



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1907967 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 04

(21) 申请号 200610103142. 6

A61P 11/00(2006. 01)

(22) 申请日 1995. 04. 28

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

08/245, 731 1994. 05. 18 US

08/417, 161 1995. 04. 11 US

WO 9321156 A1, 1993. 10. 28, 全文, 特别是实施例 1.

US 5650516 A, 1997. 07. 22, 全文.

US 4285957 A, 1981. 08. 25, 全文.

(62) 分案原申请数据

95193122. 9 1995. 04. 28

审查员 韩镭

(73) 专利权人 安万特萨博 II 有限公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 D·R·赫通 F·J·迈克卡蒂

S·I·特里普 J·E·蒂威特

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 陈昕

(51) Int. Cl.

C07D 211/22(2006. 01)

A61K 31/445(2006. 01)

A61P 37/08(2006. 01)

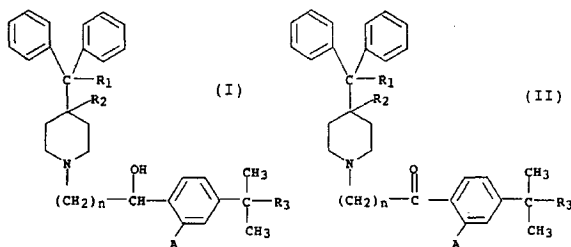
权利要求书 1 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

抗组胺哌啶衍生物, 其多晶形物和假同晶物的无水和水合物形式的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及可用作抗组胺剂, 抗过敏剂和支气管扩张剂的式 (I) 和 (II) 哌啶衍生物, 其多晶形物或假同晶物的无水和水合形式的制备方法。



CN 1907967 B

1. IV 型水合的 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐, 其具有基本上如表中 4 所示的 X-射线粉末衍射数据:

表 4

晶面间距, 埃	强度, I/I ₀ , %
10.4	60
7.0	45
6.4	50
5.3	100
5.2	55
4.3	75
4.1	50
4.0	45
3.8	60
3.5	55

2. 含有抗过敏有效量的权利要求 1 的化合物以及与之混合或结合的惰性载体的药物组合物。

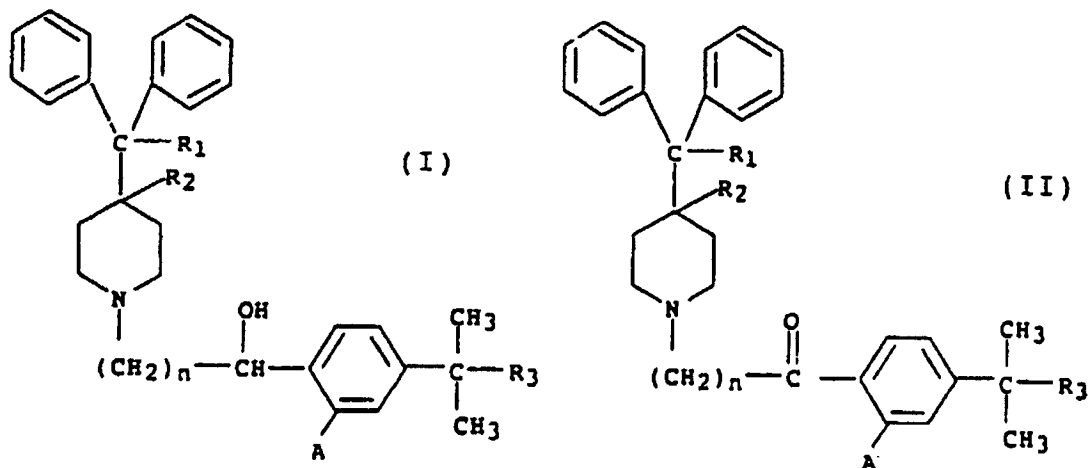
抗组胺哌啶衍生物,其多晶形物和 假同晶物的无水和水合物形式的制备方法

[0001] 本申请是同名发明专利申请 200310100765.4 号的分案申请,该申请是 95193122.9 号申请的分案申请,原案国际申请号 PCT/US95/04942,国际申请日 1995 年 4 月 28 日。

[0002] 本发明涉及哌啶衍生物、其多晶形物和假同晶物的无水和水合物形式的新的制备方法,它们可用作抗组胺剂、抗过敏剂和支气管扩张剂 [美国专利 No. 4, 254, 129, 1981 年 3 月 3 日,美国专利 No. 4, 254, 130, 1981 年 3 月 3 日,和美国专利 No. 4, 285, 958, 1981 年 4 月 25 日]。

[0003] 本发明提供了下式哌啶衍生物的无水可药用酸加成盐,和其可药用盐以及其单一光学异构体的制备方法:

[0004]



[0005] 其中

[0006] R_1 表示氢或羟基;

[0007] R_2 表示氢;或

[0008] R_1 和 R_2 一起在带有 R_1 和 R_2 的碳原子之间形成第二键;

[0009] n 表示 1-5 的整数;

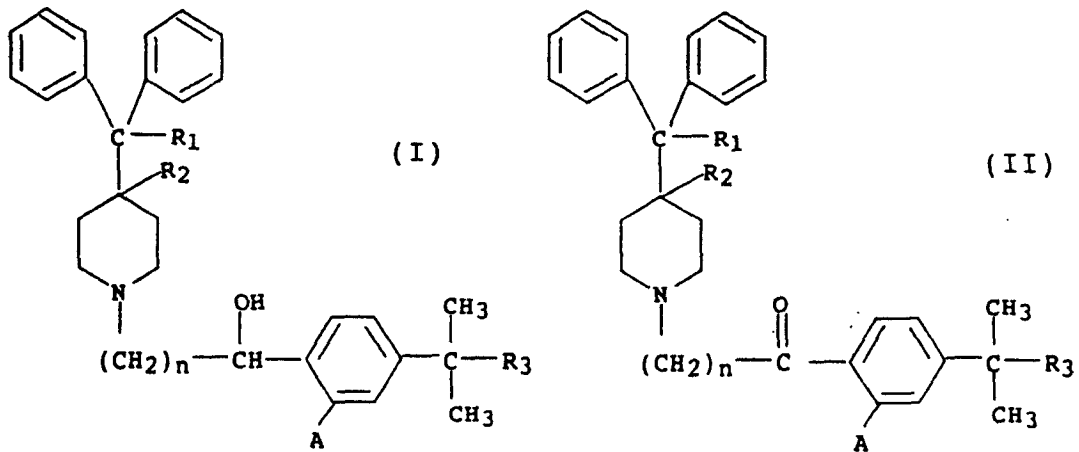
[0010] R_3 表示 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ 或 $-\text{COO}$ 烷基,其中的烷基部分具有 1-6 个碳原子并且是直链或支链的;

[0011] 每个 A 表示氢或羟基;

[0012] 该方法包括使相应水合的可药用酸加成盐进行共沸蒸馏。

[0013] 此外,本发明也提供了制备下式哌啶衍生物的无水可药用酸加成盐,和其可药用盐以及其单一光学异构体的方法:

[0014]



[0015] 其中

[0016] R_1 表示氢或羟基；

[0017] R_2 表示氢；或

[0018] R_1 和 R_2 一起在带有 R_1 和 R_2 的碳原子之间形成第二键；

[0019] n 表示 1-5 的整数；

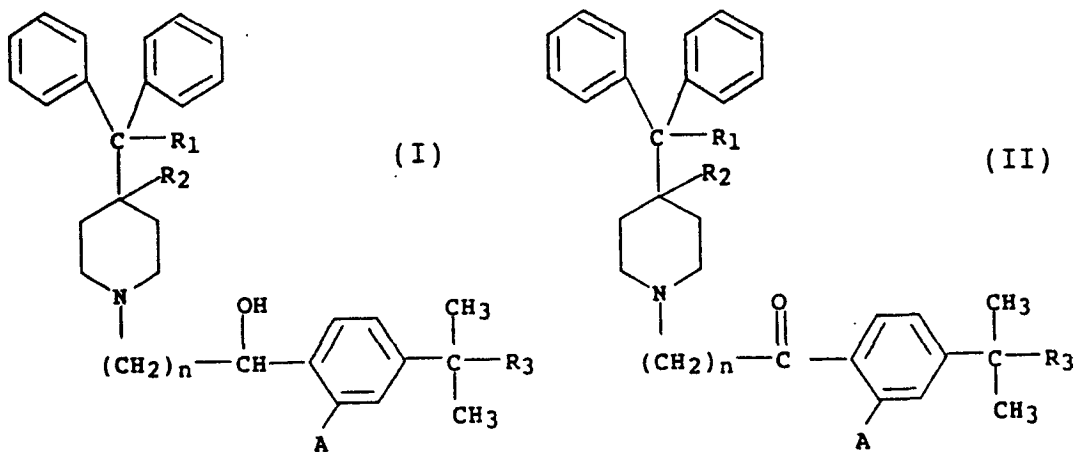
[0020] R_3 表示 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ 或 $-\text{COO}$ 烷基, 其中的烷基部分具有 1-6 个碳原子并且是直链或支链的；

[0021] 每个 A 表示氢或羟基；

[0022] 该方法包括使相应水合的可药用酸加成盐进行最少水量重结晶。

[0023] 此外, 本发明也提供了制备下式哌啶衍生物的水合可药用酸加成盐, 和其可药用盐以及其单一光学异构体的方法：

[0024]



[0025] 其中

[0026] R_1 表示氢或羟基；

[0027] R_2 表示氢；或

[0028] R_1 和 R_2 一起在带有 R_1 和 R_2 的碳原子之间形成第二键；

[0029] n 表示 1-5 的整数；

[0030] R_3 表示 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ 或 $-\text{COO}$ 烷基, 其中的烷基部分具有 1-6 个碳原子并且是直链或支链的；

[0031] 每个 A 表示氢或羟基；

[0032] 该方法包括使相应水合的可药用酸加成盐进行含水重结晶。

[0033] 而且,本发明提供了以 I 型和 III 型表示的无水 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐多晶形物的制备方法,和以 II 型和 IV 型表示的水合的 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐多晶形物的制备方法。

[0034] I 型多晶形物可以通过下述特征确定:目测熔点(毛细管)在约 196-201°C 范围内;在外推开始时的熔化吸热在约 195-199°C,这是通过差示扫描量热法测定的;和 X-射线粉末衍射图示基本如表 1 所示,其中 XRPD 图示是采用装有 Co X-射线管源的粉末衍射仪测量的。样品用 Co $K_{\alpha 1}$ 辐射照射和 XRPD 数据是在 5-55° 2θ 范围内收集的(强度的变化基本上取决于优势的定向)

[0035] 表 1

[0036]

晶面间距 (D-space), 埃	强度, I/I ₀ , %
1	30
7	30
6.3	65
5.9	35
5.0	45
4.8	100

[0037] [0037]

4.4	45
3.9	60
3.8	75
3.7	30

[0038] III 型多晶形物可以通过下述特征确定:目测熔点(毛细管)在约 166-171°C 范围内;在低于约 90°C 有宽范围的吸热,在约 166°C 外推开始时的熔化吸热是通过差示扫描量热法测定的;和 X-射线粉末衍射图示基本如表 2 所示,其中 XRPD 图示是采用装有 Co X-射线管源的粉末衍射仪测量的。样品用 Co $K_{\alpha 1}$ 辐射照射和 XRPD 数据是在 5-55° 2θ 范围内收集的(强度的变化基本上取决于优势的定向)。

[0039] 表 2

[0040]

晶面间距, 埃	强度, I/I ₀ , %
9.0	95
4.9	100
4.8	35
4.6	25
4.5	25
3.7	25

[0041] II 型多晶形物可以通过下述特征确定:目测熔点(毛细管)在约 100-105°C 范围内;在低于约 100°C 有大的宽范围的吸热和在约 124-126°C 外推开始时的小的吸热反应峰(约 2 焦耳/克),这是通过差示扫描量热法测定的;和 X-射线粉末衍射图示基本如表 3 所示,其中 XRPD 图示是采用装有 Co X-射线管源的粉末衍射仪测量的。样品用 Co $K_{\alpha 1}$ 辐射照射和 XRPD 数据是在 5-55° 2θ 范围内收集的(强度的变化基本上取决于优势的定向)。

[0042] 表 3

[0043]

晶面间距, 埃	强度, I/I ₀ , %
7.8	45
6.4	44
5.2	85
4.9	60
4.7	80
4.4	55
4.2	50
4.1	60
3.7	75
3.6	60
3.5	50

[0044] IV型多晶形物可以通过下述特征确定:目测熔点(毛细管)在约113-118°C范围内;在低于约100°C有两个宽范围的重迭吸热(峰)和在约146°C外推开始时另外的吸热(峰),这是通过差示扫描量热法测定的,并且X-射线粉末衍射图示基本如表4所示,其中XRPD图示是采用装有Co X-射线管源的粉末衍射仪测量的。样品用Co K_{α1}辐射照射和XRPD数据是在5-55° 2θ范围内收集的(强度的变化基本上取决于优势的定向)。

[0045] 表4

[0046]

晶面间距, 埃	强度, I/I ₀ , %
10.4	60
7.0	45
6.4	50
5.3	100
5.2	55
4.3	75
4.1	50
4.0	45
3.8	60
3.5	55

[0047] 式(I)和(II)化合物的可药用酸加成盐,包括无水和水合的盐,是指与任何合适的无机酸或有机酸形成的盐。合适的无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸。和合适的有机酸包括羧酸如乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸和二羟基马来酸、苯甲酸、苯基乙酸、4-氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、氨基萘酸、肉桂酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸和扁桃酸、磺酸如甲磺酸,乙磺酸,和β-羟基乙磺酸。

[0048] 这里所用的术语“水合物”是指水和式(I)或(II)化合物的结合,其中水保持水分子状态,并且被吸收、吸附或包含在式(I)或(II)底物分子的结晶晶格中。

[0049] 这里所用的术语“吸附”是指这样一种物理形态,其中在式(I)和(II)哌啶衍生物的水合可药用酸加成盐中的水分子是分散在式(I)和(II)哌啶衍生物的固体水合可药用酸加成盐的表面。

[0050] 这里所用的术语“吸收”是指这样一种物理形态,其中在式(I)和(II)哌啶衍生物的水合可药用酸加成盐中的水分子是散布在整个式(I)和(II)哌啶衍生物的固体水合可药用酸加成盐中的。

[0051] 式 (I) 和 (II) 哌啶衍生物的水合可药用酸加成盐应当是在每摩尔式 (I) 或 (II) 底物盐 0.10-5 摩尔水范围内的。

[0052] 这里所用的术语“共沸混合物”是指如同单一物质那样起作用的两种或多种物质的液体混合物,这是指通过液体部分蒸发产生的蒸汽与液体的组成相同。恒沸混合物与同样物质组成的其它混合物相比表现出最高或最低的沸点。

[0053] 这里所用的术语“共沸蒸馏”是指这样一类蒸馏,即向混合物中加入一种需分离的物质以便它能与原始混合物的一种或多种成分一起形成共沸物。这样形成的共沸物的沸点不同于原始混合物。这里所用的术语“共沸蒸馏”也指共-蒸馏。这里所用的术语“最少水量重结晶”是指其中无水溶剂与底物水合物的比例使得所存在的水的百分含量最低的重结晶,因此诱导了无水形式底物的沉淀。

[0054] 这里所用的术语“含水重结晶”是指下述过程,其中或者 1) 将固体物质溶于足以将其溶解的一定体积水或水 / 有机溶剂混合物中并通过蒸发溶剂回收固体物质;2) 用不足以将其溶解的最少量水或水 / 有机溶剂混合物处理固体物质,加热溶解并冷却使结晶或 3) 将固体物质溶于足以将其溶解的一定体积水或水 / 有机溶剂混合物中,然后通过部分蒸发溶剂得到可结晶的饱和溶液。

[0055] 这里所用的术语“晶体老化”是指用不足以将其溶解的最少量水或水 / 有机溶剂混合物处理固体物质,或者加热或者在室温搅拌直到所需的转化反应发生的方法。

[0056] 这里所用的术语“反溶剂”是指对所述物质而言不好的溶剂,当把它加到所述物质的溶液中时可使得所述物质沉淀。

[0057] 这里所用的术语“合适的温度”是指足以溶解的温度和在加入反溶剂或通过共沸除去共-溶剂后可使得所需物质沉淀的温度。

[0058] 式 (I) 和式 (II) 哌啶衍生物的无水可药用酸加成盐可以由相应的式 (I) 和式 (II) 哌啶衍生物的水合可药用酸加成盐,通过使相应式 (I) 和式 (II) 哌啶衍生物的水合可药用酸加成盐共沸蒸馏来制备。

[0059] 例如将合适的式 (I) 和式 (II) 哌啶衍生物的水合可药用酸加成盐溶于足以将其溶解的一定体积合适的溶剂或溶剂混合物中。这样的溶剂的实例包括水, C₁-C₅ 链烷醇如甲醇、乙醇、等;酮溶剂如丙酮、甲基乙基酮等;脂肪族脂溶剂如乙酸乙酯、乙酸甲酯、甲酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸异丙基酯等以及这些溶剂与水的混合物,如丙酮 / 水、甲基乙基酮 / 水、水 / 丙酮、和水 / 丙酮 / 乙酸乙酯。然后,向此溶液中加入可将其溶解的一定体积的同样的溶剂或第二部分合适的无水反溶剂,再加热到沸点以适合通过共沸除去水和其它低沸点溶剂。在共沸蒸馏中采用的合适的无水反溶剂为,例如酮溶剂如丙酮、甲基乙基酮等;脂肪族脂溶剂如乙酸乙酯、乙酸甲酯、甲酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸异丙基酯等; C₅-C₈ 脂肪族溶剂如戊烷、己烷等;脂肪族腈如乙腈以及这些溶剂混合物,如丙酮 / 乙酸乙酯。通过蒸馏除去水和溶剂的共沸混合物直到温度变化,温度变化标志着共沸混合物完全除去。冷却反应混合物,可通过例如过滤从反应区域回收得到相应的式 (I) 和式 (II) 哌啶衍生物的无水可药用酸加成盐。

[0060] 此外,式 (I) 和式 (II) 哌啶衍生物的无水可药用酸加成盐可以由相应的式 (I) 和式 (II) 哌啶衍生物的水合可药用酸加成盐,通过使相应式 (I) 和式 (II) 哌啶衍生物的水合可药用酸加成盐进行最少水量重结晶制备。

[0061] 例如将合适的式 (I) 和式 (II) 哌啶衍生物的水合可药用酸加成盐溶于足以将其溶解的一定体积合适的无水溶剂或溶剂混合物中并加热回流。这样的溶剂的实例包括水, C_1-C_5 链烷醇如甲醇、乙醇、等; 酮溶剂如丙酮、甲基乙基酮等; 脂肪族脂溶剂如乙酸乙酯、乙酸甲酯、甲酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸异丙基酯等以及这些溶剂与水的混合物, 如丙酮/水、甲基乙基酮/水、水/丙酮、和水/丙酮/乙酸乙酯。然后, 以足以引发式 (I) 和式 (II) 哌啶衍生物的可药用酸加成盐沉淀的量, 向此溶液中加入可将其溶解的一定体积的同样的溶剂或第二部分合适的无水反溶剂。合适的无水反溶剂为, 例如酮溶剂如丙酮、甲基乙基酮等; 脂肪族脂溶剂如乙酸乙酯、乙酸甲酯、甲酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸异丙基酯等; 酮溶剂和脂肪族酯溶剂的混合物如丙酮/乙酸乙酯等; C_5-C_8 脂肪族溶剂如戊烷、己烷等; 脂肪族腈如乙腈以及这些溶剂混合物, 如丙酮/乙酸乙酯等以及水和酮溶剂的混合物如丙酮/水等; 和水, 酮溶剂和脂肪族酯溶剂的混合物如丙酮/水/乙酸乙酯。冷却反应混合物, 可通过例如过滤从反应区域回收得到相应的式 (I) 和式 (II) 哌啶衍生物的可药用酸加成盐。

[0062] 无水 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐多晶形物 (I 型和 III 型) 可以通过下面详述的多种方法制备。

[0063] 从 III 型至 I 型

[0064] 例如, 无水 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (I 型) 可以由无水 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (III 型) 制备, 即如上所述使无水 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (III 型) 进行晶体老化来制备。

[0065] 从 II 型至 III 型

[0066] 此外, 无水 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (III 型) 可以由水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (II 型) 制备, 即如上所述通过使水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (II 型) 进行最少水量重结晶来制备。

[0067] 从 II 型制备 I 型

[0068] 此外, 无水 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (I 型) 可以由水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (II 型) 制备, 即如上所述通过使水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (II 型) 进行最小水量重结晶或使水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (II 型) 进行共沸蒸馏来制备。

[0069] 从 IV 型制备 I 型

[0070] 此外, 无水 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (I 型) 可以由水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (IV 型) 制备, 即如上所述通过使水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (IV 型) 进行最小水量重结晶或进行共沸蒸馏来制备。

[0071] 式 (I) 哌啉衍生物的水合可药用酸加成盐可以由其中 R_3 是 -COO 烷基的相应的式 (II) 化合物制备, 即通过合适的还原剂将其中 R_3 是 -COO 烷基的相应的式 (II) 化合物进行还原, 还原剂如硼氢化钠、硼氢化锂、氰基硼氢化钠或四甲基硼氢化铵, 这一反应是在合适的溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇或正丙醇, 它们与水的混合物或其碱性溶液中, 在约 0°C - 溶剂回流温度下进行的, 并且反应时间在约 1/2 小时 - 8 小时之间变化。用合适的酸如盐酸骤冷和酸化后, 通过结晶或过滤从反应区域中回收式 (I) 哌啉衍生物的水合可药用酸加成盐。

[0072] 此外, 式 (I) 和式 (II) 哌啉衍生物的水合可药用酸加成盐可以由相应的式 (I) 和式 (II) 哌啉衍生物的无水可药用酸加成盐制备, 即通过使式 (I) 沉淀得到水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啉基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (IV 型)。

[0073] (I) 和式 (II) 哌啉衍生物的无水可药用酸加成盐进行含水重结晶来制备。

[0074] 例如, 用足以将其溶解的最少体积水或合适的水 / 有机溶剂混合物处理合适的式 (I) 和式 (II) 哌啉衍生物的无水可药用酸加成盐并加热回流。冷却反应混合物, 通过例如过滤从反应区域中回收式 (I) 和式 (II) 哌啉衍生物的水合可药用酸加成盐。或者, 用足以将其溶解的一定体积水或合适的水 / 有机溶剂混合物处理合适的式 (I) 和式 (II) 哌啉衍生物的无水可药用酸加成盐, 并将水或水 / 有机溶剂部分或完全蒸发至一定的体积, 使得引发式 (I) 和式 (II) 哌啉衍生物的水合可药用酸加成盐的结晶。前面重结晶中所用的合适的溶剂为水、丙酮 / 水、乙醇 / 水、甲基乙基酮 / 含水甲醇、甲基乙基酮 / 水等。

[0075] 水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啉基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (II 型和 IV 型) 的假同晶形物形式可以通过下述多种方法制备。

[0076] 乙基酯 / 酮至 II 型

[0077] 水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啉基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (IV 型) 是由 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啉基]-1-氧代丁基]- α , α -二甲基苯乙酸乙酯, 盐酸盐或其游离碱制备的, 即按照上述从其中 R_3 是 -COO 烷基的相应的式 (II) 化合物制备式 (I) 哌啉衍生物的水合可药用盐酸加成盐的一般方法进行的, 但是是在 1 分钟 - 45 分钟内快速加入水并在约 -20°C - 约 50°C 范围内进行的, 沉淀得到水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啉基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (II 型)。

[0078] 乙酯 / 酮至 IV 型

[0079] 水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啉基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (IV 型) 是由 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啉基]-1-氧代丁基]- α , α -二甲基苯乙酸乙酯, 盐酸盐或其游离碱制备的, 即按如上所述的从其中 R_3 是 -COO 烷基的相应的式 (II) 化合物制备式 (I) 哌啉衍生物的水合可药用盐酸加成盐的一般方法进行的, 但是是在约 30 分钟 - 24 小时内缓慢加入水并在约 0°C - 50°C 范围内进行的, 任选放入晶种, 沉淀得到水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啉基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (IV 型)。

[0080] I 型至 II 型

[0081] 水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啉基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (II 型) 可由无水 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啉基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (I 型) 制备, 即通过使水合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啉

基]-1-羟基丁基]- α ， α -二甲基苯乙酸盐酸盐(II型)如上所述进行重结晶而制备。

[0082] 本发明的起始原料对本领域普通技术人员来说是很容易得到的，例如4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α ， α -二甲基苯乙酸乙酯，盐酸盐在US专利4,254,129中有述，1981年3月3日。

[0083] 下面的实施例提供了制备无水和水合式(I)和(I I)哌啶衍生物的可药用酸加成盐，其多晶形物和假同晶的典型方法。应当理解这些实施例只是说明性的并不以任何方式限制本发明的范围。下面所用的术语具有指定的意义：“g”是指克；“mol”是指摩尔；“mmol”是指毫摩尔；“ml”是指毫升；“bp”是指沸点；“mp”是指熔点；“ $^{\circ}\text{C}$ ”是指摄氏度；“mmHg”是指毫米汞柱；“ μl ”是指微升；“ μg ”是指微克；以及“ μM ”是指微摩尔。

[0084] 差示扫描量热法分析是用敞口铝盘采用TA 2910 DSC完成的。以 $5^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$ 和 $50\text{ml}/\text{分钟}$ 氮气清洗情况下将样品加热到 240°C 。

[0085] X-射线粉末衍射分析的操作如下：

[0086] 将样品置于测量XRPD图示的水晶(衍射为零)样品盒中。XRPD图示是采用装有Co X-射线管源、原光单色仪和鉴位器(PSD)的粉末衍射仪测量的。入光线是采用 1° 发散的缝隙校正的。PSD上的活性区域对应着约 $5^{\circ} 2\theta$ 。(发射)源是在 35kV 和 30mA 进行的并且样品用 $\text{Co K}_{\alpha 1}$ 辐射照射。XRPD数据是在 $5-55^{\circ} 2\theta$ 范围内在速率为 $0.25^{\circ} 2\theta/\text{分钟}$ 和带宽(stepwidth)为 $0.02^{\circ} 2\theta$ 的情况下收集的。

[0087] 采用双衍生物峰选择方法测量最显著的特征-峰位和强度。据报道以 I/I_0 表示的X-射线峰大于20%。强制性选择中断，强度在接近5%左右。某些的峰对由于晶形变化造成的优势定向敏感。这导致了 I/I_0 值的大幅度变化。

[0088] 实施例1

[0089] 制备II型4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α ， α -二甲基苯乙酸盐酸盐

[0090] 方法A

[0091] 使4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-氧代丁基]- α ， α -二甲基苯乙酸乙酯，盐酸盐(101.92g,0.1807mol)和甲醇(510ml)混合并在快速搅拌下加入50%氢氧化钠(72.27g,0.90mol)，并在水(61ml)中洗涤。加热回流2小时，使之冷却到 35°C 并用硼氢化钠(3.42g,0.0903mol)处理。加入水(100ml)并保持在 35°C 10小时。加入37%的盐酸(53.0g)并调整PH至11.5，加入丙酮(26.5ml)和水(102ml)。在 35°C 保持2小时并用37%盐酸(44.69g)调整PH至2.5。用水(408ml)稀释，冷却到 -15°C ，搅拌1.5小时并通过吸滤收集沉淀。用去离子水($3\times 100\text{ml}$)洗涤滤饼并真空干燥，得到4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α ， α -二甲基苯乙酸盐酸盐的水合物(97.10g)。

[0092] 方法B

[0093] 将4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-氧代丁基]- α ， α -二甲基苯乙酸乙酯，盐酸盐(60.01g,0.106mol)置于1-L三颈园底烧瓶中，在园底烧瓶上装上机械搅拌器，Claisen头，温度计和顶部有通氮气装置的回流冷凝器。加入甲醇(300ml)并打开搅拌器。用水(60ml)稀释浆液并在15-20分钟内加热到 $52-54^{\circ}\text{C}$ 。在 52°C 保持2小时，然后加入50%氢氧化钠(42.54g,0.532mol)。在 73°C 加热约1小时45分钟，然后采用水浴冷却到低于 35°C ，再加入硼氢化钠(2.02g,0.0534mol)。在 35°C 搅拌过夜，用丙酮(15.5ml)

处理并在 35°C 搅拌 2 小时。用 28% 盐酸 (75.27g) 酸化混合物至 PH1.85, 用水 (282ml) 稀释, 搅拌约 30 分钟并在约 2 小时内冷却到 -15°C。过滤固体并用水 (2×75ml) 和乙酸乙酯 (2×75ml) 洗涤。真空干燥所得的固体并静置两天得到 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐的水合物 (II 型) (57.97g, 91.5%), 为细微粉末。

[0094] 方法 C

[0095] 将 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-氧代丁基]- α , α -二甲基苯乙酸乙酯 (56.12g, 0.1064mol) 置于 1-L 三颈园底烧瓶中, 在园底烧瓶上装上机械搅拌器, Claisen 头, 温度计和顶部有通氮气装置的回流冷凝器。加入甲醇 (300ml) 并打开搅拌器。用水 (60ml) 稀释浆液并通过 Therm-O-Watch 采用加热罩将其加热到回流。当混合物达到约 35°C 时, 用 50% 氢氧化钠 (34.05g, 0.4256mol) 处理并用水 (42ml) 漂洗。回流搅拌 2 小时 15 分钟, 在 1 小时内冷却到 35°C, 再用硼氢化钠 (2.02g, 0.0534mol) 处理。搅拌 7.5 小时并不加搅拌在室温静置 1.75 天。当混合物达到 35°C 时用丙酮 (15.5ml, 0.21mol) 骤冷并搅拌 2 小时。加入水 (60ml) 并用 32% 盐酸 (65.22g) 调节 PH 至 2.5。冷却到 40°C 并用水 (25ml) 漂洗 PH 探针。在约 30 分钟内加入水 (192ml) 并在 33°C 温度下保持 10 分钟, 加入少量的晶种。在约 45 分钟内将浆液冷却到 -12°C 并通过过滤分离固体 (586.2g)。用水 (2×100ml) 洗涤, 然后用乙酸乙酯 (100ml, 预冷至 -10°C) 洗涤。真空干燥 (133.32 帕斯卡, 50°C) 过夜得到 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐的水合物 (II 型) (58.86g, 98%), 为白色固体。

[0096] 实施例 2

[0097] 制备 IV 型 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (IV 型)

[0098] 将 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-氧代丁基]- α , α -二甲基苯乙酸乙酯 (56.12g, 0.1064mol) 置于 1-L 三颈园底烧瓶中, 在园底烧瓶上装上机械搅拌器, Claisen 头, 温度计和顶部有通氮气装置的回流冷凝器。加入甲醇 (300ml) 并打开搅拌器。用水 (60ml) 稀释浆液并通过 Therm-O-Watch 采用加热罩将其加热到回流。当混合物达到约 35°C 时, 用 50% 氢氧化钠 (34.05g, 0.4256mol) 处理并用水 (42ml) 漂洗。回流搅拌 2 小时 15 分钟, 在 1 小时内冷却到 35°C, 再用硼氢化钠 (2.02g, 0.0534mol) 处理。搅拌 7.5 小时并不加搅拌在室温静置 1.75 天。当混合物达到 35°C 时用丙酮 (15.5ml, 0.21mol) 骤冷并搅拌 2 小时。加入水 (60ml) 并用 32% 盐酸 (65.22g) 调节 PH 至 2.5。冷却到 40°C 并用水 (25ml) 漂洗 PH 探针。在 33°C 温度下保持 10 分钟, 加入少量的晶种并在 35°C 约 4 小时内加入水 (192ml)。在约 45 分钟内将浆液冷却到 -12°C 并通过过滤分离固体 (586.2g)。用水 (2×100ml) 洗涤, 然后用乙酸乙酯 (100ml, 预冷至 -10°C) 洗涤。真空干燥 (133.32 帕斯卡, 50°C) 过夜得到 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐的水合物 (IV 型); mp115-116°C (分解)。

[0099] XRPD : 表 5

[0100] 表 5

[0101]

晶面间距, 埃	强度, 1/10, %
---------	-------------

10.38	60
6.97	45
6.41	50
5.55	30
5.32	100
5.23	55
5.11	35
4.98	25
4.64	30
4.32	35
4.28	75
4.12	50
4.02	45
3.83	60
3.65	20
3.51	55
3.46	25
2.83	20

[0102] 实施例 3

[0103] II 型至 I 型 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (I 型) 的转化

[0104] 用去离子水 (2g) 处理 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐的水合物 (II 型) (20.0g, 0.0355mol) 并在搅拌下几分钟内加入少量丙酮 (60ml)。通过助滤剂过滤并用丙酮 (30ml) 洗涤滤饼。用丙酮 (22ml) 洗涤滤饼, 回流滤液, 然后缓慢加入乙酸乙酯 (32ml, 15 分钟内) 并保持混合物回流。回流 10 分钟, 然后缓慢加入另外的乙酸乙酯 (23ml, 10 分钟内) 并再回流 15 分。加入另外的乙酸乙酯 (60ml, 5-10 分钟内) 并继续回流 15 分钟。用冰浴冷却到约 8°C, 过滤固体并用乙酸乙酯 (85ml) 洗涤。在 55°C 真空干燥 1.5 小时得到标题化合物 (18.16g, 95%)。

[0105] 实施例 4

[0106] II 型至 I 型 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐的转化

[0107] 方法 A

[0108] 用甲基乙基酮 (130ml) 处理 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐水合物 (II 型) (5.00g, 0.0083mol)。缓慢加入水 (0.4ml), 通过助滤剂过滤并用甲基乙基酮 (20ml) 洗涤滤饼。加热回流并蒸去 75ml 溶剂, 冷却到 -15°C 并通过抽滤收集。用甲基乙基酮 (2×10ml) 洗涤并在 60°C 真空干燥得到标题化合物 (4.33g, 97%); mp 196-198°C。

[0109] 方法 B

[0110] 用丙酮 (60ml) 处理 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐水合物 (II 型) (1.4g) 并加热回流。以共沸物 (88/12: 丙酮: 水) 形式蒸除所有的水使体积减少至约 35ml。冷却溶液并收集标题化合物, 为固体结晶。

[0111] 方法 C

[0112] 混合 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐水合物 (II 型) (53.88g, 0.100mol) 并加入水 (4.79g) 和甲基乙基酮 (240ml)。

搅拌直到浆状固体出现,并加入另外的甲基乙基酮(1L)。搅拌 0.5 小时,通过助滤剂板过滤,用甲基乙基酮(100ml)洗涤滤饼并将滤液和洗液转移至装有温度计,机械搅拌器和蒸馏头的 2L,三颈烧瓶中。总共蒸除 721ml 甲基乙基酮,冷却到 40°C 并搅拌 1 小时。冷却到 -15°C 并保持 10 分钟。通过抽滤收集固体并用甲基乙基酮(2×65ml)洗涤,在 55°C 真空干燥过夜得到标题化合物(52.76g,97.9%);mp197.5-200°C。

[0113] 方法 D

[0114] 用水(8.30g;在考虑到水合盐中的水时,计算水量是使得水的重量占 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐水合物无水时重量的 17%)处理 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐水合物(II 型)(40.0g,0.0696mol,测定纯度为 93.6% 时有 0.89g 水存在,并且 35.1g,0.0575mol,在纯度测定为 88.0% 时有 2.47g 水存在)。加入甲基乙基酮(约 500ml)并搅拌直到大多数固体溶解。在约 10 分钟内加入分批另外的甲基乙基酮(700ml)并继续搅拌 0.5 小时。通过助滤剂薄板过滤,用另外的甲基乙基酮(100ml)洗涤滤饼,并将滤液和洗液转移至可大致调节回流速率比率的装有温度计,机械搅拌器,加热罩和 12-plateoldershow(真空套的)蒸馏柱和蒸馏头的长颈烧瓶中,再用甲基乙基酮(100ml)洗涤。蒸除 450ml 溶剂,冷却到 -15°C 并过滤固体。用甲基乙基酮(2×100ml)洗涤并干燥得到标题化合物(68.3g,99.9%);mp197-199°C。

[0115] 方法 E

[0116] 使甲基乙基酮(4ml)沸腾并加入 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐(500mg)。倾析掉上层并向水层中加入甲基乙基酮(3ml)。使溶液沸腾直到溶液达到 79°C,使体积减少 25%,移去热源并用铝箔覆盖。使溶液冷却,过滤所得的结晶并空气干燥得到标题化合物。

[0117] 实施例 5

[0118] I 型至 II 型 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐水合物的转化

[0119] 方法 A

[0120] 用乙醇(4ml)和去离子水(20ml)处理 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐(I 型)(2.0g)。在 80 °C 加热直到形成溶液,然后在室温搅拌 23 小时。过滤所得的浆液,用水(2×10ml)洗涤并在 35°C 真空干燥过夜,得到标题化合物(1.88g);

[0121] mp100-105°C。

[0122] XRPD:表 6

[0123] 表 6

[0124]

晶面间距,埃	强度, I/I ₀ , %
11.41	20
7.98	20
7.83	45
6.58	45
6.42	60
5.66	20

5.52	45
5.39	30
5.23	65
5.14	45
4.86	65
4.72	100
4.45	65
4.40	45
4.32	45
4.18	45
4.06	65
4.02	55
3.85	25
3.79	75
3.74	95
3.61	80

[0125] [0128]

3.56	25
3.47	65
3.41	20
2.74	20

[0126] 方法 B

[0127] 使水 (35.5ml), 甲醇 (26.3ml) 和氯化钠 (2.59g) 混合。加入 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (I 型) (4.77g)。在蒸汽浴上加热回流直到溶解并冷却到 -10°C 。过滤所得的固体, 用水 ($2 \times 25\text{ml}$) 洗涤并真空干燥过夜得到标题化合物 (4.80g)。

[0128] 实施例 6

[0129] II 型至 II I 型 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (III 型) 的转化

[0130] 将 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐的水合物 (II 型) (55.56g, 0.0929mol, 有 10% 的水) 与水 (2.96g) 和丙酮 (38.1g) 一起置于压力瓶中。将瓶紧密密封并加热到约 80°C 。冷却到约 50°C , 通过助滤剂在粗烧结的玻璃漏斗上过滤并用丙酮 (90g) 稀释。将所得的物质转移到装有机械搅拌器, 温度计和回流冷凝器的 1L 烧瓶中。加热回流混合物并使之冷却和搅拌过周末。冷却到 -15°C 并在粗烧结的玻璃漏斗上过滤, 用乙酸乙酯 ($2 \times 50\text{ml}$) 洗涤并在 50°C 真空干燥。

[0131] 将得到的大部分固体 (45.24g) 置于装有机械搅拌器, 温度计和回流冷凝器的 500ml 三颈烧瓶。加入丙酮 (240ml) 和水 (4.82g) 并回流混合物过夜。使浆液冷却到 35°C 并置于冰浴中并冷却到低于 5°C 。在粗烧结的玻璃漏斗上过滤并用乙酸乙酯 (50ml) 洗涤, 在 50°C 真空干燥数小时得到标题化合物, 为白色晶体粉末 (43.83g, 97%); mp166.5-170.5 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0132] XRPD: 表 7

[0133] 表 7

[0134]

晶面间距, 埃	强度, 1/10, %
---------	-------------

8.95	95
4.99	20
4.88	100
4.75	35
4.57	25
4.47	25
4.46	20
3.67	20
3.65	25

[0135] 实施例 7

[0136] III 型至 I 型 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (I 型) 的转化

[0137] 将 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (III 型) (40.0g, 为乙酸乙酯湿饼 -27.9g 干燥基) 置于装有机机械搅拌器, 温度计和回流冷凝器的 1L1 三颈烧瓶。加入丙酮 (240ml) 并加热回流混合物约 20 小时, 将所得的浆液冷却到 -15°C 并在粗烧结的玻璃漏斗上过滤。用乙酸乙酯 (50ml) 洗涤并真空干燥过夜得到标题化合物 (26.1g, 93.7%) ; mp $197.5-199.5^{\circ}\text{C}$

[0138] XRPD : 表 8

[0139] 表 8

[0140]

晶面间距, 埃	强度, 1/10, %
11.75	35
7.23	35
6.24	60
5.89	40
5.02	20

[0141] [0144]

4.94	30
4.83	100
4.44	30
3.93	75
3.83	20
3.77	85
3.71	25
3.62	30
3.32	25
3.31	20

[0142] 实施例 8

[0143] IV 型至 I 型 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐 (I 型) 的转化

[0144] 将 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐的水合物 (IV 型) (54.35g, 0.0970mol, 存在 4% 的水) 与水 (4.16g) 和丙酮 (38.1g) 一起置于压力瓶中。将瓶紧紧密封并加热到约 80°C 。冷却到低于约 60°C , 通过助滤剂在粗烧结的玻璃漏斗上过滤并用丙酮 (32.4g) 漂洗滤饼。将丙酮 (215g) 加到含有少量 I 型晶体的装有机机械搅拌器, 温度计和回流冷凝器的 1L 烧瓶中并加热回流。在约 10 分钟内将

一部分 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐的水合物 (IV 型) (47.65g) 的丙酮 / 水溶液加到回流的丙酮中。在 45 分钟内缓慢加入乙酸乙酯 (157.5g), 然后加入其余的 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐的水合物 (IV 型) 的丙酮 / 水溶液, 用约 20ml 的丙酮漂洗。在 45 分钟 -1 小时期间内加入另外的乙酸乙酯, 保持浆液回流。搅拌 15 分钟, 冷却到 -15°C 并在 350ml 粗烧结的玻璃漏斗上真空过滤白色固体。用乙酸乙酯 ($2 \times 50\text{ml}$) 洗涤固体并真空干燥过夜得到标题化合物 (50.36g, 97%) ; mp $198-199.5^{\circ}\text{C}$ 。

[0145] XRPD : 表 9

[0146] 表 9

[0147]

晶面间距, 埃	强度, $1/I_0$, %
14.89	20
11.85	20
7.30	20
6.28	70
5.91	25
5.55	20
5.05	25
4.96	55
4.85	100
4.57	45
4.45	55
3.94	45
3.89	20
3.84	20
3.78	60
3.72	35
3.63	20
3.07	20
3.04	20
2.45	20

[0148] 本发明多晶形和假同晶的 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐化合物可用作抗组胺剂, 抗过敏剂和支气管扩张剂, 并且可以单独施用或与可药用载体一起施用, 可以以固体或液体形式施用如片剂, 胶囊, 粉剂, 溶液, 悬浮液或乳液形式。

[0149] 本发明多晶形和假同晶的 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐化合物可以口服, 非肠道施用如皮下、静脉、肌内、腹膜内施用、通过鼻内滴注或通过粘液膜施用, 例如以含有本发明化合物小颗粒的气雾喷射剂以喷雾或干燥粉末形式施用到鼻、喉和支气管的粘液膜。

[0150] 所用的多晶形和假同晶的 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐化合物的量取决于病人和施用的方式并且可以是任何有效量。所施用的多晶形和假同晶的 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐化合物的量在一很宽的范围内变化, 即提供了有效量的单位剂量在约 0.01-20mg/kg 病人体重 / 天可达到所需的效果。例如所需的抗组胺, 抗过敏

和支气管扩张作用可通过服用含有 1-500mg 本发明多晶形和假同晶的 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐化合物的单位剂量形式如片剂, 每天服用 1-4 次而实现。

[0151] 固体剂量形式可以是常规的形式。因此, 固体形式可为含有本发明多晶形和假同晶的 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐化合物和载体的普通明胶形式的胶囊, 载体如润滑剂和惰性填充剂如乳糖、蔗糖和玉米淀粉。另一方面可将多晶形和假同晶的 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐化合物与常规片剂载体一起制成片剂, 常规的片剂载体如乳糖、蔗糖或玉米淀粉或明胶, 崩解剂如玉米淀粉、土豆淀粉或藻酸, 和润滑剂如硬脂酸或硬脂酸镁。

[0152] 本发明多晶形和假同晶的 4-[4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-1-羟基丁基]- α , α -二甲基苯乙酸盐酸盐化合物也可以注射剂形式, 通过所述化合物的生理上可接受的稀释物与可药用载体的溶液或悬浮液施用, 可药用载体可以是无菌的液体如水和油, 加有或不加有表面活性剂和其它可药用辅剂。可用的油举例说明如下: 石油醚, 动物、植物或合成油, 例如花生油, 大豆油或矿物油。总的来说, 水, 盐水, 右旋糖和相关糖的水溶液以及二元醇如丙二醇和聚乙二醇是优选的液体载体, 特别对于注射液来说是这样。

[0153] 本发明化合物以溶液或悬浮液形式使用的气雾剂可以与合适的推进剂和可用的辅剂一起装入加压气雾剂容器内, 合适的推进剂如烃类推进剂如丙烷、丁烷或异丁烷, 它可以不加压的形式施用如以喷雾器或喷洒器中使用。

[0154] 这里所用的术语病人是指温血动物, 鸟, 哺乳动物, 例如人、猫、狗、马、山羊、牛、猪、羔羊、大鼠、小鼠和豚鼠。