

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-517039**(P2005-517039A)**

(43) 公表日 平成17年6月9日(2005.6.9)

(51) Int.C1.⁷

F 1

テーマコード(参考)

A61K 45/06

A 61 K 45/06

4 C 076

A61K 9/08

A 61 K 9/08

4 C 084

A61K 9/10

A 61 K 9/10

4 C 086

A61K 9/14

A 61 K 9/14

A61K 9/72

A 61 K 9/72

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-567444 (P2003-567444)	(71) 出願人	503137975 ベーリンガー インゲルハイム フアルマ ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク テル ハフツング ウント コンパニー コマンディトゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国 55216 インゲル ハイム ビンガー シュトラーセ 173
(86) (22) 出願日	平成15年2月12日 (2003.2.12)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 穎男
(85) 翻訳文提出日	平成16年8月16日 (2004.8.16)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 國際出願番号	PCT/EP2003/001357	(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
(87) 國際公開番号	W02003/068264	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 國際公開日	平成15年8月21日 (2003.8.21)		
(31) 優先権主張番号	102 06 505.5		
(32) 優先日	平成14年2月16日 (2002.2.16)		
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗コリン作動薬およびEGFRキナーゼ阻害剤を主成分とする新規医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、抗コリン作動性薬物およびEGFRキナーゼ阻害剤を主成分とする、新規な医薬組成物、その製法および呼吸器疾患の治療におけるその利用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一種またはそれ以上のEGFRキナーゼ阻害剤(2)との組み合わせで、一種またはそれ以上の抗コリン作動薬(1)を、場合によりそのエナンチオマーとして、そのエナンチオマーの混合物として、あるいはそのラセミ体として、場合により溶媒和物または水和物として含有し、および場合により医薬的に許容される賦形剤と共に含有することを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 2】

前記有効成分(1)および(2)が、単一の処方物中に一緒に、または2種の別々の処方物中に含まれる、請求項1記載の医薬組成物。

10

【請求項 3】

前記有効成分(1)が、チオトロピウム塩、オキシトロピウム塩またはイプラトロピウム塩からなる群から選択されるものであり、好ましくはチオトロピウム塩である、請求項1および2の何れかに記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記有効成分(1)が、塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩またはメチル硫酸塩として、好ましくは臭化物として存在する、請求項1~3の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記有効成分(2)が、以下に列挙する化合物（医薬的に許容されるその酸付加塩類として存在していてもよい）から選択される、請求項1~4の何れか1項に記載の医薬組成物：

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-(2-{4-[(S)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-6-{(ビニルカルボニル)アミノ}-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)エトキシ]-6-{(ビニルカルボニル)アミノ}-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)ブチルオキシ]-6-{(ビニルカルボニル)アミノ}-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)ブチルオキシ]-6-{(ビニルカルボニル)アミノ}-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジエチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[(4-{N-[2-(エトキシカルボニル)-エチル]-N-[(エトキシカルボニル)メチル]アミノ}-1-オキソ-2-ブテン-1-イル)アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(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-

50

モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(4-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(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-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、

4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-6-[(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-キナゾリン、

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、

セツキシマブ、トラスツズマブ、ABX-EGFおよびMab ICR-62。

【請求項 6】

前記有効成分(2)が、以下に列挙する化合物(医薬的に許容されるその酸付加塩類として存在していてもよい)から選択される、請求項1~5の何れか1項に記載の医薬組成物:

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-(2-{4-[(S)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)-カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-(2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ)-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリ

10

20

30

40

50

ン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリ
ン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリ
ン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-
ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-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-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、 10

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[(4-{N-[2-(エトキシカルボニル)-エチ
ル]-N-[(エトキシカルボニル)メチル]アミノ}-1-オキソ-2-ブテン-1-イル)アミノ]-7-シ
クロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-
1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-
1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキ
シ]-7-メトキシ-キナゾリン。 20

【請求項 7】

前記有効成分(2)が、以下に列挙する化合物（医薬的に許容されるその酸付加塩類と
して存在していてもよい）から選択される、請求項1～6の何れか1項に記載の医薬組成物：

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリ
ン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリ
ン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-(2-{4-[{(S)-(2-オキソ-テトラヒドロフ
ラン-5-イル)-カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-6-[(ビニルカルボニル)アミ
ノ]-キナゾリン、 30

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリ
ン-4-イル)-エトキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[(4-{N-[2-(エトキシカルボニル)-エチ
ル]-N-[(エトキシカルボニル)メチル]アミノ}-1-オキソ-2-ブテン-1-イル)アミノ]-7-シ
クロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-
1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリンおよび

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキ
シ]-7-メトキシ-キナゾリン。

【請求項 8】

前記有効成分(1)対前記有効成分(2)の質量基準の比が、1:800～20:1なる範囲、好まし
くは1:600～10:1なる範囲内にある、請求項1～7の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

单一投与が、前記有効成分(1)および(2)の組み合わせの1000～100000 μg、好ましくは1
500～50000 μgなる範囲内の用量に相当する、請求項1～8の何れか1項に記載の医薬組成物
。

【請求項 10】

前記組成物が、吸入に適した処方物形態にある、請求項1～9の何れか1項に記載の医薬
組成物。

【請求項 11】

前記組成物が、吸入性粉剤、噴射剤含有計量エアゾール、および噴射剤を含まない吸入性溶液または懸濁剤から選択される処方物である、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記組成物が吸入性粉剤であり、該粉剤が、単糖類、二糖類、オリゴ糖および多糖類、ポリアルコール類、塩類またはこれらの混合物から選択される賦形剤との混合物として、前記有効成分(1)および(2)を含む、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記賦形剤が250μmまで、好ましくは10~150μmなる範囲の最大平均粒径を持つ請求項12記載の吸入性粉剤。

【請求項14】

前記組成物が吸入性粉剤であり、該粉剤がその成分として、前記有効成分(1)および(2)のみを含む、請求項11記載の医薬組成物。10

【請求項15】

請求項12、13または14に記載の吸入性粉剤を含むことを特徴とする、カプセル剤。

【請求項16】

前記組成物が噴射剤含有吸入性エアゾールであり、該エアゾールが溶解または分散状態で、前記有効成分(1)および(2)を含む、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項17】

噴射剤ガスとして、炭化水素、例えばn-プロパン、n-ブタンまたはイソブタン、またはハロ炭化水素、例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパンまたはシクロブタンの塩素化および/またはフッ素化誘導体を含む、請求項16記載の噴射剤含有吸入性エアゾール。20

【請求項18】

前記噴射剤ガスが、TG11、TG12、TG134a、TG227、またはこれらの混合物、好ましくはTG134a、TG227、またはこれらの混合物である、請求項17記載の噴射剤含有吸入性エアゾール。

【請求項19】

場合により、補助溶剤、安定化剤、界面活性剤、酸化防止剤、潤滑剤、およびpH調節手段から選択される、1種またはそれ以上の他の成分をも含む、請求項16、17または18記載の噴射剤含有吸入性エアゾール。30

【請求項20】

5質量%までの前記有効成分(1)および/または(2)を含むことができる、請求項16~19の何れか1項に記載の噴射剤含有吸入性エアゾール。

【請求項21】

前記組成物が噴射剤を含まない吸入性溶液または懸濁剤であり、該溶液または懸濁剤が、水、エタノールまたは水とエタノールとの混合物を溶剤として含む、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項22】

pHが2~7、好ましくは2~5なる範囲内にある、請求項21記載の吸入性溶液または懸濁剤。

【請求項23】

pHが、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、琥珀酸、スマール酸、酢酸、蟻酸およびプロピオン酸またはこれらの混合物からなる群から選択される酸によって調節される、請求項22記載の吸入性溶液または懸濁剤。40

【請求項24】

場合により、他の補助溶剤、および/または賦形剤をも含む、請求項21~23の何れか1項に記載の吸入性溶液または懸濁剤。

【請求項25】

前記補助溶剤として、ヒドロキシル基または他の極性基を含む成分、例えばアルコール

50

、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 glycol、ポリエチレン glycol、ポリプロピレン glycol、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およびポリオキシエチレン脂肪酸エステルを含む、請求項24記載の吸入性溶液または懸濁剤。

【請求項 26】

前記賦形剤として、界面活性剤、安定剤、錯化剤、酸化防止剤および/または保存剤、香味料、医薬的に許容される塩および/またはビタミンを含む、請求項24または25の何れかに記載の吸入性溶液または懸濁剤。

【請求項 27】

前記錯化剤として、エデト酸またはエデト酸の塩、好ましくはエデト酸ナトリウムを含む、請求項26記載の吸入性溶液または懸濁剤。 10

【請求項 28】

前記酸化防止剤として、アスコルビン酸、ビタミンA、ビタミンEおよびトコフェロールからなる群から選択される化合物を含む、請求項26または27の何れかに記載の吸入性溶液または懸濁剤。

【請求項 29】

前記保存剤として、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、および安息香酸塩から選択される化合物を含む、請求項26、27または28に記載の吸入性溶液または懸濁剤。

【請求項 30】

前記有効成分(1)および(2)並びに該溶剤に加えて、塩化ベンザルコニウムおよびエデト酸ナトリウムのみを含む、請求項24~29の何れか1項記載の吸入性溶液または懸濁剤。 20

【請求項 31】

前記有効成分(1)および(2)並びに該溶剤に加えて、塩化ベンザルコニウムのみを含む、請求項24~29の何れか1項記載の吸入性溶液または懸濁剤。

【請求項 32】

濃縮物または無菌のそのまま使用できる吸入性溶液または懸濁剤である、請求項21~31の何れか1項記載の吸入性溶液または懸濁剤。

【請求項 33】

吸入器、好ましくはハンディー吸入器内での、請求項15記載のカプセルの使用。 30

【請求項 34】

WO 91/14468記載の吸入器またはWO 97/12687の図6aおよび6bに記載の吸入器で、請求項21~31の何れか1項記載の吸入性溶液を噴霧するための使用。

【請求項 35】

ベンチュリーの原理または他の原理に従って、超音波または圧縮空気により吸入性のエアゾールを生成する、エネルギー作動性かつ自立性のネプライザーまたは持ち運び可能なネプライザー内で噴霧するための、請求項32記載の吸入性溶液の使用。

【請求項 36】

気道の炎症性および/または閉塞性諸疾患の治療用薬物を製造するための、請求項1~32の何れか1項記載の組成物の使用。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗コリン作動薬およびEGFRキナーゼ阻害剤を主成分とする新規医薬(薬剤)組成物、これらの製造方法および呼吸器系疾患の治療におけるその利用に関するものである。

【発明の開示】

【0002】

本発明は抗コリン作動薬およびEGFRキナーゼ阻害剤を主成分とする新規な医薬組成物、これらの製造方法および呼吸器系疾患の治療におけるその利用に関するものである。 50

驚いたことに、気道の炎症性および/または閉塞性諸疾患の治療において、一種以上、好ましくは一種の抗コリン作動薬を、一種以上、好ましくは一種のEGFR-キナーゼ阻害剤と共に使用した場合に、予想外に有利な治療上の効果、特に相乗効果が観測できる。この相乗効果の観点から、本発明の医薬の組合せは、通常の方法での単独療法において使用された、個々の化合物の場合に見られるよりも、少量で使用することができる。

本発明の活性物質の組合せは、また驚くべきことにその活性の迅速な発現および長期間持続する活性の両方によって特徴付けられる。このことは、患者の安寧に取って極めて重要である。というのは、一方においては該患者が、一旦該組合せを投与した際には、その状態における迅速な改善を経験し、またその長期持続作用のために、該薬物を一日に一回摂取すれば十分であるからである。

10

上記効果は、これら二種の活性物質を、单一の活性物質処方物として、同時に投与した場合、およびこれら活性物質を別々の処方物として連続的に投与した場合两者において観測できる。本発明によれば、これら二種の活性物質成分を、单一の処方物として同時に投与することが好ましい。

【0003】

本発明の範囲内において、用語「抗コリン作動薬1」とは、好ましくはチオトロピウム(tiotropium)塩、オキシトロピウム(oxitropium)塩およびイプラトロピウム(ipratropium)塩からなる群から選択され、特に好ましくはチオトロピウム塩からなる群から選択される塩を意味する。上記塩において、カチオンチオトロピウム、オキシトロピウムおよびイプラトロピウムが、医薬的に活性な成分である。本特許出願の範囲内において、上記カチオンに関するあらゆる言及は、番号1'の使用によって示される。化合物1に関するあらゆる言及は、当然その成分1'(チオトロピウム、オキシトロピウムまたはイプラトロピウム)に関する言及をも包含する。

20

本発明の範囲内で使用可能な塩1とは、チオトロピウム、オキシトロピウムまたはイプラトロピウムに加えて、その対イオン(アニオン)として塩素、臭素、ヨウ素イオン、硫酸根、メタンスルホネート、p-トルエンスルホネートまたはメチル硫酸根を含む化合物を意味する。本発明の範囲内においては、該塩1全ての中で、メタンスルホネート、塩化物、臭化物およびヨウ化物が好ましく、メタンスルホネートおよび臭化物が、特に重要である。本発明においてとりわけ重要なのは、チオトロピウムプロミド、オキシトロピウムプロミドおよびイプラトロピウムプロミドから選択される塩1である。チオトロピウムプロミドが、特に好ましい。チオトロピウムプロミドの結晶性一水和物形状にあるものが、特に重要である。

30

本発明の範囲内において、「EGFR-キナーゼ阻害剤(以下有効成分2と記載する)」なる用語は、以下に列挙するものから選択される化合物を意味する:

【0004】

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-(2-{4-[(S)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)カルボニル]-ペペラジン-1-イル}-エトキシ)-6-((ビニルカルボニル)アミノ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)エトキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{[4-(N,N-ジエチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[(4-{N-[2-(エトキシカルボニル)-エチル]-N-[(エトキシカルボニル)メチル]アミノ}-1-オキソ-2-ブテン-1-イル)アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリ

40

50

ン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

【0005】

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

、

【0006】

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-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-6-[(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-キナゾリン、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、セツキシマブ(Cetuximab)、トラスツズマブ(Trastuzumab)、ABX-EGFおよびMab ICR-62。

【0007】

好みしいEGFRキナーゼ阻害剤2は、以下に列挙する化合物から選択される：

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-(2-{{4-[(S)-(2-オキソ-テトラヒドロフ

10

20

30

40

50

ラン-5-イル)-カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-(2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[(4-{N-[2-(エトキシカルボニル)-エチル]-N-[(エトキシカルボニル)メチル]アミノ}-1-オキソ-2-ブテン-1-イル)アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

【 0 0 0 8 】

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

(0 0 0 9)

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

-イル}アミノ)-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-(N-シクロプロピル-N-メチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[(4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル)アミノ]ピリミド[5,4-d]ピリミジンまたは4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ-7-メトキシ-キナゾリン。

10

【0010】

特に好ましいEGFRキナーゼ阻害剤2は、以下に列挙する化合物から選択される：

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-{(ビニルカルボニル)アミノ}-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-{(ビニルカルボニル)アミノ}-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-(2-{4-[(S)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)-カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-6-{(ビニルカルボニル)アミノ}-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-{(ビニルカルボニル)アミノ}-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[(4-{N-[2-(エトキシカルボニル)-エチル]-N-[(エトキシカルボニル)メチル]アミノ}-1-オキソ-2-ブテン-1-イル)アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリンおよび4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン。

20

【0011】

本発明の範囲内において、上記EGFRキナーゼ阻害剤2に関するあらゆる言及は、存在し得るあらゆる医薬的に許容される酸付加塩への言及をも包含する。

活性物質2から製造できる、生理的にまたは医薬的に許容される酸付加塩とは、本発明によれば、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマール酸、琥珀酸、乳酸、クエン酸、酒石酸またはマレイン酸の塩から選択される医薬的に許容される塩を意味する。本発明によれば、好ましくは該化合物2の塩は、酢酸塩、塩酸塩、臭素酸塩、硫酸塩、リン酸塩およびメタンスルホン酸塩である。

30

【0012】

本発明による活性物質1および2の製薬上の組合せは、好ましくは吸入によって投与される。適当なカプセル(吸入器)に詰められた、適当な吸入性の粉末は、適当な粉末吸入器を用いて投与される。あるいは、この薬物は適当な吸入用エアゾルの適用によって、吸入させることができる。これらは、また例えばHFA134a、HFA227またはこれらの混合物を噴射剤ガスとして含む、粉末化吸入エアゾルをも含有する。この薬物は、また活性物質1および2の医薬組成物の適当な溶液を用いて、吸入させることも可能である。

40

従って、一局面において、本発明は、活性物質または有効成分1および2の組合せを含む医薬(製薬)組成物に関連する。

もう一つの局面において、本発明は、一種以上の塩1および一種以上の化合物2を、場合によりその溶媒和物または水和物として含む医薬組成物に関連する。また、該活性物質は、単一の製剤内で組み合わせることができ、あるいは2つの異なる処方物中に含めることも可能である。本発明によれば、該活性物質1および2を単一の製剤内に含む医薬組成物が好ましい。

【0013】

もう一つの局面において、本発明は、治療上有効な量の化合物1および2に加えて、医薬的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物に関連する。もう一つの特に好まし

50

い局面において、本発明は、治療上有効な量の化合物1および2以外に、如何なる医薬的に許容される担体または賦形剤をも含まない、医薬組成物に関連する。

本発明は、また気道の炎症性および閉塞性の諸疾患、例えば喘息または慢性の閉塞性肺疾患(COPD)、またその合併症、例えば肺高血圧症、並びにアレルギー性および非アレルギー性鼻炎を治療するための、治療上有効な量の活性物質1および2を含む、医薬組成物を調製するための、該活性物質1および2の使用にも関連する。但し、EGFRキナーゼ阻害剤による治療が、同時のまたは継続的な投与による、治療上の観点から禁忌でないことを条件とする。

【0014】

本発明は、また気道の炎症性および閉塞性の諸疾患、特に喘息または慢性の閉塞性肺疾患(COPD)、またその合併症、例えば肺高血圧症、並びにアレルギー性および非アレルギー性鼻炎を治療するために、上記活性物質1および2を含む医薬組成物を、治療上有効な量で同時にまたは継続的に使用することにも関連する。但し、EGFRキナーゼ阻害剤による治療が、同時のまたは継続的な投与による、治療上の観点から禁忌でないことを条件とする。

本発明の、該活性物質の組合せ1および2において、成分1および2は、そのエナンチオマー、エナンチオマー混合物またはそのラセミ体として存在できる。

これら2種の活性物質1および2を、本発明による該活性物質の組合せにおいて使用できる割合は、変えることができる。活性物質1および2は、恐らくその溶媒和物または水和物として存在し得る。該化合物1および2の選択に応じて、本発明の範囲内で利用できる質量比を、種々の化合物の異なる分子量およびその異なる力価に基いて変動する。概して、本発明の製薬上の組合せは、該化合物1および2を、1:800~20:1、好ましくは1:600~10:1なる範囲内の質量比で含むことができる。

【0015】

該化合物1としてチオトロピウム塩およびEGFRキナーゼ阻害剤2として、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[4-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-(2-{4-[(S)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)-カルボニル]-ペペラジン-1-イル}-エトキシ)-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[(4-N-[2-(エトキシカルボニル)-エチル]-N-[(エトキシカルボニル)メチル]アミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリンおよび4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリンから選択される化合物を含む、特に好ましい医薬組成物において、該活性物質1対2の質量比は、好ましくは、チオトロピウム1'および化合物2が、1:500~5:1、より好ましくは1:450~1:1および最も好ましくは1:400~1:100なる範囲内にある。

【0016】

例えば、本発明の範囲を限定することなしに、本発明による化合物1および2の好ましい組合せは、チオトロピウム1'と、EGFRキナーゼ阻害剤2を、以下の質量比で含むことができる：1:200、1:205、1:210、1:215、1:220、1:225、1:230、1:235、1:240、1:245、1:250、1:255、1:260、1:265、1:270、1:275、1:280、1:285、1:290、1:295、1:300、1:305、1:310、1:320、1:325、1:330、1:335、1:340、1:345、1:350。

活性物質1および2を含む本発明の医薬組成物は、該化合物1および2が、单一用量当たり、一緒に1000~100000μg、好ましくは1500~50000μg、より好ましくは2000~10000μg、より一層好ましくは2500~7500μgなる範囲の服用量で存在するように投与される。

10

20

30

40

50

例えば、本発明による化合物1および2の組合せは、チオトロピウム1' と、EGFRキナーゼ阻害剤2の量が、单一投与量当たりの全用量で、以下に列挙する量となるように含む：

【 0 0 1 7 】

例えは、 $2500\text{ }\mu\text{g}$ 、 $2550\text{ }\mu\text{g}$ 、 $2600\text{ }\mu\text{g}$ 、 $2650\text{ }\mu\text{g}$ 、 $2700\text{ }\mu\text{g}$ 、 $2750\text{ }\mu\text{g}$ 、 $2800\text{ }\mu\text{g}$ 、 $2850\text{ }\mu\text{g}$ 、 $2900\text{ }\mu\text{g}$ 、 $2950\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3000\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3050\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3100\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3150\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3200\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3250\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3300\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3350\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3400\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3450\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3500\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3550\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3600\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3650\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3700\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3750\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3800\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3850\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3900\text{ }\mu\text{g}$ 、 $3950\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4000\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4050\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4100\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4150\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4200\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4250\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4300\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4350\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4400\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4450\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4500\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4550\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4600\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4650\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4700\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4750\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4800\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4850\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4900\text{ }\mu\text{g}$ 、 $4950\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5000\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5050\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5100\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5150\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5200\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5250\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5300\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5350\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5400\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5450\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5500\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5550\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5600\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5650\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5700\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5750\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5800\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5850\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5900\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5950\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6000\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6050\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6100\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6150\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6200\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6250\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6300\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6350\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6400\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6450\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6500\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6550\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6700\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6750\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6800\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6850\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6900\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6950\text{ }\mu\text{g}$ 、 $7000\text{ }\mu\text{g}$ 、 $7050\text{ }\mu\text{g}$ 、 $7100\text{ }\mu\text{g}$ 、 $7150\text{ }\mu\text{g}$ 、 $7200\text{ }\mu\text{g}$ 、 $7250\text{ }\mu\text{g}$ 、 $7300\text{ }\mu\text{g}$ 、 $7350\text{ }\mu\text{g}$ 、 $7400\text{ }\mu\text{g}$ 、 $7450\text{ }\mu\text{g}$ 、 $7500\text{ }\mu\text{g}$ 。上記示唆された单一投与量当たりの用量は、実際に記載された数値に限定されるものとみなされるものではなく、これらは単なる例示の用量であると考えるべきである。勿論、上記数値近傍の $\pm 25\text{ }\mu\text{g}$ なる範囲内の揺らぎを持つことのできる用量は、例として上に与えられた値に含まれる。これら用量範囲において、該活性物質1'および2は、上に与えられた質量比で存在することができる。

【 0 0 1 8 】

例えば、本発明の範囲を制限することなしに、本発明による活性成分1および2の組合せは、各单一投与量に対して、チオトロピウム1'およびEGFRキナーゼ阻害剤2を以下に列挙するような量で含むことができ、そのような量で投与する：5 μgの化合物1'および2500 μgの化合物2、5 μgの化合物1'および3000 μgの化合物2、5 μgの化合物1'および3500 μgの化合物2、5 μgの化合物1'および4000 μgの化合物2、5 μgの化合物1'および4500 μgの化合物2、5 μgの化合物1'および5000 μgの化合物2、5 μgの化合物1'および5500 μgの化合物2、5 μgの化合物1'および6000 μgの化合物2、5 μgの化合物1'および6500 μgの化合物2、5 μgの化合物1'および7000 μgの化合物2、10 μgの化合物1'および2500 μgの化合物2、10 μgの化合物1'および3000 μgの化合物2、10 μgの化合物1'および3500 μgの化合物2、10 μgの化合物1'および4000 μgの化合物2、10 μgの化合物1'および4500 μgの化合物2、10 μgの化合物1'および5000 μgの化合物2、10 μgの化合物1'および5500 μgの化合物2、10 μgの化合物1'および6000 μgの化合物2、10 μgの化合物1'および6500 μgの化合物2、10 μgの化合物1'および7000 μgの化合物2、18 μgの化合物1'および2500 μgの化合物2、18 μgの化合物1'および3000 μgの化合物2、18 μgの化合物1'および3500 μgの化合物2、18 μgの化合物1'および4000 μgの化合物2、18 μgの化合物1'および4500 μgの化合物2、18 μgの化合物1'および5000 μgの化合物2、18 μgの化合物1'および5500 μgの化合物2、

【 0 0 1 9 】

18 μg の化合物 1' および 6000 μg の化合物 2、18 μg の化合物 1' および 6500 μg の化合物 2、18 μg の化合物 1' および 7000 μg の化合物 2、20 μg の化合物 1' および 2500 μg の化合物 2、20 μg の化合物 1' および 3000 μg の化合物 2、20 μg の化合物 1' および 3500 μg の化合物 2、20 μg の化合物 1' および 4000 μg の化合物 2、20 μg の化合物 1' および 4500 μg の化合物 2、20 μg の化合物 1' および 5000 μg の化合物 2、20 μg の化合物 1' および 5500 μg の化合物 2、20 μg の化合物 1' および 6000 μg の化合物 2、20 μg の化合物 1' および 6500 μg の化合物 2、20 μg の化合物 1' および 7000 μg の化合物 2、36 μg の化合物 1' および 2500 μg の化合物 2、36 μg の化合物 1' および 3000 μg の化合物 2、36 μg の化合物 1' および 3500 μg の化合物 2、36 μg の化合物 1' および 4000 μg の化合物 2、36 μg の化合物 1' および 4500 μg の化合物 2、36 μg の化合物 1' および 5000 μg の化合物 2、36 μg の化合物 1' および 5500 μg の化合物 2、36 μg の化合物 1' および 6000 μg の化合物 2、36 μg の化合物 1' および 6500 μg の化合物 2、36 μg の化合物 1' および 7000 μg の化合物 2、40 μg の化合物 1' および 2500 μg の化合物 2、40 μg の化合物 1' および 3000 μg の化合物 2、40 μg の化合物 1' および 3500 μg の化合物 2、40 μg の化合物 1' および 4000

μg の化合物2、40 μg の化合物1'および4500 μg の化合物2、40 μg の化合物1'および5000 μg の化合物2、40 μg の化合物1'および5500 μg の化合物2、40 μg の化合物1'および6000 μg の化合物2、40 μg の化合物1'および6500 μg の化合物2、40 μg の化合物1'および7000 μg の化合物2。

【0020】

化合物1がチオトロピウムプロミドである、該活性物質の組合せが、本発明による化合物1および2を含む好ましい組合せである場合、例として挙げた单一投与量当たり投与される該活性物質1'および2の量は、単位用量当たりに投与される以下のような化合物1および2の量に相当する：6 μg の化合物1および2500 μg の化合物2、6 μg の化合物1および3000 μg の化合物2、6 μg の化合物1および3500 μg の化合物2、6 μg の化合物1および4000 μg の化合物2、6 μg の化合物1および4500 μg の化合物2、6 μg の化合物1および5000 μg の化合物2、6 μg の化合物1および5500 μg の化合物2、6 μg の化合物1および6000 μg の化合物2、6 μg の化合物1および6500 μg の化合物2、6 μg の化合物1および7000 μg の化合物2、12 μg の化合物1および2500 μg の化合物2、12 μg の化合物1および3000 μg の化合物2、12 μg の化合物1および3500 μg の化合物2、12 μg の化合物1および4000 μg の化合物2、12 μg の化合物1および4500 μg の化合物2、12 μg の化合物1および5000 μg の化合物2、12 μg の化合物1および5500 μg の化合物2、12 μg の化合物1および6000 μg の化合物2、12 μg の化合物1および6500 μg の化合物2、12 μg の化合物1および7000 μg の化合物2、21.7 μg の化合物1および2500 μg の化合物2、21.7 μg の化合物1および3000 μg の化合物2、21.7 μg の化合物1および3500 μg の化合物2、21.7 μg の化合物1および4000 μg の化合物2、21.7 μg の化合物1および4500 μg の化合物2、21.7 μg の化合物1および5000 μg の化合物2、21.7 μg の化合物1および5500 μg の化合物2、21.7 μg の化合物1および6000 μg の化合物2、21.7 μg の化合物1および6500 μg の化合物2、21.7 μg の化合物1および7000 μg の化合物2。

【0021】

24.1 μg の化合物1および2500 μg の化合物2、24.1 μg の化合物1および3000 μg の化合物2、24.1 μg の化合物1および3500 μg の化合物2、24.1 μg の化合物1および4000 μg の化合物2、24.1 μg の化合物1および4500 μg の化合物2、24.1 μg の化合物1および5000 μg の化合物2、24.1 μg の化合物1および5500 μg の化合物2、24.1 μg の化合物1および6000 μg の化合物2、24.1 μg の化合物1および6500 μg の化合物2、24.1 μg の化合物1および7000 μg の化合物2、43.3 μg の化合物1および2500 μg の化合物2、43.3 μg の化合物1および3000 μg の化合物2、43.3 μg の化合物1および3500 μg の化合物2、43.3 μg の化合物1および4000 μg の化合物2、43.3 μg の化合物1および4500 μg の化合物2、43.3 μg の化合物1および5000 μg の化合物2、43.3 μg の化合物1および5500 μg の化合物2、43.3 μg の化合物1および6000 μg の化合物2、43.3 μg の化合物1および6500 μg の化合物2、43.3 μg の化合物1および7000 μg の化合物2、48.1 μg の化合物1および2500 μg の化合物2、48.1 μg の化合物1および3000 μg の化合物2、48.1 μg の化合物1および3500 μg の化合物2、48.1 μg の化合物1および4000 μg の化合物2、48.1 μg の化合物1および4500 μg の化合物2、48.1 μg の化合物1および5000 μg の化合物2、48.1 μg の化合物1および5500 μg の化合物2、48.1 μg の化合物1および6000 μg の化合物2、48.1 μg の化合物1および6500 μg の化合物2または48.1 μg の化合物1および7000 μg の化合物2。

【0022】

化合物1がチオトロピウムプロミドである、該活性物質の組合せが、本発明による化合物1および2を含む好ましい組合せである場合、例として挙げた单一投与量当たり投与される該活性物質1'および2の量は、単位用量当たりに投与される以下のような化合物1および2の量に相当する：6.2 μg の化合物1および2500 μg の化合物2、6.2 μg の化合物1および3000 μg の化合物2、6.2 μg の化合物1および3500 μg の化合物2、6.2 μg の化合物1および4000 μg の化合物2、6.2 μg の化合物1および4500 μg の化合物2、6.2 μg の化合物1および5000 μg の化合物2、6.2 μg の化合物1および5500 μg の化合物2、6.2 μg の化合物1および6000 μg の化合物2、6.2 μg の化合物1および6500 μg の化合物2、6.2 μg の化合物1および7000 μg の化合物2、12.5 μg の化合物1および2500 μg の化合物2、12.5 μg の化合物1および3000 μg の化合物2

10

20

30

40

50

化合物2、12.5 μgの化合物1および3500 μgの化合物2、12.5 μgの化合物1および4000 μgの化合物2、12.5 μgの化合物1および4500 μgの化合物2、12.5 μgの化合物1および5000 μgの化合物2、12.5 μgの化合物1および5500 μgの化合物2、12.5 μgの化合物1および6000 μgの化合物2、12.5 μgの化合物1および6500 μgの化合物2、12.5 μgの化合物1および7000 μgの化合物2、22.5 μgの化合物1および2500 μgの化合物2、22.5 μgの化合物1および3000 μgの化合物2、22.5 μgの化合物1および3500 μgの化合物2、22.5 μgの化合物1および4000 μgの化合物2、22.5 μgの化合物1および4500 μgの化合物2、22.5 μgの化合物1および5000 μgの化合物2、22.5 μgの化合物1および5500 μgの化合物2、22.5 μgの化合物1および6000 μgの化合物2、22.5 μgの化合物1および6500 μgの化合物2、22.5 μgの化合物1および7000 μgの化合物2、25 μgの化合物1および2500 μgの化合物2、25 μgの化合物1および3000 μgの化合物2、
10

【0023】

25 μgの化合物1および3500 μgの化合物2、25 μgの化合物1および4000 μgの化合物2、25 μgの化合物1および4500 μgの化合物2、25 μgの化合物1および5000 μgの化合物2、25 μgの化合物1および5500 μgの化合物2、25 μgの化合物1および6000 μgの化合物2、25 μgの化合物1および6500 μgの化合物2、25 μgの化合物1および7000 μgの化合物2、45 μgの化合物1および2500 μgの化合物2、45 μgの化合物1および3000 μgの化合物2、45 μgの化合物1および3500 μgの化合物2、45 μgの化合物1および4000 μgの化合物2、45 μgの化合物1および4500 μgの化合物2、45 μgの化合物1および5000 μgの化合物2、45 μgの化合物1および5500 μgの化合物2、45 μgの化合物1および6000 μgの化合物2、45 μgの化合物1および6500 μgの化合物2、45 μgの化合物1および7000 μgの化合物2、50 μgの化合物1および2500 μgの化合物2、50 μgの化合物1および3000 μgの化合物2、50 μgの化合物1および3500 μgの化合物2、50 μgの化合物1および4000 μgの化合物2、50 μgの化合物1および4500 μgの化合物2、50 μgの化合物1および5000 μgの化合物2、50 μgの化合物1および5500 μgの化合物2、50 μgの化合物1および6000 μgの化合物2、50 μgの化合物1および6500 μgの化合物2または50 μgの化合物1および7000 μgの化合物2。
20

【0024】

本発明による化合物1および2を含む活性物質の組合せは、好ましくは吸入により投与される。この目的のためには、成分1および2は、吸入に適した形状で入手できる必要がある。吸入性の調剤は、吸入性の粉末、噴射剤-含有計量エアゾルまたは噴射剤を含まない吸入性の溶液を含む。該活性物質1および2の組合せを含む本発明による吸入性の粉末は、該活性物質自体または生理的に許容される賦形剤と該活性物質との混合物からなるものであり得る。本発明の範囲内において、該用語「担体」とは、場合により「賦形剤」なる用語の代わりに使用できる。本発明の範囲内において、噴射剤を含まない吸入性の溶液は、また直ぐに使用できる濃縮物または無菌の吸入性溶液をも包含する。本発明による調剤では、該活性物質1および2を、単一の処方物中で一緒に、または2または3種の別々の処方物中に含めることができる。本発明の範囲内で使用可能な、これら処方物を、本明細書の以下の部分においてより詳しく説明する。
30

【0025】

A) 本発明による活性物質1および2の組合せを含む、吸入性粉末：

本発明の該吸入性の粉末は、該活性物質1および2を、それ自体または適当な生理的に許容される賦形剤との混合物の何れかとして含むことができる。

該活性物質1および2が、生理的に許容される賦形剤との混合物として存在する場合、以下に記載する生理的に許容される賦形剤を使用して、本発明によるこれら吸入性の粉末を調製することができる：单糖類(例えば、グルコースまたはアラビノース)、二糖類(例えば、ラクトース、サツカロース、マルトース)、オリゴおよび多糖類(例えば、デキストラン)、多価アルコール(例えば、ソルビトール、マニトールおよびキシリトール)、塩(例えば、塩化ナトリウムおよび炭酸カルシウム)またはこれら賦形剤相互の混合物。好ましくは、单糖類または二糖類が使用され、ラクトースまたはグルコースの使用が特に好ましいが、その水和物に制限されない。本発明の目的にとって、ラクトースが特に好ましい賦形
40

剤であるが、ラクトースー水和物が最も好ましい。

【0026】

本発明による該吸入性粉末の範囲内において、該賦形剤は250μmまで、好ましくは10~150μm、最も好ましくは15~80μmなる範囲の最大平均粒子径を持つ。上記の賦形剤に、1~9μmなる平均粒径を持つより微細な賦形剤画分を添加することが、しばしば適当であると考えられる。これらより微細な賦形剤も、前に列挙した可能な賦形剤の群から選択される。最後に、本発明による吸入性の粉末を調製するためには、微細化された活性物質1および2、好ましくは0.5~10μm、より好ましくは1~6μmなる範囲の平均粒径を持つ該活性物質を、該賦形剤混合物に添加する。粉碎し、微粉化し、最後に上記成分を一緒に混合することによって、本発明の吸入性粉末を製造する方法は、従来から知られている。本発明による吸入性の粉末は、該活性成分1および2両者を含む単一の粉末混合物、あるいは該活性成分1および2のみを含む別々の吸入性混合物の何れかとして、調製しあつ投与することができる。
10

【0027】

本発明による吸入性の粉末は、当分野において公知の吸入器を用いて投与できる。該活性物質1および2に加えて、生理的に許容される賦形剤を含む本発明の吸入性の粉末は、例えばUS 4570630Aに記載されているような計量チャンバーを用いる供給源から、单一投与量を放出する吸入器によって、あるいはDE 3625685Aに記載されているような他の手段によって投与できる。好ましくは、該活性物質1および2に加えて、生理的に許容される賦形剤を含む本発明の吸入性の粉末は、例えばWO 94/28958に記載されているような吸入器で使用される、カプセル(所謂インハレット(inhalettes)を製造するための)内に収容する。
20

インハレット状の本発明の薬剤の組合せを使用するための、特に好ましい吸入器を、図1に示す。

【0028】

カプセルから粉末化された薬剤組成物を吸入するための、この吸入器(ハンディー吸入器(Handyhaler))は、2つの窓2を含むハウジング1、空気導入口があり、かつスクリーンハウジング4を介して固定されたスクリーン5を備えたデッキ3、2つの鋭いピン7を備え、バネ8に対して移動できる押しボタン9を有する、デッキ3と接続された吸入チャンバー6、およびスピンドル10を介して該ハウジング1、該デッキ3およびカバー11と接続して、迅速な開閉が可能なマウスピース12および流動抵抗を調節するための空気穴13によって特徴付けられる。
30

本発明による該吸入性の粉末が、上記の好ましい利用のためにカプセル(吸入器)に収容されている場合、各カプセルに収容すべきその量は、1~50mg、好ましくは3~45mg、より具体的には5~40mgの吸入性粉末を、一カプセルにつき収容すべきである。本発明によれば、これらカプセルは、各单一投与に対して、上記のように該活性物質1'および2の用量を、一緒にまたは別々に含む。

【0029】

B) 活性物質1および2の組合せを含む、噴射剤ガス-推進式吸入エアゾル

本発明による噴射剤ガスを含む吸入エアゾルは、該噴射剤ガス中に溶解された、または分散された状態で、該物質1および2を含むことができる。これら物質1および2は、別々の処方物中に、または単一の調剤中に存在することができ、ここで該物質1および2は、両者ともに溶解しているか、両者共に分散しているか、あるいは該成分の1種または2種のみが溶解し、かつ他方のまたは残りの成分が分散している。本発明による吸入エアゾルを調製するのに使用できる該噴射剤ガスは、従来技術において知られている。適当な噴射剤ガスは炭化水素、例えばn-プロパン、n-ブタンまたはイソブタンおよびハロ炭化水素、例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパンまたはシクロブタンのフッ素化誘導体からなる群から選択される。上記噴射剤ガスは、単独でまたはその混合物として使用できる。特に好ましい噴射剤ガスは、TG11、TG12、TG134aおよびTG227から選択されるハロゲン化アルカン誘導体である。上記ハロゲン化炭化水素としては、TG134a(1,1,1,2-テトラフルオロエタン)およびTG227(1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパン)およびその混合
40
50

物が、本発明によれば好ましい。

【0030】

本発明の噴射剤-推進吸入エアゾルは、また補助溶剤、安定剤、界面活性剤、酸化防止剤、滑剤およびpH調節剤等の他の成分を含むこともできる。これら成分全ては、当分野において公知である。

本発明による噴射剤ガスを含む吸入エアゾルは、5質量%までの該活性物質1および2を含むことができる。本発明によるエアゾルは、例えば0.002~5質量%、0.01~3質量%、0.015~2質量%、0.1~2質量%、0.5~2質量%または0.5~1質量%の活性物質1および/または2を含む。

該活性物質1および/または2が分散状態で存在する場合、該活性物質の粒子は、好ましくは10μmまでの、好ましくは0.1~5μm、より好ましくは1~5μmなる範囲の平均粒径を持つ。

【0031】

上記本発明の噴射剤-推進吸入エアゾルは、当分野において公知の吸入器(MDI=計量投与量吸入器)を用いて吸入できる。従って、もう一つの局面によれば、本発明は上記のような噴射剤-推進エアゾルとしての薬剤組成物に関連し、これはこれらエアゾルを投与するに適した一種以上の吸入器と組み合わされる。更に、本発明は、本発明による上記の噴射剤ガス-含有エアゾルを含むことにより特徴付けられる、吸入器に関連する。本発明は、また適当なバルブを備え、また適当な吸入器内で使用でき、更に本発明による上記の噴射剤ガス-含有吸入エアゾルの一種を含む、カートリッジにも関連する。適当なカートリッジおよび本発明による噴射剤ガスを含む吸入性エアゾルで、これらカートリッジを満たす方法は、従来技術から公知である。

【0032】

c) 本発明による活性物質1および2の組合せを含む、噴射剤を含まない吸入性溶液または懸濁液：

噴射剤を含まない吸入性溶液または懸濁液として、本発明による該活性物質の組合せを使用することが特に好ましい。使用する溶剤は、水性またはアルコール性のものであり得、好ましくはエタノール性溶液である。該溶剤は水自体または水とエタノールとの混合物であり得る。水に対するエタノールの相対的な割合は制限されないが、その最大値は70容量%まで、より特定的には60容量%まで、および最も好ましくは30容量%までである。該容量の残部は水で補充される。別々にまたは一緒に該活性物質1および2を含む該溶液または懸濁液は、2~7、好ましくは2~5なる範囲のpHに、適当な酸を用いて調節される。このpHは、無機または有機酸から選択される酸を用いて調節できる。適当な無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸および/またはリン酸を含む。特に適した有機酸の例は、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、琥珀酸、フマール酸、酢酸、蟻酸および/またはプロピオン酸等を包含する。好ましい無機酸は、塩酸および硫酸である。該活性物質の一方と既に酸付加塩を形成している酸を用いることも可能である。該有機酸としては、アスコルビン酸、フマール酸およびクエン酸が好ましい。所望ならば、上記酸の混合物を、特に酸性化性能に加えて、他の特性、例えば香味付与、酸化防止性または錯化剤としての特性をも併せ持つ酸、例えばクエン酸またはアスコルビン酸の場合に、使用することができる。本発明によれば、該pHの調節のために塩酸を使用することが特に好ましい。

【0033】

本発明によれば、エデト酸(EDTA)またはその公知の塩の一種、エデト酸ナトリウムの、安定剤または錯化剤としての添加は、本発明の処方物では不要である。他の態様では、この化合物またはこれら化合物を含むことができる。好ましい一態様において、エデト酸ナトリウムに基く含有率は、100mg/100ml未満、好ましくは50mg/100ml未満、より好ましくは20mg/100ml未満である。一般に、エデト酸ナトリウムの含有率が0~10mg/100mlなる範囲にある、吸入性溶液が好ましい。

補助溶剤および/または他の賦形剤を、本発明の噴射剤を含まない吸入性溶液に添加す

10

20

30

40

50

10
することができる。好ましい補助溶剤は、ヒドロキシル基また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 glycol、ポリプロピレン glycol、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およびポリオキシエチレン脂肪酸エステルである。本明細書において、用語賦形剤および添加剤とは、活性物質ではないが、該活性物質またはその混合物と共に、薬理的に適当な溶剤中に処方して、該活性物質を含む処方物の定性的特性を改善することのできる、医薬的に許容される任意の物質を意味する。好ましくは、これら物質は、医薬的作用を持たず、あるいは所望の療法との関連において、認識できるあるいは少なくとも望ましくない薬理作用を持たない。該賦形剤および添加剤は、例えば界面活性剤、例えば大豆レシチン、オレイン酸、ソルビタンエステル、例えばポリソルベート、ポリビニルピロリドン、他の安定剤、錯化剤、完成された薬剤処方物の保存寿命を保証したまま延長する酸化防止剤および/または保存剤、香味付与剤、ビタミンおよび/または当分野において公知の他の添加剤を包含する。該添加剤は、更に等張剤として、薬理的に許容される塩、例えば塩化ナトリウムをも含む。

【0034】

好ましい賦形剤は、例えばpHの調節に使用されていないことを条件に、アスコルビン酸等の酸化防止剤、ビタミンA、ビタミンE、トコフェロールおよび人体において生じる同様なビタミンおよびプロビタミンを包含する。

保存剤は、病原体による汚染から、該処方物を保護するために使用することができる。適当な保存剤は当分野において公知のものであり、特に当分野において公知の濃度の、セチルピリジニウムクロリド、ベンザルコニウムクロリドまたは安息香酸またはベンゾエート、例えばナトリウムベンゾエートである。上記保存剤は、好ましくは50mg/100mlまで、より好ましくは5~20mg/100mlなる範囲の濃度で存在する。

好ましい処方物は、溶剤としての水および該活性物質1および2の組合せに加えて、ベンザルコニウムクロリドおよびエデト酸ナトリウムのみを含む。もう一つの好ましい態様では、エデト酸ナトリウムは存在しない。

【0035】

30
本発明による噴射剤を含まない吸入性溶液は、特に数秒間以内に、所定の治療上の投与量での、少量の液体処方物を噴霧することのできる類の吸入器を用いて投与して、治療上の吸入に適したエアゾルを生成する。本発明の範囲内において、好ましい吸入器は、100 μL 未満、好ましくは50 μL 未満、より好ましくは20~30 μL の活性物質の溶液を、好ましくは一回のスプレイ操作で噴霧して、平均粒径20 μm 未満、好ましくは10 μm 未満のエアゾルを、該エアゾルの吸入可能な部分が治療上有効な量に相当するように、生成することができるものである。

計量した量の吸入用液状薬剤組成物を、噴射剤によらずに放出するための、この種の装置は、例えば国際特許出願WO 91/14468およびWO 97/12687(cf. 特に図6aおよび6b)に記載されている。ここに記載されているネブライザー(装置)は、RespimatTMなる名称の下で知られている。

40
このネブライザー(RespimatTM)は、有利には該活性物質1および2の組合せを含む、本発明の吸入可能なエアゾルを生成するのに使用できる。その円筒状の形状および長さ9~15cmおよび幅2~4cm未満の取り扱い易いサイズのために、このデバイスは、患者が常に携行することができる。このネブライザーは、小さなノズルを介して、高い圧力を用いて、薬剤処方物の所定の体積を噴霧して、吸入性のエアゾルを生成する。

【0036】

好ましい噴霧器は、本質的に上部ハウジング部分、ポンプハウジング、ノズル、閉鎖機構、バネハウジング、バネおよび貯蔵容器からなり、該上部ハウジング部分に固定され、かつその一端に、該ノズルまたはノズル集成装置を備えたノズル本体を含むポンプハウジング、バルブ本体を備えた中空プランジャー、該中空プランジャーが固定されており、かつ該上部ハウジング部分に配置された動力取り出しフランジ、該上部ハウジング部分に位置する閉鎖機構、内部に収容されたバネを含み、回転軸受けによって該上部ハウジング部

分に回動可能に取り付けられたバネハウジング、軸方向に該バネハウジング上に取り付けられた下部ハウジング部分によって特徴付けられる。

該バルブ本体を備えた中空プランジャーは、WO 97/12687に記載されているデバイスに対応する。これは、部分的に該ポンプハウジングのシリンダ内に突き出ており、また該シリンダ内で軸方向に移動できる。特に図1~4、とりわけ図3およびその関連する説明部分を参照する。該バルブ本体を備えた中空プランジャーは、該バネが作動された瞬間に、その高圧末端において、該流体、即ち該計量された量の活性物質溶液に、5~60MPa(約50~600 bar)、好ましくは10~60MPa(約100~600 bar)なる圧力を及ぼす。一回の噴霧当たり、10~50μLなる範囲の体積が好ましいが、10~20μLなる範囲の体積が特に好ましく、また15μLなる体積が最も好ましい。

10

【0037】

該バルブ本体は、好ましくは該バルブ本体に面した該中空プランジャーの端部に取り付けられる。

該ノズル本体内の該ノズルは、好ましくは微小構造を持ち、即ちマイクロテクノロジーによって作られたものである。微小構造を持つバルブ本体は、例えばWO 94/07607に記載されており、この明細書の内容、特に図1および関連する説明を参考とする。

該バルブ本体は、例えば一緒にしっかりと結合された2枚のガラスおよび/またはシリコンシートからなり、少なくともその一つは、一以上の微小構造のチャンネルをもち、該チャンネルは該ノズル入口端部と該ノズルの出口端部とを接続している。該ノズルの出口端部には、深さ2~10μmおよび幅5~15μmの、少なくとも一つの丸いまたは丸くない開口があり、その深さは好ましくは4.5~6.5μmなる範囲にあり、一方その長さは好ましくは7~9μmなる範囲にある。

20

【0038】

複数の、好ましくは2つのノズル開口がある場合、該ノズル本体内における該ノズルのスプレイ方向は、相互に平行に伸びているか、あるいは該ノズルの開口方向に相互に傾斜させることが可能である。該出口端部における少なくとも2つのノズル開口を持つノズル本体において、該スプレイの方向は、相互に対して20~160°、好ましくは60~150°、最も好ましくは80~100°なる範囲の角度とすることができる。該ノズルの開口は、好ましくは10~200μm、より好ましくは10~100μm、最も好ましくは30~70μmなる範囲の間隔で配置される。50μmなる間隔が最も好ましい。該噴霧の方向は、従って該ノズルの開口近傍で一緒になるであろう。

30

該液状薬剤処方物は、60MPa(600 bar)までの、好ましくは20~30MPa(200~300 bar)なる範囲の、入口圧力で該ノズル本体に突き当たり、また該ノズル開口を介して吸入性のエアゾルに霧化される。このエアゾルの好ましい粒径または液滴の径は、20μmまで、好ましくは3~10μmなる範囲にある。

【0039】

該閉鎖機構は、機械的なエネルギーの貯蔵庫としてのバネ、好ましくは円筒状の圧縮コイルバネを含む。このバネは、動きが閉鎖部材の位置によって決定される、作動部材としての該動力取り出しフランジに作用する。この動力取り出しフランジの移動は、上部および下部停止手段によって正確に制限されている。このバネは、好ましくは動力増速機、例えば螺旋状スラストギアを介して、該上部ハウジング部分が、該下部ハウジング部分内の該バネハウジングと反対側に回転する際に、発生する外部トルクによって偏向させられる。この場合、該上部ハウジング部分および該動力取出しフランジは、単一のまたは複数のV字型ギアをもつ。

40

閉鎖表面を嵌合する該閉鎖部材は、該動力取出しフランジの回りのリングに配置されている。これは、例えば本来動径方向に弾性的に変形する、プラスチックまたは金属製のリングからなる。このリングは、該噴霧器の軸に対して、直角をなす面内に配置される。このバネを偏向させた後、該閉鎖部材の該閉鎖表面は、該動力取出しフランジの通路内に移動し、該バネが緩むのを防止する。この閉鎖部材は、ボタンによって動作させる。この作動ボタンは、該閉鎖部材と接続または結合されている。この閉鎖機構を作動させるために

50

は、該作動ボタンを該環状面に対して平行に、好ましくは該噴霧器内で移動し、該変形性のリングを該環状面内で変形させる。該閉鎖機構の構成に関する詳細は、WO 97/20590に与えられている。

【0040】

該下部ハウジング部分は、該バネハウジング上で軸方向に押され、マウント、該スピンドルの駆動装置および該液体の貯蔵容器を覆う。

該噴霧器を動作させた場合、該上部ハウジング部分は該下部ハウジング部分に対して回転し、該下部ハウジング部分は、該バネハウジングを支持する。結果として、このバネは圧縮され、該螺旋状スラストギアによって偏向され、また該閉鎖機構は自動的に嵌合する。該回転角は、360°分の整数度、例えば180度である。該バネが偏向されると同時に、該上部ハウジング部分における該動力取出し部分は、所定距離だけ移動し、該中空プランジャーは、該ポンプハウジング内のシリンダ内部に取り出され、その結果として、該流体の幾分かが、該貯蔵容器から吸出され、該ノズル前方の高圧容器に送られる。

所望ならば、噴霧すべき流体を含む多数の交換可能な貯蔵容器を、次々と該噴霧器に送り出して、連続的に使用することもできる。該貯蔵容器は、本発明による水性エアゾル処方物を含む。

【0041】

この噴霧法は、穏やかに該作動ボタンを押すことにより開始する。結果として、該閉鎖機構は、該動力取出し部材用の通路を広げる。該偏向されたバネは、該プランジャーを該ポンプハウジングの該シリンダ内部に押込む。該流体は、霧化された状態で該噴霧器のノズルを離れる。

構成の更なる詳細は、PCT出願WO 97/12683およびWO 97/20590に記載されており、これら特許出願を本発明の参考とする。

該噴霧器(ネプライザー)の構成部品は、その目的に適した材料で作られる。該噴霧器のハウジングおよび作動可能な場合には、他の部品も、例えば射出成型によって、好ましくはプラスチックから作られる。医学的目的に対しては、生理的に安全な材料が用いられる。

WO 97/12687の図6a/6bと同等な、本特許出願に添付した図2a/2bは、ネプライザー(ResponseTM)を示し、これは本発明による水性エアゾル処方物を吸入するのに有利に使用できる。

図2aは、偏向されたバネを持つ噴霧器を通る、長手方向の断面図であり、一方図2bは、緩められたバネを持つ噴霧器を通る、長手方向の断面図である。

【0042】

該上部ハウジング部分(51)は、該ポンプハウジング(52)を含み、その端部には該噴霧器ノズル用のホルダ(53)が取付けられている。該ホルダには該ノズル本体(54)およびフィルタ(55)がある。該閉鎖機構の該動力取出しフランジ(56)内に固定された、該中空のプランジャー(57)は、部分的に該ポンプハウジングのシリンダ内に突出している。その端部において、該中空のプランジャーが、該バルブ本体(58)を担持している。この中空プランジャーは、封止手段(59)によって封止される。該上部ハウジング部分の内部には、該停止手段(60)があり、その上には、該バネが緩んでいる場合に、該動力取出しフランジが隣接している。該動力取出しフランジ上には、該停止手段(61)があり、その上には、該バネが偏向されている場合に、該動力取出しフランジが隣接している。該バネを偏向させた後に、該閉鎖機構(62)は、該上部ハウジング部分において、該停止手段(61)と支持体(63)との間を移動する。該作動ボタン(64)は、該閉鎖部材と接続している。該上部ハウジング部分は、該マウスピース(65)で終端しており、またその上に配置できる保護カバー(66)によって封止される。

【0043】

圧縮バネ(68)を備えた、該バネハウジング(67)は、スナップインラグ(69)および回転軸受けによって、該上部ハウジング部分に、回動自在に取付けられている。該下部ハウジング部分(70)は、該バネハウジングに押付けられる。該バネハウジング内部には、噴霧すべ

き流体(72)用の、交換可能な貯蔵容器(71)がある。この貯蔵容器は、ストッパー(73)により封止され、これを介して該中空プランジャーが、該貯蔵容器内に突き出し、かつその端部において、該流体中に浸漬される(活性物質溶液の供給)。

機械的計数器用の該スピンドル(74)は、該バネハウジングのカバーに取付けられている。該上部ハウジング部分に面した該スピンドルの端部には、駆動ピニオン(75)がある。スライダ(76)が、該スピンドル上に位置する。

上記のネブライザーは、本発明によるエアゾル処方物を噴霧して、吸入に適したエアゾルを生成するのに適している。

【0044】

本発明による処方物を、上記方法を利用して(RespimatTM)噴霧する場合、放出される量は、該吸入器の全操作(噴霧動作)の少なくとも97%、好ましくは少なくとも98%において、該放出すべき量の25%以下、好ましくはその20%以下の許容量をもつ、所定量に対応すべきである。好ましくは、処方の5~30mg、最も好ましくは処方の5~20mgなる範囲を、各作動における規定された質量として放出する。

しかし、本発明の処方物は、上記以外の吸入器、例えばジェット流吸入器によって、噴霧することも可能である。

従って、更なる局面において、本発明は、上記のような噴射剤を含まない吸入性溶液または懸濁液状態にある薬剤処方物と、これら処方物を投与するのに適した、デバイスとの組合せ、好ましくは該RespimatTMとの組み合わせに関する。好ましくは、本発明は、噴射剤を含まない吸入性溶液または懸濁液に係り、これは本発明による活性物質1および2の組合せと、RespimatTMなる名称の下で公知のデバイスとの組合せによって特徴付けられる。更に、本発明は、上記の吸入用デバイス、好ましくはRespimatTMに係り、これは上記のような本発明による噴射剤を含まない吸入性溶液または懸濁液を含むことを特徴とする。

【0045】

本発明による該噴射剤を含まない吸入性の溶液または懸濁液は、直ぐに使用できる濃縮物または無菌吸入性溶液または懸濁液、並びにRespimatTM内で使用するよう設計された上記の溶液および懸濁液の形態をとることができる。直ぐに使用できる処方物は、例えば等張性の塩溶液を添加することによって、該濃縮物から製造できる。直ぐに使用できる無菌処方物は、エネルギーで作動する、固定されたまたは持運び可能なネブライザーを使用して投与することができ、該ネブライザーは超音波または圧縮空気により、ベンチュリーの原理または他の原理によって吸入性のエアゾルを生成し得る。

従って、もう一つの局面において、本発明は、上記の噴射剤を含まない吸入性の溶液または懸濁液としての、薬剤組成物に関連し、これは濃縮物または直ぐに使用できる無菌処方物の形状であり、これら溶液を投与するのに適したデバイスと組み合わされ、該デバイスが、エネルギーで作動する、自立型のまたは持運び可能なネブライザーであり、該ネブライザーは、超音波または圧縮空気により、ベンチュリーの原理または他の方法によって吸入性のエアゾルを生成することを特徴とする。

【実施例】

【0046】

以下の実施例は、例としての以下の態様に本発明の範囲を限定することなしに、本発明を更に詳細に説明するのに役立つ。

出発物質

チオトロピウムプロミド：以下の処方例において使用するチオトロピウムプロミドは、欧洲特許出願418 716 A1に記載のようにして得ることができる。

本発明の吸入性粉末を調製するために、結晶性のチオトロピウムプロミドー水和物を使用することも可能である。この結晶性チオトロピウムプロミドー水和物は、以下に記載する方法で得ることができる。

【0047】

15.0 kgのチオトロピウムプロミドを、適当な反応容器内の水25.7 kg中に入れる。この混合物を、80-90℃に加熱し、一定温度にて透明な溶液が生成されるまで攪拌する。水で

10

20

30

30

40

50

湿らせた活性炭(0.8 kg)を、4.4 kgの水中に懸濁させ、この混合物を、該チオトロピウムプロミドを含む該溶液に添加し、得られる混合物を4.3 kgの水で洗浄する。かくして得た混合物を、80-90 °Cにて少なくとも15分間攪拌し、次いで加熱したフィルタを通して濾過し、70 °Cの外部温度まで予熱した装置に入れる。該フィルタを、8.6 kgの水で洗浄する。この装置の内容物を、20分毎に3-5%なる割合で20-25 °Cまで冷却する。この装置を、更に冷水を用いて10-15 °Cまで冷却し、少なくとも更に1時間攪拌することによって、結晶化を完了させる。該結晶を吸引フィルタ乾燥機を用いて分離し、この単離した結晶スラリーを、9 Lの冷水(10-15 °C)および冷アセトン(10-15 °C)で洗浄する。得られた該結晶を、窒素気流中で2時間に渡り、25 °Cにて乾燥する。

収率：13.4 kgのチオトロピウムプロミドー水和物(理論値の86%)。

10

【0048】

このようにして得た結晶性チオトロピウムプロミドー水和物を、公知の方法で微細化し、本発明の規格に対応する平均粒径を持つ形状の、該活性物質を調製する。

本発明の範囲内にあり、かつ従来知られていない上記の化合物2を製造する：

I) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-{3-[4-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペラジン-1-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

テトラヒドロフラン10mL中の、166mgのアクリル酸と0.77mLのトリエチルアミンとの混合物を、ドライアイス/アセトン冷却浴内で、-50 °Cに冷却し、4mLのテトラヒドロフランに、175 μLのアクリル酸クロリドを溶解した溶液と併合する。この反応混合物を、この温度にて、45分間攪拌する。次いで、テトラヒドロフラン10mL中に、427mgの6-アミノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-{3-[4-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロピルオキシ}-キナゾリンを溶かした溶液を、20分間かけて滴下する。次に、この反応混合物を、0 °Cまで昇温させ、この温度にて該反応が完結するまで攪拌する。次に、この反応混合物を氷水と併合して、粘性のある沈殿物を生成する。これを、酢酸エチル/メタノールによって、数回にわたり十分に抽出する。併合した有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させる。黄色がかかった樹脂状の粗成生物を、シリカゲルカラム上で、溶離液として塩化メチレン/メタノール(95:5)を用いて、クロマトグラフィーにより精製する。

収量：148mg(理論値の31%)；R_f値：0.45(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール/濃厚水性アンモニア溶液=90:10:0.1)；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 567, 569 [M-H]⁺。

20

【0049】

以下の化合物を、I)と同様にして得る：

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-(2-{4-[(S)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)-カルボニル]ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン

R_f値：0.46(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール/濃厚水性アンモニア溶液=90:10:0.1)；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 581, 583 [M-H]⁺。

II) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン

30

【0050】

窒素雰囲気下で、0.47mLのトリエチルアミンを、5mLのテトラヒドロフラン中の101mgのアクリル酸に添加する。この混合物をドライアイス/アセトン冷却浴中で、約-50 °Cまで冷却し、3mLのテトラヒドロフランに溶解した119mgのアクリル酸クロリドと併合して、無色の沈殿物を生成する。この懸濁液を、この温度にて、更に約1時間攪拌する。次いで、テトラヒドロフラン7mL中に溶解した、240mgの6-アミノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリンを、-55 °Cにて滴添する。この反応混合物を、徐々に-30 °Cまで加熱する。約1時間後に、ドライアイス/アセトン冷却浴を、氷/塩化ナトリウム冷却浴に交換する。次いで、この反応混合物を、該浴内で0 °Cまで昇温させる。この反応が完了したら直に、該反応混合物

40

50

を水および塩化メチレンと併合し、水酸化ナトリウム溶液でアルカリにする。分離する水性相を、再度塩化メチレンおよび少量のメタノールで抽出する。併合した有機抽出物を水洗し、乾燥し、蒸発させる。黄色の樹脂状物が残され、これをシリカゲルカラムを通して、溶離液として塩化メチレン/メタノール(98:2)を用いて、クロマトグラフィー処理する。この所定の生成物を、少量のt-ブチルメチルエーテルと共に攪拌し、微細な結晶性沈殿を吸引濾過し、再度t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、50℃にて真空乾燥する。

収量：160mg(理論値の60%)； R_f 値：0.42(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 526, 528 [M-H]⁺。

【0051】

以下の化合物を、上記III)と同様にして得る：

10

(1) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン

R_f 値：0.32(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 498, 500 [M-H]⁺。

(2) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン

R_f 値：0.30(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 550, 552 [M+Na]⁺。

(3) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[4-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン

20

マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 526, 528 [M-H]⁺。

【0052】

III) 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

周囲温度にて、0.67mlの塩化オキサリルおよび一滴のジメチルホルムアミドを、10mlの塩化メチレンに、640mgの4-ブロモ-2-ブテン酸を溶解した溶液に添加する。この反応混合物を、周囲温度にて更に約30分間、ガスの発生が終わるまで攪拌する。生成する酸クロリドを、真空下で、ロータリーエバボレータを用いて、溶媒からほぼ完全に分離する。次いで、この粗成生物を、10mlの塩化メチレンに溶解し、氷浴内で冷却しつつ、テトラヒドロフラン50ml中の、1.00gの6-アミノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-シクロプロピルメチル-キナゾリンおよび1.60mlのヒュニッヒ塩基(Hunig base)の混合物に、滴添する。この反応混合物を、氷浴中で1.5時間および周囲温度にて更に2時間攪拌する。次に、2.90mlのジエチルアミンを添加し、得られる混合物を周囲温度にて2.5日間攪拌する。この作業を完結するために、該反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させる。フラスコに残された残渣を、シリカゲルカラム上で、酢酸エチル/メタノール(19:1)を用いて、クロマトグラフィーにより精製する。

30

収量：550mg(理論値の40%)；融点：114℃；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 498, 500 [M+H]⁺。

【0053】

以下の化合物を、上記III)と同様にして得る：

40

(1) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

R_f 値：0.53(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=9:1)；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 510, 512 [M-H]⁺。

(2) 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

融点：137℃；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 470, 472 [M+H]⁺。

(3) 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

R_f 値：0.37(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=9:1)；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 50

488 [M+H]⁺。

(4) 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン

R_f 値 : 0.35(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=9:1) ; マススペクトル(ESI⁺) : m/z = 502 [M+H]⁺。

【0054】

IV) 4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-6-{[4-{N-[(エトキシカルボニル)メチル]-N-メチルアミノ}-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-メトキシ-キナゾリン

周囲温度にて、0.86mlの塩化オキサリルおよび一滴のジメチルホルムアミドを、15mlの塩化メチレンに、842mgの4-ブロモ-2-ブテン酸を溶解した溶液に添加する。この反応混合物を、周囲温度にて更に約1時間、ガスの発生が終わるまで攪拌する。生成する酸クロリドを、真空下で、ロータリーエバポレータを用いて、溶媒からほぼ完全に分離する。次いで、この粗成生物を、10mlの塩化メチレンにとり、氷浴内で冷却しつつ、テトラヒドロフラン50ml中の、1.00gの6-アミノ-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-キナゾリンおよび2.0mlのヒュニッヒ塩基の混合物に滴添する。この反応混合物を、氷浴で冷却しつつ2時間、次いで周囲温度にて更に2時間攪拌する。次に、6.7mlのヒュニッヒ塩基、5.48gのザルコシンエチルエステル塩酸塩および3mlのジメチルホルムアミドを添加し、この全体を周囲温度にて一夜攪拌する。該作業を完結するために、該反応混合物を、ロータリーエバポレータを用いて真空下で蒸発させ、フラスコに残された残渣を、75mlの酢酸エチルと75mlの水との間で分配させる。その有機相を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させる。この粗成生物を、シリカゲルカラム上で、塩化メチレン/メタノール(20:1)を用いて、クロマトグラフィーにより精製する。
10
20

収量 : 326mg(理論値の20%) ; 融点 : 122-124 ; マススペクトル(ESI⁺) : m/z = 464 [M+H]⁺。

【0055】

以下の化合物を、上記IV)と同様にして得る :

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-{N-[2-(エトキシカルボニル)-エチル]-N-[(エトキシカルボニル)-メチル]アミノ}-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

R_f 値 : 0.62(酸化アルミニウム、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1) ; マススペクトル(EI) : m/z = 627, 629 [M]⁺。
30

V) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-2-メトキシメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

アセトニトリル10ml中に分散させた、950mgの4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-{N-[(エトキシカルボニル)メチル]-N-((R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-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-キナゾリンおよび195μlのメタンスルホン酸を、約4時間還流させる。該作業を完結するために、この反応混合物を、氷水浴中で冷却し、75mlの酢酸エチルおよび25mlの飽和重炭酸ナトリウム溶液と併合し、10分間激しく攪拌する。得られる有機相を分離し、飽和重炭酸ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥する。該溶媒を、真空下で蒸発させ、褐色の泡状物を得る。
40

収量 : 610mg(理論値の69%) ; R_f 値 : 0.55(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=9:1) ; マススペクトル(ESI⁺) : m/z = 570, 572 [M+H]⁺。

【0056】

VI) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

20mlのアセトニトリル中に分散させた、700mgの4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-{N-[(t-ブチルオキシカルボニル)メチル]-N-((S)-2-ヒドロキシ-プロピ-1-

イル)-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-キナゾリンと、228mgのp-トルエンスルホン酸水和物との混合物を、5時間に渡り還流する。次いで、更に200mgのp-トルエンスルホン酸を添加し、得られる混合物を、再度5時間に渡り還流する。該作業を完結するために、この反応混合物を蒸発乾固させる。フラスコに残された残渣を、酢酸エチルと飽和炭酸ナトリウム溶液との間で分配させる。その有機相を分離し、飽和炭酸ナトリウム溶液、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させる。得られる油状の残渣を、15mlのジエチルエーテルと共に攪拌することによって、結晶化させる。

融点：173-175；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 540, 542 [M+H]⁺。

【0057】

以下の化合物を、上記VI)と同様にして得る：

(1) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

R_f 値：0.54(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=9:1)；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 540, 542 [M+H]⁺。

(2) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン

R_f 値：0.38(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=9:1)；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 556, 558 [M+H]⁺。

【0058】

VII) 4-[(3-ブロモ-フェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン

90μlのメタンスルホン酸を、8mlのアセトニトリル中に溶解した、380mgの4-[(3-ブロモ-フェニル)アミノ]-6-(2-{N-[(t-ブチルオキシカルボニル)メチル]-N-((S)-2-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ}-エトキシ)-7-メトキシ-キナゾリンに添加する。この反応混合物を約3時還流間し、次いで更に等量のメタンスルホン酸を添加し、この反応が完結するまで、還流を継続する。この作業を完結するために、該反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。得られる有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空下で蒸発させる。フラスコに残された残渣を、ジエチルエーテルと共に攪拌し、吸引濾過する。表記化合物を、白色固体として得る。

収量：280mg(理論値の85%)；融点：190；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 485, 487 [M-H]⁺。

以下の化合物を、上記VII)と同様にして得る：

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン(この反応は、アセトニトリル中のトリフルオロ酢酸を用いて行う)。

融点：212-213；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 461, 463 [M+H]⁺。

【0059】

VIII) 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

塩化オキサリル4.70mlを、60mlの塩化メチレン中に4.50gのブロモクロトン酸を溶解した溶液に滴添する。次いで、一滴のN,N-ジメチルホルムアミドを添加する。約30分後、ガスの発生が終了した。この反応混合物を、ロータリーエバボレータ中で蒸発させる。得られた粗製ブロモクロトン酸クロリドを、30mlの塩化メチレン中に取り、氷浴内で冷却しつつ、150mlのテトラヒドロフランに、7.00gの4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-アミノ-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリンおよび10.20mlのヒュニッヒ塩基を溶解した溶液に滴添する。この反応混合物を、氷浴で冷却しつつ、約1.5時間攪拌し、次いで

10

30

40

50

周囲温度にて更に2時間攪拌する。次いで、5.20gのN-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミンを添加し、得られる反応混合物を、周囲温度にて一夜攪拌する。この作業を完結するために、これを塩化メチレンで希釈し、水で十分に洗浄する。得られる有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させる。この粗成生物を、シリカゲルカラム上で、溶離液として酢酸エチルおよび酢酸エチル/メタノール(19:1)を用いて、クロマトグラフィーにより精製する。

収量：5.07g(理論値の51%)；マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 512, 514 [M-H]⁺；R_f 値：0.25(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=9:1)。

【0060】

以下の化合物を、上記VIIIと同様にして得る：

10

(1) 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

マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 482, 484 [M-H]⁺；R_f 値：0.11(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=9:1)；

(2) 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

マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 532 [M-H]⁺；R_f 値：0.40(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=9:1)；

(3) 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

20

マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 502 [M-H]⁺；R_f 値：0.20(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=9:1)；

【0061】

(4) 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

マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 488 [M-H]⁺；R_f 値：0.25(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=9:1)；

(5) 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-[N-(テトラヒドロフラン-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

30

マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 514 [M-H]⁺；R_f 値：0.15(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=9:1)；

(6) 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

マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 486, 488 [M+H]⁺；

(7) 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

マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 486, 488 [M+H]⁺；R_f 値：0.45(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=5:1)；

40

【0062】

(8) 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

マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 528, 530 [M-H]⁺；R_f 値：0.25(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=9:1)；

(9) 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

マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 508, 510 [M-H]⁺；融点：140 °C；

(10) 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

マススペクトル(ESI⁺)：m/z = 500, 502 [M+H]⁺；融点：110-112 °C；

50

(11) 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
マススペクトル(ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺; R_f 値: 0.23(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール/濃厚アンモニア水=90:10:0.1)

上記2種の成分1および2を含有する、本発明の幾つかの特定の好ましい処方を、以下に記載するが、本発明の範囲をこれらに限定するものではない。

処方物例

吸入性粉剤

【0063】

【表1】

1)

成分	カプセル当たりの量(μg)
チオトロピウムブロミド	10.8
EGFRキナーゼ阻害剤2	3500
ラクトース	3489.2
総量	7000

2)

成分	カプセル当たりの量(μg)
チオトロピウムブロミド	21.7
EGFRキナーゼ阻害剤2	3000
ラクトース	3978.3
総量	7000

3)

成分	カプセル当たりの量(μg)
チオトロピウムブロミドxH ₂ O	22.5
EGFRキナーゼ阻害剤2	5000
ラクトース	4022.5
総量	10000

【0064】

10

20

30

40

【表2】

4)

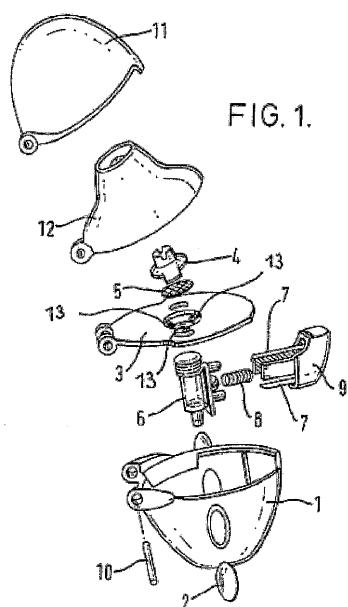
成分	カプセル当りの量(μg)
チオトロピウムブロミド xH_2O	22.5
EGFRキナーゼ阻害剤2	5000
ラクトース	1977.5
総量	7000

5)

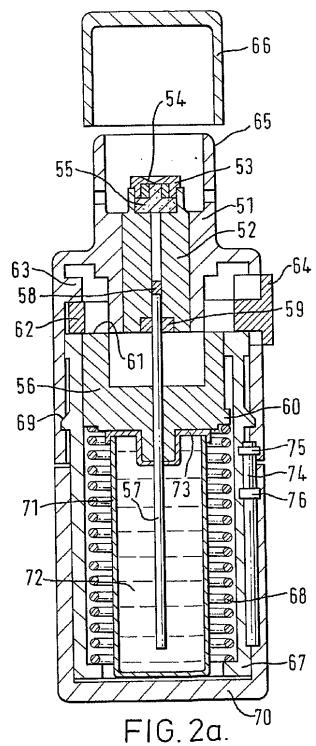
10

成分	カプセル当りの量(μg)
チオトロピウムブロミド xH_2O	22.5
EGFRキナーゼ阻害剤2	5000
総量	5022.5

【図1】



【図2 a】



【図2b】

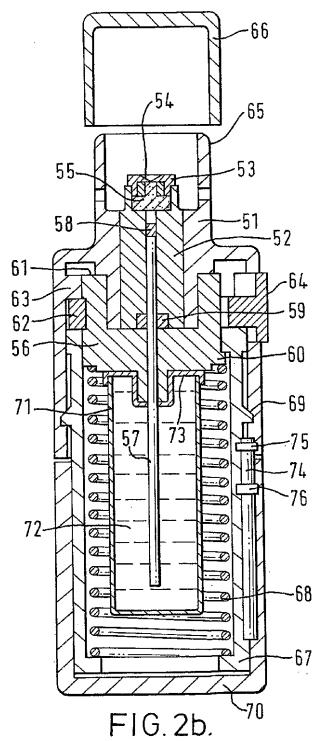


FIG. 2b.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internal Application No PCT/EP 03/01357
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K45/06 A61K31/439 A61P11/06 A61P11/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 18782 A (CELLTECH THERAPEUTICS) 7 May 1998 (1998-05-07) page 1 page 12, line 7-24 page 13, line 1-3 ----	1, 2, 10, 36
A	WO 00 69468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 23 November 2000 (2000-11-23) claims 1, 2, 5, 6, 12, 14 ----	1-4, 10, 36
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
'E' earlier document but published on or after the international filing date		
'L' document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
'T' later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
'8' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report	
3 June 2003	10/06/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Peeters, J	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/01357

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

SEE THE SUPPLEMENTARY SHEETS PCT/ISA/ 210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/01357

Continuation of Box I.2

The current Claims 1, 2 and 8 to 36 relate to a product/compound/device, each characterized by a desirable characteristic or property, namely:

1. anticholinergics
2. EGFR-kinase inhibitor.

Therefore the claims cover all products, etc. which display this characteristic or property, whereas the application provides support by the description only for a limited number of such products, etc. within the meaning of PCT Article 5. In the present case, the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Nevertheless, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the product/method/compound/device by means of the desired result. This lack of clarity is also such that it renders a meaningful search covering the entire scope of protection impossible. Therefore, the search was directed to the parts of the claims which appear clear, supported or disclosed in the above sense, namely Claims 3 and 4, the examples and, as far as possible, the general concept on which the application is based.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 International Application No
 PCT/EP 03/01357

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9818782	A 07-05-1998	AT 233256 T		15-03-2003
		AU 732155 B2		12-04-2001
		AU 4954097 A		22-05-1998
		DE 69719350 D1		03-04-2003
		EP 0934304 A1		11-08-1999
		WO 9818782 A1		07-05-1998
		JP 2001503047 T		06-03-2001
		US 6552029 B1		22-04-2003
		US 6114333 A		05-09-2000
WO 0069468	A 23-11-2000	DE 19921693 A1		16-11-2000
		AU 4754500 A		05-12-2000
		BG 106095 A		28-06-2002
		BR 0010498 A		26-02-2002
		CA 2368583 A1		23-11-2000
		CN 1350465 T		22-05-2002
		CZ 20014055 A3		13-02-2002
		EE 200100594 A		17-02-2003
		WO 0069468 A1		23-11-2000
		EP 1178832 A1		13-02-2002
		HR 20010828 A1		28-02-2003
		HU 0201103 A2		28-09-2002
		JP 2002544239 T		24-12-2002
		NO 20015359 A		02-11-2001
		SK 16372001 A3		05-03-2002
		TR 200103233 T2		22-04-2002
		US 2002115681 A1		22-08-2002
		US 6455524 B1		24-09-2002
		US 6433027 B1		13-08-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/01357

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K45/06 A61K31/439 A61P11/06 A61P11/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 18782 A (CELLTECH THERAPEUTICS) 7. Mai 1998 (1998-05-07) Seite 1 Seite 12, Zeile 7-24 Seite 13, Zeile 1-3 ---	1, 2, 10, 36
A	WO 00 69468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 23. November 2000 (2000-11-23) Ansprüche 1,2,5,6,12,14 ---	1-4, 10, 36

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungssatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

D Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsreicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsreicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
3. Juni 2003	10/06/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Peeters, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/01357

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. –
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. Ansprüche Nr. –
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03 A1357

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
Fortsetzung von Feld I.2	
<p>Die geltenden Patentansprüche 1,2,8-36 beziehen sich auf ein Produkt/eine Verbindung/eine Vorrichtung, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich</p> <ol style="list-style-type: none">1) "Anticholinergika"2) "EGFR-Kinase-Hemmer" <p>Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt/Verfahren/die Verbindung/Vorrichtung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich auf Patentansprüche 3,4 und auf die Beispiele und, soweit möglich, auf die allgemeine Idee die der Anmeldung unterliegt.</p> <p>Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen PCT/EP 03/01357
--

im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9818782	A 07-05-1998	AT 233256 T AU 732155 B2 AU 4954097 A DE 69719350 D1 EP 0934304 A1 WO 9818782 A1 JP 2001503047 T US 6552029 B1 US 6114333 A	15-03-2003 12-04-2001 22-05-1998 03-04-2003 11-08-1999 07-05-1998 06-03-2001 22-04-2003 05-09-2000
WO 0069468	A 23-11-2000	DE 19921693 A1 AU 4754500 A BG 106095 A BR 0010498 A CA 2368583 A1 CN 1350465 T CZ 20014055 A3 EE 200100594 A WO 0069468 A1 EP 1178832 A1 HR 20010828 A1 HU 0201103 A2 JP 2002544239 T NO 20015359 A SK 16372001 A3 TR 200103233 T2 US 2002115681 A1 US 6455524 B1 US 6433027 B1	16-11-2000 05-12-2000 28-06-2002 26-02-2002 23-11-2000 22-05-2002 13-02-2002 17-02-2003 23-11-2000 13-02-2002 28-02-2003 28-09-2002 24-12-2002 02-11-2001 05-03-2002 22-04-2002 22-08-2002 24-09-2002 13-08-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/46	A 6 1 K 31/46	
A 6 1 K 31/517	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 47/06	A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/18	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/08	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 11/16	A 6 1 P 11/16	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

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

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ジュンク ビルギット

ドイツ連邦共和国 8 8 4 7 1 ラウプハイム ショーセッケル 9

(72)発明者 パイレット ミケル

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ビルケンハーデルシュトラーセ 6

(72)発明者 ピーペル ミカエル ピー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ゲッシュヴィステル ショール シュトラーセ 4
5

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA22 AA30 AA93 BB22 BB25 CC15 DD34 DD38 DD41
DD42 DD43 DD48 DD51 DD59 DD67 EE23 EE30 FF04 FF15
FF61
4C084 AA20 MA02 MA13 MA17 MA21 MA23 MA57 MA59 NA05 NA10
ZA591 ZA592 ZA601 ZA602 ZA611 ZA612 ZC202 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC46 BC50 BC73 CB22 GA07 GA09 MA02 MA03
MA04 MA05 MA13 MA17 MA21 MA23 MA43 MA57 MA59 NA05
NA10 ZA59 ZA60 ZA61 ZC20 ZC75