

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96101987

C07D 223/32 (2006.01)

※ 申請日期： 96.1.19

※IPC 分類： A61K 31/55 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-
苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸之新穎結晶型式

NOVEL CRYSTAL FORMS OF

(4R)-1-[4-(2-CHLORO-5-FLUOROBENZOYL)AMINO-3-
METHOXYBENZOYL]-1,2,3,5-TETRAHYDRO-SPIRO[4H-1-
BENZAZEPINE-4,1'-[2]CYCLOPENTENE]-3'-CARBOXYLIC ACID

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

☐ 指定 為應受送達人

代表人：(中文/英文)(簽章)

寇菲立/ DE CORTE, FILIP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/ BELGIUM

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 黃廉豐/HUANG, LIAN F.

2. 武文舉/WU, WENJU

國 籍：(中文/英文)

1.及 2.均為美國/U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；西元 2006 年 1 月 20 日；60/760,427
2. 美國；西元 2006 年 8 月 29 日；60/823,784

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

國 籍：(中文/英文)

1.及 2.均為美國/U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；西元 2006 年 1 月 20 日；60/760,427
2. 美國；西元 2006 年 8 月 29 日；60/823,784

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

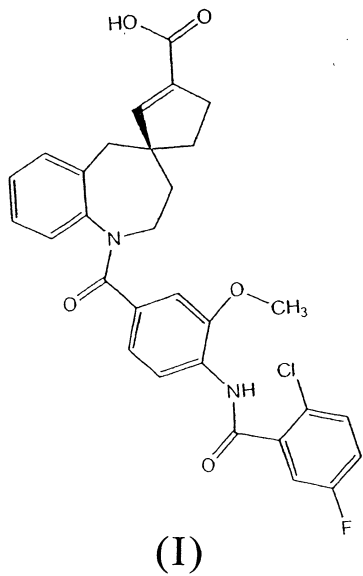
本發明係關於(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲
氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊
5 烯]-3'-羧酸(式(I))之新穎的結晶和非結晶型式、包含此種
結晶和非結晶型式之醫藥組成物、以及製造和使用該物質
的方法。

【先前技術】

10 在醫藥組成物中的藥物可以被製備成各種不同的型
式。此種藥物可經製備以便具有各種不同的化學型式，包
括化學衍生物或鹽。此種藥物可以被製備以具有不同的物
理型式。例如，該藥物可為非晶體或可具有不同的結晶多
形體。此外，不同的媒合與水合狀態之存在是可能的。藉
15 著改變藥物的型式，吾人可以改變其物理性質。例如結晶
的多形體典型上與另一者具有不同的溶解度，因而一種在
熱力學上較為穩定的多形體藥比熱力學上較不穩定的多
形體較不易溶解。醫藥上的多形體亦可在性質如貯存壽
命、生物可獲得性、形態學、蒸氣壓、密度、顏色或可壓
20 縮性上相異。

Chen 等人在 PCT 出版品 WO02/02531 中揭示了一種
製備非肽取代之螺苯并氮呋的方法。一項此種經取代之螺
苯并氮呋是(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄
醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-

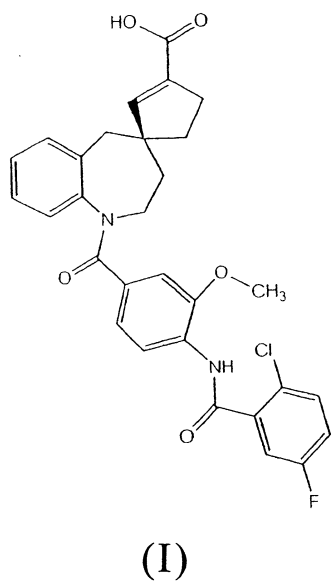
羧酸，以結構(I)表示：



【發明內容】

本發明之簡要說明

本發明係關於(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸(以下式(I))之新穎的結晶型式，



包括多形體、水合物、媒合物、和非晶體的型式。本發明也提供包含一種或多於一種型式之式(I)化合物的新穎醫藥組成物、製造式(I)化合物型式的方法，以及相關的治療發法。

5 本發明的組成物和方法有用於治療或預防內耳病症、侵犯行為、焦慮症、強迫症、高血壓、經痛、充血性心臟衰竭/心臟機能不全、冠狀動脈痙攣、肝硬化、腎臟血管痙攣、腎衰竭、糖尿病腎病變、低血鈉症、水腫、局部缺血、中風、血栓形成、積水、腎炎症候群、或中樞神經系統損傷。

10

因此，第一方面，本發明提供式(I)化合物的以下結晶型式：

式(I)化合物之一種結晶多形體(型式 1)；

式(I)化合物之一種結晶的甲苯媒合物(型式 2)；

15 式(I)化合物之一種結晶的二氯甲烷媒合物(型式 3)；

式(I)化合物之一種結晶的甲醇媒合物(型式 4)；

式(I)化合物之一種結晶多形體(型式 5)；

式(I)化合物之一種結晶多形體(型式 6)；

式(I)化合物之一種結晶的乙腈媒合物(型式 7)；

20 式(I)化合物之一種結晶的乙酸乙酯媒合物(型式 8)；

式(I)化合物之一種結晶的硝基甲烷媒合物(型式 9)及
式(I)化合物之一種非晶體型式(型式 10)。

為了對本發明以及本發明之其他和更多目標能有較佳之瞭解，請參考隨附之圖示及詳細說明，而本發明的範

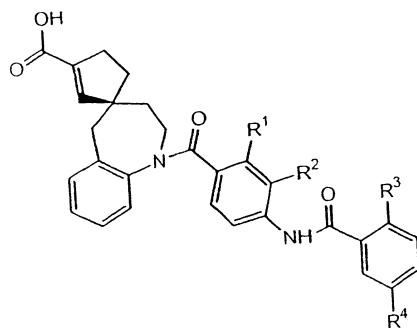
疇則會在所附之申請專利範圍中指出。

本發明的詳細說明

本發明係關於一種有用於治療和/或預防病狀如血管
5 阻力增加和心臟機能不全之非肽取代之螺苯并氮呋衍生物之新穎結晶和非晶體型式。

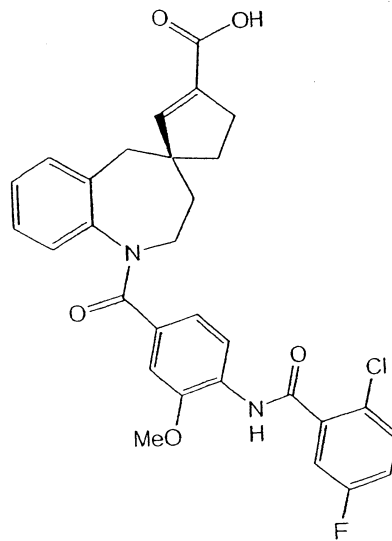
新穎的結晶型式包括(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的多形體和媒合物。

10 Patel 等人在 US20040266752 A1 中說明式(II)之經取代的螺苯并氮呋，其具有如其中所說明的取代基，



(II)

其包括式(I)的化合物：



(I)

Patel 等人也說明治療罹患一種與血管加壓素受體活性關聯病狀之對象的方法和抑制該病狀在對象身上開始發生或進展的方法，該方法包括對該名對象施用治療或預防上有效量之式(II)的化合物。尤其，此種病狀包括內耳的病徵、高血壓、充血性心臟衰竭、心臟機能不全、冠狀動脈痙攣、心臟局部缺血、肝硬化、腎臟血管痙攣、腎衰竭、糖尿病腎病變、低血鈉症、腦水腫、腦局部缺血、中風、血栓形成、積水、侵犯行為、強迫症、經痛、腎炎症候群、焦慮和中樞神經系統損傷。

在美國出版品編號 US20040259857A1 中，Deng 等人揭示一種經改進之製備非肽取代的螺苯并氮呋衍生物的方法以及新穎之製備在該衍生物包括式(I)化合物的製程中之中間體的方法。尤其，該式(I)之化合物(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺

[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸是一種呈自由酸之白色固體，其可依據例如列示在本發明揭示內容中之實例 1-4 的方法製備。

在第一項具體實例中，本發明包括(4R)-1-[4-(2-氯-5-
5 氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸之多形體。

在還有一項具體實例中，本發明包括型式 1 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 9.47 度 2- θ 之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-
10 氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在約 13.26 度 2- θ
15 之式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在約 22.41 度 2- θ 之式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 9.47 和大約 13.26 度 2- θ 之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵

為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 9.47 和大約 12.20 度 2- θ 之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

5 圖譜尖峰在大約 9.47 和大約 20.66 度 2- θ 之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

10 圖譜尖峰在大約 9.47、大約 13.26 和大約 15.73 度 2- θ 之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

15 圖譜尖峰在大約 9.47、大約 13.26 和大約 22.41 度 2- θ 之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

20 圖譜尖峰在大約 9.47、大約 13.26、大約 15.73、大約 18.31 和大約 22.41 度 2- θ 之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 9.47、大約 12.20、大約 13.26、大約 15.73、大約 18.31 和大約 22.41 度 2- θ 之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-

羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜基本上相似於圖 1 之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

5 在另一項具體實例中，本發明包括型式 2 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 3.55 度 2- θ 之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-
10 氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 9.27 度 2- θ 之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-
15 羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 8.37 度 2- θ 之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 3.55
20 和大約 8.37 度 2- θ 之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 3.55 和大約 9.27 度 2- θ 之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧

基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 8.37 和大約 18.54 度 2- θ 之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 3.55、大約 8.37 和大約 9.27 度 2- θ 之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 3.55、大約 9.27 和大約 18.54 度 2- θ 之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 8.37、大約 12.16 和大約 18.54 度 2- θ 之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 3.55、大約 8.37、大約 9.27、大約 11.21 和大約 18.54 度 2- θ 之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 3.55、大約 8.37、大約 9.27、大約 11.21，大約 16.60 和大約 18.54 度 2- θ 之

型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜基本上相似於圖 2 之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

在另一項具體實例中，本發明包括型式 3 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 11.30 度 2- θ 之型式 3 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 18.63 度 2- θ 之型式 3 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 22.71 度 2- θ 之型式 3 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 11.30 和大約 18.63 度 2- θ 之型式 3 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 22.71 和大約 23.48 度 2- θ 之型式 3 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

5 在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 8.12 和 9.10 度 2- θ 之型式 3 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

10 在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 11.30、大約 18.63 和大約 22.71 度 2- θ 之型式 3 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

15 在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 11.30、大約 19.58 和大約 22.71 度 2- θ 之型式 3 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

20 在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 9.10、大約 11.30 和大約 20.80 度 2- θ 之型式 3 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 9.10、大約 11.30、大約 18.63、大約 19.58 和大約 22.71 度 2- θ 之型式 3 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋

-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 9.10、大約 11.30、大約 20.80、大約 23.48 和大約 24.75 度 2- θ 之型式 3 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜基本上相似於圖 3 之型式 3 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

在另一項具體實例中，本發明包括型式 4 之 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 6.41 度 2- θ 之型式 4 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 6.99 度 2- θ 之型式 4 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 11.35 度 2- θ 之型式 4 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 6.99

和大約 11.35 度 2- θ 之型式 4 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 6.41 和大約 11.35 度 2- θ 之型式 4 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 10.78 和大約 12.87 度 2- θ 之型式 4 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 6.41、大約 6.99 和大約 11.35 度 2- θ 之型式 4 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 11.35、大約 12.87 和大約 16.60 度 2- θ 之型式 4 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 6.41、大約 11.35 和大約 16.60 度 2- θ 之型式 4 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 6.41、大約 6.99、大約 11.35、大約 12.87 和大約 16.60 度 2- θ 之型式 4 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 6.41、大約 6.99、大約 11.35、大約 12.87、大約 14.00、大約 16.60 和大約 19.90 度 2- θ 之型式 4 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜基本上相似於圖 4 之型式 4 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

在另一項具體實例中，本發明包括型式 5 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 11.25 度 2- θ 之型式 5 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 11.97 度 2- θ 之型式 5 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 19.65 度 2- θ 之型式 5 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

圖譜尖峰在大約 11.25 和大約 11.97 度 2- θ 之型式 5 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

5 圖譜尖峰在大約 11.25 和大約 19.65 度 2- θ 之型式 5 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

10 圖譜尖峰在大約 11.97 和大約 19.65 度 2- θ 之型式 5 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

15 圖譜尖峰在大約 11.25、大約 11.97 和大約 19.65 度 2- θ 之型式 5 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

20 圖譜尖峰在大約 11.25、大約 11.97 和大約 20.01 度 2- θ 之型式 5 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

圖譜尖峰在大約 11.25、大約 20.01 和大約 23.56 度 2- θ 之型式 5 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

圖譜尖峰在大約 11.25、大約 11.97、大約 19.65、大約 20.01 和大約 23.56 度 2- θ 之型式 5 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基) 胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明
5 包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 11.25、大約 11.97、大約 14.19、大約 19.65、大約 20.01、大約 22.70 和大約 23.56 度 2- θ 之型式 5 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基) 胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明
10 包括特徵為 PXRD 繞射圖譜基本上相似於圖 5 之型式 5 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基) 胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

在另一項具體實例中，本發明包括型式 6 之
15 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基) 胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 7.14 度 2- θ 之型式 6 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基) 胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，
20 本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 12.93 度 2- θ 之型式 6 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基) 胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為

PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 21.63 度 2- θ 之型式 6 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

5 圖譜尖峰在大約 7.14 和大約 12.93 度 2- θ 之型式 6 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

10 圖譜尖峰在大約 7.14 和大約 21.63 度 2- θ 之型式 6 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

15 圖譜尖峰在大約 12.93 和大約 21.63 度 2- θ 之型式 6 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

20 圖譜尖峰在大約 7.14、大約 12.93 和大約 21.63 度 2- θ 之型式 6 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

圖譜尖峰在大約 7.14、大約 12.93 和大約 23.88 度 2- θ 之型式 6 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

圖譜尖峰在大約 10.68、大約 12.93 和大約 21.63 度 2- θ 之型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

5 圖譜尖峰在大約 7.14、大約 10.68、大約 12.93、大約 14.30 和大約 21.63 度 2- θ 之型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 7.14、大約 10.68、

10 大約 12.15、大約 12.93、大約 14.30、大約 15.73 和大約 21.63 度 2- θ 之型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜基本上相似於圖 6 之型式 6 的

15 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

在另一項具體實例中，本發明包括型式 7 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

20 圖譜尖峰在大約 4.86 度 2- θ 之型式 7 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，

本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 10.36 度 2- θ 之型式 7 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為

5 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 8.00 度 2- θ 之型式 7 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

10 圖譜尖峰在大約 4.86 和大約 8.00 度 2- θ 之型式 7 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

15 圖譜尖峰在大約 10.36 和大約 19.59 度 2- θ 之型式 7 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

20 圖譜尖峰在大約 4.86 和大約 10.36 度 2- θ 之型式 7 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

圖譜尖峰在大約 4.86、大約 8.00 和大約 9.48 度 2- θ 之型式 7 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

圖譜尖峰在大約 10.36、大約 14.65 和大約 19.59 度 2- θ 之型式 7 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 4.86、大約 12.16 和大約 13.19 度 2- θ 之型式 7 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 4.86、大約 8.00、大約 9.48、大約 10.36 和大約 19.59 度 2- θ 之型式 7 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 4.86、大約 8.00、大約 9.48、大約 10.36、大約 13.19、大約 14.65 和大約 19.59 度 2- θ 之型式 7 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜基本上相似於圖 7 之型式 7 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

在另一項具體實例中，本發明包括型式 8 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射

圖譜尖峰在大約 8.11 度 2- θ 之型式 8 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-
氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯
并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，
本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 11.38 度
5 2- θ 之型式 8 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基
苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊
烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為
PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 13.53 度 2- θ 之型式 8 的
10 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯
基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧
酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射
圖譜尖峰在大約 8.11 和大約 8.66 度 2- θ 之型式 8 的
(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯
基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧
15 酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射
圖譜尖峰在大約 11.38 和大約 13.53 度 2- θ 之型式 8 的
(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯
基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧
酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射
20 圖譜尖峰在大約 8.11 和大約 11.38 度 2- θ 之型式 8 的
(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯
基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧
酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射
圖譜尖峰在大約 8.11、大約 8.66 和大約 11.38 度 2- θ 之型

式 8 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 8.11、大約 13.53 和大約 17.18 度 2- θ 之

5 型式 8 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 8.66、大約 11.38 和大約 11.53 度 2- θ 之

10 型式 8 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 8.11、大約 8.66、大約 11.38、大約 13.53 和大約 17.18 度 2- θ 之型式 8 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]

15 -4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 8.11、大約 8.66、大約 11.38、大約 13.53、大約 17.18、大約 19.27 和大約 21.33 度 2- θ 之型式 8 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]

20 環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜基本上相似於圖 8 之型式 8 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

在另一項具體實例中，本發明包括型式 9 之 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 5.27 度 2- θ 之型式 9 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 9.48 度 2- θ 之型式 9 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在大約 13.16 度 2- θ 之型式 9 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在 5.27 和 大約 9.48 度 2- θ 之型式 9 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在 13.16 和 大約 13.99 度 2- θ 之型式 9 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在 5.27 和 大約 13.16 度 2- θ 之型式 9 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯

基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在 5.27、大約 9.48 和大約 13.16 度 2- θ 之型式 9 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在 5.27、大約 13.16 和大約 13.99 度 2- θ 之型式 9 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在 5.27、大約 9.48 和大約 13.99 度 2- θ 之型式 9 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在 5.27、大約 8.03、大約 9.48、大約 13.16 和大約 13.99 度 2- θ 之型式 9 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜尖峰在 5.27、大約 8.03、大約 9.48、大約 10.29、大約 13.16、大約 13.99 和大約 16.72 度 2- θ 之型式 9 的 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜基本上相似於圖 9 之型式 9 的 (4R)-1-[4-(2-

氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

在另一項具體實例中，本發明包括非晶體型式之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在另一項具體實例中，本發明包括特徵為 PXRD 繞射圖譜基本上相似於圖 10 之非晶體型式的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

在另一項具體實例中，本發明包括一種(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的多形體，以及製造和使用該多形體的方法。在另一項具體實例中，本發明包括一種(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的媒合物或水合物，以及製造和使用該媒合物或水合物的方法。在另一項具體實例中，本發明包括一種(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的媒合物或水合物之多形體，以及製造和使用該媒合物或水合物之多形體的方法。在另一項具體實例中，本發明包括一種(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的共晶體(co-crystal)，以及製造和使用該共晶體的方

法。在另一項具體實例中，本發明包括一種非晶體型式的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，以及製造和使用該非晶體型式的方法。

5 在另一項具體實例中，本發明提供一種製造(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸多形體的方法，其包括：

(a) 提供(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸和一種溶劑；

(b) 使該(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸與該溶劑接觸，及

(c) 使該溶劑蒸發以形成固體。

在另一項具體實例中，本發明的溶劑是一種水溶液的或有機的溶劑，如水、己烷、甲醇、乙酸乙酯、硝基甲烷、乙醇、乙腈、丙酮、二氯甲烷、異丙醇、丁醇、甲苯、或1,4-環氧己烷。在一項特定的具體實例中，該溶劑係選自包含：水、己烷、乙酸乙酯、乙醇、乙腈、丙酮、二氯甲烷、異丙醇、丁醇和甲苯的群組。在另一項具體實例中，該溶劑是兩種或多於兩種溶劑的混合物。

在另一項具體實例中，本發明提供一種製造

(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸媒合體的方法，其包括：

- 5 (a) 提供(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸和一種溶劑；
- (b) 使該(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸與該溶劑接觸；及
- 10 (c) 使該溶劑蒸發以形成固體。

在另一項具體實例中，本發明的溶劑是一種水溶液的或有機的溶劑，如水、己烷、甲醇、乙酸乙酯、硝基甲烷、乙醇、乙腈、丙酮、二氯甲烷、異丙醇、丁醇、甲苯、或

15 1,4-環氧己烷。在一項特定的具體實例中，該溶劑係選自包含：甲醇、乙酸乙酯、硝基甲烷、乙腈、二氯甲烷和甲苯的群組。在另一項具體實例中，該溶劑是兩種或多於兩種溶劑的混合物。

在另一項具體實例中，本發明提供一種製造非晶體型式之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸媒合體的方法，其包括：

20

- (a) 提供(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環

戊烯]-3'-羧酸和一種溶劑；

(b) 使該(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)胺基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸與該溶劑接觸；及

5 (c) 使該溶劑蒸發以形成固體。

在另一項具體實例中，本發明的溶劑是一種水溶液的或有機的溶劑，如水、己烷、甲醇、乙酸乙酯、硝基甲烷、乙醇、乙腈、丙酮、二氯甲烷、異丙醇、丁醇、甲苯、或
10 1,4-環氧己烷。在一項特定的具體實例中，該溶劑是 1,4-環氧己烷。在另一項具體實例中，該溶劑是兩種或多於兩種溶劑的混合物。

熱力學上最穩定的多形體(型式 6)可以從丙酮、丁醇、乙醇、和異丙醇中被結晶出來。六種經過鑑認的媒合物是從乙腈、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲醇、硝基甲烷、和
15 甲苯中獲得的。吾人藉由熱重力分析儀(Thermogravimetric Analyzer, TGA)觀察到當該媒合物熔化時溶劑會被蒸發掉。吾人從沉澱自環氧己烷的樣品中觀察到一種非晶形的型式。

20 在本發明的另一項具體實例中，提供了一種治療哺乳動物或預防哺乳動物免於罹患血管阻力增加或心臟基能不全的方法，其包括對該哺乳動物施以有效量之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)胺基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧

酸多形體、媒合物或非結晶型式。在本發明的另一項具體實例中，提供了一種治療哺乳動物或預防哺乳動物免於罹患內耳病症、侵犯行為、焦慮症、強迫症、高血壓、經痛、充血性心臟衰竭/心臟機能不全、冠狀動脈痙攣、肝硬化、腎臟血管痙攣、腎衰竭、糖尿病腎病變、低血鈉症、水腫、局部缺血、中風、血栓形成、積水、腎炎症候群、或中樞神經系統損傷的方法，其包括對該哺乳動物施以有效量之多形體、媒合物或非結晶型式。在另一項具體實例中，該哺乳動物是人類。

在另一項具體實例中，本發明包括製備一種含有(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸多形體、媒合物或非結晶型式的醫藥品。此種醫藥品可用於在需要此種治療的哺乳動物體內治療或預防內耳病症、侵犯行為、焦慮症、強迫症、高血壓、經痛、充血性心臟衰竭/心臟機能不全、冠狀動脈痙攣、肝硬化、腎臟血管痙攣、腎衰竭、糖尿病腎病變、低血鈉症、水腫、局部缺血、中風、血栓形成、積水、腎炎症候群、或中樞神經系統損傷。在另一項具體實例中，該哺乳動物是人類。在另一項具體實例中，該哺乳動物是人類。

(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的多形體、媒合體、或非晶體型式的醫藥劑型可以用數種方式施用，包括但不限於口服。口服的醫藥組成物和劑

型式作為範例的劑型’。視需要該口服劑型式一種固體的劑型，如藥片、膜衣錠、硬式明膠膠囊、澱粉膠囊、羥丙基甲基纖維素(HPMC)膠囊、軟式彈性明膠膠囊。液體的劑型亦可由本發明提供，包括此種非限制性的實例如懸浮液、溶液、糖漿或乳化物。

(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1’-[2]環戊烯]-3’-羧酸的固體型式可藉由經控制的或延遲釋出的方法來施用。經控制的釋出醫藥產品一般而言具有一項共同目標—即改進藥物療法使其勝過由其非經控制釋出之對手所達成者。理想上，經過最佳設計的受控制釋出的製備物在醫學治療上的用途是由在最少量的時間內採用於治療或控制病狀之最少的活性醫藥成分(API)物質來鑑認特徵。受控制釋出的調配物之優點一般而言包括：1)延長的 API 活性；2)減少的用劑頻次；3)增進之病患的依順程度；4)使用較少的總 API；5)減少局部的或全身的副作用；6)使 API 累積量最小化；7)降低血液濃度的波動；8)增進治療的效果；9)減少 API 活性的增強或減損；和 10)增進疾病或病狀的控制速度(Kim,Cherng-ju，《經控制釋出劑型之設計》，2 Technomic publishing 公司出版，位於 Lancaster 市，Pa.：2000)。

就像賦形劑的量與型式一樣，在一種劑型之中特定型式之活性成分的量會視比如該藥劑施用於哺乳動物之途徑但並不限於此之因素而有不同。然而，本發明之典型的

劑型包括(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的固體型式，其量為大約 0.10 毫克到大約 1.00 公克，大約 0.2 毫克到大約 500.0 毫克，大約 1.0 毫克到大約 250.0 毫克。非限制性的實例包括 0.2 毫克、0.50 毫克、0.75 毫克、1.0 毫克、1.2 毫克、1.5 毫克、2.0 毫克、3.0 毫克、5.0 毫克、7.0 毫克、10.0 毫克、25.0 毫克、50.0 毫克、100.0 毫克、250.0 毫克和 500.0 毫克的劑量。在一項特殊的具體實例中，用於此種組成物中的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸是型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。在本說明書中所說明的劑量是以(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的量來表示而不包括任何水或溶劑分子的重量。

然而，該劑量可視病患的需求、受治療之病狀的嚴重性和所採用的化合物而有所改變。每日施用或是週期後投劑的用法均可被採用。

該劑量可以單劑或分開多劑施用。在其他具體實例中，本發明係關於包含如本說明書中說明之型式的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，和一種或多於一種適用於施用到哺乳動物以治療或預

防一種或多一種本說明書所說明的病狀之稀釋劑、載劑、和/或賦形劑。

本發明之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸型式亦可用於以上說明之口服劑型以外的製備醫藥劑型，如局部施用劑型、非經腸劑型、經皮的劑型、和黏膜的劑型。例如，此種型式包括乳霜、乳液、溶液、懸浮液、乳化物、藥膏、粉末、貼布、栓劑及類似者。

本發明之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸型式可由 TGA 或 DSC 數據，或者藉由任一個、任二個、任三個、任四個、任五個、任六個、任七個、任八個、任九個、任十個或任一整數個 PXRD 2- θ 角度尖峰，或是藉由任何以上說明的分析技術所得到的數據組合以鑑認其特徵。

為了提供更為簡明的說明，某些本說明書所提出的定量表示並未以「大約」一詞來顯示其品質。吾人應瞭解無論「大約」一詞被明確使用與否，本說明書所提供的每一個量都意圖指出確切的某一數值，且其也意圖指出此一數值被概略化，該近似值可根據本技藝的一般技巧—包括由於求得此數值之實驗和/或測量條件之概略化而合理地被推知。

方法

微差掃描熱量分析儀

每種樣品的 DSC 分析是利用 Q100 微差掃描熱量分析儀(TA 儀器公司出品，位於美國德拉瓦州的新堡市)進行的，其利用 Thermal AdvantageTM 版本 4.1.0 來操作儀器。此外，所使用的分析軟體是適用於 Windows 2000/ XP 的 Universal Analysis 2000，版本 4.1D； Build 4.1.0.16(版權 ©1998-2004，為 TA 儀器公司-Water LLC 所有)。

對於所有的 DSC 分析而言，將樣品的一小部分放入一個標準鋁盤(盤子部分 #900786.091；蓋子部分 #900779.901)或是一個不透氣的鋁盤(盤子部分 #900793.901；蓋子部分 #900794.901(TA 儀器公司出品，位於美國德拉瓦州的新堡市))中稱重。把未經媒合的樣品裝載到標準盤中並且以用於乾燥樣品的摺疊法或用於潮濕樣品(如糊狀物)的壓合法予以密封起來。將媒合的樣品(包括水合物)裝載到不透氣盤中並予不透氣密封。把樣品盤裝載到配備有自動取樣機的 Q100 微差掃描熱量分析儀，並且利用控制軟體以 10°C/分鐘的速率從 $T_{\min}$ (典型上是 25°C)到 $T_{\max}$ (典型上是 275°C)對樣品盤個別加熱而得到熱圖譜，使用空的鋁盤作為對照組。使用乾燥氮氣(壓縮氮，等級 4.8(美國紐澤西州 Murray Hill 市的 BOC 氣體公司出品))作為樣品洗滌氣體並且設定流速為 50 毫升/分鐘。吾人觀察到熱過渡作用並且利用該儀器所提供的分析軟體進行分析。

熱重量分析

樣品的熱重量分析(TGA)是利用 Q50 熱重力分析儀 (TA 儀器公司出品，位於美國德拉瓦州的新堡市)，其利用 Thermal Advantage™ 版本 4.1.0 來操作儀器。此外，所使用的分析軟體是適用於 Windows 2000/ XP 的 Universal Analysis 2000，版本 4.1D；Build 4.1.0.16(版權 ©1998-2004，為 TA 儀器公司-Water LLC 所有)。

對於 TGA 實驗而言，所使用的洗滌氣體是乾燥氮氣，平衡洗滌是 10 毫升/分鐘 N₂，樣品洗滌則是 90 毫升/分鐘 N₂。

TGA 是將樣品放在一個鉑盤中進行的。起始溫度典型上是 25°C，加熱速率是 10°C/分鐘，而終了溫度是 275°C。

粉末的 X-射線繞射

粉末的 X-射線繞射圖樣是利用配備有 X'Celerator 偵測儀的 PANalytical(先前是 Philips Analytical)公司出品的 X'Pert PRO X-射線繞射系統獲得的。樣品係回裝入傳統的 XRD 夾具中或是放在零背景的夾具上。利用 X'Celerator，所有的樣品均以 0.0165 °2θ 的每一步大小從 3 掃描到 40°2θ，並且每步時間為 10.16 秒。有效的掃描速度為 0.2067 °2θ/秒。採用 45kV 和 40mA 的儀器電壓與電流設定(詳細的參數列示在以下表中)。

HRD 硬體			
儀器	製造商	型號	序號
繞射儀	Philips	X'PERT PRO MPD	DY1410
個人電腦	Gateway	ATXSTF FED PRO	0024749373
		M1000	
監視器	Gateway	VX920	M105049937
印表機	H-P	Desk Jet 990	MX1311S15M
XRD 軟體			
Philips X-Pert 數據收集者(Data Collector)軟體，版本 2.0			
Philips X'Pert 高積分(High Score)軟體，版本 1.0b			

樣品旋轉器平台 (Sample Spinner platform，PW3064/00)主要被用在這項研究，其亦例行性的被設定用於藥物的特徵鑑認。該平台係經設計而使裝在 PW 18xx 樣品夾具中的樣品繞其軸心旋轉。旋轉的目的是要把更多結晶鹽帶進繞射位置以降低粒子統計學對於該測量的影響。吾人使用兩種型式的樣品夾具，包括零背景夾具 (ZBH,PW1817/32)和凹槽樣品夾具(CSH,PW1181/16)，其亦經過裝設用於實驗室中的路徑測量以便使用最少量的材料獲得有品質的數據。ZBH 是由單晶體的矽製作成的，具有 32 毫米直徑大小和 2 毫米厚度。其與圓環狀樣品夾具或環(PW1813/32)一起使用。ZBH 可用於包埋非常少量的粉末(<1 毫克)、玻璃毛細管和纖維。GSH 與常見的底盤

(PW1811/00)和環組合，經過設計用於手動的或半自動製備可以從背後裝載或從前面裝載的粉末樣品。底盤能支撐粉末並使粉末能裝載到 PW3064/00 樣品旋轉器中。待裝載之凹槽的直徑是 16 毫米，該環厚度為 2.4 毫米。填裝 GSH 需要數百毫克的藥物化合物粉末。ZBH 和 CSH 夾具是在一個樣品交換器(PW3065/01)上運作的，該交換器係用於自動裝在和卸放樣品到樣品台上並且經過設定已進行數批例行的測量。該樣品交換器使用含有 15 個樣品位置之可移除彈鋏。樣品臂把樣品從彈鋏裝到樣品旋轉器上。此所有樣品的數據收集分三批完成並且僅需要數小時。

程序：

當顆粒太大時用研杵或藥匙將結晶的粉末輕輕研磨。把大約 10 毫克的樣品放在 ZBH 夾具上，以壓粉末用的印版或活塞(PW1770/10，粉末樣品製備套組)用最小之額外的力氣或用任何具有平滑表面的印版製作樣品薄層。強大的機械力會造成結晶度或或多形體減少。一般而言，樣品先經過掃描，從 3 到 50 度。然後，把樣品與大約 10%的標準參考物質(SRM675)均勻混合並且在相同的條件下再作掃描。如過樣品的量足夠的話，樣品及其與 SRM675 的混合物二者亦可同時裝載到樣品彈鋏中同批進行。

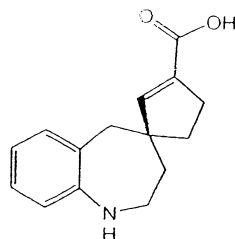
利用 X'Pert HighScore 應用軟體處理原始數據。首先自動測定原始數據的背景(Sonneveld 和 Viser，1975 年)，

然後利用最小二次微分法進行尖峰搜尋。樣品混合物與內含標準物 SRM675 的尖峰位置是從已知的反射 d_{001} 在 $2\theta=9.98104$ 來校正。在調整之後，選擇靠近藥品化合物所繞涉出之區域的某些經分離之獨特尖峰作為參照以修正得自純粹樣品之 X-粉末圖樣的尖峰位置。因此，在本研究中可避免樣品和內含標準物二者間的尖峰重疊。

【實施方式】

實例 1

(4R)-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸



在一個裝配有空氣幫浦攪拌器之 5 公升的三頸圓底燒瓶中，將 (4R)-2,3,4,5-四氫苯并氮呋-4-螺-3'-環戊-1'-烯-羧酸-(1R,4S)-7,7-二甲基-2-酮基-二環[2.2.1]庚烷-甲磺酸鹽(500 公克，1.05 莫耳)懸浮在 H_2O (2 公升)中以產生 pH 大約 3-4 的反應混合物。用另一個漏斗，將飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液緩緩添加到混合物中直到 pH6。然後添加 CH_2Cl_2 (1 公升)並將糊狀的混合物攪拌 1 小時。然後將任何混合物中剩留的起始物質過濾掉。把兩層分開並且用

CH₂Cl₂(2×150 公升)對水液層進行萃取。用 Na₂SO₄ 使合併的水液層乾燥、過濾並濃縮以產生呈黑灰色固體的 (4R)-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

5 對於剩下的起始物質，再重複該過程直到所有的鹽完全轉變成自由酸。

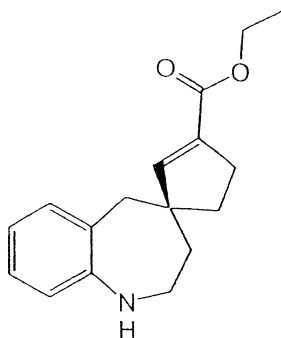
把所有的 (4R)-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸合併起來，懸浮在 EtOAc/己烷(1:1)中，在室溫下攪拌至隔夜，然後過濾以產生呈灰色固體的 (4R)-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，產率為 88%。

MS(電噴霧，陽極模式)，(M+H)⁺244.1.0。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃)δ : 7.09-7.01(m,2H), 6.76(t,J=6.3Hz,1H), 6.77(s,1H), 6.72(d,J=7.6Hz,1H), 3.17-3.14(m,1H), 3.07-3.05(m,1H), 2.82(dd,J=53.3,13.64Hz,2H), 2.71-2.54(m,2H), 1.92-1.68(m,4H)。

實例 2

20 (4R)-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸乙酯



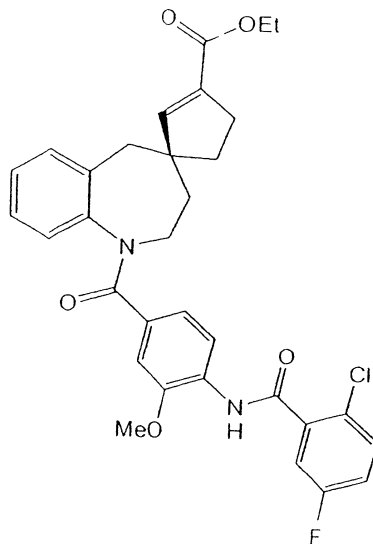
5 在一個裝配有入口溫度計和空氣幫浦攪拌器之 3 公升
 的三頸圓底燒瓶中，將(4R)-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮
 哌-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸(225.0 公克，.92 莫耳)在 EtOH(1
 公升)中攪拌成糊。使燒瓶在冰浴中冷卻，並且緩緩的添
 加濃硫酸(90 公克)而保持內部溫度在 15 和 25°C 之間。在
 10 添加之後將冰浴移開並使反應在室溫下攪拌至隔夜。另外
 於 40°C 加熱反應混合物 5 天之後反應完成 98%。使反應
 混合物濃縮成黑色油液，在 CH₂Cl₂(1 公升)中稀釋，然後
 用 H₂O(2×500 毫升)、飽和 NaHCO₃ 溶液(1×1 公升)和飽和
 的 NaCl 溶液(1×1 公升)沖洗。用 Na₂SO₄ 使萃取的有機層
 15 乾燥、過濾並濃縮以產生呈黑色油液狀的(4R)-1,2,3,5-四
 氫-螺[4H-1-苯并氮哌-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸乙酯。藉由
 過濾色層分析術(矽膠管柱：14 公分 OD，8 公分高，並且
 用 4/1 的己烷/EtOAc 進行溶離)對粗製的(4R)-1,2,3,5-四氫
 -螺[4H-1-苯并氮哌-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸乙酯進行純
 20 化。合併所需要的部分收集物以回收呈深紅色油液狀的
 (4R)-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮哌-4,1'-[2]環戊烯]-3'-
 羧酸乙酯。再次重複過濾色層分析術並將含有產物的部分
 收集物合併以產生呈黃色油液狀的(4R)-1,2,3,5-四氫-螺
 [4H-1-苯并氮哌-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸乙酯。

MS(電噴霧，陽極模式)， $(M+H)^+$ 272.1。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.08-7.01(m,2H), 6.83(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.71(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.63(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.18(dd, $J=14.4, 7.3\text{Hz}$, 2H), 3.77(br s, 1H), 3.19-3.13(m, 1H), 3.07-3.0(m, 1H), 2.81(dd, $J=56.6, 13.6\text{Hz}$, 2H), 2.70-2.53(m, 2H), 1.91-1.65(m, 4H), 1.29(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

實例 3

(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫{4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯}-3'-羧酸乙酯



在一個裝配有空氣幫浦攪拌器之乾燥的3公升單頸圓底燒瓶中，將(4R)-1,2,3,5-四氫-{4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯}-3'-羧酸乙酯(105公克，0.39莫耳)和4-(2-氯-5-

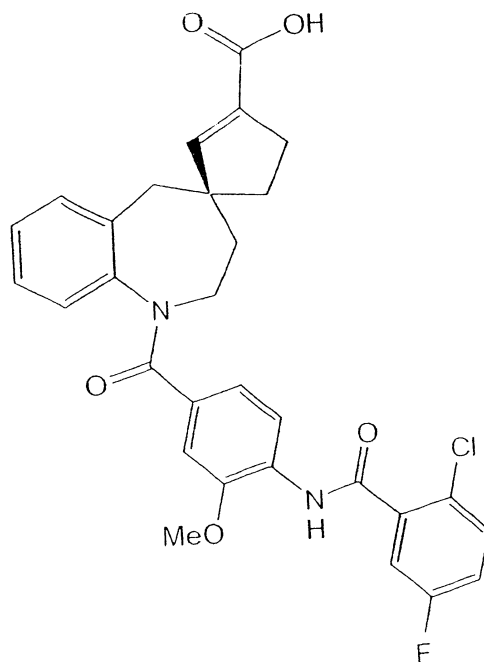
氟-苄醯基)胺基-3-甲氧基-苄醯氯(146 公克，0.43 莫耳)合併在 CH_2Cl_2 (1 公升)中。用冰浴使反應混合物(懸浮液)冷卻至 0°C 並且在 15 分鐘的期間緩緩添加三乙胺(65 毫升，0.47 莫耳，1.2 當量)。將冰浴移開並使反應混合物升溫至室溫。在 30 分鐘之後，HPLC 分析指出反應已經完成。用 H_2O (500 毫升)使反應混合物結束反應並且將兩層分開。用飽和的 NaHCO_3 溶液(1×500 毫升)和飽和的 NaCl 溶液(1×500 毫升)沖洗有機層。用 Na_2SO_4 使萃取的有機層乾燥並且過濾。將含有粗產物的濾液濃縮成油並且用過濾色層分析術(矽膠管柱：14 公分 OD，8 公分高，並且用 4/1 的己烷/ EtOAc 進行溶離)純化。合併所需要的部分收集物以回收橙色油液狀的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-{4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸乙酯。

MS(電噴霧，負極模式)， $(\text{M}+\text{H})^+577.0$ 。

^1H NMR(400MHz， CDCl_3) δ ：8.66(s,1H)，8.26(d, $J=8.3\text{Hz}$,1H)，7.48(dd, $J=8.6,3.0\text{Hz}$,1H)，7.41(dd, $J=8.6,4.5\text{Hz}$,1H)，7.22-7.09(m,3H)，7.0(t, $J=7.0\text{Hz}$,1H)，6.94(s,1H)，6.75-6.67(m,2H)，4.84(bd, $J=48\text{Hz}$,1H)，4.25-4.14(m,2H)，3.72(s,3H)，3.33(dd, $J=13.4,4.5\text{Hz}$,1H)，3.16-2.96(m,1H)，2.75-2.61(m,3H)，2.13-1.93(m,2H)，1.79-1.72(m,3H)，1.34-1.22(m,3H)。

實例 4

(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸



在一個裝配有磁鐵攪拌子 2 公升的單頸圓底燒瓶中，
 將 (4R)-1-[4H-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺-[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧
 酸乙酯(220.0 公克，.38 莫耳)稀釋在 EtOH/ THF(350 毫升
 /350 毫升)中。將熱的(大約 60-70°C)之 LiOH(13.7 公克，
 0.57 莫耳)溶於水(200 毫升)的溶液經歷 15 分鐘的期間緩
 緩滴入該溶液。使反應混合物攪拌並使其冷卻隔夜至室
 溫。使反應混合物濃縮成油，用 H₂O(1 公升)處理，倒入
 一個分液漏斗中並且用 EtOAc(1×500 毫升)沖洗。用 3M
 HCl 使水液層酸化至 pH 1-2 並且用 EtOAc(2×500 毫升)進
 行萃取。用 Na₂SO₄ 使萃取的有機層乾燥、過濾並減壓濃

縮直到沉澱物在燒瓶中產生。用 Et₂O/己烷(600 毫升/200 毫升)對沉澱的固體進行處理並攪拌兩小時然後過濾。使過濾的固體在高真空幫浦中以隔夜方式於 60°C 在轉動蒸發器內乾燥以產生呈白色固體之標題化合物(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

Mp 178-180°C。

MS(電噴霧，陰極模式)，(M⁺+Na)571.0。

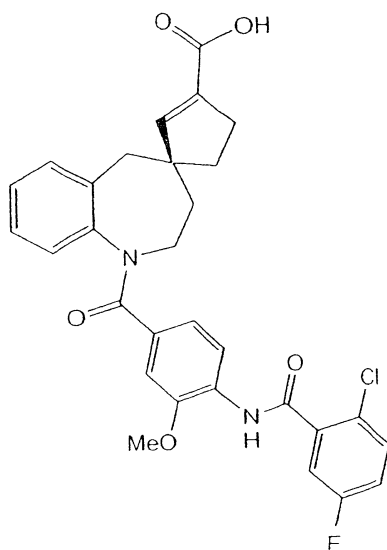
¹HNMR(400MHz, CDCl₃)δ : 8.66(s,1H), 8.26(d,J=8.3Hz,1H), 7.48(dd,J=8.6,3.3Hz,1H), 7.41(dd,J=8.8,4.8Hz,1H), 7.23-7.1(m,3H), 7.0(t,J=7.8Hz,1H), 6.73-6.67(m,2H), 4.86(bd,J=49.7,1H), 3.73(s,3H), 3.35(dd,J=13.6,5.0Hz,1H), 3.15-2.96(m,1H), 2.76-2.62(m,3H), 2.15-2.20(m,2H), 1.82-1.54(m,2H)。

實例 5

(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的固體型式

材料

式(I)的化合物：(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，



(I)

結晶作用

將大約 20 毫克 (4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)氨基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸倒入一個 4 毫升小管中。把溶劑添加到該小管中視其在加熱板上於 40°C 的溶解度而定產生溶液或懸浮液。把小管從加熱板上移開並且保持在室溫。蓋上蓋子但是不要密封。將所有的小管放入通風櫥中使其緩慢蒸發。在溶劑蒸發之後，利用 PXRD、DSC、TGA 和顯微鏡來鑑認該固體。

結晶作用的溶劑列表與觀察

溶劑	觀察	觀察
水	濕潤性差	懸浮液
己烷	溶解度差	懸浮液
甲醇	溶解度中等	溶液
乙酸乙酯	溶解度佳	溶液
硝基甲烷	溶解度佳	溶液
乙醇	溶解度中等	溶液
乙腈	溶解度佳	溶液
丙酮	溶解度佳	溶液
二氯甲烷	溶解度佳	溶液
異丙醇	溶解度中等	溶液
丁醇	溶解度中等	溶液
甲苯	溶液不澄清	沉澱作用
1,4-環氧己烷	溶解度佳	溶液

X-射線分析

(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的結晶樣品之物理狀態是用具備 X'Celerator 偵測器的粉末 X-射線繞射儀(Philips 公司出品的 X'PERT PRO)來評估的。該偵測器配備有即時群條 X-射線偵測技術使得能在僅僅數分鐘時間裡就獲得高品質的粉末繞射圖譜。

。把樣品倒在一個零背景的 XRD-夾具上，輕輕研磨並且以 $0.0167^{\circ}2\theta$ /每秒的掃描速率從 2° 掃描到 $40^{\circ}2\theta$ 。

結果

根據優異的 PXRD 圖樣至少有 10 種形式被發現(所有

轉換係經由 DSC 而發生的，此種轉換亦可在周圍環境條件下以較緩的步速發生。

溶劑	型式
水	6(多形體)
己烷	6(多形體)
甲醇	4(媒合物轉換成非結晶型式)
乙酸乙酯	8(媒合物轉換成型式 1)
硝基甲烷	9(媒合物)
乙醇	6(多形體)
乙腈	7(媒合物轉換成型式 1)
丙酮	6(多形體)
二氯甲烷	3(媒合物轉換成型式 5)
異丙醇	6(多形體)
丁醇	6(多形體)
甲苯	2(媒合物轉換成型式 6)
1,4-環氧己烷	10(非結晶型式)

5 型式 1(多形體)

10

型式 1 首先是在 DSC(微差掃描熱量分析術)分析從乙腈結晶的樣品(型式 7，媒合物)和從乙酸乙酯結晶的樣品(型式 8，媒合物)期間觀察到的。型式 7 和型式 8 均在媒合物除去媒合作用時轉變成型式 1。型式 1 在大約 185°C 有一個熔化尖峰以及大約 60 焦耳/公克的溶解熱。TGA 熱圖譜顯示在接近型式 1 之熔點的溫度範圍裡沒有重量損失，這指示出型式 1 是一種未經媒合的型式。型式 1 經測定是一種多形體，在其晶體結構中不含溶劑和水分子。該

多形體在 TGA 分析期間、在分解作用之前展現微乎其微的重量損失。

型式 1 之 PXRD(粉末 X-射線繞射)圖樣是利用在 DSC 上加熱型式 7 至 130°C 然後冷卻至室溫分離出的樣品所得到的。以下所列出的尖峰位置是以內含標準物確認過的。型式 1 可藉由圖 1 中之任何一個、任何二個、任何三個、任何四個、任何五個、任何六個或更多個尖峰來鑑認其特徵，包括但不限於 3.56、5.28、7.08、7.99、9.47、10.65、11.72、12.20、13.26、13.86、14.26、15.73、17.88、18.31、18.67、20.66、21.77、22.41、24.32、和 25.06°2 θ 。圖 1 顯示從型式 7 轉換成之型式 1。

型式 2(甲苯媒合物)

從甲苯結晶出來的樣品稱為型式 2。以下所顯示的尖峰位置係經以內含標準物確認過的。TGA 顯示型式 2 之除去媒合作用是在大約 130°C 發生的。型式 2 可藉由圖 2 中之任何一個、任何二個、任何三個、任何四個、任何五個、任何六個或更多個尖峰來鑑認其特徵，包括但不限於 3.55、8.37、9.27、11.21、11.83、12.16、13.85、14.22、15.73、16.59、16.74、18.31、18.54、19.51、20.08、和 26.25°2 θ 。

型式 3(二氯甲烷媒合物)

型式 3 是從二氯甲烷結晶出來的並且是一種媒合物。

其在 $\sim 104^{\circ}\text{C}$ 的熔化尖峰除去媒合並且同時在 DSC 上轉變成型式 5(此種型式 5 緊接著在 $\sim 168^{\circ}\text{C}$ 的尖峰熔化)。型式 3 的 TGA 研究顯示 $\sim 0.9\%$ 的重量損失和在 150°C 以下除去媒合，且其變成一種亞穩定的多形體，在其晶體結構中不含溶劑和水分子。以下所顯示的尖峰位置係經以內含標準物確認過的。型式 3 可藉由圖 3 中之任何一個、任何二個、任何三個、任何四個、任何五個、任何六個或更多個尖峰來鑑認其特徵，包括但不限於 8.12、9.10、11.30、11.93、12.75、14.13、15.23、18.63、19.58、20.80、22.71、23.48、23.98、24.75、26.87、29.52、和 $33.16^{\circ}2\theta$ 。

型式 4(甲醇媒合物)

這種型式的樣品是從甲醇中結晶出來的，顯示強烈的結晶性。TGA 研究顯示 $\sim 5\%$ 的重量損失，且其除去媒合作用發生在 130°C 。以下所顯示的尖峰位置係經以內含標準物確認過的。型式 4 可藉由圖 4 中之任何一個、任何二個、任何三個、任何四個、任何五個、任何六個或更多個尖峰來鑑認其特徵，包括但不限於 6.41、6.99、10.78、11.35、12.87、14.00、14.43、16.60、17.74、19.36、19.90、21.11、21.68、22.82、25.92、26.83、和 $29.23^{\circ}2\theta$ 。

型式 5(多形體)

型式 5 是在加熱時從二氯甲烷媒合物(型式 3)轉換得來的並且是根據型式 3 TGA(熱重力分析儀)結果的一種去

媒合物，型式 5 的物質是把型式 3 加熱到 130°C 並且冷卻至室溫收集而得的。雖然型式 3 和 5 之兩種 PXRD 圖樣相似，但是存在有能確認兩種不同型式之鑑認特徵的顯著差異。型式 5 在大約 168°C 熔化，其熔化熱大約為 36 焦耳/公克。型式 5 的 TGA 研究顯示微乎其微的重量損失。以下所顯示的尖峰位置係經以內含標準物確認過的。型式 5 可藉由圖 5 中之任何一個、任何二個、任何三個、任何四個、任何五個、任何六個或更多個尖峰來鑑認其特徵，包括但不限於 11.25、11.97、14.19、15.29、18.19、18.65、19.65、20.01、20.35、20.83、22.70、23.56、24.75、26.90、和 29.42°2 θ 。

型式 6(多形體)

型式 6 是從丙酮、丁醇、乙醇、異丙醇、己烷和水結晶來的。它在大約 203-204°C 的尖峰熔化且其熔化熱大約為 75-80 焦耳/公克。型式 6 具有最高的熔化溫度與熔化熱，這指出其為熱動力學上最穩定的多形體。此結果已經過水中糊狀物研究確認過。將等量的型式 1、5 和 6 混在水中經過大於 76 小時，型式 1 和 5 會轉變成型式 6。TGA 研究顯示沒有重量損失。

以下顯示其 PXRD(°2 θ)的尖峰位置係以內含標準物確認過。型式 6 可藉由圖 6 中之任何一個、任何二個、任何三個、任何四個、任何五個、任何六個或更多個尖峰來鑑認其特徵，包括但不限於 3.59、7.14、10.68、11.68、12.15、

12.93、13.86、14.30、15.73、17.88、18.33、18.69、20.38、
21.63、23.88、24.30、24.74、25.09、25.79、和 27.98°2 θ 。

型式 7(乙腈媒合物)

5 型式 7 是一種在說明型式 1 之以上部份所討論過的乙
腈媒合物。此種媒合物在 120°C 除去媒合並且轉換成型式
1。TGA 研究顯示~1%的重量損失，且其去媒合作用發生
在 123°C。當去媒合時，其轉變成型式 1，且最終轉變成
型式 6。型式 7 的尖峰位置係以內含標準物確認過的。型
10 式 7 可藉由圖 7 中之任何一個、任何二個、任何三個、任
何四個、任何五個、任何六個或更多個尖峰來鑑認其特
徵，包括但不限於 3.56、4.86、8.00、9.48、10.36、11.71、
12.16、13.19、14.08、14.65、15.71、18.32、19.59、24.56、
25.94、和 29.58°2 θ 。

型式 8(乙酸乙酯媒合物)

15 型式 8 是一種在~130°C 尖峰熔化且當除去媒合時會
轉換成型式 1 的乙酸乙酯媒合物。TGA 研究顯示~10%的
重量損失。以下顯示的尖峰位置係以內含標準物確認過。
20 型式 8 可藉由圖 8 中之任何一個、任何二個、任何三個、
任何四個、任何五個、任何六個或更多個尖峰來鑑認其特
徵，包括但不限於 8.11、8.66、10.29、10.45、11.38、13.53、
17.18、19.27、21.33、24.41、和 27.26°2 θ 。

型式 9(硝基甲烷媒合物)

型式 9 是從硝基甲烷中結晶出來的。型式 9 的 PXRD 圖樣係經內含標準物確認過。此外，TGA 研究顯示的重量損失微乎其微，且其在 187°C 附近去媒合。

5 型式 9 可藉由圖 9 中之任何一個、任何二個、任何三個、任何四個、任何五個、任何六個或更多個尖峰來鑑認其特徵，包括但不限於 5.27、8.03、9.48、10.29、13.16、13.99、15.91、16.72、17.79、20.69、21.28、22.34、24.99、26.60、和 31.20°2 θ 。

10

型式 10(非結晶型式)

從 1,4-環氧己烷沉澱出的樣品中吾人觀察到一種非結晶的型式。型式 10 的 PXRD 繞射圖譜顯示在圖 10 中。

15 雖然前面的專利說明內容教示了本發明的原理，並提出實例以達說明之目的，但是吾人應瞭解本發明的實行涵蓋以下申請專利範圍之範疇裡所有常見的改變、修改和/或修飾以及其對等物項。

【圖式簡單說明】

20 圖 1 為型式 1 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的 PXRD 繞射圖譜。

 圖 2 為型式 2 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環

戊烯]-3'-羧酸的 PXRD 繞射圖譜。

圖 3 為型式 3 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的 PXRD 繞射圖譜。

5 圖 4 為型式 4 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的 PXRD 繞射圖譜。

10 圖 5 為型式 5 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的 PXRD 繞射圖譜。

圖 6 為型式 6 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的 PXRD 繞射圖譜。

15 圖 7 為型式 7 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的 PXRD 繞射圖譜。

圖 8 為型式 8 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的 PXRD 繞射圖譜。

20 圖 9 為型式 9 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的 PXRD 繞射圖譜。

25 圖 10 為非晶體之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸(型式 10)的 PXRD 繞射圖譜。

五、中文發明摘要：

本發明係關於(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸(式(I))之新穎固體型式，其有用於治療和/或預防
5 如糖尿病腎病變、腎臟病、腎衰竭和充血性心衰竭。

六、英文發明摘要：

10 The present invention relates to novel solid forms of (4R)-1-[4-(2-chloro-5-fluorobenzoyl)amino-3-methoxybenzoyl]-1,2,3,5-tetrahydro-spiro[4H-1-benzazepine-4,1'-[2]cyclopentene]-3'-carboxylic acid (formula (I)) useful for treating and/or preventing conditions such diabetic nephropathy, renal disease,
15 renal failure and congestive heart failure.

十、申請專利範圍：

1. 型式 1 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

5 2. 根據申請專利範圍第 1 項之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 1 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約
10 9.47 度的尖峰。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 1 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以
15 鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 13.26 度的尖峰。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 1 的特
20 徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 9.47 和大約 13.26 度的尖峰。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-

苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 1 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 20.66 和大約 22.41 度的尖峰。

- 5 6. 根據申請專利範圍第 1 項之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 1 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約
- 10 9.47、大約 13.26、和大約 20.66 度的尖峰。
7. 根據申請專利範圍第 1 項之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 1 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約
- 15 9.47、大約 13.26、大約 20.66 度、和大約 22.41 的尖峰。
8. 型式 2 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。
- 20 9. 根據申請專利範圍第 8 項之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 2 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約

8.37 度的尖峰。

10. 根據申請專利範圍第 8 項之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-
5 氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-
苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 2 的特
徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以
鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約
9.27 度的尖峰。

11. 根據申請專利範圍第 8 項之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-
10 氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-
苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 2 的特
徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以
鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約
8.37 和大約 9.27 度的尖峰。

12. 根據申請專利範圍第 8 項之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-
15 氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-
苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 2 的特
徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以
鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約
8.37、大約 9.27、和大約 12.16 度的尖峰。

20 13. 根據申請專利範圍第 8 項之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-
氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-
苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 2 的特
徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以
鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約

8.37、大約 9.27、大約 12.16、和大約 18.54 度的尖峰。

14. 型式 3 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

5 15. 根據申請專利範圍第 14 項之型式 3 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 3 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 11.30 度的尖峰。

10 16. 根據申請專利範圍第 14 項之型式 3 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 3 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 18.63 度的尖峰。

15 17. 根據申請專利範圍第 14 項之型式 3 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 3 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 11.30 和大約 18.63 度的尖峰。

20 18. 根據申請專利範圍第 14 項之型式 3 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺

[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 3 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 11.30、大約 18.63、和大約 19.58 度的尖峰。

5 19. 根據申請專利範圍第 14 項之型式 3 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 3 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 11.30、大約 18.63、大約 19.58、和大約 22.71 度的尖峰。

10 20. 型式 4 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

15 21. 根據申請專利範圍第 20 項之型式 4 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 4 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 6.41 度的尖峰。

20 22. 根據申請專利範圍第 20 項之型式 4 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 4 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣

予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 6.99 度的尖峰。

23. 根據申請專利範圍第 20 項之型式 4 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 4 的特徵係藉由包含以 2 θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 6.41 和大約 6.99 度的尖峰。

24. 根據申請專利範圍第 20 項之型式 4 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 4 的特徵係藉由包含以 2 θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 6.41、大約 6.99、和大約 11.35 度的尖峰。

25. 根據申請專利範圍第 20 項之型式 4 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 4 的特徵係藉由包含以 2 θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 6.41、大約 6.99、大約 11.35、和大約 12.87 度的尖峰。

26. 型式 5 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

27. 根據申請專利範圍第 26 項之型式 5 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 5 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 11.25 度的尖峰。

28. 根據申請專利範圍第 26 項之型式 5 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 5 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 11.97 度的尖峰。

29. 根據申請專利範圍第 26 項之型式 5 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 5 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 19.65 度的尖峰。

30. 根據申請專利範圍第 26 項之型式 5 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 5 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 11.25 和大約 11.97 度的尖峰。

31. 根據申請專利範圍第 26 項之型式 5 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 5 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 19.65 和大約 23.56 度的尖峰。

32. 根據申請專利範圍第 26 項之型式 5 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 5 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 11.25、大約 11.97、和大約 19.65 度的尖峰。

33. 根據申請專利範圍第 26 項之型式 5 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 5 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 11.25、大約 11.97、大約 19.65、和大約 23.56 度的尖峰。

34. 型式 6 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

35. 根據申請專利範圍第 34 項之型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺

[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 6 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 7.14 度的尖峰。

5 36.根據申請專利範圍第 34 項之型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)胺基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 6 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 12.93 度的尖峰。

10 37.根據申請專利範圍第 34 項之型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)胺基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 6 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 21.63 度的尖峰。

15 38.根據申請專利範圍第 34 項之型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)胺基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 6 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 12.93 和大約 21.63 度的尖峰。

20 39.根據申請專利範圍第 34 項之型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)胺基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺

[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 6 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 11.68 和大約 12.93 度的尖峰。

5 40. 根據申請專利範圍第 34 項之型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 6 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 12.93、大約 15.73、和大約 21.63 度的尖峰。

10 41. 根據申請專利範圍第 34 項之型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 6 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 7.14、大約 12.93、大約 15.73、和大約 18.33 度的尖峰。

15 42. 型式 7 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

20 43. 根據申請專利範圍第 42 項之型式 7 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 7 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣

予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 4.86 度的尖峰。

5 44. 根據申請專利範圍第 42 項之型式 7 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 7 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 10.36 度的尖峰。

10 45. 根據申請專利範圍第 42 項之型式 7 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 7 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 4.86 和大約 10.36 度的尖峰。

15 46. 根據申請專利範圍第 42 項之型式 7 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 7 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 4.86、大約 10.36、和大約 13.19 度的尖峰。

20 47. 根據申請專利範圍第 42 項之型式 7 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 7 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣

予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 4.86、大約 8.00、大約 10.36、和大約 13.19 度的尖峰。

48. 型式 8 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

49. 根據申請專利範圍第 48 項之型式 8 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 8 的特徵係藉由包含以 2 θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 8.11 度的尖峰。

50. 根據申請專利範圍第 48 項之型式 8 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 8 的特徵係藉由包含以 2 θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 11.38 度的尖峰。

51. 根據申請專利範圍第 48 項之型式 8 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 8 的特徵係藉由包含以 2 θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 8.11 和大約 8.66 度的尖峰。

52. 根據申請專利範圍第 48 項之型式 8 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 8 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 8.11、大約 8.66、和大約 11.38 度的尖峰。

53. 根據申請專利範圍第 48 項之型式 8 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 8 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 8.11、大約 8.66、大約 11.38、和大約 17.18 度的尖峰。

54. 型式 9 之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

55. 根據申請專利範圍第 54 項之型式 9 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 9 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 5.27 度的尖峰。

56. 根據申請專利範圍第 54 項之型式 9 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺

[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 9 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 9.48 度的尖峰。

5 57. 根據申請專利範圍第 54 項之型式 9 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 9 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 5.27 和大約 9.48 度的尖峰。

10 58. 根據申請專利範圍第 54 項之型式 9 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 9 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 5.27、大約 9.48、和大約 13.16 度的尖峰。

15 59. 根據申請專利範圍第 54 項之型式 9 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 9 的特徵係藉由包含以 2θ 角表示之粉末 X-射線繞射圖樣予以鑑認並且其中該 X-射線繞射圖樣包含一個位在大約 5.27、大約 9.48、大約 13.16、和大約 15.91 度的尖峰。

20 60. 非結晶之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄

醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

5 61. 根據申請專利範圍第 1 項之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 1 的特徵係藉由一種 DSC 熱圖譜鑑認的，而且其中該 DSC 熱圖譜包含一個熔點在大約 185°C。

10 62. 根據申請專利範圍第 26 項之型式 5 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 5 的特徵係藉由一種 DSC 熱圖譜鑑認的，而且其中該 DSC 熱圖譜包含一個熔點在大約 168°C。

15 63. 根據申請專利範圍第 34 項之型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸，其中該型式 6 的特徵係藉由一種 DSC 熱圖譜鑑認的，而且其中該 DSC 熱圖譜包含一個熔點在大約 203-204°C。

20 64. 一種製造(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸之多形體的方法，其包括：

(a) 提供(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸和一種溶劑；

(b) 將該(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄

醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸與該溶劑接觸；

(c) 將該溶劑蒸發以形成一種固體。

65. 根據申請專利範圍第 64 項的方法，其中該溶劑係選自包含：水、己烷、甲醇、乙酸乙酯、硝基甲烷、乙醇、乙腈、丙酮、二氯甲烷、異丙醇、丁醇、甲苯、1,4-環氧己烷及任何其混合物的群組。

66. 根據申請專利範圍第 64 項的方法，其尚當括加熱該固體以促進溶劑完全蒸發。

67. 根據申請專利範圍第 64 項的方法，其中該形成的固體是型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

68. 根據申請專利範圍第 64 項的方法，其中該形成的固體是型式 5 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

69. 根據申請專利範圍第 64 項的方法，其中該形成的固體是型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

70. 一種製造(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸之媒合物的方法，其包括：

(a) 提供(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸和一種溶劑；

(b) 將該(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸與該溶劑接觸；

(c) 將該溶劑蒸發以形成一種固體。

71.根據申請專利範圍第 70 項的方法，其中該形成的固體是型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

72.根據申請專利範圍第 70 項的方法，其中該形成的固體是型式 3 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

73.根據申請專利範圍第 70 項的方法，其中該形成的固體是型式 4 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

74.根據申請專利範圍第 70 項的方法，其中該形成的固體是型式 7 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

75.根據申請專利範圍第 70 項的方法，其中該形成的固體

是型式 8 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

5 76.根據申請專利範圍第 70 項的方法，其中該形成的固體是型式 9 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

10 77.一種製造非晶體型式之(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸的方法，其包括：

(a) 提供(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸和一種溶劑；

15 (b) 將該(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸與該溶劑接觸；

(c) 將該溶劑蒸發以形成一種固體。

20 78.一種治療哺乳動物或預防哺乳動物罹患內耳病症、侵犯行為、焦慮症、強迫症、高血壓、經痛、充血性心臟衰竭/心臟機能不全、冠狀動脈痙攣、肝硬化、腎臟血管痙攣、腎衰竭、糖尿病腎病變、低血鈉症、水腫、局部缺血、中風、血栓形成、積水、腎炎症候群、或中樞神經系統損傷的醫藥組成物，其包含有效量之根據申請專利範圍第 1 項之型式 1 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)

胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡
-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

5 79. 一種治療哺乳動物或預防哺乳動物罹患內耳病症、侵犯
行為、焦慮症、強迫症、高血壓、經痛、充血性心臟衰
竭/心臟機能不全、冠狀動脈痙攣、肝硬化、腎臟血管
痙攣、腎衰竭、糖尿病腎病變、低血鈉症、水腫、局部
缺血、中風、血栓形成、積水、腎炎症候群、或中樞神
經系統損傷的醫藥組成物，其包含有效量之根據申請專
利範圍第 8 項之型式 2 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)
10 胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡
-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

15 80. 一種治療哺乳動物或預防哺乳動物罹患內耳病症、侵犯
行為、焦慮症、強迫症、高血壓、經痛、充血性心臟衰
竭/心臟機能不全、冠狀動脈痙攣、肝硬化、腎臟血管
痙攣、腎衰竭、糖尿病腎病變、低血鈉症、水腫、局部
缺血、中風、血栓形成、積水、腎炎症候群、或中樞神
經系統損傷的醫藥組成物，其包含有效量之根據申請專
利範圍第 14 項之型式 3 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)
20 胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮吡
-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

81. 一種治療哺乳動物或預防哺乳動物罹患內耳病症、侵犯
行為、焦慮症、強迫症、高血壓、經痛、充血性心臟衰
竭/心臟機能不全、冠狀動脈痙攣、肝硬化、腎臟血管
痙攣、腎衰竭、糖尿病腎病變、低血鈉症、水腫、局部

缺血、中風、血栓形成、積水、腎炎症候群、或中樞神經系統損傷的醫藥組成物，其包含有效量之根據申請專利範圍第 20 項之型式 4 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)氨基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

82. 一種治療哺乳動物或預防哺乳動物罹患內耳病症、侵犯行為、焦慮症、強迫症、高血壓、經痛、充血性心臟衰竭/心臟機能不全、冠狀動脈痙攣、肝硬化、腎臟血管痙攣、腎衰竭、糖尿病腎病變、低血鈉症、水腫、局部缺血、中風、血栓形成、積水、腎炎症候群、或中樞神經系統損傷的醫藥組成物，其包含有效量之根據申請專利範圍第 26 項之型式 5 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)氨基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

83. 一種治療哺乳動物或預防哺乳動物罹患內耳病症、侵犯行為、焦慮症、強迫症、高血壓、經痛、充血性心臟衰竭/心臟機能不全、冠狀動脈痙攣、肝硬化、腎臟血管痙攣、腎衰竭、糖尿病腎病變、低血鈉症、水腫、局部缺血、中風、血栓形成、積水、腎炎症候群、或中樞神經系統損傷的醫藥組成物，其包含有效量之根據申請專利範圍第 34 項之型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)氨基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

84. 一種治療哺乳動物或預防哺乳動物罹患內耳病症、侵犯

行為、焦慮症、強迫症、高血壓、經痛、充血性心臟衰竭/心臟機能不全、冠狀動脈痙攣、肝硬化、腎臟血管痙攣、腎衰竭、糖尿病腎病變、低血鈉症、水腫、局部缺血、中風、血栓形成、積水、腎炎症候群、或中樞神經系統損傷的醫藥組成物，其包含有效量之根據申請專利範圍第 42 項之型式 7 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

85. 一種治療哺乳動物或預防哺乳動物罹患內耳病症、侵犯行為、焦慮症、強迫症、高血壓、經痛、充血性心臟衰竭/心臟機能不全、冠狀動脈痙攣、肝硬化、腎臟血管痙攣、腎衰竭、糖尿病腎病變、低血鈉症、水腫、局部缺血、中風、血栓形成、積水、腎炎症候群、或中樞神經系統損傷的醫藥組成物，其包含有效量之根據申請專利範圍第 48 項之型式 8 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)氨基-3-甲氧基苄基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

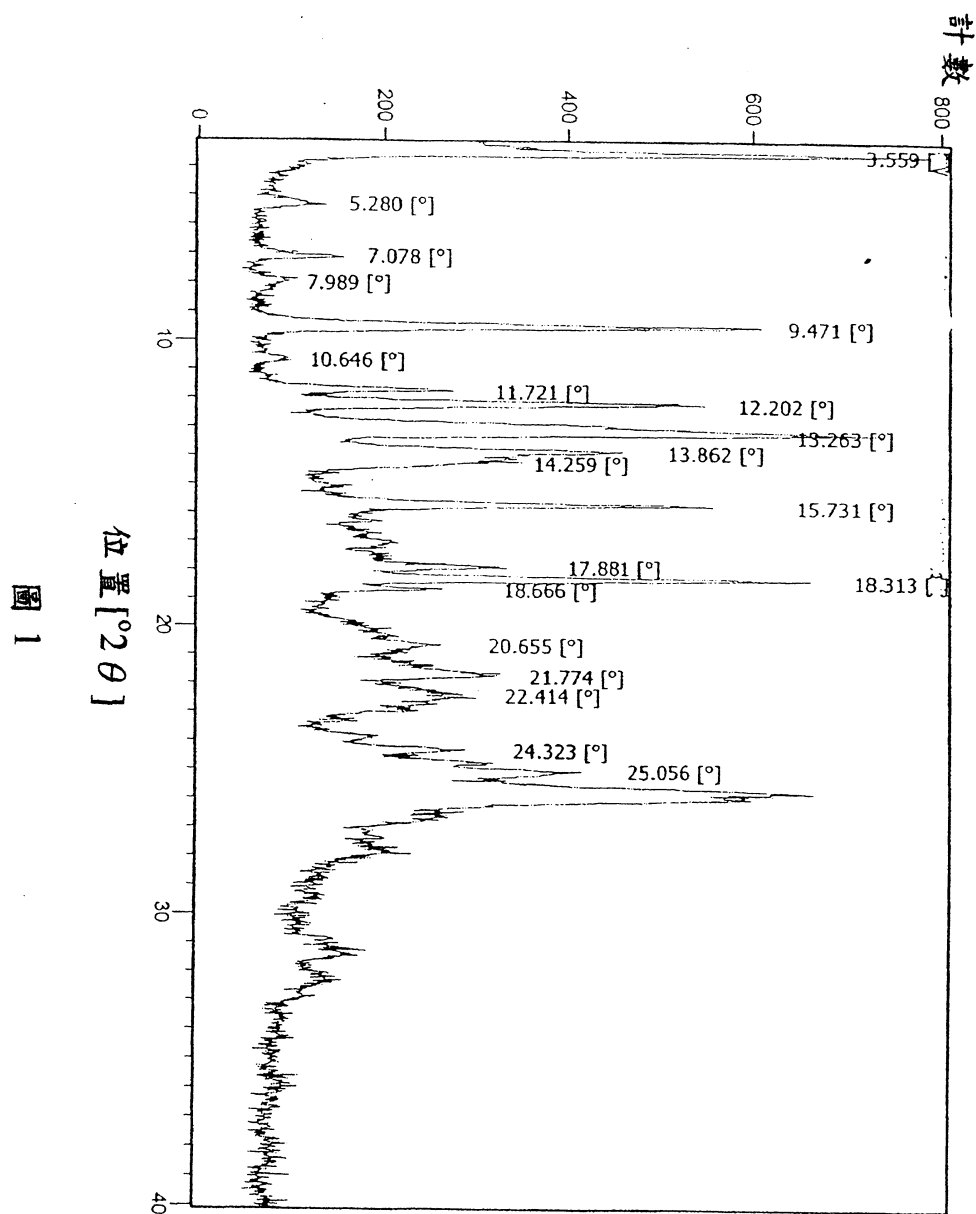
86. 一種治療哺乳動物或預防哺乳動物罹患內耳病症、侵犯行為、焦慮症、強迫症、高血壓、經痛、充血性心臟衰竭/心臟機能不全、冠狀動脈痙攣、肝硬化、腎臟血管痙攣、腎衰竭、糖尿病腎病變、低血鈉症、水腫、局部缺血、中風、血栓形成、積水、腎炎症候群、或中樞神經系統損傷的醫藥組成物，其包含有效量之根據申請專利範圍第 54 項之型式 9 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄基)

胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

5 87. 一種治療哺乳動物或預防哺乳動物罹患內耳病症、侵犯行為、焦慮症、強迫症、高血壓、經痛、充血性心臟衰竭/心臟機能不全、冠狀動脈痙攣、肝硬化、腎臟血管痙攣、腎衰竭、糖尿病腎病變、低血鈉症、水腫、局部缺血、中風、血栓形成、積水、腎炎症候群、或中樞神經系統損傷的醫藥組成物，其包含有效量之根據申請專利範圍第 60 項之非晶體的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸。

10 88. 一種包含根據申請專利範圍第 34 項之型式 6 的(4R)-1-[4-(2-氯-5-氟苄醯基)胺基-3-甲氧基苄醯基]-1,2,3,5-四氫-螺[4H-1-苯并氮呋-4,1'-[2]環戊烯]-3'-羧酸之醫藥組成物。

15



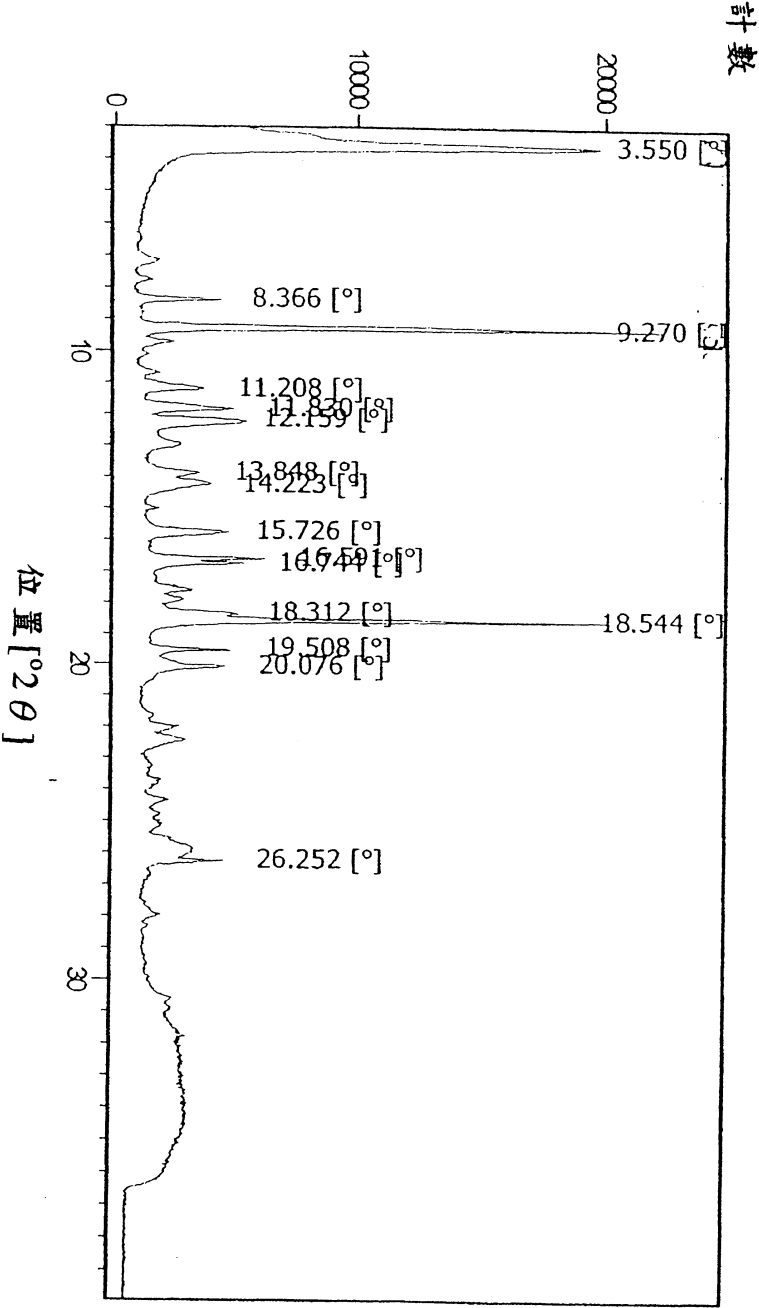


圖 2

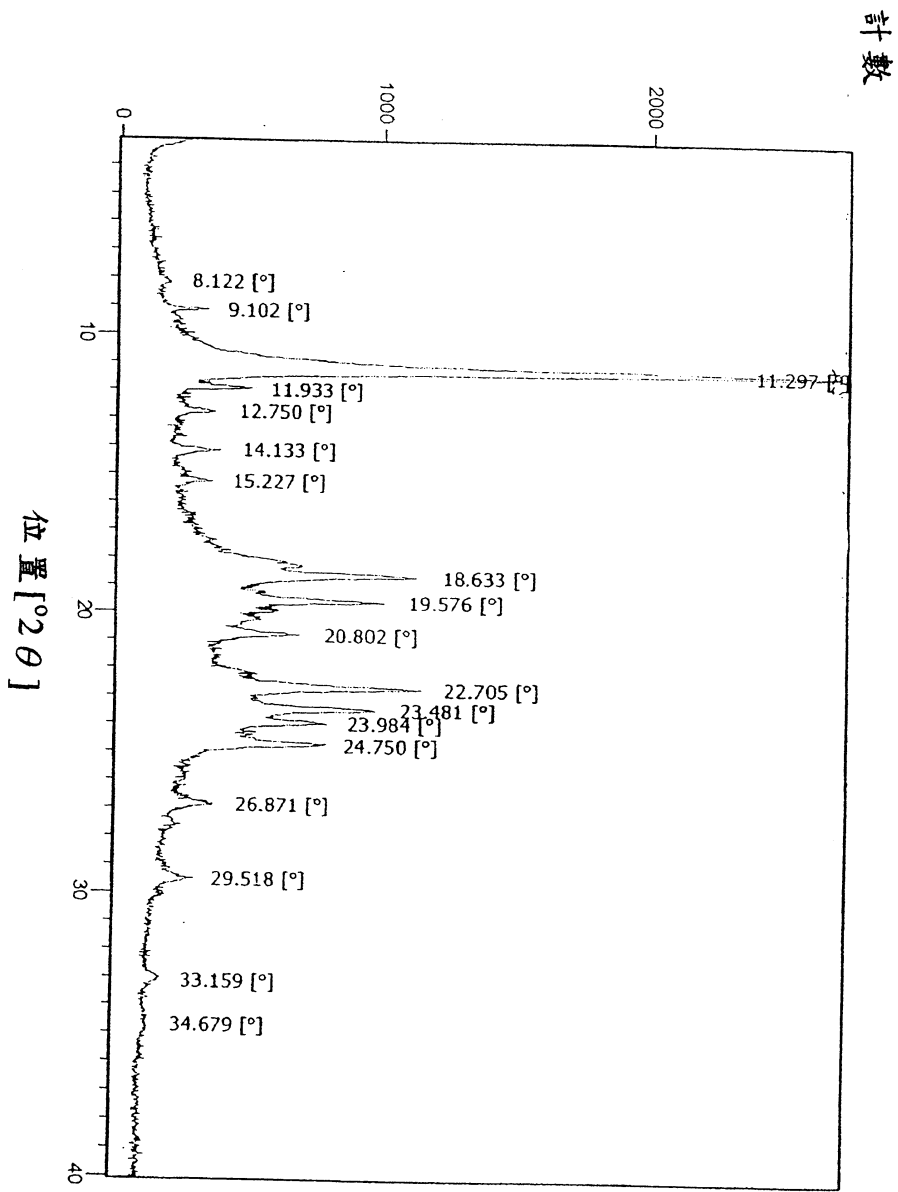
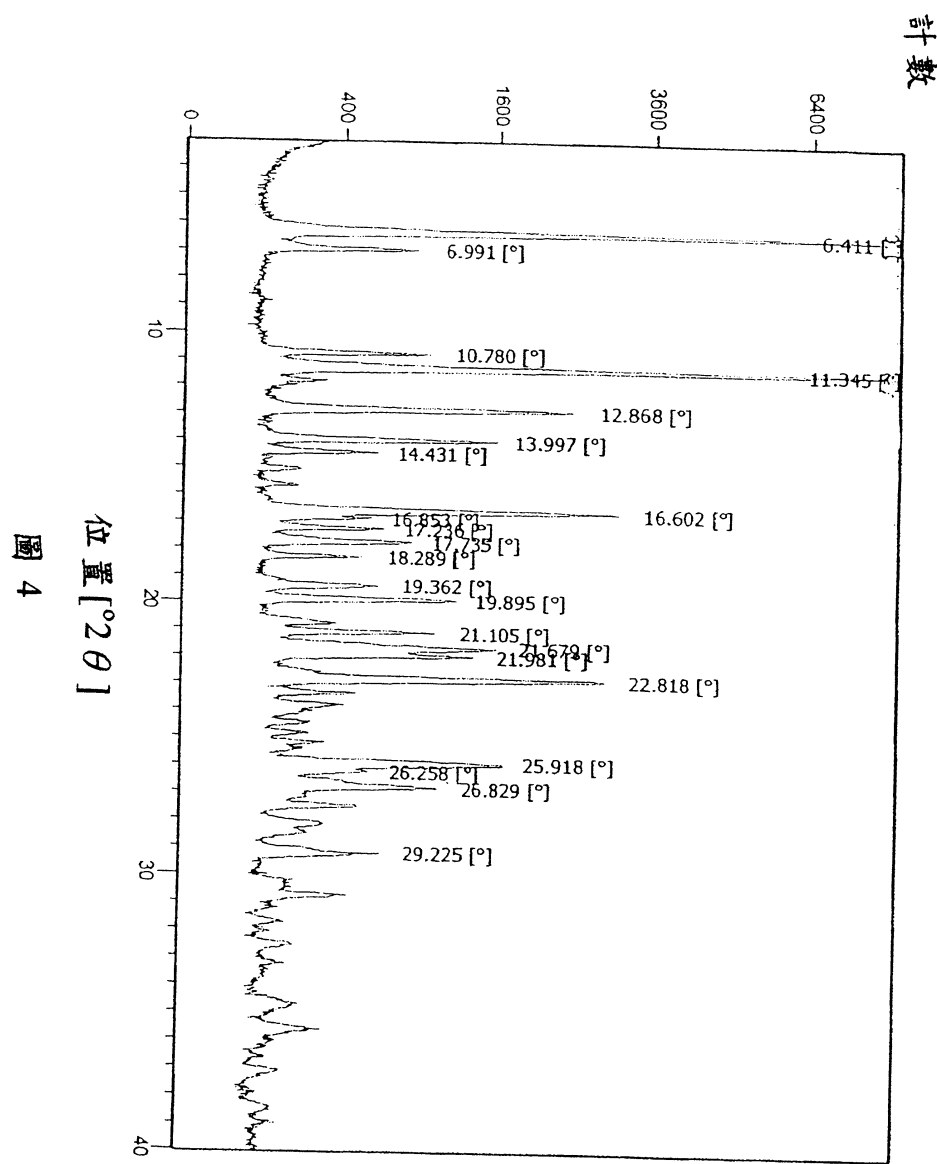


圖 3



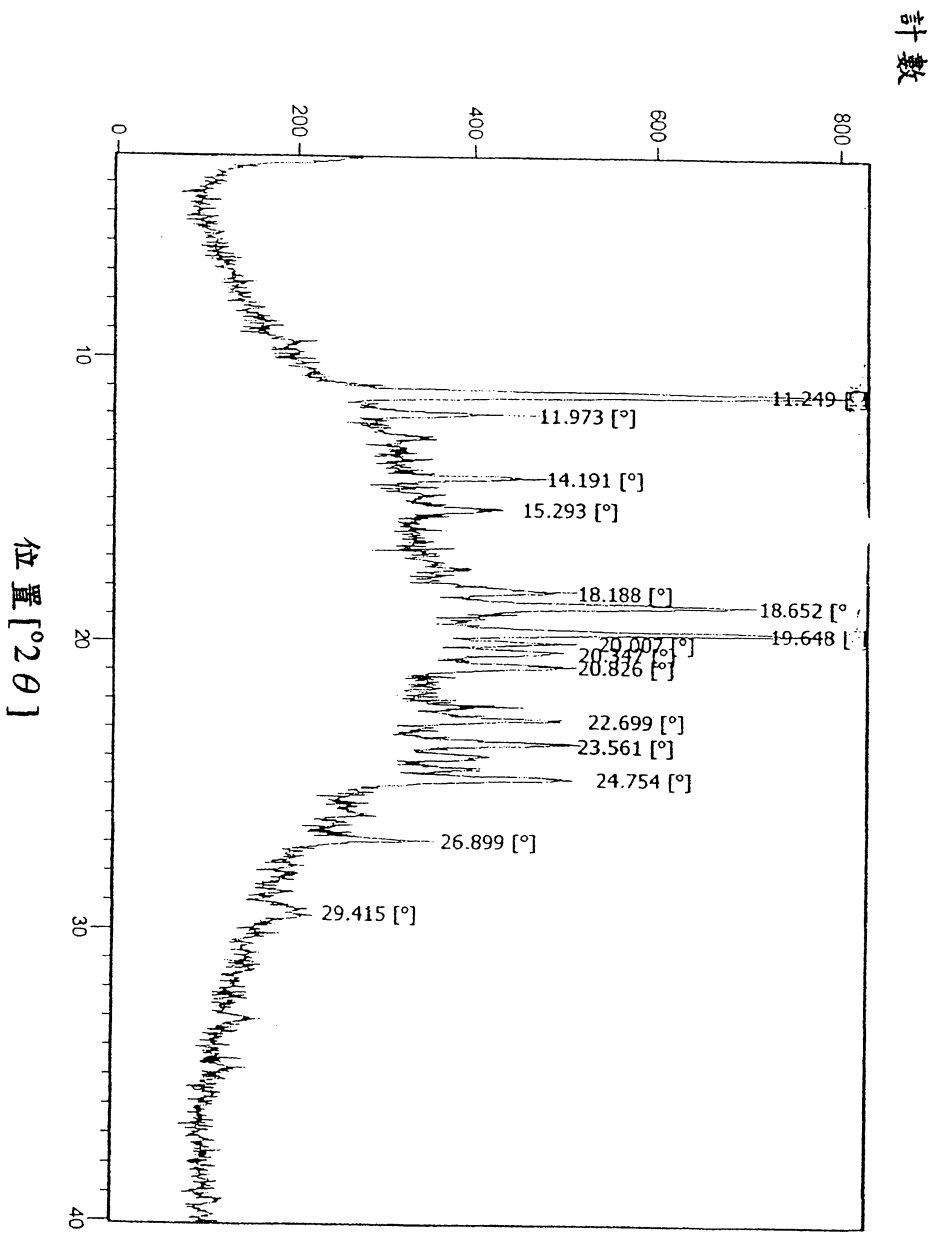


圖 5

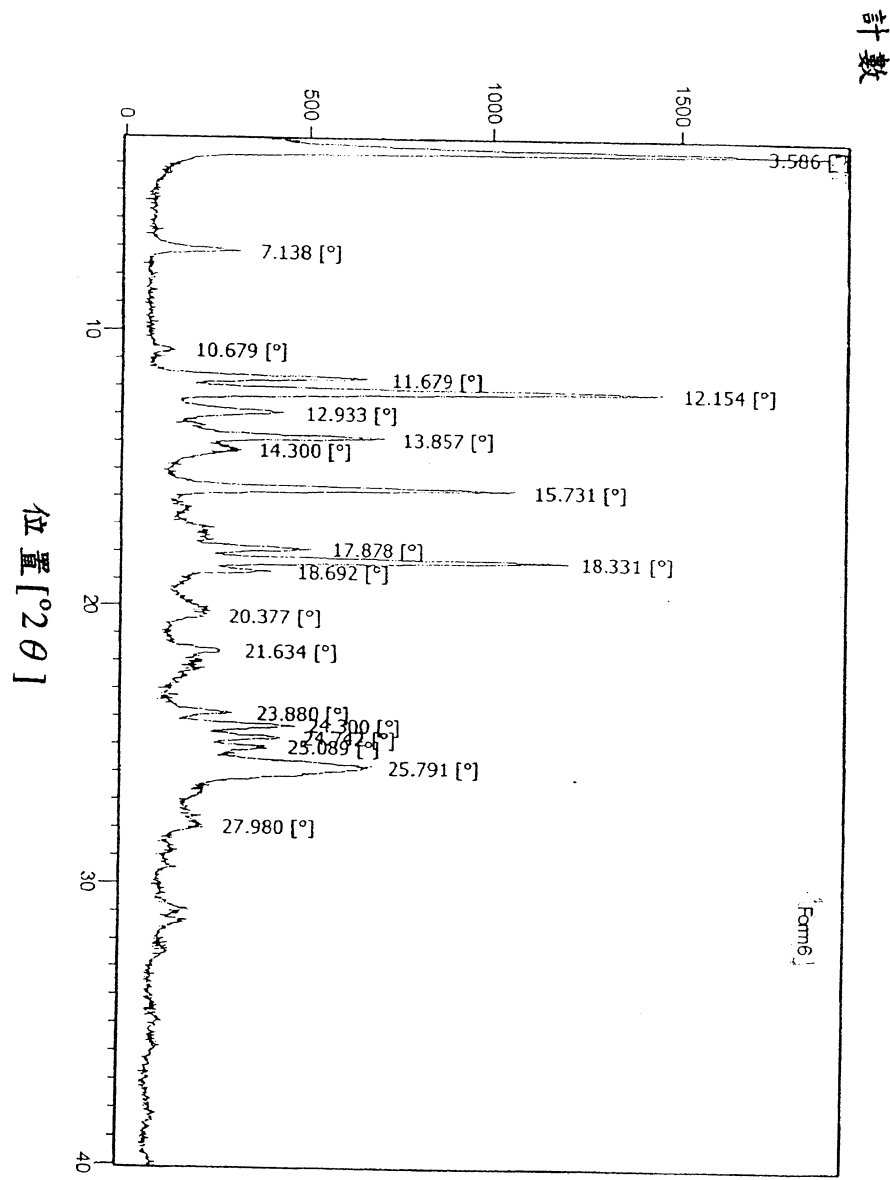
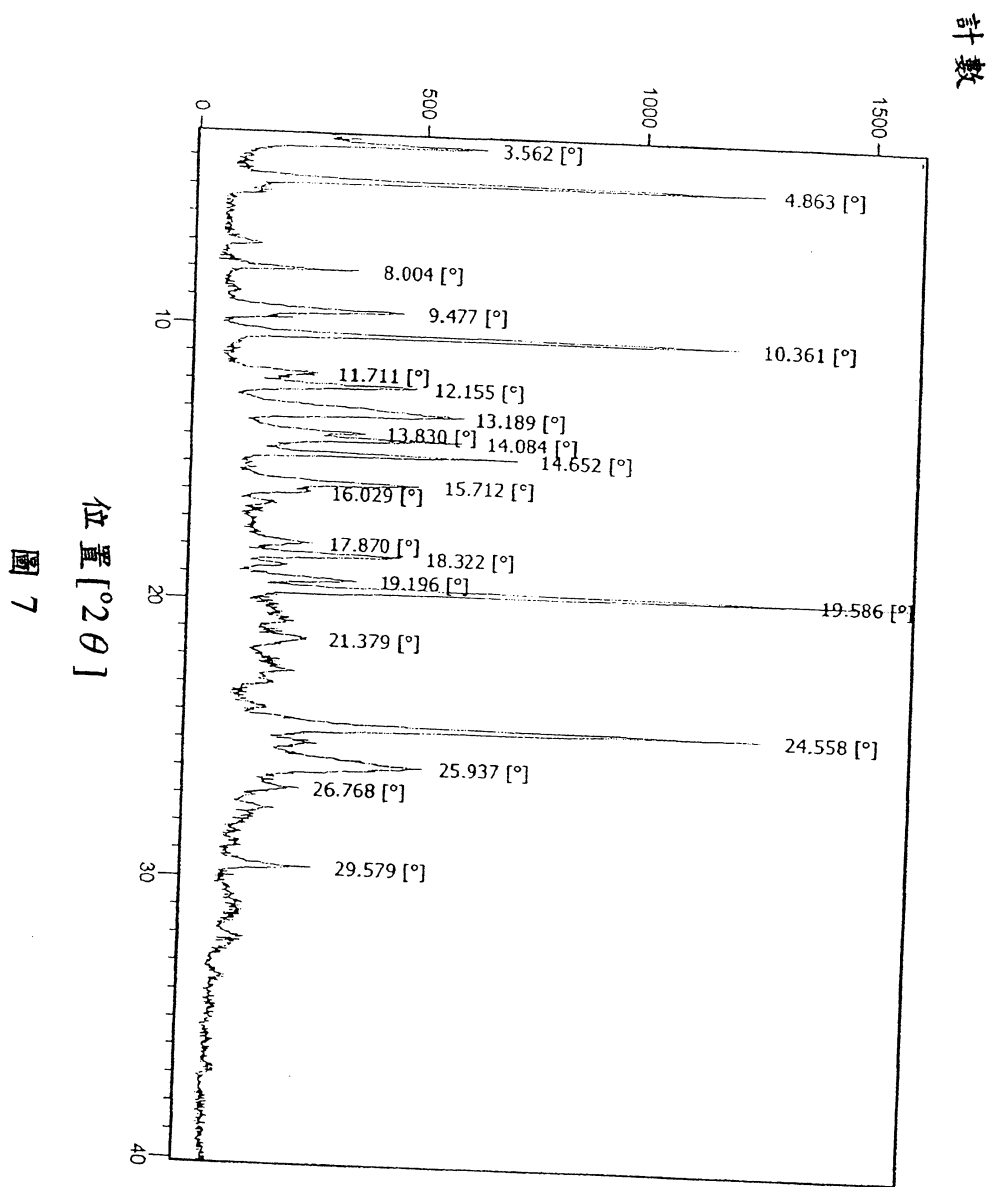
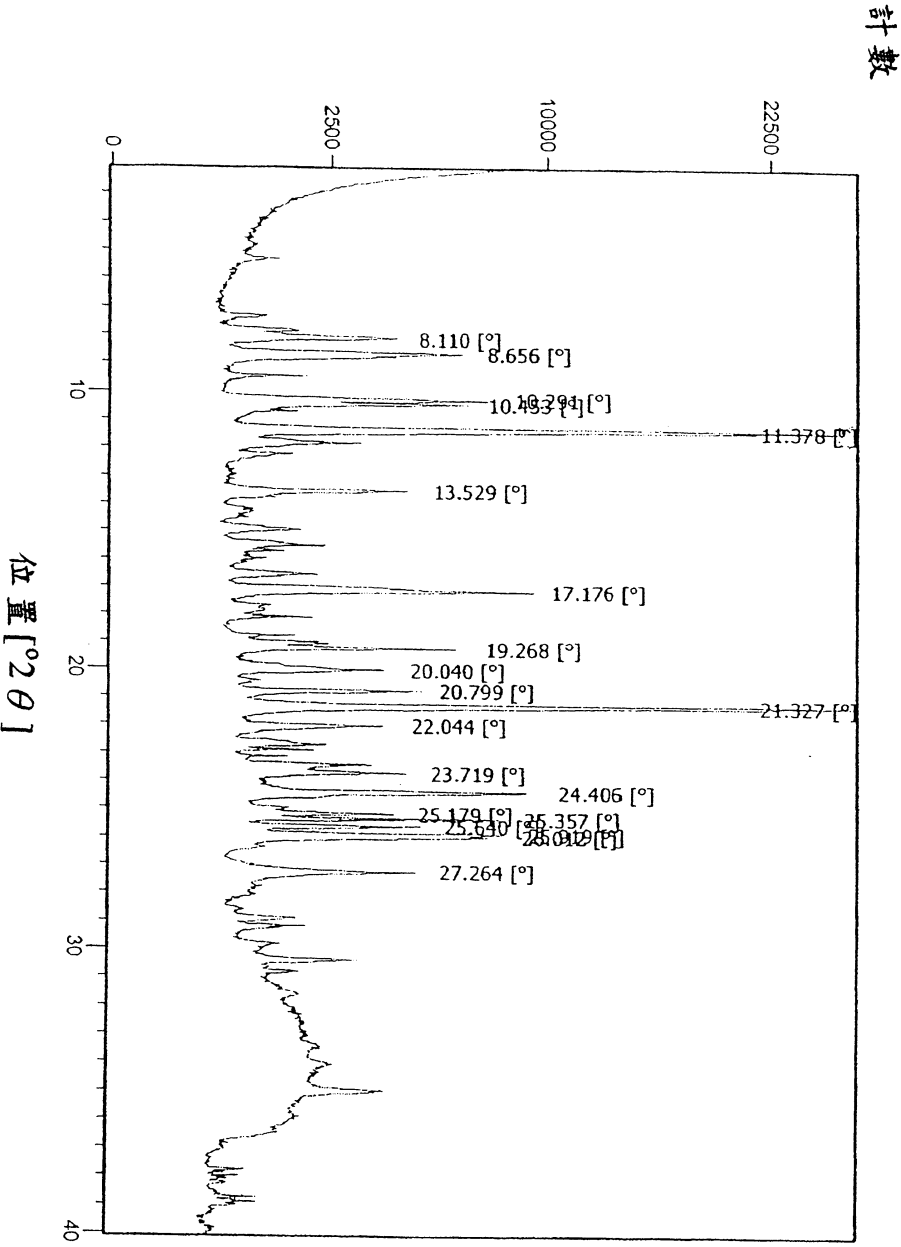


圖 6





位置 [2θ]
圖 8

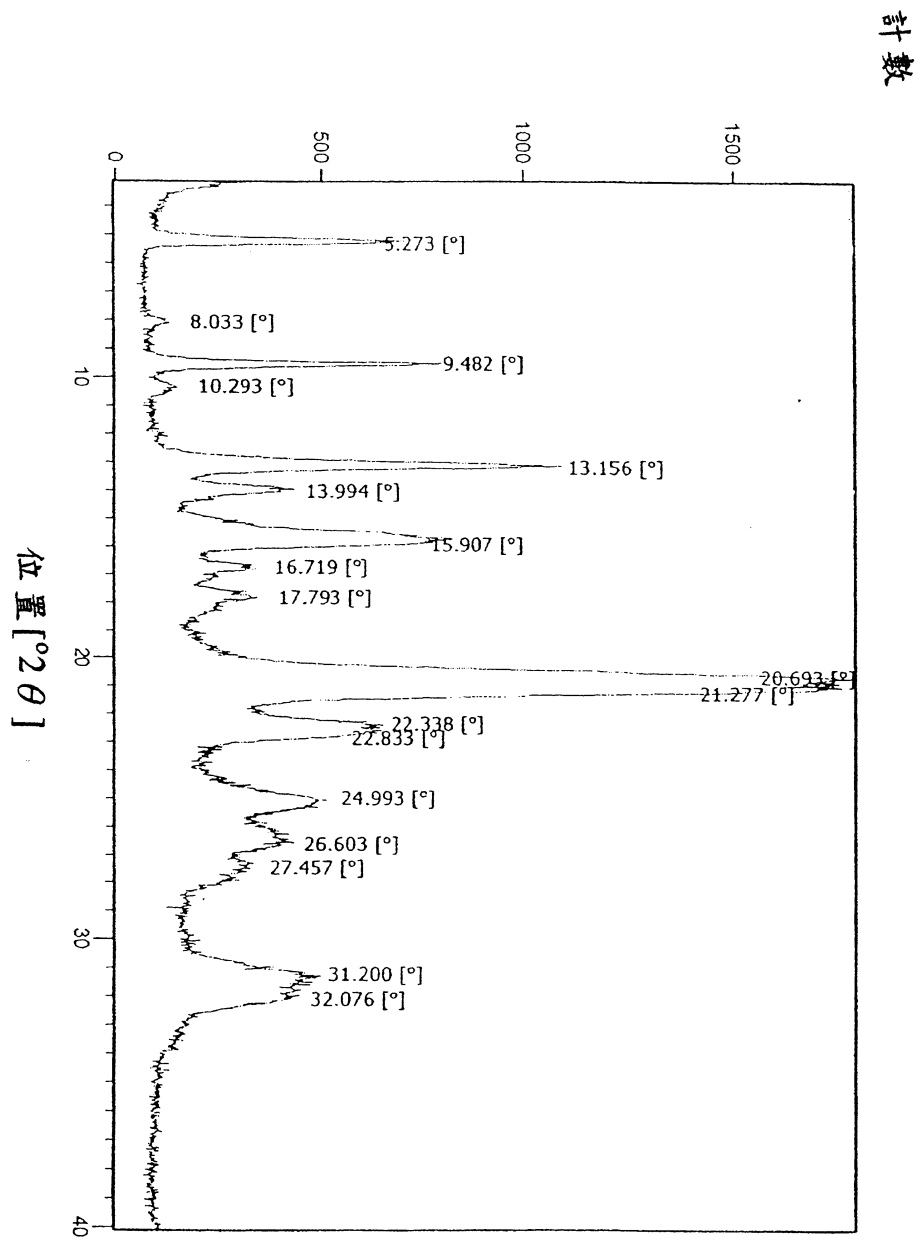


圖 9

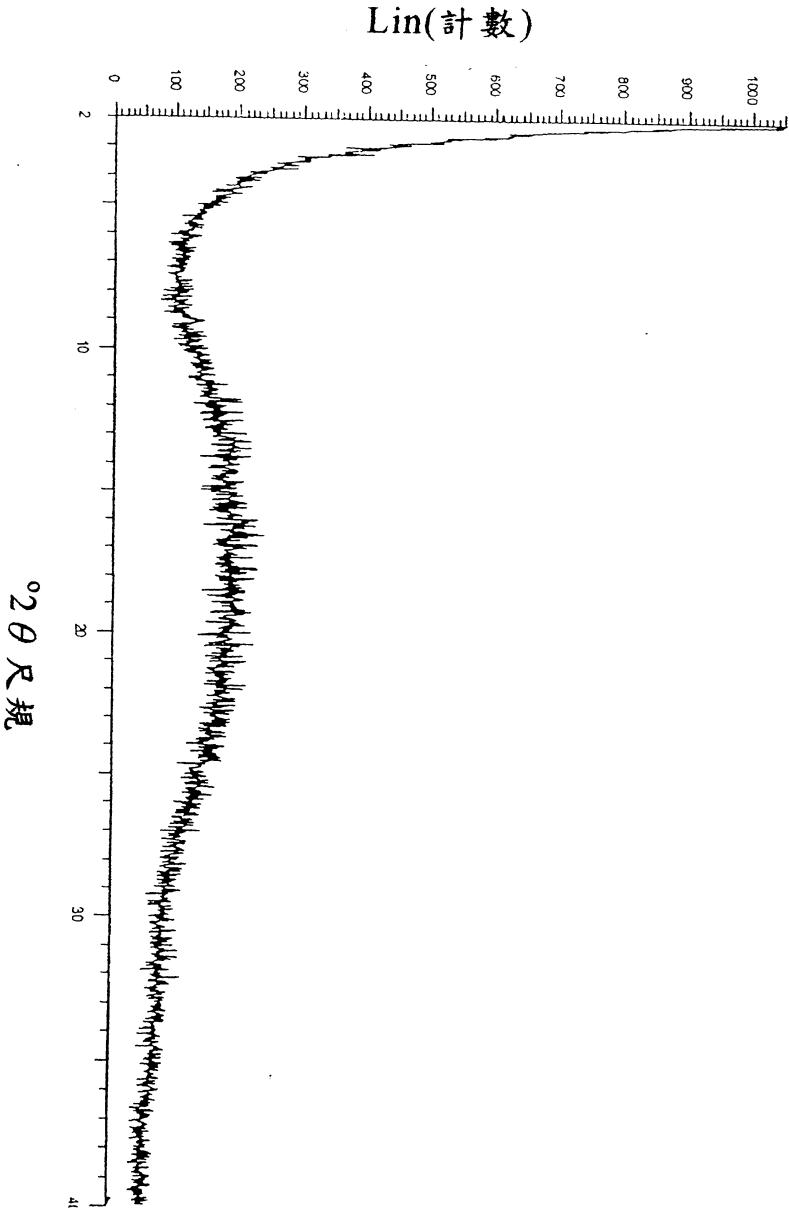


圖 10

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

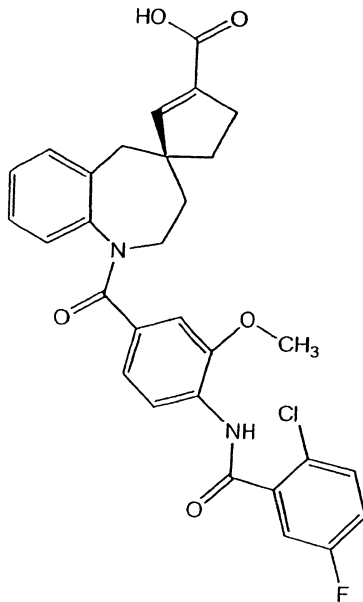
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

5



10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)