



(21)申請案號：106128135

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2014/12/23

美國

62/096,077

(71)申請人：美商瑟芮科股份有限公司 (美國) CERECOR INC. (US)

美國

美商默沙東藥廠 (美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：瑪扎理雷薩 MAZHARI,REZA (US)；麥扎契傑里拉 MEZAACHE,DJELILA (US)；
派特森布雷克 M PATERSON,BLAKE M. (US)；沃諾弗詹姆斯 VORNOV,JAMES
(US)；加納瑞秋 M GARNER,RACHEL M. (US)；南爾森塔德 NELSON,TODD
(US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：66 項 圖式數：13 共 119 頁

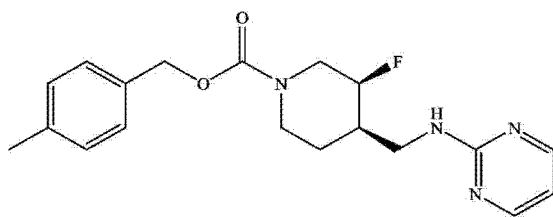
(54)名稱

化合物、組合物及方法

COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

(57)摘要

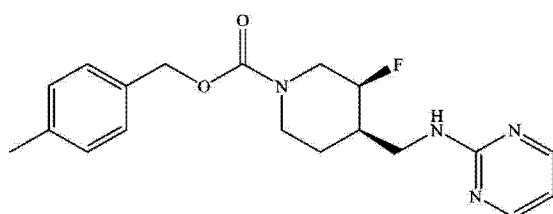
本發明標的係提供化合物(I)之某些多晶型形式



(I)

，以及包含化合物(I)或此類多晶型形式之醫藥組合物及使用或製造此類化合物及醫藥組合物之方法。

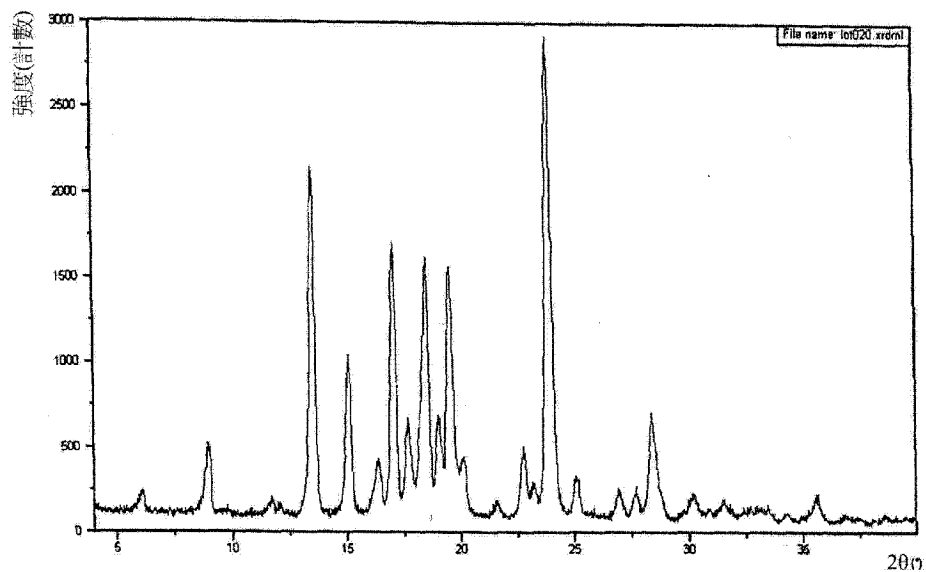
The disclosed subject matter provides certain polymorphic forms of Compound (I)



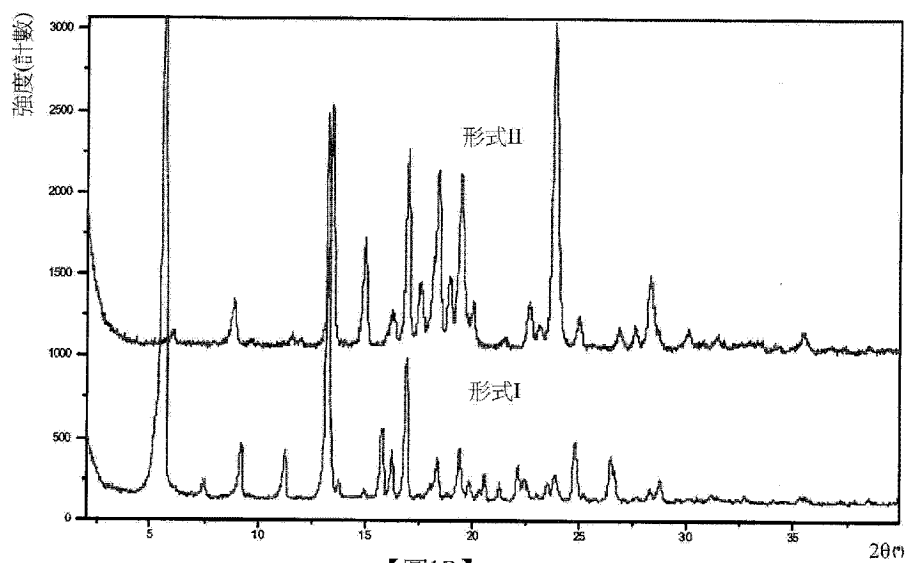
(I)

, as well as pharmaceutical compositions comprising Compound (I) or such polymorphic forms, and methods of using or making such compounds and pharmaceutical compositions.

指定代表圖：

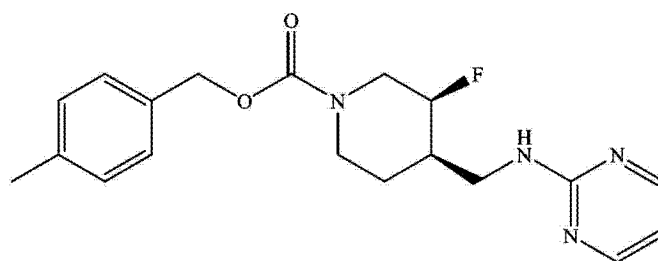


【圖1A】



【圖1B】

特徵化學式：



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

化合物、組合物及方法

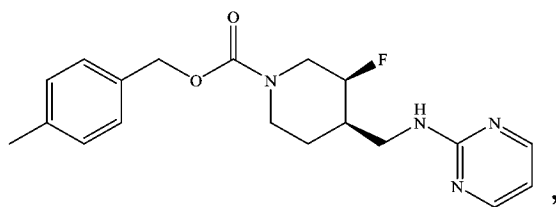
【英文發明名稱】

COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

【技術領域】

【先前技術】

美國專利第7,592,360號(2009年9月22日頒佈)揭示化合物(I)：



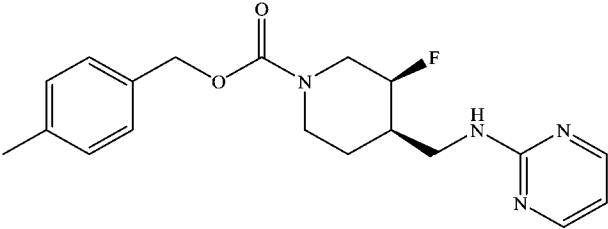
(I)

或(3S, 4R)-3-氟-4-[(嘓啶-2-基胺基)甲基]哌啶-1-甲酸4-甲基苯甲酯(在'360專利中稱為(3S, 4R)-3-氟-4-[(嘓啶-2-基胺基)甲基]哌啶-1-甲酸4-甲基苯甲酯且在別處稱為MK-0657或CERC-301)。N-甲基-D-天冬胺酸受體次單位2B (NMDA-GluN2B或NR2B)之有效選擇性拮抗劑化合物(I)起初開發用於治療帕金森氏病(Parkinson's disease)(Addy等人, J. Clin. Psychopharmacol., 49:856-864 (2009))。化合物(I)在患有難治性重度抑鬱症(TRMDD)之患者中之預備試驗顯示在17項漢密爾頓抑鬱等級量表(17-item Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D17)及貝克抑鬱自評問卷(Beck Depression Inventory, BDI)中之抗抑鬱效應(Ibrahim等人, J. Clin. Psychopharmacol., 32(4):551-557 (2012))。由於研究的樣本量小，故可能無法自研究的初步資料獲取關於化合物(I)的

潛在功效或安全概況的決定性結論。

【發明內容】

本發明標的係提供化合物(I)之某些多晶型形式



(I)

以及包含化合物(I)或此類多晶型形式之醫藥組合物及使用或製造此類化合物及醫藥組合物之方法。

現已發現化合物(I)可以多種結晶形式存在(多晶型物)。已發現一種特定結晶形式(形式II)與其他多晶型形式相比在熱力學上更穩定，且因此可能更適用於批量製備及操作。已開發高效且經濟的大規模製備高純度化合物(I)及形式II的方法。在動物研究中，形式II已證實在治療抑鬱症方面之安全性及功效，且當微米化時，與非微米化形式II相比改良吸收。

本發明之一個態樣提供一種化合物，其為實質上純的化合物(I)之結晶形式II，展現以下中之至少一者：

- (i) 使用銅K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖，其包含約5.9及8.8度2 θ 角之峰；
- (ii) 使用銅K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖，其實質上如圖1A中所示；
- (iii) 使用甲醇作為稀釋劑獲得之紫外吸收光譜，其實質上如圖2中所示；

(iv) 實質上如圖3中所示之紅外光譜；

(v) 實質上如圖4中所示之在 CD_3CN 中在約600 MHz下之質子核磁共振譜；

(vi) 實質上如圖5中所示之在 CD_3CN 中在約150 MHz下之 ^{13}C 核磁共振譜；

(vii) 實質上如圖6中所示之熱重量分析曲線；及

(viii) 實質上如圖7中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

本文亦提供如圖1B中所述之化合物(I)的結晶形式I。

本發明之另一個態樣提供本發明之醫藥組合物，其包含X90粒度為約10 μm 或10 μm 以下之化合物(I)的粒子。化合物(I)之適合粒子包括例如微米粒子及奈米粒子。

本發明之另一個態樣提供一種治療對NR2B拮抗劑有反應之病狀的方法。該方法包括向有需要之患者投與有效量之本發明化合物或醫藥組合物。

本發明之另一個態樣提供一種治療自殺意念之方法，其包含向具有、疑似具有或已診斷具有自殺意念之患者投與化合物(I)之形式I或形式II。

本發明之另一個態樣提供一種靶向細胞上表現之N-甲基-D-天冬胺酸(NMDA)受體次單位2B (GluN2B)的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本發明化合物或醫藥組合物。

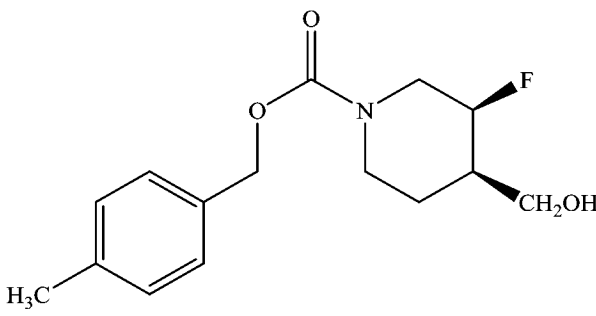
本發明之另一個態樣提供一種降低化合物(I)之吸收速率的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之化合物(I)與食物，其中該化合物實質上與食物投與同時、或在食物投與之後至多約2小時、或在

食物投與之前至多約30分鐘投與。

本發明之另一個態樣提供一種製備化合物(I)、類似物及相關中間物之方法。

本發明之另一個態樣提供一種製備化合物(I)之方法，其包含：

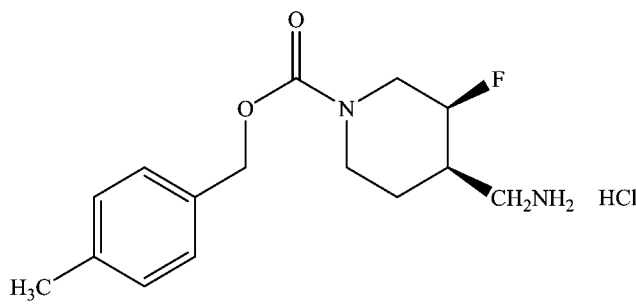
(i) 使化合物(8)



(8)

與三氟甲磺酸酐反應產生三氟甲磺酸酯；

(ii) 使該三氟甲磺酸酯與氨反應產生化合物(9)



；及

(9)

(iii) 使該化合物(9)與2-氯嘓啶反應產生化合物(I)。

本發明之另一個態樣提供一種製備化合物(I)之形式II的方法。藉由將經純化之化合物(I)之形式I懸浮於水中持續一段足夠時間或加熱固體形式I，可易於轉化成形式II。

【圖式簡單說明】

圖1A展示化合物(I)之結晶形式II的X射線粉末繞射圖。

圖1B展示化合物(I)之結晶形式I及結晶形式II的X射線粉末繞射

圖。

圖2展示化合物(I)之結晶形式II的紫外吸收光譜。

圖3展示化合物(I)之結晶形式II的紅外光譜。

圖4展示化合物(I)之結晶形式II的質子核磁共振譜。

圖5展示化合物(I)之結晶形式II的 ^{13}C 核磁共振譜。

圖6展示化合物(I)之結晶形式II的熱重量分析曲線。

圖7展示化合物(I)之結晶形式II的差示掃描熱量測定熱分析圖。

圖8展示大鼠中化合物(I)之結晶形式II的抗抑鬱效應相對於其運動效應的劑量反應曲線。

圖9展示大鼠中化合物(I)之結晶形式II的高血壓效應的劑量反應曲線。

圖10A展示健康人類在空腹狀態之化合物(I)之結晶形式II的藥物動力學概況(血漿濃度)。

圖10B展示健康人類在進食相較於空腹狀態之化合物(I)之結晶形式II的藥物動力學差異。

圖11展示單次經口劑量之化合物(I)對於收縮壓的效應。

圖12展示在哌唑嗪存在或不存在下單次經口劑量之化合物(I)對於收縮壓的效應。

圖13展示在投與之後24小時在大鼠強迫游泳測試中化合物(I)及氯胺酮對於行為之效應(與媒劑組~ $p>0.05$ 相比* $p<0.05$)。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2014年12月23日申請之美國臨時申請案序號

62/096,077在35 U.S.C. §119(e)下之權益，該臨時申請案以引用的方式併入本文中。

定義

除非明確指示，否則如本文所用之以下術語具有如下指定之含義。

「微米化」係指粒子直徑在微米範圍內。產生微米化粒子之方法包括基於摩擦之技術，諸如研磨(例如噴射研磨)及碾磨；及基於超臨界流體之技術，諸如超臨界溶液之快速膨脹法(RESS)、超臨界反溶劑法(SAS)及氣體飽和溶液粒子形成法(PGSS)。在一些實施例中，化合物(I)粒子藉由噴射研磨而微米化。

「粒度」係指如藉由例如使用分析儀(諸如Malvern、Sympatec、Microtac或Horibe)進行之雷射繞射粒度分析所確定的活性醫藥成分(API) (諸如化合物(I)或化合物(I)之形式(II))的粒子尺寸。

「X90」係指對應於90體積%篩下物累計分佈的粒度。

「X50」係指對應於50體積%篩下物累計分佈的粒度。

「X10」係指對應於10體積%篩下物累計分佈的粒度。

「平均粒度」或「平均PS」包括D43粒度。

「D43」係指根據體積平均直徑或德布魯克平均值(DeBroukere mean)計算所得的粒度。

「醫藥學上可接受之賦形劑」係指本身並非治療劑、用作將治療劑傳遞至患者的載劑、稀釋劑、佐劑、黏合劑及/或媒劑或添加至醫藥組合物中以改良其操作或儲存特性或允許或促進化合物或醫藥組合物形成用於投與之單位劑型的任何物質。醫藥學上可接受之賦形劑為

醫藥技術中已知的且揭示於例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版 (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005) 及 Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (例如分別出版於 1986、1994 及 2000 年的第 1 版、第 2 版及第 3 版)。如熟習此項技術者應知曉，醫藥學上可接受之賦形劑可提供多種功能且可描述為濕潤劑、緩衝劑、懸浮劑、潤滑劑、乳化劑、崩解劑、吸收劑、防腐劑、界面活性劑、著色劑、調味劑及甜味劑。醫藥學上可接受之賦形劑之實例包括(但不限於)：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、乙酸纖維素、羥丙基甲基纖維素及羥丙基纖維素；(4)粉末狀黃耆膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)褐藻酸；(16)無熱原質水；(17)等張生理食鹽水；(18)林格氏溶液 (Ringer's solution)；(19)乙醇；(20) pH 緩衝溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯及/或聚酸酐；及(22)醫藥調配物中所採用之其他無毒性相容物質。

「單位劑型」係指適合作為人類或動物之單位劑量的物理離散單位。各單位劑型可含有經計算以產生所要效應之預定量的治療劑。

「患者」係指動物，諸如哺乳動物，包括(但不限於)人類。因此，本文所揭示之方法可適用於人類療法及獸醫應用。在一個實施例

中，患者為哺乳動物。在另一個實施例中，患者為人類。

「有效量」或「治療有效量」係指基於功效及潛在毒性之參數及熟習此項技術者之知識產生所要效應(諸如治療或預防病狀)之化合物或醫藥組合物的量。可例如以每天或每週一次、兩次、三次、四次或四次以上劑量來投與有效量。

「治療(Treat或treating)」係指達到或獲得有益或所要結果，諸如臨床結果。在一些實施例中，有益或所要結果為以下中之任何一或多者：抑制或遏制病狀發作或發展、減小病狀之嚴重程度、減小與病狀相關聯之症狀的數目或嚴重程度、提高罹患病狀之患者的生活品質、減少治療病狀所需之另一種藥物的劑量、增強患者服用之另一種藥物對病狀的效應及延長患有病狀之患者的存活期。舉例而言，在重度抑鬱症(MDD)之情況下，治療可涉及MDD之至少一個可量測標記或症狀的臨床上顯著下降。可量測標記包括腦電波圖(EEG)慢波活動(SWA)及腦源性神經營養因子(BDNF)。MDD之嚴重程度可例如使用蒙格馬利-阿斯伯格抑鬱等級量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)、漢密爾頓抑鬱等級量表(Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D或HRSD，諸如HAM-D17、貝克抑鬱自評問卷(BDI)、VAS-抑鬱症、漢密爾頓焦慮等級量表(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A)、簡明精神病等級量表-陽性症狀(BPRS)、臨床醫師專用分裂狀態量表(CADSS)、楊氏躁狂等級量表(Young Mania Rating Scale, YMRS)、斯奈思-漢密爾頓快感量表-經修改評分系統(Snaith Hamilton Pleasure Scale-Modified Scoring System, SHAPS-M)、韋氏抑鬱等級量表(Wechsler Depression Rating Scale)、

萊斯金抑鬱等級量表(Raskin Depression Rating Scale)、抑鬱症狀問卷(IDS)、抑鬱症狀快速問卷(QIDS)或此項技術中已知用於MDD評級之任何其他量表來評定。

「預防(Prevent或preventing)」係指減小患者罹患該患者未患有但處於罹患風險下之病狀的機率。「處於風險下」表示患者具有一或多個風險因素，該等風險因素為與病狀發展相關且為此項技術中已知的可量測參數。具有一或多個風險因素之患者與不具有此類風險因素之患者相比具有較高機率罹患病狀。

「佐劑」係指化合物或醫藥組合物與至少一種額外治療劑結合使用。作為佐劑，化合物或醫藥組合物可改良至少一種額外治療劑之功效，諸如藉由實現對至少一種額外治療劑之較快反應、減小病狀之嚴重程度、減小與病狀相關聯之症狀的數目或嚴重程度、或減少至少一種額外治療劑之劑量。佐劑可與至少一種額外治療劑一起以單個組合物投與或以獨立組合物在實質上相同時間或在不同時間分開投與。

「對NR2B拮抗劑有反應」之病狀包括如下任何病狀，其中投與N-甲基-D-天冬胺酸受體次單位2B (NR2B)拮抗劑治療或預防該病狀，彼等術語為本文所定義。因此，症狀在投與NMDA NR2B拮抗劑後減輕的病狀為對NR2B拮抗劑有反應之病狀。對NR2B拮抗劑有反應之病狀之實例包括帕金森氏病、神經性病變疼痛(諸如疱疹後遺神經痛、神經損傷、「疼痛(dynias)」)、外陰疼痛、幻肢痛、根部撕脫、疼痛性糖尿病神經病變、疼痛性創傷單神經病變、疼痛性多發性神經病變、中樞性疼痛症候群及手術後疼痛症候群、乳房切除術後症候群、剖胸術後症候群、殘端疼痛)、骨骼及關節疼痛(諸如骨關節炎)、反覆性運

動疼痛、牙痛、癌症疼痛、肌筋膜疼痛(肌肉損傷、肌肉纖維疼痛)、手術期間疼痛(一般手術、婦科手術)、慢性疼痛、痛經，以及與心絞痛相關聯之疼痛及不同來源之發炎性疼痛(例如骨關節炎、類風濕性關節炎、風濕病、腱鞘炎及痛風)、頭痛、偏頭痛及叢集性頭痛、精神分裂症、中風、創傷性腦損傷、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、大腦局部缺血、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、感覺神經性聽力損失、耳鳴、青光眼、由癲癇發作或由神經毒素毒化或由葡萄糖及/或氧氣對腦的損害引起的神經損傷、由視覺路徑之神經退化引起的視力損失、腿不寧症候群、多系統萎縮、非血管性頭痛、慢性(或慢性持續性)、亞慢性或急性咳嗽、原發性痛覺過敏、繼發性痛覺過敏、原發性觸摸痛、繼發性觸摸痛、或由中樞敏感化引起之其他疼痛、運動障礙(諸如伴隨著正常劑量L-多巴的副作用)、抑鬱症(諸如重度抑鬱症(MDD)及難治性MDD)、創傷及壓力源相關病症(諸如急性壓力症及創傷後壓力症(PTSD))、具有抑鬱特徵之躁鬱症、焦慮症及強迫症及相關病症。關於抑鬱症、躁鬱症、焦慮症、強迫症及相關病症及其他病狀的額外實例，參見Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第5版(American Psychiatric Association, Arlington, VA, 2013)。

「抗高血壓劑」係指降低血壓之任何藥劑。抗高血壓劑之實例包括鈣離子通道阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑(ACE抑制劑)、血管收縮素II受體拮抗劑(A-II拮抗劑)、利尿劑、 β -腎上腺素激導性受體阻斷劑(β -阻斷劑)、血管擴張劑及 α -腎上腺素激導性受體阻斷劑(α -阻斷劑)。

「間歇投與」係指在整個例如24小時時段或7天時段之不規律時間段或根據需求投與。

「使.....反應」係指在適當條件下組合或混合兩種或兩種以上藥劑以產生規定或所需產物。規定或所需產物可能不一定藉由使藥劑反應而直接產生；使藥劑反應可能產生一或多種中間物，最終導致規定或所需產物之形成。

「再結晶」係指一種純化過程，藉以將固體化合物溶解於適當溶劑中且再結晶以得到具有較高純度的固體。再結晶之類型包括單個溶劑、多個溶劑、熱過濾及播晶種。

「漿化」係指使化合物之晶體懸浮於適當溶劑中、攪拌懸浮液且分離晶體之純化過程。

「諸如」具有與「諸如(但不限於)」相同的含義。類似地，「包括(include)」具有與「包括(但不限於) (include but not limited to)」相同的含義，而「包括(including)」具有與「包括(但不限於) (including but not limited to)」相同的含義。

「在約X與約Y之間」係指在約X與約Y之間的值，包括約X與約Y。

除在實施例中或另外指示時以外，如本說明書及申請專利範圍中所用之表示成分數量、反應條件等的所有數目均應理解為由術語「約」修飾。因此，除非有相反指示，否則此類數目為可視試圖藉由本發明標的獲得之所要特性而變的近似值。最低限度地，且不試圖限制將等效物原則應用於申請專利範圍之範疇，各數值參數應根據有效數位的數目和一般捨入技術來理解。

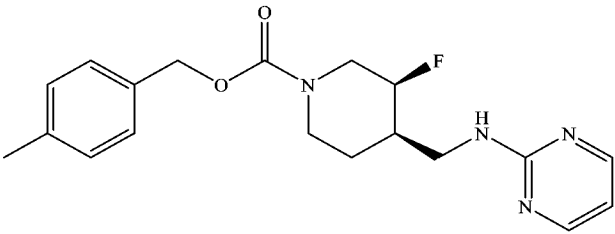
儘管闡述本發明標的之廣泛範疇的數值範圍及參數為近似值，但儘可能精確地報導實施例中所闡述之數值。然而，任何數值均固含有因其對應測試量測值中發現之標準差所必然引起的某些誤差。

化合物

已發現化合物(I)可以多種結晶或多晶型形式存在。化合物(I)之多晶型形式迄今鑑別為：形式I、形式II及形式III。形式I由針狀粒子(棒)組成，而形式II具有板狀形態。已偵測形式III僅呈多晶型混合物。化合物(I)多晶型現象及其多晶型形式中之任一者均未揭示於美國專利第7,592,360號中。

三種多晶型物中熱力學上最穩定的形式II為白色結晶粉末。此形式為無水物，其熔點為123-124℃。已展示形式I及III均以熱方式以固態形式以及以水性懸浮液形式轉化成形式II。

本發明之一個態樣提供一種化合物，其為化合物(I)之結晶形式II



(I)

展現以下中之至少一者：

- (i) 使用銅K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖，其包含約5.9及8.8度2 θ 角之峰；
- (ii) 使用銅K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖，其實質上如圖1A中所示；
- (iii) 使用甲醇作為稀釋劑獲得之紫外吸收光譜，其實質上如圖2

中所示；

(iv) 實質上如圖3中所示之紅外光譜；

(v) 實質上如圖4中所示之在 CD_3CN 中在約600 MHz下之質子核磁共振譜；

(vi) 實質上如圖5中所示之在 CD_3CN 中在約150 MHz下之 ^{13}C 核磁共振譜；

(vii) 實質上如圖6中所示之熱重量分析曲線；及

(viii) 實質上如圖7中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

在一個實施例中，化合物(I)之結晶形式II為實質上純的。「實質上純」係指化合物(I)之結晶形式II呈至少約90重量%純或不含雜質(包括其他多晶型形式)之經分離形式。在一個實施例中，實質上純的化合物(I)之結晶形式II為至少約95重量%純。在另一個實施例中，實質上純的化合物(I)之結晶形式II為至少約96重量%純。在另一個實施例中，實質上純的化合物(I)之結晶形式II為至少約97重量%純。在另一個實施例中，實質上純的化合物(I)之結晶形式II為至少約98重量%純。在另一個實施例中，實質上純的化合物(I)之結晶形式II為至少約99重量%純。在另一個實施例中，實質上純的化合物(I)之結晶形式II為至少約99.5重量%純。在另一個實施例中，實質上純的化合物(I)之結晶形式II為至少約99.6重量%純。在另一個實施例中，實質上純的化合物(I)之結晶形式II為至少約99.7重量%純。在另一個實施例中，實質上純的化合物(I)之結晶形式II為至少約99.8重量%純。在另一個實施例中，實質上純的化合物(I)之結晶形式II為至少約99.9重量%純。純度百分比可藉由此項技術中已知之任何方法評定，諸如氣相層

析(GC)、管柱層析(CC)、液相層析(LC)、高壓液相層析(HPLC)、薄層層析(TLC)、質譜分析(MS)及/或高解析度質譜分析(HRMS)。

在另一個實施例中，該化合物展現包含約5.9及8.8度 2θ 角之峰的X射線粉末繞射圖，該等 2θ 角分別對應於約14.9及10.0埃(Å)之晶格面距(d-spacing)。

在另一個實施例中，該化合物展現實質上如圖1A中所示之X射線粉末繞射圖。在另一個實施例中，該化合物另外展現以下中之至少一者：實質上如圖2中所示之紫外吸收光譜、實質上如圖3中所示之紅外光譜、實質上如圖4中所示之質子核磁共振譜、實質上如圖5中所示之 ^{13}C 核磁共振譜、實質上如圖6中所示之熱重量分析曲線及實質上如圖7中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

在另一個實施例中，該化合物展現實質上如圖2中所示之紫外吸收光譜。在另一個實施例中，該紫外吸收光譜包含在約236–252 nm處之吸收最大值。

在另一個實施例中，該化合物展現實質上如圖3中所示之紅外光譜。

在另一個實施例中，該化合物展現實質上如圖4中所示之質子核磁共振譜。在另一個實施例中，該質子核磁共振譜包含實質上如表1中所陳述之峰。

在另一個實施例中，該化合物展現包含實質上如圖5中所示之峰之 ^{13}C 核磁共振譜。在另一個實施例中，該 ^{13}C 核磁共振譜包含實質上如表2中所陳述之峰。

在另一個實施例中，該化合物展現實質上如圖6中所示之熱重量

分析曲線。在另一個實施例中，該熱重量分析曲線對應於直至約250°C約0.16%之重量損失。

在另一個實施例中，該化合物展現實質上如圖7中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。在另一個實施例中，該差示掃描熱量測定熱分析圖包含在約124°C之溫度處的吸熱峰。

本文亦提供如圖1B中所述之化合物(I)的結晶形式I。形式I之純度可為至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%或至少約95%。

醫藥組合物

本發明之另一個態樣提供一種醫藥組合物，其包含有效量之如上文所述之實施例中之任一者的化合物(I)之結晶形式II。在一個實施例中，化合物(I)之結晶形式II如上文所述之實施例中之任一者為實質上純的。本文亦提供一種醫藥組合物，其包含有效量之如本文所述之化合物(I)的結晶形式I。

本發明之另一個態樣提供一種醫藥組合物，其包含有效量之呈微粒形式的化合物(I)，該微粒形式之X90粒度為約10 μm 或10 μm 以下。在一個實施例中，該X90粒度為約8 μm 或8 μm 以下。在另一個實施例中，該X90粒度為約6 μm 或6 μm 以下。在另一個實施例中，該X90粒度為約5 μm 或5 μm 以下。在另一個實施例中，該X90粒度在約1 μm 與約10 μm 之間。在另一個實施例中，該X90粒度在約2 μm 與約8 μm 之間。在另一個實施例中，該X90粒度在約3 μm 與約6 μm 之間。在另一個實施例中，該X90粒度在約4 μm 與約5 μm 之間。在另一個實施例中，該X90粒度為約4.5 μm 。該X90粒度之其他例示性實施例包括

約4 μm 、約3.5 μm 、約3 μm 、約2.5 μm 、約2 μm 、約1.5 μm 、約1 μm 、約0.9 μm 、約0.8 μm 、約0.7 μm 、約0.6 μm 、約0.5 μm 、約0.4 μm 、約0.3 μm 、約0.2 μm 及約0.1 μm 。在另一個實施例中，化合物(I)為結晶形式II。在另一個實施例中，化合物(I)為實質上純的結晶形式II。在另一個實施例中，化合物(I)為結晶形式I。

本發明之另一個態樣提供一種醫藥組合物，其包含有效量之呈微粒形式的化合物(I)，該微粒形式之X50粒度為約5 μm 或5 μm 以下。在一個實施例中，該X50粒度為約4 μm 或4 μm 以下。在另一個實施例中，該X50粒度為約3 μm 或3 μm 以下。在另一個實施例中，該X50粒度為約3 μm 或3 μm 以下。在另一個實施例中，該X50粒度為約2 μm 或2 μm 以下。在另一個實施例中，該X50粒度在約1 μm 與約5 μm 之間。在另一個實施例中，該X50粒度在約1 μm 與約4 μm 之間。在另一個實施例中，該X50粒度在約1 μm 與約3 μm 之間。在另一個實施例中，該X50粒度在約1 μm 與約2 μm 之間。在另一個實施例中，該X50粒度為約2 μm 。在另一個實施例中，該X50粒度為約1.9 μm 。

本發明之另一個態樣提供一種醫藥組合物，其包含有效量之呈微粒形式的化合物(I)，該微粒形式之X10粒度為約2 μm 或2 μm 以下。在一個實施例中，該X10粒度為約1 μm 或1 μm 以下。在另一個實施例中，該X10粒度在約0.1 μm 與約1 μm 之間。在另一個實施例中，該X10粒度在約0.1 μm 與約0.9 μm 之間。在另一個實施例中，該X10粒度在約0.5 μm 與約0.9 μm 之間。在另一個實施例中，該X10粒度在約0.7 μm 與約0.8 μm 之間。在另一個實施例中，該X10粒度為約0.8 μm 。在另一個實施例中，該X50粒度為約7.9 μm 。

在本文所揭示之醫藥組合物的一些實施例中，醫藥組合物另外包含醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑之實例包括上文所述之賦形劑，諸如載劑、表面活性劑、增稠或乳化劑、固體黏合劑、分散或懸浮助劑、增溶劑、著色劑、調味劑、包衣、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、防腐劑、等張劑及其任何組合。醫藥學上可接受之賦形劑的選擇及使用教示於例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版 (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005) 中。

在本文所揭示之醫藥組合物的一些實施例中，醫藥組合物另外包含至少一種額外活性劑。此類活性劑之實例包括：(1) 非類固醇消炎劑；(2) COX-2 抑制劑；(3) 緩激肽 B1 受體拮抗劑；(4) 鈉離子通道阻斷劑及拮抗劑；(5) 一氧化氮合成酶 (NOS) 抑制劑；(6) 甘胺酸位點拮抗劑；(7) 鉀離子通道開放劑；(8) AMPA/海人草酸受體拮抗劑；(9) 鈣離子通道拮抗劑；(10) GABA-A 受體調節劑 (例如 GABA-A 受體促效劑)；(11) 基質金屬蛋白酶 (MMP) 抑制劑；(12) 血栓溶解劑；(13) 類鴉片，諸如嗎啡；(14) 嗜中性白血球抑制因子 (NIF)；(15) L-多巴；(16) 卡比多巴 (carbidopa)；(17) 左旋多巴/卡比多巴；(18) 多巴胺促效劑，諸如溴麥角環肽 (bromocriptine)、培高利特 (pergolide)、普拉克索 (pramipexole)、羅匹尼洛 (ropinirole)；(19) 抗膽鹼激導性劑；(20) 金剛胺 (amantadine)；(21) 卡比多巴；(22) 兒茶酚 O-甲基轉移酶 (COMT) 抑制劑，諸如恩他卡朋 (entacapone) 及托卡朋 (tolcapone)；(23) 單胺氧化酶 B (MAO-B) 抑制劑；(24) 鴉片劑促效劑或拮抗劑；(25) 5HT 受體促效劑或拮抗劑；(26) NMDA 受體促效劑或拮抗劑；(27) NK1 拮抗劑；

(28)選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)及選擇性血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑(SSNRI)；(29)三環抗抑鬱藥物、(30)去甲腎上腺素調節劑；(31)鋰；(32)丙戊酸鹽；(33) D-絲胺酸；(34)雷若尼汀(neurontin)(加巴噴丁(gabapentin))；(35)止咳藥；(36)抗組織胺(例如第一代抗組織胺)；(37)解充血劑；(38)祛痰劑；(39)黏液溶解劑；(40)退熱劑；及(41)鎮痛劑。

在本文所揭示之醫藥組合物的一些實施例中，醫藥組合物另外含有抗高血壓劑。在一些實施例中，抗高血壓劑為 α_1 -腎上腺素受體拮抗劑或 α_2 -腎上腺素受體拮抗劑。 α_1 -腎上腺素受體拮抗劑之非限制性實例包括多沙唑嗪(doxazosin)、哌唑嗪(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、吲哚拉明(indoramin)、其代謝物及其類似物。 α_2 -腎上腺素受體拮抗劑之非限制性實例包括可樂定(clonidine)、胍那苄(guanabenz)、胍諾沙苄(guanoxabenz)、其代謝物及其類似物。

醫藥組合物可製備為任何適當的單位劑型。舉例而言，醫藥組合物可經調配以便以固體或液體形式投與，包括適用於以下之醫藥組合物：(1)例如以灌藥、錠劑(諸如靶向經頰、舌下及全身性吸收之錠劑，包括經囊封錠劑)、膠囊(諸如乾式填充、硬明膠、軟明膠或經囊封膠囊)、囊劑、大丸劑、散劑、藥囊、顆粒劑、糊劑、口腔噴霧劑、糖衣錠、口含錠、丸粒、糖漿、懸浮液、酏劑、液體、脂質體、乳液及微乳劑形式經口投與；或(2)藉由例如以例如無菌溶液或懸浮液形式皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射的非經腸投與。此外，醫藥組合物可經調配以用於立即、持續、延長、延遲或控制釋放。

在一個實施例中，醫藥組合物經調配以用於經口投與。在另一

個實施例中，醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式。在另一個實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式。在另一個實施例中，醫藥組合物呈膠囊形式。在另一個實施例中，錠劑或膠囊經調配以用於立即釋放。在另一個實施例中，錠劑或膠囊經調配以用於持續、延長、延遲或控制釋放。

錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造。壓製錠劑可藉由在適合的機器中壓縮視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性或分散劑混合的呈自由流動形式(諸如粉末或顆粒)之化合物(I)來製造。模製錠劑可藉由在適合的機器中模製用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物的混合物來製造。錠劑可視情況經包衣或刻痕且可經調配以便提供化合物(I)之持續、延長、延遲或控制釋放。調配此類持續、延長、延遲或控制釋放組合物之方法為此項技術中已知的且揭示於頒佈的美國專利，包括(但不限於)美國專利第4,369,174號、第4,842,866號及其中所引用之參考文獻中。包衣可用於將化合物傳遞至腸道(參見例如美國專利第6,638,534號、第5,217,720號、第6,569,457號及其中所引用之參考文獻)。除錠劑之外，可調配其他劑型，諸如膠囊、造粒及凝膠膠囊，以提供化合物(I)之持續、延長、延遲或控制釋放。

在另一個實施例中，醫藥組合物經調配以用於非經腸投與。適用於非經腸投與之醫藥組合物之實例包括無菌注射水溶液及無菌注射非水溶液，其各含有例如抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及/或使得調配物與預期接受者之血液等張的溶質；以及無菌水性懸浮液及無菌非水性懸浮液，其各含有例如懸浮劑及/或增稠劑。調配物可存在於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿或小瓶)中，且可儲存於冷凍乾燥(凍

乾)條件下，僅需要在使用之前立即添加無菌液體載劑，諸如水。在一個實施例中，醫藥組合物經調配以用於靜脈內投與。

在另一個實施例中，化合物(I)或化合物I之結晶形式(I)或(II)的有效量在約1 mg與約200 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在約4 mg與約16 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在約4 mg與約12 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在約4 mg與約8 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在約8 mg與約20 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在約12 mg與約20 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在約16 mg與約20 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在約8 mg與約20 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在約8 mg與約16 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在約8 mg與約12 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在約12 mg與約20 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在約12 mg與約16 mg之間。在另一個實施例中，該有效量為約4 mg。在另一個實施例中，該有效量為約8 mg。在另一個實施例中，該有效量為約12 mg。在另一個實施例中，該有效量為約16 mg。在另一個實施例中，該有效量為約20 mg。

結合本文所述之實施例，亦提供一種含有以上所揭示之化合物(I)及輔助藥劑的套組。在一例示性實施例中，套組含有化合物(I)及選自以下之一或多種輔助藥劑：選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)、選擇性血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑(SSNRI)、三環抗抑鬱藥物、去甲腎上腺素調節劑、止咳劑、抗組胺劑、解充血劑、祛痰劑、黏液溶解劑、退熱劑、鎮痛劑及抗高血壓劑。在一些實施例中，兩種或兩種以上成分(化合物(I)及輔助藥劑)可同時投與。

在一些實施例中，套組可包括抗高血壓劑作為輔助藥劑。在一些實施例中，抗高血壓劑為 α_1 -腎上腺素受體阻斷劑。 α_1 -腎上腺素受體拮抗劑之非限制性實例包括多沙唑嗪、哌唑嗪、特拉唑嗪、吲哚拉明、其代謝物、其醫藥學上可接受之鹽及其類似物。

在一些實施例中，該等藥劑可依次投與。特定投藥模式及給藥時程可由一般熟習此項技術者(例如實踐醫師)在無不當實驗的情況下確定。

使用方法

本發明之另一個態樣提供一種治療或預防對NR2B拮抗劑有反應之病狀的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之化合物(I)之結晶形式I或II或包含化合物(I)之結晶形式I或II的醫藥組合物。在一個實施例中，該方法用於治療對NR2B拮抗劑有反應之病狀。在另一個實施例中，結晶形式II如上文所述之實施例中之任一者為實質上純的。

在另一個實施例中，對NR2B拮抗劑有反應之病狀為抑鬱症。在另一個實施例中，該病狀為重度抑鬱症(MDD)。在另一個實施例中，該病狀為難治性重度抑鬱症(TRMDD)。在另一個實施例中，該病狀為具有抑鬱特徵之躁鬱症。在另一個實施例中，該病狀為焦慮症。在另一個實施例中，該病狀為創傷後壓力症(PTSD)。在另一個實施例中，該病狀為具有自殺意念之抑鬱症、MDD或TRMDD。

在另一個實施例中，該化合物或醫藥組合物與食物一起投與。在另一個實施例中，該化合物或醫藥組合物不與食物一起投與。

亦提供一種靶向細胞上表現之N-甲基-D-天冬胺酸(NMDA)受體次單位2B (GluN2B)的方法，其藉由向有需要之個體投與治療有效量

之化合物I之形式I或形式II，使得該化合物結合至GluN2B足夠量的時間。如上文所解釋，GluN2B在以下各種疾病中發揮關鍵作用，包括例如精神分裂症、中風、創傷性腦損傷、阿茲海默氏病、大腦局部缺血、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、感覺神經性聽力損失、耳鳴、青光眼、由癲癇發作或由神經毒素毒化或由葡萄糖及/或氧氣對腦的損害引起的神經損傷、由視覺路徑之神經退化引起的視力損失、腿不寧症候群、多系統萎縮、非血管性頭痛、慢性(或慢性持續性)、亞慢性或急性咳嗽、原發性痛覺過敏、繼發性痛覺過敏、原發性觸摸痛、繼發性觸摸痛、或由中樞敏感化引起之其他疼痛、運動障礙(諸如伴隨著正常劑量L-多巴的副作用)、抑鬱症(諸如重度抑鬱症(MDD)及難治性MDD)、創傷及壓力源相關病症(諸如急性壓力症及創傷後壓力症(PTSD))、具有抑鬱特徵之躁鬱症、焦慮症及強迫症及相關病症。藉由用化合物I (形式I或II)拮抗GluN2B，本發明提供一種治療GluN2B相關疾病之新穎方法。

本發明之另一個態樣提供一種治療或預防對NR2B拮抗劑有反應之病狀的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之呈微粒形式的化合物(I) (形式I或形式II)，該微粒形式之X90、X50或X10粒度如上文所述之實施例中之任一者。在一個實施例中，該方法用於治療對NR2B拮抗劑有反應之病狀。在另一個實施例中，化合物(I)為如上文所述之實施例中之任一者的結晶形式II。在另一個實施例中，結晶形式II如上文所述之實施例中之任一者為實質上純的。在另一個實施例中，對NR2B拮抗劑有反應之病狀為抑鬱症。在另一個實施例中，該病狀為重度抑鬱症(MDD)。在另一個實施例中，該病狀為難治性重度

抑鬱症(TRMDD)。在另一個實施例中，該病狀為具有自殺意念之抑鬱症、MDD或TRMDD。在一個實施例中，該化合物或醫藥組合物與食物一起投與。在另一個實施例中，該化合物或醫藥組合物不與食物一起投與。

本發明之另一個態樣提供一種治療或預防自殺意念之方法，其包含向具有、疑似具有或已診斷具有自殺意念之患者投與有效量之化合物(I) (形式I或形式II)。在一個實施例中，該方法用於治療自殺意念。在另一個實施例中，化合物(I)呈微粒形式，該微粒形式之X90、X50或X10粒度如上文所述之實施例中之任一者。在另一個實施例中，化合物(I)為如上文所述之實施例中之任一者的結晶形式II。在另一個實施例中，結晶形式II如上文所述之實施例中之任一者為實質上純的。在另一個實施例中，化合物(I)為如上文所述之實施例中之任一者的結晶形式I。

在另一個實施例中，該患者在投與該化合物之前約4週內已診斷具有自殺意念。在另一個實施例中，該患者已進一步診斷患有抑鬱症。在另一個實施例中，該患者已進一步診斷患有重度抑鬱症(MDD)。在另一個實施例中，該患者已進一步診斷患有難治性重度抑鬱症(TRMDD)。在一個實施例中，該化合物或醫藥組合物與食物一起投與。在另一個實施例中，該化合物或醫藥組合物不與食物一起投與。

本發明之另一個態樣提供一種降低化合物(I)之吸收速率的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之化合物(I) (形式I或形式II)與食物，其中化合物(I)實質上與食物投與同時、或在食物投與之後至多

約2小時、或在食物投與之前至多約30分鐘投與。在一個實施例中，化合物(I)呈微粒形式，該微粒形式之X₉₀、X₅₀或X₁₀粒度如上文所述之實施例中之任一者。在另一個實施例中，化合物(I)為如上文所述之實施例中之任一者的結晶形式II。在另一個實施例中，結晶形式II如上文所述之實施例中之任一者為實質上純的。

在另一個實施例中，該方法與包含在無食物的情況下投與化合物(I)之方法相比產生較低C_{max}或較高T_{max}。在另一個實施例中，化合物(I)實質上與食物投與同時、或在食物投與之後至多約90分鐘、或在食物投與之前至多約15分鐘投與。在另一個實施例中，化合物(I)實質上與食物投與同時、或在食物投與之後至多約60分鐘、或在食物投與之前至多約10分鐘投與。在另一個實施例中，化合物(I)實質上與食物投與同時投與。

在本文所提供之方法中之任一者中，該化合物或醫藥組合物之投與可經由此項技術中已知的任何所接受的模式，諸如經口或非經腸。術語「非經腸」包括(但不限於)皮下、靜脈內、肌肉內、腹膜內、鞘內、腦室內、胸骨內、顱內、藉由骨內注射及藉由輸注技術。在一個實施例中，該化合物或醫藥組合物係經口投與。在另一個實施例中，該化合物或醫藥組合物係非經腸投與。在另一個實施例中，該化合物或醫藥組合物係靜脈內投與。

在本文所提供之方法中之任一者中，該方法可另外包含監測患者的血壓；且若偵測到高血壓，則向患者投與抗高血壓劑。

在本文所提供之方法中之任一者中，該化合物或醫藥組合物可與如上文所揭示之至少一種額外活性劑組合使用。該化合物或醫藥組

合物可與至少一種額外活性劑一起以單個組合物投與或以獨立組合物在實質上相同時間或在不同時間(例如依次)分開投與。此類活性劑之實例包括：(1)非類固醇消炎劑；(2) COX-2抑制劑；(3)緩激肽B1受體拮抗劑；(4)鈉離子通道阻斷劑及拮抗劑；(5)一氧化氮合成酶(NOS)抑制劑；(6)甘胺酸位點拮抗劑；(7)鉀離子通道開放劑；(8) AMPA/海人草酸受體拮抗劑；(9)鈣離子通道拮抗劑；(10) GABA-A受體調節劑(例如GABA-A受體促效劑)；(11)基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑；(12)血栓溶解劑；(13)類鴉片，諸如嗎啡；(14)嗜中性白血球抑制因子(NIF)；(15) L-多巴；(16)卡比多巴；(17)左旋多巴/卡比多巴；(18)多巴胺促效劑，諸如溴麥角環肽、培高利特、普拉克索、羅匹尼洛；(19)抗膽鹼激導性劑；(20)金剛胺；(21)卡比多巴；(22)兒茶酚O-甲基轉移酶(COMT)抑制劑，諸如恩他卡朋及托卡朋；(23)單胺氧化酶B(MAO-B)抑制劑；(24)鴉片劑促效劑或拮抗劑；(25) 5HT受體促效劑或拮抗劑；(26) NMDA受體促效劑或拮抗劑；(27) NK1拮抗劑；(28)選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)及選擇性血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑(SSNRI)；(29)三環抗抑鬱藥物、(30)去甲腎上腺素調節劑；(31)鋰；(32)丙戊酸鹽；(33) D-絲胺酸；及(34)雷若尼汀(加巴噴丁)；(35)止咳藥；(36)抗組織胺(例如第一代抗組織胺)；(37)解充血劑；(38)祛痰劑；(39)黏液溶解劑；(40)退熱劑；及(41)鎮痛劑。在一些實施例中，該化合物或醫藥組合物與選自以下之至少一種額外活性劑一起投與：止咳藥、第一代抗組織胺、解充血劑、祛痰劑、黏液溶解劑、退熱劑、鎮痛劑。

在一些實施例中，該化合物或醫藥組合物作為選擇性血清素再

吸收抑制劑(SSRI)或選擇性血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑(SSNRI)之佐劑投與。SSRI及SSNRI之實例包括苯奈達林(binedaline)、間氯哌嗪、西他普蘭(citalopram)、度洛西汀(duloxetine)、依託哌酮(etoperidone)、非莫西汀(femoxetine)、氟西汀(floxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、吲達品(indalpine)、茛氯嗪(indeloxazine)、米那普侖(milnacipran)、奈法唑酮(nefazodone)、奧沙氟生(oxaflazone)、帕羅西汀(paroxetine)、普羅林坦(prolintane)、利坦舍林(ritanserine)、舍曲林(sertraline)、坦度螺酮(tandospirone)、文拉法辛(venlafaxine)及齊美利定(zimeldine)。在另一個實施例中，該方法改良SSRI或SSNRI在治療或預防對NR2B拮抗劑有反應之病狀方面的功效。在另一個實施例中，該方法減少患者對用SSRI或SSNRI治療起反應所耗用的時間。在另一個實施例中，該方法減少患者將另外需要之SSRI或SSNRI的劑量。在另一個實施例中，該方法減小病狀之嚴重程度或與病狀相關聯之症狀的數目或嚴重程度。在另一個實施例中，該病狀為抑鬱症。在另一個實施例中，該病狀為重度抑鬱症(MDD)。在另一個實施例中，該病狀為難治性重度抑鬱症(TRMDD)。在另一個實施例中，該病狀為具有自殺意念之抑鬱症、MDD或TRMDD。佐劑可與至少一種額外治療劑一起以單個組合物投與或以獨立組合物在實質上相同時間或在不同時間分開投與。

在本文所提供之方法中之任一者中，化合物(I) (形式I或形式II)可與抗高血壓劑結合投與。化合物(I)之使用可與血壓升高相關聯，其可能歸因於由去甲腎上腺素循環介導之周邊小動脈的 α_1 -腎上腺素激導性緊張性增加。血壓升高多半為暫時的，因為相比於高血壓之其他

常見原因(諸如心臟刺激、動脈壁肥大、鹽瀦留及體液過載)，其與小動脈血管收縮有關。

因此，在一些實施例中，抗高血壓劑為阻斷周邊 α_1 -腎上腺素激導性受體之 α_1 -腎上腺素受體。 α_1 -腎上腺素受體拮抗劑之非限制性實例包括多沙唑嗪、哌唑嗪、特拉唑嗪、吲哚拉明、其代謝物、其醫藥學上可接受之鹽及其類似物。此等藥劑對 α_1 -腎上腺素受體亞型(α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D})具有高度選擇性。當以大劑量給與時，其並不抑制 α_2 -腎上腺素受體(α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C})、 β -腎上腺素受體(β_1 、 β_2 、 β_3)或其他受體，諸如乙醯膽鹼(蕁毒鹼)、多巴胺及5-羥基色胺(5-HT、血清素)受體。在一些實施例中，抗高血壓劑為減少中樞腎上腺素激導性流出物之 α_2 -腎上腺素受體拮抗劑。 α_2 -腎上腺素受體拮抗劑之非限制性實例包括可樂定、胍那苳、胍諾沙苳、其代謝物及其類似物。化合物(I)及抗高血壓劑可同時或分開投與。此等藥劑刺激 α_2 -腎上腺素受體且抑制腦幹血管舒縮中樞介導之去甲腎上腺素釋放。

其他適合的抗高血壓劑包括鈣離子通道阻斷劑、利尿劑及血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑。鈣離子通道阻斷劑之非限制性實例包括地爾硫卓(diltiazem)、胺氯地平(amlodipine)、維拉帕米(verapamil)、地爾硫卓、硝苯地平(nifedipine)、胺氯地平、非洛地平(felodipine)、伊拉地平(isradipine)、尼卡地平(nicardipine)、桂利嗪(cinnarizine)、尼索地平(nisoldipine)及其醫藥學上可接受之鹽。利尿劑之非限制性實例包括噻嗪利尿劑、留鉀利尿劑、環利尿劑及其醫藥學上可接受之鹽。血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑之非限制性實例包括阿拉普利(alacepril)、貝那普利(benazepril)、貝那普拉(benazeprilat)、卡托普利

(captopril)、西羅普利(ceronapril)、西拉普利(cilazapril)、地拉普利(delapril)、依那普利(enalapril)、依那普利拉(enalaprilat)、福辛普利(fosinopril)、咪達普利(imidapril)、賴諾普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)、莫福普利(moveltopril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、喹那普利拉(quinaprilat)、雷米普利(ramipril)、雷米普利拉(ramiprilat)、螺普利(spirapril)、替莫普利(temocapril)、群多普利(trandolapril)、佐芬普利(zofenopril)及其醫藥學上可接受之鹽。

本文所述之抗高血壓劑可以任何適合之形式使用。實例包括甲磺酸多沙唑嗪、鹽酸哌唑嗪及鹽酸特拉唑嗪。

由於血壓暫時升高與由去甲腎上腺素循環介導之周邊小動脈的 α_1 -腎上腺素激導性緊張性增加有關，故阻斷 α_1 -腎上腺素受體或 α_2 -腎上腺素受體能夠有效減緩血壓效應。在一些實施例中，抗高血壓劑之活性成分基本上由 α_1 -腎上腺素受體拮抗劑、 α_2 -腎上腺素受體拮抗劑或兩者組成。在一些實施例中，抗高血壓劑之活性成分基本上由 α_1 -腎上腺素受體拮抗劑組成。上述 α_1 -腎上腺素受體拮抗劑或 α_2 -腎上腺素受體拮抗劑可在化合物(I)投與之前、期間或之後投與。在例示性實施例中，抗高血壓劑在化合物(I)投與之前1、2、5、10、15、20、30、60、100分鐘投與。在其他例示性實施例中，抗高血壓劑在化合物(I)投與之後1、2、5、10、15、20、30、60、100分鐘投與。在一些實施例中，抗高血壓劑在與化合物(I)投與大致相同的時間或依次投與。在一些實施例中， α_1 -腎上腺素受體拮抗劑或 α_2 -腎上腺素受體拮抗劑僅在上述時間範圍內投與以控制化合物(I)之暫時血壓效應。在一些實施例中， α_1 -腎上腺素受體拮抗劑或 α_2 -腎上腺素受體拮抗劑在

化合物(I)投與之5、10、20、30或60分鐘內投與。

高血壓劑之有效量或單位劑量可介於每公斤體重約0.001至100 mg之間的範圍內。在一些例示性實施例中，該有效量將為約0.5 mg至2500 mg，在一些其他實施例中，約5 mg至50 mg。

在本文所提供之方法中之任一者中，該化合物或醫藥組合物可間歇投與。在一些實施例中，該化合物、輔助藥劑、藥劑組合或醫藥組合物可獨立地每天投與一次、兩次、三次、四次或四次以上。在一些實施例中，該化合物、輔助藥劑、藥劑組合或醫藥組合物可獨立地每1、2、3、4、5、6、7、10、14、15、10或30天投與一次。

在本文所提供之方法中之任一者中，化合物(I)之有效量或單位劑量可在每日、每週或間歇約1 mg與約2000 mg之間。對於每日投與，該有效量可分成兩次、三次或三次以上劑量以便一天多次投與。在一個實施例中，該有效量在約1毫克/天與約60毫克/天之間。在另一個實施例中，該有效量在約4毫克/天與約20毫克/天之間。在另一個實施例中，該有效量在約4毫克/天與約8毫克/天之間。在另一個實施例中，該有效量為約4毫克/天。在另一個實施例中，該有效量為約8毫克/天。在另一個實施例中，該有效量為約16毫克/天。在另一個實施例中，該有效量為約20毫克/天。在另一個實施例中，該有效量在間歇約4 mg與約60 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在整個24小時時段在間歇約4 mg與約60 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在整個24小時時段在間歇約4毫克/天與約20毫克/天之間。在另一個實施例中，該有效量在整個24小時時段在間歇約4毫克/天與約8毫克/天之間。

化合物(I)可在本文所述之本發明方法中之任一者中間歇投與。如圖13中所例示，化合物(I)顯示在投與之後24小時在不動、攀爬及游泳中之市售效應。因此，化合物(I)可間歇投與以達成持續治療效應。在一些實施例中，化合物(I)之治療有效量或單位劑量在整個1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30天時間段在間歇約4 mg與約2000 mg之間。間歇投與之實例包括每1、2、3、4、5、7、10、14、15、20或30天時間段投與約1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400或500 mg治療有效量或單位劑量之化合物(I)一次。在一些實施例中，化合物(I)實質上以形式II存在。在其他實例中，此類有效量或單位劑量每天投與一次、每7天投與一次、每兩週投與一次、每3週投與一次或每月投與一次。在另一個實施例中，該有效量在整個7天時間段在間歇約8 mg與約200 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在整個7天時間段在間歇約12 mg與約60 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在整個7天時間段在間歇約16 mg與約60 mg之間。在另一個實施例中，該有效量在整個7天時間段在間歇約20 mg與約60 mg之間。

在化合物(I)投與天數之間可存在約1天與30天之間的時間。視疾病狀況、治療反應及治療階段而定，間隔長度可相應變化。舉例而言，各間隔可獨立地為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天長。在一例示性實施例中，在第一天初次投與化合物可接著在第三天第二次投與之前間隔2天，接著在第三次投與之前間隔6天。

在本文所揭示之方法的一些實施例中，該化合物或醫藥組合物以基於體重之劑量投與。因此，在一些實施例中，該有效量為每日或間歇約0.01至約1 mg/kg。

可調節劑量以用於靜脈內投與。在此情況下，該化合物或醫藥組合物可以在約0.01 $\mu\text{g/kg/min}$ 至約100 $\mu\text{g/kg/min}$ 之間之量投與。

在一些實施例中，投與方案包含第一起始階段及第二維持階段。第一階段之劑量用以達到所需治療水準，而第二階段之劑量提供持續治療效應。第一起始階段之日劑量可大於、小於維持階段之日劑量或與維持階段之日劑量相同。各階段之化合物(I)之有效量可例如在每日或間歇約4 mg與約60 mg之間。該化合物或醫藥組合物可在各階段期間獨立地在投與日投與1次、2次、3次、4次或4次以上。起始階段之長度可為一天至一週或一個月之任何適合之時間段，包括例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或15天。維持階段可持續數天至數年或長至所需。在例示性實施例中，起始階段及維持階段之間歇給藥時程獨立地包括每兩天、每三天、每四天、每五天、每六天、每週、每10天、每兩週或每一個月投與化合物。起始階段及維持階段之有效量獨立地選自以上關於每日或間歇投與所述之範圍或值。

在以上階段中之每一者，可進行劑量及給藥時程之額外調節。調節將視特定情況(例如，是否易患所治療疾病或病狀、疾病之嚴重程度或預期嚴重程度、或患者之年齡或一般健康狀況)而定，甚至前述範圍以外之劑量可為合適的。舉例而言，起始階段可自與投與方案其餘階段之劑量相比較高的日劑量起始。投與亦可包括耐受階段，其中化合物以一定劑量投與個體且持續足以使得該個體/患者耐受該劑

量而不展示任何不良作用的時間段。該劑量可接著在所選時間間隔下增加，直至達到治療劑量為止。考慮到特定情況之特定劑量可由醫師或具有一般技能之其他衛生保健專業人士來決定。

本發明之此等組合物可含有立即釋放、持續或延長釋放、延遲釋放組分或其組合。熟習此項技術者根據本發明知曉醫藥或藥理學組合物之製備。調配及投與之通用技術見於「Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第二十版,」 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa。錠劑、膠囊、丸劑、散劑、顆粒劑、糖衣藥丸、凝膠、漿料、軟膏、溶液栓劑、注射劑、吸入劑及氣溶膠為此類調配物之實例。舉例而言，延長或改進釋放經口調配物可使用此項技術中已知之方法來製備。醫藥組合物之延長釋放形式可為基質錠劑或膠囊組合物。

本發明之另一個態樣提供一種提高化合物(I)之生物利用率的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之化合物(I)或包含化合物(I)之醫藥組合物，其中該化合物(I)呈微粒形式，該微粒形式之X90、X50或X10粒度如上文所述之實施例中之任一者。在一個實施例中，化合物(I)為如上文所述之實施例中之任一者的結晶形式II。在另一個實施例中，結晶形式II如上文所述之實施例中之任一者為實質上純的。在另一個實施例中，化合物(I)為如上文所述之實施例中之任一者的結晶形式I。

在另一個實施例中，該方法與包含投與X90粒度為約10 μm 或10 μm 以上之化合物(I)的方法相比產生較大曲線下面積。在另一個實施例中，該方法與包含投與X90粒度為約11 μm 或11 μm 以上之化合物(I)

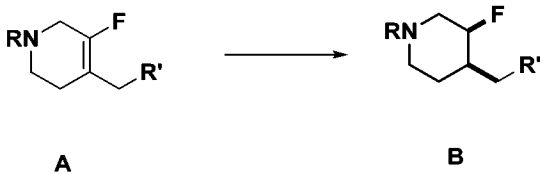
的方法相比產生較大曲線下面積。在另一個實施例中，該方法與包含投與X90粒度為約12 μm 或12 μm 以上之化合物(I)的方法相比產生較大曲線下面積。在另一個實施例中，該方法與包含投與X90粒度為約13 μm 或13 μm 以上之化合物(I)的方法相比產生較大曲線下面積。在另一個實施例中，該方法與包含投與X90粒度為約14 μm 或14 μm 以上之化合物(I)的方法相比產生較大曲線下面積。

在另一個實施例中，該方法與包含投與D43粒度為約10 μm 或10 μm 以上之化合物(I)的方法相比產生較大曲線下面積。在另一個實施例中，該方法與包含投與D43粒度為約11 μm 或11 μm 以上之化合物(I)的方法相比產生較大曲線下面積。在另一個實施例中，該方法與包含投與D43粒度為約12 μm 或12 μm 以上之化合物(I)的方法相比產生較大曲線下面積。在另一個實施例中，該方法與包含投與D43粒度為約13 μm 或13 μm 以上之化合物(I)的方法相比產生較大曲線下面積。在另一個實施例中，該方法與包含投與D43粒度為約14 μm 或14 μm 以上之化合物(I)的方法相比產生較大曲線下面積。

在一個實施例中，該化合物或醫藥組合物與食物一起投與。在另一個實施例中，該化合物或醫藥組合物不與食物一起投與。

製造方法

本發明之另一個態樣提供一種用於在過渡金屬催化之氫化條件下自化合物A轉化成化合物B的方法：



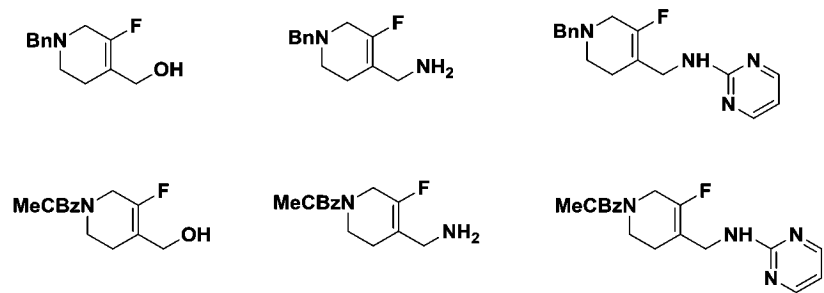
其中R'為

1). OH；

2). NH₂；或

3). NHHet，其中Het為含有1或2個氮環原子之5或6員雜芳環、噻唑基或噻二唑基，NH連接至Het環上氮鄰位之碳，且Het視情況經1或2個取代基取代，各取代基獨立地為C1-4烷基、氟、氯、溴或碘。

化合物A之實例包括：



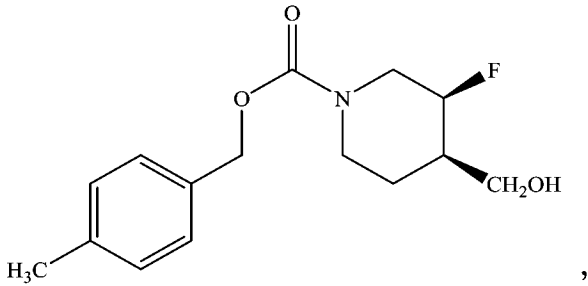
除Bn（苯甲基）及Bz（苯甲醯基）以外，亦可使用其他保護基製備化合物A之類似物。

各種過渡金屬，包括例如鈀及鈦，可用作催化劑。催化劑可由過渡前驅體錯合物及適合的配位體來製備。舉例而言，鈦前驅體錯合物包括[(COD)]RhCl]₂及採用陽離子型OTf⁻及BF₄⁻鹽之類似錯合物。適合的配位體包括例如Josiphos及Walphos：



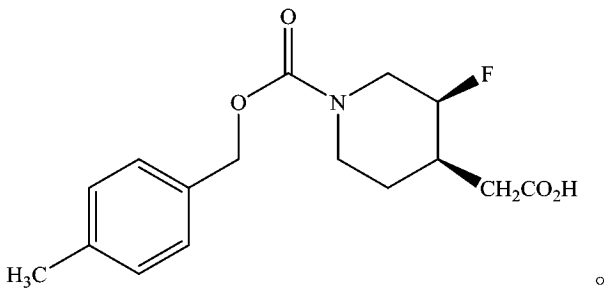
在一些實施例中，化合物A可以諸如HCl鹽、甲苯磺酸(TSA)鹽及甲磺酸(MSA)鹽之酸形式存在。各種溶劑，包括兩種或兩種以上溶劑之共溶劑可用於氫化反應。精確條件，諸如催化劑與受質之比率及配位體之量，可由一般熟習此項技術者在無不當實驗的情況下來確定。

已開發大規模製備高純度之化合物(I)及化合物(I)之結晶形式I或II的新穎方法。本文所提供之方法在許多方面不同於美國專利第7,592,360號及PCT國際公開案第WO 2006/069287號中所揭示之方法，包括反應物之類型及量、中間物、反應條件及包括或省略特定步驟。舉例而言，'360專利及'287 PCT公開案中所揭示之方法中無一者包括將化合物(I)之形式I轉化成形式II的步驟。此外，鑒於本文所提供之方法使用中間化合物(8)



(8)

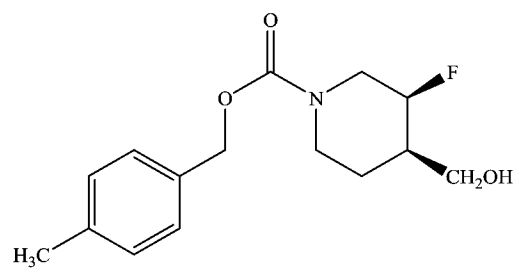
'360專利中所揭示之方法使用中間物(±)-((順)-3-氟-1-{[(4-甲基苯基)氧基]羰基}哌啶-4-基)乙酸



此外，本文所提供之方法使用與'287 PCT公開案中所列舉的不同的反應物、反應物的量及反應條件。

本發明之一個態樣提供一種製備化合物(I)之方法，其包含：

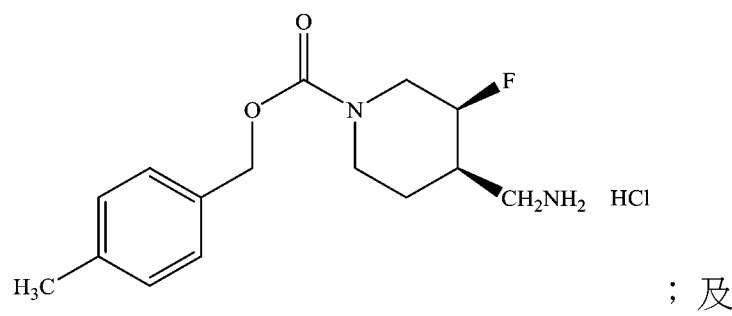
- (i) 使化合物(8)



(8)

與三氟甲磺酸酐反應產生三氟甲磺酸酯；

(ii) 使該三氟甲磺酸酯與氨反應產生化合物(9)

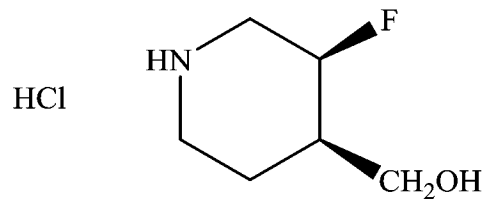


(9)

(iii) 使該化合物(9)與2-氯嘓啶反應產生化合物(I)之形式I。

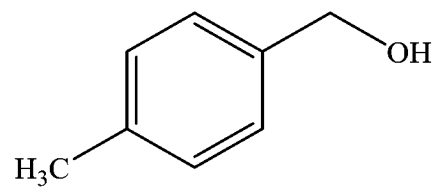
在一個實施例中，該方法另外包含向化合物(I)之形式I播以化合物(I)之形式II的晶種。

在另一個實施例中，該方法另外包含使化合物(6)



(6)

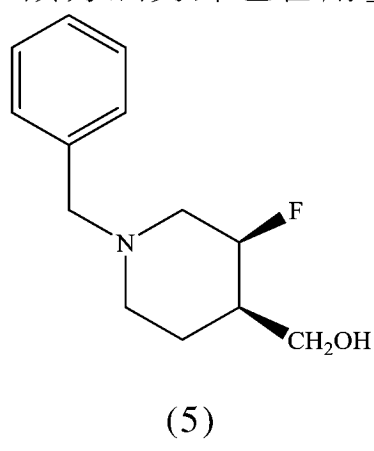
與羰基二咪唑及化合物(7)



(7)

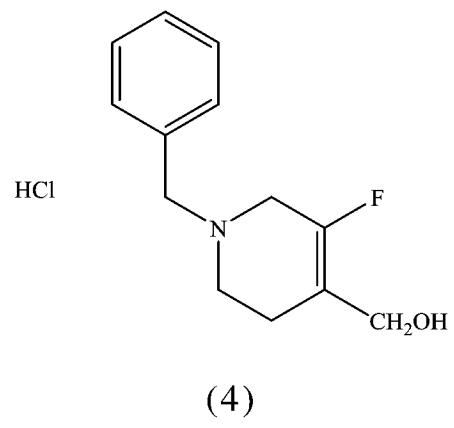
反應以產生化合物(8)。

在另一個實施例中，該方法另外包含用氫氣經鈀使化合物(5)



脫苯甲基以產生化合物(6)。

在另一個實施例中，該方法另外包含在氫氣氛圍下用氯(1,5-環辛二烯)鎳(I)二聚體還原化合物(4)



以產生化合物(5)。

在另一個實施例中，該方法另外包含純化化合物(I)。在另一個實施例中，該純化包含漿化或再結晶。在另一個實施例中，該純化包含漿化，隨後再結晶。在一些實施例中，化合物(I)之形式I藉由在適合的溶劑(諸如乙酸乙酯)或包括乙酸乙酯及庚烷之共溶劑中再結晶來純化。

化合物(I)之形式I可以不同方式轉化成形式II。在一些實施例中，呈固態之化合物(I)之形式I加熱至高於室溫之溫度，持續一段所

要時間。促進此類轉化之例示性溫度包括約50°C、60°C、70°C、80°C、90°C、100°C、105°C、110°C、115°C、120°C、125°C、130°C、135°C、140°C及150°C。在一些實施例中，該溫度介於約90-135°C之範圍內，包括所有子範圍。在一些更多例示性實施例中，該溫度為約100-105°C、100-110°C或100-115°C。加熱可維持一段例如約1分鐘至30小時之時間，包括所有子範圍。例示性加熱持續時間包括約10分鐘、20分鐘、30分鐘、40分鐘、50分鐘、1小時、2小時、3小時、5小時、10小時及24小時。

化合物(I)之形式II亦可藉由使形式I在適合的溶劑或共溶劑中漿化來獲得。可施加攪拌或熱量。在一例示性實施例中，化合物(I)之形式I可在室溫下懸浮於水中超過24小時。若需要，可進一步延長時間以允許形式I全部轉化形式II。

在化合物(I)之形式I轉化之後，可使用常規步驟分離形式II。在一些實施例中，分離包括過濾及/或用適合的溶劑洗滌。

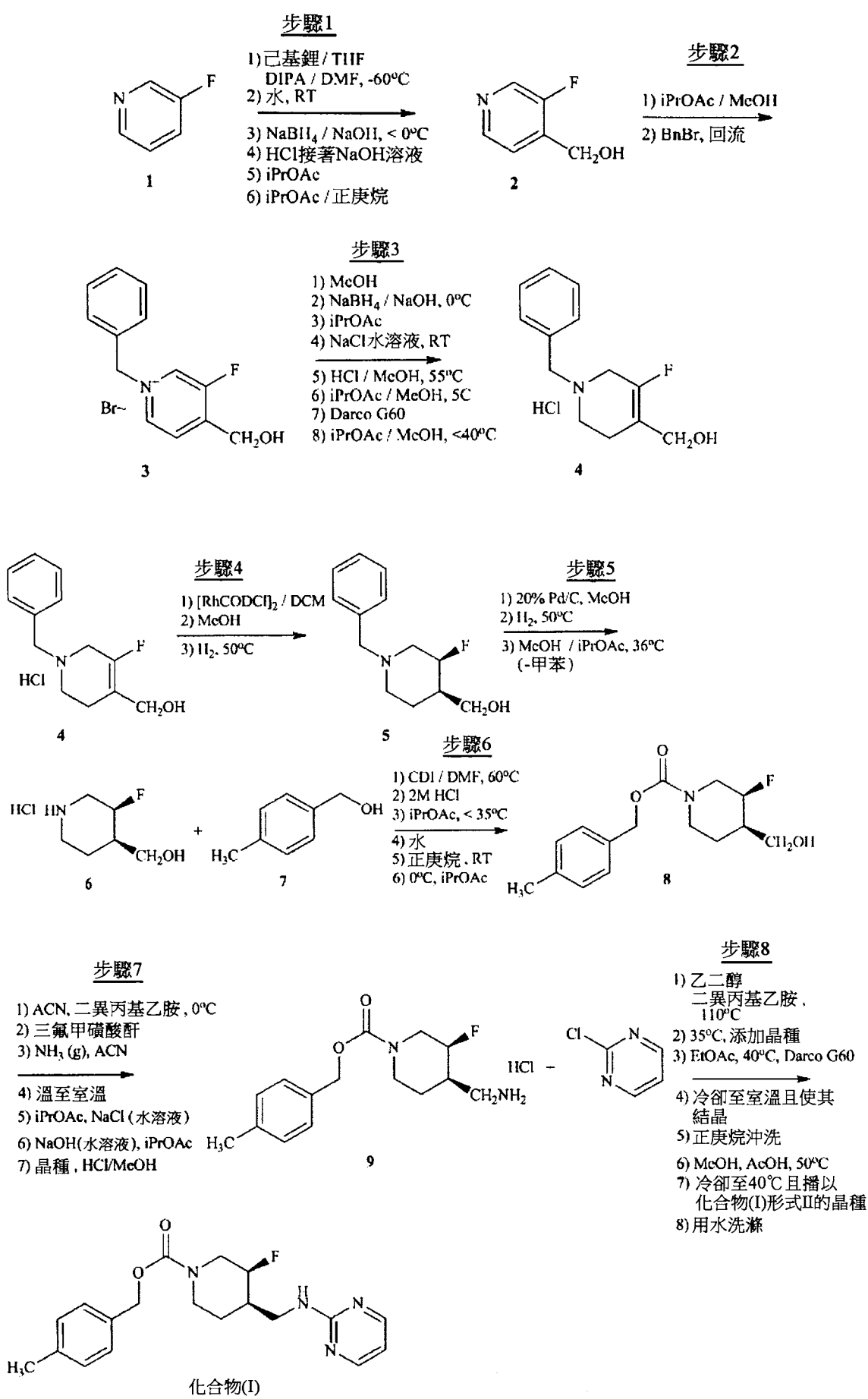
形式II之大規模生產可藉由向形式I播以形式II晶種來達成。播晶種為誘導晶體材料自目標形式之小晶體生長的重要步驟。單個溶劑或多個溶劑之系統可用於播晶種及晶體生長。在一些實施例中，該系統含有甲醇及乙酸之共溶劑。

實例

以下實例出於說明性目的而呈現且不應用以限制本發明標的之範疇。

實例1：製備化合物(I)及結晶形式II

流程I



本文所用之縮寫指代如下：

ACN = 乙腈

AcOH = 乙酸

BnBr = 苯甲基溴

CDI = 1,1'-羰基二咪唑

Darco G = 活性炭

DCM = 二氯甲烷

DIPA = 二異丙胺

DMF = 二甲基甲醯胺

EtOAc = 乙酸乙酯

HCl = 氯化氫

iProAc = 乙酸異丙酯

MeOH = 甲醇

NaBH₄ = 硼氫化鈉

NaCl = 氯化鈉

NaOH = 氫氧化鈉

NH₃ = 氨

Pd/C = 鈀/碳

[Rh(CODCl)]₂ = 氯(1,5-環辛二烯)銻(I)二聚體(亦稱為氯化1,5-環辛二烯銻(I)二聚體、二氯化雙(1,5-環辛二烯)二銻(I)、二-μ-氯雙[(1,2,5,6-η)-1,5-環辛二烯]二銻、氯化銻(I)1,5-環辛二烯錯合物二聚體及[Rh(COD)Cl]₂)

RT = 室溫

THF = 四氫呋喃

步驟1

化合物1用LDA處理且隨後與DMF反應以產生原位醛中間物，其用NaBH₄還原產生化合物2。化合物2藉由再結晶完成純化。

步驟2

化合物2與苯甲基溴反應產生化合物3。

步驟3

化合物3用NaBH₄還原產生呈HCl鹽形式之化合物4。化合物4藉由再結晶完成純化。

步驟4

在氫氣氛圍下使用Walphos不對稱還原化合物4產生化合物5。

步驟5

化合物5接著在使用氫氣經鈀之另一還原步驟下脫除保護基(脫苯甲基)以產生化合物6。

步驟6

化合物6與4-甲基苯甲醇(化合物7)及羰基二咪唑偶合以產生化合物8。

步驟7

化合物8接著轉化成原位三氟甲磺酸酯，其與氨進一步反應以產生化合物9。

步驟8

化合物9與氯嘧啶反應以產生粗製化合物(I)之形式I或(3S, 4R)-3-氟-4-[(嘧啶-2-基胺基)甲基]哌啶-1-甲酸4-甲基苯甲酯。化合物(I)之形

式I經播以化合物(I)之形式II的晶種。藉由在Darco G60存在下漿化接著再結晶而純化產生經純化形式II，其經輔助研磨成所要粒度分佈。

實例2：X射線粉末繞射圖

化合物(I)之結晶形式II使用X射線粉末繞射(XRPD)(圖1A)表徵。XRPD圖對應於表示為形式II之無水形式，其為高度結晶的。除形式II之外，化合物(I)亦可以表示為形式I之另一無水多晶型物之形式存在。此等相之XRPD圖展示於圖1B中。漿化實驗係在室溫下藉由添加大致等比例之兩種無水相至甲基-第三丁基醚來進行。自漿料過濾之固體的XRPD展示相轉化成形式II。自加熱形式I至115°C回收之固體的XRPD分析展示相轉化成形式II。基於此等實驗，形式II為在室溫與121°C之間的熱力學穩定形式。

實例3：紫外吸收光譜

使用Cary 300 Bio UV-Vis分光光度計及作為稀釋劑之甲醇獲得圖2中所示之化合物(I)之結晶形式II的紫外(UV)吸收光譜。光譜藉由在236±2 nm處之最大值表徵。

實例4：紅外透射光譜

使用Nicolet Nexus 670 FTIR光譜儀藉由ATR附件獲得圖3中所示之化合物(I)之結晶形式II的紅外(IR)透射光譜。

實例5：質子核磁共振譜

使用在600.13 MHz頻率下操作之Bruker DRX-600核磁共振(NMR)光譜儀獲得圖4中所示之化合物(I)之結晶形式II的質子核磁共振(¹H NMR)譜。樣品濃度為大致3.1% (w/v)於CD₃CN中。參考化合物為CHD₂CN (1.94 ppm)。在0°C下獲得光譜以使得在環境溫度下寬的信號

銳化。遵循以下化合物(I)之編號結構式的信號分配提供於表1中。

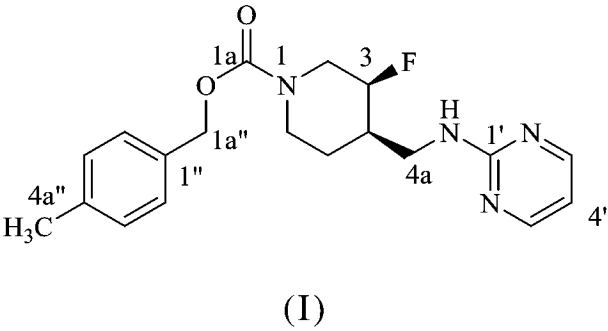


表1. ¹H NMR信號分配

δ _H (ppm)	多重性*	分配 ^{†, #, \$}	δ _H (ppm)	多重性*	分配 ^{†, #, \$}
8.24	d, J~4	C _{3'} H, C _{5'} H	4.34	o m	C ₂ H
7.24	o m	C _{2''} H, C _{6''} H	4.15	o m	C ₆ H
7.17	o m	C _{3'} H, C _{5'} H	3.33	o m	C _{4a} H ₂
6.54	t, J=4.8	C _{4'} H	2.99-2.73	o m	C ₂ H, C ₆ H
6.11	br t, J~6	NH	2.31	s	C _{4a''} H ₃
5.03	o m	C _{1a''} H	2.00	o m	C ₄ H
4.78	br d, J _{HF} -48.0	C ₃ H (旋轉異構體)	1.54	o m	C ₅ H
4.73	br d, J _{HF} -47.9	C ₃ H (旋轉異構體)	1.45	o m	C ₅ H

*多重性：s = 單峰；d = 二重峰；br = 寬峰；t = 三重峰；m = 多重峰；o = 重疊；J = 以赫茲為單位之耦合常數。

[†]在溶液中，L-001067743-005K以胺基甲酸酯旋轉異構體之1:1混合物形式存在。除由(旋轉異構體)標註處之外，分配經分組。

[#]在2.26 ppm處之信號歸因於H₂O。

^{\$}在3.36 ppm處之多重峰經分配至低含量未知物。

實例6：¹³C核磁共振譜

使用在150.90 MHz頻率下操作之Bruker DRX-600 NMR光譜儀獲得圖5中所示之化合物(I)之結晶形式II的¹³C核磁共振(¹³C NMR)譜。樣品濃度為大致3.1% (w/v)於CD₃CN中。參考化合物為CD₃CN (1.39 ppm為CD₃基團；-CN基團在118.45 ppm處觀測到)。在0℃下獲得光譜以使得在環境溫度下寬的信號銳化。遵循以下化合物(I)之編號結構式的信號分配提供於表2中。

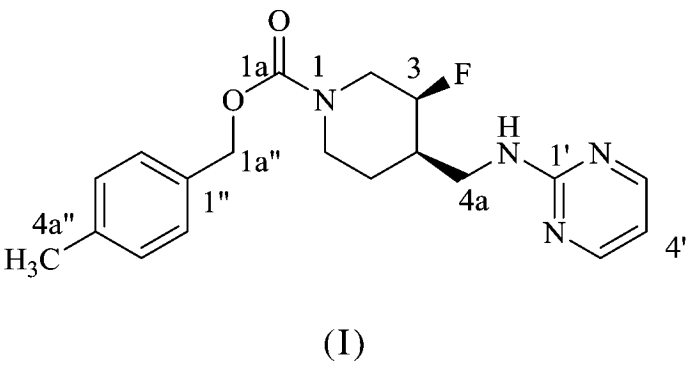


表2. ¹³C NMR信號分配

δ _C (ppm)	分配*	δ _C (ppm)	分配*
163.56	C _{1'}	87.69, d, J _{CF} = 174.1	C ₃ (旋轉異構體)
158.9 (寬峰)	C _{3'} , C _{5'}	67.46, 67.36	C _{1a''}
156.29, 156.25	C _{1a}	48.40, d, J _{CF} = 20.7	C ₂ (旋轉異構體)
138.75, 138.71	C _{4''}	48.16, d, J _{CF} = 20.7	C ₂ (旋轉異構體)
135.13	C _{1''}	44.06, 43.90	C ₆
129.96	C _{3''} , C _{5''}	43.09, d, J _{CF} = 2.7	C _{4a}
128.89, 128.78	C _{2''} , C _{6''}	39.22, d, J _{CF} = 20.3	C ₄
111.34	C _{4'}	24.58, 24.38	C ₅
87.88, d, J _{CF} = 174.3	C ₃ (旋轉異構體)	21.15	C _{4''}

實例7：熱重量分析曲線

在氮氣流動下，在每分鐘10℃之加熱速率下獲得化合物(I)之形式II的熱解重量(TG)分析曲線。直至150℃觀測到0.04%之重量損失(圖6)。超過150℃之其他重量損失歸因於分解。

實例8：差示掃描熱量測定

在氮氣流動下，在捲曲盤中在每分鐘10℃之加熱速率下獲得化合物(I)之形式II的差示掃描熱量測定(DSC)曲線(圖7)。DSC曲線呈現熔融吸熱，其中外推起始溫度為121℃、峰值溫度為123℃且熔化熱為112.7 J/g。

實例9：粒度評估

評估化合物(I)之微米化結晶形式II樣品的粒度及粒度分析方法之

發展。

使用配備有RODOS/M分配模組、VIBRI振動進料器及R2鏡頭(上限 = 87.5微米)之Sympatec HELOS/KF粒度分析儀獲得粒度資訊。將 100 ± 10 mg化合物(I)之微米化形式II樣品轉移至VIBRI且均勻散佈以確保一致的進料率。使用25%之進料率及3.0巴之進料壓力進行分析。觸發條件如下：時基-100 ms；開始-c.opt≥1.0%；有效-始終；停止-5 s，c.opt≤1.0%或10 s即時。使用Sympatec的WINDOX 5軟體分析資料。結果提供於表3中。

表3. 微米化形式II之X10、X50及X90粒度

複製	分析1			分析2		
	X10 (µm)	X50 (µm)	X90 (µm)	X10 (µm)	X50 (µm)	X90 (µm)
1	0.78	1.90	4.41	0.79	1.93	4.45
2	0.79	1.93	4.43	0.80	1.95	4.63
3	0.79	1.92	4.46	0.79	1.92	4.42
4	0.78	1.98	4.75	0.79	1.93	4.43
5	0.79	1.94	4.62	0.79	1.93	4.60
6	0.79	1.95	4.48	0.79	1.91	4.42
平均值	0.79	1.94	4.53	0.79	1.93	4.49
標準差	0.01	0.03	0.13	0.00	0.01	0.10
%相對標準差	1.27	1.55	2.87	0.00	0.52	2.23

基於發展研究，視為適用於微米化化合物(I)樣品之常規粒度分析的方法參數闡述如下：

- 計算模式：HRLD
樣品質量：100 ± 25 mg
進料器：VIBRI
分配器：RODOS/M
進料壓力：3.0巴
進料率：25%
- 觸發條件：
時基：100ms
開始：c.opt≥1.0%
有效：始終
停止：5 s，c.opt≤1.0%或10 s即時
鏡頭：R2 (上限87.5微米)

實例10：粒度對於藥物吸收之效應

為測試粒度(PS)對於吸收之效應，在90-mg/kg劑量下進行猴研究以便比較呈於0.5%甲基纖維素(methocel)中之懸浮液形式的未經研磨及噴射研磨之化合物(I)。向雄性恆河猴(Rhesus monkey)投與90 mg/kg劑量之呈於0.5%甲基纖維素中之懸浮液形式的未經研磨及噴射研磨之化合物(I)之結晶形式II。該等猴在給藥之前大致一小時餵食。如表4中所示，平均PS為4.5 μm之噴射研磨之形式II相對於平均PS為14 μm之未經研磨之形式II使藥物暴露增加1.43倍。

表4. 在經餵食雄性恆河猴中之粒度效應*

平均參數	粒度** (μm)	表面積(m ² /g)	AUC _{0~24} (μM*hr)	Cmax (μM)	Tmax (hr)
噴射研磨之 形式II	4.5	2.3	119.3 ± 20.9	9.70 ± 3.00	6.67 ± 1.20
未經研磨之 形式II	14	1.5	83.7 ± 14.9	6.53 ± 2.76	3.33 ± 1.15

* 該等猴在給藥之前大致一小時餵食10塊餅乾。

** 使用原料藥粉末量測PS。

實例11：對NMDA-GluN2B受體之親和力

在室溫(或37°C)下，在96孔微量滴定盤中在含有150 mM NaCl之20 mM HEPES緩衝液(pH 7.4)中進行放射性配位體結合分析，最終分析體積為1.0 mL。化合物(I)之結晶形式II以10 mM製備於二甲亞砜(DMSO)中且用DMSO連續稀釋，以產生各20 μL濃度相差3倍之10個溶液(Mosser等人，2003)。使用N-(3-氯苯甲基)-4-碘苯甲脒(最終濃度，10 μM)評定非特異性結合，且藉由添加DMSO (最終濃度，2%)量測總結合。將表現人類 GluN1a/GluN2B 受體之L(tk-)細胞膜(最終濃

度，40 pM)及[³H]-[(E)-N1-(2-甲氧基苯甲基)-肉桂醯胺] (最終濃度，1 nM)添加至微量滴定盤之所有孔中。在室溫(或37℃)下培育3小時(24小時或48小時)之後，樣品經由Packard GF/B過濾器(預浸於0.05%聚乙稀亞胺[PEI；Sigma P-3143]中)過濾且每次用1 mL冷的20 mM HEPES緩衝液洗滌，洗滌10次。在過濾器板真空乾燥之後，添加50 µL Packard Microscint-20且在Packard TopCount中測定結合放射能。

亦使用全腦勻漿(大鼠)、額葉皮質勻漿(狗及恆河猴)及顳葉皮質勻漿(人類)進行與上文所述類似的對L(tk-)細胞中表現之選殖人類受體的結合實驗。

形式II強力抑制放射性配位體([³H]化合物-2)結合至L(tk-)細胞中表現之人類NMDA-GluN1a/GluN2B受體以及所有測試物種(大鼠、狗、恆河猴、人類)之腦組織勻漿。使用人類顳葉皮質勻漿測定之形式II之結合親和力，分別在室溫及37℃下得到3.1 nM (0.0031 µM)及8.1 nM (0.0081 µM)之K_i值。在其他物種中之研究結果與人類資料一致(表5)。

表5. 對L(tk-)膜中表現之人類GluN1a/GluN2B受體及腦組織勻漿之結合親和力

物種	K _i (nM) 4℃	K _i (nM) 室溫	K _i (nM) 37℃
L(tk-)中之人類GluN1a/GluN2B	1.8	4.9	31
人類顳葉皮質	—	3.1	8.1
恆河猴額葉皮質	—	3.1	14
狗額葉皮質	—	3.2	13
大鼠腦勻漿	—	3.3	14

值為幾何平均值。

實例12：對NMDA受體之功能活性及選擇性

量測對鈣流入表現GluN1a/GluN2B或GluN1a/GluN2A人類受體之L(tk-)細胞的抑制作用以測定化合物(I)抑制NMDA受體功能之IC₅₀。

將GluN1a/GluN2B (或GluN1a/GluN2A)受體轉染之L(tk-)細胞以每孔 3×10^4 個細胞塗覆於96孔型式且在正常生長培養基(具有丙酮酸鈉、4500 mg葡萄糖、青黴素/鏈黴素、麩醯胺酸、10%胎牛血清及0.5 mg/mL 遺傳黴素 (geneticin) 之達爾伯克氏改良伊格爾培養基 (Dulbecco's modified Eagle medium)) 中生長1天。在500 μ M氯胺酮存在下，藉由添加10 nM地塞米松(dexamethasone)誘導此等細胞表現GluN1a/GluN2B (GluN1a/GluN2A)，持續16-24小時。化合物(I)之結晶形式II製備於DMSO中且用DMSO連續稀釋，以產生10個濃度相差3倍的溶液。藉由將該DMSO溶液250倍稀釋於分析緩衝液(含有20 mM HEPES、2 mM CaCl₂、0.1%牛血清白蛋白及250 μ M丙磺舒(probenecid)之無Mg²⁺漢克斯平衡鹽溶液(Hanks Balanced Salt Solution))中來製備96孔藥物培養盤。在誘導之後，細胞用分析緩衝液洗滌兩次(Labsystem細胞清洗器；3倍稀釋液保留100 μ L)，且在含有Pluronic F-127及100 μ M氯胺酮之分析緩衝液中在37°C下負載有鈣螢光指示劑fluo-3 AM (4 μ M)，持續1小時。細胞接著用分析緩衝液洗滌8次，各孔保留100 μ L緩衝液。立即在FLIPR (螢光成像盤讀取器；Molecular Devices, Sunnyvale, CA)中使用488 nm之激發及530 nm之發射量測螢光強度。在開始記錄螢光強度之後五秒，添加50 μ L促效劑溶液(40 μ M麩胺酸/甘胺酸；最終濃度，10 μ M)且在1分鐘之後，當螢光信號穩定時，添加50 μ L形式II及藥物培養盤之對照溶液且再記錄

螢光強度30分鐘。

形式II在3.6 nM (0.0036 μ M)之IC₅₀下抑制鈣流入促效劑刺激之NMDA-GluN1a/GluN2B L(tk-)細胞中，但在高達30,000 nM (30 μ M)之濃度下不具有對鈣流入促效劑刺激之NR1a/NR2A細胞的效應。結果證明形式II為含有GluN2B次單位之NMDA受體的有效、高度選擇性拮抗劑。

實例13：在大鼠及猴體內之單次劑量藥物動力學(經口及IV)

使用稱重大致250-280 g之雄性史泊格多利大鼠(Sprague-Dawley rat) (N = 8；N = 4經口及N = 4靜脈內[IV])及稱重6.0-8.8 kg之雄性恆河猴(N = 4，互換)進行PK研究。在大鼠中，以藥團形式投與2 mg/kg (0.4 mL/kg)化合物(I)之結晶形式II的IV劑量且藉由管飼投與15 mg/kg (5 mL/kg)之經口劑量。在猴中，以緩慢藥團形式投與2 mg/kg (0.1 mL/kg)形式II之IV劑量且經由鼻胃管投與15 mg/kg (5 mL/kg)之經口劑量。在給藥前及給藥後0.083 (僅IV)、0.25、0.50、1、2、4、6、8、10、24、48、72及96小時連續採集血液樣品。使用加熱噴霧器介面在陽離子模式藉由LC/MS/MS分析測定大鼠及猴血漿中形式II之濃度。定量之下限為2.5 ng/mL (大致0.00697 μ M)。

PK參數彙總於表6中。在經口投與大鼠及猴之後，形式II快速吸收(T_{max}為大鼠<1小時且猴大致為2小時)且在兩個物種中展現良好的生物利用率(大鼠60%及猴50%)。分佈體積(V_{dss})在IV投與之後加以估計且在大鼠中超過體內水總量(平均V_{dss} = 3.1 L/kg)且在猴中為中等的(平均V_{dss} = 2.9 L/kg)。在IV投與之後，在兩個物種中展現高的總血漿清除率(CL_p) (平均CL_p = 大鼠中之28.4 mL/min/kg及猴中之15.1

mL/min/kg)。在IV劑量之後計算半衰期($t_{1/2}$)，與大鼠(平均 $t_{1/2}$ = 1.7 小時)相比，猴體內半衰期(平均 $t_{1/2}$ = 4.2小時)較長。

表 6. 在2及15 mg/kg之劑量下在經口(PO)及靜脈內(IV)投與期間大鼠及猴體內之藥物動力學

參數 ^a	大鼠(N = 4)	猴(N = 4)
IV劑量(mg/kg)	2	2
AUC _(0-∞) (μM·h)	3.31 (0.41)	6.67 (2.12)
CL _p (mL/min/kg)	28.4 (3.4)	15.1 (4.8)
Vd _{ss} (L/kg)	3.1 (0.3)	2.9 (2.5)
t _{1/2} (h)	1.7 (0.4)	4.2 (3.7)
PO劑量(mg/kg)	15	15
AUC _(0-∞) (μM·h)	14.9 (2.1)	25.1 (11.9)
C _{max} (μM)	5.9 (1.1)	3.6 (1.3)
T _{max} (h)	0.44 (0.1)	2.1 (1.4)
生物利用率(%)	60 ^b	50 (12) ^c

^a 資料以平均值(S.D.)形式呈現

^b 在IV及PO給藥之後基於AUC0- (劑量歸一化)值(非互換型研究設計)。

^c 在IV及PO給藥之後基於AUC0- (劑量歸一化)值(互換型研究設計)。

AUC，曲線下面積；CL_p，總血漿清除率；C_{max}，藥物之最大血漿濃度；T_{max}，達至C_{max}之時間；t_{1/2}，半衰期；Vd_{ss}，穩態分佈體積。

實例14：急性抑鬱症模型-強迫游泳測試

將幼年、成年雄性史泊格多利大鼠隨機分配在處理組中且投與

媒劑(0.5% MC/0.02% SLS)、溶解於無菌水中之參考化合物地昔帕明(desipramine) (20 mg/kg；三環抗抑鬱劑；Sigma, 批次號078K1326)或懸浮於0.5% MC/0.02% SLS中之化合物(I)之結晶形式II (0.1、0.3、1、3、10及30 mg/kg)，在第1天兩次(在適應之後；在測試之前~24小時及在暗循環之前)及在第2天一次(地昔帕明，測試前30分鐘；及形式II及媒劑，測試前45分鐘)。

各強迫游泳室由透明丙烯酸構築(高度，40 cm；直徑，20.3 cm)。大鼠在含有 $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 之水的筒中進行一個15分鐘作業階段的給藥前游泳測試，在大致24小時後為實驗性5分鐘作業階段。水含量在適應期間為16 cm深且在測試期間為30 cm深。每5秒記錄不動、攀爬及游泳行為，每一個體總共計數60次。當動物不能維持使其鼻子在水面上的姿勢時，將其立即自水移出且自研究中排除。在游泳測試程序完成時採集血液且分析血漿之形式II濃度。

與媒劑對照相比，形式II (1、3、10及30 mg/kg)顯著降低不動頻率($P < 0.001$)且顯著增加游泳行為(對於1、3及30 mg/kg， $P < 0.01$ ；對於10 mg/kg， $P < 0.05$) (圖8)，但除了3 mg/kg之劑量($P < 0.05$)之外，並未影響攀爬行為。與媒劑對照相比，地昔帕明(20 mg/kg)顯著減少不動($P < 0.001$)且顯著增加攀爬行為($P < 0.01$)，而游泳行為無變化。在取樣時形式II血漿含量大致為15、120、390、1420、4700及14110 nM，分別對應於大鼠中之大致5、29、56、83、94及98% RO。增加游泳頻率及減少不動之 ED_{50} 分別為~0.3及0.7 mg/kg，對應於~30%及50%之RO。

實例15：急性抑鬱症模型-運動分析

為證實形式II在強迫游泳測試中之效應並不歸因於活動等級的一般性增加，在經口投與形式II之後對大鼠進行運動分析。將成年雄性史泊格多利大鼠(N = 42)隨機分配在處理組(媒劑或0.1、0.3、1、3、10及30 mg/kg之化合物(I)；N = 6/組)中。在亮循環期間，在光電池監測之籠具(Hamilton Kinder, San Diego, CA)中評定運動活動。各籠具由用不鏽鋼框架圍繞之標準塑膠大鼠籠具(24 × 45.5 cm)組成。紅外光電池射束位於框架長軸兩端以量測行進的走動距離。第二套射束置放在底層上方且用於量測直立活動。藉由電腦系統記錄光電池射束中斷。頂部濾光片在測試期間置於測試封閉體的頂部上。大鼠經由經口管飼投與媒劑或測試化合物，在第1天兩次(在測試之前大致24小時及在暗循環之前)且在第2天一次(在置放於運動籠具進行60分鐘測試之前45分鐘)。在5分鐘頻段中捕捉運動活動。

在第一個5分鐘測試期間(時序與強迫游泳測試的時間相關)，與媒劑對照相比，形式II (1、3、10及30 mg/kg)顯著增加行進距離(對於1及3 mg/kg， $P < 0.01$ ；對於10及30 mg/kg， $P < 0.001$)。經60分鐘測試總計，與媒劑對照相比，形式II (1、3、10及30 mg/kg)顯著增加總行進距離(對於1 mg/kg， $P < 0.01$ ；對於3、10及30 mg/kg， $P < 0.001$)。運動活動增加之ED₅₀為~2 mg/kg，轉譯成~75% RO，其高於游泳頻率增加及不動減少之ED₅₀。0.1及0.3 mg/kg劑量組未觀測到運動活動(圖8)。

實例16：長期儀測大鼠之血壓概況

使用六隻(n=6)大鼠研究化合物(I)之結晶形式II對全身性血壓及心率之效應。投與單次經口管飼劑量(體積：5 mL/kg)。在給藥之

前，記錄24小時基線。記錄化合物(I)之結晶形式II的效應24小時。在使用3個劑量之化合物(I)之結晶形式II (0.3、1及3 mg/kg)及相應媒劑(每組n=6)時進行拉丁方陣(Latin square)。在拉丁方陣完成後，評估兩個額外劑量濃度(0.6及10 mg/kg，每組n=3)。

使用三(3)隻大鼠研究MK-801 (地佐環平(dizocilpine))之效應。在第1天，在給藥之前記錄基線讀數24小時。在第2天，向大鼠投與0.9%生理食鹽水之單個靜脈內(尾靜脈)藥團(體積~0.2 mL)且(經由遙測)連續監測至少24小時。在第3天，向大鼠投與MK-801之單個靜脈內(尾靜脈)藥團(200 µg/kg；體積~0.2 mL)且(經由遙測)連續監測至少24小時。

為研究化合物(I)之結晶形式II的潛在機制，化合物(I)之結晶形式II與不同藥理學抑制劑組合投與。在化合物(I)之結晶形式II (1 mg/kg)之前30分鐘投與阿替洛爾(Atenolol) (β1阻斷劑，1 mg/kg，IV快速注射)及哌唑嗪(α1腎上腺素激導性受體拮抗劑，200 µg/kg，IV快速注射)。所有IV劑量經由尾靜脈穿刺投與人工制約之大鼠。應注意，亦投與媒劑對照物。

在單次經口管飼劑量後一小時，化合物(I)之結晶形式II引起平均動脈壓(MAP)之劑量依賴性升高(0.3、0.6、1、3及10 mg/kg分別對應於 4.2 ± 0.9 、 6.8 ± 1.2 、 15.7 ± 3.2 、 17.1 ± 2.3 及 19.1 ± 2.4 mmHg)。心率(HR)亦在劑量範圍內增加，然而，此等效應之劑量依賴性並不顯而易見，因為在3及10 mg/kg下注意到明顯較大但類似的效應(亦即在0.3、0.6及1 mg/kg下之 15 ± 10 及 10 ± 15 及 34 ± 13 bpm相對於在3及10 mg/kg下之 66 ± 9 及 71 ± 25 bpm) (圖9)。因此，化合物(I)之結晶形式II

(當以單次劑量形式經口給與時)引起與MK-801 (一種公認的NMDA拮抗劑)所見一致(即使在較低程度上明顯)之血液動力學反應。後面關於化合物(I)之結晶形式II的研究結果為出人意料的。

大鼠活動(經由遙測記錄)遵循與心率反應類似的趨勢。亦即，3及10 mg/kg劑量具有比較低劑量大得多的效應(在0.3、0.6及1 mg/kg下之 0.012 ± 0.025 、 0.003 ± 0.033 及 0.049 ± 0.037 相較於在3及10 mg/kg下之 0.174 ± 0.048 及 0.232 ± 0.057)。值得關注的是，在投與後第一個3.5小時期間的血液動力學變化與活動水準線性相關(如遙測記錄所估計)；特定言之，活動為HR之極好的預報因子($R^2 = 0.67$)，且因此，化合物(I)之結晶形式II的興奮性效應可解釋大鼠中所觀測到的HR增加(特定言之在較高劑量下)。

為研究化合物(I)之結晶形式II藥用血液動力學變化之潛在機制，化合物(I)之結晶形式II與阿替洛爾($\beta 1$ AR阻斷劑，1 mg/kg)或哌唑嗪($\alpha 1$ AR拮抗劑，200 μ g/kg)組合投與。如所預期，阿替洛爾最低限度地影響MAP (-3.3 ± 3.1 mmHg)但明顯降低HR (-87 ± 11 bpm)，而哌唑嗪降低MAP (18 ± 2 mmHg)但最低限度地降低HR (-9 ± 24 bpm)。在此等設定(亦即 $\beta 1$ AR或 $\alpha 1$ AR阻斷)中，投與(1 mg/kg PO)化合物(I)之結晶形式II且在給藥後1小時研究血液動力學反應。在 $\beta 1$ AR阻斷之動物中，當與阻斷前值(亦即基線)相比時，化合物(I)之結晶形式II (1 mg/kg)具有可忽略的MAP (5.8 ± 4.8 mmHg)及HR (-7 ± 17 bpm)效應；然而，HR確實在給藥後增加 53 ± 17 bpm。在 $\alpha 1$ AR阻斷設定中，當與阻斷前值(亦即基線)相比時，化合物(I)之結晶形式II (1 mg/kg)增加HR (118 ± 20 bpm)但缺乏MAP變化(-3.8 ± 2.0 bpm)；然而，MAP確實

在給藥下增加(11.3 ± 2.0 mmHg)。

表7. 化合物(I)之結晶形式II的單次經口管飼劑量後1小時的全身性血流動力學峰值變化；以媒劑減去相對於時間控制之基線之變化的形式呈現

參數	化合物(I)之結晶形式II				
	0.3 mg/kg	0.6 mg/kg*	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg	10 mg/kg*
SAP (mmHg)	4.3 ± 1.2	6.3 ± 1.6	16.8 ± 3.7	19.2 ± 2.4	20.7 ± 2.4
DAP (mmHg)	4.1 ± 0.9	7.8 ± 1.1	15.2 ± 3.0	15.0 ± 2.0	17.3 ± 1.9
MAP (mmHg)	4.2 ± 0.9	6.8 ± 1.2	15.7 ± 3.2	17.1 ± 2.3	19.1 ± 2.4
PP (mmHg)	0.1 ± 1.0	-1.5 ± 1.4	1.4 ± 1.1	4.0 ± 0.9	3.1 ± 1.3
HR (bpm)	15 ± 10	10 ± 15	34 ± 13	66 ± 9	71 ± 25
活動(任意單位)	0.012 ± 0.025	0.003 ± 0.033	0.049 ± 0.037	0.174 ± 0.048	0.232 ± 0.057

值為平均值±平均值之標準誤差(n = 6), * n = 3。

實例17：人類藥物動力學研究

將二十四個健康的青年男性個體分配至3個順序治療組(A、B及C)之1。對於各組8名個體，2名個體接受安慰劑且向6名個體投與單個遞升經口劑量之化合物(I)之結晶形式II，在各劑量之間存在最少7天清除期：組A (0.1、0.2、0.5、1及2 mg)；組B (2、4、8及15 mg，且4 mg與食物一起)；及組C (15及20 mg)。在給藥前及給藥後0.5、1、1.5、2、3、4、6、9、12、18、24、30、48及72小時採集血液樣品。使用逆相高效液相層析串聯質譜偵測(Merck Research Laboratories)分析血漿樣品之形式II濃度。分析範圍為0.5至500 nM (0.180至180 ng/mL)。

形式II快速吸收(圖10A)，其中在所有禁食劑量中之平均T_{max}在1

小時內且在4至20 mg劑量範圍內之最終消除半衰期介於大致12至17小時範圍內。在所研究之劑量範圍內，C_{max}及AUC以與劑量成比例之方式表現。4 mg劑量係在禁食及進食狀態下投與。在餵食狀態給藥使得T_{max}延遲大致1小時且C_{max}降低大致56%，但吸收之整體程度(AUC)未受影響(圖10B，表8)。

表8. 健康男性志願者中之血漿藥物動力學參數

參數 (單位)	2 mg (N = 12)	4 mg (N = 6)	4 mg (進食) (N = 6)	8 mg (N = 6)	15 mg (N = 12)	20 mg (N = 6)
C _{max} (ng/mL)	51.47 (16.96)	140.59 (22.27)	80.00 (18.46)	211.93 (42.70)	385.21 (99.15)	590.22 (87.09)
T _{max} (h)	1.08 (0.42)	0.67 (0.26)	2.00 (1.30)	0.92 (0.20)	1.04 (0.33)	1.00 (0.32)
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	397.64 (83.40)	1063.42 (196.97)	1080.32 (252.37)	2151.14 (442.25)	3521.08 (702.88)	5593.55 (874.71)
AUC _{0-∞} (h*ng/mL)	493.25 (101.99)	1110.27 (200.68)	1137.98 (261.23)	2255.09 (473.43)	4396.45 (966.26)	5909.82 (1173.62)
t _{1/2} (h)	16.14 (3.12)	16.92 (1.88)	17.31 (2.20)	16.96 (2.10)	16.79 (4.67)	15.90 (5.91)

資料以平均值(S.D.)形式呈現

AUC，曲線下面積；C_{max}，藥物之最大血漿濃度；T_{max}，達至C_{max}之時間；t_{1/2}，半衰期。

實例18：安全藥理學研究

化合物(I)之形式II對神經系統、心血管系統及呼吸系統之功能的潛在效應在一連串安全藥理學研究中加以評估，該等研究包括活體外人類ether-a-go-go相關基因(human ether-a-go-go-related gene，hERG)分析及大鼠、狗及猴之活體內研究。在大鼠中以15、75及225 mg/kg之單次劑量測試CNS效應。

在數個研究中測試形式II對心血管系統之效應。活體外及活體內測試潛在QTc效應。形式II在大致13 μM (4660 ng/mL)之 IC_{50} 下活體外抑制hERG電流。在藉由以遞增速率連續IV輸注90分鐘給藥之麻醉狗中，儘管在輸注結束時形式II之血漿濃度大致為74 μM (25450 ng/mL)，但形式II未影響心律或任何ECG參數，包括QTc間期。在給與15、75及150 mg/kg之單次經口劑量且在給藥後監測6小時之有意識的受椅子制約的猴中，儘管在最高劑量下之峰值血漿濃度大致為15 μM (5375 ng/mL)，但形式II在任何劑量下均未影響心律或ECG參數。

在狗及猴中測試血液動力學效應。在藉由以遞增速率連續IV輸注90分鐘給藥之麻醉狗中，形式II未影響心率、動脈血壓或股動脈血流量。然而，在給與15、75或150 mg/kg之單次經口劑量且在給藥後監測6小時之有意識的受椅子制約的猴中，形式II確實使得收縮壓(12-15 mm Hg)、舒張壓(7-10 mm Hg)及平均動脈壓(9-12 mm Hg)之劑量非依賴性升高。在此等劑量下， C_{max} 分別為大致3、9及15 μM (1075、3225及5375 ng/mL)。

在大鼠及狗中研究呼吸效應。15、75及225 mg/kg之形式II的單次經口劑量在雄性大鼠中產生呼吸刺激，反映於呼吸率、潮氣量及分鐘通氣量增加且PenH (氣道阻力之指標)降低。呼吸功能在15 mg/kg下於5至6小時內返回至基線，但在 ≥ 75 mg/kg下在6小時監測時段結束時仍在變化。在藉由5分鐘IV輸注以3 mg/kg給藥且在間隔下監測60分鐘之麻醉狗中，形式II未影響肺內壓、峰值呼氣流、氣道阻力、肺順應性、潮氣量、呼吸率或血液pH、 pCO_2 或 pO_2 。平均形式II血漿濃度在結束輸注時為大致30 μM (10600 ng/mL)且在輸注後60分鐘為大致4

μM (1250 ng/mL)。

實例19：大鼠中之神經毒性

藉由以10 mL/kg之劑量體積經口管飼向四組24隻史泊格多利大鼠(12/性別)給與單次劑量之媒劑(含0.5%甲基纖維素[MC]及0.02%月桂基硫酸鈉[SLS]之去離子水)或10、30或100 mg/kg之化合物(I)之結晶形式II。藉由以2 mL/kg之劑量體積皮下注射向另一組12隻雄性大鼠給與單次劑量之10 mg/kg (5S,10R)-(+)-5-甲基-10,11-二氫-5H-二苯并-[a,d]環庚烯-5,10-亞胺順丁烯二酸鹽；NBF中性緩衝福馬林(「MK-801」，NMDA受體之非競爭性拮抗劑；陽性對照)。各組中每一性別之六隻大鼠在給藥後4至6小時殺死且進行屍體解剖，且各組其餘大鼠在給藥後3天(在第4天)殺死且進行屍體解剖。存活時的觀測結果及量測值包括體重及臨床觀測結果。在殺死時，將大鼠麻醉且灌注固定。在屍體解剖時，採集腦用於組織病理學評估。

形式II及MK-801評定組中之動物在預定屍體解剖間隔殺死(在給藥後4-6小時或第4天)。所有動物用異氟醚/氧氣混合物麻醉且經由左心室用含肝素化0.001%亞硝酸鈉之生理食鹽水灌注。生理食鹽水洗滌後為灌注10%中性緩衝福馬林(NBF)。採集腦，稱重且儲存於10% NBF中。

將腦切成2 mm冠狀切片以在各動物之3個區塊產生多個切片。將以下腦區染色：新皮質、舊皮質、基底核、邊緣系統、視丘/下視丘、中腦區、小腦、腦橋區及延髓。將來自在給藥之後4至6小時處死之所有動物及在給藥之後3天處死之所有動物的所有腦切片包埋在石蠟中，以5 μm 切片，用蘇木精(hematoxylin)及伊紅(eosin)染色且用顯

微鏡檢查。對於在第4天(在給藥之後3天)處死之大鼠，來自區塊1及2之連續切片用Fluoro-Jade B (增加評估腦神經元退化靈敏性之染色劑)及神經膠質原纖維酸性蛋白(用於星形神經膠質細胞反應之染色劑)染色且用顯微鏡檢查。另外三組大鼠(每組4隻雄性及3隻雌性)以相同方式用形式II經口給藥，且獲得24小時連續血液樣品且分析化合物(I)血漿濃度並評估全身性暴露。

在任何劑量或時間點不存在形式II相關形態學效應。在大鼠中，形式II之單次劑量(10、30及100 mg/kg)未在所有檢查的腦區中產生液泡形成或壞死。在此等劑量下，平均C_{max}分別為大致4、14及26 μM (1433、5018及9319 ng/mL)。相比之下，所有MK-801 (10 mg/kg)給藥動物在扣帶回神經元中具有液泡形成及壞死，與先前報導一致(Fix等人, Brain Res, 696:194-204 (1995))。在4-6小時時間點，用MK-801處理之動物(6隻雄性；第5組)均在大腦皮質扣帶回區之皮質層3及4中具有許多出現液泡的神經元。經MK-801處理之雄性的外觀與先前公開的描述完全一致。受影響之神經元的特徵在於許多緊密堆積的略微不同的填充細胞質之液泡。在4-6小時時間點，媒劑對照物中無一者且經形式II處理之動物中無一者在扣帶回之任何神經元中具有任何細胞質液泡的跡象。

在第4天，所有用MK-801處理之動物(6隻雄性；第5組)均在大腦皮質扣帶回區之皮質層3及4中具有壞死神經元。經MK-801處理之雄性的外觀與先前公開的描述完全一致(Fix等人, 1996)。使用Fluoro-Jade B染色劑，易於在所有第4天經MK-801處理之動物中目測到壞死神經元。在經MK-801處理之動物中，神經膠質原纖維酸性蛋白染色

(免疫組織化學)之切片在扣帶回區顯示極其微弱的染色增加。在第4天，媒劑對照物中無一者且經形式II處理之動物中無一者在扣帶回具有任何壞死神經元的跡象。

實例20：健康個體中之藥力學效應

進行隨機分組、雙盲、安慰劑對照、平行劑量組住院患者研究以研究化合物(I)之結晶形式II在健康個體中之藥力學(PD)效應。

該研究設計為三部分的順序研究。該研究之順序性質確保首先在青年健康群體中研究出劑量範圍(部分1)，隨後在健康群體及比較群體(中年及老年)中進行至較高劑量(部分2及3)。出於此研究之目的，「青年」係指個體為18至45歲，「中年」係指個體為46至64歲且「老年」係指個體為65歲或65歲以上。

部分1：

在長達21天之篩選時段(第-23天至第-3天)之後，將16名健康的青年男性及女性個體隨機分配至如表9中所示之劑量組。

表9. 部分1平行劑量組(第1-7天給藥)

年齡	組*	研究藥物	給藥方案
青年	1 (N=6)	化合物(I)之結晶形式II 8 mg	兩個4 mg錠劑 + 一個安慰劑錠劑，每日一次，與食物一起
青年	2 (N=6)	化合物(I)之結晶形式II 12 mg	三個4 mg錠劑，每日一次，與食物一起
青年	3 (N=4)	安慰劑	三個安慰劑錠劑，每日一次，與食物一起

* 隨機分組為分層的，使得三名男性個體及三名女性個體隨機分至各劑量組。

注意：在第1天(匹配時間之基線天)，所有個體在進食狀態接受

安慰劑。

各平行劑量組為性別平衡的(大致相等數目之男性及女性)。隨機分組個體自第1天至第8天居於指定地點。在第1天，個體在進食狀態接受安慰劑錠劑且進行動態血壓監測(ABPM)及安全性評定以確定匹配時間之基線。在第1-7天，個體在進食狀態接受研究藥物且進行安全性、藥物動力學(PK)及藥力學(PD)評定。在第8-11天，進行隨訪PK及安全性評定。

安全性評定包括臨床醫師專用分裂狀態量表(CADSS)、哥倫比亞-自殺嚴重程度等級量表(Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS)、伴隨用藥、不良事件(AE)及生命徵象評定。在PK評定中，獲取血液樣品且分析以測定諸如 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-24} 及 $t_{1/2}$ 之PK參數。PD評定包括ABPM、血漿腦源性神經營養因子(BDNF)量測及心境狀態量表(Profile of Mood States, POMS)評定。由於BDNF含量已展示與重度抑鬱症(MDD)之嚴重程度相關且對抗抑鬱劑治療作出反應而改變，故在此研究中量測BDNF含量作為藥物活性之生物標誌物。

部分1安全性回顧：

在部分1完成之後，回顧第1天至第8天之安全性資料。作出進行部分2或替代給藥方案(例如，藉由改變劑量、給藥間隔及進食狀態之任何組合)之決定。

部分2：

在長達21天之篩選時段(第-23天至第-3天)之後，將16名個體(8名健康的青年男性及女性個體及8名健康的中年男性及女性個體)隨機分配至如表10中所示之劑量組。

表10. 部分2平行劑量組(第1-7天給藥)

年齡	組*	研究藥物†	給藥方案**
青年	4 (N=6)	化合物(I)之結晶形式II 16 mg	四個4 mg錠劑，每日一次，與食物一起
青年	5 (N=2)	安慰劑	四個安慰劑錠劑，每日一次，與食物一起
中年	6 (N=6)	化合物(I)之結晶形式II 12 mg	三個4 mg錠劑，每日一次，與食物一起
中年	7 (N=2)	安慰劑	三個安慰劑錠劑，每日一次，與食物一起

* 隨機分組為分層的，使得相等數目之男性及女性隨機分至各劑量組。

** 給藥方案可基於部分1安全性回顧之結果而變化。方案可藉由改變劑量、給藥間隔或進食狀態之任何組合；或重複劑量來改變。

† 計劃劑量可基於部分1安全性回顧之結果而變化。青年個體中之最大劑量為16 mg且中年個體中之最大劑量為12 mg。

注意：在第1天(匹配時間之基線天)，所有個體在進食狀態接受安慰劑。

如在部分1中，隨機分組個體在第1天進行在進食狀態之安慰劑投與及匹配時間之基線ABPM及安全性評定，接著每日一次給予研究藥物且在第8-11天進行藥物動力學(PK)及藥力學(PD)評定，及在第8-11天進行隨訪PK及安全性評定。各平行劑量組為性別平衡的(大致相等數目之男性及女性)。

部分2安全性回顧：

在部分2完成之後，回顧第1天至第8天之安全性資料。作出進行部分3或替代給藥方案之決定。

部分3：

在長達21天之篩選時段(第-23天至第-3天)之後，將16名個體(8名健康的青年男性及女性個體及8名健康的老年男性及女性個體)隨機分配至如表11中所示之劑量組。

表11. 部分3平行劑量組(第1-7天給藥)

年齡	組*	研究藥物†	給藥方案**
青年	8 (N=6)	化合物(I)之結晶形式II 20 mg	五個4 mg錠劑，每日一次，與食物一起
青年	9 (N=2)	安慰劑	五個安慰劑錠劑，每日一次，與食物一起
年老	10 (N=6)	化合物(I)之結晶形式II 12 mg	三個4 mg錠劑，每日一次，與食物一起
年老	11 (N=2)	安慰劑	三個安慰劑錠劑，每日一次，與食物一起

* 隨機分組為分層的，使得相等數目之男性及女性隨機分至各劑量組。

** 給藥方案可基於部分2安全性回顧之結果而變化。方案可藉由改變劑量、給藥間隔或進食狀態之任何組合；或重複劑量來改變。

† 計劃劑量可基於部分2安全性回顧之結果而變化。青年個體中之最大劑量為20 mg且老年個體中之最大劑量為16 mg。

注意：在第1天(匹配時間之基線天)，所有個體在進食狀態接受安慰劑。

如在部分1及2中，隨機分組個體在第1天進行在進食狀態之安慰劑投與及匹配時間之基線ABPM及安全性評定，接著每日一次給予研究藥物且在第8-11天進行藥物動力學(PK)及藥力學(PD)評定，及在第8-11天進行隨訪PK及安全性評定。各平行劑量組為性別平衡的(大致

相等數目之男性及女性)。

在部分3完成之後，回顧第1天至第8天之安全性資料。作出關於是否添加額外給藥群組以研究替代給藥方案或重複方案之決定。

隨後針對PD效應、PK概況、安全性及耐受性以及年齡及性別對PK、血壓及其他安全性參數(諸如AE)之效應分析所有資料。

在重複化合物(I)之結晶形式II的日劑量後，在研究第5天達到穩態給藥前化合物(I)之結晶形式II的血漿濃度。化合物(I)之結晶形式II為經口生物可用的，其中中位T_{max}值在第1天介於2.00至3.00小時且在給藥第7天介於1.50至3.00小時。在第1天及第7天，C_{max}及AUC值在化合物(I)之結晶形式II的8至20 mg研究劑量範圍內以大致與劑量成比例的方式增加。在第7天化合物(I)之結晶形式II的平均血漿濃度在中年及老年小組中分別在給藥後2至24小時比青年小組高大致20%至40%，且在女性個體中在給藥後2至24小時比男性個體高大致20%。

在第7天，平均t_{1/2}介於大致17至25小時，平均表觀經口清除率值介於大致3至4 L/h，且平均表觀分佈體積介於大致83至116 L。在七天化合物(I)之結晶形式II的每日給藥下觀測到適度積累，因為所觀測到的積累指數平均為大致1.6至1.9且穩態積累指數平均為1.1。平均第7天比第1天之C_{max}比率為1.3至1.4。

與青年個體相比，在中年及老年個體中且與男性個體相比，在女性個體中觀測到PK參數之臨床上適度的差異。在第7天，中年及老年小組中之平均C_{max}值比青年組高大致30%。在第1天，中年組中之平均AUC值比青年組高大致25%至37%且女性個體中之平均AUC值比男性個體高大致6%至29%。在第7天，老年組中之平均AUC值比青年

組高大致48%至74%且女性個體中之平均AUC值比男性個體高大致19%至38%。在第7天，中年及老年組中之表觀經口清除率值分別比青年組低大致平均18%及30%且女性個體中之表觀經口清除率值比男性個體低大致平均15%。在第7天，中年及老年組中之平均t½介於大致20至28小時且比青年組分別高大致27%及38%。在第7天，女性個體中之平均t½介於大致21至24小時且比男性個體高大致16%。

表12. 青年個體之化合物(I)之結晶形式II依據劑量及天數之血漿藥物動力學參數的彙總

PK參數統計	研究天數	化合物(I)之結晶形式II的劑量-青年個體(劑量)			
		8 mg	12 mg	16 mg	20 mg
C _{max} (ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	6 179.33 (18.18) 164, 214 10.14	6 239.00 (33.36) 209, 294 13.96	6 305.83 (31.59) 264, 346 10.33	6 383.50 (57.48) 314, 476 14.99
C _{max} (ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	4 224.00 (30.01) 191, 260 13.40	6 273.50 (44.00) 219, 325 16.09	6 412.75 (65.06) 331, 483 15.76	6 534.33 (97.69) 365, 628 18.28
t _{max} (h) N 中位值 Min, Max 平均值(SD) CV%	第1天	6 2.00 2.00, 3.03 2.17 (0.42) 19.42	6 1.50 1.00, 3.00 1.77 (0.70) 39.52	6 3.00 1.50, 3.00 2.58 (0.66) 25.73	6 2.25 1.00, 3.00 2.17 (0.93) 42.97
t _{max} (h) N 中位值 Min, Max 平均值(SD) CV%	第7天	4 3.00 2.00, 3.00 2.75 (0.50) 18.18	6 2.50 1.50, 3.00 2.42 (0.66) 27.50	4 1.75 1.50, 2.00 1.75 (0.29) 16.50	6 1.50 1.50, 2.00 1.67 (0.26) 15.49
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	6 1503.0 (134.7) 1322.6, 1713.8 8.96	6 1857.8 (51.9) 1777.4, 1906.3 2.80	6 2663.3 (393.9) 2197.0, 3133.1 14.79	6 3521.5 (706.6) 2507.4, 4265.5 20.07

PK參數統計	研究天數	化合物(I)之結晶形式II的劑量-青年個體(劑量)			
		8 mg	12 mg	16 mg	20 mg
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	4 2397.7 (262.1) 2107.3, 2688.1 10.93	6 3062.5 (512.2) 2614.4, 3972.0 16.72	4 4301.2 (1411.2) 2894.4, 6260.5 32.81	6 6039.3 (1530.7) 4087.2, 7880.0 25.35
AUC _{last} (h*ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	6 1488.7 (134.3) 1308.2, 1699.7 9.02	6 1835.9 (51.68) 1751.6, 1880.6 2.82	6 2631.8 (392.1) 2171.1, 3101.1 14.90	6 3476.8 (692.5) 2481.9, 4206.0 19.92

AUC _{last} (h*ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	4 3770.6 (1355.2) 2534.3, 5650.9 35.94	6 5606.7 (1836.0) 3680.6, 8885.6 32.75	4 7450.6 (4389.7) 3657.8, 13614.4 58.92	6 10132 (3267.1) 6494.6, 14653.4 32.25
AUC _{inf} (h*ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	4 4109.8 (1398.1) 3187.2, 6145.9 34.02	6 5933.1 (2133.5) 3824.4, 9805.7 35.96	4 8023.5 (4985.1) 3692.1, 14922.9 62.13	6 10468 (3506.7) 6630.9, 15396.7 33.50
AUC _{%extrap} (%) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	4 8.61 (8.27) 2.84, 20.48 96.11	6 4.77 (2.72) 1.38, 9.38 57.15	4 5.38 (5.13) 0.93, 10.77 95.36	6 2.88 (1.30) 1.62, 4.83 45.18
CL/F (L/h) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	6 5.36 (0.48) 4.67, 6.05 8.91	6 6.46 (0.18) 6.29, 6.75 2.84	6 6.12 (0.90) 5.11, 7.28 14.67	6 5.90 (1.31) 4.69, 7.98 22.17
CL/F (L/h) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	4 3.37 (0.37) 2.98, 3.80 10.99	6 4.00 (0.60) 3.02, 4.59 14.98	4 4.01 (1.21) 2.56, 5.53 30.30	6 3.51 (0.97) 2.54, 4.89 27.69

PK參數統計	研究天數	化合物(I)之結晶形式II的劑量-青年個體(劑量)			
		8 mg	12 mg	16 mg	20 mg
V _z /F (L) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	6 101.03 (43.82) 60.75, 172.75 43.37	6 196.87 (93.73) 112.49, 376.03 47.61	6 175.02 (104.02) 64.13, 288.86 59.43	6 147.76 (56.52) 94.54, 256.58 38.25
V _{ss} /F (L) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	4 82.60 (25.30) 49.78, 108.30 30.62	6 115.44 (14.55) 99.20, 133.36 12.60	4 108.19 (51.29) 64.42, 182.39 47.41	6 93.18 (19.02) 76.51, 123.31 20.41
t _{1/2} (h) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	4 17.22 (6.20) 10.93, 25.23 35.98	6 20.49 (4.55) 15.18, 27.02 22.23	4 20.00 (10.22) 11.35, 31.46 51.10	6 18.75 (2.22) 16.31, 21.56 11.84
劑量歸一化 C _{max} (ng/mL/mg) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	6 22.42 (2.27) 20.50, 26.75 10.14	6 19.92 (2.78) 17.42, 24.50 13.96	6 19.11 (1.97) 16.50, 21.63 10.33	6 19.18 (2.87) 15.70, 23.80 14.99
劑量歸一化 C _{max} (ng/mL/mg) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	4 28.00 (3.75) 23.88, 32.50 13.40	6 22.79 (3.67) 18.25, 27.08 16.09	4 25.80 (4.07) 20.69, 30.19 15.76	6 26.72 (4.88) 18.25, 31.40 18.28
劑量歸一化 AUC _{inf} (h*ng/mL/mg) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	4 513.73 (174.76) 398.40, 768.23 34.02	6 494.43 (177.79) 318.70, 817.14 35.96	4 501.47 (311.57) 230.76, 932.68 62.13	6 523.40 (175.33) 331.55, 769.83 33.50
所觀測到的積累指數 N 平均值(SD) Min, Max CV%		4 1.58 (0.19) 1.36, 1.77 12.15	6 1.65 (0.31) 1.42, 2.23 18.56	4 1.70 (0.54) 1.26, 2.41 31.83	6 1.71 (0.22) 1.41, 2.00 12.77

表13. 在12 mg劑量下青年、中年及老年個體之化合物(I)之結晶形式II
II依據劑量及天數之血漿藥物動力學參數的彙總

PK參數 統計	研究 天數	化合物(I)之結晶形式II劑量		
		青年	中年	老年
		12 mg	12 mg	12 mg
C _{max} (ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	6 239.00 (33.36) 209, 294 13.96	6 257.00 (50.66) 190, 345 19.71	6 228.83 (30.73) 174, 260 13.43
C _{max} (ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	6 273.50 (44.00) 219, 325 16.09	6 360.33 (64.86) 247, 432 18.00	6 349.33 (47.56) 279, 401 13.61
t _{max} (h) N 中位值 Min, Max 平均值(SD) CV%	第1天	6 1.50 1.00, 3.00 1.77 (0.70) 39.52	6 2.50 1.00, 4.00 2.50 (1.05) 41.95	6 1.75 1.50, 3.00 1.93 (0.59) 30.46
t _{max} (h) N 中位值 Min, Max 平均值(SD) CV%	第7天	6 2.50 1.50, 3.00 2.42 (0.66) 27.50	6 1.50 1.00, 3.00 1.83 (0.98) 53.63	6 2.00 1.50, 3.03 2.26 (0.62) 27.52
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	6 1857.8 (51.9) 1777.4, 1906.3 2.80	6 2001.2 (400.0) 1412.4, 2523.8 19.99	6 2127.2 (438.9) 1503.8, 2612.2 20.63
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	6 3062.5 (512.2) 2614.4, 3972.0 16.72	6 3841.1 (827.6) 2570.6, 4903.3 21.55	6 4516.9 (1022.1) 2934.5, 5958.0 22.63

(續)

AUC _{last} (h*ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	6 1835.9 (51.68) 1751.6, 1880.6 2.82	6 1975.8 (395.6) 1392.7, 2490.7 20.02	6 2099.4 (431.6) 1488.2, 2580.7 20.56
AUC _{last} (h*ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	6 5606.7 (1836.0) 3680.6, 8885.6 32.75	6 7466.8 (1967.8) 4807.4, 10204.7 26.35	6 9143.7 (2972.6) 5123.6, 13850.9 32.51
AUC _{inf} (h*ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	6 5933.1 (2133.5) 3824.4, 9805.7 35.96	6 8104.1 (2270.0) 5116.2, 11320.1 28.01	6 10304.0 (3904.9) 5412.3, 16659.1 37.90
AUC _{%extrap} (%) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	6 4.77 (2.72) 1.38, 9.38 57.15	6 7.51 (1.85) 5.08, 9.85 24.61	6 9.70 (5.93) 2.92, 16.86 61.20
CL/F (L/h) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	6 6.46 (0.18) 6.29, 6.75 2.84	6 6.22 (1.34) 4.75, 8.50 21.62	6 5.87 (1.32) 4.59, 7.98 22.51
CL/F (L/h) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	6 4.00 (0.60) 3.02, 4.59 14.98	6 3.27 (0.80) 2.45, 4.67 24.62	6 2.79 (0.72) 2.01, 4.09 25.75
V _d /F (L) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	6 196.87 (93.73) 112.49, 376.03 47.61	6 201.33 (70.22) 147.36, 341.22 34.88	6 164.01 (47.57) 114.66, 244.64 29.00

V _{ss} /F (L) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	6 115.44 (14.55) 99.20, 133.36 12.60	6 121.40 (23.97) 96.43, 159.29 19.74	6 110.72 (31.49) 77.31, 160.37 28.45
t _{1/2} (h) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	6 20.49 (4.55) 15.18, 27.02 22.23	6 26.09 (2.78) 22.18, 29.85 10.67	6 28.28 (8.11) 18.93, 37.88 28.66
劑量歸一化 C _{max} (ng/mL/mg) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	6 19.92 (2.78) 17.42, 24.50 13.96	6 21.42 (4.22) 15.83, 28.75 19.71	6 29.11 (3.96) 23.25, 33.42 13.61
劑量歸一化 C _{max} (ng/mL/mg) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	6 22.79 (3.67) 18.25, 27.08 16.09	6 30.03 (5.40) 20.58, 36.00 18.00	6 29.11 (3.96) 23.25, 33.42 13.61
劑量歸一化 AUC _{inf} (h*ng/mL/mg) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	6 494.43 (177.79) 318.70, 817.14 35.96	6 675.34 (189.17) 426.35, 943.34 28.01	6 858.67 (325.40) 451.02, 1388.25 37.90
所觀測到的積累指數 N 平均值(SD) Min, Max CV%		6 1.65 (0.31) 1.42, 2.23 18.56	6 1.92 (0.25) 1.73, 2.41 12.91	6 2.12 (0.22) 1.85, 2.34 10.34

(續)

穩態積累指數 N 平均值(SD) Min, Max CV%		6 1.01 (0.08) 0.92, 1.14 7.51	6 1.13 (0.16) 0.93, 1.41 14.05	6 1.30 (0.11) 1.13, 1.46 8.74
---	--	--	---	--

第7天/第1天C _{max} 比率				
N		6	6	6
平均值(SD)		1.15 (0.18)	1.41 (0.17)	1.53 (0.13)
Min, Max		0.95, 1.42	1.25, 1.68	1.34, 1.71
CV%		15.95	11.74	8.26

表14. 所彙集之化合物(I)之結晶形式II的所有劑量之依據性別及天數之化合物(I)之結晶形式II之血漿藥物動力學參數的彙總

PK參數 統計	研究 天數	性別	
		男性	女性
C _{max} (ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	18 261.56 (84.47) 168, 476 32.30	18 269.61 (66.40) 164, 375 24.63
C _{max} (ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	16 355.31 (126.67) 210, 628 35.65	16 372.94 (107.85) 191, 586 28.92
t _{max} (h) N 中位值 Min, Max 平均值(SD) CV%	第1天	18 2.00 1.00, 3.03 2.12 (0.72) 34.06	18 2.00 1.00, 4.00 2.26 (0.81) 35.78
t _{max} (h) N 中位值 Min, Max 平均值(SD) CV%	第7天	16 1.75 1.00, 3.00 1.88 (0.65) 34.43	16 2.00 1.00, 3.03 2.31 (0.68) 29.48
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/mL) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	18 2214.7 (788.1) 1412.4, 4265.5 35.58	18 2343.3 (761.6) 1322.6, 4099.3 32.50

PK參數 統計	研究 天數	性別	
		男性	女性
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/mL)	第7天		
N		16	16
平均值(SD)		3749.3 (1388.3)	4472.9 (1570.0)
Min, Max		2543.3, 7364.8	2107.3, 7880.0
CV%		37.03	35.10

(續)

AUC _{last} (h*ng/mL)	第1天		
N		18	18
平均值(SD)		2190.3 (778.5)	2312.5 (749.4)
Min, Max		1392.7, 4206.0	1308.2, 4054.0
CV%		35.54	32.41
AUC _{last} (h*ng/mL)	第7天		
N		16	16
平均值(SD)		6353.6 (2692.0)	8582.7 (3497.9)
Min, Max		2534.3, 12849.0	3103.4, 14653.4
CV%		42.37	40.76
AUC _{inf} (h*ng/mL)	第7天		
N		16	16
平均值(SD)		6767.1 (2890.3)	9319.7 (4031.5)
Min, Max		3187.2, 13362.2	3201.4, 16659.1
CV%		42.71	43.26
AUC _{%extrap} (%)	第7天		
N		16	16
平均值(SD)		6.06 (5.38)	6.76 (4.26)
Min, Max		0.93, 20.48	1.38, 16.86
CV%		88.81	62.97
CL/F (L/h)	第1天		
N		18	18
平均值(SD)		6.19 (1.15)	5.79 (0.84)
Min, Max		4.67, 8.50	4.59, 7.28
CV%		18.58	14.53
CL/F (L/h)	第7天		
N		16	16
平均值(SD)		3.74 (0.83)	3.19 (0.84)
Min, Max		2.72, 5.53	2.01, 4.89
CV%		22.09	26.17

PK參數 統計	研究 天數	性別	
		男性	女性
V _z /F (L) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	18 147.17 (70.09) 60.75, 341.22 47.62	18 181.51 (79.11) 83.53, 376.03 43.59

(續)

V _{ss} /F (L) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	16 107.79 (32.05) 49.78, 160.37 29.73	16 105.19 (26.24) 76.51, 182.39 24.95
t _{1/2} (h) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	16 20.57 (6.87) 10.93, 37.88 33.42	16 23.84 (6.58) 14.12, 37.50 27.61
劑量歸一化 C _{max} (ng/mL/mg) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第1天	18 19.78 (3.09) 14.50, 26.75 15.62	18 20.59 (2.86) 16.50, 28.75 13.89
劑量歸一化 C _{max} (ng/mL/mg) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	16 26.21 (3.94) 19.67, 32.50 15.04	16 27.98 (5.43) 18.25, 36.00 19.42
劑量歸一化 AUC _{inf} (h*ng/mL/mg) N 平均值(SD) Min, Max CV%	第7天	16 512.15 (188.98) 230.76, 937.07 36.90	16 698.59 (282.19) 331.55, 1388.25 40.39
所觀測到的積累 指數 N 平均值(SD) Min, Max CV%		16 1.72 (0.28) 1.26, 2.34 16.08	16 1.88 (0.37) 1.36, 2.41 19.60

PK參數 統計	研究 天數	性別	
		男性	女性
穩態積累指數			
N		16	16
平均值(SD)		1.15 (0.16)	1.10 (0.15)
Min, Max		0.93, 1.46	0.80, 1.41
CV%		13.91	13.88
第7天/第1天C _{max} 比率			
N		16	16
平均值(SD)		1.36 (0.22)	1.38 (0.27)
Min, Max		1.06, 2.00	0.95, 1.83
CV%		16.44	19.28

化合物(I)之結晶形式II對動脈血壓的效應如下。簡言之，與安慰劑相比，在化合物(I)之結晶形式II的所有劑量下，平均24小時及日間收縮壓(SBP)及舒張壓(DBP)升高，除化合物(I)之結晶形式II的20 mg劑量在第4天至第7天進一步升高以外，在第4天觀測到最大BP升高。化合物(I)之結晶形式II對平均夜間SBP及DBP之效應較小且較少不斷地觀測。與年齡小組無關，化合物(I)之結晶形式II對血壓的效應似乎類似。在第7天，女性中化合物(I)之結晶形式II 20 mg對SBP之效應似乎比男性略微更明顯，然而，總體上，男性及女性中之化合物(I)之結晶形式II道BP效應似乎類似。

此研究中血漿BDNF量測值存在高度變化性。然而，與安慰劑相比，在16及20 mg之兩個較高劑量下似乎存在平均7天BDNF值增加的趨勢。

實例21：在患有MDD及具有自殺意念之個體中的抗抑鬱效應

進行隨機分組、雙盲、安慰劑對照、順序的平行研究以評估化合物(I)之結晶形式II在7天治療之後的抗抑鬱效應。

在長達14天之篩選時段之後，將大致135名個體(男性及女性，18至70歲，儘管目前用SSRI或SNRI穩定治療，但患有MDD且經歷嚴重抑鬱發作並近來具有主動自殺意念)以如表15中所示之不等分佈隨機分配至三個治療順序中之一者。

表15. 治療順序

治療順序	第1期 (7天)	第2期 (28天)
1 (N = 27)	在第0天化合物(I)之結晶形式II 12 mg，接著在第1-6天8 mg	在第7-27天化合物(I)之結晶形式II 8 mg，接著在第28-34天安慰劑
2 (N = 54)	在第0-6天安慰劑	在第7-34天化合物(I)之結晶形式II (8 mg)
3 (N = 54)	在第0-6天安慰劑	在第7-34天安慰劑

隨機分組個體參與兩個治療期(第1期及第2期)及隨訪安全性評定。在第1期，個體在第0天接受其研究藥物之第一次給藥且進行安全性、PK及功效評定。在第4天(± 1天)，個體進行給藥前安全性、PK及功效評定，接著為給藥程序及給藥後安全性及功效評定。在第7天(± 1天)，個體進行安全性、PK及功效評定，由此完成第1期。在完成第1期研究評定後，個體在同一天(第7天 ± 1天)接受其第2期研究藥物之第一次給藥且進行給藥後安全性及功效評定。在第11、14、21及28天(± 1天)，個體進行給藥前安全性、PK及功效評定，接著為給藥程序及給藥後安全性及功效評定。在第35天(± 1天)，個體進行安全性、PK及功效評定，由此結束第2期。在第49天(± 2天)，個體進行隨訪安全性評定。

基於以下評定功效：

MDD：HAM-D17、臨床總體印象-嚴重程度(CGI-S)及臨床總體印象-改良(CGI-I)；

自殺傾向：貝克自殺意念量表(Beck Scale for Suicide Ideation, BSSI)；

生物標誌物：血漿BDNF；及

基因型：BDNF多形現象。

基於以下評定安全性：

生命徵象(半伏臥式血壓、心率及口腔體溫)；

在每一時間點一式三份地(在5分鐘內)進行血壓量測且確定平均值；

12導聯心電圖(ECG)；

臨床實驗室測試(血液學、臨床化學及尿分析)

體檢

不良事件(AE)評定

哥倫比亞-自殺嚴重程度等級量表(C-SSRS,「基線/篩選」版本及「自上次問診」版本)

簡明精神病等級量表(BPRS)

伴隨用藥評定

評定安全性、PK及功效資料(例如，HAM-D17中自基線之變化、HAM-D17反應之持續時間、達至符合HAM-D17反應者準則(自基線減少 $\geq 50\%$)之時間、BSSI評分及自基線之變化、BDNF含量及自基線之變化、CGI-S及CGI-I評分、血壓及自基線之變化及化合物(I)之結晶形式II的最低濃度)，以評估化合物(I)之結晶形式II的抗抑鬱效應，以及其作為輔助治療劑在患有MDD之個體體內的安全性及耐受性、其作為輔助療法對自殺意念之效應、其對特定抑鬱症狀之效應、其對血漿

BDNF之效應、對加載劑量的需要、抗抑鬱效應開始與患有MDD之個體體內的血漿BDNF之間的關係、基線症狀與患有MDD之個體體內的反應速率及量值之間的關係，及具有BDNF Val66Val相對於Val66Met多形現象之個體體內的抗抑鬱效應的差異。

實例22：在患有MDD之個體中之抗抑鬱效應

進行隨機分組、雙盲、安慰劑對照、順序的平行研究以評估在單次劑量治療之後單次劑量之化合物(I)之結晶形式II的抗抑鬱效應。

在長達14天之篩選時段之後，將大致60名個體(男性及女性，18至65歲，診斷患有無精神病特徵之MDD且用SSRI或SNRI進行穩定治療)以如表16中所示之不等分佈隨機分配至三個治療順序中之一者。

表16. 治療順序

治療順序	第1期研究藥物	第2期研究藥物
1 (N = 10)	在第0天化合物(I)之結晶形式II (20 mg)	在第3天化合物(I)之結晶形式II (20 mg)
2 (N = 25)	在第0天安慰劑	在第3天化合物(I)之結晶形式II (20 mg)
3 (N = 25)	在第0天安慰劑	在第3天安慰劑

隨機分組個體參與兩個治療期(第1期及第2期)及隨訪安全性及功效評定。在第1期之第0天，個體進行基線評定，接受其第1期研究藥物且進行給藥後安全性、PK及功效評定。在第1期之第1天，個體進行額外安全性、PK及功效評定，在此之後個體重新隨機分組至第2期治療順序。在第2期之第3天，個體進行基線評定，接受其第2期研究藥物且進行給藥後安全性、PK及功效評定。在第2期之第4天，個體進行額外安全性、PK及功效評定。在第2期之後，個體在第6天、第10天(±1天)及第17天(±1天)進行隨訪安全性及功效評定。

評定安全性、PK及功效資料以評估單次劑量之化合物(I)之結晶

形式II的抗抑鬱效應，以及其作為輔助治療劑在患有MDD之個體體內的安全性及耐受性、其對特定抑鬱症狀之效應、抗抑鬱效應與患有MDD之個體體內的血漿BDNF之間的關係、基線症狀與患有MDD之個體體內的反應速率及量值之間的關係，及具有BDNF Val66Val相對於Val66Met多形現象之個體體內的抗抑鬱效應的差異。

實例23：化合物(I)之血液動力學效應的研究

為測定其全身性血液動力學效應，化合物(I)以0.3、0.6、1、3及10 mg/kg之劑量以單次經口管飼給藥形式投與六隻(n=6)長期遙測大鼠(在給藥天之前至少7天植入)，且記錄全身性血壓及心率值(圖11)。血液動力學效應與以0.2 mg/kg之劑量靜脈內給與(在0.9%生理食鹽水)之地佐環平(MK-801)中相比。在各動物中，投與單次經口管飼劑量之化合物(I)或媒劑(0.5% MC/0.02% SLS) (體積：5 mL/kg)。在給藥之前(僅媒劑)及在各經口劑量之後進行24小時記錄。在另一套研究中，化合物(I) (1 mg/kg)與 $\alpha 1$ -腎上腺素激導性受體拮抗劑哌唑嗪($\alpha 1$ -腎上腺素激導性受體拮抗劑，200 μ g/kg，IV快速注射)組合投與以闡明高血壓之潛在機制。分析資料且與基線相比，相對於24小時給藥前媒劑對照校正。

在有意識的遙測大鼠中研究證明化合物(I)當經口給與時使動脈血壓短暫升高，在0.3-1 mg/kg之間呈劑量依賴性方式且此效應在1-10 mg/kg下趨於穩定。值得關注的是，血壓效應之ED50與強迫游泳測試之ED50類似。使用化合物(I)之血流動力學變化量值顯著小於廣泛NMDA受體拮抗劑MK-801。另外，化合物(I)在0.3及0.6 mg/kg劑量下適度增加心率且在1與10 mg/kg之間按劑量比例增加HR。另外，在運

動活動等級與心率變化之間觀測到有力相關性($R^2 = 0.67$)。心率變化可藉由化合物(I)之中樞神經系統興奮性效應部分解釋。在化合物(I)於大鼠中之運動效應研究中亦觀測到類似劑量依賴性運動效應(在1與10 mg/kg之間與劑量成比例)。

如圖12中所示，亦研究在哌唑嗪存在或不存在下單次經口劑量之化合物(I)對於收縮壓的效應。此研究證實 α_1 -腎上腺素激導性阻斷提供避免化合物(I)介導之血壓升高的保護。 α -腎上腺素受體在引起血管收縮及後負荷增加的血管平滑肌神經支配中起主要作用。交感神經系統之腎上腺素激導性神經傳遞素去甲腎上腺素藉由結合至血管中之此等腎上腺素受體而產生其血管效應。投與阻斷周邊 α_1 -腎上腺素激導性受體之藥劑(諸如哌唑嗪、噻唑啉化合物)有效阻斷且可用於治療化合物(I)之血壓效應。另外，在以高達20 mg之劑量經口投與化合物(I)的人類研究中，初步血液動力學觀察結果為收縮及舒張血壓之暫時升高，其中最大值及最小值傾向於與TMAX及再分佈時間相關。尚未觀測到心率增加至臨床上或統計學上的任何顯著程度。在心率未增加的情況下血壓升高表明化合物(I)之血管收縮效應(α_1 -腎上腺素激導性活性)，其對心肌收縮性或變力性具有有限效應(極少至無 β_1 -腎上腺素激導性效應)。用 α_1 -促效劑直接誘導或用增加去甲腎上腺素活性之藥物間接誘導之動物及人類 α_1 -腎上腺素激導性系統的緊張性增加可藉由阻斷血管中之 α_1 -腎上腺素激導性受體之藥劑或 α_1 -腎上腺素激導性阻斷劑而容易且安全地抵消。

實例24：化合物(I)及氯胺酮在投與之後24小時在大鼠強迫游泳測試中對行為的效應

此研究旨在使用強迫游泳測試評估化合物(I)之形式II在雄性史泊格多利大鼠中之抗抑鬱劑樣效應的持續時間。在進行此測試之嚙齒動物中，臨床上有效的抗抑鬱化合物減少不動時間且增加游泳。大鼠接受化合物(I) (10 mg/kg, p.o.)或氯胺酮(10 mg/kg, i.p.)且在24小時後進行測試。如圖13中所示，氯胺酮及化合物(I)之形式II在此行為程序中顯著減少不動且增加游泳時間($p < 0.05$)。資料表示平均值 $\pm$ SEM。與氯胺酮類似，此等資料與化合物(I)之長期持續抗抑鬱劑樣效應相符。

實例25：製備錠劑

步驟1：準備碾壓

分配及去塊：

1. 將以下組分分配至單獨容器中：
 - a. 微晶纖維素(Avicel® PH 102)
 - b. 單水合乳糖(310)
 - c. 交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol®)
 - d. 硬脂酸鎂(Hyqual®；植物來源)
 - e. 化合物(I)之結晶形式II
2. 除硬脂酸鎂之外的所有成分經由20目手工篩網去塊。硬脂酸鎂經由60目手工篩網去塊。

摻合及碾壓前潤滑：

1. 將成分按以下次序裝載於v型摻合器中：
 - a. 大致一半微晶纖維素
 - b. 化合物(I)之結晶形式II
 - c. 剩餘一半微晶纖維素

d. 材料在30 rpm下摻合8.5分鐘。

2. 接著添加交聯羧甲纖維素鈉，接著為單水合乳糖且在30 rpm下摻合17分鐘。

3. 將硬脂酸鎂添加至v型摻合器中且在30 rpm下再摻合4.5分鐘。

4. 將摻合物釋放於低密度聚乙烯(LDPE)袋中。

步驟2：製備碾壓顆粒

碾壓：

1. 將摻合物手動裝載至料斗中。調節進料器螺桿及碾壓機參數以產生具有所要密度之帶狀物。在預設時間間隔下記錄參數。

2. 將帶狀物收集在雙倍LDPE袋中。

3. 帶狀物調和。評估產生帶狀物密度之帶狀物厚度、重量及長度。

研磨

經由裝配有圓孔(直徑0.039")及圓形葉輪之Comil在 800 ± 300 rpm下研磨所收集之帶狀物。

碾壓後潤滑

將顆粒裝載於v型摻合器中，接著為去塊硬脂酸鎂且在30 rpm下摻合4.5分鐘。

步驟3：製備成品錠劑

製錠

將摻合物手動裝入料斗中。調節模具填充量及壓縮參數(按壓速度、填充深度、壓縮前厚度設定、壓縮厚度設定及強制進料器速度)以產生具有目標重量及硬度之錠劑。將所有成品錠劑收集在雙倍

LDPE袋中。

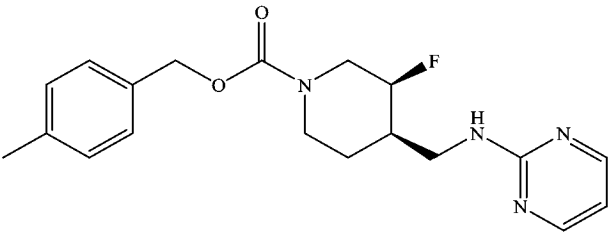
錠劑之組成提供於表17中。

表17. 錠劑之組成

組分	功能	濃度 (標示量)	
		4 mg	
		每一錠劑之量 (mg)	% w/w
化合物(I)之結晶形式II	活性成分	4.0	5.0
微晶纖維素 (Avicel® PH 102)	稀釋劑	36.8	46.0
單水合乳糖310	稀釋劑	36.8	46.0
交聯羧甲纖維素鈉 (Ac-Di-Sol®)	崩解劑	1.6	2.0
硬脂酸鎂 (Hyqual®；植物來源)	潤滑劑	0.8	1.0
每一錠劑之總重量(mg)		80	100

特定實施例

1. 一種化合物，其為實質上純的化合物(I)之結晶形式II，



(I)

展現以下中之至少一者：

- (i) 使用銅K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖，其包含約5.9及8.8度2 θ 角之峰；
- (ii) 使用銅K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖，其實質上如圖1A中

所示；

(iii) 使用甲醇作為稀釋劑獲得之紫外吸收光譜，其實質上如圖2中所示；

(iv) 實質上如圖3中所示之紅外光譜；

(v) 實質上如圖4中所示之在 CD_3CN 中在約600 MHz下之質子核磁共振譜；

(vi) 實質上如圖5中所示之在 CD_3CN 中在約150 MHz下之 ^{13}C 核磁共振譜；

(vii) 實質上如圖6中所示之熱重量分析曲線；及

(viii) 實質上如圖7中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

2. 如實施例1之化合物，其中該化合物展現包含約5.9及8.8度 2θ 角之峰的X射線粉末繞射圖，該等 2θ 角分別對應於約14.9及10.0埃($\text{\AA}$)之晶格面距。

3. 如實施例1或2之化合物，其中該化合物展現實質上如圖1A中所示之X射線粉末繞射圖。

4. 如實施例2及3中任一項之化合物，其中該化合物另外展現以下中之至少一者：實質上如圖2中所示之紫外吸收光譜、實質上如圖3中所示之紅外光譜、實質上如圖4中所示之質子核磁共振譜、實質上如圖5中所示之 ^{13}C 核磁共振譜、實質上如圖6中所示之熱重量分析曲線及實質上如圖7中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

5. 如實施例1至4中任一項之化合物，其中該化合物展現實質上如圖2中所示之紫外吸收光譜。

6. 如實施例5之化合物，其中該紫外吸收光譜包含在約236 2

nm處之吸收最大值。

7. 如實施例1至4中任一項之化合物，其中該化合物展現實質上如圖3中所示之紅外光譜。

8. 如實施例1至4中任一項之化合物，其中該化合物展現實質上如圖4中所示之質子核磁共振譜。

9. 如實施例8之化合物，其中該質子核磁共振譜包含實質上如表1中所陳述之峰。

10. 如實施例1至4中任一項之化合物，其中該化合物展現包含實質上如圖5中所示之峰之 ^{13}C 核磁共振譜。

11. 如實施例10之化合物，其中該 ^{13}C 核磁共振譜包含實質上如表2中所陳述之峰。

12. 如實施例1至4中任一項之化合物，其中該化合物展現實質上如圖6中所示之熱重量分析曲線。

13. 如實施例12之化合物，其中該熱重量分析曲線對應於直至約 250°C 約0.16%之重量損失。

14. 如實施例1至4中任一項之化合物，其中該化合物展現實質上如圖7中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

15. 如實施例14之化合物，其中該差示掃描熱量測定熱分析圖包含在約 124°C 之溫度處的吸熱峰。

16. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如實施例1至15中任一項之化合物。

17. 如實施例16之醫藥組合物，其另外包含醫藥學上可接受之賦形劑。

18. 如實施例16及17中任一項之醫藥組合物，其中該化合物(I)呈X90粒度為約10 μm 或10 μm 以下之微粒形式。

19. 如實施例18之醫藥組合物，其中該X90粒度為約8 μm 或8 μm 以下。

20. 如實施例18之醫藥組合物，其中該X90粒度為約6 μm 或6 μm 以下。

21. 如實施例18之醫藥組合物，其中該X90粒度為約5 μm 或5 μm 以下。

22. 如實施例18之醫藥組合物，其中該X90粒度在約1 μm 與約10 μm 之間。

23. 如實施例18之醫藥組合物，其中該X90粒度在約2 μm 與約8 μm 之間。

24. 如實施例18之醫藥組合物，其中該X90粒度在約3 μm 與約6 μm 之間。

25. 如實施例18之醫藥組合物，其中該X90粒度在約4 μm 與約5 μm 之間。

26. 如實施例18之醫藥組合物，其中該X90粒度為約4.5 μm 。

27. 如實施例16至26中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配以用於經口投與。

28. 如實施例27之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式。

29. 一種治療對NR2B拮抗劑有反應之病狀的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之如實施例1至15中任一項之化合物或如實施

例16至28中任一項之醫藥組合物。

30. 如實施例29之方法，其中該病狀為抑鬱症。

31. 如實施例29之方法，其中該病狀為重度抑鬱症。

32. 如實施例29之方法，其中該病狀為難治性重度抑鬱症。

33. 如實施例29至32中任一項之方法，其中該化合物作為血清素再吸收抑制劑或血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑之佐劑投與。

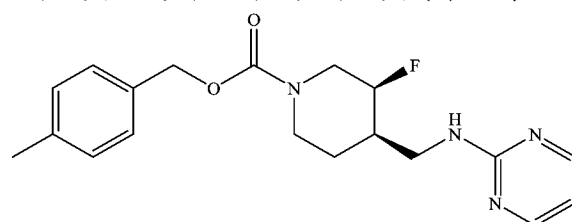
34. 如實施例29至33中任一項之方法，其中該化合物係間歇投與。

35. 如實施例29至34中任一項之方法，其中該有效量在每日或間歇約4 mg與約60 mg之間。

36. 如實施例29至35中任一項之方法，其中該化合物不與食物一起投與。

37. 如實施例29至35中任一項之方法，其中該化合物與食物一起投與。

38. 一種醫藥組合物，其包含化合物(I)之粒子，



(I)

其中X90粒度為約10 μm或10 μm以下。

39. 如實施例38之醫藥組合物，其中該X90粒度為約8 μm或8 μm以下。

40. 如實施例38之醫藥組合物，其中該X90粒度為約6 μm或6 μm以下。

41. 如實施例38之醫藥組合物，其中該X90粒度為約5 μm或5 μm

以下。

42. 如實施例38之醫藥組合物，其中該X90粒度在約1 μm 與約10 μm 之間。

43. 如實施例38之醫藥組合物，其中該X90粒度在約2 μm 與約8 μm 之間。

44. 如實施例38之醫藥組合物，其中該X90粒度在約3 μm 與約6 μm 之間。

45. 如實施例38之醫藥組合物，其中該X90粒度在約4 μm 與約5 μm 之間。

46. 如實施例38之醫藥組合物，其中該X90粒度為約4.5 μm 。

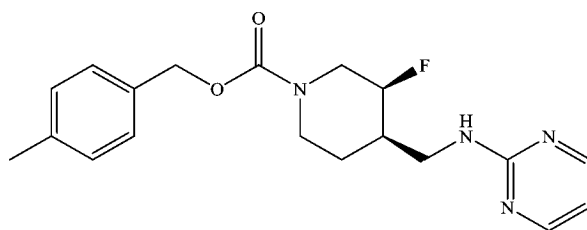
47. 如實施例38至46中任一項之醫藥組合物，其另外包含醫藥學上可接受之賦形劑。

48. 如實施例38至47中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配以用於經口投與。

49. 如實施例38至47中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式。

50. 如實施例38至49中任一項之醫藥組合物，其中該化合物(I)呈如實施例1至15中任一項所表徵之結晶形式II。

51. 一種提高化合物(I)之生物利用率的方法，



(I)

其包含向有需要之患者投與有效量之如實施例38至50中任一項之醫藥組合物。

52. 如實施例51之方法，其中該方法與包含投與X90粒度為約10 μm 或10 μm 以上之化合物(I)的方法相比產生較大曲線下面積。

53. 如實施例51之方法，其中該方法與包含投與X90粒度為約11 μm 或11 μm 以上之化合物(I)的方法相比產生較大曲線下面積。

54. 如實施例51之方法，其中該方法與包含投與X90粒度為約12 μm 或12 μm 以上之化合物(I)的方法相比產生較大曲線下面積。

55. 如實施例51之方法，其中該方法與包含投與X90粒度為約13 μm 或13 μm 以上之化合物(I)的方法相比產生較大曲線下面積。

56. 如實施例51之方法，其中該方法與包含投與X90粒度為約14 μm 或14 μm 以上之化合物(I)的方法相比產生較大曲線下面積。

57. 一種治療對NR2B拮抗劑有反應之病狀的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之如實施例38至50中任一項之醫藥組合物。

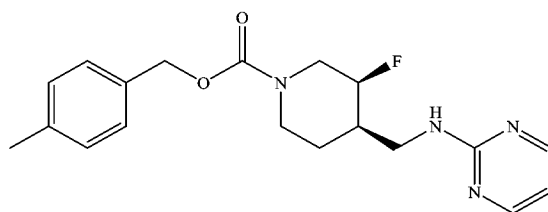
58. 如實施例57之方法，其中該病狀為抑鬱症。

59. 如實施例57之方法，其中該病狀為重度抑鬱症。

60. 如實施例57之方法，其中該病狀為難治性重度抑鬱症。

61. 如實施例57至60中任一項之方法，其中該化合物作為血清素再吸收抑制劑或血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑之佐劑投與。

62. 一種治療自殺意念之方法，其包含向具有、疑似具有或已診斷具有自殺意念之患者投與有效量之化合物(I)



(I)。

63. 如實施例62之方法，其中該患者在投與該化合物之前約4週內已診斷具有自殺意念。

64. 如實施例62及63中任一項之方法，其中該患者已進一步診斷患有抑鬱症。

65. 如實施例62及63中任一項之方法，其中該患者已進一步診斷患有重度抑鬱症。

66. 如實施例62及63中任一項之方法，其中該患者已進一步診斷患有難治性重度抑鬱症。

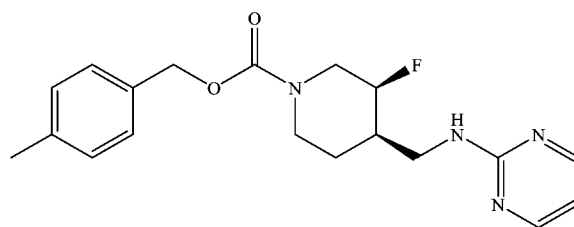
67. 如實施例62至66中任一項之方法，其中該化合物(I)呈如實施例1至15中任一項所表徵之結晶形式II。

68. 如實施例62至67中任一項之方法，其中該化合物(I)在如實施例38至50中任一項所表徵之醫藥組合物中。

69. 如實施例51至68中任一項之方法，其中該化合物(I)或醫藥組合物不與食物一起投與。

70. 如實施例51至68中任一項之方法，其中該化合物(I)或醫藥組合物與食物一起投與。

71. 一種降低化合物(I)之吸收速率的方法，



(I)

其包含向有需要之患者投與有效量之該化合物(I)與食物，其中該化合物實質上與食物投與同時、或在食物投與之後至多約2小時、或在食物投與之前至多約30分鐘投與。

72. 如實施例71之方法，其中該方法與包含在無食物的情況下投與該化合物(I)之方法相比產生較低 $C_{\max}$ 或較高 $T_{\max}$ 。

73. 如實施例71及72中任一項之方法，其中該化合物(I)實質上與食物投與同時、或在食物投與之後至多約90分鐘、或在食物投與之前至多約15分鐘投與。

74. 如實施例71及72中任一項之方法，其中該化合物(I)實質上與食物投與同時、或在食物投與之後至多約60分鐘、或在食物投與之前至多約10分鐘投與。

75. 如實施例71及72中任一項之方法，其中該化合物(I)實質上與食物投與同時投與。

76. 如實施例71至75中任一項之方法，其中該化合物係經口投與。

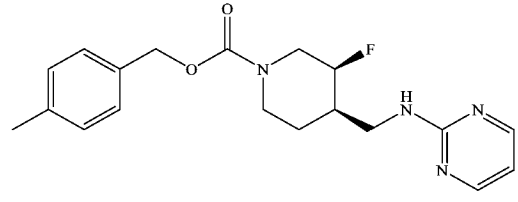
77. 如實施例71至76中任一項之方法，其中該化合物呈如實施例1至15中任一項所表徵之結晶形式II。

78. 如實施例71至77中任一項之方法，其中該化合物在如實施例38至50中任一項所表徵之醫藥組合物中。

79. 如實施例51至78中任一項之方法，其中該有效量在每日或間歇約4 mg與約60 mg之間。

80. 如實施例29至37及51至79中任一項之方法，其另外包含監測該患者的血壓；且若偵測到高血壓，則向該患者投與抗高血壓劑。

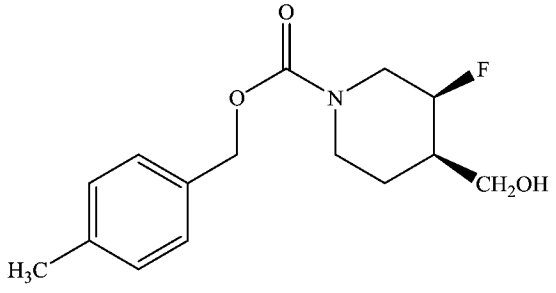
81. 一種製備化合物(I)之方法，



(I)

其包含：

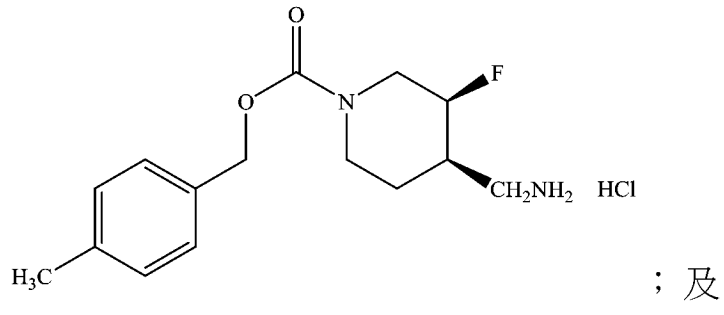
(i) 使化合物(8)



(8)

與三氟甲磺酸酐反應產生三氟甲磺酸酯；

(ii) 使該三氟甲磺酸酯與氨反應產生化合物(9)

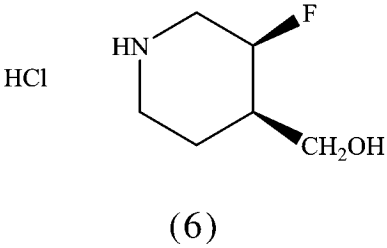


(9)

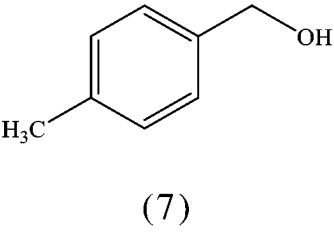
(iii) 使該化合物(9)與2-氯嘓啶反應產生化合物(I)之形式I。

82. 如實施例81之方法，其另外包含向化合物(I)之形式I播以化合物(I)之形式II的晶種。

83. 如實施例81或82之方法，其另外包含使化合物(6)

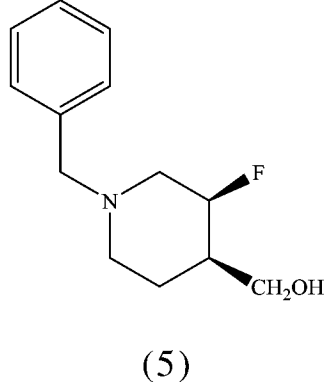


與羰基二咪唑及化合物(7)



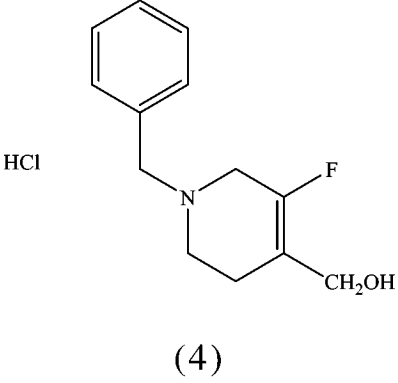
反應以產生化合物(8)。

84. 如實施例82之方法，其另外包含用氫氣經鈀使化合物(5)



脫苯甲基以產生化合物(6)。

85. 如實施例84之方法，其另外包含在氫氣氛圍下用氯(1,5-環辛二烯)鎳(I)二聚體還原化合物(4)



以產生化合物(5)。

86. 如實施例81至85中任一項之方法，其另外包含純化該化合物(I)。

87. 如實施例86之方法，其中該純化包含漿化或再結晶。

88. 如實施例85之方法，其中該純化包含漿化，隨後再結晶。

熟習此項技術者應清楚，本發明標的之特定實施例可關於呈任何組合形式之上文及下文指出之實施例中之一或多者。

儘管本發明已出於清楚理解的目的而以說明及舉例之方式較詳細地揭示，但熟習此項技術者顯而易知可在不背離本發明之真正精神及範疇的情況下進行各種改變且可取代等效物。因此，描述及實例不應視為限制本發明之範疇。

本文所揭示之所有參考文獻、公開案、專利及專利申請案以全文引用的方式併入本文中。

【符號說明】

無



【發明摘要】

【中文發明名稱】

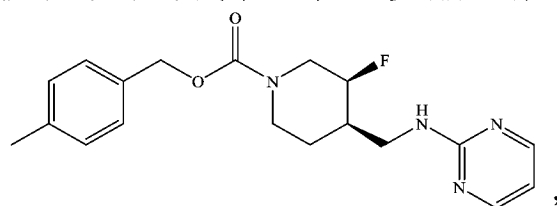
化合物、組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

【中文】

本發明標的係提供化合物(I)之某些多晶型形式

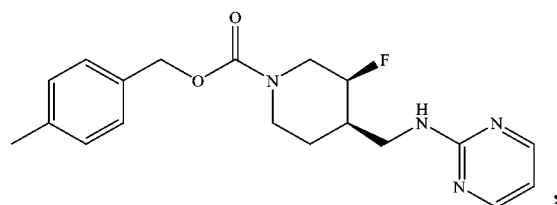


(I)

以及包含化合物(I)或此類多晶型形式之醫藥組合物及使用或製造此類化合物及醫藥組合物之方法。

【英文】

The disclosed subject matter provides certain polymorphic forms of Compound (I)



(I)

as well as pharmaceutical compositions comprising Compound (I) or such polymorphic forms, and methods of using or making such compounds and pharmaceutical compositions.

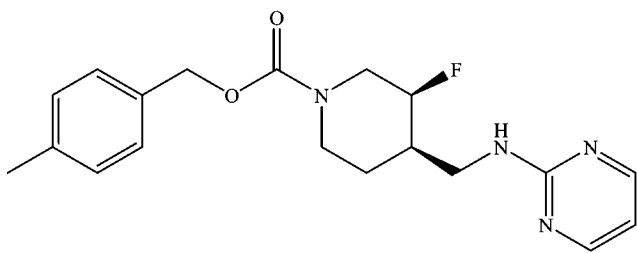
【指定代表圖】

圖1A、圖1B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

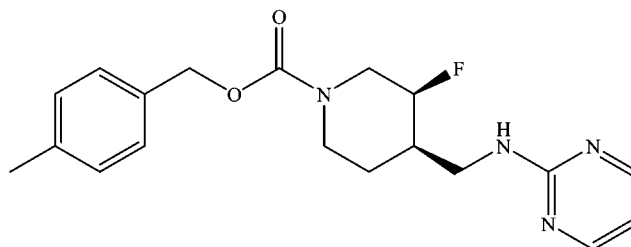


(I)

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物，其為實質上純的化合物(I)之結晶形式II，



(I)

展現以下中之至少一者：

- 使用銅K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖，其包含約5.9度2 θ 角之峰；
- 使用甲醇作為稀釋劑獲得之紫外吸收光譜，其實質上如圖2中所示；
- 實質上如圖3中所示之紅外光譜；
- 實質上如圖6中所示之熱重量分析曲線；及
- 實質上如圖7中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中該X射線粉末繞射圖包含約5.9及8.8度2 θ 角之峰。

【第3項】

如請求項1至2中任一項之化合物，其中該X射線粉末繞射圖實質上如圖1A中所示。

【第4項】

如請求項1之化合物，其中該化合物之熱重量分析曲線實質上如

圖6中所示。

【第5項】

如請求項1之化合物，其中該化合物之熱重量分析曲線對應於直至約250°C約0.16%之重量損失。

【第6項】

如請求項1之化合物，其中該化合物之差示掃描熱量測定熱分析圖包含在約124°C之溫度處的吸熱峰。

【第7項】

如請求項1之化合物，其中該化合物之差示掃描熱量測定熱分析圖實質上如圖7中所示。

【第8項】

如請求項1之化合物，其具有至少95%以上的純度。

【第9項】

一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至8中任一項之化合物。

【第10項】

如請求項9之醫藥組合物，其包含基本上由如請求項1至8中任一項之化合物組成的活性成分。

【第11項】

如請求項9之醫藥組合物，其中該化合物呈X90粒度為約10 μm或10 μm以下之微粒形式。

【第12項】

如請求項9之醫藥組合物，其中該X90粒度在約3 μm與約6 μm之

間。

【第13項】

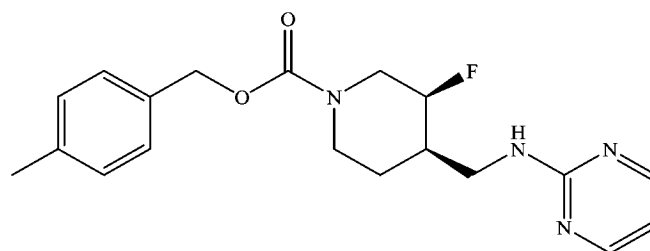
如請求項9之醫藥組合物，其中該X90粒度為約4.5 μm 。

【第14項】

如請求項9之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式。

【第15項】

一種醫藥組合物，其包含化合物(I)之粒子，



(I)

其中X90粒度為約10 μm 或10 μm 以下。

【第16項】

如請求項15之醫藥組合物，其中該X90粒度在約3 μm 與約6 μm 之間。

【第17項】

如請求項15之醫藥組合物，其中該X90粒度為約4.5 μm 。

【第18項】

如請求項15之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式。

【第19項】

如請求項9至18中任一項之醫藥組合物，其另外包含選自以下之

佐劑：(1)非類固醇消炎劑；(2) COX-2抑制劑；(3)緩激肽B1受體拮抗劑；(4)鈉離子通道阻斷劑及拮抗劑；(5)一氧化氮合成酶(NOS)抑制劑；(6)甘胺酸位點拮抗劑；(7)鉀離子通道開放劑；(8) AMPA/海人草酸受體拮抗劑；(9)鈣離子通道拮抗劑；(10) GABA-A受體調節劑(例如GABA-A受體促效劑)；(11)基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑；(12)血栓溶解劑；(13)類鴉片，諸如嗎啡；(14)嗜中性白血球抑制因子(NIF)；(15) L-多巴；(16)卡比多巴(carbidopa)；(17)左旋多巴/卡比多巴；(18)多巴胺促效劑，諸如溴麥角環肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、羅匹尼洛(ropinirole)；(19)抗膽鹼激導性劑；(20)金剛胺(amantadine)；(21)卡比多巴；(22)兒茶酚O-甲基轉移酶(COMT)抑制劑，諸如恩他卡朋(entacapone)及托卡朋(tolcapone)；(23)單胺氧化酶B (MAO-B)抑制劑；(24)鴉片劑促效劑或拮抗劑；(25) 5HT受體促效劑或拮抗劑；(26) NMDA受體促效劑或拮抗劑；(27) NK1拮抗劑；(28)選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)及選擇性血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑(SSNRI)；(29)三環抗抑鬱藥物、(30)去甲腎上腺素調節劑；(31)鋰；(32)丙戊酸鹽；(33) D-絲胺酸；(34)雷若尼汀(neurontin)(加巴噴丁(gabapentin))；(35)止咳藥；(36)抗組織胺(例如第一代抗組織胺)；(37)解充血劑；(38)祛痰劑；(39)黏液溶解劑；(40)退熱劑；及(41)鎮痛劑。

【第20項】

一種如請求項1至8中任一項之化合物或如請求項9至19中任一項之醫藥組合物，其用於治療對NR2B拮抗劑有反應之病狀。

【第21項】

如請求項20之化合物或醫藥組合物，其中該病狀為抑鬱症。

【第22項】

如請求項20之化合物或醫藥組合物，其中該病狀為重度抑鬱症。

【第23項】

如請求項20之化合物或醫藥組合物，其中該病狀為難治性重度抑鬱症。

【第24項】

如請求項20至23中任一項之化合物或醫藥組合物，其中該化合物作為血清素再吸收抑制劑或血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑之佐劑投與。

【第25項】

如請求項20至23中任一項之化合物或醫藥組合物，其中該化合物係間歇投與。

【第26項】

如請求項20至23中任一項之化合物或醫藥組合物，其中該有效量在每日或間歇約4 mg與約60 mg之間。

【第27項】

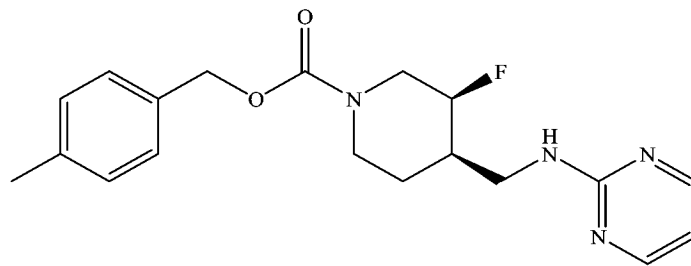
如請求項20至23中任一項之化合物或醫藥組合物，其中該化合物不與食物一起投與。

【第28項】

如請求項20至23中任一項之化合物或醫藥組合物，其中該化合物與食物一起投與。

【第29項】

一種化合物(I)，



(I)

其用於治療具有、疑似具有或已診斷具有自殺意念之患者的自殺意念。

【第30項】

如請求項29之化合物，其中該患者在投與該化合物之前約4週內已診斷具有自殺意念。

【第31項】

如請求項29至30中任一項之化合物，其中該患者已進一步診斷患有抑鬱症。

【第32項】

如請求項29至30中任一項之化合物，其中該患者已進一步診斷患有重度抑鬱症。

【第33項】

如請求項29至30中任一項之化合物，其中該患者已進一步診斷患有難治性重度抑鬱症。

【第34項】

如請求項29至30中任一項之化合物，其中化合物(I)呈如請求項1至8中任一項所表徵之結晶形式II。

【第35項】

如請求項29至30中任一項之化合物，其中化合物(I)在如請求項9至19中任一項所表徵之醫藥組合物中。

【第36項】

如請求項29至30中任一項之化合物，其中該化合物(I)或醫藥組合物不與食物一起投與。

【第37項】

如請求項29至30中任一項之化合物，其中該化合物(I)或醫藥組合物與食物一起投與。

【第38項】

如請求項20及29中任一項之化合物，其中該有效量在每日或間歇約4 mg與約60 mg之間。

【第39項】

如請求項20及29中任一項之化合物，其中該有效量在每日或間歇約4 mg與約20 mg之間。

【第40項】

一種如請求項1至8中任一項之化合物或如請求項9至19中任一項之醫藥組合物，其用於靶向患者體內之細胞上所表現之N-甲基-D-天冬胺酸(NMDA)受體次單位2B (GluN2B)。

【第41項】

如請求項40之化合物或醫藥組合物，其中該患者罹患選自以下之病狀：帕金森氏病(Parkinson's disease)、神經性病變疼痛、骨骼及關節疼痛、反覆性運動疼痛、牙痛、癌症疼痛、肌筋膜疼痛、手術期

間疼痛、慢性疼痛、痛經，以及與心絞痛相關聯之疼痛及不同來源之發炎性疼痛、頭痛、偏頭痛及叢集性頭痛、精神分裂症、中風、創傷性腦損傷、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、大腦局部缺血、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、感覺神經性聽力損失、耳鳴、青光眼、由癲癇發作或由神經毒素毒化或由葡萄糖及/或氧氣對腦的損害引起的神經損傷、由視覺路徑之神經退化引起的視力損失、腿不寧症候群、多系統萎縮、非血管性頭痛、慢性、亞慢性或急性咳嗽、原發性痛覺過敏、繼發性痛覺過敏、原發性觸摸痛、繼發性觸摸痛、或由中樞敏感化引起之其他疼痛、運動障礙、抑鬱症、創傷及壓力源相關病症、具有抑鬱特徵之躁鬱症、焦慮症及強迫症及相關病症。

【第42項】

如請求項40之化合物或醫藥組合物，其中該患者罹患重度抑鬱症。

【第43項】

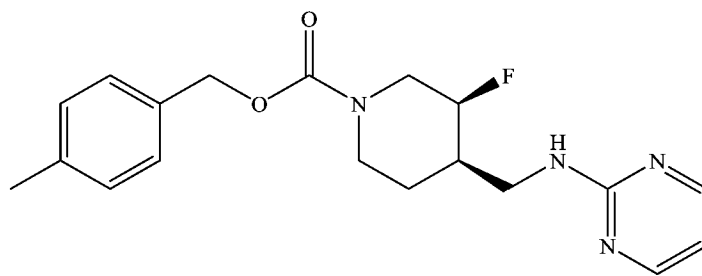
如請求項40之化合物或醫藥組合物，其中該患者罹患難治性重度抑鬱症。

【第44項】

如請求項40至43中任一項之化合物或醫藥組合物，其中該化合物作為血清素再吸收抑制劑或血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑之佐劑投與。

【第45項】

如請求項15至17中任一項之醫藥組合物，其用於提高化合物(I)



(I)

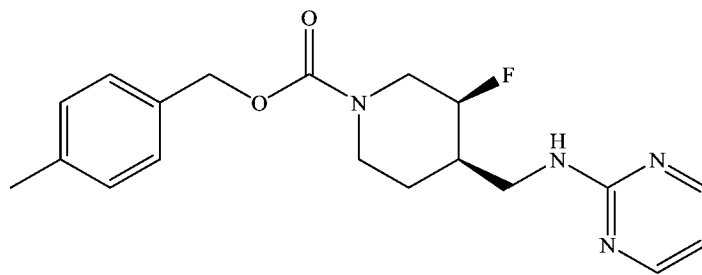
在有需要之患者體內的生物利用率。

【第46項】

如請求項45之醫藥組合物，其中該組合物與具有X90粒度超過約10 μm 之化合物(I)的組合物相比產生較大曲線下面積。

【第47項】

一種用於降低吸收速率之化合物(I)，



(I)

其中該使用包含向有需要之患者投與有效量之該化合物(I)與食物，其中該化合物實質上與食物投與同時、或在食物投與之後至多約2小時、或在食物投與之前至多約30分鐘投與。

【第48項】

如請求項47之化合物，其中該使用與包含在無食物的情況下投與該化合物(I)之方法相比產生較低 C_{max} 或較高 T_{max} 。

【第49項】

如請求項47之化合物，其中該化合物(I)實質上與食物投與同

時、或在食物投與之後至多約90分鐘、或在食物投與之前至多約15分鐘投與。

【第50項】

如請求項47之化合物，其中該化合物(I)實質上與食物投與同時、或在食物投與之後至多約60分鐘、或在食物投與之前至多約10分鐘投與。

【第51項】

如請求項47之化合物，其中該化合物(I)實質上與食物投與同時投與。

【第52項】

如請求項47至51中任一項之化合物，其中該化合物係經口投與。

【第53項】

如請求項47至51中任一項之化合物，其中該化合物呈如請求項1至8中任一項所表徵之結晶形式II。

【第54項】

如請求項47至51中任一項之化合物，其中該化合物在如請求項9至19中任一項所表徵之醫藥組合物中。

【第55項】

如請求項47至51中任一項之化合物，其中該有效量在每日或間歇約4 mg與約60 mg之間。

【第56項】

如請求項20、29、40、45及47中任一項之化合物或組合物，其

中該使用另外包含向該患者投與抗高血壓劑。

【第57項】

如請求項56之化合物或組合物，其中該抗高血壓劑係選自 α_1 -腎上腺素受體拮抗劑、 α_2 -腎上腺素受體拮抗劑、鈣離子通道阻斷劑、利尿劑、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑及其組合。

【第58項】

如請求項56之化合物或組合物，其中該抗高血壓劑在投與化合物(I)之30分鐘內投與。

【第59項】

如請求項56之化合物或組合物，其中該抗高血壓劑係選自多沙唑嗪(doxazosin)、哌唑嗪(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、吲哚拉明(indoramin)、可樂定(clonidine)、胍那苳(guanabenz)及胍諾沙苳(guanoxabenz)。

【第60項】

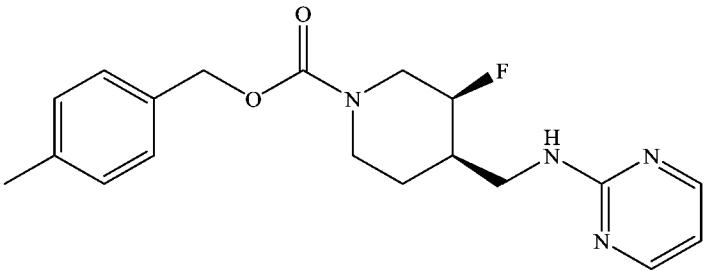
如請求項56之化合物或組合物，其中該抗高血壓劑之活性成分基本上由 α_1 -腎上腺素受體拮抗劑組成。

【第61項】

如請求項60之化合物或組合物，其中該 α_1 -腎上腺素受體拮抗劑為哌唑嗪。

【第62項】

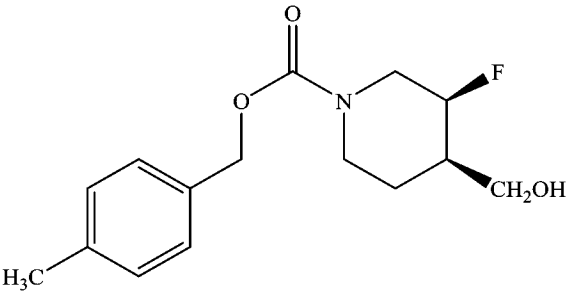
一種製備化合物(I)之方法，



(I)

其包含：

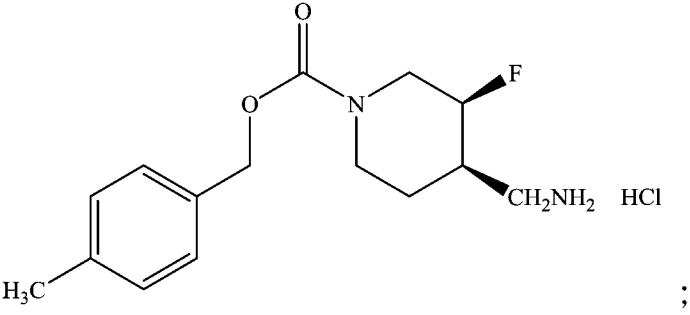
a. 使化合物(8)



(8)

與三氟甲磺酸酐反應產生三氟甲磺酸酯；

b. 使該三氟甲磺酸酯與氨反應產生化合物(9)



(9)

c. 使該化合物(9)與2-氯嘧啶反應產生粗化合物(I)；

d. 對該粗化合物(I)進行純化步驟，該等步驟包含在35℃以上之溫度下將該粗化合物(I)溶解於乙酸乙酯中，用庚烷部分或完全置換該乙酸乙酯溶劑；及

e. 收集經純化之化合物(I)之形式I。

【第63項】

如請求項62之方法，其另外包含加熱庚烷至50°C以上之溫度及冷卻庚烷至室溫。

【第64項】

一種製備化合物(I)之形式II的方法，其包含將經純化之化合物(I)之形式I懸浮於水中持續一段足夠時間。

【第65項】

一種製備化合物(I)之形式II的方法，其包含將固態化合物(I)之形式I加熱至50°C以上之溫度持續一段足夠時間。

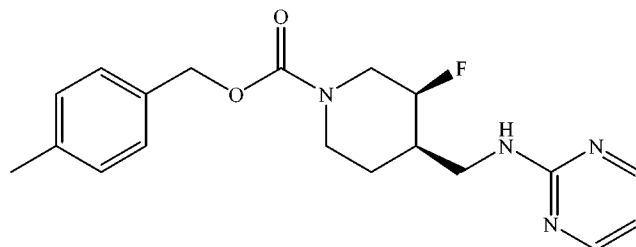
【第66項】

如請求項65之方法，其中該溫度高於約100°C。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物，其為實質上純的化合物(I)之結晶形式II，



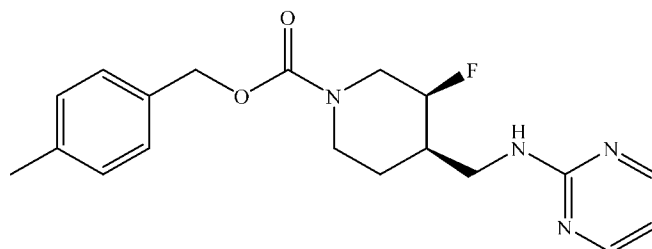
(I)

展現以下中之至少一者：

- a. 使用銅K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖，其包含約5.9度2 θ 角之峰；
- b. 使用甲醇作為稀釋劑獲得之紫外吸收光譜，其實質上如圖2中所示；
- c. 實質上如圖3中所示之紅外光譜；
- d. 實質上如圖6中所示之熱重量分析曲線；及
- e. 實質上如圖7中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【第2項】

一種醫藥組合物，其包含化合物(I)之粒子，

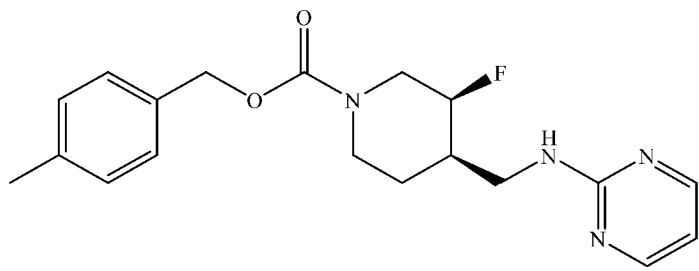


(I)

其中X90粒度為約10 μm 或10 μm 以下。

【第3項】

一種化合物(I)，

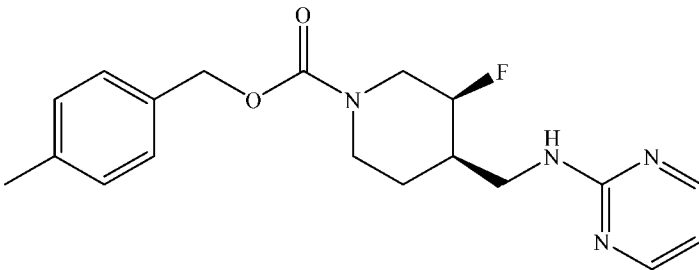


(I)

其用於治療具有、疑似具有或已診斷具有自殺意念之患者的自殺意念。

【第4項】

一種用於降低吸收速率之化合物(I)，

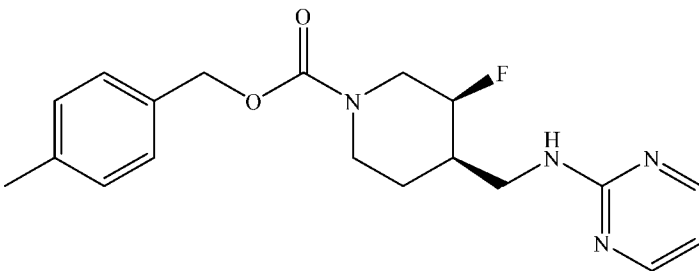


(I)

其中該使用包含向有需要之患者投與有效量之該化合物(I)與食物，其中該化合物實質上與食物投與同時、或在食物投與之後至多約2小時、或在食物投與之前至多約30分鐘投與。

【第5項】

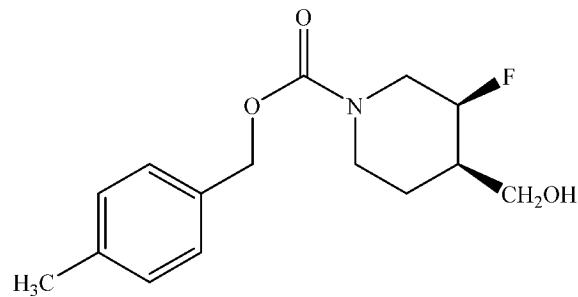
一種製備化合物(I)之方法，



(I)

其包含：

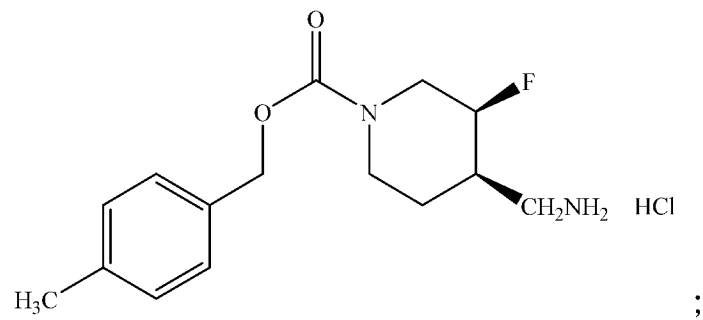
a. 使化合物(8)



(8)

與三氟甲磺酸酐反應產生三氟甲磺酸酯；

b. 使該三氟甲磺酸酯與氨反應產生化合物(9)



(9)

c. 使該化合物(9)與2-氯嘧啶反應產生粗化合物(I)；

d. 對該粗化合物(I)進行純化步驟，該等步驟包含在35℃以上之溫度下將該粗化合物(I)溶解於乙酸乙酯中，用庚烷部分或完全置換該乙酸乙酯溶劑；及

e. 收集經純化之化合物(I)之形式I。

【第6項】

一種製備化合物(I)之形式II的方法，其包含將經純化之化合物(I)之形式I懸浮於水中持續一段足夠時間。

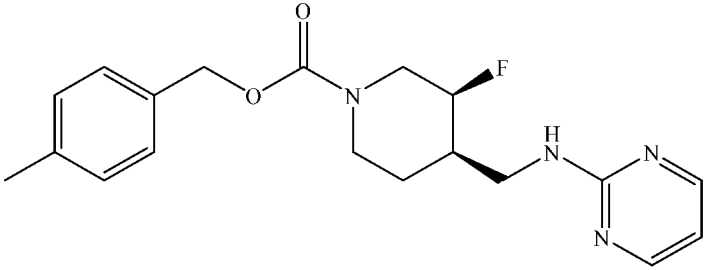
【第7項】

一種製備化合物(I)之形式II的方法，其包含將固態化合物(I)之形

式I加熱至50°C 以上之溫度持續一段足夠時間。

【第8項】

一種化合物(I)用於製造用以降低吸收速率之藥物之用途，



(I)

其中該藥物係與食物共同投與，其中該藥物實質上與食物投與同時、或在食物投與之後至多約2小時、或在食物投與之前至多約30分鐘投與。

【第9項】

如請求項8之用途，其中該使用與包含在無食物的情況下投與該化合物(I)之方法相比產生較低C_{max}或較高T_{max}。

【第10項】

如請求項8之用途，其中該藥物實質上與食物投與同時、或在食物投與之後至多約90分鐘、或在食物投與之前至多約15分鐘投與。

【第11項】

如請求項8之用途，其中該藥物實質上與食物投與同時、或在食物投與之後至多約60分鐘、或在食物投與之前至多約10分鐘投與。

【第12項】

如請求項8之用途，其中該藥物實質上與食物投與同時投與。

【第13項】

如請求項8至12中任一項之用途，其中該藥物係經口投與。

【第14項】

如請求項8至12中任一項之用途，其中該有效量在每日或間歇約4 mg與約60 mg之間。

【第15項】

如請求項8之用途，其中該使用另外包含向該患者投與抗高血壓劑。

【第16項】

如請求項15之用途，其中該抗高血壓劑係選自 α_1 -腎上腺素受體拮抗劑、 α_2 -腎上腺素受體拮抗劑、鈣離子通道阻斷劑、利尿劑、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑及其組合。

【第17項】

如請求項15之用途，其中該抗高血壓劑在投與該藥物之30分鐘內投與。

【第18項】

如請求項15之用途，其中該抗高血壓劑係選自多沙唑嗪(doxazosin)、哌唑嗪(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、吲哚拉明(indoramin)、可樂定(clonidine)、胍那苳(guanabenz)及胍諾沙苳(guanoxabenz)。

【第19項】

如請求項15之用途，其中該抗高血壓劑之活性成分基本上由 α_1 -腎上腺素受體拮抗劑組成。

【第20項】

如請求項15之用途，其中該 α_1 -腎上腺素受體拮抗劑係哌唑嗪。

【第21項】

如請求項8之用途，其中該化合物係呈結晶形式II，具有下列表徵之至少一者：

- a. 使用銅K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖，其包含約5.9度2 θ 角之峰；
- b. 使用甲醇作為稀釋劑獲得之紫外吸收光譜，其實質上如圖2中所示；
- c. 實質上如圖3中所示之紅外光譜；
- d. 實質上如圖6中所示之熱重量分析曲線；及
- e. 實質上如圖7中所示之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【第22項】

如請求項8之用途，其中該X射線粉末繞射圖包含約5.9及8.8度2 θ 角之峰。

【第23項】

如請求項21之用途，其中該X射線粉末繞射圖係實質上如圖1A所示。

【第24項】

如請求項21之用途，其中該熱重量分析曲線係實質上如圖6所示。

【第25項】

如請求項21之用途，其中該化合物之熱重量分析曲線係對應於直至約250℃約0.16%之重量損失。

【第26項】

如請求項21之用途，其中該化合物之差示掃描熱量測定熱分析圖包含在約124°C之溫度處的吸熱峰。

【第27項】

如請求項21之用途，其中該化合物之差示掃描熱量測定熱分析圖係實質上如圖7所示。

【第28項】

如請求項21之用途，其中該化合物具有至少95%以上的純度。