



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0049840
(43) 공개일자 2013년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/538 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7011141(분할)
(22) 출원일자(국제) 2005년04월18일
심사청구일자 2013년04월30일
(62) 원출원 특허 10-2006-7024528
원출원일자(국제) 2005년04월18일
심사청구일자 2010년04월16일
(85) 번역문제출일자 2013년04월30일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/004073
(87) 국제공개번호 WO 2005/102349
국제공개일자 2005년11월03일
(30) 우선권주장
05002496.7 2005년02월07일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
(72) 발명자
부이수 티에리
독일 88447 바르트하우젠 베르크루벤베 뉴머 21
코네츠키 인고
독일 88447 바르트하우젠 뮐러백 9
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

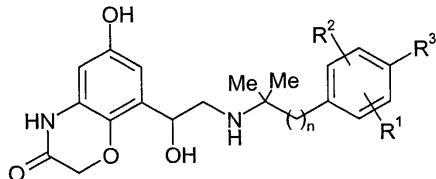
전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 벤즈옥사진을 함유하는 호흡기 질환 치료용 약제학적 배합물

(57) 요 약

본 발명은 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 신규한 약제 배합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 배합물의 제조방법 및 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

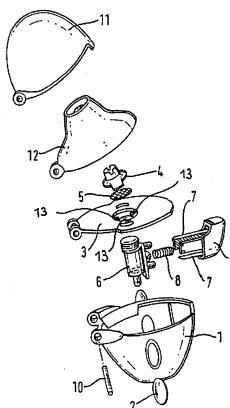
화학식 1



위의 화학식 1에서,

그룹 R¹, R² 및 R³은 청구항 및 명세서에 기재된 의미를 갖을 수 있다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

페슈텔 사비네

독일 88448 아텐바일러 프리드호프슈트라쎄 12

슈나프 안드레아스

독일 88400 비베라흐 에스터부흐 5

흰케 크리스토프

독일 55218 인겔하임 투르니어슈트라쎄 43

루슈텐베르거 필립

스위스 4125 리헨 임 핀슈테렌 보덴 17

루돌프 클라우스

독일 88447 바르트하우젠 외슈백 11

피피 미카엘 페

독일 88400 비베라흐 게슈비스터-솔-슈트라쎄 45

파이레트 미셸

독일 88400 비베라흐 오베레 슈트라쎄 17

(30) 우선권주장

10 2004 019 540.4 2004년02월22일 독일(DE)

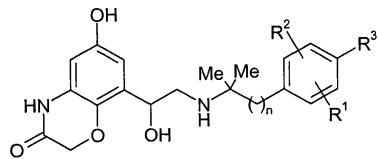
10 2004 052 987.6 2004년11월03일 독일(DE)

특허청구의 범위

청구항 1

하나 이상의 화학식 1의 화합물 이외에 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물.

화학식 1



위의 화학식 1에서,

n 은 1 또는 2이고;

R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_4 -알킬 또는 $-O-C_1-C_4$ -알킬이고;

R^2 는 수소, 할로겐, C_1-C_4 -알킬 또는 $-O-C_1-C_4$ -알킬이고;

R^3 은 C_1-C_4 -알킬, OH, 할로겐, $-O-C_1-C_4$ -알킬, $-O-C_1-C_4$ -알킬 렌-COOH 또는 $-O-C_1-C_4$ -알킬 렌-CO-O-C₁-C₄-알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물과, 추가의 활성 성분(2)으로서 항콜린제(2a), PDE IV 억제제(2b), 스테로이드(2c), LTD4 길항제(2d) 및 EGFR 억제제(2e)의 카테고리로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 함유하는 약제 배합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

n이 1 또는 2이고;

R^1 이 수소, 플루오르, 염소, 메틸 또는 메톡시이고;

R^2 가 수소, 플루오르, 염소, 메틸 또는 메톡시이고;

$R^3 O | C_1-C_4-\text{알킬}, OH, \text{플루오르}, \text{염소}, \text{브롬}, -O-C_1-C_4-\text{알킬}, -O-C_1-C_4-\text{알킬렌}-COOH$ 또는 $-O-C_1-C_4-\text{알킬렌}-CO-O-$
 $C_1-C_4-\text{알킬}$ 인 화학식 1의 화합물을 하나 이상 함유하는 약제 배합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,

는 0이 1이고;

R^1 이 수소 또는 C_1-C_4 -알킬이고;

R^2 가 수소 또는 C_1-C_4 -알킬이고;

$R^3 \circ | C_1-C_4-\text{알킬}, OH, -0-C_1-C_4-\text{알킬}, -0-C_1-C_4-\text{알킬렌}-COOH$ 또는 $-0-C_1-C_4-\text{알킬렌}-CO-O-C_1-C_4-\text{알킬}$ 인 화학식 1의 화합물을 하나 이상 함유하는 약제 배합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 개별적인 광학 이성체, 개별적인 에난티오머의 혼합물 또는 라세미체의 형태로 함유하는 약제 배합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 약물학적으로 허용되는 산과의 산 부가 염 뿐만 아니라 임의로 용매화물 및/또는 수화물 형태로 함유하는 약제 배합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물과 추가의 활성 성분(2)으로서 항콜린제(2a)를 함유하는 약제 배합물.

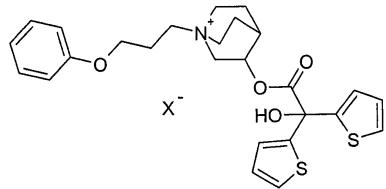
청구항 8

제7항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물과, 티오트로피움 염(2a.1), 옥시트로피움 염(2a.2), 플루트로피움 염(2a.3), 이프라트로피움 염(2a.4), 글리코피로니움 염(2a.5) 및 트로스피움 염(2a.6)을 포함하는 그룹으로부터 선택된 항콜린제(2a)를 함유하는 약제 배합물.

청구항 9

제7항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물과, 화학식 2a.7의 항콜린제를 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 수화물의 형태로 함유하는 약제 배합물.

화학식 2a.7



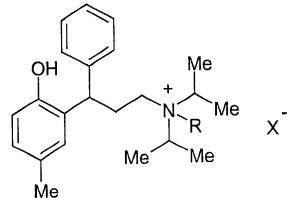
위의 화학식 2a.7에서,

X^- 은 1가 음전하를 띠는 음이온, 바람직하게는 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 셀페이트, 포스페이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 말레이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 옥살레이트, 석시네이트, 벤조에이트 및 p-톨루엔설포네이트로부터 선택된 음이온이다.

청구항 10

제7항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물과 화학식 2a.8의 항콜린제를 함유하는 약제 배합물.

화학식 2a.8



위의 화학식 2a.8에서,

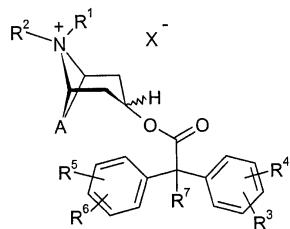
R은 메틸(2a.8.1) 또는 에틸(2a.8.2)이고,

X^- 는 제9항에 기재된 의미를 갖을 수 있다.

청구항 11

제7항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물과, 화학식 2a.9의 항콜린제를 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 수화물의 형태로 함유하는 약제 배합물.

화학식 2a.9



위의 화학식 2a.9에서,

A는 그룹 $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \end{array}$, $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ 및 $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$ 로부터 선택된 이중 결합된 그룹이고;

\bar{X} 는 제9항에 정의된 바와 같은 1가 음전하를 띠는 음이온 중 하나이고;

R^1 및 R^2 는 동일하거나 상이할 수 있고, 하이드록시 또는 플루오르로 치환될 수 있는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필로부터 선택된 그룹, 바람직하게는 치환되지 않은 메틸이고;

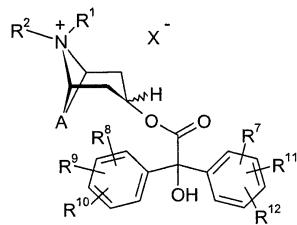
R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, 메틸, 에틸, 메틸옥시, 에틸옥시, 하이드록시, 플루오르, 염소, 브롬, CN, CF_3 또는 NO_2 이고;

R^7 은 수소, 메틸, 에틸, 메틸옥시, 에틸옥시, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 , $-\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{OEt}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$, $-\text{O-COMe}$, $-\text{O-COEt}$, $-\text{O-COCF}_3$, $-\text{O-COCF}_3$, 플루오르, 염소 또는 브롬이다.

청구항 12

제7항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물과, 화학식 2a.10의 항콜린제를 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 수화물의 형태로 함유하는 약제 배합물.

화학식 2a.10



위의 화학식 2a.10에서,

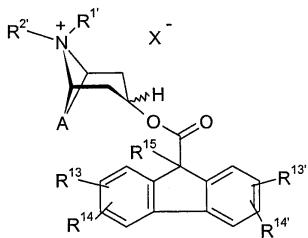
A, \bar{X} , R^1 및 R^2 는 제11항에 기재된 의미를 갖을 수 있고,

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, 메틸, 에틸, 메틸옥시, 에틸옥시, 하이드록시, 플루오르, 염소, 브롬, CN, CF_3 또는 NO_2 이고, 그룹 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 하나 이상은 수소가 아닐 수 있다.

청구항 13

제7항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물과, 화학식 2a.11의 항콜린제를 임의로 이의 라세미체, 에난티오미 또는 수화물의 형태로 함유하는 약제 배합물.

화학식 2a.11



위의 화학식 2a.11에서,

A 및 X⁻는 제11항에 기재된 의미를 갖을 수 있고;

R¹⁵는 수소, 하이드록시, 메틸, 에틸, -CF₃, CHF₂ 또는 플루오르이고;

R¹ 및 R²는 동일하거나 상이할 수 있고, C₃-C₆-사이클로알킬, 하이드록시 또는 할로겐으로 임의로 치환될 수 있는 C₁-C₅-알킬이거나,

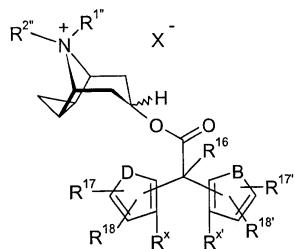
R¹ 및 R²는 함께 -C₃-C₅-알킬렌 브릿지이고;

R¹³, R¹⁴, R¹³ 및 R¹⁴는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, -C₁-C₄-알킬, -C₁-C₄-알킬옥시, 하이드록시, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ 또는 할로겐이다.

청구항 14

제7항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물과, 화학식 2a.12의 항콜린제를 임의로 이의 라세미체, 에난티오미 또는 수화물의 형태로 함유하는 약제 배합물.

화학식 2a.12



위의 화학식 2a.12에서,

X⁻는 제11항에 기재된 의미를 갖을 수 있고,

D 및 B는 동일하거나 상이할 수 있고, 바람직하게는 동일하고, O, S, NH, CH₂, CH=CH 또는 N(C₁-C₄-알킬)이고;

R¹⁶은 수소, 하이드록시, -C₁-C₄-알킬, -C₁-C₄-알킬옥시, -C₁-C₄-알킬렌-할로겐, -O-C₁-C₄-알킬렌-할로겐, -C₁-C₄-알킬렌-OH, -CF₃, CHF₂, -C₁-C₄-알킬렌-C₁-C₄-알킬옥시, -O-COC₁-C₄-알킬, -O-COC₁-C₄-알킬렌-할로겐, -C₁-C₄-알킬렌-C₃-C₆-사이클로알킬, -O-COCF₃ 또는 할로겐이고;

R¹ 및 R²는 동일하거나 상이할 수 있고, -C₃-C₆-사이클로알킬, 하이드록시 또는 할로겐으로 임의로 치환될 수 있는 -C₁-C₅-알킬이거나,

$R^{1''}$ 및 $R^{2''}$ 는 함께 $-C_3-C_5$ -알킬렌 브릿지이고;

R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ 및 $R^{18'}$ 은 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, $-C_1-C_4$ -알킬, $-C_1-C_4$ -알킬옥시, 하이드록시, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO₂ 또는 할로겐이고;

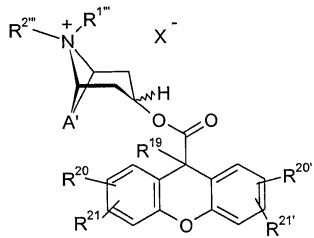
R^x 및 $R^{x'}$ 는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, $-C_1-C_4$ -알킬, $-C_1-C_4$ -알킬옥시, 하이드록시, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO₂ 또는 할로겐이거나,

R^x 및 $R^{x'}$ 는 함께 단일 결합 또는 이중 결합된 그룹 O, S, NH, CH₂, CH₂-CH₂, N(C₁-C₄-알킬), CH(C₁-C₄-알킬) 및 $-C(C_1-C_4\text{-알킬})_2$ 이다.

청구항 15

제7항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물과, 화학식 2a.13의 항콜린제를 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 수화물의 형태로 함유하는 약제 배합물.

화학식 2a.13



위의 화학식 2a.13에서,

X^- 는 제11항에 기재된 의미를 갖을 수 있고;

A' 는  및 로부터 선택된 이중 결합된 그룹이고;

R^{19} 는 하이드록시, 메틸, 하이드록시메틸, 에틸, $-CF_3$, CHF₂ 또는 플루오르이고;

$R^{1''''}$ 및 $R^{2''''}$ 는 동일하거나 상이할 수 있고, C₃-C₆-사이클로알킬, 하이드록시 또는 할로겐으로 임의로 치환될 수 있는 C₁-C₅-알킬이거나,

$R^{1''''}$ 및 $R^{2''''}$ 는 함께 $-C_3-C_5$ -알킬렌 브릿지이고;

R^{20} , R^{21} , $R^{20'}$ 및 $R^{21'}$ 은 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, $-C_1-C_4$ -알킬, $-C_1-C_4$ -알킬옥시, 하이드록시, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO₂ 또는 할로겐이다.

청구항 16

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물과 추가의 활성 성분(2)으로서 PDE IV 억제제(2b)를 함유하는 약제 배합물.

청구항 17

제16항에 있어서, PDE IV 억제제(2b)가 임의로 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태 및 임의로 약물학적으로 허용되는 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 엔프로필린, 테오필린, 로플루밀라스트, 아리풀로(킬로밀라스트), CP-325,366, BY343, D-4396(Sch-351591), AWD-12-281(GW-842470), N-(3,5-디클로로-

1-옥소-파리딘-4-일)-4-디플루오로메톡시-3-사이클로프로필메톡시벤즈아미드, NCS-613, 푸마펜틴, (-)p-[(4aR^{*}, 10bS^{*})-9-에톡시-1,2,3,4,4a.10b-헥사하이드로-8-메톡시-2-메틸벤조[s][1,6]나프티리딘-6-일]-N,N-디이소프로필벤즈아미드, (R)-(+)-1-(4-브로모벤질)-4-[(3-사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-2-파롤리돈, 3-(사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-1-(4-N'-[N-2-시아노-S-메틸-이소티오유레이도]벤질)-2-파롤리돈, 시스[4-시아노-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)사이클로헥산-1-카복실산], 2-카보메톡시-4-시아노-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)사이클로헥산-1-온, 시스[4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)사이클로헥산-1-온], (R)-(+)-에틸[4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)파롤리딘-2-일리덴]아세테이트, (S)-(-)-에틸[4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)파롤리딘-2-일리덴]아세테이트, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, 아로필린, 아티조람, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-사이클로펜틸-5,6-디하이드로-7-에틸-3-(2-티에닐)-9H-파라졸로[3,4-c]-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]파리딘 및 9-사이클로펜틸-5,6-디하이드로-7-에틸-3-(3급-부틸)-9H-파라졸로[3,4-c]-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]파리딘을 포함하는 그룹으로부터 선택되는 약제 배합물.

청구항 18

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물과 추가의 활성 성분(2)으로서 스테로이드(2c)를 함유하는 약제 배합물.

청구항 19

제18항에 있어서, 스테로이드(2c)가 임의로 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태 및 임의로 약물학적으로 허용되는 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 프레드니솔론(2c.1), 프레드니손(2c.2), 부티코코르트프로파이오네이트(2c.3), RPR-106541(2c.4), 플루니솔리드(2c.5), 베클로메타손(2c.6), 트리암시놀론(2c.7), 부데소니드(2c.8), 플루티카손(2c.9), 모메타손(2c.10), 시클레소니드(2c.11), 로플레포니드(2c.12), ST-126(2c.13), 텍사메타손(2c.14), (S)-플루오로메틸 6a, 9a-디플루오로-17a-[(2-푸라닐카보닐)옥시]-11β-하이드록시-16a-메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17β-카보티오네이트(2c.15), (S)-(2-옥소-테트라하이드로-푸란-3S-일) 6a, 9a-디플루오로-11β-하이드록시-16a-메틸-3-옥소-17a-프로피오닐옥시-안드로스타-1,4-디엔-17β-카보티오네이트(2c.16) 및 에티프레드놀-디클로로아세테이트(2c.17)를 포함하는 그룹으로부터 선택되는 약제 배합물.

청구항 20

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물과 추가의 활성 성분(2)으로서 LTD4 길항제(2d)를 함유하는 약제 배합물.

청구항 21

제20항에 있어서, LTD4 길항제(2d)가 임의로 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태 및 임의로 약물학적으로 허용되는 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 몬텔루카스트(2d.1), 1-(((R)-(3-(2-(6,7-디플루오로-2-퀴놀리닐)에테닐)페닐)-3-(2-(2-하이드록시-2-프로필)페닐)티오)메틸사이클로프로판-아세트산(2d.2), 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-디클로로티에노[3,2-b]파리딘-5-일)-(E)-에테닐)페닐)-3-(2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐)프로필)티오)메틸사이클로프로판아세트산(2d.3), 프란루카스트(2d.4), 자피르루카스트(2d.5), [2-[[2-(4-3급-부틸-2-티아졸릴)-5-벤조푸라닐]옥시메틸]페닐]아세트산(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) 및 L-733321(2d.12)을 포함하는 그룹으로부터 선택되는 약제 배합물.

청구항 22

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물과 추가의 활성 성분(2)으로서 EGFR 억제제(2e)를 함유하는 약제 배합물.

청구항 23

제22항에 있어서, EGFR 억제제(2e)가 임의로 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태 및 임의로 약물학적으로 허용되는 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-

청구항 24

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량과, 제7항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 따른 항콜린제(2a)의 치료학적 유효량 뿐만 아니라 제16항 또는 제17항에 따른 PDE IV 억제제(2b)의 치료학적 유효량 및 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유함을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 25

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량과, 제7항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 따른 항콜린제(2a)의 치료학적 유효량 뿐만 아니라 제18항 또는 제19항에 따른 스테로이드(2c)의 치료학적 유효량 및 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유함을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 26

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량과, 제7항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 따른 항콜린제(2a)의 치료학적 유효량 뿐만 아니라 제20항 또는 제21항에 따른 LTD4 길항제(2d)의 치료학적 유효량 및 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유함을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 27

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량과, 제7항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 따른 항콜린제(2a)의 치료학적 유효량 뿐만 아니라 제22항 또는 제23항에 따른 EGFR 억제제(2e)의 치료학적 유효량 및 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유함을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 28

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량과, 제16항 또는 제17항에 따른 PDE IV 억제제(2b)의 치료학적 유효량 뿐만 아니라 제18항 또는 제19항에 따른 스테로이드(2c)의 치료학적 유효량 및 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유함을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 29

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량과, 제16항 또는 제17항에 따른 PDE IV 억제제(2b)의 치료학적 유효량 뿐만 아니라 제20항 또는 제21항에 따른 LTD4 길항제(2d)의 치료학적 유효량 및 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유함을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 30

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량과, 제16항 또는 제17항에 따른 PDE IV 억제제(2b)의 치료학적 유효량 뿐만 아니라 제22항 또는 제23항에 따른 EGFR 억제제(2e)의 치료학적 유효량 및 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유함을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 31

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량과, 제18항 또는 제19항에 따른 스테로이드(2c)의 치료학적 유효량 뿐만 아니라 제20항 또는 제21항에 따른 LTD4 길항제(2d)의 치료학적 유효량 및 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유함을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 32

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량과, 제18항 또는 제19항에 따른 스테로이드(2c)의 치료학적 유효량 뿐만 아니라 제22항 또는 제23항에 따른 EGFR 억제제(2e)의 치료학적 유효량 및 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유함을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 33

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량과, 제20항 또는 제21항에 따른 LTD4 길항제(2d)의 치료학적 유효량 뿐만 아니라 제22항 또는 제23항에 따른 EGFR 억제제(2e)의 치료학적 유효량 및 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유함을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중의 어느 한 항에 있어서, 성분 (1) 및 (2)의 치료학적 유효량을 함유하고 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유함을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중의 어느 한 항에 있어서, 성분 (1) 및 (2)의 치료학적 유효량을 함유하고 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하지 않음을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중의 어느 한 항에 있어서, 흡입에 적합한 제형임을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 37

제36항에 있어서, 흡입성 분말, 추진제 동기식 정량식 에어로졸 및 추진제 비함유 흡입성 용액 또는 혼탁액을 포함하는 그룹으로부터 선택된 제형임을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 38

제37항에 있어서, 제형이 성분 (1) 및 (2)를 단당류, 이당류, 올리고사카라이드, 다당류, 폴리알코올, 염 또는 이들 부형제의 혼합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된 생리학적으로 허용되는 적합한 부형제와의 혼합물로 함유하는 흡입성 분말임을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 39

제37항에 있어서, 제형이 성분 (1) 및 (2)를 용해되거나 분산된 형태로 함유하는 추진제 동기식 에어로졸임을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 40

제39항에 있어서, 흡입성 에어로졸이 추진제 기체로서 탄화수소, 예를 들면, n-프로판, n-부탄 또는 이소부탄, 또는 할로탄화수소, 예를 들면, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 사이클로프로판 또는 사이클로부탄의 염화 및/또는 플루오르화 유도체를 함유함을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 41

제40항에 있어서, 추진제 기체가 TG11, TG12, TG134a, TG227 또는 이의 혼합물, 바람직하게는 TG134a, TG227 또는 이의 혼합물임을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 42

제37항에 있어서, 제형이 용매로서 물, 에탄올, 또는 물 및 에탄올의 혼합물을 함유하는 추진제 비함유 용액 또는 혼탁액임을 특징으로 하는 약제 배합물.

청구항 43

염증성 및 폐쇄성 호흡기 질환 치료, 조산술에서의 조기분만 억제(진통용해작용), 심방실 차단에서의 동률동 회복, 서맥 심박동 장애(항부정맥)의 교정, 순환계 쇼크(혈관 확장 및 심장 부피 증가) 치료 뿐만 아니라 피부 자극 및 염증 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한, 제1항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 따른 약제 배합물의 용도.

청구항 44

제43항에 있어서, 다양한 원인의 폐쇄성 폐질환, 다양한 원인의 폐기종, 제한 폐질환, 간질성 폐질환, 낭성 섬유증, 다양한 원인의 기관지염, 기관지 확장증, ARDS(성인 호흡 곤란 증후군) 및 모든 형태의 폐 부종을 포함하는 그룹으로부터 선택된 폐 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 용도.

청구항 45

제44항에 있어서, 기관지 천식, 소아 천식, 중증 천식, 급성 천식 공격, 만성 기관지협 및 COPD(만성 폐쇄성 폐질환)로부터 선택된 폐쇄성 폐질환의 치료를 위한, 특히 바람직하게는 본 발명에 따라 기관지 천식 및 COPD의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 용도.

청구항 46

제44항에 있어서, COPD 또는 α 1-프로테이나제 억제제 결핍으로부터 유발된 폐기종의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 용도.

청구항 47

제44항에 있어서, 알레르기성 폐포염, 유독한 물질과 관련된 일로 인한 제한성 폐질환, 예를 들면, 석면증 또는 규폐증, 및 폐 종양으로 이한 제한, 예를 들면, 림프선 암종증, 기관지 폐포 암종 및 림프종으로부터 선택된 제한성 폐질환의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 용도.

청구항 48

제44항에 있어서, 감염으로 인한 폐렴, 예를 들면, 바이러스, 박테리아, 진균, 원생동물, 기생충 또는 다른 병원체에 의한 감염; 다양한 인자로 인한 간질성 폐렴, 예를 들면, 흡인 및 좌심장 불충분, 방사선 유도된 간질성 폐렴 또는 섬유증; 콜라게노세스(collagenoses), 예를 들면, 홍반성 낭창, 전신성 경피증 또는 유육종증; 육아종증, 예를 들면, 보액병, 특발성 간질성 폐렴 또는 특발성 폐 섬유증(IPF)으로부터 선택된 간질성 폐질환의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 용도.

청구항 49

제44항에 있어서, 낭성 셈유증 또는 접액성 접착증의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 용도.

청구항 50

제44항에 있어서, 기관지염, 예를 들면, 박테리아 또는 바이러스 감염에 의한 기관지염, 알레르기성 기관지염 및 독성 기관지염의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 용도.

청구항 51

제44항에 있어서, 기관지 확장증의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 용도.

청구항 52

제44항에 있어서 ARDS(성인 호흡 곤란 증후군)의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 용도

청구항 53

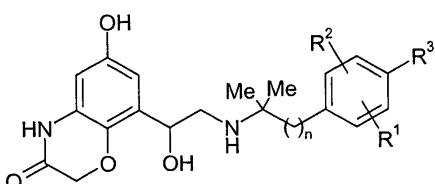
제44항에 있어서 폐 복종의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 용도

명세서

기술분야

본 발명은 하나 이상의, 특히 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 신규한 약제 배합물, 이의 제조방법 및 약제학적 조성물로서의 이의 용도에 관한 것이다.

화학식 1



[0003] 위의 화학식 1에서,

[0004] 그룹 R^1 , R^2 및 R^3 은 청구항 및 명세서에 기재된 의미를 가질 수 있다.

배경기술

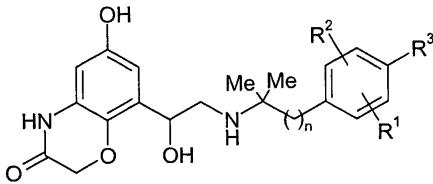
[0005] 종래 $\beta 2$ 아드레날린성 수용체의 작용제로서 효능있는 화합물들이 공지되어 있으며, 본 발명은 보다 효과적인 작용제를 밝히는 것을 목적으로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 하나 이상의, 특히 하나의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물에 관한 것이다.

[0007] 화학식 1



[0008]

[0009] 위의 화학식 1에서,

[0010] n 은 1 또는 2, 바람직하게는 1이고;

[0011] R^1 은 수소, 할로겐, C_1-C_4 -알킬 또는 $-O-C_1-C_4$ -알킬이고;

[0012] R^2 는 수소, 할로겐, C_1-C_4 -알킬 또는 $-O-C_1-C_4$ -알킬이고;

[0013] R^3 은 C_1-C_4 -알킬, OH, 할로겐, $-O-C_1-C_4$ -알킬, $-O-C_1-C_4$ -알킬렌-COOH 또는 $-O-C_1-C_4$ -알킬렌-CO-O-C₁-C₄-알킬이다.

발명의 효과

[0014] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 $\beta 2$ 아드레날린성 수용체의 작용제로서 더 효능있고 선택적이다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 인헬렛트(inhalerette)로 본 발명에 따른 약제학적 배합물이 사용되기에 특히 바람직한 흡입기를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 바람직하게는, 본 발명은 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과, 추가 활성 성분(2)으로서, 항콜린제(2a), PDE IV 억제제(2b), 스테로이드(2c), LTD4 길항제(2d) 및 EGFR 억제제(2e)의 카테고리로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 함유하는 약제 배합물에 관한 것이다.

[0017] n 이 1 또는 2, 바람직하게는 1이고;

[0018] R^1 이 수소, 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시이고;

[0019] R^2 가 수소, 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시이고;

[0020] R^3 이 C_1-C_4 -알킬, OH, 불소, 염소, 브롬, $-O-C_1-C_4$ -알킬, $-O-C_1-C_4$ -알킬렌-COOH 또는 $-O-C_1-C_4$ -알킬렌-CO-O-C₁-C₄-

알킬인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물이 바람직하다.

[0021] n⁰] 1이)고;

[0022] R¹이) 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고;

[0023] R²가 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고;

[0024] R³이) C₁-C₄-알킬, OH, -O-C₁-C₄-알킬, -O-C₁-C₄-알킬렌-COOH 또는 -O-C₁-C₄-알킬렌-CO-O-C₁-C₄-알킬인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물이 바람직하다.

[0025] n⁰] 1이)고;

[0026] R¹이) 수소, 메틸 또는 에틸이고;

[0027] R²가 수소, 메틸 또는 에틸이고;

[0028] R³이) 메틸, 에틸, OH, 메톡시, 에톡시, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COO메틸 또는 -O-CH₂-COO에틸인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물이 바람직하다.

[0029] n⁰] 1이)고;

[0030] R¹이) 수소 또는 메틸이고;

[0031] R²가 수소 또는 메틸이고;

[0032] R³이) 메틸, OH, 메톡시, -O-CH₂-COOH 또는 -O-CH₂-COO에틸인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물이 바람직하다.

[0033] 본 발명에 따른 바람직한 약제 배합물은

[0034] R³이) 메톡시, 에톡시, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COO메틸 또는 -O-CH₂-COO에틸이고,

[0035] R¹, R² 및 n⁰이 상기 기재된 의미를 갖는 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 것이다.

[0036] 본 발명은 또한

[0037] n⁰] 1이)고;

[0038] R¹이) 할로겐, C₁-C₄-알킬 또는 -O-C₁-C₄-알킬이고;

[0039] R²가 할로겐, C₁-C₄-알킬 또는 -O-C₁-C₄-알킬이고;

[0040] R³이) 할로겐, C₁-C₄-알킬 또는 -O-C₁-C₄-알킬인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물에 관한 것이다.

[0041] 본 발명은 또한

[0042] n⁰] 1이)고;

[0043] R¹이) 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시이고;

[0044] R²가 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시이고;

- [0045] R^3 이 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물에 관한 것이다.
- [0046] 또 다른 바람직한 국면에서, 본 발명은
- [0047] n 이 1이고;
- [0048] R^1 이 수소이고;
- [0049] R^2 가 수소, 불소, 염소 또는 메틸이고;
- [0050] R^3 이 메틸, 에틸, 이소-프로필, 3급-부틸, OH, 불소, 염소, 브롬, 메톡시, 에톡시, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-COO$ 메틸, $-O-CH_2-COO$ 에틸, $-O-CH_2-CH_2-COO$ 메틸, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ 에틸, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ 메틸 또는 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ 에틸인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물에 관한 것이다.
- [0051] n 이 1이고;
- [0052] R^1 이 수소이고;
- [0053] R^2 가 수소, 불소, 염소 또는 메틸이고;
- [0054] R^3 이 OH, 불소, 염소, 메틸, 메톡시, 에톡시 또는 $-O-CH_2-COOH$ 인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물이 특히 바람직하다.
- [0055] n 이 1이고;
- [0056] R^1 이 수소이고;
- [0057] R^2 가 할로겐, C_1-C_4 -알킬 또는 $-O-C_1-C_4$ -알킬, 바람직하게는 불소, 염소, 메톡시 또는 메틸이고;
- [0058] R^3 이 할로겐, C_1-C_4 -알킬 또는 $-O-C_1-C_4$ -알킬, 바람직하게는 불소, 염소, 메톡시 또는 메틸인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물이 또한 바람직하다.
- [0059] 또 다른 바람직한 국면에서, 본 발명은
- [0060] n 이 1이고;
- [0061] R^1 및 R^2 가 수소이고;
- [0062] R^3 이 상기 기재된 의미를 갖을 수 있는 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물에 관한 것이다.
- [0063] 또 다른 바람직한 국면에서, 본 발명은
- [0064] n 이 1이고;
- [0065] R^1 및 R^2 가 수소이고;
- [0066] R^3 이 메틸, 에틸, 이소-프로필, 3급-부틸, OH, 불소, 염소, 브롬, 메톡시, 에톡시, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-COO$ 메틸, $-O-CH_2-COO$ 에틸, $-O-CH_2-CH_2-COO$ 메틸, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ 에틸, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ 메틸 또는 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ 에틸인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물에 관한 것이다.
- [0067] n 이 1이고;

- [0068] R^1 및 R^2 가 수소이고;
- [0069] R^3 이 OH, 불소, 염소, 메톡시, 에톡시, $-O-CH_2-COOH$, 바람직하게는 OH, 불소, 염소, 에톡시 또는 메톡시인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물이 특히 바람직하다.
- [0070] n이 1이고;
- [0071] R^1 및 R^2 가 수소이고;
- [0072] R^3 이 불소, 염소, 메톡시 또는 에톡시인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물이 특히 바람직하다.
- [0073] 본 발명은 또한
- [0074] n이 1이고;
- [0075] R^1 이 수소, 할로겐, C_1-C_4 -알킬 또는 $-O-C_1-C_4$ -알킬이고;
- [0076] R^2 가 수소, 할로겐, C_1-C_4 -알킬 또는 $-O-C_1-C_4$ -알킬이고;
- [0077] R^3 이 수소인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물에 관한 것이다.
- [0078] n이 1이고;
- [0079] R^1 이 수소, 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시이고;
- [0080] R^2 가 수소, 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시이고;
- [0081] R^3 이 수소인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물이 바람직하다.
- [0082] 본 발명은 또한
- [0083] n이 1이고;
- [0084] R^1 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시이고;
- [0085] R^2 가 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시이고;
- [0086] R^3 이 수소인 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물에 관한 것이다.
- [0087] 화학식 1의 화합물에서, 그룹 R^1 및 R^2 는 수소가 아닌 경우 각각 벤질의 $"-CH_2"$ -그룹에 대한 결합에 대해 오르토 또는 메타 위치일 수 있다. 그룹 R^1 및 R^2 이 둘 다 수소가 아닌 경우, 본 발명에 따른 약제 배합물을 위한 바람직한 화학식 1의 화합물은 2개의 그룹 R^1 및 R^2 중 하나가 오르토 배위이거나 R^1 및 R^2 가 둘 다 메타 배위인 것들이 바람직하고, 그 중 그룹 R^1 및 R^2 가 둘 다 오르토 배위인 화합물이 특히 중요하다. 그룹 R^1 및 R^2 중 하나가 수소가 아닌 화학식 1의 화합물에서, 이는 벤질의 $"-CH_2"$ -그룹에 대한 결합에 대해 오르토 또는 메타 위치일 수 있다. 이 경우, 본 발명에 따른 약제 배합물을 위해 특히 바람직한 화학식 1의 화합물은 수소가 아닌 그룹 R^1 또는 R^2 가 오르토 배위인 것들이다.
- [0088] 또한, 화합물 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.1);

- [0089] 6-하이드록시-8-{1-하이드록시}-2-[2-(4-페녹시)에틸-아세테이트)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.2);
- [0090] 6-하이드록시-8-{1-하이드록시}-2-[2-(4-페녹시)-아세트산)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.3);
- [0091] 8-{2-[1,1-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.4);
- [0092] 6-하이드록시-8-{1-하이드록시}-2-[2-(4-하이드록시)-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.5);
- [0093] 6-하이드록시-8-{1-하이드록시}-2-[2-(4-օ)소프로필-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.6);
- [0094] 8-{2-[2-(4-에틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.7);
- [0095] 8-{2-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.8);
- [0096] 8-{2-[2-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.9);
- [0097] 8-{2-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.10);
- [0098] 8-{2-[2-(3,5-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.11);
- [0099] 8-{2-[2-(4-에톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.12);
- [0100] 8-{2-[2-(3,5-디메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.13);
- [0101] 4-(4-{2-[2-하이드록시-2-(6-하이드록시-3-옥소-4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-8-일)-에틸아미노]-2-메틸-프로필}-페녹시)-부티르산(1.14);
- [0102] 8-{2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.15);
- [0103] 8-{2-[2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.16);
- [0104] 8-{2-[2-(4-클로로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.17);
- [0105] 8-{2-[2-(4-브로모-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.18);
- [0106] 8-{2-[2-(4-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.19);
- [0107] 8-{2-[2-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.20);
- [0108] 8-{2-[2-(4-플루오로-2,6-디메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.21);
- [0109] 8-{2-[2-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.22);

- [0110] 8-{2-[2-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.23);
- [0111] 8-{2-[2-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.24);
- [0112] 8-{2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.25);
- [0113] 8-{2-[2-(2,6-디플루오로-4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.26);
- [0114] 8-{2-[2-(2,5-디플루오로-4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.27);
- [0115] 8-{2-[2-(4-플루오로-3,5-디메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.28);
- [0116] 8-{2-[2-(3,5-디클로로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.29);
- [0117] 8-{2-[2-(4-클로로-3-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.30);
- [0118] 8-{2-[2-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.31);
- [0119] 8-{2-[2-(3-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.32) 및
- [0120] 8-{2-[2-(3,4-디클로로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.33)로부터 선택된 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물이 특히 바람직하다.
- [0121] 특히, 화합물 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.1);
- [0122] 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-페녹시에틸-아세테이트)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.2);
- [0123] 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-페녹시아세트산)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.3);
- [0124] 8-{2-[1,1-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.4);
- [0125] 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-하이드록시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.5);
- [0126] 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-օ소프로필-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.6);
- [0127] 8-{2-[2-(4-에틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.7);
- [0128] 8-{2-[2-(4-에톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온(1.12);
- [0129] 4-(4-{2-[2-하이드록시-2-(6-하이드록시-3-옥소-4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-8-일)-에틸아미노]-2-페틸-프로필}-페녹시)-부티르산(1.14) 및
- [0130] 8-{2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-

3-온(1.15)으로부터 선택된 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 성분(2)을 함유하는 약제 배합물이 특히 바람직하다.

- [0131] 본 발명에 따른 약제 배합물에서 화학식 1의 화합물은 개별적인 광학 이성체, 개별적인 에난티오머의 혼합물 또는 라세미체의 형태일 수 있다. 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화합물이 에난티오머적으로 순수한 화합물의 형태, 바람직하게는 R-에난티오머의 형태인 약제 배합물이 특히 바람직하다. 라세미체를 다양한 에난티오머로 분리하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있고, 동일하게 화학식 1의 화합물의 에난티오머적으로 순수한 R- 또는 S-에난티오머를 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0132] 또 다른 국면에서 본 발명은 약물학적으로 허용되는 산과의 산 부가 염의 형태 뿐만 아니라, 임의로 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 상기 언급된 화학식 1의 화합물을 함유하는 약제 배합물에 관한 것이다.
- [0133] 약물학적으로 허용되는 산과의 산 부가 염은, 예를 들면, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설포네이트, 하이드로나트레이트, 하이드로말레이트, 하이드로아세테이트, 하이드로벤조에이트, 하이드로시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로석시네이트, 하이드로벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설포네이트, 바람직하게는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로푸마레이트 및 하이드로메탄설포네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 염을 의미한다. 상기 기재된 산 부가 염 중에서, 염산, 메탄설폰산, 벤조산 및 아세트산의 염이 본 발명에서 특히 바람직하다.
- [0134] 바람직한 약제 배합물은 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화합물과, 추가의 활성 성분으로서, 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 항콜린제(2a)를 임의로 약제학적으로 허용되는 담체와의 배합물로 함유한다.
- [0135] 본 발명에 따른 약제 배합물에서, 항콜린제 2a는 바람직하게는 티오트로피움 염(2a.1), 옥시트로피움 염(2a.2), 플루트로피움 염(2a.3), 이프라트로피움 염(2a.4), 글리코피로니움 염(2a.5), 트로스피움 염(2a.6) 및 화학식 2a.7 내지 2a.13의 화합물로부터 선택된다.
- [0136] 상기 언급된 염 2a.1 내지 2a.6에서, 양이온 티오트로피움, 옥시트로피움, 플루트로피움, 이프라트로피움, 글리코피로니움 및 트로스피움은 약제학적 활성 성분이다. 상기 언급된 양이온에 대한 명확한 언급은 번호 2a.1' 내지 2a.6'로 지시된다. 상기 언급된 염 2a.1 내지 2a.6의 각 언급은 자연적으로 상응하는 양이온 티오트로피움(2a.1'), 옥시트로피움(2a.2'), 플루트로피움(2a.3'), 이프라트로피움(2a.4'), 글리코피로니움(2a.5') 및 트로스피움(2a.6')에 대한 언급을 포함한다.
- [0137] 염 2a.1 내지 2a.6은 양이온 티오트로피움(2a.1'), 옥시트로피움(2a.2'), 플루트로피움(2a.3'), 이프라트로피움(2a.4'), 글리코피로니움(2a.5') 및 트로스피움(2a.6') 이외에 반대 이온(음이온)으로서 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 포스페이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 말레이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 옥살레이트, 석시네이트, 벤조에이트 또는 p-톨루엔설포네이트, 바람직하게는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 메탄설포네이트 또는 p-톨루엔설포네이트를 함유하는 화합물을 의미한다. 모든 염 중, 클로라이드, 브로마이드 및 메탄설포네이트가 특히 바람직하다. 트로스피움염(2a.6)의 경우, 클로라이드가 특히 바람직하다. 다른 염(2a.1 내지 2a.5)의 경우 메탄설포네이트 및 브로마이드가 특히 중요하다. 티오트로피움 염(2a.1), 옥시트로피움 염(2a.2) 또는 이프라트로피움 염(2a.4)을 함유하는 약제 배합물이 특히 중요하고, 각각의 브로마이드가 본 발명에서 특히 중요하다. 티오트로피움 브로마이드(2a.1)가 특히 중요하다. 상기 언급된 염은 임의로 용매화물 또는 수화물의 형태, 바람직하게는 수화물의 형태로 본 발명에 따른 약제 배합물 내에 존재할 수 있다. 티오트로피움 브로마이드의 경우, 본 발명에 따른 약제 배합물은 바람직하게는 제WO 02/30928호에 기재되어 있는 결정형 티오트로피움 브로마이드 1수화물의 형태로 티오트로피움 브로마이드를 함유한다. 본 발명에 따른 약제 배합물 중에서 티오트로피움 브로마이드가 무수물 형태로 사용되는 경우, 제WO 03/000265호에 기재된 무수 결정형 티오트로피움 브로마이드를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0138] 상기 언급된 항콜린제(2a.1 내지 2a.6)와 바람직한 화학식 1의 화합물의 본 발명에 따른 바람직한 약제 배합물의 예는 화합물 1.1 및 2a.1; 1.1 및 2a.2; 1.1 및 2a.3; 1.1 및 2a.4; 1.1 및 2a.5; 1.1 및 2a.6; 1.2 및 2a.1; 1.2 및 2a.2; 1.2 및 2a.3; 1.2 및 2a.4; 1.2 및 2a.5; 1.2 및 2a.6; 1.3 및 2a.1; 1.3 및 2a.2; 1.3 및 2a.3; 1.3 및 2a.4; 1.3 및 2a.5; 1.3 및 2a.6; 1.4 및 2a.1; 1.4 및 2a.2; 1.4 및 2a.3; 1.4 및 2a.4; 1.4 및 2a.5; 1.4 및 2a.6; 1.5 및 2a.1; 1.5 및 2a.2; 1.5 및 2a.3; 1.5 및 2a.4; 1.5 및 2a.5; 1.5 및 2a.6; 1.6 및 2a.1; 1.6 및 2a.2; 1.6 및 2a.3; 1.6 및 2a.4; 1.6 및 2a.5; 1.6 및 2a.6; 1.7 및 2a.1; 1.7 및 2a.2; 1.7 및 2a.3; 1.7 및 2a.4; 1.7 및 2a.5; 1.7 및 2a.6; 1.12 및 2a.1; 1.12 및 2a.2; 1.12 및 2a.3;

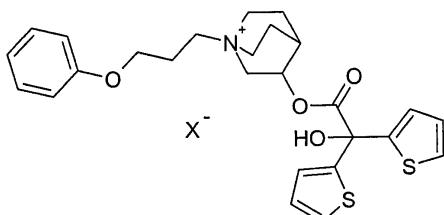
1.12 및 2a.4; 1.12 및 2a.5; 1.12 및 2a.6; 1.14 및 2a.1; 1.14 및 2a.2; 1.14 및 2a.3; 1.14 및 2a.4; 1.14 및 2a.5; 1.14 및 2a.6; 1.15 및 2a.1; 1.15 및 2a.2; 1.15 및 2a.3; 1.15 및 2a.4; 1.15 및 2a.5 또는 1.15 및 2a.6을 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태로 함유하는 배합물이다.

[0139] 상기 언급된 배합물 중에서 화학식 1의 화합물로서 화합물 1.1, 1.5, 1.6, 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 바람직하고, 화합물 1.1 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다. 상기 언급된 배합물 중에서 또한 화합물 2a로서 화합물 2a.1, 2a.2 또는 2a.4를 함유하는 배합물이 본 발명에서 바람직하고, 화합물 2a.1를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다.

[0140] 상기 언급된 항콜린제는 임의로 키랄 탄소 중심을 갖는다. 이러한 경우, 본 발명에 따른 약제 배합물은 에난티오머, 에난티오머의 혼합물 또는 라세미체의 형태인 항콜린제를 함유할 수 있고, 에난티오머적으로 순수한 항콜린제가 사용되는 것이 바람직하다.

[0141] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약제 배합물 중에 함유된 항콜린제 2a는 임의로 라세미체, 에난티오머 또는 수화물의 형태인 화학식 2a.7의 염으로부터 선택된다.

[0142] [화학식 2a.7]



[0143]

[0144] 위의 화학식 2a.7에서,

[0145] X-은 1가 음전하를 띠는 음이온, 바람직하게는 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 셀페이트, 포스페이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 말레이이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 옥살레이트, 석시네이트, 벤조에이트 및 p-톨루엔설포네이트로부터 선택된 음이온이다.

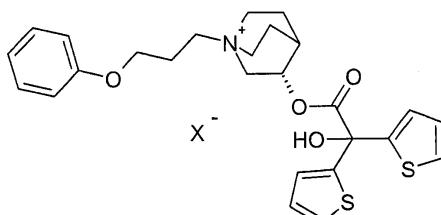
[0146] 바람직한 약제 배합물은 X-이 1가 음전하를 띠는 음이온, 바람직하게는 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 메탄설포네이트 및 p-톨루엔설포네이트로부터 선택된 음이온, 바람직하게는 브로마이드인, 임의로 라세미체, 에난티오머 또는 수화물의 형태인 화학식 2a.7의 염을 함유한다.

[0147] 바람직한 약제 배합물은 X-이 1가 음전하를 띠는 음이온, 바람직하게는 클로라이드, 브로마이드 및 메탄설포네이트로부터 선택된 음이온, 바람직하게는 브로마이드인, 임의로 라세미체, 에난티오머 또는 수화물의 형태인 화학식 2a.7의 염을 함유한다.

[0148] 특히 바람직한 약제 배합물은 브로마이드 형태의 화학식 2a.7의 화합물을 함유한다.

[0149] 화학식 2a.7-en의 에난티오머를 함유하는 약제 배합물이 특히 중요하다.

[0150] [화학식 2a.7-en]



[0151]

[0152] 위의 화학식 2a.7-en에서,

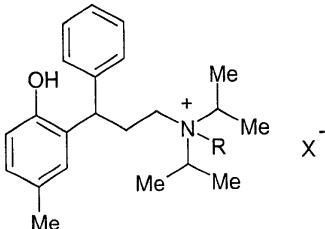
[0153] X-은 상기 기재된 의미를 갖을 수 있다.

[0154] 상기 언급된 항콜린제 2a.7과의 바람직한 화학식 1의 화합물의 신규한 약제 배합물의 예는 화합물 1.1 및 2a.7; 1.1 및 2a.7-en; 1.2 및 2a.7; 1.2 및 2a.7-en; 1.3 및 2a.7; 1.3 및 2a.7-en; 1.4 및 2a.7; 1.4 및 2a.7-en; 1.5 및 2a.7; 1.5 및 2a.7-en; 1.6 및 2a.7; 1.6 및 2a.7-en; 1.7 및 2a.7; 1.7 및 2a.7-en; 1.12 및 2a.7; 1.12 및 2a.7-en; 1.14 및 2a.7; 1.14 및 2a.7-en; 1.15 및 2a.7; 1.15 및 2a.7-en을 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테로이머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태로 함유하는 배합물이다.

[0155] 상기 언급된 배합물 중에서, 화학식 1의 화합물로서 화합물 1.1, 1.5, 1.6 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 바람직하고, 화합물 1.1 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다. 상기 언급된 배합물 중에서, 화합물 2a로서 화합물 2a.7-en을 함유하는 배합물이 또한 본 발명에서 바람직하다.

[0156] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약제 배합물 중에 함유된 항콜린제 2a는 화학식 2a.8의 염으로부터 선택된다.

[0157] [화학식 2a.8]



[0158]

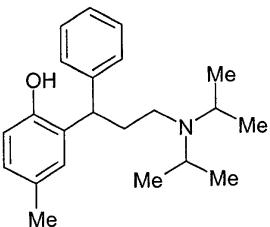
[0159] 위의 화학식 2a.8에서,

[0160] R은 메틸(2a.8.1) 또는 에틸(2a.8.2)이고,

[0161] X⁻는 상기 언급된 의미를 갖을 수 있다.

[0162] 대안적인 양태에서, 화학식 2a.8의 화합물은 유리 염기(2a.8-염기)의 형태로 존재한다.

[0163] [화학식 2a.8-염기]



[0164]

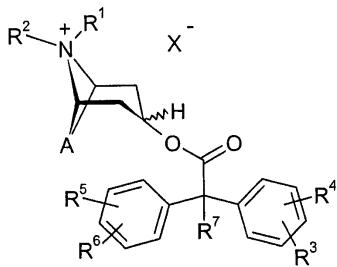
[0165] 본 발명에 따른 약제 배합물은 화학식 2a.8(또는 2a.8-염기)의 항콜린제를 이의 에난티오머, 에난티오머의 혼합물 또는 라세미체의 형태로 함유할 수 있다. 바람직하게는, 화학식 2a.8(또는 2a.8-염기)의 항콜린제는 이의 R-에난티오머 형태로 존재한다.

[0166] 상기 언급된 항콜린제 2a.8과의 바람직한 화학식 1의 화합물의 신규한 약제 배합물의 예는 화합물 1.1 및 2a.8.1; 1.1 및 2a.8.2; 1.2 및 2a.8.1; 1.2 및 2a.8.2; 1.3 및 2a.8.1; 1.3 및 2a.8.2; 1.4 및 2a.8.1; 1.4 및 2a.8.2; 1.5 및 2a.8.1; 1.5 및 2a.8.2; 1.6 및 2a.8.1; 1.6 및 2a.8.2; 1.7 및 2a.8.1; 1.7 및 2a.8.2; 1.12 및 2a.8.1; 1.12 및 2a.8.2; 1.14 및 2a.8.1; 1.14 및 2a.8.2; 1.15 및 2a.8.1; 1.15 및 2a.8.2을 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테로이머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태로 함유하는 배합물이다.

[0167] 상기 언급된 배합물 중에서, 화학식 1의 화합물로서 화합물 1.1, 1.5, 1.6 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 바람직하고, 화합물 1.1 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다.

[0168] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약제 배합물 중에 함유된 항콜린제 2a는 화학식 2a.9의 화합물로부터 선택된다.

[0169] [화학식 2a.9]



[0170]

[0171] 위의 화학식 2a.9에서,

[0172] A는 그룹  ,  및 로부터 선택된 이중 결합된 그룹이고;

[0173] X^- 는 1가 음전하를 띠는 음이온, 바람직하게는 클로라이드, 브로마이드 또는 메탄설포네이트이고;

[0174] R^1 및 R^2 는 동일하거나 상이할 수 있고, 하이드록시 또는 불소로 치환될 수 있는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필로부터 선택된 그룹, 바람직하게는 치환되지 않은 메틸이고;

[0175] R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, 메틸, 에틸, 메틸옥시, 에틸옥시, 하이드록시, 불소, 염소, 브롬, CN , CF_3 또는 NO_2 이고;

[0176] R^7 은 수소, 메틸, 에틸, 메틸옥시, 에틸옥시, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $-O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3 , $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, $-O-COMe$, $-O-COEt$, $-O-COCF_3$, 불소, 염소 또는 브롬이다.

[0177] 화학식 2a.9의 화합물을 담해 분야에 공지되어 있다[참조: 제WO 02/32899호].

[0178] 본 발명에 따른 약제 배합물의 범위에서.

[0179] \bar{x} 은 보통만의 드물고;

[0180] \mathbb{R}^1 및 \mathbb{R}^2 이 동일하거나 사이한 숲이고 페티 또는 에티 바란지하게는 페티이고;

[0181] $P_1^3, P_2^4, P_3^5, P_4^6, P_5^7$ 등 일련의 정수는 삼각형 수, 일각 수, 슬슬 페터, 페터온, 온, 연속 또는 복수이고;

[0182] P_7^7 솔루션은 해당 표는 표 1의 헤더와 표 2의 헤더를 사용하는 표이다.

[0183] A가  및 로부터 선택된 이중 결합된 그룹인 화학식 2a.9의 화합물을 함유하는 약제 배합물이 특허 출원된다.

[0184] 한학사 1의 한학문과 한기 한학사 2a 9의 한학문, 즉 한나를 한용하는 양제 베학문이 특히 주목된다.

[0185] - 트로페놀 2-디페닐프로피오네이트 메토글로마이드(2a, 9, 1)

[0186] - 스크립트 2 2-디페닐프로피오네이트 메토브로마이드(2a, 9 %)

[0187] - 스코프 2-플루오로-2-디페닐아세테이트 메토브로마이드(2a, 9, 3) 및

[0188] - 트로페놀 2-플루오로-2,2-디페닐아세테이트 메토브로마이드(2a.9.4).

[0189] 화학식 2a.9의 화합물은 임의로 이의 에난티오머, 에난티오머의 혼합물 또는 라세미체의 형태 뿐만 아니라, 임의로 이의 수화물 및/또는 용매화물의 형태일 수 있다.

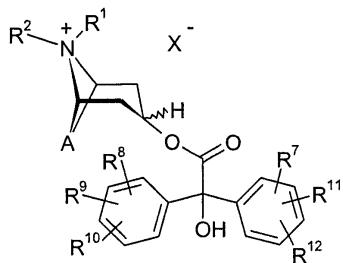
[0190] 상기 언급된 형률리제 2a.9와의 비람직한 화학식 1의 화합물의 신규한 약제 배합물의 예는 화합물 1.1 및

2a.9.1; 1.1 및 2a.9.2; 1.1 및 2a.9.3; 1.1 및 2a.9.4; 1.2 및 2a.9.1; 1.2 및 2a.9.2; 1.2 및 2a.9.3; 1.2 및 2a.9.4; 1.3 및 2a.9.1; 1.3 및 2a.9.2; 1.3 및 2a.9.3; 1.3 및 2a.9.4; 1.4 및 2a.9.1; 1.4 및 2a.9.2; 1.4 및 2a.9.3; 1.4 및 2a.9.4; 1.5 및 2a.9.1; 1.5 및 2a.9.2; 1.5 및 2a.9.3; 1.5 및 2a.9.4; 1.6 및 2a.9.1; 1.6 및 2a.9.2; 1.6 및 2a.9.3; 1.6 및 2a.9.4; 1.7 및 2a.9.1; 1.7 및 2a.9.2; 1.7 및 2a.9.3; 1.7 및 2a.9.4; 1.12 및 2a.9.1; 1.12 및 2a.9.2; 1.12 및 2a.9.3; 1.12 및 2a.9.4; 1.14 및 2a.9.1; 1.14 및 2a.9.2; 1.14 및 2a.9.3; 1.14 및 2a.9.4; 1.15 및 2a.9.1; 1.15 및 2a.9.2; 1.15 및 2a.9.3; 1.15 및 2a.9.4 을 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테로이머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태로 함유하는 배합물이다.

[0191] 상기 언급된 배합물 중에서, 화학식 1의 화합물로서 화합물 1.1, 1.5, 1.6 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 바람직하고, 화합물 1.1 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다. 상기 언급된 배합물 중에서, 화합물 2a.9로서 화합물 2a.9.1 또는 2a.9.2를 함유하는 배합물이 또한 본 발명에서 바람직하고, 화합물 2a.9.2를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다.

[0192] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약제 배합물 중에 함유된 항콜린제 2a는 화학식 2a.10의 화합물로부터 선택된다.

[0193] [화학식 2a.10]



[0194]

[0195] 위의 화학식 2a.10에서,

[0196] A, X⁻, R¹ 및 R²는 상기 기재된 의미를 갖을 수 있고,

[0197] R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, 메틸, 에틸, 메틸옥시, 에틸옥시, 하이드록시, 불소, 염소, 브롬, CN, CF₃ 또는 NO₂이고, 그룹 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹² 중 하나 이상은 수소가 아닐 수 있다.

[0198] 화학식 2a.10의 화합물이 당해 분야에 공지되어 있다[참조: 제WO 02/32898호].

[0199] 본 발명에 따른 약제 배합물의 범위에서,

[0200] A가 및 로부터 선택된 이중 결합된 그룹이고;

[0201] X⁻가 브로마이드이고;

[0202] R¹ 및 R²가 동일하거나 상이할 수 있고, 메틸 또는 에틸, 바람직하게는 메틸이고;

[0203] R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²가 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 불소, 염소 또는 브롬, 바람직하게는 불소이고, 하나 이상의 그룹 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²가 수소가 아닐 수 있는 화학식 2a.10의 화합물이 바람직하다.

[0204] 화학식 1의 화합물과 하기 화학식 2a.10의 화합물 중 하나를 함유하는 약제 배합물이 특히 중요하다:

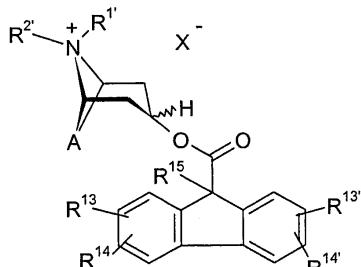
[0205] - 트로페놀 3,3',4,4'-테트라플루오로벤질레이트 메토브로마이드(2a.10.1),

[0206] - 스코핀 3,3',4,4'-테트라플루오로벤질레이트 메토브로마이드(2a.10.2),

[0207] - 트로페놀 4,4'-디플루오로벤질레이트 메토브로마이드(2a.10.3),

- [0208] - 스코핀 4,4'-디플루오로벤질레이트 메토브로마이드(2a.10.4),
- [0209] - 트로페놀 3,3'-디플루오로벤질레이트 메토브로마이드(2a.10.5) 및
- [0210] - 스코핀 3,3'-디플루오로벤질레이트 메토브로마이드(2a.10.6).
- [0211] 화학식 2a.10의 화합물은 임의로 이의 에난티오머, 에난티오머의 혼합물 또는 라세미체의 형태 뿐만 아니라, 이의 수화물 및/또는 용매화물의 형태로 존재할 수 있다.
- [0212] 상기 언급된 항콜린제 2a.10과의 바람직한 화학식 1의 화합물의 신규한 약제 배합물의 예는 화합물 1.1 및 2a.10.1; 1.1 및 2a.10.2; 1.1 및 2a.10.3; 1.1 및 2a.10.4; 1.1 및 2a.10.5; 1.1 및 2a.10.6; 1.2 및 2a.10.1; 1.2 및 2a.10.2; 1.2 및 2a.10.3; 1.2 및 2a.10.4; 1.2 및 2a.10.5; 1.2 및 2a.10.6; 1.3 및 2a.10.1; 1.3 및 2a.10.2; 1.3 및 2a.10.3; 1.3 및 2a.10.4; 1.3 및 2a.10.5; 1.3 및 2a.10.6; 1.4 및 2a.10.1; 1.4 및 2a.10.2; 1.4 및 2a.10.3; 1.4 및 2a.10.4; 1.4 및 2a.10.5; 1.4 및 2a.10.6; 1.5 및 2a.10.1; 1.5 및 2a.10.2; 1.5 및 2a.10.3; 1.5 및 2a.10.4; 1.5 및 2a.10.5; 1.5 및 2a.10.6; 1.6 및 2a.10.1; 1.6 및 2a.10.2; 1.6 및 2a.10.3; 1.6 및 2a.10.4; 1.6 및 2a.10.5; 1.6 및 2a.10.6; 1.7 및 2a.10.1; 1.7 및 2a.10.2; 1.7 및 2a.10.3; 1.7 및 2a.10.4; 1.7 및 2a.10.5; 1.7 및 2a.10.6; 1.12 및 2a.10.1; 1.12 및 2a.10.2; 1.12 및 2a.10.3; 1.12 및 2a.10.4; 1.12 및 2a.10.5; 1.12 및 2a.10.6; 1.14 및 2a.10.1; 1.14 및 2a.10.2; 1.14 및 2a.10.3; 1.14 및 2a.10.4; 1.14 및 2a.10.5; 1.14 및 2a.10.6; 1.15 및 2a.10.1; 1.15 및 2a.10.2; 1.15 및 2a.10.3; 1.15 및 2a.10.4; 1.15 및 2a.10.5; 1.15 및 2a.10.6을 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테로이머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태로 함유하는 배합물이다.
- [0213] 상기 언급된 배합물 중에서, 화학식 1의 화합물로서 화합물 1.1, 1.5, 1.6 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 바람직하고, 화합물 1.1 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다. 상기 언급된 배합물 중에서, 화합물 2a.10으로서 화합물 2a.10.1, 2a.10.2, 2a.10.3 또는 2a.10.4를 함유하는 배합물이 또한 본 발명에서 바람직하고, 화합물 2a.10.1 또는 2a.10.2를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다.
- [0214] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약제 배합물 중에 함유된 항콜린제 2a는 화학식 2a.11의 화합물로부터 선택된다.

[0215] [화학식 2a.11]



[0216]

[0217] 위의 화학식 2a.11에서,

[0218] A 및 X⁻는 상기 기재된 의미를 갖을 수 있고;

[0219] R¹⁵는 수소, 하이드록시, 메틸, 에틸, -CF₃, CHF₂ 또는 불소이고;

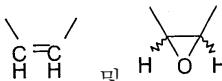
[0220] R^{1'} 및 R^{2'}는 동일하거나 상이할 수 있고, C₃-C₆-사이클로알킬, 하이드록시 또는 할로겐으로 임의로 치환될 수 있는 C₁-C₅-알킬이거나,

[0221] R^{1'} 및 R^{2'}는 함께 -C₃-C₅-알킬렌 브릿지이고,

[0222] R¹³, R¹⁴, R^{13'} 및 R^{14'}는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, -C₁-C₄-알킬, -C₁-C₄-알킬옥시, 하이드록시, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ 또는 할로겐이다.

[0223] 화학식 2a.11의 화합물은 당해 분야에 공지되어 있다[참조: 제WO 03/064419호].

[0224] 본 발명에 따른 약제 배합물의 범위에서,



[0225] A가 및 로부터 선택된 이중 결합된 그룹이고;

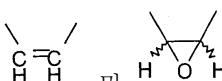
[0226] X⁻가 클로라이드, 브로마이드 및 메탄설포네이트, 바람직하게는 브로마이드이고;

[0227] R¹⁵가 하이드록시, 메틸 또는 불소, 바람직하게는 메틸 또는 하이드록시이고;

[0228] R^{1'} 및 R^{2'}가 동일하거나 상이할 수 있고, 메틸 또는 에틸, 바람직하게는 메틸이고;

[0229] R¹³, R¹⁴, R^{13'} 및 R^{14'}가 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, -CF₃, -CHF₂ 또는 불소, 바람직하게는 수소 또는 불소인 화학식 2a.11의 화합물이 바람직하다.

[0230] 본 발명에 따른 약제 배합물의 범위에서,



[0231] A가 및 로부터 선택된 이중 결합된 그룹이고;

[0232] X⁻가 브로마이드이고;

[0233] R¹⁵가 하이드록시 또는 메틸, 바람직하게는 메틸이고;

[0234] R^{1'} 및 R^{2'}가 동일하거나 상이할 수 있고, 메틸 또는 에틸, 바람직하게는 메틸이고;

[0235] R¹³, R¹⁴, R^{13'} 및 R^{14'}가 동일하거나 상이할 수 있고, 수소 또는 불소인 화학식 2a.11의 화합물이 특히 바람직하다.

[0236] 화학식 1의 화합물과 하기 화학식 2a.11의 화합물 중 하나를 함유하는 약제 배합물이 특히 중요하다:

[0237] - 트로페놀 9-하이드록시-플루오렌-9-카복실레이트 메토브로마이드 (2a.11.1);

[0238] - 트로페놀 9-플루오로-플루오렌-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.11.2);

[0239] - 스코핀 9-하이드록시-플루오렌-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.11.3);

[0240] - 스코핀 9-플루오로-플루오렌-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.11.4);

[0241] - 트로페놀 9-메틸-플루오렌-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.11.5) 및

[0242] - 스코핀 9-메틸-플루오렌-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.11.6).

[0243] 화학식 2a.11의 화합물은 임의로 이의 에난티오머, 에난티오머의 혼합물 또는 라세미체의 형태 뿐만 아니라, 임의로 이의 수화물 및/또는 용매화물의 형태로 존재할 수 있다.

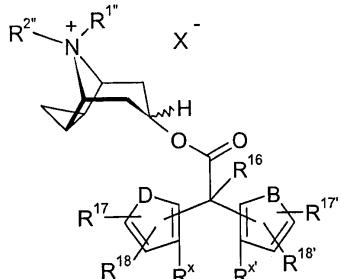
[0244] 상기 언급된 항콜린제 2a.11과의 바람직한 화학식 1의 화합물의 신규한 약제 배합물의 예는 화합물 1.1 및 2a.11.1; 1.1 및 2a.11.2; 1.1 및 2a.11.3; 1.1 및 2a.11.4; 1.1 및 2a.11.5; 1.1 및 2a.11.6; 1.2 및 2a.11.1; 1.2 및 2a.11.2; 1.2 및 2a.11.3; 1.2 및 2a.11.4; 1.2 및 2a.11.5; 1.2 및 2a.11.6; 1.3 및 2a.11.1; 1.3 및 2a.11.2; 1.3 및 2a.11.3; 1.3 및 2a.11.4; 1.3 및 2a.11.5; 1.3 및 2a.11.6; 1.4 및 2a.11.1; 1.4 및 2a.11.2; 1.4 및 2a.11.3; 1.4 및 2a.11.4; 1.4 및 2a.11.5; 1.4 및 2a.11.6; 1.5 및 2a.11.1; 1.5 및 2a.11.2; 1.5 및 2a.11.3; 1.5 및 2a.11.4; 1.5 및 2a.11.5; 1.5 및 2a.11.6; 1.6 및 2a.11.1; 1.6 및 2a.11.2; 1.6 및 2a.11.3; 1.6 및 2a.11.4; 1.6 및 2a.11.5; 1.6 및 2a.11.6; 1.7 및 2a.11.1; 1.7 및 2a.11.2; 1.7 및 2a.11.3; 1.7 및 2a.11.4; 1.7 및 2a.11.5; 1.7 및 2a.11.6; 1.12 및 2a.11.1; 1.12 및 2a.11.2; 1.12 및 2a.11.3; 1.12 및 2a.11.4; 1.12 및 2a.11.5; 1.12 및 2a.11.6; 1.14 및 2a.11.1; 1.14 및 2a.11.2; 1.14 및 2a.11.3; 1.14 및 2a.11.4; 1.14 및 2a.11.5; 1.14 및 2a.11.6; 1.15 및 2a.11.1; 1.15 및 2a.11.2; 1.15 및 2a.11.3; 1.15 및 2a.11.4; 1.15 및 2a.11.5; 1.15 및 2a.11.6을 각각의

경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테로이머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태로 함유하는 배합물이다.

[0245] 상기 언급된 배합물 중에서, 화학식 1의 화합물로서 화합물 1.1, 1.5, 1.6 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 바람직하고, 화합물 1.1 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다. 상기 언급된 배합물 중에서, 화합물 2a.11으로서 화합물 2a.11.2, 2a.11.4, 2a.11.5 또는 2a.11.6을 함유하는 배합물이 또한 본 발명에서 바람직하고, 화합물 2a.11.5 또는 2a.11.6를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다.

[0246] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약제 배합물 중에 함유된 항콜린제 2a는 화학식 2a.12의 화합물로부터 선택된다.

[0247] [화학식 2a.12]



[0248]

[0249] 위의 화학식 2a.12에서,

[0250] X⁻은 상기 기재된 의미를 갖을 수 있고,

[0251] D 및 B는 동일하거나 상이할 수 있고, 바람직하게는 동일하고, O, S, NH, CH₂, CH=CH 또는 N(C₁-C₄-알킬)이고;

[0252] R¹⁶은 수소, 하이드록시, -C₁-C₄-알킬, -C₁-C₄-알킬옥시, -C₁-C₄-알킬렌-할로겐, -O-C₁-C₄-알킬렌-할로겐, -C₁-C₄-알킬렌-OH, -CF₃, CHF₂, -C₁-C₄-알킬렌-C₁-C₄-알킬옥시, -O-COC₁-C₄-알킬, -O-COC₁-C₄-알킬렌-할로겐, -C₁-C₄-알킬렌-C₃-C₆-사이클로알킬, -O-COCF₃ 또는 할로겐이고;

[0253] R¹⁷ 및 R^{17'}은 동일하거나 상이할 수 있고, -C₃-C₆-사이클로알킬, 하이드록시 또는 할로겐으로 임의로 치환될 수 있는 -C₁-C₅-알킬이거나,

[0254] R¹⁷ 및 R^{17'}은 함께 -C₃-C₅-알킬렌 브릿지이고;

[0255] R¹⁷, R¹⁸, R^{17'} 및 R^{18'}은 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, -C₁-C₄-알킬, -C₁-C₄-알킬옥시, 하이드록시, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ 또는 할로겐이고;

[0256] R^x 및 R^{x'}은 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, -C₁-C₄-알킬, -C₁-C₄-알킬옥시, 하이드록시, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ 또는 할로겐이거나,

[0257] R^x 및 R^{x'}은 함께 단일 결합 또는 이중 결합된 그룹 O, S, NH, CH₂, CH₂-CH₂, N(C₁-C₄-알킬), CH(C₁-C₄-알킬) 및 -C(C₁-C₄-알킬)₂ 중 하나이다.

[0258] 화학식 2a.12의 화합물이 당해 분야에 공지되어 있다[참조: 제WO 03/064418호].

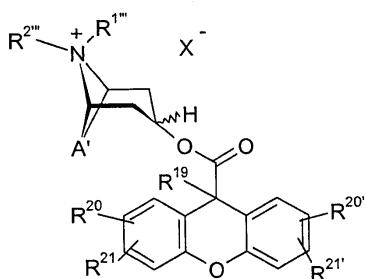
[0259] 본 발명에 따른 약제 배합물의 범위에서,

[0260] X⁻이 클로라이드, 브로마이드 또는 메탄설포네이트, 바람직하게는 브로마이드이고;

[0261] D 및 B가 동일하거나 상이할 수 있고, 바람직하게는 동일하고, O, S, NH 또는 CH=CH이고;

- [0262] R^{16} 이 수소, 하이드록시, $-C_1-C_4$ -알킬, $-C_1-C_4$ -알킬옥시, $-CF_3$, $-CHF_2$, 불소, 염소 또는 브롬이고;
- [0263] $R^{1''}$ 및 $R^{2''}$ 가 동일하거나 상이할 수 있고, 하이드록시, 불소, 염소 또는 브롬으로 임의로 치환될 수 있는 C_1-C_4 -알킬이거나,
- [0264] $R^{1''}$ 및 $R^{2''}$ 가 함께 $-C_3-C_4$ -알킬렌 브릿지이고;
- [0265] R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ 및 $R^{18'}$ 이 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알킬옥시, 하이드록시, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 , 불소, 염소 또는 브롬이고;
- [0266] R^x 및 $R^{x'}$ 가 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알킬옥시, 하이드록시, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 , 불소, 염소 또는 브롬이거나,
- [0267] R^x 및 $R^{x'}$ 가 함께 단일 결합, 또는 O, S, NH- 및 CH_2 로부터 선택된 이중 결합된 그룹인 화학식 2a.12의 화합물이 바람직하다.
- [0268] 본 발명에 따른 약제 배합물의 범위에서,
- [0269] X^- 이 클로라이드, 브로마이드, 또는 메탄설포네이트, 바람직하게는 브로마이드이고;
- [0270] D 및 B가 동일하거나 상이할 수 있고, 바람직하게는 동일하고, S 또는 $CH=CH$ 이고;
- [0271] R^{16} 이 수소, 하이드록시 또는 메틸이고;
- [0272] $R^{1''}$ 및 $R^{2''}$ 가 동일하거나 상이할 수 있고, 메틸 또는 에틸이고;
- [0273] R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ 및 $R^{18'}$ 이 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, $-CF_3$ 또는 불소, 바람직하게는 수소이고;
- [0274] R^x 및 $R^{x'}$ 가 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, $-CF_3$ 또는 불소, 바람직하게는 수소이거나,
- [0275] R^x 및 $R^{x'}$ 가 함께 단일 결합 또는 -0-인 화학식 2a.12의 화합물이 특히 바람직하다.
- [0276] 본 발명에 따른 약제 배합물의 범위에서,
- [0277] X^- 가 브로마이드이고;
- [0278] D 및 B가 $-CH=CH-$ 이고;
- [0279] R^{16} 이 수소, 하이드록시 또는 메틸이고;
- [0280] $R^{1''}$ 및 $R^{2''}$ 가 메틸이고;
- [0281] R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ 및 $R^{18'}$ 이 동일하거나 상이할 수 있고, 수소 또는 불소, 바람직하게는 수소이고;
- [0282] R^x 및 $R^{x'}$ 가 동일하거나 상이할 수 있고, 수소 또는 불소, 바람직하게는 수소이거나,
- [0283] R^x 및 $R^{x'}$ 가 함께 단일 결합 또는 그룹 -0-인 또 다른 화학식 2a.12의 화합물이 특히 바람직하다.
- [0284] 화학식 1의 화합물과 하기 화학식 2a.12의 화합물 중 하나를 함유하는 약제 배합물이 특히 중요하다:
- [0285] - 사이클로프로필트로핀 벤질레이트 메토브로마이드(2a.12.1);
- [0286] - 사이클로프로필트로핀 2,2-디페닐프로파오네이트 메토브로마이드(2a.12.2);
- [0287] - 사이클로프로필트로핀 9-하이드록시-크산텐-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.12.3);

- [0288] - 사이클로프로필트로핀 9-메틸-플루오렌-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.12.4);
- [0289] - 사이클로프로필트로핀 9-메틸-크산텐-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.12.5);
- [0290] - 사이클로프로필트로핀 9-하이드록시-플루오렌-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.12.6) 및
- [0291] - 사이클로프로필트로핀 메틸 4,4'-디플루오로벤질레이트 메토브로마이드(2a.12.7).
- [0292] 화학식 2a.12의 화합물은 임의로 이의 에난티오머, 에난티오머의 혼합물 또는 라세미체의 형태 뿐만 아니라, 임의로 이의 수화물 및/또는 용매화물의 형태로 존재할 수 있다.
- [0293] 상기 언급된 항콜린제 2a.12과의 바람직한 화학식 1의 화합물의 신규한 약제 배합물의 예는 화합물 1.1 및 2a.12.1; 1.1 및 2a.12.2; 1.1 및 2a.12.3; 1.1 및 2a.12.4; 1.1 및 2a.12.5; 1.1 및 2a.12.6; 1.1 및 2a.12.7; 1.2 및 2a.12.1; 1.2 및 2a.12.2; 1.2 및 2a.12.3; 1.2 및 2a.12.4; 1.2 및 2a.12.5; 1.2 및 2a.12.6; 1.2 및 2a.12.7; 1.3 및 2a.12.1; 1.3 및 2a.12.2; 1.3 및 2a.12.3; 1.3 및 2a.12.4; 1.3 및 2a.12.5; 1.3 및 2a.12.6; 1.3 및 2a.12.7; 1.4 및 2a.12.1; 1.4 및 2a.12.2; 1.4 및 2a.12.3; 1.4 및 2a.12.4; 1.4 및 2a.12.5; 1.4 및 2a.12.6; 1.4 및 2a.12.7; 1.5 및 2a.12.1; 1.5 및 2a.12.2; 1.5 및 2a.12.3; 1.5 및 2a.12.4; 1.5 및 2a.12.5; 1.5 및 2a.12.6; 1.5 및 2a.12.7; 1.6 및 2a.12.1; 1.6 및 2a.12.2; 1.6 및 2a.12.3; 1.6 및 2a.12.4; 1.6 및 2a.12.5; 1.6 및 2a.12.6; 1.6 및 2a.12.7; 1.7 및 2a.12.1; 1.7 및 2a.12.2; 1.7 및 2a.12.3; 1.7 및 2a.12.4; 1.7 및 2a.12.5; 1.7 및 2a.12.6; 1.7 및 2a.12.7; 1.12 및 2a.12.1; 1.12 및 2a.12.2; 1.12 및 2a.12.3; 1.12 및 2a.12.4; 1.12 및 2a.12.5; 1.12 및 2a.12.6; 1.12 및 2a.12.7; 1.14 및 2a.12.1; 1.14 및 2a.12.2; 1.14 및 2a.12.3; 1.14 및 2a.12.4; 1.14 및 2a.12.5; 1.14 및 2a.12.6; 1.14 및 2a.12.7; 1.15 및 2a.12.1; 1.15 및 2a.12.2; 1.15 및 2a.12.3; 1.15 및 2a.12.4; 1.15 및 2a.12.5; 1.15 및 2a.12.6; 1.15 및 2a.12.7을 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테로이머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태로 함유하는 배합물이다.
- [0294] 상기 언급된 배합물 중에서, 화학식 1의 화합물로서 화합물 1.1, 1.5, 1.6 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 바람직하고, 화합물 1.1 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다. 상기 언급된 배합물 중에서, 화합물 2a.11으로서 화합물 2a.12.1, 2a.12.2, 2a.12.5 또는 2a.12.7을 함유하는 배합물이 또한 본 발명에서 바람직하고, 화합물 2a.12.1 또는 2a.12.2를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다.
- [0295] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약제 배합물 중에 함유된 항콜린제 2a는 화학식 2a.13의 화합물로부터 선택된다.
- [0296] [화학식 2a.13]



[0297]

[0298] 위의 화학식 2a.13에서,

[0299] X-는 상기 기재된 의미를 갖을 수 있고;

[0300] A'는 및 로부터 선택된 이중 결합된 그룹이고;

[0301] R¹⁹는 하이드록시, 메틸, 하이드록시메틸, 에틸, -CF₃, CHF₂ 또는 불소이고;[0302] R^{1''} 및 R^{2''}는 동일하거나 상이할 수 있고, C₃-C₆-사이클로알킬, 하이드록시 또는 할로겐으로 임의로 치환될 수

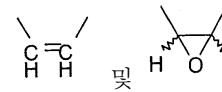
있는 C_1-C_5 -알킬이거나,

[0303] $R^{1''}$ 및 $R^{2''}$ 는 함께 $-C_3-C_5$ -알킬렌 브릿지이고;

[0304] R^{20} , R^{21} , $R^{20'}$ 및 $R^{21'}$ 은 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, $-C_1-C_4$ -알킬, $-C_1-C_4$ -알킬옥시, 하이드록시, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO₂ 또는 할로겐이다.

[0305] 화학식 2a.13의 화합물은 당해 분야에 공지되어 있다[참조: 제WO 03/064417호].

[0306] 본 발명에 따른 약제 배합물의 범위에서,

[0307] A'가  및 로부터 선택된 이중 결합된 그룹이고;

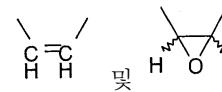
[0308] X⁻가 클로라이드, 브로마이드 또는 메탄설포네이트, 바람직하게는 브로마이드이고;

[0309] R¹⁹가 하이드록시 또는 메틸이고;

[0310] R^{1''} 및 R^{2''}가 동일하거나 상이할 수 있고, 메틸 또는 에틸, 바람직하게는 메틸이고;

[0311] R²⁰, R²¹, R^{20'} 및 R^{21'}이 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, $-CF_3$, $-CHF_2$ 또는 불소, 바람직하게는 수소 또는 불소인 화학식 2a.13의 화합물이 바람직하다.

[0312] 본 발명에 따른 약제 배합물의 범위에서,

[0313] A'가  및 로부터 선택된 이중 결합된 그룹이고;

[0314] X⁻가 브로마이드이고;

[0315] R¹⁹가 하이드록시 또는 메틸, 바람직하게는 메틸이고;

[0316] R^{1''} 및 R^{2''}이 동일하거나 상이할 수 있고, 메틸 또는 에틸, 바람직하게는 메틸이고;

[0317] R³, R⁴, R^{3'} 및 R^{4'}가 동일하거나 상이할 수 있고, 수소 또는 불소인 화학식 2a.13의 화합물이 특히 바람직하다.

[0318] 화학식 1의 화합물과 하기 화학식 2a.13의 화합물 중 하나를 함유하는 약제 배합물이 특히 중요하다:

[0319] - 트로페놀 9-하이드록시-크산텐-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.13.1);

[0320] - 스코핀 9-하이드록시-크산텐-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.13.2);

[0321] - 트로페놀 9-메틸-크산텐-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.13.3);

[0322] - 스코핀 9-메틸-크산텐-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.13.4);

[0323] - 트로페놀 9-에틸-크산텐-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.13.5);

[0324] - 트로페놀 9-디플루오로메틸-크산텐-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.13.6) 및

[0325] - 스코핀 9-하이드록시메틸-크산텐-9-카복실레이트 메토브로마이드(2a.13.7).

[0326] 화학식 2a.13의 화합물은 임의로 이의 에난티오머, 에난티오머의 혼합물 또는 라세미체의 형태 뿐만 아니라, 임의로 이의 수화물 및/또는 용매화물의 형태로 존재할 수 있다.

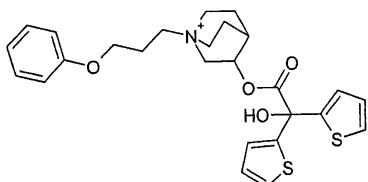
[0327] 상기 언급된 항콜린제 2a.13과의 바람직한 화학식 1의 화합물의 신규한 약제 배합물의 예는 화합물 1.1 및 2a.13.1; 1.1 및 2a.13.2; 1.1 및 2a.13.3; 1.1 및 2a.13.4; 1.1 및 2a.13.5; 1.1 및 2a.13.6; 1.1 및 2a.13.7; 1.2 및 2a.13.1; 1.2 및 2a.13.2; 1.2 및 2a.13.3; 1.2 및 2a.13.4; 1.2 및 2a.13.5; 1.2 및

2a.13.6; 1.2 및 2a.13.7; 1.3 및 2a.13.1; 1.3 및 2a.13.2; 1.3 및 2a.13.3; 1.3 및 2a.13.4; 1.3 및 2a.13.5; 1.3 및 2a.13.6; 1.3 및 2a.13.7; 1.4 및 2a.13.1; 1.4 및 2a.13.2; 1.4 및 2a.13.3; 1.4 및 2a.13.4; 1.4 및 2a.13.5; 1.4 및 2a.13.6; 1.4 및 2a.13.7; 1.5 및 2a.13.1; 1.5 및 2a.13.2; 1.5 및 2a.13.3; 1.5 및 2a.13.4; 1.5 및 2a.13.5; 1.5 및 2a.13.6; 1.5 및 2a.13.7; 1.6 및 2a.13.1; 1.6 및 2a.13.2; 1.6 및 2a.13.3; 1.6 및 2a.13.4; 1.6 및 2a.13.5; 1.6 및 2a.13.6; 1.6 및 2a.13.7; 1.7 및 2a.13.1; 1.7 및 2a.13.2; 1.7 및 2a.13.3; 1.7 및 2a.13.4; 1.7 및 2a.13.5; 1.7 및 2a.13.6; 1.7 및 2a.13.7; 1.12 및 2a.13.1; 1.12 및 2a.13.2; 1.12 및 2a.13.3; 1.12 및 2a.13.4; 1.12 및 2a.13.5; 1.12 및 2a.13.6; 1.12 및 2a.13.7; 1.14 및 2a.13.1; 1.14 및 2a.13.2; 1.14 및 2a.13.3; 1.14 및 2a.13.4; 1.14 및 2a.13.5; 1.14 및 2a.13.6; 1.14 및 2a.13.7; 1.15 및 2a.13.1; 1.15 및 2a.13.2; 1.15 및 2a.13.3; 1.15 및 2a.13.4; 1.15 및 2a.13.5; 1.15 및 2a.13.6; 1.15 및 2a.13.7을 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테로이머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태로 함유하는 배합물이다.

[0328] 상기 언급된 배합물 중에서, 화학식 1의 화합물로서 화합물 1.1, 1.5, 1.6 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 바람직하고, 화합물 1.1 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다. 상기 언급된 배합물 중에서, 화합물 2a.11으로서 화합물 2a.13.2, 2a.13.3, 2a.13.4 또는 2a.13.5을 함유하는 배합물이 또한 본 발명에서 바람직하고, 화합물 2a.13.3 또는 2a.13.4를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다.

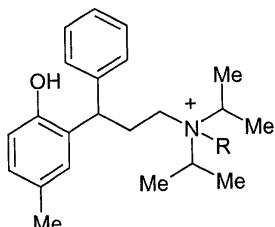
[0329] 본 발명의 범위에서, 항콜린제 1'에 대한 임의의 언급은 다양한 염의 약물학적 활성 양이온에 대한 언급으로 시된다. 이를 양이온은 티오트로피움(2a.1'), 옥시트로피움(2a.2'), 플루트로피움(2a.3'), 이프라트로피움(2a.4'), 글리코피로니움(2a.5'), 트로스피움(2a.6') 및 하기 기재된 양이온이다.

[0330] [화학식 2a.7']



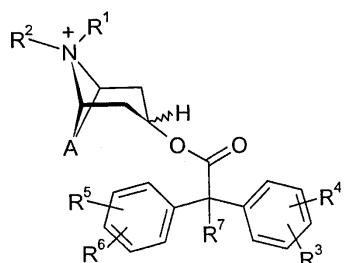
[0331]

[0332] [화학식 2a.8']



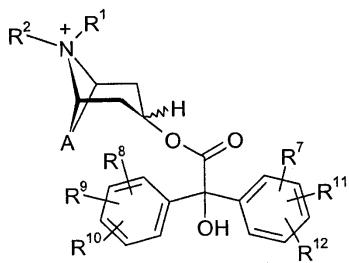
[0333]

[0334] [화학식 2a.9']



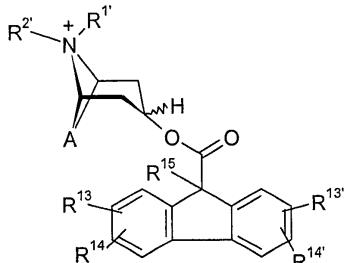
[0335]

[0336] [화학식 2a.10']



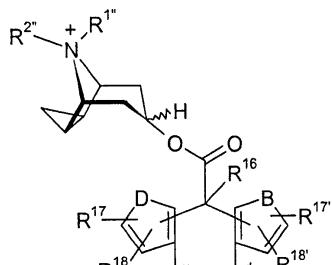
[0337]

[0338] [화학식 2a.11']



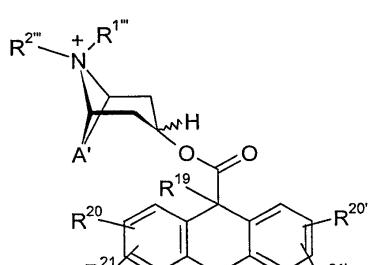
[0339]

[0340] [화학식 2a.12']



[0341]

[0342] [화학식 2a.13']



[0343]

[0344] 본 발명에 따른 기타 바람직한 약제 배합물은 활성 성분으로서, 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 PDE IV 억제제(2b)를 임의로 약제학적으로 혼용되는 부형제와의 배합물로서 함유한다.

[0345] 당해 약제 배합물에서, PDE IV 억제제(2b)는 바람직하게는 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머 형태 및 임의로 약물학적으로 혼용되는 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 엔프로필린, 테오필린, 로플루밀라스트, 아리플로(킬로밀라스트), CP-325,366, BY343, D-4396(Sch-351591), AWD-12-281(GW-842470), N-(3,5-디클로로-1-옥소-피리딘-4-일)-4-디플루오로메톡시-3-사이클로프로필메톡시벤즈아미드, NCS-613, 푸마펜틴, (-)p-[(4aR^{*},10bS^{*})-9-에톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사하이드로-8-메톡시-2-메틸벤조[s][1,6]나프티리딘-6-일]-N,N-디이소프로필벤즈아미드, (R)-(+)-1-(4-브로모벤질)-4-[(3-사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-2-피롤리돈, 3-(사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-1-(4-N'-[N-2-시아노-S-메틸-이소티오유레이드]벤질)-2-피롤리돈, 시스[4-시아노-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)사이클로헥산-1-카복실산], 2-카보메톡시-4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡

시-4-디플루오로메톡시페닐)사이클로헥산-1-온, 시스[4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)사이클로헥산-1-올], (R)-(+)-에틸[4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)파롤리딘-2-일리덴]아세테이트, (S)-(-)-에틸[4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)파롤리딘-2-일리덴]아세테이트, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, 아로필린, 아티조람, V-11294A, C1-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-사이클로펜틸-5,6-디하이드로-7-에틸-3-(2-티에닐)-9H-피라졸로[3,4-c]-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]파리딘 및 9-사이클로펜틸-5,6-디하이드로-7-에틸-3-(3급-부틸)-9H-피라졸로[3,4-c]-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]파리딘으로부터 선택된다.

[0346] 특히 바람직한 약제 배합물에서, PDE IV 억제제(2b)는 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머 형태 및 임의로 약물학적으로 허용되는 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 엔프로필린(2b.1), 로플루밀라스트(2b.2), 아리플로(킬로밀라스트)(2b.3), AWD-12-281(GW-842470)(2b.4), N-(3,5-디클로로-1-옥소-파리딘-4-일)-4-디플루오로메톡시-3-사이클로프로필메톡시벤즈아미드(2b.5), T-440(2b.6), T-2585(2b.7), 아로필린(2b.8), 시스[4-시아노-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)사이클로헥산-1-카복실산](2b.9), 2-카보메톡시-4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)사이클로헥산-1-온(2b.10), 시스[4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)사이클로헥산-1-올](2b.11), PD-168787(2b.12), 아티조람(2b.13), V-11294A(2b.14), C1-1018(2b.15), CDC-801(2b.16), D-22888(2b.17), YM-58997(2b.18), Z-15370(2b.19), 9-사이클로펜틸-5,6-디하이드로-7-에틸-3-(2-티에닐)-9H-피라졸로[3,4-c]-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]파리딘(2b.20) 및 9-사이클로펜틸-5,6-디하이드로-7-에틸-3-(3급-부틸)-9H-피라졸로[3,4-c]-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]파리딘(2b.21)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0347] 특히 바람직한 약제 배합물에서, PDE IV 억제제(2b)는 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머 형태 및 임의로 약물학적으로 허용되는 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 로플루밀라스트(2b.2), 아리플로(킬로밀라스트)(2b.3), AWD-12-281(GW-842470)(2b.4), 아로필린(2b.8), 2-카보메톡시-4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)사이클로헥산-1-온(2b.10), 시스[4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)사이클로헥산-1-올](2b.11), 아티조람(2b.13), Z-15370(2b.19), 9-사이클로펜틸-5,6-디하이드로-7-에틸-3-(2-티에닐)-9H-피라졸로[3,4-c]-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]파리딘(2b.20) 및 9-사이클로펜틸-5,6-디하이드로-7-에틸-3-(3급-부틸)-9H-피라졸로[3,4-c]-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]파리딘(2b.21)을 포함하는 그룹으로부터 선택되고, 로플루밀라스트(2b.2), Z-15370(2b.19) 및 AWD-12-281(2b.4)이 특히 중요하다.

[0348] 화합물 2b가 형성할 수 있는 약물학적으로 허용되는 산과의 산 부가 염은, 예를 들면, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설포네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말레이트, 하이드로아세테이트, 하이드로벤조에이트, 하이드로시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로석시네이트, 하이드로벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설포네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 염이고, 바람직하게는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로푸마레이트 및 하이드로메탄설포네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 염이다.

[0349] 상기 언급된 PDE IV 억제제(2b)와 화학식 1의 바람직한 화합물의 신규한 바람직한 약제 배합물의 예는 화합물 1.1 및 2b.1; 1.1 및 2b.2; 1.1 및 2b.3; 1.1 및 2b.4; 1.1 및 2b.5; 1.1 및 2b.6; 1.1 및 2b.7; 1.1 및 2b.8; 1.1 및 2b.9; 1.1 및 2b.10; 1.1 및 2b.11; 1.1 및 2b.12; 1.1 및 2b.13; 1.1 및 2b.14; 1.1 및 2b.15; 1.1 및 2b.16; 1.1 및 2b.17; 1.1 및 2b.18; 1.1 및 2b.19; 1.1 및 2b.20; 1.1 및 2b.21; 1.2 및 2b.1; 1.2 및 2b.2; 1.2 및 2b.3; 1.2 및 2b.4; 1.2 및 2b.5; 1.2 및 2b.6; 1.2 및 2b.7; 1.2 및 2b.8; 1.2 및 2b.9; 1.2 및 2b.10; 1.2 및 2b.11; 1.2 및 2b.12; 1.2 및 2b.13; 1.2 및 2b.14; 1.2 및 2b.15; 1.2 및 2b.16; 1.2 및 2b.17; 1.2 및 2b.18; 1.2 및 2b.19; 1.2 및 2b.20; 1.2 및 2b.21; 1.3 및 2b.1; 1.3 및 2b.2; 1.3 및 2b.3; 1.3 및 2b.4; 1.3 및 2b.5; 1.3 및 2b.6; 1.3 및 2b.7; 1.3 및 2b.8; 1.3 및 2b.9; 1.3 및 2b.10; 1.3 및 2b.11; 1.3 및 2b.12; 1.3 및 2b.13; 1.3 및 2b.14; 1.3 및 2b.15; 1.3 및 2b.16; 1.3 및 2b.17; 1.3 및 2b.18; 1.3 및 2b.19; 1.3 및 2b.20; 1.3 및 2b.21; 1.4 및 2b.1; 1.4 및 2b.2; 1.4 및 2b.3; 1.4 및 2b.4; 1.4 및 2b.5; 1.4 및 2b.6; 1.4 및 2b.7; 1.4 및 2b.8; 1.4 및 2b.9; 1.4 및 2b.10; 1.4 및 2b.11; 1.4 및 2b.12; 1.4 및 2b.13; 1.4 및 2b.14; 1.4 및 2b.15; 1.4 및 2b.16; 1.4 및 2b.17; 1.4 및 2b.18; 1.4 및 2b.19; 1.4 및 2b.20; 1.4 및 2b.21; 1.5 및 2b.1; 1.5 및 2b.2; 1.5 및 2b.3; 1.5 및 2b.4; 1.5 및 2b.5; 1.5 및 2b.6; 1.5 및 2b.7; 1.5 및 2b.8; 1.5 및 2b.9; 1.5 및 2b.10; 1.5 및 2b.11; 1.5 및 2b.12; 1.5 및 2b.13; 1.5 및 2b.14; 1.5 및 2b.15; 1.5 및 2b.16; 1.5 및 2b.17; 1.5 및 2b.18; 1.5 및 2b.19; 1.5 및 2b.20; 1.5 및 2b.21; 1.6 및 2b.1; 1.6 및 2b.2; 1.6 및 2b.3; 1.6 및 2b.4; 1.6 및 2b.5; 1.6 및 2b.6;

1.6 및 2b.7; 1.6 및 2b.8; 1.6 및 2b.9; 1.6 및 2b.10; 1.6 및 2b.11; 1.6 및 2b.12; 1.6 및 2b.13; 1.6 및 2b.14; 1.6 및 2b.15; 1.6 및 2b.16; 1.6 및 2b.17; 1.6 및 2b.18; 1.6 및 2b.19; 1.6 및 2b.20; 1.6 및 2b.21; 1.7 및 2b.1; 1.7 및 2b.2; 1.7 및 2b.3; 1.7 및 2b.4; 1.7 및 2b.5; 1.7 및 2b.6; 1.7 및 2b.7; 1.7 및 2b.8; 1.7 및 2b.9; 1.7 및 2b.10; 1.7 및 2b.11; 1.7 및 2b.12; 1.7 및 2b.13; 1.7 및 2b.14; 1.7 및 2b.15; 1.7 및 2b.16; 1.7 및 2b.17; 1.7 및 2b.18; 1.7 및 2b.19; 1.7 및 2b.20; 1.7 및 2b.21; 1.12 및 2b.1; 1.12 및 2b.2; 1.12 및 2b.3; 1.12 및 2b.4; 1.12 및 2b.5; 1.12 및 2b.6; 1.12 및 2b.7; 1.12 및 2b.8; 1.12 및 2b.9; 1.12 및 2b.10; 1.12 및 2b.11; 1.12 및 2b.12; 1.12 및 2b.13; 1.12 및 2b.14; 1.12 및 2b.15; 1.12 및 2b.16; 1.12 및 2b.17; 1.12 및 2b.18; 1.12 및 2b.19; 1.12 및 2b.20; 1.12 및 2b.21; 1.14 및 2b.1; 1.14 및 2b.2; 1.14 및 2b.3; 1.14 및 2b.4; 1.14 및 2b.5; 1.14 및 2b.6; 1.14 및 2b.7; 1.14 및 2b.8; 1.14 및 2b.9; 1.14 및 2b.10; 1.14 및 2b.11; 1.14 및 2b.12; 1.14 및 2b.13; 1.14 및 2b.14; 1.14 및 2b.15; 1.14 및 2b.16; 1.14 및 2b.17; 1.14 및 2b.18; 1.14 및 2b.19; 1.14 및 2b.20; 1.14 및 2b.21; 1.15 및 2b.1; 1.15 및 2b.2; 1.15 및 2b.3; 1.15 및 2b.4; 1.15 및 2b.5; 1.15 및 2b.6; 1.15 및 2b.7; 1.15 및 2b.8; 1.15 및 2b.9; 1.15 및 2b.10; 1.15 및 2b.11; 1.15 및 2b.12; 1.15 및 2b.13; 1.15 및 2b.14; 1.15 및 2b.15; 1.15 및 2b.16; 1.15 및 2b.17; 1.15 및 2b.18; 1.15 및 2b.19; 1.15 및 2b.20 또는 1.15 및 2b.21을 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태로 함유하는 배합물이다.

[0350] 상기 언급된 배합물 중에서, 화학식 1의 화합물로서 화합물 1.1, 1.5, 1.6 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 바람직하고, 화합물 1.1 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다. 상기 언급된 배합물 중에서, 화합물 2b로서 화합물 2b.2, 2b.3, 2b.4, 2b.8, 2b.10, 2b.11, 2b.13, 2b.19, 2b.20 또는 2b.21을 함유하는 배합물이 또한 본 발명에서 바람직하고, 화합물 2b.2, 2b.4 또는 2b.19를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다.

[0351] 본 발명에 따른 기타 바람직한 약제 배합물은 활성 성분으로서, 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 스테로이드(2c)를 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제와의 배합물로서 함유한다.

[0352] 당해 약제 배합물에서, 스테로이드(2c)는 바람직하게는 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머 형태 및 임의로 약물학적으로 허용되는 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 프레드니솔론(2c.1), 프레드니손(2c.2), 부티소코르트프로피오네이트(2c.3), RPR-106541(2c.4), 플루니솔리드(2c.5), 베클로메타손(2c.6), 트리암시놀론(2c.7), 부테소니드(2c.8), 플루티카손(2c.9), 모메타손(2c.10), 시클레소니드(2c.11), 로플레포니드(2c.12), ST-126(2c.13), 텍사메타손(2c.14), (S)-플루오로메틸 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카보닐)옥시]-11 β -하이드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카보티오네이트(2c.15), (S)-(2-옥소-테트라하이드로-푸란-3S-일)6 α ,9 α -디플루오로-11 β -하이드록시-16 α -메틸-3-옥소-17 α -프로페오닐옥시-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카보티오네이트(2c.16) 및 에티프레드놀-디클로로아세테이트(BNP-166, 2c.17)로부터 선택된다.

[0353] 특히 바람직한 약제 배합물에서, 스테로이드(2c)는 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머 형태 및 임의로 약물학적으로 허용되는 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 플루니솔리드(2c.5), 베클로메타손(2c.6), 트리암시놀론(2c.7), 부테소니드(2c.8), 플루티카손(2c.9), 모메타손(2c.10), 시클레소니드(2c.11), 로플레포니드(2c.12), ST-126(2c.13), 텍사메타손(2c.14), (S)-플루오로메틸 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카보닐)옥시]-11 β -하이드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카보티오네이트(2c.15), (S)-(2-옥소-테트라하이드로-푸란-3S-일)6 α ,9 α -디플루오로-11 β -하이드록시-16 α -메틸-3-옥소-17 α -프로페오닐옥시-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카보티오네이트(2c.16) 및 에티프레드놀-디클로로아세테이트(2c.17)를 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0354] 특히 바람직한 약제 배합물에서, 스테로이드(2c)는 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머 형태 및 임의로 약물학적으로 허용되는 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 부테소니드(2c.8), 플루티카손(2c.9), 모메타손(2c.10), 시클레소니드(2c.11), (S)-플루오로메틸 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카보닐)옥시]-11 β -하이드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카보티오네이트(2c.15) 및 에티프레드놀-디클로로아세테이트(2c.17)를 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0355] 스테로이드(2c)에 대한 임의의 언급은 존재할 수 있는 이의 임의의 염 또는 유도체, 수화물 또는 용매화물에 대한 언급을 포함한다. 스테로이드(2c)의 가능한 염 및 유도체의 예는 알칼리 금속염, 예를 들면, 나트륨 또는

칼륨 염, 설포벤조에이트, 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 디하이드로겐 포스페이트, 팔미테이트, 피발레이트 또는 푸로에이트일 수 있다.

- [0356] 상기 언급된 스테로이드(2c)와 화학식 1의 바람직한 화합물의 신규한 바람직한 약제 배합물의 예는 화합물 1.1 및 2c.1; 1.1 및 2c.2; 1.1 및 2c.3; 1.1 및 2c.4; 1.1 및 2c.5; 1.1 및 2c.6; 1.1 및 2c.7; 1.1 및 2c.8; 1.1 및 2c.9; 1.1 및 2c.10; 1.1 및 2c.11; 1.1 및 2c.12; 1.1 및 2c.13; 1.1 및 2c.14; 1.1 및 2c.15; 1.1 및 2c.16; 1.1 및 2c.17; 1.2 및 2c.1; 1.2 및 2c.2; 1.2 및 2c.3; 1.2 및 2c.4; 1.2 및 2c.5; 1.2 및 2c.6; 1.2 및 2c.7; 1.2 및 2c.8; 1.2 및 2c.9; 1.2 및 2c.10; 1.2 및 2c.11; 1.2 및 2c.12; 1.2 및 2c.13; 1.2 및 2c.14; 1.2 및 2c.15; 1.2 및 2c.16; 1.2 및 2c.17; 1.3 및 2c.1; 1.3 및 2c.2; 1.3 및 2c.3; 1.3 및 2c.4; 1.3 및 2c.5; 1.3 및 2c.6; 1.3 및 2c.7; 1.3 및 2c.8; 1.3 및 2c.9; 1.3 및 2c.10; 1.3 및 2c.11; 1.3 및 2c.12; 1.3 및 2c.13; 1.3 및 2c.14; 1.3 및 2c.15; 1.3 및 2c.16; 1.3 및 2c.17; 1.4 및 2c.1; 1.4 및 2c.2; 1.4 및 2c.3; 1.4 및 2c.4; 1.4 및 2c.5; 1.4 및 2c.6; 1.4 및 2c.7; 1.4 및 2c.8; 1.4 및 2c.9; 1.4 및 2c.10; 1.4 및 2c.11; 1.4 및 2c.12; 1.4 및 2c.13; 1.4 및 2c.14; 1.4 및 2c.15; 1.4 및 2c.16; 1.4 및 2c.17; 1.5 및 2c.1; 1.5 및 2c.2; 1.5 및 2c.3; 1.5 및 2c.4; 1.5 및 2c.5; 1.5 및 2c.6; 1.5 및 2c.7; 1.5 및 2c.8; 1.5 및 2c.9; 1.5 및 2c.10; 1.5 및 2c.11; 1.5 및 2c.12; 1.5 및 2c.13; 1.5 및 2c.14; 1.5 및 2c.15; 1.5 및 2c.16; 1.5 및 2c.17; 1.6 및 2c.1; 1.6 및 2c.2; 1.6 및 2c.3; 1.6 및 2c.4; 1.6 및 2c.5; 1.6 및 2c.6; 1.6 및 2c.7; 1.6 및 2c.8; 1.6 및 2c.9; 1.6 및 2c.10; 1.6 및 2c.11; 1.6 및 2c.12; 1.6 및 2c.13; 1.6 및 2c.14; 1.6 및 2c.15; 1.6 및 2c.16; 1.6 및 2c.17; 1.7 및 2c.1; 1.7 및 2c.2; 1.7 및 2c.3; 1.7 및 2c.4; 1.7 및 2c.5; 1.7 및 2c.6; 1.7 및 2c.7; 1.7 및 2c.8; 1.7 및 2c.9; 1.7 및 2c.10; 1.7 및 2c.11; 1.7 및 2c.12; 1.7 및 2c.13; 1.7 및 2c.14; 1.7 및 2c.15; 1.7 및 2c.16; 1.7 및 2c.17; 1.12 및 2c.1; 1.12 및 2c.2; 1.12 및 2c.3; 1.12 및 2c.4; 1.12 및 2c.5; 1.12 및 2c.6; 1.12 및 2c.7; 1.12 및 2c.8; 1.12 및 2c.9; 1.12 및 2c.10; 1.12 및 2c.11; 1.12 및 2c.12; 1.12 및 2c.13; 1.12 및 2c.14; 1.12 및 2c.15; 1.12 및 2c.16; 1.12 및 2c.17; 1.14 및 2c.1; 1.14 및 2c.2; 1.14 및 2c.3; 1.14 및 2c.4; 1.14 및 2c.5; 1.14 및 2c.6; 1.14 및 2c.7; 1.14 및 2c.8; 1.14 및 2c.9; 1.14 및 2c.10; 1.14 및 2c.11; 1.14 및 2c.12; 1.14 및 2c.13; 1.14 및 2c.14; 1.14 및 2c.15; 1.14 및 2c.16; 1.14 및 2c.17; 1.15 및 2c.1; 1.15 및 2c.2; 1.15 및 2c.3; 1.15 및 2c.4; 1.15 및 2c.5; 1.15 및 2c.6; 1.15 및 2c.7; 1.15 및 2c.8; 1.15 및 2c.9; 1.15 및 2c.10; 1.15 및 2c.11; 1.15 및 2c.12; 1.15 및 2c.13; 1.15 및 2c.14; 1.15 및 2c.15; 1.15 및 2c.16 또는 1.15 및 2c.17을 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태로 함유하는 배합물이다.
- [0357] 상기 언급된 배합물 중에서, 화학식 1의 화합물로서 화합물 1.1, 1.5, 1.6 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 바람직하고, 화합물 1.1 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다. 상기 언급된 배합물 중에서, 화합물 2c로서 화합물 2c.5, 2c.6, 2c.7, 2c.8, 2c.9, 2c.10, 2c.11, 2c.12, 2c.13, 2c.14, 2c.15, 2c.16 또는 2c.17을 함유하는 배합물이 또한 본 발명에서 바람직하고, 화합물 2c.8, 2c.9, 2c.10, 2c.11, 2c.15 또는 2c.17을 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다.
- [0358] 본 발명에 따른 기타 바람직한 약제 배합물은 활성 성분으로서, 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 LTD4 길항제(2d)를 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제와의 배합물로서 함유한다.
- [0359] 당해 약제 배합물에서, LTD4 길항제(2d)는 바람직하게는 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머 형태 및 임의로 약물학적으로 허용되는 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 몬텔루카스트(2d.1), 1-(((R)-(3-(2-(6,7-디플루오로-2-퀴놀리닐)에테닐)페닐)-3-(2-(2-하이드록시-2-프로필)페닐)티오)메틸사이클로프로판-아세트산(2d.2), 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-디클로로티에노[3,2-b]페리딘-5-일)-(E)-에테닐)페닐)-3-(2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐)프로필)티오)메틸사이클로프로판아세트산(2d.3), 프란루카스트(2d.4), 자페르루카스트(2d.5), [2-[[2-(4-3급-부틸-2-티아졸릴)-5-벤조푸라닐]옥시메틸]페닐]아세트산(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) 및 L-733321(2d.12)로부터 선택된다.
- [0360] 바람직한 약제 배합물에서, LTD4 길항제(2d)는 바람직하게는 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머 형태 및 임의로 약물학적으로 허용되는 산 부가 염 형태 뿐만 아니라, 임의로 이의 염 및 유도체, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 몬텔루카스트(2d.1), 프란루카스트(2d.4), 자페르루카스트(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) 및 L-733321(2d.12)를 포함하

는 그룹으로부터 선택된다.

- [0361] 특히 바람직한 약제 배합물에서, LTD4 길항제(2d)는 바람직하게는 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머 형태 및 임의로 약물학적으로 허용되는 산 부가 염 형태 뿐만 아니라, 임의로 염 및 이의 유도체, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 몬텔루카스트(2d.1), 프란루카스트(2d.4), 자피르루카스트(2d.5), MCC-847(ZD-3523)(2d.7), MN-001(2d.8) 및 MEN-91507(LM-1507)(2d.9)을 포함하는 그룹으로부터 선택되고, 몬텔루카스트(2d.1), 프란루카스트(2d.4) 및 자피르루카스트(2d.5)가 특히 바람직하다.
- [0362] 화합물 2d가 형성할 수 있는 약물학적으로 허용되는 산과의 산 부가 염은, 예를 들면, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로메탄설포네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말레이트, 하이드로아세테이트, 하이드로벤조에이트, 하이드로시트레이트, 하이드로 푸마레이트, 하이드로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로석시네이트, 하이드로벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설포네이트를 포함하는 그룹으로부터 선택된 염이고, 바람직하게는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로푸마레이트 및 하이드로메탄설포네이트를 포함하는 그룹으로부터 선택된 염이다. 화합물 2d가 형성할 수 있는 가능한 염 및 유도체의 예는, 예를 들면, 알칼리 금속 염, 예를 들면, 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속염, 설포벤조에이트, 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 디하이드로젠포스페이트, 팔미테이트, 피발레이트 또는 푸로에이트를 포함한다.
- [0363] 상기 언급된 LTD4 길항제(2d)와 화학식 1의 바람직한 화합물의 신규한 바람직한 약제 배합물의 예는 화합물 1.1 및 2d.1; 1.1 및 2d.2; 1.1 및 2d.3; 1.1 및 2d.4; 1.1 및 2d.5; 1.1 및 2d.6; 1.1 및 2d.7; 1.1 및 2d.8; 1.1 및 2d.9; 1.1 및 2d.10; 1.1 및 2d.11; 1.1 및 2d.12; 1.2 및 2d.1; 1.2 및 2d.2; 1.2 및 2d.3; 1.2 및 2d.4; 1.2 및 2d.5; 1.2 및 2d.6; 1.2 및 2d.7; 1.2 및 2d.8; 1.2 및 2d.9; 1.2 및 2d.10; 1.2 및 2d.11; 1.2 및 2d.12; 1.3 및 2d.1; 1.3 및 2d.2; 1.3 및 2d.3; 1.3 및 2d.4; 1.3 및 2d.5; 1.3 및 2d.6; 1.3 및 2d.7; 1.3 및 2d.8; 1.3 및 2d.9; 1.3 및 2d.10; 1.3 및 2d.11; 1.3 및 2d.12; 1.4 및 2d.1; 1.4 및 2d.2; 1.4 및 2d.3; 1.4 및 2d.4; 1.4 및 2d.5; 1.4 및 2d.6; 1.4 및 2d.7; 1.4 및 2d.8; 1.4 및 2d.9; 1.4 및 2d.10; 1.4 및 2d.11; 1.4 및 2d.12; 1.5 및 2d.1; 1.5 및 2d.2; 1.5 및 2d.3; 1.5 및 2d.4; 1.5 및 2d.5; 1.5 및 2d.6; 1.5 및 2d.7; 1.5 및 2d.8; 1.5 및 2d.9; 1.5 및 2d.10; 1.5 및 2d.11; 1.5 및 2d.12; 1.6 및 2d.1; 1.6 및 2d.2; 1.6 및 2d.3; 1.6 및 2d.4; 1.6 및 2d.5; 1.6 및 2d.6; 1.6 및 2d.7; 1.6 및 2d.8; 1.6 및 2d.9; 1.6 및 2d.10; 1.6 및 2d.11; 1.6 및 2d.12; 1.7 및 2d.1; 1.7 및 2d.2; 1.7 및 2d.3; 1.7 및 2d.4; 1.7 및 2d.5; 1.7 및 2d.6; 1.7 및 2d.7; 1.7 및 2d.8; 1.7 및 2d.9; 1.7 및 2d.10; 1.7 및 2d.11; 1.7 및 2d.12; 1.12 및 2d.1; 1.12 및 2d.2; 1.12 및 2d.3; 1.12 및 2d.4; 1.12 및 2d.5; 1.12 및 2d.6; 1.12 및 2d.7; 1.12 및 2d.8; 1.12 및 2d.9; 1.12 및 2d.10; 1.12 및 2d.11; 1.12 및 2d.12; 1.14 및 2d.1; 1.14 및 2d.2; 1.14 및 2d.3; 1.14 및 2d.4; 1.14 및 2d.5; 1.14 및 2d.6; 1.14 및 2d.7; 1.14 및 2d.8; 1.14 및 2d.9; 1.14 및 2d.10; 1.14 및 2d.11; 1.14 및 2d.12; 1.15 및 2d.1; 1.15 및 2d.2; 1.15 및 2d.3; 1.15 및 2d.4; 1.15 및 2d.5; 1.15 및 2d.6; 1.15 및 2d.7; 1.15 및 2d.8; 1.15 및 2d.9; 1.15 및 2d.10; 1.15 및 2d.11 또는 1.15 및 2d.12를 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태로 함유하는 배합물이다.
- [0364] 상기 언급된 배합물 중에서, 화학식 1의 화합물로서 화합물 1.1, 1.5, 1.6 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 바람직하고, 화합물 1.1 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다. 상기 언급된 배합물 중에서, 화합물 2d로서 화합물 2d.1, 2d.4, 2d.5, 2d.7, 2d.8, 2d.9, 2d.10, 2d.11 또는 2d.12를 함유하는 배합물이 또한 본 발명에서 바람직하고, 화합물 2d.1, 2d.4, 2d.5, 2d.7, 2d.8 또는 2d.9를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하고, 화합물 2d.1, 2d.4 또는 2d.5를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다.
- [0365] 본 발명에 따른 기타 바람직한 약제 배합물은 활성 성분으로서, 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 EGFR 억제제(2e)를 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제와의 배합물로서 함유한다.
- [0366] 당해 약제 배합물에서, EGFR 억제제(2e)는, 예를 들면, 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머 형태 및 임의로 약물학적으로 허용되는 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 4-[3-클로로-4-플루오로페닐]아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[3-클로로-4-플루오로페닐]아미노]-6-{[4-(N,N-디에틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[3-클로로-4-플루오로페닐]아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

필메톡시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((R)-2-메톡시메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(N,N-비스-(2-메톡시-에틸)-아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-에틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{4-[N-(테트라하이드로페란-4-일)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-((R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[(R)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린, 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6,7-비스-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[3-(모르폴린-4-일)-프로필옥시]-6-[(비닐-카보닐)아미노]-퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-(4-하이드록시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]파리미딘, 3-시아노-4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-에톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-(3-플루오로-벤질옥시)-페닐)아미노]-6-{5-{[(2-메탄설포닐-에틸)아미노]메틸}-푸란-2-일}퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린, 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-{[4-(5,5-디메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-[(R)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-6-[(S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{2-[4-(2-옥소-모르폴린-4-일)-피페리딘-1-일]-에톡시}-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(3급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-메탄설포닐아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로페란-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(메톡시메틸)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-아세틸아미노-에틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로페란-4-일옥시)-7-에톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-하이드록시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로페란-4-일옥시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(디메틸아미노)설포닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,

당해 약제 배합물에서, EGFR 억제제(2e)는 바람직하게는 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테로머 형태 및 임

퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-시아노-페페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린 및 세록시맙으로부터 선택된다.

이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-디메틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-{N-[모르폴린-4-일]카보닐]-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-시아노-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린 및 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(2-메톡시에틸)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0369] 본 발명에 따른 특히 바람직한 약제 배합물은 EGFR 억제제(2e)로서

[0370] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린(2e.1),

[0371] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시]-퀴나졸린(2e.2),

[0372] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-메톡시-퀴나졸린(2e.3),

[0373] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린(2e.4),

[0374] - 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6,7-비스-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린(2e.5),

[0375] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-[(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린(2e.6),

[0376] - 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-{[4-(5,5-디메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-퀴나졸린(2e.7),

[0377] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-메탄설포닐아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린(2e.8),

[0378] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로피란-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린(2e.9),

[0379] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일-옥시}-7-메톡시-퀴나졸린(2e.10),

[0380] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린(2e.11),

[0381] - 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(1-օ-세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린(2e.12),

[0382] - 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린(2e.13),

[0383] - 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린(2e.14),

[0384] - 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린(2e.15),

[0385] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(2-메톡시에틸)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린(2e.16),

[0386] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(N-메탄설포닐-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린(2e.17),

[0387] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(N-아세틸-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린(2e.18),

[0388] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-메틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린(2e.19),

[0389] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[트랜스-4-(N-메탄설포닐-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-

7-메톡시-퀴나졸린(2e.20),

- [0390] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-디메틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린(2e.21),
- [0391] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-{N-[(모르폴린-4-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린(2e.22),
- [0392] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린(2e.23),
- [0393] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린(2e.24) 및
- [0394] - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-시아노-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린(2e.25)를 포함하는 그룹으로부터 선택된 화합물을 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테로이머 형태 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태로 함유한다.
- [0395] 화합물 2e가 형성할 수 있는 약물학적으로 허용되는 산과의 산 부가 염은, 예를 들면, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설포네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말레이트, 하이드로아세테이트, 하이드로벤조에이트, 하이드로시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로석시네이트, 하이드로벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설포네이트를 포함하는 그룹으로부터 선택된 염, 바람직하게는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로푸마레이트 및 하이드로메탄설포네이트의 그룹으로부터 선택된 염이다.
- [0396] 상기 언급된 EGFR 억제제(2e)와 화학식 1의 바람직한 화합물의 신규한 바람직한 약제 배합물의 예는 화합물 1.1 및 2e.1; 1.1 및 2e.2; 1.1 및 2e.3; 1.1 및 2e.4; 1.1 및 2e.5; 1.1 및 2e.6; 1.1 및 2e.7; 1.1 및 2e.8; 1.1 및 2e.9; 1.1 및 2e.10; 1.1 및 2e.11; 1.1 및 2e.12; 1.1 및 2e.13; 1.1 및 2e.14; 1.1 및 2e.15; 1.1 및 2e.16; 1.1 및 2e.17; 1.1 및 2e.18; 1.1 및 2e.19; 1.1 및 2e.20; 1.1 및 2e.21; 1.1 및 2e.22; 1.1 및 2e.23; 1.1 및 2e.24; 1.1 및 2e.25; 1.2 및 2e.1; 1.2 및 2e.2; 1.2 및 2e.3; 1.2 및 2e.4; 1.2 및 2e.5; 1.2 및 2e.6; 1.2 및 2e.7; 1.2 및 2e.8; 1.2 및 2e.9; 1.2 및 2e.10; 1.2 및 2e.11; 1.2 및 2e.12; 1.2 및 2e.13; 1.2 및 2e.14; 1.2 및 2e.15; 1.2 및 2e.16; 1.2 및 2e.17; 1.2 및 2e.18; 1.2 및 2e.19; 1.2 및 2e.20; 1.2 및 2e.21; 1.2 및 2e.22; 1.2 및 2e.23; 1.2 및 2e.24; 1.2 및 2e.25; 1.3 및 2e.1; 1.3 및 2e.2; 1.3 및 2e.3; 1.3 및 2e.4; 1.3 및 2e.5; 1.3 및 2e.6; 1.3 및 2e.7; 1.3 및 2e.8; 1.3 및 2e.9; 1.3 및 2e.10; 1.3 및 2e.11; 1.3 및 2e.12; 1.3 및 2e.13; 1.3 및 2e.14; 1.3 및 2e.15; 1.3 및 2e.16; 1.3 및 2e.17; 1.3 및 2e.18; 1.3 및 2e.19; 1.3 및 2e.20; 1.3 및 2e.21; 1.3 및 2e.22; 1.3 및 2e.23; 1.3 및 2e.24; 1.3 및 2e.25; 1.4 및 2e.1; 1.4 및 2e.2; 1.4 및 2e.3; 1.4 및 2e.4; 1.4 및 2e.5; 1.4 및 2e.6; 1.4 및 2e.7; 1.4 및 2e.8; 1.4 및 2e.9; 1.4 및 2e.10; 1.4 및 2e.11; 1.4 및 2e.12; 1.4 및 2e.13; 1.4 및 2e.14; 1.4 및 2e.15; 1.4 및 2e.16; 1.4 및 2e.17; 1.4 및 2e.18; 1.4 및 2e.19; 1.4 및 2e.20; 1.4 및 2e.21; 1.4 및 2e.22; 1.4 및 2e.23; 1.4 및 2e.24; 1.4 및 2e.25; 1.5 및 2e.1; 1.5 및 2e.2; 1.5 및 2e.3; 1.5 및 2e.4; 1.5 및 2e.5; 1.5 및 2e.6; 1.5 및 2e.7; 1.5 및 2e.8; 1.5 및 2e.9; 1.5 및 2e.10; 1.5 및 2e.11; 1.5 및 2e.12; 1.5 및 2e.13; 1.5 및 2e.14; 1.5 및 2e.15; 1.5 및 2e.16; 1.5 및 2e.17; 1.5 및 2e.18; 1.5 및 2e.19; 1.5 및 2e.20; 1.5 및 2e.21; 1.5 및 2e.22; 1.5 및 2e.23; 1.5 및 2e.24; 1.5 및 2e.25; 1.6 및 2e.1; 1.6 및 2e.2; 1.6 및 2e.3; 1.6 및 2e.4; 1.6 및 2e.5; 1.6 및 2e.6; 1.6 및 2e.7; 1.6 및 2e.8; 1.6 및 2e.9; 1.6 및 2e.10; 1.6 및 2e.11; 1.6 및 2e.12; 1.6 및 2e.13; 1.6 및 2e.14; 1.6 및 2e.15; 1.6 및 2e.16; 1.6 및 2e.17; 1.6 및 2e.18; 1.6 및 2e.19; 1.6 및 2e.20; 1.6 및 2e.21; 1.6 및 2e.22; 1.6 및 2e.23; 1.6 및 2e.24; 1.6 및 2e.25; 1.7 및 2e.1; 1.7 및 2e.2; 1.7 및 2e.3; 1.7 및 2e.4; 1.7 및 2e.5; 1.7 및 2e.6; 1.7 및 2e.7; 1.7 및 2e.8; 1.7 및 2e.9; 1.7 및 2e.10; 1.7 및 2e.11; 1.7 및 2e.12; 1.7 및 2e.13; 1.7 및 2e.14; 1.7 및 2e.15; 1.7 및 2e.16; 1.7 및 2e.17; 1.7 및 2e.18; 1.7 및 2e.19; 1.7 및 2e.20; 1.7 및 2e.21; 1.7 및 2e.22; 1.7 및 2e.23; 1.7 및 2e.24; 1.7 및 2e.25; 1.12 및 2e.1; 1.12 및 2e.2; 1.12 및 2e.3; 1.12 및 2e.4; 1.12 및 2e.5; 1.12 및 2e.6; 1.12 및 2e.7; 1.12 및 2e.8; 1.12 및 2e.9; 1.12 및 2e.10; 1.12 및 2e.11; 1.12 및 2e.12; 1.12 및 2e.13; 1.12 및 2e.14; 1.12 및 2e.15; 1.12 및 2e.16; 1.12 및 2e.17; 1.12 및 2e.18; 1.12 및 2e.19; 1.12 및 2e.20; 1.12 및 2e.21; 1.12 및 2e.22; 1.12 및 2e.23; 1.12 및 2e.24; 1.12 및 2e.25; 1.14 및 2e.1; 1.14 및 2e.2; 1.14 및 2e.3; 1.14 및 2e.4; 1.14 및 2e.5; 1.14 및 2e.6; 1.14 및 2e.7; 1.14 및 2e.8; 1.14 및 2e.9; 1.14 및 2e.10; 1.14 및

2e.11; 1.14 및 2e.12; 1.14 및 2e.13; 1.14 및 2e.14; 1.14 및 2e.15; 1.14 및 2e.16; 1.14 및 2e.17; 1.14 및 2e.18; 1.14 및 2e.19; 1.14 및 2e.20; 1.14 및 2e.21; 1.14 및 2e.22; 1.14 및 2e.23; 1.14 및 2e.24; 1.14 및 2e.25; 1.15 및 2e.1; 1.15 및 2e.2; 1.15 및 2e.3; 1.15 및 2e.4; 1.15 및 2e.5; 1.15 및 2e.6; 1.15 및 2e.7; 1.15 및 2e.8; 1.15 및 2e.9; 1.15 및 2e.10; 1.15 및 2e.11; 1.15 및 2e.12; 1.15 및 2e.13; 1.15 및 2e.14; 1.15 및 2e.15; 1.15 및 2e.16; 1.15 및 2e.17; 1.15 및 2e.18; 1.15 및 2e.19; 1.15 및 2e.20; 1.15 및 2e.21; 1.15 및 2e.22; 1.15 및 2e.23; 1.15 및 2e.24 또는 1.15 및 2e.25를 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태로 함유하는 배합물이다.

[0397] 상기 언급된 배합물 중에서, 화학식 1의 화합물로서 화합물 1.1, 1.5, 1.6 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 바람직하고, 화합물 1.1 또는 1.12를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다. 상기 언급된 배합물 중에서, 화합물 2e로서 화합물 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 또는 2e.25를 함유하는 배합물이 또한 본 발명에서 바람직하고, 화합물 2e.2, 2e.3 또는 2e.4를 함유하는 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다.

[0398] 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 기타 활성 성분(2)을 포함하는 신규한 약제 배합물은 활성 성분의 2종 배합물로 제한되지 않는다. 예시의 방식으로 부분적으로 상기에 언급된, 화학식 1의 화합물과 하나의 기타 활성 성분(2)을 함유하는 배합물은 또한 항콜린제(2a), PDE IV 억제제(2b), 스테로이드(2c), LTD4 길항제(2d) 및 EGFR 억제제(2e)의 상기 언급된 그룹으로부터 선택되는 제3 활성 성분 및 제4 활성 성분, 바람직하게는 제3 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0399] 화학식 1의 화합물과 2개의 다른 활성 성분을 함유하는 특히 바람직한 배합물은 하기 열거된 활성 성분 배합물로부터 선택된다. 이들은, 예를 들면,

[0400] A) 화학식 1의 화합물, 항콜린제(2a), PDE IV 억제제(2b);

[0401] B) 화학식 1의 화합물, 항콜린제(2a), 스테로이드(2c);

[0402] C) 화학식 1의 화합물, 항콜린제(2a), LTD4 길항제(2d);

[0403] D) 화학식 1의 화합물, 항콜린제(2a), EGFR 억제제(2e);

[0404] E) 화학식 1의 화합물, PDE IV 억제제(2b), 스테로이드(2c);

[0405] F) 화학식 1의 화합물, PDE IV 억제제(2b), LTD4 길항제(2d);

[0406] G) 화학식 1의 화합물, PDE IV 억제제(2b), EGFR 억제제(2e);

[0407] H) 화학식 1의 화합물, 스테로이드(2c), LTD4 길항제(2d);

[0408] I) 화학식 1의 화합물, 스테로이드(2c), EGFR 억제제(2e);

[0409] J) 화학식 1의 화합물, LTD4 길항제(2d), EGFR 억제제(2e)를 함유하는 약제 배합물이다.

[0410] 상기 언급된 그룹 A의 약제 배합물의 특히 바람직한 예는 하기 배합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다: 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 화합물 1.1 및 2a.1 및 2b.2; 1.1 및 2a.1 및 2b.4; 1.1 및 2a.1 및 2b.11; 1.1 및 2a.1 및 2b.19; 1.1 및 2a.9.1 및 2b.2; 1.1 및 2a.9.1 및 2b.4; 1.1 및 2a.9.1 및 2b.11; 1.1 및 2a.9.1 및 2b.19; 1.1 및 2a.9.2 및 2b.2; 1.1 및 2a.9.2 및 2b.4; 1.1 및 2a.9.2 및 2b.11; 1.1 및 2a.9.2 및 2b.19; 1.1 및 2a.10.1 및 2b.2; 1.1 및 2a.10.1 및 2b.4; 1.1 및 2a.10.1 및 2b.11; 1.1 및 2a.10.1 및 2b.19; 1.1 및 2a.11.1 및 2b.2; 1.1 및 2a.11.1 및 2b.4; 1.1 및 2a.11.1 및 2b.11; 1.1 및 2a.11.1 및 2b.19; 1.1 및 2a.11.6 및 2b.2; 1.1 및 2a.11.6 및 2b.4; 1.1 및 2a.11.6 및 2b.11; 1.1 및 2a.11.6 및 2b.19; 1.12 및 2a.1 및 2b.2; 1.12 및 2a.1 및 2b.4; 1.12 및 2a.1 및 2b.11; 1.12 및 2a.1 및 2b.19; 1.12 및 2a.9.1 및 2b.2; 1.12 및 2a.9.1 및 2b.4; 1.12 및 2a.9.1 및 2b.11; 1.12 및 2a.9.1 및 2b.19; 1.12 및 2a.9.2 및 2b.2; 1.12 및 2a.9.2 및 2b.4; 1.12 및 2a.9.2 및 2b.11; 1.12 및 2a.9.2 및 2b.19; 1.12 및 2a.10.1 및 2b.2; 1.12 및 2a.10.1 및 2b.4; 1.12 및 2a.10.1 및 2b.11; 1.12 및 2a.10.1 및 2b.19; 1.12 및 2a.10.2 및 2b.2; 1.12 및 2a.10.2 및 2b.4; 1.12 및 2a.10.2 및 2b.11; 1.12 및 2a.10.2 및 2b.19; 1.12 및 2a.11.12 및 2b.2; 1.12 및 2a.11.12 및 2b.4; 1.12 및 2a.11.12 및 2b.11; 1.12 및 2a.11.12

및 2b.19; 1.12 및 2a.11.6 및 2b.2; 1.12 및 2a.11.6 및 2b.4; 1.12 및 2a.11.6 및 2b.11; 1.12 및 2a.11.6 및 2b.19.

[0411] 상기 언급된 본 발명에 따른 그룹 B의 특히 바람직한 약제 배합물의 특히 바람직한 예는 하기 배합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다: 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 화합물 1.1 및 2a.1 및 2c.8; 1.1 및 2a.1 및 2c.9; 1.1 및 2a.1 및 2c.10; 1.1 및 2a.1 및 2c.11; 1.1 및 2a.1 및 2c.17; 1.1 및 2a.9.1 및 2c.8; 1.1 및 2a.9.1 및 2c.9; 1.1 및 2a.9.1 및 2c.10; 1.1 및 2a.9.1 및 2c.11; 1.1 및 2a.9.1 및 2c.17; 1.1 및 2a.9.2 및 2c.8; 1.1 및 2a.9.2 및 2c.9; 1.1 및 2a.9.2 및 2c.10; 1.1 및 2a.9.2 및 2c.11; 1.1 및 2a.9.2 및 2c.17; 1.1 및 2a.10.1 및 2c.8; 1.1 및 2a.10.1 및 2c.9; 1.1 및 2a.10.1 및 2c.10; 1.1 및 2a.10.1 및 2c.11; 1.1 및 2a.10.1 및 2c.17; 1.1 및 2a.10.2 및 2c.8; 1.1 및 2a.10.2 및 2c.11; 1.1 및 2a.10.2 및 2c.17; 1.1 및 2a.11.1 및 2c.8; 1.1 및 2a.11.1 및 2c.9; 1.1 및 2a.11.1 및 2c.10; 1.1 및 2a.11.1 및 2c.11; 1.1 및 2a.11.1 및 2c.17; 1.1 및 2a.11.6 및 2c.8; 1.1 및 2a.11.6 및 2c.9; 1.1 및 2a.11.6 및 2c.10; 1.1 및 2a.11.6 및 2c.11; 1.1 및 2a.11.6 및 2c.17; 1.12 및 2a.1 및 2c.8; 1.12 및 2a.1 및 2c.9; 1.12 및 2a.1 및 2c.10; 1.12 및 2a.1 및 2c.11; 1.12 및 2a.1 및 2c.17; 1.12 및 2a.9.1 및 2c.8; 1.12 및 2a.9.1 및 2c.9; 1.12 및 2a.9.1 및 2c.10; 1.12 및 2a.9.1 및 2c.11; 1.12 및 2a.9.1 및 2c.17; 1.12 및 2a.9.2 및 2c.8; 1.12 및 2a.9.2 및 2c.9; 1.12 및 2a.9.2 및 2c.10; 1.12 및 2a.9.2 및 2c.11; 1.12 및 2a.9.2 및 2c.17; 1.12 및 2a.10.1 및 2c.8; 1.12 및 2a.10.1 및 2c.9; 1.12 및 2a.10.1 및 2c.10; 1.12 및 2a.10.1 및 2c.11; 1.12 및 2a.10.1 및 2c.17; 1.12 및 2a.10.2 및 2c.8; 1.12 및 2a.10.2 및 2c.11; 1.12 및 2a.10.2 및 2c.17; 1.12 및 2a.11.1 및 2c.8; 1.12 및 2a.11.1 및 2c.9; 1.12 및 2a.11.1 및 2c.10; 1.12 및 2a.11.1 및 2c.11; 1.12 및 2a.11.1 및 2c.17; 1.12 및 2a.11.6 및 2c.8; 1.12 및 2a.11.6 및 2c.9; 1.12 및 2a.11.6 및 2c.10; 1.12 및 2a.11.6 및 2c.11; 1.12 및 2a.11.6 및 2c.17; 1.12 및 2a.11.12 및 2c.8; 1.12 및 2a.11.12 및 2c.9; 1.12 및 2a.11.12 및 2c.10; 1.12 및 2a.11.12 및 2c.11; 1.12 및 2a.11.12 및 2c.17; 1.12 및 2a.11.6 및 2c.8; 1.12 및 2a.11.6 및 2c.9; 1.12 및 2a.11.6 및 2c.10; 1.12 및 2a.11.6 및 2c.11; 1.12 및 2a.11.6 및 2c.17.

[0412] 상기 언급된 그룹 C의 약제 배합물의 특히 바람직한 예는 하기 배합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다: 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 화합물 1.1 및 2a.1 및 2d.1; 1.1 및 2a.1 및 2d.4; 1.1 및 2a.1 및 2d.5; 1.1 및 2a.1 및 2d.8; 1.1 및 2a.9.1 및 2d.1; 1.1 및 2a.9.1 및 2d.4; 1.1 및 2a.9.1 및 2d.5; 1.1 및 2a.9.1 및 2d.8; 1.1 및 2a.9.2 및 2d.1; 1.1 및 2a.9.2 및 2d.4; 1.1 및 2a.9.2 및 2d.5; 1.1 및 2a.9.2 및 2d.8; 1.1 및 2a.10.1 및 2d.1; 1.1 및 2a.10.1 및 2d.4; 1.1 및 2a.10.1 및 2d.5; 1.1 및 2a.10.1 및 2d.8; 1.1 및 2a.10.2 및 2d.1; 1.1 및 2a.10.2 및 2d.4; 1.1 및 2a.10.2 및 2d.8; 1.1 및 2a.11.1 및 2d.1; 1.1 및 2a.11.1 및 2d.4; 1.1 및 2a.11.1 및 2d.5; 1.1 및 2a.11.1 및 2d.8; 1.1 및 2a.11.6 및 2d.1; 1.1 및 2a.11.6 및 2d.4; 1.1 및 2a.11.6 및 2d.5; 1.1 및 2a.11.6 및 2d.8; 1.12 및 2a.1 및 2d.1; 1.12 및 2a.1 및 2d.4; 1.12 및 2a.1 및 2d.5; 1.12 및 2a.1 및 2d.8; 1.12 및 2a.9.1 및 2d.1; 1.12 및 2a.9.1 및 2d.4; 1.12 및 2a.9.1 및 2d.5; 1.12 및 2a.9.1 및 2d.8; 1.12 및 2a.9.2 및 2d.1; 1.12 및 2a.9.2 및 2d.4; 1.12 및 2a.9.2 및 2d.5; 1.12 및 2a.9.2 및 2d.8; 1.12 및 2a.10.1 및 2d.1; 1.12 및 2a.10.1 및 2d.4; 1.12 및 2a.10.1 및 2d.5; 1.12 및 2a.10.1 및 2d.8; 1.12 및 2a.10.2 및 2d.1; 1.12 및 2a.10.2 및 2d.4; 1.12 및 2a.10.2 및 2d.5; 1.12 및 2a.10.2 및 2d.8; 1.12 및 2a.11.12 및 2d.1; 1.12 및 2a.11.12 및 2d.4; 1.12 및 2a.11.12 및 2d.5; 1.12 및 2a.11.12 및 2d.8; 1.12 및 2a.11.6 및 2d.1; 1.12 및 2a.11.6 및 2d.4; 1.12 및 2a.11.6 및 2d.5; 1.12 및 2a.11.6 및 2d.8.

[0413] 상기 언급된 그룹 D의 약제 배합물의 특히 바람직한 예는 하기 배합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다: 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 화합물 1.1 및 2a.1 및 2e.2; 1.1 및 2a.1 및 2e.3; 1.1 및 2a.1 및 2e.4; 1.1 및 2a.1 및 2e.10; 1.1 및 2a.9.1 및 2e.2; 1.1 및 2a.9.1 및 2e.3; 1.1 및 2a.9.1 및 2e.4; 1.1 및 2a.9.1 및 2e.10; 1.1 및 2a.9.2 및 2e.10; 1.1 및 2a.9.2 및 2e.2; 1.1 및 2a.9.2 및 2e.3; 1.1 및 2a.9.2 및 2e.4; 1.1 및 2a.9.2 및 2e.10; 1.1 및 2a.10.1 및 2e.2; 1.1 및 2a.10.1 및 2e.3; 1.1 및 2a.10.1 및 2e.4; 1.1 및 2a.10.1 및 2e.10; 1.1 및 2a.10.2 및 2e.2; 1.1 및 2a.10.2 및 2e.3; 1.1 및 2a.10.2 및 2e.4; 1.1 및 2a.10.2 및 2e.10; 1.1 및 2a.11.1 및 2e.2; 1.1 및 2a.11.1 및 2e.3; 1.1 및 2a.11.1 및 2e.4; 1.1 및 2a.11.1 및 2e.10; 1.1 및 2a.11.6 및 2e.2; 1.1 및 2a.11.6 및 2e.3; 1.1 및 2a.11.6 및 2e.4; 1.1 및 2a.11.6 및 2e.10; 1.12 및 2a.1 및 2e.2; 1.12 및 2a.1 및 2e.3; 1.12 및 2a.1 및 2e.4; 1.12 및 2a.1 및 2e.10; 1.12 및 2a.9.1 및 2e.2; 1.12 및 2a.9.1 및 2e.3; 1.12 및 2a.9.1 및 2e.4; 1.12 및 2a.9.1 및 2e.10; 1.12 및 2a.9.2 및 2e.2; 1.12 및 2a.9.2 및 2e.3; 1.12 및 2a.9.2 및 2e.4; 1.12 및 2a.9.2 및 2e.10;

2e.10; 1.12 및 2a.10.1 및 2e.2; 1.12 및 2a.10.1 및 2e.3; 1.12 및 2a.10.1 및 2e.4; 1.12 및 2a.10.1 및 2e.10; 1.12 및 2a.10.2 및 2e.2; 1.12 및 2a.10.2 및 2e.3; 1.12 및 2a.10.2 및 2e.4; 1.12 및 2a.10.2 및 2e.10; 1.12 및 2a.11.12 및 2e.2; 1.12 및 2a.11.12 및 2e.3; 1.12 및 2a.11.12 및 2e.4; 1.12 및 2a.11.12 및 2e.10; 1.12 및 2a.11.6 및 2e.2; 1.12 및 2a.11.6 및 2e.3; 1.12 및 2a.11.6 및 2e.4; 1.12 및 2a.11.6 및 2e.10.

- [0414] 상기 언급된 그룹 E의 약제 배합물의 특히 바람직한 예는 하기 배합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다: 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 화합물 1.1 및 2c.8 및 2b.2; 1.1 및 2c.8 및 2b.4; 1.1 및 2c.8 및 2b.11; 1.1 및 2c.8 및 2b.19; 1.1 및 2c.9 및 2b.2; 1.1 및 2c.9 및 2b.4; 1.1 및 2c.9 및 2b.11; 1.1 및 2c.9 및 2b.19; 1.1 및 2c.10 및 2b.2; 1.1 및 2c.10 및 2b.4; 1.1 및 2c.10 및 2b.11; 1.1 및 2c.10 및 2b.19; 1.1 및 2c.11 및 2b.2; 1.1 및 2c.11 및 2b.4; 1.1 및 2c.11 및 2b.11; 1.1 및 2c.11 및 2b.19; 1.1 및 2c.17 및 2b.2; 1.1 및 2c.17 및 2b.4; 1.1 및 2c.17 및 2b.11; 1.1 및 2c.17 및 2b.19; 1.12 및 2c.8 및 2b.2; 1.12 및 2c.8 및 2b.4; 1.12 및 2c.8 및 2b.11; 1.12 및 2c.8 및 2b.19; 1.12 및 2c.9 및 2b.2; 1.12 및 2c.9 및 2b.4; 1.12 및 2c.9 및 2b.11; 1.12 및 2c.9 및 2b.19; 1.12 및 2c.10 및 2b.2; 1.12 및 2c.10 및 2b.4; 1.12 및 2c.10 및 2b.11; 1.12 및 2c.10 및 2b.19; 1.12 및 2c.11 및 2b.2; 1.12 및 2c.11 및 2b.4; 1.12 및 2c.11 및 2b.11; 1.12 및 2c.11 및 2b.19; 1.12 및 2c.17 및 2b.2; 1.12 및 2c.17 및 2b.4; 1.12 및 2c.17 및 2b.11; 1.12 및 2c.17 및 2b.19.

- [0415] 상기 언급된 그룹 F의 약제 배합물의 특히 바람직한 예는 하기 배합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다: 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 화합물 1.1 및 2d.1 및 2b.2; 1.1 및 2d.1 및 2b.4; 1.1 및 2d.1 및 2b.11; 1.1 및 2d.1 및 2b.19; 1.1 및 2d.4 및 2b.2; 1.1 및 2d.4 및 2b.4; 1.1 및 2d.4 및 2b.11; 1.1 및 2d.4 및 2b.19; 1.1 및 2d.5 및 2b.2; 1.1 및 2d.5 및 2b.4; 1.1 및 2d.5 및 2b.11; 1.1 및 2d.5 및 2b.19; 1.1 및 2d.8 및 2b.2; 1.1 및 2d.8 및 2b.4; 1.1 및 2d.8 및 2b.11; 1.1 및 2d.8 및 2b.19; 1.12 및 2d.1 및 2b.2; 1.12 및 2d.1 및 2b.4; 1.12 및 2d.1 및 2b.11; 1.12 및 2d.1 및 2b.19; 1.12 및 2d.4 및 2b.2; 1.12 및 2d.4 및 2b.4; 1.12 및 2d.4 및 2b.11; 1.12 및 2d.4 및 2b.19; 1.12 및 2d.5 및 2b.2; 1.12 및 2d.5 및 2b.4; 1.12 및 2d.5 및 2b.11; 1.12 및 2d.5 및 2b.19; 1.12 및 2d.8 및 2b.2; 1.12 및 2d.8 및 2b.4; 1.12 및 2d.8 및 2b.11; 1.12 및 2d.8 및 2b.19.

- [0416] 상기 언급된 그룹 G의 약제 배합물의 특히 바람직한 예는 하기 배합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다: 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테로이머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 화합물 1.1 및 2e.2 및 2b.2; 1.1 및 2e.2 및 2b.4; 1.1 및 2e.2 및 2b.11; 1.1 및 2e.2 및 2b.19; 1.1 및 2e.3 및 2b.2; 1.1 및 2e.3 및 2b.4; 1.1 및 2e.3 및 2b.11; 1.1 및 2e.3 및 2b.19; 1.1 및 2e.4 및 2b.2; 1.1 및 2e.4 및 2b.4; 1.1 및 2e.4 및 2b.11; 1.1 및 2e.4 및 2b.19; 1.1 및 2e.10 및 2b.2; 1.1 및 2e.10 및 2b.4; 1.1 및 2e.10 및 2b.11; 1.1 및 2e.10 및 2b.19; 1.12 및 2e.2 및 2b.2; 1.12 및 2e.2 및 2b.4; 1.12 및 2e.2 및 2b.11; 1.12 및 2e.2 및 2b.19; 1.12 및 2e.3 및 2b.2; 1.12 및 2e.3 및 2b.4; 1.12 및 2e.3 및 2b.11; 1.12 및 2e.3 및 2b.19; 1.12 및 2e.4 및 2b.2; 1.12 및 2e.4 및 2b.4; 1.12 및 2e.4 및 2b.11; 1.12 및 2e.4 및 2b.19; 1.12 및 2e.10 및 2b.2; 1.12 및 2e.10 및 2b.4; 1.12 및 2e.10 및 2b.11; 1.12 및 2e.10 및 2b.19.

- [0417] 상기 언급된 그룹 H의 약제 배합물의 특히 바람직한 예는 하기 배합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다: 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 화합물 1.1 및 2c.8 및 2d.1; 1.1 및 2c.8 및 2d.4; 1.1 및 2c.8 및 2d.5; 1.1 및 2c.8 및 2d.8; 1.1 및 2c.9 및 2d.1; 1.1 및 2c.9 및 2d.4; 1.1 및 2c.9 및 2d.5; 1.1 및 2c.9 및 2d.8; 1.1 및 2c.10 및 2d.1; 1.1 및 2c.10 및 2d.4; 1.1 및 2c.10 및 2d.5; 1.1 및 2c.10 및 2d.8; 1.1 및 2c.11 및 2d.1; 1.1 및 2c.11 및 2d.4; 1.1 및 2c.11 및 2d.5; 1.1 및 2c.11 및 2d.8; 1.1 및 2c.17 및 2d.1; 1.1 및 2c.17 및 2d.4; 1.1 및 2c.17 및 2d.5; 1.1 및 2c.17 및 2d.8; 1.12 및 2c.8 및 2d.1; 1.12 및 2c.8 및 2d.4; 1.12 및 2c.8 및 2d.5; 1.12 및 2c.8 및 2d.8; 1.12 및 2c.8 및 2d.9; 1.12 및 2c.10 및 2d.1; 1.12 및 2c.10 및 2d.4; 1.12 및 2c.10 및 2d.5; 1.12 및 2c.10 및 2d.8; 1.12 및 2c.11 및 2d.1; 1.12 및 2c.11 및 2d.4; 1.12 및 2c.11 및 2d.5; 1.12 및 2c.11 및 2d.8; 1.12 및 2c.17 및 2d.1; 1.12 및 2c.17 및 2d.4; 1.12 및 2c.17 및 2d.5; 1.12 및 2c.17 및 2d.8.

- [0418] 상기 언급된 그룹 I의 약제 배합물의 특히 바람직한 예는 하기 배합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다: 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 화합물 1.1 및 2c.8 및 2e.2; 1.1 및 2c.8 및 2e.3; 1.1 및 2c.8 및 2e.4; 1.1 및 2c.8 및 2e.10; 1.1 및 2c.9 및 2e.2; 1.1 및 2c.9 및 2e.3; 1.1 및 2c.9 및 2e.4; 1.1 및 2c.9 및 2e.10; 1.1 및 2c.10 및 2e.2; 1.1 및 2c.10 및 2e.3; 1.1 및 2c.10 및 2e.4; 1.1 및 2c.10 및 2e.10; 1.1 및 2c.11 및 2e.2; 1.1 및 2c.11 및 2e.3; 1.1 및 2c.11 및 2e.4; 1.1 및 2c.11 및 2e.10; 1.1 및 2c.17 및 2e.2; 1.1 및 2c.17 및 2e.3; 1.1 및 2c.17 및 2e.4; 1.1 및 2c.17 및 2e.10; 1.12 및 2c.8 및 2e.2; 1.12 및 2c.8 및 2e.3; 1.12 및 2c.8 및 2e.4; 1.12 및 2c.8 및 2e.10; 1.12 및 2c.9 및 2e.2; 1.12 및 2c.9 및 2e.3; 1.12 및 2c.9 및 2e.4; 1.12 및 2c.9 및 2e.10; 1.12 및 2c.10 및 2e.2; 1.12 및 2c.10 및 2e.3; 1.12 및 2c.10 및 2e.4; 1.12 및 2c.10 및 2e.10; 1.12 및 2c.11 및 2e.2; 1.12 및 2c.11 및 2e.3; 1.12 및 2c.11 및 2e.4; 1.12 및 2c.11 및 2e.10, 1.12 및 2c.17 및 2e.2; 1.12 및 2c.17 및 2e.3; 1.12 및 2c.17 및 2e.4; 1.12 및 2c.17 및 2e.10.
- [0419] 상기 언급된 그룹 J의 약제 배합물의 특히 바람직한 예는 하기 배합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다: 각각의 경우 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 디아스테레오머의 형태, 및 임의로 약물학적으로 허용되는 이의 산 부가 염, 용매화물 및/또는 수화물의 형태인 화합물 1.1 및 2d.1 및 2e.2; 1.1 및 2d.1 및 2e.3; 1.1 및 2d.1 및 2e.4; 1.1 및 2d.1 및 2e.10; 1.1 및 2d.4 및 2e.2; 1.1 및 2d.4 및 2e.3; 1.1 및 2d.4 및 2e.4; 1.1 및 2d.4 및 2e.10; 1.1 및 2d.5 및 2e.2; 1.1 및 2d.5 및 2e.3; 1.1 및 2d.5 및 2e.4; 1.1 및 2d.5 및 2e.10; 1.1 및 2d.8 및 2e.2; 1.1 및 2d.8 및 2e.3; 1.1 및 2d.8 및 2e.4; 1.1 및 2d.8 및 2e.10; 1.12 및 2d.1 및 2e.2; 1.12 및 2d.1 및 2e.3; 1.12 및 2d.1 및 2e.4; 1.12 및 2d.1 및 2e.10; 1.12 및 2d.4 및 2e.2; 1.12 및 2d.4 및 2e.3; 1.12 및 2d.4 및 2e.4; 1.12 및 2d.4 및 2e.10; 1.12 및 2d.5 및 2e.2; 1.12 및 2d.5 및 2e.3; 1.12 및 2d.5 및 2e.4; 1.12 및 2d.5 및 2e.10; 1.12 및 2d.8 및 2e.2; 1.12 및 2d.8 및 2e.3; 1.12 및 2d.8 및 2e.4; 1.12 및 2d.8 및 2e.10.
- [0420] 화학식 1의 화합물을 이의 R-에난티오머 형태로 함유하는 본 발명의 범위내에 공지된 모든 약제 배합물이 본 발명에서 특히 중요하다.
- [0421] 달리 기재되지 않는 경우, 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 4의 칙쇄 또는 측쇄의 알킬 그룹이다. 이의 예로서 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이 있다. 일부 경우에 약칭 Me, Et, Prop 또는 Bu은 그룹 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 나타내는 것으로 사용된다. 달리 기재되지 않는 경우, 프로필 및 부틸의 정의는 당해 그룹의 모든 가능한 이성체 형태를 포함한다. 따라서, 예를 들면, 프로필은 n-프로필 및 이소-프로필을 포함하고, 부틸은 이소-부틸, 2급-부틸 및 3급-부틸 등을 포함한다.
- [0422] 달리 기재되지 않는 경우, 사이클로알킬그룹은 탄소수 3 내지 6의 지환식 그룹이다. 이들은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실 그룹이다. 사이클로프로필은 본 발명의 범위에서 특히 중요하다.
- [0423] 달리 기재되지 않는 경우, 알킬렌 그룹은 탄소수 1 내지 4의 칙쇄 및 비칙쇄의 이중 결합된 알킬 브릿지이다. 이의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌을 포함한다.
- [0424] 달리 기재되지 않는 경우, 알킬렌-할로겐 그룹은 할로겐으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된, 바람직하게는 이치환된 탄소수 1 내지 4의 칙쇄 및 비칙쇄의 이중 결합된 알킬 브릿지이다. 따라서, 달리 기재되지 않는 경우, 알킬렌-OH-그룹은 하이드록시로 일치환, 이치환 또는 삼치환된, 바람직하게는 일치환된 탄소수 1 내지 4의 칙쇄 및 비칙쇄의 이중 결합된 알킬 브릿지이다.
- [0425] 달리 기재되지 않는 경우, 알킬옥시 그룹은 산소 원자를 통해 연결된 탄소수 1 내지 4의 칙쇄 및 비칙쇄 알킬 그룹이다. 이의 예는 메틸옥시, 에틸옥시, 프로필옥시 또는 부틸옥시를 포함한다. 일부 경우, 약칭 MeO-, EtO-, PropO- 또는 BuO-는 메틸옥시, 에틸옥시, 프로필옥시 또는 부틸옥시 그룹으로 나타내는 것으로 사용될 수 있다. 달리 기재되지 않는 경우, 프로필옥시 및 부틸옥시의 정의는 당해 그룹의 모든 가능한 이성체 형태를 포함한다. 따라서, 예를 들면, 프로필옥시는 n-프로필옥시 및 이소-프로필옥시를 포함하고, 부틸옥시는 이소-부틸옥시, 2급-부틸옥시 및 3급-부틸옥시 등을 포함한다. 일부 경우, 용어 알콕시는 본 발명의 범위에서 알킬옥시를 대신하여 사용될 수 있다. 따라서, 그룹 메틸옥시, 에틸옥시, 프로필옥시 또는 부틸옥시는 메톡시, 에톡시, 프로포록시 또는 부포록시로 언급될 수 있다.
- [0426] 달리 기재되지 않는 경우, 용어 알킬렌-알킬옥시 그룹은 알킬옥시 그룹으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된, 바람직하게는 일치환된 탄소수 1 내지 4의 칙쇄 및 비칙쇄의 이중 결합된 알킬 브릿지이다.

- [0427] 달리 기재되지 않는 경우, -O-CO-알킬 그룹은 에스테르 그룹으로 연결된 탄소수 1 내지 4의 측쇄 및 비측쇄 알킬 그룹이다. 알킬 그룹은 에스테르 그룹의 카보닐 탄소에 직접적으로 결합한다. 용어 -O-CO-알킬-할로겐은 동일하게 이해된다. 그룹 -O-CO-CF₃은 트리플루오로아세테이트이다.
- [0428] 본 발명의 범위에서 할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다. 달리 기재되지 않는 경우, 불소 및 브롬이 바람직한 할로겐이다. 그룹 CO는 카보닐그룹이다.
- [0429] 본 발명의 범위에서, 성분 (1) 및 (2)의 약제학적 배합물은 단일 제형(preparation/formulation)으로서 2개의 활성 성분의 공동 투여 또는 분리된 제형으로서 2개의 활성 성분의 분리 투여를 의미한다. 활성 성분 (1) 및 (2)가 분리 제형으로 투여되는 경우, 당해 분리 투여는 동시 또는 다른 시간에, 즉 연속적일 수 있다.
- [0430] 하나의 국면에서, 본 발명은 (1) 및 (2)의 치료학적 유효량과 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 상기 언급된 약제 배합물에 관한 것이다. 하나의 국면에서, 본 발명은 (1) 및 (2)의 치료학적 유효량과 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하지 않는 상기 언급된 약제 배합물에 관한 것이다.
- [0431] 본 발명은 또한 염증성 및 폐쇄성 호흡기 질환 치료, 조산술에서의 조기분만 억제(진통용해작용), 심방실 차단에서의 동률동 회복, 서맥 심박동 장애(항부정맥)의 교정, 순환계 쇼크(혈관 확장 및 심장 부피 증가) 치료 뿐만 아니라 피부 자극 및 염증 치료를 위한, 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 활성 성분(2)를 함유하는 약제학적 조성물을 제조하기 위한 활성 성분(1)의 치료학적 유효량의 용도에 관한 것이다.
- [0432] 바람직한 국면에서, 본 발명은 다양한 원인의 폐쇄성 폐질환, 다양한 원인의 폐기종, 제한 폐질환, 간질성 폐질환, 낭성 섬유증, 다양한 원인의 기관지염, 기관지 확장증, ARDS(성인 호흡 곤란 증후군) 및 모든 형태의 폐 부종을 포함하는 그룹으로부터 선택된 폐 질환의 치료를 위한, 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 활성 성분(2)를 함유하는 약제학적 조성물을 제조하기 위한 활성 성분(1)의 치료학적 유효량의 용도에 관한 것이다.
- [0433] 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 배합물은 기관지 천식, 소아 천식, 중증 천식, 급성 천식 공격, 만성 기관지염 및 COPD(만성 폐쇄성 폐질환)로부터 선택된 폐쇄성 폐질환의 치료를 위한, 특히 바람직하게는 본 발명에 따라 기관지 천식 및 COPD의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위해 상기 한정된 바와 같이 사용된다.
- [0434] 또한 바람직하게는 COPD(만성 폐쇄성 폐질환) 또는 α1-프로테이나제 억제제 결핍으로부터 유발된 폐기종의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위해 사용된다.
- [0435] 알레르기성 폐포염, 유독한 물질과 관련된 일로 인한 제한성 폐질환, 예를 들면, 석면증 또는 규폐증, 및 폐 종양으로 이한 제한, 예를 들면, 림프선 암종증, 기관지 폐포 암종 및 림프종으로부터 선택된 제한성 폐질환의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위해 본 발명에 따른 약제 배합물을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0436] 감염으로 인한 폐렴, 예를 들면, 바이러스, 박테리아, 진균, 원생동물, 기생충 또는 다른 병원체에 의한 감염, 다양한 인자로 인한 간질성 폐렴, 예를 들면, 흡인 또는 좌심장 불충분, 방사선 유도된 간질성 폐렴 또는 섬유증, 콜라게노세스(collagenoses), 예를 들면, 홍반성 낭창, 전신성 경피증 또는 유육종증, 육아종증, 예를 들면, 보액병, 특발성 간질성 폐렴 또는 특발성 폐 섬유증(IPF)으로부터 선택된 간질성 폐질환의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위해 본 발명에 따른 약제 배합물을 사용하는 것이 또한 바람직하다.
- [0437] 낭성 섬유증 또는 점액성 점착증의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위해 본 발명에 따른 약제 배합물을 사용하는 것이 또한 바람직하다.
- [0438] 기관지염, 예를 들면, 박테리아 또는 바이러스 감염에 의한 기관지염, 알레르기성 기관지염 및 독성 기관지염의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위해 본 발명에 따른 약제 배합물을 사용하는 것이 또한 바람직하다.
- [0439] 기관지 확장증의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위해 본 발명에 따른 약제 배합물을 사용하는 것이 또한 바람직하다.
- [0440] ARDS(성인 호흡 곤란 증후군)의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위해 본 발명에 따른 약제 배합물을 사용하는 것이 또한 바람직하다.
- [0441] 폐 부종, 예를 들면, 독 성분 및 외부 성분의 흡입(aspiration/inhalation) 후의 독성 폐 부종의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위해 본 발명에 따른 약제 배합물을 사용하는 것이 또한 바람직하다.
- [0442] 천식 또는 COPD의 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 상기 기재된 화합물의 용도가 특히 바람직하다. 염증성 및 폐쇄성 호흡기 질환의 1일 1회 치료, 특히 천식 또는 COPD의 1일 1회 치료를 위한 약제학적 조성물의

제조를 위한 본 발명에 따른 약제 배합물의 상기 언급된 용도가 특히 중요하다.

- [0443] 본 발명은 또한 상기 언급된 질병 중 하나의 치료를 위한 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 활성 성분(2)의 치료학적 유효량과의 배합물로의 화학식 1의 활성 성분의 치료학적 유효량의 용도에 관한 것이다.
- [0444] 본 발명은 또한, 화학식 1의 활성 성분의 치료학적 유효량을 활성 성분(2)의 치료학적 유효량과 배합물로 투여함을 특징으로 하는, 상기 언급된 질병 중 하나를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0445] 본 발명에 따른 약제 배합물의 범위에서, 예를 들면, 단일 투여량 당 화학식 1의 화합물 0.1 내지 1000 μ g이 투여될 수 있다. 바람직하게는, 단일 투여량 당 화학식 1의 화합물 1 내지 500 μ g, 특히 바람직하게는 3 내지 100 μ g이 투여되고, 투여량 범위가 5 내지 75 μ g, 바람직하게는 7 내지 50 μ g의 본 발명에서 바람직하다. 특히 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 배합물은 단일 투여량 당 화학식 1의 화합물 9 내지 40 μ g, 특히 바람직하게는 11 내지 30 μ g, 보다 바람직하게는 12 내지 25 μ g이 투여되는 양으로 투여된다. 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 단일 투여량 당 화학식 1의 화합물 5 μ g, 7,5 μ g, 10 μ g, 12,5 μ g, 15 μ g, 17,5 μ g, 20 μ g, 22,5 μ g, 25 μ g, 27,5 μ g, 30 μ g, 32,5 μ g, 35 μ g, 37,5 μ g, 40 μ g, 42,5 μ g, 45 μ g, 47,5 μ g, 50 μ g, 52,5 μ g, 55 μ g, 57,5 μ g, 60 μ g, 62,5 μ g, 65 μ g, 67,5 μ g, 70 μ g, 72,5 μ g 또는 75 μ g이 투여될 수 있다.
- [0446] 상기 언급된 투여량은 유리 염기의 형태인 화학식 1의 화합물에 관한 것이다. 화학식 1의 화합물이 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가 염 형태로 투여되는 경우, 숙련가는 사용되는 산의 분자 중량을 계산하여 상기 한정된 투여량 범위로부터 산 부가 염의 상응하는 투여량 범위를 용이하게 계산할 수 있다. 특히 바람직하게는, 화학식 1의 화합물은 에난티오머적으로 순수한 화합물의 형태, 특히 바람직하게는 이의 R-에난티오머의 형태로서 상기 언급된 투여량으로 투여된다.
- [0447] 화학식 1의 화합물이 항콜린제(2a)와 배합되어 투여되는 경우, 항콜린제의 사용량은 활성 성분의 선택에 따라 매우 좌우될 것이다.
- [0448] 이로써 제한되지는 않지만, 티오토트로피움(2a.1')의 경우, 항콜린제(2a.1')는 각 단일 투여량이 0.1 내지 80 μ g, 바람직하게는 0.5 내지 60 μ g, 특히 바람직하게는 1 내지 50 μ g의 2a.1'을 함유하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 단일 투여량 당 2,5 μ g, 5 μ g, 10 μ g, 18 μ g, 20 μ g, 36 μ g 또는 40 μ g의 2a.1'이 투여될 수 있다. 염(2a.1) 또는 임의의 수화물 또는 용매화물의 상응하는 사용량은 각 경우 음이온의 선택에 따라 숙련가에 의해 용이하게 계산될 수 있다. 예를 들면, 티오토트로피움 브로마이드가 본 발명에 따른 바람직한 티오토트로피움 염(2a.1)으로 사용되는 경우, 상기 예의 방식으로 한정된 바와 같은 단일 투여량 당 투여되는 활성 성분(2a.1')의 양은 당일 투여량 당 투여되는 하기 2a.1의 양과 상응한다: 3 μ g, 6 μ g, 12 μ g, 21,7 μ g, 24,1 μ g, 43,3 μ g 및 48,1 μ g의 2a.1. 티오토트로피움(2a.1')의 경우, 상기 한정된 투여량은 1일 1 또는 2회 투여되는 것이 바람직하고, 1일 1회 투여되는 것이 본 발명에서 특히 바람직하다.
- [0449] 이로써 제한되지는 않지만, 양이온(2a.2')의 경우, 항콜린제(2a.2')는 각 단일 투여량이 1 내지 500 μ g, 바람직하게는 5 내지 300 μ g, 특히 바람직하게는 15 내지 200 μ g의 2a.2'를 함유하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 단일 투여량 당 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 또는 200 μ g의 2a.2'가 투여될 수 있다. 염(2a.2) 또는 임의의 수화물 또는 용매화물의 상응하는 사용량은 각 경우 음이온의 선택에 따라 숙련가에 의해 용이하게 계산될 수 있다. 육시트로피움(2a.2')의 경우, 상기 한정된 투여량은 1일 1 내지 4회 투여되는 것이 바람직하고, 1일 2 또는 3회 투여되는 것이 본 발명에서 특히 바람직하다.
- [0450] 이로써 제한되지는 않지만, 양이온(2a.3')의 경우, 항콜린제(2a.3')는 각 단일 투여량이 1 내지 500 μ g, 바람직하게는 5 내지 300 μ g, 특히 바람직하게는 15 내지 200 μ g의 2a.3'를 함유하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 단일 투여량 당 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 또는 200 μ g의 2a.3'이 투여될 수 있다. 염(2a.3) 또는 임의의 수화물 또는 용매화물의 상응하는 사용량은 각 경우 음이온의 선택에 따라 숙련가에 의해 용이하게 계산될 수 있다. 플루트로피움(2a.3')의 경우, 상기 한정된 투여량은 1일 1 내지 4회 투여되는 것이 바람직하고, 1일 2 또는 3회 투여되는 것이 본 발명에서 특히 바람직하다.
- [0451] 이로써 제한되지는 않지만, 양이온(2a.4')의 경우, 항콜린제(2a.4')는 각 단일 투여량이 1 내지 500 μ g, 바람직하게는 5 내지 300 μ g, 특히 바람직하게는 20 내지 200 μ g의 2a.4'를 함유하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 이로

써 제한되지는 않지만, 단일 투여량 당 $20\mu\text{g}$, $25\mu\text{g}$, $30\mu\text{g}$, $35\mu\text{g}$, $40\mu\text{g}$, $45\mu\text{g}$, $50\mu\text{g}$, $55\mu\text{g}$, $60\mu\text{g}$, $65\mu\text{g}$, $70\mu\text{g}$, $75\mu\text{g}$, $80\mu\text{g}$, $85\mu\text{g}$, $90\mu\text{g}$, $95\mu\text{g}$, $100\mu\text{g}$, $105\mu\text{g}$, $110\mu\text{g}$, $115\mu\text{g}$, $120\mu\text{g}$, $125\mu\text{g}$, $130\mu\text{g}$, $135\mu\text{g}$, $140\mu\text{g}$, $145\mu\text{g}$, $150\mu\text{g}$, $155\mu\text{g}$, $160\mu\text{g}$, $165\mu\text{g}$, $170\mu\text{g}$, $175\mu\text{g}$, $180\mu\text{g}$, $185\mu\text{g}$, $190\mu\text{g}$, $195\mu\text{g}$ 또는 $200\mu\text{g}$ 의 2a.4'가 투여될 수 있다. 염(2a.4) 또는 임의의 수화물 또는 용매화물의 상응하는 사용량은 각 경우 음이온의 선택에 따라 숙련가에 의해 용이하게 계산될 수 있다. 이프라트로피움(2a.4')의 경우, 상기 한정된 투여량은 1일 1 내지 4회 투여되는 것이 바람직하고, 1일 2 또는 3회, 보다 바람직하게는 1일 3회 투여되는 것이 본 발명에서 특히 바람직하다.

[0452] 이로써 제한되지는 않지만, 양이온(2a.5')의 경우, 항콜린제(2a.5')는 각 단일 투여량이 1 내지 $500\mu\text{g}$, 바람직하게는 5 내지 $300\mu\text{g}$, 특히 바람직하게는 15 내지 $200\mu\text{g}$ 의 2a.5'를 함유하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 단일 투여량 당 $15\mu\text{g}$, $20\mu\text{g}$, $25\mu\text{g}$, $30\mu\text{g}$, $35\mu\text{g}$, $40\mu\text{g}$, $45\mu\text{g}$, $50\mu\text{g}$, $55\mu\text{g}$, $60\mu\text{g}$, $65\mu\text{g}$, $70\mu\text{g}$, $75\mu\text{g}$, $80\mu\text{g}$, $85\mu\text{g}$, $90\mu\text{g}$, $95\mu\text{g}$, $100\mu\text{g}$, $105\mu\text{g}$, $110\mu\text{g}$, $115\mu\text{g}$, $120\mu\text{g}$, $125\mu\text{g}$, $130\mu\text{g}$, $135\mu\text{g}$, $140\mu\text{g}$, $145\mu\text{g}$, $150\mu\text{g}$, $155\mu\text{g}$, $160\mu\text{g}$, $165\mu\text{g}$, $170\mu\text{g}$, $175\mu\text{g}$, $180\mu\text{g}$, $185\mu\text{g}$, $190\mu\text{g}$, $195\mu\text{g}$ 또는 $200\mu\text{g}$ 의 2a.5'가 투여될 수 있다. 염(2a.5) 또는 임의의 수화물 또는 용매화물의 상응하는 사용량은 각 경우 음이온의 선택에 따라 숙련가에 의해 용이하게 계산될 수 있다. 글리코페로니움(2a.5')의 경우, 상기 한정된 투여량은 1일 1 내지 4회 투여되는 것이 바람직하고, 1일 2 또는 3회 투여되는 것이 본 발명에서 특히 바람직하다.

[0453] 이로써 제한되지는 않지만, 양이온(2a.6')의 경우, 항콜린제(2a.6')는 각 단일 투여량이 $1000\mu\text{g}$ 내지 $6500\mu\text{g}$, 바람직하게는 $2000\mu\text{g}$ 내지 $6000\mu\text{g}$, 특히 바람직하게는 $3000\mu\text{g}$ 내지 $5500\mu\text{g}$, 특히 바람직하게는 $4000\mu\text{g}$ 내지 $5000\mu\text{g}$ 의 2a.6'을 함유하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 단일 투여량 당 $3500\mu\text{g}$, $3750\mu\text{g}$, $4000\mu\text{g}$, $4250\mu\text{g}$, $4500\mu\text{g}$, $4750\mu\text{g}$, 또는 $5000\mu\text{g}$ 의 2a.6'이 투여될 수 있다. 염(2a.5) 또는 임의의 수화물 또는 용매화물의 상응하는 사용량은 각 경우 음이온의 선택에 따라 숙련가에 의해 용이하게 계산될 수 있다. 트로스 피움(2a.6')의 경우, 상기 한정된 투여량은 1일 1 내지 4회 투여되는 것이 바람직하고, 1일 2 또는 3회 투여되는 것이 본 발명에서 특히 바람직하다.

[0454] 이로써 제한되지는 않지만, 양이온(2a.7')의 경우, 항콜린제(2a.7')는 각 단일 투여량이 50 내지 $1000\mu\text{g}$, 바람직하게는 100 내지 $800\mu\text{g}$, 특히 바람직하게는 200 내지 $700\mu\text{g}$, 특히 바람직하게는 300 내지 $600\mu\text{g}$ 의 2a.7'을 함유하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 단일 투여량 당 $300\mu\text{g}$, $350\mu\text{g}$, $400\mu\text{g}$, $450\mu\text{g}$, $500\mu\text{g}$, $550\mu\text{g}$, 또는 $600\mu\text{g}$ 의 2a.7'이 투여될 수 있다. 염(2a.5) 또는 임의의 수화물 또는 용매화물의 상응하는 사용량은 각 경우 음이온의 선택에 따라 숙련가에 의해 용이하게 계산될 수 있다. 양이온(2a.7')의 경우, 상기 한정된 투여량은 1일 1 또는 2회 투여되는 것이 바람직하고, 1일 1회 투여되는 것이 본 발명에서 특히 바람직하다.

[0455] 이로써 제한되지는 않지만, 양이온 (2a.9') 및 (2a.10')의 경우, 항콜린제(2a.9' 또는 2a.10')는 각 단위 투여량 당 1 내지 $500\mu\text{g}$, 바람직하게는 5 내지 $300\mu\text{g}$, 특히 바람직하게는 15 내지 $200\mu\text{g}$ 의 2a.9' 또는 2a.10'을 함유하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 단일 투여량 당 $15\mu\text{g}$, $20\mu\text{g}$, $25\mu\text{g}$, $30\mu\text{g}$, $35\mu\text{g}$, $40\mu\text{g}$, $45\mu\text{g}$, $50\mu\text{g}$, $55\mu\text{g}$, $60\mu\text{g}$, $65\mu\text{g}$, $70\mu\text{g}$, $75\mu\text{g}$, $80\mu\text{g}$, $85\mu\text{g}$, $90\mu\text{g}$, $95\mu\text{g}$, $100\mu\text{g}$, $105\mu\text{g}$, $110\mu\text{g}$, $115\mu\text{g}$, $120\mu\text{g}$, $125\mu\text{g}$, $130\mu\text{g}$, $135\mu\text{g}$, $140\mu\text{g}$, $145\mu\text{g}$, $150\mu\text{g}$, $155\mu\text{g}$, $160\mu\text{g}$, $165\mu\text{g}$, $170\mu\text{g}$, $175\mu\text{g}$, $180\mu\text{g}$, $185\mu\text{g}$, $190\mu\text{g}$, $195\mu\text{g}$ 또는 $200\mu\text{g}$ 의 2a.9' 또는 2a.10'가 투여될 수 있다. 염(2a.9' 또는 2a.10') 또는 임의의 수화물 또는 용매화물의 상응하는 사용량은 각 경우 음이온의 선택에 따라 숙련가에 의해 용이하게 계산될 수 있다. 양이온(2a.9' 또는 2a.10')의 경우, 상기 한정된 투여량은 1일 1 내지 3회 투여되는 것이 바람직하고, 1일 1 또는 2회, 보다 바람직하게는 1일 1회 투여되는 것이 본 발명에서 특히 바람직하다.

[0456] 이로써 제한되지는 않지만, 양이온(2a.11' 내지 2a.13')의 경우, 항콜린제(2a.11', 2a.12' 또는 2a.13')는 각 단위 투여량 당 1 내지 $500\mu\text{g}$, 바람직하게는 5 내지 $300\mu\text{g}$, 특히 바람직하게는 10 내지 $200\mu\text{g}$ 의 2a.11', 2a.12' 또는 2a.13'을 함유하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 단일 투여량 당 $10\mu\text{g}$, $15\mu\text{g}$, $20\mu\text{g}$, $25\mu\text{g}$, $30\mu\text{g}$, $35\mu\text{g}$, $40\mu\text{g}$, $45\mu\text{g}$, $50\mu\text{g}$, $55\mu\text{g}$, $60\mu\text{g}$, $65\mu\text{g}$, $70\mu\text{g}$, $75\mu\text{g}$, $80\mu\text{g}$, $85\mu\text{g}$, $90\mu\text{g}$, $95\mu\text{g}$, $100\mu\text{g}$, $105\mu\text{g}$, $110\mu\text{g}$, $115\mu\text{g}$, $120\mu\text{g}$, $125\mu\text{g}$, $130\mu\text{g}$, $135\mu\text{g}$, $140\mu\text{g}$, $145\mu\text{g}$, $150\mu\text{g}$, $155\mu\text{g}$, $160\mu\text{g}$, $165\mu\text{g}$, $170\mu\text{g}$, $175\mu\text{g}$, $180\mu\text{g}$, $185\mu\text{g}$, $190\mu\text{g}$, $195\mu\text{g}$ 또는 $200\mu\text{g}$ 의 2a.11', 2a.12' 또는 2a.13'이 투여될 수 있다. 염(2a.11', 2a.12' 또는 2a.13') 또는 임의의 수화물 또는 용매화물의 상응하는 사용량은 각 경우 음이온의 선택에 따라 숙련가에 의해 용이하게 계산될 수 있다. 양이온(2a.11', 2a.12' 또는 2a.13')의 경우, 상기 한정된 투여량은 1일 1 내지 3회 투여되는 것이 바람직하고, 1일 1 또는 2회, 보다 바람직하게는 1일 1회 투여되는 것이 본 발명에서 특히 바람직하다.

[0457] 화학식 1의 화합물이 PDE IV 억제제(2b)와 배합물로서 투여되는 경우, 바람직하게는 단일 투여량 당 약 1 내지

10000 μg 의 2b가 투여된다. 바람직하게는, 2b의 양은 각 단일 투여량이 10 내지 5000 μg , 바람직하게는 50 내지 2500 μg , 특히 바람직하게는 100 내지 1000 μg 의 2b를 함유하여 투여된다. 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 단일 투여량 당 100 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 , 200 μg , 205 μg , 210 μg , 215 μg , 220 μg , 225 μg , 230 μg , 235 μg , 240 μg , 245 μg , 250 μg , 255 μg , 260 μg , 265 μg , 270 μg , 275 μg , 280 μg , 285 μg , 290 μg , 295 μg , 300 μg , 305 μg , 310 μg , 315 μg , 320 μg , 325 μg , 330 μg , 335 μg , 340 μg , 345 μg , 350 μg , 355 μg , 360 μg , 365 μg , 370 μg , 375 μg , 380 μg , 385 μg , 390 μg , 395 μg , 400 μg , 405 μg , 410 μg , 415 μg , 420 μg , 425 μg , 430 μg , 435 μg , 440 μg , 445 μg , 450 μg , 455 μg , 460 μg , 465 μg , 470 μg , 475 μg , 480 μg , 485 μg , 490 μg , 495 μg , 500 μg , 505 μg , 510 μg , 515 μg , 520 μg , 525 μg , 530 μg , 535 μg , 540 μg , 545 μg , 550 μg , 555 μg , 560 μg , 565 μg , 570 μg , 575 μg , 580 μg , 585 μg , 590 μg , 595 μg , 600 μg , 605 μg , 610 μg , 615 μg , 620 μg , 625 μg , 630 μg , 635 μg , 640 μg , 645 μg , 650 μg , 655 μg , 660 μg , 665 μg , 670 μg , 675 μg , 680 μg , 685 μg , 690 μg , 695 μg , 700 μg , 705 μg , 710 μg , 715 μg , 720 μg , 725 μg , 730 μg , 735 μg , 740 μg , 745 μg , 750 μg , 755 μg , 760 μg , 765 μg , 770 μg , 775 μg , 780 μg , 785 μg , 790 μg , 795 μg , 800 μg , 805 μg , 810 μg , 815 μg , 820 μg , 825 μg , 830 μg , 835 μg , 840 μg , 845 μg , 850 μg , 855 μg , 860 μg , 865 μg , 870 μg , 875 μg , 880 μg , 885 μg , 890 μg , 895 μg , 900 μg , 905 μg , 910 μg , 915 μg , 920 μg , 925 μg , 930 μg , 935 μg , 940 μg , 945 μg , 950 μg , 955 μg , 960 μg , 965 μg , 970 μg , 975 μg , 980 μg , 985 μg , 990 μg , 995 μg 또는 1000 μg 의 2b가 투여될 수 있다. 2b의 산 부가 염이 사용되는 경우, 염의 상응하는 사용량은, 산의 선택에 따라, 상기 기재된 수치로부터 숙련가에 의해 용이하게 계산될 수 있다.

[0458] 화학식 1의 화합물이 스테로이드(2c)와 배합물로서 투여되는 경우, 바람직하게는 단일 투여량 당 약 1 내지 10000 μ g의 2c가 투여된다. 바람직하게는, 2c의 양은 각 단일 투여량이 5 내지 5000 μ g, 바람직하게는 5 내지 2500 μ g, 특히 바람직하게는 10 내지 1000 μ g의 2c를 함유하여 투여된다. 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 단일 투여량 당 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, 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 또는 1000 μ g의 2c가 투여될 수 있다. 2c의 염 또는 유도체가 사용되는 경우, 염 또는 유도체의 상응하는 사용량은, 염 또는 유도체의 선택에 따라, 상기 기재된 수치로부터 숙련가에 의해 용이하게 계산될 수 있다.

[0459] 화학식 1의 화합물이 LTD4 길항제(2d)와 배합물로서 투여되는 경우, 바람직하게는 단일 투여량 당 약 0.01 내지 500mg 2d가 투여된다. 바람직하게는, 2d의 양은 각 단일 투여량이 0.1 내지 250mg, 바람직하게는 0.5 내지 100mg, 특히 바람직하게는 1 내지 50mg의 2d를 함유하여 투여된다. 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 단일 투여량 당 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 또는 50mg의 2d가 투여될 수 있다. 2d의 염 또는 유도체가 사용되는 경우, 염 또는 유도체의 상응하는 사용량은, 염 또는 유도체의 선택에 따라, 상기 기재된 수치로부터 숙련가에 의해 용이하게 계산될 수 있다.

[0460] 화학식 1의 화합물이 EGFR 억제제(2e)와 배합물로서 투여되는 경우, 바람직하게는 단일 투여량 당 약 100 내지 15000 μ g 2e가 투여된다. 바람직하게는, 2e의 양은 각 단일 투여량이 500 내지 10000 μ g, 바람직하게는 750 내지 8000 μ g, 특히 바람직하게는 1000 내지 7000 μ g의 2e를 함유하여 투여된다. 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만, 단일 투여량 당 1000 μ g, 1150 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 μg , 3600 μg , 3650 μg , 3700 μg , 3750 μg , 3800 μg , 3850 μg , 3900 μg , 3950 μg , 4000 μg , 4050 μg , 4100 μg , 4150 μg , 4200 μg , 4250 μg , 4300 μg , 4350 μg , 4400 μg , 4450 μg , 4500 μg , 4550 μg , 4600 μg , 4650 μg , 4700 μg , 4750 μg , 4800 μg , 4850 μg , 4900 μg , 4950 μg , 5000 μg , 5050 μg , 5100 μg , 5150 μg , 5200 μg , 5250 μg , 5300 μg , 5350 μg , 5400 μg , 5450 μg , 5500 μg , 5550 μg , 5600 μg , 5650 μg , 5700 μg , 5750 μg , 5800 μg , 5850 μg , 5900 μg , 5950 μg , 6000 μg , 6050 μg , 6100 μg , 6150 μg , 6200 μg , 6250 μg , 6300 μg , 6350 μg , 6400 μg , 6450 μg , 6500 μg , 6550 μg , 6600 μg , 6650 μg , 6700 μg , 6750 μg , 6800 μg , 6850 μg , 6900 μg , 6950 μg , 또는 7000 μg 의 2e가 투여될 수 있다. 2e의 산 부가 염이 사용되는 경우, 염의 상응하는 사용량은, 산의 선택에 따라, 상기 기재된 수치로부터 숙련가에 의해 용이하게 계산될 수 있다.

- [0461] 2개의 활성 성분 (1) 및 (2)는 불활성 비독성, 약제학적으로 적합한 담체 또는 용매를 사용하는 통상적인 제형, 예를 들면, 플레인 또는 피복된 정제, 필, 과립, 에어로졸, 시럽, 에멀젼, 혼탁액, 분말 및 용액으로 함께 또는 분리되어, 흡입 또는 경구에 의해, 비경구 또는 공지된 방식의 기타 경로로 투여될 수 있다.
- [0462] 화학식 1 및 2의 화합물의 투여를 위하여 적합한 제형은 정제, 캡슐제, 좌제, 용액, 분말 등을 포함한다. 약제학적 활성 화합물(들)의 함량은 총 조성물을 기준으로 하여 0.05 비스 90중량%, 바람직하게는 0.1 내지 50중량%이다. 적합한 정제는, 예를 들면, 활성 성분(들)을 공지된 부형제, 예를 들면, 불활성 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 락토오스; 분해제, 예를 들면, 콘 스타치 또는 알긴산; 결합제, 예를 들면, 스타치 또는 젤라틴; 윤활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘 또는 탈크 및/또는 방출 지연제, 예를 들면, 카복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 또는 폴리비닐 아세테이트와 혼합함으로써 수득될 수 있다. 정제는 또한 다수의 층을 포함할 수 있다.
- [0463] 피복된 정제는 정제를 피복하는데 사용하는 성분, 예를 들면, 콜리돈(collidone) 또는 쉘락(shellac), 아라비아검, 탈크, 이산화티타늄 또는 당으로 정제와 동일하게 제조된 코어를 피복함에 따라 제조될 수 있다. 방출을 지연시키거나 불 hòa성을 방지하기 위하여, 코어는 또한 다수의 층으로 구성될 수 있다. 유사하게, 정제 피복은 지연된 방출을 달성하기 위하여 가능하게는 상기 기재된 정제를 위한 부형제를 사용하여 다수의 층으로 구성될 수 있다.
- [0464] 본 발명에 따른 활성 성분 또는 활성 성분의 배합물을 함유하는 시럽 또는 엘리서제는 추가로 사카린, 사이클라메이트, 글리세롤 또는 당과 같은 감미제 및 바닐라향 향미제 또는 오렌지 추출물과 같은 향미 강화제를 추가로 함유할 수 있다. 이들은 또한 혼탁 보조제 또는 중점제, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 습윤제, 예를 들면, 지방산과 산화에틸렌의 축합 생성물, 또는 방부제, 예를 들면, p-하이드록시벤조에이트를 함유할 수 있다.
- [0465] 용액은, 예를 들면, 등장제, 방부제, 예를 들면, p-하이드록시벤조에이트, 또는 안정화제, 예를 들면, 에틸렌디아민 테트라아세트산의 알칼리 금속염을 첨가하고, 임의로 유화제 및/또는 분산제를 사용하며, 물이 희석제로 사용되는 경우, 예를 들면, 임의로 유기 용매를 용매화제 또는 용해 보조제로 사용할 수 있고, 주사 바이알 또는 앰플 또는 주입 병에 옮김으로써 일반적인 방법으로 제조된다.
- [0466] 하나 이상의 활성 성분 또는 활성 성분의 배합물을 함유하는 캡슐제는, 예를 들면, 활성 성분을 불활성 담체, 예를 들면, 락토오스 또는 소르비톨과 혼합하고 이들을 젤라틴 캡슐에 팩킹함으로써 제조될 수 있다. 적합한 좌제는, 예를 들면, 당해 목적을 위해 제공된 담체, 예를 들면, 중성 지방 또는 폴리에틸렌글리콜 또는 이의 유도체와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는, 예를 들면, 물, 약제학적으로 허용되는 유기 용매, 예를 들면, 파라핀(예, 페트롤륨 분획), 채유(예, 땅콩 또는 참깨유), 1가 또는 다가 알코올(예, 에탄올 또는 글리세롤), 담체, 예를 들면, 천연 미네랄 분말(예, 카올린, 클레이, 탈크, 초크), 합성 미네랄 분말(예, 고분산된 규산 및 실리케이트), 당(예, 사탕 수수, 락토오스 및 글루코스), 유화제(예, 리그닌, 소모된 설파이트 액체, 메틸셀룰로오스, 스타치 및 폴리비닐피롤리돈) 및 윤활제(예, 스테아르산마그네슘, 탈크, 스테아르산 및 나트륨 라우릴 설파이트)를 포함한다.
- [0467] 경구 투여를 위하여, 정제는, 물론, 상기 언급된 담체 이외의 첨가제, 예를 들면, 시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 인산이칼륨을 다양한 첨가제, 예를 들면, 스타치, 바람직하게는 감자 전분, 젤라틴 등과 함께 함유할 수 있다. 또한, 윤활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘, 나트륨 라우릴 설파이트 및 탈크는 정제 과정에서 동시에 사용될 수 있다. 수성 혼탁액의 경우, 활성 성분은 상기 언급된 부형제 이외에 다양한 향미 강화제 또는 착색제와 배합될 수 있다.
- [0468] 바람직하게는, 2개의 활성 성분 (1) 및 (2)가 분리되어 투여되는 경우, 적어도 성분 (1)은 흡입에 의해 투여된다. 화합물 (1)이 흡입에 의해 투여되는 경우, 2개의 활성 성분은 분리되어 투여되면, 성분 (2)는, 예를 들면,

불활성이고 비독성이며 약제학적으로 허용되는 담체 또는 용매를 사용하여 당해 분야의 통상적인 제형, 예를 들면, 플레인 또는 퍼복된 정제, 필, 과립, 에어로졸, 시럽, 에멀젼, 혼탁액 분말 및 용액을 사용하여 경구 또는 비경구 투여에 의해 투여될 수 있다.

[0469] 그러나, 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 배합물을 흡입에 의한 투여에 적합한, 2개의 활성 성분 (1) 및 (2) 둘 다를 함유하는 단일 제형을 사용하거나 활성 성분 (1) 및 (2) 중 하나만을 함유하는 각각의 분리된 제형을 사용하여 흡입 투여된다.

[0470] 흡입 제형은 흡입성 분말, 분사제 함유 정량식 에어로졸 또는 분사제 비함유 흡입성 용액을 포함한다. 활성 성분 (1) 및 (2)의 배합물을 함유하는 본 발명에 따른 흡입성 분말은 자체 활성 성분으로만, 또는 생리학적으로 허용되는 부형물과 활성 성분의 혼합물로서 구성될 수 있다. 본 발명의 범위에서, 용어 분사제 비함유 흡입성 용액은 또한 사용하기 위해 갖춰진 농축 또는 무균 흡입성 용액을 포함한다. 본 발명에 따른 제형은 활성 성분 (1) 및 (2)의 배합물을 하나의 제형에 함께 또는 분리된 제형으로 함유할 수 있다. 본 발명의 범위에서 사용될 수 있는 당해 제형은 명세서의 다음 부분에 보다 상세히 설명한다.

[0471] A) 본 발명에 따른 활성 성분의 배합물을 함유하는 흡입성 분말:

[0472] 본 발명에 따른 흡입성 분말은 (1) 및 (2)를 자체로 또는 적합한, 생리학적으로 허용되는 부형제와의 혼합물로서 함유할 수 있다. 활성 성분 (1) 및 (2)이 생리학적으로 허용되는 부형제와 혼합물로서 존재하는 경우, 하기 생리학적으로 허용되는 부형제가 본 발명에 따른 당해 흡입성 분말을 제조하기 위해 사용될 수 있다: 단당류(예, 글루코스 또는 아라비노스), 이당류(예, 락토오스, 사카로스, 말토스, 트레할로스), 올리고당류 및 다당류(예, 텍스트란), 폴리알코올(예, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨), 염(예, 염화나트륨, 탄산칼슘) 또는 이들 부형제의 혼합물. 바람직하게는 단당류 또는 이당류가 사용되고, 락토오스, 트레할로스 또는 글루코스의 사용이 바람직하고, 특히, 독점적이지는 않지만, 이의 수화물의 형태가 바람직하다.

[0473] 본 발명에 따른 흡입성 분말의 범위에서, 부형제의 최대 평균 입자 크기는 $250\mu\text{m}$ 이하, 바람직하게는 10 내지 $150\mu\text{m}$, 가장 바람직하게는 15 내지 $80\mu\text{m}$ 이다. 때때로 평균 입자 크기가 1 내지 $9\mu\text{m}$ 인 미세한 부형제 분획을 상기 언급된 부형제에 첨가하는 것이 적절할 수 있다. 이를 미세한 부형제는 또한 상기 열거된 가능한 부형제 그룹으로부터 선택된다. 최종적으로, 본 발명에 따른 흡입성 분말을 제조하기 위하여, 바람직하게는 평균 입자 크기가 0.5 내지 $10\mu\text{m}$, 특히 바람직하게는 1 내지 $6\mu\text{m}$ 인 미세화된 활성 성분 (1) 및 (2)를 부형제 혼합물에 가한다. 분쇄 및 미세화하여 본 발명에 따른 흡입성 분말을 제조하는 방법 및 성분을 함께 혼합하는 방법이 당해 분야에 알려져 있다. 본 발명에 따른 흡입성 분말은 (1) 및 (2)를 함유하는 단일 분말 혼합물의 형태 또는 오직 (1) 또는 (2)만을 함유하는 분리된 흡입성 분말 형태로 제조되고 투여될 수 있다.

[0474] 본 발명에 따른 흡입성 분말은 당해 분야에 공지된 흡입기를 사용하여 투여될 수 있다. 활성 성분 (1) 및 (2) 와, 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 본 발명에 따른 흡입성 분말은, 예를 들면, US 4570630A에 기술된 바와 같이 계량 챔버(measuring chamber)을 사용한 공급으로 단일 용량을 운반하는 흡입기로 또는 제DE 36 25 685 A호에 기술된 바와 같은 기타 수단을 통해 투여될 수 있다. 생리학적으로 허용되는 부형제와 임의 배합된 활성 성분 (1) 및 (2)를 함유하는 본 발명에 따른 흡입성 분말은, 예를 들면, 상품명 터부헬러(Turbuhaler[®])로 공지된 흡입기 또는, 예를 들면, 제EP 237507 A호에 기술된 바와 같은 흡입기를 사용하여 투여될 수 있다. 바람직하게, 활성 성분 (1)과 (2) 외, 생리학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 본 발명에 따른 흡입성 분말은, 예를 들면, 제WO 94/28958호에 기술된 바와 같은 흡입기 내에 사용된 (소위 인헬렛(inhalette)를 제조하기 위한)캡슐 내에 충전되어 있다.

[0475] 인헬렛으로 본 발명에 따른 약제학적 배합물이 사용되기에 특히 바람직한 흡입기를 도 1에 나타내었다.

[0476] 분말화된 약제학적 조성물을 캡슐로부터 흡입하기 위한 당해 흡입기(핸디헤일러(Handyhaler[®]))는 2개의 원도우 (2)를 포함하는 하우징(1)과, 공기 주입 포트를 가지고 스크린 하우징(4)를 통해 고정된 스크린(5)가 구비된 테크(3)와, 테크(3)에 연결해, 2개의 날카로운 핀(7)을 스프링(8)에 대해 가동형의 누름 버튼(9)을 가지는 흡입실(6), 및 스펀들(10)을 통해 하우징(1), 테크(3) 및 커버(11)로 연결해 개폐가능한 마우스피스(12) 외 유동 저항을 조절할 수 있는 공기구멍(13)을 특징으로 한다.

[0477] 본 발명에 따른 흡입성 분말이 상기 기재된 바람직한 투여 방법에 따라 캡슐에 팩킹되는 경우, 캡슐은 각각 1 내지 30mg을 함유한다. 본 발명에 따른 당해 캡슐은 각 단일 용량 당 상기 활성 성분 (1) 또는 (2)의 용량을

함께 또는 별개로 포함한다.

[0478] B) 본 발명에 따른 활성 성분의 배합물을 함유하는 분사제 기체 구동형 흡입 에어로졸:

[0479] 본 발명에 따른 분사제 기체 함유 흡입 에어로졸은 분사제 기체에 용해되거나 분산된 형태로 활성 성분 (1) 및 (2)를 함유할 수 있다. 활성 성분 (1) 및 (2)는 별개의 제형에 또는 단일 제제에 존재할 수 있고, 여기서 활성 성분 (1) 및 (2)는 모두 용해되거나, 모두 분산되거나 한 성분만 용해되고 다른 성분은 분산되어 있다. 본 발명에 따른 흡입 에어로졸을 제조하는 데 사용될 수 있는 분사제 기체는 당해 분야에 공지되어 있다. 적합한 분사제 기체는 n-프로판, n-부탄 또는 이소부탄과 같은 탄화수소 및 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 사이클로프로판 또는 사이클로부탄의 불소화된 유도체와 같은 할로탄화수소 중에서 선택된다. 상기 분사제 기체는 자체로 또는 이의 혼합물로 사용될 수 있다. 특히 바람직한 분사제 기체는 TG11, TG12, TG134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄) 및 TG227(1,1,1,2,3,3-헵타플루오로프로판) 및 이의 혼합물로부터 선택된 할로겐화 알칸 유도체이고, 분사제 기체 TG134a, TG227 및 이의 혼합물이 바람직하다.

[0480] 또한, 본 발명에 따른 분사제 구동형 흡입 에어로졸은 공용매, 안정화제, 계면활성제, 항산화제, 윤활제 및 pH 조절제와 같은 기타 성분을 포함할 수 있다. 당해 성분 모두가 당해 분야에 공지되어 있다.

[0481] 본 발명에 따른 분사제 기체 함유 흡입성 분말은 활성 성분 (1) 및/또는 (2)를 5중량% 이하로 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 에어로졸은, 예를 들면, 활성 성분 (1) 및/또는 (2)를 0.002 내지 5중량%, 0.01 내지 3중량%, 0.015 내지 2중량%, 0.1 내지 2중량%, 0.5 내지 2중량% 또는 0.5 내지 1중량%로 포함할 수 있다.

[0482] 활성 성분 (1) 및/또는 (2)가 분산된 형태로 존재하는 경우, 바람직하게 활성 성분의 평균 입자 크기는 10 μm 이하, 바람직하게 0.1 내지 6 μm , 더욱 바람직하게 1 내지 5 μm 이다.

[0483] 상기 본 발명에 따른 분사제 구동형 흡입 에어로졸은 선행 기술인 흡입기(MDI= 정량식 흡입기)로 투여될 수 있다. 따라서, 다른 양태에서, 본 발명은 에어로졸 투여에 적합한 하나 이상의 흡입기와 결합된 상기와 같은 분사제 구동형 에어로졸 형태의 약제학적 제형에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 본 발명에 따른 상기의 분사제 기체 함유 에어로졸을 포함하는 것을 특징으로 하는 흡입기에 관한 것이다.

[0484] 또한, 본 발명은 적합한 흡입기에 사용될 수 있는 적합한 밸브를 갖춘 카트리지에 관한 것으로, 이는 본 발명에 따른 상기 분사제 기체 함유 흡입 에어로졸 중 하나를 포함한다. 적합한 카트리지 및 본 발명에 따른 분사제 기체 함유 흡입 에어로졸로 당해 카트리지를 충전하는 방법은 선행 기술로 공지되었다.

[0485] C) 본 발명에 따른 활성 성분 (1) 및 (2)의 배합물을 함유하는 분사제 비함유 흡입 용액 또는 혼탁액:

[0486] 본 발명에 따른 분사제 비함유 흡입 용액 및 혼탁액은, 예를 들면, 수성 또는 알코올성, 바람직하게 에탄올 용매로, 임의로 에탄올 용매가 수성 용매와 혼합되어 있다. 수성/에탄올 용매 혼합물이 사용되는 경우, 물과 비교해 에탄올의 상대적 비율은 제한되는 것은 아니지만, 바람직하게 최대 70용적% 이하, 더욱 특히 60용적% 이하의 에탄올이다. 용량의 나머지는 물로 구성된다. 활성 성분 (1) 및 (2)를 별개로 또는 함께 포함하는 용액 또는 혼탁액은 적합한 산을 사용해 pH를 2 내지 7, 바람직하게 2 내지 5로 조절된다. pH는 무기 또는 유기산에서 선택된 산을 사용해 조절될 수 있다. 특히 적합한 무기산의 예는, 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산 및/또는 인산을 포함한다. 특히 적합한 유기산의 예는 아스코르브산, 시트르산, 말산, 말레산, 타타르산, 석신산, 푸마르산, 아세트산, 포름산 및/또는 프로피온산 등을 포함한다. 바람직한 무기산은 염산 및 황산이다. 또한, 활성 성분 중 하나와 이미 산 부가염을 형성한 산을 사용할 수 있다. 유기산 중에서, 아스코르브산, 푸마르산 및 시트르산이 바람직하다. 바람직하게, 특히 산성화 특성 외, 향료, 항산화제 또는 착화제와 같은 기타 특성을 가진 산(예: 시트르산 또는 아스코르브산)인 경우, 상기 산의 혼합물이 사용될 수 있다. 본 발명에 따라서, pH를 조절하기 위해 염산을 사용하는 것이 특히 바람직하다.

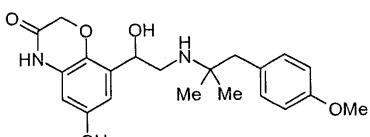
[0487] 본 발명에 따른 제형에서, 안정화제 또는 착화제로 에디트산(EDTA) 또는 공지된 이의 염 중 하나인 에디트산나트륨을 첨가할 필요는 없다. 기타 양태는 당해 화합물 또는 당해 화합물들을 포함할 수 있다. 바람직한 양태에서, 에디트산나트륨을 기준으로 한 함량은 100mg/ml 미만, 바람직하게 50mg/100ml 미만, 더욱 바람직하게 20mg/100ml 미만이다. 일반적으로, 에디트산나트륨 함량이 0 내지 10mg/100ml인 흡입 용액이 바람직하다.

[0488] 본 발명에 따른 분사제 비함유 흡입 용액에 공용매 및/또는 기타 부형제가 첨가될 수 있다. 바람직한

공용매는, 예를 들면, 알코올, 특히 이소프로필 알코올, 글리콜, 특히 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 글리콜에테르, 글리세롤, 폴리옥시에틸렌 알코올 및 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르와 같은, 하이드록실기 또는 기타 극성 그룹을 포함한 것이다. 본원에서 용어 부형제 및 첨가제는 활성 성분은 아니지만 활성 성분 제형의 질적 특성을 향상시키기 위해 활성 성분 또는 성분들과 함께 약리학적으로 적합한 용매로 제형화될 수 있는 약물학적으로 허용되는 임의 성분을 의미한다. 바람직하게, 당해 성분은 치료 목적과 관련하여 어떤 약물학적 작용도 가지고 있지 않거나, 약물학적 부작용도 인지되지 않거나 최소이다. 부형제 및 첨가제는, 예를 들면, 대두 레시틴, 올레산, 폴리소르베이트등의 소비탄 에스테르, 폴리비닐피롤리돈과 같은 계면활성제, 기타 안정화제, 착화제, 항산화제 및/또는 완성된 약제학적 제형의 저장 기간을 보장하거나 연장시키는 방부제, 향미제, 비타민 및/또는 기술분야에서 공지된 기타 첨가제를 포함한다. 또한, 첨가제는 등장화제로 염화나트륨과 같은 약물학적으로 허용되는 염을 포함한다.

- [0489] 바람직한 부형제는, 예를 들면, pH 조절에 이미 사용되지 않은 경우라면, 아스코르브산, 비타민 A, 비타민 E, 토코페롤 및 유사 비타민 및 신체에서 생기는 프로비타민과 같은 항산화제를 포함한다.
- [0490] 방부제는 제형이 병원체로 오염되는 것을 방지하기 위해 사용할 수 있다. 적합한 방부제는 당해 분야에 공지된 것으로, 특히 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤잘코늄 클로라이드 또는 벤조산 또는 벤조산나트륨과 같은 벤조산염을 당해 분야에 공지된 농도로 포함한다. 상기 방부제는 바람직하게 50mg/100mℓ, 더욱 바람직하게 5 내지 20mg/100mℓ의 농도로 존재한다.
- [0491] 바람직한 제형은 용매 물과 활성 성분 (1)과 (2)의 배합물 외, 벤잘코늄 클로라이드 및 에디트산나트륨만을 포함한다. 다른 바람직한 양태에서, 에디트산나트륨이 존재하지 않는다.
- [0492] 본 발명에 따른 분사제 비함유 흡입 용액은, 특히 소량의 액상 제형을 치료양으로 몇 초 내 분무하여, 치료학적 흡입에 적합한 에어로졸을 생산할 수 있는 종류의 흡입기를 사용하여 투여된다. 본 발명의 범위 내에서, 바람직한 흡입기는, 바람직하게 한 번의 스프레이 작동으로 활성 성분 용액이 100μl 미만, 바람직하게 50μl 미만, 더욱 바람직하게 20 내지 30μl 미만으로 분무되어, 평균 입자 크기가 20μm 미만, 바람직하게 10μm 미만인 에어로졸을 형성할 수 있는 것으로, 에어로졸 흡입 부분이 치료학적으로 유효량에 상응하는 것이다.
- [0493] 흡입용 액상 약제학적 조성물을 정량식으로 분사제 없이 전달하는 이러한 방식의 장치는, 예를 들면, 국제 특허 출원 제WO 91/14468호 및 또한 제WO 97/12687호(참조: 특히 도 6a 및 6b)에 기술되었다. 여기에 기술된 네뷸라이저(장치)는 상품명 레스피렛(Respimat[®])으로 공지되어 있다.
- [0494] 활성 성분(2)의 상기 언급된 예가 당해 분야에 공지되어 있다. 이와 대조적으로, 화학식 1의 화합물을 당해 분야에 공지되어 있지 않다.
- [0495] 하기 기재된 합성 실시예는 신규한 화학식 1의 화합물의 가능한 합성 방법을 설명하기 위해 제공된다. 그러나, 이는 오직 본 발명의 설명으로서 방법의 예시로서 의도되는 것이고, 실시예의 방식으로 기재된 바에 의해 본 발명이 제한되지는 않는다.

- [0496] 실시예 1.1: 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온



- [0497]
- [0498] a) 8-{2-[1,1-디 메틸-2-(4-메톡시-페닐)-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-벤질옥시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온
- [0499] 70°C에서 (6-벤질옥시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온)-글리옥살하이드레이트 7.5g을 에탄올 100mℓ 중의 1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)-에틸아민 3.6g의 용액에 가하고, 혼합물을 15분 동안 교반한다. 그 후, 나트륨 보로하이드라이드 1g을 30분 동안 10 내지 20°C에서 가한다. 1시간 동안 교반하고, 아세톤 10mℓ과 배합하고, 추가 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 150mℓ로 희석하고, 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시킨다. 잔여물을 메탄올 50mℓ 및 에틸 아세테이트 100mℓ에 용해시키고, 농축 염산으로 산성화시킨다. 디에틸 에테르 100mℓ를 가한 후, 생성물을 결정화된다. 결정을 여과하고, 세척하고, 에탄올 50mℓ로부터 재결정

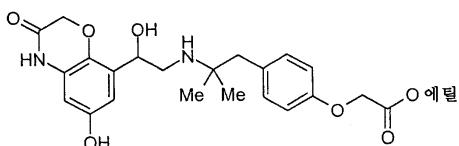
화시킨다. 수율: 7g(68%; 하이드로클로라이드); m.p.=232-234°C.

[0500] b) 8-{2-[1,1-디메틸-2-(4-페녹시-페닐)-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

[0501] 미리 수득한 벤질 화합물을 6.8g을 메탄을 125ml 중에서 실온 및 정상압력에서 차콜 상 팔라듐(5%) 1g을 가해 수소화시킨다. 촉매를 여과시키고, 여과물을 용매로 처리한다. 잔여물을 아세톤 50ml 및 소량의 물로부터 재결정화시킨다. 여과로 수득된 고체를 세척한다. 수율: 5.0g(89%; 하이드로클로라이드); m.p.=155-160°C.

[0502] 실시예 1.1의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 라세미체로부터, 예를 들면, 키랄 HPLC[예, 컬럼: 키로바이오틱(Chirobiotic) T, 제조사: Messrs Astec, 250 x 22.1mm, 5μm]에 의해 수득할 수 있다. 트리에틸아민 0.05% 및 아세트산 0.05%를 함유하는 메탄올을 이동상으로서 사용할 수 있다. R- 또는 S-에난티오머의 체류 시간은 유속에 따라 35 내지 65분 사이이고, R-에난티오머가 먼저 용리된다. 실시예 1.1의 R-에난티오머가 본 발명에서 특히 중요하다.

[0503] 실시예 1.2: 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-페녹시에틸-아세테이트)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온



[0504]

[0505] a) 8-{2-[1,1-디메틸-2-(4-페녹시에틸-아세테이트)-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-벤질옥시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

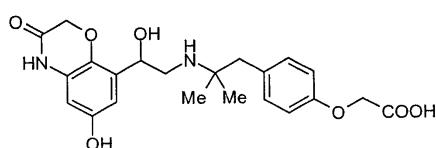
[0506] 실시예 1.1a)와 동일한 방식으로 표제 화합물을 (6-벤질옥시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온)-글리옥살하이드레이트 15g 및 1,1-디메틸-2-(4-페녹시에틸-아세테이트)-에틸아민 하이드로클로라이드 11.8g으로부터 수득한다. 수율: 16.5g (69%, 하이드로클로라이드); m.p.=212-214°C.

[0507] b) 8-{2-[1,1-디메틸-2-(4-페녹시에틸-아세테이트)-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

[0508] 미리 수득된 벤질알코올 8g을 에탄올 100ml, 메탄올 100ml 및 물 10ml에 용해시키고, 차콜 상 팔라듐(5%) 1g의 존재하에 수소화시킨다. 이론적으로 계산된 양의 수소를 흡수시킨 후, 촉매를 여과하고, 여과물을 증발시킨다. 용매의 증류로부터의 결정화된 생성물을 흡입 여과시키고, 세척한다. 수율: 5.5g(81%; 하이드로클로라이드); m.p.=137-140°C.

[0509] 이 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 방법과 동일하게 라세미체로부터 분리하여 수득할 수 있다.

[0510] 실시예 1.3: 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-페녹시-아세트산)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온



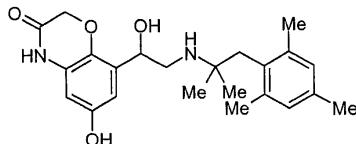
[0511]

[0512] 8-{2-[1,1-디메틸-2-(4-페녹시에틸-아세테이트)-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-벤질옥시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 하이드로클로라이드(실시예 4a) 11g을 메탄을 125ml에 용해시키고, 차콜 상의 팔라듐(5%) 1g의 존재하에 수소화시킨다. 이론적으로 계산된 양의 수소를 흡수한 후, 촉매를 여과시킨다. 물 20ml에 용해된 수산화나트륨 2.6g을 여과물에 가한다. 혼합물을 30분 동안 환류시킨 후, 메탄올을 증류시키고, 물 10ml, n-부탄을 20ml 및 아세트산 3.9ml를 가한다. 침전된 고체를 흡입 여과시키고, 디에틸 에테르로 세척한다. 수율: 7g(87%).

하이드로클로라이드를 염산 0.5몰로부터 재결정화시켜 수득한다. m.p.=152°C.

[0513] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

[0514] 실시예 1.4: 8-{2-[1,1-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온



[0515]

[0516] a) 1-(6-벤질옥시)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온)-2-[1,1-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸아미노]-에탄온

[0517] (6-벤질옥시)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온)-글리옥살하이드레이트 7.2g 및 1,1-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸아민 3.6g을 70°C에서 1시간 동안 에탄올 100ml 중에서 가열한다. 냉각 후, 침전된 결정을 여과시키고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세척한다. 수율: 8.6g(94%); m.p.=175°C.

[0518] b) 8-{2-[1,1-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-벤질옥시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

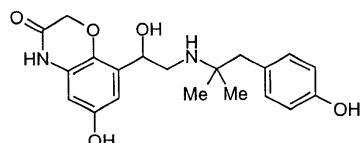
[0519] 상기 기재된 방법 1.4a)에 따라 수득한 시프(Schiff) 염기 8.6g을 에탄올 100ml 및 THF 20ml에 용해시키고, 30분 동안 10 내지 20°C에서 나트륨 보로하이드라이드 0.7g과 배합시키고, 1시간 동안 교반한다. 아세톤 10ml를 첨가한 후, 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 및 물로 희석한다. 농축 염산으로 산성화시키는 동안 결정화된 생성물을 여과시키고, 세척한다. 수율: 7.4g(80%, 하이드로클로라이드); m.p.=235°C(분해).

[0520] c) 8-{2-[1,1-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

[0521] 단계 b)에서 수득된 벤질 화합물을 7.4g을 실온 및 정상압력에서 차콜 상의 팔라듐(5%) 1g을 첨가하여 메탄올 125ml 중에서 수소화시킨다. 그 후, 촉매를 여과시키고, 여과물을 증발시킨다. 아세톤을 첨가해 결정화시킨 생성물을 흡입 여과시키고, 아세톤 및 디에틸 에테르로 세척한다. 수율: 5g(78%, 하이드로클로라이드); m.p. 160°C(분해).

[0522] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

[0523] 실시예 1.5: 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-하이드록시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온



[0524]

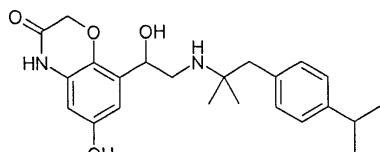
[0525] a) 8-{2-[1,1-디메틸-2-(4-하이드록시-페닐)-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-벤질옥시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

[0526] 표제 화합물을 (6-벤질옥시)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온)-글리옥살하이드레이트 10g 및 1,1-디메틸-2-(4-하이드록시-페닐)-에틸아민 4.6g으로부터 실시예 1.1a)에 기재된 방법과 동일하게 제조한다. 수율: 9.0g(64%, 하이드로클로라이드); m.p.=255-258°C.

[0527] b) 8-{2-[1,1-디메틸-2-(4-하이드록시-페닐)-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

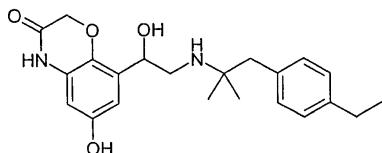
- [0528] 상기 수득된 커플링 생성물 5.7g을 메탄올 100ml 중에서 차콜 상의 팔라듐(5%) 0.6g의 존재하에 수소화시킨다. 이론적으로 계산된 양의 수소의 흡수 후, 촉매를 여과시키고, 여과물을 용매로부터 제거한다. 잔여물을 가열로 에탄올에 용해시킨 후, 디에틸 에테르과 배합시킨다. 침전된 생성물을 흡입 여과시키고, 물로부터 1회 재결정화시킨다. 수율: 3.6g(72%, 하이드로클로라이드); m.p.=159-162°C.
- [0529] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

- [0530] 실시예 1.6: 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-이소프로필-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온



- [0531]
- [0532] a) 1-(4-이소프로필-페닐)-2-메틸-프로판-2-올
- [0533] 20g(119mmol)의 4-이소프로필벤질 클로라이드로부터 제조된 그리냑드(Grinard) 화합물을 아세톤 11.4ml(155mmol)과 반응시켜 표적 화합물을 무색 오일로서 수득한다. 수율: 13.0g(57%); 질량 분석: $[M+H]^+$ = 193.
- [0534] b) N-[2-(4-이소프로필-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-아세트아미드
- [0535] 리터(Ritter) 반응을 실시예 1.7b)에 기재된 방법으로 1-(4-이소프로필-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 10.2g(53mmol)으로 수행한다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 수산화나트륨 용액으로 알칼리화하는 동안 고체가 침전된다. 이를 흡입 여과시키고, 건조시킨다. 수율: 9.90g(80%); 질량 분석: $[M+H]^+$ = 234.
- [0536] c) 2-(4-이소프로필-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민
- [0537] 실시예 1.7c)에 기재된 방법과 동일하게 N-[2-(4-이소프로필-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-아세트아미드 9.80g(42mmol)을 반응시킨다. 수율: 7.00g(71%, 하이드로클로라이드); m.p. 202-206°C.
- [0538] d) 6-벤질옥시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-이소프로필-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온
- [0539] 벤질옥시-8-(2-에톡시-2-하이드록시-아세틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 2.18g(6.1mmol) 및 2-(4-이소프로필-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민 1.1g(5.8mmol)을 1시간 동안 50 내지 80°C에서 에탄올 40ml 중에서 교반한다. 실온으로 냉각 후, 나트륨 보로하이드라이드 0.24g(6.3mmol)을 가한다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 아세톤 5ml로 희석하고, 추가 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 염산으로 산성화시키고, 물 100ml 및 에틸 아세테이트 80ml와 배합하고, 암모니아로 알칼리화한다. 유기 상을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 제거한다. 잔여물을 에틸 아세테이트 20ml 및 물 10ml에 용해시키고, 농축 염산으로 산성화시키고, 디에틸 에테르로 희석시킨다. 결정 보조제를 첨가한 후, 침전된 고체를 흡입 여과시키고, 세척한다. 백색 고체. 수율: 1.7g(52%, 하이드로클로라이드); m.p. 220-222°C.
- [0540] e) 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-이소프로필-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온
- [0541] 6-벤질옥시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-이소프로필-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 1.6g(3.0mmol)을 메탄올에 용해시키고, 실온 및 정상압력에서 촉매로서 차콜 상의 팔라듐으로 수소화시킨다. 촉매를 흡입 여과시키고, 용매를 중류시키고, 잔여물을 이소프로판올로부터 재결정화시킨다. 백색 고체. 수율: 1.1g(85%, 하이드로클로라이드); m.p. 248-250°C; 질량 분석: $[M+H]^+$ = 399.
- [0542] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

[0543] 실시예 1.7: 8-{2-[2-(4-에틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온



[0544]

[0545] a) 1-(4-에틸-페닐)-2-메틸-프로판-2-올

[0546] 디에틸 에테르 중의 메틸마그네슘 브로마이드 3몰 용액 39mℓ에 디에틸에테르에 용해된 1-(4-에틸-페닐)-프로판-2-온 14.8g(90mmol)을 적가하고, 온도가 30°C를 넘지 않도록 빙욕으로 냉각시킨다. 첨가가 끝난 후 반응 혼합물을 환류하에 1.5시간 동안 환류시킨 후, 10% 염화암모늄 용액으로 가수분해시킨다. 유기 상을 분리한 후, 수성 상을 디에틸 에테르로 추출한다. 배합된 에테르 상을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시킨다. 이에 따라 수득된 오일을 추가로 직접적으로 반응시킨다. 수율: 15.5g(90%).

[0547] b) N-[2-(4-에틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-아세트아미드

[0548] 농축 황산 6.2mℓ를 15분 내에 아세토니트릴 4.8mℓ(91mmol) 및 빙초산 15mℓ 중의 1-(4-에틸-페닐)-2-메틸-프로판-2-온 15.5g(87mmol)에 적가하면서, 온도를 65°C로 증가시킨다. 그 후, 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 빙수로 희석하고, 농축 수산화나트륨 용액으로 알칼리화한다. 추가 30분 동안 교반한 후, 침전된 고체를 흡입 여과시키고, 물로 세척한다. 조생성물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시킨다. 잔여 오일을 석유 배합시키는 동안 고체가 침전되고, 이를 여과시키고, 건조시킨다. 수율: 16.3g(85%); m.p. 90-92°C.

[0549] c) 2-(4-에틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민

[0550] N-[2-(4-에틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-아세트아미드 16.3g(74mmol) 및 수산화칼륨 8.0g을 15시간 동안 에틸렌글리콜 60mℓ 중에서 환류 온도에서 가열한다. 반응 혼합물 빙수와 배합하고, 디에틸 에테르로 3회 추출한다. 배합된 유기 상을 물로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 용매를 제거한다. 하이드로클로라이드를 생성하기 위하여, 조생성물을 아세토니트릴에 용해시키고, 연속적으로 염산 및 디에틸 에테르와 배합한다. 침전된 고체를 흡입 여과시키고, 건조시킨다. 수율: 11.0g(69%, 하이드로클로라이드); m.p. 165-167°C.

[0551] d) 6-벤질옥시-8-{2-[2-(4-에틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

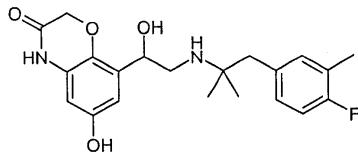
[0552] 표적 화합물을 실시예 1.6d)에 기재된 방법과 동일하게 6-벤질옥시-8-(2-에톡시-2-하이드록시-아세틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 2.14g(6.0mmol) 및 2-(4-에틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민 1.0g(5.6mmol)으로부터 제조한다. 백색 고체. 수율: 1.7g(54%, 하이드로클로라이드); m.p. 210-214°C.

[0553] e) 8-{2-[2-(4-에틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

[0554] 6-벤질옥시-8-{2-[2-(4-에틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 1.45g(2.75mmol)을 실시예 1.6e)에 기재된 방법에 따라 수소화하여 백색 고체의 형태로 표적 화합물을 수득한다. 수율: 1.07g(92%; 하이드로클로라이드); m.p. 266-269°C; 질량 분석: $[M+H]^+ = 385$.

[0555] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

[0556] 실시예 1.8: 8-{2-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온



[0557]

[0558] a) 1-플루오로-2-메틸-4-(2-메틸-프로페닐)-벤젠

[0559] THF 중의 4-플루오로-3-메틸-페닐마그네슘브로마이드 0.5몰 용액 100mL를 30분 내에 이소프로필알데히드 4.7mL (50mmol)와 배합하는면서 온도를 45°C로 증가시킨다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 1시간 동안 환류시킨 후, 10% 염화암모늄 용액으로 가수분해한다. 유기 상은 분리한 후, 혼합물을 디에틸 에테르로 추출한다. 유기 상을 배합하고, 건조시키고, 증발시킨다. 이에 따라 수득된 알코올을 톨루엔 100mL에 용해시키고, p-톨루엔суلف산 1수화물 1g과 배합하고, 물 분리기를 이용하여 3시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 물에 끓고, 농축 수산화나트륨 용액으로 알칼리화한다. 유기 상을 분리한 후, 후자를 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 제거한다. 잔여물을 분획 증류시켜 무색 액체(b.p. 80-85°C/10mbar)의 형태로 생생성물을 수득한다. 수율: 4.1g(50%).

[0560] b) N-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-포름아미드

[0561] 농축 황산 4.9㎖를 5 내지 15°C에서 빙초산 5㎖ 중의 시안화나트륨 1.5g(31mmol)에 적가한다. 그 후, 혼합물을 빙초산 10㎖에 용해된 1-플루오로-2-메틸-4-(2-메틸-프로페닐)-벤젠 3.9g(24mmol)과 배합하고, 50 내지 60°C에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 빙수로 희석하고, 농축 수산화나트륨 용액으로 알칼리화하고, 디클로로메탄으로 추출한다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 용매를 제거한다. 이에 따라 수득된 담황색 오일을 추가로 직접적으로 백분시킨다. 수율: 4.3g(87%).

[0562] c) 2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민

[0563] N-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-포름아미드 4.3g(20.6mmol), 농축 염산 20ml 및 물 20ml를 2시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 농축 수산화나트륨 용액으로 알칼리화하고, 디클로로메탄으로 추출한다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시킨다. 잔여물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 에테르성 염산과 배합하고, 냉각시킨다. 침전된 결정을 흡입여과시키고, 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시킨다. 백색 고체. 수율: 3.9g(87%, 하이드로클로라이드); m.p. 196-198°C.

[0564] d) 6-벤질옥시-8-{2-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

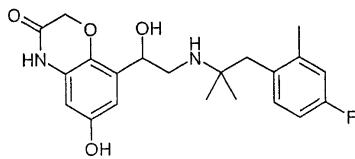
[0565] 벤질옥시-8-(2-에톡시-2-하이드록시-아세틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 1.10g(3.1mmol)과 2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민 0.50g(2.8mmol)을 반응시키고, 실시예 1.6d)에 기재된 방법과 동일하게 후처리한다. 백색 고체. 수율: 0.75g(47%, 하이드로클로라이드); m.p. 228-230°C.

[0566] e) 8-[2-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

[0567] 6-벤질옥시-8-{2-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 0.70g(1.4mmol)을 수소화하여 백색 고체로서 표적 화합물을 수득한다. 수율: 0.50g(87%, 하이드로클로라이드); m.p. 278-280°C; 질량 분석: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 389.

[0568] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

[0569] 실시예 1.9: 8-{2-[2-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온.



[0570]

[0571] a) 1-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-메틸-프로필 아세테이트

[0572] 4-플루오로-6-메틸페닐마그네슘 브로마이드 0.5몰 용액 500mℓ와 이소프로필알데히드 23.2mℓ(260mmol)를 실시예 1.8a)과 동일하게 반응시킨다. 10% 염화암모늄 용액으로 가수분해시킨 후, 수성 상을 분리하고, 디에틸 에테르로 추출한다. 배합된 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시킨다. 이에 따라 수득된 알코올을 그 후 무수 아세트산 50mℓ에 용해시키고, 농축 황산 1mℓ와 배합하고, 환류 온도에서 3시간 동안 교반시킨다. 그 후, 반응 혼합물을 물에 끓고, 추가 1시간 동안 교반하고, 알칼리화한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 증류시킨다. 잔여물을 분획 증류시켜 무색 액체(b.p. 105-110°C/8mbar)의 형태로서 생성물을 수득한다. 수율: 29.0g(52%).

[0573] b) N-[2-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-포름아미드

[0574] 1-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-메틸-프로필 아세테이트 29.0g(130mmol)을 실시예 1.8b)에 기재된 방법과 동일하게 반응시키고 후처리한다. 수율: 27.0g(99%).

[0575] c) 2-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민

[0576] 아민을 제조하기 위하여, N-[2-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-포름아미드 27.0g(130mmol)을 실시예 1.8c)에 기재된 방법으로 반응시킨다. 백색 고체. 수율: 15.5g(55%, 하이드로클로라이드); m.p. 277-280°C.

[0577] d) 6-벤질옥시-8-{2-[2-[4-플루오로-2-메틸-페닐]-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

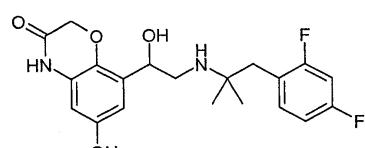
[0578] 실시예 1.6d)에 기재된 방법과 동일하게 벤질옥시-8-(2-에톡시-2-하이드록시-아세틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 0.95g(2.66mmol) 및 2-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민 0.43g(2.37mmol)으로부터 제조한다. 수율: 0.75g(55%, 하이드로클로라이드); m.p. 233-236°C.

[0579] e) 8-{2-[2-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

[0580] 6-벤질옥시-8-{2-[2-[4-플루오로-2-메틸-페닐]-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 0.70g(1.36mmol)을 탈벤질화하여 백색 고체의 형태로 표적 화합물을 수득한다. 수율: 0.50g(87%, 하이드로클로라이드); m.p. 278-280°C; 질량 분석: $[M+H]^+ = 389$.

[0581] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

[0582] 실시예 1.10: 8-{2-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온



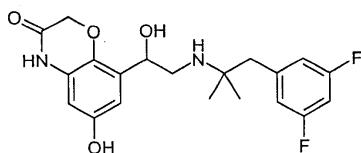
[0583]

[0584] a) 1-(2,4-디플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올

[0585] 디에틸 에테르 50mℓ 중에 회석된 11.0mℓ 아세톤을 20분 동안 디에틸 에테르 중의 2,4-디플루오로벤질마그네슘 브로마이드 0.25몰 용액 500mℓ에 적가한다. 그 후, 혼합물을 1.5시간 동안 환류 온도에서 교반한 후, 10% 염화암모늄 용액으로 가수분해한다. 에테르 상을 분리하고, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시킨다. 잔여물을 분획 증류시켜 알코올을 무색 액체(b.p. 70-73°C/2 mmbar)로서 수득한다. 수율: 20.0g(86%).

- [0586] b) N-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-포름아미드
- [0587] 1-(2,4-디플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 20g(110mmol)을 실시예 1.8b)에 기재된 방법에 따라 리터(Ritter) 반응시킨다. 황색 오일. 수율: 22.0g(94%).
- [0588] c) 2-(2,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민
- [0589] N-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-포름아미드 22.0g(100mmol)을 실시예 1.8c)에 기재된 방법과 동일하게 반응시킨다. 수율: 16.0g(72%, 하이드로클로라이드); m.p. 201-203°C.
- [0590] d) 6-벤질옥시-8-{2-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온
- [0591] 벤질옥시-8-(2-에톡시-2-하이드록시-아세틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 0.89g(2.49mmol) 및 2-(2,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민 0.40g(2.16mmol)을 실시예 1.6d)에 기재된 방식으로 반응시킨다. 수율: 0.80g(62%, 하이드로클로라이드); m.p. 245-247°C.
- [0592] e) 8-{2-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온
- [0593] 6-벤질옥시-8-{2-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 0.70g(1.35mmol)을 수소화시켜 표적 화합물을 백색 고체로서 수득한다. 수율: 0.48g(83%, 하이드로클로라이드); m.p. 279-280°C; 질량 분석: $[M+H]^+ = 393$.
- [0594] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

- [0595] 실시예 1.11: 8-{2-[2-(3,5-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

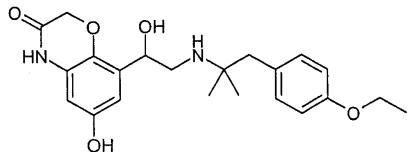


- [0596]
- [0597] a) 1-(3,5-디플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올
- [0598] 3,5-디플루오로벤질브로마이드 25.0g(121mmol)로부터 제조된 그리냐드 화합물을 아세톤 12.6mℓ(171mmol)과 반응시켜 표적 화합물을 수득한다. 수율: 13.5g(60%).
- [0599] b) 2-(3,5-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민
- [0600] 1-(3,5-디플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 5.5g(29.5mmol)과 시안화나트륨 1.8g을 리터 반응시켜 포름아미드 7.0g을 수득하고, 포밀 그룹을 개열(cleave)하기 위해 이를 염산으로 처리한다. 담황색 오일. 수율: 4.6g(75%).
- [0601] c) 6-벤질옥시-8-{2-[2-(3,5-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온
- [0602] 벤질옥시-8-(2-에톡시-2-하이드록시-아세틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 1.73g(4.84mmol) 및 2-(3,5-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민 0.80g(4.32mmol)으로부터 통상적인 방법으로 제조한다. 수율: 1.50g(58%, 하이드로클로라이드); m.p. 240-244°C.
- [0603] d) 8-{2-[2-(3,5-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온
- [0604] 6-벤질옥시-8-{2-[2-(3,5-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 1.30g(2.43mmol)을 수소화시켜 표적 화합물을 백색 고체로서 수득한다. 수율: 0.90g(86%, 하이드로클로라이드); m.p. 240-244°C.

이드); m.p. 150-158°C; 질량 분석: $[M+H]^+ = 393$.

[0605] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

[0606] 실시예 1.12: 8-{2-[2-(4-에톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온



[0607]

[0608] a) 벤질[2-(4-에톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-카바메이트

[0609] 벤질[2-(4-하이드록시-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-카바메이트 15.0g(50mmol)을 에틸 요오다이드 7.5ml(92mmol) 및 탄산칼륨 21g(150mmol)과 함께 10시간 동안 90 내지 100°C에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 배합하고, 물로 2회 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류시킨 후, 황색 오일이 남고(15.0g, 92%), 이를 직접적으로 추가 반응시킨다.

[0610] b) 2-(4-에톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민

[0611] 빙초산 100ml 중의 벤질[2-(4-에톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-카바메이트 15.0g(49mmol) 용액을 차콜 상의 팔라듐(10%) 2g과 배합한 후, 5bar 및 40 내지 50°C에서 수소화시킨다. 촉매를 여과하고, 여과물에서 용매를 제거한다. 잔여물을 소량의 물에 용해시키고, 농축 수산화나트륨 용액으로 알칼리화하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 상을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시킨다. 조생성물을 아세토니트릴에 용해시키고, 에테르성 염산으로 산성화시킨다. 디에틸 에테르 첨가 후 침전된 고체를 흡입 여과시키고, 건조시킨다. 수율: 8.8g(하이드로클로라이드, 84%); m.p. 198-200°C.

[0612] c) 6-벤질옥시-8-{2-[2-(4-에톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

[0613] 6-벤질옥시-8-(2-에톡시-2-하이드록시-아세틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 2.14g(6.0mmol) 및 2-(4-에톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민 1.0g(5.2mmol)을 1시간 동안 50 내지 80°C에서 에탄올 40ml 중에서 교반한다. 실온으로 냉각시킨 후, 나트륨 보로하이드라이드 0.23g(6.0mmol)을 가하고, 혼합물을 추가 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 아세톤 5ml와 배합하고, 30분 동안 교반하고, 빙초산으로 산성화시키고, 증발시킨다. 잔여물을 물 및 에틸 아세테이트와 배합하고, 알칼리화한다. 유기 상을 분리하고, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 용매를 제거한다. 잔여물을 다시 에틸 아세테이트 및 물에 용해시키고, 농축 염산과 배합하고, 디에틸 에테르로 희석한다. 침전된 고체를 흡입 여과시키고, 디에틸 에테르 세척한다. 백색 고체. 수율: 2.0g(61%, 하이드로클로라이드); m.p. 214-216°C.

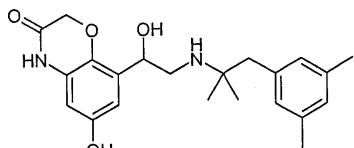
[0614] d) 8-{2-[2-(4-에톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

[0615] 메탄올 80ml 중의 6-벤질옥시-8-{2-[2-(4-에톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 1.5g(2.8mmol)을 실온 및 정상압력에서 촉매로서 차콜 상의 팔라듐(10%) 250mg으로 수소화시킨다. 촉매를 흡입 여과시키고, 여과물을 증발시킨다. 잔여물을 에탄올 5ml에 가열하여 용해시키고, 에틸 아세테이트를 넣고 희석시킨다. 침전된 고체를 여과시키고, 세척한다. 백색 고체. 수율 1.0g(83%, 하이드로클로라이드); m.p. 232-235°C; 질량 분석: $[M+H]^+ = 401$.

[0616] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

[0617] 실시예 1.13: 8-{2-[2-(3,5-디메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조

[1,4]옥사진-3-온



[0618]

[0619] a) 1-(3,5-디메틸-페닐)-2-메틸-프로판올-2-올

[0620] 에틸 (3,5-디메틸-페닐)-아세테이트를 메틸마그네슘 브로마이드와 반응시켜 수득한다.

[0621] b) 2-(3,5-디메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민

[0622] 1-(3,5-디메틸-페닐)-2-메틸-프로판올-2-올 6.00g(34mmol) 및 시안화나트륨 2.00g(41mmol)을 리터 반응시켜, 2-(3,5-디메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸포름아미드(35% 수율) 2.40g을 수득한다. 아민을 유리시키기 위하여, 포름아미드(2.40g, 11.7mmol)를 염산으로 처리한다. 실시예 1.8c)에 기재된 방법과 동일하게 제조와 후처리를 수행한다. 오일. 수율: 1.70g(82%); 질량 분석: $[M+H]^+ = 178$.

[0623] c) 6-벤질옥시-8-{2-[2-(3,5-디메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

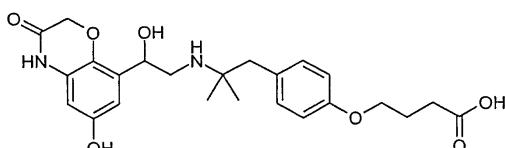
[0624] 실시예 1.6d)에 기재된 방법과 동일하게 벤질옥시-8-(2-에톡시-2-하이드록시-아세틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 1.47g(4.1mmol) 및 2-(3,5-디메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민 0.65g(3.7mmol)으로부터 제조한다. 수율: 1.1g(51%, 하이드로클로라이드); m.p. 220-222°C.

[0625] d) 8-{2-[2-(3,5-디메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

[0626] 6-벤질옥시-8-{2-[2-(3,5-디메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 0.90g(1.71mmol)을 수소화시키고, 이소프로판올로부터 조생성물을 재결정화시킨 후, 표적 화합물을 수득한다. 백색 고체. 수율: 0.50g(69%, 하이드로클로라이드); m.p. 235-238°C; 질량 분석: $[M+H]^+ = 385$.

[0627] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

[0628] 실시예 1.14: 4-(4-{2-[2-하이드록시-2-(6-하이드록시-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-8-일)-에틸아미노]-2-메틸-프로필}-페녹시)-부티르산



[0629]

[0630] a) 에틸 4-[4-(2-아미노-2-메틸-프로필)-페녹시]-부티레이트

[0631] 디메틸포름아미드 20mℓ 중의 벤질[2-(4-하이드록시-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-카바메이트 4.5g(15.0mmol), 에틸 4-브로모-부티레이트 2.3mℓ(16.0mmol), 탄산칼륨 2.3g(16.6mmol) 및 요오드화칼륨 0.3g(1.8mmol)을 120°C에서 13시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 수산화나트륨 용액 및 물로 연속적으로 세척한다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시킨다. 잔여물을 크로마토그래피(용리액: 사이클로헥산/에틸 아세테이트 = 9:1)로 정제한다. 황색 오일 5.0g을 분리하고 아세트산 50mℓ에 용해해 촉매로서 차콜상의 팔라듐 1.0g으로 40°C 및 3bar에서 수소화시킨다. 촉매를 여과시키고, 여과물의 용매를 제거한다. 잔여물을 디에틸 에테르에 용해시키고, 에테르성 염산과 배합한다. 침전된 고체를 흡입 여과시키고, 건조시킨다. 수율: 2.9g(2 단계 동안 66%, 하이드로클로라이드); m.p. = 103-105°C.

[0632] b) 에틸 4-(4-{2-[2-(6-벤질옥시-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-8-일)-2-하이드록시-에틸아미노]-2-

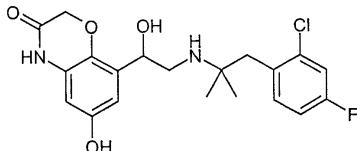
2-메틸-프로필}-페녹시)-부티레이트

- [0633] 벤질옥시-8-(2-에톡시-2-하이드록시-아세틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 1.20g(3.36mmol)과 에틸 4-[4-(2-아미노-2-메틸-프로필)-페녹시]-부티레이트 0.90g(3.22mmol)을 실시예 1.6d에 기재된 방법으로 반응시킨다. 조생성물을 에틸 아세테이트 10mL 및 물 10mL에 용해시키고, 교반하면서 옥살산과 배합한다. 용액을 디에틸 에테르로 희석시키고, 침전된 고체를 흡입 여과시키고, 디에틸 에테르 세척한다. 수율: 1.20g(54%, 옥살레이트); m.p. 223-227°C.
- [0634] c) 4-(4-{2-[2-(6-벤질옥시-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-8-일)-2-하이드록시]-에틸아미노}-2-메틸-프로필}-페녹시)-부티르산
- [0635] 메탄올 25mL 중의 에틸 4-(4-{2-[2-(6-벤질옥시-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-8-일)-2-하이드록시-에틸아미노}-2-메틸-프로필}-페녹시)-부티레이트 1.00g(1.73mmol) 용액을 1N 수산화나트륨 용액 2.5mL와 배합하고, 30분 동안 환류시키고, 1N 염산으로 중화시킨다. 용액을 증발시키고, 잔여 오일을 n-부탄을 5mL에서 가열하여 용해시킨다. 결정 보조제의 첨가 후, 고체가 침전되고, 이를 흡입 여과시키고, 아세톤 및 디에틸 에테르로 세척한다. 수율: 0.75g(79%); m.p. 216-218°C.
- [0636] d) 4-(4-{2-[2-하이드록시-2-(6-하이드록시-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-8-일)-에틸아미노}-2-메틸-프로필}-페녹시)-부티르산
- [0637] 4-(4-{2-[2-(6-벤질옥시-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-8-일)-2-하이드록시-에틸아미노}-2-메틸-프로필}-페녹시)-부티르산 0.70g(1.28mmol)을 메탄올 25mL 및 아세트산 2mL에 용해시키고, 차콜 상의 팔라듐(10%) 150mg의 존재하에 실온 및 정상압력에서 수소화시킨다. 촉매를 여과시키고, 여과물의 용매를 제거한다. 생성물을 메탄올/아세톤 혼합물로부터 재결정화시켜 수득한다. 수율: 0.40g(68%); m.p. 201-204°C; 질량 분석: $[M+H]^+$ = 459.
- [0638] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.
- [0639] 실시예 1.15: 8-{2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온
- [0640]
- [0641] a) 1-(3,4-디플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올
- [0642] 3,4-디플루오로벤질브로마이드 23.0g(111mmol)으로부터 그리냐드 시약을 제조한 후, 아세톤 11.6mL(158mmol)과 반응시킨다. 담황색 오일. 수율: 9.7g(47%); R_f 값: 0.55(에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1:3).
- [0643] b) N-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-포름아미드
- [0644] 1-(3,4-디플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 4.0g(21.5mmol)과의 리터 반응으로 표적 화합물을 수득한다. 담황색 오일. 수율: 4.0g(87%); 질량 분석: $[M+H]^+$ = 214.
- [0645] c) 2-(3,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민
- [0646] N-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-포름아미드 4.00g(18.5mmol)를 에탄올에 용해시키고, 농축 염산과 배합하고, 밤새 환류 온도에서 가열한다. 반응 용액을 빙수에 붓고, 수산화나트륨으로 알칼리화하고, 3급-부틸메틸에테르로 추출한다. 유기 상을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시킨다. 황색 오일. 수율: 3.2g(92%); 질량 분석: $[M+H]^+$ = 186.
- [0647] d) 8-{2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

[0648] 6-벤질옥시-8-(2-에톡시-2-하이드록시-아세틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 357mg(1mmol) 및 2-(3,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민 185mg(1mmol)을 30분 동안 실온에서 테트라하이드로푸란 5mL 중에서 교반한다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 아르곤 기체 하에 테트라하이드로푸란 중의 리튬 보로하이드라이드 2몰 용액 1.5mL를 이에 적가한다. 수득된 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, 디클로로메탄 10mL 및 물 3mL와 배합하고, 추가 1시간 동안 교반한 후, 엑스트렐루트(Extrelut[®])를 통해 여과한다. 에탄올아민을 포함하는 용리액의 용매를 제거한다. 잔여물을 메탄올에 용해시키고, 촉매로서 차콜 상의 팔라듐(10%)으로 2.5bar 및 실온에서 수소화시킨다. 그 후, 촉매를 분리하고, 조생성물을 크로마토그래피로 정제한다. 백색 고체. 수율: 31mg(6%, 트리플루오로아세테이트); 질량 분석: $[M+H]^+ = 393$.

[0649] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

[0650] 실시예 1.16: 8-{2-[2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온



[0651]

[0652] a) 1-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올

[0653] 메틸(2-클로로-4-플루오로-페닐)-아세테이트 20g(97mmol) 및 메틸마그네슘브로마이드 3몰 용액 98mL로부터 실시예 1.6a)에 기재된 방법과 동일하게 제조한다.

[0654] b) N-[2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-포름아미드

[0655] 1-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-2-메틸-프로판-2-올 7.5g(37mmol)을 실시예 1.8b)에 기재된 방법과 동일하게 반응시키고 후처리한다. 이에 따라 수득된 오일을 속트 실리카겔 컬럼(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 9:1) 상의 추가의 정제를 위해 크로마토그래피한다. 오일. 수율: 7.4g(87%); 질량 분석: $[M+H]^+ = 230/232$.

[0656] c) 2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민

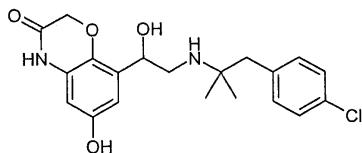
[0657] N-[2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸]-포름아미드 7.4g(32mmol)를 실시예 1.15c)에 기재된 방법과 같이 반응시킨다. 갈색 오일. 수율: 5.14g(79%); 질량 분석: $[M+H]^+ = 202/204$.

[0658] d) 8-{2-[2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

[0659] 6-벤질옥시-8-(2-에톡시-2-하이드록시-아세틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 357mg(1mmol) 및 2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민 202mg(1mmol)을 실시예 1.8d)에 기재된 방법과 동일하게 리튬 보로하이드라이드와 반응시킨다. 탈벤질화시키기 위하여, 이에 따라 수득된 에탄올 아민을 디클로로메탄 3mL에 용해시키고, -78°C로 냉각시킨다. 이 온도에서 보론 트리브로마이드 1몰 용액 2mL를 적가하고, 혼합물을 실온으로 천천히 증가시킨다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 10mL 및 물 3mL와 배합하고, 엑스트렐루트로 여과시킨다. 용리액의 용매를 제거하고, 잔여물을 크로마토그래피로 정제한다. 백색 고체. 수율: 70mg(13%, 트리플루오로아세테이트); 질량 분석: $[M+H]^+ = 409/11$.

[0660] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

[0661] 실시예 1.17: 8-{2-[2-(4-클로로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

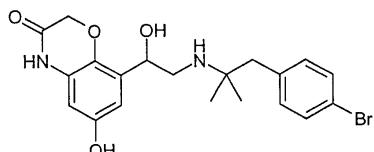


[0662]

[0663] 에탄올 3㎖ 중의 6-벤질옥시-8-(2,2-디하이드록시-아세틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 300mg(0.91mmol) 및 2-(4-클로로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민 200mg(1.09mmol) 용액을 분자체와 배합하고, 90분 동안 80℃에서 교반한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 나트륨 보로하이드라이드 35mg(0.91mmol)을 가하고, 수득된 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 그 후, 반응 혼합물을 탄산수소나트륨 용액과 배합하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합된 유기 상의 용매를 제거하고, 잔여물을 크로마토그래피(용리액: 헥산/에틸 아세테이트/메탄올)하여, 에탄올아민 305mg를 수득한다. 이를 디클로로메탄 3㎖에 용해시키고, 아르곤 기체하에 -78℃로 냉각시킨다. 보론 트리브로마이드 1몰 용액 3㎖를 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고 실온에서 20분 동안 교반한다. 그 후, -78℃에서 농축 암모니아 용액 3㎖를 적가하고, 혼합물을 5분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 염화암모늄 용액과 배합하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합된 유기 상을 증발시키고, 잔여물을 추가 정제를 위하여 크로마토그래피(실리카겔; 용리액: 디클로로메탄/메탄올 + 1% 암모니아)로 정제한다. 베이지색 고체: 93mg(26%); 질량 분석: $[M+H]^+ = 391$.

[0664] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

[0665] 실시예 1.18: 8-{2-[2-(4-브로모-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온

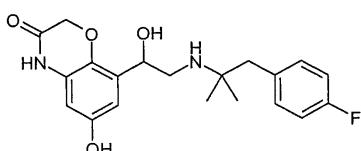


[0666]

[0667] 실시예 1.17에 기재된 방법으로 6-벤질옥시-8-(2,2-디하이드록시-아세틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 300mg(0.91mmol) 및 2-(4-브로모-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민 250mg(1.09mmol)으로부터 에탄올아민의 제조 및 탈벤질화를 수행한다. 베이지색 고체. 수율: 54mg(14%); 질량 분석: $[M+H]^+ = 435, 437$.

[0668] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.

[0669] 실시예 1.19: 8-{2-[2-(4-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온



[0670]

[0671] 6-벤질옥시-8-(2,2-디하이드록시-아세틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 300mg(0.91mmol) 및 2-(4-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민 183mg(1.09mmol)을 에탄올 3㎖에 용해시킨다. 분자체를 가하고, 혼합물을 30분 동안 80℃에서 가열한다. 실온으로 냉각 후, 나트륨 보로하이드라이드 35mg(0.91mmol)을 가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 탄산수소나트륨 용액을 반응 혼합물에 가하고, 이를 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 증발시키고, 잔여물을 크로마토그래피(용리액: 헥산/에틸 아세테이트/메탄올)한다. 이에 따라 수득된 에탄올아민(223mg)을 메탄올에 용해시켜 벤질 보호 그룹을 개열하고, 촉매로서 팔라듐 수산화물 150mg으로 실온

및 정상압력에서 수소화시킨다. 촉매를 셀라이트(Celite[®])를 통한 여과로 분리하고, 여과물의 용매를 제거하고, 잔여물을 크로마토그래피(실리카겔; 용리액: 디클로로메탄/메탄올)한다. 베이지색 고체. 수율: 76mg(22%); 질량 분석: $[M+H]^+$ = 375.

- [0672] 당해 양태의 (R)- 및 (S)-에난티오머를 당해 분야에 공지된 통상적인 방법과 동일하게 라세미체를 분리시켜 수득할 수 있다.
- [0673] 하기 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물을 또한 상기 기재된 합성 실시예와 동일하게 수득할 수 있다:
- [0674] 실시예 1.20: 8-{2-[2-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- [0675] 실시예 1.21: 8-{2-[2-(4-플루오로-2,6-디메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- [0676] 실시예 1.22: 8-{2-[2-(4-클로로-2-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- [0677] 실시예 1.23: 8-{2-[2-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- [0678] 실시예 1.24: 8-{2-[2-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- [0679] 실시예 1.25: 8-{2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- [0680] 실시예 1.26: 8-{2-[2-(2,6-디플루오로-4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- [0681] 실시예 1.27: 8-{2-[2-(2,5-디플루오로-4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- [0682] 실시예 1.28: 8-{2-[2-(4-플루오로-3,5-디메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- [0683] 실시예 1.29: 8-{2-[2-(3,5-디클로로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- [0684] 실시예 1.30: 8-{2-[2-(4-클로로-3-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- [0685] 실시예 1.31: 8-{2-[2-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- [0686] 실시예 1.32: 8-{2-[2-(3-메틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;
- [0687] 실시예 1.33: 8-{2-[2-(3,4-디클로로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온.

도면

도면1

