

(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2009-500310

(P2009-500310A)

(43) 公表日 平成21年1月8日 (2009. 1. 8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/536 (2006. 01)	A 6 1 K 31/536	4 C 0 5 6
A 6 1 K 31/46 (2006. 01)	A 6 1 K 31/46	4 C 0 6 3
A 6 1 K 47/26 (2006. 01)	A 6 1 K 47/26	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/36 (2006. 01)	A 6 1 K 47/36	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/72 (2006. 01)	A 6 1 K 9/72	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 98 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-518835 (P2008-518835)
 (86) (22) 出願日 平成18年6月28日 (2006. 6. 28)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年12月27日 (2007. 12. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/063650
 (87) 国際公開番号 W02007/003554
 (87) 国際公開日 平成19年1月11日 (2007. 1. 11)
 (31) 優先権主張番号 102005030733. 7
 (32) 優先日 平成17年7月1日 (2005. 7. 1)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

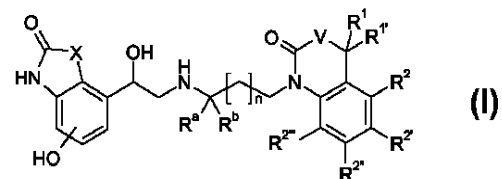
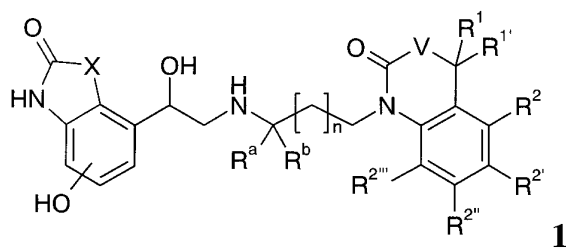
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 長時間作用性のベータ作用薬と少なくとも 1 種の更なる有効成分とを含む呼吸器系疾患治療用の新規な医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物 (式中、X、R^a、R^b、R¹、R^{1'}、R²、R^{2'}、R^{2''}、R^{2'''}、V 及び n はクレーム及び明細書中に示す定義を有する) 又は該化合物のいくつかと、少なくとも 1 種の他の有効成分 2 とを好ましくは含む新規な医薬組成物に関する。本発明の化合物の製造方法及び医薬品としての使用についても開示する。

【化 1】

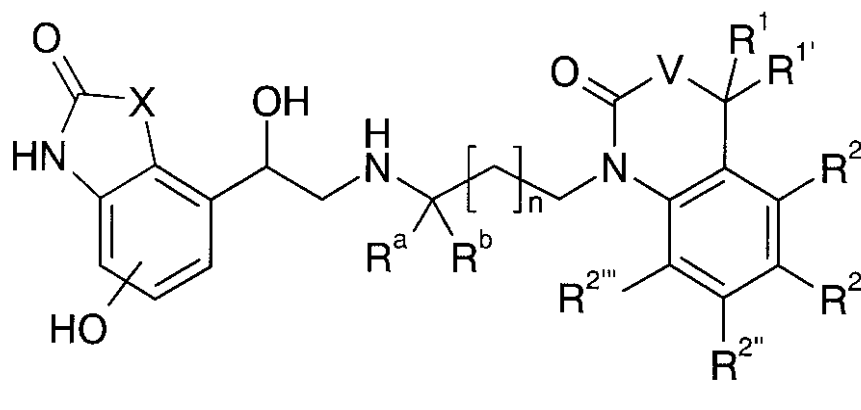


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上：

【化 1】



10

(式中、

X は、-O-、-NH-、-CH₂-O-、-CHMe-O-、-C(Me)₂-O-、-CH₂-NH-、-CHMe-NH-、-C(Me)₂-NH-、-CH=CH- 又は -CH₂-CH₂- 基を表し、

V は、CH₂、NH 及び O から選択される二重結合基を、好ましくは CH₂ 及び O を、特に好ましくは O を表し、

20

R^a 及び R^b は同じであっても異なってもよく、水素、C₁₋₄-アルキル及びハロゲン-C₁₋₄-アルキルから選択される基を表すか、あるいは、

R^a 及び R^b は一緒になって C₂₋₅-アルキレンブリッジを表し、このうち 1 個以上の水素原子がハロゲンで置換されていてもよく、

R¹ 及び R^{1'} は同じであっても異なってもよく、水素、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、ハロゲン-C₁₋₆-アルキル、ハロゲン-C₃₋₆-シクロアルキル又は C₁₋₆-アルキレン-C₃₋₆-シクロアルキルから選択される基を表すか、あるいは、

R¹ 及び R^{1'} は一緒になって C₂₋₅-アルキレンブリッジを表し、このうち 1 個以上の水素原子がハロゲンで置換されていてもよく、

R²、R^{2'}、R^{2''} 及び R^{2'''} は同じであっても異なってもよく、水素、C₁₋₆-アルキル、ハロゲン-C₁₋₆-アルキレン、OH、HO-C₁₋₆-アルキレン、-O-C₁₋₆-アルキル、C₆₋₁₀-アリール、C₆₋₁₀-アリール-C₁₋₄-アルキレン、C₆₋₁₀-アリール-C₁₋₆-アルキレン-O、COOH、COOC₁₋₆-アルキル、O-C₁₋₆-アルキレン-COOH、O-C₁₋₆-アルキレン-COOC₁₋₆-アルキル、NHSO₂-C₁₋₆-アルキル、CN、NH₂、NH-C₁₋₆-アルキル、N(C₁₋₆-アルキル)₂、NO₂、S-C₁₋₆-アルキル、SO₂-C₁₋₆-アルキル、SO-C₁₋₆-アルキル、O(CO)C₁₋₆-アルキル、COC₁₋₆-アルキル、NHCOC₁₋₆-アルキル又はハロゲンから選択される基を表し、

30

n は 0、1 又は 2 を、好ましくは 1 を示す) と、少なくとも 1 種の更なる有効成分 2 とを含む医薬組成物。

【請求項 2】

式 1 で表される化合物の 1 種以上と、更なる有効成分 2 として抗コリン作用薬 (2a)、PDE IV 阻害剤 (2b)、ステロイド類 (2c)、LTD 4-拮抗薬 (2d) 及び EGFR 阻害剤 (2e) のカテゴリーから選択される 1 種以上の化合物を含む、請求項 1 記載の医薬組成物。

40

【請求項 3】

一般式 1 で表される化合物が、式中、

X が、-O-、-CH₂-O-、-C(Me)₂-O- 又は -CH=CH- を表し、

V が、CH₂、NH 及び O から選択される二重結合基を、好ましくは CH₂ 及び O を、特に好ましくは O を表し、

R^a 及び R^b は同じであっても異なってもよく、水素、C₁₋₄-アルキル及びフルオロ-C₁₋₄-アルキルから選択される基を表すか、あるいは、

50

R^a 及び R^b は一緒になって $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及び $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ から選択される基を表し、このうち、1 個以上の水素原子がフッ素又は塩素で、好ましくはフッ素で置換されていてもよく、

R^1 及び $R^{1'}$ は同じであっても異なってもよく、水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、ハロゲン- C_{1-6} -アルキル又は C_{1-6} -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキルから選択される基を表すか、あるいは、

R^1 及び $R^{1'}$ は一緒になって $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及び $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ から選択される基を表し、このうち、1 個以上の水素原子がフッ素又は塩素で、好ましくはフッ素で置換されていてもよく、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 及び $R^{2'''}$ は同じであっても異なってもよく、水素、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、フェニル、フェニルエチル、ベンジル、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、 COOH 、 COOC_{1-4} -アルキル、 OCH_2COOH 、 $\text{OCH}_2\text{COOC}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{NHSO}_2-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、フッ素、塩素又は臭素から選択される基を表し、

n は 0、1 又は 2 を、好ましくは 1 を示す化合物を 1 種以上含む、請求 1 又は 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

一般式 1 で表される化合物が、式中、

X が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{Me})_2-\text{O}-$ 又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表し、

V が、 CH_2 及び O から選択される二重結合基を、好ましくは O を表し、

R^a 及び R^b は同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチル及び CF_3 から選択される基を表し、好ましくは水素、メチル又はエチルを表すか、あるいは、

R^a 及び R^b は一緒になって $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及び $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ から選択される基を、好ましくは $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し、

R^1 及び $R^{1'}$ は同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル又はメチルシクロプロピルから選択される基を表すか、あるいは、

R^1 及び $R^{1'}$ は一緒になって $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 及び $R^{2'''}$ は同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、 COOH 、 COOCH_3 、 $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 OCH_2COOH 、 $\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$ 、 $\text{NHSO}_2-\text{CH}_3$ 、フッ素、塩素又は臭素から選択される基を表し、

n は 0、1 又は 2 を、好ましくは 1 を示す化合物を 1 種以上含む、請求 1、2 又は 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上がそれぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物の状態に含まれる、請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 6】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上が、医薬的に許容される酸による酸付加塩の状態であり、溶媒和物及び／又は水和物であってもよい状態に含まれる、請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 7】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上と、更なる有効成分 2 として抗コリン作用薬 2a とを含む、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 8】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上と、チオトロピウム塩 (2a.1)、オキシトロピウム塩 (2a.2)、フルトロピウム塩 (2a.3)、イブラトロピウム塩 (2a.4)、グリコピロニウム塩 (2a.5)、トロスピウム塩 (2a.6) から選択される抗コリン作用薬 2a とを含む、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上と、式 2a.7 で表される抗コリン作用薬：

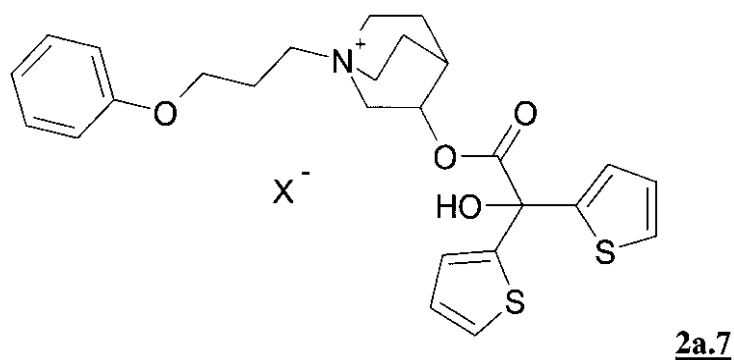
10

20

30

40

【化 2】



10

(式中、

X^- は 1 個の負電荷を有するアニオンを示し、好ましくは、フッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物、スルフェート、ホスフェート、メタンスルホネート、ニトレート、マレエート、アセテート、シトレート、フマレート、タルトレート、オキサレート、スクシネート、ベンゾエート及び p-トルエンスルホネートから選択されるアニオンを示し、

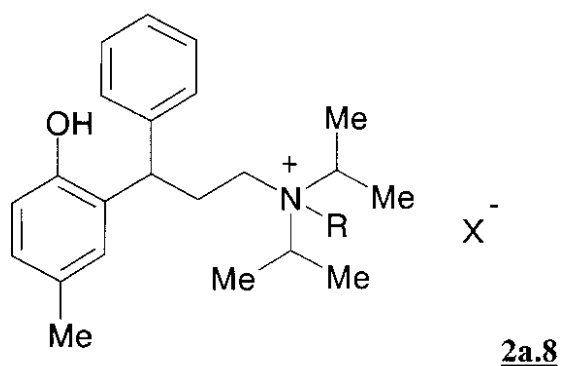
ラセミ体、鏡像異性体又は水和物の形であってもよい) とを含む、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上と、式 2a.8 で表される抗コリン作用薬：

20

【化 3】



30

(式中、

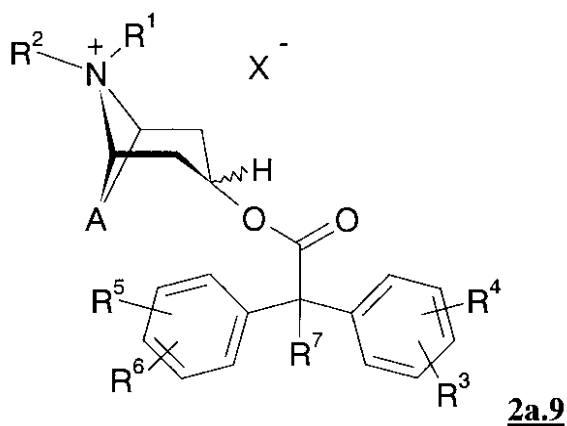
R はメチル (2a.8.1) 又はエチル (2a.8.2) のいずれかを示し、かつ、

X^- は請求項 9 に記載の定義を有する) とを含む、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上と、式 2a.9 で表される抗コリン作用薬：

【化 4】

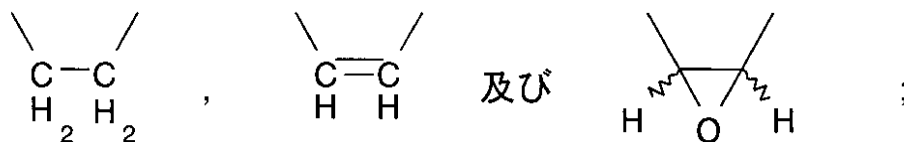


40

(式中、

50

A は下記の群から選択される二重結合基を表し、
【化 5】



X^- は請求項 9 に記載の、1 個の負電荷を有するアニオンの 1 つを示し、

R^1 及び R^2 は同一でも異なってもよく、メチル、エチル、 n -プロピル及びイソプロピルから選択される基を示し、ヒドロキシ又はフッ素で置換されていてもよいが、好ましくは未置換のメチルを示し、

10

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は同一でも異なってもよく、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、 CN 、 CF_3 又は NO_2 を示し、

R^7 は、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、 $-CH_2-F$ 、 $-CH_2-CH_2-F$ 、 $-O-CH_2-F$ 、 $-O-CH_2-CH_2-F$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH_2-OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2-OMe$ 、 $-CH_2-CH_2-OMe$ 、 $-CH_2-OEt$ 、 $-CH_2-CH_2-OEt$ 、 $-O-COMe$ 、 $-O-COEt$ 、 $-O-COCF_3$ 、 $-O-COCF_3$ 、フッ素、塩素又は臭素を示し、

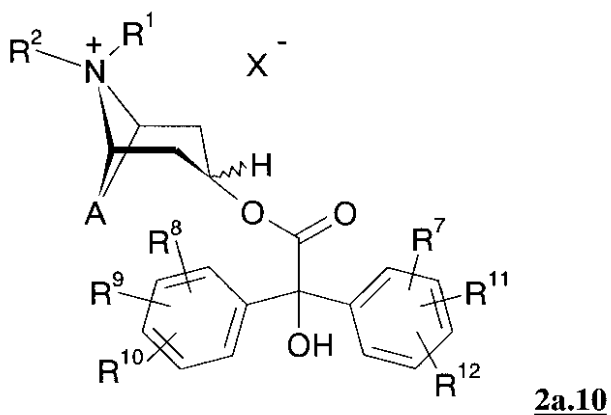
ラセミ体、鏡像異性体又は水和物の形であってもよい) とを含む、請求項 7 記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 2】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上と、式 2a.10 で表される抗コリン作用薬：

【化 6】



30

(式中、A、 X^- 、 R^1 及び R^2 は請求項 1 1 に記載の定義を有し、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は同一でも異なってもよく、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、 CN 、 CF_3 又は NO_2 を示すが、但し、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} のうちの少なくとも 1 つの基は水素ではなく、

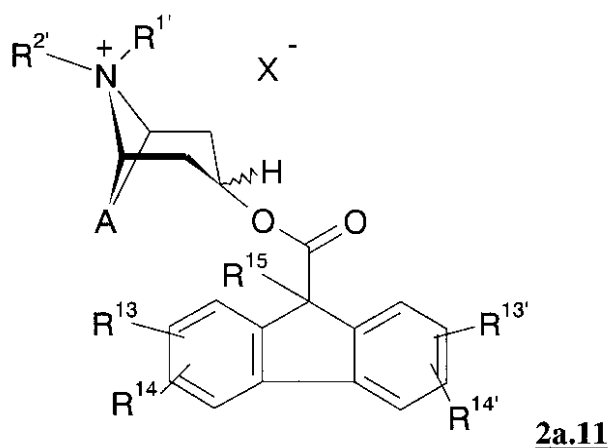
40

ラセミ体、鏡像異性体又は水和物の形であってもよい) とを含む、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上と、式 2a.11 で表される抗コリン作用薬：

【化 7】



10

(式中、

A 及び X^- は請求項 11 に記載の定義を有し、 R^{15} は、水素、ヒドロキシ、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 又はフッ素を示し、

$R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ は同一でも異なってもよく、($C_1 - C_5$) アルキルを示し、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ又はハロゲンで置換されていてもよく、あるいは、

20

 $R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ は一緒になって ($C_3 - C_5$) アルキレンブリッジを示し、

R^{13} 、 R^{14} 、 $R^{13'}$ 及び $R^{14'}$ は同一でも異なってもよく、水素、($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルキルオキシ、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 CN 、 NO_2 又はハロゲンを示し、

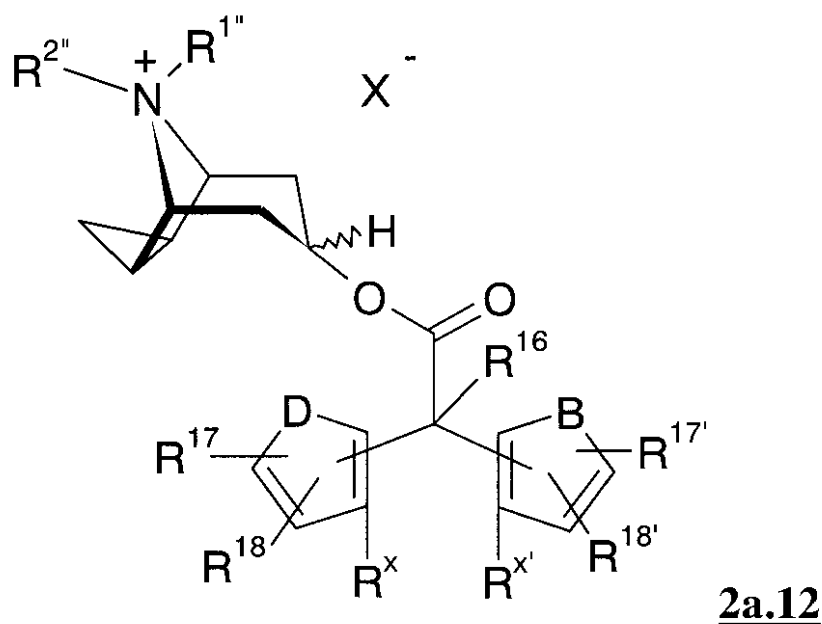
ラセミ体、鏡像異性体又は水和物の形であってもよい) とを含む、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上と、式 2a.12 で表される抗コリン作用薬：

【化 8】

30



40

(式中、 X^- は請求項 11 に記載の定義を有し、

D 及び B は同一でも異なってもよいが、好ましくは同一であるとよく、O、S、NH、 CH_2 、 $CH=CH$ 又は N ($C_1 - C_4$ アルキル) を示し、

50

R^{16} は、水素、ヒドロキシ、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_1-C_4)$ アルキルオキシ、 $-(C_1-C_4)$ アルキレン-ハロゲン、 $-O-(C_1-C_4)$ アルキレン-ハロゲン、 $-(C_1-C_4)$ アルキレン-OH、 $-CF_3$ 、 CHF_2 、 $-(C_1-C_4)$ アルキレン- $-(C_1-C_4)$ アルキルオキシ、 $-O-CO-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-O-CO-(C_1-C_4)$ アルキレン-ハロゲン、 $-(C_1-C_4)$ アルキレン- (C_3-C_6) シクロアルキル、 $-O-COCF_3$ 又はハロゲンを示し、

$R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ は同一でも異なってもよく、 $-(C_1-C_5)$ アルキルを示し、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ又はハロゲンで置換されていてもよく、あるいは、

$R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ は一緒になって $-(C_3-C_5)$ アルキレンブリッジを示し、

R^{17} 、 R^{18} 、 $R^{17'}$ 及び $R^{18'}$ は同一でも異なってもよく、水素、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_1-C_4)$ アルキルオキシ、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 CN 、 NO_2 又はハロゲンを示し、

R^x 及び $R^{x'}$ は同一でも異なってもよく、水素、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_1-C_4)$ アルキルオキシ、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 CN 、 NO_2 又はハロゲンを示すか、あるいは、

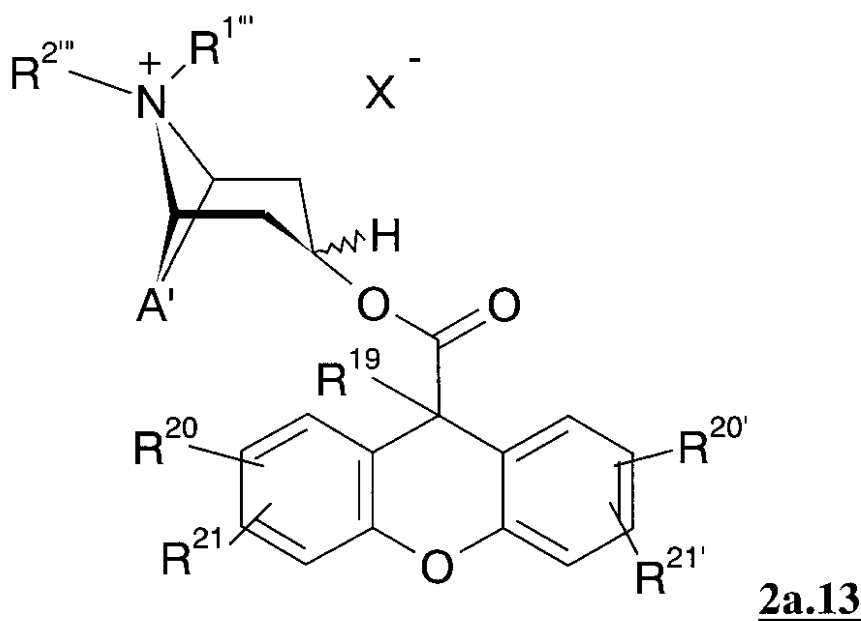
R^x 及び $R^{x'}$ は一緒になって単結合又は二重結合基 O 、 S 、 NH 、 CH_2 、 CH_2-CH_2 、 $N(C_1-C_4)$ アルキル、 $CH(C_1-C_4)$ アルキル) 及び $-C(C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ のいずれか 1 つを示し、

ラセミ体、鏡像異性体又は水和物の形であってもよい) とを含む、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上と、式 2a.13 で表される抗コリン作用薬：

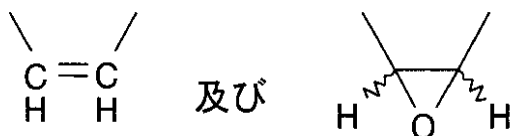
【化 9】



(式中、 X^- は請求項 11 に記載の定義を有し、

A' は、下記から選択される二重結合基を示し、

【化 10】



R^{19} は、ヒドロキシ、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、 $-CF_3$ 、 CHF_2 又は

フッ素を示し、

$R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ は同一でも異なってもよく、 $(C_1 - C_5)$ アルキルを示し、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ又はハロゲンで置換されていてもよく、あるいは

$R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ は一緒になって $(C_3 - C_5)$ アルキレンブリッジを示し、

R^{20} 、 R^{21} 、 $R^{20'}$ 及び $R^{21'}$ は同一でも異なってもよく、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルキルオキシ、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 CN 、 NO_2 又はハロゲンを示し、

ラセミ体、鏡像異性体又は水和物の形であってもよい) とを含む、請求項 7 記載の医薬組成物。

10

【請求項 16】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上と、更なる有効成分 2 として P D E IV-阻害剤 2b とを含む、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記 P D E IV-阻害剤 2b が、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、アリフロ (シロミラスト)、CP-325、366、BY343、D-4396 (Sch-351591)、AWD-12-281 (GW-842470)、N-(3,5-ジクロロ-1-オキソ-ピリジン-4-イル)-4-ジフルオロメトキシ-3-シクロプロピルメトキシベンズアミド、NCS-613、プマフェンチン (pumafentine)、(-)p-[(4aR*,10bS*)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2-メチルベンゾ[s][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンズアミド、(R)-(+)-1-(4-ブロモベンジル)-4-[(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-ピロリドン、3-(シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-(4-N'-[N-2-シアノ-S-メチル-イソチオウレイド]ベンジル)-2-ピロリドン、シス[4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸]、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン、シス[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]、(R)-(+)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート、(S)-(-)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート、CDP840、Bay-198004、D-4418、PD-168787、T-440、T-2585、アロフィリン、アチゾラム、V-11294A、Cl-1018、CDC-801、CDC-3052、D-22888、YM-58997、Z-15370、9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(2-チエニル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン及び9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(t-ブチル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジンであって、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体ならびに薬理的に許容できる酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形であってもよいが、これらから選択される、請求項 16 記載の医薬組成物。

20

30

【請求項 18】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上と、更なる有効成分 2 としてステロイド 2c とを含む、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記ステロイド 2c が、プレドニゾロン (2c.1)、プレドニゾン (2c.2)、プロピオン酸ブチクソコート (butixocort) (2c.3)、R P R-106541 (2c.4)、フルニソリド (2c.5)、ベクロメタゾン (2c.6)、トリアムシノロン (2c.7)、ブデソニド (2c.8)、フルチカゾン (2c.9)、モメタゾン (2c.10)、シクレソニド (2c.11)、ロフレボニド (2c.12)、S T-126 (2c.13)、デキサメタゾン (2c.14)、6 α ,9 α -ジフルオロ-17 α -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 β -カルボチオ酸(S)-フルオロメチルエステル (2c.15)、6 α ,9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-17 α -プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 β -カルボチオ酸(S)-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)エステル (2c.16) 及びエチプレドノール-ジクロロアセテート (2c.17) であって、これらはラ

40

50

セミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体であってもよく、また、塩、誘導体ならびに溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよいが、これらから選択される、請求項 18 記載の医薬組成物。

【請求項 20】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上と、更なる有効成分 2 として L T D 4 拮抗薬 2d とを含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記 L T D 4 拮抗薬 2d が、モンテルカスト (2d.1)、1-(((R)-(3-(2-(6,7-ジフルオロ-2-キノリニル)エチニル)フェニル)-3-(2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)フェニル)チオ)メチルシクロプロパン-酢酸エステル (2d.2)、1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-ジクロロチエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-(E)-エチニル)フェニル)-3-(2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル)プロピル)チオ)メチル)シクロプロパン酢酸エステル (2d.3)、ブランルカスト (2d.4)、ザフィルルカスト (2d.5)、[2-[[2-(4-t-ブチル-2-チアゾリル)-5-ベンゾフラニル]オキシメチル]-フェニル]酢酸エステル (2d.6)、MCC-847 (ZD-3523) (2d.7)、MN-001 (2d.8)、MEN-91507 (LM-1507) (2d.9)、VUF-5078 (2d.10)、VUF-K-8707 (2d.11) 及び L-733321 (2d.12) であって、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体であってもよく、また、薬理学的に許容される酸付加塩ならびに塩、誘導体、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよいが、これらから選択される、請求項 20 記載の医薬組成物。

【請求項 22】

一般式 1 で表される化合物の 1 種以上と、更なる有効成分 2 として E G F R 阻害剤 2e とを含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 23】

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

1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾ
 リン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキ
 ソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン、4
 -[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-([4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-ア
 ミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-
 クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N-シクロプロピル-N-メチル-アミノ)-1-オ
 キソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-
 フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]ア
 ミノ}-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フ
 ルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミ
 ノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェ
 ニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ
 フェニル)アミノ]-7-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)
 アミノ]-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-
 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、3-シアノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{
 [4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-エトキシ-キノリン、4-
 {[3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]アミノ}-6-(5-{[(2-メタンズルホ
 ニル-エチル)アミノ]メチル}-フラン-2-イル)キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)
 アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル
]アミノ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(
 モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(テトラヒドロフラン-2-イ
 ル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-([4-[N,N-ビス
 -(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-[(テトラヒドロフ
 ラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{[4-(5,5-ジ
 メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-キナゾリン、
 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-
 4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ
]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(R)-(テトラヒドロ
 フラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[
 2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-[(S)-(テトラヒドロフラン
 -2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{2-[4-(
 2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(t-ブチルオキシカルボニル)-ピペリ
 ジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミ
 ノ]-6-(トランス-4-アミノ-シクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(
 3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンズルホニルアミノ-シク
 ロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)
 アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ
 -4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キ
 ナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カル
 ボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-
 フェニル)アミノ]-6-{1-[(メトキシメチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メ
 トキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-3-イル
 オキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-
 アセチルアミノ-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-ク
 ロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-
 キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-((S)-テトラヒドロフラン-3
 -イルオキシ)-7-ヒドロキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6
 -[(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-ク
 ロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(ジメチルアミノ)スルホニルアミノ

10

20

30

40

50

]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)スルホニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-アセチルアミノ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-アミノカルボニルメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(テトラヒドロピラン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-エタンスルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-アセチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-[1-(t-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-イソプロピルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[N-(2-メトキシ-アセチル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミ

ノ]-6-{1-[(シス-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(S,S)-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(N-メチル-N-2-メトキシエチル-アミノ)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-エチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(3-メトキシプロピル-アミノ)-カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-シアノ-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、セツキシマブ (cetuximab)、トラスツズマブ (trastuzumab)、ABX-EGF及びMab ICR-62であって、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体であってもよく、また、薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよいが、これらから選択される、請求項 22 記載の医薬組成物。

10

20

30

【請求項 24】

治療上有効量の式 1 の化合物と、請求項 7～15 のいずれか 1 項記載の治療上有効量の抗コリン作用薬 (2a) と、請求項 16 及び 17 のいずれか 1 項記載の治療量の P D E-IV 阻害剤 (2b) とを含み、さらに医薬的に許容できる担体を含んでいてもよいことを特徴とする、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 25】

治療上有効量の式 1 の化合物と、請求項 7～15 のいずれか 1 項記載の治療上有効量の抗コリン作用薬 (2a) と、請求項 18 及び 19 のいずれか 1 項記載の治療量のステロイド (2c) とを含み、さらに医薬的に許容できる担体を含んでいてもよいことを特徴とする、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

40

【請求項 26】

治療上有効量の式 1 の化合物と、請求項 7～15 のいずれか 1 項記載の治療上有効量の抗コリン作用薬 (2a) と、請求項 20 及び 21 のいずれか 1 項記載の治療量の L T D 4 拮抗薬 (2d) とを含み、さらに医薬的に許容できる担体を含んでいてもよいことを特徴とする、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 27】

治療上有効量の式 1 の化合物と、請求項 7～15 のいずれか 1 項記載の治療上有効量の抗コリン作用薬 (2a) と、請求項 22 及び 23 のいずれか 1 項記載の治療量の E G F R 阻害剤 (2e) とを含み、さらに医薬的に許容できる担体を含んでいてもよいことを特徴とす

50

る、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 28】

治療上有効量の式 1 の化合物と、請求項 16 及び 17 のいずれか 1 項記載の治療上有効量の PDE-IV 阻害剤 (2b) と、請求項 18 及び 19 のいずれか 1 項記載の治療量のステロイド (2c) とを含み、さらに医薬的に許容できる担体を含んでいてもよいことを特徴とする、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 29】

治療上有効量の式 1 の化合物と、請求項 16 及び 17 のいずれか 1 項記載の治療上有効量の PDE-IV 阻害剤 (2b) と、請求項 20 及び 21 のいずれか 1 項記載の治療量の LTD4 拮抗薬 (2d) とを含み、さらに医薬的に許容できる担体を含んでいてもよいことを特徴とする、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

10

【請求項 30】

治療上有効量の式 1 の化合物と、請求項 16 及び 17 のいずれか 1 項記載の治療上有効量の PDE-IV 阻害剤 (2b) と、請求項 22 及び 23 のいずれか 1 項記載の治療量の EGFR 阻害剤 (2e) を含み、さらに医薬的に許容できる担体を含んでいてもよいことを特徴とする、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 31】

治療上有効量の式 1 の化合物と、請求項 18 及び 19 のいずれか 1 項記載の治療上有効量のステロイド (2c) と、請求項 20 及び 21 のいずれか 1 項記載の治療量の LTD4 拮抗薬 (2d) とを含み、さらに医薬的に許容できる担体を含んでいてもよいことを特徴とする、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

20

【請求項 32】

治療上有効量の式 1 の化合物と、請求項 18 及び 19 のいずれか 1 項記載の治療上有効量のステロイド (2c) と、請求項 22 及び 23 のいずれか 1 項記載の治療量の EGFR 阻害剤 (2e) とを含み、さらに医薬的に許容できる担体を含んでいてもよいことを特徴とする、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 33】

治療上有効量の式 1 の化合物と、請求項 20 及び 21 のいずれか 1 項記載の治療上有効量の LTD4 拮抗薬 (2d) と、請求項 22 及び 23 のいずれか 1 項記載の治療量の EGFR 阻害剤 (2e) とを含み、さらに医薬的に許容できる担体を含んでいてもよいことを特徴とする、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

30

【請求項 34】

治療上有効量の有効成分 1 及び 2 と、医薬的に許容できる担体とを含むことを特徴とする、請求項 1～33 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 35】

治療上有効量の有効成分 1 及び 2 の他に、医薬的に許容できる担体を含まないことを特徴とする、請求項 1～33 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記医薬組成物が、吸入に適した製剤形態であることを特徴とする、請求項 1～35 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

40

【請求項 37】

前記医薬組成物が、吸入可能粉末、噴射剤駆動型定量エアロゾル及び噴射剤を含有しない吸入可能な溶液又は懸濁液を含む群から選択される調剤であることを特徴とする、請求項 36 記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記調剤が、前記有効成分 1 及び 2 と、単糖類、二糖類、オリゴ糖類及び多糖類、多価アルコール類、塩類又はこれら賦形剤の混合物を含む群から選択される医薬的に許容される適当な賦形剤とを共に含む吸入粉末であることを特徴とする、請求項 37 記載の医薬組成物。

【請求項 39】

50

前記調剤が、前記有効成分 1 及び 2 を溶解又は分散状態で含む噴射剤駆動型吸入用エアロゾルであることを特徴とする、請求項 37 記載の医薬組成物。

【請求項 40】

前記吸入エアロゾルが、噴射剤ガスとして、*n*-プロパン、*n*-ブタン又はイソブタン等の炭化水素化合物あるいはメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンの塩素化誘導体及び／又はフッ素化誘導体等のハロ炭化水素化合物を含むことを特徴とする、請求項 39 記載の医薬組成物。

【請求項 41】

前記噴射剤ガスが、TG11、TG12、TG134a、TG227 又はそれらの混合物、好ましくは TG134a、TG227 又はその混合物であることを特徴とする請求項 40 記載の医薬組成物。

10

【請求項 42】

前記調剤が噴射剤を含有しない吸入可能な溶液又は懸濁液であり、水、エタノール又は水及びエタノールの混合物を溶媒として含む、請求項 37 記載の医薬組成物。

【請求項 43】

炎症性及び閉塞性の呼吸器系疾患の治療、助産学における早期出産の抑制（早産抑制）、房室ブロックにおける心臓洞調律の回復、徐脈心拍リズム疾患の補正（不整脈治療剤）、循環器ショック（血管拡張や心臓容積の肥大）の治療、ならびに皮膚のかぶれや炎症の治療用としての医薬組成物を製造するための、請求項 1～42 のいずれか 1 項記載の医薬組成物の使用。

20

【請求項 44】

様々な原因による閉塞性肺疾患、様々な原因による肺気腫、拘束性肺疾患、間質性肺疾患、嚢胞性繊維症、様々な原因による気管支炎、気管支拡張症、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）及びあらゆる形態の肺浮腫を含む群から選択される呼吸器系疾患治療用としての医薬組成物を製造するための、請求項 43 記載の使用。

【請求項 45】

気管支喘息、小児喘息、重症喘息、急性喘息発作、慢性気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）から選択される閉塞性肺疾患の治療用の医薬組成物を製造するために、特に好ましくは、気管支喘息及び COPD の治療用の医薬組成物を製造するための、請求項 44 記載の使用。

30

【請求項 46】

原因が慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は $\alpha 1$ -プロテイナーゼ阻害剤の欠乏である肺気腫の治療用医薬組成物を製造するための、請求項 44 記載の使用。

【請求項 47】

アレルギー性肺炎、職業に関連した有毒物質によって引き起こされる石綿症又は珪肺症等の拘束性肺疾患、及び、癌性リンパ管症、気管支肺癌及びリンパ腫等の肺の腫瘍が原因となる拘束（restriction）から選択される拘束性肺疾患の治療用医薬組成物を製造するための、請求項 44 記載の使用。

【請求項 48】

ウイルス、細菌、菌類、原生動物、蠕虫又は他の病原体等で感染する肺炎、誤嚥や左心室不全等の様々な要因による肺臓炎、放射線による肺臓炎又は繊維症、紅斑性狼瘡、全身性強皮症又はサルコイドーシス等の膠原病、ベック症などの肉芽腫症、特発性間質性肺炎あるいは特発性肺繊維症（IPF）から選択される間質性肺疾患の治療用医薬組成物を製造するための、請求項 44 記載の使用。

40

【請求項 49】

嚢胞性繊維症又は腭線維症の治療用医薬組成物を製造するための、請求項 44 記載の使用。

【請求項 50】

細菌又はウイルス感染による気管支炎、アレルギー性気管支炎及び毒性の気管支炎等の気管支炎の治療用医薬組成物を製造するための、請求項 44 記載の使用。

50

【請求項 5 1】

気管支拡張症の治療用医薬組成物を製造するための、請求項 4 4 記載の使用。

【請求項 5 2】

成人呼吸窮迫症候群（A R D S）の治療用医薬組成物を製造するための、請求項 4 4 記載の使用。

【請求項 5 3】

肺浮腫の治療用医薬組成物を製造するための、請求項 4 4 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

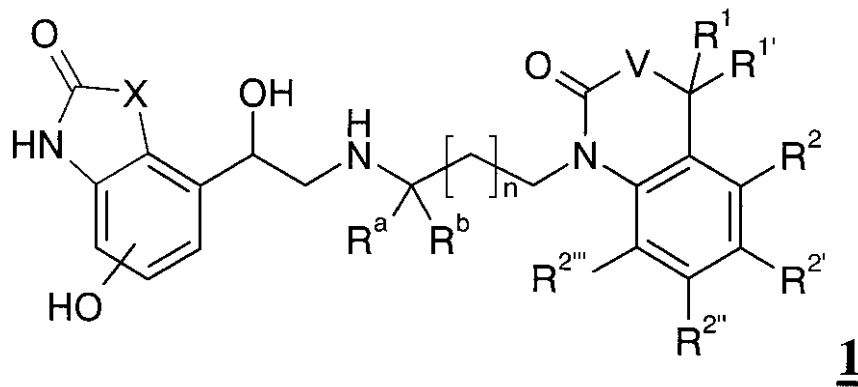
【0001】

10

本発明は、一般式 1 で表される化合物の 1 種以上、好ましくは 1 種、

【0002】

【化 1】



20

【0003】

（式中、基 X、R^a、R^b、R¹、R^{1'}、R²、R^{2'}、R^{2''}、R^{2'''}、V 及び n はクレーム及び明細書中に示す定義を有する）と、少なくとも 1 種の他の有効成分 2 とを含む新規な医薬組成物、その調製方法及び医薬品としての使用に関する。

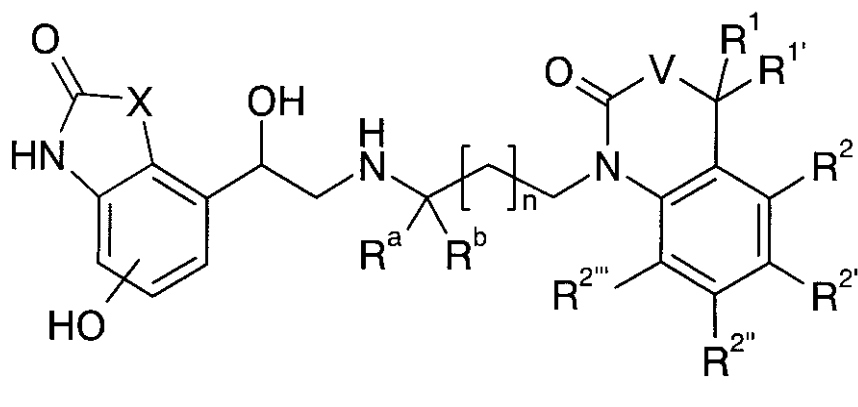
（発明の詳細な説明）

本発明は医薬組成物に関するもので、一般式 1 で表される化合物の 1 種以上、好ましくは 1 種：

30

【0004】

【化 2】



40

【0005】

（式中、

X は、-O-、-NH-、-CH₂-O-、-CHMe-O-、-C(Me)₂-O-、-CH₂-NH-、-CHMe-NH-、-C(Me)₂-NH-、-CH=CH- 又は -CH₂-CH₂- 基を表し、

V は、CH₂、NH 及び O から選択される二重結合基で、好ましくは CH₂ 及び O、特に好ましくは O を表し、

50

R^a 及び R^b は同じであっても異なってもよく、水素、 C_{1-4} -アルキル及びハロゲン- C_{1-4} -アルキルから選択される基を表すか、あるいは、

R^a 及び R^b は一緒になって C_{2-5} -アルキレンブリッジを表し、このうち 1 個以上の水素原子がハロゲンで置換されていてもよく、

R^1 及び $R^{1'}$ は、同じであっても異なってもよく、水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、ハロゲン- C_{1-6} -アルキル、ハロゲン- C_{3-6} -シクロアルキル又は C_{1-6} -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキルから選択される基を表すか、あるいは、

R^1 及び $R^{1'}$ は一緒になって C_{2-5} -アルキレンブリッジを表し、このうち 1 個以上の水素原子がハロゲンで置換されていてもよく、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 及び $R^{2'''}$ は、同じであっても異なってもよく、水素、 C_{1-6} -アルキル、ハロゲン- C_{1-6} -アルキレン、OH、HO- C_{1-6} -アルキレン、-O- C_{1-6} -アルキル、 C_{6-10} -アリール、 C_{6-10} -アリール- C_{1-4} -アルキレン、 C_{6-10} -アリール- C_{1-6} -アルキレン-O-、COOH、COOC C_{1-6} -アルキル、O- C_{1-6} -アルキレン-COOH、O- C_{1-6} -アルキレン-COOC C_{1-6} -アルキル、NHSO C_{1-6} -アルキル、CN、NH C_{1-6} -アルキル、N(C_{1-6} -アルキル) $_2$ 、NO $_2$ 、S- C_{1-6} -アルキル、SO $_2$ - C_{1-6} -アルキル、SO- C_{1-6} -アルキル、O(CO) C_{1-6} -アルキル、COC C_{1-6} -アルキル、NHCOC C_{1-6} -アルキル又はハロゲンから選択される基を表し、

10

【0006】

n は 0、1 又は 2 を、好ましくは 1 を示し、

これらはそれぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよいと、少なくとも 1 種の更なる有効成分 2 とを含む。

20

好ましくは、本発明は、1 種以上、好ましくは 1 種の式 1 で表される化合物の他に、更なる有効成分 2 として、抗コリン作用薬 (2a)、PD E IV 阻害剤 (2b)、ステロイド類 (2c)、LTD 4-拮抗薬 (2d) 及び EGF R 阻害剤 (2e) というカテゴリーから選択される 1 種以上の化合物を含む医薬組成物に関する。

好適な医薬組成物は、一般式 1 中、

X が、-O-、-CH $_2$ -O-、-C(Me) $_2$ -O- 又は -CH=CH- を表し、

V が、CH $_2$ 、NH 及び O から選択される二重結合基で、好ましくは CH $_2$ 及び O、特に好ましくは O を表し、

R^a 及び R^b は同じであっても異なってもよく、水素、 C_{1-4} -アルキル及びフルオロ- C_{1-4} -アルキルから選択される基を表すか、あるいは、

30

R^a 及び R^b は一緒になって -CH $_2$ -CH $_2$ -、-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ - 及び -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ - から選択される基を表し、このうち、1 個以上の水素原子がフッ素又は塩素で、好ましくはフッ素で置換されていてもよく、

R^1 及び $R^{1'}$ は、同じであっても異なってもよく、水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、ハロゲン- C_{1-6} -アルキル又は C_{1-6} -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキルから選択される基を表すか、あるいは、

R^1 及び $R^{1'}$ は一緒になって -CH $_2$ -CH $_2$ -、-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ - 及び -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ - から選択される基を表し、このうち、1 個以上の水素原子がフッ素又は塩素で、好ましくはフッ素で置換されていてもよく、

40

R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 及び $R^{2'''}$ は、同じであっても異なってもよく、水素、 C_{1-4} -アルキル、CF $_3$ 、CHF $_2$ 、CH $_2$ F、OH、-O- C_{1-4} -アルキル、フェニル、フェニルエチル、ベンジル、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、COOH、COOC C_{1-4} -アルキル、OCH $_2$ COOH、OCH $_2$ COOC C_{1-4} -アルキル、NHSO $_2$ - C_{1-4} -アルキル、フッ素、塩素又は臭素から選択される基を表し、

【0007】

n は 0、1 又は 2 を、好ましくは 1 を示し、

これらはそれぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物の 1 種以上、好ましくは 1 種に加えて、少なくとも 1 種の更なる有効成分 2 を含む医薬組成物である。

好適な医薬組成物は、一般式 1 中、

50

Xが、-O-、-CH₂-O-、-C(Me)₂-O-又は-CH=CH-を表し、

Vが、CH₂及びOから選択される二重結合基で、好ましくはOを表し、

R^a及びR^bは同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチル及びCF₃から選択される基を表し、好ましくは水素、メチル又はエチルを表すか、あるいは、

R^a及びR^bは一緒になって-CH₂-CH₂-及び-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂から選択される基、好ましくは、-CH₂-CH₂-を表し、

R¹及びR^{1'}は、同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル又はメチルシクロプロピルから選択される基を表すか、あるいは、

R¹及びR^{1'}は一緒になって-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-又は-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-を表し、

R²、R^{2'}、R^{2''}及びR^{2'''}は、同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、COOH、COOCH₃、COOCH₂CH₃、OCH₂COOH、OCH₂COOCH₃、NHSO₂-CH₃、フッ素、塩素又は臭素から選択される基を表し、

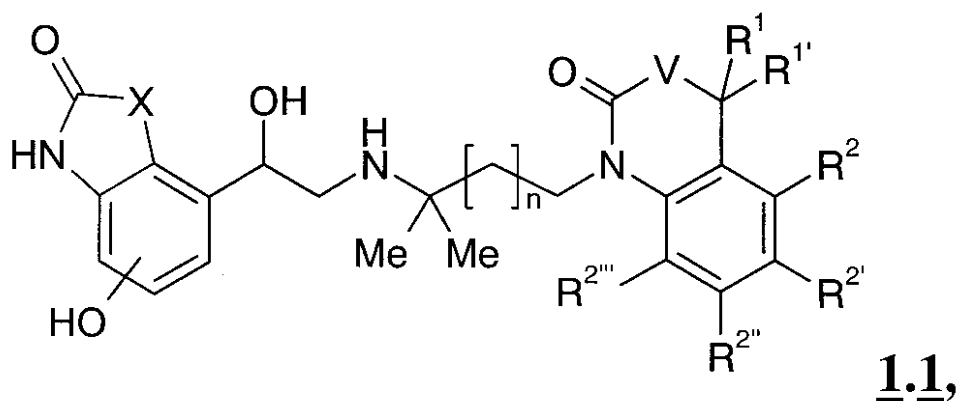
nは0、1又は2を、好ましくは1を示し、

それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物の1種以上、好ましくは1種に加えて、少なくとも1種の更なる有効成分2を含む医薬組成物である。

一般式1中、R^a及びR^bがともにメチルを表し、X、R¹、R^{1'}、R²、R^{2'}、R^{2''}、R^{2'''}、V及びnが前記記載の定義を有する化合物を含有する医薬組成物が、本発明では特に重要である。これらの好適な化合物は下記式1.1で表すことができる。

【0008】

【化3】



【0009】

(式中、基X、R¹、R^{1'}、R²、R^{2'}、R^{2''}、R^{2'''}、V及びnが前記記載の定義を有する。)

一般式1中、Xが-CH₂-O-基に対応する化合物を含有する医薬組成物が、本発明では特に重要である。これらの化合物は式1'で表すことができる。

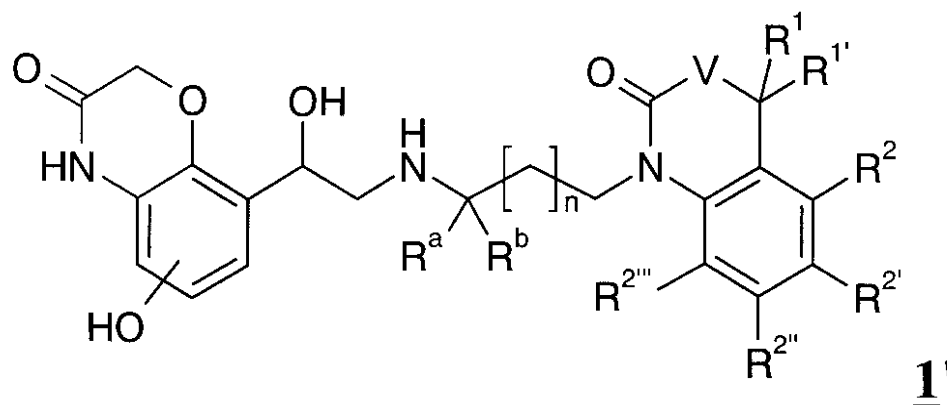
【0010】

10

20

30

【化 4】



10

【0011】

(式中、基 R^a 、 R^b 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ 及び V が本願明細書前記の定義を有する。)

好適な医薬組成物には、式 1' の化合物であって、式中、 R^a 及び R^b が前記記載の定義を有し、かつ、

V が、 CH_2 及び O から選択される二重結合基で、好ましくは O を表し、

R^1 及び $R^{1'}$ は、同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル又はシクロプロピルを表すか、あるいは、

20

R^1 及び $R^{1'}$ は一緒になって $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ を表し、

R^2 及び $R^{2''}$ が水素を表し、

$R^{2'}$ 及び $R^{2'''}$ が同じであっても異なってもよく、水素、メチル、 CF_3 、 OH 、メチルオキシ、ベンジルオキシ、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 又はフッ素から選択される基を表し、

n が 0、1 又は 2 を、好ましくは 1 を示し、

それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物が含まれる。

【0012】

本発明の好適な医薬組成物には、式 1' の化合物であって、式中、 R^a 及び R^b が前記記載の定義を有し、かつ、

30

V が、 CH_2 及び O から選択される二重結合基で、好ましくは O を表し、

R^1 及び $R^{1'}$ は、同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル又はシクロプロピルを表すか、あるいは、

R^1 及び $R^{1'}$ は一緒になって $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ を表し、

R^2 及び $R^{2''}$ が水素を表し、

$R^{2'}$ 及び $R^{2'''}$ が同じであっても異なってもよく、水素、メチル、 CF_3 、 OH 、メチルオキシ、ベンジルオキシ又はフッ素から選択される基を表し、

n が 0、1 又は 2 を、好ましくは 1 を示し、

それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物が含まれる。

40

式 1' の化合物であって、式中、 R^a 及び R^b が前記記載の定義を有し、かつ、

V が二重結合基 O を表し、

R^1 及び $R^{1'}$ は同じであっても異なってもよいが、好ましくは同じであっても、水素、メチル、エチル又はプロピルを表し、

R^2 、 $R^{2''}$ 及び $R^{2'''}$ が水素を表し、

$R^{2'}$ が水素、 OH 、メチルオキシ又はベンジルオキシを表し、

n が 0、1 又は 2 を、好ましくは 1 を示し、

それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物を含む医薬組成物が、本発明では同様に重要である。

50

【0013】

式1'の化合物であって、式中、 R^a 及び R^b が前記記載の定義を有し、かつ、 V が二重結合基を表し、 R^1 及び $R^{1'}$ がいずれの場合も同時に水素、メチル、エチル又はプロピルを表し、 R^2 、 $R^{2'}$ 及び $R^{2''}$ が水素を表し、 $R^{2''}$ が水素、OH又はメチルオキシを表し、 n が0、1又は2を、好ましくは1を示し、

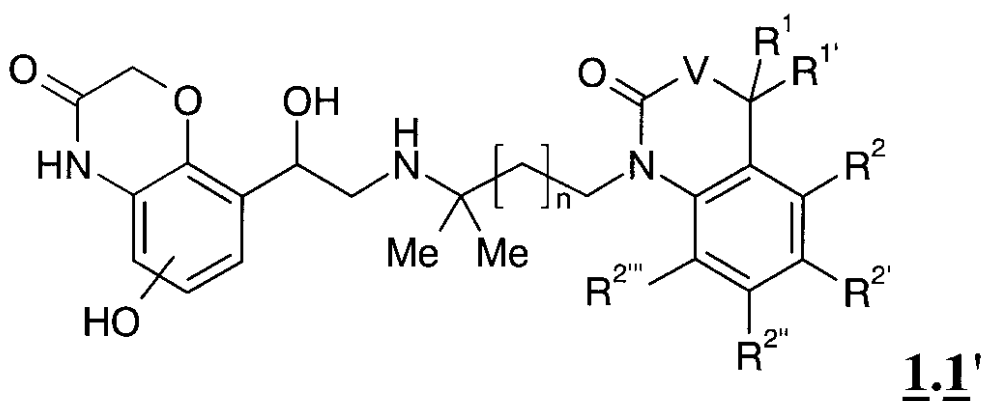
それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物を含む医薬組成物も、本発明では極めて重要である。

10

また、式1'中、 R^a 及び R^b がともにメチルを表す化合物を含有する医薬組成物も、本発明ではとりわけ重要である。これらの化合物は下記式1. 1'で表すことができる。

【0014】

【化5】



20

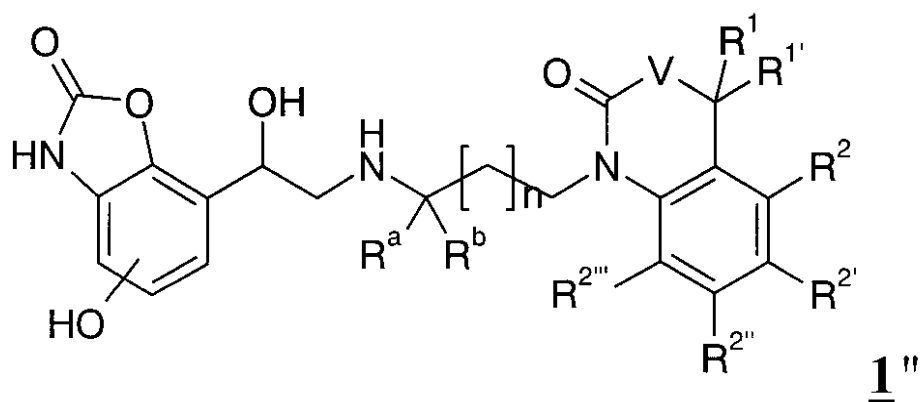
【0015】

(式中、基 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2''}$ 及び V が前記記載の定義を有する。)

好適な医薬組成物は、一般式1中、 X が-O-基に対応する化合物を含有する。これらの化合物は式1''で表すことができる。

【0016】

【化6】



40

【0017】

(式中、基 R^a 、 R^b 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2''}$ 及び V が本願明細書前記の定義を有する。)

式1''の化合物であって、式中、 R^a 及び R^b が前記記載の定義を有し、かつ、

V が、 CH_2 及び O から選択される二重結合基で、好ましくは O を表し、

R^1 及び $R^{1'}$ は、同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル又はシクロプロピルから選択される基を表すか、あるいは、

R^1 及び $R^{1'}$ は一緒になって $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ を表し、

50

R^2 及び $R^{2'}$ が水素を表し、

$R^{2'}$ 及び $R^{2''}$ が同じであっても異なってもよく、水素、メチル、 CF_3 、OH、メチルオキシ、ベンジルオキシ、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 又はフッ素から選択される基を表し、

n が 0、1 又は 2 を、好ましくは 1 を示し、

それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物を含む医薬組成物がとりわけ好適である。

また、式 1 " の化合物であって、式中、 R^a 及び R^b が前記記載の定義を有し、かつ、 V が、 CH_2 及び 0 から選択される二重結合基で、好ましくは 0 を表し、

R^1 及び $R^{1'}$ は、同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチル又はプロピルを表すか、あるいは、

R^1 及び $R^{1'}$ は一緒になって $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ を表し、

R^2 及び $R^{2'}$ が水素を表し、

$R^{2'}$ 及び $R^{2''}$ が同じであっても異なってもよく、水素、メチル、 CF_3 、OH、メチルオキシ、ベンジルオキシ又はフッ素から選択される基を表し、

【0018】

n が 0、1 又は 2 を、好ましくは 1 を示し、

それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物を含む医薬組成物もとりわけ好適である。

また、式 1 " の化合物であって、式中、 R^a 及び R^b が前記記載の定義を有し、かつ、 V が二重結合基 0 を表し、

R^1 及び $R^{1'}$ は、同じであっても異なってもよいが、好ましくは同じであって、水素、メチル又はエチルを表し、

R^2 、 $R^{2'}$ 及び $R^{2''}$ が水素を表し、

$R^{2'}$ が水素、OH、メチルオキシ又はベンジルオキシを表し、

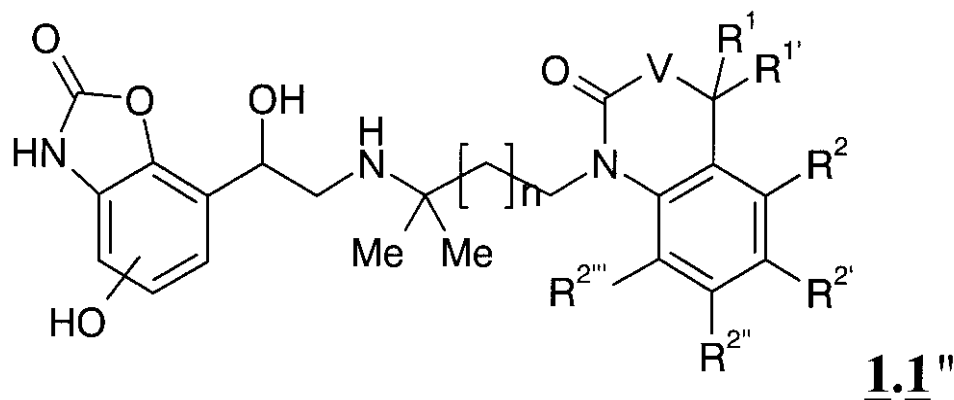
n が 0、1 又は 2 を、好ましくは 1 を示し、

それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物を含む医薬組成物も同様に重要である。

また、式 1 " 中、 R^a 及び R^b がともにメチルを表す化合物を含有する医薬組成物も、本発明ではとりわけ重要である。これらの化合物は下記式 1. 1 " で表すことができる。

【0019】

【化 7】



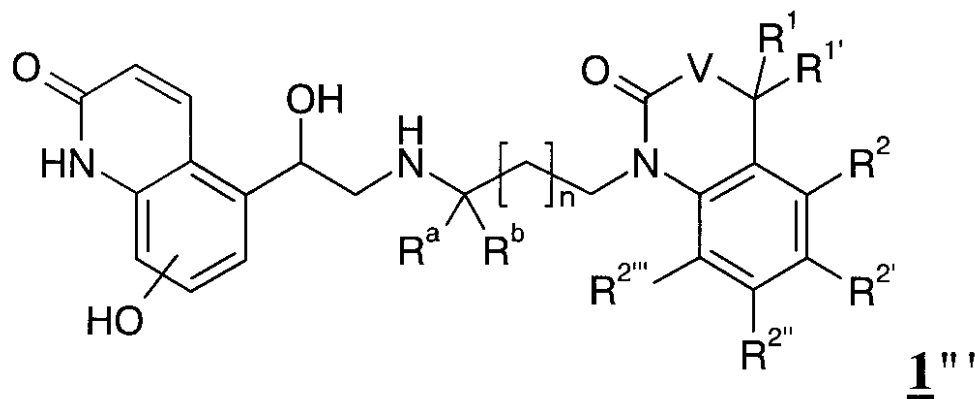
【0020】

(式中、基 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ 及び V が前記記載の定義を有する。)

また、式 1 中、 X が $-CH=CH-$ 基に対応する化合物を含有する医薬組成物も、本発明ではとりわけ重要である。これらの化合物は下記式 1 ' " で表すことができる。

【0021】

【化 8】



10

【0022】

(式中、基 R^a 、 R^b 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ 及び V が本願明細書前記の定義を有する。)

好適な医薬組成物には、式 1' の化合物であって、式中、 R^a 及び R^b が前記記載の定義を有し、かつ、

V が、 CH_2 及び O から選択される二重結合基で、好ましくは O を表し、

R^1 及び $R^{1'}$ は、同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピルを、好ましくはメチル又はエチルを表すか、あるいは、

R^1 及び $R^{1'}$ は一緒になって $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ を表し、

R^2 及び $R^{2''}$ が水素を表し、

$R^{2'}$ 及び $R^{2'''}$ が同じであっても異なってもよく、水素、メチル、 CF_3 、 OH 、メチルオキシ、ベンジルオキシ、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 又はフッ素から選択される基を表し、

n が 0、1 又は 2 を、好ましくは 1 を示し、

それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物が含まれる。

【0023】

また、式 1''' の化合物であって、式中、 R^a 及び R^b が前記記載の定義を有し、かつ、

V が、 CH_2 及び O から選択される二重結合基を、好ましくは O を表し、

R^1 及び $R^{1'}$ は、同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチル又はプロピルを表すか、あるいは、

R^1 及び $R^{1'}$ は一緒になって $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ を表し、

R^2 及び $R^{2''}$ が水素を表し、

$R^{2'}$ 及び $R^{2'''}$ が同じであっても異なってもよく、水素、メチル、 CF_3 、 OH 、メチルオキシ、ベンジルオキシ又はフッ素から選択される基を表し、

n が 0、1 又は 2 を、好ましくは 1 を示し、

それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物を含む医薬組成物がとりわけ好適である。

また、式 1''' の化合物であって、式中、 R^a 及び R^b が前記記載の定義を有し、かつ、

V が二重結合基 O を表し、

R^1 及び $R^{1'}$ は、同じであっても異なってもよいが、好ましくは同じであっても、水素、メチル、エチル又はプロピルを表し、

R^2 、 $R^{2'}$ 及び $R^{2''}$ が水素を表し、

$R^{2'}$ が水素、 OH 、メチルオキシ又はベンジルオキシを表し、

n が 0、1 又は 2 を、好ましくは 1 を示し、

それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容さ

30

40

50

れる酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物を含む医薬組成物も極めて好適である。

【0024】

また、式1'''の化合物であって、式中、 R^a 及び R^b が前記記載の定義を有し、かつ、 V が二重結合基を表し、

R^1 及び $R^{1'}$ がいずれの場合も同時に水素、メチル、エチル又はプロピルを表し、

R^2 、 $R^{2'}$ 及び $R^{2''}$ が水素を表し、

$R^{2''}$ が水素、OH又はメチルオキシを表し、

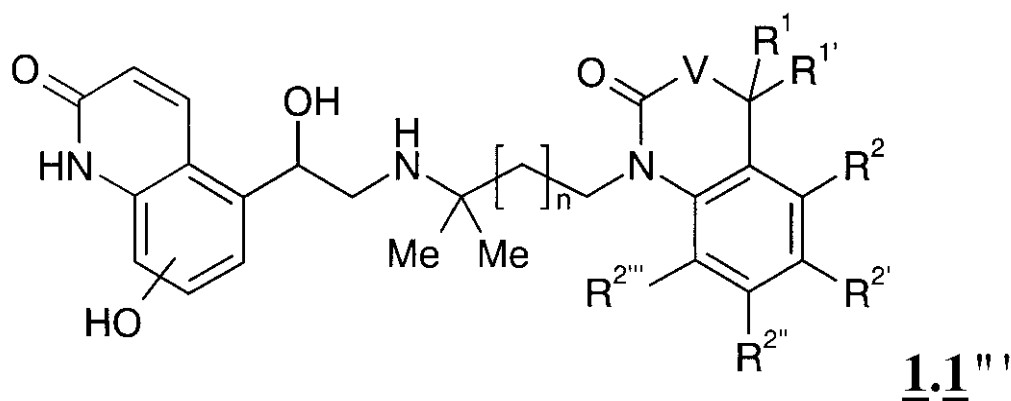
n が0、1又は2を、好ましくは1を示し、

それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物を含む医薬組成物も非常に重要である。

また、式1'''中、 R^a 及び R^b がともにメチルを表す化合物を含有する医薬組成物も、本発明ではとりわけ重要である。これらの化合物は下記式1. 1'''で表すことができる。

【0025】

【化9】



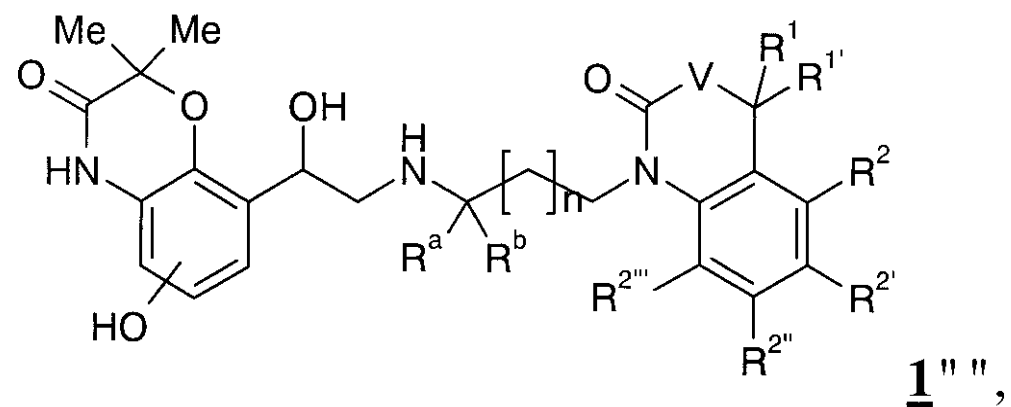
【0026】

(式中、基 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ 及び V が前記記載の定義を有する。)

また、式1中、 X が $-CMe_2-O-$ 基を表す化合物を含有する医薬組成物も、本発明ではとりわけ重要である。これらの化合物は下記式1''で表すことができる。

【0027】

【化10】



【0028】

(式中、基 R^a 、 R^b 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ 及び V が本願明細書前記の定義を有する。)

好適な医薬組成物には、式1''''の化合物であって、式中、 R^a 及び R^b が前記記載の定義を有し、かつ、

10

20

30

40

50

Vが、CH₂及び0から選択される二重結合基を、好ましくは0を表し、

R¹及びR^{1'}は、同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピルから選択される基を表すか、あるいは、

R¹及びR^{1'}は一緒になって-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-又は-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-を表し、

R²及びR^{2''}が水素を表し、

R^{2'}及びR^{2'''}が同じであっても異なってもよく、水素、メチル、CF₃、OH、メチルオキシ、ベンジルオキシ、COOH、COOCH₃又はフッ素から選択される基を表し、

nが0、1又は2を、好ましくは1を示し、

それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物が含まれる。

10

また、式1''''の化合物であって、式中、R^a及びR^bが前記記載の定義を有し、かつ、

Vが、CH₂及び0から選択される二重結合基を、好ましくは0を表し、

R¹及びR^{1'}は、同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチル又はプロピルを表すか、あるいは、

R¹及びR^{1'}は一緒になって-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-を表し、

R²及びR^{2''}が水素を表し、

R^{2'}及びR^{2'''}が同じであっても異なってもよく、水素、メチル、CF₃、OH、メチルオキシ、ベンジルオキシ又はフッ素から選択される基を表し、

nが0、1又は2を、好ましくは1を示し、

それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物を含む医薬組成物がとりわけ好適である。

20

【0029】

また、式1''の化合物であって、式中、R^a及びR^bが前記記載の定義を有し、かつ、Vが二重結合基0を表し、

R¹及びR^{1'}は、同じであっても異なってもよいが、好ましくは同じであって、水素、メチル、エチル又はプロピルを表し、

R²、R^{2''}及びR^{2'''}が水素を表し、

R^{2'}が水素、OH、メチルオキシ又はベンジルオキシを表し、

nが0、1又は2を、好ましくは1を示し、

それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物を含む医薬組成物も極めて好適である。

30

また、式1'''の化合物であって、式中、R^a及びR^bが前記記載の定義を有し、かつ、Vが二重結合基0を表し、

R¹及びR^{1'}がいずれの場合も同時に水素、メチル、エチル又はプロピルを表し、

R²、R^{2''}及びR^{2'''}が水素を表し、

R^{2'}が水素、OH又はメチルオキシを表し、

nが0、1又は2を、好ましくは1を示し、

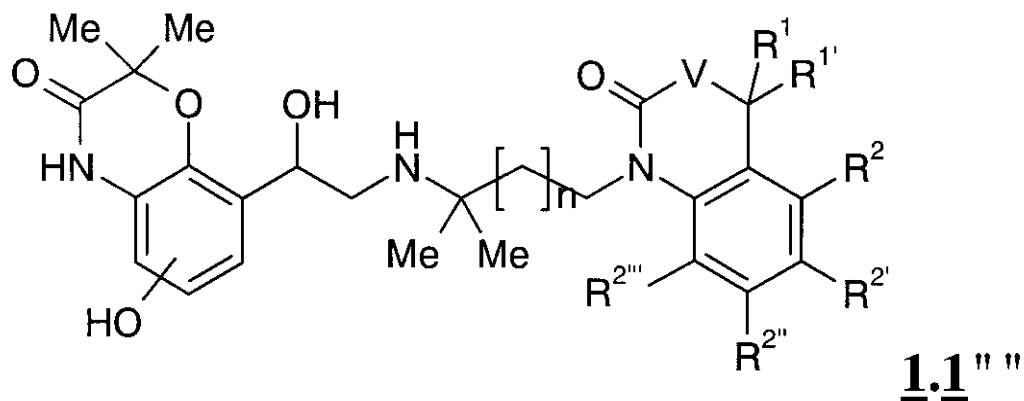
それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物を含む医薬組成物も非常に重要である。

40

また、式1''''中、R^a及びR^bがともにメチルを表す化合物を含有する医薬組成物も、本発明ではとりわけ重要である。これらの化合物は下記式1. 1''''で表すことができる。

【0030】

【化 1 1】



10

【0031】

(式中、基 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ 及び V が前記記載の定義を有する。)

また、式 1 の化合物であって、

R^1 及び $R^{1'}$ がいずれの場合も同時に水素、メチル又はエチルを、好ましくはメチル又はエチルを、さらに好ましくはエチルを表し、

基 X 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ 、 V 及び n が前記記載の定義の 1 つを有し、それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物を含む医薬組成物も格別に重要である。

20

また、式 1 の化合物であって、

n が 1 を表し、

基 X 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ 及び V が前記記載の定義の 1 つを有し、それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよい化合物を含む医薬組成物も格別に重要である。

下記から選択される式 1 で表される化合物：

- 1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-6-メトキシ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.a)、
- 6-ヒドロキシ-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.b)、

30

【0032】

- 4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.c)、
- 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[3-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン (1.d)、
- 1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン (1.e)、
- 4-エチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン (1.f)、
- 8-{2-[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン (1.g)、
- 4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノリ

40

50

ン-5-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン (1.h)、

【0033】

- 4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.i)、
- 4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.j)、
- 4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノリン-5-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.k)、
- 1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジプロピル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.l)、
- 1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジプロピル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.m)、
- 4,4-ジエチル-7-フルオロ-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.n)、
- 4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.o)、

10

20

30

40

【0034】

- 1-(2-{1-[2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-シクロプロピル}-エチル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.p)、
- 1-(2-{1-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-シクロプロピル}-エチル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.q)、
- 1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-スピロ(シクロヘキサン-1.4'-2H-3'.1'-ベンゾオキサジン)-2'-オン (1.r)、
- 1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-スピロ(シクロヘキサン-1.4'-2H-3'.1'-ベンゾオキサジン)-2'-オン (1.s)、
- 4,4-ジメチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-プロピル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.t) 及び
- 4,4-ジメチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-プロピル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (1.u)、

は、それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物、遊離塩基又は医薬的に許容される酸による対応の酸付加塩の状態であってもよいが、これらの化合物を含有する医薬組成物はとりわけ好ましい。

本願明細書前記に定義した式1の化合物において、OH基は3通りの異なる位置への配置が可能である。本発明の組成物において好適に使用することができる異性体は下記一般式1a及び1bで表すことができる。

【0035】

50

10

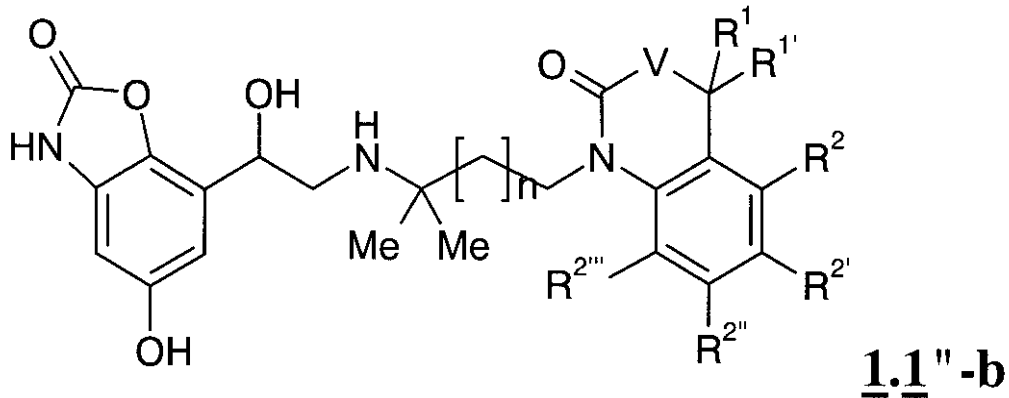


【化 1 3】



【 0 0 3 9 】

【化 1 4】



10

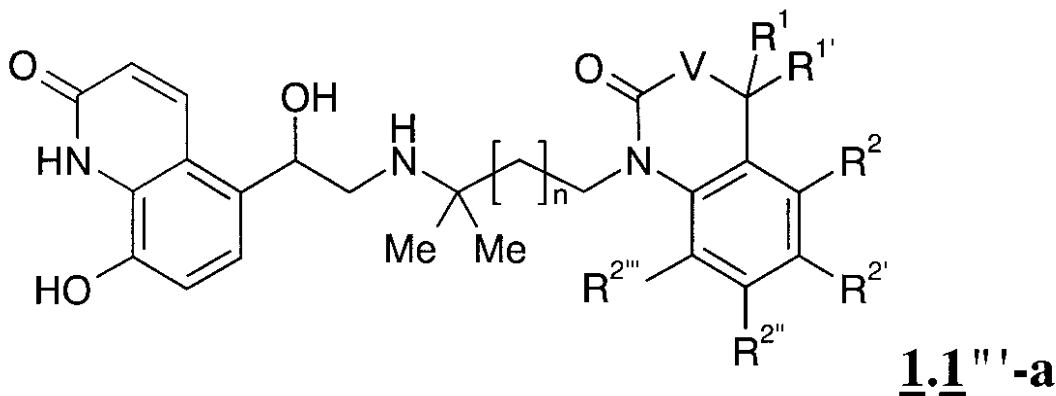
【0040】

(式中、基 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ 及び V は前記記載の定義を有する。)

また、とりわけ好適な医薬組成物として、特に、式1.1'''-aで表される化合物を含むものも挙げられる。

【0041】

【化 1 5】



20

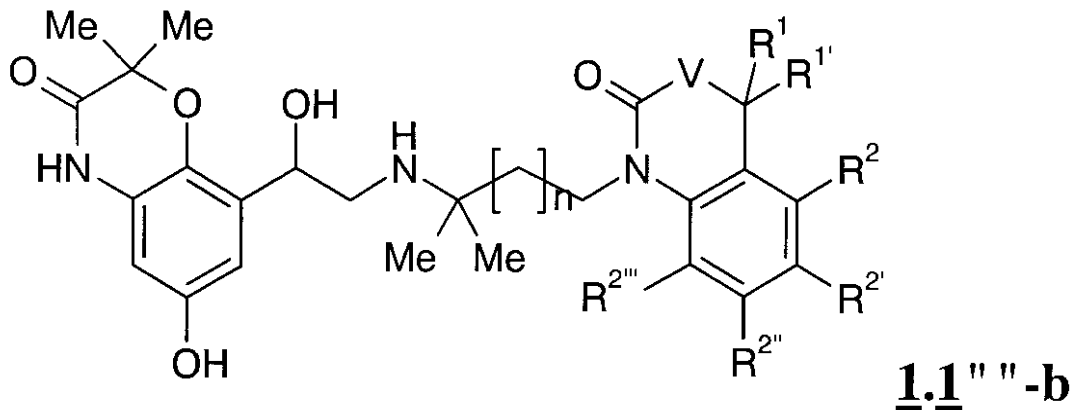
【0042】

(式中、基 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ 及び V は前記記載の定義を有する。)

また、とりわけ好適な医薬組成物として、特に、式1.1'''-bで表される化合物を含むものも挙げられる。

【0043】

【化 1 6】



40

【0044】

(式中、基 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ 及び V は前記記載の定義を有する。)

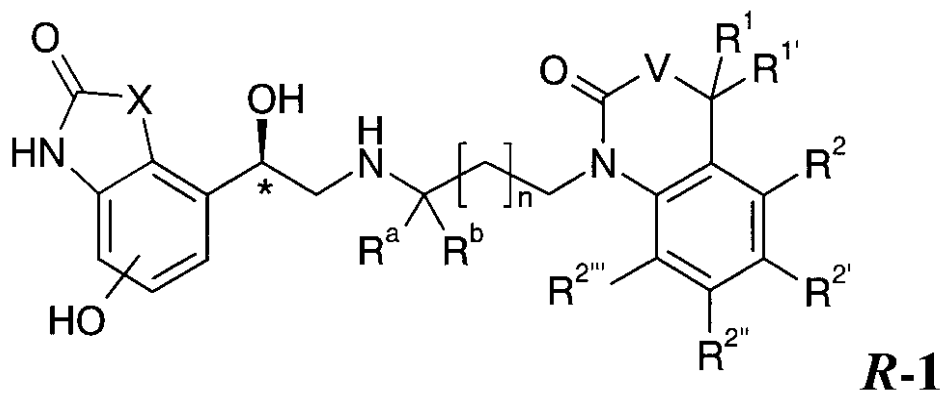
式 1 の化合物は、それぞれの光学異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物の状態で使

50

用することができる。この化合物は、鏡像異性的に純粋な化合物の状態で使用すること、そして、フェニル環に対するベンジル位置の不斉炭素中心（-CH(OH)-）がR配置である式1の化合物の状態を使用することが特に好ましい。一般式1の化合物において特に好ましいR-鏡像異性体は、一般式R-1で表すことができる。

【0045】

【化17】



10

【0046】

（式中、基X、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ 、V及びnは前記記載の定義を有する。）

20

本発明の別の態様は、式1で表される上記化合物が、薬理的に許容される酸との酸付加塩の状態で含有されている医薬組成物、ならびに化合物が溶媒和物及び／又は水和物の状態で含有されていてもよい医薬組成物に関する。

化合物1の薬理的に許容される酸との酸付加塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩から選択される塩を意味し、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩及びメタンスルホン酸塩を意味する。前記酸付加塩のなかで、塩酸、メタンスルホン酸、安息香酸及び酢酸の塩が本発明ではとりわけ好ましい。

30

好ましい医薬組成物は、式1で表される化合物を1種以上、好ましくは1種に加えて、更なる有効成分として抗コリン作用薬2aを1種以上、好ましくは1種含み、さらに医薬的に許容される賦形剤を共に含んでもよい。

本発明の医薬組成物において、抗コリン作用薬2aは、チオトロピウム塩（2a.1）、オキシトロピウム塩（2a.2）、フルトロピウム塩（2a.3）、イプラトロピウム塩（2a.4）、グリコピロニウム塩（2a.5）、トロスピウム塩（2a.6）及び式2a.7～2a.13で表される化合物から好ましくは選択される。

【0047】

前記の塩2a.1～2a.6では、チオトロピウム、オキシトロピウム、フルトロピウム、イプラトロピウム、グリコピロニウム及びトロスピウムカチオンが薬理的に有効な構成成分である。前記カチオンに明確に言及する場合は、2a.1'～2a.6'という呼び方で示す。前記塩2a.1～2a.6に言及する場合、それぞれに対応するカチオンであるチオトロピウム（2a.1'）、オキシトロピウム（2a.2'）、フルトロピウム（2a.3'）、イプラトロピウム（2a.4'）、グリコピロニウム（2a.5'）及びトロスピウム（2a.6'）を当然のことながら含むものである。

40

塩2a.1～2a.6は、本発明によると、カチオンであるチオトロピウム（2a.1'）、オキシトロピウム（2a.2'）、フルトロピウム（2a.3'）、イプラトロピウム（2a.4'）、グリコピロニウム（2a.5'）及びトロスピウム（2a.6'）に加えて、塩化物、臭化物、ヨウ化物、スルフェート、ホスフェート、メタンスルホネート、ニトレート、マレエート、アセテート、シトレート、フマレート、タルトレート、オキサレート、スクシネート、ベンゾエー

50

ト又はp-トルエンスルホネートに対イオン（アニオン）として含む化合物を意味するが、対イオンとしては塩化物、臭化物、ヨウ化物、スルフェート、メタンスルホネート又はp-トルエンスルホネートが好ましい。すべての塩のなかでは、塩化物、臭化物、ヨウ化物及びメタンスルホネートがとりわけ好ましい。

トロスピウム塩（2a.6）の場合、塩化物が特に好ましい。他の2a.1～2a.5の塩の中ではメタンスルホネート及び臭化物がとりわけ重要である。

チオトロピウム塩（2a.1）、オキシトロピウム塩（2a.2）又はイブラトロピウム塩（2a.4）を含む医薬組成物が特に重要であるが、それぞれの臭化物が本発明ではとりわけ重要である。なかでも臭化チオトロピウム（2a.1）が重要である。本発明の医薬組成物中、前記の塩は、溶媒和物又は水和物、好ましくは水和物の状態で存在していてもよい。臭化チオトロピウムの場合、本発明の医薬組成物は結晶性臭化チオトロピウム一水和物の状態で含有することが好ましく、これはWO02/30928から公知である。本発明の医薬組成物において臭化チオトロピウムを無水物の状態で使用する場合、WO03/000265から公知であるが、無水結晶性臭化チオトロピウムを用いることが好ましい。

【0048】

前記抗コリン作用薬2a.1～2a.6を含有する、式1で表される好適な化合物の本発明による好ましい医薬組成物の例としては、化合物1.aと2a.1、1.aと2a.2、1.aと2a.3、1.aと2a.4、1.aと2a.5、1.aと2a.6、1.bと2a.1、1.bと2a.2、1.bと2a.3、1.bと2a.4、1.bと2a.5、1.bと2a.6、1.dと2a.1、1.dと2a.2、1.dと2a.3、1.dと2a.4、1.dと2a.5、1.dと2a.6、1.fと2a.1、1.fと2a.2、1.fと2a.3、1.fと2a.4、1.fと2a.5、1.fと2a.6、1.hと2a.1、1.hと2a.2、1.hと2a.3、1.hと2a.4、1.hと2a.5、1.hと2a.6、1.jと2a.1、1.jと2a.2、1.jと2a.3、1.jと2a.4、1.jと2a.5、1.jと2a.6、1.kと2a.1、1.kと2a.2、1.kと2a.3、1.kと2a.4、1.kと2a.5、1.kと2a.6、1.lと2a.1、1.lと2a.2、1.lと2a.3、1.lと2a.4、1.lと2a.5、1.lと2a.6、1.mと2a.1、1.mと2a.2、1.mと2a.3、1.mと2a.4、1.mと2a.5、1.mと2a.6、1.qと2a.1、1.qと2a.2、1.qと2a.3、1.qと2a.4、1.qと2a.5、1.qと2a.6を含む組合せで、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また、薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

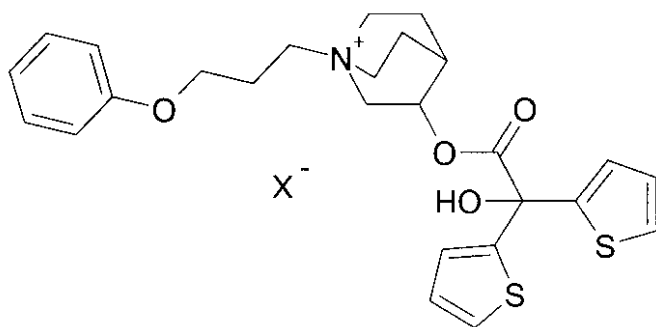
上記組成物のなかでは、式1の化合物として化合物1.a、1.h、1.j又は1.kのいずれか1つを含むものが本発明では好ましい組合せであり、化合物1.h又は1.kのいずれか1つを含む組合せが本発明ではとりわけ重要である。また、上記の組合せのなかでは、化合物2aとして化合物2a.1、2a.2又は2a.4の1つを含む組合せが本発明では好ましく、化合物2a.1を含む組合せが本発明では特に重要である。

前記抗コリン作用薬は、不斉炭素中心を有していてもよい。この場合、本発明の医薬組成物は該抗コリン作用薬をその鏡像異性体、ラセミ体又は鏡像異性体物の混合物の状態で含むことができ、鏡像異性的に純度の高い抗コリン作用薬の使用が好ましい。

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明の医薬組成物に含まれる抗コリン作用薬2aが、式2a.7で表される塩：

【0049】

【化18】



2a.7

【0050】

(式中、

X^- は1個の負電荷を有するアニオンを示し、好ましくは、フッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物、スルフェート、ホスフェート、メタンスルホネート、ニトレート、マレエート、アセテート、シトレート、フマレート、タルトレート、オキサレート、スクシネート、ベンゾエート及びp-トルエンスルホネートから選択されるアニオンを示す)から選択され、ラセミ体、鏡像異性体又は水和物の形であってもよい。

好ましい医薬組成物は、式2a.7で表される塩を含み、式中、

X^- が1個の負電荷を有するアニオンを示し、好ましくは、フッ化物、塩化物、臭化物、メタンスルホネート及びp-トルエンスルホネートから選択されるアニオンを示し、とりわけ臭化物を示し、ラセミ体、鏡像異性体又は水和物の形であってもよいものを含む。

10

好ましい医薬組成物は、式2a.7で表される塩を含み、式中、

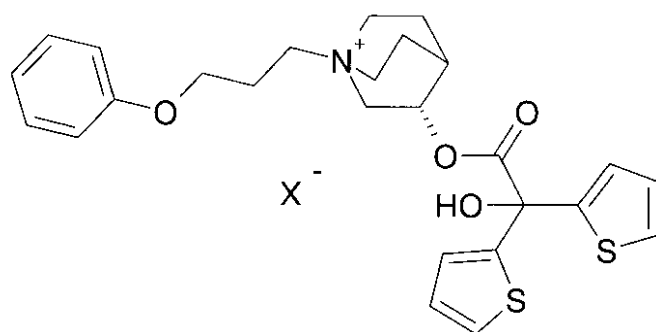
X^- が1個の負電荷を有するアニオンを示し、好ましくは、塩化物、臭化物及びメタンスルホネートからなる群から選択されるアニオンを示し、とりわけ臭化物を示し、ラセミ体、鏡像異性体又は水和物の形であってもよいものを含む。

とりわけ好ましい医薬組成物は、臭化物の状態である式2a.7の化合物を含む。

式2a.7-enで表される鏡像異性体を含む医薬組成物が特に重要である。

【0051】

【化19】



2a.7-en

20

【0052】

(式中、 X^- は前記定義を有する。)

30

前記抗コリン作用薬2a.7を含む、本発明による好適な式1の化合物の医薬組成物の例としては、化合物1.aと2a.7、1.aと2a.7-en、1.bと2a.7、1.bと2a.7-en、1.dと2a.7、1.dと2a.7-en、1.fと2a.7、1.fと2a.7-en、1.hと2a.7、1.hと2a.7-en、1.jと2a.7、1.jと2a.7-en、1.kと2a.7、1.kと2a.7-en、1.lと2a.7、1.lと2a.7-en、1.mと2a.7、1.mと2a.7-en、1.qと2a.7及び1.qと2a.7-enを含む組合せが挙げられ、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また、薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

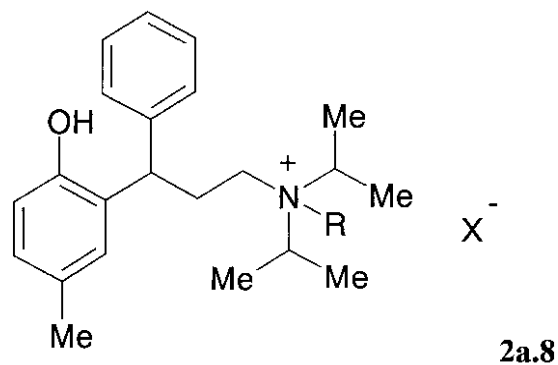
上記組成物のなかでは、式1の化合物として化合物1.a、1.h、1.j又は1.kのいずれか1つを含むものが本発明では好ましい組合せであり、化合物1.h又は1.kのいずれか1つを含む組合せが本発明ではとりわけ重要である。また、本発明による上記組合せのなかで、化合物2aとして化合物2a.7-enを含む組成物も好ましい。

40

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明の医薬組成物に含まれる抗コリン作用薬2aが、式2a.8で表される塩から選択される。

【0053】

【化 2 0】



10

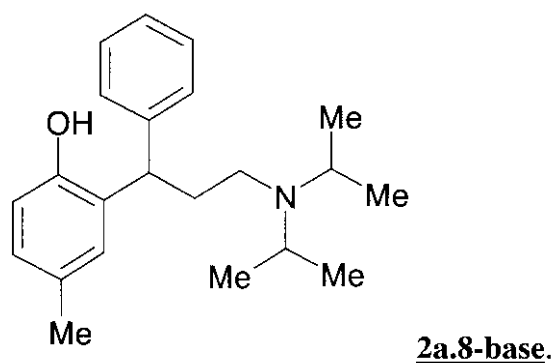
【0 0 5 4】

(式中、Rはメチル(2a.8.1)又はエチル(2a.8.2)のいずれかを示し、

X⁻は前記定義を有する。)また別の実施形態では、式2a.8の化合物が遊離塩基2a.8-baseの形で存在する。

【0 0 5 5】

【化 2 1】



20

【0 0 5 6】

本発明による医薬組成物には、式2a.8(又は2a.8-base)で表される抗コリン作用薬を鏡像異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物の形で含有していてもよい。式2a.8(又は2a.8-base)で表される抗コリン作用薬は、R鏡像異性体の状態で存在することが好ましい。

30

前記抗コリン作用薬2a.8を含む、本発明による式1の好ましい化合物との医薬組成物の例としては、化合物1.aと2a.8.1、1.aと2a.8.2、1.bと2a.8.1、1.bと2a.8.2、1.dと2a.8.1、1.dと2a.8.2、1.fと2a.8.1、1.fと2a.8.2、1.hと2a.8.1、1.hと2a.8.2、1.jと2a.8.1、1.jと2a.8.2、1.kと2a.8.1、1.kと2a.8.2、1.lと2a.8.1、1.lと2a.8.2、1.mと2a.8.1、1.mと2a.8.2、1.qと2a.8.1、1.qと2a.8.2を含む組成物が挙げられ、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でよく、また、薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

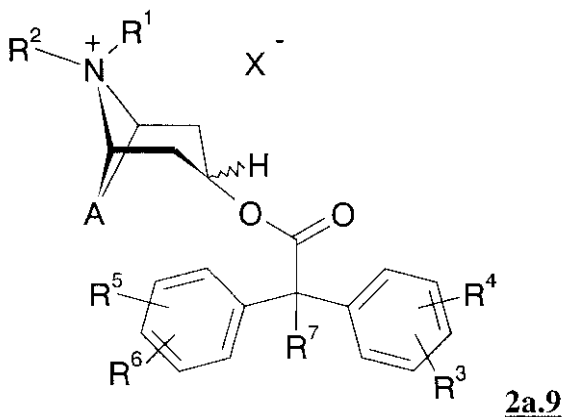
上記組成物のなかでは、式1の化合物として化合物1.a、1.h、1.j又は1.kのいずれか1つを含むものが本発明では好ましい組成物であり、化合物1.h又は1.kのいずれか1つを含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。

40

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明の医薬組成物に含まれる抗コリン作用薬2aが、式2a.9で表される化合物から選択される。

【0 0 5 7】

【化 2 2】



10

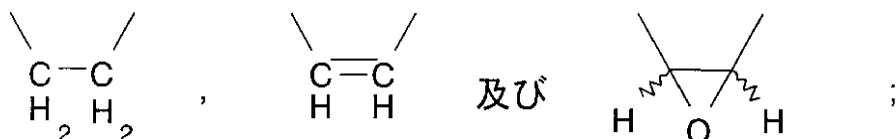
【0058】

(式中、

Aは下記の群から選択される二重結合基を表し、

【0059】

【化 2 3】



20

【0060】

X⁻は、1個の負電荷を有する前記アニオンの1つを示し、好ましくは、塩化物、臭化物又はメタンスルホネートを示し、

R¹及びR²は同一でも異なってもよく、メチル、エチル、n-プロピル及びイソプロピルから選択される基を示し、ヒドロキシ又はフッ素で置換されていてもよいが、好ましくは未置換のメチルを示し、

R³、R⁴、R⁵及びR⁶は同一でも異なってもよく、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、CN、CF₃又はNO₂を示し、

30

R⁷は、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、-CH₂-F、-CH₂-CH₂-F、-O-CH₂-F、-O-CH₂-CH₂-F、-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-OH、CF₃、-CH₂-OMe、-CH₂-CH₂-OMe、-CH₂-OEt、-CH₂-CH₂-OEt、-O-COMe、-O-COEt、-O-COCF₃、-O-COCF₃、フッ素、塩素又は臭素を示す。)

式2a.9の化合物は当該分野において公知である(WO02/32899)。

本発明による医薬組成物の範囲において、式2a.9の好ましい化合物は、式中、

X⁻が臭化物を示し、

40

R¹及びR²は同一でも異なってもよく、メチル又はエチルを示し、好ましくはメチルを示し、

R³、R⁴、R⁵及びR⁶は同一でも異なってもよく、水素、メチル、メチルオキシ、塩素又はフッ素を示し、

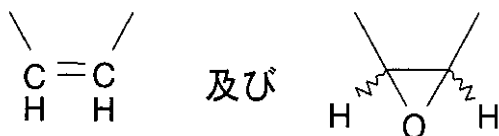
R⁷は、水素、メチル又はフッ素を示す化合物である。

式2a.9の式中、

Aが、下記から選択される二重結合基：

【0061】

【化 2 4】



【0062】

を示す化合物を含む医薬組成物がとりわけ重要である。

式1の化合物に加え、式2a.9で表される下記化合物：

- トロペノール2,2-ジフェニルプロピオン酸エステルメトブロマイド (2a.9.1)、
 - スコピン2,2-ジフェニルプロピオン酸エステルメトブロマイド (2a.9.2)、
 - スコピン2-フルオロ-2,2-ジフェニル酢酸エステルメトブロマイド (2a.9.3) 及び
 - トロペノール2-フルオロ-2,2-ジフェニル酢酸エステルメトブロマイド (2a.9.4) の
- 1つを含む医薬組成物が特に重要である。

式2a.9の化合物は、それぞれの鏡像異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物の形で存在していてもよいし、また、水和物及び／又は溶媒和物として含有されていてもよい。

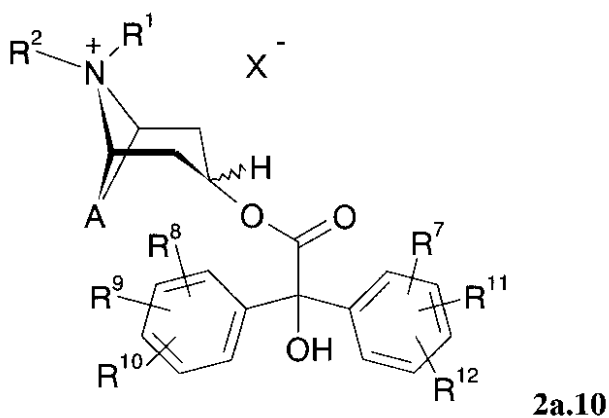
前記抗コリン作用薬2a.9を含む、本発明による式1の好適な化合物との医薬組成物の例としては、化合物1.aと2a.9.1、1.aと2a.9.2、1.aと2a.9.3、1.aと2a.9.4、1.bと2a.9.1、1.bと2a.9.2、1.bと2a.9.3、1.bと2a.9.4、1.dと2a.9.1、1.dと2a.9.2、1.dと2a.9.3、1.dと2a.9.4、1.fと2a.9.1、1.fと2a.9.2、1.fと2a.9.3、1.fと2a.9.4、1.hと2a.9.1、1.hと2a.9.2、1.hと2a.9.3、1.hと2a.9.4、1.jと2a.9.1、1.jと2a.9.2、1.jと2a.9.3、1.jと2a.9.4、1.kと2a.9.1、1.kと2a.9.2、1.kと2a.9.3、1.kと2a.9.4、1.lと2a.9.1、1.lと2a.9.2、1.lと2a.9.3、1.lと2a.9.4、1.mと2a.9.1、1.mと2a.9.2、1.mと2a.9.3、1.mと2a.9.4、1.qと2a.9.1、1.qと2a.9.2、1.qと2a.9.3、1.qと2a.9.4を含む組合せが挙げられ、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でよく、また、薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

上記組成物のなかでは、式1の化合物として化合物1.a、1.h、1.j又は1.kのいずれか1つを含むものが本発明では好ましい組成物であり、化合物1.h又は1.kのいずれか1つを含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。また、上記組成物のなかでは、化合物2a.9として化合物2a.9.1又は2a.9.2のいずれか1つを含む組成物が本発明では好ましく、2a.9.2の化合物を含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明の医薬組成物に含まれる抗コリン作用薬2aが、式2a.10で表される化合物から選択される。

【0063】

【化 2 5】



【0064】

(式中、A、X、R¹及びR²は前記記載の定義を有し、

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は同一でも異なってもよく、水素、メチル、

エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、CN、 CF_3 又は NO_2 を示すが、但し、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} のうちの少なくとも1つの基は水素ではない。)

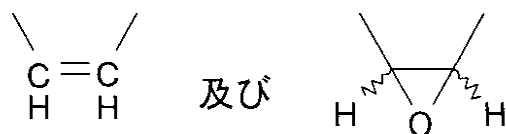
式2a.10の化合物は当該分野において公知である(WO02/32898)。

本発明の医薬組成物の範囲において、式2a.10の好ましい化合物は、式中、

Aが、下記から選択される二重結合基を示し、

【0065】

【化26】



10

【0066】

X^- が臭化物を示し、

R^1 及び R^2 は同一でも異なってもよく、メチル又はエチルを示し、好ましくはメチルを示し、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は同一でも異なってもよく、水素、フッ素、塩素又は臭素、好ましくはフッ素を示すが、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} 基のうち少なくとも1つは水素ではない、化合物である。

式1の化合物に加え、式2a.10で表される下記化合物の1種を含む医薬組成物が特に重要である。

20

— トロペノール3,3',4,4'-テトラフルオロベンジル酸エステルメトブロマイド (2a.10.1)、

— スコピン3,3',4,4'-テトラフルオロベンジル酸エステルメトブロマイド (2a.10.2)

、

— トロペノール4,4'-ジフルオロベンジル酸エステルメトブロマイド (2a.10.3)、

— スコピン4,4'-ジフルオロベンジル酸エステルメトブロマイド (2a.10.4)、

— トロペノール3,3'-ジフルオロベンジル酸エステルメトブロマイド (2a.10.5) 及び

— スコピン3,3'-ジフルオロベンジル酸エステルメトブロマイド (2a.10.6)。

式2a.10の化合物は、それぞれの鏡像異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物の形で存在していてもよいし、また、水和物及び／又は溶媒和物として含有されていてもよい。

30

【0067】

前記抗コリン作用薬2a.10を含有する、本発明による式1の好適な化合物との医薬組成物の例としては、化合物1.aと2a.10.1、1.aと2a.10.2、1.aと2a.10.3、1.aと2a.10.4、1.aと2a.10.5、1.aと2a.10.6、1.bと2a.10.1、1.bと2a.10.2、1.bと2a.10.3、1.bと2a.10.4、1.bと2a.10.5、1.bと2a.10.6、1.dと2a.10.1、1.dと2a.10.2、1.dと2a.10.3、1.dと2a.10.4、1.dと2a.10.5、1.dと2a.10.6、1.fと2a.10.1、1.fと2a.10.2、1.fと2a.10.3、1.fと2a.10.4、1.fと2a.10.5、1.fと2a.10.6、1.hと2a.10.1、1.hと2a.10.2、1.hと2a.10.3、1.hと2a.10.4、1.hと2a.10.5、1.hと2a.10.6、1.jと2a.10.1、1.jと2a.10.2、1.jと2a.10.3、1.jと2a.10.4、1.jと2a.10.5、1.jと2a.10.6、1.kと2a.10.1、1.kと2a.10.2、1.kと2a.10.3、1.kと2a.10.4、1.kと2a.10.5、1.kと2a.10.6、1.lと2a.10.1、1.lと2a.10.2、1.lと2a.10.3、1.lと2a.10.4、1.lと2a.10.5、1.lと2a.10.6、1.mと2a.10.1、1.mと2a.10.2、1.mと2a.10.3、1.mと2a.10.4、1.mと2a.10.5、1.mと2a.10.6、1.qと2a.10.1、1.qと2a.10.2、1.qと2a.10.3、1.qと2a.10.4、1.qと2a.10.5、1.qと2a.10.6を含む組合せが挙げられ、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でよく、また、薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

40

上記組成物のなかでは、式1の化合物として化合物1.a、1.h、1.j又は1.kのいずれか1つを含むものが本発明では好ましい組成物であり、化合物1.h又は1.kのいずれか1つを含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。上記組成物のなかで、化合物2a.10としては化合物2a.10.1、2a.10.2、2a.10.3又は2a.10.4のいずれか1つを含む組成物も本発明では

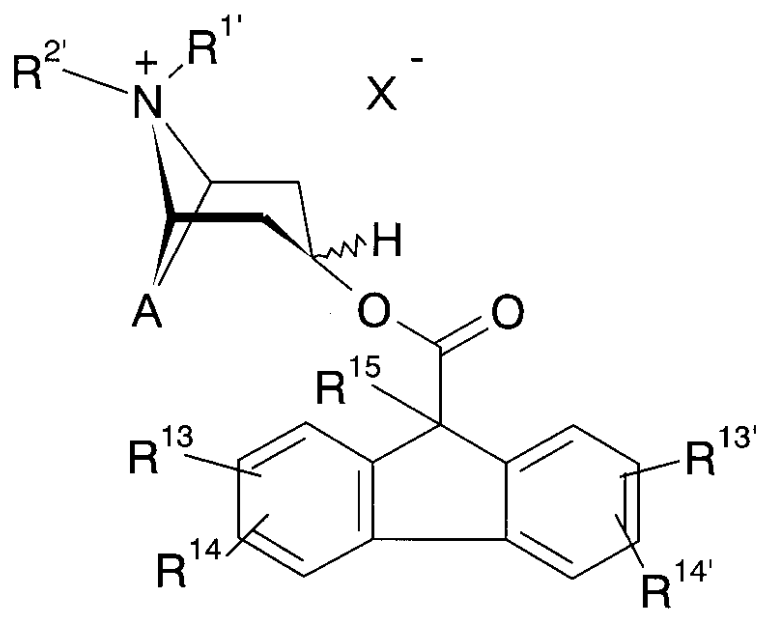
50

好ましく、2a.10.1又は2a.10.2の化合物を含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明の医薬組成物に含まれる抗コリン作用薬2aが、式2a.11で表される化合物から選択される。

【0068】

【化27】



【0069】

(式中、

A及びX⁻は前記記載の定義を有し、

R¹⁵は、水素、ヒドロキシ、メチル、エチル、-CF₃、CHF₂又はフッ素を示し、

R^{1'}及びR^{2'}は同一でも異なってもよく、(C₁-C₅)アルキルを示し、(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ又はハロゲンで置換されていてもよく、あるいは、

R^{1'}及びR^{2'}は一緒になって-(C₃-C₅)アルキレンブリッジを示し、

R¹³、R¹⁴、R^{13'}及びR^{14'}は同一でも異なってもよく、水素、-(C₁-C₄)アルキル、-(C₁-C₄)アルキルオキシ、ヒドロキシ、-CF₃、-CHF₂、CN、NO₂又はハロゲンを示す。) 30

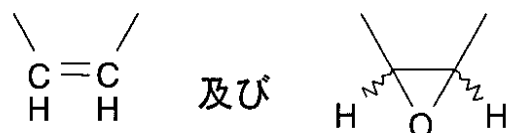
式2a.11の化合物は、当該分野では公知である(WO03/064419)。

本発明の医薬組合せの範囲において、式2a.11の好ましい化合物は、式中、

Aが、下記から選択される二重結合基を示し、

【0070】

【化28】



【0071】

X⁻が塩化物、臭化物及びメタンスルホネートから選択されるアニオンを表し、好ましくは臭化物を表し、

R¹⁵がヒドロキシ、メチル又はフッ素を表し、好ましくは、メチル又はヒドロキシを表し、

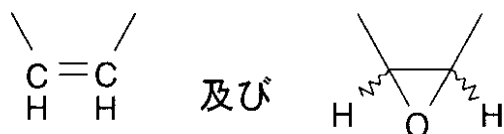
R^{1'}及びR^{2'}は同一でも異なってもよく、メチル又はエチルを示し、好ましくはメチルを示し、

R¹³、R¹⁴、R^{13'}及びR^{14'}は同一でも異なってもよく、水素、-CF₃、-CHF₂又はフッ素を示し、好ましくは水素又はフッ素を示す化合物である。 50

本発明の医薬組成物の範囲において、式2a.11の特に好ましい化合物は、式中、
Aが、下記から選択される二重結合基を示し、

【0072】

【化29】



【0073】

X⁻が臭化物を示し、

R¹⁵がヒドロキシ又はメチルを示し、好ましくはメチルを示し、

R^{1'}及びR^{2'}は同一でも異なってもよく、メチル又はエチルを表し、好ましくはメチルを表し、

R¹³、R¹⁴、R^{13'}及びR^{14'}は同一でも異なってもよく、水素又はフッ素を示す化合物である。

式1の化合物に加え、式2a.11で表される下記化合物の1種を含む医薬組成物が特に重要である。

- トロペノール9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボン酸エステルメトブロマイド (2a.11.1)、
- トロペノール9-フルオロ-フルオレン-9-カルボン酸エステルメトブロマイド (2a.11.2)、
- スコピン9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボン酸エステルメトブロマイド (2a.11.3)、
- スコピン9-フルオロ-フルオレン-9-カルボン酸エステルメトブロマイド (2a.11.4)、
- トロペノール9-メチル-フルオレン-9-カルボン酸エステルメトブロマイド (2a.11.5) 及び
- スコピン9-メチル-フルオレン-9-カルボン酸エステルメトブロマイド (2a.11.6)

式2a.11の化合物は、それぞれの鏡像異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物の形で存在していてもよいし、また、水和物及び／又は溶媒和物として含有されていてもよい。

【0074】

前記抗コリン作用薬2a.11を含有する、本発明による式1の好適な化合物の医薬組成物の例としては、化合物1.aと2a.11.1、1.aと2a.11.2、1.aと2a.11.3、1.aと2a.11.4、1.aと2a.11.5、1.aと2a.11.6、1.bと2a.11.1、1.bと2a.11.2、1.bと2a.11.3、1.bと2a.11.4、1.bと2a.11.5、1.bと2a.11.6、1.dと2a.11.1、1.dと2a.11.2、1.dと2a.11.3、1.dと2a.11.4、1.dと2a.11.5、1.dと2a.11.6、1.fと2a.11.1、1.fと2a.11.2、1.fと2a.11.3、1.fと2a.11.4、1.fと2a.11.5、1.fと2a.11.6、1.hと2a.11.1、1.hと2a.11.2、1.hと2a.11.3、1.hと2a.11.4、1.hと2a.11.5、1.hと2a.11.6、1.jと2a.11.1、1.jと2a.11.2、1.jと2a.11.3、1.jと2a.11.4、1.jと2a.11.5、1.jと2a.11.6、1.kと2a.11.1、1.kと2a.11.2、1.kと2a.11.3、1.kと2a.11.4、1.kと2a.11.5、1.kと2a.11.6、1.lと2a.11.1、1.lと2a.11.2、1.lと2a.11.3、1.lと2a.11.4、1.lと2a.11.5、1.lと2a.11.6、1.mと2a.11.1、1.mと2a.11.2、1.mと2a.11.3、1.mと2a.11.4、1.mと2a.11.5、1.mと2a.11.6、1.qと2a.11.1、1.qと2a.11.2、1.qと2a.11.3、1.qと2a.11.4、1.qと2a.11.5、1.qと2a.11.6を含む組合せが挙げられ、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でよく、また、薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

上記組成物のなかでは、式1の化合物として化合物1.a、1.h、1.j又は1.kのいずれか1つを含むものが本発明では好ましい組成物であり、化合物1.h又は1.kのいずれか1つを含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。また、上記組成物のなかでは、化合物2a.11として化合物2a.11.2、2a.11.4、2a.11.5又は2a.11.6のいずれか1つを含む組成物が本発

10

20

30

40

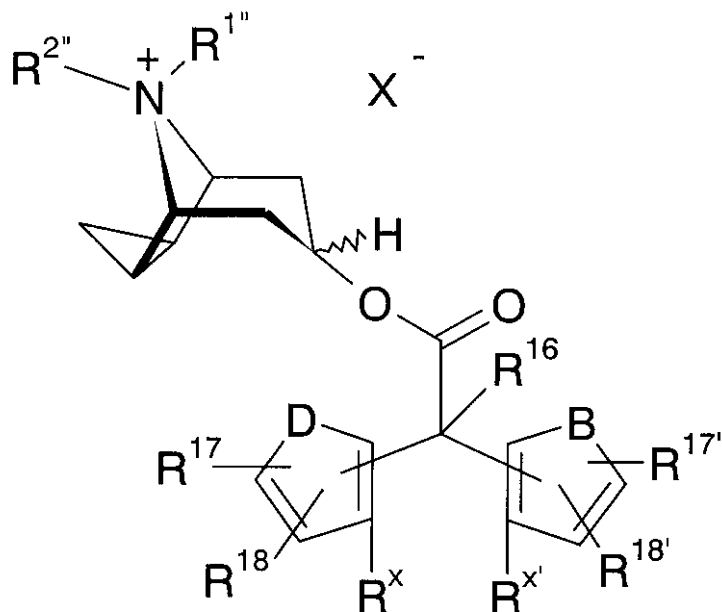
50

明では好ましく、2a.11.5又は2a.11.6の化合物を含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明の医薬組成物に含まれる抗コリン作用薬2aが、式2a.12で表される化合物から選択される。

【0075】

【化30】



2a.12

【0076】

(式中、X⁻は前記記載の定義を有し、

D及びBは同一でも異なってもよいが、好ましくは同一であるとよく、O、S、N H、CH₂、CH=CH又はN(C₁-C₄アルキル)を示し、

R¹⁶は、水素、ヒドロキシ、-(C₁-C₄)アルキル、-(C₁-C₄)アルキルオキシ、-(C₁-C₄)アルキレン-ハロゲン、-O-(C₁-C₄)アルキレン-ハロゲン、-(C₁-C₄)アルキレン-OH、-CF₃、CHF₂、-(C₁-C₄)アルキレン-(C₁-C₄)アルキルオキシ、-O-CO(C₁-C₄)アルキル、-O-CO(C₁-C₄)アルキレン-ハロゲン、-(C₁-C₄)アルキレン-(C₃-C₆)シクロアルキル、-O-COCF₃又はハロゲンを示し、

R¹⁷及びR¹⁸は同一でも異なってもよく、-(C₁-C₅)アルキルを示し、-(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ又はハロゲンで置換されていてもよく、あるいは

R¹⁷及びR¹⁸は一緒になって-(C₃-C₅)アルキレンブリッジを示し、

R¹⁷、R¹⁸、R^{17'}及びR^{18'}は同一でも異なってもよく、水素、-(C₁-C₄)アルキル、-(C₁-C₄)アルキルオキシ、ヒドロキシ、-CF₃、-CHF₂、CN、NO₂又はハロゲンを示し、

R^x及びR^{x'}は同一でも異なってもよく、水素、-(C₁-C₄)アルキル、-(C₁-C₄)アルキルオキシ、ヒドロキシ、-CF₃、-CHF₂、CN、NO₂又はハロゲンを示すか、あるいは、

R^x及びR^{x'}は一緒になって単結合又は二重結合基O、S、NH、CH₂、CH₂-CH₂、N(C₁-C₄アルキル)、CH(C₁-C₄アルキル)及び-C(C₁-C₄アルキル)₂のいずれか1つを示す。)

式2a.12の化合物は、当該分野では公知である(WO03/064418)。

【0077】

本発明の医薬組成物の範囲において、式2a.12の好ましい化合物は、式中、

X^- が塩化物、臭化物又はメタンスルホネートを示し、好ましくは臭化物を示し、
D及びBは同一でも異なっているもよいが、好ましくは同一であるとよく、O、S、N
H又は $CH=CH$ を示し、

R^{16} が、水素、ヒドロキシ、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_1-C_4)$ アルキルオキシ、
 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、フッ素、塩素又は臭素を示し、

$R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ は同一でも異なっているもよく、 (C_1-C_4) アルキルを示し、ヒドロ
キシ、フッ素、塩素又は臭素で置換されているもよく、あるいは、

$R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ は一緒になって $-(C_3-C_4)$ アルキレンブリッジを示し、

R^{17} 、 R^{18} 、 $R^{17'}$ 及び $R^{18'}$ は同一でも異なっているもよく、水素、 (C_1-C_4) アル
キル、 (C_1-C_4) アルキルオキシ、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、CN、 NO_2 、
フッ素、塩素又は臭素を示し、

R^x 及び $R^{x'}$ は同一でも異なっているもよく、水素、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4)
アルキルオキシ、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、CN、 NO_2 、フッ素、塩素又は
臭素を示すか、あるいは

R^x 及び $R^{x'}$ は一緒になって単結合、又は、O、S、NH-及び CH_2 から選択される二
重結合基を示す化合物である。

【0078】

本発明の医薬組成物の範囲において、式2a.12の特に好ましい化合物は、式中、

X^- が塩化物、臭化物又はメタンスルホネートを表し、好ましくは臭化物を表し、

D及びBは同一でも異なっているもよいが、好ましくは同一であるとよく、S又は CH
 $=CH$ を示し、

R^{16} が、水素、ヒドロキシ又はメチルを示し、

$R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ は同一でも異なっているもよく、メチル又はエチルを示し、

R^{17} 、 R^{18} 、 $R^{17'}$ 及び $R^{18'}$ は同一でも異なっているもよく、水素、 $-CF_3$ 又はフッ
素を示し、好ましくは水素を示し、

R^x 及び $R^{x'}$ は同一でも異なっているもよく、水素、 $-CF_3$ 又はフッ素を、好ましくは
水素を示すか、あるいは

R^x 及び $R^{x'}$ は一緒になって単結合又は $-O-$ を示す化合物である。

【0079】

本発明の医薬組成物の範囲中、式2a.12のとりわけ好ましい化合物としては、式中、

X^- が臭化物を示し、

D及びBが $-CH=CH-$ を示し、

R^{16} が、水素、ヒドロキシ又はメチルを示し、

$R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ がメチルを示し、

R^{17} 、 R^{18} 、 $R^{17'}$ 及び $R^{18'}$ は同一でも異なっているもよく、水素又はフッ素を、好ま
しくは水素を示し、

R^x 及び $R^{x'}$ は同一でも異なっているもよく、水素又はフッ素を、好ましくは水素を示
すか、あるいは

R^x 及び $R^{x'}$ は一緒になって単結合又は $-O-$ 基を示す化合物が挙げられる。

式1の化合物に加え、式2a.12で表される下記化合物の1種を含む医薬組成物が特に重
要である。

— シクロプロピルトロピンベンジル酸エステルメトブロマイド (2a.12.1)、

— シクロプロピルトロピン2,2-ジフェニルプロピオン酸エステルメトブロマイド (2a.1
2.2)、

— シクロプロピルトロピン9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボン酸エステルメトブロ
マイド (2a.12.3)、

— シクロプロピルトロピン9-メチル-フルオレン-9-カルボン酸エステルメトブロマイ
ド (2a.12.4)、

【0080】

— シクロプロピルトロピン9-メチル-キサンテン-9-カルボン酸エステルメトブロマイ

10

20

30

40

50

ド (2a.12.5) 、

ー シクロプロピルトロピン 9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボン酸エステルメトブロマイド (2a.12.6) 及び

ー シクロプロピルトロピンメチル4,4'-ジフルオロベンジル酸エステルメトブロマイド (2a.12.7) 。

式2a.12の化合物は、それぞれの鏡像異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物の形で存在していてもよいし、また、水和物及び／又は溶媒和物として含有されていてもよい。

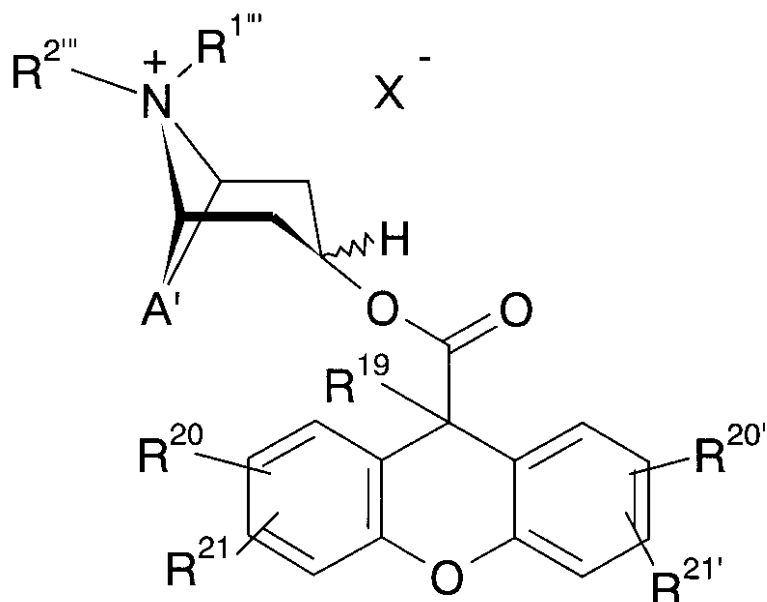
前記抗コリン作用薬2a.12を含有する、本発明による式1の好適な化合物との医薬組成物の例としては、化合物1.aと2a.12.1、1.aと2a.12.2、1.aと2a.12.3、1.aと2a.12.4、1.aと2a.12.5、1.aと2a.12.6、1.aと2a.12.7、1.bと2a.12.1、1.bと2a.12.2、1.bと2a.12.3、1.bと2a.12.4、1.bと2a.12.5、1.bと2a.12.6、1.bと2a.12.7、1.dと2a.12.1、1.dと2a.12.2、1.dと2a.12.3、1.dと2a.12.4、1.dと2a.12.5、1.dと2a.12.6、1.dと2a.12.7、1.fと2a.12.1、1.fと2a.12.2、1.fと2a.12.3、1.fと2a.12.4、1.fと2a.12.5、1.fと2a.12.6、1.fと2a.12.7、1.hと2a.12.1、1.hと2a.12.2、1.hと2a.12.3、1.hと2a.12.4、1.hと2a.12.5、1.hと2a.12.6、1.hと2a.12.7、1.jと2a.12.1、1.jと2a.12.2、1.jと2a.12.3、1.jと2a.12.4、1.jと2a.12.5、1.jと2a.12.6、1.jと2a.12.7、1.kと2a.12.1、1.kと2a.12.2、1.kと2a.12.3、1.kと2a.12.4、1.kと2a.12.5、1.kと2a.12.6、1.kと2a.12.7、1.lと2a.12.1、1.lと2a.12.2、1.lと2a.12.3、1.lと2a.12.4、1.lと2a.12.5、1.lと2a.12.6、1.lと2a.12.7、1.mと2a.12.1、1.mと2a.12.2、1.mと2a.12.3、1.mと2a.12.4、1.mと2a.12.5、1.mと2a.12.6、1.mと2a.12.7、1.qと2a.12.1、1.qと2a.12.2、1.qと2a.12.3、1.qと2a.12.4、1.qと2a.12.5、1.qと2a.12.6、1.qと2a.12.7を含む組合せが挙げられ、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でよく、また、薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

上記組成物のなかでは、式1の化合物として化合物1.a、1.h、1.j又は1.kのいずれか1つを含むものが本発明では好ましい組成物であり、化合物1.h又は1.kのいずれか1つを含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。また、上記組成物のなかでは、化合物2a.11として化合物2a.12.1、2a.12.2、2a.12.5又は2a.12.7のいずれか1つを含む組成物が本発明では好ましく、2a.12.1又は2a.12.2の化合物を含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明の医薬組成物に含まれる抗コリン作用薬2aが、式2a.13で表される化合物から選択される。

【0081】

【化31】



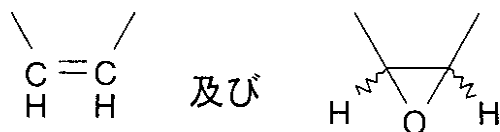
2a.13

【0082】

(式中、 X^- は前記記載の定義を有し、 A' は、下記から選択される二重結合基を示し、

【0083】

【化32】



【0084】

10

R^{19} は、ヒドロキシ、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、 $-CF_3$ 、 CHF_2 又はフッ素を示し、

$R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ は同一でも異なってもよく、 (C_1-C_5) アルキルを示し、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ又はハロゲンで置換されていてもよく、あるいは

$R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ は一緒になって $-(C_3-C_5)$ アルキレンブリッジを示し、

R^{20} 、 R^{21} 、 $R^{20'}$ 及び $R^{21'}$ は同一でも異なってもよく、水素、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_1-C_4)$ アルキルオキシ、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 又はハロゲンを示す。)

式2a.13の化合物は、当該分野では公知である(WO03/064417)。

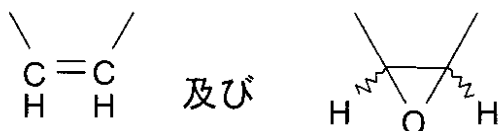
本発明の医薬組成物の範囲において、式2a.13の好ましい化合物は、式中、

20

A' が下記から選択される二重結合基を示し、

【0085】

【化33】



【0086】

X^- が塩化物、臭化物又はメタンスルホネートを示し、好ましくは臭化物を示し、

R^{19} がヒドロキシ又はメチルを示し、

30

$R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ は同一でも異なってもよく、メチル又はエチルを示し、好ましくはメチルを示し、

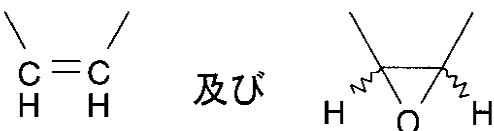
R^{20} 、 R^{21} 、 $R^{20'}$ 及び $R^{21'}$ は同一でも異なってもよく、水素、 $-CF_3$ 、 CHF_2 又はフッ素を示し、好ましくは水素又はフッ素を示す化合物である。

本発明の医薬組成物の範囲において、式2a.13の特に好ましい化合物は、式中、

A' が下記から選択される二重結合基を示し、

【0087】

【化34】



40

【0088】

X^- が臭化物を示し、

R^{19} がヒドロキシ又はメチルを示し、好ましくはメチルを示し、

$R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ は同一でも異なってもよく、メチル又はエチルを示し、好ましくはメチルを示し、

R^{20} 、 R^{21} 、 $R^{20'}$ 及び $R^{21'}$ は同一でも異なってもよく、水素又はフッ素を示す化合物である。

式1の化合物に加え、式2a.13で表される下記化合物の1種を含む医薬組成物が特に重

50

要である。

- － トロペノール 9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボン酸エステルメトブロマイド (2a.13.1)、
- － スコピン 9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボン酸エステルメトブロマイド (2a.13.2)、
- － トロペノール 9-メチル-キサンテン-9-カルボン酸エステルメトブロマイド (2a.13.3)、
- － スコピン 9-メチル-キサンテン-9-カルボン酸エステルメトブロマイド (2a.13.4)
- 、
- － トロペノール 9-エチル-キサンテン-9-カルボン酸エステルメトブロマイド (2a.13.5)、
- － トロペノール 9-ジフルオロメチル-キサンテン-9-カルボン酸エステルメトブロマイド (2a.13.6) 及び
- － スコピン 9-ヒドロキシメチル-キサンテン-9-カルボン酸エステルメトブロマイド (2a.13.7)。

10

式2a.13の化合物は、それぞれの鏡像異性体、ラセミ体又は鏡像異性体の混合物の形で存在していてもよいし、また、水和物及び／又は溶媒和物として含有されていてもよい。

【0089】

前記抗コリン作用薬2a.13を含有する、本発明による式1の好ましい化合物との医薬組成物の例としては、化合物1.aと2a.13.1、1.aと2a.13.2、1.aと2a.13.3、1.aと2a.13.4、1.aと2a.13.5、1.aと2a.13.6、1.aと2a.13.7、1.bと2a.13.1、1.bと2a.13.2、1.bと2a.13.3、1.bと2a.13.4、1.bと2a.13.5、1.bと2a.13.6、1.bと2a.13.7、1.dと2a.13.1、1.dと2a.13.2、1.dと2a.13.3、1.dと2a.13.4、1.dと2a.13.5、1.dと2a.13.6、1.dと2a.13.7、1.fと2a.13.1、1.fと2a.13.2、1.fと2a.13.3、1.fと2a.13.4、1.fと2a.13.5、1.fと2a.13.6、1.fと2a.13.7、1.hと2a.13.1、1.hと2a.13.2、1.hと2a.13.3、1.hと2a.13.4、1.hと2a.13.5、1.hと2a.13.6、1.hと2a.13.7、1.jと2a.13.1、1.jと2a.13.2、1.jと2a.13.3、1.jと2a.13.4、1.jと2a.13.5、1.jと2a.13.6、1.jと2a.13.7、1.kと2a.13.1、1.kと2a.13.2、1.kと2a.13.3、1.kと2a.13.4、1.kと2a.13.5、1.kと2a.13.6、1.kと2a.13.7、1.lと2a.13.1、1.lと2a.13.2、1.lと2a.13.3、1.lと2a.13.4、1.lと2a.13.5、1.lと2a.13.6、1.lと2a.13.7、1.mと2a.13.1、1.mと2a.13.2、1.mと2a.13.3、1.mと2a.13.4、1.mと2a.13.5、1.mと2a.13.6、1.mと2a.13.7、1.qと2a.13.1、1.qと2a.13.2、1.qと2a.13.3、1.qと2a.13.4、1.qと2a.13.5、1.qと2a.13.6、1.qと2a.13.7を含む組合せが挙げられ、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でよく、また、薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

20

30

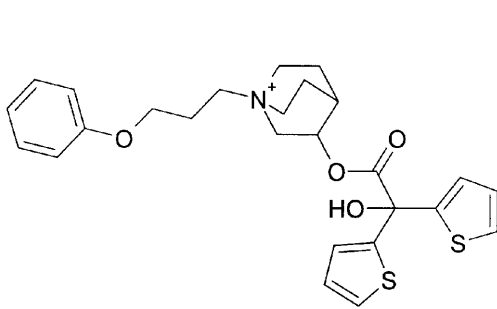
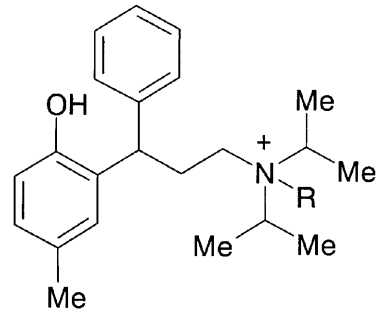
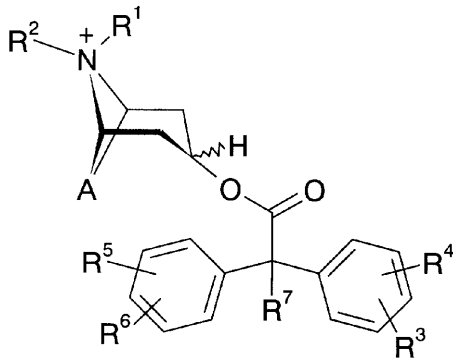
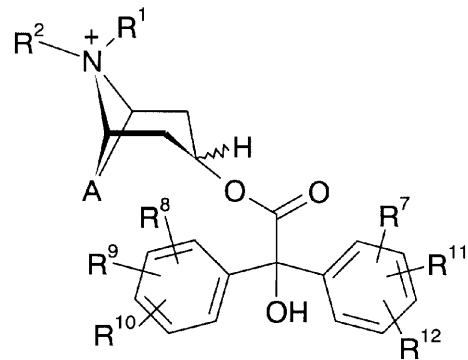
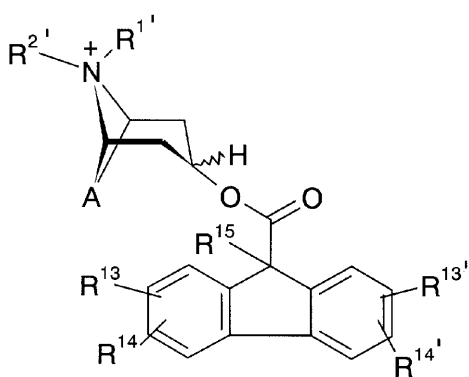
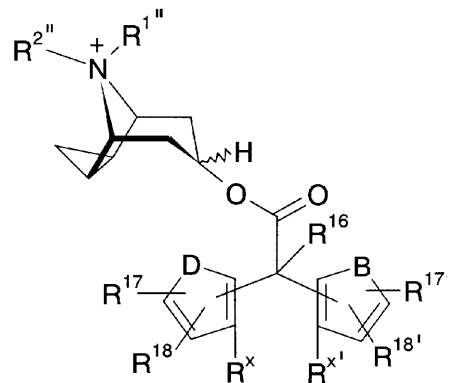
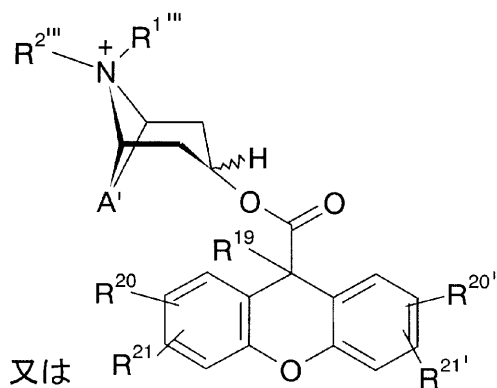
上記組成物のなかでは、式1の化合物として化合物1.a、1.h、1.j又は1.kのいずれか1つを含むものが本発明では好ましい組成物であり、化合物1.h又は1.kのいずれか1つを含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。また、上記組成物のなかでは、化合物2a.11として化合物2a.13.2、2a.13.3、2a.13.4又は2a.13.5のいずれか1つを含む組成物が本発明では好ましく、2a.13.3又は2a.13.4の化合物を含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。

40

本発明の範囲において、抗コリン作用薬1'に言及する際は、それぞれの塩の薬理的に有効なカチオンに言及しているとみなされる。これらのカチオンは、チオトロピウム (2a.1')、オキシトロピウム (2a.2')、フルトロピウム (2a.3')、イブラトロピウム (2a.4')、グリコピロニウム (2a.5')、トロスピウム (2a.6') 及び下記に示すカチオンである。

【0090】

【化 3 5】

2a.7';2a.8';2a.9';2a.10'2a.11';2a.12';

又は

2a.13'.

【 0 0 9 1 】

本発明による他の好ましい医薬組成物は、式 1 の化合物 1 種以上、好ましくは 1 種に加えて、更なる有効成分として P D E IV-阻害剤 2b を 1 種以上、好ましくは 1 種含み、さら

10

20

30

40

50

に医薬的に許容される賦形剤を含んでもよい。

この種の医薬組成物において、P D E IV-阻害剤2bは、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、アリフロ（シロミラスト）、CP-325、366、BY343、D-4396（Sch-351591）、AWD-12-281（GW-842470）、N-(3,5-ジクロロ-1-オキソ-ピリジン-4-イル)-4-ジフルオロメトキシ-3-シクロプロピルメトキシベンズアミド、NCS-613、プマフェンチン（pumafentine）、(-)p-[(4aR*,10bS*)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2-メチルベンゾ[s][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンズアミド、(R)-(+)-1-(4-ブロモベンジル)-4-[(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-ピロリドン、3-(シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-(4-N'-[N-2-シアノ-S-メチル-イソチオウレイド]ベンジル)-2-ピロリドン、シス[4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸]、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン、シス[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]、(R)-(+)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート、(S)-(-)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート、CDP840、Bay-198004、D-4418、P D-168787、T-440、T-2585、アロフィリン、アチゾラム、V-11294A、Cl-1018、CDC-801、CDC-3052、D-22888、YM-58997、Z-15370、9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(2-チエニル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン及び9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(t-ブチル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジンから選択されることが好ましく、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体ならびに薬理学的に許容できる酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

10

20

【0092】

特に好ましい医薬組成物では、P D E IV阻害剤2bは、エンプロフィリン（2b.1）、ロフルミラスト（2b.2）、アリフロ（シロミラスト）（2b.3）、AWD-12-281（GW-842470）（2b.4）、N-(3,5-ジクロロ-1-オキソ-ピリジン-4-イル)-4-ジフルオロメトキシ-3-シクロプロピルメトキシベンズアミド（2b.5）、T-440（2b.6）、T-2585（2b.7）、アロフィリン（2b.8）、シス[4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸]（2b.9）、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン（2b.10）、シス[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]（2b.11）、PD-168787（2b.12）、アチゾラム（2b.13）、V-11294A（2b.14）、Cl-1018（2b.15）、CDC-801（2b.16）、D-22888（2b.17）、YM-58997（2b.18）、Z-15370（2b.19）、9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(2-チエニル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン（2b.20）及び9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(t-ブチル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン（2b.21）から選択され、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体ならびに薬理学的に許容できる酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

30

【0093】

とりわけ好ましい医薬組成物においては、P D E IV阻害剤2bは、ロフルミラスト（2b.2）、アリフロ（シロミラスト）（2b.3）、AWD-12-281（GW-842470）（2b.4）、アロフィリン（2b.8）、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン（2b.10）、シス[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]（2b.11）、アチゾラム（2b.13）、Z-15370（2b.19）、9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(2-チエニル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン（2b.20）及び9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(t-ブチル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン（2b.21）から選択されるが、ロフルミラスト（2b.2）、Z-15370（2b.19）

40

50

）及びAWD-12-281（2b.4）がとりわけ重要であり、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体ならびに薬理学的に許容できる酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

薬理学的に許容できる酸と一緒にって化合物2bが形成可能な酸付加塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩から選択される塩を意味し、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩及びメタンスルホン酸塩を意味する。

【0094】

式1で表される好ましい化合物と、前記PDEIV阻害剤2bとの好ましい医薬組成物の例として、化合物1.aと2b.1、1.aと2b.2、1.aと2b.3、1.aと2b.4、1.aと2b.5、1.aと2b.6、1.aと2b.7、1.aと2b.8、1.aと2b.9、1.aと2b.10、1.aと2b.11、1.aと2b.12、1.aと2b.13、1.aと2b.14、1.aと2b.15、1.aと2b.16、1.aと2b.17、1.aと2b.18、1.aと2b.19、1.aと2b.20、1.aと2b.21、1.bと2b.1、1.bと2b.2、1.bと2b.3、1.bと2b.4、1.bと2b.5、1.bと2b.6、1.bと2b.7、1.bと2b.8、1.bと2b.9、1.bと2b.10、1.bと2b.11、1.bと2b.12、1.bと2b.13、1.bと2b.14、1.bと2b.15、1.bと2b.16、1.bと2b.17、1.bと2b.18、1.bと2b.19、1.bと2b.20、1.bと2b.21、1.dと2b.1、1.dと2b.2、1.dと2b.3、1.dと2b.4、1.dと2b.5、1.dと2b.6、1.dと2b.7、1.dと2b.8、1.dと2b.9、1.dと2b.10、1.dと2b.11、1.dと2b.12、1.dと2b.13、1.dと2b.14、1.dと2b.15、1.dと2b.16、1.dと2b.17、1.dと2b.18、1.dと2b.19、1.dと2b.20、1.dと2b.21、1.fと2b.1、1.fと2b.2、1.fと2b.3、1.fと2b.4、1.fと2b.5、1.fと2b.6、1.fと2b.7、1.fと2b.8、1.fと2b.9、1.fと2b.10、1.fと2b.11、1.fと2b.12、1.fと2b.13、1.fと2b.14、1.fと2b.15、1.fと2b.16、1.fと2b.17、1.fと2b.18、1.fと2b.19、1.fと2b.20、1.fと2b.21、1.hと2b.1、1.hと2b.2、1.hと2b.3、1.hと2b.4、1.hと2b.5、1.hと2b.6、1.hと2b.7、1.hと2b.8、1.hと2b.9、1.hと2b.10、1.hと2b.11、1.hと2b.12、1.hと2b.13、1.hと2b.14、1.hと2b.15、1.hと2b.16、1.hと2b.17、1.hと2b.18、1.hと2b.19、1.hと2b.20、1.hと2b.21、1.jと2b.1、1.jと2b.2、1.jと2b.3、1.jと2b.4、1.jと2b.5、1.jと2b.6、1.jと2b.7、1.jと2b.8、1.jと2b.9、1.jと2b.10、1.jと2b.11、1.jと2b.12、1.jと2b.13、1.jと2b.14、1.jと2b.15、1.jと2b.16、1.jと2b.17、1.jと2b.18、1.jと2b.19、1.jと2b.20、1.jと2b.21、1.kと2b.1、1.kと2b.2、1.kと2b.3、1.kと2b.4、1.kと2b.5、1.kと2b.6、1.kと2b.7、1.kと2b.8、1.kと2b.9、1.kと2b.10、1.kと2b.11、1.kと2b.12、1.kと2b.13、1.kと2b.14、1.kと2b.15、1.kと2b.16、1.kと2b.17、1.kと2b.18、1.kと2b.19、1.kと2b.20、1.kと2b.21、1.lと2b.1、1.lと2b.2、1.lと2b.3、1.lと2b.4、1.lと2b.5、1.lと2b.6、1.lと2b.7、1.lと2b.8、1.lと2b.9、1.lと2b.10、1.lと2b.11、1.lと2b.12、1.lと2b.13、1.lと2b.14、1.lと2b.15、1.lと2b.16、1.lと2b.17、1.lと2b.18、1.lと2b.19、1.lと2b.20、1.lと2b.21、1.mと2b.1、1.mと2b.2、1.mと2b.3、1.mと2b.4、1.mと2b.5、1.mと2b.6、1.mと2b.7、1.mと2b.8、1.mと2b.9、1.mと2b.10、1.mと2b.11、1.mと2b.12、1.mと2b.13、1.mと2b.14、1.mと2b.15、1.mと2b.16、1.mと2b.17、1.mと2b.18、1.mと2b.19、1.mと2b.20、1.mと2b.21、1.qと2b.1、1.qと2b.2、1.qと2b.3、1.qと2b.4、1.qと2b.5、1.qと2b.6、1.qと2b.7、1.qと2b.8、1.qと2b.9、1.qと2b.10、1.qと2b.11、1.qと2b.12、1.qと2b.13、1.qと2b.14、1.qと2b.15、1.qと2b.16、1.qと2b.17、1.qと2b.18、1.qと2b.19、1.qと2b.20、1.qと2b.21を含む組合せが挙げられ、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また、薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

【0095】

上記組成物のなかでは、式1の化合物として化合物1.a、1.h、1.j又は1.kのいずれか1つを含むものが本発明では好ましい組成物であり、化合物1.h又は1.kのいずれか1つを含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。また、上記組成物のなかでは、化合物2bとして化合物2b.2、2b.3、2b.4、2b.8、2b.10、2b.11、2b.13、2b.19、2b.20又は2b.21のいずれか1つを含む組成物が本発明では好ましく、2b.2、2b.4又は2b.19の化合物の1つを含

10

20

30

40

50

む組成物が本発明ではとりわけ重要である。

本発明による他の好ましい医薬組成物は、式1の化合物1種以上、好ましくは1種に加えて、更なる有効成分としてステロイド2cを1種以上、好ましくは1種含み、さらに医薬的に許容される賦形剤を含んでもよい。

この種の医薬組成物において、ステロイド2cは、プレドニゾロン(2c.1)、プレドニゾン(2c.2)、プロピオン酸ブチクソコート(butixocort)(2c.3)、RPR-106541(2c.4)、フルニソリド(2c.5)、ベクロメタゾン(2c.6)、トリアムシノロン(2c.7)、ブデソニド(2c.8)、フルチカゾン(2c.9)、モメタゾン(2c.10)、シクレソニド(2c.11)、ロフレボニド(2c.12)、ST-126(2c.13)、デキサメタゾン(2c.14)、6 α ,9 α -ジフルオロ-17 α -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 β -カルボチオ酸(S)-フルオロメチルエステル(2c.15)、6 α ,9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-17 α -プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 β -カルボチオ酸(S)-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)エステル(2c.16)及びエチプレドノール-ジクロロアセテート(BNP-166, 2c.17)から選択されることが好ましく、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体であってもよく、また、塩、誘導体ならびに溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

【0096】

特に好ましい医薬組成物では、ステロイド2cは、フルニソリド(2c.5)、ベクロメタゾン(2c.6)、トリアムシノロン(2c.7)、ブデソニド(2c.8)、フルチカゾン(2c.9)、モメタゾン(2c.10)、シクレソニド(2c.11)、ロフレボニド(2c.12)、ST-126(2c.13)、デキサメタゾン(2c.14)、6 α ,9 α -ジフルオロ-17 α -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 β -カルボチオ酸(S)-フルオロメチルエステル(2c.15)、6 α ,9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-17 α -プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 β -カルボチオ酸(S)-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)エステル(2c.16)及びエチプレドノール-ジクロロアセテート(2c.17)から選択され、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体であってもよく、また、塩、誘導体ならびに溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

とりわけ好ましい医薬組成物では、ステロイド2cは、ブデソニド(2c.8)、フルチカゾン(2c.9)、モメタゾン(2c.10)、シクレソニド(2c.11)、6 α ,9 α -ジフルオロ-17 α -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 β -カルボチオ酸(S)-フルオロメチルエステル(2c.15)及びエチプレドノール-ジクロロアセテート(2c.17)から選択され、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体であってもよく、また、塩、誘導体ならびに溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

【0097】

ステロイド2cに言及する際は、存在可能ないずれの塩又は誘導体、水和物又は溶媒和物も含む。ステロイド2cの存在可能な塩及び誘導体の例としては、例えばナトリウムもしくはカリウム塩などのアルカリ金属塩、スルホベンゾエート、ホスフェート、イソニコチネート、アセテート、プロピオネート、二水素リン酸塩、パルミテート、ピバレート又はフロエートが挙げられる。

式1で表される好ましい化合物と、前記ステロイド2cとの好ましい医薬組成物の例として、化合物1.aと2c.1、1.aと2c.2、1.aと2c.3、1.aと2c.4、1.aと2c.5、1.aと2c.6、1.aと2c.7、1.aと2c.8、1.aと2c.9、1.aと2c.10、1.aと2c.11、1.aと2c.12、1.aと2c.13、1.aと2c.14、1.aと2c.15、1.aと2c.16、1.aと2c.17、1.bと2c.1、1.bと2c.2、1.bと2c.3、1.bと2c.4、1.bと2c.5、1.bと2c.6、1.bと2c.7、1.bと2c.8、1.bと2c.9、1.bと2c.10、1.bと2c.11、1.bと2c.12、1.bと2c.13、1.bと2c.14、1.bと2c.15、1.bと2c.16、1.bと2c.17、1.dと2c.1、1.dと2c.2、1.dと2c.3、1.dと2c.4、1.dと2c.5、1.dと2c.6、1.dと2c.7、1.dと2c.8、1.dと2c.9、1.dと2c.10、1.dと2c.11、1.dと2c.12、1.dと2c.13、1.dと2c.14

、1.dと2c.15、1.dと2c.16、1.dと2c.17、1.fと2c.1、1.fと2c.2、1.fと2c.3、1.fと2c.4、1.fと2c.5、1.fと2c.6、1.fと2c.7、1.fと2c.8、1.fと2c.9、1.fと2c.10、1.fと2c.11、1.fと2c.12、1.fと2c.13、1.fと2c.14、1.fと2c.15、1.fと2c.16、1.fと2c.17、1.hと2c.1、1.hと2c.2、1.hと2c.3、1.hと2c.4、1.hと2c.5、1.hと2c.6、1.hと2c.7、1.hと2c.8、1.hと2c.9、1.hと2c.10、1.hと2c.11、1.hと2c.12、1.hと2c.13、1.hと2c.14、1.hと2c.15、1.hと2c.16、1.hと2c.17、1.jと2c.1、1.jと2c.2、1.jと2c.3、1.jと2c.4、1.jと2c.5、1.jと2c.6、1.jと2c.7、1.jと2c.8、1.jと2c.9、1.jと2c.10、1.jと2c.11、1.jと2c.12、1.jと2c.13、1.jと2c.14、1.jと2c.15、1.jと2c.16、1.jと2c.17、1.kと2c.1、1.kと2c.2、1.kと2c.3、1.kと2c.4、1.kと2c.5、1.kと2c.6、1.kと2c.7、1.kと2c.8、1.kと2c.9、1.kと2c.10、1.kと2c.11、1.kと2c.12、1.kと2c.13、1.kと2c.14、1.kと2c.15、1.kと2c.16、1.kと2c.17、1.lと2c.1、1.lと2c.2、1.lと2c.3、1.lと2c.4、1.lと2c.5、1.lと2c.6、1.lと2c.7、1.lと2c.8、1.lと2c.9、1.lと2c.10、1.lと2c.11、1.lと2c.12、1.lと2c.13、1.lと2c.14、1.lと2c.15、1.lと2c.16、1.lと2c.17、1.mと2c.1、1.mと2c.2、1.mと2c.3、1.mと2c.4、1.mと2c.5、1.mと2c.6、1.mと2c.7、1.mと2c.8、1.mと2c.9、1.mと2c.10、1.mと2c.11、1.mと2c.12、1.mと2c.13、1.mと2c.14、1.mと2c.15、1.mと2c.16、1.mと2c.17、1.qと2c.1、1.qと2c.2、1.qと2c.3、1.qと2c.4、1.qと2c.5、1.qと2c.6、1.qと2c.7、1.qと2c.8、1.qと2c.9、1.qと2c.10、1.qと2c.11、1.qと2c.12、1.qと2c.13、1.qと2c.14、1.qと2c.15、1.qと2c.16、1.qと2c.17を含む組合せが挙げられ、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよくまた、薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

10

20

【0098】

上記組成物のなかでは、式1の化合物として化合物1.a、1.h、1.j又は1.kのいずれか1つを含むものが本発明では好ましい組成物であり、化合物1.h又は1.kのいずれか1つを含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。また、上記組成物のなかでは、化合物2cとして化合物2c.5、2c.6、2c.7、2c.8、2c.9、2c.10、2c.11、2c.12、2c.13、2c.14、2c.15、2c.16又は2c.17のいずれか1つを含む組成物も本発明では好ましく、2c.8、2c.9、2c.10、2c.11、2c.15又は2c.17の化合物の1つを含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。

。

本発明による他の好ましい医薬組成物は、式1の化合物1種以上、好ましくは1種に加えて、更なる有効成分としてLTD4拮抗薬2dを1種以上、好ましくは1種含み、さらに

30

この種の医薬組成物において、LTD4拮抗薬2dは、モンテルカスト(2d.1)、1-(((R)-3-(2-(6,7-ジフルオロ-2-キノリニル)エチニル)フェニル)-3-(2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)フェニル)チオ)メチルシクロプロパン-酢酸エステル(2d.2)、1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-ジクロロチエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-(E)-エチニル)フェニル)-3-(2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル)プロピル)チオ)メチル)シクロプロパン酢酸エステル(2d.3)、プラシルカスト(2d.4)、ザフィルルカスト(2d.5)、[2-[[2-(4-t-ブチル-2-チアゾリル)-5-ベンゾフラニル]オキシメチル]-フェニル]酢酸エステル(2d.6)、MCC-847(ZD-3523)(2d.7)、MN-001(2d.8)、MEN-91507(LM-1507)(2d.9)、VUF-5078(2d.10)、VUF-K-8707(2d.11)及びL-733321(2d.12)から選択されることが好ましく、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体であってもよく、また、薬理学的に許容される酸付加塩ならびに塩、誘導体、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

40

【0099】

好ましい医薬組成物では、LTD4拮抗薬2dは、モンテルカスト(2d.1)、プラシルカスト(2d.4)、ザフィルルカスト(2d.5)、MCC-847(ZD-3523)(2d.7)、MN-001(2d.8)、MEN-91507(LM-1507)(2d.9)、VUF-5078(2d.10)、VUF-K-8707(2d.11)及びL-733321(2d.12)から選択され、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体であってもよく、また、薬理学的に許容される酸付加塩ならびに塩、誘導体、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

とりわけ好ましい医薬組成物では、LTD4拮抗薬2dは、モンテルカスト(2d.1)、プ

50

ランルカスト (2d.4)、ザフィルルカスト (2d.5)、MCC-847 (ZD-3523) (2d.7)、MN-001 (2d.8) 及びMEN-91507 (LM-1507) (2d.9) から選択され、なかでもモンテルカスト (2d.1)、プラシルカスト (2d.4) 及びザフィルルカスト (2d.5) が特に好ましく、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体であってもよく、また、薬理的に許容される酸付加塩ならびに塩、誘導体、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

薬理的に許容できる酸と一緒にして化合物2dが形成可能な酸付加塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩から選択される塩を意味し、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩及びメタンスルホン酸塩を意味する。

10

【0100】

化合物2dが形成することができる塩又は誘導体とは、例えば、ナトリウムもしくはカリウム塩などのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、スルホベンゾエート、ホスフェート、イソニコチネート、アセテート、プロピオネート、二水素リン酸塩、パルミテート、ピバレート又はフロエートを意味する。

本発明による式1で表される好ましい化合物と、前記LTD4拮抗薬2dとの好ましい医薬組成物の例として、化合物1.aと2d.1、1.aと2d.2、1.aと2d.3、1.aと2d.4、1.aと2d.5、1.aと2d.6、1.aと2d.7、1.aと2d.8、1.aと2d.9、1.aと2d.10、1.aと2d.11、1.aと2d.12、1.bと2d.1、1.bと2d.2、1.bと2d.3、1.bと2d.4、1.bと2d.5、1.bと2d.6、1.bと2d.7、1.bと2d.8、1.bと2d.9、1.bと2d.10、1.bと2d.11、1.bと2d.12、1.dと2d.1、1.dと2d.2、1.dと2d.3、1.dと2d.4、1.dと2d.5、1.dと2d.6、1.dと2d.7、1.dと2d.8、1.dと2d.9、1.dと2d.10、1.dと2d.11、1.dと2d.12、1.fと2d.1、1.fと2d.2、1.fと2d.3、1.fと2d.4、1.fと2d.5、1.fと2d.6、1.fと2d.7、1.fと2d.8、1.fと2d.9、1.fと2d.10、1.fと2d.11、1.fと2d.12、1.hと2d.1、1.hと2d.2、1.hと2d.3、1.hと2d.4、1.hと2d.5、1.hと2d.6、1.hと2d.7、1.hと2d.8、1.hと2d.9、1.hと2d.10、1.hと2d.11、1.hと2d.12、1.jと2d.1、1.jと2d.2、1.jと2d.3、1.jと2d.4、1.jと2d.5、1.jと2d.6、1.jと2d.7、1.jと2d.8、1.jと2d.9、1.jと2d.10、1.jと2d.11、1.jと2d.12、1.kと2d.1、1.kと2d.2、1.kと2d.3、1.kと2d.4、1.kと2d.5、1.kと2d.6、1.kと2d.7、1.kと2d.8、1.kと2d.9、1.kと2d.10、1.kと2d.11、1.kと2d.12、1.lと2d.1、1.lと2d.2、1.lと2d.3、1.lと2d.4、1.lと2d.5、1.lと2d.6、1.lと2d.7、1.lと2d.8、1.lと2d.9、1.lと2d.10、1.lと2d.11、1.lと2d.12、1.mと2d.1、1.mと2d.2、1.mと2d.3、1.mと2d.4、1.mと2d.5、1.mと2d.6、1.mと2d.7、1.mと2d.8、1.mと2d.9、1.mと2d.10、1.mと2d.11、1.mと2d.12、1.qと2d.1、1.qと2d.2、1.qと2d.3、1.qと2d.4、1.qと2d.5、1.qと2d.6、1.qと2d.7、1.qと2d.8、1.qと2d.9、1.qと2d.10、1.qと2d.11、1.qと2d.12を含む組合せが挙げられ、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また、薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

20

30

【0101】

上記組成物のなかでは、式1の化合物として化合物1.a、1.h、1.j又は1.kのいずれか1つを含むものが本発明では好ましい組成物であり、化合物1.h又は1.kのいずれか1つを含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。また、上記組成物のなかでは、化合物2dとして化合物2d.1、2d.4、2d.5、2d.7、2d.8、2d.9、2d.10、2d.11又は2d.12のいずれか1つを含む組成物が本発明では好ましく、2d.1、2d.4、2d.5、2d.7、2d.8又は2d.9の化合物の1つを含む組成物が本発明ではとりわけ重要であり、さらに、2d.1、2d.4又は2d.5の化合物を含む組成物が格別に重要である。

40

本発明による他の好ましい医薬組成物は、式1の化合物1種以上、好ましくは1種に加えて、更なる有効成分としてEGFR阻害剤2eを1種以上、好ましくは1種含み、さらに医薬的に許容される賦形剤を含んでもよい。

【0102】

この種の医薬組成物において、EGFR阻害剤2eは、例えば、4-[(3-クロロ-4-フルオ

50

ロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-
 シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-
 -(N,N-ジエチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-
 キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-
 -オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-
 フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミ
 ノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-
 6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}
 -7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6
 -{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-
 7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フ
 エニル)アミノ]-6-{[4-((R)-2-メトキシメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-
 2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フル
 オロ-フェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7
 -メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキ
 シ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメ
 トキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルア
 ミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(R)
 -(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ)-1-オキソ
 -2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル
 -エチル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-エチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-
 1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)ア
 ミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}ア
 ミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-(
 {4-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミ
 ノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]
 -6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((R)-テトラヒドロ
 フラン-3-イルオキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(
 N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3
 -イルオキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メ
 トキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロペンチ
 ルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N-シクロプロ
 ピル-N-メチル-アミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キ
 ナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-
 オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナ
 ザリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オ
 キソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾ
 リン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン
 、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキ
 シ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6
 -(4-ヒドロキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、3-シアノ-4-[(3-クロロ-4-フ
 ルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミ
 ノ}-7-エトキシ-キノリン、4-{[3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]ア
 ミノ}-6-(5-{[(2-メタンスルホニル-エチル)アミノ]メチル}-フラン-2-イル)キナゾリン
 、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イ
 ル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フル
 オロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-
 7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェ
 ニル)アミノ]-6-({4-[N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イ
 ル}アミノ)-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フ

エニル)アミノ]-6-{[4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン
 -1-イル]アミノ}-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-
 ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロ
 ロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エ
 トキシ]-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-
 フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキ
 シ]-6-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フル
 オロ-フェニル)アミノ]-6-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エ
 トキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(t-
 ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-ク
 ロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-アミノ-シクロヘキサ-1-イルオキシ)
 -7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-
 4-メタンスルホニルアミノ-シクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(
 3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メト
 キシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン
 -4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6
 -{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリ
 ン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(メトキシメチル)カルボニル]-
 ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)
 アミノ]-6-(ピペリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フル
 オロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-アセチルアミノ-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-
 メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピ
 ラン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミ
 ノ]-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-7-ヒドロキシ-キナゾリン、4-[(3-クロ
 ロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ
 -エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(
 ジメチルアミノ)スルホニルアミノ]-シクロヘキサ-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾ
 リン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)
 カルボニルアミノ]-シクロヘキサ-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-ク
 ロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)スルホニルア
 ミノ]-シクロヘキサ-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオ
 ロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-アセチルアミノ-エト
 キシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン
 -4-イルオキシ)-7-(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-
 フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イル
 オキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-ア
 ミノカルボニルメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロ
 ロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(テトラヒドロピラン-4-イル)カルボニ
 ル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-
 クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-
 N-メチル-アミノ}-シクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロ
 ロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]-N-メ
 チル-アミノ}-シクロヘキサ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-
 フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-エタンスルホニルアミノ-シクロヘキサ-1-
 イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1
 -メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4
 -フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-
 メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-
 メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、
 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-アセチルアミノ-シクロヘキサ

10

20

30

40

50

-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-[1-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-イソプロピルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[N-(2-メトキシ-アセチル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(シス-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(*S,S*)-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(N-メチル-N-2-メトキシエチル-アミノ)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-エチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(3-メトキシプロピル-アミノ)-カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(*S*)-(テトラヒドロフラン-2-イル)

10

20

30

40

50

メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-シアノ-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、セツキシマブ (cetuximab)、トラスツズマブ (trastuzumab)、ABX-EGF及びMab ICR-62から選択され、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体であってもよく、また、薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

【0103】

この種の医薬組成物において、EGFR阻害剤2eは、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジエチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-2-メトキシメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-エチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N-シクロプロピル-N-メチル-アミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-6-[(ピニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、3-シアノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-エト

キシ-キノリン、4-{{3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル}アミノ}-6-(5-
 {{(2-メタンスルホニル-エチル)アミノ}メチル}-フラン-2-イル)キナゾリン、4-[(R)-(1-
 フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ
 -2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)
 アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-[(テトラヒ
 ドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-
 6-{{4-[N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-[(
 テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]
 -6-{{4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ
 }-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキ
 ソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-
 フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(R)
 -(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニ
 ル)アミノ]-7-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-[(S)-(テ
 ラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)ア
 ミノ]-6-{{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-7-メトキ
 シ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(t-ブチルオキシカル
 ボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-
 フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-アミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キ
 ナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンスルホニ
 ルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フル
 オロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
 、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-
 7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{1-[(モルホリ
 ン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロ
 ロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{1-[(メトキシメチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イ
 ルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(ピ
 ペリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)
 アミノ]-6-[1-(2-アセチルアミノ-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナ
 ザリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオ
 キシ)-7-エトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-((S)-テ
 ラヒドロフラン-3-イルオキシ)-7-ヒドロキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-
 フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キ
 ナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{トランス-4-[(ジメチルアミ
 ノ)スルホニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-
 クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニル
 アミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フル
 オロ-フェニル)アミノ]-6-{{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)スルホニルアミノ]-シクロ
 ヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)
 アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-アセチルアミノ-エトキシ)-キナ
 ザリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキ
 シ)-7-(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フ
 エニル)アミノ]-6-{{1-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-
 メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-アミノカルボ
 ニルメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオ
 ロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{{N-[(テトラヒドロピラン-4-イル)カルボニル]-N-メチ
 ル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フ
 ルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-ア
 ミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオ
 ロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{{N-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]-N-メチル-アミノ

10

20

30

40

50

}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-エタンスルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-アセチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-[1-(t-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-イソプロピルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[N-(2-メトキシ-アセチル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(シス-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(S,S)-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(N-メチル-N-2-メトキシエチル-アミノ)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-エチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(3-メトキシプロピル-アミノ)-カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(ト

10

20

30

40

50

ランス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-シアノ-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン及びセツキシマブから選択されることが好ましく、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体であってもよく、また、薬理的に許容される酸付加塩ならびに溶媒和物及び／又は水合物の形であってもよい。

【0104】

とりわけ好ましくは、本発明の医薬組成物の範囲においてE G F R阻害剤2aは、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、3-シアノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-エトキシ-キノリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{[4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-アミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-アセチルアミノ-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-

10

20

30

40

50

4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-エタンスルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(N-メチル-N-2-メトキシエチル-アミノ)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-エチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-シアノ-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン及び4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリンから選択されるものを使用することがとりわけ好ましく、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体であってもよく、また、薬理的に許容される酸付加塩ならびに溶媒和物及び／又は水合物の形であってもよい。

【0105】

本発明によるとりわけ好ましい医薬組成物は、E G F R阻害剤2eとして下記から選択される化合物を含み、これらはラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体ならびに薬理

10

20

30

40

50

学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

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

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

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

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

4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン (2e.5)、

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

、
4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{[4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-キナゾリン (2e.7)、

【0106】

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンスルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン (2e.8)、

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン (2e.9)、

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン (2e.10)、

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン (2e.11)、

4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン (2e.12)、

4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン (2e.13)、

4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン (2e.14)、

4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン (2e.15)、

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{1-[(2メトキシエチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン (2e.16)、

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン (2e.17)、

【0107】

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン (2e.18)、

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン (2e.19)、

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン (2e.20)、

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン (2e.21)、

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

10

20

30

40

50

(2e.22)、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン (2e.23)、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン (2e.24) 及び

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-シアノ-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン (2e.25)。

【0108】

薬理学的に許容できる酸と一緒にあって化合物2eが形成可能な酸付加塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩から選択される塩を意味し、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩及びメタンスルホン酸塩から選択される塩を意味する。

本発明による式1で表される好ましい化合物と、前記E G F R阻害剤2eとの好ましい医薬組成物の例として、化合物1.aと2e.1、1.aと2e.2、1.aと2e.3、1.aと2e.4、1.aと2e.5、1.aと2e.6、1.aと2e.7、1.aと2e.8、1.aと2e.9、1.aと2e.10、1.aと2e.11、1.aと2e.12、1.aと2e.13、1.aと2e.14、1.aと2e.15、1.aと2e.16、1.aと2e.17、1.aと2e.18、1.aと2e.19、1.aと2e.20、1.aと2e.21、1.aと2e.22、1.aと2e.23、1.aと2e.24、1.aと2e.25、1.bと2e.1、1.bと2e.2、1.bと2e.3、1.bと2e.4、1.bと2e.5、1.bと2e.6、1.bと2e.7、1.bと2e.8、1.bと2e.9、1.bと2e.10、1.bと2e.11、1.bと2e.12、1.bと2e.13、1.bと2e.14、1.bと2e.15、1.bと2e.16、1.bと2e.17、1.bと2e.18、1.bと2e.19、1.bと2e.20、1.bと2e.21、1.bと2e.22、1.bと2e.23、1.bと2e.24、1.bと2e.25、1.dと2e.1、1.dと2e.2、1.dと2e.3、1.dと2e.4、1.dと2e.5、1.dと2e.6、1.dと2e.7、1.dと2e.8、1.dと2e.9、1.dと2e.10、1.dと2e.11、1.dと2e.12、1.dと2e.13、1.dと2e.14、1.dと2e.15、1.dと2e.16、1.dと2e.17、1.dと2e.18、1.dと2e.19、1.dと2e.20、1.dと2e.21、1.dと2e.22、1.dと2e.23、1.dと2e.24、1.dと2e.25、1.fと2e.1、1.fと2e.2、1.fと2e.3、1.fと2e.4、1.fと2e.5、1.fと2e.6、1.fと2e.7、1.fと2e.8、1.fと2e.9、1.fと2e.10、1.fと2e.11、1.fと2e.12、1.fと2e.13、1.fと2e.14、1.fと2e.15、1.fと2e.16、1.fと2e.17、1.fと2e.18、1.fと2e.19、1.fと2e.20、1.fと2e.21、1.fと2e.22、1.fと2e.23、1.fと2e.24、1.fと2e.25、1.hと2e.1、1.hと2e.2、1.hと2e.3、1.hと2e.4、1.hと2e.5、1.hと2e.6、1.hと2e.7、1.hと2e.8、1.hと2e.9、1.hと2e.10、1.hと2e.11、1.hと2e.12、1.hと2e.13、1.hと2e.14、1.hと2e.15、1.hと2e.16、1.hと2e.17、1.hと2e.18、1.hと2e.19、1.hと2e.20、1.hと2e.21、1.hと2e.22、1.hと2e.23、1.hと2e.24、1.hと2e.25、1.jと2e.1、1.jと2e.2、1.jと2e.3、1.jと2e.4、1.jと2e.5、1.jと2e.6、1.jと2e.7、1.jと2e.8、1.jと2e.9、1.jと2e.10、1.jと2e.11、1.jと2e.12、1.jと2e.13、1.jと2e.14、1.jと2e.15、1.jと2e.16、1.jと2e.17、1.jと2e.18、

【0109】

1.jと2e.19、1.jと2e.20、1.jと2e.21、1.jと2e.22、1.jと2e.23、1.jと2e.24、1.jと2e.25、1.kと2e.1、1.kと2e.2、1.kと2e.3、1.kと2e.4、1.kと2e.5、1.kと2e.6、1.kと2e.7、1.kと2e.8、1.kと2e.9、1.kと2e.10、1.kと2e.11、1.kと2e.12、1.kと2e.13、1.kと2e.14、1.kと2e.15、1.kと2e.16、1.kと2e.17、1.kと2e.18、1.kと2e.19、1.kと2e.20、1.kと2e.21、1.kと2e.22、1.kと2e.23、1.kと2e.24、1.kと2e.25、1.lと2e.1、1.lと2e.2、1.lと2e.3、1.lと2e.4、1.lと2e.5、1.lと2e.6、1.lと2e.7、1.lと2e.8、1.lと2e.9、1.lと2e.10、1.lと2e.11、1.lと2e.12、1.lと2e.13、1.lと2e.14、1.lと2e.15、1.lと2e.16、1.lと2e.17、1.lと2e.18、1.lと2e.19、1.lと2e.20、1.lと2e.21、1.lと2e.22、1.lと2e.23、1.lと2e.24、1.lと2e.25、1.mと2e.1、1.mと2e.2、1.mと2e.3、1.mと2e.4、1.mと2e.5、1.mと2e.6、1.mと2e.7、1.mと2e.8、1.mと2e.9、1.mと2e.10、1.mと2e.11、1.mと2e.12、1.mと2e.13、1.mと2e.14、1.mと2e.15、1.mと2e.16、1.mと2e.17、1.mと2e.18、1.m

と2e.19、1.mと2e.20、1.mと2e.21、1.mと2e.22、1.mと2e.23、1.mと2e.24、1.mと2e.25、1.qと2e.1、1.qと2e.2、1.qと2e.3、1.qと2e.4、1.qと2e.5、1.qと2e.6、1.qと2e.7、1.qと2e.8、1.qと2e.9、1.qと2e.10、1.qと2e.11、1.qと2e.12、1.qと2e.13、1.qと2e.14、1.qと2e.15、1.qと2e.16、1.qと2e.17、1.qと2e.18、1.qと2e.19、1.qと2e.20、1.qと2e.21、1.qと2e.22、1.qと2e.23、1.qと2e.24、1.qと2e.25を含む組成物が挙げられ、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また、薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

【0110】

上記組成物のなかでは、式1の化合物として化合物1.a、1.h、1.j又は1.kのいずれか1つを含むものが本発明では好ましい組成物であり、化合物1.h又は1.kのいずれか1つを含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。また、上記組成物のなかでは、化合物2eとして化合物2e.1、2e.2、2e.3、2e.4、2e.10、2e.11、2e.14、2e.16、2e.17、2e.18、2e.19、2e.20、2e.21、2e.22、2e.23、2e.24又は2e.25のいずれか1つを含む組成物が本発明では好ましく、2e.2、2e.3又は2e.4の化合物の1つを含む組成物が本発明ではとりわけ重要である。

式1の化合物と、他の少なくとも1種の更なる有効成分2とで構成されるを本発明の医薬組成物は、有効成分が2成分系の組成物に限定されるものではない。本願明細書前記記載の組成物は、式1の化合物に加えてもう一つの別の有効成分2を含むものであるが、さらに第3又は第4の有効成分、好ましくは第3の有効成分を含むことができ、これも、前述の抗コリン作用薬(2a)、PDE-IV阻害剤(2b)、ステロイド(2c)、LTD4拮抗薬(2d)及びEGFR阻害剤(2e)から選択される。

式1の化合物に加えてさらに2種の有効成分を含む、とりわけ好ましい組成物としては、下記に挙げる有効成分組成物から選択される。例えば、

【0111】

- A) 式1の化合物、抗コリン作用薬(2a)、PDE-IV阻害剤(2b)；
 - B) 式1の化合物、抗コリン作用薬(2a)、ステロイド(2c)
 - C) 式1の化合物、抗コリン作用薬(2a)、LTD4拮抗薬(2d)
 - D) 式1の化合物、抗コリン作用薬(2a)、EGFR阻害剤(2e)
 - E) 式1の化合物、PDE-IV阻害剤(2b)、ステロイド(2c)
 - F) 式1の化合物、PDE-IV阻害剤(2b)、LTD4拮抗薬(2d)
 - G) 式1の化合物、PDE-IV阻害剤(2b)、EGFR阻害剤(2e)
 - H) 式1の化合物、ステロイド(2c)、LTD4拮抗薬(2d)
 - I) 式1の化合物、ステロイド(2c)、EGFR阻害剤(2e)
 - J) 式1の化合物、LTD4拮抗薬(2d)、EGFR阻害剤(2e)
- を含むことができる医薬組成物である。

【0112】

前記グループAの医薬組成物のとりわけ好ましい例としては、下記の組合せから選択される。化合物1.hと2a.1と2b.2、1.hと2a.1と2b.4、1.hと2a.1と2b.11、1.hと2a.1と2b.19、1.hと2a.9.1と2b.2、1.hと2a.9.1と2b.4、1.hと2a.9.1と2b.11、1.hと2a.9.1と2b.19、1.hと2a.9.2と2b.2、1.hと2a.9.2と2b.4、1.hと2a.9.2と2b.11、1.hと2a.9.2と2b.19、1.hと2a.10.1と2b.2、1.hと2a.10.1と2b.4、1.hと2a.10.1と2b.11、1.hと2a.10.1と2b.19、1.hと2a.10.2と2b.2、1.hと2a.10.2と2b.4、1.hと2a.10.2と2b.11、1.hと2a.10.2と2b.19、1.hと2a.11.1と2b.2、1.hと2a.11.1と2b.4、1.hと2a.11.1と2b.11、1.hと2a.11.1と2b.19、1.hと2a.11.6と2b.2、1.hと2a.11.6と2b.4、1.hと2a.11.6と2b.11、1.hと2a.11.6と2b.19、1.kと2a.1と2b.2、1.kと2a.1と2b.4、1.kと2a.1と2b.11、1.kと2a.1と2b.19、1.kと2a.9.1と2b.2、1.kと2a.9.1と2b.4、1.kと2a.9.1と2b.11、1.kと2a.9.1と2b.19、1.kと2a.9.2と2b.2、1.kと2a.9.2と2b.4、1.kと2a.9.2と2b.11、1.kと2a.9.2と2b.19、1.kと2a.10.1と2b.2、1.kと2a.10.1と2b.4、1.kと2a.10.1と2b.11、1.kと2a.10.1と2b.19、1.kと2a.10.2と2b.2、1.kと2a.10.2と2b.4、1.kと2a.10.2と2b.11、1.kと2a.10.2と2b.19、1.kと2a.11.1と2b.2、1.kと2a.11.12と2b.4、1.kと2a.11.12と2b.11、1.kと2a.11.12と2b.

19、1.kと2a.11.6と2b.2、1.kと2a.11.6と2b.4、1.kと2a.11.6と2b.11、1.kと2a.11.6と2b.19から選択され、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また、薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

【0113】

前記グループBの医薬組成物のとりわけ好ましい例としては、下記の組合せから選択される。化合物1.hと2a.1と2c.8、1.hと2a.1と2c.9、1.hと2a.1と2c.10、1.hと2a.1と2c.11、1.hと2a.1と2c.17、1.hと2a.9.1と2c.8、1.hと2a.9.1と2c.9、1.hと2a.9.1と2c.10、1.hと2a.9.1と2c.11、1.hと2a.9.1と2c.17、1.hと2a.9.2と2c.8、1.hと2a.9.2と2c.9、1.hと2a.9.2と2c.10、1.hと2a.9.2と2c.11、1.hと2a.9.2と2c.17、1.hと2a.10.1と2c.8、1.hと2a.10.1と2c.9、1.hと2a.10.1と2c.10、1.hと2a.10.1と2c.11、1.hと2a.10.1と2c.17、1.hと2a.10.2と2c.8、1.hと2a.10.2と2c.9、1.hと2a.10.2と2c.10、1.hと2a.10.2と2c.11、1.hと2a.10.2と2c.17、1.hと2a.11.1と2c.8、1.hと2a.11.1と2c.9、1.hと2a.11.1と2c.10、1.hと2a.11.1と2c.11、1.hと2a.11.1と2c.17、1.hと2a.11.6と2c.8、1.hと2a.11.6と2c.9、1.hと2a.11.6と2c.10、1.hと2a.11.6と2c.11、1.hと2a.11.6と2c.17、1.kと2a.1と2c.8、1.kと2a.1と2c.9、1.kと2a.1と2c.10、1.kと2a.1と2c.11、1.kと2a.1と2c.17、1.kと2a.9.1と2c.8、1.kと2a.9.1と2c.9、1.kと2a.9.1と2c.10、1.kと2a.9.1と2c.11、1.kと2a.9.1と2c.17、1.kと2a.9.2と2c.8、1.kと2a.9.2と2c.9、1.kと2a.9.2と2c.10、1.kと2a.9.2と2c.11、1.kと2a.9.2と2c.17、1.kと2a.10.1と2c.8、1.kと2a.10.1と2c.9、1.kと2a.10.1と2c.10、1.kと2a.10.1と2c.11、1.kと2a.10.1と2c.17、1.kと2a.10.2と2c.8、1.kと2a.10.2と2c.9、1.kと2a.10.2と2c.10、1.kと2a.10.2と2c.11、1.kと2a.10.2と2c.17、1.kと2a.11.12と2c.8、1.kと2a.11.12と2c.9、1.kと2a.11.12と2c.10、1.kと2a.11.12と2c.11、1.kと2a.11.12と2c.17、1.kと2a.11.6と2c.8、1.kと2a.11.6と2c.9、1.kと2a.11.6と2c.10、1.kと2a.11.6と2c.11、1.kと2a.11.6と2c.17から選択され、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また、薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

【0114】

前記グループCの医薬組成物のとりわけ好ましい例としては、下記の組合せから選択される。化合物1.hと2a.1と2d.1、1.hと2a.1と2d.4、1.hと2a.1と2d.5、1.hと2a.1と2d.8、1.hと2a.9.1と2d.1、1.hと2a.9.1と2d.4、1.hと2a.9.1と2d.5、1.hと2a.9.1と2d.8、1.hと2a.9.2と2d.1、1.hと2a.9.2と2d.4、1.hと2a.9.2と2d.5、1.hと2a.9.2と2d.8、1.hと2a.10.1と2d.1、1.hと2a.10.1と2d.4、1.hと2a.10.1と2d.5、1.hと2a.10.1と2d.8、1.hと2a.10.2と2d.1、1.hと2a.10.2と2d.4、1.hと2a.10.2と2d.5、1.hと2a.10.2と2d.8、1.hと2a.11.1と2d.1、1.hと2a.11.1と2d.4、1.hと2a.11.1と2d.5、1.hと2a.11.1と2d.8、1.hと2a.11.6と2d.1、1.hと2a.11.6と2d.4、1.hと2a.11.6と2d.5、1.hと2a.11.6と2d.8、1.kと2a.1と2d.1、1.kと2a.1と2d.4、1.kと2a.1と2d.5、1.kと2a.1と2d.8、1.kと2a.9.1と2d.1、1.kと2a.9.1と2d.4、1.kと2a.9.1と2d.5、1.kと2a.9.1と2d.8、1.kと2a.9.2と2d.1、1.kと2a.9.2と2d.4、1.kと2a.9.2と2d.5、1.kと2a.9.2と2d.8、1.kと2a.10.1と2d.1、1.kと2a.10.1と2d.4、1.kと2a.10.1と2d.5、1.kと2a.10.1と2d.8、1.kと2a.10.2と2d.1、1.kと2a.10.2と2d.4、1.kと2a.10.2と2d.5、1.kと2a.10.2と2d.8、1.kと2a.11.12と2d.1、1.kと2a.11.12と2d.4、1.kと2a.11.12と2d.5、1.kと2a.11.12と2d.8、1.kと2a.11.6と2d.1、1.kと2a.11.6と2d.4、1.kと2a.11.6と2d.5、1.kと2a.11.6と2d.8から選択され、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

【0115】

前記グループDの医薬組成物のとりわけ好ましい例としては、下記の組合せから選択される。化合物1.hと2a.1と2e.2、1.hと2a.1と2e.3、1.hと2a.1と2e.4、1.hと2a.1と2e.10、1.hと2a.9.1と2e.2、1.hと2a.9.1と2e.3、1.hと2a.9.1と2e.4、1.hと2a.9.1と2e.10、1.hと2a.9.2と2e.2、1.hと2a.9.2と2e.3、1.hと2a.9.2と2e.4、1.hと2a.9.2と2e.10、1.hと2a.10.1と2e.2、1.hと2a.10.1と2e.3、1.hと2a.10.1と2e.4、1.hと2a.10.1と2e.10、1.

hと2a.10.2と2e.2、1.hと2a.10.2と2e.3、1.hと2a.10.2と2e.4、1.hと2a.10.2と2e.10、1.hと2a.11.1と2e.2、1.hと2a.11.1と2e.3、1.hと2a.11.1と2e.4、1.hと2a.11.1と2e.10、1.hと2a.11.6と2e.2、1.hと2a.11.6と2e.3、1.hと2a.11.6と2e.4、1.hと2a.11.6と2e.10、1.kと2a.1と2e.2、1.kと2a.1と2e.3、1.kと2a.1と2e.4、1.kと2a.1と2e.10、1.kと2a.9.1と2e.2、1.kと2a.9.1と2e.3、1.kと2a.9.1と2e.4、1.kと2a.9.1と2e.10、1.kと2a.9.2と2e.2、1.kと2a.9.2と2e.3、1.kと2a.9.2と2e.4、1.kと2a.9.2と2e.10、1.kと2a.10.1と2e.2、1.kと2a.10.1と2e.3、1.kと2a.10.1と2e.4、1.kと2a.10.1と2e.10、1.kと2a.10.2と2e.2、1.kと2a.10.2と2e.3、1.kと2a.10.2と2e.4、1.kと2a.10.2と2e.10、1.kと2a.11.12と2e.2、1.kと2a.11.12と2e.3、1.kと2a.11.12と2e.4、1.kと2a.11.12と2e.10、1.kと2a.11.6と2e.2、1.kと2a.11.6と2e.3、1.kと2a.11.6と2e.4、1.kと2a.11.6と2e.10から選択され、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また、薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

10

【0116】

前記グループEの医薬組成物のとりわけ好ましい例としては、下記の組合せから選択される。化合物1.hと2c.8と2b.2、1.hと2c.8と2b.4、1.hと2c.8と2b.11、1.hと2c.8と2b.19、1.hと2c.9と2b.2、1.hと2c.9と2b.4、1.hと2c.9と2b.11、1.hと2c.9と2b.19、1.hと2c.10と2b.2、1.hと2c.10と2b.4、1.hと2c.10と2b.11、1.hと2c.10と2b.19、1.hと2c.11と2b.2、1.hと2c.11と2b.4、1.hと2c.11と2b.11、1.hと2c.11と2b.19、1.hと2c.17と2b.2、1.hと2c.17と2b.4、1.hと2c.17と2b.11、1.hと2c.17と2b.19、1.kと2c.8と2b.2、1.kと2c.8と2b.4、1.kと2c.8と2b.11、1.kと2c.8と2b.19、1.kと2c.9と2b.2、1.kと2c.9と2b.4、1.kと2c.9と2b.11、1.kと2c.9と2b.19、1.kと2c.10と2b.2、1.kと2c.10と2b.4、1.kと2c.10と2b.11、1.kと2c.10と2b.19、1.kと2c.11と2b.2、1.kと2c.11と2b.4、1.kと2c.11と2b.11、1.kと2c.11と2b.19、1.kと2c.17と2b.2、1.kと2c.17と2b.4、1.kと2c.17と2b.11、1.kと2c.17と2b.19から選択され、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また、薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

20

前記グループFの医薬組成物のとりわけ好ましい例としては、下記の組合せから選択される。化合物1.hと2d.1と2b.2、1.hと2d.1と2b.4、1.hと2d.1と2b.11、1.hと2d.1と2b.19、1.hと2d.4と2b.2、1.hと2d.4と2b.4、1.hと2d.4と2b.11、1.hと2d.4と2b.19、1.hと2d.5と2b.2、1.hと2d.5と2b.4、1.hと2d.5と2b.11、1.hと2d.5と2b.19、1.hと2d.8と2b.2、1.hと2d.8と2b.4、1.hと2d.8と2b.11、1.hと2d.8と2b.19、1.kと2d.1と2b.2、1.kと2d.1と2b.4、1.kと2d.1と2b.11、1.kと2d.1と2b.19、1.kと2d.4と2b.2、1.kと2d.4と2b.4、1.kと2d.4と2b.11、1.kと2d.4と2b.19、1.kと2d.5と2b.2、1.kと2d.5と2b.4、1.kと2d.5と2b.11、1.kと2d.5と2b.19、1.kと2d.8と2b.2、1.kと2d.8と2b.4、1.kと2d.8と2b.11、1.kと2d.8と2b.19から選択され、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また、薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

30

【0117】

前記グループGの医薬組成物のとりわけ好ましい例としては、下記の組合せから選択される。化合物1.hと2e.2と2b.2、1.hと2e.2と2b.4、1.hと2e.2と2b.11、1.hと2e.2と2b.19、1.hと2e.3と2b.2、1.hと2e.3と2b.4、1.hと2e.3と2b.11、1.hと2e.3と2b.19、1.hと2e.4と2b.2、1.hと2e.4と2b.4、1.hと2e.4と2b.11、1.hと2e.4と2b.19、1.hと2e.10と2b.2、1.hと2e.10と2b.4、1.hと2e.10と2b.11、1.hと2e.10と2b.19、1.kと2e.2と2b.2、1.kと2e.2と2b.4、1.kと2e.2と2b.11、1.kと2e.2と2b.19、1.kと2e.3と2b.2、1.kと2e.3と2b.4、1.kと2e.3と2b.11、1.kと2e.3と2b.19、1.kと2e.4と2b.2、1.kと2e.4と2b.4、1.kと2e.4と2b.11、1.kと2e.4と2b.19、1.kと2e.10と2b.2、1.kと2e.10と2b.4、1.kと2e.10と2b.11、1.kと2e.10と2b.19から選択され、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また、薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

40

前記グループHの医薬組成物のとりわけ好ましい例としては、下記の組合せから選択さ

50

れる。化合物1.hと2c.8と2d.1、1.hと2c.8と2d.4、1.hと2c.8と2d.5、1.hと2c.8と2d.8、1.hと2c.9と2d.1、1.hと2c.9と2d.4、1.hと2c.9と2d.5、1.hと2c.9と2d.8、1.hと2c.10と2d.1、1.hと2c.10と2d.4、1.hと2c.10と2d.5、1.hと2c.10と2d.8、1.hと2c.11と2d.1、1.hと2c.11と2d.4、1.hと2c.11と2d.5、1.hと2c.11と2d.8、1.hと2c.17と2d.1、1.hと2c.17と2d.4、1.hと2c.17と2d.5、1.hと2c.17と2d.8、1.kと2c.8と2d.1、1.kと2c.8と2d.4、1.kと2c.8と2d.5、1.kと2c.8と2d.8、1.kと2c.9と2d.1、1.kと2c.9と2d.4、1.kと2c.9と2d.5、1.kと2c.9と2d.8、1.kと2c.10と2d.1、1.kと2c.10と2d.4、1.kと2c.10と2d.5、1.kと2c.10と2d.8、1.kと2c.11と2d.1、1.kと2c.11と2d.4、1.kと2c.11と2d.5、1.kと2c.11と2d.8、1.kと2c.17と2d.1、1.kと2c.17と2d.4、1.kと2c.17と2d.5、1.kと2c.17と2d.8から選択され、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また、薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

10

【0118】

前記グループIの医薬組成物のとりわけ好ましい例としては、下記の組合せから選択される。化合物1.hと2c.8と2e.2、1.hと2c.8と2e.3、1.hと2c.8と2e.4、1.hと2c.8と2e.10、1.hと2c.9と2e.2、1.hと2c.9と2e.3、1.hと2c.9と2e.4、1.hと2c.9と2e.10、1.hと2c.10と2e.2、1.hと2c.10と2e.3、1.hと2c.10と2e.4、1.hと2c.10と2e.10、1.hと2c.11と2e.2、1.hと2c.11と2e.3、1.hと2c.11と2e.4、1.hと2c.11と2e.10、1.hと2c.17と2e.2、1.hと2c.17と2e.3、1.hと2c.17と2e.4、1.hと2c.17と2e.10、1.kと2c.8と2e.2、1.kと2c.8と2e.3、1.kと2c.8と2e.4、1.kと2c.8と2e.10、1.kと2c.9と2e.2、1.kと2c.9と2e.3、1.kと2c.9と2e.4、1.kと2c.9と2e.10、1.kと2c.10と2e.2、1.kと2c.10と2e.3、1.kと2c.10と2e.4、1.kと2c.10と2e.10、1.kと2c.11と2e.2、1.kと2c.11と2e.3、1.kと2c.11と2e.4、1.kと2c.11と2e.10、1.kと2c.17と2e.2、1.kと2c.17と2e.3、1.kと2c.17と2e.4、1.kと2c.17と2e.10から選択され、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また、薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

20

前記グループJの医薬組成物のとりわけ好ましい例としては、下記の組合せから選択される。化合物1.hと2d.1と2e.2、1.hと2d.1と2e.3、1.hと2d.1と2e.4、1.hと2d.1と2e.10、1.hと2d.4と2e.2、1.hと2d.4と2e.3、1.hと2d.4と2e.4、1.hと2d.4と2e.10、1.hと2d.5と2e.2、1.hと2d.5と2e.3、1.hと2d.5と2e.4、1.hと2d.5と2e.10、1.hと2d.8と2e.2、1.hと2d.8と2e.3、1.hと2d.8と2e.4、1.hと2d.8と2e.10、1.kと2d.1と2e.2、1.kと2d.1と2e.3、1.kと2d.1と2e.4、1.kと2d.1と2e.10、1.kと2d.4と2e.2、1.kと2d.4と2e.3、1.kと2d.4と2e.4、1.kと2d.4と2e.10、1.kと2d.5と2e.2、1.kと2d.5と2e.3、1.kと2d.5と2e.4、1.kと2d.5と2e.10、1.kと2d.8と2e.2、1.kと2d.8と2e.3、1.kと2d.8と2e.4、1.kと2d.8と2e.10から選択され、それぞれ、ラセミ体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の形でもよく、また、薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形であってもよい。

30

式1の化合物がR鏡像異性体の形で含まれる、本発明の範囲に開示するすべての医薬組成物が本発明では極めて重要である。

【0119】

本発明の範囲におけるハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を表す。特に記載のない限り、フッ素及び塩素が好ましいハロゲンで、通常、フッ素が好適である。

40

特に記載のない限り、アルキル基（アルキル）は炭素原子1～6個、好ましくは1～4個を有する直鎖又は分岐のアルキル基である。以下、例として、メチル、エチル、プロピル又はブチルが示される。メチル、エチル、プロピル又はブチル基を表すのに、Me、Et、Prop又はBuと略して記載する場合もある。特に記載のない限り、プロピル及びブチルの定義にはそれぞれの基の存在可能な異性体の形をすべて含む。即ち、例えばプロピルの場合は、n-プロピル及びイソプロピル、ブチルの場合はイソブチル、セカンダリーブチル、ターシャリーブチル等が含まれる。

特に記載のない限り、アルキレン基（アルキレン）は炭素原子1～6個、好ましくは1～4個を有する分岐及び分岐していないアルキレン基である。以下、例として、メチレン

50

、エチレン、プロピレン又はブチレンが挙げられる。特に記載のない限り、プロピレン及びブチレンの定義にはそれぞれの基の存在可能な異性体の形をすべて含む。

特に記載のない限り、シクロアルキル基（シクロアルキル）は炭素原子 3～6 個を有する環式アルキル基である。以下、例として、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル又はシクロヘキシルが挙げられる。

特に記載のない限り、アルキルオキシ基（O-アルキル）は、炭素原子 1～6 個、好ましくは 1～4 個を有する分岐及び分岐していないアルキル基が酸素原子を介して結合したものである。以下、例としては、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシが挙げられる。メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシ基を表すのに、-OMe、-OEt、-OProp又は-OBuと略して記載することがある。特に記載のない限り、プロピルオキシ及びブチルオキシの定義にはそれぞれの基の存在可能な異性体の形をすべて含む。即ち、例えばプロピルオキシの場合は、n-プロピルオキシ及びイソプロピルオキシ、ブチルオキシの場合はイソブチルオキシ、セカンダリーブチルオキシ、ターシャリーブチルオキシ等が含まれる。本発明の範囲において、アルコキシという用語をアルキルオキシの代わりに使用する場合もある。したがって、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はブトキシ基という名前でも呼ぶこともある。

【0120】

特に記載のない限り、ハロアルキレン基（ハロアルキル）とは、炭素原子 1～6 個を有する分岐及び分岐していないアルキル基において、1 個以上の水素原子がハロゲン原子で置換されたもので、フッ素による置換が好ましい。例として、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 が挙げられる。

特に記載のない限りアリール基は炭素原子 6～10 個を有する芳香環系である。好適なアリール基はフェニル及びナフチルで、フェニルが本発明ではとりわけ好ましい。

特に記載のない限りアリールアルキレン基は、前記アリール基が炭素原子 1～4 個を有する分岐及び分岐していないアルキル基によって結合したものである。例としては、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、ナフチルエチルが挙げられる。ブリッジとなるアルキル基は本発明の範囲においてはアルキレンブリッジと呼ぶこともある。

特に記載のない限り、アリールオキシ基（O-アリール）は、炭素原子 6～10 個を有するアリール基が酸素原子を介して結合したものである。この内容において好適な基としては、例えば、フェニルオキシ又はナフチルオキシが挙げられるが、本発明の範囲においてはフェノキシ又はナフトキシとも言う。

特に記載のない限り、アリールアルキレンオキシ基（アリールアルキレン-O-）とは、炭素原子 1～4 個を有する分岐及び分岐していないアルキルオキシ基で結合したアリール基である。例えば、ベンジルオキシ、フェニルエチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシが挙げられる。

【0121】

本発明の範囲では、成分 1 及び 2 の医薬組成物という表現は、単一調剤又は処方にして両方の有効成分を一緒に投与すること、あるいは、2 種の有効成分を別々の処方で別個に投与することを意味する。有効成分 1 及び 2 を別個の処方で投与する場合は、同時に投与してもよいし、時間をずらして（即ち、順次）投与してもよい。

本発明の態様の 1 つは、治療上有効量の 1 及び 2 に加えて、医薬的に許容される担体を含む前記医薬組成物に関するものである。もう 1 つの態様では、本発明は、治療上有効量の 1 及び 2 の他には医薬的に許容される担体を含まない前記医薬組成物に関する。

また、本発明は、炎症性及び閉塞性の呼吸器系疾患の治療、助産学における早期出産の抑制（早産抑制）、房室ブロックにおける心臓洞調律の回復、徐脈心拍リズム疾患の補正（不整脈治療剤）、循環器ショック（血管拡張や心臓容積の肥大）の治療、ならびに皮膚のかぶれや炎症の治療用としての、1 種以上、好ましくは 1 種の有効成分 2 を含有する医薬組成物を製造するための、治療上有効量の有効成分 1 の使用に関する。

好適な態様において、本発明は、様々な原因による閉塞性肺疾患、様々な原因による肺

気腫、拘束性肺疾患、間質性肺疾患、嚢胞性繊維症、様々な原因による気管支炎、気管支拡張症、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）及びあらゆる形態の肺浮腫を含む群から選択される呼吸器系疾患治療用の、1種以上、好ましくは1種の有効成分2を含有する医薬組成物を製造するための、治療上有効量の有効成分1の使用に関する。

好ましくは、気管支喘息、小児喘息、重症喘息、急性喘息発作、慢性気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）から選択される閉塞性肺疾患の治療用の医薬組成物を製造するために、前記記載のごとく本発明の医薬組成物を使用することが好ましく、気管支喘息やCOPDの治療用医薬組成物を製造するためにこれらを使用することが、本発明ではとりわけ好ましい。

【0122】

また、その原因が慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は $\alpha 1$ -プロテイナーゼ阻害剤の欠乏である肺気腫の治療用医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することも好ましい。

また、アレルギー性肺炎、職業に関連した有毒物質によって引き起こされる拘束性肺疾患、例えば石綿症又は珪肺症、ならびに肺の腫瘍が原因となる拘束、例えば癌性リンパ管症、気管支肺癌及びリンパ腫から選択される拘束性肺疾患の治療用医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することが好ましい。

また、感染による肺炎、例えば、ウイルス、細菌、菌類、原生動物、蠕虫又は他の病原体で感染する肺炎、様々な要因、例えば誤嚥や左心室不全による肺臓炎、放射線による肺臓炎又は繊維症、例えば紅斑性狼瘡、全身性強皮症又はサルコイドーシスなどの膠原病、例えばベック症などの肉芽腫症、特発性間質性肺炎あるいは特発性肺繊維症（IPF）から選択される間質性肺疾患の治療用医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することが好ましい。

また、腭嚢胞性繊維炎又は腭線維症の治療用医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することも好ましい。

また、例えば細菌又はウイルス感染による気管支炎、アレルギー性気管支炎及び毒性の気管支炎等の治療用の医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することも好ましい。

また、気管支拡張症の治療用医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することも好ましい。

【0123】

また、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）治療用の医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することも好ましい。

また、肺浮腫、例えば有毒物質及び異物の吸引、吸入後による毒性肺浮腫の治療用医薬組成物を製造するために、本発明の医薬組成物を使用することも好ましい。

喘息又はCOPDの治療用医薬組成物を製造するための前記で詳述した化合物類の使用もとりわけ好ましい。また、炎症性及び閉塞性の呼吸器系疾患の1日1回の治療、とりわけ喘息又はCOPDの1日1回の治療用の医薬組成物を製造するために、本発明の前記医薬組成物の使用が特に重要である。

本発明は、前記疾患のなかの1つの治療用として医薬組成物を製造するために、治療上有効量の式1で表される有効成分と治療上有効量の有効成分2とを組み合わせることに使用する。

また、本発明は、治療上有効量の式1で表される有効成分を、治療上有効量の有効成分2と組み合わせることを特徴とする、前記疾患のなかの1つを治療する方法に関するものである。

本発明の医薬組成物の範囲においては、例えば、一回投与ごとに0.1~1000 μ gの式1の化合物を投与すればよい。好ましくは一回投与ごとに1~500 μ g、特に好ましくは3~100 μ gの式1の化合物を投与することができ、投与量の範囲は5~75 μ g、好ましくは7~50 μ gが本発明では好ましい。式1の化合物の一回ごとの投与量が9~40 μ g、特に好ましくは11~30 μ g、とりわけ好ましくは12~25 μ gになるように本発明の医薬組成

10

20

30

40

50

物を投与するとよい。例えば、本発明を限定するものではないが、 $5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $7.5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $10\text{ }\mu\text{g}$ 、 $12.5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $15\text{ }\mu\text{g}$ 、 $17.5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $20\text{ }\mu\text{g}$ 、 $22.5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $25\text{ }\mu\text{g}$ 、 $27.5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $30\text{ }\mu\text{g}$ 、 $32.5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $35\text{ }\mu\text{g}$ 、 $37.5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $40\text{ }\mu\text{g}$ 、 $42.5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $45\text{ }\mu\text{g}$ 、 $47.5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $50\text{ }\mu\text{g}$ 、 $52.5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $55\text{ }\mu\text{g}$ 、 $57.5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $60\text{ }\mu\text{g}$ 、 $62.5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $65\text{ }\mu\text{g}$ 、 $67.5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $70\text{ }\mu\text{g}$ 、 $72.5\text{ }\mu\text{g}$ 又は $75\text{ }\mu\text{g}$ の量の式1の化合物が一回ごとに投与されるとよい。

【0124】

前記投与量は、式1の化合物が遊離塩基の状態である。式1の化合物を医薬的に許容される酸付加塩の状態で投与する場合は、当業者であれば、使用する酸の分子量を考慮して前記記載の投与量範囲から酸付加塩用の対応する投与量範囲を容易に算出することができる。特に好ましいのは、式1の化合物を鏡像異性的に純度の高い化合物の状態、特にR鏡像異性体の状態で、前記の投与量範囲で投与することがよい。

10

式1の化合物を抗コリン作用薬2aとともに投与する場合、使用する抗コリン作用薬の量は有効成分の選択に応じてかなりの幅で変動する。

本発明を限定するものではないが、チオトロピウム2a.1'の場合、各投与ごとにこの抗コリン作用薬(2a.1')を $0.1\sim 80\text{ }\mu\text{g}$ 、好ましくは $0.5\sim 60\text{ }\mu\text{g}$ 、特に好ましくは約 $1\sim 50\text{ }\mu\text{g}$ 含むように投与するとよい。例えば、本発明を限定するものではないが、各投与ごとに $2.5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $10\text{ }\mu\text{g}$ 、 $18\text{ }\mu\text{g}$ 、 $20\text{ }\mu\text{g}$ 、 $36\text{ }\mu\text{g}$ 又は $40\text{ }\mu\text{g}$ の2a.1'が投与されるとよい。これに対応する塩2a.1の量又はそれぞれの場合において使用される水和物もしくは溶媒和物の対応の量については、当業者であればアニオンの選択に応じて容易に算出することができる。本発明による好ましいチオトロピウム塩2a.1として、例えば臭化チオトロピウムを使用する場合、本願明細書前記に例を挙げて記載したように、各投与ごとに投与する有効成分2a.1'の量は、各投与回における以下の2a.1の量、即ち、 $3\text{ }\mu\text{g}$ 、 $6\text{ }\mu\text{g}$ 、 $12\text{ }\mu\text{g}$ 、 $21.7\text{ }\mu\text{g}$ 、 $24.1\text{ }\mu\text{g}$ 、 $43.3\text{ }\mu\text{g}$ 及び $48.1\text{ }\mu\text{g}$ の2a.1に対応する。チオトロピウム2a.1'の場合は、上記の投与量を1日1回又は2回投与することが好ましく、とりわけ、1日1回の投与が本発明では好ましい。

20

【0125】

本発明を限定するものではないが、カチオン2a.2'の場合、各投与ごとにこの抗コリン作用薬(2a.2')を $1\sim 500\text{ }\mu\text{g}$ 、好ましくは $5\sim 300\text{ }\mu\text{g}$ 、特に好ましくは $15\sim 200\text{ }\mu\text{g}$ 含むように投与するとよい。例えば、本発明を限定するものではないが、 $15\text{ }\mu\text{g}$ 、 $20\text{ }\mu\text{g}$ 、 $25\text{ }\mu\text{g}$ 、 $30\text{ }\mu\text{g}$ 、 $35\text{ }\mu\text{g}$ 、 $40\text{ }\mu\text{g}$ 、 $45\text{ }\mu\text{g}$ 、 $50\text{ }\mu\text{g}$ 、 $55\text{ }\mu\text{g}$ 、 $60\text{ }\mu\text{g}$ 、 $65\text{ }\mu\text{g}$ 、 $70\text{ }\mu\text{g}$ 、 $75\text{ }\mu\text{g}$ 、 $80\text{ }\mu\text{g}$ 、 $85\text{ }\mu\text{g}$ 、 $90\text{ }\mu\text{g}$ 、 $95\text{ }\mu\text{g}$ 、 $100\text{ }\mu\text{g}$ 、 $105\text{ }\mu\text{g}$ 、 $110\text{ }\mu\text{g}$ 、 $115\text{ }\mu\text{g}$ 、 $120\text{ }\mu\text{g}$ 、 $125\text{ }\mu\text{g}$ 、 $130\text{ }\mu\text{g}$ 、 $135\text{ }\mu\text{g}$ 、 $140\text{ }\mu\text{g}$ 、 $145\text{ }\mu\text{g}$ 、 $150\text{ }\mu\text{g}$ 、 $155\text{ }\mu\text{g}$ 、 $160\text{ }\mu\text{g}$ 、 $165\text{ }\mu\text{g}$ 、 $170\text{ }\mu\text{g}$ 、 $175\text{ }\mu\text{g}$ 、 $180\text{ }\mu\text{g}$ 、 $185\text{ }\mu\text{g}$ 、 $190\text{ }\mu\text{g}$ 、 $195\text{ }\mu\text{g}$ 又は $200\text{ }\mu\text{g}$ の2a.2'が各投与ごとに投与されるとよい。それぞれの場合において使用される、対応する塩2a.2の量又は水和物もしくは溶媒和物の対応の量については、当業者であればアニオンの選択に応じて容易に算出することができる。オキシトロピウム2a.2'の場合、上記記載の投与量を1日1回から4回投与することが好ましく、とりわけ、本発明では1日2回～3回の投与が好ましい。

30

本発明を限定するものではないが、カチオン2a.3'の場合、各投与ごとにこの抗コリン作用薬(2a.3')を $1\sim 500\text{ }\mu\text{g}$ 、好ましくは $5\sim 300\text{ }\mu\text{g}$ 、特に好ましくは $15\sim 200\text{ }\mu\text{g}$ 含むように投与するとよい。例えば、本発明を限定するものではないが、 $15\text{ }\mu\text{g}$ 、 $20\text{ }\mu\text{g}$ 、 $25\text{ }\mu\text{g}$ 、 $30\text{ }\mu\text{g}$ 、 $35\text{ }\mu\text{g}$ 、 $40\text{ }\mu\text{g}$ 、 $45\text{ }\mu\text{g}$ 、 $50\text{ }\mu\text{g}$ 、 $55\text{ }\mu\text{g}$ 、 $60\text{ }\mu\text{g}$ 、 $65\text{ }\mu\text{g}$ 、 $70\text{ }\mu\text{g}$ 、 $75\text{ }\mu\text{g}$ 、 $80\text{ }\mu\text{g}$ 、 $85\text{ }\mu\text{g}$ 、 $90\text{ }\mu\text{g}$ 、 $95\text{ }\mu\text{g}$ 、 $100\text{ }\mu\text{g}$ 、 $105\text{ }\mu\text{g}$ 、 $110\text{ }\mu\text{g}$ 、 $115\text{ }\mu\text{g}$ 、 $120\text{ }\mu\text{g}$ 、 $125\text{ }\mu\text{g}$ 、 $130\text{ }\mu\text{g}$ 、 $135\text{ }\mu\text{g}$ 、 $140\text{ }\mu\text{g}$ 、 $145\text{ }\mu\text{g}$ 、 $150\text{ }\mu\text{g}$ 、 $155\text{ }\mu\text{g}$ 、 $160\text{ }\mu\text{g}$ 、 $165\text{ }\mu\text{g}$ 、 $170\text{ }\mu\text{g}$ 、 $175\text{ }\mu\text{g}$ 、 $180\text{ }\mu\text{g}$ 、 $185\text{ }\mu\text{g}$ 、 $190\text{ }\mu\text{g}$ 、 $195\text{ }\mu\text{g}$ 又は $200\text{ }\mu\text{g}$ の2a.3'が各投与ごとに投与されるとよい。それぞれの場合において使用される、対応する塩2a.3の量又は水和物もしくは溶媒和物の対応の量については、当業者であればアニオンの選択に応じて容易に算出することができる。フルトロピウム2a.3'の場合、上記記載の投与量を1日1回から4回投与することが好ましく、とりわけ、本発明では1日2回～3回の投与が好ましい。

40

【0126】

本発明を限定するものではないが、カチオン2a.4'の場合、各投与ごとにこの抗コリン

50

作用薬 (2a.4') を 1 ~ 500 μg 、好ましくは 5 ~ 300 μg 、特に好ましくは 20 ~ 200 μg 含むように投与するとよい。例えば、本発明を限定するものではないが、20 μg 、25 μg 、30 μg 、35 μg 、40 μg 、45 μg 、50 μg 、55 μg 、60 μg 、65 μg 、70 μg 、75 μg 、80 μg 、85 μg 、90 μg 、95 μg 、100 μg 、105 μg 、110 μg 、115 μg 、120 μg 、125 μg 、130 μg 、135 μg 、140 μg 、145 μg 、150 μg 、155 μg 、160 μg 、165 μg 、170 μg 、175 μg 、180 μg 、185 μg 、190 μg 、195 μg 又は 200 μg の 2a.4' が各投与ごとに投与されるとよい。それぞれの場合において使用される、対応する塩 2a.4 の量又は水和物もしくは溶媒和物の対応の量については、当業者であればアニオンの選択に応じて容易に算出することができる。イプラトロピウム 2a.4' の場合、上記記載の投与量を 1 日 1 回から 4 回投与することが好ましく、さらに、本発明では 1 日 2 回 ~ 3 回の投与が好ましく、1 日 3 回投与が特に好ましい。

10

本発明を限定するものではないが、カチオン 2a.5' の場合、各投与ごとにこの抗コリン作用薬 (2a.5') を 1 ~ 500 μg 、好ましくは 5 ~ 300 μg 、特に好ましくは 15 ~ 200 μg 含むように投与するとよい。例えば、本発明を限定するものではないが、15 μg 、20 μg 、25 μg 、30 μg 、35 μg 、40 μg 、45 μg 、50 μg 、55 μg 、60 μg 、65 μg 、70 μg 、75 μg 、80 μg 、85 μg 、90 μg 、95 μg 、100 μg 、105 μg 、110 μg 、115 μg 、120 μg 、125 μg 、130 μg 、135 μg 、140 μg 、145 μg 、150 μg 、155 μg 、160 μg 、165 μg 、170 μg 、175 μg 、180 μg 、185 μg 、190 μg 、195 μg 又は 200 μg の 2a.5' が各投与ごとに投与されるとよい。それぞれの場合において使用される、対応する塩 2a.5 の量又は水和物もしくは溶媒和物の対応の量については、当業者であればアニオンの選択に応じて容易に算出することができる。グリコピロニウム 2a.5' の場合、上記記載の投与量を 1 日 1 回から 4 回投与することが好ましく、とりわけ、本発明では 1 日 2 回 ~ 3 回の投与が好ましい。

20

【0127】

本発明を限定するものではないが、カチオン 2a.6' の場合、各投与ごとにこの抗コリン作用薬 (2a.6') を 1000 ~ 6500 μg 、好ましくは 2000 ~ 6000 μg 、特に好ましくは 3000 ~ 5500 μg 、とりわけ 4000 ~ 5000 μg 含むように投与するとよい。例えば、本発明を限定するものではないが、3500 μg 、3750 μg 、4000 μg 、4250 μg 、4500 μg 、4750 μg 又は 5000 μg の 2a.6' が各投与ごとに投与されるとよい。それぞれの場合において使用される、対応する塩 2a.6 の量又は水和物もしくは溶媒和物の対応の量については、当業者であればアニオンの選択に応じて容易に算出することができる。トロスピウム 2a.6' の場合、上記記載の投与量を 1 日 1 回から 4 回投与することが好ましく、とりわけ、本発明では 1 日 2 回 ~ 3 回の投与が好ましい。

30

本発明を限定するものではないが、カチオン 2a.7' の場合、各投与ごとにこの抗コリン作用薬 (2a.7') を 50 ~ 1000 μg 、好ましくは 100 ~ 800 μg 、特に好ましくは 200 ~ 700 μg 、とりわけ 300 ~ 600 μg 含むように投与するとよい。例えば、本発明を限定するものではないが、300 μg 、350 μg 、400 μg 、450 μg 、500 μg 、550 μg 又は 600 μg の 2a.7' が各投与ごとに投与されるとよい。それぞれの場合において使用される、対応する塩 2a.7 の量又は水和物もしくは溶媒和物の対応の量については、当業者であればアニオンの選択に応じて容易に算出することができる。カチオン 2a.7' の場合、上記記載の投与量を 1 日 1 回から 3 回投与することが好ましく、本発明では 1 日 1 回又は 2 回の投与が好ましく、特に 1 日 1 回が好ましい。

40

【0128】

本発明を限定するものではないが、カチオン 2a.9' 及び 2a.10' の場合、各投与ごとにこの抗コリン作用薬 (2a.9' 又は 2a.10') を 1 ~ 500 μg 、好ましくは 5 ~ 300 μg 、特に好ましくは 15 ~ 200 μg 含むように投与するとよい。例えば、本発明を限定するものではないが、15 μg 、20 μg 、25 μg 、30 μg 、35 μg 、40 μg 、45 μg 、50 μg 、55 μg 、60 μg 、65 μg 、70 μg 、75 μg 、80 μg 、85 μg 、90 μg 、95 μg 、100 μg 、105 μg 、110 μg 、115 μg 、120 μg 、125 μg 、130 μg 、135 μg 、140 μg 、145 μg 、150 μg 、155 μg 、160 μg 、165 μg 、170 μg 、175 μg 、180 μg 、185 μg 、190 μg 、195 μg 又は 200 μg の 2a.9' 又は 2a.10' が各投与ごとに投与されるとよい。それぞれの場合において使用される、対応する塩 2a.9' 又は 2a.10' の量又は水和物もしくは溶媒和物の対応の量については、当業者であればアニオンの選択

50

に応じて容易に算出することができる。カチオン2a.9'又は2a.10'の場合、上記記載の投与量を1日1回から3回投与することが好ましく、本発明では1日1回又は2回の投与が好ましく、特に1日1回が好ましい。

本発明を限定するものではないが、カチオン2a.11'～2a.13'の場合、各投与ごとにこの抗コリン作用薬(2a.11'、2a.12'又は2a.13')を1～500 μ g、好ましくは5～300 μ g、特に好ましくは10～200 μ g含むように投与するとよい。例えば、本発明を限定するものではないが、10 μ g、15 μ g、20 μ g、25 μ g、30 μ g、35 μ g、40 μ g、45 μ g、50 μ g、55 μ g、60 μ g、65 μ g、70 μ g、75 μ g、80 μ g、85 μ g、90 μ g、95 μ g、100 μ g、105 μ g、110 μ g、115 μ g、120 μ g、125 μ g、130 μ g、135 μ g、140 μ g、145 μ g、150 μ g、155 μ g、160 μ g、165 μ g、170 μ g、175 μ g、180 μ g、185 μ g、190 μ g、195 μ g又は200 μ gの2a.11'、2a.12'又は2a.13'が各投与ごとに投与されるとよい。それぞれの場合において使用される、対応する塩2a.11、2a.12もしくは2a.13の量又は水和物もしくは溶媒和物の対応の量については、当業者であればアニオンの選択に応じて容易に算出することができる。カチオン2a.11、2a.12又は2a.13の場合、上記記載の投与量を1日1回から3回投与することが好ましく、本発明では1日1回又は2回の投与が好ましく、特に1日1回が好ましい。

【0129】

式1の化合物をPDEIV-阻害剤2bと組み合わせて投与する場合、好ましくは、各投与ごとに2bを約1～10000 μ g投与するとよい。投与ごとに10～5000 μ g、好ましくは50～2500 μ g、特に好ましくは100～1000 μ gの2bを含むように投与するとよい。例えば、本発明を限定するものではないが、100 μ g、115 μ g、120 μ g、125 μ g、130 μ g、135 μ g、140 μ g、145 μ g、150 μ g、155 μ g、160 μ g、165 μ g、170 μ g、175 μ g、180 μ g、185 μ g、190 μ g、195 μ g、200 μ g、205 μ g、210 μ g、215 μ g、220 μ g、225 μ g、230 μ g、235 μ g、240 μ g、245 μ g、250 μ g、255 μ g、260 μ g、265 μ g、270 μ g、275 μ g、280 μ g、285 μ g、290 μ g、295 μ g、300 μ g、305 μ g、310 μ g、315 μ g、320 μ g、325 μ g、330 μ g、335 μ g、340 μ g、345 μ g、350 μ g、355 μ g、360 μ g、365 μ g、370 μ g、375 μ g、380 μ g、385 μ g、390 μ g、395 μ g、400 μ g、405 μ g、410 μ g、415 μ g、420 μ g、425 μ g、430 μ g、435 μ g、440 μ g、445 μ g、450 μ g、455 μ g、460 μ g、465 μ g、470 μ g、475 μ g、480 μ g、485 μ g、490 μ g、495 μ g、500 μ g、505 μ g、510 μ g、515 μ g、520 μ g、525 μ g、530 μ g、535 μ g、540 μ g、545 μ g、550 μ g、555 μ g、560 μ g、565 μ g、570 μ g、575 μ g、580 μ g、585 μ g、590 μ g、595 μ g、600 μ g、605 μ g、610 μ g、615 μ g、620 μ g、625 μ g、630 μ g、635 μ g、640 μ g、645 μ g、650 μ g、655 μ g、660 μ g、665 μ g、670 μ g、675 μ g、680 μ g、685 μ g、690 μ g、695 μ g、700 μ g、705 μ g、710 μ g、715 μ g、720 μ g、725 μ g、730 μ g、735 μ g、740 μ g、745 μ g、750 μ g、755 μ g、760 μ g、765 μ g、770 μ g、775 μ g、780 μ g、785 μ g、790 μ g、795 μ g、800 μ g、805 μ g、810 μ g、815 μ g、820 μ g、825 μ g、830 μ g、835 μ g、840 μ g、845 μ g、850 μ g、855 μ g、860 μ g、865 μ g、870 μ g、875 μ g、880 μ g、885 μ g、890 μ g、895 μ g、900 μ g、905 μ g、910 μ g、915 μ g、920 μ g、925 μ g、930 μ g、935 μ g、940 μ g、945 μ g、950 μ g、955 μ g、960 μ g、965 μ g、970 μ g、975 μ g、980 μ g、985 μ g、990 μ g、995 μ g、1000 μ gの2bを投与ごとに投与すればよい。2bの酸付加塩を使用する場合、使用する塩の対応量は、酸の選択に応じて本願明細書前記記載の値から当業者であれば容易に算出することができる。

【0130】

式1の化合物をステロイド2cと組み合わせて投与する場合、好ましくは、各投与ごとに2cを約1～10000 μ g投与するとよい。投与ごとに5～5000 μ g、好ましくは5～2500 μ g、特に好ましくは10～1000 μ gの2cを含むように投与するとよい。例えば、本発明を限定するものではないが、10 μ g、15 μ g、20 μ g、25 μ g、30 μ g、35 μ g、40 μ g、45 μ g、50 μ g、55 μ g、60 μ g、65 μ g、70 μ g、75 μ g、80 μ g、85 μ g、90 μ g、95 μ g、100 μ g、115 μ g、120 μ g、125 μ g、130 μ g、135 μ g、145 μ g、150 μ g、155 μ g、160 μ g、165 μ g、170 μ g、175 μ g、180 μ g、185 μ g、190 μ g、195 μ g、200 μ g、205 μ g、210 μ g、215 μ g、220 μ g、225 μ g、230 μ g、235 μ g、240 μ g、245 μ g、250 μ g、255 μ g、260 μ g、265 μ g、270 μ g、275 μ g、280 μ g、285 μ g、290 μ g、295 μ g、300 μ g、305 μ g、310 μ g、315 μ g、320 μ g

、325 μ g、330 μ g、335 μ g、340 μ g、345 μ g、350 μ g、355 μ g、360 μ g、365 μ g、370 μ g、375 μ g、380 μ g、385 μ g、390 μ g、395 μ g、400 μ g、405 μ g、410 μ g、415 μ g、420 μ g、425 μ g、430 μ g、435 μ g、440 μ g、445 μ g、450 μ g、455 μ g、460 μ g、465 μ g、470 μ g、475 μ g、480 μ g、485 μ g、490 μ g、495 μ g、500 μ g、505 μ g、510 μ g、515 μ g、520 μ g、525 μ g、530 μ g、535 μ g、540 μ g、545 μ g、550 μ g、555 μ g、560 μ g、565 μ g、570 μ g、575 μ g、580 μ g、585 μ g、590 μ g、595 μ g、600 μ g、605 μ g、610 μ g、615 μ g、620 μ g、625 μ g、630 μ g、635 μ g、640 μ g、645 μ g、650 μ g、655 μ g、660 μ g、665 μ g、670 μ g、675 μ g、680 μ g、685 μ g、690 μ g、695 μ g、700 μ g、705 μ g、710 μ g、715 μ g、720 μ g、725 μ g、730 μ g、735 μ g、740 μ g、745 μ g、750 μ g、755 μ g、760 μ g、765 μ g、770 μ g、775 μ g、780 μ g、785 μ g、790 μ g、795 μ g、800 μ g、805 μ g、810 μ g、815 μ g、820 μ g、825 μ g、830 μ g、835 μ g、840 μ g、845 μ g、850 μ g、855 μ g、860 μ g、865 μ g、870 μ g、875 μ g、880 μ g、885 μ g、890 μ g、895 μ g、900 μ g、905 μ g、910 μ g、915 μ g、920 μ g、925 μ g、930 μ g、935 μ g、940 μ g、945 μ g、950 μ g、955 μ g、960 μ g、965 μ g、970 μ g、975 μ g、980 μ g、985 μ g、990 μ g、995 μ g、1000 μ gの2cを投与ごとに投与すればよい。2cの塩又は誘導体を使用する場合、使用する塩／誘導体の対応量は、塩／誘導体の選択に応じて本願明細書前記記載の値から当業者であれば容易に算出することができる。

10

【0131】

式1の化合物をLTD4拮抗薬2dと組み合わせて投与する場合、好ましくは、各投与ごとに2dを約0.01～500mg投与するとよい。投与ごとに0.1～250mg、好ましくは0.5～100mg、特に好ましくは1～50mgの2dを含むように投与するとよい。例えば、本発明を限定するものではないが、1mg、2.5mg、5mg、5.5mg、7mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、27.5mg、30mg、32.5mg、35mg、37.5mg、40mg、42.5mg、45mg、47.5mg又は50mgの2dを一回の投与で投与すればよい。2dの酸付加塩、塩又は誘導体を使用する場合、使用する塩／誘導体の対応量は、塩／誘導体の選択に応じて本願明細書前記記載の値から当業者であれば容易に算出することができる。

20

式1の化合物をEGFR阻害剤2eと組み合わせて投与する場合、好ましくは、各投与ごとに2eを約100～15000 μ g投与するとよい。投与ごとに500～10000 μ g、好ましくは750～8000 μ g、特に好ましくは1000～7000 μ gの2eを含むように投与するとよい。例えば、本発明を限定するものではないが、1000 μ g、1115 μ g、1200 μ g、1250 μ g、1300 μ g、1350 μ g、1400 μ g、1450 μ g、1500 μ g、1550 μ g、1600 μ g、1650 μ g、1700 μ g、1750 μ g、1800 μ g、1850 μ g、1900 μ g、1950 μ g、2000 μ g、2050 μ g、2100 μ g、2150 μ g、2200 μ g、2250 μ g、2300 μ g、2350 μ g、2400 μ g、2450 μ g、2500 μ g、2550 μ g、2600 μ g、2650 μ g、2700 μ g、2750 μ g、2800 μ g、2850 μ g、2900 μ g、2950 μ g、3000 μ g、3050 μ g、3100 μ g、3150 μ g、3200 μ g、3250 μ g、3300 μ g、3350 μ g、3400 μ g、3450 μ g、3500 μ g、3550 μ g、3600 μ g、3650 μ g、3700 μ g、3750 μ g、3800 μ g、3850 μ g、3900 μ g、3950 μ g、4000 μ g、4050 μ g、4100 μ g、4150 μ g、4200 μ g、4250 μ g、4300 μ g、4350 μ g、4400 μ g、4450 μ g、4500 μ g、4550 μ g、4600 μ g、4650 μ g、4700 μ g、4750 μ g、4800 μ g、4850 μ g、4900 μ g、4950 μ g、5000 μ g、5050 μ g、5100 μ g、5150 μ g、5200 μ g、5250 μ g、5300 μ g、5350 μ g、5400 μ g、5450 μ g、5500 μ g、5550 μ g、5600 μ g、5650 μ g、5700 μ g、5750 μ g、5800 μ g、5850 μ g、5900 μ g、5950 μ g、6000 μ g、6050 μ g、6100 μ g、6150 μ g、6200 μ g、6250 μ g、6300 μ g、6350 μ g、6400 μ g、6450 μ g、6500 μ g、6550 μ g、6600 μ g、6650 μ g、6700 μ g、6750 μ g、6800 μ g、6850 μ g、6900 μ g、6950 μ g又は7000 μ gの2eを投与ごとに投与すればよい。2eの酸付加塩を使用する場合、使用する塩の対応量は、酸の選択に応じて本願明細書前記記載の値から当業者であれば容易に算出することができる。

30

40

【0132】

2種の有効成分1及び2は一緒に又は別個に投与することができ、いずれの場合も吸入又は経口、非経口もしくは他の経路から公知の方法で、例えば、錠剤もしくは被覆錠剤、丸剤、顆粒剤、エアロゾル、シロップ、エマルジョン、懸濁剤、粉末及び溶液等の実質的に従来からの調剤の形態で、不活性で毒性のない医薬的に好適な担体又は溶媒を使って投与することができる。

50

式 1 及び 2 の化合物を投与するための好適な調剤としては、錠剤、カプセル剤、座薬、溶液、粉末等が挙げられる。医薬的に有効な化合物 1 種以上の割合は、組成物全体の 0.05～90 質量%、好ましくは 0.1～50 質量% の範囲であるとよい。好適な錠剤を得るには、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース等の不活性希釈剤、コーンスターチ又はアルギン酸等の崩壊剤、デンプン又はゼラチン等の結合剤、ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑剤、及び／あるいは、カルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース又はポリ酢酸ビニル等の放出遅延剤といった公知の賦形剤と一緒に、有効成分を混合して得られる。また、錠剤はいくつかの層を有していてもよい。

したがって、被覆錠剤は、例えばコリドンもしくはセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖類等の錠剤コーティング用として通常使用されている物質を用いて、錠剤と同様にして作製したコアを被覆することによって調製できる。放出を遅延させたり、不相溶にならないようにするために、コアを多数層で構成してもよい。同様に、錠剤用の上記記載の賦形剤を使って、錠剤の被覆部を多数の層で構成して放出を遅延させることもできる。

【0133】

本発明の有効成分又は有効成分の組合せを含むシロップ又はエリキシルには、サッカリン、シク라마ート、グリセロール又は糖等の甘味剤、ならびに、例えばバニリン又はオレンジ抽出物のような香味料等の香味剤をさらに含有していてもよい。また、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の懸濁補助剤又は増粘剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキシドとの縮合物のような湿潤剤、あるいは p-ヒドロキシベンゾエート等の防腐剤を含有することもできる。

溶液調剤は通常の方法で調製する。例えば、等張剤、p-ヒドロキシベンゾエート等の防腐剤又はエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩等の安定剤を加え、さらに任意であるが乳化剤及び／又は分散剤を用いて調製する。水を希釈剤として使用する場合は、例えば有機溶媒を溶媒和物形成剤 (solvating agents) 又は溶解剤として任意に使用し、溶液調剤を注射用バイアル又はアンプル又は点滴容器に移す。

1 種以上の有効成分又は有効成分の組合せを含むカプセルは、例えば、ラクトース又はソルビトール等の不活性担体と一緒に有効成分を混合し、それをゼラチンカプセルに充填することにより作製される。

好適な座剤は、例えば、中性脂肪、ポリエチレングリコール又はそれらの誘導体等といった座剤用の担体と混合することにより作製することができる。

【0134】

使用できる賦形剤としては、例えば、水、パラフィン類 (例えば石油留分)、植物油 (例えばラッカセイ油またはゴマ油)、単官能又は多官能アルコール類 (例えばエタノール又はグリセロール) 等の医薬的に許容される有機溶媒、天然鉱物粉末 (例えばカオリン、クレイ、タルク、チョーク)、合成鉱物粉末 (例えば高度に分散された珪酸及びシリケート類)、糖類 (例えば蔗糖、ラクトース及びグルコース) 等の担体、乳化剤 (例えばリグニン、亜硫酸塩廃液、メチルセルロース、デンプン及びポリビニルピロリドン) ならびに滑剤 (例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム) が挙げられる。

経口投与の場合は、当然のことながら、錠剤中に前記の担体類とは別にクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及び第二リン酸カルシウム等の添加剤を、デンプン (好ましくはジャガイモデンプン) やゼラチン等の様々な添加剤と共に含んでもよい。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルク等の滑剤を錠剤形成工程で同時に使用することができる。水性懸濁液の場合は、前記の賦形剤に加えて様々な香味剤又は着色剤と一緒に有効成分を混合すればよい。

2 種の有効成分 1 及び 2 を別個に投与する場合であっても、少なくとも成分 1 は吸入による投与が好ましい。2 種の有効成分 1 及び 2 を別個に摂取する場合、成分 1 を吸入で投与すれば、成分 2 は、錠剤又は被覆錠剤、丸剤、顆粒剤、エアロゾル、シロップ、エマルジョン、懸濁剤、粉末及び溶液等といったこの分野での従来からの製剤を使って、不活性

10

20

30

40

50

で毒性のない医薬的に好適な担体又は溶媒を用いて、例えば、経口あるいは非経口で投与することができる。

【0135】

しかしながら、本発明の医薬組成物は、有効成分1及び2の両方を含む単一の調剤を用いて、あるいは、有効成分1及び2の一方のみをそれぞれに含む吸入投与に適した別々の調剤を用いて、吸入で投与することが好ましい。

吸入可能な調剤としては吸入可能粉末、噴射剤含有定量エアロゾル又は噴射剤を含有しない吸入可能な溶液が挙げられる。有効成分1及び2の組合せを含む本発明の吸入粉末は、前記有効成分のみから構成されていてもよいし、あるいは、有効成分と生理的に許容される賦形剤との混合物で構成されていてもよい。また、本発明の範囲において、噴射剤を含有しない吸入可能溶液とは、濃縮物又は直ぐに使用できる無菌吸入液が挙げられる。本発明の製剤は、有効成分1及び2の組合せを1つの調剤中に一緒に含有するか、2つの別個の調剤にするかのいずれでもよい。本発明の範囲において使用できるこれらの調剤については、本明細書の次のパートでより詳細に説明する。

A) 本発明による有効成分の組合せを含む吸入粉末：

本発明の吸入粉末は1及び2のみを含むか、又は、生理的に許容される適当な賦形剤と共に含むかのいずれでもよい。有効成分1及び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、以下の生理的に許容される賦形剤を使用して本発明による吸入粉末を調製することができる。単糖類（例えば、グルコース又はアラビノース）、二糖類（例えば、ラクトース、サッカロース、マルトース、トレハロース）、オリゴ糖類及び多糖類（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、マンニトール、キシリトール）、塩類（例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム）あるいは、これら賦形剤の混合物。好ましくは、単糖類又は二糖類が使用され、ラクトース、トレハロース又はグルコースの使用が好ましく、限定はされないが、その水和物の形が特に好ましい。

【0136】

本発明による吸入粉末の範囲において、賦形剤の最大平均粒径は250 μm まで、好ましくは10~150 μm 、最も好ましくは15~80 μm の範囲である。上記の賦形剤に、平均粒径1~9 μm のより微細な賦形剤画分を添加することが適切と考えられる場合もある。より微細な賦形剤も、本願明細書中で前記に列挙した使用可能な賦形剤の群から選択することができる。最終的には、本発明の吸入粉末を調製するために、好ましくは平均粒径0.5~10 μm 、さらに好ましくは1~6 μm の微粉碎した有効成分1及び2を、賦形剤混合物に添加する。粉碎及び微粉化を行い、最後に構成成分と一緒に混合することによる本発明の吸入粉末の製造方法は、従来技術より公知である。本発明による吸入粉末は、有効成分1及び2の両方を含む単一の粉末混合物の状態、又は、1もしくは2のみを含む別々の吸入粉末の状態に調製し投与することができる。

本発明の吸入粉末は従来の技術から公知である吸入器を使って投与することができる。有効成分1及び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粉末は、例えば、US 4570630 Aに記載されているように、一回分の投与量を供給源から計量チャンバーを用いて放出する吸入器によって、あるいは、DE 3625685 Aに記載されているような他の手段によって投与することができる。1及び2を含み、さらに生理的に許容される賦形剤を任意で含んでもよい本発明の吸入粉末は、「タービューヘーラー（Turbuhaler：登録商標）」という名称で知られる吸入器、又は、例えばEP 237507 Aに開示されているような吸入器を使って投与することができる。好ましくは、1及び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粉末をカプセルに充填（所謂インハレット（inhalettes）形成）し、例えばWO 94/28958に記載されているような吸入器で使用する。

【0137】

図1に、本発明の医薬組成物をインハレットにして使用するための特に好ましい吸入器を示す。

粉末状の医薬組成物をカプセルから吸入するためのこの吸入器「ハンディヘーラー（Handi-ihaler：登録商標）」は、2個の窓2を含むハウジング1と、空気導入口を有し、スクリ

ーンハウジング4によって固定されたスクリーン5を備えたデッキ3と、デッキ3に連結し、2本の尖ったピン7を備えバネ8に対して可動型の押しボタン9を有する吸入チャンバー6と、スピンドル10を介してハウジング1、デッキ3及びカバー11と連結し、跳ね上げ式で開閉可能なマウスピース12と、流動抵抗を調整するための空気貫通孔13とによって特徴づけられる。

前記の好ましい投与方法に従って本発明の吸入粉末をカプセルに充填する場合、各カプセルの吸入粉末の充填量は1～30mgがよい。本発明では、本願明細書に記載した有効成分1及び2についての一回の投与あたりの投与量をカプセル中に一緒に又は別々に含む。

B) 本発明による有効成分の組合せを含む噴射剤ガス駆動型吸入エアロゾル：

本発明による噴射剤ガス含有吸入エアロゾルは、有効成分1及び2を噴射剤ガス中に溶解又は分散状態で含むことができる。1及び2は別個の処方でも単一調剤中に存在していてもよく、有効成分1及び2は、どちらの成分も溶解又は分散されているか、あるいは、一方の成分のみが溶解され他方の成分が分散されている。本発明の吸入エアロゾルの調製に使用できる噴射剤ガスについては、従来技術から既知である。n-プロパン、n-ブタン又はイソブタン等の炭化水素化合物、及び、メタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンの好ましくは塩素化誘導体及びフッ素化誘導体といったハロ炭化水素化合物から、適当な噴射剤ガスが選択される。上記噴射剤ガスは単独で、又はその混合物として使用できる。特に好ましい噴射剤ガスは、TG11、TG12、TG134a(1,1,1,2-テトラフルオロエタン)、TG227(1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン)及びそれらの混合物から選択されるハロゲン化アルカン誘導体であり、噴射剤ガスTG134a、TG227及びその混合物が好ましい。

【0138】

また、本発明による噴射剤駆動型吸入エアロゾルには、補助溶剤、安定剤、界面活性剤、酸化防止剤、滑剤及びpH調節剤等の他の成分も含ませることができる。これらの成分はすべて、当分野において公知である。

本発明による噴射剤ガス含有吸入エアロゾルには、有効成分1及び／又は2を5質量%まで含有させるとよい。本発明によるエアロゾルは、有効成分1及び／又は2を、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%又は0.5～1質量%含む。

有効成分1及び／又は2が分散状態で存在する場合は、該有効成分粒子の平均粒子径は10µmまでが好ましく、さらに好ましくは0.1～6µm、より好ましくは1～5µmである。

本発明による前記噴射剤駆動型吸入エアロゾルは、当該分野において公知の吸入器(定量噴霧吸入器(MDI))を用いて投与することができる。

従って、本発明の別の態様としては、本願明細書記載の噴射剤駆動型エアロゾルを投与するのに適した1種以上の吸入器と組み合わせた、噴射剤駆動型エアロゾル状態の医薬組成物に関する。さらに、本発明は、前記記載の本発明による噴射剤ガス含有エアロゾルを収容することを特徴とする吸入器に関する。

更に、本発明は、適切なバルブが設けられ、適当な吸入器で使用可能であり、かつ、本発明による前記噴射剤ガス含有吸入エアロゾルの1種を収容する、カートリッジに関する。好適なカートリッジ、さらには本発明による噴射剤ガス含有吸入エアロゾルをカートリッジに充填する方法については、従来技術から公知である。

【0139】

C) 本発明による有効成分1及び2の組合せを含む、噴射剤を含有しない吸入溶液又は懸濁液：

本発明による噴射剤を含まない吸入性溶液には、例えば水性又はアルコール性溶媒が含まれるが、エタノール性溶媒が好ましく、エタノール性溶媒と水性溶媒とを混合することもできる。水性溶媒／エタノール性溶媒混合物の場合、水に対するエタノールの相対的割合は限定されないが、その最大値は70容量%まで、より好ましくはエタノールが60容量%までである。残りの容量は水で構成される。有効成分1及び2を別々に又は一緒に含有する溶液又は懸濁液は、適当な酸でpH2～7、好ましくは2～5に調整する。pH値は無

機酸又は有機酸から選択される酸を用いて調整すればよい。特に好適な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び／又はリン酸が挙げられる。特に好適な有機酸の例としては、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び／又はプロピオン酸等が挙げられる。推奨される無機酸は塩酸及び硫酸である。また、有効成分の一方とともに酸付加塩をすでに形成している酸を使用することも可能である。有機酸の中では、アスコルビン酸、フマル酸及びクエン酸が好ましい。所望であれば、上記の酸の混合物を用いることもでき、特に、酸性化特性に加えて、例えば香料、酸化防止剤又は錯化剤としての特性を有する酸、例えばクエン酸又はアスコルビン酸等の場合は、混合して用いるとよい。本発明によると、塩酸を用いてpH値を調整することが特に好ましい。

10

【0140】

本発明では、エドト酸（EDTA）又はその公知の塩の1つであるエドト酸ナトリウムを、安定剤又は錯化剤として処方に含ませる必要はない。実施形態によっては、この化合物を1種以上含んでもよい。推奨実施形態は、エドト酸ナトリウムを基準とした含有量が、100mg/100ml未満、好ましくは50mg/100ml未満、さらに好ましくは20mg/100ml未満である。一般に、エドト酸ナトリウムの含有量が0～10mg/100mlの範囲となる吸入溶液が好ましい。

本発明の噴射剤を含有しない吸入溶液には、補助溶剤及び／又は他の賦形剤を添加することができる。好ましい補助溶剤は、ヒドロキシル基又は他の極性基を含むもので、例えばアルコール類、特にイソプロピルアルコール、グリコール類、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類、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル類が挙げられる。本明細書における賦形剤及び添加剤という用語は、それ自体は活性物質ではないが、活性物質を含む調剤の定性的特性を改善するために薬理的に好適な溶媒中で1種またはそれより多くの活性物質と共に処方できる、薬理的に許容される物質を意味する。これらの物質は薬理的作用を持たないことが好ましいが、所望の療法との関連において容易に認識できるような薬理作用を持たないか、少なくとも望ましくない薬理作用を有していないことが好ましい。賦形剤及び添加剤としては、例えば、大豆レシチン、オレイン酸、ポリソルベートなどのソルビタンエステル類、ポリビニルピロリドンなどの界面活性剤、他の安定剤、錯化剤、最終的な医薬調剤の品質保持期間を保証又は延長させる酸化防止剤及び／又は防腐剤、香味付与剤、ビタミン類及び／又は当分野で公知の他の添加剤が挙げられる。また、添加剤には、例えば塩化ナトリウムなどの薬理的に許容される塩も等張剤として含まれる。

20

30

【0141】

好ましい賦形剤としては、例えば、pHの調整に使用されていないことを前提としたアスコルビン酸、さらにはビタミンA、ビタミンE、トコフェロール及び人体内で産生する同様なビタミン類及びプロビタミン類等の酸化防止剤が挙げられる。

防腐剤を使用して病原体による汚染から調剤を保護することができる。適当な防腐剤は当該分野において公知のものであり、特に当該分野において既知の濃度の、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム又は安息香酸もしくは安息香酸ナトリウムなどの安息香酸塩である。前記防腐剤は、好ましくは50mg/100mlまで、より好ましくは5～20mg/100mlの濃度で存在していることが好ましい。

40

好ましい処方としては、溶剤としての水及び有効成分1と2に加えて、塩化ベンザルコニウム及びエドト酸ナトリウムのみを含むものである。エドト酸ナトリウムを含有させない推奨実施形態もある。

本発明の噴射剤を含有しない吸入溶液は、治療投与量である少量の液体調剤を数秒間以内で霧状にして治療用吸入に適したエアロゾルを生成することができるタイプの吸入器を用いて特に投与される。本発明の範囲内において、100μL未満、好ましくは50μL未満、より好ましくは10～30μLの量の有効成分溶液を、好ましくは1回のスプレー操作で霧状にすることができ、その結果、平均粒径が20μm未満、好ましくは10μm未満のエアロゾル

50

を生成させ、エアロゾルの吸入されうる部分が治療上の有効量に相当するようにエアロゾルを生成することができる吸入器が好ましい吸入器である。

【0142】

吸入用液状医薬組成物の定量を噴射剤を用いず放出するタイプの装置については、例えば、国際特許出願WO91/14468及びWO97/12687（特に図6a及び図6b参照）に記載されている。また、これらに記載されているネブライザー（装置）は、「Respimat（登録商標）」という名称で知られている。

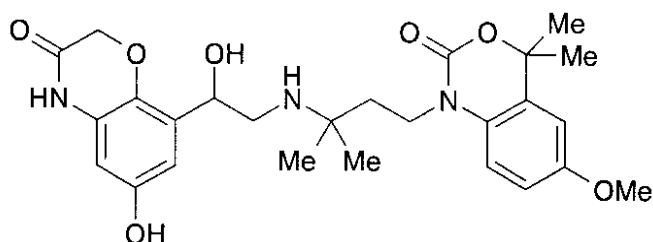
有効成分2の前記の例は、当該分野では公知である。それに対して、式1の化合物は当該分野では公知ではない。

本願明細書で後述の合成例は、式1の新規な化合物を合成するのに可能な方法を示すために挙げるものである。しかしながら、これらの合成例は、本発明の説明として単に手順を例示することを意図するものであって、例として記載のものに本発明を限定するものではない。

実施例1：1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-6-メトキシ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0143】

【化36】



【0144】

a) (2-アセチル-4-メトキシ-フェニル)-カルバミン酸エチル

65.1g (0.6mol) のクロロギ酸エチルを冷却しながら82.5g (0.5mol) の2-アミノ-5-メトキシアセトフェノンを含むピリジン溶液400mLに滴下し、温度が10～15℃を超えないようにする。その後、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、氷の上に注ぐ。形成された析出物を吸引濾過し、水で洗浄しイソプロパノールで再結晶させる。収量：102g (86%)、融点= 97～100℃

b) 6-メトキシ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

47.4g (0.2mol) の(2-アセチル-4-メトキシ-フェニル)-カルバミン酸エチルを275mLのTHFに溶解させ、冷却しながら0.5molのヨウ化メチルマグネシウムを含む200mLのジエチルエーテル溶液に滴下し、温度が0℃を超えないようにする。この混合物を周囲温度で30分間放置した後、攪拌しながら2時間還流を行う。反応混合物を氷の上に注ぎ、塩化アンモニウムと混合する。有機相の分離後、混合物を酢酸エチルで繰り返し抽出する。有機相をあわせて水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮する。残渣をメタノールに溶解させ、その溶液を蒸発により濃縮し水と混合する。形成された析出物を分取し、水で洗浄しトルエンから再結晶させる。収量：31.1g (75%)、融点 = 178～180℃。

c) 1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-6-メトキシ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

31g (0.15mol) の6-メトキシ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンを含む120mLのHMPT溶液を、7.2gの水素化ナトリウム (55-60%) を含む30mLのHMPT溶液に65～70℃で滴下する。水素の放出が終了した後、混合物をさらに20分間攪拌し、周囲温度に冷却する。この温度で、37.7g (0.18mol) の(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-ベンジリデンアミンを40mLのHMPTに溶解させ、添加する。100℃で3時間攪拌した後、反応混合物を氷の上に注ぎ酢酸エチルで抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮する。残渣を加熱しながら1N塩酸に溶解させた後、冷却して

ジエチルエーテルで抽出する。水性相を水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出する。その後、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を取り除く。アセトニトリルに溶解させエーテル含有塩酸を加えた後、生成物を残渣から塩酸塩状態で単離させる。収量：34.3g (70%)

【0145】

d) 1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-6-メトキシ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

357mg (1 mmol) の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン及び292mg (1 mmol) の1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-6-メトキシ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンを、5 mLのエタノールに懸濁させ70℃に加熱する。得られた溶液を70℃で1時間攪拌した後、周囲温度に冷却する。113mg (3 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを添加し、混合物を周囲温度で3時間攪拌する。0.7mLの飽和炭酸カリウム溶液と混合し、さらに30分間攪拌する。これを酸化アルミニウム(塩基)で濾過し、塩化メチレン/メタノール(15:1)で繰り返し洗浄し、蒸発により濃縮する。こうして得られた粗生成物をクロマトグラフィーで精製する(塩化メチレン、メタノール/アンモニア勾配(9:1))。ベージュ色固体。収量：340mg (58%)

、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 590

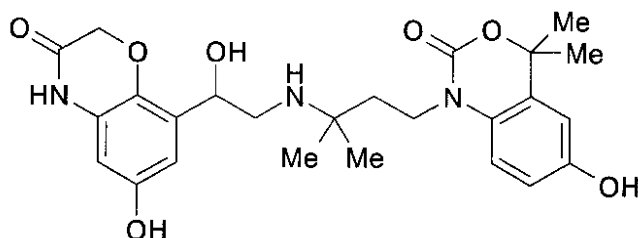
e) 1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-6-メトキシ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

340mg (0.58mmol) の1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-6-メトキシ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンを、10mLのメタノールに溶解し、パラジウム-木炭を触媒にして水素ガス圧力1 barで水素添加を行う。その後、触媒を濾過により取り除き、濾液を蒸発により濃縮する。ベージュ色固体。収量：273mg (95%)、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 500、Rf値 = 0.33 (塩化メチレン：メタノール：アンモニア = 9:1:0.1)

実施例2：6-ヒドロキシ-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0146】

【化37】



【0147】

a) 6-ベンジルオキシ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

実施例1b)に記載の手順と同様にして、15.7g (50mmol) の(2-アセチル-4-ベンジルオキシ-フェニル)-カルバミン酸エチル及び125mmolのヨウ化メチルマグネシウムから調製する。収量：10.8g (76%)、融点 = 134℃

b) 1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-6-ベンジルオキシ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

実施例1c)に記載の手順と同様にして、10.5g (37mmol) の6-ベンジルオキシ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン及び9.3g (44mmol) の(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-ベンジリデンアミンから調製する。収量：10.9g (73%)、融点 =

10

20

30

40

50

233℃（塩酸塩）

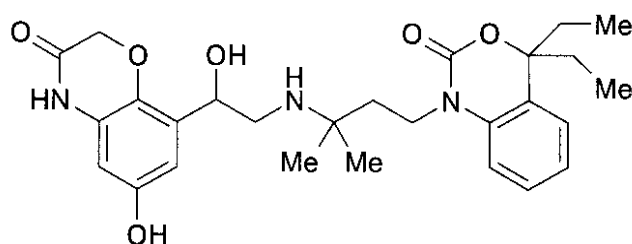
c) 6-ヒドロキシ-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

実施例 1 に記載の手順と同様にして、357mg（1 mmol）の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと、368mg（1 mmol）の1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-6-ベンジルオキシ-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンを反応させ、ベージュ色固体の化合物を得る。収量：355mg（73%）、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 486

実施例 3：4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0148】

【化38】



【0149】

a) 4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

実施例 1 b) に記載の手順と同様にして、67g（0.3mol）の2-エトキシカルボニルアミノ-安息香酸エチルと1.14molのヨウ化エチルマグネシウムを反応させて得る。収量：48.5g（79%）、融点 = 160～162℃

b) 1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

実施例 1 c) 記載の方法により、47.5g（0.23mol）の4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンと57.5g（0.27mol）の(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-ベンジリデンアミンより調製する。収量：38.1g（50%）、融点 = 208～210℃（塩酸塩）

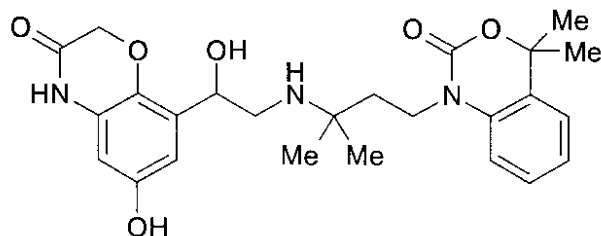
c) 4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

実施例 1 に記載の方法と同様にして、357mg（1 mmol）の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと、290mg（1 mmol）の1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンとを反応させる。引き続き脱ベンジル化を行い、ベージュ色固体を得る。収量：367mg（74%）、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 498

実施例 4：1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0150】

【化 3 9】



【0151】

a) 4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

10

112g (1.13mol) のホスゲンパイプから500mLのTHFに導入する。その後、2-アミノアセトフェノンとヨウ化メチルマグネシウムから調製した52g (0.34mol) の2-(2-アミノ-フェニル)-プロパン-2-オールを含む300mLのTHF溶液を添加する。反応混合物を一晩放置し、蒸発により濃縮し、500mLのピリジンとあわせる。ピリジンを留去した後、残りを水と混合し、ジエチルエーテルで抽出する。有機相を2N塩酸、水酸化ナトリウム溶液、水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ蒸発により濃縮する。残渣(46g)をさらに直接反応させ、精製は行わなかった。融点(トルエン/石油エーテル) = 109~110℃

b) 1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

20

実施例1c)で記載の方法と同様にして、43g (0.24mol) の4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンと54g (0.26mol) の(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-ベンジリデンアミンから得る。収量: 41g (57%)、融点(エタノールからの再結晶化後) = 262℃(塩酸塩)

c) 1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

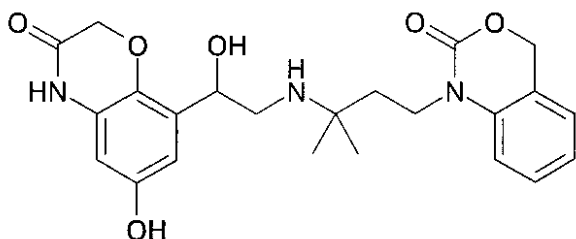
実施例1で記載のように、357mg (1mmol) の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと、262mg (1mmol) の1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンを反応させる。その後水素添加を行い、ベージュ色固体を単離させる。収量: 285mg (61%)、質量スペクトル: $[M+H]^+ = 470$

30

実施例5: 1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

【0152】

【化 4 0】



40

【0153】

a) 1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

実施例6a)記載の方法と同様にして、2.70g (18mmol) の1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンと4.35g (21mmol) の(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-(1-フェニル-メチリデン)-アミンを反応させる。さらに、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ蒸発により濃縮する。残渣を25mLの2N塩酸とあわせ、70℃に加熱する。周囲温度に冷却した後、混合物をジエチルエーテル

50

で抽出する。水性相を蒸発により濃縮し、アセトニトリルと混合する。形成された析出物を吸引濾過し、アセトニトリル及びジエチルエーテルで洗浄する。収量：2.65g (54%、塩酸塩)、融点範囲：220℃ (分解)

b) 1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

357mg (1 mmol) の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと234mg (1 mmol) の1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンを含む5 mLのテトラヒドロフランを60℃で15分間攪拌する。混合物を0℃に冷却し、アルゴン雰囲気下、2モル濃度の水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液1.5mLを滴下する。混合物を0℃で15分間攪拌し、10mLのジクロロメタンと3 mLの水と混合しさらに1時間攪拌する。その後、珪藻土で濾過する。混合物をジクロロメタンで溶離し、溶媒分を留去させる。残渣を分取HPLC (逆相、アセトニトリル/水 (勾配)、0.1%トリフルオロ酢酸含む) により精製する。収量：196mg (30%、トリフルオロ酢酸塩)、質量スペクトル：[M]⁺ = 532

10

【0154】

c) 1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

196mg (0.3mmol) の1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンを、5エタノールに溶解させ、パラジウム-木炭 (10%) を触媒にして圧力3 bar、周囲温度で水素添加を行う。その後、触媒を濾過により取り除き、粗生成物をアセトニトリル/ジエチルエーテルから再結晶させる。収量：48mg (29%、トリフルオロ酢酸エチル)、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 442

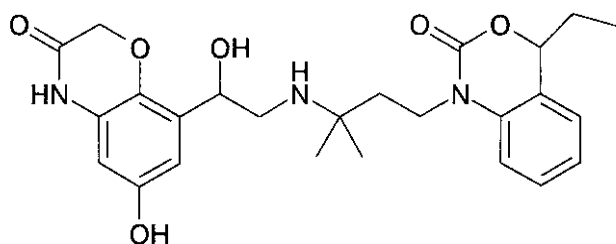
20

実施例6：4-エチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

【0155】

【化41】

30



【0156】

a) 1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4-エチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン

17.7g (0.10mol) の4-エチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンを含む85mLのHMPT溶液を4.8gの水素化ナトリウム (55~60%) と混合し、ゆっくりと60℃まで加熱する。水素の発生が終了した後、混合物を80℃でさらに30分間攪拌し、周囲温度に冷却する。25g (0.12mol) の(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-(1-フェニル-メチリデン)-アミンを25mLのHMPTに溶解させて添加し、混合物を100℃で3時間攪拌する。反応混合物を冷却し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出を行う。有機相をあわせて水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮する。残渣を240mLの1 N塩酸とともに60℃に加熱した後、冷却してジエチルエーテルで抽出を行う。水性相を濃縮水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出する。あわせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮する。残渣を加熱しながら酢酸エチルに溶解させる。等モル量のマレイン酸と混合して、徐々に冷却する。形成された析出物を吸引濾過し、酢酸エチルで洗浄し乾燥

40

50

させる。収量：26.1g (69%、マレイン酸塩) 融点範囲：134℃

b) 1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4-エチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

5 b) 記載の手順と同様にして、357mg (1 mmol) の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと530mg (1 mmol) の1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4-エチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジンの反応を完了させる。

収量：308mg (46%、トリフルオロ酢酸塩)、質量スペクトル：[M]⁺ = 560

【0157】

10

c) 4-エチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

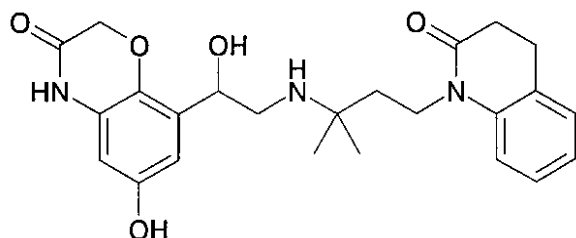
308mg (0.46mmol) の1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4-エチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンを、パラジウム-木炭(10%)を触媒にして周囲温度及び水素ガス圧力3 barで水素添加を行う。触媒を濾過して取り除き、濾液を蒸発により濃縮する。残渣をクロマトグラフィーにかける(逆相：アセトニトリル/水(勾配)) 収量：14mg (5%、トリフルオロ酢酸塩)、質量スペクトル：[M]⁺ = 470

実施例7：8-{2-[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

20

【0158】

【化42】



30

【0159】

a) 1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-3,4-ジヒドロ-キノリン-2-オン

実施例6 a) 記載の方法と同様にして、15.7g (107mmol) の3,4-ジヒドロ-キノリン-2-オンと24.9g (119mmol) の(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-(1-フェニル-メチリデン)-アミンとから調製する。上記方法とは逸脱し、生成物はマレイン酸塩ではなく塩酸塩として析出する。収量：6.9g (24%、塩酸塩)、融点範囲：200~203℃

b) 8-{2-[1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

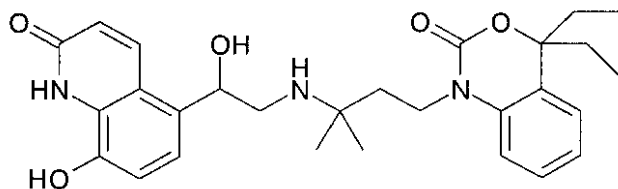
実施例5 c) に記載の方法と同様にして、357mg (1 mmol) の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと232mg (1 mmol) の1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-3,4-ジヒドロ-キノリン-2-オンから調製する。生成物の最終的な精製は分取HPLC(逆相、アセトニトリル/水(勾配)、0.1%トリフルオロ酢酸を含む)で行う。収量：94mg (17%、トリフルオロ酢酸塩)、質量スペクトル：[M]⁺ = 440

40

実施例8：4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノリン-5-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

【0160】

【化 4 3】



【0161】

a) 1-{3-[2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノリン-5-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

10

400mg (1.4mmol) の8-ベンジルオキシ-5-オキシラニル-キノリン-2-オンと436mg (1.5mmol) の1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンを含む5mLのn-ブタノールを140℃で6時間攪拌する。溶媒分を留去し、残渣をクロマトグラフィーで精製する（逆相：アセトニトリル／水（勾配））。ベージュ色固体。収量：160mg（20%）、質量スペクトル：[M]⁺ = 584

b) 4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノリン-5-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オン

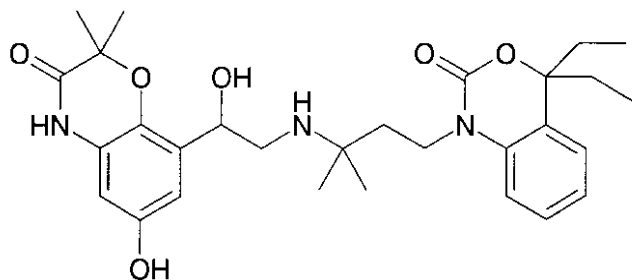
20

160mg (0.3mmol) の1-{3-[2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノリン-5-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンを5mLのメタノールに溶解させ、パラジウム-木炭（10%）の存在下で水素添加を行う。収量：49mg（34%）、質量スペクトル：[M]⁺ = 494

実施例9：4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0162】

【化 4 4】



30

【0163】

a) N-(3-アセチル-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-フェニル)-2-ブromo-2-メチル-プロピオンアミド

40

4.64g (25mmol) の2-ブromo-2-メチル-プロピオンクロライドを、5.15g (20mmol) の1-(3-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-フェニル)-エタノンを含む20mLのピリジン溶液に5~20℃で滴下する。滴下終了後、混合物を15分間攪拌し、氷水と100mLの酢酸エチルとあわせ、濃塩酸で酸性化させる。有機相を取り出し、水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒分を留去した後、残渣をジエチルエーテル／石油エーテル混合物から結晶化させる。収量：6.8g（84%）、融点範囲：88~90℃

b) 8-アセチル-6-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

6.60g (16.2mmol) のN-(3-アセチル-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-フェニル)-2-ブromo-2-メチル-プロピオンアミドと、2.76g (20mmol) の炭酸カリウムを、還流温度で70mLのアセトニトリル中で1時間攪拌する。固形物を吸引濾過し、濾液を蒸発により濃縮し、残渣を30mLの酢酸エチルとあわせる。さらに濾過を行い、溶媒を留去した後、粗生成物

50

を少量のメタノールから結晶化させる。収量：1.00g (19%)、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 326、融点範囲 = 148~150℃

c) 6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-2,2-ジメチル-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

50.12g (154mmol) の8-アセチル-6-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンを、ジオキサンと水を還流させながら酸化剤の二酸化セレンと活性炭と反応させる。固形物を濾取し、ジオキサンで洗浄する。濾液を蒸発により濃縮し、残渣を550mLのエタノールに溶解させ還流温度で30分加熱する。これを濾過し、母液を-18℃に冷却する。この間に固形物が析出するので、吸引濾過する。エタノールから再結晶させた後、ベージュ色固体の生成物を得る。収量：8.95g (15%)

10

【0164】

d) 1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

実施例5b)に記載の方法と同様にして、406mg (1mmol) の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-2,2-ジメチル-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと290mg (1mmol) の1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[1,3]オキサジン-2-オンから調製する。目的の化合物を短いカラムでシリカゲルを用いてクロマトグラフィーを行うことによって精製する(ジクロロメタン/メタノール(勾配))。白色固体。収量：145mg (24%)、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 616

20

e) 4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

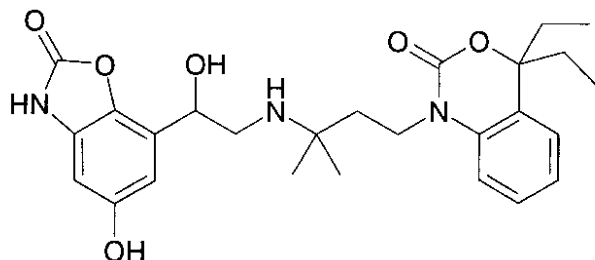
130mg (0.21mmol) の1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを、5mLのメタノールに溶解させ、パラジウム-木炭(10%)の存在下、周囲温度で水素添加を行う。触媒を吸引濾過し、濾液を蒸発により濃縮する。残渣をクロマトグラフィー(逆相：アセトニトリル/水(勾配))で精製する。白色固体。収量：41mg (37%)、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 526

30

実施例10：4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-7-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0165】

【化45】



40

【0166】

a) 7-アセチル-5-ベンジルオキシ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

51.1mL (97.04mmol) のホスゲン溶液(トルエン中20質量%濃度)を、22.7g (88.22mmol) の1-(3-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-フェニル)-エタノールのトルエン溶液(200mL)に0℃で添加する。さらに30.7mL (220.6mmol) のトリエチルアミンを温度が5℃を超えないように滴下する。周囲温度で1時間攪拌した後、さらに4.6mLのホスゲン溶液と12mLのトリエチルアミンとを0℃で添加する。混合物を周囲温度で1時間攪拌し、ジ

50

クロロメタンで希釈し、塩化アンモニウム飽和水溶液（500mL）と2 N 塩酸水溶液（10mL）とあわせる。水性相を分離させたのち、徹底的にジクロロメタンで抽出する。有機相をあわせて水及び塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ真空蒸発により濃縮する。この間にベージュ色固体が析出する。この析出物を濾別し、少量のトルエンで洗浄して真空下50℃で乾燥させる。

収量：18.5g（74%）、Rf = 0.19（シリカゲル、トルエン／アセトン（95:10））、ESI-MS: [M+H]⁺ = 284

b) 5-ベンジルオキシ-7-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

【0167】

14.4mL（127.1mmol）のHBr（水中濃度48%）を、12.0g（42.4mmol）の7-アセチル-5-ベンジルオキシ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンのDMSO溶液（60mL）に添加する。穏やかな窒素気流下、混合物を60℃で6時間攪拌し、600mLの水に注ぎ20分間攪拌する。形成された析出物を濾取し、氷水及び冷水／酢酸エチル溶液（1:1）で洗浄する。300mLのエタノール及び100mLの酢酸エチルに析出物を溶解させ、真空蒸発により濃縮する。この手順を500mLのトルエンと500mLのエタノールを使って繰り返す。その後、残渣を250mLのエタノールに溶解させ、1時間還流を行う。30mLのエタノールを留去させ、混合物を周囲温度、さらに0℃に冷却する。得られた析出物を濾取し、80mLの氷冷エタノールと200mLのエタノールで洗浄し、真空下50℃で乾燥させる。収量：6.5g（45%）、Rf = 0.23（シリカゲル、ジクロロメタン／MeOH 25:2）、ESI-MS: [M+H-CO₂Et]⁺ = 270

c) 1-{3-[2-(5-ベンジルオキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-7-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

実施例5b)に記載の手順にしたがって、343mg（1mmol）の5-ベンジルオキシ-7-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンと、290mg（1mmol）の1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンとから得る。白色固体。収量：160mg（28%）、質量スペクトル：[M-H]⁺ = 572

d) 4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-7-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

150mg（0.26mmol）の1-{3-[2-(5-ベンジルオキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-7-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを5mLのメタノールに溶解させ、パラジウム-木炭を触媒にして周囲温度で3時間水素添加を行う。その後、触媒を濾別し、濾液を蒸発により濃縮する。ベージュ色固体。収量：116mg（92%）、質量スペクトル：[M-H]⁺ = 484

HPLCの方法（方法A）：シンメトリーC18（Waters）；3.5μm；4.6 x 150mm；カラム温度：20℃；勾配アセトニトリル／リン酸緩衝液（pH 7）20:80→80:20 30分、流量：1.0mL／分；220nm及び254nmで検出。

実施例11：4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノリン-5-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0168】

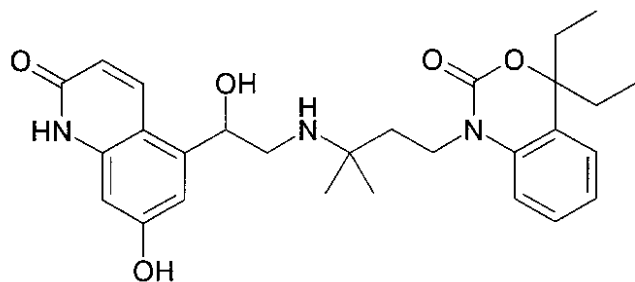
10

20

30

40

【化 4 6】



【0169】

10

a) 2-アセチル-4-ベンジルオキシ-6-ニトロ-フェニル トリフルオロメタンスルホネート
 トリエチルアミン (92.7mL、0.660mol) を、1-(5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-3-ニ
 トロ-フェニル)-エタノン (90.0g、0.313mol) の無水ジクロロメタン (940mL) 溶液に、
 -10℃で10分以内で添加する。この赤色溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (65mL
 、0.394mol) の無水ジクロロメタン (40mL) 溶液を15分以内で添加し、混合物を-5℃でさ
 らに5分間攪拌する。茶色の溶液を、塩化アンモニウム飽和水溶液 (400mL) 及びNaCl飽
 和水溶液 (400mL) で洗い、相分離させる。硫酸ナトリウムで乾燥させ真空蒸留し、油状
 の粗生成物を得る。これを放置しておくで固化する。粗生成物をエーテル (150mL) に溶
 解させ、この溶液をヘキサン (800mL) とあわせる。形成された析出物を濾取する。この
 固形物をエーテル/ヘキサン (80/20、100mL) とともに攪拌した後、濾取し、40℃のオー
 プンで乾燥させる。収量：118g (90%)、ESI-MS: $[M+H]^+ = 420$

20

b) 3-(2-アセチル-4-ベンジルオキシ-6-ニトロフェニル)-アクリル酸メチル

100gの分子篩 (4 Å)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (5.88g、6.42m
 mol)、トリ-*t*-ブチルホスホニウム-テトラフルオロボレート (3.50g、12.06mmol)、ジ
 シクロヘキシルメチルアミン (81.2mL、0.371mol)、乾燥ヨウ化テトラブチルアンモニウ
 ム (105.8g、0.286mol) 及びアクリル酸メチル (32.6mL、0.362mol) を、2-アセチル-4-
 ベンジルオキシ-6-ニトロ-フェニルトリフルオロメタンスルホネート (100.0g、0.238mol
) のジオキサン (360mL) 溶液に窒素雰囲気下で添加する。反応混合物を80℃で2時間攪
 拌し、エーテル (2 L) で希釈し、500gのシリカゲルとあわせる。得られた懸濁液を10分
 間攪拌し、濾過を行い、シリカゲルをエーテル (4 × 600mL) で数回洗浄する。有機相を
 あわせて1 M塩酸水溶液 (300mL)、重炭酸ナトリウム溶液、塩化ナトリウム溶液で洗浄
 し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮させる。油状の粗生成物を温エタノール
 (0.75L) から再結晶させる。析出物を濾取し、エタノール (2 × 50mL) で洗浄し、40℃
 で乾燥させる。収量：32.2g (38%)、質量スペクトル: $[M+H]^+ = 356$

30

【0170】

c) 5-アセチル-7-ベンジルオキシ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

3-(2-アセチル-4-ベンジルオキシ-6-ニトロフェニル)-アクリル酸メチル (5.0g、14.07
 mmol) のエタノール (100mL) 懸濁液を、周囲温度、水素ガス圧力 4 barでラネーニッケル
 (3 g) を用いて水素添加を行う。6時間後、ラネーニッケル (2 g) をさらに添加し、混
 合物をさらに2時間水素添加する。触媒を取り除き、濾液を2 M塩酸溶液 (15mL) とあ
 わせる。析出した生成物を濾取し、乾燥させる。収量：1.0g (24%)、質量スペクトル: $[M+H]^+ = 296$

40

d) 5-アセチル-7-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オン

DDQ (15.0g、66.08mmol) を、5-アセチル-7-ベンジルオキシ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリ
 ン-2-オン (13.0g、44.02mmol) のジオキサン (130mL) 懸濁液に添加し、混合物を30分間
 還流させる。反応混合物を周囲温度に冷却し、さらに2時間攪拌する。得られた析出物を
 濾取し、ジオキサン (2 × 20mL) で洗浄しジクロロメタン/メタノール (9:1、600mL)
 に溶解させる。有機相を重炭酸ナトリウム溶液 (2 × 100mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム
 で乾燥させて蒸発により濃縮する。残渣をメタノールとともに攪拌し、得られた析出物を
 濾取し、乾燥させる。収量：8.3g (64%)、質量スペクトル: $[M+H]^+ = 294$

50

e) 7-ベンジルオキシ-5-(2-クロロアセチル)-1H-キノリン-2-オン

5-アセチル-7-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オン (7.0g、23.86mmol) を、1,2-ジクロロエタン (147mL) 及び氷酢酸 (43mL) 及び水 (7mL) の混合物に溶解させ、N-ベンジル-トリメチルアンモニウム-ジクロリオデート (dichloriodate) (19.0g、54.58mmol) と混合する。混合物を65℃で4.5時間攪拌した後、重炭酸ナトリウム溶液及び5%重亜硫酸ナトリウム溶液で希釈し、5分間攪拌する。得られた析出物を濾取し、水 (2 × 20mL) で洗浄してオーブンで乾燥させる。収量：6.0g (77%)、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 328

【0171】

f) 7-ベンジルオキシ-5-オキシラニル-1H-キノリン-2-オン

10

水素化ホウ素リチウム (434mg、19.93mmol) を、7-ベンジルオキシ-5-(2-クロロアセチル)-1H-キノリン-2-オン (6g、18.31mmol) のTHF (150mL) 懸濁液に0～5℃で添加し、混合物を30分間攪拌する。2.5N水酸化ナトリウム溶液 (43mL、107.50mmol) を添加し、混合物を5～10℃で2時間攪拌し、さらに周囲温度で2.5時間攪拌する。その後、反応混合物を氷酢酸 (6.5mL) とゆっくり混合し、塩化ナトリウム半飽和 (semisaturated) 溶液 (100mL) をさらに混合し、さらに5分間攪拌する。得られた析出物を濾取し、水性相を酢酸エチル/THF (1/1.5 × 100mL) で抽出する。濾別した固形物と有機相をあわせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ蒸発により濃縮する。粗生成物をメタノール (30mL) とともに攪拌し、析出物を濾取して周囲温度で乾燥させる。収量：4.8g (89%)、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 294

20

g) 1-{3-[2-(7-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノリン-5-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

7-ベンジルオキシ-5-オキシラニル-1H-キノリン-2-オン (112mg、0.382mmol) 及び1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (220mg、0.758mmol) を含むイソプロパノール (1.0mL) 懸濁液を電子レンジで135℃に1時間加熱する。混合物をEtOAc (10mL) で希釈し、0.5M酒石酸水溶液で洗浄すると、生成物がいくぶんか析出する。相が分離するので、透明溶液が再度得られるまでMeOHを水性懸濁液に添加する。水性相をジクロロメタンで抽出し、有機相をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥させ真空蒸発により濃縮する。残渣をEtOAcとともに攪拌し析出物を濾取して真空乾燥させる。収量：152mg (68%)、HPLC-MS: Rt = 14.8分 (方法A)

30

【0172】

h) 4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノリン-5-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

1-{3-[2-(7-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノリン-5-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジエチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン (152mg、0.338mmol) 及びPd/C (10%) (40mg) を含むMeOH (12mL) 懸濁液を、室温、水素ガス圧力1barで4時間水素添加を行う。触媒をセライトで濾別し、MeOH (5mL) で洗浄する。有機相を蒸発により濃縮し、残渣をEtOAと一緒に粉砕して得られた析出物を濾取し、真空乾燥させる。収量：76mg (46%)、Rf = 0.3 (シリカゲル、ジクロロメタン/MeOH/アンモニア飽和水溶液 (90:10:0.5)) ; ESI-MS: [M+H]⁺ = 494

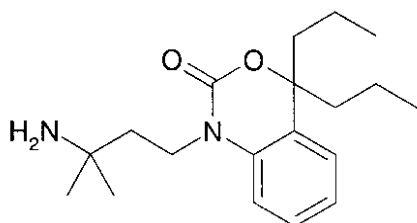
40

以下の合成例では特定の出発化合物が必要である。その調製を以下に説明する。

中間生成物 1 : 1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジプロピル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン塩酸塩

【0173】

【化 4 7】



【0174】

a) 4-(2-アミノ-フェニル)-ヘプタン-4-オール

10

90.0mL (180.00mmol) の塩化プロピルマグネシウム (エーテル中 2 M 濃度) を、7.00mL (54.04mmol) のアントラニル酸メチルの無水THF (70mL) 溶液に 0 °C で 30 分以内で滴下する。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、100mL の 3 M 塩化アンモニウム水溶液及び EtOAc とあわせる。相が分離するので、水性相を徹底的に EtOAc で抽出する。有機相をあわせて K₂CO₃ 水溶液及び NaCl 飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。粗生成物は更なる精製を行わずに次の反応工程で使用する。収量：6.70g (60%)

b) {3-[2-(1-ヒドロキシ-1-プロピル-ブチル)-フェニルアミノ]-1,1-ジメチル-プロピル}-カルバミン酸 t-ブチル

20

1.40g (22.27mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを、3.10g (14.05mmol) の 4-(2-アミノ-フェニル)-ヘプタン-4-オール及び 3.60g (17.88mmol) の (1,1-ジメチル-3-オキソ-プロピル)-カルバミン酸 t-ブチルを含む MeOH (40mL) と AcOH (6 mL) との溶液に添加する。混合物を室温で 16 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、0.5 M の KHSO₄ 水溶液及び NaCl 飽和水溶液で洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空蒸発により濃縮する。粗生成物は更なる精製を行わずに次の反応工程で使用する。収量：6.00g (定量的な収量)

【0175】

c) [1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-4,4-ジプロピル-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-1-イル)-プロピル]-カルバミン酸 t-ブチル

30

8.85mL (16.81mmol) のホスゲン溶液 (トルエン中 20 質量% 濃度) を、6.00g (15.28mmol) の {3-[2-(1-ヒドロキシ-1-プロピル-ブチル)-フェニルアミノ]-1,1-ジメチル-プロピル}-カルバミン酸 t-ブチル及び 5.32mL (38.21mmol) のトリエチルアミンを含む無水 THF (80mL) 溶液に、0 °C でゆっくりと滴下する。混合物を室温で 2 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、氷と混合し、アンモニア飽和水溶液で塩基化する。水性相を EtOAc で徹底的に抽出し、有機相をあわせて NaCl 飽和水溶液で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空蒸発により濃縮する。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、シクロヘキサン/EtOAc (6:1)) を行い、黄色油状物質の生成物を得る。収量：4.57g (71%)

d) 1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジプロピル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン塩酸塩

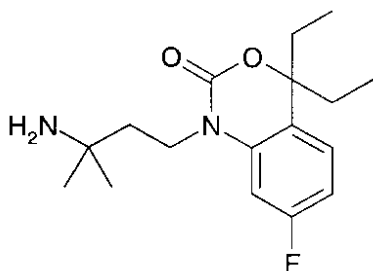
40

4.20g (10.03mmol) の [1,1-ジメチル-3-(2-オキソ-4,4-ジプロピル-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-1-イル)-プロピル]-カルバミン酸 t-ブチルを含む 35mL ギ酸溶液を、室温で 24 時間攪拌し、氷の上に注ぐ。水性相をアンモニア飽和水溶液で塩基化し、EtOAc で徹底的に抽出する。あわせた有機抽出物を NaCl 飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ真空蒸発により濃縮する。残渣を EtOAc (50mL) に投入し、4 mL の HCl 溶液 (EtOAc の飽和溶液) をあわせる。溶液を蒸発させ少量の EtOH と二度混合し、真空蒸発により濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテルと粉砕して、吸湿性の塩酸塩状態の生成物を得る。収量：2.60g (73%)

中間生成物 2：1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジエチル-7-フルオロ-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0176】

【化 4 8】



【0177】

10

a) 3-(2-アミノ-4-フルオロ-フェニル)-ペンタン-3-オール

中間生成物 1 a と同様に、2-アミノ-4-フルオロ-安息香酸メチルと臭化エチルマグネシウムをジクロロメタン中で-78℃から室温に温度を変えて反応させることにより生成物を得る。収量：4.1g (99%)

b) {3-[2-(1-エチル-1-ヒドロキシ-プロピル)-5-フルオロ-フェニルアミノ]-1,1-ジメチル-プロピル}-カルバミン酸t-ブチル

中間生成物 1 b と同様に、3-(2-アミノ-4-フルオロ-フェニル)-ペンタン-3-オールと、(1,1-ジメチル-3-オキソ-プロピル)-カルバミン酸t-ブチルを出発物質として生成物を得る。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製する（シリカゲル、ジクロロメタン/MeOH 100:0→98:2）。収量：7.70g (99%)

20

c) [3-(4,4-ジエチル-7-フルオロ-2-オキソ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピル]-カルバミン酸t-ブチル

中間生成物 1 c と同様に、{3-[2-(1-エチル-1-ヒドロキシ-プロピル)-5-フルオロ-フェニルアミノ]-1,1-ジメチル-プロピル}-カルバミン酸t-ブチルを出発物質として生成物を得る。収量：4.20g (51%)

d) 1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジエチル-7-フルオロ-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

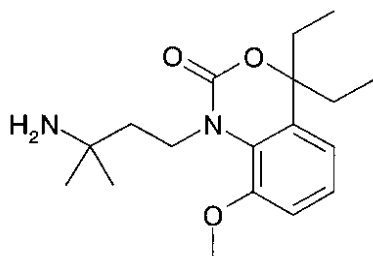
中間生成物 1 d と同様に、[3-(4,4-ジエチル-7-フルオロ-2-オキソ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルを出発物質として生成物を遊離塩基として調製する。収量：2.90g (96%)、ESI-MS: [M+H]⁺ = 309

30

中間生成物 3：1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジエチル-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0178】

【化 4 9】



40

【0179】

a) 3-(2-アミノ-3-メトキシ-フェニル)-ペンタン-3-オール

中間生成物 1 a と同様に、2-アミノ-3-メトキシ-安息香酸メチルと臭化エチルマグネシウムをジクロロメタン中で-78℃から室温に温度を変えて反応させることにより生成物を得る。収量：5.20g (92%)、HPLC-MS: Rt = 12.85分（方法A）、ESI-MS: [M+H]⁺ = 210

b) {3-[2-(1-エチル-1-ヒドロキシ-プロピル)-6-メトキシ-フェニルアミノ]-1,1-ジメチル-プロピル}-カルバミン酸t-ブチル

中間生成物 1 b と同様に、3-(2-アミノ-3-メトキシ-フェニル)-ペンタン-3-オールと、

50

(1,1-ジメチル-3-オキソ-プロピル)-カルバミン酸t-ブチルとを出発物質として生成物を得る。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製する（シリカゲル、シクロヘキサン／EtOAc（4:1））。収量：4.60g（47%）

c) [3-(4,4-ジエチル-8-メトキシ-2-オキソ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピル]-カルバミン酸t-ブチル

中間生成物 1 c と同様に、{3-[2-(1-エチル-1-ヒドロキシ-プロピル)-6-メトキシ-フェニルアミノ]-1,1-ジメチル-プロピル}-カルバミン酸t-ブチルを出発物質として生成物を得る。収量：4.60g（94%）

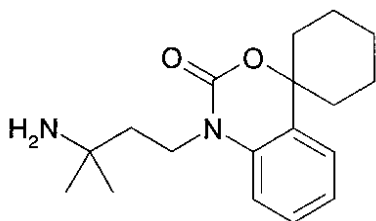
d) 1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジエチル-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

中間生成物 1 d と同様に、[3-(4,4-ジエチル-8-メトキシ-2-オキソ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルを遊離塩基として得る。収量：3.00g（93%）、ESI-MS: [M+H]⁺ = 321

中間生成物 4：1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-スピロ(シクロヘキサン-1,4'-2H-3',1'-ベンゾオキサジン)-2'-オン

【0180】

【化50】



【0181】

a) 1-(2-ニトロ-フェニル)-シクロヘキサノール

40.16mL（80.32mmol）の塩化フェニルマグネシウム（THF中 2 M 濃度）を、20.0g（80.32mmol）の2-ニトロ-ヨードベンゼンを含む無水THF（150mL）溶液に、窒素雰囲気下、-50℃で滴下する。15分間攪拌した後、9.98mL（96.30mmol）のシクロヘキサノンをつばやく添加する。混合物を室温まで上げ、さらに2時間攪拌する。塩化アンモニウム飽和水溶液を加え、水性相をEtOAcで徹底的に抽出する。有機抽出物をあわせてNaCl飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ真空蒸発により濃縮する。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／EtOAc（20:1））を行った後、茶色がかった油状の生成物を得る。収量：5.20g（29%）、R_f = 0.26（シリカゲル、ヘキサン／EtOAc（10:1））、ESI-MS: [M+H-H₂O]⁺ = 204

b) 1-(2-アミノ-フェニル)-シクロヘキサノール

5.20g（16.45mmol）の1-(2-ニトロ-フェニル)-シクロヘキサノールと500mgのラネイニッケルを含むEtOH（70mL）懸濁液を、室温、水素ガス圧力 3 barで4時間水素添加を行う。触媒をセライトで濾過して取り除き、濾液を真空蒸発により濃縮する。残渣をヘキサンから再結晶させる。収量：1.53g（49%）、R_f = 0.38（シリカゲル、ヘキサン／EtOAc（4:1））、ESI-MS: [M+H-H₂O]⁺ = 174

【0182】

c) {3-[2-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-フェニルアミノ]-1,1-ジメチル-プロピル}-カルバミン酸t-ブチル

中間生成物 1 b と同様に、1-(2-アミノ-フェニル)-シクロヘキサノールと(1,1-ジメチル-3-オキソ-プロピル)-カルバミン酸t-ブチルとを出発物質として生成物を得る。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／EtOAc（7:1））を行い、無色油状の生成物を得る。収量：2.65g（66%）、R_f = 0.50（シリカゲル、ヘキサン／EtOAc（4:1））

d) [3-(スピロ(シクロヘキサン-1,4'-2H-3',1'-ベンゾオキサジン)-2'-オキソ-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピル]-カルバミン酸t-ブチル

10

20

30

40

50

中間生成物 1 c と同様に、{3-[2-(1-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-フェニルアミノ]-1,1-ジメチル-プロピル}-カルバミン酸t-ブチルを出発物質として生成物を得る。収量：2.60g (92%)、Rf = 0.38 (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc (4:1))

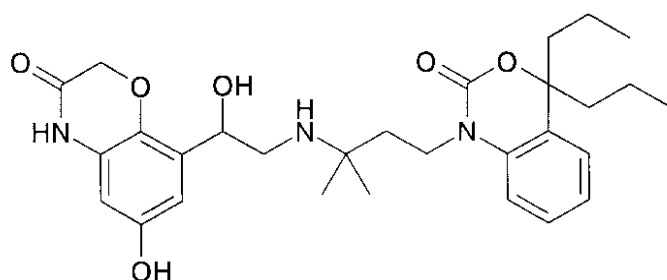
e) 1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-スピロ(シクロヘキサン-1.4'-2H-3'.1'-ベンゾオキサジン)-2'-オン

中間生成物 1 d と同様に、[3-(スピロ(シクロヘキサン-1.4'-2H-3'.1'-ベンゾオキサジン)-2'-オキソ-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルを出発物質として生成物を得る。収量：1.80g (92%)、Rf = 0.10 (シリカゲル、ジクロロメタン/MeOH/アンモニア飽和水溶液 (95:5:0.5))、ESI-MS: [M+H]⁺ = 303

実施例 12 : 1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジプロピル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0183】

【化51】



【0184】

a) 1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジプロピル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

86 μ L (0.619mmol) のトリエチルアミンを、200mg (0.564mmol) の1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジプロピル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン塩酸塩を含む無水THF (5 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、室温で添加する。混合物を30分間攪拌する。200mg (0.560mmol) の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンを添加し、混合物を室温でさらに2時間攪拌する。混合物を10℃に冷却し、51mg (2.34mmol) の水素化ホウ素リチウムと混合して室温まで加熱する。室温で1時間攪拌する。これを10℃に再度冷却し、15mLの水、20mLのジクロロメタンとゆっくり混合する。相が分離するので水性相をジクロロメタンで抽出する。有機相をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空蒸発により濃縮する。残渣をEtOAc (8 mL) に溶解し、塩酸溶液 (EtOAcの飽和溶液) を添加することにより、pH 2に酸性化する。得られた析出物を濾過で取り出し、EtOAcで洗浄し真空乾燥させる。収量：270mg (74%、塩酸塩)、HPLC-MS: Rt = 18.7分 (方法A)

【0185】

b) 1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジプロピル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

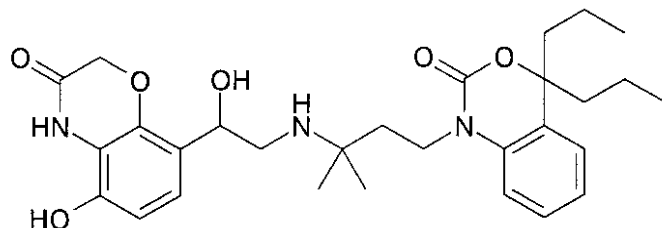
270mg (0.438mmol) の1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジプロピル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン及び27mgのPd/C (10%) を含むMeOH (8 mL) 懸濁液を、室温、水素ガス圧力 1 barで3時間水素添加を行う。触媒をセライトで濾過して取り除き、MeOH (5 mL) で洗浄し、濾液の真空蒸発を行う。残渣をEtOAc/ジクロロメタン (1:1、10mL) に溶解させ、塩酸溶液 (EtOAcの飽和溶液) を添加することにより、pH 2に酸性化し、真空蒸発させる。残渣をエーテルと一緒に粉碎し、濾過して真空乾燥させる。収量：80mg (33%、塩酸塩)、HPLC-MS: Rt = 12.8分 (方法A)、ESI-MS

: [M+H]⁺ = 526

実施例 1 3 : 1-{3-[2-(5-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジプロピル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0186】

【化52】



10

【0187】

a) 1-{3-[2-(5-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジプロピル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

実施例 1 2 aと同様にして、5-ベンジルオキシ-8-(2,2-ジヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン及び1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジプロピル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン塩酸塩を出発物質として生成物を調製する。粗生成物をEtOAcに溶解し、5%NaOH水溶液で洗浄し、カラムクロマトグラフィーで精製する（シリカゲル、ジクロロメタン/MeOH（98:2）→（90:10））。収量：170mg（49%）、HPLC-MS: Rt = 18.9分（方法A）

20

b) 1-{3-[2-(5-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジプロピル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

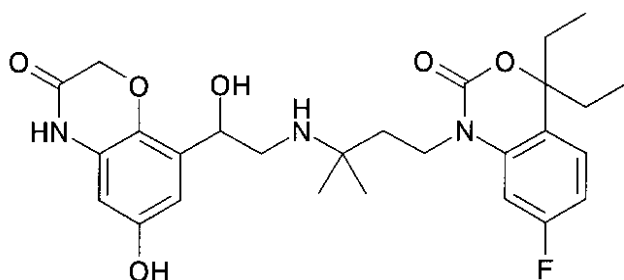
実施例 1 2 bと同様にして、1-{3-[2-(5-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジプロピル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを出発物質として生成物を調製する。収量：30mg（19%、塩酸塩）、HPLC-MS: Rt = 13.0分（方法A）、ESI-MS: [M+H]⁺ = 526

30

実施例 1 4 : 4,4-ジエチル-7-フルオロ-1-{3-[2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0188】

【化53】



40

【0189】

a) 1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジエチル-7-フルオロ-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

232mg（0.649mmol）の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン及び200mg（0.649mmol）の1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)

50

-4,4-ジエチル-7-フルオロ-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを含む無水THF (5 mL) 溶液を、室温で2.5時間攪拌する。この混合物を5℃に冷却し、60mg (2.755mmol) の水素化ホウ素リチウムと混合し、室温に加熱して1時間攪拌する。これを再度5℃に冷却して、15mlの水と20mLのジクロロメタンでゆっくり希釈する。相が分離するので、水性相をジクロロメタンで抽出する。有機相をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空蒸発させる。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製する(シリカゲル、ジクロロメタン/MeOH (95:5))。収量: 257mg (65%)、HPLC-MS: Rt = 16.5分(方法A)

b) 4,4-ジエチル-7-フルオロ-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

10

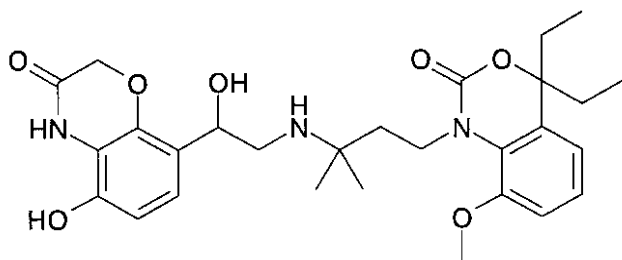
実施例 1 2 bと同様に、1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジエチル-7-フルオロ-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを出発物質として生成物を得る。収量: 170mg (78%、塩酸塩)、HPLC-MS: Rt = 10.6分(方法A)、ESI-MS: [M+H]⁺ = 516

実施例 1 5: 4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0190】

【化54】

20



【0191】

a) 1-{3-[2-(5-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジエチル-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

30

実施例 1 4 aと同様に、5-ベンジルオキシ-8-(2,2-ジヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン及び1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-4,4-ジエチル-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを出発物質として、生成物を調製する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製する(シリカゲル、ジクロロメタン/MeOH (95:5))。収量: 70mg (18%)、HPLC-MS: Rt = 16.5分(方法A)

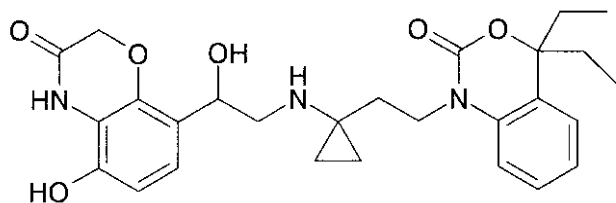
b) 4,4-ジエチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

40

実施例 1 2 bと同様に、1-{3-[2-(5-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-4,4-ジエチル-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを出発物質として生成物を得る。収量: 40mg (62%)、HPLC-MS: Rt = 13.3分(方法A)、ESI-MS: [M+H]⁺ = 528
実施例 1 6: 1-(2-{1-[2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-シクロプロピル}-エチル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0192】

【化 5 5】



【 0 1 9 3 】

a) 3-(4,4-ジメチル-2-オキソ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-1-イル)-プロピオニトリル

10

10.2mL (123mmol) のプロモプロピオニトリルを、20.0g (112mmol) の4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンと17.4g (126mmol) の炭酸カリウムとを含む250mLのアセトニトリル溶液に滴下し、混合物を還流温度で一晩攪拌する。さらに4mL (48mmol) のプロモプロピオニトリルを加え、混合物を還流温度で2時間攪拌する。固形物を吸引濾過し、濾液を蒸発により濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテルから再結晶させる。白色固体。収量：22.8g (88%)、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 231

b) 1-[2-(1-アミノ-シクロプロピル)-エチル]-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

20

6.0g (26mmol) の3-(4,4-ジメチル-2-オキソ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-1-イル)-プロピオニトリルを含む120mLのジエチルエーテル懸濁液を、氷浴で冷却しながら16.5mL (56mmol) のチタンテトライソプロポキシドと混合する。その後、臭化エチルマグネシウム3モル濃度のジエチルエーテル溶液(18.5mL)を、温度が20℃を超えないように滴下する。混合物を周囲温度で30分間攪拌し、氷浴で冷却しながら7.0mL (55mmol) の三フッ化ホウ素-ジエチルエーテルを少しずつ添加する。混合物を周囲温度で1時間攪拌し、1M水酸化ナトリウム溶液(150mL)を冷却しながら滴下する。反応混合物をジエチルエーテルで希釈すると、相分離が起こる。水性相をジエチルエーテルで抽出し、有機相をあわせて亜硫酸ナトリウム溶液と一緒に、また1M塩酸を繰り返し加えて振動を与える。塩酸の相をあわせてジエチルエーテルで抽出し、水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にして徹底的にジクロロメタンで抽出する。ジクロロメタンの相を硫酸ナトリウムで乾燥させ蒸発により濃縮する。淡黄色の油状物。収量：1.5g (22%)、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 261

30

【 0 1 9 4 】

c) 1-(2-{1-[2-(5-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-シクロプロピル}-エチル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

900mg (2.5mmol) の5-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと、700mg (2.7mmol) の1-[2-(1-アミノ-シクロプロピル)-エチル]-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンとを、20mLのエタノールに溶解させ、80℃で30分間、50℃でさらに30分間攪拌する。反応混合物を冷却し、200mg (5.3mmol) の水素化ホウ素ナトリウムと混合し、周囲温度で2時間攪拌する。氷酢酸を添加し、混合物を10分間攪拌して蒸発により濃縮する。残渣をジクロロメタンにとり、リン酸水素カリウム溶液、15%炭酸カリウム溶液、炭酸水素ナトリウム溶液で続けて洗浄する。その後、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒と取り除く。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製する(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール/アンモニア(勾配))。ジイソプロピルエーテルから再結晶させる。白色固体。収量：690mg (49%)、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 558

40

d) 1-(2-{1-[2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-シクロプロピル}-エチル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

650mg (1.17mmol) の1-(2-{1-[2-(5-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-シクロプロピル}-エチル)-4,4

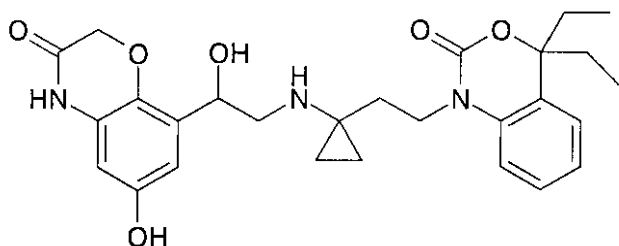
50

-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを、30mLのメタノールに溶解させ、パラジウム-木炭（10%）とあわせて、周囲温度、水素ガス圧力 3 barで水素添加を行う。収量：240mg（44%）、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 468

実施例 17：1-(2-{1-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-シクロプロピル}-エチル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0195】

【化56】



10

【0196】

a) 1-(2-{1-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-シクロプロピル}-エチル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

実施例 16 a 記載の方法と同様にして、900mg（2.5mmol）の6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと、700mg（2.7mmol）の1-[2-(1-アミノ-シクロプロピル)-エチル]-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンから調製する。白色固体。収量：630mg（45%）、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 558

20

b) 1-(2-{1-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-シクロプロピル}-エチル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

590mg（1.06mmol）の1-(2-{1-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-シクロプロピル}-エチル)-4,4-ジメチル-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを、30mLのメタノールに溶解させ、パラジウム-木炭（10%）の存在下、周囲温度、水素ガス圧力 3 barで水素添加を行う。収量：180mg（36%）、質量スペクトル：[M+H]⁺ = 468

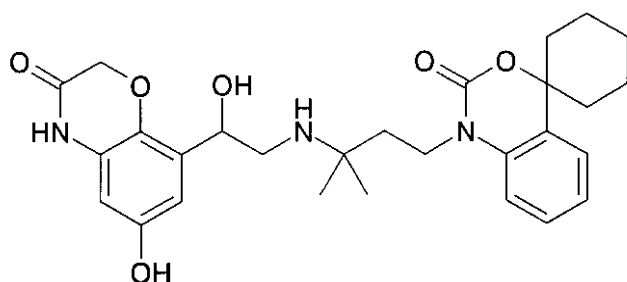
30

以下記載の実施例は、本願明細書前記記載の方法と同様にして得る。

実施例 18：1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-スピロ(シクロヘキサン-1.4'-2H-3'.1'-ベンゾオキサジン)-2'-オン

【0197】

【化57】



40

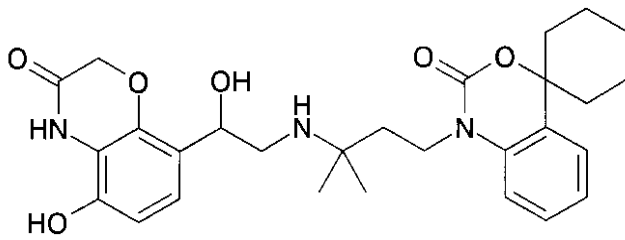
【0198】

実施例 19：1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-スピロ(シクロヘキサン-1.4'-2H-3'.1'-ベンゾオキサジン)-2'-オン

50

【0199】

【化58】



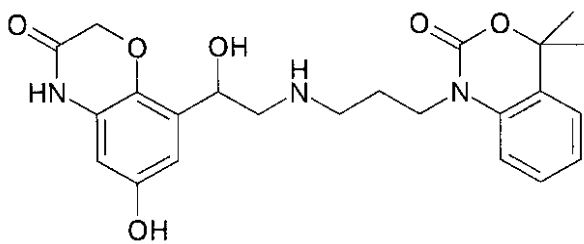
【0200】

10

実施例20：4,4-ジメチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-プロピル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0201】

【化59】



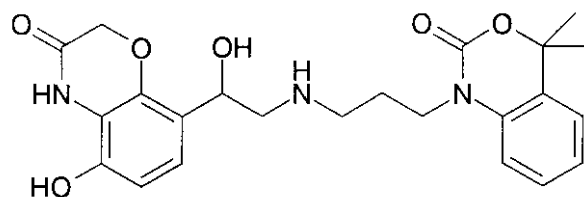
20

【0202】

実施例21：4,4-ジメチル-1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-プロピル}-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0203】

【化60】



30

【0204】

例として挙げた上記の化合物からは、それぞれに対応する鏡像異性的に純度の高い化合物、即ち、式1の化合物においてフェニル環に対するベンジル位置の不斉炭素中心(-CH(OH)-)がR配置である式1の化合物は、この分野で公知の方法により得ることができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/063650

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K45/06 A61K31/538 A61P11/08 A61P9/00

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)
A61K A61P

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, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/013994 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MEADE) 17 February 2005 (2005-02-17) claims	1-15, 34-53
A	WESSELING G ET AL: "COMPARISON OF THE EFFECTS OF ANTICHOLINERGIC AND BETA2-AGONIST AND COMBINATION THERAPY ON RESPIRATORY IMPEDANCE IN COPD" CHEST, THE COLLEGE, CHICAGO, IL, US, vol. 101, no. 1, 1992, pages 166-173, XP000913861 ISSN: 0012-3692 abstract	1-15, 34-53

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

27 October 2006

Date of mailing of the International search report

09/11/2006

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) 340-3016

Authorized officer

Pacreu Largo, Marta

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/063650

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CALVO G M ET AL: "IS IT USEFUL TO ADD AN ANTICHOLINERGIC TREATMENT TO BETA2-ADRENERGIC MEDICATION IN ACUTE ASTHMA ATTACK" JOURNAL OF INVESTIGATIONAL ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, BARCELONA, ES, vol. 8, no. 1, January 1998 (1998-01), pages 30-34, XP009018610 ISSN: 1018-9068 abstract	1-15, 34-53
A	FAN CHUNG K ET AL: "COMBINATION THERAPY OF LONG-ACTING BETA2-ADRENOCEPTOR AGONISTS AND CORTICOSTEROIDS FOR ASTHMA" TREATMENT IN RESPIRATORY MEDICINE, ADIS,, NZ, vol. 3, no. 5, 2004, pages 279-289, XP008042552 ISSN: 1176-3450 abstract	1-6,18, 19,34-53
A	WO 2005/013945 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MEADE) 17 February 2005 (2005-02-17) claims	1-6,18, 19,34-53
A	WO 00/12078 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; NIEMAN RICHARD [US]; REBUCK ANTHONY S [U]) 9 March 2000 (2000-03-09) claims	1-6,16, 17,34-53
A	WO 2004/047829 A1 (ALTANA PHARMA AG [DE]; BEUME ROLF [DE]; BUNDSCHUH DANIELA [DE]; KOLASS) 10 June 2004 (2004-06-10) claims	1-6,16, 17,34-53
A	WO 2004/033412 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BOUYSSOU THIERRY [DE]; BUETTNER FRAN) 22 April 2004 (2004-04-22) claims	1-53
A	WO 2004/045618 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BOUYSSOU THIERRY [DE]; BUETTNER FRAN) 3 June 2004 (2004-06-03) page 40, last paragraph - page 41, paragraph 1; claims	1-53
P,A	WO 2005/070908 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HOENK) 4 August 2005 (2005-08-04) the whole document	1-53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/063650

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005013994 A	17-02-2005	CA 2534120 A1	17-02-2005
WO 2005013945 A2	17-02-2005	CA 2534693 A1	17-02-2005
WO 0012078 A	09-03-2000	AU 754379 B2	14-11-2002
		AU 5493999 A	21-03-2000
		BR 9913152 A	15-05-2001
		CA 2341488 A1	09-03-2000
		CN 1314811 A	26-09-2001
		CZ 20010692 A3	13-02-2002
		EP 1107747 A1	20-06-2001
		HU 0103160 A2	28-01-2002
		JP 2002523452 T	30-07-2002
		MA 26302 A1	01-10-2004
		NO 20010882 A	21-02-2001
		NZ 527232 A	24-03-2005
		PL 346271 A1	28-01-2002
		TR 200100500 T2	21-06-2001
WO 2004047829 A1	10-06-2004	AU 2003292120 A1	18-06-2004
		BR 0316451 A	11-10-2005
		CA 2506962 A1	10-06-2004
		CN 1713903 A	28-12-2005
		IS 7898 A	20-06-2005
		JP 2006508994 T	16-03-2006
		MA 27539 A1	01-09-2005
		MX PA05005437 A	03-08-2005
		US 2006142308 A1	29-06-2006
WO 2004033412 A	22-04-2004	AU 2003270262 A1	04-05-2004
		CA 2501055 A1	22-04-2004
		DE 10246374 A1	15-04-2004
		EP 1551792 A1	13-07-2005
		JP 2006502207 T	19-01-2006
WO 2004045618 A2	03-06-2004	AU 2003285326 A1	15-06-2004
		BR 0316264 A	11-10-2005
		CA 2506082 A1	03-06-2004
		CN 1713914 A	28-12-2005
		DE 10253282 A1	27-05-2004
		EP 1562603 A2	17-08-2005
		HR 20050432 A2	30-06-2006
		JP 2006508140 T	09-03-2006
		MX PA05005081 A	01-07-2005
		ZA 200502246 A	01-12-2005
WO 2005070908 A	04-08-2005	AU 2005206257 A1	04-08-2005
		CA 2552784 A1	04-08-2005
		DE 102004003428 A1	11-08-2005
		EP 1711480 A1	18-10-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/063650

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K45/06 A61K31/538 A61P11/08 A61P9/00		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2005/013994 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MEADE) 17. Februar 2005 (2005-02-17) Ansprüche	1-15, 34-53
A	WESSELING G ET AL: "COMPARISON OF THE EFFECTS OF ANTICHOLINERGIC AND BETA2-AGONIST AND COMBINATION THERAPY ON RESPIRATORY IMPEDANCE IN COPD" CHEST, THE COLLEGE, CHICAGO, IL, US, Bd. 101, Nr. 1, 1992, Seiten 166-173, XP000913861 ISSN: 0012-3692 Zusammenfassung	1-15, 34-53
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *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 beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 27. Oktober 2006		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 09/11/2006
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Pacreu Largo, Marta

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/063650

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CALVO G M ET AL: "IS IT USEFUL TO ADD AN ANTICHOLINERGIC TREATMENT TO BETA2-ADRENERGIC MEDICATION IN ACUTE ASTHMA ATTACK" JOURNAL OF INVESTIGATIONAL ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, BARCELONA, ES, Bd. 8, Nr. 1, Januar 1998 (1998-01), Seiten 30-34, XP009018610 ISSN: 1018-9068 Zusammenfassung	1-15, 34-53
A	FAN CHUNG K ET AL: "COMBINATION THERAPY OF LONG-ACTING BETA2-ADRENOCEPTOR AGONISTS AND CORTICOSTEROIDS FOR ASTHMA" TREATMENT IN RESPIRATORY MEDICINE, ADIS,, NZ, Bd. 3, Nr. 5, 2004, Seiten 279-289, XP008042552 ISSN: 1176-3450 Zusammenfassung	1-6, 18, 19, 34-53
A	WO 2005/013945 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MEADE) 17. Februar 2005 (2005-02-17) Ansprüche	1-6, 18, 19, 34-53
A	WO 00/12078 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; NIEMAN RICHARD [US]; REBUCK ANTHONY S [U]) 9. März 2000 (2000-03-09) Ansprüche	1-6, 16, 17, 34-53
A	WO 2004/047829 A1 (ALTANA PHARMA AG [DE]; BEUME ROLF [DE]; BUNDSCHUH DANIELA [DE]; KOLASS) 10. Juni 2004 (2004-06-10) Ansprüche	1-6, 16, 17, 34-53
A	WO 2004/033412 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BOUYSSOU THIERRY [DE]; BUETTNER FRAN) 22. April 2004 (2004-04-22) Ansprüche	1-53
A	WO 2004/045618 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BOUYSSOU THIERRY [DE]; BUETTNER FRAN) 3. Juni 2004 (2004-06-03) Seite 40, letzter Absatz - Seite 41, Absatz 1; Ansprüche	1-53
P, A	WO 2005/070908 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HOENK) 4. August 2005 (2005-08-04) das ganze Dokument	1-53

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/063650

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005013994 A	17-02-2005	CA 2534120 A1	17-02-2005
WO 2005013945 A2	17-02-2005	CA 2534693 A1	17-02-2005
WO 0012078 A	09-03-2000	AU 754379 B2	14-11-2002
		AU 5493999 A	21-03-2000
		BR 9913152 A	15-05-2001
		CA 2341488 A1	09-03-2000
		CN 1314811 A	26-09-2001
		CZ 20010692 A3	13-02-2002
		EP 1107747 A1	20-06-2001
		HU 0103160 A2	28-01-2002
		JP 2002523452 T	30-07-2002
		MA 26302 A1	01-10-2004
		NO 20010882 A	21-02-2001
		NZ 527232 A	24-03-2005
		PL 346271 A1	28-01-2002
		TR 200100500 T2	21-06-2001
WO 2004047829 A1	10-06-2004	AU 2003292120 A1	18-06-2004
		BR 0316451 A	11-10-2005
		CA 2506962 A1	10-06-2004
		CN 1713903 A	28-12-2005
		IS 7898 A	20-06-2005
		JP 2006508994 T	16-03-2006
		MA 27539 A1	01-09-2005
		MX PA05005437 A	03-08-2005
		US 2006142308 A1	29-06-2006
WO 2004033412 A	22-04-2004	AU 2003270262 A1	04-05-2004
		CA 2501055 A1	22-04-2004
		DE 10246374 A1	15-04-2004
		EP 1551792 A1	13-07-2005
		JP 2006502207 T	19-01-2006
WO 2004045618 A2	03-06-2004	AU 2003285326 A1	15-06-2004
		BR 0316264 A	11-10-2005
		CA 2506082 A1	03-06-2004
		CN 1713914 A	28-12-2005
		DE 10253282 A1	27-05-2004
		EP 1562603 A2	17-08-2005
		HR 20050432 A2	30-06-2006
		JP 2006508140 T	09-03-2006
		MX PA05005081 A	01-07-2005
		ZA 200502246 A	01-12-2005
WO 2005070908 A	04-08-2005	AU 2005206257 A1	04-08-2005
		CA 2552784 A1	04-08-2005
		DE 102004003428 A1	11-08-2005
		EP 1711480 A1	18-10-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 P 15/06	(2006.01)	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 265/36	(2006.01)	C 0 7 D 265/36	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	

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

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 コネツキー インゴ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ミューレルヴェーク 9

(72)発明者 ブーイスー ティエリー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ベルグルーベンヴェーク ヌンメル 2 1

(72)発明者 ペシュテル ザビーネ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 8 アッテンヴァイラー フリートホフシュトラッセ 1 2

(72)発明者 シュナップ アンドレアス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ エシュターブーフ 5

Fターム(参考) 4C056 AA02 AB01 AC02 AC03 AD03 AE02 EA01 EB03 EC01 EC12

ED03 ED06

4C063 AA01 BB09 CC54 DD14 EE01

4C076 AA11 AA16 AA22 AA29 AA93 BB27 CC15 DD34 DD35 DD37

DD38 DD67 EE30 FF11 FF68

4C086 AA01 AA02 BC72 BC74 CB15 GA07 GA09 MA01 MA02 MA04

MA13 MA16 MA23 MA43 MA56 NA14 ZA36 ZA38 ZA59 ZA81

ZA89 ZB13