに真空下で乾燥させてチオトロピウムのトシラートの非晶質油を得た。非晶質油をアセトニトリル/水(70:30)に溶かし、一晩凍結乾燥させた。非晶質の固体物質が得られた。この非晶質チオトロピウムトシラートを10mlのアセトニトリル/水の混合物(=70:30)に溶かす。2工程でこの原液75μl(40+35μl)を96ウェルプレートの小バイアルの1つに移す。原液を含有するプレートを各計量工程について24時間室温で真空チャンバー(1kPa)内に置いた。原液の溶媒を蒸発させた後、このバイアルに30μlのクロロホルムを加えた。96ウェルプレート全体を封止後、5℃/分の加熱速度で50℃に加熱し、この温度でさらに30分間プレートを保つ。その後、プレートを30℃/時間の冷却速度で3℃に冷ます。この温度でプレートを1時間保持する。プレートを開封後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を蒸発させて固体を得る。融点：140±5℃(DSC)；表27は、この形について得られたX線粉末反射を要約する。

【 0 1 4 9 】

表27:

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
4.74	18.64	14
9.62	9.19	15
11.02	8.03	19
11.74	7.54	37
13.50	6.56	36
14.26	6.21	8
15.22	5.82	11
16.10	5.50	12
16.58	5.35	6
17.46	5.08	100
18.10	4.90	20
18.78	4.72	26
19.82	4.48	47
20.50	4.33	7
21.42	4.15	26
22.10	4.02	11
22.54	3.94	18
23.18	3.84	71
24.02	3.70	12
25.94	3.43	6
26.54	3.36	9
27.30	3.27	26
28.14	3.17	10
28.98	3.08	8
29.18	3.06	6
29.90	2.99	11

10

20

30

【 0 1 5 0 】

実施例28：結晶性チオトロピウムメタンスルホン酸塩一水和物(形II)

約60mgの結晶性チオトロピウムメタンスルホン酸塩(WO 05/042528で開示されている無水形I)を2mlのジイソブチルケトンに懸濁させた。このスラリーを30分60 で攪拌した。その後、真空チャンバー(13kPa)内で室温にて溶媒を穏やかに蒸発させた。得られた結晶性物質はチオトロピウムメタンスルホン酸塩、形II、すなわちチオトロピウムメタンスルホン酸塩の水和物(一水和物)だった。融点：235±3 (DSC)；表28は、この形について得られたX線粉末反射を要約する。

40

【 0 1 5 1 】

50

表28:

2θ [°]	d [Å]	I/I_0 [%]
10.22	8.65	3
10.94	8.09	3
12.34	7.17	21
13.18	6.72	15
14.02	6.32	31
15.00	5.91	16
15.70	5.64	11
15.90	5.57	6
16.34	5.42	13
17.10	5.18	25
17.90	4.95	26
18.44	4.81	22
19.86	4.47	100
21.74	4.09	47
22.50	3.95	12
22.82	3.90	12
23.50	3.79	39
25.14	3.54	35
26.66	3.34	27
27.90	3.20	21
28.22	3.16	30
29.46	3.03	17
30.06	2.97	9
31.66	2.83	23
32.18	2.78	24

10

20

30

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 11/00 (2006.01) A 6 1 P 11/00
- (74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
- (72)発明者 ポップ ミハエラ
オランダ エヌエル - 1 0 6 0 エヌイックス アムステルダム レ タウルマレット 1 4
- (72)発明者 ムルデル ウディエル ステファニー
オランダ エヌエル - 3 6 0 7 イックスデー マールセン ファザンテンカンブ 4 1 3
- (72)発明者 シーゲル ペーター
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ クリンゲネッカー 7
- (72)発明者 ピーペル ミハエル ペー
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ バイント 1 2

審査官 田村 聖子

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 5 / 0 4 2 5 2 6 (W O , A 1)
国際公開第2 0 0 5 / 0 4 2 5 2 8 (W O , A 1)
特表2 0 0 7 - 5 0 9 8 9 3 (J P , A)
特表2 0 0 7 - 5 0 9 8 9 5 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D , A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)