

(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2004-519484
(P2004-519484A)

(43) 公表日 平成16年7月2日(2004.7.2)

(51) Int.C1.⁷

A61K 45/06
A61K 9/08
A61K 9/10
A61K 9/14
A61K 9/48

F 1

A 61 K 45/06
A 61 K 9/08
A 61 K 9/10
A 61 K 9/14
A 61 K 9/48

テーマコード(参考)

4 C 076
4 C 084
4 C 086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-569121 (P2002-569121)	(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 アム ライン (番地なし)
(86) (22) 出願日	平成14年2月26日 (2002. 2. 26)	(74) 代理人	100059959 弁理士 中村 稔
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月8日 (2003. 9. 8)	(74) 代理人	100067013 弁理士 大塚 文昭
(86) 國際出願番号	PCT/EP2002/001987	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(87) 國際公開番号	W02002/069944	(74) 代理人	100065189 弁理士 宍戸 嘉一
(87) 國際公開日	平成14年9月12日 (2002. 9. 12)		
(31) 優先権主張番号	101 11 058.8		
(32) 優先日	平成13年3月8日 (2001. 3. 8)		
(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NK₁-レセプターアンタゴニストに基づく新規医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、抗コリン作動薬およびNK₁レセプターアンタゴニストを主成分とする新規な医薬組成物、その製法および気道諸疾患を治療するためのその利用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一種以上のNK₁-レセプターアゴニスト(2)と組み合

わせた一種以上の抗コリン作動薬(1)を、場合によりエナンチオマー、エナンチオマー混合物として、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、および場合により製薬上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】

該活性物質1および2が、単一の処方物中に一緒に、あるいは異なる2種の処方物中に存在する、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 3】

該活性物質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、好ましくはチオトロピウム塩である、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

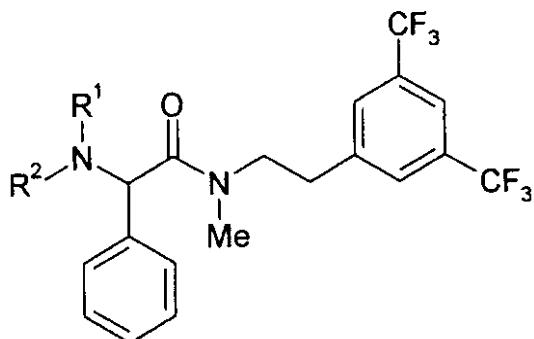
【請求項 4】

該活性物質1が、塩化物、臭化物、ヨウ化物、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塩、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】

該活性物質2が、BIIF 1149、CP-122721、FK-888、NKP 608C、NKP 608A、CGP 60829、SR 48968 (サレデュタント(Saredutant))、SR 140333 (ノルピタントウムベシレート(Nolpitantium besilate)/クロリド)、LY 303 870 (ラネピタント(Lanepitant))、MEN-11420 (ネパデュタント(Nepadutant))、SB 223412、MDL-105172A、MDL-103896、MEN-11467、DNK 333A、SR-144190、YM-49244、YM-44778、ZM-274773、MEN-10930、S-19752、ニューロノルム(Nuronorm)、YM-35375、DA-5018、MK-869、L-754030、CJ-11974、L-758298、DNK-33A、6b-I、CJ-11974、TAK-637、GR 205171、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-[(3-ヒドロキシプロピル)-メチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニル-アセタミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセタミド、BIIM1310、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-(シクロプロピルメチル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニル-アセタミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-[(2-ヒドロキシ-エチル)-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニル-アセタミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-[シクロプロピルメチル-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニル-アセタミドおよび以下の一般式3のアリールグリシンアミド誘導体：

【化1】



3

(ここで、R¹およびR²は、これらが結合している原子Nと共に、以下の式で示されるリングを形成し：

10

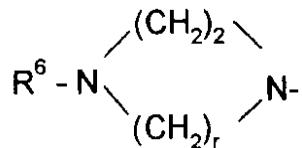
20

30

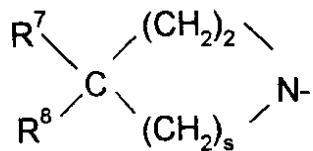
40

50

【化2】



【化3】



10

20

20

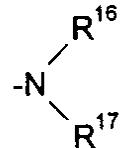
(ここで、rおよびsは2または3であり、

R^6 はH、-C₁-C₅-アルキル、C₃-C₅-アルケニル、プロピニル、ヒドロキシ(C₂-C₄)アルキル、メトキシ(C₂-C₄)アルキル、ジ(C₁-C₃)アルキルアミノ(C₂-C₄)アルキル、アミノ(C₂-C₄)アルキル、アミノ、ジ(C₁-C₃)アルキルアミノ、モノフルオロ乃至パフルオロ(C₁-C₂)アルキル、N-メチルピペリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルまたはピリダジニル基を表し、

R^7 は以下の(a)乃至(d)のいずれかを意味し：

(a) ヒドロキシル、(b) 4-ピペリジノピペリジル、(c) 以下の式で示される基：

【化4】



20

30

(ここで、 R^{16} および R^{17} は夫々独立に、H、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₄)アルキル、ジヒドロキシ(C₂-C₄)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ(C₂-C₄)アルキル、フェニル(C₁-C₄)アルキルまたはジ(C₁-C₃)アルキルアミノ(C₂-C₄)アルキルを表し、

R^8 はHを表す、)))

からなる群から選択され、場合によりそのエナンチオマーおよびエナンチオマー混合物として、あるいはそのラセミ体として存在する、請求項1～4の何れか1項に記載の医薬組成物。

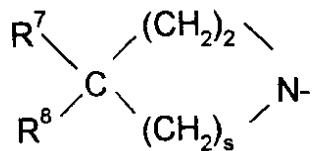
【請求項6】

該活性物質2が、BIIF 1149、CP-122721、CGP 60829、MK-869、CJ-11974、GR 205171、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-[(3-ヒドロキシ-プロピル)-メチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニル-アセタミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセタミド、BIIM1310、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-(シクロプロピルメチル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニル-アセタミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-[(2-ヒドロキシ-エチル)-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニル-アセタミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-[シクロプロピルメチル-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニル-アセタミドおよび上記一般式3のアリールグリシンアミド誘導体(ここで、 R^1 および R^2 は、これらが結合している原子Nと共に、以下の式で示されるリングを形成し：

40

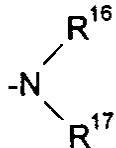
50

【化5】



(ここで、 s は2または3であり、
 R^7 は以下の式で示される基であり：

【化6】



(ここで、 R^{16} および R^{17} は夫々独立に、H、(C_1-C_4)アルキル、(C_3-C_6)シクロアルキル、
 ヒドロキシ(C_2-C_4)アルキル、ジヒドロキシ(C_2-C_4)アルキル、(C_1-C_3)アルコキシ(C_2-C_4)
 アルキル、フェニル(C_1-C_4)アルキルまたはジ(C_1-C_3)アルキルアミノ(C_2-C_4)アルキルを
 表し、 R^8 はHを表す)))、からなる群から選択され、
 場合によりそのエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物として、およびそのラセミ
 体として存在する、請求項1～5の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

該活性物質2が、(S)-N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-(2-
 ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニ
 ルアセタミドまたはその酸付加塩である、請求項1～6の何れか1項に記載の医薬組成物
 。

【請求項8】

該活性成分1对该活性成分2の質量比が、1:300～50:1なる範囲、好ましくは1:250～4
 0:1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、0.01～10000 μ g、好ましくは0.1～2000 μ gなる範囲の、該活性物質1およ
 び2の組合せの服用量に相当する、請求項1～8の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

吸入に適した処方物状態にある、請求項1～9の何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

該組成物が、吸入性の粉末、プロペラント-含有計量式エアロゾルおよびプロペラントを
 含まない吸入性の溶液または懸濁液からなる群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】

該医薬組成物が吸入性の粉末であって、該粉末が、単糖類、二糖類、オリゴ-および多糖
 類、多価アルコール類、塩類、またはこれら相互の混合物からなる群から選択される、適
 当な生理的に許容される賦形剤との混合物として、該活性物質1および2を含む、請求項
 11記載の医薬組成物。

【請求項13】

該賦形剤が、250 μ mまで、好ましくは10～150 μ mなる範囲の、最大平均粒径を持つ、請
 求項12記載の医薬組成物。

【請求項14】

上記請求項12または13に記載の吸入性粉末を含むことを特徴とするカプセル。

【請求項15】

成分として、唯一の活性物質1および2を含む吸入性粉末である、請求項11記載の医薬組

10

20

30

40

50

成物。

【請求項 1 6】

溶解または分散状態で該活性物質1および2を含む、プロペラント-含有吸入性エアゾルである、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

該プロペラントガスとして、n-プロパン、n-ブタンまたはイソブタン等の炭化水素またはメタン、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等のハロ炭化水素を含む、請求項16記載のプロペラント-含有吸入性エアゾル。

【請求項 1 8】

該プロペラントガスが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記載のプロペラント-含有吸入性エアゾル。

【請求項 1 9】

場合により補助溶剤、安定剤、界面活性剤、酸化防止剤、滑剤およびpHを調節する手段からなる群から選択される、一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記載のプロペラント-含有吸入性エアゾル。

【請求項 2 0】

5質量%までの該活性物質1および/または2を含む、請求項16～19の何れか1項に記載のプロペラント-含有吸入性エアゾル。

【請求項 2 1】

水、エタノールまたは水とエタノールとの混合物を溶媒として含む、プロペラントを含まない吸入性の溶液または懸濁液である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

pHが2～7、好ましくは2～5なる範囲にある、請求項21記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項 2 3】

該pHを、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、アスコルビン酸、クエン酸、りんご酸、酒石酸、マレイン酸、琥珀酸、フマル酸、酢酸、蟻酸およびプロピオノ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する、請求項22記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項 2 4】

場合により他の補助溶媒および/または賦形剤を含む、請求項21～23の何れか1項に記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項 2 5】

該補助溶媒として、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、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記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項 2 6】

該付形剤として、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、製薬上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記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項 2 7】

該錯化剤として、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記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項 2 8】

該酸化防止剤として、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記載の吸入性の溶液または懸濁液

10

20

30

40

50

。

【請求項 29】

該保存剤として、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、安息香酸およびベンゾエートからなる群から選択される化合物を含む、請求項26、27または28記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項 30】

該活性物質1および2並びに該溶剤に加えて、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、請求項24～29の何れか1項に記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項 31】

該活性物質1および2並びに該溶剤に加えて、ベンザルコニウムクロリドのみを含む、請求項24～29の何れか1項に記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項 32】

該溶液または懸濁液が、濃縮物または直ぐに使用できる殺菌した吸入性の溶液または懸濁液である、請求項21～31の何れか1項に記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【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14記載のカプセルの使用。

【請求項 34】

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

【請求項 35】

ベンチュリーの原理またはその他の原理に従って、超音波または圧縮空気によって、吸入性のエアゾルを生成する、エネルギー作動式自立型または持運び式のネプライザーで噴霧するための、請求項32記載の吸入性溶液の使用。

【請求項 36】

気道の炎症性または閉塞性の諸疾患を治療するための、医薬を製造するための、請求項1～32の何れか1項に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、抗コリン作動薬およびNK₁-レセプタントゴニストを基本とする新規な医薬組成物、その製法および呼吸性諸疾患の治療におけるその使用に関するものである。

【0002】

本発明は、抗コリン作動薬およびNK₁-レセプタントゴニストを基本とする新規な医薬組成物、その製法および呼吸性諸疾患の治療におけるその使用に関するものである。

驚いたことに、気道の炎症性および閉塞性の諸疾患において、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NK₁-レセプタントゴニスト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効果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、該組合せの投与後、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。上記効果は、これら二種の活性物質を、単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、単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(tiотropium)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、最も好ましくはチオトロピウム塩およびイプラトロピウム塩

10

20

30

40

50

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、薬理的に活性な成分である。本特許出願の範囲内において、上記カチオンのあらゆる言及は、番号1'で示される。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)に対する言及をも包含する。

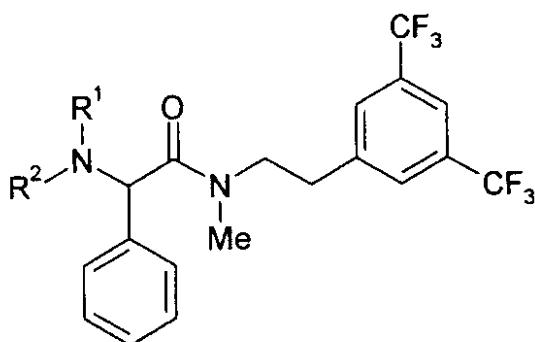
本発明の範囲内で使用可能な塩1とは、チオトロピウム、オキシトロピウムまたはイプラトロピウムに加えて、その対イオン(アニオン)として塩素、臭素、ヨウ素イオン、メタンスルホネートまたはp-トルエンスルホネートを含む化合物を意味する。本発明の範囲内においては、該塩1全ての中で、メタンスルホネート、塩化物、臭化物およびヨウ化物が好ましく、メタンスルホネートおよび臭素が、特に重要である。本発明においてとりわけ重要なのは、チオトロピウムプロミド、オキシトロピウムプロミドおよびイプラトロピウムプロミドから選択される塩1である。チオトロピウムプロミドが、特に好ましい。

【0004】

本発明の範囲内において、用語「NK₁-レセプターアンタゴニスト(以下2と記載する)」は、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセタミド(BIIF 1149)、CP-122721、FK-888、NK P 608C、NKP 608A、CGP 60829、SR 48968(サレデュタント(Saredutant))、SR 140333(ノルピタントチウムベシレート(Nolpitantum besilate)/クロリド)、LY 303 807(ラネピタント(Lanepitant))、MEN-11420(ネパデュタント(Nepadutant))、SB 223412、MDL-1051 72A、MDL-103896、MEN-11149、MEN-11467、DNK 333A、SR-144190、YM-49244、YM-44778、ZM-274773、MEN-10930、S-19752、ニューロノルム(Nuronorm)、YM-35375、DA-5018、アプレピタント(Aprepitant)(MK-869)、L-754030、CJ-11974、L-758298、DNK-33A、6b-I、CJ-11974、TAK-637、GR 205171および以下の一般式3のアリールグリシンアミド誘導体：

【0005】

【化1】



3

【0006】

ここで、R¹およびR²は、これらが結合している原子Nと共に、以下の式で示されるリングを形成し：

【0007】

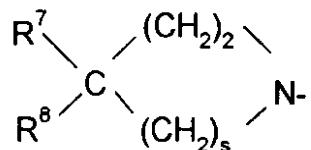
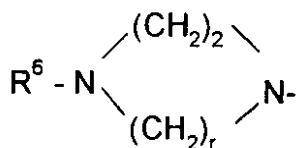
【化2】

10

20

30

40



10

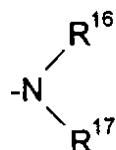
〔 0 0 0 8 〕

ここで、 r および s は 2 または 3 であり、 R^6 は H、 $-C_1-C_5-$ アルキル、 C_3-C_5- アルケニル、プロピニル、ヒドロキシ(C_2-C_4)アルキル、メトキシ(C_2-C_4)アルキル、ジ(C_1-C_3)アルキルアミノ(C_2-C_4)アルキル、アミノ(C_2-C_4)アルキル、アミノ、ジ(C_1-C_3)アルキルアミノ、モノフルオロ乃至パーフルオロ(C_1-C_2)アルキル、N-メチルピペリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルまたはピリダジニル基を表し、 R^7 は以下の(a)乃至(d)のいずれかを意味し：

(a) ヒドロキシル、(b) 4-ピペリジノピペリジル、(c) 以下の式で示される基:

(0 0 0 9)

【化 3】



【 0 0 1 0 】

ここで、 R^{16} および R^{17} は夫々独立に、H、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_2-C_4) アルキル、ジヒドロキシ (C_2-C_4) アルキル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_2-C_4) アルキル、フェニル (C_1-C_4) アルキルまたはジ (C_1-C_3) アルキルアミノ (C_2-C_4) アルキルを表す。

R^8 は H を表す。

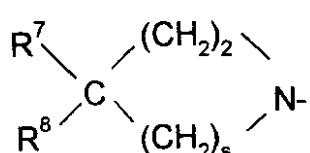
からなる群から選択される化合物を意味し、該化合物は、場合によりそのエナンチオマーおよびエナンチオマー混合物として、あるいはそのラセミ体として存在する。

一般式3の上記化合物は、例えば国際特許出願WO 96/32386およびWO 97/32865により公知であり、これら文献の内容は全て本明細書に含まれる旨のとす。

好ましくは、該化合物 2 は、BIIF 1149、CP-122721、CGP 60829、MK-869、CJ-11974、GR 205171および上記一般式 3 のアリールグリシンアミド誘導体(ここで、R¹およびR²は、これらが結合している原子Nと共に、以下の式で示されるリングを形成し、

10.5 方 語

【化 4】



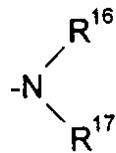
[0 0 1 2]

ここで、 s は 2 または 3 であり、 R^7 は以下の式で示される基であり：

50

【0013】

【化5】



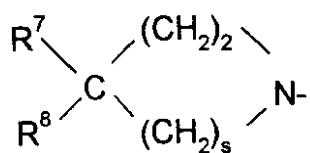
【0014】

ここで、 R^{16} および R^{17} は夫々独立に、H、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₄)アルキル、ジヒドロキシ(C₂-C₄)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ(C₂-C₄)アルキル、フェニル(C₁-C₄)アルキルまたはジ(C₁-C₃)アルキルアミノ(C₂-C₄)アルキルを表し、R⁸はHを表す)、からなる群から選択され、場合によりそのエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物として、およびそのラセミ体として存在する。

特に好ましくは、該化合物2は、BIIIF1149および上記一般式3のアリールグリシンアミド誘導体(ここで、R¹およびR²は、これらが結合している原子Nと共に、以下の式で示されるリングを形成し：

【0015】

【化6】



10

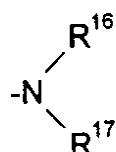
20

【0016】

ここで、sは2であり、R⁷は以下の式で示される基であり：

【0017】

【化7】



30

【0018】

ここで、R¹⁶およびR¹⁷は夫々独立に、H、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₄)アルキルまたはジヒドロキシ(C₂-C₄)アルキルを表し、R⁸はHを表す)、からなる群から選択され、場合によりそのエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物として、およびそのラセミ体として存在する。

上記式2の化合物として最も好ましいものは、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-[(3-ヒドロキシ-プロピル)-メチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニル-アセタミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセタミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-(シクロプロピルメチル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニル-アセタミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-[(2-ヒドロキシ-エチル)-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニル-アセタミドおよびN-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-[(シクロプロピルメチル-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-

40

50

-フェニル-アセタミドであり、これらは、場合によりそのエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物として、およびそのラセミ体として存在する。

特に重要なものはN-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-ペペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセタミドであり、これは場合によりそのエナンチオマー、好ましくはその(S)-エナンチオマーとして存在し、場合によりそのエナンチオマーの混合物として存在し、および場合によりそのラセミ体として存在する。

【0019】

アルキル基(他の基の一部としてのアルキル基を含む)の例は、特に述べない限り、炭素原子数1～5の分岐および直鎖アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)等である。ヒドロキシまたはジヒドロキシアルキル基は、1または2個のヒドロキシル基によって置換されたアルキル基である。

アルケニル基(他の基の一部としてのアルケニル基を含む)は、炭素原子数3～5の分岐または直鎖アルケニル基であるが、少なくとも一つの二重結合を有し、例えばプロペニル、イソプロペニル、ブテニル基等を含む。

シクロアルキルは、一般に炭素原子数3～6の飽和環式炭化水素基を表す。その例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル等である。

【0020】

場合によってはアルコキシとも呼ばれる、アルキルオキシ基は、酸素原子を介して結合した直鎖または分岐アルキル基を表す。メトキシ基が特に好ましい。

本発明の範囲内における、上記NK₁-レセプタントゴニスト2へのあらゆる言及は、存在し得るあらゆる薬理的に許容される酸付加塩への言及をも含む。

活性物質2から製造できる、生理的に許容される酸付加塩とは、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、フマル酸、琥珀酸、クエン酸、酒石酸またはマレイン酸の塩から選択される製薬上許容される塩を意味する。本発明による該化合物2の特に好ましい塩は、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。

【0021】

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の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プロペラントガスとして含む、粉末化吸入エアゾルをも含有する。この薬物は、また化合物1および2の薬剤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。

従って、一局面において、本発明は、化合物1および2の組合せを含む薬剤(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薬剤組成物に関連する。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薬剤組成物が好ましい。

【0022】

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、製薬上許容される担体または賦形剤を含む、薬剤組成物に関連する。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以外に、如何なる製薬上許容される担体または賦形剤をも含まない、薬剤組成物に関連する。

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

10

20

30

40

50

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、薬剤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、NK₁-レセプタゴニストによる治療が、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、上記薬剤組成物1および2の組合せの、治療上有効な服用量の同時のまたは継続的な使用にも関連する。但し、NK₁-レセプタゴニストによる治療が、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。

【0023】

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、1:300~50:1、好ましくは1:250~40:1なる範囲内の質量比で含むことができる。該化合物1としてチオトロピウムおよびB1 IF 1149、CGP 60829、MK-869、CJ-11974、GR 205171、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-[(3-ヒドロキシプロピル)-メチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニル-アセタミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセタミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-(シクロプロピルメチル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニル-アセタミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-[(2-ヒドロキシ-エチル)-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニル-アセタミド、N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-(シクロプロピルメチル-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ)-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニル-アセタミドおよび上記一般式3のアリールグリシンアミド誘導体からなる群から選択される化合物を、NK₁-レセプタゴニストを含む、特に好ましい製薬上の組合せにおいて、該化合物1対該化合物2の質量比は、最も好ましくはチオトロピウム1'と化合物2が、1:150~30:1、より好ましくは1:50~20:1なる範囲内の比率で存在するような範囲にある。

【0024】

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、NK₁-レセプタゴニストを、以下の質量比で含むことができる。

1:80、1:79、1:78、1:77、1:76、1:75、1:74、1:73、1:72、1:71、1:70、1:69、1:69、1:68、1:67、1:66、1:65、1:64、1:63、1:62、1:61、1:60、1:59、1:58、1:57、1:56、1:55、1:54、1:53、1:52、1:51、1:50、1:49、1:48、1:47、1:46、1:45、1:44、1:43、1:42、1:41、1:40、1:39、1:42、1:41、1:40、1:39、1:38、1:37、1:36、1:35、1:34、1:33、1:32、1:31、1:30、1:29、1:28、1:27、1:26、1:25、1:24、1:23、1:22、1:21、1:20、1:19、1:18、1:17、1:16、1:15、1:14、1:13、1:12、1:11、1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1。

【0025】

活性物質1および2を含む本発明の薬剤組成物は、該化合物1および2が、単一用量当たり、一緒に0.01~10000μg、好ましくは0.1~2000μg、より好ましくは1~1500μg、より

10

20

30

30

40

50

一層好ましくは50~1200μgなる範囲の服用量で存在するように投与される。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、NK₁-レセプターアンタゴニスト2の量が、单一投与量当たりの全用量が、以下に列挙する量となるように含む：約100μg、105μg、110μg、115μg、120μg、125μg、130μg、135μg、140μg、145μg、150μg、155μg、160μg、165μg、170μg、175μg、180μg、185μg、190μg、195μg、200μg、205μg、210μg、215μg、220μg、225μg、230μg、235μg、240μg、245μg、250μg、255μg、260μg、265μg、270μg、275μg、280μg、285μg、290μg、295μg、300μg、305μg、310μg、315μg、320μg、325μg、330μg、335μg、340μg、345μg、350μg、355μg、360μg、365μg、370μg、375μg、380μg、385μg、390μg、395μg、400μg、405μg、410μg、415μg、420μg、425μg、430μg、435μg、440μg、445μg、450μg、455μg、460μg、465μg、470μg、475μg、480μg、485μg、490μg、495μg、500μg、505μg、510μg、515μg、520μg、525μg、530μg、535μg、540μg、545μg、550μg、555μg、560μg、565μg、570μg、575μg、580μg、585μg、590μg、595μg、600μg、605μg、610μg、615μg、620μg、625μg、630μg、635μg、640μg、645μg、650μg、655μg、660μg、665μg、670μg、675μg、680μg、685μg、690μg、695μg、700μg、705μg、710μg、715μg、720μg、725μg、730μg、735μg、740μg、745μg、750μg、755μg、760μg、765μg、770μg、775μg、780μg、785μg、790μg、795μg、800μg、805μg、810μg、815μg、820μg、825μg、830μg、835μg、840μg、845μg、850μg、855μg、860μg、865μg、870μg、875μg、880μg、885μg、890μg、895μg、900μg、905μg、910μg、915μg、920μg、925μg、930μg、935μg、940μg、945μg、950μg、955μg、960μg、965μg、970μg、975μg、980μg、985μg、990μg、995μg、1000μg、1005μg、1010μg、1015μg、1020μg、1025μg、1030μg、1035μg、1040μg、1045μg、1050μg、1055μg、1060μg、1065μg、1070μg、1075μg、1080μg、1085μg、1090μg、1095μg、1100μgまたは同様な量。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±2.5μg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。

【0026】

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NK₁-レセプターアンタゴニスト2の以下に列挙するような量で含むことができる：5μgの化合物1'および25μgの化合物2、5μgの化合物1'および50μgの化合物2、5μgの化合物1'および100μgの化合物2、5μgの化合物1'および200μgの化合物2、5μgの化合物1'および300μgの化合物2、5μgの化合物1'および400μgの化合物2、5μgの化合物1'および500μgの化合物2、5μgの化合物1'および600μgの化合物2、5μgの化合物1'および700μgの化合物2、5μgの化合物1'および800μgの化合物2、5μgの化合物1'および900μgの化合物2、5μgの化合物1'および1000μgの化合物2、10μgの化合物1'および25μgの化合物2、10μgの化合物1'および50μgの化合物2、10μgの化合物1'および100μgの化合物2、10μgの化合物1'および200μgの化合物2、10μgの化合物1'および300μgの化合物2、10μgの化合物1'および400μgの化合物2、10μgの化合物1'および500μgの化合物2、10μgの化合物1'および600μgの化合物2、10μgの化合物1'および700μgの化合物2、10μgの化合物1'および800μgの化合物2、10μgの化合物1'および900μgの化合物2、10μgの化合物1'および1000μgの化合物2、18μgの化合物1'および25μgの化合物2、18μgの化合物1'および50μgの化合物2、18μgの化合物1'および100μgの化合物2、18μgの化合物1'および200μgの化合物2、18μgの化合物1'および300μgの化合物2、18μgの化合物1'および400μgの化合物2、18μgの化合物1'および500μgの化合物2、18μgの化合物1'および600μgの化合物2、18μgの化合物1'および700μgの化合物2、18μgの化合物1'および800μgの化合物2、18μgの化合物1'および900μgの化合物2

10

20

30

40

50

10

20

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：6μgの化合物1および25μgの化合物2、6μgの化合物1および50μgの化合物2、6μgの化合物1および100μgの化合物2、6μgの化合物1および200μgの化合物2、6μgの化合物1および300μgの化合物2、6μgの化合物1および400μgの化合物2、6μgの化合物1および500μgの化合物2、6μgの化合物1および600μgの化合物2、6μgの化合物1および700μgの化合物2、6μgの化合物1および800μgの化合物2、6μgの化合物1および900μgの化合物2、6μgの化合物1および1000μgの化合物2、12μgの化合物1および25μgの化合物2、12μgの化合物1および50μgの化合物2、12μgの化合物1および100μgの化合物2、12μgの化合物1および200μgの化合物2、12μgの化合物1および300μgの化合物2、12μgの化合物1および400μgの化合物2、12μgの化合物1および500μgの化合物2、12μgの化合物1および600μgの化合物2、12μgの化合物1および700μgの化合物2、12μgの化合物1および800μgの化合物2、12μgの化合物1および900μgの化合物2、12μgの化合物1および1000μgの化合物2、21.7μgの化合物1および25μgの化合物2、21.7μgの化合物1および50μgの化合物2、21.7μgの化合物1および100μgの化合物2、21.7μgの化合物1および200μgの化合物2、21.7μgの化合物1および300μgの化合物2、21.7μgの化合物1および400μgの化合物2、21.7μgの化合物1および500μgの化合物2、21.7μgの化合物1および600μgの化合物2、21.7μgの化合物1および700μgの化合物2、21.7μgの化合物1および800μgの化合物2、21.7μgの化合物1および900μgの化合物2、21.7μgの化合物1および1000μgの化合物2、24.1μgの化合物1および25μgの化合物2、24.112μgの化合物1および50μgの化合物2、24.1μgの化合物1および100μgの化合物2、24.1μgの化合物1および200μgの化合物2、24.1μgの化合物1および300μgの化合物2、24.1μgの化合物1および400μgの化合物2、24.1μgの化合物1および500μgの化合物2、24.1μgの化合物1および600μgの化合物2、24.1μgの化合物1および700μgの化合物2、24.1μgの化合物1および800μgの化合物2、24.1μgの化合物1および900μgの化合物2、24.1μgの化合物1および1000μgの化合物2、43.3μgの化合物1および25μgの化合物2、43.3μgの化合物1および50μgの化合物2、43.3μgの化合物1および100μgの化合物2、43.312μgの化合物1および200μgの化合物2、43.3μgの化合物1および300μgの化合物2、43.3μgの化合物1およ

30

40

50

び400 μ gの化合物2、43.3 μ gの化合物1および500 μ gの化合物2、43.3 μ gの化合物1および600 μ gの化合物2、43.3 μ gの化合物1および700 μ gの化合物2、43.3 μ gの化合物1および800 μ gの化合物2、43.3 μ gの化合物1および900 μ gの化合物2、43.3 μ gの化合物1および1000 μ gの化合物2、48.1 μ gの化合物1および25 μ gの化合物2、48.1 μ gの化合物1および50 μ gの化合物2、48.1 μ gの化合物1および100 μ gの化合物2、48.1 μ gの化合物1および200 μ gの化合物2、48.1 μ gの化合物1および300 μ gの化合物2、48.1 μ gの化合物1および400 μ gの化合物2、48.1 μ gの化合物1および500 μ gの化合物2、48.1 μ gの化合物1および600 μ gの化合物2、48.1 μ gの化合物1および700 μ gの化合物2、48.1 μ gの化合物1および800 μ gの化合物2、48.1 μ gの化合物1および900 μ gの化合物2、48.1 μ gの化合物1および1000 μ gの化合物2。

10

【0028】

該活性物質1がチオトロピウムプロミドー水和物である、該活性物質の組合せを、本発明による該化合物1および2の好ましい組合せとして使用する場合、例として前に特定され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 μ gの化合物1および25 μ gの化合物2、6.2 μ gの化合物1および50 μ gの化合物2、6.2 μ gの化合物1および100 μ gの化合物2、6.2 μ gの化合物1および200 μ gの化合物2、6.2 μ gの化合物1および300 μ gの化合物2、6.2 μ gの化合物1および400 μ gの化合物2、6.2 μ gの化合物1および500 μ gの化合物2、6.2 μ gの化合物1および600 μ gの化合物2、6.2 μ gの化合物1および700 μ gの化合物2、6.2 μ gの化合物1および800 μ gの化合物2、6.2 μ gの化合物1および900 μ gの化合物2、6.2 μ gの化合物1および1000 μ gの化合物2、12.5 μ gの化合物1および25 μ gの化合物2、12.5 μ gの化合物1および50 μ gの化合物2、12.5 μ gの化合物1および100 μ gの化合物2、12.5 μ gの化合物1および200 μ gの化合物2、12.5 μ gの化合物1および300 μ gの化合物2、12.5 μ gの化合物1および400 μ gの化合物2、12.5 μ gの化合物1および500 μ gの化合物2、12.5 μ gの化合物1および600 μ gの化合物2、12.5 μ gの化合物1および700 μ gの化合物2、12.5 μ gの化合物1および800 μ gの化合物2、12.5 μ gの化合物1および900 μ gの化合物2、12.5 μ gの化合物1および1000 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および25 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および50 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および100 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および200 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および300 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および400 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および500 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および600 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および700 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および800 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および900 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および1000 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および25 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および50 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および100 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および200 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および300 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および400 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および500 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および600 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および700 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および800 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および900 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および1000 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および25 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および50 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および100 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および200 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および300 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および400 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および500 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および600 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および700 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および800 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および900 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および1000 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および25 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および50 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および100 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および200 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および300 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および400 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および500 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および600 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および700 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および800 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および900 μ gの化合物2。

20

30

40

50

、50 μg の化合物1または1000 μg の化合物2。

【0029】

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する必要がある。吸入性の調剤は、吸入性の粉末、プロペラント-含有計量エアゾルまたはプロペラント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、プロペラント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殺菌した吸入性溶液をも包含する。本発明による調剤は、単一の処方物中で一緒に、または2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。

10

【0030】

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、サッカロース、マルトース)、オリゴおよび多糖類(例えば、デキストラン)、多価アルコール類(例えば、ソルビトール、マニトールおよびキシリトール)、塩類(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るが、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剤であるが、ラクトース-水和物が最も好ましい。

20

【0031】

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250 μm まで、好ましくは10~150 μm 、最も好ましくは15~80 μm なる範囲の最大平均粒子径を持つ。上記の賦形剤に、1~9 μm 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0.5~10 μm 、より好ましくは1~6 μm 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、調製しつつ投与することができる。

30

【0032】

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。

40

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。

【0033】

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

50

(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によって特徴付けられる。

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、1～30mg、好ましくは3～20mg、より具体的には5～10mg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、各単一投与に対して、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。

10

【0034】

B) 活性物質1および2の組合せを含む、プロペラント ガス推進式吸入エアゾル

本発明によるプロペラントガスを含む吸入エアゾルは、該プロペラント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、あるいは一方の成分のみが溶解し、かつ他方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プロペラントガスは、従来技術において知られている。適当なプロペラントガスは炭化水素、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塩素化および/またはフッ素化誘導体からなる群から選択される。上記プロペラントガスは、単独でまたはその混合物として使用できる。特に好ましいプロペラントガスは、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。上記ハロゲン化アルカンとしては、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)およびその混合物が、本発明によれば好ましい。

20

【0035】

本発明のプロペラント 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。

本発明によるプロペラント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/または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。

30

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。

40

【0036】

上記本発明のプロペラント 推進吸入エアゾルは、当分野において公知の吸入器(MDIs=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プロペラント 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の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プロペラントガス 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、また適当な吸入機内で使用でき、更に本発明による上記のプロペラントガス 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プロペラント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。

【0037】

C) 本発明による活性物質1および2の組合せを含む、プロペラントを含まない吸入性溶液または懸濁液：

プロペラント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

50

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。

10

20

【0038】

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/または他の賦形剤は、本発明のプロペラントを含まない吸入性溶液に添加できる。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、薬理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、薬理的作用を持たず、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または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。

30

40

40

【0039】

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。

50

【0040】

本発明によるプロペラントを含まない吸入性溶液は、特に数秒間以内に、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、プロペラント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プライザー(装置)は、Respimat(商標)なる名称の下で知られている。

このネプライザー(Respimat(商標))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。このネプライザーは、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。

【0041】

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ドラ内に突き出しており、また該シリンドラ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。10 ~ 50 μL なる範囲の体積が好ましいが、10 ~ 20 μL なる範囲の体積が特に好ましく、また一回の噴霧当たり15 μL なる体積が、最も好ましい。

【0042】

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、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 ~ 10 μm および幅5 ~ 15 μm 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 ~ 6.5 μm なる範囲にあり、一方その長さは好ましくは7 ~ 9 μm なる範囲にある。

【0043】

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

10

20

30

40

50

において、該スプレイの方向は、相互に対しても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ます。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と一緒にになるであろう。

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。

【0044】

10

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。

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。

20

【0045】

30

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。

40

【0046】

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(ネブライザー)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。

50

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、ネブライザー(Respimat(商標))を示し、これは本発明による水性エアゾル处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。

【0047】

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。

【0048】

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处方物を噴霧して、吸入に適したエアゾルを生成するのに適している。

【0049】

本発明による处方物を、上記方法を利用して(Respimat(商標))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、处方の5~30mg、最も好ましくは处方の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、本発明の处方物は、上記以外の吸入器、例えばジェット流吸入器または他の固定式ネブライザーによって、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、上記のようなプロペラントを含まない吸入性溶液または懸濁液状態にある薬剤处方物と、これら处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Respimat(商標)との組み合わせに関する。好ましくは、本発明は、プロペラント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、Respimat(商標)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Respimat(商標)に係り、これは上記のような本発明によるプロペラント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。

【0050】

本発明による該プロペラント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殺菌した吸入性溶液または懸濁液、並びにRespimat(商標)内で使用するよ

10

20

30

40

50

うに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。直ぐに使用できる殺菌した処方物は、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プライザーを使用して投与することができ、該ネプ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、上記のプロペラント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殺菌した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プライザーであり、該ネプライザーは、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。

10

【実施例】

【0051】

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。この結晶性の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。

20

【0052】

15.0kgのチオトロピウムプロミドを、適当な反応容器内の水25.7kg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。水で湿らせた活性炭(0.8kg)を、4.4kg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4.3kgの水で洗浄する。かくして得た混合物を、80 90 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 の外部温度まで予熱した装置に入れる。該フィルタを、8.6kg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 まで冷却する。この装置を、更に冷水を用いて10 15 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、9Lの冷水(10 15)および冷アセトン(10 15)で洗浄する。得られた該結晶を、窒素気流中で2時間にわたり、25 にて乾燥する。

30

収率：13.4kgのチオトロピウムプロミドー水和物(理論値の86%)。

【0053】

このようにして得た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：

N-[2-(3,5-ビス トリフルオロメチル フェニル) エチル]-2-{4-[(3-ヒドロキシプロピル) メチル アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニル アセタミド

40

a) 33gの1-ベンジル-4-ピペリドンおよび15gの3-アミノプロパノールを、300mlのトルエン中で、触媒量のp-トルエンスルホン酸と混合し、計算量の水を抜取るまで、水分離機を用いて還流する。次いで、該トルエンを留去し、得られる残渣を250mlのアルコールに溶解し、約5 まで冷却する。全体として6.6gの硼水素化ナトリウムを、攪拌しつつ徐々に添加し、該混合物を周囲温度にて30時間攪拌する。これを50mlのアセトンと併合し、約30分間攪拌し、次いで真空下で該溶媒を除く。得られる残渣を100mlの水と併合し、150mlの塩化メチレンで二度抽出する。併合した有機相を乾燥する。この混合物を濾過し、該溶媒を真空下で除き、得られる残渣を80mlのアルコールにとり、40mlの32%塩酸と併合し、アセトンで希釈し、約1時間攪拌する。次に、沈殿した結晶を吸引濾過し、乾燥する。1-ベンジル-4-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)-ピペリジンを、二塩酸塩として得る。

50

【0054】

b) 47.4gの1-ベンジル-4-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)-ピペリジン二塩酸塩から、該塩基を遊離させ、63mlの85%蟻酸および22mlの37%ホルムアルデヒド溶液と併合し、約90 100にて2時間攪拌する。この混合物を冷却させ、37mlの蟻酸および11mlのホルムアルデヒド溶液を添加し、約100 110にて更に1時間攪拌する。これを冷却し、150mlのメタノールと併合し、冷却しつつ約270mlの32%水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、40 50にて更に30分間攪拌し、次いで該メタノールを留去する。得られる残渣を、100mlの塩化メチレンで抽出し、併合した塩化メチレン相を乾燥し、濾過し、かつ真空下で溶媒を除去する。この残渣を80mlのエタノールにとり、34mlの32%塩酸溶液で酸性とし、100mlのアセトンと併合し、攪拌する。結晶が析出したら直ぐに、更なるアセトンを添加する。この沈殿を吸引濾過し、アセトンで洗浄し、乾燥する。固体として、42.8 g の1-ベンジル-4-[-(3-ヒドロキシプロピル)-メチルアミノ]-ピペリジン二塩酸塩を得る。 10

【0055】

c) 42.8 g の1-ベンジル-4-[(3-ヒドロキシプロピル)-メチルアミノ]-ピペリジン二塩酸塩を、450mlのメタノールに溶解し、5 g の5 %パラジウム炭素と併合し、0.1~0.5 MPa (4~5 bar)の水素により約50 にて水素添加する。該触媒を濾別し、残渣をアセトン中で攪拌する。エーテルを添加し、この混合物を、約2時間放置し、次いで該結晶を吸引濾過する。固体として、28.7 g の4-[-(3-ヒドロキシプロピル)-メチルアミノ]-ピペリジン二塩酸塩を得る。 20

【0056】

d) 9 g の4-[-(3-ヒドロキシプロピル)-メチルアミノ]-ピペリジン二塩酸塩を、14.5 g のN-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2-メタンスルホニルオキシ-N-メチル-2-フェニルアセタミド(WO 99/62893に記載された方法と同様にして調製)と共に、125mlのDMFに溶解し、20.5 g の炭酸カリウムと併合し、約4時間80 90にて攪拌する。冷却後、この混合物を氷上に注ぎ、150mlの酢酸エチルで二度抽出し、併合した有機相を水で二回洗浄し、乾燥する。乾燥剤を濾別し、該溶媒を真空下で除き、得られる残渣をシリカゲル上で、95:5:0.5の塩化メチレン/メタノール/濃厚アンモニア溶液でクロマトグラフィー処理する。TLCによる均一な画分を、結合し、真空下で溶媒を除く。この残渣9.5 g を、メタノール中にとり、3.4 g のフマル酸と併合する。次いで、該メタノールを留去して、少量の残渣を分離し、アセトンを添加し、得られる混合物を約30分間攪拌する。この析出した結晶を、吸引濾過し、アセトンおよびエーテルで洗浄し、乾燥する。9 g のN-2-N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-[(3-ヒドロキシプロピル)-メチル-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニルアセタミドを、無色のセスキフマレートとして得る。融点(m.p.) 139-144。 30

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD): δ = 7.85-7.26 (8H, m); 6.71 (3H, s); 4.50; 4.49 (1H, 2s); 3.67 (2H, t, J=6.0Hz); 3.89-3.09 (7H, m); 3.21; 3.00 (4H, m); 2.69; 2.94 (3H); 2.77 (3H, s); 2.49-1.63 (6H, m)。シグナルの殆どは、アミド回転のために開裂している。

【0057】

N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセタミド 40

a) 2.75 g の2-アミノプロパン-1,3-ジオールおよび5.9 g の1-ベンジル-4-ピペリジンを60mlの塩化メチレンに溶解し、氷で冷却しつつ、全体で9.9 g のトリアセトキシ硼水素化ナトリウムを徐々に添加する。この混合物を一夜周囲温度にて放置する。60mlの塩化メチレンおよび幾分かの水を添加し、次いで氷冷しつつ酸反応が達成されるまで、濃塩酸を添加する。この混合物を、冷却しつつ更に約15分間かき混ぜ、次いで4N水酸化ナトリウム溶液で明らかなアルカリ性にする。該水性相を分離し、該有機相を極少量の水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で溶媒を除く。8 g の物質が得られ、これを150 g のシリカゲル上で、8:2の塩化メチレン/メタノールによりクロマトグラフィー処理する。TLCにより均一な画分を併合し、真空下で溶媒を除く。7.3 g の1-ベンジル-4-(1,3-ジヒド

ロキシプロブ-2-イルアミノ)-ピペリジンを得る。

b) 34.5 g の1-ベンジル-4-(1,3-ジヒドロキシプロブ-2-イルアミノ)-ピペリジンを、400 mlのメタノールに溶解し、3.4 g の20%パラジウム炭素と併合し、24 28にて、0.22 MPa (2.2 bar)の水素によって水素添加する。次いで、該触媒を濾別し、該溶媒を真空下で除く。22.7 g の4-(1,3-ジヒドロキシプロブ-2-イルアミノ)-ピペリジンを、オイルとして得る。これは、更に精製することなく、次の反応のために用いる。

【0058】

c) 9 g の4-(1,3-ジヒドロキシプロブ-2-イルアミノ)-ピペリジンを、実施例1と同様に、塩基としてトリエチルアミン7.2mlを含む110mlのDMF中で、22.7 g のN-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-メタンスルホニルオキシ-N-メチル-2-フェニルアセタミドと、60 70にて5時間反応させる。得られる粗生成物を、9:1の塩化メチレン/メタノールにより、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。TLCにより均一な画分を併合する。この油状の残渣を、酢酸エチルおよび少量の水にとり、濃厚な水酸化ナトリウム溶液で、該水性相をアルカリ性にする。該水性相を分離し、該有機相を乾燥させ、真空下で溶媒を除く。該残渣を、メタンスルホン酸を含むアセトン中で結晶化させる。11 g のN-2-(3,5-N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセタミドを、無色のメタンスルホン酸塩として得る。

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD): δ = 7.95-7.31 (8H, m); 4.37; 4.31 (1H, 2s); 3.77 (5H, m); 3.28 (1H, m); 3.05; 3.01 (4H, m); 2.74 (3H, s); 3.45-2.08 (4H, m); 2.07-1.52 (4H, m)。シグナルの殆どは、アミド回転のために開裂している。

【0059】

N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-(シクロプロピルメチル-メチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセタミド

a) 19 g の1-ベンジル-4-ピペリドンを、150mlの水中で、10 g のラネーニッケル(少量のメタノールで洗浄することにより湿らせた)および40 g のメチルアミンと併合し、周囲温度にて8時間、0.5 MPa (5 bar)の水素圧下で水素化する。次いで、該触媒を濾別し、メタノールおよび過剰のメチルアミンを真空下で除く。この混合物を酢酸エチルで抽出し、得られる有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させる。19.2 g の黄色のオイルが得られ、これは、更に精製することなしに次の反応で使用する。

b) 上記工程a)において調製したオイルである、18.9 g の1-ベンジル-4-メチルアミノピペリジンを、250mlのメタノールにとり、8.3 g のシクロプロパンカルボキシアルデヒドおよび11.3 g のシアノ硼水素化ナトリウムと併合する。この混合物を40 50にて5時間、次いで更に周囲温度にて約16時間攪拌する。次いで、これを2Nの塩酸で酸性とし、真空下で蒸発乾固し、得られる残渣を水に取る。これをエーテルで洗浄し、濃厚水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、エーテル/酢酸エチルで抽出する。該有機抽出液を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下でこれら溶媒を除く。22.7 g の1-ベンジル-4-(シクロプロピルメチル-メチル-アミノ)-ピペリジンを、黄色がかったオイルとして得る。

【0060】

c) 21.5 g の上記工程b)で調製した該オイルを、230mlのメタノールにとり、2.5 g の10%パラジウム炭素と併合し、60にて、0.5 MPa (5 bar)の水素圧下で、水素添加する。3.5時間後、該触媒を新たにし、得られる混合物を、80にて更に5時間、0.5 MPa (5 bar)の水素圧下で水素化する。次いで、該触媒を、濾別し、該溶媒を真空下で除く。

4-(シクロプロピルメチル-メチル-アミノ)-ピペリジンが、エタノール性塩酸によって、二塩酸塩として、該残渣から析出する。これをエーテルで洗浄し、真空下で乾燥し、12.5 g の無色結晶を得る。

【0061】

d) 11.9 g の4-(シクロプロピルメチル-メチル-アミノ)-ピペリジン二塩酸塩を、400mlのアセトンにとり、21.7 g のN-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-メタンスルホニルオキシ-N-メチル-2-フェニルアセタミドおよび21mlのトリエチルアミン

10

30

40

50

と併合する。この混合物を16時間還流し、次いで該溶媒を真空下で除き、得られる残渣を10%炭酸水素ナトリウム溶液にとる。これをエーテルで抽出し、併合した有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で溶媒を除く。得られる残渣を、シリカゲル上で、70:30:1の酢酸エチル/メタノール/濃アンモニアで濾過し、真空下で溶媒を除き、フマル酸を含むメタノール中で再結晶させる。生成する沈殿を吸引濾過し、メタノールで洗浄し、真空下で乾燥する。9.3 g のN-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-(シクロプロピルメチル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセタミドを、セスキフマレートとして得る。

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.71-7.14 (8H, m); 4.14 (1H, s); 3.81-2.46 (11H, m); 2.90; 2.82 (3H, 2s); 2.36 (3H, s); 2.23-1.48 (4H, m); 0.82 (1H, m); 0.48; 0.07 (4H, 2m)。シグナルの殆どは、アミド回転のために開裂している。

【0062】

N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-[(2-ヒドロキシエチル)-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセタミド

a) 6 g の2-ヒドロキシエチル-3-ヒドロキシプロピルアミンおよび18.9 g の1-ベンジル-4-ピペリドンを、250mlの塩化メチレンにとり、0 にて21.2 g のトリアセトキシ硼水素化ナトリウムと併合する。この混合物を、一夜周囲温度にて攪拌した後、2N塩酸で酸性にし、また濃厚水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にする。これを塩化メチレンで抽出し、この抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、該溶媒を真空下で除く。得られる残渣を、シリカゲル上で、20:80:1の酢酸エチル/メタノール/濃厚アンモニア溶液でクロマトグラフィー処理する。TLCにより均一な画分を併合し、該溶媒を真空下で除く。2.3 g の1-ベンジル-4-[(2-ヒドロキシ-エチル)-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ]-ピペリジンを、オイルとして得る。

b) 13.3 g の1-ベンジル-4-[(2-ヒドロキシ-エチル)-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ]-ピペリジンを、150mlのメタノール中で、1.5 g の10%パラジウム炭素と併合し、周囲温度にて18時間、0.5 MPa (5 bar)の水素圧の下で水素化する。8時間および15時間後に、該触媒を新たにする。次いで、該触媒を濾別し、得られる濾液から、真空下で溶媒を除く。4-[(2-ヒドロキシ-エチル)-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ]-ピペリジンをオイルとして得るが、これは更に精製することなく、次の反応のために使用する。

【0063】

c) 6.4 g の該オイル、即ち上記工程b)で調製した4-[(2-ヒドロキシ-エチル)-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ]-ピペリジンを、300mlのアセトンにとり、13.8 g のN-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-メタンスルホニルオキシ-N-メチル-2-フェニルアセタミドおよび33mlのトリエチルアミンと併合し、6時間還流する。この混合物を冷却し、該溶媒を真空下で除き、得られる残渣を10%炭酸水素ナトリウム溶液内で攪拌し、酢酸エチルで抽出する。併合したこれら有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、該溶媒を真空下で除き、得られる残渣を、シリカゲル上で、20:80:1の酢酸エチル/メタノール/濃厚アンモニア溶液で、クロマトグラフィー処理する。TLCにより均一な画分を併合し、そこから真空下で溶媒を除く。8.4 g のN-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-[4-[(2-ヒドロキシ-エチル)-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニルアセタミドを、黄色味のある褐色のオイルとして得る。

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.78-7.24 (8H, m); 4.24 (1H, s); 3.78 (2H, m); 3.61 (2H, m); 3.64 (1H, m); 2.98; 2.87 (3H, 2s); 2.93 (4H, m); 2.74; 2.65 (4H, 2m); 2.88-1.77 (4H, m); 1.67 (2H, m); 1.76-1.45 (4H, m)。シグナルの殆どは、アミド回転のために開裂している。

【0064】

(S)-N-[2-(3,5-)-2-[4-[(シクロプロピルメチル-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-フェニル-アセタミド

a) 16.5 g の3-アミノプロパノールおよび41.7 g の1-ベンジル-4-ピペリドンを、350ml の塩化メチレンに溶解し、約10 にて、56 g のトリアセトキシ硼水素化ナトリウムを徐

10

20

30

40

50

々に添加する。この混合物を、周囲温度にて一夜攪拌した後、冷却しつつ希塩酸で酸性にし、引き続き濃厚水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にする。得られる有機相を分離し、水性相を150mlの塩化メチレンで再度洗浄する。併合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、これから真空下で溶媒を除く。32gの1-ベンジル-4-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)-ピペリジンを、黄色オイルとして得、これは更に精製することなしに、次の反応工程で使用する。

【0065】

b) 前の工程からの、13.4gの1-ベンジル-4-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)-ピペリジンを、3.8gのシクロプロパンカルボキシアルデヒドと共に、250mlのメタノール中に溶解し、0にて、5.1gのシアノ硼水素化ナトリウムと併合する。この混合物を、周囲温度にて一夜攪拌した後、冷却しつつ希塩酸で酸性にし、真空下で蒸発させる。次いで、この混合物を、濃厚水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、40mlの塩化メチレンで3回抽出する。併合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を除く。得られる残渣を、シリカゲル上で、20:80:1の酢酸エチル/メタノール/濃厚アンモニア溶液を用いて濾過する。該溶媒を除去した後、10.2gの1-ベンジル-4-[シクロプロピルメチル-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-ピペリジンを、黄色オイルとして得る。

c) 10.2gの1-ベンジル-4-[シクロプロピルメチル-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-ピペリジンを、100mlのメタノール中で、2gの20%パラジウム炭素と併合し、60にて4時間、0.5MPa(5bar)なる水素圧下で水素化する。該触媒を分離し、該溶媒を真空下で除いて、7.3gの4-[シクロプロピルメチル-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-ピペリジンを、黄色オイルとして得る。

【0066】

d) 4.7gの4-[シクロプロピルメチル-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-ピペリジンを、200mlのアセトン中で、9.6gの(R)-N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-メタンスルホニルオキシ-N-メチル-2-フェニル-アセタミド(D-(-)-マンデル酸から調製した)および3.4mlのトリエチルアミンと共に、65にて4時間攪拌する。この混合物を真空下で蒸発させ、100mlの飽和炭酸水素ナトリウム溶液と併合し、酢酸エチルで抽出する。併合した有機画分を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そこから真空下で溶媒を除く。得られた残渣を、シリカゲル上で、1:1の塩化メチレン/メタノールでクロマトグラフィー処理する。TLCにより均一な画分を集め、該溶媒を真空下で除く。5.5gの(S)-N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-{4-[シクロプロピルメチル-(3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-2-フェニル-アセタミドを、黄色味のある褐色のオイルとして得る。[α]_D²⁰=+29.6°; ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.78-7.26 (8H, m); 4.24 (1H, s); 3.78 (2H, m); 3.63 (2H, m); 3.50 (1H, m); 2.96; 2.88 (3H, 2s); 2.93 (4H, m); 2.88-1.77 (5H, m); 2.37 (2H, d, J=6.0Hz); 1.79-1.45 (6H, m); 0.87 (1H, m); 0.52; 0.12 (4H, 2m)。シグナルの殆どは、アミド回転のために開裂している。

処方物の例

A) 吸入性粉末【0067】

【表1】

吸入性粉末例1

成分	カプセル当たりのμg数
チオトロピウムプロミド	10.8
NK ₁ -レセプタアンタゴニスト	27.9
ラクトース	4961.3
総量	5000

【0068】

【表2】

10

20

30

40

50

吸入性粉末例 2

成分	カプセル当たりの μg 数
チオトロピウムプロミド	21.7
NK ₁ -レセプターアンタゴニスト	55.9
ラクトース	4922.4
総量	5000

【 0 0 6 9 】

【表 3】

吸入性粉末例 3

成分	カプセル当たりの μg 数
チオトロピウムプロミド $\times \text{H}_2\text{O}$	22.5
NK ₁ -レセプターアンタゴニスト	55.9
ラクトース	4921.6
総量	5000

【 0 0 7 0 】

【表 4】

吸入性粉末例 4

成分	カプセル当たりの μg 数
チオトロピウムプロミド	21.7
NK ₁ -レセプターアンタゴニスト	55.9
ラクトース	4922.4
総量	5000

【 0 0 7 1 】

B) 吸入用のプロペラントガス 含有エアゾル

【 0 0 7 2 】

【表 5】

懸濁液エアゾル 1

成分	量(質量%)
チオトロピウムプロミド	0.015
NK ₁ -レセプターアンタゴニスト	0.066
大豆レシチン	0.2
TG11 : TG12 = 2 : 3	全体を100とするに要する量

【 0 0 7 3 】

【表 6】

懸濁液エアゾル2

成分	量(質量%)
チオトロピウムブロミド	0.029
NK ₁ -レセプターアンタゴニスト	0.033
絶乾エタノール	0.5
イソプロピルミリステート	0.1
TG 227	全体を100とするに要する量

【0074】

10

【表7】

懸濁液エアゾル3

成分	量(質量%)
チオトロピウムブロミド	0.029
NK ₁ -レセプターアンタゴニスト	0.033
絶乾エタノール	0.5
イソプロピルミリステート	0.1
TG 227	全体を100とするに要する量

20

【0075】

【表8】

懸濁液エアゾル4

成分	量(質量%)
チオトロピウムブロミド	0.029
NK ₁ -レセプターアンタゴニスト	0.033
絶乾エタノール	0.5
イソプロピルミリステート	0.1
TG 227	全体を100とするに要する量

30

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/069944 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/00

(81) Bestimmungsstaaten (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, 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, KR, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01987

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Februar 2002 (26.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 11 058.8 8. März 2001 (08.03.2001) DE

(71) Amtlicher (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEADE, Christopher, John, Montague [GB/DE]; Burgstraße 104, 55411 Bingen (DE), PAIRET, Michel [FR/DE]; August-Gerlach-Str. 22, 55442 Stromberg (DE), PIEPER, Michael, Paul [DE/DE]; Seltzalste 108, 55218 Ingelheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Veröffentlicht:

— ohne internationale Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichten nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstab-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 02/069944 A2

(54) Title: NOVEL MEDICAMENT COMPOSITIONS BASED ON ANTICHOLINERGICS AND ON NK1 RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: NEUHEIT ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON ANTICHOLINERGIKA UND NK1-REZEPTOR-ANTAGONISTEN

(57) Abstract: The invention relates to novel medicament compositions based on anticholinergics and on NK1 receptor antagonists, to methods for the production thereof, and to their use in the treatment of respiratory tract diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika und NK1-Rezeptor-Antagonisten, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika und NK₁-Rezeptor-Antagonisten

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
5 von Anticholinergika und NK₁-Rezeptor-Antagonisten, Verfahren zu deren
Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
10 von Anticholinergika und NK₁-Rezeptor-Antagonisten, Verfahren zu deren
Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt,
insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen
15 und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn ein oder
mehrere, bevorzugt ein Anticholinergikum gemeinsam mit einem oder mehreren, .
bevorzugt einem NK₁-Rezeptor-Antagonisten zur Anwendung gelangen. Aufgrund
dieses synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßigen
Arzneimittelkombinationen unter geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der
20 sonst üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der Fall ist.

Die erfindungsgemäßigen Wirkstoffkombinationen sind überraschenderweise ferner
sowohl durch einen raschen Wirkungseintritt, als auch durch eine langandauernde
25 Wirkdauer gekennzeichnet. Dies ist von hoher Bedeutung für das Wohlbefinden des
Patienten, da er einerseits nach Applikation der Kombination eine rasche
Verbesserung seines Zustands verspürt und andererseits aufgrund der langen
Wirkdauer eine einmal pro Tag erfolgende Applikation ausreichend ist.
Die vorstehend genannten Effekte werden sowohl bei gleichzeitiger Applikation
30 innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation
der beiden Wirkstoffe in getrennten Formulierungen beobachtet. Erfindungsgemäß
bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation der beiden Wirkstoffbestandteile in einer
einzigem Formulierung.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Anticholinergika 1 Salze
35 verstanden, die bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
Tiotropiumsalzen, Oxitropiumsalzen und Ipratropiumsalzen, besonders bevorzugt
sind dabei Tiotropiumsalze. In den vorstehend genannten Salzen stellen die
Kationen Tiotropium, Oxitropium und Ipratropium die pharmakologisch wirksamen
Bestandteile dar. Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine

2

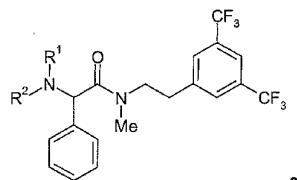
Bezugnahme auf vorstehende Kationen durch Verwendung der Bezeichnung 1' anzusehen. Eine Bezugnahme auf Verbindungen 1 schließt naturgemäß eine Bezugnahme auf die Bestandteile 1' (Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium) mit ein.

5

Unter den im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Salzen 1 sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von allen Salzen 1 das Methansulfonat, Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt, wobei dem Methansulfonat oder dem Bromid besondere Bedeutung zukommt. Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung sind Salze 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid und Ipratropiumbromid. Besonders bevorzugt ist das Tiotropiumbromid.

15

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter NK₁-Rezeptor-Antagonisten (im Folgenden 2) Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-N-methyl-2-phenyl-acetamid (BII 1149), CP-122721, FK-888, NKP 608C, NKP 608A, CGP 60829, SR 48988 (Saredutant), SR 140333 (Nolpitantum besilate/chloride), LY 303 870 (Lanepitant), MEN-11420 (Nepadutant), SB 223412, MDL-105172A, MDL-103896, MEN-11149, MEN-11467, DNK 333A, SR-144190, YM-49244, YM-44778, ZM-274773, MEN-10930, S-19752, Neuronorm, YM-35375, DA-5018, Aprepitant (MK-869), L-754030, CJ-11974, L-758298, DNK-33A, 6b-I, CJ-25 11974, TAK-637, GR 205171 und den Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel 3

3

worin

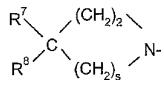
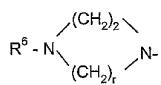
R¹ und R² zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen

30 Ring der Formel

WO 02/069944

PCT/EP02/01987

3



5

bilden, worin r und s 2 oder 3 sind;

10 R^6 H, $-\text{C}_1\text{-C}_5\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_5\text{-Alkenyl}$, Propinyl, Hydroxy($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl, Methoxy($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl, Di($\text{C}_1\text{-C}_3$)alkylamino($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl, Amino($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl, Amino, Di($\text{C}_1\text{-C}_3$)alkylamino, Monofluor- bis Perfluor($\text{C}_1\text{-C}_2$)alkyl, N-Methylpiperidinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl bedeutet,

15

R^7 eine der Bedeutungen (a) bis (d) hat,
 (a) Hydroxy

(b) 4-Piperidinopiperidyl,
 (c)



20

worin R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander

H, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)Alkyl, ($\text{C}_3\text{-C}_6$)Cycloalkyl, Hydroxy($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl, Dihydroxy($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl, ($\text{C}_1\text{-C}_3$)Alkoxy($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl, Phenyl($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl oder Di($\text{C}_1\text{-C}_3$)alkylamino($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl sind,

25

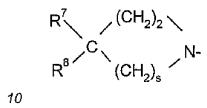
R^8 H bedeutet,
 gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der Enantiomere, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

30

Die vorstehend genannten Verbindungen der Formel 3 sind beispielsweise aus den Internationalen Patentanmeldungen WO 96/32386 und WO 97/32865 bekannt, auf die an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen wird.

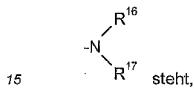
Bevorzugt ist die Verbindung **2** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus BIIF
1149, CP-122721, CGP 60829, MK-869, CJ-11974, GR 205171 und den

5 Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel **3**, worin
R¹ und R² zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen
Ring der Formel



bilden, worin s 2 oder 3 ist;

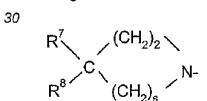
R⁷ für eine Gruppe



worin R16 und R17 unabhängig voneinander
H, (C₁-C₄)Alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, Hydroxy(C₂-C₄)alkyl,
Dihydroxy(C₂-C₄)alkyl, (C₁-C₃)Alkoxy(C₂-C₄)alkyl, Phenyl(C₁-
20 C₄)alkyl oder Di(C₁-C₃)alkylamino(C₂-C₄)alkyl sind,

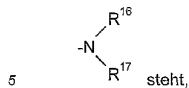
R⁸ H bedeutet,
gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der Enantiomere, sowie
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

25 Besonders bevorzugt ist die Verbindung **2** ausgewählt aus BIIF1149 und den
Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel **3**, worin
R¹ und R² zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen
Ring der Formel



bilden, worin s 2 ist und

R⁷ für eine Gruppe



worin R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander
H, (C₁-C₄)Alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, Hydroxy(C₂-C₄)alkyl oder
Dihydroxy(C₂-C₄)alkyl sind,

10 R⁸ H bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und
Gemische der Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form ihrer
Racemate.

Ganz besonders bevorzugt sind als Verbindungen der Formel 2 N-[2-
15 (3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-
amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-
trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-
ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid , N-[2-(3,5-Bis-
trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-
20 piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-
phenyl)-ethyl]-2-[4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-
piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid und N-[2-(3,5-Bis-
trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-
amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid
25 gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der
Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

Von besonderer Bedeutung ist das N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-
hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid,
30 gegebenenfalls in Form seiner Enantiomere, bevorzugt in Form seines (S)-
Enantiomers, gegebenenfalls in Form der Gemische der Enantiomere, sowie
gegebenenfalls in Form seiner Racemate.

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden, soweit
35 nicht anders definiert, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5
Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, Propyl,

6

1-Methylethyl (Isopropyl), n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl (tert.Butyl), etc.. Dabei sind von den Definitionen Propyl, Butyl und Pentyl die jeweiligen isomeren Reste stets mit umfaßt. Hydroxy- oder Dihydroxyalkylgruppen stellen Alkylgruppen dar, die durch eine oder zwei Hydroxygruppen substituiert sind.

5

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl etc.

10

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclopropylethyl, Cyclobutylethyl etc. genannt.

15

Alkoxy, welches gegebenenfalls auch als Alkoxy bezeichnet werden kann, steht für eine über ein Sauerstoffatom gebundene, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe. Besonders bevorzugt ist die Methoxygruppe.

20

Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten NK₁-Rezeptor-Antagonisten 2 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

25

Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die vor 2 gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Verbindungen 2 die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Acetat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, und Methansulfonat.

30

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2 erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhaltatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch pulverförmige Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten.

Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen der Arzneimittelkombination 1 und 2 erfolgen.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft dementsprechend ein Arzneimittel,
5 welches eine Kombination aus 1 und 2 enthält.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder mehrere Salze 1 und ein oder mehrere Verbindungen 2, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Auch hierbei können die Wirkstoffe entweder
10 gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel, die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches
15 neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff bzw. Hilfsstoff enthält. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff bzw. Hilfsstoff enthält.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung eines therapeutisch wirksame Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertonie, 25 daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, sofern eine Behandlung mit NK1-Rezeptor-Antagonisten aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch simultane oder sukzessive Applikation.

Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung
30 therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1 und 2 zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertonie, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, sofern eine Behandlung mit NK1- 35 Rezeptor-Antagonisten aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch simultane oder sukzessive Applikation.

In den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus **1** und **2** können die Bestandteile **1** und **2** in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate enthalten sein.

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe **1** und **2** in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind varabel. Die Wirkstoffe **1** und **2** können gegebenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Verbindungen **1** bzw. **2** variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkstärke. In der Regel können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Verbindungen **1** und **2** in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:300 bis 50:1, bevorzugt von 1:250 bis 40:1, liegen. Bei den besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen, die Tiotropiumsalz als Verbindung **1** und eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus BII F 1149, CGP 60829, MK-869, CJ-11974, GR 205171, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid und N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid sowie den Arylglycinamidderivaten der Formel **3** als NK₁-Rezeptor-Antagonist **2** enthalten, liegen die Gewichtsverhältnisse von **1** zu **2** besonders bevorzugt in einem Bereich, in dem Tiotropium **1** und **2** in Verhältnissen von 1:150 bis 30:1, ferner bevorzugt von 1:50 bis 20:1 enthalten sind.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus **1** und **2** Tiotropium **1**' und NK₁-Rezeptor-Antagonisten **2** in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten: 1:80; 1:79; 1:78; 1:77; 1:76; 1:75; 1:74; 1:73; 1:72; 1:71; 1:70; 1:69; 1:68; 1:67; 1:66; 1:65; 1:64; 1:63 1:62; 1:61; 1:60; 1:59; 1:58; 1:57; 1:56; 1:55; 1:54; 1:53; 1:52; 1:51; 1:50; 1:49; 1:48; 1:47; 1:46; 1:45; 1:44; 1:43; 1:42; 1:41; 1:40; 1:39; 1:38; 1:37; 1:36; 1:35; 1:34; 1:33; 1:32; 1:31; 1:30; 1:29; 1:28; 1:27; 1:26; 1:25; 1:24; 1:23; 1:22; 1:21; 1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11; 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1; 10:1; 11:1; 12:1; 13:1; 14:1; 15:1; 16:1; 17:1; 18:1; 19:1; 20:1.

Die Anwendung der erfundungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus **1** und **2** erfolgt üblicherweise so, daß **1** und **2** gemeinsam in Dosierungen von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 1 bis 1500µg, ferner bevorzugt von 50 bis 1200µg pro Einmalgabe enthalten sind.

5 Beispielsweise enthalten erfundungsgemäße Kombinationen aus **1** und **2** eine solche Menge an Tiotropium **1'** und NK1-Rezeptor-Antagonist **2**, daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 10 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 15 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg, 615µg, 620µg, 625µg, 630µg, 635µg, 640µg, 645µg, 650µg, 655µg, 660µg, 665µg, 670µg, 675µg, 680µg, 685µg, 690µg, 695µg, 700µg, 705µg, 710µg, 715µg, 720µg, 725µg, 730µg, 735µg, 740µg, 745µg, 750µg, 755µg, 760µg, 765µg, 770µg, 775µg, 780µg, 785µg, 790µg, 795µg, 800µg, 20 805µg, 810µg, 815µg, 820µg, 825µg, 830µg, 835µg, 840µg, 845µg, 850µg, 855µg, 860µg, 865µg, 870µg, 875µg, 880µg, 885µg, 890µg, 895µg, 900µg, 905µg, 910µg, 915µg, 920µg, 925µg, 930µg, 935µg, 940µg, 945µg, 950µg, 955µg, 960µg, 965µg, 970µg, 975µg, 980µg, 985µg, 990µg, 995µg, 1000µg, 1005µg, 1010µg, 1015µg, 1020µg, 1025µg, 1030µg, 1035µg, 1040µg, 1045µg, 1050µg, 1055µg, 1060µg, 25 1065µg, 1070µg, 1075µg, 1080µg, 1085µg, 1090µg, 1095µg, 1100µg oder ähnliches beträgt. Vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe sind nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen, sondern dienen nur als beispielhaft offenbare Dosierungen. Selbstverständlich sind beispielsweise auch Dosierungen, die um o.g. Zahlenwerte in einem Bereich von ca. 30 +/- 2,5µg schwanken, von den vorliegenden exemplarisch erläuterten Werten umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen können die Wirkstoffe **1'** und **2** in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten sein.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können 35 die erfundungsgemäßen Kombinationen aus **1** und **2** eine solche Menge an Tiotropium **1'** und NK1-Rezeptor-Antagonist **2** enthalten, daß pro Einmalgabe 5µg **1'** und 25µg **2**, 5µg **1'** und 50µg **2**, 5µg **1'** und 100µg **2**, 5µg **1'** und 200µg **2**, 5µg **1'** und 300µg **2**, 5µg **1'** und 400µg **2**, 5µg **1'** und 500µg **2**, 5µg **1'** und 600µg **2**, 5µg **1'** und 700µg **2**, 5µg **1'** und 800µg **2**, 5µg **1'** und 900µg **2**, 5µg **1'** und 1000µg **2**, 10µg **1'** und

10

25 μ g **2**, 10 μ g **1** und 50 μ g **2**, 10 μ g **1** und 100 μ g **2**, 10 μ g **1** und 300 μ g **2**, 10 μ g **1** und 400 μ g **2**, 10 μ g **1** und 500 μ g **2**, 10 μ g **1** und 600 μ g **2**, 10 μ g **1** und 700 μ g **2**, 10 μ g **1** und 800 μ g **2**, 10 μ g **1** und 900 μ g **2**, 10 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 18 μ g **1** und 25 μ g **2**, 18 μ g **1** und 50 μ g **2**, 18 μ g **1** und 100 μ g **2**, 18 μ g **1** und 200 μ g **2**,

5 18 μ g **1** und 300 μ g **2**, 18 μ g **1** und 400 μ g **2**, 18 μ g **1** und 500 μ g **2**, 18 μ g **1** und 600 μ g **2**, 18 μ g **1** und 700 μ g **2**, 18 μ g **1** und 800 μ g **2**, 18 μ g **1** und 900 μ g **2**, 18 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 20 μ g **1** und 25 μ g **2**, 20 μ g **1** und 50 μ g **2**, 20 μ g **1** und 100 μ g **2**, 20 μ g **1** und 200 μ g **2**, 20 μ g **1** und 300 μ g **2**, 20 μ g **1** und 400 μ g **2**, 20 μ g **1** und 500 μ g **2**, 20 μ g **1** und 600 μ g **2**, 20 μ g **1** und 700 μ g **2**, 20 μ g **1** und 800 μ g **2**, 20 μ g **1** und 900 μ g **2**,

10 20 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 36 μ g **1** und 25 μ g **2**, 36 μ g **1** und 50 μ g **2**, 36 μ g **1** und 100 μ g **2**, 36 μ g **1** und 200 μ g **2**, 36 μ g **1** und 300 μ g **2**, 36 μ g **1** und 400 μ g **2**, 36 μ g **1** und 500 μ g **2**, 36 μ g **1** und 600 μ g **2**, 36 μ g **1** und 700 μ g **2**, 36 μ g **1** und 800 μ g **2**, 36 μ g **1** und 900 μ g **2**, 40 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 40 μ g **1** und 25 μ g **2**, 40 μ g **1** und 50 μ g **2**, 40 μ g **1** und 100 μ g **2**, 40 μ g **1** und 200 μ g **2**, 40 μ g **1** und 300 μ g **2**, 40 μ g **1** und 400 μ g **2**,

15 40 μ g **1** und 500 μ g **2** oder 40 μ g **1** und 600 μ g **2**, 40 μ g **1** und 700 μ g **2**, 40 μ g **1** und 800 μ g **2**, 40 μ g **1** und 900 μ g **2**, 40 μ g **1** und 1000 μ g **2** appliziert werden.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus **1** und **2** die Wirkstoffkombination verwendet, in der **1** Tiotropiumbromid bedeutet, entsprechen

20 die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von **1** und **2** den nachfolgenden den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an **1** und **2**:

6 μ g **1** und 25 μ g **2**, 6 μ g **1** und 50 μ g **2**, 6 μ g **1** und 100 μ g **2**, 6 μ g **1** und 200 μ g **2**, 6 μ g **1** und 300 μ g **2**, 6 μ g **1** und 400 μ g **2**, 6 μ g **1** und 500 μ g **2**, 6 μ g **1** und 600 μ g **2**, 6 μ g **1** und 700 μ g **2**, 6 μ g **1** und 800 μ g **2**, 6 μ g **1** und 900 μ g **2**, 6 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 12 μ g **1** und 25 μ g **2**, 12 μ g **1** und 50 μ g **2**, 12 μ g **1** und 100 μ g **2**, 12 μ g **1** und 200 μ g **2**, 12 μ g **1** und 300 μ g **2**, 12 μ g **1** und 400 μ g **2**, 12 μ g **1** und 500 μ g **2**, 12 μ g **1** und 600 μ g **2**, 12 μ g **1** und 700 μ g **2**, 12 μ g **1** und 800 μ g **2**, 12 μ g **1** und 900 μ g **2**, 12 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 21,7 μ g **1** und 25 μ g **2**, 21,7 μ g **1** und 50 μ g **2**, 21,7 μ g **1** und 100 μ g **2**, 21,7 μ g **1** und 200 μ g **2**, 21,7 μ g **1** und 300 μ g **2**, 21,7 μ g **1** und 400 μ g **2**, 21,7 μ g **1** und 500 μ g **2**, 21,7 μ g **1** und 600 μ g **2**, 21,7 μ g **1** und 700 μ g **2**, 21,7 μ g **1** und 800 μ g **2**, 21,7 μ g **1** und 900 μ g **2**, 21,7 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 24,1 μ g **1** und 100 μ g **2**, 24,1 μ g **1** und 200 μ g **2**, 24,1 μ g **1** und 300 μ g **2**, 24,1 μ g **1** und 400 μ g **2**, 24,1 μ g **1** und 500 μ g **2**, 24,1 μ g **1** und 600 μ g **2**, 24,1 μ g **1** und 700 μ g **2**, 24,1 μ g **1** und 800 μ g **2**, 24,1 μ g **1** und 900 μ g **2**, 24,1 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 43,3 μ g **1** und 25 μ g **2**, 43,3 μ g **1** und 50 μ g **2**, 43,3 μ g **1** und 100 μ g **2**, 43,3 μ g **1** und 200 μ g **2**, 43,3 μ g **1** und 300 μ g **2**, 43,3 μ g **1** und 400 μ g **2**, 43,3 μ g **1** und 500 μ g **2**, 43,3 μ g **1** und 600 μ g **2**, 43,3 μ g **1** und 700 μ g **2**, 43,3 μ g **1** und 800 μ g **2**, 43,3 μ g **1** und 900 μ g **2**, 43,3 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 48,1 μ g **1** und 25 μ g **2**, 48,1 μ g **1** und 50 μ g **2**, 48,1 μ g **1** und 100 μ g **2**, 48,1 μ g **1** und 200 μ g **2**, 48,1 μ g **1** und 300 μ g **2**, 48,1 μ g **1** und 400 μ g **2**, 48,1 μ g **1** und

11

500 μ g **2**, 48,1 μ g **1** und 600 μ g **2**, 48,1 μ g **1** und 700 μ g **2**, 48,1 μ g **1** und 800 μ g **2**,
48,1 μ g **1** und 900 μ g **2** oder 48,1 μ g **1** und 1000 μ g **2**.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus **1** und **2** die

5 Wirkstoffkombination verwendet, in der **1** Tiotropiumbromidmonohydrat bedeutet, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von **1** und **2** den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an **1** und **2**: 6,2 μ g **1** und 25 μ g **2**, 6,2 μ g **1** und 50 μ g **2**, 6,2 μ g **1** und 100 μ g **2**, 6,2 μ g **1** und 200 μ g **2**, 6,2 μ g **1** und 300 μ g **2**, 6,2 μ g **1** und 400 μ g **2**, 6,2 μ g **1** und

10 500 μ g **2**, 6,2 μ g **1** und 600 μ g **2**, 6,2 μ g **1** und 700 μ g **2**, 6,2 μ g **1** und 800 μ g **2**, 6,2 μ g **1** und 900 μ g **2**, 6,2 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 12,5 μ g **1** und 25 μ g **2**, 12,5 μ g **1** und 50 μ g **2**,
12,5 μ g **1** und 100 μ g **2**, 12,5 μ g **1** und 200 μ g **2**, 12,5 μ g **1** und 300 μ g **2**, 12,5 μ g **1** und 400 μ g **2**, 12,5 μ g **1** und 500 μ g **2**,
12,5 μ g **1** und 600 μ g **2**, 12,5 μ g **1** und 700 μ g **2**, 12,5 μ g **1** und 800 μ g **2**, 12,5 μ g **1** und 900 μ g **2**, 12,5 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 22,5 μ g **1** und

15 25 μ g **2**, 22,5 μ g **1** und 50 μ g **2**, 22,5 μ g **1** und 100 μ g **2**, 22,5 μ g **1** und 200 μ g **2**, 22,5 μ g **1** und 300 μ g **2**, 22,5 μ g **1** und 400 μ g **2**, 22,5 μ g **1** und 500 μ g **2**, 22,5 μ g **1** und 600 μ g **2**, 22,5 μ g **1** und 700 μ g **2**, 22,5 μ g **1** und 800 μ g **2**, 22,5 μ g **1** und 900 μ g **2**, 22,5 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 25 μ g **1** und 25 μ g **2**, 25 μ g **1** und 50 μ g **2**, 25 μ g **1** und 100 μ g **2**, 25 μ g **1** und 200 μ g **2**, 25 μ g **1** und 300 μ g **2**, 25 μ g **1** und 400 μ g **2**, 25 μ g **1** und 500 μ g **2**, 25 μ g **1** und 600 μ g **2**, 25 μ g **1** und 700 μ g **2**, 25 μ g **1** und 800 μ g **2**, 25 μ g **1** und 900 μ g **2**,
25 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 45 μ g **1** und 25 μ g **2**, 45 μ g **1** und 50 μ g **2**, 45 μ g **1** und 100 μ g **2**,
45 μ g **1** und 200 μ g **2**, 45 μ g **1** und 300 μ g **2**, 45 μ g **1** und 400 μ g **2**, 45 μ g **1** und 500 μ g **2**,
45 μ g **1** und 600 μ g **2**, 45 μ g **1** und 700 μ g **2**, 45 μ g **1** und 800 μ g **2**, 45 μ g **1** und 900 μ g **2**, 45 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 50 μ g **1** und 25 μ g **2**, 50 μ g **1** und 50 μ g **2**, 50 μ g **1** und

20 100 μ g **2**, 50 μ g **1** und 200 μ g **2**, 50 μ g **1** und 300 μ g **2**, 50 μ g **1** und 400 μ g **2**, 50 μ g **1** und 500 μ g **2**, 50 μ g **1** und 600 μ g **2**, 50 μ g **1** und 700 μ g **2**, 50 μ g **1** und 800 μ g **2**, 50 μ g **1** und 900 μ g **2**,
50 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 45 μ g **1** und 25 μ g **2**, 45 μ g **1** und 50 μ g **2**, 45 μ g **1** und 100 μ g **2**,
45 μ g **1** und 200 μ g **2**, 45 μ g **1** und 300 μ g **2**, 45 μ g **1** und 400 μ g **2**, 45 μ g **1** und 500 μ g **2**,
45 μ g **1** und 600 μ g **2**, 45 μ g **1** und 700 μ g **2**, 45 μ g **1** und 800 μ g **2**, 45 μ g **1** und 900 μ g **2**, 45 μ g **1** und 1000 μ g **2**, 50 μ g **1** und 25 μ g **2**, 50 μ g **1** und 50 μ g **2**, 50 μ g **1** und 100 μ g **2**, 50 μ g **1** und 200 μ g **2**, 50 μ g **1** und 300 μ g **2**, 50 μ g **1** und 400 μ g **2**, 50 μ g **1** und 500 μ g **2**, 50 μ g **1** und 600 μ g **2**, 50 μ g **1** und 700 μ g **2**, 50 μ g **1** und 800 μ g **2**, 50 μ g **1** und 900 μ g **2**, 50 μ g **1** und 1000 μ g **2**.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus **1** und **2** erfolgt bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile **1** und **2** in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht. Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus **1** und **2** können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können

12

die Wirkstoffkombination aus **1** und **2** entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

5

A) Inhaltionspulver enthaltend die erfindungsgemäßen

Wirkstoffkombinationen aus **1 und **2**:**

Die erfindungsgemäßen Inhaltionspulver können **1** und **2** entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

10

Sind die Wirkstoffe **1** und **2** im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhaltionspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrans), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

25

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhaltionspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhaltionspulver mikronisierter Wirkstoff **1** und **2**, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 6µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhaltionspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt.

30

Die erfindungsgemäßen Inhaltionspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl **1** als auch **2** enthält oder in Form von separaten Inhaltionspulvern, die lediglich **1** und **2** enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

13

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben **1** und **2** ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren

5 appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben **1** und **2** physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in
10 Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

15 Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen 20 eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klapprbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12.

25 Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis 10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für **1** und **2** genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

30

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus **1 und **2**:**

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können **1** und **2** im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können **1** und **2** in getrennten 35 Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei **1** und **2** entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können. Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind

ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie chlorierten und/oder fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in

5 Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanlderivate ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus TG11, TG12, TG134a und TG227. Von den vorstehend genannten halogenierten Kohlenwasserstoffen sind erfundungsgemäß das TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan) und das TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben

10 bevorzugt.

Die erfundungsgemäßem treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten.

15 All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die erfundungsgemäßem treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten. Erfundungsgemäßie Aerosole enthalten beispielweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2 Gew-%, 0,5 bis 2 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2.

20 Liegen die Wirkstoffe 1 und/oder 2 in dispergierter Form vor weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 µm, bevorzugt von 0,1 bis 5 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm auf.

25

Die vorstehend genannten erfundungsgemäßem treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfundungsgemäßie treibgashaltige Aerosole enthalten. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfundungsgemäßem treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfundungsgemäßem treibgashaltigen Inhalationsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

C) Treibgasfreie Inhaltionslösungen oder Suspensionen enthaltend die erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfundungsgemäßen

- 5 Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhaltionslösungen und InhaltionsSuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die
- 10 maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozente werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur
- 15 Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure,
- 20 Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können 25 auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfundungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.
- 30 Erfundungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Edetinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.
Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).
- 35 In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/100 ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/100 ml.
Generell sind solche Inhaltionslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhaltionslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt enthalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie, beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet,

Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine. Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus **1** und **2** nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

17

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhaltionslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der 5 vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt zwischen 20 und 30 µL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des 10 Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort 15 insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 20 1 und 2 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

25 Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an 30 seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil 35 mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

19

Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübertragendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse

20

zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu 5 zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste 10 eingeleitet. Dabei gibt das Sperwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 15 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion 20 entsprechend geeigneten Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

In den dieser Patentanmeldung beigefügten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den 25 Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wässrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

Figur 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 2b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

30 Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des 35 Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der

21

Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

5

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeigneten Aerosol zu vernebeln.

20

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat[®]) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hub) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereich von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhaltionslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat[®]. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie Inhaltionslösungen oder Suspensionen gekennzeichnet durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1 und 2 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat[®] bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende

22

Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respiramat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

- 5 Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respiramat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen
- 10 gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernerbler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.
- 15 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder
- 20 transportablen Vernerbler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

Ausgangsmaterialien

- 30 **Tiotropiumbromid:**
Das in den nachfolgenden Formulierungsbeispielen eingesetzte Tiotropiumbromid kann wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 beschrieben, erhalten werden.
- 35 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver kann ebenfalls kristallines Tiotropiumbromidmonohydrat eingesetzt werden. Dieses kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat ist gemäß nachfolgend beschriebener Vorgehensweise erhältlich.

23

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einem auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einständiges Nachrühren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.

15 Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromidmonohydrat (86 % d. Th.)

Das so erhaltene kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat wird nach bekannten Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße bereitzustellen, die den erfundungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

20 Zur Darstellung der im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten und noch nicht im Stand der Technik bekannten Verbindungen **2**.

25 N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-

a) 33 g 1-Benzyl-4-piperidon und 15 g 3-Aminopropanol werden in 300 ml Toluol mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt und unter Rückfluss am Wasserabscheider gekocht, bis die berechnete Menge Wasser abgeschieden ist. Dann wird das Toluol abdestilliert, der Rückstand wird in 250 ml Alkohol gelöst und auf ca. 5 °C gekühlt. Man versetzt unter Rühren portionsweise mit insgesamt 6,6 g Natriumborhydrid und röhrt 30 Stunden bei Raumtemperatur. Man versetzt mit 50 ml Aceton, röhrt ca. eine halbe Stunde weiter und entfernt anschließend die Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit 100 ml Wasser versetzt und zweimal mit 150 ml Methylchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet. Man filtriert, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt den Rückstand in 80 ml Alkohol auf, versetzt mit 40 ml 32%iger Salzsäure, verdünnt mit Aceton und röhrt für ca. eine Stunde. Die dann ausgefallenen

24

Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Man erhält 1-Benzyl-4-(3-hydroxypropylamino)-piperidin als Dihydrochlorid.

5 b) Aus 47,4 g 1-Benzyl-4-(3-hydroxypropylamino)-piperidin-dihydrochlorid wird die Base freigesetzt, mit 63 ml 85%iger Ameisensäure und 22 ml 37%iger Formaldehydlösung versetzt und für zwei Stunden bei ca. 90 – 100 °C gerührt. Man lässt abkühlen, gibt 37 ml Ameisensäure und 11 ml Formaldehydlösung zu und röhrt eine weitere Stunde bei ca. 100 – 110 °C. Man lässt abkühlen, versetzt mit 150 ml Methanol, stellt mit ca. 270 ml 32%iger Natronlauge unter 10 Kühlung alkalisch und röhrt noch ca. 30 Minuten bei 40 – 50 °C weiter und destilliert dann das Methanol ab. Der Rückstand wird mit zweimal 100 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, die vereinigten Methylenchloridphasen werden getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 80 ml Ethanol aufgenommen, mit 34 ml 32%iger Salzsäure 15 angesäuert, mit 100 ml Aceton versetzt und gerührt. Sobald Kristalle ausgefallen sind wird nochmals mit Aceton versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält 42,8 g 1-Benzyl-4-[-(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid als Feststoff.

20 c) 42,8 g 1-Benzyl-4-[-(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid werden in 450 ml Methanol gelöst, mit 5 g 5%iger Palladium-Kohle versetzt und bei ca. 50 °C mit Wasserstoff unter 4 – 5 bar hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, destilliert das Methanol ab und verröhrt den Rückstand in 25 Aceton. Man gibt Ether zu, lässt ca. zwei Stunden stehen und saugt dann die Kristalle ab. Man erhält 28,7 g 4-[-(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid als Feststoff.

30 d) 9 g 4-[-(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid werden zusammen mit 14,5 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid (hergestellt analog wie in WO 99/62893 beschrieben) in 125 ml DMF gelöst, mit 20,5 g Kaliumcarbonat versetzt und ca. vier Stunden bei 80 – 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird auf Eis gegossen, zweimal mit 150 ml Ethylacetat ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man filtriert vom Trockenmittel ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand mit Methylenchlorid / 35 Methanol / konz. Ammoniaklösung 95:5:0,5 über Kieselgel. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel

25

befreit. Der Rückstand von 9,5 g wird in Methanol aufgenommen und mit 3,4 g Fumarsäure versetzt. Dann wird das Methanol bis auf einen geringen Rest abdestilliert, Aceton zugegeben und ca. 30 Minuten gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton und Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 9 g N-[2- N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid als farbloses Sesquifumarat, Fp 139 – 144 °C.
¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD) δ = 7,85 - 7,26 (8H, m); 6,71 (3H, s); 4,50; 4,49 (1H, 2s); 3,67 (2H, t, J = 6,0 Hz); 3,89 - 3,09 (7H, m); 3,21; 3,00 (4H, m); 2,69; 2,94 (3H,); 2,77 (3H, s); 2,49 - 1,63 (6H, m); Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid

15

a) 2,75 g 2-Aminopropan-1,3-diol und 5,9 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 60 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit insgesamt 9,9 g Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Es werden 60 ml Methylenchlorid und etwas Wasser zugegeben, dann versetzt man unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure bis zur sauren Reaktion. Es wird unter Kühlung für ca. 15 min. weiter gerührt und dann mit 4 N Natronlauge deutlich alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, die organische Phase mit sehr wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 8 g Substanz, die mit Methylenchlorid / Methanol 8:2 über 150 g Kieselgel chromatographiert werden. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 7,3 g 1-Benzyl-4-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin.

b) 34,5 g 1-Benzyl-4-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin werden in 400 ml Methanol gelöst, mit 3,4 g Palladium-Kohle 20%ig versetzt und mit Wasserstoff bei 24 - 28 °C unter 2,2 bar hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 22,7 g 4-(1,3-Dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin als Öl, welches ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung eingesetzt wird.

c) 9 g 4-(1,3-Dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin werden mit 22,7 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-

WO 02/069944

PCT/EP02/01987

26

phenyl-acetamid in 110 ml DMF mit 7,2 ml Triethylamin als Base analog wie für Beispiel 1 umgesetzt, Reaktionszeit 5 h bei 60 - 70 °C. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Methylchlorid / Methanol 9:1 chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt. Der ölige Rückstand wird in Ethylacetat und wenig Wasser aufgenommen, die Wasserphase wird mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Man trennt die wässrige Phase ab, die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Aceton mit Methansulfinsäure zur Kristallisation gebracht. Man erhält 11 g N-2-(3,5-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid als farbloses Methansulfonat.

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD) δ = 7,95 - 7,31 (8H, m); 4,37; 4,31 (¹H, 2s); 3,77 (5H, m); 3,28 (1H, m); 3,05; 3,01 (4H, m); 2,74 (3H, s); 3,45 - 2,08 (4H, m); 2,07 - 1,52 (4H, m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

N-[2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid

20 a) 19 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 150 ml Wasser mit 10 g Raney-Nickel (methanolfeucht, wird mit wenig Methanol eingespült) und 40 g Methylamin versetzt und acht Stunden bei Raumtemperatur unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, Methanol und überschüssiges Methylamin werden im Vakuum entfernt. Man extrahiert mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Man erhält 19,2 g eines gelben Öls, welches ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung eingesetzt wird.

25 b) 18,9 g 1-Benzyl-4-methylaminopiperidin als nach a) hergestelltes Öl werden in 250ml Methanol aufgenommen, mit 8,3 g Cyclopropancarboxaldehyd und 11,3 g Natriumcyanborhydrid versetzt. Man röhrt 5 Stunden bei 40-50°C, anschließend noch ca. 16 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird mit 2 N Salzsäure angesäuert, im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Man wäscht mit Ether, stellt mit konzentrierter Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Ether / Ethylacetat. Der organische Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum von den

30 35

27

Lösungsmitteln befreit. Man erhält 22,7 g 1-Benzyl-4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin als gelbliches Öl.

5 c) 21,5 g des nach b) hergestellten Öls werden in 230 ml Methanol aufgenommen, mit 2,5 g 10%-iger Palladium-Kohle versetzt und bei 60 °C unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Nach 3,5 Stunden wird der Katalysator erneuert und es wird weitere fünf Stunden bei 80 °C unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aus dem Rückstand wird mit ethanolischem Salzsäure 4-(Cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin als Dihydrochlorid gefällt. Man wäscht mit Ether, trocknet im Vakuum und erhält 12,5 g farblose Kristalle.

10 d) 11,9 g 4-(Cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-dihydrochlorid werden in 400 ml Aceton aufgenommen und mit 21,7 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid und 21 ml Triethylamin versetzt. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluss, entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt den Rückstand in 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung auf. Man extrahiert mit Ether, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Methanol/konz. Ammoniaklösung 70:30:1 über Kieselgel filtriert, im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit und in Methanol mit Fumarsäure zur Kristallisation gebracht. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 9,3 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid als Sesquifumarat.

15 ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,71 – 7,14 (8H, m); 4,14 (1H, s); 3,81 – 2,46 (11H, m); 2,90; 2,82 (3H, 2s); 2,36 (3H, s); 2,23 – 1,48 (4H, m); 0,82 (1H, m); 0,48; 0,07 (4H, 2m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

20 30 N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid

25 a) 6 g 2-Hydroxyethyl-3-hydroxypropylamin und 18,9 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 250 ml Methylenchlorid aufgenommen und bei 0 °C mit 21,2 g Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Man röhrt über Nacht bei Raumtemperatur, säuert dann mit 2 N Salzsäure an und stellt dann mit konzentrierter Natronlauge alkalisch. Man extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet den Extrakt über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im

35

Vakuum. Der Rückstand wird mit Ethylacetat / Methanol / konz. Ammoniaklösung 20:80:1 über Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 2,3 g 1-Benzyl-4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als Öl.

5 b) 13,3 g 1-Benzyl-4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden in 150 ml Methanol mit 1,5 g 10%-iger Palladium-Kohle versetzt und bei Raumtemperatur 18 Stunden unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird dabei nach jeweils 8 und 15 Stunden erneuert. Dann wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 4-[(2-Hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als Öl, welches ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung eingesetzt wird.

10 c) 6,4 g des nach b) hergestellten Öls von 4-[(2-Hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden in 300 ml Aceton aufgenommen, mit 13,8 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid und 33 ml Triethylamin versetzt und 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Man kühl ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, verröhrt den Rückstand in 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mit Ethylacetat / Methanol / konz. Ammoniaklösung 20:80:1 über Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit. Man erhält 8,4 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[(4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl)-N-methyl-2-phenyl-acetamid als gelbbraunes Öl.

15 ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,78 – 7,24 (8H, m); 4,24 (1H, s); 3,78 (2H, m); 3,61 (2H, m); 3,64 (1H, m); 2,98; 2,87 (3H, 2s); 2,93 (4H, m); 2,74; 2,65 (4H, 2m); 2,88 – 1,77 (4H, m); 1,67 (2H, m); 1,76 – 1,45 (4H, m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

20 ³⁵ (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-(4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl)-N-methyl-2-phenyl-acetamid

a) 16,5 g 3-Aminopropanol und 41,7 g 1-Benzyl-4-piperidin werden in 350 ml Methylchlorid gelöst und bei ca. 10 °C langsam mit 56 g Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Man röhrt über Nacht bei Raumtemperatur, säuert dann

29

unter Kühlung mit verd. Salzsäure an und stellt anschließend mit konz. Natronlauge alkalisch. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase wird noch einmal mit 150 ml Methylenechlorid gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 32 g 1-Benzyl-4-(3-hydroxy-propylamino)-piperidin als gelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wird.

5

10 b) 13,4 g 1-Benzyl-4-(3-hydroxy-propylamino)-piperidin aus der vorigen Umsetzung werden zusammen mit 3,8 g Cyclopropancarboxaldehyd in 250 ml Methanol gelöst und bei 0 °C mit 5,1 g Natriumcyanborhydrid versetzt. Man röhrt über Nacht bei Raumtemperatur, stellt dann mit verd. Salzsäure unter Kühlung sauer und engt im Vakuum ein. Anschließend stellt man mit konz. Natronlauge alkalisch und extrahiert dreimal mit je 40 ml Methylenechlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit Ethylacetat / Methanol / konz. Ammoniaklösung 20:80:1 über Kieselgel filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man 10,2 g 1-Benzyl-4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als gelbes Öl.

15 c) 10,2 g 1-Benzyl-4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden in 100 ml Methanol mit 2 g Palladium-Kohle 20 %ig versetzt und bei 60 °C 4 h unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Man trennt den Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 7,3 g 4-[Cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als gelbes Öl.

20 d) 4,7 g 4-[Cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden zusammen mit 9,6 g (R)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid (hergestellt aus D-(-)-Mandelsäure) und 3,4 ml Triethylamin in 200 ml Aceton vier Stunden bei 65 °C gerührt. Man engt im Vakuum ein, versetzt mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Fraktionen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit Methylenechlorid / Methanol 1:1 über Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden gesammelt und die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Man erhält 5,5 g (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid als gelbbraunes Öl, $[\alpha]_D^{20} = +29,6^\circ$

25

30

35

30

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,78 – 7,26 (8H, m), 4,24 (1H, s), 3,78 (2H, m); 3,63 (2H, m); 3,50 (1H, m); 2,96; 2,88 (3H, 2s); 2,93 (4H, m); 2,88 – 1,77 (5H, m); 2,37 (2H, d, J = 6,0 Hz); 1,79 – 1,45 (6H, m); 0,87 (1H, m); 0,52; 0,12 (4H, 2m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

5

Formulierungsbeispiele

A) Inhaltionspulver:

1)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	10,8
NK1-Rezeptor-antagonist	27,9
Lactose	4961,3
Summe	5000

10

2)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
NK1-Rezeptor-antagonist	55,9
Lactose	4922,4
Summe	5000

3)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H ₂ O	22,5
NK1-Rezeptor-antagonist	55,9
Lactose	4921,6
Summe	5000

15 4)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
NK1-Rezeptor-antagonist	55,9
Lactose	4922,4
Summe	5000

B) Treibgashaltige Inhalitionsaerosole:

1) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,015
NK1-Rezeptor-antagonist	0,066
Sojalecithin	0,2
TG 11 : TG12 = 2:3	ad 100

5

2) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
NK1-Rezeptor-antagonist	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

10

3) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
NK1-Rezeptor-antagonist	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

4) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
NK1-Rezeptor-antagonist	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

Patentansprüche

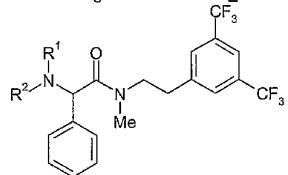
- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Anticholinergika (1) in Kombination mit einem oder mehreren NK1-Rezeptor-Antagonisten (2), gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem pharmazeutisch verträglichen Helfsstoff.
- 10 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.
- 15 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumsalzen, Oxitropiumsalzen oder Ipratropiumsalzen, bevorzugt Tiotropiumsalzen.
- 20 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 1 in Form des Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats, bevorzugt in Form des Bromids enthalten ist.
- 25 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus BIIF 1149, CP-122721, FK-888, NKP 608C, NKP 608A, CGP 60829, SR 48968(Saredutant), SR 140333 (Nolpitantium besilate/chloride), LY 303 870 (Lanepitant), MEN-11420 (Nepadutant), SB 223412, MDL-105172A, MDL-103896, MEN-11149, MEN-11467, DNK 333A, SR-144190, YM-49244, YM-44778, ZM-274773, MEN-10930, S-19752, Neuronorm, YM-35375, DA-5018, MK-869, L-754030, CJ-11974, L-758298, DNK-33A, 6b-I, CJ-11974, TAK-637, GR 205171, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid, BIIM1310" N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-

WO 02/069944

PCT/EP02/01987

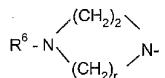
33

propyl)-amino]-piperidin-1-yl)-N-methyl-2-phenyl-acetamid und den
Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel **3**

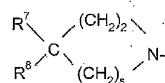
**3**

worin

5 R¹ und R² zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind,
einen Ring der Formel



10



bilden, worin r und s 2 oder 3 sind;

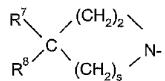
15 R⁶ H, -C₁-C₅-Alkyl, C₃-C₅-Alkenyl, Propinyl,
Hydroxy(C₂-C₄)alkyl, Methoxy(C₂-C₄)alkyl,
Di(C₁-C₃)alkylamino(C₂-C₄)alkyl, Amino(C₂-C₄)alkyl,
Amino, Di(C₁-C₃)alkylamino, Monofluor- bis Perfluor-
20 (C₁-C₂)alkyl, N-Methylpiperidinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl,
Pyrazinyl oder Pyridazinyl bedeutet,

R⁷ eine der Bedeutungen (a) bis (d) hat,
(a) Hydroxy
(b) 4-Piperidinopiperidyl,
25 (c)



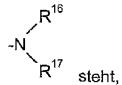
worin R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander
 H, (C₁-C₄)Alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, Hydroxy(C₂-C₄)alkyl,
 Dihydroxy(C₂-C₄)alkyl, (C₁-C₃)Alkoxy(C₂-C₄)alkyl,
 5 Phenyl(C₁-C₄)alkyl oder Di(C₁-C₃)alkylamino(C₂-
 C₄)alkyl sind,
 R⁸ H bedeutet,
 gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der
 10 Enantiomere, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,
 daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus BIIF 1149, CP-122721,
 CGP 60829, MK-869, CJ-11974, GR 205171, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-
 15 phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-
 methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-
 hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-
 phenylacetamid, BIIM1310-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(
 20 cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-
 acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-
 (3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-
 (3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-
 25 propyl)-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid und den
 Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel 3, worin
 R¹ und R² zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind,
 einen Ring der Formel



30 bilden, worin s 2 oder 3 ist;

R⁷ für eine Gruppe



worin R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander
H, (C₁-C₄)Alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, Hydroxy(C₂-C₄)alkyl,
5 Dihydroxy(C₂-C₄)alkyl, (C₁-C₃)Alkoxy(C₂-C₄)alkyl,
Phenyl(C₁-C₄)alkyl oder Di(C₁-C₃)alkylamino(C₂-C₄)alkyl sind,

10 R⁸ H bedeutet,
gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der Enantiomere,
sowie gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

15 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet,
daß 2 (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-
hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid oder
ein Säureadditionssalz davon ist.

20 8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet,
daß die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 in einem Bereich von 1:300 bis
50:1, bevorzugt von 1:250 bis 40:1 liegen.

25 9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet,
daß eine einmalige Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1
und 2 von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg entspricht.

10) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet,
daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.

11) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um
30 eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver,
treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder
-suspensionen handelt.

12) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein
Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten
35 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide,
Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinanderenthält.

13) Inhalationspulver nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.

5 14) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 12 oder 13.

15) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.

10 16) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.

15 17) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.

20 18) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG11, TG12, TG134a, TG227 oder Gemische davon, bevorzugt TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.

25 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß es gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel und Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthält.

30 20) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten kann.

35

21) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.

5 22) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß der pH 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.

10 23) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der pH mittels einer Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure oder Gemischen davon, eingestellt wird.

15 24) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthält.

20 25) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthält, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, 25 Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

26) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder 30 Konservierungsstoffe, Geschmackstoffe, pharmakologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthält.

27) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumeditat, enthält.

35

28) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und Tocopherole enthält.

5 29) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoësäure und Benzoaten enthält.

10 30) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Bezaikoniumchlorid und Natriumedetat enthält.

15 31) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthält.

20 32) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 21 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Konzentrat oder eine sterile gebrauchsfertige Inhalationslösung oder -suspension handelt.

33) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 14 in einem Inhalator, bevorzugt im Handihaler.

25 34) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 21 bis 31 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.

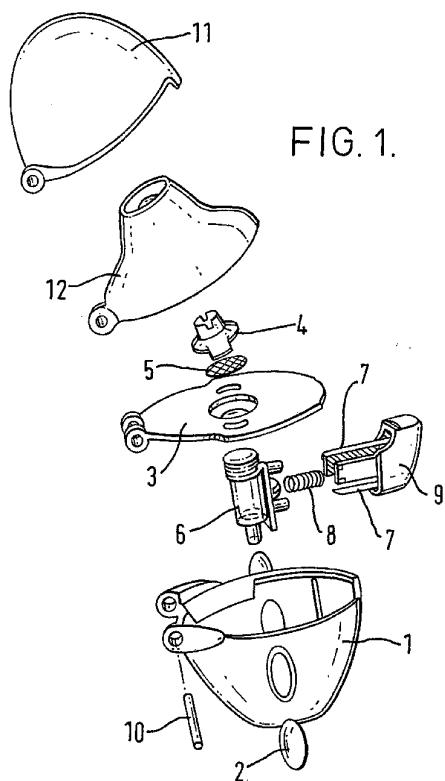
30 35) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 32 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

35 36) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 32 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen.

WO 02/069944

PCT/EP02/01987

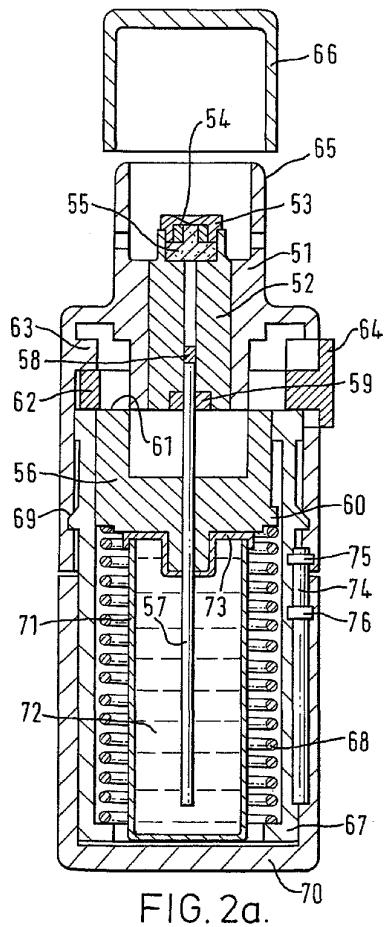
1 / 3



WO 02/069944

PCT/EP02/01987

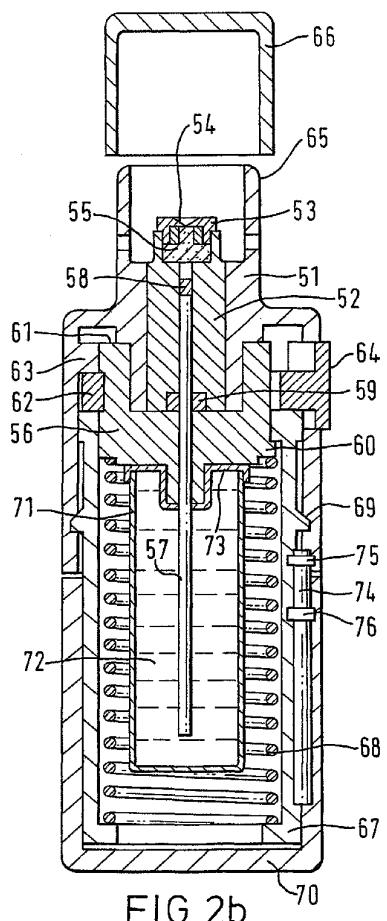
2 / 3



WO 02/069944

PCT/EP02/01987

3 / 3



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 02/01987
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K45/06 A61K9/00 A61K31/55 A61K31/535 A61K31/46		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 124 319 A (MACCOSS MALCOLM ET AL) 26 September 2000 (2000-09-26) column 11, line 59 -column 12, line 14	1-4
Y	column 15, line 11-18 column 15, line 56-60 column 16, line 9-12 column 21, line 29-33 ---	1,5-7,36
X	WO 99 64010 A (MERCK SHARP & DOHME) 16 December 1999 (1999-12-16) page 15, line 23-27 ---	1,2,4
Y	WO 97 32865 A (BOEHRINGER INGELHEIM K.-G.) 12 September 1997 (1997-09-12) page 19, line 1-8; examples 16,55,76 examples 5,13,15,18,20,23,51,53,54,56-61 ---	1,5-7,36
	-/-	-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*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</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be claimed to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*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.</p> <p>*A* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 20 February 2003	Date of mailing of the international search report 28.02.2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3015	Authorized officer Kanbier, D	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

page 1 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In-...ional Application No PCT/EP 02/01987
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 581 167 A (KYORIN SEIYAKU KK) 2 February 1994 (1994-02-02) page 2, line 1-19; claim 1; example 1 ---	5-7
A	US 5 545 617 A (KESSLER TIMOTHY L ET AL) 13 August 1996 (1996-08-13) column 3, line 43-50 -----	1,36

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	
International application No. PCT/EP02/01987	
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> 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 supplemental page additional matter PCT/ISA/210</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>see supplemental page</p> <p>On the basis of the prior review under PCT Rule 40.2(e), no additional fees are to be refunded.</p>	
<p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> 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.: 7; in part 1-6, 8-36</p> <p>4. <input type="checkbox"/> 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.:</p>	
<p>Remark on Protest</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP02/01987

Continuation of Box I.2

The current Claims 1-36 pertaining to the first and twenty-ninth inventions relate to compositions and uses and concern compounds each characterised by a desirable characteristic or property, namely
(i) anticholinergic activity, or
(ii) antagonism of the NK-1 receptor.

The claims therefore encompass all products that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products. 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. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6): a compound is not sufficiently characterised by its mechanism of action *in vivo* and/or by its pharmacological profile. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

Therefore the search pertaining to the first and twenty-ninth inventions was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is the parts relating to the compounds of the formulation examples and the compounds which are explicitly identified for the first invention in Claims 3, 5 and 6.

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 cannot 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	
International application No. PCT/EP02/01987	
<p>The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely:</p> <p>1. Claims: 1-6, 8-36 (in part)</p> <p>Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being selected from the group of BIIF 1149, CP-122721, CGP 60829, MK-869, CJ-11974 and GR 205171.</p> <p>2. Claims: 1-5, 8-36 (in part)</p> <p>Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being FK-888.</p> <p>3. Claims: 1-5, 8-36 (in part)</p> <p>Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being NKP 608C.</p> <p>4. Claims: 1-5, 8-36 (in part)</p> <p>Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being NKP 608A.</p> <p>5. Claims: 1-5, 8-36 (in part)</p> <p>Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP02/01987

from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being SR48968 (sareutant).

6. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being SR 140333 (nolpitantum besilate/chloride).

7. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being LY 303 870 (lanepitant).

8. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being MEN-11420 (nepadutant).

9. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being SB 223412.

10. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP02/01987

receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being MDL-105172A.

11. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being MDL-103896.

12. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being MEN-11149.

13. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being MEN-11467.

14. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being DNK 333A.

15. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being SR-144190.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP02/01987

16. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being YM-49244.

17. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being YM-44778.

18. Claims: 1-5, 8-36

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being ZM-274772.

19. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being MEN-10930.

20. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being S-19752.

21. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP02/01987

from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being neuronorm.

22. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being YM-35375.

23. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being DA-5018.

24. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being L-754030.

25. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being L-758298.

26. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being DNK-33A.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP02/01987

27. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being 6b-I.

28. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being TAK-637.

29. Claims: 7; 1-6, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being selected from:
N-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl!-2-{4-(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino!-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid,
N-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl!-2-{4-(3-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl!-N-methyl-2-phenyl-acetamid},
N-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl!-2-{4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl!-N-methyl-2-phenyl-acetamid},
N-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl!-2-{4-(2-hydroxy-ethyl)-3-hydroxy-propyl)-amino!-piperidin-1-yl!-N-methyl-2-phenyl-acetamid},
N-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl!-2-{4-(cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino!-piperidin-1-yl!-N-methyl-2-phenyl-acetamid}, and further compounds of the formula 3 in Claim 6.

30. Claims: 1-6, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP02/01987

from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being BIIM 1310.

31. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being one of the additional compounds of the formula 3 in Claim 5, where R1 and R2 together form a ring containing a 1 N heteroatom and where R7 is hydroxy or 4-piperidinopiperidyl.

32. Claims: 1-5, 8-36 (in part)

Medicament (optionally in a form of administration suitable for inhalation) with a combination of an anticholinergic agent selected from salts of tiotropium, oxitropium or ipratropium and an NK-1 receptor antagonist, said NK-1 receptor antagonist being one of the additional compounds of Claim 5, where R1 and R2 together form a ring containing 2 N heteroatoms.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/01987

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6124319	A 26-09-2000	AU 6133098 A EP 1003743 A1 JP 2001508798 T WO 9831364 A1	07-08-1998 31-05-2000 03-07-2001 23-07-1998
WO 9964010	A 16-12-1999	AU 4279699 A CA 2334609 A1 EP 1085875 A1 WO 9964010 A1 JP 2002517448 T	30-12-1999 16-12-1999 28-03-2001 16-12-1999 18-06-2002
WO 9732865	A 12-09-1997	DE 19608665 A1 AT 219069 T AU 718584 B2 AU 2094397 A BG 102715 A BR 9708014 A CA 2247257 A1 CN 1212689 A ,B CZ 9802814 A3 DE 59707503 D1 DK 885204 T3 EA 2201 B1 EE 9800302 A WO 9732865 A1 EP 0885204 A1 ES 2177940 T3 HK 1019327 A1 HR 970130 A1 HU 9901823 A2 JP 2000506150 T NO 984080 A NZ 332201 A PL 328779 A1 PT 885204 T SI 885204 T1 SK 120798 A3 TR 9801734 T2 US 6498162 B1 ZA 9701850 A	11-09-1997 15-06-2002 13-04-2000 22-09-1997 31-08-1999 27-07-1999 12-09-1997 31-03-1999 13-01-1999 18-07-2002 23-09-2002 28-02-2002 15-02-1999 12-09-1997 23-12-1998 16-12-2002 08-02-2002 30-04-1998 28-09-1999 23-05-2000 04-09-1998 28-01-2000 15-02-1999 31-10-2002 31-10-2002 11-02-1999 21-12-1998 24-12-2002 08-09-1997
EP 0581167	A 02-02-1994	JP 6092921 A AT 143943 T AU 4216993 A CA 2101310 A1 DE 69305276 D1 DE 69305276 T2 EP 0581167 A1 ES 2093332 T3 HU 64944 A2 US 5439919 A CN 1112109 A ,B	05-04-1994 15-10-1996 03-02-1994 28-01-1994 14-11-1996 30-04-1997 02-02-1994 16-12-1996 28-03-1994 08-08-1995 22-11-1995
US 5545617	A 13-08-1996	AU 1095995 A WO 9513087 A1	29-05-1995 18-05-1995

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		In...: internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/01987
A. KLASSERFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K45/06 A61K9/00 A61K31/55 A61K31/535 A61K31/46		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff 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		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENHE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Befracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 124 319 A (MACCOSS MALCOLM ET AL) 26. September 2000 (2000-09-26) Spalte 11, Zeile 59 -Spalte 12, Zeile 14 Spalte 15, Zeile 11-18 Spalte 15, Zeile 56-60 Spalte 16, Zeile 9-12 Spalte 21, Zeile 29-33 ---	1-4
Y	WO 99 64010 A (MERCK SHARP & DOHME) 16. Dezember 1999 (1999-12-16) Seite 15, Zeile 23-27 ---	1,5-7,36
X	WO 97 32865 A (BOEHRINGER INGELHEIM K.-G.) 12. September 1997 (1997-09-12) Seite 19, Zeile 1-8; Beispiele 16,55,76 Beispiele 5,13,15,18,20,23,51,53,54,56-61 ---	1,2,4
Y	---	1,5-7,36
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angezeigten 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 gezeigt, dass der Patentanspruch zweifelhaft erfüllt ist, oder durch die das Veröffentlichungsdatum in einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die an einem anderen besonderen Grunde angegeben ist (wie unter *O*) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem bestreitbaren Patentanspruch veröffentlicht worden ist</p> <p>*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 aufgeworfenen Verhältnisses oder als neuer oder auf erforderliche Täglichkeit hinzuweisend betrachtet werden kann *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht auf erforderliche Täglichkeit hinzuweisend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen verglichen wird, die eine Verbindung nachweisen, die Verbindung für einen Fachmann relevant ist *1* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 20. Februar 2003		Absendetermin des internationalen Recherchenberichts 28.02.2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäische Patentamt, P.O. 5016 Patentaan 2 NL - 2200 IJ Vlaardingen Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Kanbier, D

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/01987
C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENEN UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beltr. Anspruch Nr.
A	EP 0 581 167 A (KYORIN SEIYAKU KK) 2. Februar 1994 (1994-02-02) Seite 2, Zeile 1-19; Anspruch 1; Beispiel 1 ----- US 5 545 617 A (KESSLER TIMOTHY L ET AL) 13. August 1996 (1996-08-13) Spalte 3, Zeile 43-50 -----	5-7 1,36

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/01987
Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)		
<p>Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. _____ weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.</p>		
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)		
<p>Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:</p> <p style="text-align: center;">siehe Zusatzblatt</p> <p style="text-align: center;">Aufgrund des Ergebnisses der vorläufigen Überprüfung gemäß Regel 40.2(e) PCT sind keine zusätzlichen Gebühren zu erstatten.</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 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.</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> 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. 7; teils 1-6, 8-36</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht bezieht sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:</p>		
<p>Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.</p> <p><input type="checkbox"/> Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.</p>		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02 01987

WEITEREANGABEN	PCT/SAF 210
Fortsetzung von Feld I.2	
<p>Die für die ersten und neunundzwanzigsten Erfindungen geltenden Patentansprüche 1-36 beziehen sich auf Zusammensetzungen und Verwendungen, sich handelnd um Verbindungen, jeweils charakterisiert durch erstrebenswerte Eigenheiten oder Eigenschaften, nämlich:</p> <p>(i) Anticholinergismus, oder</p> <p>(ii) Antagonismus des NK-1-Rezeptors.</p> <p>Die Patentansprüche umfassen daher alle Verbindungen, die diese Eigenheiten oder Eigenschaften aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verbindungen 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; eine Verbindung ist nicht ausreichend charakterisiert durch ihres Aktionsmechanismus in vivo und/oder durch ihres pharmakologischen Profil. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.</p> <p>Daher wurde die Recherche für die ersten und neunundzwanzigsten Erfindungen auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offensichtlich erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Verbindungen der Formulierungsbeispiele und der Verbindungen die für die erste Erfindung ausdrücklich identifiziert sind in Ansprüche 3, 5 und 6.</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

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02 01987

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
<p>Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:</p> <p>1. Ansprüche: Teils 1-6, 8-36</p> <p>Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist aus die Gruppe von BIIF 1149, CP-122721, CGP 60829, MK-869, CJ-11974 und GR 205171 ausgewählt ist.</p> <p>2. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36</p> <p>Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist FK-888 ist.</p> <p>3. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36</p> <p>Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist NKP 608C ist.</p> <p>4. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36</p> <p>Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist NKP 608A ist.</p> <p>5. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36</p> <p>Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist SR48968 (Saredutant) ist.</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02 01987

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
6. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist SR 140333 (Nolipitantum besilate/chloride) ist.
7. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist LY 303 870 (Lanepitant) ist.
8. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist MEN-11420 (Nepadutant) ist.
9. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist SB 223412 ist.
10. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist MDL-105172A ist.
11. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium,

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02 01987

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
	Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist MDL-103896 ist.
12. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist MEN-11149 ist.
13. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist MEN-11467 ist.
14. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist DNK 333A ist.
15. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist SR-144190 ist.
16. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist YM-49244 ist.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02 01987

WEITEREANGABEN	PCT/ISA/ 210
17. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist YM-44778 ist.
18. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist ZM-274772 ist.
19. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist MEN-10930 ist.
20. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist S-19752 ist.
21. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist Neuronorm ist.
22. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium,

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02 01987

WEITERE ANGABEN	PCT/SA/ 210
	Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist YM-35375 ist.
23. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist DA-5018 ist.
24. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist L-754030 ist.
25. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist L-758298 ist.
26. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist DNK-33A ist.
27. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist 6b-I ist.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02 01987

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
28. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist TAK-637 ist.
29. Ansprüche: 7; teils 1-6, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist aus N-'2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl!-2-(4-'(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino!-piperidin-1-yl)-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-'2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl!-2-'4-(2-hydroxy-3-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl!-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-'2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl!-2-'4-(cyclopropyl methyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl!-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-'2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl!-2-(4-'(2-hydroxy-ethyl)-3-hydroxy-propyl)-amino!-piperidin-1-yl)-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-'2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl!-2-(4-'(cyclopropyl methyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino!-piperidin-1-yl)-N-methyl-2-phenyl-acetamid und weitere Verbindungen der Formel 3 in Anspruch 6 ausgewählt ist.
30. Ansprüche: Teils 1-6, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist BIIM 1310 ist.
31. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist eine der weiteren Verbindungen der Formel 3 in Anspruch 5, worin R1 und R2 zusammen einen 1 N-Heteroatom enthaltende

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02 01987

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
	Ring bilden, ist, und worin R7 Hydroxy oder 4-Piperidinopiperidyl ist.
32. Ansprüche: Teils 1-5, 8-36	Arzneimittel (gegebenenfalls in einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform) mit einer Kombination eines Anticholinergikum ausgewählt aus Salzen von Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium und eines NK-1-Rezeptor-Antagonist; worin der NK-1-Rezeptor-Antagonist eine der weiteren Verbindungen des Anspruchs 5, worin R1 und R2 zusammen einen Ring, der 2 N-Heteroatome enthält, bilden.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Münzeichen
PCT/EP 02/01987

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6124319	A	26-09-2000	AU 6133098 A EP 1003743 A1 JP 2001508798 T WO 9831364 A1	07-08-1998 31-05-2000 03-07-2001 23-07-1998
WO 9964010	A	16-12-1999	AU 4279699 A CA 2334609 A1 EP 1085875 A1 WO 9964010 A1 JP 2002517448 T	30-12-1999 16-12-1999 28-03-2001 16-12-1999 18-06-2002
WO 9732865	A	12-09-1997	DE 19608665 A1 AT 219069 T AU 718584 B2 AU 2094397 A BG 102715 A BR 9708014 A CA 2247257 A1 CN 1212689 A ,B CZ 9802814 A3 DE 59707503 D1 DK 885204 T3 EA 2201 B1 EE 9800302 A WO 9732865 A1 EP 0885204 A1 ES 2177940 T3 HK 1019327 A1 HR 970130 A1 HU 9901823 A2 JP 2000506150 T NO 984080 A NZ 33201 A PL 328779 A1 PT 885204 T SI 885204 T1 SK 120798 A3 TR 9801734 T2 US 6498162 B1 ZA 9701850 A	11-09-1997 15-06-2002 13-04-2000 22-09-1997 31-08-1999 27-07-1999 12-09-1997 31-03-1999 13-01-1999 18-07-2002 23-09-2002 28-02-2002 15-02-1999 12-09-1997 23-12-1998 16-12-2002 08-02-2002 30-04-1998 28-09-1999 23-05-2000 04-09-1998 28-01-2000 15-02-1999 31-10-2002 31-10-2002 11-02-1999 21-12-1998 24-12-2002 08-09-1997
EP 0581167	A	02-02-1994	JP 6092921 A AT 143943 T AU 4216993 A CA 2101310 A1 DE 69305276 D1 DE 69305276 T2 EP 0581167 A1 ES 2093332 T3 HU 64944 A2 US 5439919 A CN 1112109 A ,B	05-04-1994 15-10-1996 03-02-1994 28-01-1994 14-11-1996 30-04-1997 02-02-1994 16-12-1996 28-03-1994 08-08-1995 22-11-1995
US 5545617	A	13-08-1996	AU 1095995 A WO 9513087 A1	29-05-1995 18-05-1995

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie), Juli 1992

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 9/72	A 6 1 K 9/72	
A 6 1 K 31/439	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/4468	A 6 1 K 31/4468	
A 6 1 K 47/04	A 6 1 K 47/04	
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 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 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 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,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P,L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100074228

弁理士 今城 俊夫

(74) 代理人 100084009

弁理士 小川 信夫

(74) 代理人 100082821

弁理士 村社 厚夫

(74) 代理人 100086771

弁理士 西島 孝喜

(74) 代理人 100084663

弁理士 箱田 篤

(72) 発明者 ミード クリストファー ジョン モンタギュー

ドイツ連邦共和国 5 5 4 1 1 ビンゲン ブルグシュトラーセ 1 0 4

(72) 発明者 パイレ ミシェル

ドイツ連邦共和国 5 5 4 4 2 ストロムベルグ ウラグスト ゲラッハ シュトラーセ 2 2

(72) 発明者 ピーベル ミハエル ポール

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム ゼルツタルシュトラーセ 1 0 8

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA22 AA29 AA54 AA93 BB25 BB27 CC15 DD01 DD19R

DD23Z DD24Z DD37 DD38 DD39 DD41Z DD42Z DD43Z DD59 DD60

DD67 FF12 FF15 FF61

4C084 AA20 MA02 MA13 MA17 MA37 MA43 NA11 NA14 ZA591 ZA592

ZA611 ZA612 ZC412 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC21 CB22 MA02 MA04 MA13 MA17 MA23 MA37

MA43 MA59 NA11 ZA59 ZA61 ZC41 ZC75