

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：96142575

※申請日期：96.11.9

※IPC 分類：~~A61K~~ C07D 239/88 (2006.01),
C07D 403/62 (2006.01),
C07D 413/02 (2006.01),
C07D 239/93 (2006.01),
A61K 31/517 (2006.01),
A61K 31/505 (2006.01),
A61K 31/537 (2006.01),
A61K 31/496 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

雙環雜環、含該化合物之藥物、其用途及其製備方法

BICYCLIC HETEROCYCLES, DRUGS CONTAINING SAID
COMPOUNDS, THE USE THEREOF AND METHODS FOR
PREPARING SAME

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)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 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. 法蘭克 欣梅爾斯巴齊
HIMMELSBACH, FRANK
2. 巴吉特 強
JUNG, BIRGIT

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；2006年11月10日；06123820.0

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】

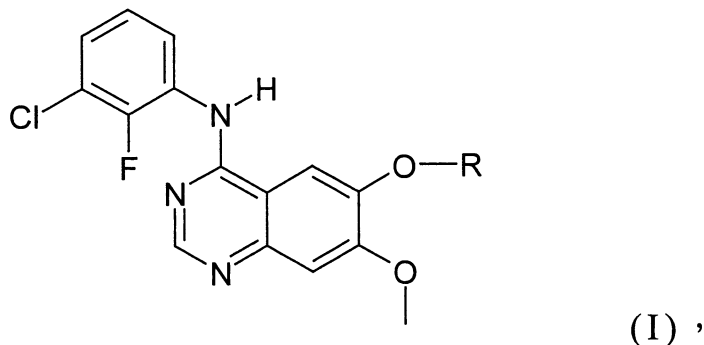
不須寄存生物材料者：

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】

本發明係關於以下通式之雙環雜環：



其互變異構體、立體異構體、混合物及鹽，尤其與無機酸或有機酸形成之具有重要藥理學性質，尤其對由酪胺酸激酶介導之信號轉導具有抑制作用的其生理學上可接受之鹽；其用於治療疾病，尤其腫瘤疾病以及良性前列腺增生(BPH)、肺部及呼吸道之疾病的用途；及其製備。

【發明內容】

在以上通式(I)中

R表示選自以下各基團之基團：

順-4-胺基-環己基、反-4-胺基-環己基，

順-4-甲基胺基-環己基、反-4-甲基胺基-環己基，

順-4-(甲氧羰基胺基)-環己基、反-4-(甲氧羰基胺基)-環己基，

順-4-(N-甲氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-甲氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-(乙氧羰基胺基)-環己基、反-4-(乙氧羰基胺基)-環己基，

己基，

順-4-(N-乙氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-乙氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-(第三丁氧羰基胺基)-環己基、反-4-(第三丁氧羰基胺基)-環己基，

順-4-(N-第三丁氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-第三丁氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-(乙醯胺基)-環己基、反-4-(乙醯胺基)-環己基，

順-4-(N-乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-(甲氧基乙醯基-胺基)-環己基、反-4-(甲氧基乙醯基-胺基)-環己基，

順-4-(N-甲氧基乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-甲氧基乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-(二甲基胺基羰基-胺基)-環己基、反-4-(二甲基胺基羰基-胺基)-環己基，

順-4-(N-二甲基胺基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-二甲基胺基羰基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-(嗎啉基羰基-胺基)-環己基、反-4-(嗎啉基羰基-胺基)-環己基，

順-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-(哌嗪-1-基羰基-胺基)-環己基、反-4-(哌嗪-1-基羰基-胺基)-環己基，

順-4-(N-哌嗪-1-基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-哌嗪-1-基羰基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-[(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-胺基]-環己基、反-4-[(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-胺基]-環己基，

順-4-[N-(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-N-甲基-胺基]-環己基、反-4-[N-(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-N-甲基-胺基]-環己基，

順-4-(甲烷磺醯基胺基)-環己基、反-4-(甲烷磺醯基胺基)-環己基，

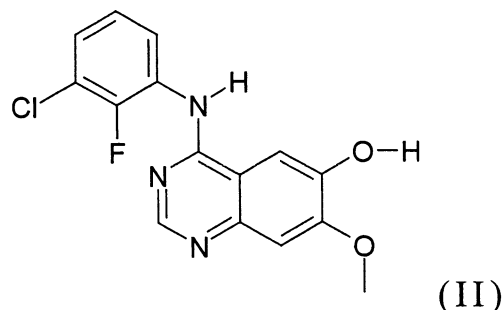
順-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-鄰苯二甲醯亞胺基-環己基及反-4-鄰苯二甲醯亞胺基-環己基，

視情況呈其互變異構體及混合物及視情況其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物及水合物之形式。

通式(I)化合物可例如藉由以下方法來製備：

a) 使下式化合物



與以下通式化合物反應



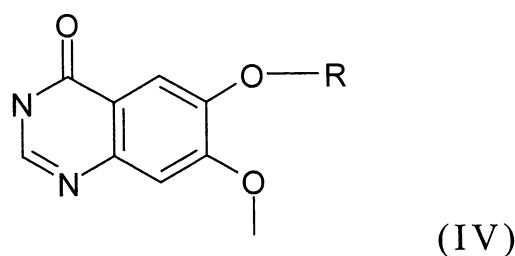
其中

R係如上文所定義且 Z^1 表示離去基，諸如鹵原子(例如，氯原子或溴原子)、磺醯氧基(諸如，甲烷磺醯氧基或對甲苯磺醯氧基)或羥基。

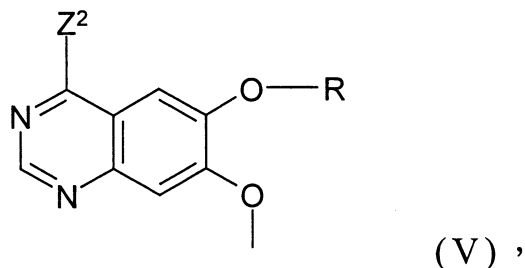
反應便利地在溶劑(諸如，乙醇、異丙醇、乙腈、甲苯、四氫呋喃、二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲亞砷或N-甲基吡咯啉酮)中視情況在鹼(諸如，碳酸鉀或N-乙基-二異丙胺)存在下在 20°C 至 160°C 範圍內的溫度下，較佳在 80°C 至 140°C 範圍內的溫度下進行。

使用 Z^1 表示羥基之通式(III)化合物，在脫水劑存在下，較佳在膦及偶氮二甲酸衍生物(諸如，三苯基膦/偶氮二甲酸二乙酯)存在下，便利地在溶劑(諸如，二氯甲烷、乙腈、四氫呋喃、二噁烷、甲苯或乙二醇二乙醚)中在 -50 至 150°C 範圍內的溫度下，但較佳在 -20 至 80°C 範圍內的溫度下進行該反應。

b) 使通式(IV)化合物



其中R係如上文所定義，與例如醯基鹵(諸如，亞硫醯氯、亞硫醯溴、三氯化磷、五氯化磷或氧氯化磷)之鹵化劑反應以形成通式(V)之中間化合物，



其中R係如上文所定義且 Z^2 表示鹵原子，諸如氯原子或溴原子，

且隨後與3-氯-2-氟-苯胺或其鹽反應。

與鹵化劑之反應視情況在溶劑(諸如，二氯甲烷、氯仿、乙腈或甲苯)中及視情況在鹼(諸如N,N-二乙基苯胺或N-乙基-二異丙胺)存在下在 20°C 至 160°C ，較佳 40°C 至 120°C 範圍內的溫度下進行。然而，反應較佳使用亞硫醯氯及催化量之二甲基甲醯胺在反應混合物之沸騰溫度下進行。

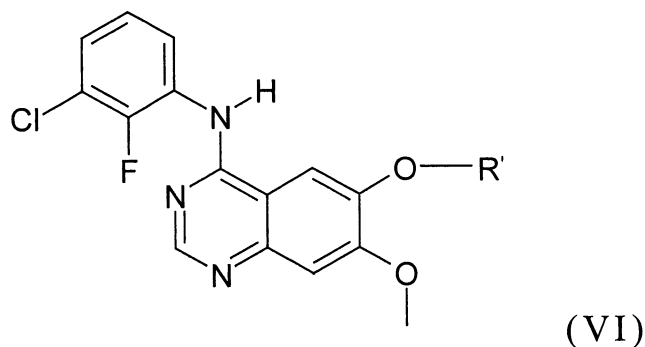
通式(V)化合物與3-氯-2-氟-苯胺或其鹽之反應便利地在溶劑(諸如，乙醇、異丙醇、乙腈、二噁烷或二甲基甲醯胺)中視情況在鹼(諸如，碳酸鉀或N-乙基-二異丙胺)存在下在 20°C 與 160°C ，較佳 60°C 至 120°C 範圍內的溫度下進行。然而，反應較佳在反應混合物之沸騰溫度下在異丙醇中進行。

c) 為製備R表示選自以下各基團之基團之通式(I)化合物：順-4-(甲氧羰基胺基)-環己基、反-4-(甲氧羰基胺基)-環己基、順-4-(N-甲氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-甲氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-(乙氧羰基胺基)-

環己基、反-4-(乙氧羰基胺基)-環己基、順-4-(N-乙氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-乙氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-(第三丁氧羰基胺基)-環己基、反-4-(第三丁氧羰基胺基)-環己基、順-4-(N-第三丁氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-第三丁氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-(乙醯胺基)-環己基、反-4-(乙醯胺基)-環己基、順-4-(N-乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-(甲氧基乙醯基-胺基)-環己基、反-4-(甲氧基乙醯基-胺基)-環己基、順-4-(N-甲氧基乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-甲氧基乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-(二甲基胺基羰基-胺基)-環己基、反-4-(二甲基胺基羰基-胺基)-環己基、順-4-(N-二甲基胺基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-二甲基胺基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-(嗎啉基羰基-胺基)-環己基、反-4-(嗎啉基羰基-胺基)-環己基、順-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-(哌嗪-1-基羰基-胺基)-環己基、反-4-(哌嗪-1-基羰基-胺基)-環己基、順-4-(N-哌嗪-1-基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-哌嗪-1-基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-[(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-胺基]-環己基、反-4-[(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-胺基]-環己基、順-4-[N-(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-N-甲基-胺基]-環己基、反-4-[N-(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-N-甲基-胺基]-環己基、順-4-(甲烷磺醯基胺基)-環己基、反-4-(甲烷磺醯基胺基)-環己基、順-4-(N-

甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己基及反-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己基，

使通式(VI)化合物

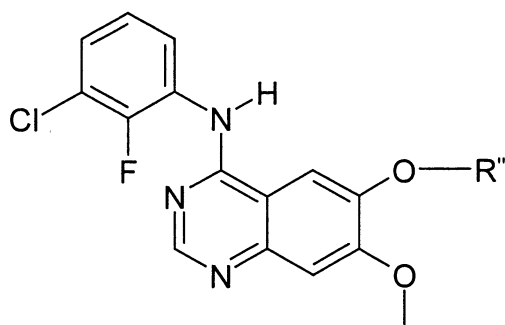


其中R'表示順-4-胺基-環己-1-基、反-4-胺基-環己-1-基、順-4-(甲基胺基)-環己-1-基或反-4-(甲基胺基)-環己-1-基，

與諸如氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、焦碳酸二甲酯、焦碳酸二乙酯、乙酸酐、甲氧基乙醯基氯、二甲基胺甲醯基氯、嗎啉-4-羰基氯、4-甲基-哌嗪-1-基-羰基氯、4-(第三丁氧羰基)-哌嗪-1-基-羰基氯或甲烷磺醯基氯之相應醯化劑反應。

反應便利地在溶劑(諸如，二氯甲烷、乙腈、甲苯、四氫呋喃、二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲亞砜或N-甲基吡咯啉酮)中，較佳在四氫呋喃或二噁烷中，視情況在鹼(諸如，碳酸鉀、氫氧化鈉溶液或N-乙基-二異丙胺)存在下在-20°C至80°C，較佳0°C至40°C範圍內的溫度下進行。

d) 為製備R表示順-4-鄰苯二甲醯亞胺基-環己-1-基或反-4-鄰苯二甲醯亞胺基-環己-1-基之通式(I)化合物，使通式(VII)化合物



(VII)

其中 R'' 表示順-4-胺基-環己基或反-4-胺基-環己基，

與鄰苯二甲酸酐或鄰苯二甲酸之另一反應性衍生物反應。

反應便利地在溶劑(諸如，乙酸、乙腈、甲苯、四氫呋喃、二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲亞砷或 N-甲基吡咯啉酮)中，較佳在乙酸中，視情況在鹼(諸如，碳酸鉀或 N-乙基-二異丙胺)存在下在 60°C 至 160°C，較佳 80°C 至 120°C 之溫度範圍內進行。

然而，反應較佳在 80°C 與 120°C 之間的溫度下在乙酸中進行。

在上述反應中，所存在之任何反應性基團(諸如，胺基、烷胺基或亞胺基)可在反應期間經反應後再次裂解之習知保護基保護。

胺基、烷胺基或亞胺基之保護基可為甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、第三丁氧羰基、苄氧羰基、苄基、甲氧基苄基或 2,4-二甲氧基苄基。

所用之任何保護基視情況隨後例如藉由在水性溶劑中(例如，在水、異丙醇/水、乙酸/水、四氫呋喃/水或二噁

烷/水中)，在酸(諸如，三氟乙酸、氫氟酸或硫酸)存在下或在鹼金屬鹼(諸如，氫氧化鈉或氫氧化鉀)存在下或以非質子方式，例如在碘代三甲基矽烷存在下，在0°C與120°C之間的溫度下，較佳在10°C與100°C之間的溫度下水解來裂解。

然而，苄基、甲氧基苄基或苄氧羰基例如以氫解作用來裂解，例如在催化劑(諸如，鈀/木炭)存在下在合適之溶劑(諸如，甲醇、乙醇、乙酸乙酯或冰乙酸)中視情況添加諸如氫氟酸之酸在0°C與100°C之間的溫度下，但較佳在20°C與60°C之間的周圍溫度及在1巴至7巴，但較佳3至5巴之氫壓力下使用氫來裂解。然而，較佳在苯甲醚存在下在三氟乙酸中裂解2,4-二甲氧基苄基。

第三丁基或第三丁氧羰基較佳藉由用酸(諸如，三氟乙酸或氫氟酸)處理或藉由用碘代三甲基矽烷處理視情況使用溶劑(諸如，二氯甲烷、二噁烷、甲醇或乙醚)來裂解。

三氟乙醯基較佳藉由視情況在諸如乙酸之溶劑存在下在50°C與120°C之間的溫度下用諸如氫氟酸之酸處理或藉由視情況在諸如四氫呋喃或甲醇之溶劑存在下在0°C與50°C之間的溫度下用氫氧化鈉溶液處理來裂解。

甲氧羰基或乙氧羰基較佳藉由視情況在諸如四氫呋喃或甲醇之溶劑存在下在0°C與50°C之間的溫度下用氫氧化鈉溶液處理來裂解。

此外，所得通式I化合物可拆分成其非對映異構體，如上文所提及。因此，舉例而言，順式/反式混合物可藉由

層析或結晶拆分成其順式及反式異構體。

此外，所得式(I)化合物可轉變為其鹽，尤其與無機酸或有機酸形成其生理學上可接受之鹽以用於醫藥用途。酸之實例包括氫氯酸、氫溴酸、硫酸、甲烷磺酸、磷酸、反丁烯二酸、丁二酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸或順丁烯二酸。

用作起始物質之通式(II)至(VII)化合物在一些狀況下自文獻中已知(例如，自WO 03/82290或WO 03/082831)或可使用文獻中已知之方法獲得(參看實例I至X)，視情況另外包括保護基。

本發明之通式I化合物及其生理學上可接受之鹽具有重要藥理學性質，尤其對由表皮生長因子受體(EGF-R)介導之信號轉導具有抑制作用，且此抑制作用可(例如)藉由抑制配位體結合、受體二聚化或酪胺酸激酶自身而引起。此外，阻斷信號傳輸至位於較遠下游之組份為可能的。

新穎化合物之生物性質可如下測試：

藉助於細胞質酪胺酸激酶域(基於Nature 309 (1984), 418中公開之序列之甲硫胺酸664至丙胺酸1186)來測定人類EGF受體激酶之抑制。為此，使用桿狀病毒表現系統，使該蛋白質在Sf9昆蟲細胞中表現為GST融合蛋白。

在測試化合物存在或不存在之情況下在連續稀釋液中進行酶活性之量測。使用來自SIGMA之聚合物pEY(4:1)作為受質。添加作為示蹤物/受質之生物素化pEY(bio-pEY)。每100 μ l反應溶液含有10 μ l於50% DMSO中之抑制劑、20 μ l受質溶液(200 mM HEPES pH 7.4、50 mM乙酸鎂、2.5

mg/ml聚(EY)、5 μ g/ml bio-pEY)及20 μ l酶製劑。藉由添加50 μ l於10 mM氯化鎂中之100 μ M ATP溶液起始酶反應。調整酶製劑之稀釋度以使得磷酸鹽併入bio-pEY與時間及酶量成線性關係。將酶製劑稀釋於20 mM HEPES pH 7.4、1 mM EDTA、130 mM氯化鈉、0.05% Triton X-100、1 mM DTT及10%甘油中。

將酶檢定在室溫下進行30分鐘之時間且藉由添加50 μ l停止溶液(於20 mM HEPES pH 7.4中之250 mM EDTA)而結束。將100 μ l轉移至經抗生蛋白鏈菌素塗佈之微量滴定盤中且在室溫下培育60分鐘。接著用200 μ l之洗滌溶液(50 mM tris, 0.05% Tween 20)洗滌培養盤。在添加100 μ l HRPO標記之抗PY抗體(來自Transduction Laboratories之PY20H抗PTyr:HRP, 250 ng/ml)後, 將混合物培育60分鐘。接著用200 μ l各洗滌溶液洗滌微量滴定盤三次。接著用100 μ l TMB-過氧化物酶溶液(A:B=1:1, Kirkegaard Perry Laboratories)處理樣品。10分鐘後停止反應。使用ELISA讀取器在OD_{450 nm}下量測消光率。測定所有資料點三次。

藉助於迭代計算使用具有可變希爾間距(Hill pitch)之S形曲線之分析程式(Graph Pad Prism3.0版)來擬合資料。所釋放之所有迭代資料具有0.9以上之相關係數且曲線之上方值及下方值展示至少5倍之範圍。自該等曲線, 獲得抑制EGF受體激酶活性至50%之活性化合物濃度(IC₅₀)。本發明之化合物具有低於100 μ m之IC₅₀值。本發明之化合物較佳具有低於1 μ m之IC₅₀值。

因此，如使用人類EGF受體之實例所證明，本發明之通式I化合物抑制酪胺酸激酶之信號轉導且因此適用於治療由酪胺酸激酶機能亢進引起之病理生理學過程。此等病理生理學過程例如為良性或惡性腫瘤，尤其上皮組織及神經上皮組織起源之腫瘤、轉移之形成及血管內皮細胞之異常增殖(血管新生)。

本發明之化合物亦適用於預防及治療氣管及肺部疾病，該等疾病伴隨有由酪胺酸激酶之刺激引起的增加或改變之黏液產生，諸如氣管之發炎性疾病，諸如急性支氣管炎、慢性支氣管炎、慢性阻塞性支氣管炎(COPD)、哮喘、支氣管擴張、過敏性或非過敏性鼻炎或竇炎、囊腫性纖維化、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症或咳嗽、肺氣腫、肺纖維化及反應過度性氣管，以及鼻黏膜及鼻竇之急性及慢性疾病，諸如急性及慢性鼻炎、竇炎及鼻息肉。

該等化合物亦適於治療與酪胺酸激酶之活性破壞相關的胃腸道及膽管及膽囊之發炎性疾病，諸如可見於(例如)急性或慢性發炎性變化，諸如膽囊炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎及胃腸道中之潰瘍或息肉病，或諸如可發生在與分泌增加相關的胃腸道疾病中，諸如曼內特爾氏病(Ménétrier's disease)、分泌性腺瘤或蛋白質損失症候群；且亦適於治療關節之發炎性疾病(諸如類風濕性關節炎)、皮膚之發炎性疾病、眼睛之發炎性疾病、發炎性假息肉、深在性囊性結腸炎或腸壁囊樣積氣症。該等化合物亦可用於治療CNS及脊髓損傷。

較佳應用領域為呼吸器官或腸之發炎性疾病，諸如慢性支氣管炎(COPD)、慢性竇炎、哮喘、克羅恩氏症、潰瘍性結腸炎或腸之息肉病。

尤其較佳之應用領域為氣管或肺部之發炎性疾病，諸如慢性支氣管炎(COPD)或哮喘或鼻黏膜及竇黏膜之疾病以及鼻息肉。

此外，通式(I)化合物及其生理學上可接受之鹽可用於治療由酪胺酸激酶之異常功能引起的其他疾病，諸如表皮過度增殖(牛皮癬)、良性前列腺增生(BPH)、發炎過程、免疫系統之疾病、造血細胞之過度增殖、鼻息肉之治療等。

基於其生物性質，本發明之化合物可單獨或與其他藥理學活性化合物組合用於(例如)單藥療法中之腫瘤治療中，或與其他抗腫瘤治療劑組合之腫瘤治療中，例如與拓撲異構酶抑制劑(例如，依託泊苷(etoposide))、有絲分裂抑制劑(例如，長春鹼(vinblastine))、與核酸相互作用之化合物(例如，順鉑(cis-platin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿黴素(adriamycin))、激素拮抗劑(例如，他莫昔芬(tamoxifen))、代謝過程之抑制劑(例如，5-FU等)、細胞激素(例如，干擾素)、抗體等組合。對於治療胃腸道區域之疾病，此等化合物可同樣單獨或與運動性或分泌影響之物質組合給予。此等組合可同時或按序投與。

對於治療氣管疾病，此等化合物可單獨使用或與其他氣管治療劑組合使用，例如具有溶解黏液活性之化合物(例如，胺溴素(ambroxol)、N-乙醯基半胱胺酸)、具有抗支氣

管疾病活性之化合物(例如，噻托銨(tiotropium)或異丙托銨(ipratropium)或非諾特羅(fenoterol)、沙美特羅(salmeterol)、沙丁胺醇(salbutamol))及/或具有消炎活性之化合物(例如，茶鹼(theophylline)或糖皮質激素(glucocorticoid))。

視情況式1化合物亦可與W組合使用，其中W表示藥理學活性物質且係選自(例如) β 模擬劑(betamimetic)；抗膽鹼能藥；皮質類固醇；PDE4-抑制劑；LTD4-受體(cysLT1、cysLT2、cysLT3)拮抗劑；EGFR-抑制劑；多巴胺-促效劑；H1-抗組胺劑；PAF-拮抗劑；SYK-抑制劑；PDE3抑制劑；脂氧素A4衍生物；FPRL1調節劑；LTB4-受體(BLT1、BLT2)拮抗劑；組胺H1受體拮抗劑；組胺H4受體拮抗劑；PI3激酶抑制劑；諸如LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTK或ITK之非受體酪氨酸激酶的抑制劑；諸如p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3或SAP之MAP激酶的抑制劑；NF- κ B信號路徑抑制劑，例如IKK激酶抑制劑；iNOS抑制劑；MRP4抑制劑；白三烯生物合成抑制劑，諸如5-脂氧合酶(5-LO)抑制劑、cPLA2抑制劑、白三烯A4水解酶抑制劑或FLAP抑制劑；非類固醇消炎劑(NSAID)；CRTH2拮抗劑；DP1-受體調節劑；血栓烷受體拮抗劑；CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR11、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1趨化因子受體拮抗劑；神經激肽(NK1、NK2、NK3)拮抗

劑；神經鞘胺醇1-磷酸酯受體調節劑；腺苷受體調節劑；諸如P2X7之嘌呤能受體的調節劑；組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)活化劑；緩激肽(BK1、BK2)拮抗劑；降鈣素基因相關肽(CGRP)調節劑，諸如CGRP拮抗劑；TACE抑制劑；黏液調節劑；PPAR γ 促效劑； ρ 激酶抑制劑；介白素1- β 轉換酶(ICE)抑制劑；toll樣受體(TLR)調節劑；HMG-CoA還原酶抑制劑；VLA-4拮抗劑；ICAM-1抑制劑；SHIP促效劑；TNF α 拮抗劑；GABA α 受體拮抗劑；免疫治療劑；上皮Na⁺通道(ENaC)調節劑，諸如ENaC抑制劑；對抗氣管腫脹之物質及止咳劑。

此外，W之雙重或三重組合可與式1化合物組合。以實例方式提及之W之組合包括：

W表示與抗膽鹼能藥、皮質類固醇、PDE4-抑制劑、EGFR-抑制劑或LTD4-受體拮抗劑組合之 β 模擬劑，

W表示與 β 模擬劑、皮質類固醇、PDE4-抑制劑、EGFR-抑制劑或LTD4-受體拮抗劑組合之抗膽鹼能藥，

W表示與PDE4-抑制劑、EGFR-抑制劑或抗膽鹼能藥組合之皮質類固醇，

W表示與EGFR-抑制劑或抗膽鹼能藥組合之PDE4-抑制劑，

W表示與抗膽鹼能藥組合之EGFR-抑制劑。

β 模擬劑之實例較佳包括選自下列各物之化合物：舒喘甯(albuterol)、阿福莫特羅(arformoterol)、班布特羅(bambuterol)、比托特羅(bitolterol)、溴沙特羅(broxaterol)、

脲喘寧(carbuterol)、克喘素(clenbuterol)、非諾特羅、福
 莫特羅(formoterol)、海索那林(hexoprenaline)、異丁特羅
 (ibuterol)、異他林(isoetharine)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、
 左沙丁胺醇(levosalbutamol)、馬布特羅(mabuterol)、美盧
 群(meluadrine)、異丙喘寧(metaproterenol)、奧西那林
 (orciprenaline)、吡布特羅(pirbuterol)、丙卡特羅(procaterol)、
 茶丙特羅(reproterol)、利米特羅(rimiterol)、利托君
 (ritodrine)、沙甲胺醇(salmefamol)、沙美特羅(salmeterol)、
 索特瑞醇(soterenol)、沙芬特羅(sulphonterol)、特布他林
 (terbutaline)、噻拉米特(tiaramide)、托魯布特羅(tolubuterol)、
 淨特羅(zinterol)、CHF-1035、HOKU-81、KUL-1248及

3-(4-{6-[2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙基胺基]-己
 氧基}-丁基)-苄基-磺醯胺，

5-[2-(5,6-二乙基-二氫節-2-基胺基)-1-羥基-乙基]-8-羥
 基-1H-喹啉-2-酮，

4-羥基-7-[2-{[2-{[3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺醯基}乙基]-
 胺基}乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮，

1-(2-氟-4-羥基苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基
 胺基]乙醇，

1-[3-(4-甲氧基苄基-胺基)-4-羥基苯基]-2-[4-(1-苯并咪
 唑基)-2-甲基-2-丁基胺基]乙醇，

1-[2H-5-羥基-3-側氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-
 N,N-二甲基胺基苯基)-2-甲基-2-丙基胺基]乙醇，

1-[2H-5-羥基-3-側氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-

甲氧基苯基)-2-甲基-2-丙基胺基]乙醇，

1-[2H-5-羥基-3-側氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-正丁氧基苯基)-2-甲基-2-丙基胺基]乙醇，

1-[2H-5-羥基-3-側氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-{4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-甲基-2-丁基胺基}乙醇，

5-羥基-8-(1-羥基-2-異丙基胺基丁基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3-(4H)-酮，

1-(4-胺基-3-氯-5-三氟甲基苯基)-2-第三丁基胺基)乙醇，

6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮，

6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-苯氧基-乙酸乙酯)-1,1-二甲基-乙基胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮，

6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-苯氧基-乙酸)-1,1-二甲基-乙基胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮，

8-{2-[1,1-二甲基-2-(2,4,6-三甲基苯基)-乙基胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮，

6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-羥基-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮，

6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-異丙基-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮，

8-{2-[2-(4-乙基-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮，

8-{2-[2-(4-乙氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮，

4-(4-{2-[2-羥基-2-(6-羥基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-基)-乙基胺基]-2-甲基-丙基}-苯氧基)-丁酸，

8-{2-[2-(3,4-二氟-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮，

1-(4-乙氧基-羰基胺基-3-氟基-5-氟苯基)-2-(第三丁基胺基)乙醇，

2-羥基-5-(1-羥基-2-{2-[4-(2-羥基-2-苯基-乙基胺基)-苯基]-乙基胺基}-乙基)-苯甲醛，

N-[2-羥基-5-(1-羥基-2-{2-[4-(2-羥基-2-苯基-乙基胺基)-苯基]-乙基胺基}-乙基)-苯基]-甲醯胺，

8-羥基-5-(1-羥基-2-{2-[4-(6-甲氧基-聯苯-3-基胺基)-苯基]-乙基胺基}-乙基)-1H-喹啉-2-酮，

8-羥基-5-[1-羥基-2-(6-苯乙基胺基-己基胺基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮，

5-[2-(2-{4-[4-(2-胺基-2-甲基-丙氧基)-苯基胺基]-苯基}-乙基胺基)-1-羥基-乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮，

[3-(4-{6-[2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙基胺基]-己氧基}-丁基)-5-甲基-苯基]-脲，

4-(2-{6-[2-(2,6-二氯-苄氧基)-乙氧基]-己基胺基}-1-羥基-乙基)-2-羥甲基-苯酚，

3-(4-{6-[2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙基胺基]-己氧基}-丁基)-苯磺醯胺，

3-(3-{7-[2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙基胺基]-庚氧基}-丙基)-苯磺醯胺，

4-(2-{6-[4-(3-環戊烷磺醯基-苯基)-丁氧基]-己基胺基}-1-羥基-乙基)-2-羥甲基-苯酚，

N-金剛烷-2-基-2-(3-{2-[2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙基胺基]-丙基}-苯基)-乙醯胺，

(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-二氟-4-苯基丁氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥甲基)苯酚，

(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥甲基)苯酚，

(R,S)-4-(2-{[4,4-二氟-6-(4-苯基丁氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥甲基)苯酚，

(R,S)-4-(2-{[6-(4,4-二氟-4-苯基丁氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥甲基)苯酚，

(R,S)-5-(2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮，

(R,S)-[2-({6-[2,2-二氟-2-(3-甲基苯基)乙氧基]己基}胺基)-1-羥基乙基]-2-(羥甲基)苯酚，

4-(1R)-2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥甲基)苯酚，

(R,S)-2-(羥甲基)-4-(1-羥基-2-{{[4,4,5,5-四氟-6-(3-苯基丙氧基)己基]胺基}乙基)苯酚，

(R,S)-[5-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-羥基苯基]甲醯胺，

(R,S)-4-[2-({6-[2-(3-溴苯基)-2,2-二氟乙氧基]己基}胺基)-1-羥基乙基]-2-(羥甲基)苯酚，

(R,S)-N-[3-(1,1-二氟-2-{{6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)-苯基]-乙基}胺基)己基}氧基}乙基)苯基]脲，

3-[3-(1,1-二氟-2-{{6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}-胺基)己基}氧基}乙基)苯基]咪唑啉-2,4-二酮，

(R,S)-4-[2-({6-[2,2-二氟-2-(3-甲氧基苯基)乙氧基]己基}胺基)-1-羥基乙基]-2-(羥甲基)苯酚，

5-((1R)-2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基}胺基}-1-羥基乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮，

4-((1R)-2-{{4,4-二氟-6-(4-苯基丁氧基)己基}胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥甲基)苯酚，

(R,S)-4-(2-{{6-(3,3-二氟-3-苯基丙氧基)己基}胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥甲基)苯酚，

(R,S)-(2-{{6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)-4,4-二氟己基}胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥甲基)苯酚，

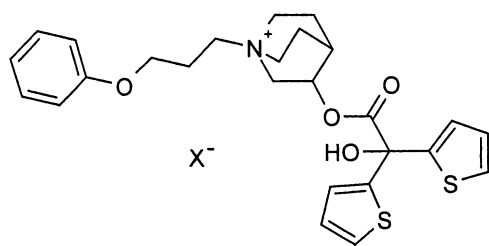
(R,S)-4-(2-{{6-(2,2-二氟-3-苯基丙氧基)己基}胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥甲基)苯酚，

視情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物之形式。根據本發明，β模擬劑之酸加成鹽較佳選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽 (hydrosulphate)、磷酸氫鹽 (hydrophosphate)、甲烷磺酸氫鹽 (hydromethanesulphonate)、硝酸氫鹽 (hydronitrate)、順

丁烯二酸氫鹽 (hydromaleate)、乙酸氫鹽 (hydroacetate)、檸檬酸氫鹽 (hydrocitrate)、反丁烯二酸氫鹽 (hydrofumarate)、酒石酸氫鹽 (hydrotartrate)、乙二酸氫鹽 (hydroxalate)、丁二酸氫鹽 (hydrosuccinate)、苯甲酸氫鹽 (hydrobenzoate) 及對甲苯磺酸氫鹽 (hydro-p-toluenesulphonate)。

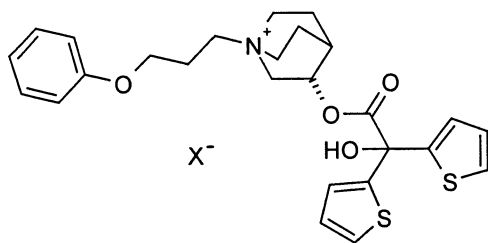
所用抗膽鹼能藥較佳為選自下列各物之化合物：
GSK233705B、GSK573719、AD-237、ALKS-27、LAS-34273、LAS-35201、CHF-5407、QAT-370 及噻托銨 (tiotropium) 鹽 (較佳溴化物鹽)、氧托銨 (oxitropium) 鹽 (較佳溴化物鹽)、氟托銨 (flutropium) 鹽 (較佳溴化物鹽)、異丙托銨 (ipratropium) 鹽 (較佳溴化物鹽)、格隆銨 (glycopyrronium) 鹽 (較佳溴化物鹽)、曲司銨 (trospium) 鹽 (較佳氯化物鹽)、托特羅定 (tolterodine)。在以上提及之鹽中，陽離子為藥理學活性組份。以上提及之鹽可較佳含有氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、磷酸根、甲烷磺酸根、硝酸根、順丁烯二酸根、乙酸根、檸檬酸根、反丁烯二酸根、酒石酸根、乙二酸根、丁二酸根、苯甲酸根或對甲苯磺酸根作為陰離子，而氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、甲烷磺酸根或對甲苯磺酸根較佳作為抗衡離子。在所有鹽中，氯化物、溴化物、碘化物及甲烷磺酸鹽尤其較佳。

其他較佳抗膽鹼能藥係選自式 AC-1 之鹽



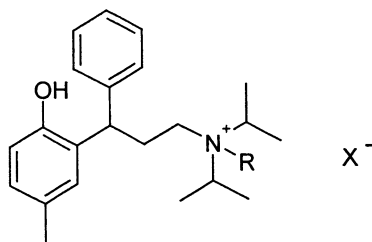
AC-1

其中 X^- 表示具有單個負電荷之陰離子，較佳為選自氟離子、氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、磷酸根、甲烷磺酸根、硝酸根、順丁烯二酸根、乙酸根、檸檬酸根、反丁烯二酸根、酒石酸根、乙二酸根、丁二酸根、苯甲酸根及對甲苯磺酸根之陰離子，較佳表示具有單個負電荷之陰離子，尤其較佳為選自氟離子、氯離子、溴離子、甲烷磺酸根及對甲苯磺酸根之陰離子，尤其較佳為溴離子，視情況呈其外消旋體、對映異構體或水合物之形式。尤其重要者為含有式 AC-1-en 之對映異構體之彼等藥物組合，



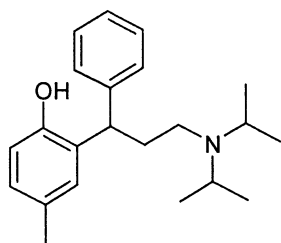
AC-1-en

其中 X^- 可具有上文給出之含義。其他較佳抗膽鹼能藥係選自式 AC-2 之鹽



AC-2

其中R表示甲基或乙基且其中X⁻可具有上文給出之含義。
 在另一實施例中，式AC-2之化合物亦可以游離鹼AC-2-鹼
 之形式存在。



AC-2-鹼

其他指定化合物為：

- 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'-四氟二苯乙醇酸酯甲溴化物；
- 東莨菪醇3,3',4,4'-四氟二苯乙醇酸酯甲溴化物；
- 托品醇4,4'-二氟二苯乙醇酸酯甲溴化物；
- 東莨菪醇4,4'-二氟二苯乙醇酸酯甲溴化物；
- 托品醇3,3'-二氟二苯乙醇酸酯甲溴化物；
- 東莨菪醇3,3'-二氟二苯乙醇酸酯甲溴化物；
- 托品醇9-羥基-萸-9-甲酸酯甲溴化物；
- 托品醇9-氟-萸-9-甲酸酯甲溴化物；
- 東莨菪醇9-羥基-萸-9-甲酸酯甲溴化物；
- 東莨菪醇9-氟-萸-9-甲酸酯甲溴化物；
- 托品醇9-甲基-萸-9-甲酸酯甲溴化物；

東莨菪醇9-甲基-第-9-甲酸酯甲溴化物；
 環丙基托品鹼二苯乙醇酸酯甲溴化物；
 環丙基托品鹼2,2-二苯基丙酸酯甲溴化物；
 環丙基托品鹼9-羥基-二苯并哌喃-9-甲酸酯甲溴化物；
 環丙基托品鹼9-甲基-第-9-甲酸酯甲溴化物；
 環丙基托品鹼9-甲基-二苯并哌喃-9-甲酸酯甲溴化物；
 環丙基托品鹼9-羥基-第-9-甲酸酯甲溴化物；
 環丙基托品鹼甲基4,4'-二氟二苯乙醇酸酯甲溴化物；
 托品醇9-羥基-二苯并哌喃-9-甲酸酯甲溴化物；
 東莨菪醇9-羥基-二苯并哌喃-9-甲酸酯甲溴化物；
 托品醇9-甲基-二苯并哌喃-9-甲酸酯-甲溴化物；
 東莨菪醇9-甲基-二苯并哌喃-9-甲酸酯-甲溴化物；
 托品醇9-乙基-二苯并哌喃-9-甲酸酯甲溴化物；
 托品醇9-二氟甲基-二苯并哌喃-9-甲酸酯甲溴化物；
 東莨菪醇9-羥甲基-二苯并哌喃-9-甲酸酯甲溴化物。

在本發明之範疇內，以上提及之化合物亦可以鹽形式使用，同時可使用甲-X鹽來替代甲溴化物，其中X可具有上文針對X⁻所給出之含義。

較佳使用選自下列各物之化合物作為皮質類固醇：倍氯米松 (beclomethasone)、倍他米松 (betamethasone)、布地縮松 (budesonide)、布替可特 (butixocort)、環索奈德 (ciclesonide)、地夫可特 (deflazacort)、地塞米松 (dexamethasone)、埃替潑諾 (etiprednol)、氟尼縮松 (flunisolide)、氟替卡松 (fluticasone)、氣替潑諾 (loteprednol)、莫米松 (mometasone)、

潑尼龍 (prednisolone)、潑尼松 (prednisone)、羅氟奈德 (rofleponide)、曲安西龍 (triamcinolone)、RPR-106541、NS-126、CP-4112、NCX-1020、NCX-1024、NS-126、PLD-177、PL-2146 QAE-397及

6,9-二氟-17-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11-羥基-16-甲基-3-側氧基-雄固-1,4-二烯-17-硫代磺酸(S)-氟甲酯，

6,9-二氟-11-羥基-16-甲基-3-側氧基-17-丙醯氧基-雄固-1,4-二烯-17-硫代磺酸(S)-(2-側氧基-四氫-呋喃-3S-基)酯，

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-側氧基-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄固-1,4-二烯-17 β -甲酸氟基甲酯，

視情況呈其外消旋體、對映異構體或非對映異構體之形式且視情況呈其鹽及衍生物、其溶劑合物及/或水合物之形式。任何關於類固醇之參照包括關於可存在之其任何鹽或衍生物、水合物或溶劑合物之參照。類固醇之可能之鹽及衍生物的實例可為：諸如鈉或鉀鹽之鹼金屬鹽、磺基苯甲酸鹽、磷酸鹽、異煙酸鹽、乙酸鹽、二氯乙酸鹽、丙酸鹽、磷酸二氫鹽、棕櫚酸鹽、特戊酸鹽或糠酸鹽。

可使用之PDE4-抑制劑較佳為選自下列各物之化合物：恩普菲林(enprofyllin)、茶鹼、羅氟司特(roflumilast)、阿裏氟洛(ariflo)(西洛司特，cilomilast)、托菲司特(tofimilast)、普馬芬群(pumafentrin)、里拉司特(lirimilast)、阿瑞司特(apremilast)、阿柔菲林(arofyllin)、阿替唑倫(atizoram)、格力司特(oglemilastum)、替托司特

(tetomilast)、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、GSK256066、ELB-353、ELB-526、GRC-4039、HT-0712、L-826141及

N-(3,5-二氯-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，

(-)-p-[(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]吡啶-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-吡咯啉酮，

3-(環戊氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-N'-[N-2-氰基-S-甲基-異硫脲基]苄基)-2-吡咯啉酮，

順[4-氰基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧基苯基)環己烷-1-甲酸]，

2-羰甲氧基-4-氰基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-環己-1-酮，

順[4-氰基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己-1-醇]，

(R)-(+)-乙基[4-(3-環戊氧基-4-甲氧基苯基)亞吡咯啉-2-基]乙酸酯，

(S)-(-)-乙基[4-(3-環戊氧基-4-甲氧基苯基)亞吡咯啉-2-

基]乙酸酯，

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，

視情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體之形式及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物之形式。根據本發明，較佳酸加成鹽係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、乙二酸氫鹽、丁二酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽。

可使用之EGFR-抑制劑較佳為選自下列各物之化合物：
西妥昔單抗(cetuximab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、ABX-EGF、Mab ICR-62及

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)氧基]-喹啉，

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-基氧基)-喹啉，

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-基氧基)-喹啉，

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]-喹啉，

4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6,7-雙-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(嗎啉-4-基)-丙基氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹啉，

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-氰基-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-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[1-(第三丁氧羰基)-哌啶-4-
基氧基]-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-胺基-環己-1-基氧基)-
7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-甲烷磺醯基胺基-環
己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-3-基氧基)-7-甲氧
基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-
甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-
4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(甲氧基甲基)羰基]-哌
啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(哌啶-3-基氧基)-7-甲氧基-
喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[1-(2-乙醯胺基-乙基)-哌啶-
4-基氧基]-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基)-7-乙氧
基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-7-
羥基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{反-4-[(二甲基胺基)磺醯基胺基]-環己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{反-4-[(嗎啉-4-基)羰基胺基]-環己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{反-4-[(嗎啉-4-基)磺醯基胺基]-環己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基)-7-(2-乙醯胺基-乙氧基)-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基)-7-(2-甲烷磺醯基胺基-乙氧基)-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(哌啶-1-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-胺基羰基甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(四氫哌喃-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(嗎啉-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(嗎啉-4-基)磺醯基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-乙烷磺醯基胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-哌啶-4-基氧基)-7-乙氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-哌啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[1-(2-甲氧基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-乙醯胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-[1-(第三丁氧羰基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(哌啶-1-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(4-甲基-哌嗪-1-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{順-4-[(嗎啉-4-基)羰基胺基]-環己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[2-(2-側氧基吡咯啶基-1-基)乙基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉，

4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-乙醯基-哌啶-4-基氧基)-7-

甲氧基-喹唑啉，

4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲
氧基-喹唑啉，

4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-哌啶-4-基氧
基)-7-甲氧基-喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-
(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-異丙氧基羰基-哌啶-4-基
氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-甲基胺基-環己-1-基氧
基)-7-甲氧基-喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{順-4-[N-(2-甲氧基-乙醯
基)-N-甲基-胺基]-環己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，

4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-
喹唑啉，

4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-[1-(2-甲氧基-乙醯基)-哌啶-
4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-
4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(順-2,6-二甲基-嗎啉-4-
基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(2-甲基-嗎啉-4-基)羰
基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(S,S)-(2-氧雜-5-氮雜-雙

環 [2,2,1]庚 -5-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-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-基氧基}-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-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-基氧基}-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-基氧基}-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[順-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己-1-基氧基]-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[順-4-(N-乙醯基-N-甲基-胺基)-環己-1-基氧基]-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-甲基胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[反-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己-1-基氧基]-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-二甲基胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-{N-[(嗎啉-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

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]-喹啉

啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-氟基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉，

視情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體之形式及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物之形式。根據本發明，較佳酸加成鹽係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、乙二酸氫鹽、丁二酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽。

所用多巴胺受體促效劑較佳為選自下列各物之化合物：溴麥角環肽(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)、洛剋星多(roxindol)、羅匹尼洛(ropinirol)、塔利克索(talipexol)、特古瑞德(tergurid)及維贊(viozan)，視情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體之形式及其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物之形式。根據本發明，較佳酸加成鹽係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、乙二酸氫鹽、丁二酸氫鹽、苯甲酸氫鹽

及對甲苯磺酸氫鹽。

所用PAF-拮抗劑較佳為選自下列各物之化合物：來昔帕泛(lexipafant)及

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]二氮吡，

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]二氮吡，

視情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體之形式及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物之形式。根據本發明，較佳酸加成鹽係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、乙二酸氫鹽、丁二酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽。

所用LTB₄-受體拮抗劑較佳為選自下列各物之化合物：AM-103、BIIL 284及BIIL260，視情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體之形式及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物、前藥或水合物之形式。根據本發明，較佳酸加成鹽係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、乙二酸氫鹽、丁二酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽。

所用 LTD4-受體拮抗劑較佳為選自下列各物之化合物：
 孟魯司特(montelukast)、普魯司特(pranlukast)、紮魯司特(zafirlukast)、MCC-847(ZD-3523)、MN-001、MEN-91507(LM-1507)、VUF-5078、VUF-K-8707、CR-3465、ONO-RS-531、L-733321、BAY-u9773及

1-(((R)-(3-(2-(6,7-二氟-2-喹啉基)乙烯基)苯基)-3-(2-(2-羥基-2-丙基)苯基)硫基)甲基環丙烷-乙酸，

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)硫基)甲基)環丙烷乙酸，

[2-[[2-(4-第三丁基-2-噻唑基)-5-苯并呋喃基]氧基甲基]苯基]乙酸，

視情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體之形式及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物之形式。根據本發明，較佳酸加成鹽係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、乙二酸氫鹽、丁二酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽。

LTD4-受體拮抗劑視情況能夠形成之鹽或衍生物意謂(例如)：諸如鈉鹽或鉀鹽之鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、磺基苯甲酸鹽、磷酸鹽、異煙酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、磷酸二氫鹽、棕櫚酸鹽、特戊酸鹽或糠酸鹽。

可使用之組胺H1受體拮抗劑較佳為選自下列各物之化合

物：依匹斯汀(epinastine)、西替利嗪(cetirizine)、氮拉斯汀(azelastine)、非索非那定(fexofenadine)、左卡巴斯汀(levocabastine)、洛拉他定(loratadine)、咪唑斯汀(mizolastine)、酮替酚(ketotifen)、依美斯汀(emedastine)、撲爾敏(dimetinden)、氯馬斯汀(clemastine)、巴米品(bamipine)、氯苯拉敏(cexchlorpheniramine)、非尼拉敏(pheniramine)、多西拉敏(doxylamine)、氯苯西敏(chlorphenoxamine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、苯海拉明(diphenhydramine)、異丙嗪(promethazine)、依巴斯汀(ebastine)、奧洛他定(olopatadine)、地氯雷他定(desloratidine)及美克洛嗪(meclozine)，視情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體之形式及視情況視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物之形式。根據本發明，較佳酸加成鹽係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、乙二酸氫鹽、丁二酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽。

可使用之組胺H4受體拮抗劑較佳為選自JNJ-7777120之化合物，視情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體之形式及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物之形式。根據本發明，較佳酸加成鹽係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、

檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、乙二酸氫鹽、丁二酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽。

可使用之諸如 LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTK 或 ITK 之非受體酪胺酸激酶的抑制劑較佳為選自下列各物之化合物：

2-[(2-胺基乙基)胺基]-4-[(3-溴苯基)胺基]-5-嘧啶甲醯胺；

2-[[7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]胺基]-3-吡啶甲醯胺；

6-[[5-氟-2-[3,4,5-三甲氧基苯基)胺基]-4-嘧啶基]胺基]-2,2-二甲基-2H-吡啶并[3,2-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮；

N-[3-溴-7-(4-甲氧基苯基)-1,6-嘧啶-5-基]-1,3-丙二胺；

7-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-1,6-嘧啶-5-胺；

N-[7-(4-甲氧基苯基)-1,6-嘧啶-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-(2-噻吩基)-1,6-嘧啶-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-嘧啶-5-基]-1,2-乙二胺；

N-[7-(4-甲氧基苯基)-2-(三氟甲基)-1,6-嘧啶-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-(4-甲氧基苯基)-3-苯基-1,6-嘧啶-5-基]-1,3-丙二胺；

N-(7-苯基-1,6-嘧啶-5-基)-1,3-丙二胺；

N-[7-(3-氟苯基)-1,6-嘧啶-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-(3-氯苯基)-1,6-嘧啶-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1,6-嘧啶-5-基]-1,3-丙二胺；

- N-[7-(4-氟苯基)-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；
- N-[7-(4-氟苯基)-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；
- N-[7-(4-氯苯基)-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；
- N-[7-(4'-甲基[1,1'-聯苯基]-4-基)-1,6-噻啉-1,3-丙二胺；
- N-[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；
- N-[7-[4-(二乙基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；
- N-[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；
- N-[7-[4-[[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基]苯基]-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；
- N-[7-(4-溴苯基)-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；
- N-[7-(4-甲基苯基)-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；
- N-[7-[4-(甲硫基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；
- N-[7-[4-(1-甲基乙基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；
- 7-[4-(二甲基胺基)苯基]-N-甲基-1,6-噻啉-5-胺；
- 7-[4-(二甲基胺基)苯基]-N,N-二甲基-1,6-噻啉-5-胺；
- N-[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-1,4-丁二胺；
- N-[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-1,5-戊二胺；
- 3-[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]氧基]-1-丙醇；
- 4-[5-(4-胺基丁氧基)-1,6-噻啉-7-基]-N,N-二甲基-苯胺；
- 4-[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]胺基]-1-丁醇；
- N-[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-N-甲基-1,3-丙二胺；

N-[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-N'-甲基-1,3-丙二胺；

N-[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-N,N'-二甲基-1,3-丙二胺；

1-胺基-3-[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]胺基]-2-丙醇；

N-[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-2,2-二甲基-1,3-丙二胺；

7-[4-(二甲基胺基)苯基]-N-(3-吡啶基甲基)-1,6-噻啉-5-胺；

N-[(2-胺基苯基)甲基]-7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-胺；

N-[7-[6-(二甲基胺基)[1,1'-聯苯基]-3-基]-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-[3-氯-4-(二乙基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-[4-(二甲基胺基)-3-甲氧基苯基]-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-[4-(二乙基胺基)苯基]-3-甲基-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-(3'-氯[1,1'-聯苯基]-3-基)-1,6-噻啉-5-基]-1,2-乙二胺；

N-[7-(4-甲氧基苯基)-1,6-噻啉-5-基]-1,6-噻啉-1,3-丙二胺；

N,N'-雙(3-胺基丙基)-7-(4-甲氧基苯基)-2,5-二胺；

N-[7-(4-甲氧基苯基)-2-(苯基甲氧基)-1,6-噁啶-5-基]-1,6-噁啶-1,3-丙二胺；

N5-(3-胺基丙基)-7-(4-甲氧基苯基)-N2-(苯基甲基)-2,5-二胺；

N-[7-(2-萘基)-1,6-噁啶-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-(2'-氟[1,1'-聯苯基]-4-基)-1,6-噁啶-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,6-噁啶-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-(3,4-二甲基苯基)-1,6-噁啶-5-基]-1,3-丙二胺；

1-胺基-3-[[7-(2-萘基)-1,6-噁啶-5-基]胺基]-2-丙醇；

1-胺基-3-[[7-(2'-氟[1,1'-聯苯基]-4-基)-1,6-噁啶-5-基]胺基]-2-丙醇；

1-胺基-3-[[7-(4'-甲氧基[1,1'-聯苯基]-4-基)-1,6-噁啶-5-基]胺基]-2-丙醇；

1-胺基-3-[[7-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,6-噁啶-5-基]胺基]-2-丙醇；

1-胺基-3-[[7-(4-溴苯基)-1,6-噁啶-5-基]胺基]-2-丙醇；

N-[7-(4'-甲氧基[1,1'-聯苯基]-4-基)-1,6-噁啶-5-基]-2,2-二甲基-1,3-丙二胺；

1-[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噁啶-5-基]胺基]-2-丙醇；

2-[[2-[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噁啶-5-基]胺基]乙基]硫基]-乙醇；

7-[4-(二甲基胺基)苯基]-N-(3-甲基-5-異噁唑基)-1,6-噻啉-5-胺；

7-[4-(二甲基胺基)苯基]-N-4-噻啉基-1,6-噻啉-5-胺；

N-[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-1,3-環己烷二胺；

N,N-二甲基-4-[5-(1-哌嗪基)-1,6-噻啉-7-基]-苯胺；

4-[5-(2-甲氧基乙氧基)-1,6-噻啉-7-基]-N,N-二甲基-苯胺；

1-[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-4-哌啶醇；

1-[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-3-吡咯啶醇；

7-[4-(二甲基胺基)苯基]-N-(2-呋喃基甲基)-1,6-噻啉-5-胺；

7-[4-(二甲基胺基)苯基]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1,6-噻啉-5-胺；

1-[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]-4-哌啶甲醯胺；

1-[3-[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-噻啉-5-基]胺基]丙基]-2-吡咯啶酮；

N-[3'-[5-[(3-胺基丙基)胺基]-1,6-噻啉-7-基][1,1'-聯苯基]-3-基]-乙醯胺；

N-[7-(4'-氟[1,1'-聯苯基]-4-基)-1,6-噻啉-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[4'-[5-[(3-胺基丙基)胺基]-1,6-噻啉-7-基][1,1'-聯苯基]-3-基]-乙醯胺；

N-[7-[4-(1,3-苯并間二氧雜戊烯-5-基)苯基]-1,6-哌啶-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-[4-(2-噻吩基)苯基]-1,6-哌啶-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,6-哌啶-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-[4-(3-吡啶基)苯基]-1,6-哌啶-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-(1,3-苯并間二氧雜戊烯-5-基)-1,6-哌啶-5-基]-1,3-丙二胺；

N-[7-(6-甲氧基-2-萘基)-1,6-哌啶-5-基]-1,3-丙二胺；

7-[4-(二甲基胺基)苯基]-N-(4-吡啶基甲基)-1,6-哌啶-5-胺；

3-[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-哌啶-5-基]甲基胺基]-丙脞；

7-[4-(二甲基胺基)苯基]-N-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1,6-哌啶-5-胺；

N-[7-[4-(二甲基胺基)苯基]-1,6-哌啶-5-基]-1,2-環己烷二胺，

視情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體之形式及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物之形式。根據本發明，較佳酸加成鹽係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、乙二酸氫鹽、丁二酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽。

所用 MAP 激酶抑制劑較佳為選自下列各物之化合物：
SCIO-323、SX-011、SD-282、SD-169、NPC-037282、SX-004、
VX-702、GSK-681323、GSK-856553、ARRY-438162、
ARRY-p38-002、ARRY-371797、AS-602801、AS-601245、
AS-602183、CEP-1347、KC706、TA-5493、RO-6226、
Ro-1487、SC-409及BIRB-796，視情況呈其外消旋體、對
映異構體、非對映異構體之形式及視情況呈其藥理學上可
接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

所用之 NF- κ B 信號路徑或 IKK 激酶之抑制劑較佳為選自
下列各物之化合物：MD-1041、MLN-041及 AVE-0547，視
情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體之形式及
視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物
或水合物之形式。

所用 iNOS-抑制劑較佳為選自下列各物之化合物：S-(2-
胺基乙基)異硫脲；胺基胍；2-胺基甲基吡啶；AMT；L-
刀豆胺酸；2-亞胺基吡啶；S-異丙基異硫脲；S-甲基異硫
脲；S-乙基異硫脲；S-甲基硫基瓜胺酸；S-乙基硫基瓜胺
酸；L-NA(N⁰-硝基-L-精胺酸)；L-NAME(N⁰-硝基-L-精胺
酸甲基酯)；L-NMMA(N⁰-單甲基-L-精胺酸)；L-NIO(N⁰-
亞胺基乙基-L-鳥胺酸)；L-NIL(N⁰-亞胺基乙基-離胺酸)；
(S)-6-乙醯亞胺醯基胺基-2-胺基-己酸(1*H*-四唑-5-基)-醯胺
(SC-51)；1400W；(S)-4-(2-乙醯亞胺醯基胺基-乙基硫基)-
2-胺基-丁酸(GW274150)；2-[2-(4-甲氧基-吡啶-2-基)-乙
基]-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(BYK191023)；2-((*R*)-3-胺基-1-

苯基-丙氧基)-4-氯-5-氟苯甲脞；2-((1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-噻唑-5-基-丁基硫基)-6-三氟甲基-菸鹼脞；2-((1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-噻唑-5-基-丁基硫基)-4-氯-苯甲脞；2-((1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-噻唑-5-基-丁基硫基)-5-氯-苯甲脞；(2S,4R)-2-胺基-4-(2-氯-5-三氟甲基-苯基硫基)-4-噻唑-5-基-丁-1-醇；2-((1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-噻唑-5-基-丁基硫基)-5-氯-菸鹼脞；4-((S)-3-胺基-4-羥基-1-苯基-丁基硫基)-6-甲氧基-菸鹼脞；經取代之3-苯基-3,4-二氫-1-異喹啉胺，諸如AR-C102222；(1S,5S,6R)-7-氯-5-甲基-2-氮雜-雙環[4.1.0]庚-2-烯-3-基胺(ONO-1714)；(4R,5R)-5-乙基-4-甲基-亞噻唑啉-2-基胺；(4R,5R)-5-乙基-4-甲基-噻亞啉-2-基胺；4-胺基四氫生物喋呤；(E)-3-(4-氯-苯基)-N-(1-{2-側氧基-2-[4-(6-三氟甲基-嘓啉-4-基氧基)-哌啉-1-基]-乙基胺甲醯基}-2-吡啉-2-基-乙基)-丙烯醯胺(FR260330)；3-(2,4-二氯-苯基)-6-[2-(4-咪唑-1-基甲基-苯氧基)-乙氧基]-2-苯基-吡啉(PPA250)；3-{[(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基甲基)-胺甲醯基]-甲基}-4-(2-咪唑-1-基-嘓啉-4-基)-哌嗪-1-甲酸甲酯(BBS-1)；(R)-1-(2-咪唑-1-基-6-甲基-嘓啉-4-基)-吡咯啉-2-甲酸酯(2-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-乙基)-醯胺(BBS-2)及其醫藥鹽、前藥或溶劑合物。

在本發明之範疇內，亦可能使用反義寡核苷酸，尤其結合iNOS編碼核酸之彼等反義寡核苷酸作為iNOS-抑制劑。舉例而言，WO 01/52902描述反義寡核苷酸，尤其結合

iNOS編碼核酸的用於調節iNOS表現之反義寡核苷酸。

所用MRP4-抑制劑較佳為選自下列各物之化合物：N-乙醯基-二硝基苯基-半胱胺酸、cGMP、膽酸鹽、雙氯芬酸(diclofenac)、脫氫表雄甾酮3-葡萄糖苷酸、脫氫表雄甾酮3-硫酸鹽、地拉齊普(dilazep)、二硝基苯基-s-穀胱甘肽、雌二醇17-β-葡萄糖苷酸、雌二醇3,17-硫酸氫鹽、雌二醇3-葡萄糖苷酸、雌二醇3-硫酸鹽、雌酮3-硫酸鹽、氟比洛芬(flurbiprofen)、葉酸鹽、n5-甲醯基-四氫葉酸鹽、甘膽酸鹽、甘胺石膽酸硫酸鹽、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、石膽酸硫酸鹽、甲胺喋呤(methotrexate)、MK571((E)-3-[[[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-[[3-二甲基胺基)-3-側氧基丙基]硫基]甲基]硫基]-丙酸)、α-萘基-β-D-葡萄糖苷酸、硝基苄基巯基嘌呤核糖苷、丙磺舒(probenecid)、PSC833、西地那非(sildenafil)、苯磺唑酮(sulphinepyrazone)、牛磺鵝去氧膽酸鹽(taurochenodeoxycholate)、牛磺膽酸鹽(taurocholate)、牛磺去氧膽酸鹽(taurodeoxycholate)、牛磺石膽酸鹽(tauroolithocholate)、牛磺石膽酸硫酸鹽(tauroolithocholic acid)、拓朴替康(topotecan)、曲喹辛(trequinsin)及紫普司特(zaprinast)、雙嘧達莫(dipyridamole)，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體及其藥理學上可接受之酸加成鹽及水合物之形式。

尤其較佳為N-乙醯基-二硝基苯基-半胱胺酸、脫氫表雄

甾酮3-硫酸鹽、地拉齊普、二硝基苯基-S-穀胱甘肽、雌二醇3,17-硫酸氫鹽、氟比洛芬、甘膽酸鹽、甘胺石膽酸硫酸鹽、布洛芬、吲哚美辛、吲哚洛芬、石膽酸硫酸鹽、MK571、PSC833、西地那非、牛磺鵝去氧膽酸鹽、牛磺膽酸鹽、牛磺去氧膽酸鹽、牛磺石膽酸硫酸鹽、曲喹辛及紫普司特、雙嘧達莫，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體及其藥理學上可接受之酸加成鹽及水合物之形式。

所用之諸如選自5-脂氧合酶(5-LO)抑制劑、cPLA2抑制劑、白三烯A4水解酶抑制劑或FLAP抑制劑之白三烯生物合成抑制劑較佳為選自下列各物之化合物：齊留通(zileuton)、泰魯司特(tipelukast)、利克飛龍(licofelone)、達拉帝波(darapladib)、TA-270、IDEA-033、IDEA-070、NIK-639、ABT-761、芬留通(fenleuton)、替泊沙林(tepoxalin)、Abbott-79175、Abbott-85761、PLT-3514、CMI-903、PEP-03、CMI-977、MLN-977、CMI-947、LDP-977、艾非帝波(efipladib)、PLA-695、維夫拉朋(veliflapon)、MK-591、MK-886及BAYx1005，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之非類固醇消炎藥(NSAID)較佳為選自下列各物之化合物：吡羅昔康(piroxicam)、雙氯芬酸(diclofenac)、萘普生(naproxen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、非諾洛芬

(fenopropfen)、酮洛芬及布洛芬、尼美舒利(nimesulide)、
吲哚美辛、舒林酸(sulindac)、阿紫丙宗(azapropazone)、
保泰松(phenylbutazone)、阿司匹林(aspirin)、美洛昔康
(meloxicam)、賽利克西(celecoxib)、羅非考昔(rofecoxib)、
伐地考昔(valdecoxib)、盧馬考昔(lumarocoxib)、帕瑞昔布
(parecoxib)、替諾昔康(tenoxicam)及依託昔布
(etoricoxib)，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映
異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、
前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之CRTH2拮抗劑較佳為選自下列各物之化合物：
雷馬曲班(ramatroban)、AP-761、ODC-9101、SAR-398171、
SAR-389644、拉皮蘭特(laropiprant)、TM-30642、TM-
30643及TM-30089，視情況呈其外消旋體、對映異構體及
非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加
成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之DP1-受體調節劑較佳為選自下列各物之化
合物：S-5751、拉皮蘭特、SAR-389644及TS-002，視情況呈
其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況
呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合
物之形式。

可使用之血栓烷受體拮抗劑較佳為選自下列各物之化
合物：塞曲斯特(seratrodast)、BM-573、[2-(4-氯苯基磺醯基
胺基甲基)-二氫節-5-基]乙酸(+/-)-鈉單水合物(Z-335)及
KP-496，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構

體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之趨化因子受體拮抗劑較佳為選自下列各物之化合物：BX-471、SH-T-04268-H、MLN-3701、MLN-3897、MLX-010、MLX-025、MLX-011、MLX-031、MLX-045、AVE-0545、CP-481715、INCB-003284、INCB-8696、INCB-15050、INCB-9471、JNJ-27553292、Sch-417690、CCX-282、SB-656933、SCH-527123、SB-656933及AMD-3100，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之神經激肽(NK1或NK2)拮抗劑較佳為選自下列各物之化合物：沙瑞度坦(saredutant)、尼帕度坦(nepadutant)、PRX-96026及非戈匹(figopitant)，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之神經鞘胺醇1-磷酸酯受體調節劑較佳為選自下列各物之化合物：c-6448及FTY720，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之黏液調節劑較佳為選自下列各物之化合物：MSI-2216、厄多司坦(erdosteine)、氟恩特(fluorovent)、他

尼氟酯 (talniflumate)、INO-4995、BIO-11006、VR-496、福多斯坦 (fudosteine) 及 ENAC 阻斷劑 552617，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之 PPAR γ 促效劑較佳為選自下列各物之化合物：羅格列酮 (rosiglitazone)、環格列酮 (ciglitazone)、吡格列酮 (pioglitazone) 及 SMP-028，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之 ρ 激酶抑制劑較佳為選自下列各物之化合物：法舒地爾 (fasudil)，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之腺苷受體調節劑較佳為選自下列各物之化合物：CGH-2466、CVT-6883、MRS-1754、UK-432097 及 L-971，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之緩激肽 (BK2 或 BK1) 拮抗劑較佳為選自下列各物之化合物：艾替班特 (icatibant) 及 MEN-16132，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之內皮素拮抗劑較佳為選自下列各物之化合物：阿替利恩-1(actelion-1)、阿姆生坦(ambrisentan)、西他生坦(sitaxsentan)、TBC-3711、TBC-3214及波生坦(bosentan)，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之介白素1- β 轉換酶(ICE)抑制劑較佳為選自下列各物之化合物：普蘭卡生(pralnacasan)、VRT-18858、RU-36384、VX-765及VRT-43198，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之Toll樣受體(TLR)調節劑較佳為選自下列各物之化合物：雷西喹莫特(resiquimod)、PF-3512676、AVE-0675、海利塞維(heplisav)、IMO-2055、CpG-28、TAK-242、SAR-21609、RC-52743198及852A，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之HMG-CoA還原酶抑制劑較佳為選自下列各物之化合物：洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)及阿伐他汀(avorvastatin)，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之 VLA-4 拮抗劑較佳為選自下列各物之化合物：整合素 (natalizumab)、伐拉斯特 (valategrast)、TBC-4746、CDP-323 及 TL-1102，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之 ICAM-1 抑制劑較佳為選自下列各物之化合物：BIRT-2584，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之 SHIP 促效劑較佳為選自下列各物之化合物：AQX-MN100 及 MN-106，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之 TNF α 拮抗劑較佳為選自下列各物之化合物：英利昔單抗 (infliximab)、阿達木單抗 (adalimumab)、戈利木單抗 (golimumab)、賽託福布 (cytofab) 及依那西普 (etanercept)，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之對抗氣管腫脹之物質較佳為選自下列各物之化合物：苯腎上腺素 (phenylephrine)、苯丙醇胺 (phenylpropanolamine)、假麻黃鹼 (pseudophedrine)、羥甲唑啉 (oxymetazoline)、腎上腺素、萘甲唑啉 (naphazoline)、丁下唑啉 (xylometazoline)、丙己君 (propylhexedrine) 及左

旋梅太德林 (llevo-desoxyephedrine)，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

可使用之止咳物質較佳為選自下列各物之化合物：氫可酮 (hydrocodone)、咳美芬 (caramiphen)、維靜寧 (carbetapentane) 及右旋美芬 (dextramethorphan)，視情況呈其外消旋體、對映異構體及非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前藥、溶劑合物或水合物之形式。

此等化合物可藉由靜脈內、皮下、肌肉內、腹膜內或鼻內途徑，藉由吸入或藉由經皮或經口途徑單獨或與其他活性物質組合投與，氣溶膠調配物尤其適於吸入。

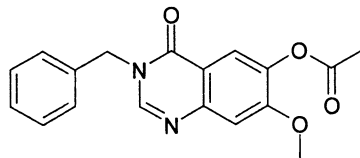
對於醫藥投藥，在溫血脊椎動物中，尤其在人類中，本發明之化合物一般以 0.001-100 mg/kg 體重，較佳為 0.1-15 mg/kg 之劑量使用。為進行投藥，將該等化合物與一或多種習知情性載劑及/或稀釋劑合併在一起，例如與玉米澱粉、乳糖、葡萄糖、微晶纖維素、硬脂酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、檸檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、丙二醇、硬脂醇、羧甲基纖維素或諸如硬脂之脂肪物質或其合適之混合物合併，以形成習知之蓋倫製劑 (galenic preparation)，諸如錠劑、包衣錠劑、膠囊、散劑、懸浮液、溶液、噴霧劑或栓劑。

【實施方式】

意欲以下列實例說明本發明而非限制本發明：

起始化合物之製備：

實例 I



3-苄基-3,4-二氫-4-側氧基-6-乙醯氧基-7-甲氧基-喹啉

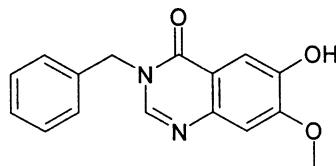
將於 1600 ml 丙酮中之 169 g 3,4-二氫-4-側氧基-6-乙醯氧基-7-甲氧基-喹啉、118.8 ml 苄基溴及 138.2 g 碳酸鉀加熱至 35-40°C，歷時 8 小時。在周圍溫度下將混合物攪拌 15 小時且接著與 2000 ml 水組合。將懸浮液冷卻至 0°C，將沈澱抽濾，用 400 ml 水及 400 ml 第三丁基甲基醚洗滌且在 50°C 下乾燥。將固體溶於 4000 ml 二氯甲烷中，過濾且蒸發以減小體積。將殘餘物懸浮於第三丁基甲基醚中，抽濾且在 50°C 下乾燥。

產量：203 g (理論值之 86%)

R_f 值：0.80 (矽膠，二氯甲烷/乙醇=9:1)

質譜 (ESI⁺): m/z=325 [M+H]⁺

實例 II



3-苄基-3,4-二氫-4-側氧基-6-羥基-7-甲氧基-喹啉

方法 A：

將 168.5 g 6-羥基-7-甲氧基-苯并[d][1,3]噁嗪-4-酮溶於 1200 ml 甲苯中且添加 74.7 ml 苄基胺。將混合物回流 15 小時且接著冷卻至周圍溫度。將沈澱濾出且用第三丁基甲基醚洗滌。

產量：124 g(理論值之 72%)

方法 B：

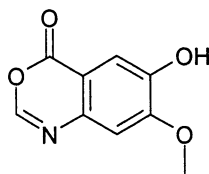
將 200 g 3-苄基-3,4-二氫-4-側氧基-6-乙醯氧基-7-甲氧基-喹啉懸浮於 200 ml 水及 1000 ml 乙醇中。在周圍溫度下添加 300 ml 10N 氫氧化鈉溶液且將混合物加熱至 30°C，歷時 1 小時。添加 172 ml 乙酸及 2000 ml 水後，將混合物在周圍溫度下攪拌 20 小時。將沈澱抽濾，用水及丙酮洗滌且在 60°C 下乾燥。

產量：172.2 g(理論值之 98%)

R_f 值：0.25(矽膠，二氯甲烷/乙醇=19:1)

質譜(ESI⁺): m/z=283 [M+H]⁺

實例 III



6-羥基-7-甲氧基-苯并[d][1,3]噁嗪-4-酮

將 1 g 2-氨基-5-羥基-4-甲氧基-苯甲酸(藉由使 2-硝基-4,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯與氫氧化鉀溶液反應以形成 2-硝

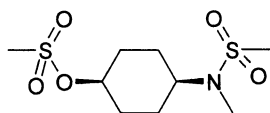
基-5-羥基-4-甲氧基-苯甲酸-鉀鹽且隨後在鈀/活性炭存在下催化氫化來製備)及20 ml原甲酸三乙酯加熱至100°C，歷時2.5小時。冷卻至周圍溫度後，將沈澱抽濾且用乙醚洗滌。

產量：0.97 g(理論值之93%)

R_f值：0.86(矽膠，二氯甲烷/甲醇/乙酸=90:10:1)

質譜(ESI⁺): m/z=194 [M+H]⁺

實例 IV



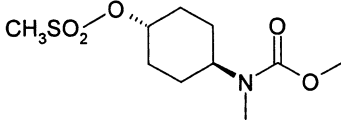
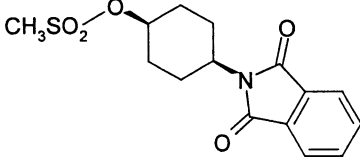
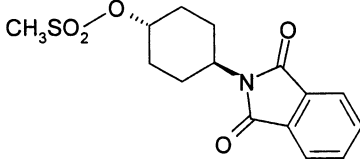
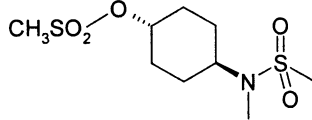
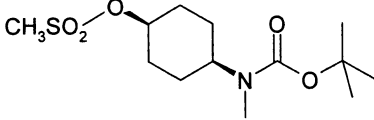
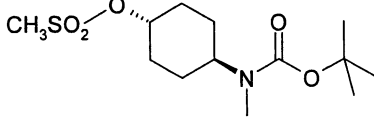
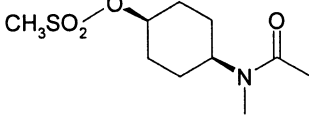
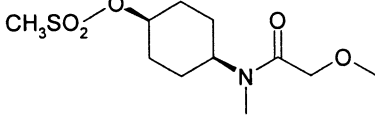
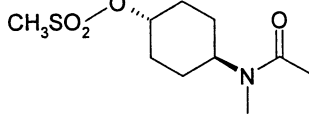
順-1-(甲烷磺醯基氧基)-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己烷

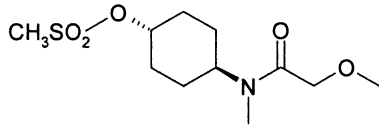
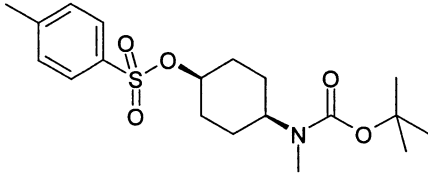
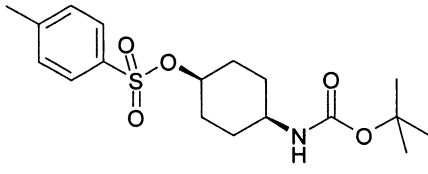
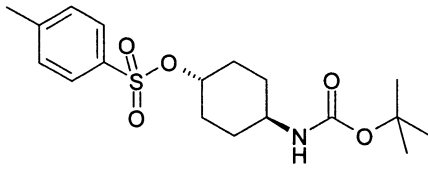
藉由使順-1-羥基-4-甲基胺基-環己烷與甲烷磺醯氯在四氫呋喃中在三乙胺存在下反應來製備。

質譜(ESI⁺): m/z=286 [M+H]⁺

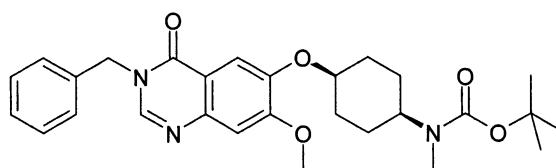
以下實例可類似於實例IV來獲得：

實例	結構
IV(1)	
IV(2)	
IV(3)	

實例	結構
IV(4)	
IV(5)	
IV(6)	
IV(7)	
IV(8)	 <p data-bbox="703 1144 1155 1189">質譜(ESI⁺): m/z=308 [M+H]⁺</p>
IV(9)	 <p data-bbox="703 1379 1155 1424">質譜(ESI⁺): m/z=308 [M+H]⁺</p>
IV(10)	
IV(11)	
IV(12)	

實例	結構
IV(13)	
IV(14)	 <p data-bbox="683 618 1177 663">質譜(ESI^+): $m/z=401$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$</p>
IV(15)	 <p data-bbox="703 891 1158 936">質譜(ESI^+): $m/z=370$ $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>
IV(16)	 <p data-bbox="683 1164 1177 1209">質譜(ESI^+): $m/z=387$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$</p>

實例 V



3-苄基-3,4-二氫-4-側氧基-6-{順-4-[N-(第三丁氧羰基)-N-甲基-胺基]-環己基-氧基}-7-甲氧基-喹啉

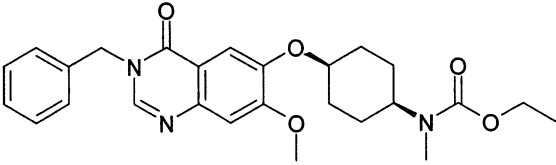
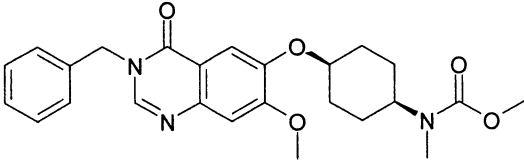
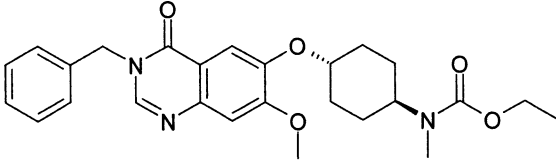
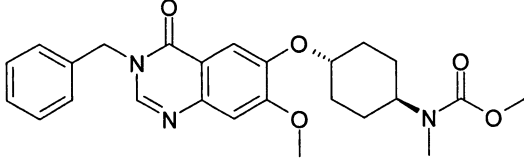
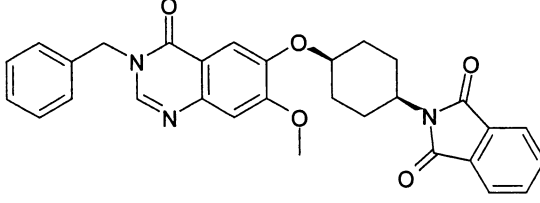
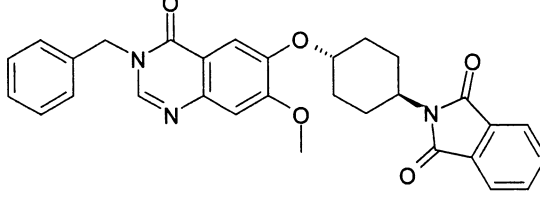
藉由使 4 g 3-苄基-3,4-二氫-4-側氧基-6-羥基-7-甲氧基-喹啉與 8.77 g 順-1-甲烷磺醯基氧基-4-[N-(第三丁氧羰基)-N-甲基-胺基]-環己烷在 4.33 g 碳酸鉀存在下在 32 ml N-

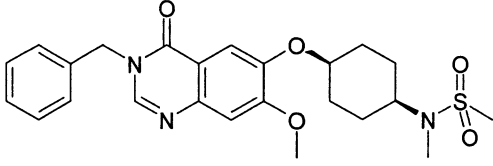
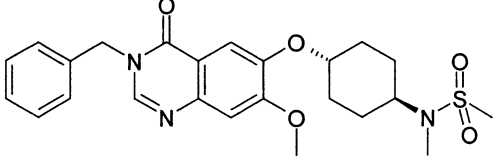
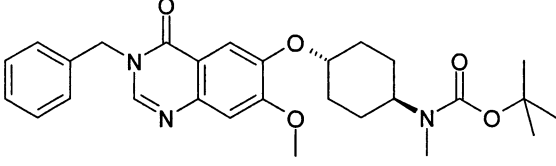
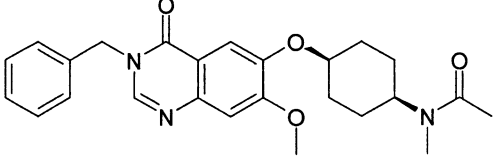
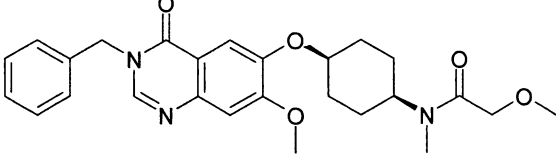
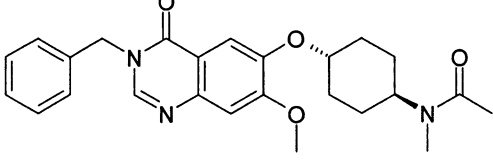
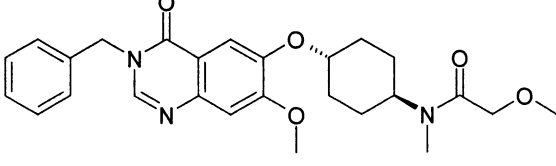
甲基-吡咯啉酮中於100-120°C下反應來製備。

R_f值：0.78(矽膠；乙酸乙酯/甲醇=95:5)

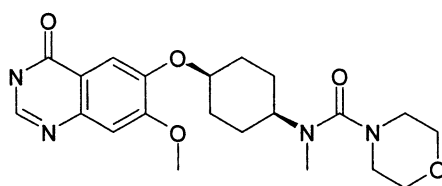
質譜(ESI⁺): m/z=494 [M+H]⁺

以下實例可類似於實例V來獲得：

實例	結構
V(1)	
V(2)	
V(3)	
V(4)	
V(5)	
V(6)	

實例	結構
V(7)	
V(8)	
V(9)	
V(10)	
V(11)	
V(12)	
V(13)	

實例 VI



3,4-二氫-4-側氧基-6-[順-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基-氧基]-7-甲氧基-喹啉

在 50 psi 氫壓力下於 80°C 下使 1.4 g 3-苄基-3,4-二氫-4-側氧基-6-[順-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基-氧基]-7-甲氧基-喹啉與 20 ml 冰乙酸之混合物在 0.3 g 鈀/活性炭 (10% Pd) 存在下氫化直至反應完成為止。抽濾催化劑，將濾液蒸乾且與 15 ml 乙酸乙酯組合。將沈澱抽濾，用 5 ml 乙酸乙酯洗滌且乾燥。

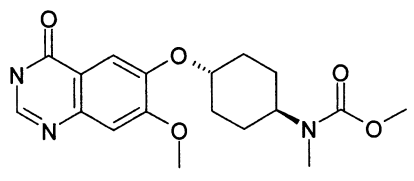
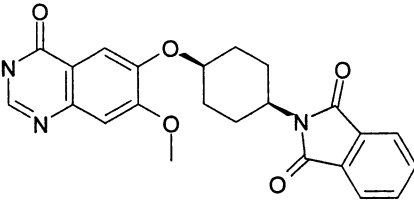
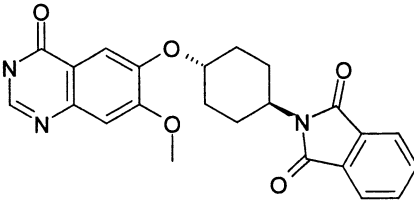
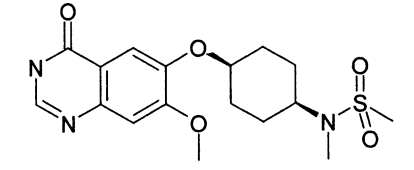
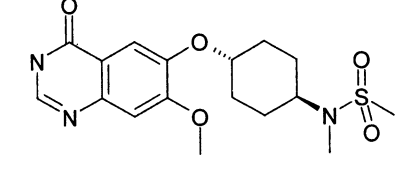
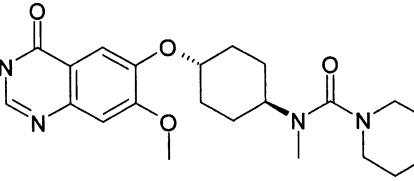
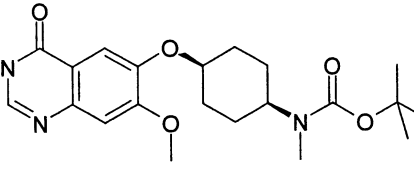
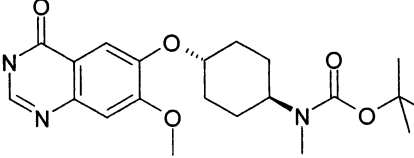
產量：0.8 g (理論值之 70%)

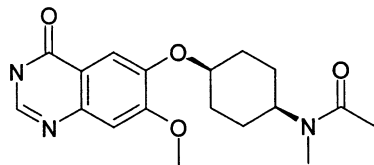
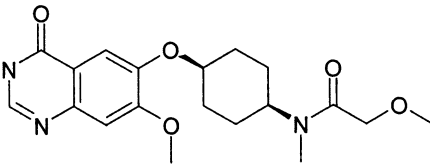
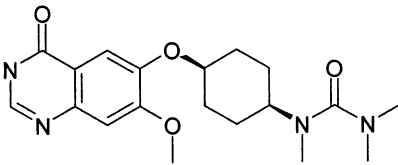
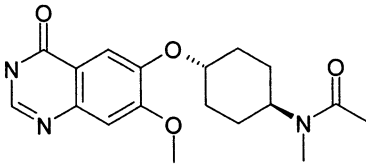
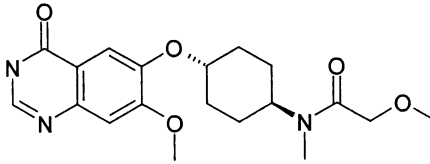
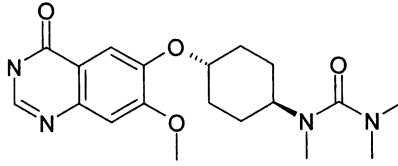
R_f 值：0.40 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=9:1)

質譜 (ESI⁺): m/z=417 [M+H]⁺

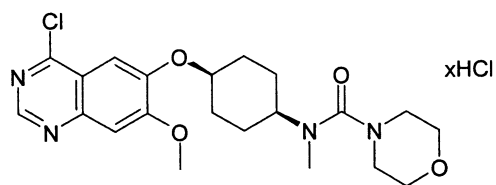
以下實例可類似於實例 VI 來獲得：

實例	結構
VI(1)	
VI(2)	
VI(3)	

實例	結構
VI(4)	
VI(5)	
VI(6)	
VI(7)	
VI(8)	
VI(9)	
VI(10)	
VI(11)	

實例	結構
VI(12)	
VI(13)	
VI(14)	
VI(15)	
VI(16)	
VI(17)	

實例 VII



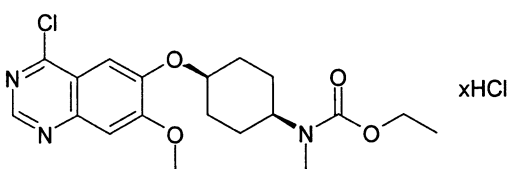
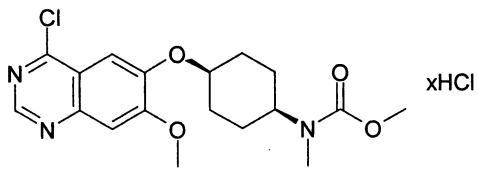
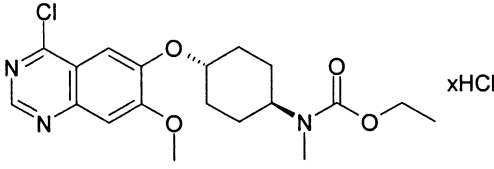
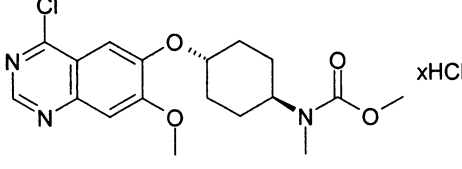
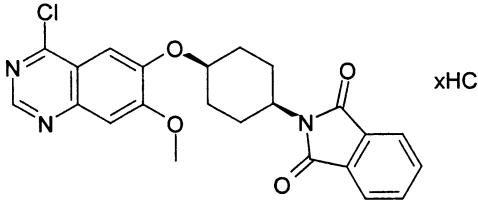
4-氯-6-[順-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基-氧基]-
7-甲氧基-喹唑啉-鹽酸鹽

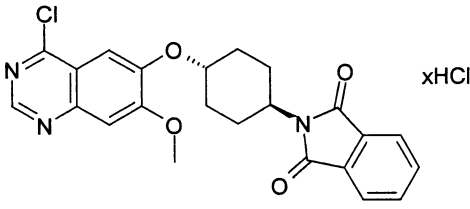
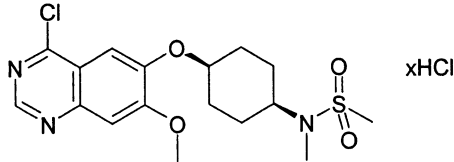
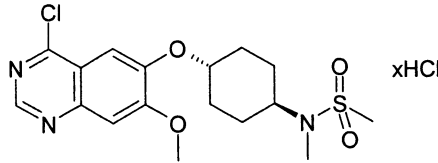
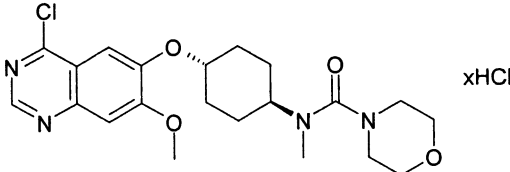
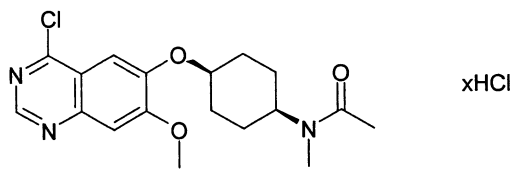
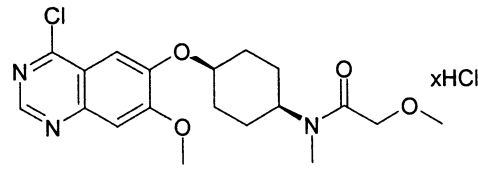
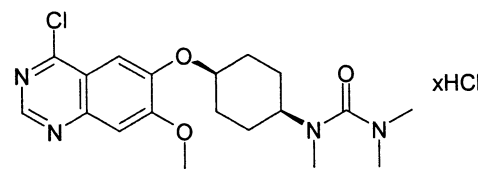
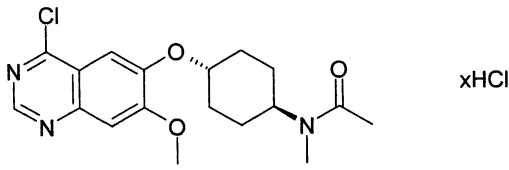
將 800 mg 3,4-二氫-4-側氧基-6-[順-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基-氧基]-7-甲氧基-喹唑啉、7 ml 亞硫酸氯及 0.1 ml 二甲基甲醯胺回流 3 小時。使用旋轉蒸發器將反應混合物之揮發性組份除去，將殘餘物與甲苯組合且再次藉由旋轉蒸發來濃縮。

質譜 (ESI⁺): m/z=435, 437 [M+H]⁺

游離鹼亦可藉由鹼性處理來獲得。

以下實例可類似於實例 VII 來獲得：

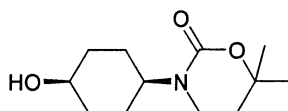
實例	結構
VII(1)	
VII(2)	
VII(3)	
VII(4)	
VII(5)	

實例	結構
VII(6)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C(Cl)=C1OC3CCCC[C@H]3N4C(=O)c5ccccc5C4=O.Cl</chem> xHCl
VII(7)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C(Cl)=C1OC3CCCC[C@H]3NS(=O)(=O)C.Cl</chem> xHCl
VII(8)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C(Cl)=C1OC3CCCC[C@H]3N(C)S(=O)(=O)C.Cl</chem> xHCl
VII(9)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C(Cl)=C1OC3CCCC[C@H]3N(C)C(=O)N4CCOCC4.Cl</chem> xHCl
VII(10)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C(Cl)=C1OC3CCCC[C@H]3N(C)C(=O)C.Cl</chem> xHCl
VII(11)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C(Cl)=C1OC3CCCC[C@H]3N(C)C(=O)CO.Cl</chem> xHCl
VII(12)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C(Cl)=C1OC3CCCC[C@H]3N(C)C(=O)N(C)C.Cl</chem> xHCl
VII(13)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C(Cl)=C1OC3CCCC[C@H]3N(C)C(=O)C.Cl</chem> xHCl

實例	結構
VII(14)	
VII(15)	

以上提及之化合物之游離鹼亦可藉由鹼性處理來獲得。

實例 VIII



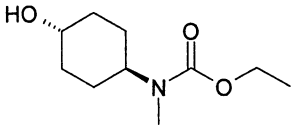
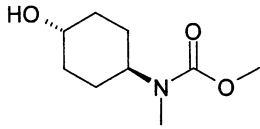
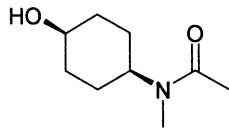
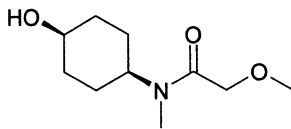
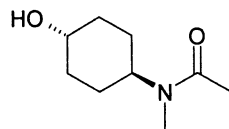
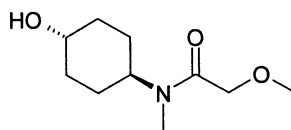
順-1-羥基-4-(N-第三丁氧羰基-N-甲基-胺基)-環己烷

藉由使順-1-羥基-4-甲基胺基-環己烷與焦碳酸二第三丁酯在乙酸乙酯中於周圍溫度下反應來製備。

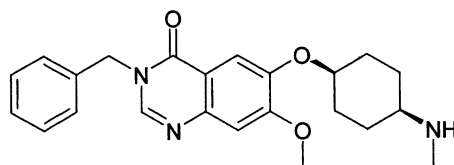
質譜 (ESI⁺): m/z=230 [M+H]⁺

以下實例可類似於實例 VIII 來獲得：

實例	結構
VIII(1)	
VIII(2)	
VIII(3)	

實例	結構
VIII(4)	
VIII(5)	
VIII(6)	
VIII(7)	
VIII(8)	
VIII(9)	

實例 IX

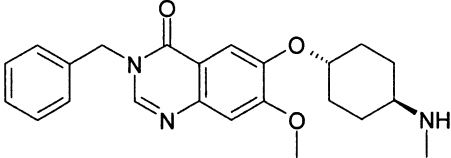
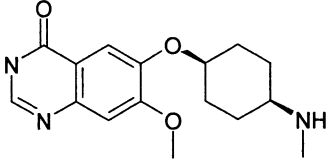
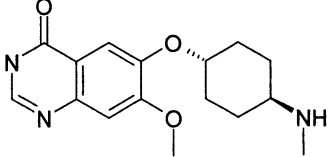


3-苄基-3,4-二氫-4-側氧基-6-(順-4-甲基胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉-鹽酸鹽

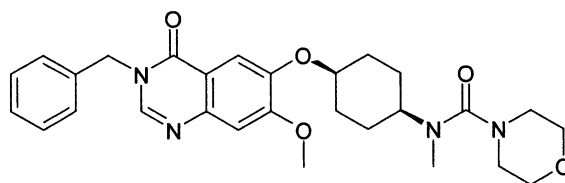
藉由在 40°C 下於乙醇中用異丙醇氫氯酸處理 3-苄基-3,4-二氫-4-側氧基-6-{順-4-[N-(第三丁氧羰基)-N-甲基-胺基]-環己基-氧基}-7-甲氧基-喹啉來製備。

質譜 (ESI⁺): m/z=394 [M+H]⁺

以下實例可類似於實例 IX 來獲得：

實例	結構
IX(1)	
IX(2)	
IX(3)	

實例 X



3-苄基-3,4-二氫-4-側氧基-6-[順-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基-氧基]-7-甲氧基-喹啉

將溶於 5 ml 乙腈中之 1.18 ml 嗎啉基羰基氯逐滴添加至 3 g 3-苄基-3,4-二氫-4-側氧基-6-(順-4-甲基胺基-環己基-氧基)-7-甲氧基-喹啉-鹽酸鹽、2.67 ml N-乙基-二異丙基胺及 25 ml 乙腈之混合物中，同時用冰浴冷卻。在周圍溫度下攪拌隔夜後，將反應混合物在 50 ml 水與 30 ml 乙酸乙酯

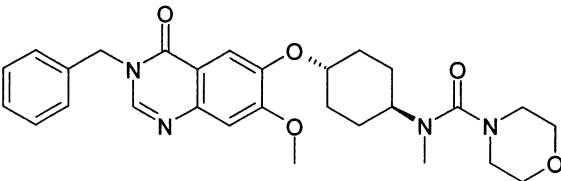
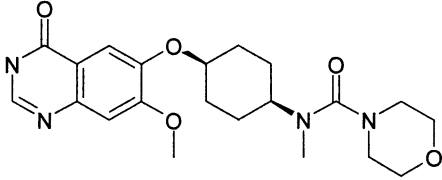
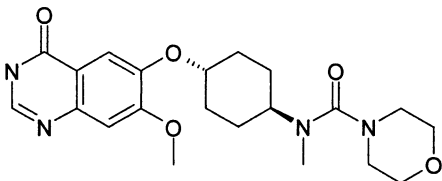
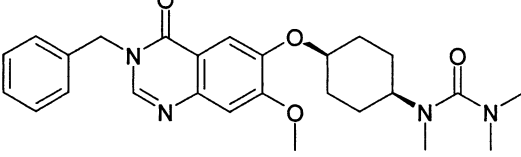
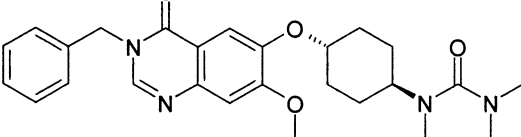
之間分配。用 50 ml 乙酸乙酯萃取水相且將經合併之有機相用 20 ml 水及飽和鹽水溶液洗滌，乾燥且蒸發以減小體積。藉由經由矽膠管柱使用二氯甲烷/甲醇 (97:3 至 95:5) 層析來純化殘餘物。

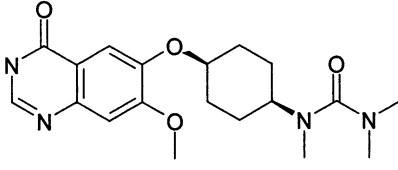
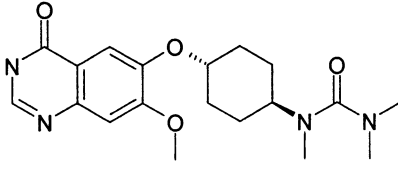
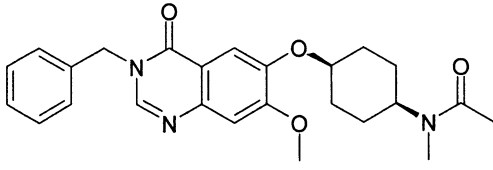
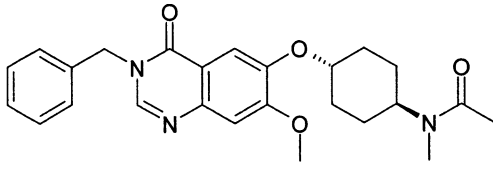
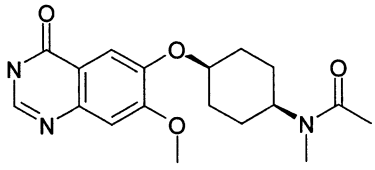
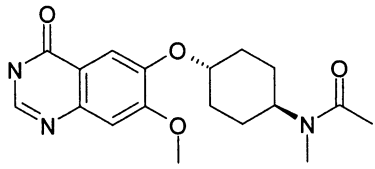
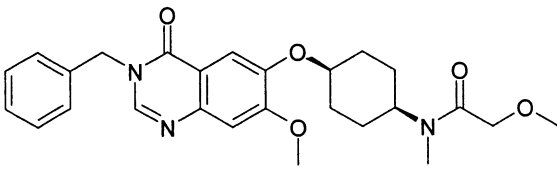
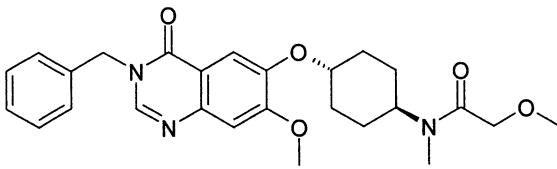
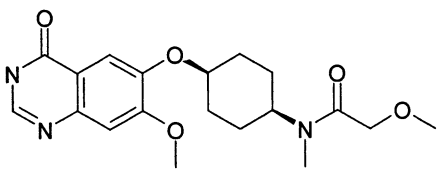
產量：1.5 g (理論值之 42%)

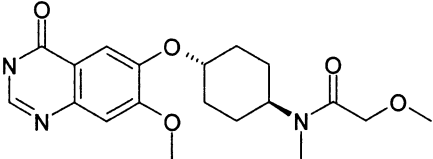
R_f 值：0.60 (矽膠；二氯甲烷/甲醇=9:1)

質譜 (ESI⁺): m/z=507 [M+H]⁺

以下實例可類似於實例 X 來獲得：

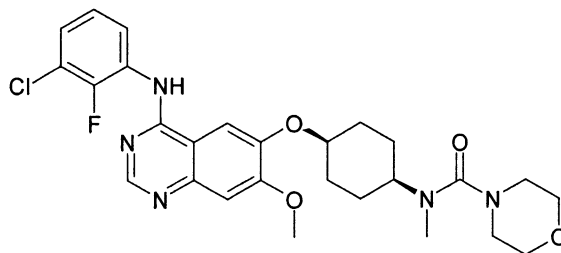
實例	結構
X(1)	
X(2)	
X(3)	
X(4)	
X(5)	

實例	結構
X(6)	
X(7)	
X(8)	
X(9)	
X(10)	
X(11)	
X(12)	
X(13)	
X(14)	

實例	結構
X(15)	

最終化合物之製備：

實例 1



4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[順-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基-氧基]-7-甲氧基-喹啉

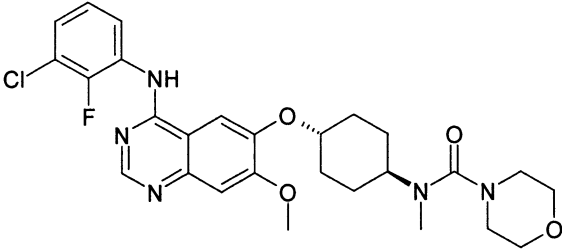
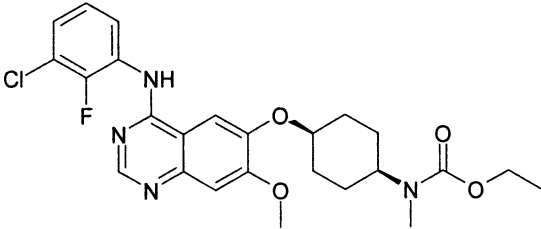
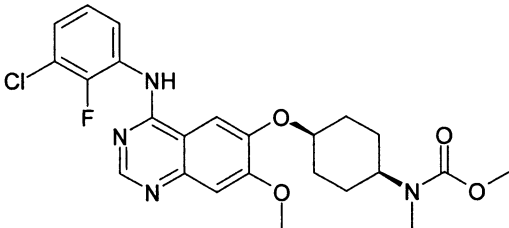
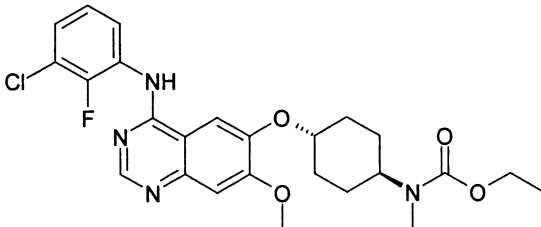
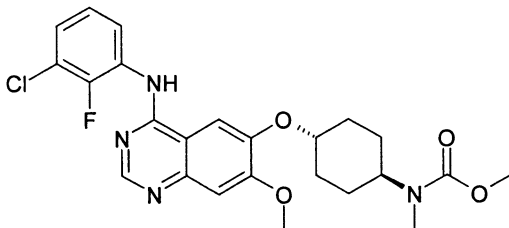
將 800 mg 3,4-二氫-4-側氧基-6-[順-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基-氧基]-7-甲氧基-喹啉、7 ml 亞硫酸氯及 0.1 ml 二甲基甲醯胺回流 3 小時。使用旋轉蒸發器將反應混合物之揮發性組份除去，將殘餘物與甲苯組合且再次藉由旋轉蒸發來濃縮。將殘餘物與 30 ml 異丙醇及 643 mg 3-氯-2-氟-苯胺組合。將混合物回流 1.5 小時。接著將其蒸乾且將殘餘物在 70 ml 乙酸乙酯與 30 ml 10% 碳酸鉀水溶液之間分配。將有機相用水及鹽水溶液洗滌，乾燥且蒸發以減小體積。藉由經由矽膠管柱使用二氯甲烷/甲醇(95:5 至 70:30)層析來純化殘餘物。

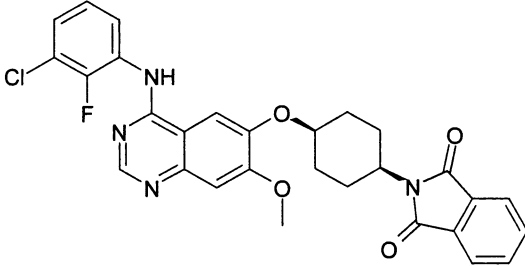
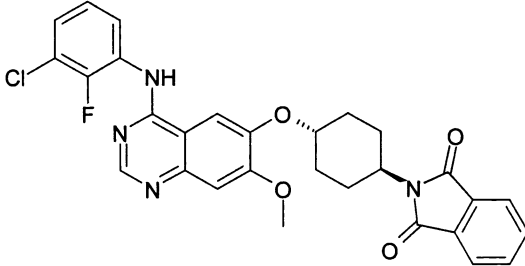
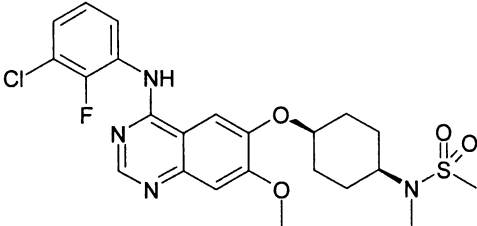
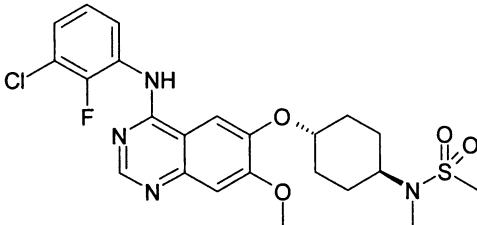
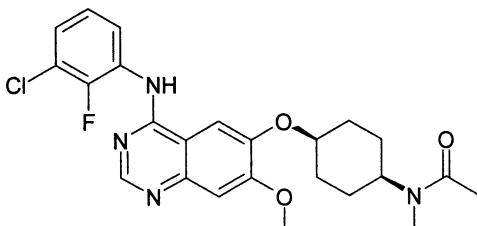
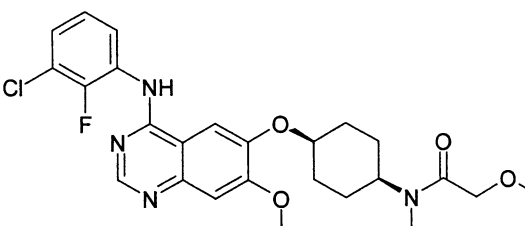
產量：580 mg(理論值之 56%)

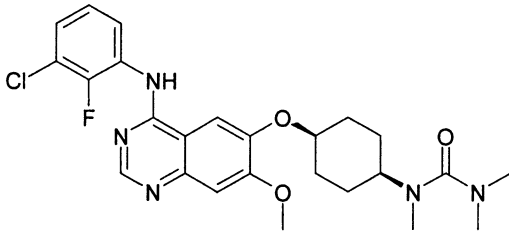
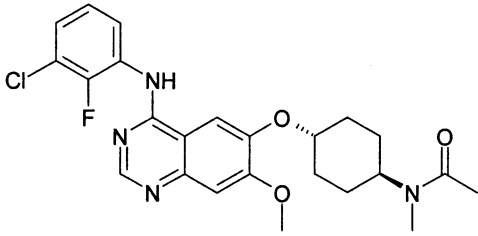
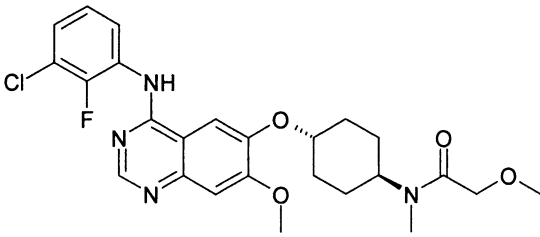
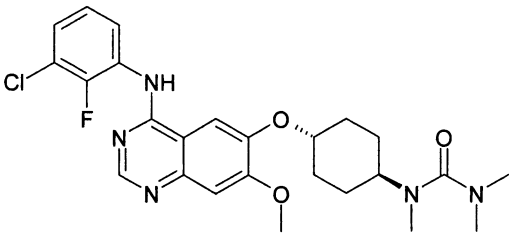
R_f值：0.55(矽膠；二氯甲烷/甲醇=7:1)

質譜(ESI⁺): m/z=544, 546 [M+H]⁺

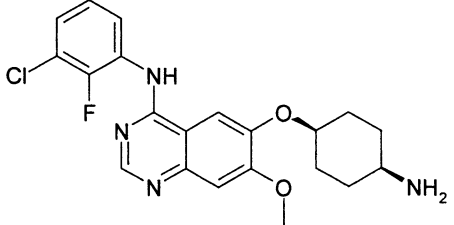
以下實例可類似於實例1來獲得：

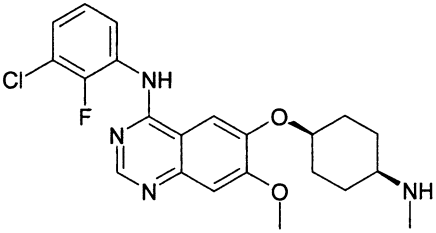
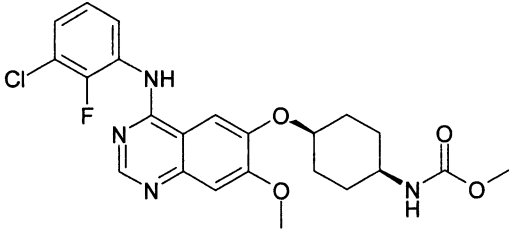
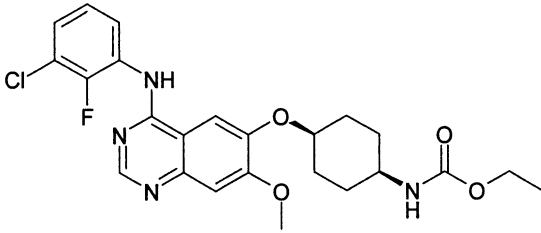
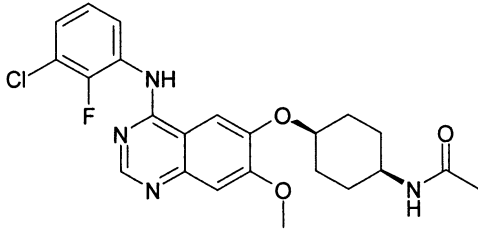
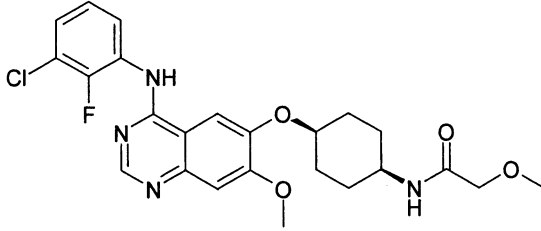
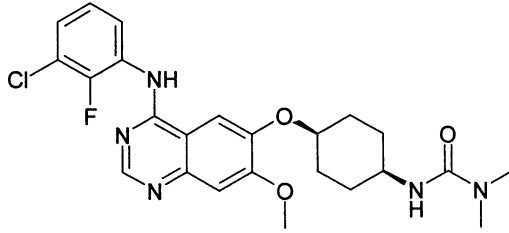
實例1	結構
(1)	 <p>質譜(ESI⁺): m/z=544, 546 [M+H]⁺</p>
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	

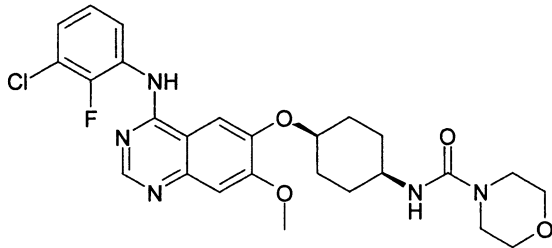
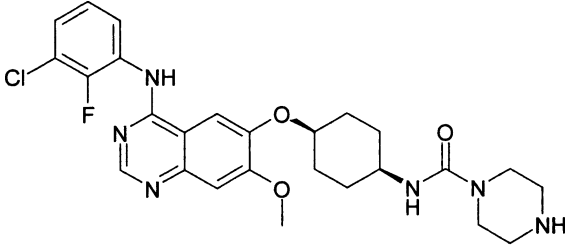
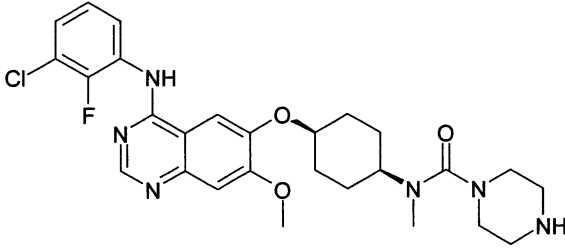
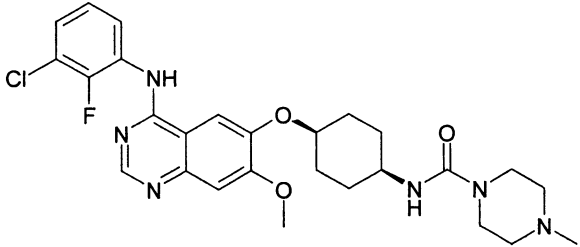
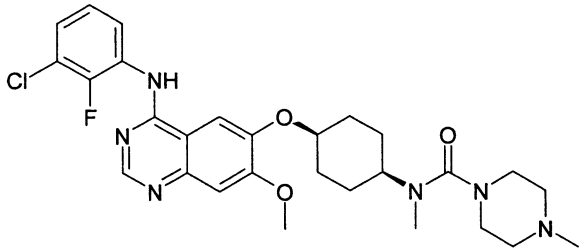
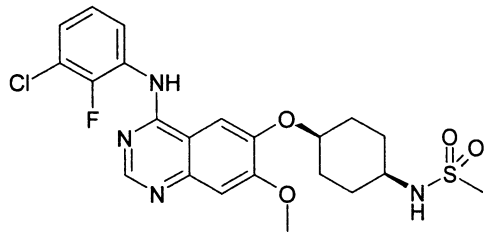
實例1	結構
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	

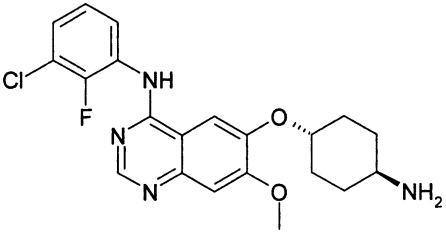
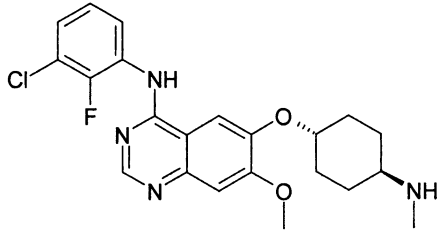
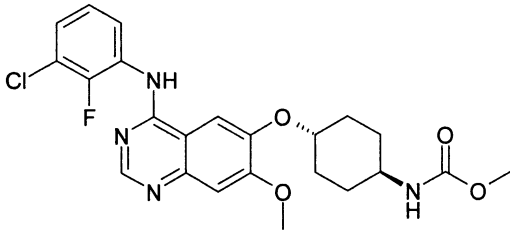
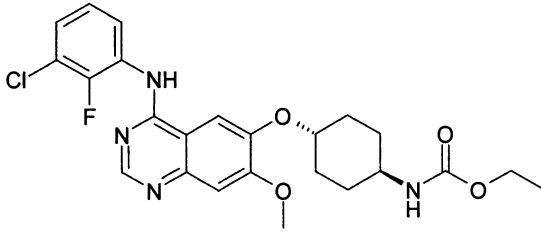
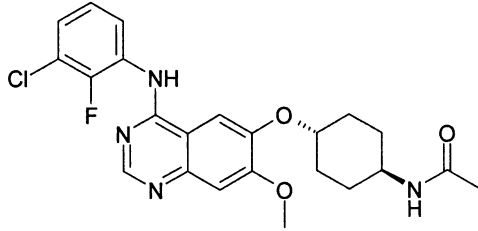
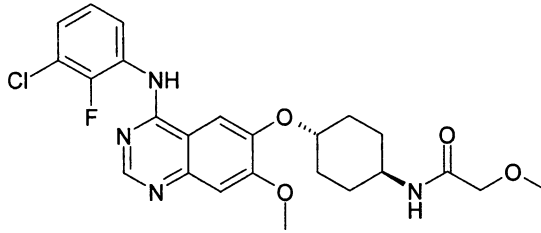
實例1	結構
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	

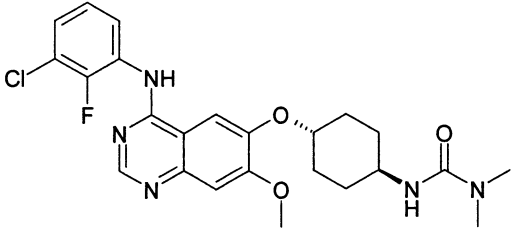
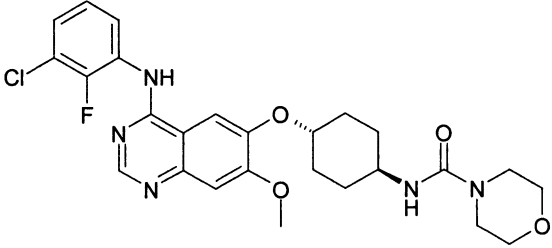
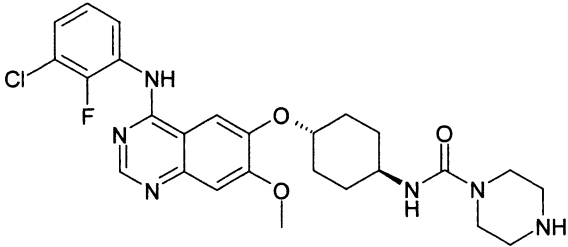
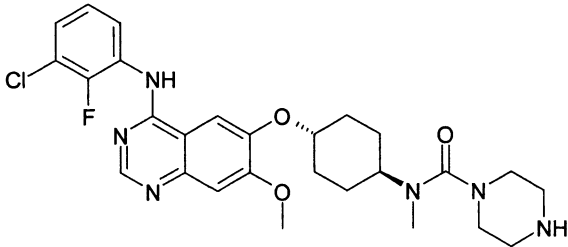
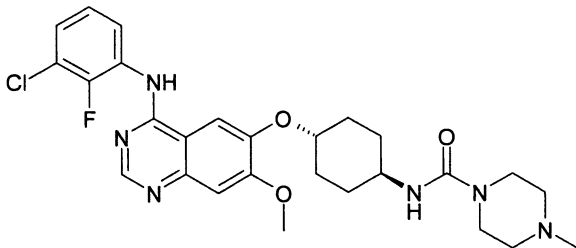
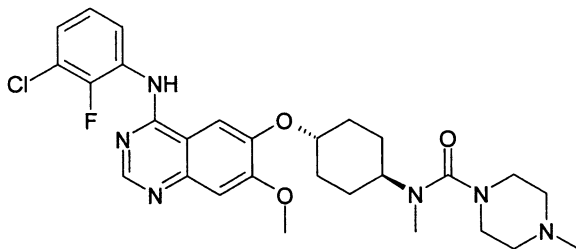
以下化合物亦可類似於以上提及之實例及文獻中已知之其他方法來製備：

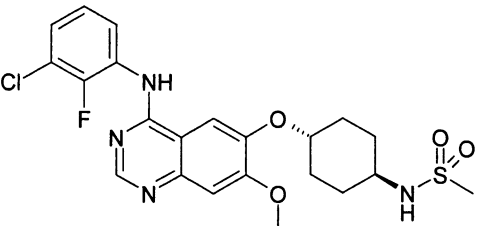
實例1	結構
(16)	

實例1	結構
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	

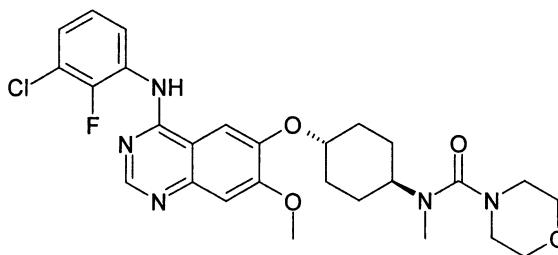
實例1	結構
(23)	 <p>質譜(ESI⁺): m/z=530, 532 [M+H]⁺</p>
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	

實例1	結構
(29)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C1=CO[C@@H]3CCCC[C@H]3N</chem>
(30)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C1=CO[C@@H]3CCCC[C@H]3NC</chem>
(31)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C1=CO[C@@H]3CCCC[C@H]3NC(=O)OC</chem>
(32)	 <chem>CCOC(=O)N[C@@H]1CCCC[C@H]1OC2=CC=C3N=CN=C3C2=CO</chem>
(33)	 <chem>CC(=O)N[C@@H]1CCCC[C@H]1OC2=CC=C3N=CN=C3C2=CO</chem>
(34)	 <chem>COC(=O)N[C@@H]1CCCC[C@H]1OC2=CC=C3N=CN=C3C2=CO</chem>

實例1	結構
(35)	
(36)	 <p>質譜(ESI⁺): m/z=530, 532 [M+H]⁺</p>
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	

實例1	結構
(41)	

實例 2

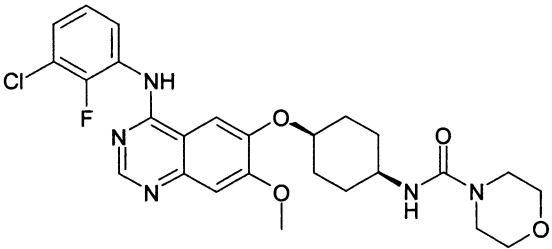
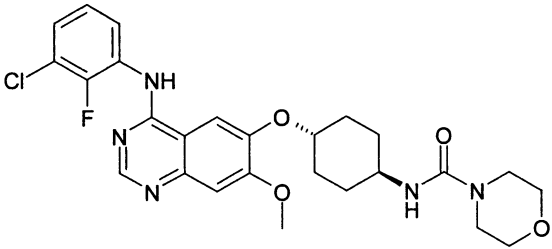


4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基-氧基]-7-甲氧基-喹啉

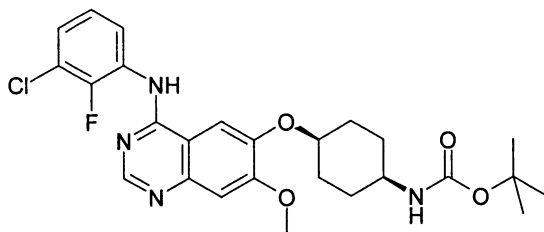
在小於8°C下將2600 mg 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反-4-(甲基胺基)-環己基-氧基]-7-甲氧基-喹啉-鹽酸鹽懸浮於20 ml乙腈中，接著添加3.1 ml三乙胺，且逐滴添加溶於5 ml乙腈中之0.723 ml 嗎啉-N-羰基氯。在周圍溫度下攪拌隔夜後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用水及鹽水溶液萃取有機相。將有機相乾燥且蒸發以減小體積。與乙腈一起攪拌殘餘物以析出，將固體抽濾且乾燥。

質譜(ESI⁺): m/z=544, 546 [M+H]⁺

以下實例可類似於實例2來獲得：

實例2	結構
(1)	 <p>質譜(ESI⁺): m/z=530, 532 [M+H]⁺</p>
(2)	 <p>質譜(ESI⁺): m/z=530, 532 [M+H]⁺</p>

實例3

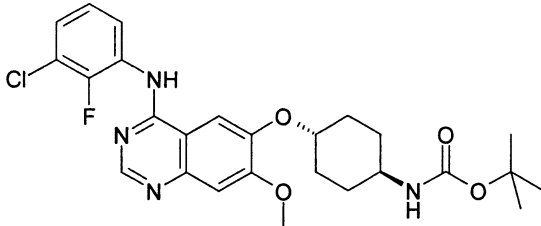
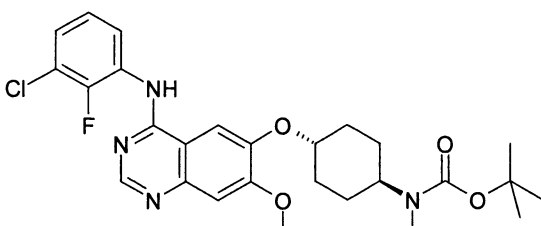
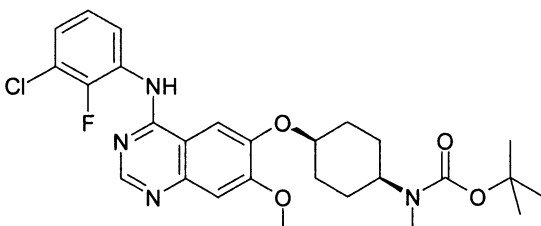


4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[順-4-(第三丁氧羰基-胺基)-環己基-氧基]-7-甲氧基-喹啉

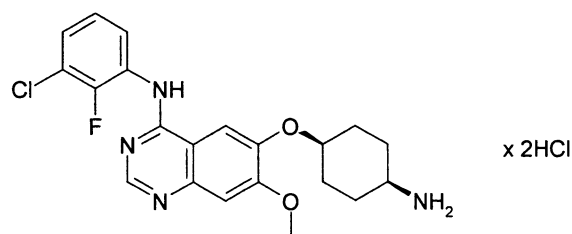
藉由在 80°C 下使 5 g 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-羥基-7-甲氧基-喹啉與 8.7 g 實例 IV(16) 化合物在 4.3 g 碳酸鉀存在下在 40 ml N,N-二甲基甲醯胺中反應來製備。

質譜(ESI⁺): m/z=517, 519 [M+H]⁺

以下實例可類似於實例3來獲得：

實例3	結構
(1)	 <p>質譜(ESI^+): $m/z=517, 519 [\text{M}+\text{H}]^+$</p>
(2)	 <p>質譜(ESI^+): $m/z=531, 533 [\text{M}+\text{H}]^+$</p>
(3)	 <p>質譜(ESI^+): $m/z=531, 533 [\text{M}+\text{H}]^+$</p>

實例 4

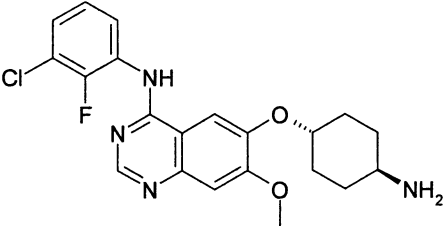
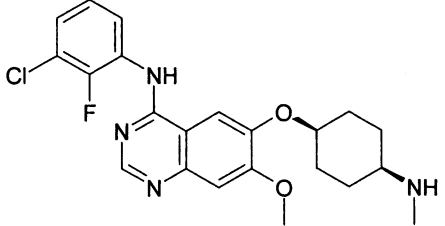
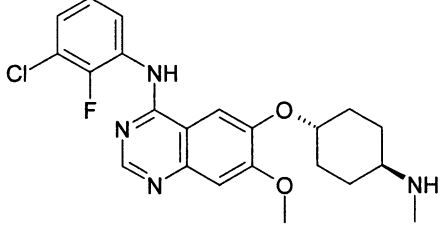


4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[順-4-(胺基)-環己基-氧基]-7-
甲氧基-喹啉啉-二鹽酸鹽

藉由在周圍溫度下於8 ml二氯甲烷中用3.3 ml異丙醇氫
 氯酸(5-6 M)處理843 mg實例3之化合物來製備。

質譜(ESI⁺): m/z=417, 419 [M+H]⁺

以下化合物類似於實例4來獲得：

實例4	結構
(1)	 <p>質譜(ESI⁺): m/z=417, 419 [M+H]⁺</p>
(2)	 <p>質譜(ESI⁺): m/z=431, 433 [M+H]⁺</p>
(3)	 <p>質譜(ESI⁺): m/z=431, 433 [M+H]⁺</p>

實例 5

含有 75 mg 活性物質之包衣錠劑

1 錠劑核心含有：

活性物質

75.0 mg

磷酸鈣	93.0 mg
玉米澱粉	35.5 mg
聚乙烯吡咯啉酮	10.0 mg
羥丙基甲基纖維素	15.0 mg
硬脂酸鎂	1.5 mg
	230.0 mg

製備：

將活性物質與磷酸鈣、玉米澱粉、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基甲基纖維素及一半規定量之硬脂酸鎂混合。在製錠機中產生直徑約為 13 mm 之半製品且接著使用合適之機器使此等半製品勉強通過網目尺寸為 1.5 mm 之篩網，且與剩餘硬脂酸鎂混合。在製錠機中壓縮此顆粒以形成所需形狀之錠劑。

核心重量：230 mg

模具：9 mm，凸面

用基本上由羥丙基甲基纖維素組成之薄膜塗佈由此產生之錠劑核心。用蜂蠟磨光完成之經薄膜塗佈之錠劑。

包衣錠劑重量：245 mg

實例 6

含有 100 mg 活性物質之錠劑

組合物：

1 錠劑含有：

活性物質	100.0 mg
------	----------

乳糖	80.0 mg
玉米澱粉	34.0 mg
聚乙烯吡咯啉酮	4.0 mg
硬脂酸鎂	2.0 mg
	220.0 mg

製備方法：

將活性物質、乳糖及澱粉一起混合且用聚乙烯吡咯啉酮之水溶液均勻濕潤。篩選(2.0 mm網目尺寸)濕潤組合物且在托架型乾燥機中於50°C下乾燥後，再次篩選(1.5 mm網目尺寸)且添加潤滑劑。壓縮完成之混合物以形成錠劑。

錠劑重量：220 mg

直徑：10 mm，雙面，兩側均刻面及一側刻凹痕。

實例7

含有150 mg活性物質之錠劑

組成：

1錠劑含有：

活性物質	150.0 mg
粉末狀乳糖	89.0 mg
玉米澱粉	40.0 mg
膠狀二氧化矽	10.0 mg
聚乙烯吡咯啉酮	10.0 mg
硬脂酸鎂	1.0 mg
	300.0 mg

製備：

將與乳糖、玉米澱粉及二氧化矽混合之活性物質用20%聚乙炔吡咯啉酮水溶液濕潤且使其通過網目尺寸為1.5 mm之篩網。使在45°C下經乾燥之顆粒再次通過同一篩網且與規定量之硬脂酸鎂混合。自混合物壓製成錠劑。

錠劑重量：300 mg

模具：10 mm，平面

實例 8

含有 150 mg 活性物質之硬明膠膠囊

1 膠囊含有：

活性物質	150.0 mg
玉米澱粉(乾)	約 180.0 mg
乳糖(粉末狀)	約 87.0 mg
硬脂酸鎂	3.0 mg
	約 420.0 mg

製備：

將活性物質與賦形劑混合，使其通過網目尺寸為0.75 mm之篩網，且使用合適之裝置來均勻混合。將完成之混合物填充至1號硬明膠膠囊中。

膠囊填充：約 320 mg

膠囊殼：1號硬明膠膠囊。

實例 9

含有 150 mg 活性物質之栓劑

1 栓劑含有：

活性物質	150.0 mg
聚乙二醇1500	550.0 mg
聚乙二醇6000	460.0 mg
聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單硬脂酸酯	840.0 mg
	2,000.0 mg

製備：

在栓劑塊熔融之後，將活性物質均勻分布於其中，且將熔融物傾倒至冷卻模中。

實例 10

含有 50 mg 活性物質之懸浮液

100 ml 懸浮液含有：

活性物質	1.00 g
羧甲基纖維素鈉鹽	0.10 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.05 g
對羥基苯甲酸丙酯	0.01 g
葡萄糖	10.00 g
甘油	5.00 g
70%山梨糖醇溶液	20.00 g
芳香劑	0.30 g
蒸餾水	補足至 100 ml

製備：

將蒸餾水加熱至 70°C。將對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯

甲酸丙酯連同甘油及羧甲基纖維素鈉鹽一起溶於其中，同時攪拌。使溶液冷卻至周圍溫度，且添加活性物質且使其均勻分散於其中，同時攪拌。在添加且溶解糖、山梨糖醇溶液及芳香劑後，在攪拌下使懸浮液排空以除去空氣。

5 ml懸浮液含有50 mg活性物質。

實例 11

含有 10 mg 活性物質之安瓿

組成：

活性物質	10.0 mg
0.01 N 鹽酸	適量
重蒸餾水	補足至 2.0 ml

製備：

將活性物質溶於需要量之 0.01 N HCl 中，用食鹽使其等張，無菌過濾且轉移至 2 ml 安瓿中。

實例 12

含有 50 mg 活性物質之安瓿

組成：

活性物質	50.0 mg
0.01 N 鹽酸	適量
重蒸餾水	補足至 10.0 ml

製備：

將活性物質溶於必要量之 0.01 N HCl 中，用食鹽使其等張，無菌過濾且轉移至 10 ml 安瓿中。

實例 13

含有 5 mg 活性物質之用於粉末吸入的膠囊

1 膠囊含有：

活性物質	5.0 mg
用於吸入之乳糖	15.0 mg
	20.0 mg

製備：

將活性物質與用於吸入之乳糖混合。在製膠囊機中將混合物填充至膠囊中(空膠囊之重量為約 50 mg)。

膠囊重量： 70.0 mg

膠囊尺寸 3

實例 14

含有 2.5 mg 活性物質之用於手持式噴霧器之吸入用溶液

1 噴霧劑含有：

活性物質	2.500 mg
氯化苯甲煙銨	0.001 mg
1 N 鹽酸	適量
乙醇/水(50/50)	補足至 15.000 mg

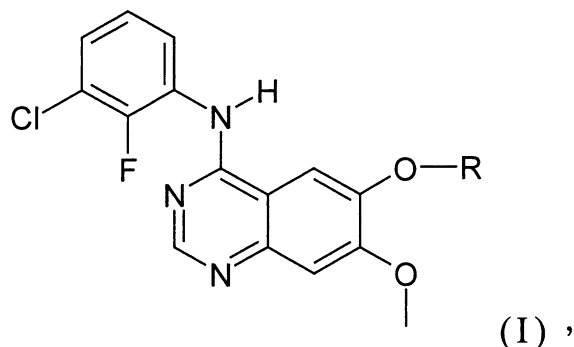
製備：

將活性物質及氯化苯甲煙銨溶於乙醇/水(50/50)中。用 1 N 鹽酸調整溶液之 pH 值。將所得溶液過濾且轉移至合適之容器中以用於手持式噴霧器(筒)。

容器之內含物： 4.5 g

五、中文發明摘要：

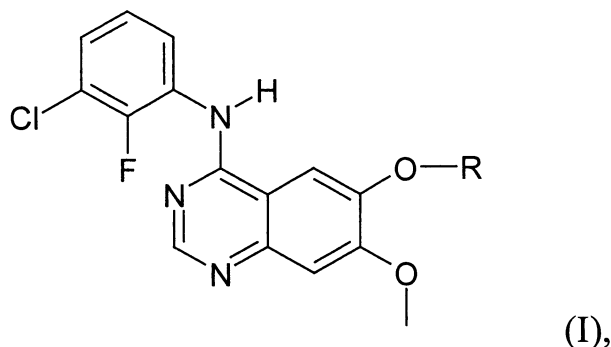
本發明係關於以下通式之雙環雜環：



其互變異構體、立體異構體、混合物及鹽，尤其與無機酸或有機酸形成之具有重要藥理學性質，尤其對由酪胺酸激酶介導之信號轉導具有抑制作用的其生理學上可接受之鹽；其用於治療疾病，尤其腫瘤疾病以及良性前列腺增生 (BPH)、肺部及呼吸道之疾病的用途；及其製備。

六、英文發明摘要：

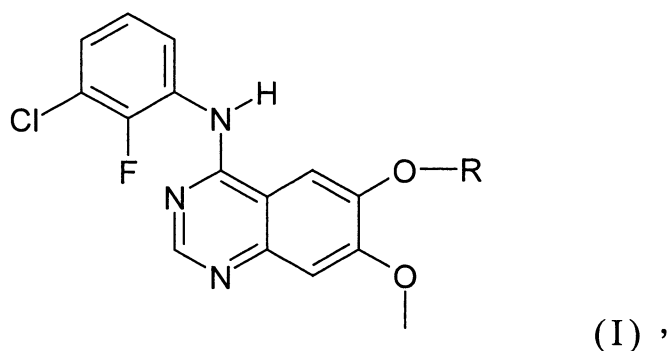
The present invention relates to bicyclic heterocycles of general formula



the tautomers, the stereoisomers, the mixtures and the salts thereof, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids which have valuable pharmacological properties, particularly an inhibitory effect on signal transduction mediated by tyrosine kinases, the use thereof for treating diseases, particularly tumoral diseases, as well as benign prostatic hyperplasia (BPH), diseases of the lungs and respiratory tract, and the preparation thereof.

十、申請專利範圍：

1. 一種雙環雜環，其具有通式(I)



其中

R表示選自以下各基團之基團：

順-4-胺基-環己基、反-4-胺基-環己基，

順-4-甲基胺基-環己基、反-4-甲基胺基-環己基，

順-4-(甲氧羰基胺基)-環己基、反-4-(甲氧羰基胺基)-
環己基，

順-4-(N-甲氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-甲
氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-(乙氧羰基胺基)-環己基、反-4-(乙氧羰基胺基)-
環己基，

順-4-(N-乙氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-乙
氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-(第三丁氧羰基胺基)-環己基、反-4-(第三丁氧羰
基胺基)-環己基，

順-4-(N-第三丁氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-
(N-第三丁氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-(乙醯胺基)-環己基、反-4-(乙醯胺基)-環己基，

順-4-(N-乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-(甲氧基乙醯基-胺基)-環己基、反-4-(甲氧基乙醯基-胺基)-環己基，

順-4-(N-甲氧基乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-甲氧基乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-(二甲基胺基羰基-胺基)-環己基、反-4-(二甲基胺基羰基-胺基)-環己基，

順-4-(N-二甲基胺基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-二甲基胺基羰基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-(嗎啉基羰基-胺基)-環己基、反-4-(嗎啉基羰基-胺基)-環己基，

順-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-(哌嗪-1-基羰基-胺基)-環己基、反-4-(哌嗪-1-基羰基-胺基)-環己基，

順-4-(N-哌嗪-1-基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-哌嗪-1-基羰基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-[(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-胺基]-環己基、反-4-[(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-胺基]-環己基，

順-4-[N-(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-N-甲基-胺基]-環己基、反-4-[N-(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-N-甲基-胺基]-環己基，

順-4-(甲烷磺醯基胺基)-環己基、反-4-(甲烷磺醯基胺

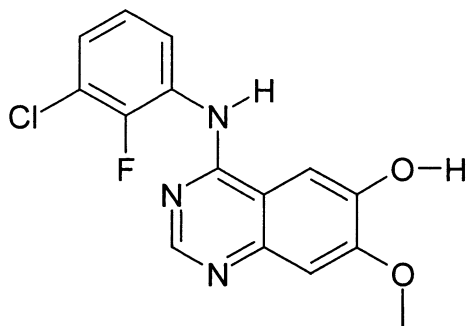
基)-環己基，

順-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己基，

順-4-鄰苯二甲醯亞胺基-環己基及反-4-鄰苯二甲醯亞胺基-環己基，

視情況呈其互變異構體及混合物及視情況其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物及水合物之形式。

2. 一種生理學上可接受之鹽，其係由如請求項1之化合物與無機酸或有機酸形成。
3. 一種醫藥組合物，其含有如請求項1之化合物或如請求項2之生理學上可接受之鹽，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。
4. 一種如請求項1至2中至少一項之化合物之用途，其係用於製備適於治療良性或惡性腫瘤、適於預防及治療氣管及肺部之疾病以及適於治療胃腸道及膽管及膽囊之疾病的醫藥組合物。
5. 一種製備如請求項1之通式I化合物的方法，其特徵在於
 - a) 使式(II)化合物



(II)，

與通式(III)化合物反應



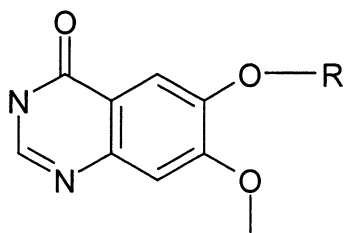
其中

R係如請求項1中所定義，且

Z^1 表示離去基或羥基，

或

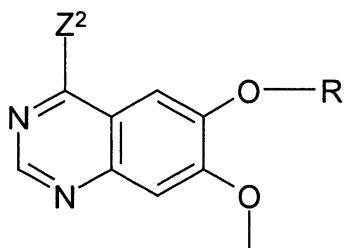
b) 使通式(IV)化合物



(IV),

其中R係如請求項1中所定義，

與鹵化劑反應以形成通式(V)之中間化合物，



(V),

其中R係如請求項1中所定義，且 Z^2 表示鹵原子，

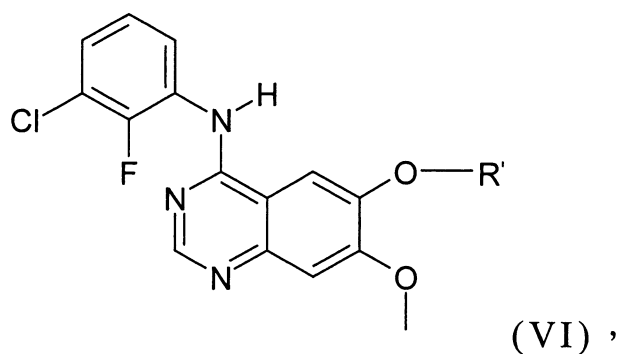
且接著與3-氯-2-氟-苯胺反應。

6. 一種製備如請求項1之通式(I)化合物的方法，其特徵在於R 表示選自以下各基團之基團：順-4-(甲氧羰基胺基)-環己基、反-4-(甲氧羰基胺基)-環己基、順-4-(N-甲氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-甲氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-(乙氧羰基胺基)-環己基、反-4-(乙氧

羰基胺基)-環己基、順-4-(N-乙氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-乙氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-(第三丁氧羰基胺基)-環己基、反-4-(第三丁氧羰基胺基)-環己基、順-4-(N-第三丁氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-第三丁氧羰基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-(乙醯胺基)-環己基、反-4-(乙醯胺基)-環己基、順-4-(N-乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-(甲氧基乙醯基-胺基)-環己基、反-4-(甲氧基乙醯基-胺基)-環己基、順-4-(N-甲氧基乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-甲氧基乙醯基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-(二甲基胺基羰基-胺基)-環己基、反-4-(二甲基胺基羰基-胺基)-環己基、順-4-(N-二甲基胺基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-二甲基胺基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-(嗎啉基羰基-胺基)-環己基、反-4-(嗎啉基羰基-胺基)-環己基、順-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-嗎啉基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-(哌嗪-1-基羰基-胺基)-環己基、反-4-(哌嗪-1-基羰基-胺基)-環己基、順-4-(N-哌嗪-1-基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、反-4-(N-哌嗪-1-基羰基-N-甲基-胺基)-環己基、順-4-[(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-胺基]-環己基、反-4-[(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-胺基]-環己基、順-4-[N-(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-N-甲基-胺基]-環己基、反-4-[N-(4-甲基-哌嗪-1-基羰基)-N-甲基-胺基]-環己基、順-4-(甲烷磺醯基胺基)-環己基、反-4-(甲烷磺醯基胺

基)-環己基、順-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己基
及反-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己基，

使通式(VI)化合物

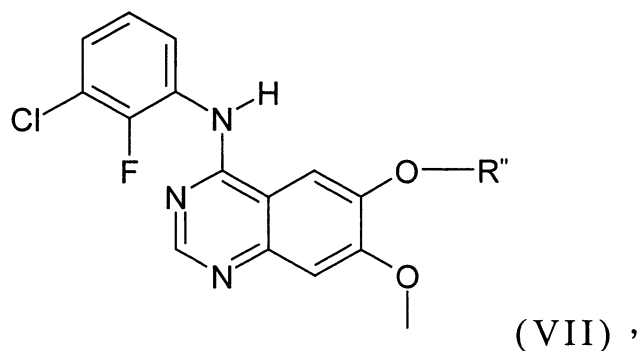


其中

R' 表示選自以下各基團之基團：順-4-胺基-環己-1-基、反-4-胺基-環己-1-基、順-4-(甲基胺基)-環己-1-基及反-4-(甲基胺基)-環己-1-基，

與相應醯化劑反應。

7. 一種製備如請求項1之通式(I)化合物的方法，其特徵在於
R 表示順-4-鄰苯二甲醯亞胺基-環己-1-基或反-4-鄰苯二甲醯亞胺基-環己-1-基，且
使通式(VII)化合物



其中

R'' 表示順-4-胺基-環己-1-基或反-4-胺基-環己-1-基，

與鄰苯二甲酸酐或鄰苯二甲酸之另一反應性衍生物反應。

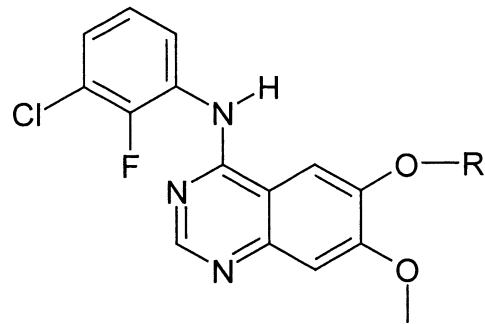
8. 一種醫藥組合，其除一或多種如請求項1或2中任一項之式1化合物外還含有一或多個選自下列各類別之化合物作為另一活性物質： β 模擬劑、抗膽鹼能藥、皮質類固醇、其他PDE4-抑制劑、LTD4-拮抗劑、EGFR-抑制劑、多巴胺促效劑、H1-抗組胺劑、PAF-拮抗劑、PI3-激酶抑制劑、MPR4-抑制劑、iNOS-抑制劑及SYK-抑制劑或其雙重或三重組合。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)