

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97142569

※ 申請日期： 97. 11. 4

※IPC 分類：C07D ²⁶⁵/₃₆ (2006.01)

A61K ³¹/₅₃₈ (2006.01)

A61P ¹¹/₀₆ (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

β擬似劑(BETAMIMETIKA)之結晶水合物及其作為藥劑之用途

CRYSTALLINE HYDRATE OF BETAMIMETIKA AND USE AS
MEDICAMENT THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

麥可 康特

KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 麥克 艾文
AVEN, MICHAEL

2. 彼德 席格
SIEGER, PETER

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY

2. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2007年11月05日；07119948.3

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種R-6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮-鹽酸鹽之純對映異構形結晶水合物及其本身或與一種或多種其它活性物質結合作為長效β擬似劑於治療呼吸性疾病上之活性。

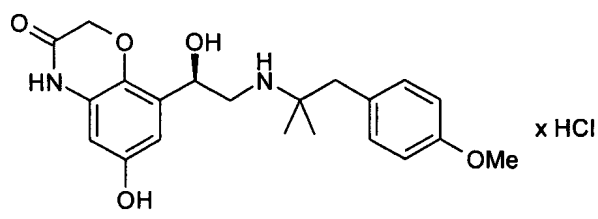
【先前技術】

β擬似劑(β-腎上腺素激導性物質)係從先前技術中已知。例如，可參考US 4,460,581揭示內容，其建議以β擬似劑治療多種疾病。

當以藥物治療疾病時，通常需要製備具有更長活性持續時間的醫藥品。一般，此可確保人體中長期達到治療效果所需的活性物質濃度，不需要再頻繁投與藥物。此外，投與活性物質之間隔時間拉長可以提高患者生活品質。

尤其需要製備可一天投與一次(單劑量)的醫藥組合物。一天投與一次藥物之優點在於使患者相當快習慣在一天的某段時間規律服藥。

R-6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮為長效β擬似劑，且具有以下式1化學結構式，



當作為治療呼吸性疾病的醫藥品時，以吸入投與較佳。裝入適宜膠囊的合適之可吸入粉末可利用相應的粉末吸入器投與。或者，可利用適宜的可吸入氣溶膠投與。亦包括粉末狀可吸入的氣溶膠，其包含例如作為氣體推進劑的HFA134a、HFA227或其混合物。

適用於吸入投與醫藥活性物質的上述組合物之正確製法係基於與活性物質本身性質相關的不同參數。在無限制下，此等參數實例為在初始物質各種不同環境條件下之作用穩定性、在醫藥調配物製造期間的穩定性與在最終醫藥組合物中的穩定性。用於製備上述醫藥組合物的醫藥活性物質應盡可能純，且必需確保其在各種環境條件下長期儲存之穩定性。絕對必需防止使用其中除了活性物質外尚包含例如其分解產物的醫藥組合物。在此情況下，膠囊中活性物質含量可能低於指定量。

吸收濕氣會因吸收水分增加重量而降低醫藥活性物質含量。容易吸收濕氣的醫藥組合物必需在儲存期間加以保護防止潮濕，例如添加適宜的乾燥劑或將醫藥品儲存於防潮的環境中。此外，如果醫藥品暴露於未以任何方式保護防止潮氣影響之環境中時，在製造期間吸收的濕氣會減少醫藥活性物質含量。

醫藥品在調配物中的均勻分佈亦為關鍵因素，尤其當服用少劑量醫藥品時。為確保均勻分佈，活性物質的粒度可降至適當程度，如：磨碎。吸入投與的活性物質(例如，藉由粉末)之另一重要態樣來自於僅一定大小的顆粒可吸

入肺中。這些與肺結合的顆粒(可吸入部份)粒度係於2至5 μm 之間。為得到相應粒度的活性物質，再次需要磨碎處理(稱為微粉化)。

因必需盡可能避免磨碎(或微粉化)所致醫藥活性物質分解之副作用，因此儘管製造期間需要的嚴格條件，活性物質在磨碎期間仍必需高度穩定。如果活性物質在磨碎期間足夠穩定，則可能以可再現之製造方式製造包含規定含量的活性物質之均質醫藥調配物。製備所需醫藥調配物的磨碎製程期間可能產生的另一問題為該製法引起之能量輸入及晶體表面上的壓力。其可能在某些環境下導致多晶形變化、非晶形組態變化或晶格變化。由於醫藥調配物的醫藥品質要求活性物質應一直具有相同的結晶形態，因此結晶活性物質的穩定性與性質亦應從該觀點服從嚴格條件。

醫藥組合物中醫藥活性物質的穩定性對於決定特定醫藥品的貨架期亦具重要性；貨架期為可以在無風險下投與醫藥品之時間期。因此，在不同儲存條件下，上述醫藥組合物中醫藥品的高度穩定性對患者與製造商為另一益處。

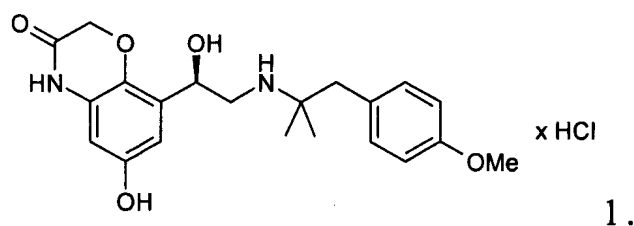
除上述條件，應了解可改善其物理與化學穩定性之醫藥組合物固態的任何變化均可比穩定性較低的相同醫藥品產生更佳明顯之益處。

【發明內容】

本發明目的因此係提供一種新穎之穩定晶形化合物1，其滿足如上述對醫藥活性物質的嚴格要求條件。

【實施方式】

已發現上述目的可藉由通式1化合物達到。本發明因此係關於化合物1的結晶水合物。



化合物1的結晶水合物之特徵在於112°C熔點。該特徵較佳由熱分析(DSC/TG)確定。該新型的特徵亦在於X-射線粉末圖在 $d = 7.05 \text{ \AA}$ 、 $6.83 \text{ \AA}$ 、 $6.45 \text{ \AA}$ 、 $4.75 \text{ \AA}$ 與 $4.64 \text{ \AA}$ 下具有特徵性X-射線反射。

較佳化合物1的結晶水合物，其特徵在於其包含1至2個，尤其較佳1.4至1.6個，特別為1.5個水合物分子。

脫水法係在相當寬的溫度範圍50-120°C之間進行。當物質溶解時，在TG實驗中觀察到失重程度最大。總乾燥失重通常係在6-7%之間，且純粹係因水釋放引起。其由TG/IR實驗證實，由IR光譜分析氣相中排出的揮發性部份。除了水以外，未發現其他溶劑。根據該乾燥失重，得到之結論為該相應水合物的化學計量相當於倍半水合物($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 \times \text{HCl} \times 1.5 \text{ H}_2\text{O}$)。

本發明進一步係關於醫藥組合物，其特徵在於其包含化合物1的結晶水合物。此等組合物較佳用於治療呼吸性疾病。本發明進一步係關於化合物1的水合物於製備用於治療呼吸性疾病的醫藥組合物之用途。

本發明較佳係關於上述通式1的化合物於製備用於治療

選自下列所組成群中的呼吸性疾病的醫藥組合物之用途：各種不同起源的阻塞性肺病、各種不同起源的肺氣腫、限制性肺病、間質性肺病、囊性纖維化、各種不同起源的支氣管炎、支氣管擴張、ARDS(成人呼吸窘迫綜合症)及所有形式肺氣腫。

結構式1化合物較佳用於製備供治療選自下列之阻塞性肺病之醫藥組合物：COPD(慢性阻塞性肺病)、支氣管哮喘、兒科哮喘、重度哮喘、哮喘急性發作及慢性支氣管炎，且根據本發明特別佳係使用其製備用於治療支氣管哮喘之醫藥組合物。

結構式1化合物亦較佳用於製備供治療因COPD(慢性阻塞性肺病)或 $\alpha 1$ -蛋白酶抑制因子缺乏症引起的肺氣腫之醫藥組合物。

結構式1化合物亦較佳用於製備供治療選自下列之限制性肺病的醫藥組合物：過敏性肺泡炎、因與工作相關的毒素引起的限制性肺病(如：石棉肺或矽肺)、及因肺癌(例如淋巴轉移癌、支氣管肺泡癌、淋巴瘤)引起的限制之肺病。

結構式1化合物亦較佳用於製備供治療選自下列之間質性肺病之醫藥組合物：因感染如，例如因病毒、細菌、真菌、原生動物、蠕蟲或其他病原體感染引起的肺炎、因多種因素引起的肺炎，例如吸氣與左心功能不全、輻射引起的肺炎或纖維化、膠原性疾病，如，例如：紅斑狼瘡、全身性硬皮病或結節病、肉芽腫，如，例如：伯克氏病

(Boeck's disease)、特發性間質性肺炎或特發性肺纖維化(IPF)的。

通式1化合物亦較佳用於製備供治療囊性纖維化或黏液性稠病之醫藥組合物。

通式1化合物亦較佳用於製備供治療支氣管炎(如，例如：因細菌或病毒感染引起的支氣管炎、過敏性支氣管炎與中毒性支氣管炎)之醫藥組合物。

通式1化合物亦較佳用於製備供治療支氣管擴張之醫藥組合物。

通式1化合物亦較佳用於製備供治療ARDS(成人呼吸窘迫綜合症)之醫藥組合物。

通式1化合物亦較佳用於製備供治療肺氣腫(例如吸氣或吸入有毒物質與外來物質後的中毒性肺氣腫)之醫藥組合物。

本發明最佳係關於結構式1化合物於製備用於治療哮喘或COPD的醫藥組合物之用途。亦特別重要的係如上述以結構式1化合物於製備用於一天投藥一次治療炎性及阻塞性呼吸性疾病，尤其一天投藥一次治療哮喘或COPD的醫藥組合物之用途。

本發明亦係關於一種治療上述疾病之方法，其特徵在於投與有效治療量之一種或多種上述通式1化合物。本發明進一步係關於治療哮喘或COPD之方法，其特徵在於一天投與一次有效治療量之一種或多種上述通式1化合物。

適於投與的醫藥組合物為可包含化合物1的結晶水合物

之彼等可吸入性溶液或供吸入投與的粉末調配物。亦適宜的為包含化合物1的結晶水合物及其他活性物質之醫藥組合物，該其他活性物質係選自下列之一種或多種化合物：抗膽鹼激導性藥、皮質固醇、PDE4-抑制劑、LTD4-拮抗劑、EGFR-抑制劑、多巴胺激動劑、H1-抗組胺劑、PAF-拮抗劑與PI3-激酶抑制劑或其兩種或三種組合。

除如請求項1至5中一項之式1的結晶水合物之醫藥組合。

由化合物1的水合物製備的溶液因此可用於吸入活性物質。該溶液可由相關技術中已知的方法組成及製備。通常，此種可吸入的溶液包含：

- 活性物質或活性物質組合；此時指化合物1的水合物或化合物1的水合物與一種或多種下述組合對象之組合，較佳組合對象係選自抗膽鹼激導性藥、皮質固醇與PDE4-抑制劑及PI3-激酶抑制劑，
- 作為溶劑之水或水/乙醇混合物，
- 氯化苯甲煙銨，
- 乙二胺四乙酸二鈉(視需要為二水合物)及
- 一種酸，如，例如：檸檬酸或HCl，供調整溶液pH。

可吸入溶液可藉由氣體推進劑或利用用於不含推進劑投與的裝置投與。用於計量的液態醫藥組合物之不含推進劑供吸入投與的裝置在例如國際專利申請案WO 91/14468"噴霧裝置與方法("Atomizing Device and Methods")"及WO 97/12687，參考附圖6a與6b中之詳細描述。舉例來講，未

沒有任何限制能力，此種可吸入溶液可具有以下組分。在純化水或注射用水中，100 ml醫藥調配物包含：

實例	1 (mg)	氯化苯甲煙銨 (mg)	乙二胺四乙酸二鈉二 水合物 (mg)	檸檬酸 (mg)
1	10	10	-	3
2	1.0	15	-	5
3	100	-	-	5
4	10	-	5	3
5	1.0	-	10	3
6	0.5	5	7	2
7	1000	5	15	4
8	210	10	10	3
9	160	10	10	3
10	90	10	10	3
11	23	10	10	3
12	10.5	10	10	3
13	2.7	10	10	3
14	0.5	15	10	2

或100ml醫藥製劑包含：

實例	1 (mg)	氯化苯甲 煙銨(mg)	乙二胺四乙酸二 鈉二水合物(mg)	檸檬酸 (mg)	以乙醇/水混合物補 至100 ml (% m/m)
1	10	10	10	3	20/80
2	10	10	10	3	50/50
3	1.0	5	-	3	70/30
4	100	-	10	5	70/30
5	10	-	20	2	70/30
6	1.0	-	10	3	90/10
7	0.5	-	10	2	90/10
8	1000	-	-	4	90/10
9	100	-	-	3	90/10
10	10	-	-	4	95/5
11	2.5	-	-	3	95/5
12	0.5	5	-	3	95/5
13	10	-	5	3	100/0
14	10	5	-	3	100/0

實驗部分

特定化合物1之製備係從WO 2004-045618了解，水合物係自水溶液中結晶體獲得。為此，例如將5g化合物1加入100 ml溶液(包含氯化苯甲烴銨、乙二胺四乙酸二鈉，及由檸檬酸調至pH 3-4)中，在10℃水浴中攪拌儲存7天。結晶產物可由X-射線粉末繞射與熱分析(DSC/TG)進行更深入分析。

X-射線粉末圖(圖1)

用於測量的X-射線粉末繞射儀之參數：

採用加裝位置感測性檢測器的STOE Stadi P X-繞射粉末繞射儀，以彎曲光鍍(111)為主線之單色器波長，依傳送模式測定： $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ， $\lambda=1.540598 \text{ \AA}$ ；X-射線管的功率消耗：40 kV，40 mA；吸收範圍：3- 40 °2 θ

下表顯示化合物1的水合物之X-射線特徵性反射強度(經過標準化校正，至高30 °2 θ)。如習此相關技藝之人士習知，反射強度可根據樣品的製備變化。以下特定強度係測定化合物1之水合物之結果，不能轉移成任何其他量度。

2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	強度 I/I_0 [%]
3.54	24.97	6
12.54	7.05	25
12.94	6.83	24
13.72	6.45	40
14.15	6.25	7
14.39	6.15	8
15.88	5.58	2
18.68	4.75	100
19.11	4.64	59
20.27	4.38	6
21.05	4.22	5

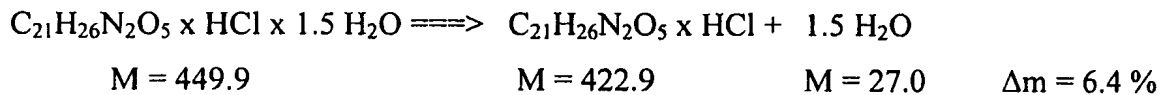
2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	強度 I/I_0 [%]
22.03	4.03	2
23.02	3.86	3
24.16	3.68	3
25.12	3.54	11
25.35	3.51	11
26.14	3.41	3
26.66	3.34	4
27.69	3.22	5
27.89	3.20	4
28.19	3.16	8
28.74	3.10	6
29.05	3.07	13
29.42	3.03	6
29.86	2.99	16
30.45	2.93	12

熱分析(DSC/TG –圖譜，圖2)

與所採用熱分析DSC裝置相關的技術數據：Mettler Toledo製造的DSC 822；加熱速率：10 K/min；坩堝類型：多孔鋁坩堝；氣體氛圍：N₂，80 ml/min流量；重量：12.4 mg。

與所採用熱分析TG裝置相關的技術數據：之由Mettler Toledo製造的具有IR電偶(Nicolet FT-IR 4700)的TGA/SDTA 851分析分離的揮發性部份；加熱速率：10 K/min；坩堝類型：開口式氧化鋁坩堝；氣體氛圍：N₂，20 ml/min流量；重量：27.8 mg。

為取得化合物1的水合物之X-射線粉末圖，使其在約112°C下熔化及脫水。乾燥失重(- 6.8 %水)顯示水合物(以其化學計量表示)相當於倍半水合物。倍半水合物的理論乾燥失重：



組合

結構式1的化合物可單獨或與結構式1的其他活性物質組合使用。如果需要，結構式1化合物亦可與W組合使用，其中W表示醫理上的活性物質，且(例如)選自抗膽鹼激導性藥、皮質固醇、PDE4-抑制劑、LTD4-拮抗劑、EGFR-抑制劑、多巴胺激動劑、H1-抗組胺劑、PAF-拮抗劑與PI3-激酶抑制劑。此外，W的雙重或三重組合可與結構式1的化合物組合。W的組合可為，例如：

- W表示抗膽鹼激導性藥時，與 β 擬似劑、皮質固醇、PDE4-抑制劑、EGFR-抑制劑或LTD4-拮抗劑組合，
- W表示皮質固醇時，與PDE4-抑制劑、EGFR-抑制劑或LTD4-拮抗劑組合，
- W表示PDE4-抑制劑時，與EGFR-抑制劑或LTD4-拮抗劑組合，
- W表示EGFR-抑制劑時，與LTD4-拮抗劑組合。

所採用的抗膽鹼激導性藥較佳為選自：噻托銨鹽(tiotropium salt)(溴化物較佳)、氧托銨鹽(oxitropium salt)(溴化物較佳)、氟托銨鹽(flutropium salt)(溴化物較佳)、異丙托銨鹽(ipratropium salt)(溴化物較佳)、格隆銨鹽(glycopyrronium salt)(溴化物較佳)、曲司銨鹽(trospium salt)(氯化物較佳)、托特羅定(tolterodine)的化合物。在上述鹽中，陽離子為藥理活性組

分。較適於包含在上述鹽中之陰離子為氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、硝酸根、馬來酸根、醋酸根、檸檬酸根、富馬酸根、酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根或對甲苯磺酸根，以氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、甲磺酸根或對甲苯磺酸根作為抗衡離子較佳。所有鹽中，以氯化物、溴化物、碘化物及甲磺酸鹽最佳。

其他特定化合物為：

- 托品醇 2,2-二苯基丙酸酯甲溴化物、
- 東莨菪醇 2,2-二苯基丙酸酯甲溴化物、
- 東莨菪醇 2-氟-2,2-二苯基乙酸酯甲溴化物、
- 托品醇 2-氟-2,2-二苯基乙酸酯甲溴化物、
- 托品醇 3,3',4,4'-四氟二苯羥乙酸酯甲溴化物、
- 東莨菪醇 3,3',4,4'-四氟二苯羥乙酸酯甲溴化物、
- 托品醇 4,4'-二氟二苯羥乙酸酯甲溴化物、
- 東莨菪醇 4,4'-二氟二苯羥乙酸酯甲溴化物、
- 托品醇 3,3'-二氟二苯羥乙酸酯甲溴化物、
- 東莨菪醇 3,3'-二氟二苯羥乙酸酯甲溴化物、
- 托品醇 9-羥基-芴-9-甲酸酯甲溴化物、
- 托品醇 9-氟-芴-9-甲酸酯甲溴化物、
- 東莨菪醇 9-羥基-芴-9-甲酸酯甲溴化物、
- 東莨菪醇 9-氟-芴-9-甲酸酯甲溴化物、
- 托品醇 9-甲基-芴-9-甲酸酯甲溴化物、
- 東莨菪醇 9-甲基-芴-9-甲酸酯甲溴化物、

- 環丙基托品醇二苯羥乙酸酯甲溴化物、
- 環丙基托品醇2,2-二苯基丙酸酯甲溴化物、
- 環丙基托品醇9-羥基-咕嚕-9-甲酸酯甲溴化物、
- 環丙基托品醇9-甲基-芴-9-甲酸酯甲溴化物、
- 環丙基托品醇9-甲基-咕嚕-9-甲酸酯甲溴化物、
- 環丙基托品醇9-羥基-芴-9-甲酸酯甲溴化物、
- 環丙基托品醇甲基4,4'-二氟二苯羥乙酸酯甲溴化物、
- 托品醇9-羥基-咕嚕-9-甲酸酯甲溴化物、
- 東莨菪醇9-羥基-咕嚕-9-甲酸酯甲溴化物、
- 托品醇9-甲基-咕嚕-9-甲酸酯甲溴化物、
- 東莨菪醇9-甲基-咕嚕-9-甲酸酯甲溴化物、
- 托品醇9-乙基-咕嚕-9-甲酸酯甲溴化物、
- 托品醇9-二氟甲基-咕嚕-9-甲酸酯甲溴化物、
- 東莨菪醇9-羥基甲基-咕嚕-9-甲酸酯甲溴化物、

作為皮質固醇之較適用化合物係選自潑尼松龍 (prednisolone)、潑尼松 (prednisone)、丙酸布替可特 (butixocort propionate)、氟尼縮松 (flunisolide)、倍氯米松 (beclomethasone)、曲安西龍 (triamcinolone)、布地奈德 (budesonide)、氟替卡松 (fluticasone)、莫美他松 (mometasone)、環索奈德 (ciclesonide)、羅氟奈德 (rofleponide)、地塞米松 (dexamethasone)、倍他米松 (betamethasone)、地夫可特 (deflazacort)、RPR-106541、NS-126、ST-26與

- (S)-6,9-二氟-17-[(2-呋喃基羰基)氧]-11-羥基-16-甲基-3-側氧基-雄甾-1,4-二烯-17-硫羧酸氟甲基酯、

- (S)-(2-側氧基-四氫-呋喃-3S-基)6,9-二氟-11-羥基-16-甲基-3-側氧基-17-丙醯醯氧基-雄甾-1,4-二烯-17-硫羧酸酯、

- 艾潑諾(etiprednol)二氯乙酸酯的化合物

其視需要呈其消旋物、對映異構物或非對映異構物形式及視需要呈其鹽及衍生物、其溶劑化物及/或水合物形式。任何提及之類固醇包括其可能存在之任何鹽或衍生物、水合物或溶劑化物。類固醇之可能鹽類與衍生物可為：鹼金屬鹽，如，例如：鈉或鉀鹽、磺基苯甲酸鹽、磷酸鹽、異菸酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、磷酸二氫鹽、棕櫚酸鹽、特戊醯酸鹽或糠酸鹽。

可使用的PDE4-抑制劑較佳為選自下列之化合物：英洛菲林(enprofyllin)、茶鹼、羅氟司特(roflumilast)、艾利弗(ariflo)(西洛司特(cilomilast))、妥非司特(tofimilast)、普馬芬群(pumafentrin)、利米斯特(lirimilast)、阿羅茶鹼(arofyllin)、阿替唑侖(atizoram)、D-4418、Bay-198004、BY343、CP-325.366、D-4396 (Sch-351591)、AWD-12-281 (GW-842470)、NCS-613、CDP-840、D-4418、PD-168787、T-440、T-2585、V-11294A、Cl-1018、CDC-801、CDC-3052、D-22888、YM-58997、Z-15370與

- N-(3,5-二氟-1-側氧基-吡啶-4-基)-4-二氟甲氧基-3-環丙基甲氧基苯甲醯胺
- (-)對-[(4aR*,10bS*)-9-乙氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氫-8-甲氧基-2-甲基苯并 [s][1,6]二氮萘-6-基]-N,N-二異丙基苯

甲 醯 胺

- (R)-(+)-1-(4-溴苄基)-4-[(3-環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮
- 3-(環戊氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-N'-[N-2-氟基-S-甲基-異硫脲基]苄基)-2-吡咯烷酮
- 順式[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧基苯基)環己烷-1-羧酸]
- 2-甲酯基-4-氟基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己-1-酮
- 順式[4-氟基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己-1-醇]
- (R)-(+)-[4-(3-環戊氧基-4-甲氧基苯基)亞吡咯烷-2-基]乙酸乙酯
- (S)-(-)-[4-(3-環戊氧基-4-甲氧基苯基)亞吡咯烷-2-基]乙酸乙酯
- 9-環戊基-5,6-二氫-7-乙基-3-(2-噻吩基)-9H-吡唑并[3.4-c]-1,2,4-三唑并[4.3-a]吡啶
- 9-環戊基-5,6-二氫-7-乙基-3-(第三丁基)-9H-吡唑并[3.4-c]-1,2,4-三唑并[4.3-a]吡啶，

視需要呈其消旋物、對映異構物或非對映異構物形式及視需要呈其藥理學上可接受的酸加成鹽、溶劑化物及/或水合物形式。根據本發明，該β擬似劑的酸加成鹽較佳選自氫氯化物、氫溴化物、氫碘化物、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、馬來酸氫鹽、醋酸氫鹽、

檸檬酸氫鹽、富馬酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽與對甲苯磺酸氫鹽。

所用的 LTD4-拮抗劑較佳為選自下列之化合物：孟魯司特 (montelukast)、普侖司特 (pranlukast)、扎魯司特 (zafirlukast)、MCC-847 (ZD-3523)、MN-001、MEN-91507 (LM-1507)、VUF-5078、VUF-K-8707、L-733321 與

- 1-(((R)-(3-(2-(6,7-二氯-2-噻啉基)乙烯基)苯基)-3-(2-(2-羥基-2-丙基)苯基)硫)甲基環丙烷-醋酸、
- 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)-(E)-乙烯基)苯基)-3-(2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫)甲基)環丙烷醋酸、
- [2-[[2-(4-第三-丁基-2-噻唑基)-5-苯并呋喃基]氧甲基]苯基]醋酸的，視需要呈其消旋物、對映異構物或非對映異構物形式及視需要呈其藥理學上可接受的酸加成鹽、溶劑化物及/或水合物形式。根據本發明，該β擬似劑的酸加成鹽較佳選自氫氯化物、氫溴化物、氫碘化物、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、馬來酸氫鹽、醋酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、富馬酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽與對甲苯磺酸氫鹽。LTD4-拮抗劑可視需要形成的鹽或衍生物意指例如：鹼金屬鹽(如，例如：鈉或鉀鹽)、鹼土金屬鹽、磺基苯甲酸鹽、磷酸鹽、異菸酸鹽、醋酸鹽、丙酸鹽、磷酸二氫鹽、棕櫚酸鹽、特戊酸鹽或糠酸鹽。

可使用的 EGFR-抑制劑較佳為選自下列之化合物：愛必

妥 (cetuximab)、曲妥珠單抗 (trastuzumab)、ABX-EGF、Mab ICR-62與

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二乙基胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲基胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-(嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環戊氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧]-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-((R)-2-甲氧基甲基-6-側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲基胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環戊氧基-喹唑啉
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-(N,N-雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-乙基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(四氫吡喃-4-基)-N-甲基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲基胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((R)-四氫呋喃-3-基氧)-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲基胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-3-基氧)-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環戊氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N-環丙基-N-甲基-胺

- 基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環戊氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲基胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(R)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲基胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
 - 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6,7-雙-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(嗎啉-4-基)-丙基氧]-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹唑啉
 - 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-(4-羥基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
 - 3-氟基-4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲基胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-乙氧基-喹啉
 - 4-{[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]胺基}-6-(5-{[(2-甲烷磺醯基-乙基)胺基]甲基}-呋喃-2-基)喹唑啉
 - 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N,N-雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-[(四氫呋喃-2-

基)甲氧基]-喹唑啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-{[4-(5,5-二甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-7-[(R)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-7-[2-(2,2-二甲基-6-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-6-[(S)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{2-[4-(2-側氧基-嗎啉-4-基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[1-(第三-丁氧基羰基)-哌啶-4-基氧]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反式-4-胺基-環己-1-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反式-4-甲烷磺醯基胺基-環己-1-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫吡喃-3-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-

- 4-基氧}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{1-[(甲氧基甲基)羰基]-哌啶-4-基氧}-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(哌啶-3-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[1-(2-乙醯基氨基-乙基)-哌啶-4-基氧]-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(四氫吡喃-4-基氧)-7-乙氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-((S)-四氫呋喃-3-基氧)-7-羥基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(四氫吡喃-4-基氧)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{反式-4-[(二甲基氨基)磺醯基氨基]-環己-1-基氧}-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{反式-4-[(嗎啉-4-基)羰基氨基]-環己-1-基氧}-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{反式-4-[(嗎啉-4-基)磺醯基氨基]-環己-1-基氧}-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(四氫吡喃-4-基氧)-7-(2-乙醯基氨基-乙氧基)-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(四氫吡喃-4-基氧)-7-(2-甲氧基磺醯基氨基-乙氧基)-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{1-[(哌啶-1-基)羰基]-哌啶-

- 4-基氧}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-胺基羰基甲基-哌啶-4-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順式-4-{N-[(四氫吡喃-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順式-4-{N-[(嗎啉-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順式-4-{N-[(嗎啉-4-基)磺醯基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反式-4-乙烷磺醯基胺基-環己-1-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-哌啶-4-基氧)-7-乙氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-哌啶-4-基氧)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[1-(2-甲氧基-乙醯基)-哌啶-4-基氧]-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順式-4-乙醯基胺基-環己-1-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-[1-(第三-丁氧基羰基)-哌啶-4-基氧]-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(四氫吡喃-4-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順式-4-{N-[(哌啶-1-基)羰基

- 基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順式-4-{N-[(4-甲基-哌嗪-1-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{順式-4-[(嗎啉-4-基)羰基胺基]-環己-1-基氧}-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[2-(2-氧吡咯烷-1-基)乙基]-哌啶-4-基氧}-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧}-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
 - 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-乙醯基-哌啶-4-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-甲磺醯基-哌啶-4-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-異丙基氧羰基-哌啶-4-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順式-4-甲基胺基-環己-1-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{順式-4-[N-(2-甲氧基-乙醯基)-N-甲基-胺基]-環己-1-基氧}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(哌啶-4-基氧)-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-[1-(2-甲氧基-乙醯基)-哌啶-4-基氧]-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧}-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(順式-2,6-二甲基-嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧}-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(2-甲基-嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧}-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(S,S)-(2-氧雜-5-氮雜-二環[2,2,1]庚-5-基)羰基]-哌啶-4-基氧}-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(N-甲基-N-2-甲氧基乙基-胺基)羰基]-哌啶-4-基氧}-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-乙基-哌啶-4-基氧)-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(2-甲氧基乙基)羰基]-哌啶-4-基氧}-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(3-甲氧基丙基-胺基)-羰基]-哌啶-4-基氧}-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[順式-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己-1-基氧]-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[順式-4-(N-乙醯基-N-甲基-胺基)-環己-1-基氧]-7-甲氧基-喹啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反式-4-甲基胺基-環己-1-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己-1-基氧]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反式-4-二甲基胺基-環己-1-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反式-4-{N-[(嗎啉-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-7-[(S)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-哌啶-4-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-氟基-哌啶-4-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉，

視需要呈其消旋物、對映異構物、非對映異構物形式及視需要呈其藥理學上可接受的酸加成鹽、溶劑化物或水合物形式。根據本發明，該β擬似劑的酸加成鹽較佳選自氫氯化物、氫溴化物、氫碘化物、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、馬來酸氫鹽、醋酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、富馬酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽與對甲苯磺酸氫鹽。

使用的多巴胺激動劑較佳為選自下列之化合物：溴隱亭(bromocriptin)、卡麥角林(cabergoline)、α-二氫麥角隱亭(alpha-

dihydroergocryptine)、麥角乙脲 (lisuride)、培高利特 (pergolide)、普拉克索 (pramipexol)、洛克星多 (roxindol)、羅匹尼羅 (ropinirol)、他利克索 (tergurid)、特麥角脲 (talipexol) 與威散 (viozan)，視需要呈其消旋物、對映異構物、非對映異構物形式及視需要呈其藥理學上可接受的酸加成鹽、溶劑化物或水合物形式。根據本發明，該 β 擬似劑的酸加成鹽較佳選自氫氯化物、氫溴化物、氫碘化物、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、馬來酸氫鹽、醋酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、富馬酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽與對甲苯磺酸氫鹽。

可使用的H1-抗組胺劑較佳為選自下列化合物：依匹斯汀 (epinastine)、西替利嗪 (cetirizine)、氮卓斯汀 (azelastine)、非索非那定 (fexofenadine)、左卡巴斯汀 (levocabastine)、氯雷他定 (loratadine)、咪唑斯汀 (mizolastine)、酮替芬 (ketotifen)、依美斯汀 (emedastine)、二甲茛定 (dimetindene)、氯馬斯汀 (clemastine)、巴米品 (bamipine)、吸氯吩胺 (cexchlorpheniramine)、非尼拉敏 (pheniramine)、多西拉敏 (doxylamine)、氯苯氧胺 (chlorophenoxamine)、茶苯海明 (dimenhydrinate)、苯海拉明 (diphenhydramine)、異丙嗪 (promethazine)、依巴斯汀 (ebastine)、氯雷他定 (desloratidine) 與美克洛嗪 (meclozine) 的化合物，視需要呈其消旋物、對映異構物、非對映異構物形式及視需要呈其藥理學上可接受的酸加成鹽、溶劑化物或水合物形式。根據本發明，該 β 擬似劑的酸加成鹽較佳選自氫氯化物、氫溴化物、氫碘化物、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺

酸氫鹽、硝酸氫鹽、馬來酸氫鹽、醋酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、富馬酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽與對甲苯磺酸氫鹽。

使用的PAF-拮抗劑較佳為選自下列之化合物：

- 4-(2-氯苯基)-9-甲基-2-[3(4-嗎啉基)-3-丙酮-1-基]-6H-噻吩并-[3,2-f]-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二吡啶
- 6-(2-氯苯基)-8,9-二氫-1-甲基-8-[(4-嗎啉基)羰基]-4H,7H-環戊-[4,5]噻吩并-[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二吡啶的化合物，

視需要呈其消旋物、對映異構物、非對映異構物形式及視需要呈其藥理學上可接受的酸加成鹽、溶劑化物或水合物形式。根據本發明，該β擬似劑的酸加成鹽較佳選自氫氯化物、氫溴化物、氫碘化物、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、馬來酸氫鹽、醋酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、富馬酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽與對甲苯磺酸氫鹽。

【圖式簡單說明】

圖1顯示化合物1的結晶水合物之X-射線粉末圖。

圖2顯示化合物1的結晶水合物之熱分析(DSC/TG)圖。

五、中文發明摘要：

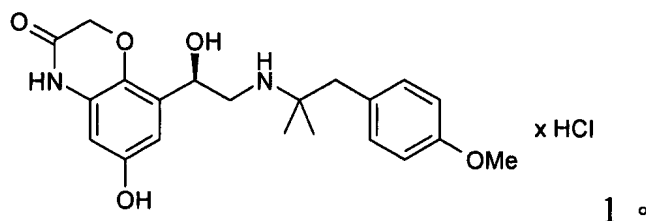
本發明係關於一種 R-6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮-鹽酸鹽之純對映異構形結晶水合物及其本身或與一種或多種其它活性物質結合作為長效 β 擬似劑，於治療呼吸性疾病上之活性。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a crystalline, enantiomerically pure hydrate of *R*-6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride and its activity as a long-acting betamimetic, on its own or combined with one or more other active substances for treating respiratory complaints.

十、申請專利範圍：

1. 一種化合物1之結晶水合物：



2. 如請求項1之化合物1的結晶水合物，其特徵在於其在112°C 熔化。
3. 如請求項1或2之化合物1的結晶水合物，其特徵在於其在 $d = 4.64 \text{ \AA}$ 與 $4.75 \text{ \AA}$ 具有X-射線反射。
4. 如請求項1或2之化合物1的結晶水合物，其特徵在於其包含1至2個水合物分子。
5. 如請求項1或2之化合物1的結晶水合物，其特徵在於當經熱分析時，其因脫水6至7%而引起乾燥失重。
6. 一種醫藥組合物，其特徵在於其包含如請求項1至5中任一項之化合物1的結晶水合物。
7. 一種如請求項1至5中任一項之化合物1的結晶水合物於製備用於治療呼吸性疾病之可吸入溶液之用途。
8. 一種如請求項1至5中任一項之化合物1的結晶水合物於製備用於治療呼吸性疾病之吸入投與的粉末調配物之用途。
9. 一種醫藥組合，其中除了如請求項1至5中任一項之化合物1的結晶水合物外，尚包含作為其他活性物質之一種或多種選自下列之化合物：抗膽鹼激導性藥物、皮質固

醇、其他PDE4-抑制劑、LTD4-拮抗劑、EGFR-抑制劑、多巴胺激動劑、H1-抗組胺劑、PAF-拮抗劑與PI3-激酶抑制劑或其中兩種或三種之組合。

10. 一種治療呼吸性疾病的可吸入溶液之製法，其特徵在於以如請求項1至5中任一項之化合物1的結晶水合物溶於其中作為活性物質。
11. 如請求項10之可吸入溶液的製法，其特徵在於進一步以選自：抗膽鹼激導性藥、皮質固醇、PDE4-抑制劑、LTD4-拮抗劑、EGFR-抑制劑、多巴胺激動劑、H1-抗組胺劑、PAF-拮抗劑與PI3-激酶抑制劑或其中兩種或三種之組合的一種或多種化合物溶於其中作為其他活性物質。

十一、圖式：

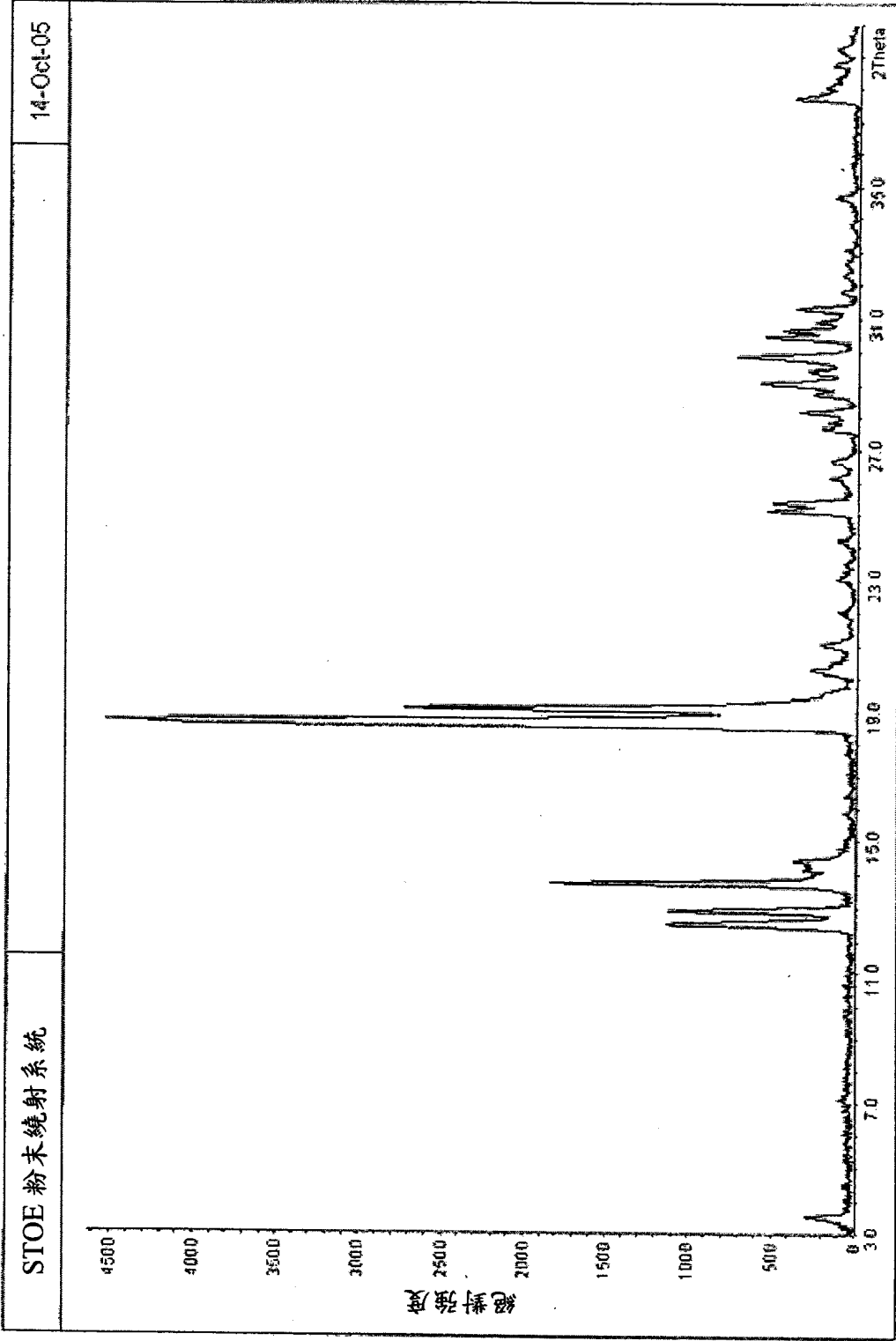


圖 1

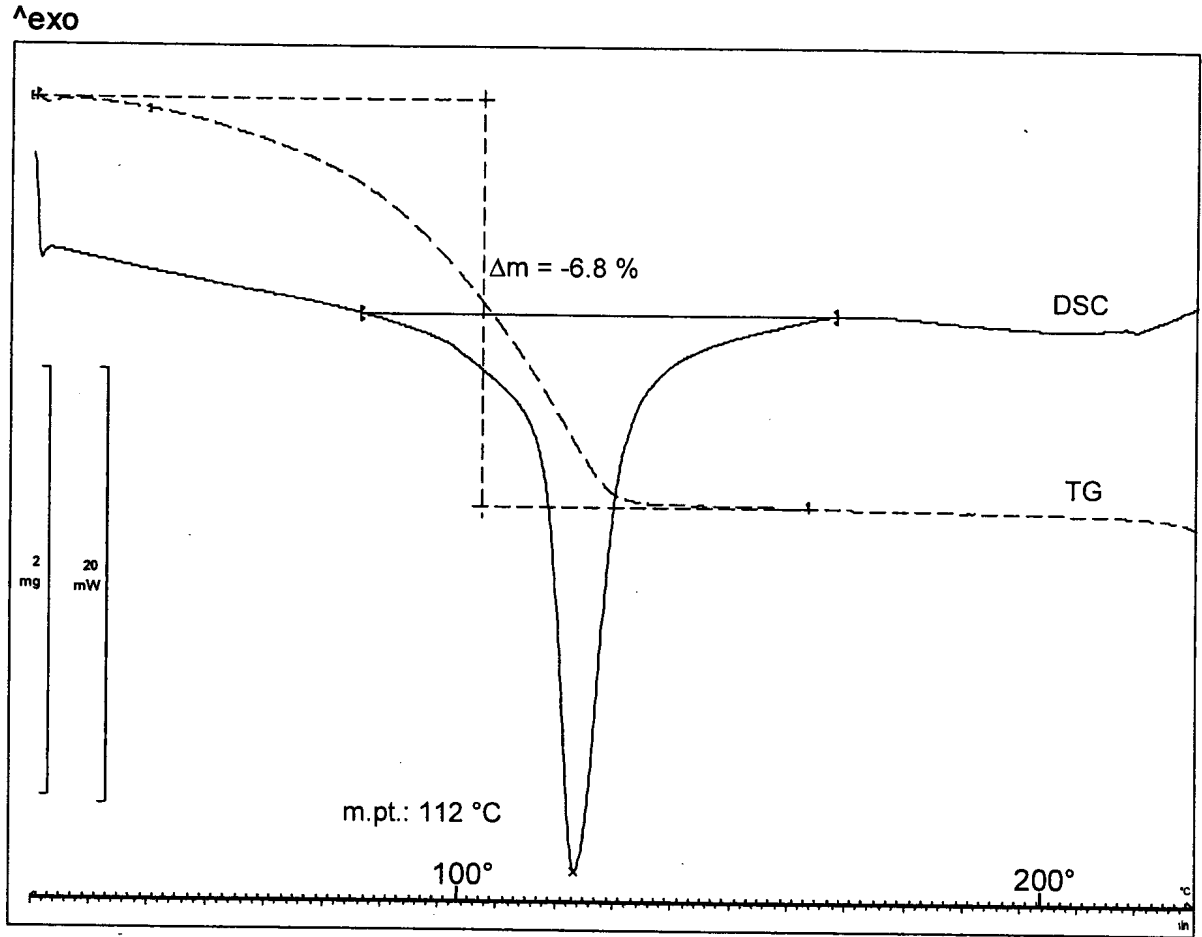


圖 2