(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 31/5377
A61K 31/517

(11) 공개번호 10-2004-0083519
(43) 공개일자 2004년10월02일

(21) 출원번호 10-2004-7012713
(22) 출원일자 2004년08월16일
번역문 제출일자 2004년08월16일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/001357
(87) 국제공개번호 WO 2003/068264
(86) 국제출원출원일자 2003년02월12일
(87) 국제공개일자 2003년08월21일

(30) 우선권주장 10206505.5 2002년02월16일 독일(DE)

(71) 출원인 베링거 잉겔하임 파르마 게엠베하 운트 코 카게
독일 데-55216 잉겔하임 암 라인 빙거슈트라쎄173

(72) 발명자 융비르깃
독일 88471 라우프하임 쇼스엑커 9

패레미쉘
독일 88400 비베라흐 비르켄하르더슈트라쎄 6

피퍼미하엘페.
독일 88400 비베라흐 게슈비스터-숄-슈트라쎄 45

(74) 대리인 이병호

심사청구 : 없음

(54) 콜린억제제 및 ＥＧＦＲ 키나제 억제제를 기제로 하는신규한 의약 조성물

요약

본 발명은 콜린 억제제 및 EGFR 키나제 억제제를 기제로 하는 신규한 의약 조성물, 이의 제조방법 및 호흡기 질환을 치료하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

대표도

도 1

색인어

콜린 억제제, EGFR 키나제 억제제, 호흡기, 티오트로퓸, 분사제, 분무.

명세서

본 발명은 콜린억제제 및 EGFR 키나제 억제제를 기제로 하는 신규한 약제학적 조성물, 이의 제조방법 및 호흡기 호소증상 치료에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 콜린억제제 및 EGFR-키나제 억제제를 기제로 하는 신규한 약제학적 조성물, 이의 제조방법 및 호흡 호소증상 치료에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

놀랍게도, 하나 이상, 바람직하게는 하나의 콜린억제제를 하나 이상, 바람직하게는 하나의 EGFR-키나제 억제제와 함께 사용하는 경우, 기도의 염증성 및/또는 폐쇄 질환의 치료에 있어서 예상치 않은 유리한 치유 효과, 특히 상승 효과가 관찰될 수 있다. 이러한 상승 효과의 관점에서 본 발명에 따르는 약제학적 배합물은 개별적인 화합물이 통상적인 방법으로 단일요법으로 사용되는 경우보다 소량으로 사용될 수 있다.

본 발명에 따르는 활성 물질의 배합물은 놀랍게도 신속한 활성 개시 및 또한 장기간의 활성 기간을 특징으로 한다. 이는, 한편으로는 일단 배합물을 투여하면 환자들이 그들의 상태에 신속한 개선을 경험하고, 다른 한편으로는 약제의 장기간의 지속 효과 덕분에 약제를 1일 1회만 복용하면 되기 때문에, 환자의 안락한 기분에 매우 중요하다.

이러한 효과는 활성 물질을 단일 활성 물질 제형 내에 동시에 투여하는 경우 및 또한 두 개의 활성 물질을 개별적인 제형으로 연속적으로 투여하는 경우에 모두 관찰된다. 본 발명에 따르면 두 개의 활성 성분을 단일 제형으로 동시에 투여하는 것이 바람직하다.

본 발명의 범위 내에서 용어 콜린억제제(1)는 바람직하게는 티오트로퓸 염, 옥시트로퓸 염 및 이프라트로퓸 염으로부터 선택된 염을 말하며, 이들 중에서 티오트로퓸 염이 특히 바람직하다. 위에서 언급한 염에서 양이온 티오트로퓸, 옥시트로퓸 및 이프라트로퓸은 약리학적으로 활성인 성분이다. 본원의 범위 내에서, 위의 양이온에 대한 언급은 숫자(1')을 사용하여 나타낸다. 화합물(1)을 언급하면 통상적으로 성분(1')(티오트로퓸, 옥시트로퓸 또는 이프라트로퓸)에 대한 언급도 포함하는 것이다.

본 발명의 영역 내에서 사용될 수 있는 염(1)이란, 티오트로퓸, 옥시트로퓸 또는 이프라트로퓸 외에도 대이온(음이온)으로서 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 메탄설포네이트, 파라-톨루엔설포네이트 또는 메틸설페이트를 함유하는 화합물을 의미한다. 본 발명의 영역 내에서, 메탄설포네이트, 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드가 모든 염(1) 중에서 바람직하고, 메탄설포네이트 및 브로마이드가 특히 중요하다. 본 발명에 따라 현저히 중요한 것은 브롬화티오트로퓸, 브롬화옥시트로퓸 및 브롬화이프라트로퓸으로부터 선택된 염(1)이다. 브롬화티오트로퓸이 특히 바람직하다. 이의 결정성 일수화물 형태의 브롬화티오트로퓸이 특히 중요하다.

본 발명의 영역 내에서, 용어 EGFR 키나제 억제제(이하, 2)는 바람직하게는 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-(2-{4-[(S)-(2-옥소-테트라하이드로푸란-5-일)카보닐]-피페라진-1-일}-에톡시)-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)메톡시메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이 클로펜틸옥시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(N,N-비스-(2-메톡시-에틸)-아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-에틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(테트라하이드로피란4-일)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-((R)-테트라하이드로푸란-3-yl옥시)-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N-사이클로프로필-N-메틸-아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[(R)-(테트라하이드로푸란-2-일) 메톡시]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[3-(모르폴린-4-일)-프로필옥시]-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6,7-비스-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐) 아미노]-7-[3-(모르폴린-4-일)-프로필옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-(4-하이드록시-페닐)-7H-피

롤로[2,3-d]피리미딘, 3-시아노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-에톡시-퀴놀린, 4-{[3-클로로-4-(3-플루오로-벤질옥시)-페닐]아미노}-6-(5-{[(2-메탄설포닐-에틸)아미노]메틸}-푸란-2-일)퀴나졸린 세툭시마브, 트라스투주마브, ABX-EGF 및 Mab ICR-62로부터 선택된 화합물을 나타낸다.

바람직한 EGFR 키나제 억제제(2)는 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-(2-{4-[(S)-(2-옥소-테트라하이드로푸란-5-일)-카보닐]-피페라진-1-일}-에톡시)-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디에틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(4-{N-[2- (에톡시카보닐)-에틸]-N-[(에톡시카보닐)메틸]아미노}-1-옥소-2-부텐-1-일)아미노]-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-({4-[비스-(2-메톡시에틸)-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((R)-2-메톡시메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((S)-2-메톡시메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(N,N-비스-(2-메톡시-네틸)-아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-에틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메 톡시-퀴나졸린, 4-[(R)-(2-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(테트라하이드로피란-4-일)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-((R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N-사이클로프로필-N-메틸-아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[{(R)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[(4-디메틸아미노-사이클로헥실)아미노]-피리미도[5,4-d]피리미딘 또는 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[3-(모르폴린-4-일)-프로필옥시]-7-메톡시-퀴나졸린으로부터 선택된다.

특히 바람직한 EGFR 키나제 억제제(2)는 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]- 퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[4-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-(2-{4-[(S)-(2-옥소-테트라하이드로푸란-5-일)카보닐]-피페라진-1-일}-에톡시)-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(4-{N-[2-(에톡시카보닐)-에틸]-N-[(에톡시카보닐) 메틸]아미노}-1-옥소-2-부텐-1-일)아미노]-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린 및 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[3-(모르폴린-4-일)-프로필옥시]-7-메톡시-퀴나졸린으로부터 선택된다.

위에서 언급한 EGFR 키나제 억제제(2)에 대한 어떠한 언급이라도 본 발명의 영역 내에서는 존재할 수 있는 어떠한 약리학적으로 허용되는 산 부가염을 나타내는 것으로 포함된다.

(2)로부터 형성될 수 있는 생리학적 또는 약리학적으로 허용되는 산 부가염이란, 본 발명에 따르면, 염산, 브롬산, 황산, 인산, 메탄설폰산, 아세트산, 푸마르산, 석신산, 락트산, 시트르산, 타르타르산 또는 말레산 염으로부터 선택된 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다. 본 발명에 따르면, 아세트산, 염산, 브롬산, 황산, 인산 및 메탄설폰산의 염으로부터 선택된 화합물(2)의 염이 바람직하다.

본 발명에 따르는 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 약제학적 배합물은 바람직 하게는 흡입 투여한다. 적합한 인헤일렛(inhalette)로 포장된 적합한 흡입 가능 분말은 적합한 분말 흡입기를 사용하여 투여할 수 있다. 또 다른 방법으로, 약제는 적합한 흡입 에어로졸을 적용하여 흡입할 수 있다. 이는 또한 분사제 기체로서 예를 들면, HFA134a, HFA227 또는 이들의 혼합물을 함유하는 흡입 에어로졸 분말을 포함한다. 약제는 또한 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)로 이루어진 약제 배합물의 적합한 용제를 사용하여 흡입될 수도 있다.

따라서, 하나의 국면에서, 본 발명은 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 배합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면에서, 본 발명은 임의로 용매화물 또는 수화물 형태의 하나 이상의 염(1) 및 하나 이상의 화합물(2)을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 활성 물질은 단일 제제로 배합되거나 두 개의 개별적인 배합물에 함유될 수 있다. 단일 제제의 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)를 함유하는 약제학적 조성물은 본 발명에 따라 바람직하다.

또 다른 국면에서 본 발명은 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)의 치료학적 유효량 외에 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또 다른 특히 바람직한 국면에서, 본 발명은 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)의 치료학적 유효량 외에 약제학적으로 허용되는 부형제를 전혀 함유하지 않는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 EGFR 키나제 억제제가 동시 또는 연속적인 투여에 의해 치료학적 관점에서 금기되지 않는 경우, 기도의 염증성 및/또는 폐쇄 질환, 특히 천식 또는 만성 폐쇄 폐 질환(COPD), 및 이의 합병증, 예를 들면, 폐동맥 고혈압, 및 알레르기성 및 비알레르기성 비염을 치료하기 위한, 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)의 치료학적 유효량을 함유하는 약제학적 조성물을 제조하기 위한 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 또한 EGFR 키나제 억제제가 동시 또는 연속적인 투여에 의해 치료학적 관점에서 금기되지 않는 경우, 기도의 염증성 및/또는 폐쇄 질환, 특히 천식 또는 만성 폐쇄 폐 질환(COPD), 및 이의 합병증, 예를 들면, 폐동맥 고혈압, 및 알레르기성 및 비알레르기성 비염을 치료하기 위한, 위의 약제학적 조성물(1) 및 (2)의 배합물의 치료학적 유효량의 동시 또는 연속적 용도에 관한 것이다.

본 발명에 따르는 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 배합물에서, 성분(1) 및 성분(2)는 이의 거울상이성체, 거울상이성체의 혼합물 또는 라세미체의 형태로 존재할 수 있다.

활성 물질(1) 및 활성 물질(2)가 본 발명에 따르는 활성 물질 배합물에 사용될 수 있는 비율은 변동적이다. 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)는 가능하다면 이의 용매화물 또는 수화물의 형태로 존재할 수 있다. 화합물(1) 및 화합물(2)의 선택에 따라, 본 발명의 영역 내에서 사용될 수 있는 중량비는 다양한 화합물의 상이한 분자량 및 이들의 상이한 효능을 기준으로 하여 변화한다. 그 결과, 본 발명에 따르는 약제학적 배합물은 화합물(1) 및 화합물(2)를 1:800 내지 20:1, 바람직하게는 1:600 내지 10:1의 범위로 함유할 수 있다.

화합물(1)로서의 티오트로퓸 염 및 EGFR 키나제 억제제(2)로서의 4-[(3-클로 로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노l-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-(2-{4-[(S)-(2-옥소-테트라하이드로푸란-5-일)-카보닐]-피페라진-1-일}-에톡시)-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(4-{N-[2-(에톡시카보닐)-에틸]-N-[(에톡시카보닐)메틸]아미노}-1-옥소-2-부텐-1-일)아미노]-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린 및 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[3-(모르폴린-4-일)-프로필옥시]-7-메톡시-퀴나졸린으로부터 선택된 화합물을 함유하는 특히 바람직한 약제학적 배합물에서는, 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 중량비는 티오트로퓸(1')과 키나제 억제제(2)가 바람직하게는 1:500 내지 5:1, 보다 바람직하게는 1:450 내지 1:1, 가장 바람직하게는 1:400 내지 1:100의 범위의 비율로 존재하는 범위가 바람직하다.

예를 들어, 본 발명을 이로써 제한하려는 것은 아니지만, 본 발명에 따르는 바람직한 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 배합물은 티오트로퓸(1')과 EGFR 키나제 억제제(2)를 다음의 중량비로 함유할 수 있다: 1:200, 1:205, 1:210, 1:215

, 1:220, 1:225, 1:230, 1:235, 1:240, 1:245, 1:250, 1:255, 1:260, 1:265, 1:270, 1:275, 1:280, 1:285, 1:290, 1:295, 1:300, 1:305, 1:310, 1:315, 1:320, 1:325, 1:330, 1:335, 1:340, 1:345, 1:350.

활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 배합물을 함유하는 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 통상적으로 단일 용량당 활성 물질(1)과 활성 물질(2)가 함께 1000 내지 100000μg, 바람직하게는 1500 내지 50000μg, 보다 바람직하게는 2000 내지 10000μg, 보다더 바람직하게는 2500 내지 7500μg의 용량으로 존재할 수 있도록 사용한다. 예를 들면, 본 발명에 따르는 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 배합물은 티오트로퓸(1')과 EGFR 키나제 억제제(2)의 양을 단일 용량당 총 투여량이 2500μg, 2550μg, 2600μg, 2650μg, 2700μg, 2750μg, 2800μg, 2850μg, 2900μg, 2950μg, 3000μg, 3050μg, 3100μg, 3150μg, 3200μg, 3250μg, 3300μg, 3350μg, 3400μg, 3450μg, 3500μg, 3550μg, 3600μg, 3650μg, 3700μg, 3750μg, 3800μg, 3850μg, 3900μg, 3950μg, 4000μg, 4050μg, 4100μg, 4150μg, 4200μg, 4250μg, 4300μg, 4350μg, 4400μg, 4450μg, 4500μg, 4550μg, 4600μg, 4650μg, 4700μg, 4750μg, 4800μg, 4850μg, 4900μg, 4950μg, 5000μg, 5050μg, 5100μg, 5150μg, 5200μg, 5250μg, 5300μg, 5350μg, 5400μg, 5450μg, 5500μg, 5550μg, 5600μg, 5650μg, 5700μg, 5750μg, 5800μg, 5850μg, 5900μg, 5950μg, 6000μg, 6050μg, 6100μg, 6150μg, 6200μg, 6250μg, 6300μg, 6350μg, 6400μg, 6450μg, 6500μg, 6550μg, 6600μg, 6650μg, 6700μg, 6750μg, 6800μg, 6850μg, 6900μg, 6950μg, 7000μg, 7050μg, 7100μg, 7150μg, 7200μg, 7250μg, 7300μg, 7350μg, 7400μg, 7450μg, 7500μg이 되도록 함유한다. 이러한 단일 용량당 제안된 투여량은 명료하게 언급된 수치로 제한하려는 것이 아니라, 단순히 예를 들어 기재한 것이다. 명백하게는, 이 값들 주위에서 약 +/-25μg의 범위 내에 변동하 는 투여량 또한 예를 들어 언급한 값으로 포함시킬 수도 있다. 이러한 투여 범위에서 활성 성분(1') 및 활성 성분(2)는 위에 기재한 중량비에 존재할 수 있다.

예를 들면, 본 발명의 영역을 이로 제한하려는 것은 아니지만, 본 발명에 따르는 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 배합물은 티오트로퓸(1')과 EGFR 키나제 억제제(2)의 양을, (1') 5μg과 (2) 2500μg, (1') 5μg과 (2) 3000μg, (1') 5μg과 (2) 3500μg, (1)5μg과 (2) 4000μg, (1') 5μg과 (2) 4500μg, (1') 5μg과 (2) 5000μg, (1') 5μg과 (2) 5500μg, (1') 5μg과 (2) 6000μg, (1') 5μg과 (2) 6500μg, (1') 5μg과 (2) 7000μg, (1') 10μg과 (2) 2500μg, (1') 10μg과 (2) 3000μg, (1') 10μg과 (2) 3500μg, (1') 10μg과 (2) 4000μg, (1') 10μg과 (2) 4500μg, (1') 10μg과 (2) 5000μg, (1') 10μg과 (2) 5500μg, (1') 10μg과 (2) 6000μg, (1') 10μg과 (2) 6500μg, (1') 10μg과 (2) 7000μg, (1') 18μg과 (2) 2500μg, (1') 18μg과 (2) 3000μg, (1') 18μg과 (2) 3500μg, (1') 18μg과 (2) 4000μg, (1') 18μg과 (2) 4500μg, (1') 18μg과 (2) 5000μg, (1') 18μg과 (2) 5500μg, (1') 18μg과 (2) 6000μg, (1') 18μg과 (2) 6500μg, (1') 18μg과 (2) 7000μg, (1') 20μg과 (2) 2500μg, (1') 20μg과 (2) 3000μg, (1') 20μg과 (2) 3500μg, (1') 20μg과 (2) 4000μg, (1') 20μg과 (2) 4500μg, (1') 20μg과 (2) 5000μg, (1') 20μg과 (2) 5500μg, (1') 20μg과 (2) 6000μg, (1') 20μg과 (2) 6500μg, (1') 20μg과 (2) 7000μg, (1') 36μg과 (2) 2500μg, (1') 36μg과 (2) 3000μg, (1') 36μg과 (2) 3500μg, (1') 36μg과 (2) 4000μg, (1') 36μg과 (2) 4500μg, (1') 36μg과 (2) 5000μg, (1') 36μg과 (2) 5500μg, (1') 36μg과 (2) 6000μg, (1') 36μg과 (2) 6500μg, (1') 36μg과 (2) 7000μg, (1') 40μg과 (2) 2500μg, (1') 40μg과 (2) 3000μg, (1') 40μg과 (2) 3500μg, (1') 40μg과 (2) 4000μg, (1') 40μg과 (2) 4500μg, (1') 40μg과 (2) 5000μg, (1') 40μg과 (2) 5500μg 또는 (1') 40μg과 (2) 6000μg, (1') 40μg과 (2) 6500μg, (1') 40μg과 (2) 7000μg이 단일 용량당 투여되도록 함유할 수 있다.

활성 물질(1)이 브롬화티오트로퓸인 활성 물질 배합물이 본 발명에 따르는 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 바람직한 배합물로서 사용되는 경우, 예를 들어 명시된 단일 용량당 활성 물질(1')과 활성 물질(2)의 투여량은 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 다음 투여량에 상응한다: (1) 6μg과 (2) 2500μg, (1) 6μg과 (2) 3000μg, (1) 6μg과 (2) 3500μg, (1) 6μg과 (2) 4000μg, (1) 6μg과 (2) 4500μg, (1) 6μg과 (2) 5000μg, (1) 6μg과 (2) 5500μg, (1) 6μg과 (2) 6000μg, (1) 6μg과 (2) 6500μg, (1) 6μg과 (2) 7000μg, (1) 12μg과 (2) 2500μg, (1) 12μg과 (2) 3000μg, (1) 12μg과 (2) 3500μg, (1) 12μg과 (2) 4000μg, (1) 12μg과 (2) 4500μg, (1) 12μg과 (2) 5000μg, (1) 12μg과 (2) 5500μg, (1) 12μg과 (2) 6000μg, (1) 12μg과 (2) 6500μg, (1) 12μg과 (2) 7000μg, (1) 21.7μg과 (2) 2500μg, (1) 21.7μg과 (2) 3000μg, (1) 21.7μg과 (2) 3500μg, (1) 21.7μg과 (2) 4000μg, (1) 21.7μg과 (2) 4500μg, (1) 21.7μg과 (2) 5000μg, (1) 21.7μg과 (2) 5500μg, (1) 21.7μg과 (2) 6000μg, (1) 21.7μg과 (2) 6500μg, (1) 21.7μg과 (2) 7000μg, (1) 24.1μg과 (2) 2500μg, (1) 24.1μg과 (2) 3000μg, (1) 24.1μg 1과 (2) 3500μg, (1) 24.1μg과 (2) 4000μg, (1) 24.1μg과 (2) 4500μg, (1) 24.1μg과 (2) 5000μg, (1) 24.1μg과 (2) 5500μg, (1) 24.1μg과 (2) 6000μg, (1) 24.1μg과 (2) 6500μg, (1) 24.1μg과 (2) 7000μg, (1) 43.3μg과 (2) 2500μg, (1) 43.3μg과 (2) 3000μg, (1) 43.3μg과 (2) 3500μg, (1) 43.3μg과 (2) 4000μg, (1) 43.3μg과 (2) 4500μg, (1) 43.3μg과 (2) 5000μg, (1) 43.3μg과 (2) 5500μg, (1) 43.3μg과 (2) 6000μg, (1) 43.3μg과 (2) 6500μg, (1) 43.3μg과 (2) 7000μg, (1) 48.1μg과 (2) 2500μg, (1) 48.1μg과 (2) 3000μg, (1) 48.1μg과 (2) 3500μg, (1) 48.1μg과 (2) 4000μg, (1) 48.1μg과 (2) 4500μg, (1) 48.1μg과 (2) 5000μg, (1) 48.1μg과 (2) 5500μg, (1) 48.1μg과 (2) 6000μg, (1) 48.1μg과 (2) 6500μg 또는 (1) 48.1μg과 (2) 7000μg.

활성 물질(1)이 브롬화티오트로퓸 일수화물인 활성 물질 배합물이 본 발명에 따르는 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 바람직한 배합물로서 사용되는 경우, 예를 들어 위에서 언급한 단일 용량당 활성 물질(1')과 활성 물질(2)의 투여량은 단일 용량당 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 다음 투여량에 상응한다: (1) 6.2μg과 (2) 2500μg, (1) 6.2μg과 (2) 3000μg, (1) 6.2μg과 (2) 3500μg, (1) 6.2μg과 (2) 4000μg, (1) 6.2μg과 (2) 4500μg, (1) 6.2μg과 (2) 5000μg, (1) 6.2μg과 (2) 5500μg, (1) 6.2μg과 (2) 6000μg, (1) 6.2μg과 (2) 6500μg, (1) 6.2μg과 (2) 7000μg, (1) 12.5μg과 (2) 2500μg, (1) 12.5μg과 (2) 3000μg, (1) 12.5μg과 (2) 3500μg, (1) 12.5μg과 (2) 4000μg, (1) 12.5μg과 (2) 4500μg, (1) 12.5μg과 (2) 5000μg, (1) 12.5μg과 (2) 5500μg, (1) 12.5μg과 (2) 6000μg, (1) 12.5μg과 (2) 6500μg, (1) 12.5μg과 (2) 7000μg,

(1) 22.5μg과 (2) 2500μg, (1) 22.5μg과 (2) 3000μg, (1) 22.5μg과 (2) 3500μg, (1) 22.5μg과 (2) 4000μg, (1) 22.5μg과 (2) 4500μg, (1) 22.5μg과 (2) 5000μg, (1) 22.5μg과 (2) 5500μg, (1) 22.5μg과 (2) 6000μg, (1) 22.5μg과 (2) 6500μg, (1) 22.5μg과 (2) 7000μg, (1) 25μg과 (2) 2500μg, (1) 25μg과 (2) 3000μg, (1) 25μg과 (2) 3500μg, (1) 25μg과 (2) 4000μg, (1) 25μg과 (2) 4500μg, (1) 25μg과 (2) 5000μg, (1) 25μg과 (2) 5500μg, (1) 25μg과 (2) 6000μg, (1) 25μg과 (2) 6500μg, (1) 25μg과 (2) 7000μg, (1) 45μg과 (2) 2500μg, (1) 45μg과 (2) 3000μg, (1) 45μg과 (2) 3500μg, (1) 45μg과 (2) 4000μg, (1) 45μg과 (2) 4500μg, (1) 45μg과 (2) 5000μg, (1) 45μg과 (2) 5500μg, (1) 45μg과 (2) 6000μg, (1) 45μg과 (2) 6500μg, (1) 45μg과 (2) 7000μg, (1) 50μg과 (2) 2500μg, (1) 50μg과 (2) 3000μg, (1) 50μg과 (2) 3500μg, (1) 50μg과 (2) 4000μg, (1) 50μg과 (2) 4500μg, (1) 50μg과 (2) 5000μg, (1) 50μg과 (2) 5500μg, (1) 50μg과 (2) 6000μg, (1) 50μg과 (2) 6500μg 2 또는 (1) 50μg과 (2) 7000μg.

본 발명에 따르는 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 활성 물질 배합물은 바람직하게는 흡입 투여한다. 이를 위하여, 성분(1) 및 성분(2)는 흡입에 적합한 형태로 이용 가능하게 제조해야 한다. 흡입용 제제는 흡입용 분말, 계량형 분사제 함유 에어로졸 또는 분사제 비함유 흡입 용제를 포함한다. 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)의 배합물을 함유하는 본 발명에 따르는 흡입성 분말은 활성 물질 단독으로 또는 활성 물질과 생리학적으로 허용되는 부형제와의 혼합물로 이루어질 수 있다. 본 발명의 영역 내에서, 용어 담체는 용어 부형제 대신 임의로 사용될 수 있다. 본 발명의 영역 내에서, 용어 분사제 비함유 흡입 용제 또한 농축물 또는 즉시 사용 가능한 멸균 흡입 용제를 포함한다. 본 발명에 따르는 제제는 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 배합물을 하나의 제형으로 함께 또는 두 개 또는 세 개의 개별적인 제형으로 함유할 수 있다. 본 발명의 영역 내에 사용될 수 있는 이러한 제형은 명세서의 다음 부분에서 보다 상세히 설명한다.

A) 본 발명에 따르는 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 배합물을 함유하는 흡입성 분말:

본 발명에 따르는 흡입성 분말은 활성 물질(1)과 활성 물질(2)를 단독으로 또는 적합한 생리학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 함유할 수 있다.

활성 물질(1) 및 활성 물질(2)가 생리학적으로 허용되는 부형제와 혼합되어 존재하는 경우, 다음의 생리학적으로 허용되는 부형제를 사용하여 본 발명에 따르는 이러한 흡입성 분말을 제조할 수 있다: 단당류(예: 글루코스 또는 아라비노스), 이당류(예: 락토스, 사카로스, 말토스), 올리고당류 및 다당류(예: 덱스트린), 폴리알콜(예: 소르비톨, 만니톨, 크실리톨), 염(예: 염화나트륨, 탄산칼슘) 또는 이들 부형제의 혼합물. 바람직하게는, 단당류 또는 이당류가 사용되는데, 락토스 또는 글루코스를 사용하는 것이 바람직하며, 특히, 반드시 그러한 것은 아니지만, 이의 수화물 형태가 바람직하다. 본 발명에 대하여, 락토스가 특히 바람직한 부형제인데, 락토스 일수화물이 특히 가장 바람직하다.

본 발명에 따르는 흡입성 분말의 영역 내에서 부형제의 최대 평균 입자 크기는 250㎛ 이하, 바람직하게는 10 내지 150㎛, 가장 바람직하게는 15 내지 80㎛이다. 때로는 위에서 언급한 부형제에 평균 입자 크기가 1 내지 9㎛인 보다 미세한 부형제 분획을 가하는 것이 적합할 수 있다. 이러한 보다 미세한 부형제 또한 위 에서 기재한 가능한 부형제의 그룹으로부터 선택된다. 최종적으로, 본 발명에 따르는 흡입성 분말을 제조하기 위하여, 바람직하게는 평균 입자 크기가 0.5 내지 10㎛, 보다 바람직하게는 1 내지 6㎛인 미소화 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)를 부형제 혼합물에 가한다. 연삭 및 미소화시키고, 최종적으로 성분들을 함께 혼합함으로써 본 발명에 따르는 흡입성 분말을 제조하는 방법은 선행 기술분야로부터 공지되어 있다. 본 발명에 따르는 흡입성 분말은 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)를 모두 함유하는 단일 분말 혼합물의 형태로 또는 활성 물질(1) 또는 활성 물질(2)만을 함유하는 개별적인 흡입성 분말 형태로 제조하고 투여할 수 있다.

본 발명에 따르는 흡입성 분말은 선행 기술분야로부터 공지된 흡입기를 사용하여 투여할 수 있다. 활성 물질(1) 및 활성 물질(2) 이외에 생리학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 본 발명에 따르는 흡입성 분말은 예를 들면, 미국 특허 제4,570,630 A호에 기재된 바와 같은 측정 챔버를 사용하여 공급물로부터 단일 용량을 전달하는 흡입기에 의해 또는 독일 특허공보 제36 25 685 A호에 기재된 기타의 수단에 의해 투여할 수 있다. 바람직하게는, 활성 물질(1) 및 활성 물질(2) 이외에 생리학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 본 발명에 따르는 흡입성 분말은 예를 들면, 제WO 94/28 958호에 기재된 바와 같은 흡입기에 사용된 (이른바 인헤일렛을 제조하기 위한)캡슐로 포장한다.

인헤일렛에 본 발명에 따르는 약제학적 배합물을 사용하기에 특히 바람직한 흡입기를 도 1에 나타낸다.

캡슐로부터 약제학적 조성물 분말을 흡입하기 위한 이러한 핸디 흡입기 (Handyhaler)는 두 개의 창(2)을 포함하는 하우징(1), 공기 유입구가 존재하고 스크린 하우징(4)을 통하여 보호되는 스크린(5)이 장착된 데크(3), 두 개의 예리한 핀(7)이 장착되고 스프링(8)과 반대로 움직이는 누름 버튼(9)이 존재하는 데크(3)에 연결된 흡입 챔버(6), 및 스핀들(10)을 통하여 하우징(1), 데크(3) 및 커버(11)에 연결되어 플립핑(flipping)하여 개폐시킬 수 있는 마우스피스(12) 및 내유동성을 조절하기 위한 공기 홀(13)을 특징으로 한다.

본 발명에 따르는 흡입성 분말이 위에서 기재한 바람직한 용도용 캡슐(흡입기)로 포장되는 경우, 각각의 캡슐로 포장되는 양은 캡슐당 흡입성 분말 1 내지 50㎎, 바람직하게는 3 내지 45㎎, 보다 특히 5 내지 40㎎이어야 한다. 이러한

캡슐은 본 발명에 따라, 함께 또는 개별적으로 각각의 단일 용량에 대하여 위에서 언급한 활성 물질(1') 및 활성 물질(2)의 용량을 함유한다.

B) 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)의 배합물을 함유하는 분사제 기체 구동 흡입 에어로졸

본 발명에 따르는 분사제 기체를 함유하는 흡입 에어로졸은 분사제 기체에 용해되거나 분산된 형태의 물질(1) 및 물질(2)를 함유할 수 있다. 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)는 개별적인 제형으로 또는 단일 제제에 존재할 수 있으며, 여기서, 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)는 각각 용해되거나 분산되거나 성분들 중의 단지 하나 또는 두 개가 용해되고 다른 하나 또는 다른 것들은 분산된다. 본 발명에 따르는 흡입 에어로졸을 제조하는 데 사용될 수 있는 분사제 기체는 선행 기술분야 에 공지되어 있다. 적합한 분사제 기체는 탄화수소(예: n-프로판, n-부탄 또는 이소부탄) 및 할로탄화수소(예: 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 사이클로프로판 또는 사이클로부탄의 불소화 유도체)로부터 선택된다. 위에서 언급한 분사제 기체는 단독으로 또는 이들의 혼합물로서 사용될 수 있다. 특히 바람직한 분사제 기체는 TG11, TG12, TG134a 및 TG227로부터 선택된 할로겐화 알칸 유도체이다. 위에서 언급한 할로겐화 탄화수소 중에서, TG134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄) 및 TG227(1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판) 및 이들의 혼합물이 본 발명에 따라 바람직하다.

본 발명에 따르는 분사제 구동 흡입 에어로졸은 또한 다른 성분, 예를 들면, 보조용매, 안정제, 계면활성제, 산화방지제, 윤활제 및 pH 조절제를 함유할 수도 있다. 이들 모든 성분은 당해 기술분야에 공지되어 있다.

본 발명에 따르는 분사제 기체를 함유하는 흡입 에어로졸은 활성 성분(1) 및 활성 성분(2)를 5중량% 이하 함유할 수 있다. 본 발명에 따르는 에어로졸은 활성 물질(1) 및/또는 활성 물질(2)를 0.002 내지 5중량%, 0.01 내지 3중량%, 0.015 내지 2중량%, 0.1 내지 2중량%, 0.5 내지 2중량% 또는 0.5 내지 1중량 함유한다.

활성 물질(1) 및/또는 활성 물질(2)가 분산된 형태로 존재하는 경우, 활성 물질의 입자는 바람직하게는 평균 입자 크기가 10㎛ 이하, 바람직하게는 0.1 내지 5㎛, 보다 바람직하게는 1 내지 5㎛이다.

위에서 언급한 본 발명에 따르는 분사제 구동 흡입 에어로졸은 당해 기술분야에 공지된 흡입기(MDI = 용량 측정 흡입기)를 사용하여 투여할 수 있다. 따라 서, 또 다른 국면에서, 본 발명은 이러한 에어로졸을 투여하기에 적합한 하나 이상의 흡입기와 합한 위에 기재된 분사제 구동 에어로졸 형태의 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명에 따르는 위에 기재된 분사제 기체 함유 에어로졸을 함유함을 특징으로 하는 흡입기에 관한 것이다. 본 발명은 또한 적합한 밸브에 맞고 적합한 흡입기에 사용될 수 있으며, 본 발명에 따르는 위에서 언급한 분사제 기체 함유 흡입 에어로졸 중의 하나를 함유하는 카트리지에 관한 것이다. 적합한 카트리지 및 이러한 카트리지를 본 발명에 따르는 분사제를 함유하는 흡입성 에어로졸로 충전시키는 방법은 선행 기술분야에 공지되어 있다.

C) 본 발명에 따르는 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 배합물을 함유하는 분사제 비함유 흡입성 용제 또는 현탁제

분사제 비함유 흡입성 용제 및 현탁제 형태의 본 발명에 따르는 활성 물질 배합물을 사용하는 것이 특히 바람직하다. 사용되는 용매는 수성 또는 알콜성, 바람직하게는 에탄올계 용액일 수 있다. 용매는 물 단독이거나 물과 에탄올의 혼합물일 수 있다. 물에 대한 에탄올의 상대적 비율은 한정하려는 것은 아니지만, 최대 70용적% 이하, 보다 특히 60용적% 이하, 가장 바람직하게는 30용적% 이하이다. 용적의 잔여량은 물로 이루어진다. 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)를 함유하는 용제 또는 현탁제는 적합한 산을 사용하여 개별적으로 또는 함께 pH 2 내지 7, 바람직하게는 2 내지 5로 조절한다. pH는 무기산 또는 유기산으로부터 선택된 산을 사용하여 조절할 수 있다. 적합한 무기산의 예는 염산, 브롬산, 질산, 황산 및/또는 인산을 포함한다. 특히 적합한 유기산의 예는 아스코르브산, 시트르산, 말산, 타르타르산, 말레산, 석신산, 푸마르산, 아세트산, 포름산 및/또는 프로피온산 등을 포함한다. 바람직한 무기산은 염산 및 황산이다. 산 부가염을 이미 형성한 산을 활성 물질 중의 하나와 함께 사용할 수도 있다. 유기산 중에서, 아스코르브산, 푸마르산 및 시트르산이 바람직하다. 필요한 경우, 특히 이의 산성화 품질 외에 다른 특성을 갖는 산의 경우, 예를 들면, 풍미제, 산화방지제 또는 착화제로서, 예를 들면, 시트르산 또는 아스코르브산의 경우, 위의 산들의 혼합물을 사용할 수 있다. 본 발명에 따라, 염산을 사용하여 pH를 조절하는 것이 특히 바람직하다.

본 발명에 따라, 에디트산(EDTA) 또는 이의 공지된 염 중의 하나, 나트륨 에데테이트를 안정제 또는 착화제로서 가하는 것은 본 발명의 제형에 불필요하다. 다른 양태는 이러한 화합물 또는 이러한 화합물들을 함유할 수 있다. 바람직한 양태에서, 나트륨 에데테이트를 기준으로 한 함량은 10㎎/100㎖ 미만, 바람직하게는 50㎎/100㎖ 미만, 보다 바람직하게는 20㎎/100㎖ 미만이다. 일반적으로, 나트륨 에데테이트의 함량이 0 내지 10㎎/100㎖인 흡입성 용제가 바람직하다.

보조용매 및/또는 기타 부형제를 본 발명에 따르는 분사제 비함유 흡입성 용제에 가할 수 있다. 바람직한 보조용매는 하이드록실 그룹 또는 기타 극성 그룹, 예를 들면, 알콜, 특히 이소프로필 알콜, 글리콜, 특히 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 글리콜에테르, 글리세롤, 폴리옥시에틸렌 알콜 및 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르

를 함유하는 것이다. 이러한 맥락에서 용어 부형제 및 첨가제는 활성 물질은 아니지만 활성 물질 또는 물질들과 생리학적으로 적합 한 용매 중에서 배합하여 활성 물질 제형의 품질 특성을 개선시킬 수 있는 생리학적으로 허용되는 모든 물질을 말한다. 바람직하게는, 이러한 물질은 목적하는 치료와 관련하여 약리학적 효과가 없거나, 인지할 수 있거나 적어도 불필요한 약리학적 효과가 전혀 없다. 부형제 및 첨가제는 예를 들면, 계면활성제, 예를 들면, 대두 레시틴, 올레산, 소르비탄 에스테르, 예를 들면, 폴리소르베이트, 폴리비닐피롤리돈, 기타 안정제, 착화제, 산화방지제 및/또는 가공완료된 약제학적 제형의 저장 수명을 보장하거나 연장시키는 방부제, 풍미제, 비타민 및/또는 당해 기술분야에 공지된 기타 첨가제를 포함한다. 첨가제는 또한 등장제로서 염화나트륨 등의 생리학적으로 허용되는 염을 포함한다.

바람직한 부형제는 산화방지제, 예를 들면, pH를 조절하는 데 이미 사용되지 않았다면, 아스코르브산, 비타민 A, 비타민 E, 토코페롤 및 인체에서 발생하는 유사 비타민 및 프로비타민을 포함한다.

방부제는 제형이 병원체로 감염되지 않도록 보호하는 데 사용할 수 있다. 적합한 방부제는 당해 기술분야에 공지된 것, 특히 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로이드 또는 벤조산 또는 벤조에이트, 예를 들면, 선행 기술분야로부터 공지된 농도의 벤조산나트륨이다. 위에서 언급한 방부제는 50㎎/100㎖ 이하, 보다 바람직하게는 5 내지 20㎎/100㎖의 농도로 존재한다.

바람직한 제형은 용매 물과 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 배합물 외에, 벤즈알코늄 클로라이드 및 나트륨 에데테이트만을 함유한다. 또 다른 바람직한 양태에서는, 어떠한 나트륨 에데테이트도 존재하지 않는다.

본 발명에 따르는 분사제 비함유 흡입성 용제는 특히 치료학적 흡입에 적합한 에어로졸을 수 초 내에 제조하는 데 필요한 치료학적 용량의, 소량의 액상 제형을 분무시킬 수 있는 종류의 흡입제를 사용하여 투여한다. 본 발명의 영역 내에서, 바람직한 분무제는 에어로졸의 흡입성 부분이 치료학적 유효량에 상응하도록 하는 방법으로, 활성 물질 용액 100㎕ 미만, 바람직하게는 50㎕ 미만, 보다 바람직하게는 20 내지 30㎕의 양을 바람직하게는 1회의 분무 작용으로 분무시켜 평균 입자 크기가 20㎛ 미만, 바람직하게는 10㎛ 미만인 에어로졸을 형성한다.

흡입용 액상 약제학적 조성물의 측정량의 분사제 비함유 전달용의 이러한 종류의 장치는 예를 들면, 국제 특허원 제WO 91/14468호 및 제WO 97/12687호(참조: 특히 도 6a 및 6b)에 기재되어 있다. 당해 문헌에 기재된 분무기(장치)는 레스피매트(Respimat) ® 로 공지되어 있다.

이러한 분무기(레스피매트 ®)는 유리하게는 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 배합물을 함유하는 본 발명에 따르는 흡입성 에어로졸을 제조하는 데 사용할 수 있다. 이러한 장치는 이의 원통 형태 및 길이 9 내지 15㎝ 및 폭 2 내지 4㎝의 손에 잡히는 크기 때문에, 환자들이 항상 작동시킬 수 있다. 분무기는 작은 노즐을 통하여 고압을 사용하여 흡입성 에어로졸을 제조하도록 하여 약제학적 제형의 한정된 용적을 분무시킨다.

바람직한 분무기는,

- 상부 하우징부에 보호되고 하나의 말단에 노즐 또는 노즐 배열을 갖는 노즐체를 포함하는 펌프 하우징,

- 밸브체를 포함한 중공 플런저,

- 중공 플런저가 보호되고 상부 하우징부에 위치한 동력 인출 플랜지(power takeoff flange),

- 상부 하우징부에 위치한 로킹(locking) 메카니즘,

- 회전 베어링에 의해 상부 하우징부에 회전식 설치된, 스프링이 포함된 스프링 하우징,

- 축 방향으로 스프링 하우징에 장착된 하부 스프링부를 특징으로 하는, 상부 하우징부, 펌프 하우징, 노즐, 로킹 메카니즘, 스프링 하우징, 스프링 및 저장 용기로 본질적으로 이루어져 있다.

밸브체를 갖는 중공 플런저는 제WO 97/12687호에 기재된 장치에 상응한다. 이는 펌프 하우징의 실린더로 부분적으로 투사되어 실린더 내에서 축 방향으로 이동성이다. 특히 도 1 내지 4, 특히 도 3 및 관련 설명 부분을 참고한다. 밸브체를 갖는 중공 플런저는 스프링이 작동하는 경우의 모먼트의 최고 압력에서 유체의 활성 물질 용액의 측정량에 대한 압력이 5 내지 60Mpa(약 5 내지 600bar), 바람직하게는 10 내지 60Mpa(약 10 내지 600bar)이다. 분무 1회당 10 내지 50㎕의 용적이 바람직하며, 10 내지 20㎕의 용적이 특히 바람직하고, 15㎕의 용적이 가장 특히 바람직하다.

밸브체는 바람직하게는 밸브체에 직면한 중공 플런저의 말단에 설치한다.

노즐체 속의 노즐은 바람직하게는 미세구조화, 즉 미세기술에 의해 제조된다. 미세구조화 밸브체는 예를 들면, 제WO 94/07607호에 기재되어 있으며, 본원에 서는 당해 문헌의 명세서, 특히 도 1및 관련 기술 내용을 참고한다. 노즐체는 서로 단단히 고정된 유리 및/또는 규소 2장으로 이루어지며, 이중 하나 이상은 노즐 유입 말단을 노즐 배출 말단에 연결시키는 하나 이상의 미세구조화 채널을 갖는다. 노즐 배출 말단에는 깊이 2 내지 10㎛, 바람직하게는 4.5 내지 6.5㎛, 폭 5 내지 15㎛, 길이 7 내지 9㎛인 하나 이상의 환형 또는 비환형 개구가 존재한다. 복수의 노즐 개구의 경우, 노즐체의 노즐의 분무 방향이 서로 평행하게 연장될 수 있거나 노즐 개구의 방향으로 서로에 대하여 경사질 수 있다. 유입구 말단에 두 개의 이상의 노즐 개구를 갖는 노즐체에서 분무 방향은 서로에 대하여 20 내지 160°, 바람직하게는 60 내지 150°, 가장 바람직하게는 80 내지 100°의 각도일 수 있다. 노즐 개구는 바람직하게는 10 내지 200㎛, 보다 바람직하게는 10 내지 100㎛, 가장 바람직하게는 30 내지 70㎛의 간격으로 배열된다. 50㎛의 간격이 가장 바람직하다. 따라서, 분무 방향은 노즐 개구와 근접하게 만난다.

액상 약제학적 제제는 진입 압력이 600bar 이하, 바람직하게는 200 내지 300bar인 노즐체를 가격하여 노즐 개구를 통하여 흡입성 에어로졸로 분무된다. 에어로졸의 바람직한 입자 또는 액적 크기는 20㎛ 이하, 바람직하게는 3 내지 10㎛이다.

로킹 메카니즘은 스프링, 바람직하게는 원통형 나선형 압축 스프링을 기계적 에너지 저장소로서 포함한다. 스프링은 이동성이 로킹 구성원의 위치에 의해 결정되는 작용 구성원으로서 동력 인출 플랜지에 대하여 작동한다. 동력 인출 플랜지의 이동은 상부 및 하부 정지에 의해 정확하게 제한된다. 스프링은 바람직하게는 상부 하우징부가 하부 하우징부의 스프링 하우징에 반대로 회전되는 경우 생성되는 내부 토크에 의해, 동력 점증 기어, 예를 들면, 나선형 트러스트 기어를 통하여 바이어싱된다. 이러한 경우, 상부 하우징부 및 동력 인출 플랜지는 단일 또는 다중 V형 기어를 갖는다.

연결 로킹 표면을 갖는 로킹 구성원은 동력 인출 플랜지 주위의 환에 배열된다. 이는 예를 들면, 원래 방사상으로 탄성적 변형 가능한 플라스틱 또는 금속의 환으로 구성된다. 환은 분무기 축에 직각인 평면상에 배열된다. 스프링의 바이어싱 후, 로킹 구성원의 로킹 표면은 동력 인출 플랜지의 통로로 이동하여 스프링이 이완되는 것을 방지한다. 로킹 구성원은 버튼에 의해 작동한다. 작동 버튼은 로킹 구성원에 연결되거나 커플링된다. 로킹 메카니즘을 작동시키기 위하여, 작동 버튼은 환형 평면에 평행하게, 바람직하게는 분무기로 이동되며, 이로 인하여 변형성 환이 환형 평면에서 변형된다. 로킹 메카니즘의 제작의 상세한 설명은 제WO 97/20590호에 기재되어 있다.

하부 하우징부는 스프링 하우징 위로 축방향으로 눌러져서 마운팅, 스핀들의 드라이브 및 유체의 저장 용기를 덮는다.

분무기가 작동되는 경우, 상부 하우징부는 하부 하우징부에 대하여 회전되고, 하부 하부징부는 이를 스프링 하우징으로 한다. 이로써 스프링은 압축되고, 나선형 트러스트 기어에 의해 바이어싱되고 로킹 메카니즘이 자동적으로 연결된다. 회전 각도는 바람직하게는 360°의 전체 수 분획, 예를 들면, 180°이다. 스프링이 바이어싱되는 동시에, 상부 하우징부의 동력 인출부는 주어진 거리를 다라 이동 하고, 중공 플런저는 펌프 하우징의 실린더 내부에서 회수되고, 그 결과, 유체 일부가 저장 용기 외부 및 노즐 전방의 고압 챔버 속으로 흡인된다.

필요한 경우, 분무되는 유체를 함유하는 다수의 교환 가능 저장 용기는 차례로 용기로 밀려져서 연속적으로 하용될 수 있다. 저장 용기는 본 발명에 따르는 수성 에어로졸 제제를 함유한다.

분무 공정은 작동 버튼을 가볍게 눌러서 개시한다. 그 결과, 로킹 메카니즘은 동력 인출 구성원에 대한 통로를 개방시킨다. 바이어싱된 스프링은 플런저를 펌프 하우징의 실린더로 밀어넣는다. 유체는 분무된 형태의 분무기의 노즐을 남긴다.

제작에 대한 추가의 세부사항은 이로써 참고로 하는, PCT 출원 제WO 97/12683호 및 제WO 7/20590호에 기재되어 있다.

분무기(nebuliser)의 부품은 이의 목적에 적합한 재료로 제조된다. 분무기의 하우징 및 이의 작동이 허락되는 경우, 기타의 부품 역시 바람직하게는 플라스틱으로, 예를 들면, 사출 성형에 의해 제조된다. 의료 목적에 대해서는, 생리학적으로 안전한 재료가 사용된다.

본원에 첨부된 도 2a 및 도 2b는 제WO 97/12687호의 도 6a 및 도6b와 동일하며, 유리하게는 본 발명에 따르는 수성 에어로졸 제제를 흡입하는 데 사용될 수 있는 분무기(Respimat ®)를 나타낸다.

도 2a는 스프링이 바이어싱된 분무기를 종방향으로 통과한 부분을 나타내는 한편, 도 2b는 스프링이 이완된 분무기를 종방향으로 통과한 부분을 나타낸다.

상부 하우징부(51)는 분무 노즐에 대한 홀더(53)가 말단에 설치된 펌프 하우징(52)을 포함한다. 홀더에서는 노즐체(54) 및 필터(55)가 존재한다. 로킹 메카니즘의 동력 인출 플랜지(56)에 고정된 중공 플런저(57)는 부분적으로 펌프 하

우징의 실린더로 투사된다. 중공 플런저 말단에는 밸브체(58)가 존재한다. 중공 플런저는 씰(59)에 의해 밀봉된다. 상부 하우징부의 내부에는 스프링이 이완되는 경우 동력 인출 플랜지가 인접되는 스톱(60)이 존재한다. 동력 인출 플랜지에 스프링이 바이어싱되는 경우 동력 인출 플랜지가 인접되는 스톱(61)이 존재한다. 스프링의 바이어싱 후, 로킹 구성원(62)은 스톱(61)과 상부 하우징부의 지지체(63) 사이에서 이동한다. 작동 버튼(64)은 로킹 구성원에 연결된다. 상부 하우징부는 마우스피스(65)에서 끝나서 그 위에 위치시킬 수 있는 보호 커버(66)에 의해 밀봉된다.

압축 스프링(68)을 갖는 스프링 하우징(67)은 스냅-인 러그(69) 및 회전 베어링에 의해 상부 하우징부에 회전 설치된다. 하부 하우징부(70)는 스프링 하우징 위로 민다. 스프링 하우징 내에 교환 가능한 분무되는 유체(72)용 저장 용기가 존재한다. 저장 용기는 스톱퍼(73)에 의해 밀봉되고, 스톱퍼를 통하여 중공 플런저는 저장 용기로 투사되고, 유체(활성 물질 용액 공급물)의 말단에 침지된다.

기계적 카운터용 스핀들(74)은 스프링 하우징의 커버링에 설치된다. 상부 하우징부에 직면한 스핀들의 말단에는 구동 피니온(75)이 존재한다. 슬라이더(76)는 스핀들 위에 존재한다.

위에 기재한 분무기는 흡입에 적합한 에어로졸을 제조하기 위한 본 발명에 따르는 에어로졸 제제를 분무하는 데 적합하다.

본 발명에 따르는 제형이 위에 기재된 방법을 사용하여 분무되는 경우(Respimat ®), 운반량은 흡입기(분무 작동)의 모든 작동의 97% 이상, 바람직하게는 98% 이상에서 내성을 갖는 이러한 양의 25% 이하, 바람직하게는 20% 이하의 정의된 양에 상응해야 한다. 바람직하게는, 제형 5 내지 30㎎, 가장 바람직하게는 5 내지 20㎎이 각각의 작동에 대해 정의된 양으로 운반된다.

그러나, 본 발명에 따르는 제형은 위에서 기재한 것 이외의 흡입기, 예를 들면, 제트 스트림 흡입기에 의해 분무될 수도 있다.

따라서, 추가의 국면에서, 본 발명은 위에서 기재한 바와 같이, 분사제 비함유 흡입성 용제 또는 현탁제의 형태의 약제학적 제형과 결합한, 이들 제형에 적합한 장치, 바람직하게는 라스피매트 ® 에 관한 것이다. 바람직하게는, 본 발명은 라스피매트 ® 로 공지된 장치와 결합한 본 발명에 따르는 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 배합물을 특징으로 하는 분사제 비함유 흡입성 용제 또는 현탁제에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 위에서 기재한 본 발명에 따르는 분사제 비함유 흡입성 용제 또는 현탁제를 함유함을 특징으로 하는, 위에서 언급한 흡입용 장치, 예를 들면, 라스피매트 ® 에 관한 것이다.

본 발명에 따르는 분사제 비함유 흡입성 용제 또는 현탁제는 즉시 사용 가능한 농축물 또는 멸균 흡입성 용제 또는 현탁제의 형태를 취할 수 있다. 즉시 사용 가능한 제형은 예를 들면, 등장성 염 용액을 가하여 농축물로부터 제조할 수 있다. 즉시 사용 가능한 멸균 제형은 벤투리 원리 또는 기타 원리에 의한 초음파 또는 압 축 기체에 의해 흡입성 에어로졸을 생성하는 에너지 작동 고정 또는 휴대용 분무기를 사용하여 투여할 수 있다.

따라서, 또 다른 국면에서, 본 발명은 장치가 벤투리 원리 도는 기타 방법으로 초음파 또는 압축 공기에 의해 흡입성 에어로졸을 생성하는 에너지 작동되는 입식 또는 휴대용 분무기임을 특징으로 하는, 즉시 사용 가능한 농축물 또는 멸균 제형 형태를 취하는 위에서 기재한 바와 같은 분사제 비함유 흡입성 용제 또는 현탁제 형태를 투여하기에 적합한 장치와 결합한, 이러한 형태의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

후속하는 실시예는 본 발명의 범위를 예로 든 양태로 한정하지 않고 보다 상세히 설명하는 데 사용된다.

출발 물질

브롬화티오트로퓸:

다음의 제형 실시예에 사용된 브롬화티오트로퓸은 유럽 특허공보 제418 716 A1호에 기재된 바와 같이 수득할 수 있다.

본 발명에 따르는 흡입성 분말을 제조하기 위하여, 결정성 브롬화티오트로퓸 일수화물을 또한 사용할 수 있다. 이러한 결정성 브롬화티오트로퓸 일수화물은 아래에 기재된 방법으로 수득할 수 있다.

브롬화티오트로퓸 15.0㎏을 적합한 반응 용기 속의 물 25.7㎏에 넣는다. 혼합물을 80 내지 90℃로 가열하고, 투명한 용액이 형성될 때까지 일정한 온도에서 교반한다. 물로 습윤시킨 활성 목탄(0.8㎏)을 물 4.4㎏에 현탁시키고, 이 혼합물을 브롬화티오트로퓸을 함요하는 용액에 가하고, 수득한 혼합물을 물 4.3㎏으로 헹군다. 이렇게 수득한 혼합물을 80 내지 90℃에서 15분 이상 동안 교반한 다음, 가열 필터를 통하여 외부 온도 70℃로 예열된 장치로 여과한다. 필터

를 물 8.6kg으로 헹군다. 장치의 내용물을 매 20분마다 3 내지 5℃씩 20 내지 25℃로 냉각한다. 장치를 냉수를 사용하여 10 내지 15℃로 추가로 냉각시키고, 결정화를 1시간 이상 동안 교반하여 완료한다. 흡인 여과 건조기를 사용하여 결정을 분리하고, 분리된 결정 슬러리를 냉수(10 내지 15℃) 및 냉 아세톤(10 내지 15℃) 9ℓ로 세척한다. 수득한 결정을 2시간에 걸쳐 질소류 중에서 25℃에서 건조시킨다.

수율: 브롬화티오트로퓸 일수화물 13.4kg(이론치의 86%)

이렇게 수득한 결정성 브롬화티오트로퓸 일수화물을 공지된 방법으로 미소화시켜 평균 입자 크기가 본 발명에 따르는 내역에 상응하는 형태의 활성 물질을 제조한다.

본 발명의 영역 내에서 언급하고 당해 기술분야에 아직 공지되지 않은 화합물(2)을 제조하기 위해서는 다음과 같다:

I) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-{3-[4-(2-옥소-테트라하이드로푸란-4-일)-피페라진-1-일]-프로필옥시}-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린

테트라하이드로푸란 10㎖ 중의 아크릴산 155㎎과 트리에틸아민 0.77㎖의 혼합물을 드라이 아이스/아세톤 냉욕 중에서 -50℃로 냉각시키고, 테트라하이드로푸란 4㎖ 중의 아크릴산 클로라이드 175㎕ 용액과 합한다. 반응 혼합물을 이 온도에 서 45분 동안 교반한다. 이어서, 테트라하이드로푸란 10㎖ 중의 6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-{3-[4-(2-옥소-테트라하이드로푸란-4-일)-피페라진-1-일]-프로필옥시}-퀴나졸린 427㎎을 20분 내로 적가한다. 이어서, 반응 혼합물을 서서히 0℃로 가온시키고, 반응이 완료될 때까지 이 온도에서 교반한다. 이어서, 빙수와 합하고, 이때 점성의 침전물이 형성된다. 이를 에틸 아세테이트/메탄올로 수 회 완전히 추출한다. 합한 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시킨다. 황색의 수지상 조 생성물을 용출제로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(95:5)을 사용하여 실리카 겔 컬럼상 크로마토그래피로 정제한다.

수율: 148㎎ (이론치의 31%),

R_f 값: 0.45(실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/농축 암모니아 수용액 = 90:10:0.1)

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 567, 569[M-H] $^+$

다음 화합물을 I)과 유사하게 수득한다.

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-(2-{4-[(S)-(2-옥소-테트라하이드로푸란-5-일)카보닐]-피페라진-1-일}-에톡시)-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린

R_f 값: 0.46(실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/농축 암모니아 수용액 = 90:10:0.1)

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 581, 583[M-H] $^+$

II) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[3-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-프로필옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린

트리에틸아민 0.47㎖를 아크릴산 101㎎에 가한다. 이 혼합물을 드라이 아이스/아세톤 냉욕 중에서 약 -50℃로 냉각시키고, 테트라하이드로푸란 3㎖ 중의 아크릴산 클로라이드 119㎎과 합하며, 이 때 무색 침전물이 형성된다. 현탁액을 이 온도에서 추가로 약 1시간 도안 교반한다. 테트라하이드로푸란 7㎖ 중의 6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[3-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-프로필옥시]-퀴나졸린 240㎎을 -55℃에서 적가한다. 반응 혼합물을 -30℃로 서서히 가열한다. 약 1시간 후 드라이 아이스/아세톤 냉욕을 얼음/염화나트륨 냉욕으로 바꾼다. 이어서, 반응 혼합물을 그 속에서 0℃가 되도록 한다. 반응이 완료되자 마자, 반응 혼합물을 물 및 메틸렌 클로라이드와 합하고, 수산화나트륨 용액을 사용하여 알칼리성으로 만는다. 분리된 수성 상을 메틸렌 클로라이드 및 약간의 메탄올로 다시 추출한다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고, 증발시킨다. 황색 수지가 잔존하며, 이를 용출제로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(98:2)로 실리카 겔 컬럼을 통하여 크로마토그래피한다. 목적하는 생성물을 약간의 3급 부틸메틸 에테르와 함께 교반하고, 미세한 결정성 침전물을 흡인여과하고, 3급 부틸메틸 에테트로 다시 세척하고, 진공하에 50℃에서 건조시킨다.

수율: 160㎎(이론치의 60%),

R_f 값: 0.42(실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 95:5)

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 526, 528[M-H] $^+$

다음 화합물을 II)와 유사하게 수득한다:

(1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린

R_f 값: 0.32(실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 95:5)

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 498, 500[M-H] $^+$

(2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린

R_f 값: 0.30 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 95:5)

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 550, 552[M+Na] $^+$

(3) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 526, 528[M-H] $^+$

III) 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디에틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린

옥살릴 클로라이드 0.67㎖와 디메틸포름아미드 1방울을 주위 온도에서 메틸 렌 클로라이드 10㎖ 중의 4-브로모-2-부텐산 640㎎의 용액에 가한다. 반응 혼합물을 기체 방출이 종료될 때까지 주위 온도에서 추가로 약 30분 동안 교반한다. 진공하에 회전식 증발기를 사용하여 용매로부터 생성된 산 클로라이드를 대부분 유리시킨다. 이어서, 조 생성물을 메틸렌 클로라이드 10㎖에 용해시키고, 빙욕으로 냉각시키면서 테트라하이드로푸란 50㎖ 중의 6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)-아미노]-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린 1.00g과 휘닉 염기 1.60㎖의 혼합물에 적가한다. 반응 혼합물을 빙욕 중에서 1.5시간 동안 교반하고, 주위 온도에서 2시간 동안 추가로 교반한다. 이어서, 디에틸아민 2.90㎖를 가하고, 혼합물을 주위 온도에서 2.5일 동안 교반한다. 후처리 동안, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시킨다. 프라스크 잔사를 에틸 아세테이트/메탄올(19:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼상 크로마토그래피하여 여과한다.

수율: 550㎎(이론치의 40%)

융점: 114℃

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 498, 500[M+H] $^+$

다음 화합물을 III)과 유사하게 수득한다.

(1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린

R_f 값: 0.53(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 510, 512[M-H] $^+$

(2) 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린

융점: 137℃

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 470, 472 [M+H] $^+$

(3) 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7- 사이클로프로필메톡시-퀴나졸린

R_f 값: 0.37(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

질량 스펙트럼(ESI^+): m/z = 488$[M+H]^+$

(4) 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린

R_f 값: 0.35(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

질량 스펙트럼(ESI^+): m/z = 502$[M+H]^+$

IV) 4-[(3-메틸페닐)아미노]-6-[(4-{N-[(에톡시카보닐)메틸]-N-메틸아미노}-1- 옥소-2-부텐-1-일)아미노]-7-메톡시-퀴나졸린

옥살릴 클로라이드 0.86㎖와 디메틸포름아미드 1방울을 주위 온도에서 메틸렌 클로라이드 15㎖ 중의 4-브로모-2-부텐산 842㎎의 용액에 가한다. 반응 혼합물을 기체 방출이 종료될 때까지 주위 온도에서 추가로 약 1시간 동안 교반한다. 회전식 증발기를 사용하여 진공하에서 용매로부터 형성된 산 클로라이드를 대부분 제 거한다. 이어서, 조 생성물을 메틸렌 클로라이드 10㎖에 용해시키고, 빙욕으로 냉각시키면서 5분 이내로 테트라하이드로푸란 50㎖ 중의 6-아미노-4-[(3-메틸페닐)아미노]-7-메톡시-퀴나졸린 1.0g과 휘닉 염 2.0㎖의 혼합물로 적가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하면서 빙욕으로 냉각시킨 다음, 주위 온도에서 추가로 2시간 동안 교반한다. 이어서, 휘닉 염기 6.7㎖, 사르코신 에틸에스테르 하이드로클로라이드 5.48g 및 디메틸포름아미드 3㎖를 가하고, 전체를 주위 온도에서 밤새 교반한다. 후처리를 위하여 반응 혼합물을 진공하에 회전식 증발기를 사용하여 증발시키고, 플라스크 잔사를 에틸 아세테이트 75㎖와 물 75㎖로 나눈다. 유기 상을 물과 포화 염나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 조 생성물을 메틸렌 클로라이드/메탄올(20:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼상 크로마토그래피로 정제한다.

수율: 326㎎(이론치의 20%)

융점: 122 내지 124℃

질량 스펙트럼(ESI^+): m/z = 464$[M+H]^+$

다음 화합물을 IV)와 유사하게 수득한다:

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(4-{N-[2-(에톡시카보닐)-에틸]-N-[(에톡시카보닐)메틸]아미노}-1-옥소-2-부텐-1-일)아미노]-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린

R_f 값: 0.62(산화알루미늄, 사이클로헥산/에틸 아세테이트= 1:1)

질량 스펙트럼(EI): m/z = 627, 629$[M]^+$

V) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((R)-2-메톡시메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린

아세토니트릴 10㎖ 중의 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[(4-{N-[(에톡시카보닐)메틸]-N-((R)-2-하이드록시-3-메톡시-프로필)-아미노}-1-옥소-2-부텐-1-일)아미노]-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린 950㎎과 메탄설폰산 195㎕를 약 4시간 동안 환류시킨다. 후처리를 위하여 반응 혼합물을 빙수욕 중에서 냉각시키고, 에틸 아세테이트 75㎖ 및 포화 탄산수소나트륨 용액 25㎖와 합하고, 10분 동안 격렬하게 교반한다. 유기 상을 분리하고, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 진공하에 증류시켜 갈색 발포체를 잔류시킨다.

수율: 610㎎(이론치의 69%),

R_f 값: 0.55(실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)

질량 스펙트럼(ESI $^{+}$): m/z = 570, 572[M+H] $^{+}$

VI) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린

아세토니트릴 20㎖ 중의 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[(4-{N-[(3급 부톡시카보닐)메틸]-N-((5)-2-하이드록시-프로프-1-일)-아미노}-1-옥소-2-부텐-1-일)아미노]-7- 사이클로프로필메톡시-퀴나졸린 700㎎과 p-톨루엔설폰산 수화 물 228㎎의 혼합물을 5시간 동안 환류시킨다. 이어서, p-톨루엔설폰산 수화물 200㎎을 추가로 5시간 동안 다시 환류시킨다. 후처리를 위하여 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시킨다. 플라스크 잔사를 에틸 아세테이트와 포화 탄산나트륨 용액 사이에서 분배한다. 유기 상을 분리하고, 포화 탄산나트륨 용액, 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 유상 잔사를 디에틸 에테르 15㎖와 교반하여 결정화시킨다.

융점: 173 내지 175℃

질량 스펙트럼(ESI $^{+}$): m/z = 540, 542[M+H] $^{+}$

다음 화합물을 VI)과 유사하게 수득한다.

(1) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린

R_f 값: 0.54 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)

질량 스펙트럼(ESI $^{+}$): m/z = 540, 542[M+H] $^{+}$

(2) 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시]-퀴나졸린(당해 반응은 아세토니트릴 중의 메탄설폰산을 사용하여 수행함)

R_f 값: 0.38(실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 9:1)

질량 스펙트럼(ESI $^{+}$): m/z = 556, 558[M+H] $^{+}$

VII) 4-[(3-브로모-페닐)아미노]-6-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7- 메톡시-퀴나졸린

메탄설폰산 90㎕를 아세토니트릴 8㎖ 중의 4-[(3-브로모-페닐)아미노]-6-(2-{N-[(3급 부틸옥시카보닐)메틸]-N-((S)-2-하이드록시-프로필)-아미노}-에톡시)-7-메톡시-퀴나졸린 380㎎에 가한다. 반응 혼합물을 약 3시간 동안 환류시킨 다음, 메탄설폰산 추가 당량을 가하고, 반응이 완료될 때까지 환류를 지속한다. 후처리를 위하여 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척한다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에 증발시킨다. 플라스크 잔사를 디에틸 에테르로 교반하고, 흡인 여과한다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

수율: 280㎎(이론치의 85%),

융점: 190℃

질량 스펙트럼(ESI $^{+}$): m/z = 485, 487[M-H] $^{+}$

다음 화합물을 VII)과 유사하게 수득한다:

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7- 메톡시-퀴나졸린(당해 반응은 아세토니트릴 중의 트리플루오로아세트산을 사용하여 수행함)

융점: 212 내지 213℃

질량 스펙트럼(ESI $^{+}$): m/z = 461, 463[M+H] $^{+}$

VIII) 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린

옥살릴 클로라이드 4.70㎖를 메틸렌 클로라이드 60㎖ 중의 브로모크로톤산 4.50g의 용액에 적가한다. 이어서, N,N-디메틸포름아미드 1방울을 가한다. 약 30분 후에 기체 방출이 종료되면, 반응 혼합물을 회전식 증발기에서 증발시킨다. 조 브로모크로톤산 클로라이드를 메틸렌 클로라이드 30㎖에 용해시키고, 테트라하이드로푸란 150㎖ 중의 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-아미노-7-사이클로프로필- 메톡시-퀴나졸린 7.00g과 휘닉 염 10.20㎖의 용액에 적가하면서 빙욕으로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 약 1.5시간 동안 교반하면서 빙욕으로 냉각시키고, 주위 온도에서 추가로 2시간 동안 냉각시킨다. 이어서, N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아민 5.20g을 가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한다. 후처리를 위하여 이를 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 물로 완전히 세척한다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시킨다. 조 생성물을 용출제로서 에틸 아세테이트에 이어서 에틸 아세테이트/메탄올(19:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼상 크로마토그래피로 정제한다.

수율: 5.07g(이론치의 51%)

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 512, 514[M-H] $^+$

R_f 값: 0.25(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

다음 화합물을 VIII)과 유사하게 수득한다.

(1) 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 482, 484[M-H] $^+$

R_f 값: 0.11(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

(2) 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(N,N-비스-(2-메톡시-에틸)-아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 532[M-H] $^+$

Rf 값: 0.40 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

(3) 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-에틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일} 아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린

질량 스펙트럼(ESI $^+$) : m/z = 502[M-H] $^+$

R_f 값: 0.20(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올=9:1)

(4) 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 488[M-H] $^+$

R_f 값: 0.25 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

(5) 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(테트라하이드로피란-4-일)-N-메 틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일 아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린

질량 스펙트럼(ESI $^+$) : m/z = 514[M-H] $^+$

R_f 값: 0.15(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

(6) 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-((R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-퀴나졸린

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 486, 488[M+H] $^+$

(7) 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-퀴나졸린

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 486, 488[M+H] $^+$

R_f 값: 0.45(실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 5:1)

(8) 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일} 아미노)-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 528, 530[M-H] $^+$

R_f 값: 0.25(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 = 9:1)

(9) 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N-사이클로프로필-N-메틸-아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일] 아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 508, 510[M-H] $^+$

융점: 140℃

(10) 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-[(R)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 500, 502[M+H] $^+$

융점 : 110 내지 112℃

(11) 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-2-일) 메톡시]-퀴나졸린

질량 스펙트럼(ESI $^+$): m/z = 500, 502[M+H] $^+$

R_f 값: 0.23(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올/농축 수성 암모니아 = 90:10:0.1)

두 성분(1) 및 성분(2)를 함유하는 본 발명에 따르는 특히 바람직한 제형 일부를 아래에 기재하지만, 본 발명의 핵심을 이들로 한정하는 것은 아니다.

제형 실시예

흡입성 분말:

1)

성분	캡슐당 μg
브롬화티오트로퓸	10.8
EGFR 키나제 억제제(2)	3500
락토스	3489.2
합계	7000

2)

성분	캡슐당 μg
브롬화티오트로퓸	21.7
EGFR 키나제 억제제(2)	3000
락토스	3978.3
합계	7000

3)

성분	캡슐당 μg
브롬화티오트로퓸×H_2O	22.5
EGFR 키나제 억제제(2)	5000
락토스	4022.5
합계	10000

4)

성분	캡슐당 μg
브롬화티오트로퓸×H_2O	22.5
EGFR 키나제 억제제(2)	5000
락토스	1977.5
합계	7000

5)

성분	캡슐당 μg
브롬화티오트로퓸×H_2O	22.5
EGFR 키나제 억제제(2)	5000
합계	5022.5

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하나 이상의 EGFR 키나제 억제제(2)와 배합된 하나 이상의 콜린억제제(1)를 임의로 거울상이성체, 거울상 이성체의 혼합물 또는 이의 라세미체의 형태로, 임의로 용매화물 또는 수화물의 형태로, 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 함유함을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)가 단일 제형에 함께 또는 두 개의 개별적인 제형에 존재함을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 3.
제1항 또는 제2항에 있어서, 활성 물질(1)이 티오트로퓸 염, 옥시트로퓸 염 및 이프라트로퓸 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게는 티오트로퓸 염임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 4.
제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 활성 물질(1)이 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 메탄설포네이트, 파라톨루엔 설포네이트 또는 메틸 설페이트의 형태, 바람직하게는 브로마이드의 형태로 존재함을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5.
제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 활성 물질(2)가, 임의로 생리 학적으로 허용되는 산 부가염 형태의,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-(2-{4-[(S)-(2-옥소-테트라하이드로푸란-5-일)-카보닐]-피페라진-1-일}-에톡시)-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디에틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(4-{N-[2-(에톡시카보닐)-에틸]-N-[(에톡시카보닐)메틸]아미노}-1-옥소-2-부텐-1-일)아미노]-7-사이클로프로필-메톡시-퀴나졸린,

4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((R)-2-메톡시메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-메톡시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린,

4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(N,N-비스-(2-메톡시-에틸)-아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-에틸-아미노]-1- 옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1- 옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(테트라하이드로피란-4-일)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-((R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N-사이클로프로필-N-메틸-아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[(R)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[3-(모르폴린-4-일)-프로필옥시]-7-메톡시-퀴나졸린,

4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6,7-비스-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(모르폴린-4-일)-프로필옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린,

4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-(4-하이드록시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘,

3-시아노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-에톡시-퀴놀린,

4-{[3-클로로-4-(3-플루오로-벤질옥시)-페닐]아미노}-6-(5-{[(2-메탄설포닐- 에틸)아미노]메틸}-푸란-2-일)퀴나졸린,

세툭시마브, 트라스투주마브, ABX-EGF 및 마브 ICR-62로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 활성 물질(2)가, 임의로 생리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-(2-{4-[(S)-(2-옥소-테트라하이드로푸란-5-일)-카보닐]-피페라진-1-일}-에톡시)-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린- 4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디에틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(4-{N-[2-(에톡시카보닐)-에틸]-N-[(에톡시카보닐)메틸]아미노}-1-옥소-2-부텐-1-일)아미노]-7-사이클로프로필-메톡시-퀴나졸린,

4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린 및

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[3-(모르폴린-4-일)-프로필옥시]-7-메톡시-퀴나졸린으로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 7.
제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 활성 물질(2)가, 임의로 생리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[4-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-부틸옥시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-(2-{4-[(S)-(2-옥소-테트라하이드로푸란-5-일)-카보닐]-피페라진-1-일}-에톡시)-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-6-[(비닐카보닐)아미노]-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(4-{N-[2-(에톡시카보닐)-에틸]-N-[(에톡시카보닐)메틸]아미노}-1-옥소-2-부텐-1-일)아미노]-7-사이클로프로필-메톡시-퀴나졸린,

4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린 및

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[3-(모르폴린-4-일)-프로필옥시]-7-메톡시-퀴나졸린으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 8.
제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 활성 물질(1) 대 활성 물질(2)의 중량비 범위가 1:800 내지 20:1, 바람직하게는 1:600 내지 10:1임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 9.
제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 단일 투여량이 활성 물질(1)과 활성 물질(2)의 배합물의 투여량 1000 내지 100000μg, 바람직하게는 1500 내지 50000μg에 상응함을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 10.
제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, 흡입에 적합한 제형 형태임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 11.
제10항에 있어서, 흡입성 분말, 계량형 분사제 함유 에어로졸 및 분사제 비함유 흡입성 용제 또는 현탁제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제형임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 12.
제11항에 있어서, 단당류, 이당류, 올리고당류, 다당류, 폴리알콜, 염 또는 이들 부형제의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적합한 생리학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 상태의, 활성 물질(1)과 활성 물질(2)를 함유하는 흡입성 분말임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 13.
제12항에 있어서, 부형제의 최대 평균 입자 크기가 250㎛ 이하, 바람직하게는 10 내지 150㎛임을 특징으로 하는 흡입성 분말.

청구항 14.
제11항에 있어서, 활성 물질(1)과 활성 물질(2)만을 성분으로서 함유하는 흡 입성 분말임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 15.
제12항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 따르는 흡입성 분말을 함유함을 특징으로 하는 캡슐.

청구항 16.
제11항에 있어서, 용해되거나 분산된 형태의, 활성 물질(1)과 활성 물질(2)를 함유하는 분사제 함유 흡입성 에어로졸임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 17.
제16항에 있어서, 분사제 기체로서 n-프로판, n-부탄 또는 이소부탄을 포함하는 탄화수소 또는 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 사이클로프로판 또는 사이클로부탄의 염소화 및/또는 불소화 유도체를 포함하는 할로탄화수소를 함유함을 특징으로 하는 분사제 함유 흡입성 에어로졸.

청구항 18.
제17항에 있어서, 분사제 기체가 TG11, TG12, TG134a, TG227 또는 이들의 혼합물, 바람직하게는 TG134a, TG227 또는 이들의 혼합물임을 특징으로 하는 분사제 함유 흡입성 에어로졸.

청구항 19.
제16항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, 보조용매, 안정제, 계면활성제, 산화방지제, 윤활제 및 pH 조절 수단으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 기타 성분을 임의로 함유함을 특징으로 하는 분사제 함유 흡입성 에어로졸.

청구항 20.
제16항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 있어서, 활성 성분(1) 및/또는 활성 성분(2)를 5중량% 이하 함유할 수 있음을 특징으로 하는 분사제 함유 흡입성 에어로졸.

청구항 21.
제11항에 있어서, 물, 에탄올 또는 물과 에탄올의 혼합물을 용매로서 함유하는 분사제 비함유 흡입성 용제 또는 현탁제임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 22.
제21항에 있어서, pH가 2 내지 7, 바람직하게는 2 내지 5임을 특징으로 하는 흡입성 용제 또는 현탁제.

청구항 23.

제22항에 있어서, pH가 염산, 브롬산, 질산, 황산, 아스코르브산, 시트르산, 말산, 타르타르산, 말레산, 석신산, 푸마르산, 아세트산, 포름산 및 프로피온산 또는 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 산에 의해 조절됨을 특징으로 하는 흡입성 용제 또는 현탁제.

청구항 24.
제21항 내지 제23항 중의 어느 한 항에 있어서, 기타 보조용매 및/또는 부형제를 임의로 함유함을 특징으로 하는 흡입성 용제 또는 현탁제.

청구항 25.
제24항에 있어서, 하이드록실 그룹 또는 기타 극성 그룹을 함유하는 보조용 매 성분으로서, 예를 들면, 알콜, 특히 이소프로필 알콜, 글리콜, 특히 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 글리콜에테르, 글리세롤, 폴리옥시에틸렌 알콜 및 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르를 함유함을 특징으로 하는 흡입성 용제 또는 현탁제.

청구항 26.
제24항 또는 제25항에 있어서, 부형제로서 계면활성제, 안정제, 착화제, 산화방지제 및/또는 방부제, 풍미제, 약리학적으로 허용되는 염 및/또는 비타민을 함유함을 특징으로 하는 흡입성 용제 또는 현탁제.

청구항 27.
제26항에 있어서, 착화제로서 에디트산 또는 에디트산의 염, 바람직하게는 나트륨 에데테이트를 함유함을 특징으로 하는 흡입성 용제 또는 현탁제.

청구항 28.
제26항 또는 제27항에 있어서, 산화방지제로서 아스코르브산, 비타민 A, 비타민 E 및 토코페롤로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물을 함유함을 특징으로 하는 흡입성 용제 또는 현탁제.

청구항 29.
제26항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 있어서, 방부제로서 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산 및 벤조에이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물을 함유함을 특징으로 하는 흡입성 용제 또는 현탁제.

청구항 30.
제24항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)와 용매 이외에는, 벤즈알코늄 클로라이드 및 나트륨 에데테이트만을 함유함을 특징으로 하는 흡입성 용제 또는 현탁제.

청구항 31.
제24항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, 활성 물질(1) 및 활성 물질(2)와 용매 이외에는, 벤즈알코늄 클로라이드만을 함유함을 특징으로 하는 흡입성 용제 또는 현탁제.

청구항 32.
제21항 내지 제31항 중의 어느 한 항에 있어서, 농축물 또는 즉시 사용 가능한 멸균 흡입성 용제 또는 현탁제임을 특징으로 하는 흡입성 용제 또는 현탁제.

청구항 33.
흡입기, 바람직하게는 핸디 흡입기(Handyhaler)에서의 제15항에 따르는 캡슐의 용도.

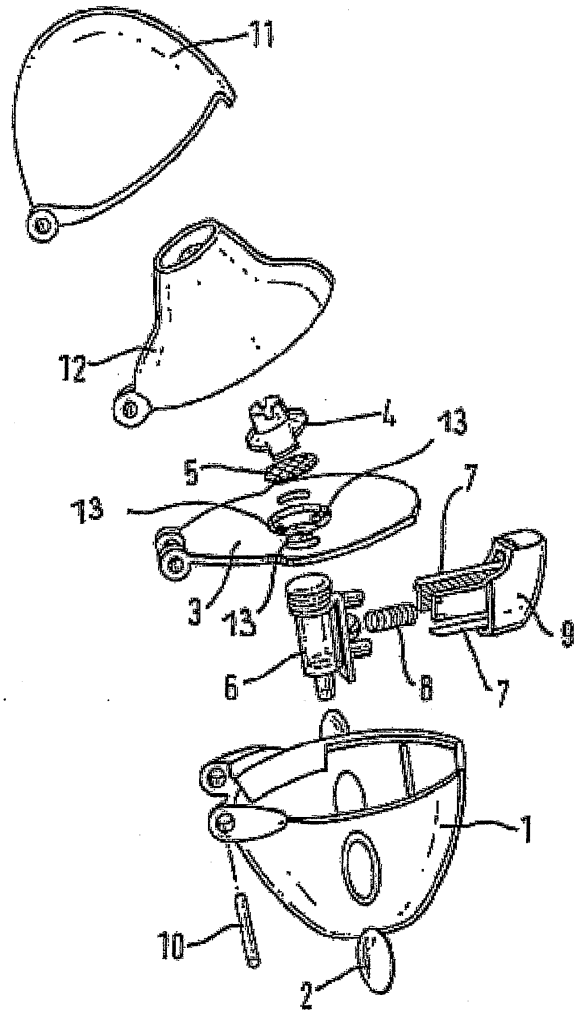
청구항 34.
제WO 91/14468호에 따르는 흡입기 또는 제WO 97/12687호의 도 6a 및 도 6b에 기재된 흡입기에서 분무하기 위한, 제21항 내지 제31항 중의 어느 한 항에 따르는 흡입성 용제의 용도.

청구항 35.
벤투리 원리 또는 기타 원리에 따르는 초음파 또는 압축 공기에 의해 흡입성 에어로졸을 생성하는 에너지 작동 입식 분무기 또는 휴대용 분무기에서 분무하기 위한, 제32항에 따르는 흡입성 용제의 용도.

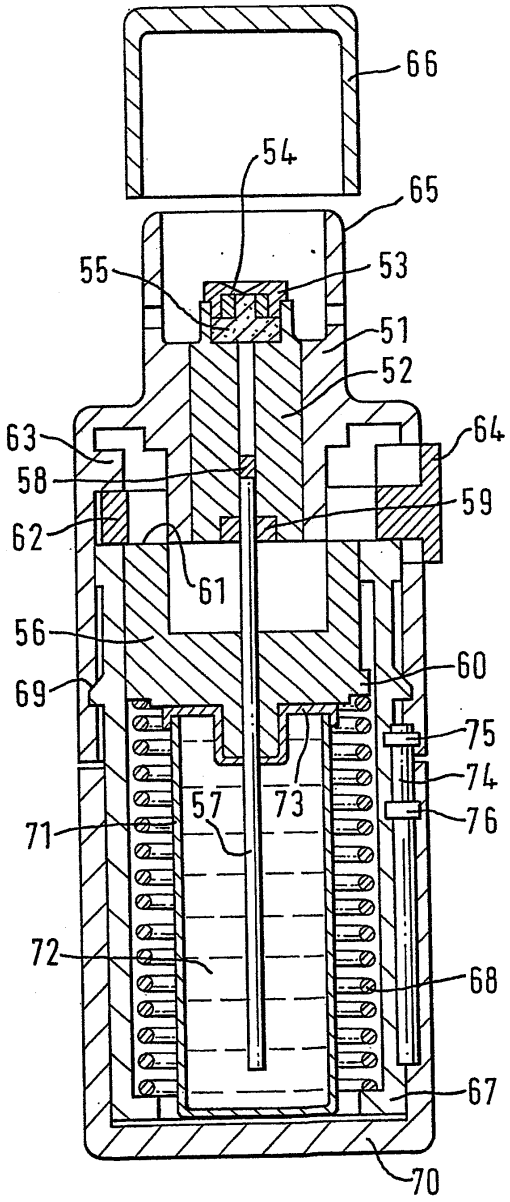
청구항 36.
기도의 염증성 및/또는 폐쇄성 질환 치료용 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제32항 중의 어느 한 항에 따르는 조성물의 용도.

도면

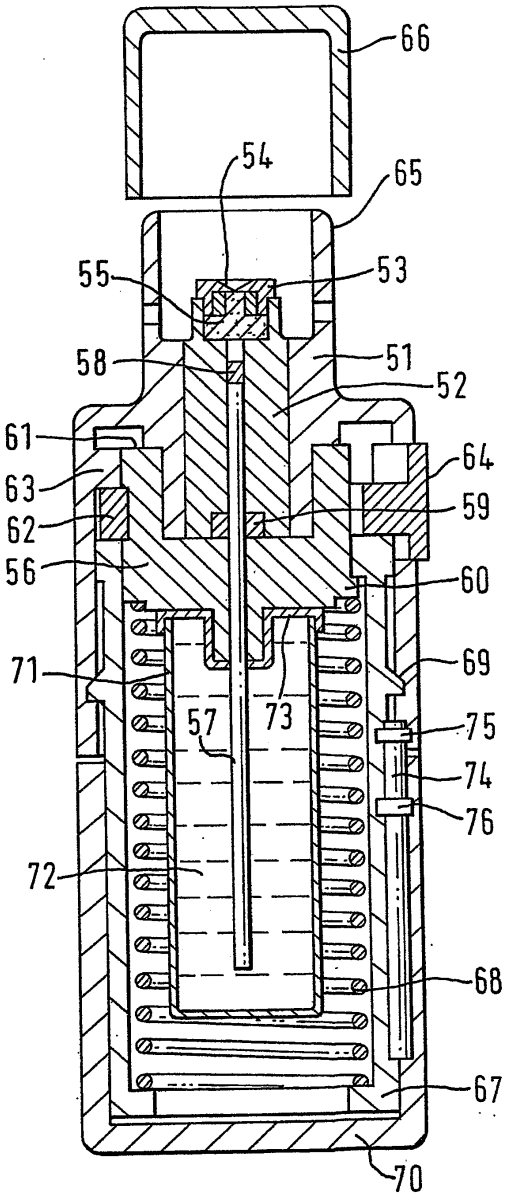
도면1



도면2a


66
54
65
55
53
51
52
63
64
58
59
62
61
56
60
69
75
74
57
73
76
71
72
68
67
70

도면2b


66
54
65
55
53
58
51
52
61
64
63
59
62
56
60
71
69
57
73
75
74
76
72
68
67
70