

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5681492号
(P5681492)

(45) 発行日 平成27年3月11日 (2015. 3. 11)

(24) 登録日 平成27年1月16日 (2015. 1. 16)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 M 11/00 (2006. 01)
B 0 5 B 1/26 (2006. 01)
B 0 5 B 9/04 (2006. 01)
B 0 5 B 11/00 (2006. 01)

A 6 1 M 11/00 D
 B 0 5 B 1/26 A
 B 0 5 B 9/04
 B 0 5 B 11/00 1 O 1 B
 B 0 5 B 11/00 1 O 2 G

請求項の数 6 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2010-542584 (P2010-542584)
 (86) (22) 出願日 平成21年1月16日 (2009. 1. 16)
 (65) 公表番号 特表2011-509725 (P2011-509725A)
 (43) 公表日 平成23年3月31日 (2011. 3. 31)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/000252
 (87) 国際公開番号 W02009/090084
 (87) 国際公開日 平成21年7月23日 (2009. 7. 23)
 審査請求日 平成24年1月6日 (2012. 1. 6)
 審査番号 不服2014-4301 (P2014-4301/J1)
 審査請求日 平成26年3月5日 (2014. 3. 5)
 (31) 優先権主張番号 0800709.8
 (32) 優先日 平成20年1月16日 (2008. 1. 16)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0801619.8
 (32) 優先日 平成20年1月30日 (2008. 1. 30)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 503137975
 ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
 ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
 テル ハフツング ウント コンパニー
 コマンディトゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 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 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103609
 弁理士 井野 砂里

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ノズル、吸入器及びノズルの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

吸入用調合薬 (2) をエーロゾル (1 4) として小出しする吸入器 (1) であって、
 前記エーロゾル (1 4) を発生させるために前記吸入用調合薬 (2) を運搬すると共に
 / 或いは噴霧化する運搬手段と、

少なくとも 2 つの互いに衝突するジェット (2 0) を発生させるノズル (1 2) であっ
 て、前記ノズル (1 2) が流体の前記ジェット (2 0) を発生させるために、流体を小出
しする少なくとも 2 つの穴 (2 1) を有するノズルであって、前記ノズル (1 2) は、当
初平べったい金属製のプレート (2 2) から製造され、レーザ穴あけによって前記平べっ
たい金属製のプレート (2 2) に対して垂直に少なくとも 2 つの穴 (2 1) が形成され、

前記穴は、

断面が円形であり、

水力直径が 5 ~ 1 5 μ m であり、

5 ° ~ 2 0 ° の自然な円錐角又はテーパ角度 (2 8) を有し、

前記ノズル (1 2) の入口側 (2 5) の直径よりも前記ノズル (1 2) の出口側 (2 4)
) の直径が小さくなるように、前記出口側 (2 4) に向かってテーパしており、

前記穴 (2 1) を形成した後に、前記プレート (2 2) は、前記穴 (2 1) の軸線 (2 3) が前記ノズル (1 2) の出口側 (2 4) で互いに交差するよう変形させられる、こと
を特徴とするノズルとを有する

ことを特徴とする吸入器。

【請求項 2】

前記プレート(22)は、ステンレス鋼で作られている、
請求項1記載の吸入器。

【請求項 3】

深絞りによって前記プレート(22)を変形させる、
請求項1又は2記載の吸入器。

【請求項 4】

前記プレート(22)の厚さ(31)は、200 μm 未満、好ましくは10 ~ 100 μm である、

請求項1ないし3のいずれか1項に記載の吸入器。

10

【請求項 5】

前記プレート(22)は、窪み(32)を形成し、前記穴(21)は、前記窪み(32)の互いに反対側に設けられている、

請求項1 ~ 4のいずれか1項に記載の吸入器。

【請求項 6】

前記穴(21)相互間の距離(30)は、30 ~ 300 μm 、好ましくは50 ~ 200 μm である、

請求項1 ~ 5のいずれか1項に記載の吸入器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、請求項1の前提部に記載されたノズル、請求項11の前提部に記載された吸入器及びノズルの製作方法に関する。

【0002】

本発明は、特に、ノズル又は吸入器、好ましくはガスフリー(gas free: ガスを用いない)計量投与型吸入器による吸入用調合薬の小出しに関する。

【背景技術】

【0003】

米国特許出願公開第2003/0075623(A1)号明細書は、流体の噴霧化のための1つ又は2つ以上のノズル出口を備えたノズルを記載している。ノズルは、場合によっては中間層により互いに連結された少なくとも2枚のプレートから成る。少なくともベースプレートが、入口をノズル出口に連結する溝付き構造体を有する。一実施形態では、2つ又は3つ以上のノズル出口が設けられ、これら出口は、これら出口から出たジェットが互いに衝突するような仕方に差し向けられている。ノズルは、典型的には、チャンネルを形成するよう互いに溶接されたシリコンプレートとガラスプレートで作られる。フィルタが組み込まれる場合がある。

30

【0004】

本発明は、詳細には、能動型吸入器、例えば、基本的構造が国際公開第91/14468(A1)号パンフレットに示され、特定の実施形態が国際公開第97/12687(A1)号パンフレット(図6a及び図6b)に示されている「レスピマツト(Respimat)」という商標名で市販されている吸入器に関する。この吸入器は、噴霧化されるべき流体のためのリザーバ及び流体を送り出すと共に噴霧化するための駆動ばねを備えた圧力発生器を有している。公知の吸入器は、小出しされるべき吸入用調合薬の少なくとも2つの互いに衝突するジェットを発生させる少なくとも2つの穴を備えたノズルを有する。

40

【0005】

吸入用調合薬を小出しする場合、通常ほんの僅かな量しか放出されない。吸入用調合薬は、非常に細かい粒子又は液滴の状態に非常に限定された仕方で噴霧化されなければならない。したがって、吸入用調合薬の微小ジェットを発生させるノズルは、非常に厳しい公差要件を満たさなければならず、このようなノズルは、非常に小さい開口部又は穴を有する。

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許出願公開第2003/0075623(A1)号明細書

【特許文献2】国際公開第91/14468(A1)号パンフレット

【特許文献3】国際公開第97/12687(A1)号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

公知のノズルは、製作するのが困難であると共にノズル又は結果として製造費が高くなる。 10

【0008】

本発明の目的は、少なくとも2つの互いに衝突するジェットを発生させるノズル、このようなノズルを備えた吸入器及びノズルの製作方法を提供することにある。製作は、容易であり且つノズル又は安価な製造費が可能であるようにすることにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

この目的は、請求項1に記載されたノズル、請求項11に記載された吸入器又は請求項12に記載された方法によって達成される。好ましい実施形態は、従属形式の請求項の内容である。 20

【0010】

好ましくは、2つ又は3つ以上の穴が薄い金属プレートに形成され、次に、プレートを穴の軸線がプレート表面から所与の距離を置いたところで且つノズルの出口側で互いに交差するよう変形させる。

【0011】

穴は、穴あけ、レーザ穴あけ、押抜き又は任意他の適当な仕方で形成するのが良い。

【0012】

穴を形成し又は穴あけした後プレートを好ましくは変形させる。穴を特にこれらの軸線が互いに平行であり又はプレートに垂直な状態で平べったいプレートに形成し又は穴あけするのが良い。これにより、製作が容易になる。しかしながら、プレートを変形させた後又はプレートを変形させないで穴を形成し、穴あけし又はあけることも可能である。 30

【0013】

特に、プレートの厚さは、200µm未満、好ましくは約10~100µmである。

好ましくは、穴のそれぞれの水力直径は、2~100µm、特に3~30µm、より好ましくは5~15µmである。

穴相互間の距離は、特に、約10~300µm、好ましくは約50~200µmである。

【0014】

好ましくは、ノズルは、プレートによってのみ形成されると共にノズル又はたった1つのコンポーネント又は部品、例えばプレートで作られる。 40

【0015】

独立して実現可能な本発明の別の態様によれば、ノズルは、特に、レーザ穴あけにより、好ましくは平べったいプレートに設けられた少なくとも1つの穴、好ましくは互いに傾斜した2つの穴を備えた状態で提供される。少なくとも1つの穴は、好ましくは、滑らかな入口領域又は出口領域及び好ましくはその出口側に向かって設けられていて、穴によって形成された流体のジェットが例えばジェットが別のジェットと衝突するまで、本質的には壊されないようにするのを助けるテーパを備える。

【0016】

ノズルの簡単な構成を達成することができると共にノズル又は安価な製作費が可能である。さらに、たとえ厳しい公差要件を満たさなければならない場合であっても比較的容易な 50

製作が可能である。

【 0 0 1 7 】

本発明の別の利点、特徴、性質及び態様は、図面を参照して特許請求の範囲の記載及び好ましい実施形態についての以下の説明に記載されている。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 8 】

【図 1】非引張操作状態にある吸入器の断面図である。

【図 2】図 1 と比較して 90°回転させた状態の引張操作状態にある吸入器の概略断面図である。

【図 3】吸入器のノズルの概略断面図である。

10

【図 4】変形前のノズルの平べったいプレートの概略断面図である。

【図 5】別のノズルの概略断面図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 9 】

図において、たとえ説明が繰り返されていなくても、同一の参照符号は、同一又は類似の部品について用いられている。特に、この場合でも同一の又は対応の利点及び性質が結果として得られ又は達成可能である。

【 0 0 2 0 】

図 1 及び図 2 は、エアロゾル 14 として吸入用調合薬 2、特に、効能の高い医薬組成物等を噴霧化する本発明の吸入器 1 を示しており、この吸入器は、非引張り操作状態（図 1）及び引張り操作状態（図 2）で概略的に示されている。

20

【 0 0 2 1 】

この点に関し、「エアロゾル」という用語は、液体の形態をした吸入用調合薬には限定されず、粉末調合薬にも適用される。

【 0 0 2 2 】

吸入器 1 は、特に、携帯用吸入器として構成され、好ましくは、推進ガスなしで使える。好ましくは、吸入器 1 は、携帯可能であり、機械的にしか動作せず且つ / 或いは手持ち型である。しかしながら、本発明は又、推進剤を用いる吸入器 1、例えば所謂 M D I（計量投与型吸入器）、ガス、例えば圧縮ガス若しくは液化ガス又は空気等を用いる吸入器、即ち、特に、あらゆる種類の吸入器 1 に利用できる。

30

【 0 0 2 3 】

吸入用調合薬 2 は、好ましくは、液体、特に溶液、懸濁液又はサスリューション（溶液と懸濁液の混合液）であるが、任意の形態を取ることができ、例えば、粉末等であっても良い。

【 0 0 2 4 】

吸入用調合薬 2、好ましくは液体、特に医薬組成物を噴霧化すると、エアロゾル 14 が生じ、このようなエアロゾルは、ユーザ（図示せず）により吸息又は吸入可能である。通常、吸入は、患者が患っている病気に応じて、一日当たり少なくとも一回、特に一日当たり数回、好ましくは定められた間隔で行われる。

【 0 0 2 5 】

40

吸入器 1 は、特に、吸入用調合薬 2 を収容した挿入可能な、好ましくは、交換可能な容器 3 を有する。この容器は、噴霧化されるべき吸入用調合薬 2 のためのリザーバを形成している。好ましくは、容器 3 は、例えば最高 200 回の投与分をもたらす、即ち、最高 200 回のスプレー又は塗布を可能にするのに十分な量の吸入用調合薬 2 又は有効物質を収容している。国際公開第 96/06011 (A1) 号パンフレットに開示されているような典型的な容器 3 は、約 2 ~ 10 ml の量を収容する。

【 0 0 2 6 】

容器 3 は、実質的に円筒形又はカートリッジの形状をしており、吸入器 1 をいったん開けると、容器を吸入器内に下から挿入でき、所望ならば交換することができる。この容器は、好ましくは剛性構造のものであり、吸入用調合薬 2 は、特に、容器 3 内の折り畳み式

50

袋 4 内に保持される。

【 0 0 2 7 】

吸入器 1 は、ガス、任意他の流体及び（又は）吸入用調合薬 2 を運搬し、吸入用調合薬 2 を特にあらかじめ設定され、オプションとして調節可能な投与量の状態で噴霧化する運搬手段、例えば推進剤、ポンプ、空気ポンプ若しくは任意他の圧力発生器又は圧縮ガス若しくは液化ガス、特にポンプ又は圧力発生器 5 を有する。

【 0 0 2 8 】

吸入用調合薬 2 をこの実施形態ではそうであるが吸入器 1 内で計量することができ又は適当な貯蔵手段、例えば多数のプリスタポケット等を備えたプリスタ内で予備計量することができる。

10

【 0 0 2 9 】

この実施形態では、圧力発生器 5 は、好ましくは、容器 3 のためのホルダ 6、手動で操作して解除できるロック要素 8 を備えた関連の駆動ばね 7（一部しか図示せず）、運搬部材、好ましくは運搬管 9、逆止弁 10 及び / 又は圧力チャンバ 11 を有する。吸入器 1 は、好ましくはマウスピース 13 の付近に設けられたノズル 12 を更に有する。ノズル 12 については後で詳細に説明する。容器 3 は、ホルダ 6 により吸入器 1 内に固定されていて、運搬管 9 が、容器 3 内に入り込むようになっている。ホルダ 6 は、容器 3 を交換することができるよう構成されたものであるのが良い。

【 0 0 3 0 】

駆動ばね 7 を軸方向に引っ張ると、ホルダ 6 は、容器 3 及び運搬管 9 と共に図面において下方に移動し、吸入用調合薬 2 は、容器 3 から吸い出され、逆止弁 10 を通って圧力発生器 5 の圧力チャンバ 11 内に吸い込まれる。好ましくは、弁 10 は、運搬管 9 に取り付けられ又はこれによって形成される。

20

【 0 0 3 1 】

ロック要素 8 の作動後、圧力チャンバ 11 内の吸入用調合薬 2 は、今や閉鎖状態にある逆止弁 10 を備えた運搬管 9 が駆動ばね 7 の弛緩により上方に戻され、今や加圧ラム又はピストンとして働くので、圧力下に置かれる。この圧力により、吸入用調合薬 2 は、放出又は小出しノズル 12 中に送り込まれ、次に、図 1 に示されているようにエーロゾル 14 の状態に噴霧化される。

【 0 0 3 2 】

30

好ましくは、このような吸入器 1 では、流体に加わるばね圧力が 5 ~ 200 MPa、好ましくは 10 ~ 100 MPa であると共に / 或いは一ストローク当たり送り出される流体の量は、5 ~ 100 μ l、好ましくは 10 ~ 30 μ l、最も好ましくは約 15 μ l であるのが良い。流体は、エーロゾル 14 に変換され、このようなエーロゾルの液滴の空気力学径は、最大 20 μ m、好ましくは 3 ~ 10 μ m である。ノズルは好ましくは、20° ~ 160°、好ましくは 80° ~ 100° の噴霧角を有する。

【 0 0 3 3 】

ユーザ（図示せず）は、エーロゾル 14 を吸入することができ、その間、供給空気が少なくとも 1 つの空気供給開口部 15、好ましくは多数の空気供給開口部 15 を通ってマウスピース 13 内に吸い込まれる。周囲空気をマウスピース 13 内に吸い込むことができるようバイパスが形成される。

40

【 0 0 3 4 】

吸入器 1 は、好ましくは、上側ハウジング部品 16 及びこの上側ハウジング部品に対して回転可能な内側部品 17 を有し（図 2）、内側部品は、上側部分 17a 及び下側部分 17b を有し（図 1）、他方、特に手動操作可能なハウジング部品 18 が、好ましくは保持要素 19 によってこの内側部品 17 に解除自在に固定され、具体的には、これに装着されている。容器 3 を挿入すると共に / 或いは交換するために、ハウジング部分 18 を吸入器 1 から取り外すことができる。

【 0 0 3 5 】

図 3 は、本発明の好ましい実施形態としてのノズル 12 を非常に概略的な断面図（縮尺

50

通りではない)で示している。このノズル12は、好ましくは、上述の吸入器1又は任意他の吸入器1の内部又は外部に取り付けられる。取り付け手段は、図示されていない。ノズル12を例えばクランプ又は任意他の適当な仕方で行き付けるのが良い。

【0036】

ノズル12は、小出しされるべき流体、この場合、吸入用調合薬2の少なくとも2つの互いに衝突するジェット20(図3に概略的に示されている)を発生させるためのものである。ジェット20は、ノズル12又は吸入器1の出口側のところで且つ/或いはプレート22から間隔を置いて位置する所定の箇所又は衝突領域で互いに交差する。

【0037】

ノズル12は、流体、即ち吸入用調合薬2のジェット20を発生させるためにこのような流体を小出しするための少なくとも2つの穴21を有する。

10

【0038】

ノズル12は、図示されていないコンポーネント等の任意のプレート部分により形成されても良く、或いは、ノズル12の別個の又は独立したコンポーネントであっても良いプレート22を有する。

【0039】

穴21は、プレート22に形成されている。好ましくは、穴21は、プレート22の穴あけ、特にレーザ穴あけ又は押抜きにより形成されている。

【0040】

好ましくは、穴21は、図4に概略的に示されているように当初平べったい状態のプレート22に形成され、図4も又、ノズル12又はプレート22を概略断面図で示している。

20

【0041】

ノズル12の製作が容易であることは指摘されなければならない。穴21は、平べったいプレート22に任意適当な仕方に変形前に容易に形成できる。

【0042】

穴21は、好ましくは、これらの軸線23(矢印によって示されている)が少なくとも本質的に互いに平行に且つ/或いは少なくとも本質的にプレート22の主平面に垂直に延びると共に/或いは穴21をプレート22に形成したときに互いに交差しないように形成される。

30

【0043】

その後、プレート22は、穴21の軸線23が図3に概略的に示されているように角度26で且つ/或いは距離27のところで互いに交わり又は交差するよう変形する。変形は、好ましくは、深絞り又は任意他の適当な仕方で行成される。例えば、プレート22は、軸線23が互いに交差するよう曲げられ又は折り曲げられても良く、例えば、これがV字形の形態をしていても良い。

【0044】

距離27は、好ましくは、約50~500 μ m、特に約100~300 μ mである。

ジェット20又は軸線23の交差角26は、好ましくは、約90°~180°、特に約100°~150°である。

40

穴21は、好ましくは、断面が円形である。

【0045】

穴21は、好ましくは、特にその出口側直径がノズル12又はプレート22の入口側25のところよりもノズル12又はプレート22の出口側24のところの方において小さいようにテーパしている。特に、穴21は、図4に概略的に示されているように自然な円錐角又はテーパ角度28を有する。好ましくは、この角度は、約5°~20°である。

【0046】

穴21の平均及び/又は水力直径29は、好ましくは、約2~50 μ m、特に約3~30 μ m、より好ましくは5~15 μ mである。

【0047】

50

「水力直径」という用語は、空中サイズが実際の、特に非円形断面に相当する円形断面の直径として理解されるべきである。

【0048】

穴21は、距離30だけ互いに離隔している。このことは、図4に概略的に示されているようにプレート22の変形前における軸線23相互間の距離又は図3に概略的に示されているように変形したプレート22の出口側24のところにおける穴21の内縁部又は中心間距離を意味している。この距離30は、好ましくは、約10～300 μm 、特に約50～200 μm である。

【0049】

プレート22は、好ましくは、金属、特にステンレス鋼又はセラミック、シリコン若しくはプラスチックで作られる。しかしながら、任意他の適当な材料も使用可能である。

プレート22は、好ましくは薄い。具体的にいえば、このプレートの厚さ31は、200 μm 未満、好ましくは約10～100 μm である。

【0050】

変形したプレート22は、好ましくは、ボウル状の窪み32を形成し、特に、穴21は、図3に概略的に示されているように窪み32の互いに反対側に設けられている。

窪み32は、好ましくは、深さが約50～250 μm であると共にノ或いは直径が好ましくは約150～500 μm である。

【0051】

流体（吸入用調合薬2）は、内面又は入口側25からテーパの方向に穴21を通して外面又は出口側24に流れる。このことは、ジェット20が衝突領域で互いに衝突する前にジェット20が壊れないようにするのに役立つ。

【0052】

ジェット20の衝突は、非常に細かい液滴又は粒子への流体の噴霧化を支援すると共にノ或いはエアゾル14の主伝搬速度を減速させる。代替的に又は追加的に、ジェット20の交差は、ジェット20が互いに異なる流体から成っている場合、互いに異なる流体の混合を支援することができる。

【0053】

図5は、ノズル12の別の実施形態を図3に類似した概略断面図で示している。この場合、プレート22は、平べったく、即ち、変形状態ではない。穴21は、これら穴21の軸線23が上述したようにノズル12の出口側24のところで互いに交差するよう、方向性を持って傾けられており、即ち、プレート22の主平面に対して角度33（例えば、交差角26の半分）をなして形成されている。

【0054】

穴21は、好ましくは、レーザ穴あけされている。

穴21は、好ましくは、上述したのと同じのテーパを有する。このことは、ジェット20が衝突前に壊れないようにするのに役立つ。

【0055】

穴21は、好ましくは、ジェット20が噴霧化の起きるプレート22から距離27を置いたところで衝突する前に壊れないようにするのを助ける滑らかな導入部又は入口領域34（例えば、丸形又はテーパし若しくは傾斜した縁）を有する。

【0056】

プレート22の厚さ31は、好ましくは、10～150 μm である。

穴21の水力直径29は、好ましくは、5～30 μm である。

【0057】

互いに異なる実施形態及び変形実施形態の態様及び特徴並びに互いに異なる実施形態それ自体の観点及び特徴を任意所望の仕方で且つノ或いは互いに独立して組み合わせることができることがわかる。

【0058】

また、種々の実施形態の個々の特徴及び観点を所望に応じて互いに組み合わせることが

10

20

30

40

50

でき又は他の設計の吸入器に用いることができる。

【 0 0 5 9 】

本発明は、吸入器には限定されず、他のアトマイザにも利用できる。したがって、「吸入器」という用語は、好ましくは、特に医療又は他の治療目的の他のディスペンサ又はアトマイザをも含むものとして広義に解釈されるべきである。

【 0 0 6 0 】

好ましい医薬調合物又は調合薬 2 の何種類かの好ましい成分及び（又は）組成が以下に列記されている。上述したように、これら調合薬は、特に粉末、最も広い意味では流体である。特に好ましくは、調合薬 2 は、以下を含む。

【 0 0 6 1 】

以下に列記する化合物をこれら自体で又は組合せ状態で本発明の器具に用いることができる。以下に記載する化合物に関し、Wは、薬理的に有効な物質であり、ベータミメティック（Betamimetic）、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、P D E 4 - 阻害薬、L T D 4 - 拮抗薬、E G F R - 阻害薬、ドーパミン作用薬、H 1 - 抗ヒスタミン薬、P A F - 拮抗薬及び P I 3 - キナーゼ阻害薬の中から（例示として）選択される。さらに、Wの2つの組合せ又は3つの組合せを組み合わせる本発明の器具に用いることができる。Wの組合せは、例えば次のようなものが考えられる。

Wは、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、P D E 4 - 阻害薬、E G F R - 阻害薬又は L T D 4 - 拮抗薬と組み合わせられるベータミメティックを意味する。

Wは、ベータミメティック、コルチコステロイド、P D E 4 - 阻害薬、E G F R - 阻害薬又は L T D 4 - 拮抗薬と組み合わせられる抗コリン作用薬を意味する。

Wは、P D E 4 - 阻害薬、E G F R - 阻害薬又は L T D 4 - 拮抗薬と組み合わせられるコルチコステロイドを意味する。

Wは、E G F R - 阻害薬又は L T D 4 - 拮抗薬と組み合わせられる P D E 4 - 阻害薬を意味する。

Wは、L T D 4 - 拮抗薬と組み合わせられる E G F R - 阻害薬を意味する。

【 0 0 6 2 】

ベータミメティックとして用いられる化合物は、好ましくは、アルブテロール、アルフォルモテロール、バンブテロール、ビトルテロール、ブロキサテロール、カルブテロール、クレンブテロール、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキソブレナリン、イブテロール、イソエタリン、イソブレナリン、レボサルブタモール、マブテロール、メルアドリン、メタプロテレノール、オルチブレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、リミテロール、リトドリン、サルメファモール、サルメテロール、ソテレノール、スルホンテロール、テルブタリン、チアラミド、トルブテロール、ジンテロール、C H F - 1 0 3 5、H O K U - 8 1、K U L - 1 2 4 8、及び

3 - (4 - { 6 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - エチルアミノ] - ヘキシロキシ } - ブチル) - ベンジル - スルホナミド、

5 - [2 - (5 , 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン、

4 - ヒドロキシ - 7 - [2 - { [2 - { [3 - (2 - フェニルエトキシ) プロピル] スルホニル } エチル] - アミノ } エチル] - 2 (3 H) - ベンゾチアゾロン、

1 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [4 - (1 - ベンジミダゾリル) - 2 - メチル - 2 - ブチルアミノ] エタノール、

1 - [3 - (4 - メトキシベンジル - アミノ) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 2 - [4 - (1 - ベンジミダゾリル) - 2 - メチル - 2 - ブチルアミノ] エタノール、

1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - N , N - ジメチルアミノフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ] エタノール、

1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ] エタノ

10

20

30

40

50

ール、

1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - n - ブチルオキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ] エタノール、

1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン 8 - イル] - 2 - { 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 3 - イル] - 2 - メチル - 2 - ブチルアミノ } エタノール、

5 - ヒドロキシ - 8 - (1 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピルアミノブチル) - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 3 - (4 H) - オン、

1 - (4 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - t - ブチルアミノ) エタノール、

10

6 - ヒドロキシ - 8 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

6 - ヒドロキシ - 8 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (エチル 4 - フェノキシ - アセテート) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

6 - ヒドロキシ - 8 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - フェノキシ - 酢酸) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

20

8 - { 2 - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

6 - ヒドロキシ - 8 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

6 - ヒドロキシ - 8 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

8 - { 2 - [2 - (4 - エチル - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

30

8 - { 2 - [2 - (4 - エトキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

4 - (4 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル } - フェノキシ) - 酪酸、

8 - { 2 - [2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、

40

1 - (4 - エトキシ - カルボニルアミノ - 3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (t - ブチルアミノ) エタノール、

2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチルアミノ) - フェニル] - エチルアミノ } - エチル) - ベンズアルデヒド、

N - [2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチルアミノ) - フェニル] - エチルアミノ } - エチル) - フェニル] - ホルムアミド、

8 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - { 2 - [4 - (6 - メトキシ - ビフェ

50

ニル - 3 - イルアミノ) - フェニル] - エチルアミノ} - エチル) - 1 H - キノリン - 2 - オン、

8 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - (6 - フェネチルアミノ - ヘキシルアミノ) - エチル) - 1 H - キノリン - 2 - オン、

5 - [2 - (2 - { 4 - [4 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロボキシ) - フェニルアミノ] - フェニル} - エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン、

[3 - (4 - { 6 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - エチルアミノ] - ヘキシルオキシ} - プチル) - 5 - メチル - フェニル] - ウレア、

4 - (2 - { 6 - [2 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンジルオキシ) - エトキシ] - ヘキシルアミノ} - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 2 - ヒドロキシメチル - フェノール、

3 - (4 - { 6 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - エチルアミノ] - ヘキシルオキシ} - プチル) - ベンジルスルホンアミド、

3 - (3 - { 7 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - エチルアミノ] - ヘプチルオキシ} - プロピル) - ベンジルスルホンアミド、

4 - (2 - { 6 - [4 - (3 - シクロペンタンスルホニル - フェニル) - ブトキシ] - ヘキシルアミノ} - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 2 - ヒドロキシメチル - フェノール、

N - アダマンタン - 2 - イル - 2 - (3 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - エチルアミノ] - プロピル} - フェニル) - アセトアミドの中から選択された化合物であり、

オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物又は水和物である。本発明によれば、ベータミメティックの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド(塩酸塩)、ヒドロプロミド(臭化水素酸塩)、ヒドロイオジド(沃化水素酸塩)、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンスルホネートの中から選択される。

【0063】

用いられる抗コリン作用薬は、好ましくは、チオトロピウム塩、好ましくはプロミド塩、オキシトロピウム塩、好ましくはプロミド塩、フルトロピウム塩、好ましくはプロミド塩、イプラトロピウム塩、好ましくはプロミド塩、グリコピロニウム塩、好ましくはプロミド塩、トロスピウム塩、好ましくはクロリド塩、トルテロジンのの中から選択された化合物である。上述の塩に関し、陽イオンは、薬理的に有効な成分である。陰イオンとして、上述の塩は、好ましくは、クロリド、プロミド、イオジド、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を含むのが良く、クロリド、プロミド、イオジド、スルヘート、メタンスルホネート、又はp - トルエンスルホネートが対イオンとして好ましい。全ての塩のうちで、クロリド、プロミド、イオジド及びメタンスルホネートが特に好ましい。

【0064】

他の好ましい抗コリン作用薬は、次の化学式AC - 1、即ち、

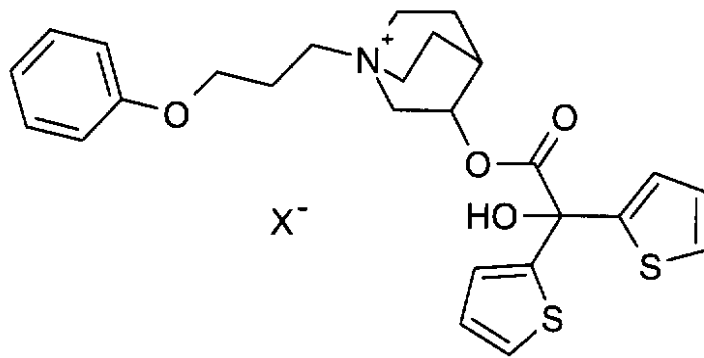
10

20

30

40

【化 1】

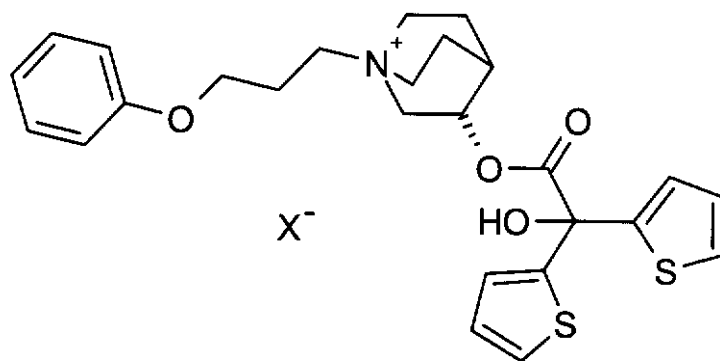
**AC-1**

10

の塩の中から選択され、この化学式において、 X^- は、単一の負の電荷を備えた陰イオン、好ましくは、フルオリド、クロリド、ブロミド、イオジド、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の中から選択された陰イオン、好ましくは、単一の負の電荷を備えた陰イオン、特に好ましくは、フルオリド、クロリド、ブロミド、メタンスルホネート及びp-トルエンスルホネートの中から選択された陰イオン、特に好ましくはブロミドを意味し、オブションとしてこれらのラセミ化合物、エナンチオマー又は水和物を意味している。次の化学式 AC-1-en、即ち、

20

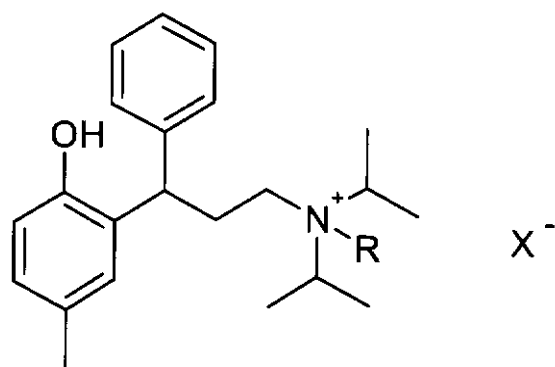
【化 2】

**AC-1-en**

30

のエナンチオマーを含む薬理的な組合せが特に重要であり、この化学式において、 X^- は、上述の意味を有するのが良い。他の好ましい抗コリン作用薬は、次の化学式 AC-2、即ち、

【化 3】

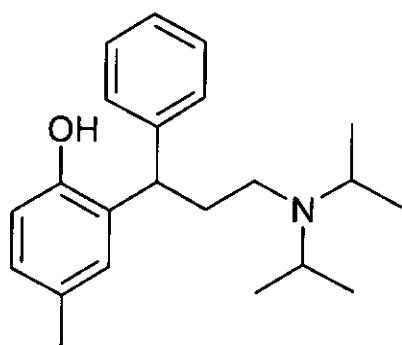


10

AC-2

の塩から選択され、この化学式において、Rは、メチルかエチルかのいずれかを表し、 X^- は、上述の意味を有するのが良い。変形実施形態では、化学式AC-2の化合物は、次の自由塩基AC-2-base、即ち、

【化 4】



20

AC-2-base

の形態で存在しても良い。

【0065】

30

他の指定される化合物は、次の通りである。

トロペノール2, 2 - ジフェニルプロピオネートメトブロミド、
 スコピン2, 2 - ジフェニルプロピオネートメトブロミド、
 スコピン2, 2 - フルオロ - 2, 2 - ジフェニルアセテートメトブロミド、
 トロペノール2 - フルオロ - 2, 2 - ジフェニルアセテートメトブロミド、
 トロペノール3, 3, 4, 4 - テトラフルオロベンジレートメトブロミド、
 スコピン3, 3, 4, 4 - テトラフルオロベンジレートメトブロミド、
 トロペノール4, 4 - ジフルオロベンジレートメトブロミド、
 スコピン4, 4 - ジフルオロベンジレートメトブロミド、
 トロペノール3, 3 - ジフルオロベンジレートメトブロミド、
 スコピン3, 3 - ジフルオロベンジレートメトブロミド、
 トロペノール9 - ヒドロキシ - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、
 トロペノール9 - フルオロ - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、
 スコピン9 - ヒドロキシ - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、
 スコピン9 - フルオロ - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、
 トロペノール9 - メチル - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、
 スコピン9 - メチル - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、
 シクロプロピルトロピンベンジレートメトブロミド、
 シクロプロピルトロピン2, 2 - ジフェニルプロピオネートメトブロミド、
 シクロプロピルトロピン9 - ヒドロキシ - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブ

40

50

ロミド、

シクロプロピルトロピン 9 - メチル - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、

シクロプロピルトロピン 9 - メチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、

シクロプロピルトロピン 9 - ヒドロキシ - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、

シクロプロピルトロピンメチル 4 , 4 - ジフルオロベンジレートメトブロミド、

トロペノール 9 - ヒドロキシ - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、

スコピン 9 - ヒドロキシ - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、

トロペノール 9 - メチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、

スコピン 9 - メチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、

トロペノール 9 - エチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、

トロペノール 9 - ジフルオロメチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、

ド、

スコピン 9 - ヒドロキシメチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド。

【 0 0 6 6 】

上述の化合物は、本発明の範囲内で塩としても使用でき、この場合、メトブロミドに代えて、メト - X 塩が用いられ、この場合、X は、X⁻について上述した意味を有するのが良い。

【 0 0 6 7 】

コルチコステロイドとして、ベクロメタソン (beclomethasone)、ベータメタソン (betamethasone)、ブデソニド (budesonide)、ブチキソコルト (butixocorte)、シクレソニド (ciclesonide)、デフラザコルト (deflazacorte)、デキサメタソン (dexamethasone)、エチプレドノル (etiprednole)、フルニソリド (flunisolide)、フルチカソン (fluticasone)、ロテプレドノル (loteprednole)、モメタソン (mometasone)、プレドニソロン (prednisolone)、プレドニソン (prednisone)、ロフレボニド (rofleponide)、トリアムシノロン (triamcinolone)、R P R - 1 0 6 5 4 1、N S - 1 2 6、S T - 2 6、及び

(S) - フルオロメチル 6 , 9 - ジフルオロ - 1 7 - [(2 - フラニルカルボニル) オキシ] - 1 1 - ヒドロキシ - 1 6 - メチル - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1 , 4 - ジエン - 1 7 - カルボチオネート、

(S) - (2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3 S - イル) 6 , 9 - ジフルオロ - 1 1 - ヒドロキシ - 1 6 - メチル - 3 - オキソ - 1 7 - プロピオニルオキシ - アンドロスタ - 1 , 4 - ジエン - 1 7 - カルボチオネート、

シアオメチル 6 , 9 - ジフルオロ - 1 1 - ヒドロキシ - 1 6 - メチル - 3 - オキソ - 1 7 - (2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチルシクロプロピルカルボニル) オキシ - アンドロスタ - 1 , 4 - ジエン - 1 7 - カルボン酸シアノメチルエステルの中から選択された化合物を用いることが好ましく、

オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる塩及びその誘導体、溶媒化合物及び(又は)水和物が用いられる。ステロイドと言った場合、これは、存在し得るステロイドの塩又はその誘導体、水和物又は溶媒化合物を含む。考えられるステロイドの塩及びその誘導体の例は、アルカリ金属、例えばナトリウム塩、カリウム塩、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、ジクロロアセテート、プロピオネート、ジヒドロゲンホスフェート、パルミテート、ピバレート又はフロエートである。

【 0 0 6 8 】

使用できる P D E 4 - 阻害薬は、好ましくは、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)、トフィミラスト (tofimilaste)、プマフェントリン (pumafentrine)、リリミラスト (lirimilaste)、アロフィリン (arofylline)

10

20

30

40

50

、アチゾラム (atizorame)、D - 4 4 1 8、ベイ (Bay) - 1 9 8 0 0 4、BY 3 4 3、CP - 3 2 5、3 6 6、D - 4 3 9 6 (Sch - 3 5 1 5 9 1)、AWD - 1 2 - 2 8 1 (GW - 8 4 2 4 7 0)、NCS - 6 1 3、CDP - 8 4 0、D - 4 4 1 8、PD - 1 6 8 7 8 7、T - 4 4 0、T 2 5 8 5、V - 1 1 2 9 4 A、C 1 - 1 0 1 8、CDC - 8 0 1、CDC - 3 0 5 2、D - 2 2 8 8 8、YM - 5 8 9 9 7、Z - 1 5 3 7 0 及び、

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ザミド、

(-) p - [(4 a R^{*} , 1 0 b S^{*}) - 9 - エトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - 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ザミド、

(R) - (+) - 1 - (4 - プロモベンジル) - 4 - [(3 - シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 2 - ピロリドン、

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、

9 - シクロペンチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 7 - エチル - 3 (2 - チエニル) - 9 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン、

9 - シクロペンチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 7 - エチル - 3 - (t - ブチル) - 9 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジンの中から選択された化合物であり、

オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物及び(又は)水和物である。本発明によれば、ベータミメティックの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンスルホネートの中から選択される。

【 0 0 6 9 】

用いられる LTD 4 - 拮抗薬は、好ましくは、モンテルカスト、ブランルカスト、ザフィルルカスト、MCC - 8 4 7 (ZD - 3 5 2 3)、MN - 0 0 1、MEN - 9 1 5 0 7 (LM - 1 5 0 7)、VUF - 5 0 7 8、VUF - K - 8 7 0 7、L - 7 3 3 3 2 1、及び

1 - (((R) - (3 - (2 - (6 , 7 - ジフルオロ - 2 - キノリニル) エテニル) フェニル) - 3 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル) フェニル) チオ) メチルシクロプロパン - 酢酸、

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) - エテニル) フェニル) - 3 - (2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチレチル) フェニル) プロピル) チオ) メチル) シクロプロパン - 酢酸、

[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] 酢酸の中から選択された化合物であり、

10

20

30

40

50

オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物及び（又は）水和物である。本発明によれば、ベータミメティックの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンスルホネートの中から選択される。LTD4 - 拮抗薬がオプションとして形成できる塩又はその誘導体は、例えば、アルカリ金属、例えばナトリウム塩、カリウム塩、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、ジクロロアセテート、プロピオネート、ジヒドロゲンホスフェート、パルミテート、ピバレート又はフロエートを意味している。

10

【0070】

使用できるEGFR - 阻害薬は、好ましくは、セツキシマブ (cetuximab)、トラスツズマブ (trastuzumab)、ABX - EGF、マブ (Mab) ICR - 62、及び

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

20

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 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、

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

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

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {[4 - ((R) - 6 - メチル - 2 - オキソ - モルフォリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 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、

30

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

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

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

40

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 - プテン - 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 - プテン - 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 - プテン - 1 - イル} アミノ)

50

- 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 - プテン - 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 - プテン - 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 - プテン - 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 - プテン - 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 - プテン - 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 - プテン - 1 - イル } アミノ } - 7 - シクロペンチルロキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (N , N - ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 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 - プテン - 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 - モルフォリン - 4 - イル) - プロピルオキシ] - 6 - [ビニルカルボニル) アミノ] キナゾリン、
- 4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 7 H - 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 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - エトキシ - キノリン、
- 4 - { [(3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] アミノ } - 6 - (5 - { [2 - メタンスルホニル - エチル) アミノ] メチル } - フラン - 2 - イル) キナゾリン、
- 4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - { [4 - ((R) - 6 - メチル - 2 - オキソ - モルフォリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (モルフォリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 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 - プテン - 1 - イル } アミノ) - 7 - [テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、
- 4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (5 , 5 - ジメチル - 2 - オキソ - モルフォリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 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

10

20

30

40

50

メチル - 6 - オキソ - モルフォリン - 4 - イル) エトキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、

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

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

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {2 - [4 - (2 - オキソ - モルフォリン - 4 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [1 - (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 - [(モルフォリン - 4 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イル オキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、

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

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (ピペリジン - 3 - イル オキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [1 - (2 - アセチルアミノ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル オキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、

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

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - ((S) - テトラヒドロピラン - 3 - イル オキシ) - 7 - ヒドロキシ - キナゾリン、

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

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

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {トランス - 4 - [(モルフォリン - 4 - イル) カルボニルアミノ] - シクロヘキサン - 1 - イル オキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {トランス - 4 - [(モルフォリン - 4 - イル) スルホニルアミノ] - シクロヘキサン - 1 - イル オキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル オキシ) - 7 - (2 - アセチルアミノ - エトキシ) - キナゾリン、

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (テトラヒドロフラン - 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、

10

20

30

40

50

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

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - アミノカルボニルメチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (シス - 4 - { N [(テトラヒドロピラン - 4 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ } - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (シス - 4 - { N - [(モルフォリン - 4 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ } - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (シス - 4 - { N - [(モルフォリン - 4 - イル) 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 - 4 - 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 - [(モルフォリン - 4 - イル) カルボニルアミノ] - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、

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

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

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

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

4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メタンスルホニル - ピペリ

10

20

30

40

50

- ジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - イソプロピル オキシカルボニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (シス - 4 - メチル アミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (シス - 4 - [N - (2 - メトキシ - アセチル) - N - メチル - アミノ] - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - [1 - (2 - メトキシ - アセチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - {1 - [(モルフォリン - 4 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {1 - [(シス - 2 , 6 - ジメチル - モルフォリン - 4 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {1 - [(2 - メチル - モルフォリン - 4 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {1 - [(S, S) - (2 - オキサ - 5 - アザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプト - 5 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {1 - [N - メチル - N - 2 - メトキシエチル - アミノ] カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - エチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {1 - [(2 - メトキシエチル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {1 - [(3 - メトキシプロピル - アミノ) - カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [シス - 4 - (N - メタンスルホニル - N - メチル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [シス - 4 - (N - アセチル - N - メチル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (トランス - 4 - メチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [トランス - 4 - (N - メタンスルホニル - N - メチル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (トランス - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、
- 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (トランス - 4 - {

N - [(モルフォリン - 4 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ } - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、

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

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

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリンの中から選択された化合物であり、

10

オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物又は水和物である。本発明によれば、ベータミメティックの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンスルホネートの中から選択される。

【 0 0 7 1 】

用いられるドーパミン作用薬は、好ましくは、ブロモクリプチン (bromocriptine)、カベルゴリン (cabergoline)、アルファ - ジヒドロエルゴクリプチン (alpha-dihydroergocryptine)、リスリド (lisuride)、ペルゴリド (pergolide)、プラミペクソール (pramipexole)、ロキシンドール (roxindole)、ロピニロール (ropinirole)、タリペクソール (talipexole)、テルグリド (terguride)、ビオザン (viozane) のの中から選択された化合物であり、オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物又は水和物である。本発明によれば、ベータミメティックの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンスルホネートの中から選択される。

20

30

【 0 0 7 2 】

使用できる H₁ - 抗ヒスタミン薬は、好ましくは、エピナスチン (epinastine)、セチリジン (cetirizine)、アゼラスチン (azelastine)、フェクソフェンダジン (fexofenadine)、レボカバスチン (levocabastine)、ロラタジン (loratadine)、ミゾラスチン (mizolastine)、ケトチフェン (ketotifene)、エメダスチン (emedastine)、ジメチンデン (dimetindene)、クレマスチン (clemastine)、バミピン (bamipine)、セクスクロルフェニラミン (cexchlorpheniramine)、フェニラミン (pheniramine)、ドキシルアミン (doxylamine)、クロロフェノキサミン (chlorphenoxamine)、ジメンヒドリネート (dimenhydrinate)、ジフェンヒドラミン (diphenhydramine)、プロメタジン (promethazine)、エバスチン (ebastine)、デスロラチジン (desloratidine)、メクロジン (meclozine) のの中から選択された化合物であり、オプションとして上記化合物のラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物又は水和物である。本発明によれば、ベータミメティックの酸添加塩は、好ましくは、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロイオジド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンスルホネートの中から選択される。

40

50

【 0 0 7 3 】

また、欧州特許出願公開第 1 , 0 0 3 , 4 7 8 (A 1) 号明細書及びカナダ国特許出願公開第 2 2 9 7 1 7 4 (A 1) 号明細書に開示されている吸入可能な高分子を使用することが可能である。

【 0 0 7 4 】

さらに、化合物は、バッカク（麦角）アルカロイド誘導体、トリブタン、CGRP - 拮抗薬、ホスホジエステラーゼ - V 阻害薬から成る群に由来するものであるのが良く、オプションとしてこれら化合物のラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマー及びオプションとして上記化合物の薬理学的に容認できる酸添加塩、溶媒化合物及び（又は）水和物である。

10

【 0 0 7 5 】

バッカクアルカロイド誘導体の例は、ジヒドロエルゴタミン及びエルゴタミンである。

【 符号の説明 】

【 0 0 7 6 】

- 1 吸入器
- 2 吸入用調合薬
- 3 容器
- 4 袋
- 5 圧力発生器
- 6 ホルダ
- 7 駆動ばね
- 8 ロック要素
- 9 運搬管
- 10 逆止弁
- 11 圧力チャンバ
- 12 放出ノズル
- 13 マウスピース
- 14 エーロゾル
- 15 空気供給開口部
- 16 上側ハウジング部品
- 17 内側部部品
- 17 a 内側部品の上側部分
- 17 a 内側部品の上側部分
- 18 ハウジング部品（下側部品）
- 19 保持要素
- 20 ジェット
- 21 穴
- 22 プレート
- 23 軸線
- 24 出口側
- 25 入口側
- 26 交差角
- 27 プレートからの交差距離
- 28 円錐角又はテーパ角度
- 29 穴直径
- 30 穴相互間距離
- 31 厚さ
- 32 窪み
- 33 傾斜角
- 34 入口領域

20

30

40

50

【図 1】

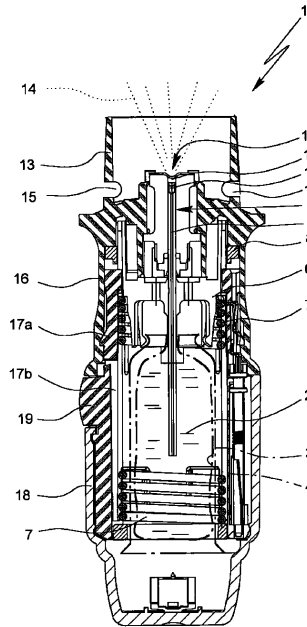


Fig. 1

【図 2】

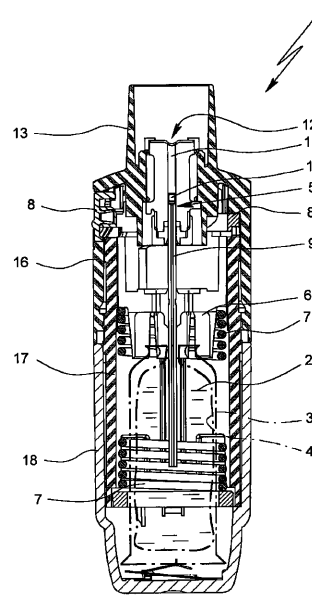


Fig. 2

【図 3】

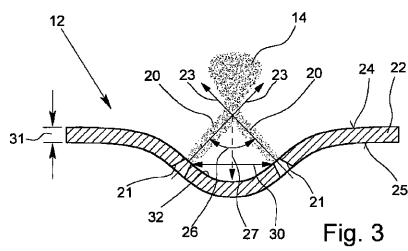


Fig. 3

【図 4】

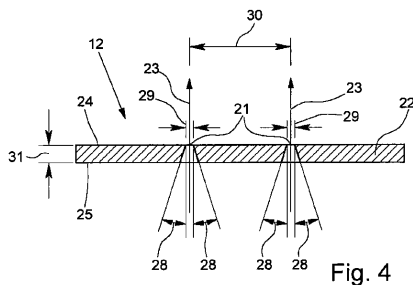


Fig. 4

【図 5】

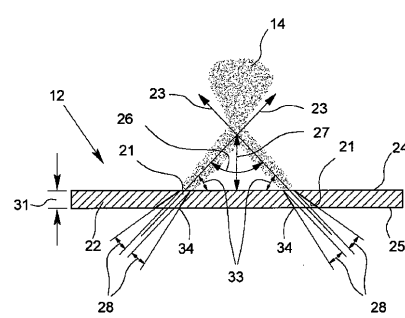


Fig. 5

フロントページの続き

(74)代理人 100095898

弁理士 松下 満

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(74)代理人 100171675

弁理士 丹澤 一成

(72)発明者 ダン スティーブン ティー

イギリス アイピー１４ ３エイイー サフォーク ストーマーケット グレイト フィンボロー
ザ コティジ

合議体

審判長 高木 彰

審判官 蓮井 雅之

審判官 松下 聡

(56)参考文献 特開平５－５０９２４１（ＪＰ，Ａ）

特開平１１－７６８７１（ＪＰ，Ａ）

特開平１１－４７６４１（ＪＰ，Ａ）

特表２００１－５１３３５０（ＪＰ，Ａ）

特開２００６－７３７７７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

A61M11/00

B05B 1/26

B05B 9/04

B05B11/00