



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201206882 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100124302

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 08 日

(51)Int. Cl.：

C07D207/02 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/09 美國

61/362,773

(71)申請人：施萬製藥(美國) THERAVANCE, INC. (US)

美國

(72)發明人：賽托 戴舒克 羅蘭德 SAITO, DAISUKE ROLAND (US)；瑞帕達 麥洛史夫
RAPTA, MIROSLAV (SK)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：5 共 67 頁

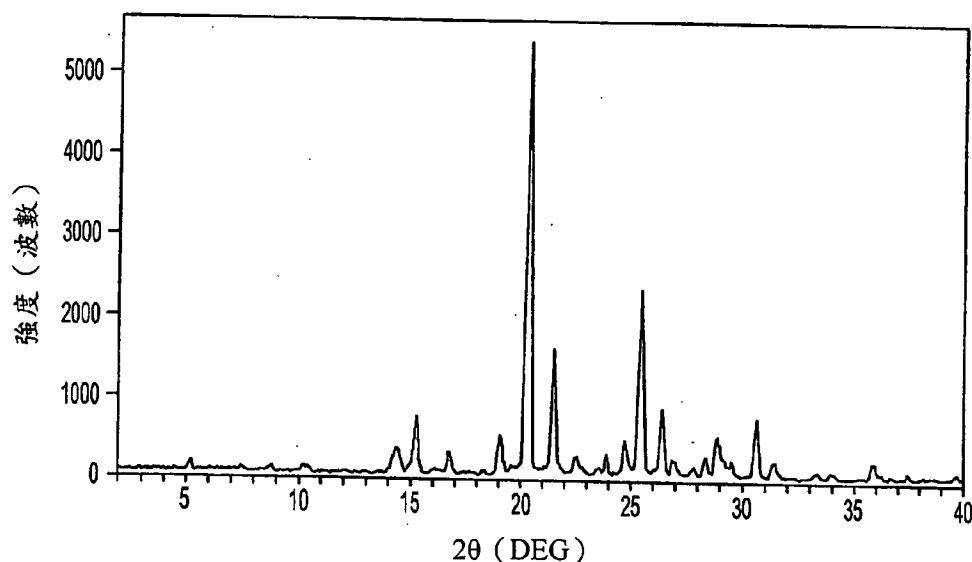
(54)名稱

3-苯氧基甲基吡咯啉化合物之結晶型態

CRYSTALLINE FORM OF A 3-PHENOXYMETHYLPYRROLIDINE COMPOUND

(57)摘要

本發明提供一種結晶(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉鹽酸鹽。本發明亦提供包含該結晶鹽之醫藥組合物、用於製備該結晶鹽之方法及中間物，及使用該結晶鹽治療疾病之方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201206882 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100124302

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 08 日

(51)Int. Cl.：

C07D207/02 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/09 美國

61/362,773

(71)申請人：施萬製藥(美國) THERAVANCE, INC. (US)

美國

(72)發明人：賽托 戴舒克 羅蘭德 SAITO, DAISUKE ROLAND (US)；瑞帕達 麥洛史夫

RAPTA, MIROSLAV (SK)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：5 共 67 頁

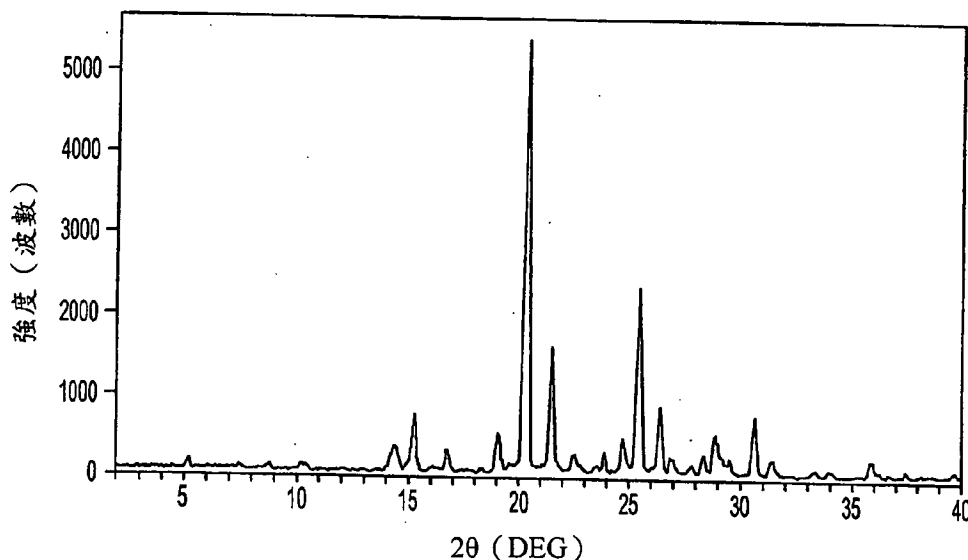
(54)名稱

3-苯氧基甲基吡咯啉化合物之結晶型態

CRYSTALLINE FORM OF A 3-PHENOXYMETHYLPYRROLIDINE COMPOUND

(57)摘要

本發明提供一種結晶(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉鹽酸鹽。本發明亦提供包含該結晶鹽之醫藥組合物、用於製備該結晶鹽之方法及中間物，及使用該結晶鹽治療疾病之方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種新穎的3-苯氧基甲基吡咯啶化合物結晶型態，其具有如血清素(5-HT)與正腎上腺素(NE)再吸收抑制劑般之活性。本發明亦關於包含該晶形化合物或由該化合物製得之醫藥組合物、用於製備該晶形化合物之製程及中間物，及將該化合物用以治療疼痛病症(諸如神經疼痛)及其他微恙之方法。

【先前技術】

疼痛為與實際或潛在組織損傷相關之令人不愉快的感覺及情緒經歷，或用於說明此等損傷(International Association for the Study of Pain (IASP), Pain Terminology)。慢性疼痛之持續時間超過急性疼痛或超過預期傷癒時間(American Pain Society. "Pain Control in the Primary Care Setting." 2006:15)。神經疼痛為因神經系統產生原發性病變或功能障礙而引發或引起之疼痛。當該病變或功能障礙影響周邊神經系統時引起周邊神經疼痛，及當該病變或功能障礙影響中樞神經系統(IASP)時引起中樞神經疼痛。

目前，使用若干種治療劑治療神經疼痛，包括：例如，三環抗抑鬱藥、血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑、鈣離子通道配體(例如加巴噴丁(gabapentin)及普瑞巴林(pregabalin))、局部用利多卡因(lidocaine)及類鴉片促效劑(例如嗎啡、羥可待酮(oxycodone)、美沙酮(methadone)、左啡諾(levorphanol)及曲馬多(tramadol))。

在2010年7月12日申請之由Stangeland等人著之共同讓與之美國專利申請案第12/834,128號中所述之(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉係經由結合血清素及正腎上腺素轉運體，而抑制血清素及正腎上腺素兩者之再吸收。當製備長期儲存性化合物時及當製備醫藥組合物及調配物時，通常期望具有一種既無吸濕性亦無潮解性之治療劑結晶型態。亦宜具有一種具有相當高熔點(即約128°C)以便在處理(例如微米化)材料時不會顯著分解之結晶型態。因此，需要一種具有可接受吸濕度及相當高熔點之穩定非潮解型(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉。

【發明內容】

本發明係關於一種晶形(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉鹽酸鹽。在一實施例中，本發明係關於一種晶形(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉與鹽酸以1:1莫耳比形成之鹽。

本發明之一態樣係關於製備晶形(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉鹽酸鹽之方法。在一實施例中，製備晶形(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉鹽酸鹽之方法包括以下步驟：(a)利用一種極性溶劑處理(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉鹽酸鹽，形成第一組合物，或利用鹽酸，於惰性稀釋劑中，使(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯脫去保護基，形成第一組合物；然後，(b)添加非極性溶劑，形成第二組合物，由其形成本發明之晶形鹽酸鹽。在一特定實

施例中，步驟(b)包括：(i)添加非極性溶劑，形成第二組合物；(ii)視情況進行冷卻，以進行結晶；及(iii)分離所得固體，得到本發明之晶形鹽酸鹽。

本發明之另一態樣係關於一種純化(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉之方法。在一實施例中，該方法包括形成晶形(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉鹽酸鹽。本發明亦關於藉由文中所述方法製得之產物。

本發明之一態樣係有關於一種包含醫藥可接受載劑及晶形(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉鹽酸鹽之醫藥組合物。該等組合物可視需要包含其他活性劑，諸如抗阿茲海默氏症(Alzheimer's)藥劑、抗驚厥藥、抗抑鬱藥、抗帕金森氏症(Parkinson's)藥劑、血清素-正腎上腺素再吸收雙重抑制劑、非類固醇消炎藥、正腎上腺素再吸收抑制劑、類鴉片促效劑、類壓片拮抗劑、選擇性血清素再吸收抑制劑、鈉通道阻斷劑、抗交感神經劑及其組合物。因此，在本發明之又一態樣中，該醫藥組合物包含本發明之晶形鹽、第二活性劑及醫藥可接受載劑。本發明之另一態樣係有關於包含本發明之晶形鹽及第二活性劑之活性劑組合。本發明之晶形鹽可與一或多種其他試劑一起或個別進行調配。當個別進行調配時，醫藥可接受載劑可與該(等)其他試劑一起併入。因此，本發明之又一態樣係有關於醫藥組合物之組合，該組合包含：包含本發明之晶形鹽及第一醫藥可接受載劑之第一醫藥組合物；及包含第二活性劑及第二醫藥可接受載劑之第二醫藥組合物。本發明亦

關於一種包含該等醫藥組合物之套組，例如，其中該等第一及第二醫藥組合物為分開的醫藥組合物。

(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉具有血清素再吸收抑制活性及正腎上腺素再吸收抑制活性。預期該化合物之晶形鹽酸鹽具有與適用於治療罹患可藉由血清素及/或正腎上腺素轉運體之抑制作用治療之疾病或病症之患者之治療劑相同的活性，及因此具有相同用途。因此，本發明之一態樣係有關於一種治療：諸如神經疼痛或纖維肌痛症之疼痛病症；諸如嚴重抑鬱症之抑鬱症；諸如焦慮症之情感障礙；注意力缺乏過動症；諸如癡呆症之認知障礙；壓力性尿失禁；慢性疲勞症候群；肥胖症；或與停經相關之血管舒縮症狀之方法，其包括投與患者治療有效量之本發明之晶形化合物。

本發明之又一態樣係有關於一種以本發明之晶形化合物於製造藥物(特定言之，用於製造適用於治療疼痛病症、抑鬱症、情感障礙、注意力缺乏過動症、認知障礙、壓力性尿失禁之藥物)，用於抑制哺乳動物血清素再吸收，或用於抑制哺乳動物正腎上腺素再吸收上之用途。文中揭示本發明之其他態樣及實施例。

【實施方式】

參照以下附圖說明本發明之不同態樣。

本發明提供一種晶形(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉鹽酸鹽。令人驚訝地，已發現該晶形化合物即使曝露於大氣水分下亦不具潮解性。此外，該晶形化合物

具有可接受吸濕度及高熔點。

定義

在描述本發明之化合物、組合物、方法及製程時，除非另外指明，否則以下術語具有以下含義。或者，如文中所用，除非另有內容清楚指明，否則，單數形式「一」、「一個」或「該」包括對應的複數形式。術語「包括」、「含有」或「具有」意欲包含且意指除了所列元件之外亦可具有其他元件。除非另外指明，否則，文中所用之所有指示成分用量、諸如分子量之性質、反應條件等等之數字，於所有實例中均應理解為由術語「約」修飾。因此，文中所述數字為可能隨根據本發明計畫獲得之所需性質改變之近似值。至少，且無意限制與請求項範圍均等之應用，各數字至少應根據所報告之有效數字及採用一般的捨入法。

文中所用術語「如式」、「具有式」或「具有結構式」並無意加以限制且其用法與常用術語「包括」相同。

文中所用術語「熔點」意指針對對應於固相至液相變化之熱態化過程，由差示掃描熱量測定法觀察到最大吸收熱流時之溫度。

術語「醫藥可接受」係指用於本發明中時為非生物性或反而為無法接受之物質。例如，術語「醫藥可接受載劑」係指可併入組合物中且在投與患者時不會引起無法接受之生物效應或不會以無法接受之方式與該組合物之其他組分發生相互作用之物質。該等醫藥可接受物質一般係符合毒物學及製造測試所要求之標準，且包括彼等由美國食品及

藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)確定為適宜之無活性成分之物質。

術語「治療有效量」意指投與有此需要之患者時足以進行治療的量(即：獲得所期療效時需要之藥物量)。例如，治療神經疼痛之治療有效量為例如減輕、抑制、消除或預防神經疼痛症狀或處理神經疼痛根本起因時所需要之化合物量。另一方面，術語「有效量」意指足以獲得所需結果但不一定為治療結果時的用量。例如，在研究包括正腎上腺素轉運體之系統時，「有效量」可為抑制正腎上腺素再吸收時所需的量。

文中所用術語「治療」或「治療法」意指治療患者(諸如哺乳動物(特定言之人類))疾病或醫學病況(諸如神經疼痛)或患者(諸如哺乳動物(特定言之是指人類))疾病或醫學病況(諸如神經疼痛)之治療法，其包括以下之一或多者：(a)預防疾病或醫學病況發病，即：患者之預防治療；(b)改善疾病或醫學病況，即：消除或消退患者疾病或醫學病況；(c)抑制疾病或醫學病況，即：減慢或消除患者疾病或醫學病況之發展；或(d)減輕患者疾病或醫學病況之症狀。例如，術語「治療神經疼痛」可包括預防神經疼痛發病，緩解神經疼痛，抑制神經疼痛，及減輕神經疼痛之症狀。術語「患者」欲包括目前正進行具體疾病或醫學病況之疾病預防或治療法治療之彼等需要治療或疾病預防之哺乳動物(諸如人類)，及其中用於評估本發明化合物或用於例如動物模式之試驗中之測試個體。

文中所用之所有其他術語欲具有其為熟習其相關技藝者明瞭之一般含義。

可藉由以下所述及實例中之可輕易獲得之起始物質合成本發明之晶形化合物。應明瞭在提供典型或較佳製程條件(即：反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)之情況下，除非另外規定，否則亦可採用其他製程條件。應明瞭在提供特定製程條件(即：結晶溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)時，除非另外規定，否則亦可採用其他製程條件。在一些實例中，反應或結晶係於室溫下進行且並未進行實際溫度之測定。應明瞭室溫可意指介於通常與實驗室環境周圍溫度相關之範圍內之溫度，且一般可介於約25°C至約50°C範圍內。在其他實例中，反應或結晶係於室溫下進行，且實際測定並記錄該溫度。

一般，結晶係於適宜之溶劑中進行。一旦完成結晶，即可藉由任何習知方法(諸如沉澱、濃縮、離心等)自反應混合物分離出晶形化合物。本發明之該等方法中所述之莫耳比可由熟習相關技藝者根據多種可用方法輕易確定。例如，可藉由¹H NMR輕易確定該等莫耳比。或者，可採用元素分析及HPLC法確定莫耳比。

可利用技藝中習知之程序，藉由市售起始物質及試劑輕易製得起始物質，且其實例提供於本文實例中。在一實施例中，起始物質為(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啶鹽酸鹽，其係藉由親核芳族取代反應(S_NAr)，接著利用鹽酸脫去保護基製得。例如，該鹽酸鹽製法可藉由

(S)-3-((S)-1-羥基-2-甲基丙基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.0當量)及1-氯-4-氟苯(3.0當量)溶於適宜之溶劑中，接著添加氫化鈉(NaH, 1.5當量)。此等得到經BOC保護之中間物，然後，可利用1.20 M HCl之EtOH溶液脫去保護基，得到所需鹽酸鹽。在另一實施例中，起始物質為(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯，其係經Mitsunobu偶聯反應製得。例如，可藉由使(S)-3-((R)-1-羥基-2-甲基丙基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.0當量)、對氯酚(2.0當量)及諸如三苯基膦(1.1當量)之膦觸媒溶於適宜之溶劑中，接著，添加諸如偶氮二羧酸二異丙酯或偶氮二羧酸二乙酯之偶氮二羧酸酯，製得該酯。

在一實施例中，本發明之晶形鹽酸鹽可藉由以下製得：
a)利用極性溶劑處理(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉之鹽酸鹽以完全溶解，且得到第一組合物，然後，b)添加非極性溶劑，形成第二組合物，藉由其得到晶形鹽酸鹽。該極性溶劑一般為諸如甲醇、乙醇、丙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、乙二醇、水、乙酸、甲酸等之質子性溶劑。在一特定實施例中，該極性溶劑為異丙醇。一般，係於約30至70℃之加溫範圍(諸如於約50至60℃之溫度)下進行溶解。在一實施例中，將溶液加熱達約55℃之溫度。

在另一實施例中，本發明之晶形鹽酸鹽可藉由以下製得：a)於惰性稀釋劑中，利用鹽酸使(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯脫去保護基，以

完全溶解，且得到第一組合物，然後，b)添加非極性溶劑，形成第二組合物，由其得到晶形鹽酸鹽。在一實施例中，係藉由3 M HCl脫去保護基，且該惰性稀釋劑為環戊基甲基醚。一般，該溶解法係於室溫下進行。

用於本發明方法之步驟(b)中之適宜非極性溶劑係以舉例的方式包括(但不限於)戊烷、環戊烷、己烷、環己烷、苯、甲苯、1,4-二噁烷、氯仿、四氯化碳、二乙醚、二異丙醚及二丁醚及類似物。在一實施例中，非極性溶劑為二異丙醚。然後，視情況使溶液冷卻，而得到本發明之晶形化合物。在一特定實施例中，使溶液冷卻至約15至30℃，及在另一實施例中，冷卻至約室溫之溫度。一段適宜之時間後，將可觀察到結晶。在一實施例中，幾小時後，觀察到結晶，及在一實施例中，約1至3小時後，觀察到結晶。在觀察到結晶之後，可縮減母液體積，然後分離晶體，隨後乾燥(例如藉由過濾分離，及於真空下乾燥)。在一實施例中，一旦觀察到結晶，即讓結晶發展約0.5至3小時後才分離。

在另一實施例中，在冷卻步驟中，在溶液中接種先前所形成之鹽酸鹽結晶。該等晶種製法為於極性溶劑中加熱該鹽酸鹽，然後由含上述非極性溶劑之溶液冷卻。

結晶性質

其他優點中，已發現晶形(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啶鹽酸鹽之形成法適用於純化化合物本身。例如，本發明之晶形鹽酸鹽具有約99%之純度。

粉末x射線繞射領域中習知，PXRD光譜之相對峰高度取決於與樣本製備及儀器幾何參數相關之因數的數目，而峰位置則相當不受試驗細節影響。如實例2所述獲得PXRD圖。因此，在一實施例中，本發明之晶形化合物之特徵為具有特定峰位置的PXRD圖。

晶形化合物之特徵為PXRD圖中之峰位置大體上係與圖1所示之其等位置一致。其等峰係按照相對強度遞減之次序列於以下。所有PXRD峰強度均已減去各峰之對應背景強度予以修正。

I%	2- θ	I%	2- θ
100	20.36	9	19.08
43	25.46	8	24.77
29	21.50	5	14.42
15	26.42	5	16.74
14	30.65	2	5.20
13	15.26	2	8.78
9	28.91		

因此，在一實施例中，晶形化合物之特徵為包括 8.78 ± 0.20 、 15.26 ± 0.20 、 19.08 ± 0.20 、 20.36 ± 0.20 、 21.50 ± 0.20 及 25.46 ± 0.20 之繞射峰 2θ 值之粉末x射線繞射(PXRD)圖；且其他特徵為具有一或多個選自 26.42 ± 0.20 、 30.65 ± 0.20 、 28.91 ± 0.20 、 24.77 ± 0.20 、 14.42 ± 0.20 、 16.74 ± 0.20 及 5.20 ± 0.20 之其他繞射峰 2θ 值。

如實例3中所述獲得差示掃描熱量測定法(DSC)跡線。因此，在一實施例中，晶形化合物之特徵為其DSC熱譜圖。在一實施例中，晶形化合物之特徵為顯示為約 128°C 之熔點之DSC熱譜圖，且如圖2可見，於約 200°C 以下之熱分解

不明顯。

如實例3中所述，對晶形化合物進行熱重量分析(TGA)。因此，在一實施例中，晶形化合物之特徵為其TGA跡線。在一實施例中，晶形化合物之特徵為如圖3可見，於約200°C以下之溫度下未顯示任何顯著重量損耗量(與殘餘水分或溶劑之損耗一致)之TGA跡線。

已證實本發明之晶形化合物之可逆吸收/解吸型態具有可接受之吸濕度。例如，該晶形化合物具有不顯著之吸濕性，且如圖4中可見，已顯示其在曝露於至高85%相對濕度下之增重小於約1.0%。

本發明晶形化合物之該等性質進一步例示於以下實例中。

用途

(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉具有血清素及正腎上腺素再吸收抑制活性。因此，預期該化合物(亦稱本發明之晶形化合物)具有作為組合血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)之治療用途。

化合物之抑制常數(K_i)係在放射性配體結合抑制試驗中，在沒有放射性配體存在下時可佔有50%轉運體時之配體濃度。 K_i 值可如試驗1中所述，藉由放射性配體結合研究法，使用 ^3H -尼索西汀(nisoxetine)(正腎上腺素轉運體，NET)及 ^3H -西它普蘭(citalopram)(血清素轉運體，SERT)決定。在結合試驗法中，採用Cheng-Prusoff公式及放射性配體之 K_d ，自 IC_{50} 值推算該等 K_i 值(Cheng & Prusoff (1973))

Biochem. Pharmacol. 22(23):3099-3108)。功能性 IC_{50} 值可於試驗2中所述之功能抑制吸收試驗法中測得。可採用Cheng-Prusoff公式及轉運體傳遞質之 K_m ，將該等 IC_{50} 值換算為 K_i 值。然而，應注意試驗2中所述之吸收試驗條件為使得該等 IC_{50} 值極其接近該等 K_i 值，應需要數學換算，因為該試驗中所採用之神經傳遞質濃度(5-HT、NE或DA)遠低於其針對該個別轉運體之 K_m 。

測定本發明化合物之血清素及/或正腎上腺素再吸收抑制活性之例示性試驗係以舉例的方式包括(但不限於)例如描述於試驗1及Tsuruda等人著之(2010) Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 61(2):192-204中之測定SERT及NET結合性之試驗法。此外咸了解試驗中(諸如試驗1中)所述之DAT結合性及吸收性。適宜之第二試驗包括神經傳遞質吸收性試驗法，其係如試驗2中所述，測定對分別表現人類或大鼠重組轉運體(hSERT、hNET或hDAT)之細胞吸收血清素及正腎上腺素之抑制性，及如試驗3中所述，用以測定組織中SERT、NET及DAT之活體內佔有率之活體外放射性配體結合性及神經傳遞質吸收性試驗法。適用於評估測試化合物之藥理學性質之其他試驗法包括彼等列於試驗4中者。例示性活體內試驗法包括如試驗5中所述之福馬林足爪試驗法，其係針對治療神經疼痛之臨床療效上之可靠預測指標，及如試驗6中所述之脊神經結紮模型。前述試驗係適用於測定本發明化合物之醫療用途(例如，神經疼痛緩解活性)。可採用熟習相關技藝者

習知之不同活體外及活體內試驗法證實本發明化合物之其他性質及用途。

預期本發明之結晶化合物適用於治療及/或預防涉及調節單胺轉運體功能之醫學病況，特別是由血清素及正腎上腺素再吸收之抑制所調解或產生反應之病況。因此，預期可藉由投與治療有效量之本發明結晶化合物治療罹患可由抑制血清素及/或正腎上腺素轉運體所治療之疾病或病症之患者。該等醫學病況以實例的方式包括諸如神經疼痛、纖維肌痛症及慢性疼痛之疼痛病症，諸如嚴重抑鬱症之抑鬱症，諸如焦慮症之情感障礙，注意力缺乏過動症，諸如癡呆症之認知障礙，及壓力性尿失禁。

可預定每劑量所投與活性劑之量或每日所投與的總量，或可基於個別患者由考慮許多因數確定，該等因數包括患者病況之性質及嚴重度，治療之病況，患者的年齡、體重及一般健康，患者對活性劑之耐受性，投藥途徑，諸如投與之活性劑及任何第二藥劑之活性、功效、藥物動力學及毒物學特性之藥理學考量，等等。可從預定的劑量或由主治醫師確定的劑量開始治療罹患疾病或醫學病況(諸如神經疼痛)之患者，且將持續一段預防、緩解、抑制或減輕疾病或醫學病況症狀所需的時間。一般基於例行基礎監控接受此種治療之患者，以測定治療功效。例如，在治療神經疼痛中，治療功效之測定可包括評估患者的生活品質，例如患者的睡眠型態、工作出勤、運動及行動能力等之改善。基於評分操作之疼痛量表亦可用以幫助評估患者的疼

痛程度。文中所述其他疾病及病況之指標為熟習技藝者周知，且可由主治醫師輕易獲得。醫師之持續監控可確保於任何指定時間投與最適量之活性劑，且有利於確定治療的持續時間。此點對於亦投與第二藥劑時特別重要，因為亦可能需要調整其選擇、劑量及治療的持續時間。依此方式，可在治療過程中調整療程及投藥時間，以便投與具有所需功效之最低量活性劑，且僅在成功治療疾病或醫學病況所需之情況下繼續投藥。

疼痛病症

SNRI已顯示對於諸如疼痛性糖尿病神經病變(度洛西汀(duloxetine)，Goldstein等人(2005) Pain 116:109-118；文拉法辛(venlafaxine)，Rowbotham等人(2004) Pain 110:697-706)、纖維肌痛症(度洛西汀，Russell等人(2008) Pain 136(3):432-444；米那普倫(milnacipran)，Viton等人(2004) Human Psychopharmacology 19:S27-S35)及偏頭痛(文拉法辛，Ozyalcin等人(2005) Headache 45(2):144-152)之疼痛具有有益效應。因此，本發明之一實施例係有關於一種治療疼痛病症之方法，包括投與患者治療有效量之本發明晶形化合物。一般，該治療有效量應為足以減輕疼痛之量。例示性疼痛病症係以舉例的方式包括急性疼痛、持續性疼痛、慢性疼痛、炎性疼痛及神經疼痛。更明確言之，其等包括與以下相關或由以下引起之疼痛：關節炎；包括慢性下背痛之背痛；癌症，包括與腫瘤相關之疼痛(例如骨痛、頭痛、顏面痛或內臟痛)及與癌症療法相關之

疼痛(例如化學療法後症候群、手術後慢性疼痛症候群及放射性療法後症候群)；腕隧道症候群；纖維肌痛症；包括慢性緊張性頭痛之頭痛；與多肌痛、風濕性關節炎及骨關節炎相關之炎症；偏頭痛；包括複合局部性疼痛症候群之神經疼痛；全身疼痛；手術後疼痛；肩痛；中樞性疼痛症候群，包括中風後疼痛及與脊髓損傷及多發性硬化相關之疼痛；幻肢痛；與帕金森氏症相關之疼痛；及內臟痛(例如大腸激燥症候群)。特別關注的係治療神經疼痛，該疼痛包括糖尿病周邊神經病變(DPN)、與HIV相關之神經病變、帶狀皰疹後神經痛(PHN)及化學療法誘發性周邊神經病變。當用以治療諸如神經疼痛之疼痛病症時，本發明之化合物可依與包括以下之其他治療劑組合之方式投與：抗驚厥藥、抗抑鬱藥、肌肉鬆弛劑、NSAID、類鴉片促效劑、類鴉片拮抗劑、選擇性血清再吸收抑制劑、鈉通道阻斷劑及抗交感神經劑。該等類別範圍內之例示性化合物描述於本文中。

抑鬱症

本發明之另一實施例係有關於一種治療抑鬱症之方法，包括投與患者治療有效量之本發明晶形化合物。一般，該治療有效量應為足以減輕抑鬱且提供一般健康感覺之量。例示性抑鬱症係以舉例的方式包括(但不限於)：與阿茲海默氏症相關之抑鬱症、躁鬱症、癌症、兒童受虐、不孕症、帕金森氏症、心肌梗塞後及精神病；惡劣心境；暴躁或急躁老年症候群；誘發性抑鬱症；嚴重抑鬱症；兒童抑

鬱症；停經後抑鬱症；產後抑鬱症；復發性抑鬱症；單次發作抑鬱症；及無症狀綜合症抑鬱症。特別關注的係治療嚴重抑鬱症。當用以治療抑鬱症時，本發明之化合物可以與包括抗抑鬱藥及血清素-正腎上腺素再吸收雙重抑制劑之其他治療劑組合之方式投與。該等類別範圍內之例示性化合物描述本文中。

情感障礙

本發明之另一實施例係有關於一種治療情感障礙之方法，包括投與患者治療有效量之本發明晶形化合物。例示性情感障礙係以舉例的方式包括(但不限於)：焦慮症，諸如普遍焦慮症；迴避型人格障礙；進食障礙，諸如神經性厭食症、神經性暴食症及肥胖症；強迫症；恐慌症；人格障礙，諸如迴避型人格障礙及注意力缺乏過動症(ADHD)；創傷後壓力症候群；諸如廣場恐慌症之恐慌症、單純及其他特殊恐慌症，及社交恐懼症；經前症候群；精神病，諸如精神分裂症及躁狂症；季節性情感障礙；性功能障礙，包括早洩、男性陽痿及諸如女性性喚起障礙之女性性功能障礙；社交焦慮症；及物質濫用症，包括化學品依賴(諸如酒精、苯并二氮呋、古柯鹼、海洛因、尼古丁及苯巴比妥(phenobarbital)上癮)以及因該等依賴引起之戒斷症候群。當用以治療情感障礙時，本發明之化合物可依與包括抗抑鬱藥之其他治療劑組合之方式投與。該等類別範圍內之例示性化合物描述於本文中。

具10倍NET選擇性之阿托西汀(Atomoxetine)係批准用於

注意力缺乏過動症(ADHD)療法，且臨床研究已顯示SNRI(文拉法辛)亦可具有治療ADHD之有益效果(Mukaddes 等人(2002) Eur. Neuropsychopharm. 12(Supp 3):421)。因此，亦預期本發明之晶形化合物適用於藉由投與患者治療有效量之本發明晶形化合物來治療注意力缺乏過動症之方法中。當用以治療抑鬱症時，本發明之晶形化合物可依與包括抗抑鬱藥之其他治療劑組合之方式投與。該等類別範圍內之例示性化合物描述於本文中。

認知障礙

本發明之另一實施例係有關於一種治療認知障礙之方法，包括投與患者治療有效量之本發明晶形化合物。例示性認知障礙係以舉例的方式包括(但不限於)：癡呆，包括退化性癡呆(例如阿茲海默氏症、賈庫氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)、亨廷頓舞蹈症(Huntingdon's chorea)、帕金森氏症、皮克氏症(Pick's disease)及老年癡呆)、血管性癡呆(例如多發性梗塞性癡呆)及與顱內佔位性病變、創傷、感染及相關病況(包括HIV感染)、代謝、毒素、缺氧症及維生素缺乏相關之癡呆；及與衰老相關之輕度認知受損，諸如與老化相關之記憶受損、記憶缺失症及與老化相關之認知功能減退。當用以治療認知障礙時，本發明之晶形化合物可以與包括抗阿茲海默氏症藥劑及抗帕金森氏症藥劑之其他治療劑組合之方式投與。該等類別範圍內之例示性化合物描述於本文中。

其他病症

SNRI 亦已顯示對於治療壓力性尿失禁具有有效性 (Dmochowski (2003) *Journal of Urology* 170(4): 1259-1263)。

因此，本發明之另一實施例係有關於一種治療壓力性尿失禁之方法，包括投與患者治療有效量之本發明晶形化合物。當用以治療壓力性尿失禁時，本發明之化合物可以與包括抗驚厥藥之其他治療劑組合之方式投與。該等類別範圍內之例示性化合物描述於本文中。

度洛西汀(為 SNRI)正在進行臨床試驗，以評估其於治療慢性疲勞症候群之療效，且最近已顯示對於治療纖維肌痛症具有有效性(Russell 等人(2008) *Pain* 136(3):432-444)。由於預期其具有抑制 SERT 及 NET 之能力，亦預期本發明之晶形化合物具有此種用途，及本發明之另一實施例係有關於一種治療慢性疲勞症候群之方法，包括投與患者治療有效量之本發明晶形化合物。

西布曲明(Sibutramine)(為正腎上腺素及多巴胺再吸收抑制劑)已顯示係適用於治療肥胖症(Wirth 等人(2001) *JAMA* 286(11):1331-1339)。由於預期其具有抑制 NET 之能力，亦預期本發明之晶形化合物具有此種用途，及本發明之另一實施例係有關於一種治療肥胖症之方法，包括投與患者治療有效量之本發明晶形化合物。

去甲文拉法辛(Desvenlafaxine)(為 SNRI)已顯示可減輕與停經相關之血管舒縮症候群(Deecher 等人(2007) *Endocrinology* 148(3):1376-1383)。由於預期其具有抑制 SERT 及 NET 之能力，亦預期本發明之晶形化合物具有此種用途，及本發明

之另一實施例係有關於一種治療與停經相關之血管舒縮症候群之方法，包括投與患者治療有效量之本發明晶形化合物。

研究工具

由於預期本發明之晶形化合物同時具有血清素再吸收抑制活性及正腎上腺素再吸收抑制活性，該化合物亦預期可作為探討或研究具有血清素或正腎上腺素轉運體之生物系統或樣本之研究工具之用途。任何具有血清素及/或腎上腺素轉運體之適宜生物系統或樣本均可依活體外或活體內方式，用於進行該等研究。適用於該等研究之代表性生物系統或樣本包括(但不限於)細胞、細胞提取物、質膜、組織樣本、離體器官、哺乳動物(諸如小鼠、大鼠、天竺鼠、兔、狗、豬、人類等等)及類似物，且以哺乳動物特別重要。在本發明之一特定實施例中，藉由投與血清素再吸收抑制量之本發明晶形化合物抑制哺乳動物中之血清素再吸收。在另一特定實施例中，藉由投與正腎上腺素吸收抑制量之本發明晶形化合物抑制哺乳動物中之正腎上腺素再吸收。本發明之晶形化合物亦可用作研究工具，使用該化合物完成生物試驗。

當用作研究工具時，包括血清素轉運體及/或正腎上腺素轉運體之生物系統或樣本一般係與血清素再吸收抑制量或正腎上腺素再吸收抑制量之本發明晶形化合物接觸。於該生物系統或樣本曝露於該化合物之後，利用習知程序及設備判定抑制血清素再吸收及/或正腎上腺素再吸收之效

應。曝露過程包括使細胞或組織與該化合物接觸，例如經腹腔內(i.p.)或靜脈內(i.v.)投藥等等，將該化合物投與哺乳動物。該判定步驟可包括測定反應(亦即定量分析)或可包括觀察(亦即定性分析)。反應之測定法涉及例如，利用習知程序及設備(諸如血清素及正腎上腺素再吸收試驗法)，判定該化合物對於生物系統或樣本之效應。可採用試驗結果來判定活性程度，及為了達到所需結果時之化合物需要量(亦即血清素再吸收抑制量及正腎上腺素再吸收抑制量)。

另外，本發明之晶形化合物可用作評估其他化合物之研究工具，且因此亦適用於篩選試驗，以便例如發現同時具有血清素再吸收抑制活性及正腎上腺素再吸收抑制活性之新穎化合物。因此，本發明晶形化合物可於試驗中用作標準品，以比較利用測試化合物所得結果及利用本發明晶形化合物所得結果，來識別任何可能具有約相等或更優異再吸收抑制活性之測試化合物。例如，由測試化合物或一組測試化合物之再吸收數據與本發明晶形化合物之再吸收數據比較，以識別任何可能具有所需性質之測試化合物(例如，具有與本發明晶形化合物約相等或更優異之再吸收抑制活性之測試化合物)。本發明之該態樣係以不同實施例之方式包括得到對照數據(採用適宜分析法)及分析測試數據，以識別所關注之測試化合物。因此，於生物試驗中評估測試化合物之方法包括以下步驟：(a)利用測試化合物進行生物試驗，提供第一試驗值；(b)利用本發明晶形化合物

進行生物試驗，提供第二試驗值；其中步驟(a)係在步驟(b)之前、之後或與步驟(b)同時進行；然後，(c)將源自步驟(a)之第一試驗值與源自步驟(b)之第二試驗值作比較。例示性生物試驗包括血清素及正腎上腺素再吸收試驗法。

醫藥組合物及調配物

本發明之晶形化合物一般係呈醫藥組合物或調配物形式投與患者。該等醫藥組合物可經任何可接受投藥途徑投與患者，包括(但不限於)口服、經直腸、陰道、鼻、吸入、局部(包括經皮)及注射投藥模式。然而，熟習此項相關技藝者咸了解，一旦本發明晶形化合物經過調配，其即可能不再呈晶型(亦即其可溶於適宜之載劑中)。此外，例如，本發明之晶形化合物可依口服形式、依每日多劑量形式(例如，每日2次、3次或4次)、依單日劑量形式、依雙日劑量形式、依單週劑量形式等等投與。

因此，在一實施例中，本發明係關於一種包含醫藥可接受載劑及本發明晶形化合物之醫藥組合物。若需要，該等組合物則可包含其他治療劑及/或調配劑。在論述組合物時，「本發明之晶形化合物」於本文中亦可稱為「活性劑」，以與調配物中其他組分(諸如載劑)區分。

本發明之醫藥組合物一般包含治療有效量之本發明晶形化合物。然而，熟習相關技藝者咸了解，醫藥組合物可能包括超過治療有效量(即散裝組合物)或低於治療有效量(即針對多次投藥達到治療有效量所設計之個別單位劑量)。一般，組合物可包含約0.01至95重量%(包括約0.01至30重

量%，諸如約0.01至10重量%)活性劑，且實際量係取決於調配物本身、投藥途徑、投藥頻率等等。在一實施例中，例如，適用於口服劑型之組合物可包含約5至70重量%或約10至60重量%活性劑。在一例示性實施例中，醫藥組合物包含約1至20 mg活性劑(包括約1至15 mg活性劑及約1至10 mg活性劑)。在另一例示性實施例中，醫藥組合物包含約5至20 mg活性劑(包括約7.5至15 mg活性劑)。例如，活性劑可調配成1 mg及10 mg單位劑量形式。

任何習知之載劑或賦形劑均可用於本發明之醫藥組合物中。特定載劑或賦形劑之選擇或載劑或賦形劑之組合欲取決於用以治療特定患者或醫學病症或病況類型之投藥模式。因此，適用於特定投藥模式之適宜組合物之製法係熟習製藥技藝者習知之技藝範圍。另外，用於該等組合物中之載劑或賦形劑可自商品獲得。進一步說明可參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版，Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000)；及H. C. Ansel等人，Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版，Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)中描述之習知調配技術。

可充當醫藥可接受載劑之物質之代表性實例包括(但不限於)以下：糖類，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素，諸如微晶纖維素及其衍生物(諸如羧甲纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素)；粉狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及

栓劑用蠟；油類，諸如花生油、棉籽油、紅花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇類，諸如丙二醇；多元醇類，諸如甘油、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇；酯類，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；藻酸；無熱源水；等滲鹽水；林格氏(Ringer)溶液；乙醇；磷酸鹽緩衝液；壓縮推進劑氣體，諸如氯氟碳化物及氫氟碳化物；及用於醫藥組合物中之其他無毒性可相容物質。

一般，醫藥組合物係藉由使活性劑與醫藥可接受載劑及一或多種視需要選用之成分徹底及均勻混合或摻合製得。然後，所得的經均勻摻合混合物可利用習知程序及設備塑成型或填裝成錠劑、膠囊、丸劑、罐、匣、配送器，等等形式。

在一實施例中，醫藥組合物適於口服。一例示性投藥療程為依每日1次或2次投與之口服劑型。適於口服之適宜組合物可呈膠囊、錠劑、丸劑、口含錠、扁囊劑、糖衣丸、粉劑、顆粒形式；於水性或非水液體中之溶液或懸浮液形式；水包油或油包水型液態乳液形式；酏劑或糖漿形式；及類似物；各含有預定量之活性劑。

當計畫用於以固體劑型(即，呈膠囊、錠劑、丸劑等形式)口服時，組合物一般欲包含活性劑及一或多種醫藥可接受載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)。固體劑型亦可包括：填充劑或增積劑，諸如澱粉、微晶纖維素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；黏結劑，諸如羧甲基纖

維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，諸如甘油；崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、藻酸、某些矽酸鹽及/或碳酸鈉；延遲溶解劑，諸如石蠟；吸收加速劑，諸如第四銨化合物；潤濕劑，諸如十六烷醇及/或甘油單硬脂酸酯；吸收劑，諸如高嶺土及/或膨潤土；潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及/或其混合物；著色劑；及緩衝劑。

醫藥組合物中亦可存有釋離劑、潤濕劑、包衣劑、增甜劑、矯味劑及香料、防腐劑及抗氧化劑。適用於錠劑、膠囊、丸劑及類似物之例示性包衣劑包括彼等適用於腸溶包衣者，諸如乙酸鄰苯二甲酸纖維素、聚乙酸鄰苯二甲酸乙酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物、乙酸偏苯三酸纖維素、羧甲基乙基纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素及類似物。醫藥可接受抗氧化劑之實例包括：水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及類似物；油溶性抗氧化劑，諸如棕櫚酸抗壞血基酯、丁基化的羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚及類似物；及金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及類似物。

亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素，或使用其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配組合物，以緩慢或控制釋放活性劑。此外，本發明之醫藥組合物可包含

乳濁劑，且可調配成使其僅釋放活性劑，或較佳地，視需要以延遲方式，使其於胃腸道之特定部位釋放活性劑。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物及蠟類。若適宜時，活性劑亦可與上述一種或多種賦形劑形成微囊封形式。

適於口服之適宜液體劑型係以舉例的方式包括醫藥可接受乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。一般，液體劑型包括活性劑及惰性稀釋劑，諸如(例如)水或其他溶劑、溶解劑及乳化劑，諸如：乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油類(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及山梨糖醇酐之脂肪酸酯，及其混合物。懸浮液可包含懸浮劑，諸如：例如，乙氧基化異硬脂醇、聚環氧乙烷山梨糖醇及山梨糖醇酐酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃耆膠，及其混合物。

當計畫用於口服時，本發明之醫藥組合物可呈單位劑型形式進行封裝。術語「單位劑型」係指適用於患者給藥之實際離散型單位，亦即包含經過計算可產生所需治療效應之預定量活性劑之各單位，其可單獨使用或與一或多種其他單位組合使用。例如，該等單位劑型可為膠囊、錠劑、丸劑及類似物。

在另一實施例中，本發明之組合物適於經吸入投與，且一般可呈氣霧劑或粉劑形式。一般，該等組合物係使用習知遞送裝置(諸如噴霧、乾粉或定劑量吸入器)進行投與。

噴霧器產生高速氣流，以致組合物可呈薄霧形式噴出，被帶進患者呼吸道中。一種例示性噴霧器調配物所包含之活性劑可溶於載劑中形成溶液，或經微米化並與載劑組合，形成具可呼吸尺寸之微米化粒子之懸浮液。乾粉吸入器係以於吸氣過程中散佈於患者氣流中之流動性粉末之形式投與活性劑。一種例示性乾粉調配物包含使用諸如乳糖、澱粉、甘露醇、葡萄糖、聚乳酸、聚乳酸交酯-共-乙交酯及其組合之賦形劑進行乾式摻合之活性劑。定劑量吸入器係利用壓縮推進氣排放定量活性劑。一種例示性定劑量調配物包含含活性劑之液化推進劑(諸如氯氟碳化物或氫氟鏈烷)之溶液或懸浮液。該等調配物之選用組分包括共溶劑(諸如乙醇或戊烷)及表面活性劑(諸如山梨糖醇酐三油酸酯、油酸、卵磷脂及甘油)。該等組合物製法一般係將激冷或加壓氫氟鏈烷添加於包含活性劑、乙醇(若存有)及表面活性劑(若存有)之適宜容器中。爲了製得懸浮液，將活性劑微米化，然後與推進劑組合。或者，藉由噴霧乾燥法，於活性劑之微米化粒子上形成表面活性劑塗層，製得懸浮液調配物。然後，將該調配物裝入構成吸入器中一部分之氣霧劑容器內。

本發明之晶形化合物亦可依非經腸式投藥(例如經皮下注射、經靜脈內注射、經肌肉內注射或經腹膜內注射)。此種投藥法中，活性劑係呈無菌溶液、懸浮液或乳液形式提供。適用於製備該等調配物之例示性溶劑包括水、鹽水、諸如丙二醇之低分子量醇、聚乙二醇、油類、明膠、

諸如油酸乙酯之脂肪酸酯及類似物。一種典型的注射調配物為無菌活性劑水溶液(pH 4至7)。非經腸式調配物亦可包含一或多種溶解劑、穩定劑、防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。可藉由使用無菌可注射介質、滅菌劑、過濾法、輻射法或加熱法，使該等調配物無菌化。

本發明之結晶化合物亦可使用已知經皮遞送系統及賦形劑經皮投與。例如，可將該化合物與諸如丙二醇、聚乙二醇單月桂酸酯、氮雜環烷-2-酮及類似物之滲透增強劑混合，及併入貼布或類似遞送系統中。若需要，該等經皮組合物中可使用包括膠凝劑、乳化劑及緩衝液之其他賦形劑。

若需要，本發明之結晶化合物可與一或多種其他治療劑組合投與。因此，在一個實施例中，本發明之組合物可視需要包含其他藥物，與本發明結晶化合物共同投與。例如，該組合物可進一步包含選自由以下組成之群之一或多種藥物(亦稱為「第二藥劑」)：抗阿茲海默氏症藥、抗驚厥藥(抗癲癇藥)、抗抑鬱藥、抗帕金森氏症藥、血清素-正腎上腺素再吸收雙重抑制劑(SNRIs)、非類固醇消炎藥(NSAIDs)、正腎上腺素再吸收抑制劑、類鴉片促效劑(類鴉片鎮痛藥)、類鴉片拮抗劑、選擇性血清素再吸收抑制劑、鈉通道阻斷劑、抗交感神經劑及其組合。該等治療劑之眾多實例在此技藝中周知，且實例描述於本文中。藉由本發明之結晶化合物與第二藥劑組合，僅使用兩種活性組分可達到三合一療法，即血清素再吸收抑制活性、正腎上

腺素再吸收抑制活性及與該第二藥劑相關之活性(例如抗抑鬱藥活性)。由於相較於包含三種活性組分之組合物，包含兩種活性組分之醫藥組合物一般更容易調配，因此該等兩組分組合物提供明顯優於包含三種活性組分之組合物之優點。因此，在本發明之又一態樣中，醫藥組合物包含本發明之結晶化合物、第二活性劑及醫藥可接受載劑。組合物中亦可包含第三活性劑、第四活性劑等。在組合療法中，本發明化合物的投藥量及第二藥劑的投藥量可小於一般以單療法投與的量。

可將本發明之晶形化合物與第二活性劑物理性混合，形成包含兩種藥劑之組合物；或者，各藥劑可存於分開且獨立之組合物中，供同時或依序投與患者。例如，可利用習知程序及設備，將本發明之晶形化合物與第二活性劑組合成包含本發明晶形化合物及第二活性劑之活性劑組合。另外，可將該等活性劑與醫藥可接受載劑組合，形成包含本發明晶形化合物、第二活性劑及醫藥可接受載劑之醫藥組合物。在該實施例中，一般，將組合物之該等組分混合或摻合，得到物理混合物。然後，採用文中所述之任何途徑，投與治療有效量之該物理混合物。

或者，在投與患者之前，該等活性劑可保持分開且獨立。在該實施例中，該等製劑於投與之前不是物理性混合在一起，而是同時或於不同時間下呈分開組合物形式投與。該等組合物可分開封裝或可一起封裝於套組中。當於不同時間下投與時，第二藥劑一般係在投與本發明化合物

後之24小時以內(自投與本發明化合物起至給藥後約24小時之間之任何時間點)投與。此作法亦稱為依序投藥。因此，本發明之晶形化合物可採用兩種錠劑(每種活性劑呈一種錠劑)與另一種活性劑同時或依序進行經口投藥，其中”依序”意指在投與本發明化合物之後即刻投與或經過一段預定時間後(例如，1小時後或3小時後)投與。或者，該組合可經不同投藥途徑(亦即其中之一經口及另一者經吸入)投與。

在一實施例中，套組包括包含本發明晶形化合物之第一劑型及至少一種包含文中所述第二藥劑中一或多者之其他劑型，其含量應足以實現本發明方法。該第一劑型與第二(或第三，等等)劑型共同包含治療有效量之供治療或預防患者疾病或醫學病況用之活性劑。

當包含時，該一或多種第二藥劑係呈治療有效量存在，亦即，其投藥量一般可在與本發明晶形化合物共同投與時得到治療有益效果。該第二藥劑可呈醫藥可接受鹽、溶劑化物、純光學立體異構體形式等等。因此，列於以下之第二藥劑用意在於包括所有該等形式，且可於市面獲得或可利用習知程序及製劑製得。

代表性抗阿茲海默氏症藥劑包括(但不限於)：多奈哌齊(donepezil)、加蘭他敏(galantamine)、美金剛胺(memantine)、雷斯替明(rivastigmine)、司來吉蘭(selegiline)、他克林(tacrine)及其組合。

代表性抗驚厥藥(抗癲癇藥)包括(但不限於)：乙醯唑胺

(acetazolamide)、阿布妥因(albutoin)、4-胺基-3-羥基丁酸、貝克拉胺(beclamide)、醯胺咪嗪(carbamazepine)、杜溴胺(cinromide)、氯美噻唑(clomethiazole)、氯硝西泮(clonazepam)、地西泮(diazepam)、二甲雙酮(dimethadione)、依特比妥(eterobarb)、依沙雙酮(ethadione)、乙琥胺(ethosuximide)、乙妥英(ethotoin)、菲爾胺酯(felbamate)、磷苯妥英(fosphenytoin)、加巴噴丁(gabapentin)、拉科醯胺(lacosamide)、樂命達(lamotrigine)、勞拉西泮(lorazepam)、溴化鎂、硫酸鎂、美芬妥英(mephenytoin)、普羅米那(mephobarbital)、甲琥胺(methsuximide)、咪達唑侖(midazolam)、硝西泮(nitrazepam)、奧沙西泮(oxazepam)、奧凱西平(oxcarbazepine)、甲乙雙酮(paramethadione)、苯乙醯脲(phenacemide)、苯度氯銨(pheneturide)、苯巴比妥、苯琥胺(phensuximide)、苯妥英(phenytoin)、溴化鉀、普瑞巴林(pregabalin)、普里米酮(primidone)、普羅加胺(progabide)、溴化鈉、2-丙基戊酸鈉(sodium valproate)、舒噻嗪(sulthiame)、噻加賓(tiagabine)、托吡酯(topiramate)、三甲雙酮(trimethadione)、丙戊酸、丙戊醯胺、氯己烯酸(vigabatrin)、唑尼沙胺(zonisamide)及其組合。在一特定實施例中，抗驚厥藥係選自卡馬西平、加巴噴丁、普瑞巴林及其組合。

代表性抗抑鬱藥包括(但不限於)：阿地唑侖(adinazolam)、阿米替林(amitriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、度硫平(dothiepin)(例如鹽酸度硫平)、

多塞平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazapine)、去甲替林(nortriptyline)、普羅替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine)、文拉法辛、齊美利定(zimelidine)及其組合。

代表性抗帕金森氏症藥劑包括(但不限於)：金剛胺(amantadine)、阿樸嗎啡(apomorphine)、苯紮托品(benzotropine)、溴麥角隱亭(bromocriptine)、碳度巴(carbidopa)、苯海拉明(diphenhydramine)、恩他卡朋(entacapone)、左多巴(levodopa)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、羅匹尼羅(ropinirole)、司來吉蘭(selegiline)、托卡朋(tolcapone)、苯海索(trihexyphenidyl)及其組合。

代表性血清素-正腎上腺素再吸收雙重抑制劑(SNRI)包括(但不限於)：比西發定(bicifadine)、去甲文拉法辛、度洛西汀、米那普侖、奈法唑酮(nefazodone)、文拉法辛及其組合。

代表性非類固醇消炎藥(NSAID)包括(但不限於)：阿西美辛(acemetacin)、乙醯胺酚(acetaminophen)、乙醯水楊酸、阿氯酚酸(alclofenac)、阿明洛芬(alminoprofen)、胺酚酸(amfenac)、胺普立糖(amiprilose)、阿莫西林(amoxiprin)、阿尼羅酸(anirolac)、阿扎丙宗(apazone)、阿扎丙酮(azapropazone)、貝諾酯(benorilate)、苯惡洛芬(benoxaprofen)、苯哌立隆(bezpiperylon)、溴哌莫(broperamole)、布氯酸(bucloxic acid)、卡洛芬(carprofen)、環氯節酸(clidanac)、雙氯酚酸(diclofenac)、二氟尼柳

(diflunisal)、地弗他酮(diflalone)、依諾利康(enolicam)、
依託度酸(etodolac)、依託考昔(eticorixib)、芬布芬
(fenbufen)、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸(fenclozic
acid)、非諾洛芬(fenoprofen)、芬替酸(fentiazac)、非普拉
宗(feprazone)、氟芬那酸(flufenamic acid)、氟苯柳
(flufenisal)、氟洛芬(fluprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、呋
羅芬酸(furofenac)、異丁芬酸(ibufenac)、布洛芬(ibuprofen)、
吲哚美辛(indomethacin)、吲哚洛芬(indoprofen)、伊索克
酸(isoxepac)、伊索昔康(isoxicam)、酮洛芬(ketoprofen)、
克多炎(ketorolac)、洛非咪唑(lofemizole)、氯諾昔康
(lornoxicam)、甲氯滅酸鈉(meclofenamate)、甲氯滅酸
(meclofenamic acid)、甲滅酸(mefenamic acid)、美洛昔康
(meloxicam)、美沙拉嗪(mesalamine)、咪洛芬(mioprofen)、
莫非保松(mofebutazone)、萘丁美酮(nabumetone)、奈普生
(naproxen)、尼氟滅酸(niflumic acid)、尼美舒利(nimesulide)、
硝基氟吡洛芬(nitroflurbiprofen)、奧沙拉秦(olsalazine)、
奧沙普秦(oxaprozin)、歐普納克(oxpinac)、羥布宗
(oxyphenbutazone)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、吡羅昔
康(piroxicam)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、雙
水楊酯(salsalate)、舒多昔康(sudoxicam)、柳氮磺吡啶
(sulfasalazine)、舒林酸(sulindac)、舒洛芬(suprofen)、替諾昔
康(tenoxicam)、硫平酸(tiopinac)、噻洛芬酸(tiaprofenic
acid)、硫惡洛芬(tioxaprofen)、托滅酸(tolfenamic acid)、托美
汀(tolmetin)、三氟米酯(triflumidate)、齊多美辛(zidometacin)、

佐美酸(zomepirac)及其組合。在一特定實施例中，NSAID係選自依託度酸、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、克多炎、美洛昔康、奈普生、奧沙普秦、吡羅昔康及其組合。在一特定實施例中，NSAID係選自布洛芬、吲哚美辛、萘丁美酮、奈普生(例如奈普生鈉)及其組合。

代表性肌肉鬆弛劑包括(但不限於)：卡立普多(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、環苯紫林(cyclobenzaprine)、二氟尼柳、美他沙酮(metaxalone)、美索巴莫(methocarbamol)及其組合。

代表性正腎上腺素再吸收抑制劑包括(但不限於)：阿托西汀、安非他酮(bupropion)及安非他酮代謝物羥基安非他酮、馬普替林(maprotiline)、瑞波西汀(reboxetine)(例如(S,S)-瑞波西汀)、維洛沙秦(viloxazine)及其組合。在一特定實施例中，正腎上腺素再吸收抑制劑係選自阿托西汀、瑞波西汀及其組合。

代表性類鴉片促效劑(類鴉片鎮痛藥)及拮抗劑包括(但不限於)：丁丙諾啡(buprenorphine)、布托啡諾(butorphanol)、可待因(codeine)、雙氫可待因(dihydrocodeine)、芬太尼(fentanyl)、氫可酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、左洛啡烷(levallorphan)、左啡諾、哌替啶(meperidine)、美沙酮、嗎啡(morphine)、納布啡(nalbuphine)、納美芬(nalmefene)、納洛芬(nalorphine)、納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)、羥可待酮、羥嗎啡酮(oxymorphone)、噴他佐辛(pentazocine)、丙氧芬(propoxyphene)、曲馬多及

其組合。在一些實施例中，類鴉片促效劑係選自可待因、雙氫可待因、氫可酮、氫嗎啡酮、嗎啡、羥可待酮、羥嗎啡酮、曲馬多及其組合。

代表性選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)包括(但不限於)：西它普蘭及西它普蘭代謝物去甲西它普蘭(desmethylocitalopram)、達泊西汀(dapoxetine)、依西普蘭(escitalopram)(例如草酸依西普蘭)、氟西汀(fluxetine)及氟西汀去甲代謝物諾氟西汀(norfluxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)(例如馬來酸氟伏沙明)、克憂果(paroxetine)、樂復得(sertraline)及樂復得代謝物去甲樂復得，及其組合。在一些實施例中，SSRI係選自西它普蘭、克憂果、樂復得及其組合。

代表性鈉通道阻斷劑包括(但不限於)：卡馬西平、磷苯妥英(fosphenytoin)、樂奇寧(lamotrignine)、利多卡因、美西律(mexiletine)、奧凱西平(oxcarbazepine)、苯妥英(phenytoin)，及其組合。

代表性抗交感神經劑包括(但不限於)：阿替洛爾(atenolol)、可樂定(clonidine)、多沙唑嗪(doxazosin)、胍乙啶(guanethidine)、胍法辛(guanfacine)、莫達非尼(modafinil)、酚妥拉明(phentolamine)、呱唑嗪(prazosin)、利血平(reserpine)、妥拉唑林(tolazoline)(例如鹽酸妥拉唑林)、坦索羅新(tamsulosin)及其組合。

以下調配物例示本發明之代表性醫藥組合物：

例示性口服用硬質明膠膠囊

將本發明晶形化合物(50 g)、噴霧乾燥乳糖(440 g)及硬脂酸鎂(10 g)均勻摻合。然後，將所得組合物裝入硬質明膠膠囊(500 mg組合物/膠囊)內。

或者，使晶形化合物(20 mg)與澱粉(89 mg)、微晶纖維素(89 mg)及硬脂酸鎂(2 mg)均勻摻合。然後，使混合物通過45號篩目美國篩網，且裝入硬質明膠膠囊(200 mg組合物/膠囊)內。

例示性口服用明膠膠囊調配物

使本發明晶形化合物(100 mg)與聚環氧乙烷山梨糖醇酐單油酸酯(50 mg)及澱粉(250 mg)均勻摻合。然後，將混合物裝入明膠膠囊(400 mg組合物/膠囊)內。

或者，使晶形化合物(40 mg)與微晶纖維素(Avicel PH 103; 259.2 mg)及硬脂酸鎂(0.8 mg)均勻摻合。然後，將混合物裝入明膠膠囊(型號 #1，白色不透明)(300 mg組合物/膠囊)內。

例示性口服用錠劑調配物

使本發明晶形化合物(10 mg)、澱粉(45 mg)及微晶纖維素(35 mg)通過20號篩目美國篩網並均勻混合。於50至60°C下乾燥如此製得之顆粒，繼而通過16號篩目美國篩網。使聚乙烯吡咯啉酮(4 mg，於無菌水中形成10%溶液)之溶液與羧甲基澱粉鈉(4.5 mg)、硬脂酸鎂(0.5 mg)及滑石(1 mg)混合，然後，使該混合物通過16號篩目美國篩網。然後，將該等羧甲基澱粉鈉、硬脂酸鎂及滑石添加於該等顆粒。於混合之後，於壓錠機上壓製該混合物，得到重量

為 100 mg 之錠劑。

或者，使晶形化合物(250 mg)與微晶纖維素(400 mg)、煙燻二氧化矽(10 mg)及硬脂酸(5 mg)均勻摻合。然後，壓製混合物，得到錠劑(665 mg 組合物/錠劑)。

或者，使晶形化合物(400 mg)與玉米澱粉(50 mg)、交聯羧甲基纖維素鈉(25 mg)、乳糖(120 mg)及硬脂酸鎂(5 mg)均勻摻合。然後，壓製混合物，得到單面刻痕錠劑(600 mg 組合物/錠劑)。

例示性口服用懸浮液調配物

將以下成分混合，得到每 10 mL 懸浮液包含 100 mg 活性劑之懸浮液：

成分	量
本發明之晶形化合物	1.0 g
富馬酸	0.5 g
氯化鈉	2.0 g
對氧苯甲酸甲酯	0.15 g
對氧苯甲酸丙酯	0.05 g
砂糖	25.5 g
山梨糖醇(70%溶液)	12.85 g
Veegum® K(矽酸鎂鋁)	1.0 g
矯味劑	0.035 mL
著色劑	0.5 mg
蒸餾水	補充適量至 100 mL

適用於注射投藥之例示性可注射調配物

使本發明晶形化合物(0.2 g)與 0.4 M 乙酸鈉緩衝液(2.0 mL)摻合。視需要使用 0.5 N 鹽酸水溶液或 0.5 N 氫氧化鈉水溶液，將所得溶液之 pH 調整至 pH 4，然後，添加適量的注

射用水，使總體積達20 mL。然後，使混合物通過無菌過濾器(0.22微米)過濾，得到適用於注射投藥之無菌溶液。

適用於吸入投藥之例示性組合物

將本發明晶形化合物(0.2 mg)微米化然後與乳糖(25 mg)進行摻合。然後，將該摻合混合物裝入明膠吸藥用匣內。例如，該匣中之內含物係使用乾粉吸入器投與。

或者，使本發明之微米化化合物(10 g)分散於藉由卵磷脂(0.2 g)溶於去離子水(200 mL)中製得之溶液中。噴霧乾燥所得懸浮液，然後微米化，得到包含具有平均粒徑小於約1.5 μm 之顆粒之微米化組合物。然後，將該微米化組合物裝入包含加壓1,1,1,2-四氟乙烷之定劑量吸入器藥匣內，當藉由吸入器投與時，足使每次給藥提供約10 μg 至約500 μg 本發明化合物的量。

或者，使晶形化合物(25 mg)溶於經檸檬酸鹽緩衝之(pH 5)等滲鹽水(125 mL)中。攪拌混合物攪拌並進行音波處理，直到該化合物溶解為止。校驗溶液的pH且視情況慢慢添加1 N氫氧化鈉水溶液，調整至pH 5。該溶液係利用噴霧器投藥，每次給藥提供約10 μg 至約500 μg 晶形化合物。

實例

提供以下製法及實例說明本發明之特定實施例。然而，除非明確指明，否則，該等特定實施例無意以任何方式限制本發明之範圍。

除非另外指明，否則以下縮寫具有以下含義，且用於本文中然並未加以定義之任何其他縮寫則如其標準含義：

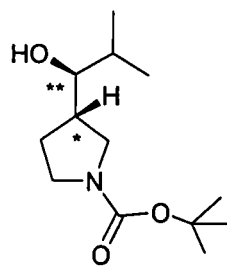
BOC	第三丁氧基羰基
BSA	牛血清白蛋白
DMEM	杜貝卡氏改良依格培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDTA	乙二胺四乙酸
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FBS	胎牛血清
HEPES	4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙磺酸
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
THF	四氫呋喃

用於本文中然並未加以定義之任何其他縮寫具有一般可接受之標準含義。除非另外指出，否則，所有物質(諸如試劑、起始物質及溶劑)係購自商業供應商(諸如 Sigma-Aldrich、Fluka Riedel-de Haën等)且係在未進一步純化下使用。

在以下所述之其等化合物中，兩個對掌性中心係藉由*及**符號識別。注意該*對掌性中心係已知；然而，該**對掌性中心係明顯未知，且係基於非對映異構體中間物(受保護之醇)之混合物經過逆相HPLC之第一洗脫峰。

製法 1

(S)-3-((S)-1-羥基-2-甲基丙基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



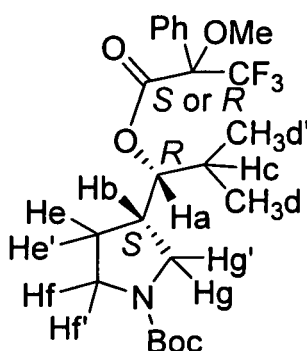
於氮氣條件下，使(S)-3-甲醯基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(10.0 g, 50.2 mmol)與THF(100 mL, 1000 mmol)組合，繼而使所得溶液冷卻至 -78°C 。然後，在10分鐘內，逐滴添加在THF(30.1 mL, 60.2 mmol)中之2.0 M氯化異丙基鎂。使混合物慢慢升溫達室溫過夜。然後，逐滴添加 NH_4Cl 飽和水溶液(100 mL)淬滅反應。真空移除THF且利用EtOAc(2×100 mL)萃取所得混合物，接著利用NaCl飽和水溶液(1×100 mL)洗滌已合併之有機層，然後經過無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，繼而真空濃縮。藉由正相層析法(300 g SiO_2 ，12 g粗產物，50-60%二乙醚之己烷溶液)純化粗產物得到如下澄清油狀物：

(S)-3-((S)-1-羥基-2-甲基丙基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(3.8 g；第1洗脫峰)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.60-4.38 (brs, 1H), 3.40-3.22 (m, 2H), 3.28-3.02 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.87 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

(S)-3-((R)-1-羥基-2-甲基丙基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(2.8 g；第2洗脫峰)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.50-4.40, (brs, 1H) 3.42-3.28 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 2H), 3.04-

2.92 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.62-1.46 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.88 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

標題化合物立體化學結構係針對第二洗脫物質藉由 Mosher 酯分析儀 (Dale and Mosher (1969) J. Org. Chem. 34(9):2543-2549) 確定。使用該分析儀，判定該第二洗脫峰物質為 (S,R)：



質子	δ (S,R,S)	δ (S,R,R)	δ (S,R,S) - δ (S,R,R)
Ha	5.040	5.029	0.011
Hb	2.486	2.511	-0.025
Hc, He	重疊但不同等之H	重疊但不同等之H	ND
Hd, Hd'	0.912	0.876	0.036
He'	與Boc重疊	與Boc重疊	ND
Hf	3.209	3.212	-0.003
Hf'	2.988	3.050	-0.062
Hg	與OMe重疊	與OMe重疊	ND
Hg'	3.364	3.389	-0.025

ND：無法判定

注意：前2個字母對應於該第二洗脫峰物質，及該非對映異構體之第3個字母係指 Mosher 酯對掌性中心。

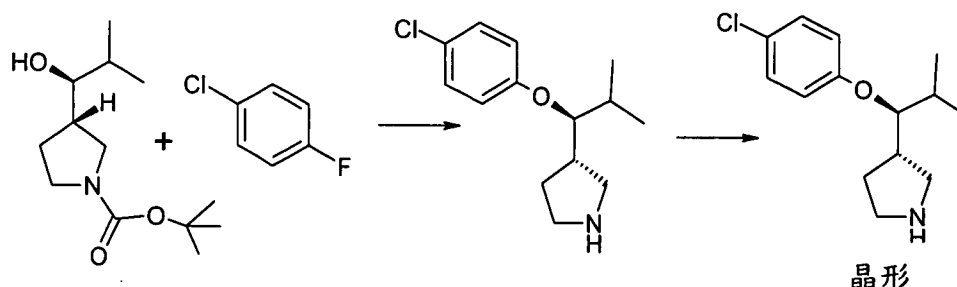
SRS 非對映異構體：1H, CDCl_3 , δ ppm 7.60-7.51 (m,

2H); 7.43-7.37 (m, 3H); 5.04 (dd, $J=8.0, 4.0$, 1H); 3.52 (s, 3H); 3.51-3.45 (m, 1H); 3.36 (t, $J=8.4$, 1H); 3.28-3.12 (m, 1H); 3.07-2.90 (m, 1H); 2.59-2.39 (m, 1H); 1.97-1.80 (m, 2H); 1.59-1.45 (m, 1H); 1.43 (s, 9H); 0.93 (d, $J=6.8$, 3H); 0.90 (d, $J=6.8$, 3H)。

SRR 非對映異構體：1H, CDCl_3 , δ ppm 7.62-7.52 (m, 2H); 7.44-7.36 (m, 3H); 5.06-4.98 (m, 1H); 3.52 (s, 3H); 3.52-3.45 (m, 1H); 3.39 (t, $J=8.8$, 1H); 3.30-3.14 (m, 1H); 3.10-2.96 (m, 1H); 2.60-2.40 (m, 1H); 1.96-1.80 (m, 2H); 1.58-1.45 (m, 1H); 1.43 (s, 9H); 0.96 (m, 6H)。

實例 1

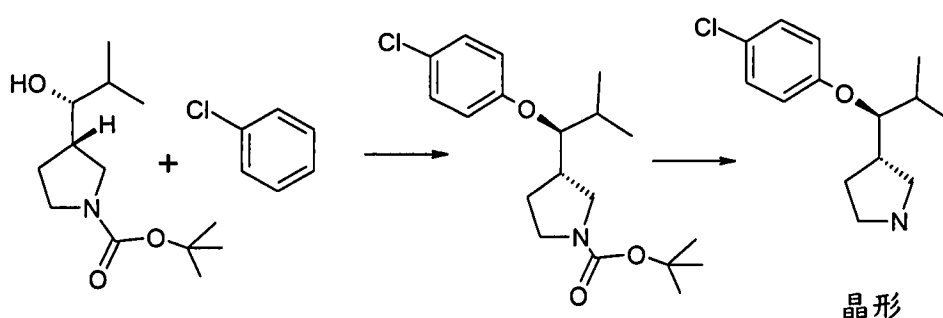
晶形 (S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉鹽酸鹽



使 (S)-3-((S)-1-羥基-2-甲基丙基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (2.6 g, 10.7 mmol, 1.0 當量) 及 1-氯-4-氟苯 (3.4 mL, 32.0 mmol, 3.0 當量) 溶於 DMF (12 mL, 150 mmol) 中。分三份慢慢添加 NaH (385 mg, 16.0 mmol, 1.5 當量)，且在室溫下，於氮氣條件下，使混合物攪拌 10 分鐘。於 90℃ 下，將該混合物加熱 3 小時，然後，冷卻至室溫。利用己烷 (50 mL) 萃取該混合物，繼而利用水 (50 mL) 洗滌。水層經己烷 (50 mL) 再萃取。合併有機層，經過 Na_2SO_4 乾燥，過濾，繼而

濃縮。然後，藉由管柱層析法(利用己烷及醚(0至100%)洗脫，急驟層析法)純化經BOC保護之粗製中間物。使用於EtOH(150 mL, 180 mmol)中之1.2 M HCl脫去保護基。於室溫下，使混合物攪拌48小時。將溶液濃縮至乾燥，得到單HCl鹽之粗產物。使該粗單HCl鹽溶於異丙醇(5 mL)中，得到油狀物，將該油狀物加熱達55°C。於恒定攪拌下，慢慢添加二異丙醚(25 mL)，得到均勻溶液，使該溶液冷卻至室溫。於冷卻過程中刮擦反應容器及添加晶種(採用類似條件，藉由加熱及慢慢冷卻得到之100 mg粗HCl鹽)。使所產生之固體及溶液室溫下靜置1小時。過濾出固體，且利用二異丙醚(10 mL)洗滌得到之白色固體(1.4 g)。濃縮濾液並重複結晶兩次，得到總計2.4 g(經過3次沉澱)。使沉澱物溶於水中並凍乾，得到標題化合物，為灰白色晶體(2.4 g, 99%純度)。

標題晶形鹽酸鹽之交替製法



將(S)-3-((R)-1-羥基-2-甲基丙基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(35.0 g, 144 mmol, 1.0當量)、三苯基膦(41.5 g, 158 mmol, 1.1當量)、對氯酚(37.0 g, 288 mmol, 2.0當量)及2-甲基四氫呋喃(300 mL)組合，及利用氮氣沖洗容器。於室

溫下，在2小時內，慢慢添加偶氮二羧酸二異丙酯(31.2 mL, 1.1當量)。然後，於室溫下，使混合物攪拌過夜。添加己烷(600 mL)且於室溫下使所得混合物攪拌30分鐘。分離相且利用1.0 M NaOH之水溶液(600 mL)洗滌有機層，利用經稀釋之NaCl飽和水溶液(20 mL)洗滌，然後，經過Na₂SO₄乾燥，得到經BOC保護之粗製中間物。添加另一份體積之己烷(50 mL)，且使所得混合物攪拌30分鐘。濾除固體，得到經BOC保護之粗製中間物，為黏稠油狀物，然後，藉由矽膠層析(0至10至20% EtOAc之己烷溶液)純化該黏稠油狀物，得到(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(5.5 g)。

使(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(24.7 g, 69.8 mmol, 1.0當量)與3 M HCl之環戊基甲基醚溶液(200 mL, 8.0當量)組合。於室溫下，使混合物攪拌過夜。藉由旋轉蒸發移除大多數溶劑，得到黏稠油狀物。添加二異丙醚(300 mL)，然後，藉由旋轉蒸發法，使體積慢慢縮減至~200 mL，得到漿液。於室溫下，使該漿液攪拌2小時，然後過濾，繼而利用二異丙醚(50 mL)洗滌濾餅並乾燥，得到標題化合物(18.1 g, 98.5%純度)。使產物於5份體積之EtOAc中再形成漿液(室溫，加熱達50°C，然後冷卻至室溫)，得到標題化合物之晶體(18.0 g, >99%純度)。

實例 2

粉末X射線繞射

使用Cu K α (30.0 kV, 15.0 mA)輻射，利用Rigaku Miniflex

PXRD繞射儀獲得粉末X射線繞射圖(PXRD)。該分析法係利用測角器，依步進 0.03° 之每分鐘 $2^{\circ}(2\theta)$ 連續掃描模式，於 2 至 $40^{\circ}(2\theta)$ 範圍內掃描。於石英樣本架上製得樣本，呈粉末物質薄層形式。於 $\pm 0.20^{\circ}$ 2θ 角範圍內，利用矽金屬標準品校準儀器。本發明晶形鹽酸鹽之代表性PXRD圖示於圖1中。為了減小粒子尺寸對相對強度之干擾，於進行測試之前，手動研磨該等樣本。

描繪於圖1中之許多粉末繞射強峰及相對平坦基線強力地指示該晶形鹽酸鹽具有良好的結晶度。

實例3

熱分析

差示掃描熱量測定法(DSC)係使用具有熱分析控制器之TA儀器型號Q-100模組進行。收集數據並利用TA儀器熱分析軟體分析。精確稱取 1.22 mg 本發明晶形鹽酸鹽樣本置於有蓋之鋁盤內。於 22°C 下，在5分鐘等溫平衡週期之後，採用為 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 之線性加熱溫度斜升率，將該樣本自 22°C 加熱達到 250°C 。代表性DSC熱譜圖示於圖2中。

該DSC熱譜圖證實該晶形鹽酸鹽具有極佳的熱穩定性，且熔點為約 128°C ，且於約 200°C 以下之熱分解不明顯。

代表性TGA跡線示於圖3中，且指示自室溫至 200°C 範圍內，晶形鹽酸鹽樣本之重量並未出現任何顯著損耗，此點與殘餘水分或溶劑之損耗程度達成一致。

實例4

動態吸濕評估法

使用 VTI 常壓微量天平，SGA-100 系統 (VTI Corp., Hialeah, FL 33016) 針對本發明之晶形鹽酸鹽進行動態吸濕 (DMS) 評估 (亦稱為水分吸收-解吸型態)。採用約 2.73 mg 之樣本尺寸，及於開始進行分析時之環境值下設定濕度。DMS 分析法包括依每步 5% 相對濕度之速率，在 2% 相對濕度至 90% 相對濕度之全濕度範圍內掃描。DMS 行進係於 25°C 之等溫下完成。代表性 DMS 型態示於圖 4 中。

該 DMS 型態證實該晶形鹽酸鹽具有可逆吸收/解吸型態，且吸濕性不顯著。該晶形鹽酸鹽在其曝露於 2% 相對濕度至 90% 相對濕度之寬濕度範圍時，有小幅增重，且在曝露於至高 85% 相對濕度時，增重幅度小於約 1.0%，此點指示該晶形鹽酸鹽在 85% 濕度以下僅具有最低的吸濕風險。

實例 5

溶解性與穩定性

於寬 pH 範圍內，本發明之晶形鹽酸鹽具有極好的水溶解性：

溶解性	濃度(mg/mL)
HCl pH 2.0	>10
50 mM 磷酸鹽緩衝型 pH 7.4	>10
未經緩衝之水	>10

本發明之晶形鹽酸鹽 (10 µg/mL 濃度) 亦具有良好的穩定性，且於 40°C 下儲存 3 天後沒有損失純度：

溶液	HPLC 峰面積變化(%)
50 mM 檸檬酸 pH 2.2	100.5
50 mM 磷酸鹽緩衝型 pH 7.4	100.0

於室溫下，本發明之晶形鹽酸鹽亦具有良好的穩定性，且於1 mg/mL及10 mg/mL之濃度下30天內未發生降解。

試驗1

hSERT、hNET及hDAT結合性試驗法

採用膜放射性配體結合性試驗法測定對有標記之配體(^3H -西它普蘭或 ^3H -尼索西汀或 ^3H -WIN35428)與由分別表現人類重組轉運體(hSERT或hNET或hDAT)之細胞製得之膜之結合性之抑制效應，以確定測試化合物對該等轉運體的 pK_i 值。

藉由表現hSERT、hNET或hDAT之細胞製備膜

於37°C下，在5% CO_2 增濕培養箱中，使分別經hSERT或hNET穩定轉染之重組人胚腎(HEK-293)源性細胞系生長於補充10%透析型FBS(針對hSERT)或FBS(針對hNET)、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 青黴素、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 鏈黴素、2 mM L-穀胺醯胺及250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 胺基糖苷抗生素G418之杜貝卡氏改良依格培養基(DMEM)培養液中。當培養物達到80%匯合率時，利用PBS(不含 Ca^{2+} 及 Mg^{2+})徹底洗滌該等細胞，且利用5 mM EDTA之PBS溶液提升細胞。細胞離心結成粒塊，再懸浮於溶胞緩衝液(包含1 mM EDTA(pH 7.5)之10 mM Tris-HCl)中，均質化，離心結成粒塊，然後於4°C下，再懸浮於50 mM Tris-HCl(pH 7.5)及10%蔗糖中。使用Bio-Rad Bradford蛋白質檢測套組(Bio-Rad Bradford Protein Assay kit)測定膜懸浮液之蛋白質濃度。使膜急速冷凍並儲存於-80°C。表現hDAT之中國倉鼠卵巢(Chinese hamster ovary)細胞膜

(CHO-DAT)係購自PerkinElmer且儲存於-80℃。

結合性試驗法

結合性試驗法係分別針對SERT、NET及DAT，於含有0.5、1及3 μg 膜蛋白質之總體積200 μl 試驗緩衝液(50 mM Tris-HCl、120 mM NaCl、5 mM KCl，pH 7.4)之96孔試驗板中進行。分別針對 ^3H -西它普蘭、 ^3H -尼索西汀或 ^3H -WIN35428測定放射性配體 K_d 值之飽和結合性研究法係採用介於0.005至10 nM (^3H -西它普蘭)；0.01至20 nM(^3H -尼索西汀)及0.2至50 nM(^3H -WIN35428)範圍內之12種不同放射性配體濃度進行。用於測定測試化合物之 pK_i 值之抑制試驗係利用1.0 nM ^3H -西它普蘭、1.0 nM ^3H -尼索西汀或3.0 nM ^3H -WIN35428，於10 pM至100 μM 範圍內之11種不同測試化合物濃度下進行。

製備測試化合物之儲備溶液(10 mM，於DMSO中)且使用稀釋緩衝液(50 mM Tris-HCl、120 mM NaCl、5 mM KCl(pH 7.4)，0.1% BSA、400 μM 抗壞血酸)得到一系列稀釋液。分別針對hSERT、hNET或hDAT試驗，在1 μM 度洛西汀、1 μM 地昔帕明或10 μM GBR12909(分別含於稀釋緩衝液中)存在下測定非特異性放射性配體結合性。

於22℃下培養60分鐘(或足以達到平衡之時間)之後，藉由96孔UniFilter GF/B板(先經過0.3%聚乙炔亞胺前處理)快速過濾，收集膜，然後利用300 μl 洗滌緩衝液(50 mM Tris-HCl、0.9% NaCl，4℃，pH 7.5)洗滌6次。分析板於室溫下乾燥過夜，添加約45 μl MicroScintTM-20(Perkin Elmer)並

經由液體閃爍光度計定量已結合之放射活性。採用 GraphPad Prism 套裝軟體 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) 分析抑制曲線及飽和等溫線。利用 Prism GraphPad 中之 S 型劑量效應 (Sigmoidal Dose Response) (可變斜率) 演算法，自濃度效應曲線得到 IC_{50} 值。利用 Prism GraphPad 中之飽和結合性全局擬合演算法 (Saturation Binding Global Fit algorithm)，自飽和等溫線得到放射性配體之 K_d 及 B_{max} 值。利用 Cheng-Prusoff 公式 (Cheng & Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22(23):3099-3108): $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$ (其中 $[L]$ = 放射性配體濃度)，自最佳擬合 IC_{50} 值及放射性配體之 K_d 值計算測試化合物之 pK_i 值 (K_i 之以十為底之負對數值)。

以該試驗法測試實例 1 化合物 (TFA 鹽) 且發現顯示 SERT $pK_i \geq 8.0$ 及 NET $pK_i \geq 8.0$ 。

試驗 2

hSERT、hNET 及 hDAT 神經傳遞質吸收性試驗法

採用神經傳遞質吸收性試驗法測定對分別表現轉運體 (hSERT、hNET 或 hDAT) 之細胞吸收 3H -血清素 (3H -5-HT)、 3H -正腎上腺素 (3H -NE) 及 3H -多巴胺 (3H -DA) 之抑制性，以測得測試化合物對該等轉運體之 pIC_{50} 值。

3H -5-HT、 3H -NE 及 3H -DA 吸收性試驗法

於 $37^\circ C$ 下，在 5% CO_2 增濕培養箱中，使分別經 hSERT、hNET 或 hDAT 穩定轉染之 HEK-293 源性細胞系生長於補充 10% 透析型 FBS (針對 hSERT) 或 FBS (針對 hNET 及 hDAT)、

100 $\mu\text{g/ml}$ 青黴素、100 $\mu\text{g/ml}$ 鏈黴素、2 mM L-穀胺鹽胺及250 $\mu\text{g/ml}$ 胺基糖苷抗生素G418(針對hSERT及hNET)或800 $\mu\text{g/ml}$ 胺基糖苷抗生素G418(針對hDAT)之DMEM培養液中。當培養物達到80%匯合率時，利用PBS(不含 Ca^{2+} 及 Mg^{2+})徹底洗滌該等細胞，且利用5 mM EDTA之PBS溶液提升細胞。於1100 rpm下離心5分鐘，收集細胞，再懸浮於PBS中洗滌1次，然後離心。棄置上澄液，且藉由溫和研磨，使細胞結粒塊再懸浮於包含HEPES(10 mM)、 CaCl_2 (2.2 mM)、抗壞血酸(200 μM)及帕吉林(pargyline)(200 μM)之室溫克氏-林格氏(Krebs-Ringer)碳酸氫鹽緩衝液(pH 7.4)中。分別針對SERT、NET及DAT細胞系，該細胞懸浮液中之最終細胞濃度為 7.5×10^4 個細胞/ml、 1.25×10^5 個細胞/ml及 5.0×10^4 個細胞/ml。

神經傳遞質吸收性試驗法係於96孔試驗板中，分別針對SERT、NET及DAT，於含有 1.5×10^4 及 2.5×10^4 個細胞之總體積400 μl 試驗緩衝液(包含HEPES(10 mM)、 CaCl_2 (2.2 mM)、抗壞血酸(200 μM)及帕吉林(200 μM)之克氏-林格氏碳酸氫鹽緩衝液(pH 7.4))中進行。用於測定測試化合物之 pIC_{50} 值之抑制性試驗法係利用介於10 pM至100 μM 範圍內之11種不同濃度進行。製備測試化合物之儲備溶液(10 mM，於DMSO中)且使用50 mM Tris-HCl、120 mM NaCl、5 mM KCl(pH 7.4)、0.1% BSA、400 μM 抗壞血酸製得一系列稀釋液。在添加有放射性標記的神經傳遞質： ^3H -5-HT(20 nM最終濃度)、 ^3H -NE(50 nM最終濃度)或 ^3H -DA(100

nM最終濃度)之前，測試化合物先於37℃下與各別細胞培養30分鐘。分別針對hSERT、hNET或hDAT試驗法，在2.5 μM度洛西汀、2.5 μM地昔帕明或10 uM GBR-12909(分別於稀釋緩衝液中)存在下，測定非特異性神經傳遞質吸收性。

於37℃下之10分鐘培養之後，通過96孔UniFilter GF/B板由快速過濾，收集具有放射性配體之細胞，利用1% BSA預先處理，然後利用650 μl洗滌緩衝液(冰冷PBS)洗滌6次。於37℃下，將板乾燥過夜，添加~45 μl MicroScint™-20 (Perkin Elmer)並經由液體閃爍光度計定量所含之放射活性。採用GraphPad Prism套裝軟體(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)分析抑制曲線。利用Prism GraphPad中之S型劑量效應(Sigmoidal Dose Response) (可變斜率)演算法，自濃度效應曲線得到IC₅₀值。

以該試驗法測試實例1化合物(TFA鹽)，且發現其血清素再吸收抑制pIC₅₀值為≥8.0之及正腎上腺素再吸收抑制pIC₅₀值為≥8.0。

試驗3

活體外SERT及NET轉運體佔有率研究法

在活體內投與(急性或慢性)測試化合物之後，利用活體外放射性配體結合性及神經傳遞質吸收性試驗法測定選定腦區中SERT及NET之活體內佔有率。以適宜劑量(0.0001至100 mg/kg)投與測試化合物(經靜脈內、經腹膜內、經口、經皮下或藉由其他途徑)之後，於特定的時間點(10分

鐘至48小時)，採用斷頭法使大鼠($\geq n=4$ 隻/組)安樂死，且於冰上製作腦切片。製作相關腦區之切片，冷凍並於使用之前儲存於 -80°C 。

活體外SERT及NET放射性配體結合性試驗法

在活體外放射性配體結合性試驗法中，監測SERT(^3H -西它普蘭)及NET(^3H -尼索西汀)選擇性放射性配體與經媒劑處理及經測試化合物處理之動物製得之大鼠腦均質物結合之初始速率。參見Hess等人(2004) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 310(2):488-497。腦組織粗製均質物係由冷凍組織塊於0.15 ml(每mg濕重)之50 mM Tris-HCl、120 mM NaCl、5 mM KCl之pH 7.4緩衝液中均質化製得。放射性配體結合性試驗法係於含有650 μg 濕重組織(相當於25 μg 蛋白質)之總體積200 μl 試驗緩衝液(50 mM Tris-HCl、120 mM NaCl、5 mM KCl、0.025% BSA(pH 7.4))之96孔試驗板中進行。均質物分別與 ^3H -西它普蘭(3 nM)及 ^3H -尼索西汀(5 nM)培養至多5分鐘後，通過先經0.3%聚乙炔亞胺前處理之96孔UniFilter GF/B板進行快速過濾來終止試驗。然後，利用300 μl 洗滌緩衝液(50 mM Tris-HCl、0.9% NaCl， 4°C 下，pH 7.4))洗滌過濾器6次。分別針對 ^3H -西它普蘭或 ^3H -尼索西汀，於1 μM 度洛西汀或1 μM 地帕西明存在下，測定非特異性放射性配體結合。於室溫下，由分析板乾燥過夜，添加 ~ 45 μl MicroScintTM-20(Perkin Elmer)並經由液體閃爍光度計定量已結合之放射活性。採用GraphPad Prism套裝軟體(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)藉由線

性回歸法，測得³H-西它普蘭及³H-尼索西汀之結合性之初始速率。由此測得與源自經媒劑處理之動物之腦組織均質物結合之放射性配體之平均速率。然後，利用以下公式，由此測得測試化合物之佔有率%：

佔有率% = $100 \times (1 - (\text{經測試化合物處理之組織之初始結合速率} / \text{經媒劑處理之組織之平均結合速率}))$

藉由繪製測試化合物劑量之log 10對佔有率%之圖形測得ED₅₀值。利用GraphPad Prism中之S型劑量效應(Sigmoidal Dose Response)(可變斜率)演算法，自濃度效應曲線得到ED₅₀值。

活體外SERT及NET吸收性試驗法

採用活體外神經傳遞質吸收性試驗法測定活體內SERT及NET轉運體佔有率，其中³H-5-HT或³H-NE被吸收進入經過媒劑處理及經測試化合物處理之動物製得之大鼠腦粗製均質物中。參見Wong等人(1993) Neuropsychopharmacology 8(1):23-33。腦組織粗製均質物係由冷凍組織塊於0.5 ml(每mg濕重)之10 mM HEPES緩衝液(包含0.32 M蔗糖、200 μM抗壞血酸及200 μM帕吉林)(於22°C下，pH 7.4)中均質化製得。神經傳遞質吸收性試驗法係於96孔Axygen板中，於含有50 μg蛋白質之總體積350 μl試驗緩衝液(具有10 mM HEPES、2.2 mM CaCl₂、200 μM抗壞血酸及200 μM帕吉林之克氏-林格氏碳酸氫鹽緩衝液(pH 7.4))中進行。均質物分別於37°C下，與³H-5-HT(20 nM)及³H-NE(50 nM)培養5分鐘後，通過先經1% BSA前先處理之96孔

UniFilter GF/B板進行快速過濾來終止試驗。利用650 μ l洗滌緩衝液(冰冷PBS)洗滌板6次並於37°C下乾燥過夜後，添加~45 μ l MicroScintTM-20(Perkin Elmer)。經由液體閃爍光度計定量所含放射活性。以其中組織均質物於4°C下與³H-5-HT(20 nM)或³H-NE(50 nM)培養5分鐘之平行試驗法測定非特異性神經傳遞質吸收性。

試驗4

其他試驗法

用於評估測試化合物之藥理學性質之其他試驗法包括(但不限於)使用藉由表現hSERT或hNET之細胞製得之膜之冷配體結合性動力學試驗法(Motulsky and Mahan (1984) Molecular Pharmacol. 25(1):1-9)；例如使用放射性標記(例如：氙化)測試化合物之習知膜放射性配體結合性試驗法；使用源自例如啮齒動物或人腦之天然組織之放射性配體結合性試驗法；使用人或啮齒動物血小板之神經傳遞質吸收性試驗法；使用源自啮齒動物腦之粗製或純化突觸體製劑之神經傳遞質吸收性試驗法。

試驗5

福馬林足爪測試法

評估化合物對藉由注射50 μ l福馬林(5%)所引起行為反應之抑制能力。將金屬帶附接至雄性Sprague-Dawley大鼠(200至250 g)的左後爪，且在塑料圓筒((15 cm直徑))中，使各鼠習慣於該金屬帶歷時60分鐘。利用醫藥可接受媒劑製備化合物，且在接受福馬林刺激之前，於預先設定之時

間下進行全身性投與(經腹膜內投藥、口服)。使用自動傷害感受分析器(UCSD Anesthesiology Research, San Diego, CA)連續計數由接受注射(附接金屬帶)之後爪之退縮組成之自發傷害性行為，歷時60分鐘。比較經媒劑處理及經化合物處理之大鼠之退縮次數，確定測試物品之抗傷害感受性(Yaksh TL等人，"An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay" (2001) J. Appl. Physiol. 90(6):2386-2402)。

試驗 6

脊神經結紮模型

評估化合物對因神經損傷誘發之觸覺異常疼痛(對無害機械刺激之敏感性增加)之逆轉能力。如Kim and Chung "An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat" (1992) Pain 50(3):355-363中所述，對雄Sprague-Dawley大鼠進行手術準備。機械敏感性係判定為於神經損傷之前及之後，對無害機械刺激(Chaplan等人，"Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw" (1994) J. Neurosci. Methods 53(1):55-63)具有50%退縮反應。於手術後的1至4週內，利用醫藥可接受媒劑製備化合物且全身性投與(腹膜投藥、口服)。以治療前及治療後由神經損傷誘發的機械敏感程度作為該化合物抗傷害感受性指數。

儘管本發明已引用其特定態樣或實施例予以描述，然熟習此項相關技藝者應明瞭，可在不脫離本發明之真實精神

及範圍下可作出多種變化或可取代等效物。另外，在可應用專利案地位及規定允許之範圍內，文中所引用的所有公開案、專利案及專利申請案之全文係以引用的方式併入本文中，就如同各文獻已個別以引用的方式併入本文中一般。

【圖式簡單說明】

圖1顯示晶形(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉鹽酸鹽之粉末x射線繞射(PXRD)圖。圖2顯示差示掃描熱量測定法(DSC)熱譜圖。圖3顯示熱重量分析(TGA)跡線。圖4顯示動態吸濕(DMS)圖。圖5為顯微影像。

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： 100124302

※ 申請日： 100.7.8

※IPC 分類：C07D 267/02 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

3-苯氧基甲基吡咯啉化合物之結晶型態

CRYSTALLINE FORM OF A 3-PHENOXYMETHYLPYRROLIDINE
COMPOUND

二、中文發明摘要：

本發明提供一種結晶(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉鹽酸鹽。本發明亦提供包含該結晶鹽之醫藥組合物、用於製備該結晶鹽之方法及中間物，及使用該結晶鹽治療疾病之方法。

三、英文發明摘要：

The invention provides a crystalline hydrochloride salt of (S)-3-[(S)-1-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropyl]pyrrolidine. This invention also provides pharmaceutical compositions comprising the crystalline salt, processes and intermediates for preparing the crystalline salt, and methods of using the crystalline salt to treat diseases.

七、申請專利範圍：

1. 一種(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉與鹽酸以1:1莫耳比之結晶鹽，其特徵為粉末x射線繞射圖包含 2θ 值在 8.78 ± 0.20 、 15.26 ± 0.20 、 19.08 ± 0.20 、 20.36 ± 0.20 、 21.50 ± 0.20 及 25.46 ± 0.20 之繞射峰。
2. 如請求項1之化合物，其特徵為具有一或多個 2θ 值選自 26.42 ± 0.20 、 30.65 ± 0.20 、 28.91 ± 0.20 、 24.77 ± 0.20 、 14.42 ± 0.20 、 16.74 ± 0.20 及 5.20 ± 0.20 之其他繞射峰。
3. 如請求項1至2中任一項之化合物，其特徵為粉末x射線繞射圖中之峰位置實質上與圖1所示圖形中之峰位置一致。
4. 如請求項1至2中任一項之化合物，其特徵為差示掃描熱量測定跡線具有約 128°C 之熔點。
5. 如請求項1至2中任一項之化合物，其特徵為差示掃描熱量測定跡線實質上與圖2所示一致。
6. 一種醫藥組合物，其包含醫藥可接受載劑及如請求項1至5中任一項之化合物。
7. 如請求項6之醫藥組合物，其進一步包含選自下列之第二治療劑：抗阿茲海默氏症(Alzheimer's)藥劑、抗驚厥藥、抗抑鬱藥、抗帕金森氏症(Parkinson's)藥劑、血清素-正腎上腺素再吸收雙重抑制劑、非類固醇消炎藥、正腎上腺素再吸收抑制劑、類鴉片促效劑、類鴉片拮抗劑、選擇性血清素再吸收抑制劑、鈉通道阻斷劑、抗交感神經劑及其組合物。

8. 一種製備如請求項1至5中任一項之化合物之方法，其包含以下步驟：

(a)利用極性溶劑處理(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉鹽酸鹽以形成第一組合物，或利用鹽酸於惰性稀釋劑中使(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯去保護以形成第一組合物；及(b)添加非極性溶劑以形成第二組合物，由其形成如請求項1至5中任一項之化合物。

9. 如請求項8之方法，其中步驟(b)包含：

(i) 添加非極性溶劑以形成第二組合物；

(ii) 視情況冷卻以進行結晶；及

(iii) 分離所得固體以得到化合物。

10. 如請求項8至9中任一項之方法，其中該極性溶劑為異丙醇。

11. 如請求項8至9中任一項之方法，其中利用3 M HCl去保護，且該惰性稀釋劑為環戊基甲基醚。

12. 如請求項8至9中任一項之方法，其中該非極性溶劑為二異丙醚。

13. 一種純化(S)-3-[(S)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯啉之方法，其包含製備如請求項1至5中任一項之化合物。

14. 如請求項1至5中任一項之化合物，其係用於治療。

15. 如請求項14之化合物，其係用於治療疼痛病症、抑鬱症、情感障礙、注意力缺乏過動症、認知障礙、壓力性尿失禁、慢性疲勞症候群、肥胖症或與停經相關之血管

舒縮症狀。

16. 如請求項15之化合物，其中該疼痛病症選自神經疼痛、纖維肌痛症、慢性下背痛及骨關節炎。
17. 一種藥物，其包含如請求項1至5中任一項之化合物。
18. 一種如請求項1至5中任一項之化合物於製造藥物之用途。
19. 如請求項18之用途，其中該藥物係用於治療疼痛病症、抑鬱症、情感障礙、注意力缺乏過動症、認知障礙、壓力性尿失禁、慢性疲勞症候群、肥胖症或與停經相關之血管舒縮症狀。

八、圖式：

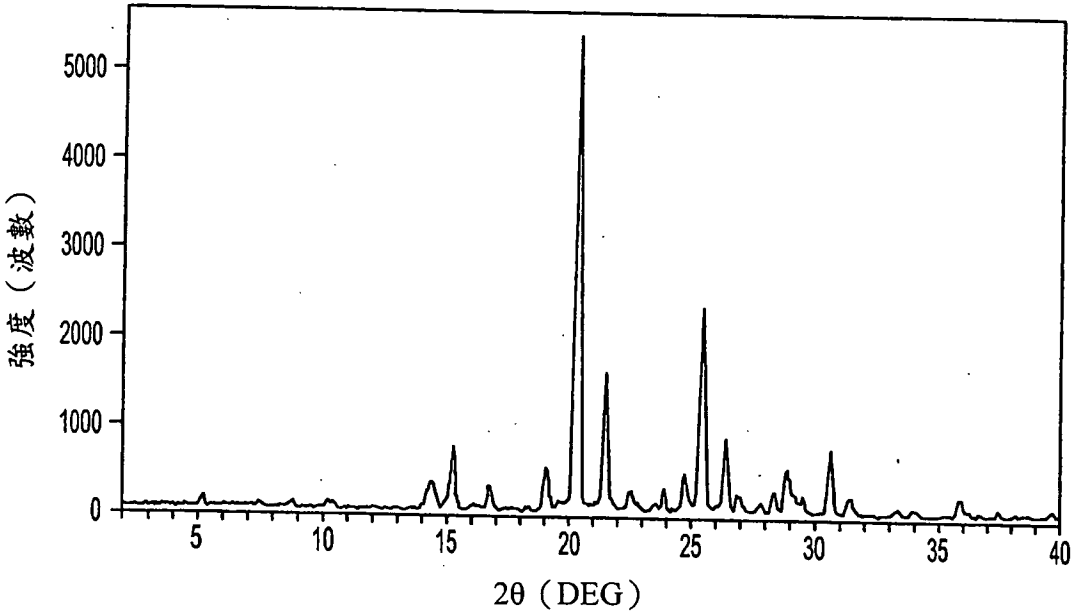


圖 1

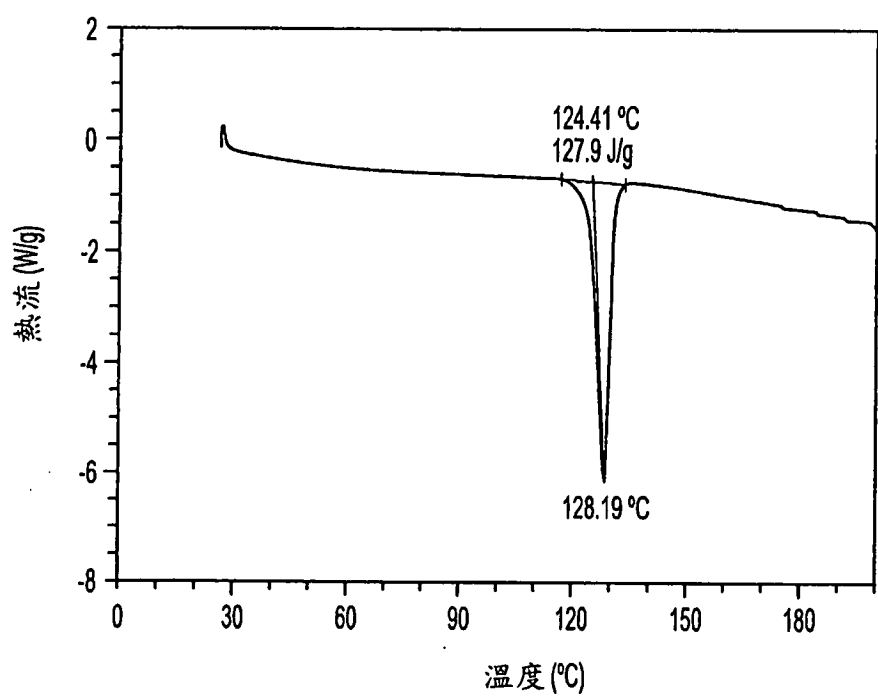


圖2



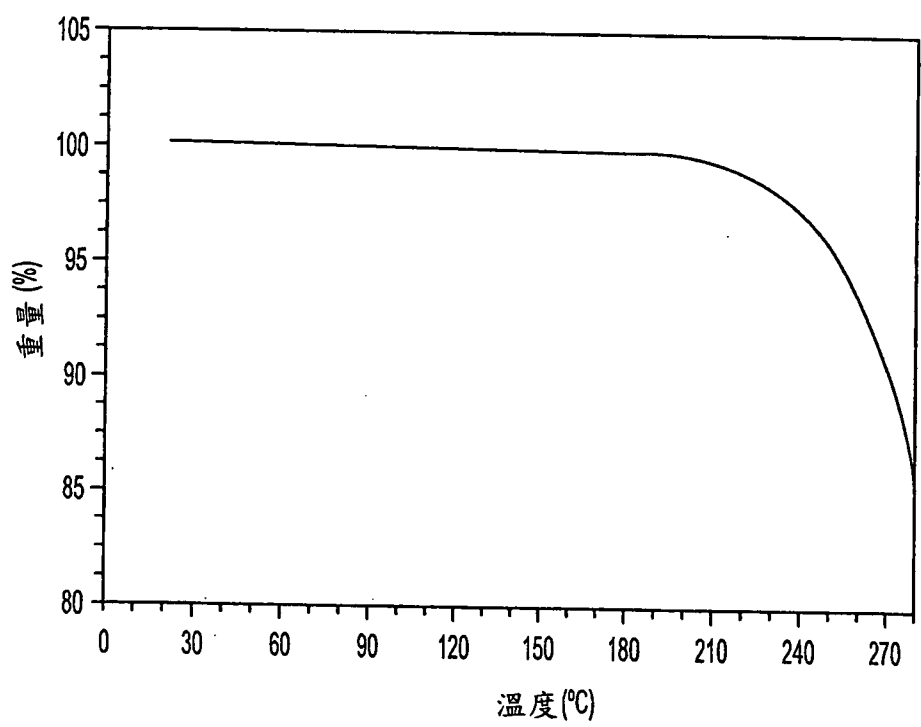


圖3

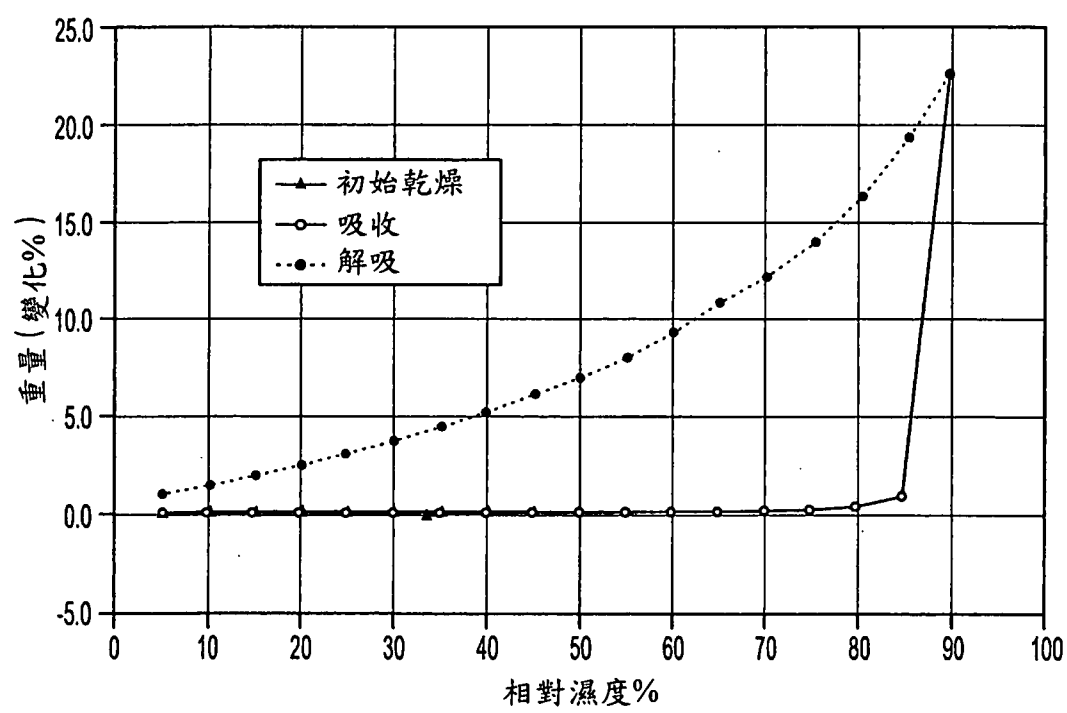


圖4

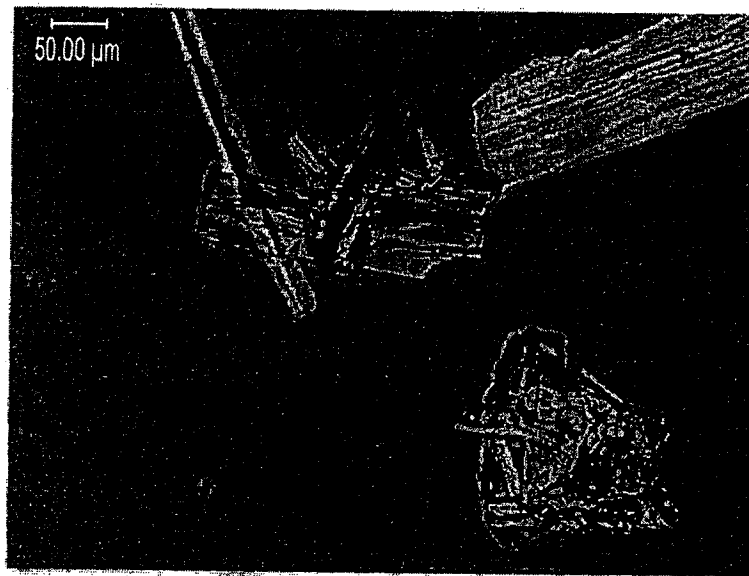


圖5

四、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：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

