

# 發明專利說明書 200301700

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：91135151 ※IPC分類：A61K 31/495

※申請日期：91-12-4 C07D 241/04  
A61P 25/04

## 壹、發明名稱

(中文)治療性化合物之檸檬酸鹽及其醫藥組合物

(英文)CITRIC ACID SALT OF A THERAPEUTIC COMPOUND AND  
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

## 貳、發明人(共2人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文)喬治 喬瑟夫 昆利奇

(英文)GEORGE JOSEPH QUALLICH

住居所地址：(中文)美國康乃狄克州葛羅頓市東點路

(英文)EASTERN POINT ROAD, GROTON,

CONNECTICUT 06340, U.S.A.

國籍：(中文)美國 (英文)U.S.A.

## 參、申請人(共1人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文)美商輝瑞產品公司

(英文)PFIZER PRODUCTS INC.

住居所或營業所地址：(中文)美國康乃狄克州葛羅頓市東點路

(英文)EASTERN POINT ROAD, GROTON,

CONNECTICUT 06340, U.S.A.

國籍：(中文)美國 (英文)U.S.A.

代表人：(中文)J. 崔佛 盧

(英文)J. TREVOR LUMB

發明人   2  

姓名：(中文)路溫 索非路斯 溫特

(英文)LEWIN THEOPHILUS WINT

住居所地址：(中文)美國伊利諾州威爾米特市伊利莎柏拉路 1042 號

(英文)1042 ISABELLA STREET, WILMETTE, ILLINOIS  
60091, U.S.A.

國籍：(中文)美國

(英文)U.S.A.

捌、聲明事項

本案係符合專利法第二十條第一項  第一款但書或  第二款但書規定之期間，其日期為：\_\_\_\_\_

本案已向下列國家(地區)申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家(地區)；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 美國 2001年12月07日 60/338,343

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；日期；案號 順序註記】

1. 美國 2001年12月07日 60/338,343

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

6. \_\_\_\_\_

7. \_\_\_\_\_

8. \_\_\_\_\_

9. \_\_\_\_\_

10. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

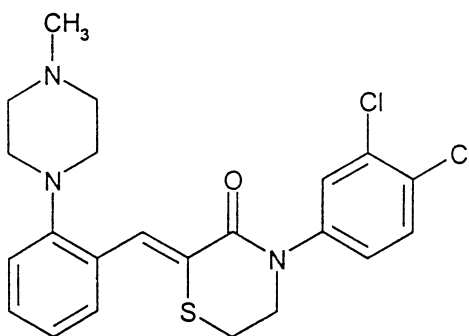
熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

(1)

## 玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

本發明係關於 4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苳基]-硫嗎啶基-3-酮之檸檬酸鹽多形：



及其醫藥組成物。

化合物 4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苳基]-硫嗎啶基-3-酮為一種血清素-1D(5-HT<sub>1D</sub>)受器之拮抗劑，其在許多中樞神經系統之失調、疾病及病況之治療上是有用的，此化合物在哺乳類(特別是人類)治療高血壓；所有抑鬱型式；癌症病患抑鬱；帕金森氏症病患抑鬱；心肌梗塞後抑鬱；亞症候群表徵型抑鬱(subsyndromal symptomatic depression)；不孕婦女之抑鬱；兒童抑鬱症；重鬱症(major depressive disorder)；單次抑鬱發病；復發型抑鬱；兒童受虐導致之抑鬱；產後憂鬱症；輕鬱症(dysthymia)；具有或不具有非典型特徵、病態憂鬱症(melancholic depression)、精神病特徵、僵直性特徵之輕度、中度及重度抑鬱；季節影響型症候群(seasonal affective disorder)；老年抑鬱；慢性抑鬱；具有抑鬱情緒或具有焦慮及抑鬱情緒之適應障礙(adjustment disorder)；混合型焦慮及抑鬱；藥物濫用導致之情緒失調(substance induced mood

disorder)；以及一般醫學症狀、躁鬱症 (bipolar disorder)、躁鬱症抑鬱期、廣泛性焦慮症 (generalized anxiety disorder)、恐懼症 (phobias)、懼曠症 (agoraphobia)、社會焦慮症 (social anxiety)、社會恐懼症 (social phobia)、單純型恐懼症 (simple phobia)、分離焦慮症 (separation anxiety disorder)、創傷壓力症候群、畏避型人格障礙 (avoidant personality disorder)、早洩 (premature ejaculation)、進食障礙、飲食疾患 (binge eating disorder)、神經性厭食症 (anorexia nervosa)、心因性暴食症 (bulimia)、肥胖引起之二次性情緒障礙；化學依賴及酒精、古柯鹼、海洛因、苯巴比妥、尼古丁、大麻及苯重氮基鹽 (benzodiazepine) 成癮；叢發性頭痛 (cluster headache)、偏頭痛 (migraine)、疼痛、阿茲海默氏症、強迫症、恐慌症、具懼曠症之恐慌症、記憶障礙、痴呆、健忘症 (amnesic disorder) 及年齡相關性知能減退 (age related cognitive decline, ARCD)、帕金森氏症、在帕金森氏症中之痴呆、抗精神藥物引起之巴金森症 (neuroleptic-induced parkinsonism) 及遲緩性動作困難 (tardive dyskinesia)、內分泌失調、高泌乳激素血症、血管痙攣、腦血管之血管痙攣、小腦性運動失調 (cerebellar ataxia)；與運動及分泌有關之腸胃道障礙；精神分裂 (schizophrenia) 之負性症狀 (negative symptom)、經前症候群 (premenstrual syndrome)、纖維肌痛症候群 (fibromyalgia syndrom)、應力尿失禁 (stress incontinence)、妥瑞症 (Tourette's syndrome)、拔毛癖 (trichotillomania)、竊盜癖 (kleptomania)、男性陽萎 (male impotence)、癌症、小細胞肺臟上皮細胞癌、

慢性發作性單側頭痛 (chronic paroxysmal hemicrania)、與血管疾病有關之頭痛、廣泛性發展障礙症 (pervasive developmental disorder NOS)、亞斯伯格症 (Asperger's disorder)、選擇性緘默症 (selective mutism)、慢性運動或聲帶抽搐性失常 (chronic motor or vocal tic disorder)、軀體化失常 (somatization disorder)、失眠 (insomnia)、間歇性狂暴症 (intermittent explosive disorder)、縱火癖 (pyromania)、病理性賭博 (pathological gambling)、衝動控制性障礙 (impulse-control disorder)、經前焦躁症 (premenstrual dysphoric disorder) 及注意力缺乏及過動障礙 (attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)) 上是特別有用的。本發明之檸檬酸鹽亦可用於與血清素重新收抑制抗抑鬱劑 (serotonin reuptake inhibiting antidepressant, SRI) 合併之醫藥組成物中，以治療多種此等病況。

血清素-1D受器拮抗劑之化合物包括4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啶基-3-酮，特別包括其氫氣酸鹽，在於1998年4月9日公告之WO 98/14433中被提及(依據1997年9月8日提出申請之U.S. Ser. No. 09/254,999；2000年12月8日提出申請之No. 09/733,346及2001年11月12日提出申請之PCT/IB01/02139號)。前述申請案和本發明為同一所有人，並在此以其完整性、在此所指化合物所再次引用之醫藥上可接受的酸加成鹽類併入參考文獻中。

本發明之檸檬酸鹽所展示之性質包括彼等與某些藥物產

(4)

物調配賦形劑之固態穩定性及可配伍性，而優於先前已知之4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啉基-3-酮之鹽類。

#### 圖示簡要說明

圖1為4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啉基-3-酮之檸檬酸鹽之示差掃描熱卡計(Differential Scanning Calorimetric, DSC)之跡線。

圖2為所觀察之4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啉基-3-酮之檸檬酸鹽之X光粉末繞射樣式(y軸為每秒之線狀計數，x軸為 $2\theta$ 度)。

圖3為4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啉基-3-酮之檸檬酸鹽之X光粉末繞射(y軸為每秒之線狀計數，x軸為 $2\theta$ 度)計算。

圖4為4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啉基-3-酮之檸檬酸鹽之X射線結晶結構。

圖5為4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啉基-3-酮之檸檬酸鹽在固相中，在295 K下以位在固態核磁共振光譜儀(Bruker Avance DRX 500 MHz NMR Spectrometer)下之Bruker 7mm廣口魔角自旋(WB MAS)探針之交叉極化魔角自旋(CPMAS)收集 $^{13}\text{C}$  NMR光譜。

#### 發明摘要

本發明係關於4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啉基-3-酮之檸檬酸鹽，此發明之檸檬酸鹽為無水的或接近無水的多形。

(5)

以銅放射測量本發明之檸檬酸鹽，其主要X射線繞射樣式高峰表現在 $2\theta$ 度及d空隙期間(在指示錯誤之邊緣間)之進一步特徵為：

$2\theta$ 角度( $\pm 0.2$ )	d值( $\text{\AA}$ )( $\pm 0.2$ )
13.0	6.8
17.4	5.1
18.0	4.9
18.9	4.7
20.0	4.4
21.2	4.2
22.2	4.0
24.0	3.7
27.1	3.3
32.4	2.8

本發明之檸檬酸鹽具有一般薄片形式之特徵，此外，此檸檬酸鹽亦具有形成屬於Pc空間群之單斜晶形晶體之特徵。此檸檬酸鹽進一步以示差掃描熱卡計(DSC)測量後，為具有開始約在 $198-199^{\circ}\text{C}$ 之熔點轉移/分解點之特性，此外，本發明檸檬酸鹽亦具有1.3毫克/毫升之水溶性特徵，且在水溶液中pH值為3.37，此外，本檸檬酸鹽在90%之相對溼度下具有接近1.27%之吸濕性。

本發明之檸檬酸鹽亦具有當以固態 $^{13}\text{C}$  NMR交叉極化魔角自旋技術檢測時顯示出下列主要下半部共振高峰之特徵，由每百萬100份( $\pm 0.1$  ppm；相對於在29.5 ppm之金剛烷

(6)

標準):  $\delta$  179.3、177.0、171.6、164.0、151.0及144.1。

本發明之另一具體實施例係關於一種醫藥組成物，其含有4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡咻-1-基)-亞苄基]-硫嗎啶基-3-酮之檸檬酸鹽及醫藥上可接受的載體或賦形劑，特別是在治療高血壓；所有抑鬱型式；癌症病患抑鬱；帕金森氏症病患抑鬱；心肌梗塞後抑鬱；亞症候群表徵型抑鬱；不孕婦女之抑鬱；兒童抑鬱症；重鬱症；單次抑鬱發病；復發型抑鬱；兒童受虐導致之抑鬱；產後憂鬱症；輕鬱症；具有或不具有非典型特徵、病態憂鬱症、精神病特徵、僵直性特徵之輕度、中度及重度抑鬱；季節影響型症候群；老年抑鬱；慢性抑鬱；具有抑鬱情緒或具有焦慮及抑鬱情緒之適應障礙；混合型焦慮及抑鬱；藥物濫用導致之情緒失調；以及一般醫學症狀、躁鬱症、躁鬱症抑鬱期、廣泛性焦慮症、恐懼症、懼曠症、社會焦慮症、社會恐懼症、單純型恐懼症、分離焦慮症、創傷壓力症候群、畏避型人格障礙、早洩、進食障礙、飲食疾患、神經性厭食症、心因性暴食症、肥胖引起之二次性情緒障礙；化學依賴及酒精、古柯鹼、海洛因、苯巴比妥、尼古丁、大麻及苯重氮基鹽成癮；叢發性頭痛、偏頭痛、疼痛、阿茲海默氏症、強迫症、恐慌症、具懼曠症之恐慌症、記憶障礙、痴呆、健忘症及年齡相關性知能減退、帕金森氏症、在帕金森氏症中之痴呆、抗精神藥物引起之巴金森症及遲緩性動作困難、內分泌失調、高泌乳激素血症、血管痙攣、腦血管之血管痙攣、小腦性運動失調；與運動及分泌有關之

腸胃道障礙；精神分裂之負性症狀、經前症候群、纖維肌痛症候群、應力尿失禁、妥瑞症、拔毛癖、竊盜癖、男性陽萎、癌症、小細胞肺臟上皮細胞癌、慢性發作性單側頭痛、與血管疾病有關之頭痛、廣泛性發展障礙症、亞斯伯格症、選擇性緘默症、慢性運動或聲帶抽搐性失常、軀體化失常、失眠、間歇性狂暴症、縱火癖、病理性賭博、衝動控制性障礙、經前焦躁症及注意力缺乏及過動障礙上之使用。

本發明進一步係關於治療高血壓；所有抑鬱型式；癌症病患抑鬱；帕金森氏症病患抑鬱；心肌梗塞後抑鬱；亞症候群表徵型抑鬱；不孕婦女之抑鬱；兒童抑鬱症；重鬱症；單次抑鬱發病；復發型抑鬱；兒童受虐導致之抑鬱；產後憂鬱症；輕鬱症；具有或不具有非典型特徵、病態憂鬱症、精神病特徵、僵直性特徵之輕度、中度及重度抑鬱；季節影響型症候群；老年抑鬱；慢性抑鬱；具有抑鬱情緒或具有焦慮及抑鬱情緒之適應障礙；混合型焦慮及抑鬱；藥物濫用導致之情緒失調；以及一般醫學症狀、躁鬱症、躁鬱症抑鬱期、廣泛性焦慮症、恐懼症、懼曠症、社會焦慮症、社會恐懼症、單純型恐懼症、分離焦慮症、創傷壓力症候群、畏避型人格障礙、早洩、進食障礙、飲食疾患、神經性厭食症、心因性暴食症、肥胖引起之二次性情緒障礙；化學依賴及酒精、古柯鹼、海洛因、苯巴比妥、尼古丁、大麻及苯重氮基鹽成癮；叢發性頭痛、偏頭痛、疼痛、阿茲海默氏症、強迫症、恐慌症、具懼曠症之恐慌症、記憶

障礙、痴呆、健忘症及年齡相關性知能減退、帕金森氏症、在帕金森氏症中之痴呆、抗精神藥物引起之巴金森症及遲緩性動作困難、內分泌失調、高泌乳激素血症、血管痙攣、腦血管之血管痙攣、小腦性運動失調；與運動及分泌有關之腸胃道障礙；精神分裂之負性症狀、經前症候群、纖維肌痛症候群、應力尿失禁、妥瑞症、拔毛癖、竊盜癖、男性陽萎、癌症、小細胞肺臟上皮細胞癌、慢性發作性單側頭痛、與血管疾病有關之頭痛、廣泛性發展障礙症、亞斯伯格症、選擇性緘默症、慢性運動或聲帶抽搐性失常、軀體化失常、失眠、間歇性狂暴症、縱火癖、病理性賭博、衝動控制性障礙、經前焦躁症及注意力缺乏及過動障礙之方法，其包含給與需要之個體4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苳基]-硫嗎啶基-3-酮之檸檬酸鹽。

本發明亦係關於4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苳基]-硫嗎啶基-3-酮之檸檬酸鹽之製法，其包含下列步驟：

(i) 溶解於適當溶劑之4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苳基]-硫嗎啶基-3-酮與檸檬酸接觸；且

(ii) 收集所形成之晶體。

在較佳之具體實施例中，適當之溶劑係自(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基醇、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酮或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基醚所組成之群中選擇，更較佳之適當溶劑為2-丙醇。在本發明之製程中，以檸檬酸溶液與溶液相之4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苳基]-硫嗎啶基-3-酮接觸實行步驟(i)之接觸為較

(9)

佳，更佳之執行步驟(i)接觸為加入固體檸檬酸至4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啉基-3-酮之溶液中。

較佳之接觸步驟為處理超過1至24小時的時間，更佳為10至20小時間，並包含攪拌或混合產生之混合物，在此製程之較佳具體實施例中，其中步驟(i)運轉在周遭溫度及溶劑之回流溫度間；更佳為介於周遭溫度及2-丙醇之回流溫度(即約80°C)間；本發明最佳之製成運轉在30至60°C間，一旦檸檬酸加入後，使反應混合物冷卻至室溫而完成者為較佳，且在反應期間可允許攪拌殘餘物。

本發明亦係關於依據本發明製程所製備之4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啉基-3-酮之檸檬酸鹽。

#### 發明詳細說明

化合物4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啉基-3-酮為一種血清素-1D受器(5-HT<sub>1D</sub>受器)之拮抗劑，且在許多CNS疾病、失調及症狀之治療上是有用的。此化合物之自由鹼基及其氯化氫鹽類可依據陳述於1998年4月9日公開之國際專利公告No.WO 98/14433中之方法來製備，其在此完整併入參考文獻中。

檸檬酸鹽可在多種不同情況下製備，然而，依據本發明，4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啉基-3-酮之自由鹼基較佳為溶解於適當溶劑直到完全地溶解，隨後將檸檬酸加入溶液中從而製備出本發明之檸檬

(10)

酸加成鹽。適當溶劑較佳選自(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基醇、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酮或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基醚所組成之群；更較佳之適當溶劑為(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基醇；最佳者為2-丙醇。在本發明之製程中，其中以檸檬酸溶液或檸檬酸之固體形式與溶液相之4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啶基-3-酮作接觸之實行步驟(i)之接觸為較佳。

較佳之接觸步驟為處理超過1至24小時的時間，更佳為10至20小時間，並包含攪拌或混合所產生之混合物，在此製程之較佳具體實施例中，其中步驟(i)運轉在周遭溫度及溶劑之回流溫度間；更佳為介於周遭溫度及2-丙醇之回流溫度(即約80°C)間；最佳之製程運轉在30至60°C間。一旦檸檬酸加入後使反應混合物冷卻至室溫而完成者為較佳，且在反應期間可允許攪拌殘餘物。

4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啶基-3-酮之檸檬酸鹽只具有些微的吸濕性並具有高的水溶性，此等併有對於醫藥調配物所使用之一般賦形劑為相對惰性之特徵，使其為高度適合於醫藥調配物之使用。

儘管一般之4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啶基-3-酮之已知酸加成鹽類皆為晶體，但是彼等大部分鹽類皆具吸濕性，成為在醫藥調配物之使用上不好的候選物。本發明之檸檬酸鹽在暴露於90%之相對溼度之潮濕箱中，展現了約1.27% wt/wt之吸濕性。此檸檬酸鹽之水溶性為1.3毫克/毫升，pH值為3.37，此外，4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啶基

-3-酮之檸檬酸鹽在光照及提高溫度兩者以及高溼度之挑戰下展現了絕佳之固態穩定性。

#### 示差掃描熱卡計

以示差掃描熱卡計(DSC)調查本發明檸檬酸鹽之固態熱行為，此鹽之跡線顯示於圖1中，DSC溫度自記圖(thermograms)在Mettler Toledo DSC 831<sup>o</sup>(STAR<sup>o</sup> System)上獲得。一般在有小孔之摺皺的鋁盤中製備1至10毫克間之樣品，在每分鐘5<sup>o</sup>C之加熱速率下，30至300<sup>o</sup>C的範圍內，進行測量。

如在圖1中所見，檸檬酸鹽在約198-199<sup>o</sup>C時展現溶態轉變的開始，然而熟習本項技藝者將注意到DSC測量在實際測量開始及溫度高峰上具有某些程度上的變化性，其發生係依據加熱速率、晶體形狀及純度，及其他測量參數而變化。

#### X光粉末繞射樣式

使用裝配銅射線CuK<sub>α</sub>、固定長條(1.0、1.0、0.6毫米)及Kevex固態偵測器之Bruker D5000繞射儀(Bruker AXS, Madison, Wisconsin)收集本發明檸檬酸鹽之X光粉末繞射樣式，使用每階段大小為0.04度及每階段時間為1.0秒，在2θ中之3.0至40.0度收集資料。

以銅陽極在1.54056之波長1及1.54439之波長2(相對強度：0.500)下表現檸檬酸鹽之X光粉末繞射樣式，在2θ中之3.0至40.0度間使用每階段大小為0.04度、每階段時間為1.00秒、平滑寬度為0.300及閾值為1.0之值。

此鹽類所測量的X光粉末繞射之繞射角( $2\theta$ )之繞射高峰分析顯示在表I中，然而相對強度可依據晶體大小及形態而改變，實際測量的粉末繞射圖顯示在圖2中。

表I 檸檬酸鹽X光粉末繞射樣式之強度及繞射線高峰位

Angle $2\theta$	d-value (Å)	I (rel.)	Angle $2\theta$	d-value (Å)	I (rel.)	Angle $2\theta$	d-value (Å)	I (rel.)
8.2	10.7	3.7	23.1	3.9	13.6	32.4	2.8	18.6
11.5	7.7	4.9	24.0	3.7	33.5	32.8	2.7	7.4
13.0	6.8	14.5	24.7	3.6	5.3	33.6	2.7	3.3
13.7	6.5	5.6	25.1	3.5	9.9	34.5	2.6	6.3
14.9	5.9	9.8	26.2	3.4	6.9	34.9	2.6	4.7
16.3	5.4	7.0	26.6	3.4	11.2	35.8	2.5	4.1
16.6	5.3	13.1	27.1	3.3	20.4	36.3	2.5	7.5
17.4	5.1	100.0	27.7	3.2	6.2	36.8	2.4	4.3
18.0	4.9	40.2	28.3	3.2	6.3	37.3	2.4	5.7
18.9	4.7	17.3	29.6	3.0	10.7	38.3	2.4	6.3
20.0	4.4	71.6	30.4	2.9	8.3	38.9	2.3	4.3
21.2	4.2	23.4	31.0	2.9	3.4			
22.2	4.0	20.0	31.6	2.8	2.8			

表II陳述了 $2\theta$ 、d-間隔及相對強度，以及代表檸檬酸鹽之X光粉末繞射樣式高峰位，所列數目由電腦產生。

表 II X光粉末繞射樣式強度及代表檸檬酸鹽之高峰位

Angle $2\theta$	d-value (Å)	I (rel.)
13.0	6.8	14.5
17.4	5.1	100.0
18.0	4.9	40.2
18.9	4.7	17.3
20.0	4.4	71.6
21.2	4.2	23.4
22.2	4.0	20.0
24.0	3.7	33.5
27.1	3.3	20.4
32.4	2.8	18.6

#### 單一晶體 X 射線分析

獲得本發明檸檬酸鹽之單一晶體並以 X 射線繞射調查，測量代表晶體並在 Siemens R4RA/v 繞射儀上收集 1Å 資料組 (最大  $\sin \theta / \lambda = 0.5$ )。以 International Tables for X-Ray Crystallography, Vol. IV, pp. 55, 99, 149 (Birmingham: Kynoch Press, 1974) 去除原子散射因子。自單一晶體上收集的資料，計算 X 光粉末繞射樣式以提供相對於實際測量的繞射樣式。

使用直接方法解釋結構，由 Bruker AXS, Inc 提供 SHELXTL™ 電腦資料庫幫助所有必要的晶體學計算及分子陳列 (SHELXTL™ Reference Manual, Version 5.1, Bruker AXS,

Madison, WI 1997)，適當的晶體、資料收集及精製摘要在表 III 中。

以直接方法獲得試驗結構並以常規方式精鍊，在任何可能處計算氫的位置，以不同傅立葉 (Fourier) 技術定位甲烷及氮和氧上面的氫，將氫參數加至結構因子計算中但未被精鍊，在最後方格精鍊之最終循環平移計算皆符合標準差之少於 0.1。最後的 R 指數為 4.72%，最後區別所顯示之傅立葉無遺失或錯置電子密度。精鍊之結構使用 SHELXTL 繪圖套組製圖並顯示在圖 4 中。

表 IV 陳列該鹽之原子配位結合 ( $\times 10^4$ ) 及等量等向性位移參數 ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )。表 V 列出觀察到此檸檬酸鹽之鍵長 [ $\text{\AA}$ ] 及角 [ $^\circ$ ]，在表 VI 中陳列檸檬酸鹽之非等向性的位移參數 ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) 而能夠作非等向性位移因子指數之計算，其具有下式： $-2\pi^2[h^2a^*^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$ 。最後，在下表 VII 中列出該鹽之氫配位結合 ( $\times 10^4$ ) 及等向性位移參數 ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )。

表 III 檸檬酸鹽之晶體結構資料及測量參數

參數	檸檬酸鹽	
實驗式	$C_{22}H_{24}N_3OSCl_2 \cdot C_6H_7O_7$	
分子量	640.52	
溫度	293(2) k	
波長	1.54178Å	
晶體系	單斜晶	
間群	Pc	
單間隔尺度	$a=6.5940(10)$ Å	$\alpha=90^\circ$
	$b=15.257(2)$ Å	$\beta=101.440(10)^\circ$
	$c=15.099(2)$ Å	$\gamma=90^\circ$
體積	1488.9(4)Å <sup>3</sup>	
Z	2	
密度(經計算的)	1.429 Mg/m <sup>3</sup>	
吸收係數	3.081 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	668	
晶體大小	0.24 × 0.04 × 0.04 mm <sup>3</sup>	
收集到之反射	1707	
獨立反射	1707[R(int)=0.0000]	
完整之 $\theta=49.98^\circ$	100.0%	
吸收修正數	無	
精標方法	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
資料/管制/數	1707/0/391	
F <sup>2</sup> 上符合優點值	1.065	
最後R指數[1>2 sigma(I)]	R1=0.0472, wR2=0.1028	
絕對結構參數	-0.01(3)	
諧減係數	0.0038(6)	
最大區別高峰及低減	0.223及-0.268 e. Å <sup>-3</sup>	

表 IV 檸檬酸鹽之原子配位結合 ( $\times 10^4$ ) 及等量等向性位移參數 ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )。 ( $U(\text{eq})$  被定義為正交  $U_{ij}$  張量之 1/3 軌跡)

	x	y	$\bar{x}$	$U(\text{eq})$
S(1X)	1600	3502(2)	8401	53(1)
Cl(1X)	7950(8)	4063(2)	13244(3)	83(1)
Cl(2X)	11404(8)	2613(2)	13403(3)	73(1)
N(1)	8720(15)	1936(5)	6037(6)	42(2)
C(2)	9164(19)	2836(7)	5723(7)	50(3)
C(3)	7216(19)	3358(7)	5475(7)	48(3)
N(4)	6189(14)	3417(5)	6246(5)	37(2)
C(5)	5665(19)	2527(6)	6513(7)	44(3)
C(6)	7568(18)	1994(7)	6786(6)	41(3)
C(7)	4480(17)	4015(6)	6160(6)	34(3)
C(8)	3464(19)	4335(7)	5318(7)	45(3)
C(9)	1780(20)	4884(8)	5270(8)	57(4)
C(10)	1145(19)	5140(7)	6041(9)	55(3)
C(11)	2141(19)	4849(7)	6862(7)	47(3)
C(12)	3874(17)	4282(6)	6954(6)	36(3)
C(13)	5020(16)	4044(6)	7850(6)	35(3)
C(14)	4255(15)	3731(6)	8528(6)	32(3)
C(15)	5686(18)	3625(7)	9400(7)	41(3)
N(16)	5221(14)	3032(5)	10007(5)	38(2)
C(17)	3520(20)	2409(8)	9721(10)	77(4)
C(18)	1591(19)	2834(8)	9378(8)	58(3)
C(19)	6643(17)	2904(7)	10837(6)	33(3)
C(20)	8123(17)	2257(7)	10928(7)	40(3)
C(21)	9521(19)	2151(7)	11710(7)	51(3)
C(22)	9542(18)	2713(7)	12428(7)	45(3)
C(23)	8029(19)	3353(7)	12367(6)	43(3)
C(24)	6611(19)	3453(7)	11563(7)	45(3)
O(25)	7262(14)	4069(6)	9602(5)	70(3)
C(26)	10622(18)	1388(7)	6296(8)	57(3)
C(1X)	10057(19)	-243(7)	3822(8)	53(3)
O(2X)	11060(17)	-820(6)	3541(6)	100(4)
O(3X)	10378(16)	-38(6)	4658(6)	84(3)
C(4X)	8610(18)	320(6)	3209(6)	40(3)

(17)

	x	y	x	U(eq)
C(5X)	6358(19)	214(6)	3317(7)	35(3)
O(6X)	5754(14)	-675(5)	3152(5)	52(2)
C(7X)	6105(16)	491(8)	4257(6)	39(3)
O(8X)	5421(15)	-95(6)	4709(5)	75(3)
O(9X)	6600(14)	1254(5)	4507(5)	55(2)
C(10X)	4897(18)	794(7)	2640(6)	46(3)
C(11X)	4463(19)	533(6)	1651(6)	32(2)
O(12X)	2826(13)	708(5)	1170(5)	50(2)
O(13X)	5938(13)	140(6)	1372(5)	64(3)

表 V 檸檬酸鹽所觀察到的鍵長 [Å] 及角 [°]

S(1X)-C(14)	1.758(10)	C(15)-N(16)	1.365(12)
S(1X)-C(18)	1.794(11)	N(16)-C(19)	1.422(12)
Cl(1X)-C(23)	1.719(10)	N(16)-C(17)	1.470(13)
Cl(2X)-C(22)	1.727(10)	C(17)-C(18)	1.429(17)
N(1)-C(6)	1.486(12)	C(19)-C(20)	1.375(13)
N(1)-C(2)	1.500(12)	C(19)-C(24)	1.385(14)
N(1)-C(26)	1.493(13)	C(20)-C(21)	1.356(14)
C(2)-C(3)	1.495(16)	C(21)-C(22)	1.380(14)
C(3)-N(4)	1.461(12)	C(22)-C(23)	1.386(14)
N(4)-C(7)	1.435(13)	C(23)-C(24)	1.386(14)
N(4)-C(5)	1.478(12)	C(1X)-O(2X)	1.227(13)
C(5)-C(6)	1.483(14)	C(1X)-O(3X)	1.278(13)
C(7)-C(8)	1.402(13)	C(1X)-C(4X)	1.468(14)
C(7)-C(12)	1.398(13)	C(4X)-C(5X)	1.534(15)
C(8)-C(9)	1.384(16)	C(5X)-O(6X)	1.423(11)
C(9)-C(10)	1.369(15)	C(5X)-C(7X)	1.522(14)
C(10)-C(11)	1.357(14)	C(5X)-C(10X)	1.537(14)
C(11)-C(12)	1.418(15)	C(7X)-O(9X)	1.247(12)
C(12)-C(13)	1.458(13)	C(7X)-O(8X)	1.261(12)
C(13)-C(14)	1.317(12)	C(10X)-C(11X)	1.517(13)
C(14)-C(15)	1.470(14)	C(11X)-O(12X)	1.205(11)
C(15)-O(25)	1.227(12)	C(11X)-O(13X)	1.283(11)
C(14)-S(1X)-C(18)	100.9(5)	C(18)-C(17)-N(16)	112.7(10)
C(6)-N(1)-C(2)	110.3(8)	C(17)-C(18)-S(1X)	114.1(9)
C(6)-N(1)-C(26)	111.3(8)	C(20)-C(19)-C(24)	118.5(9)
C(2)-N(1)-C(26)	112.9(9)	C(20)-C(19)-N(16)	121.2(9)
N(1)-C(2)-C(3)	110.8(9)	C(24)-C(19)-N(16)	120.3(9)
N(4)-C(3)-C(2)	110.2(8)	C(21)-C(20)-C(19)	121.3(10)
C(7)-N(4)-C(3)	116.6(8)	C(20)-C(21)-C(22)	120.6(10)
C(7)-N(4)-C(5)	112.8(8)	C(21)-C(22)-C(23)	119.4(10)
C(3)-N(4)-C(5)	109.3(8)	C(21)-C(22)-Cl(2X)	120.6(9)
N(4)-C(5)-C(6)	110.4(9)	C(23)-C(22)-Cl(2X)	119.9(8)
C(5)-C(6)-N(1)	110.7(8)	C(24)-C(23)-C(22)	119.2(9)
C(8)-C(7)-C(12)	120.7(10)	C(24)-C(23)-Cl(1X)	119.1(9)

C(8)-C(7)-N(4)	121.9(9)	C(22)-C(23)-Cl(1X)	121.6(8)
C(12)-C(7)-N(4)	117.4(8)	C(23)-C(24)-C(19)	120.9(10)
C(9)-C(8)-C(7)	119.6(10)	O(2X)-C(1X)-O(3X)	121.5(11)
C(10)-C(9)-C(8)	120.3(10)	O(2X)-C(1X)-C(4X)	122.0(11)
C(11)-C(10)-C(9)	120.6(11)	O(3X)-C(1X)-C(4X)	116.1(10)
C(10)-C(11)-C(12)	121.6(11)	C(1X)-C(4X)-C(5X)	113.2(9)
C(7)-C(12)-C(11)	117.1(9)	O(6X)-C(5X)-C(7X)	110.4(9)
C(7)-C(12)-C(13)	122.6(10)	O(6X)-C(5X)-C(4X)	109.0(8)
C(11)-C(12)-C(13)	120.2(9)	C(7X)-C(5X)-C(4X)	110.9(8)
C(14)-C(13)-C(12)	127.1(9)	O(6X)-C(5X)-C(10X)	108.4(8)
C(13)-C(14)-C(15)	117.4(9)	C(7X)-C(5X)-C(10X)	106.9(8)
C(13)-C(14)-S(1X)	120.9(7)	C(4X)-C(5X)-C(10X)	111.1(8)
C(15)-C(14)-S(1X)	121.6(8)	O(9X)-C(7X)-O(8X)	126.8(9)
O(25)-C(15)-N(16)	119.5(9)	O(9X)-C(7X)-C(5X)	118.0(10)
O(25)-C(15)-C(14)	121.5(10)	O(8X)-C(7X)-C(5X)	115.2(10)
N(16)-C(15)-C(14)	119.0(10)	C(11X)-C(10X)-C(5X)	118.4(8)
C(15)-N(16)-C(19)	119.1(9)	O(12X)-C(11X)-O(13X)	123.6(9)
C(15)-N(16)-C(17)	119.5(9)	O(12X)-C(11X)-C(10X)	120.4(9)
C(19)-N(16)-C(17)	120.1(9)	O(13X)-C(11X)-C(10X)	116.0(9)

表 VI 檸檬酸鹽之非等向性的位移參數 ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )，非等向性位移因子指數成為下式： $-2\pi^2[h^2a^*^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
S(1X)	40(2)	76(2)	39(2)	6(2)	2(1)	-14(2)
Cl(1X)	128(3)	69(2)	46(2)	-17(2)	1(2)	24(2)
Cl(2X)	81(2)	82(2)	47(2)	7(2)	-13(2)	13(2)
N(1)	53(6)	44(6)	30(5)	-11(4)	10(5)	-16(5)
C(2)	53(8)	57(8)	46(7)	-9(6)	28(6)	-22(7)
C(3)	56(8)	56(7)	35(6)	1(5)	16(6)	-14(6)
N(4)	45(6)	45(6)	23(5)	-1(4)	12(4)	-2(5)
C(5)	61(8)	39(6)	36(6)	15(5)	24(6)	-7(6)
C(6)	63(8)	41(6)	22(6)	2(5)	17(6)	-2(6)
C(7)	43(7)	37(6)	21(6)	3(5)	4(5)	-23(6)
C(8)	51(8)	49(7)	33(7)	6(5)	6(6)	-15(7)
C(9)	64(10)	52(7)	45(8)	22(6)	-15(7)	-17(8)
C(10)	49(9)	43(7)	66(9)	11(7)	-5(7)	-1(6)
C(11)	55(8)	46(7)	36(7)	10(5)	-1(6)	4(6)
C(12)	47(7)	27(6)	33(7)	6(5)	5(5)	-9(6)
C(13)	38(7)	43(6)	24(6)	0(5)	6(5)	-4(5)
C(14)	35(6)	39(6)	19(5)	-6(5)	2(5)	-12(5)
C(15)	35(7)	51(7)	38(7)	-5(6)	5(6)	-8(6)
N(16)	53(6)	28(5)	30(5)	6(4)	-1(5)	-8(5)
C(17)	77(10)	58(8)	78(9)	22(7)	-26(8)	-39(8)
C(18)	46(8)	56(8)	71(8)	18(7)	7(7)	-22(7)
C(19)	39(7)	35(6)	22(6)	5(5)	-2(5)	-1(6)
C(20)	51(8)	41(7)	29(6)	-1(5)	9(6)	7(6)
C(21)	61(8)	50(7)	45(7)	10(6)	22(7)	19(6)
C(22)	49(8)	45(7)	39(7)	18(6)	3(6)	19(6)
C(23)	70(8)	47(7)	14(6)	-2(5)	12(6)	1(7)
C(24)	60(9)	35(7)	41(7)	-2(6)	13(7)	1(6)
O(25)	60(6)	104(7)	39(4)	29(4)	-6(4)	-35(6)
C(26)	57(9)	55(7)	60(8)	-12(6)	14(7)	2(7)
C(1X)	54(8)	41(7)	61(9)	-9(6)	2(7)	4(7)
O(2X)	106(9)	93(7)	87(7)	-21(6)	-13(6)	43(7)
O(3X)	99(8)	107(7)	33(5)	-7(5)	-21(5)	52(6)
C(4X)	53(8)	30(6)	34(6)	-1(5)	4(6)	14(6)

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
C(5X)	49(8)	31(6)	24(5)	1(5)	7(5)	3(6)
O(6X)	71(6)	43(5)	40(5)	-4(3)	8(4)	-5(4)
C(7X)	38(7)	62(8)	15(6)	-7(6)	-2(5)	9(6)
O(8X)	106(8)	108(7)	18(4)	-7(4)	29(5)	-51(6)
O(9X)	75(6)	51(5)	34(4)	-18(4)	0(4)	10(5)
C(10X)	54(8)	60(7)	23(6)	-4(5)	9(5)	18(6)
C(11X)	40(7)	33(6)	27(6)	10(5)	13(6)	6(6)
O(12X)	43(5)	75(5)	28(4)	-12(4)	-7(4)	15(4)
O(13X)	68(6)	104(7)	19(4)	9(4)	5(4)	44(5)

表 VII 檸檬酸鹽之氫配位結合 ( $\times 10^4$ ) 及等向性位移參數 ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )

	x	y	z	U(eq)
H(1X)	7880(190)	1710(70)	5570(80)	80
H(2A)	9814	2789	5202	80
H(2B)	10118	3134	6199	80
H(3A)	7538	3942	5290	80
H(3B)	6298	3082	4971	80
H(5A)	4753	2246	6011	80
H(5B)	4944	2564	7013	80
H(6A)	7199	1410	6952	80
H(6B)	8445	2258	7310	80
H(8)	3923	4179	4796	80
H(9)	1065	5080	4711	80
H(10)	23	5518	6002	80
H(11)	1675	5026	7377	80
H(13)	6447	4120	7953	80
H(17A)	3859	2028	9257	80
H(17B)	3373	2045	10232	80
H(18A)	1235	3198	9851	80
H(18B)	524	2391	9226	80
H(20)	8167	1886	10444	80
H(21)	10473	1695	11764	80
H(24)	5623	3895	11512	80
H(26A)	11422	1595	6859	80
H(26B)	11432	1429	5835	80
H(26C)	10234	789	6361	80
H(3XX)	11700(300)	-220(100)	5150(100)	140(60)
H(4XA)	8699	184	2591	80
H(4XB)	9020	927	3321	80
H(6XX)	6600(200)	-1000(80)	3490(80)	80
H(10A)	3582	822	2834	80
H(10B)	5465	1382	2683	80
H(13X)	5480(180)	190(70)	610(80)	80

經由 SHELXTL™ 電腦資料庫之配件所提供之 XFOG 及 XPOW 電腦程式之使用，自所收集之檸檬酸鹽之單一晶體資料計算 X 光粉末繞射樣式，所計算之粉末樣式顯示在第 3 圖中。

### 固態 NMR

以固態 NMR 技術描繪檸檬酸鹽之特性。將約 300 毫克之樣品緊密裝入 7 毫米 ZrO 旋轉器中，在 295 K 下使用交叉極化魔角自旋 (CPMAS)，以裝置在廣口 Bruker Avance DRX 500 MHz NMR 光譜儀之 7 mm WB MAS 探針收集  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜，樣品在 15 kHz 下自轉，交叉極化接觸時間被設定為 1 分鐘，大部分樣品在約 30 分鐘之探測次數內總共獲得 512 次掃描，使用金剛烷 ( $\delta$  29.5 ppm) 與大部分在前部的甲基訊號設定在 29.5 ppm 之外部樣品作為參考光譜。

檸檬酸鹽之  $^{13}\text{C}$  NMR CPMAS 光譜顯示在圖 5 中，由固態光譜品質之觀點來看，檸檬酸鹽樣品是適度反應的，此解析度是良好的且敏感性是可接受的。

自 100 ppm 下半部之 4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苳基]-硫嗎啶基-3-酮之檸檬酸鹽固態碳光譜之解析度高峰列在表 VIII 中。

表 VIII 檸檬酸鹽之主要固態  $^{13}\text{C}$  NMR 解析度高峰 (金剛烷標準 29.5 ppm)

$^{13}\text{C}(\text{ppm})$
179.3
177.0
171.6
164.0
151.0
141.1

本發明之檸檬酸鹽(之後稱為“活性鹽”)可經由口服、經皮(例如透過貼布的使用)、鼻內、舌下、直腸、腸胃外或局部之途徑給藥，以經皮及口服給藥為較佳。最希望之活性鹽給藥劑量範圍每日約由0.01至約1500毫克，較佳為每日約0.1至約300毫克之以單一劑或分劑方式給藥，雖然依據重量及欲治療病患之病況以及所選擇之特定給藥途徑，劑量的變動將必定發生，然而，劑量在約每公斤體重每日0.001毫克至約10毫克為最妥當應用的。不過依據體重及欲治療病患及其個體對該藥劑之反應，以及所選擇之醫藥配方形式及執行給藥之期間及間期，劑量可能發生變動。在一些情況中，劑量低於前述範圍之限制可能是較適當的，在其他情況中則可能使用較大劑量而不會引起任何有害的副作用，此被提供之較大劑量首先會被分成數小份劑量而於一日之給藥使用。

活性鹽可單獨或與醫藥上可接受的載體或稀釋劑合併，以先前所提之數種途徑中之任一方式給藥，具體而言，活

性鹽可以多樣化之不同劑量形式而被給予，例如可與各種醫藥上可接受的情性載體合併形成片劑、膠囊、經皮貼布、錠劑、糖錠、硬糖、粉末、噴劑、乳霜、軟膏、栓劑、膠凍、膠體、糊狀物、乳液、油膏、水性懸浮液、可注射溶液、醃劑、糖漿等形式，此等載體包括固體稀釋劑或填充劑、無菌水溶液介質及各種無毒性有機溶劑。此外，口服醫藥組成物可適當地增甜及/或增味。一般而言，活性鹽以濃度範圍由約5.0重量%至約70重量%之劑量形式存在。

於口服給藥時，含有各種賦形劑如微晶體纖維素、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣及甘胺酸之片劑可與各種藥片分解素如澱粉(較佳為玉米、馬鈴薯或木薯澱粉)、褐藻酸及某些複合矽酸鹽與顆粒化膠合劑如聚乙烯四氫吡咯酮、蔗糖、明膠及阿拉伯膠一起使用。此外，於壓片目的上，潤滑劑如硬脂酸鎂、十二基硫酸鈉及滑石可被使用。相似形式之固體組合物亦可被使用作為明膠膠囊中之填充劑；就此而論，較佳材料亦包括乳糖或牛奶糖，以及高分子量之聚乙二醇。當希望水性懸浮液及/或醃劑於口服給藥時，活性成分可與各種增甜或增味劑、色素合併，若更希望時，乳化劑及/或懸浮劑，可與稀釋劑如水一起、乙醇、丙二醇、甘油及其各種合劑一起合併。

於腸胃外給藥時，活性鹽之溶液以在芝麻或花生油，或在水性丙二醇中可被使用，若需要時水溶液應為適當緩衝的(較佳之pH大於8)，首先被提供之液體稀釋劑為等張性的，此等水性溶液是適合於靜脈注射目的。油性溶液適合

於關節內、肌肉內及皮下注射目的。所有此等溶液之製備對於此項技藝中彼等熟習此藝者在無菌狀態下以標準醫藥技術是容易達成的。

局部給予活性鹽亦為可能的，且其可依據標準醫藥習慣以乳霜、貼布、膠凍、膠體、糊狀物、油膏等方式作成。

#### 實例

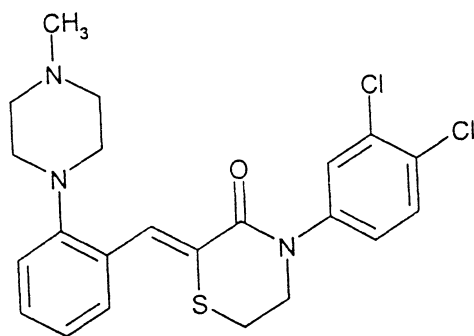
下列實例說明本發明之方法及化合物，其應可被了解，然而，本發明並不被限於此具體實例中。

#### 4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]- 硫嗎啶基-3-酮之檸檬酸鹽

在裝配沒頂之機械攪拌器之1公升圓底燒瓶中，將4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啶基-3-酮(30.14克；0.067莫耳；依據陳述於國際專利公告案No. WO 98/14433號之步驟製備)之自由鹼基溶解於525毫升之2-丙醇中，將溶液攪拌並加熱至50°C，分次加入檸檬酸(16.2克；0.084莫耳)以獲得清澈溶液，反應混合物能夠冷卻並在室溫下18小時而被顆粒化；在收集白色結晶固體產物前，將沉澱的固體樣品以DSC檢驗，確定是否有任何未反應的自由基存在；過濾後，以2-丙醇(100毫升)清洗固體產物並在45°C之灌注氮氣之真空箱中乾燥。以94%之產率生產標題檸檬酸鹽(40.6克；0.063莫耳)。

## 肆、中文發明摘要

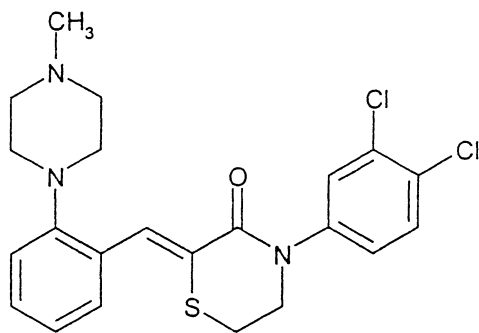
本發明係關於4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啉基-3-酮之檸檬酸鹽多形：



及其醫藥組成物。

## 伍、英文發明摘要

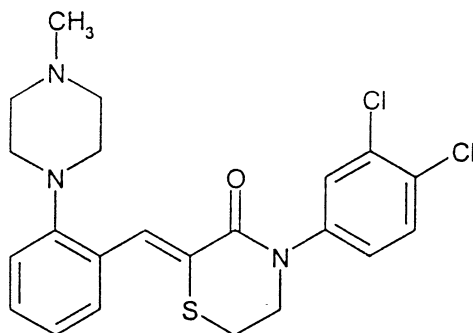
The present invention is directed to a polymorph of the citrate salt of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one:



and pharmaceutical compositions thereof.

## 拾、申請專利範圍

1. 一種 4-(3,4-二氯基苯基)-2-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-亞苄基]-硫嗎啉基-3-酮之檸檬酸鹽。
2. 一種下式化合物之檸檬酸鹽：



3. 如申請專利範圍第1項之檸檬酸鹽，其具有  $2\theta$  銅放射測量之 X 光繞射樣式實質特徵為約 17.4 之 X 光繞射樣式高峰。
4. 如申請專利範圍第1項之檸檬酸鹽，其具有  $2\theta$  銅放射測量之 X 光繞射樣式實質特徵為約 20.0 之 X 光繞射樣式高峰。
5. 如申請專利範圍第1項之檸檬酸鹽，其具有  $2\theta$  銅放射測量之 X 光繞射樣式實質特徵為約 17.4 及 20.0 之 X 光繞射樣式高峰。
6. 如申請專利範圍第1項之檸檬酸鹽，其具有 X 光繞射樣式實質特徵為下列在  $2\theta$  間期及 d 間隔表現之銅放射測量之主要 X 光繞射樣式高峰：

2 $\theta$ 角度( $\pm 0.2$ )	d值( $\text{\AA}$ )( $\pm 0.2$ )
13.0	6.8
17.4	5.1
18.0	4.9
18.9	4.7
20.0	4.4
21.2	4.2
22.2	4.0
24.0	3.7
27.1	3.3
32.4	2.8

7. 如申請專利範圍第1項之檸檬酸鹽，其係以在198-199 $^{\circ}\text{C}$ 之熔化/分解轉換的開始為特徵。
8. 如申請專利範圍第1項之檸檬酸鹽，其特徵為當以固態 $^{13}\text{C}$  NMR交叉極化魔角自旋技術檢查時，其展現下列主要共振高峰： $\delta$  179.3。
9. 如申請專利範圍第1項之檸檬酸鹽，其特徵為當以固態 $^{13}\text{C}$  NMR交叉極化魔角自旋技術檢查時，其展現下列主要共振高峰： $\delta$  177.0。
10. 如申請專利範圍第1項之檸檬酸鹽，其特徵為當以固態 $^{13}\text{C}$  NMR交叉極化魔角自旋技術檢查時，其展現下列主要共振高峰： $\delta$  171.6。
11. 如申請專利範圍第1項之檸檬酸鹽，其特徵為當以固態

$^{13}\text{C}$  NMR交叉極化魔角自旋技術檢查時，其展現下列主要共振高峰： $\delta$  179.3、177.0、171.6、164.0、151.0及144.1。

12. 一種含有如申請專利範圍第1項之檸檬酸鹽及醫藥上可接受載體之醫藥組合物。
13. 一種如申請專利範圍第1項之檸檬酸鹽之於製造藥劑之用途，該藥劑可用來治療哺乳類之高血壓；所有抑鬱型式；癌症病患抑鬱；帕金森氏症病患抑鬱；心肌梗塞後抑鬱；亞症候群表徵型抑鬱；不孕婦女之抑鬱；兒童抑鬱症；重鬱症；單次抑鬱發病；復發型抑鬱；兒童受虐導致之抑鬱；產後憂鬱症；輕鬱症；具有或不具有非典型特徵、病態憂鬱症、精神病特徵、僵直性特徵之輕度、中度及重度抑鬱；季節影響型症候群；老年抑鬱；慢性抑鬱；具有抑鬱情緒或具有焦慮及抑鬱情緒之適應障礙；混合型焦慮及抑鬱；藥物濫用導致之情緒失調；以及一般醫學症狀、躁鬱症、躁鬱症抑鬱期、廣泛性焦慮症、恐懼症、懼曠症、社會焦慮症、社會恐懼症、單純型恐懼症、分離焦慮症、創傷壓力症候群、畏避型人格障礙、早洩、進食障礙、飲食疾患、神經性厭食症、心因性暴食症、肥胖引起之二次性情緒障礙；化學依賴及酒精、古柯鹼、海洛因、苯巴比妥、尼古丁、大麻及苯重氮基鹽成癮；叢發性頭痛、偏頭痛、疼痛、阿茲海默氏症、強迫症、恐慌症、具懼曠症之恐慌症、記憶障礙、痴呆、健忘症及年齡相關性知能減退、帕金森氏症、在帕金森氏症中之痴呆、抗精神藥物引起之巴金森症及遲

緩性動作困難、內分泌失調、高泌乳激素血症、血管痙攣、腦血管之血管痙攣、小腦性運動失調；與運動及分泌有關之腸胃道障礙；精神分裂之負性症狀、經前症候群、纖維肌痛症候群、應力尿失禁、妥瑞症、拔毛癖、竊盜癖、男性陽萎、癌症、小細胞肺臟上皮細胞癌、慢性發作性單側頭痛、與血管疾病有關之頭痛、廣泛性發展障礙症、亞斯伯格症、選擇性緘默症、慢性運動或聲帶抽搐性失常、軀體化失常、失眠、間歇性狂暴症、縱火癖、病理性賭博、衝動控制性障礙、經前焦躁症及注意力缺乏及過動障礙。

拾壹、圖式

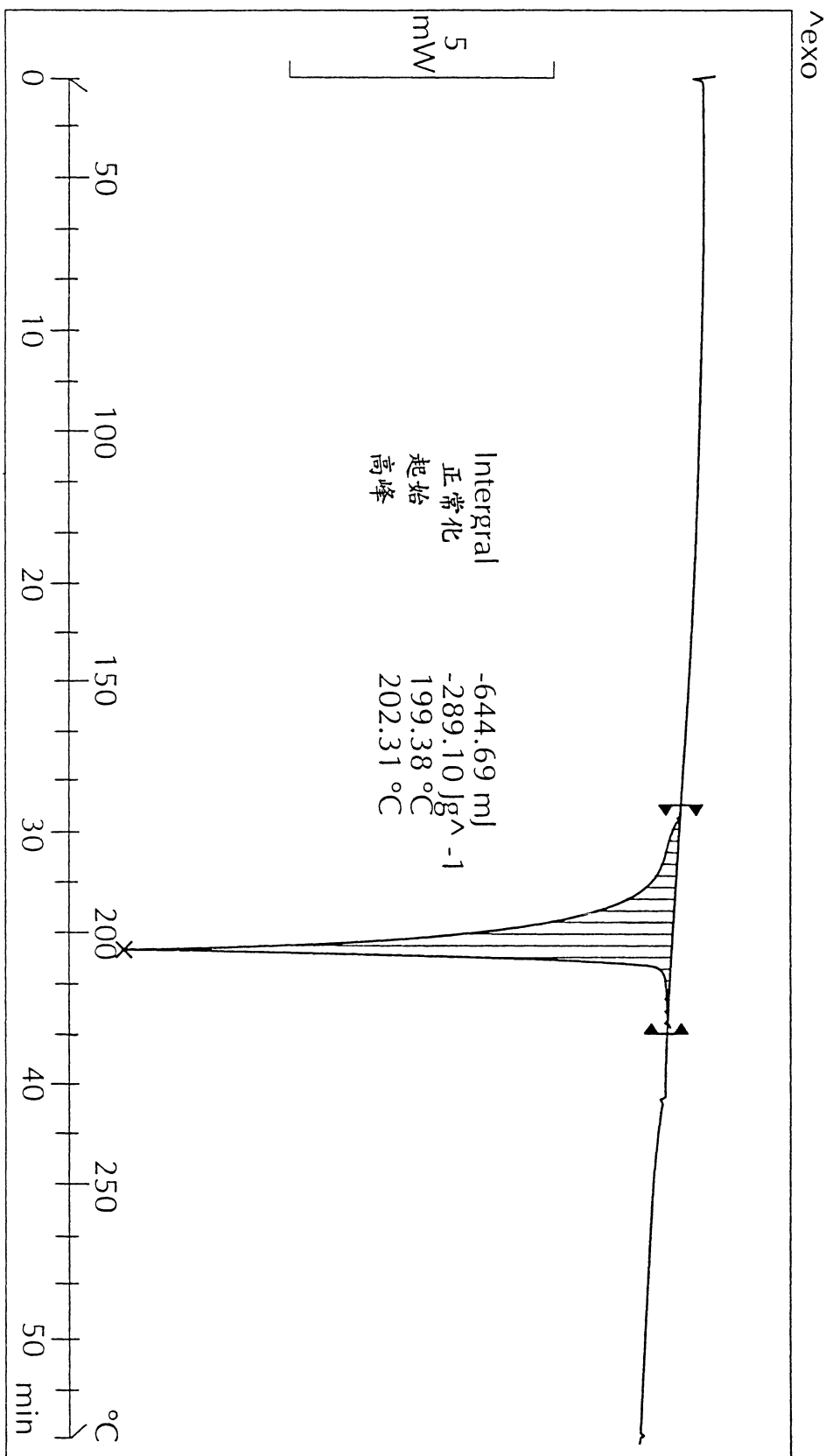


圖 1

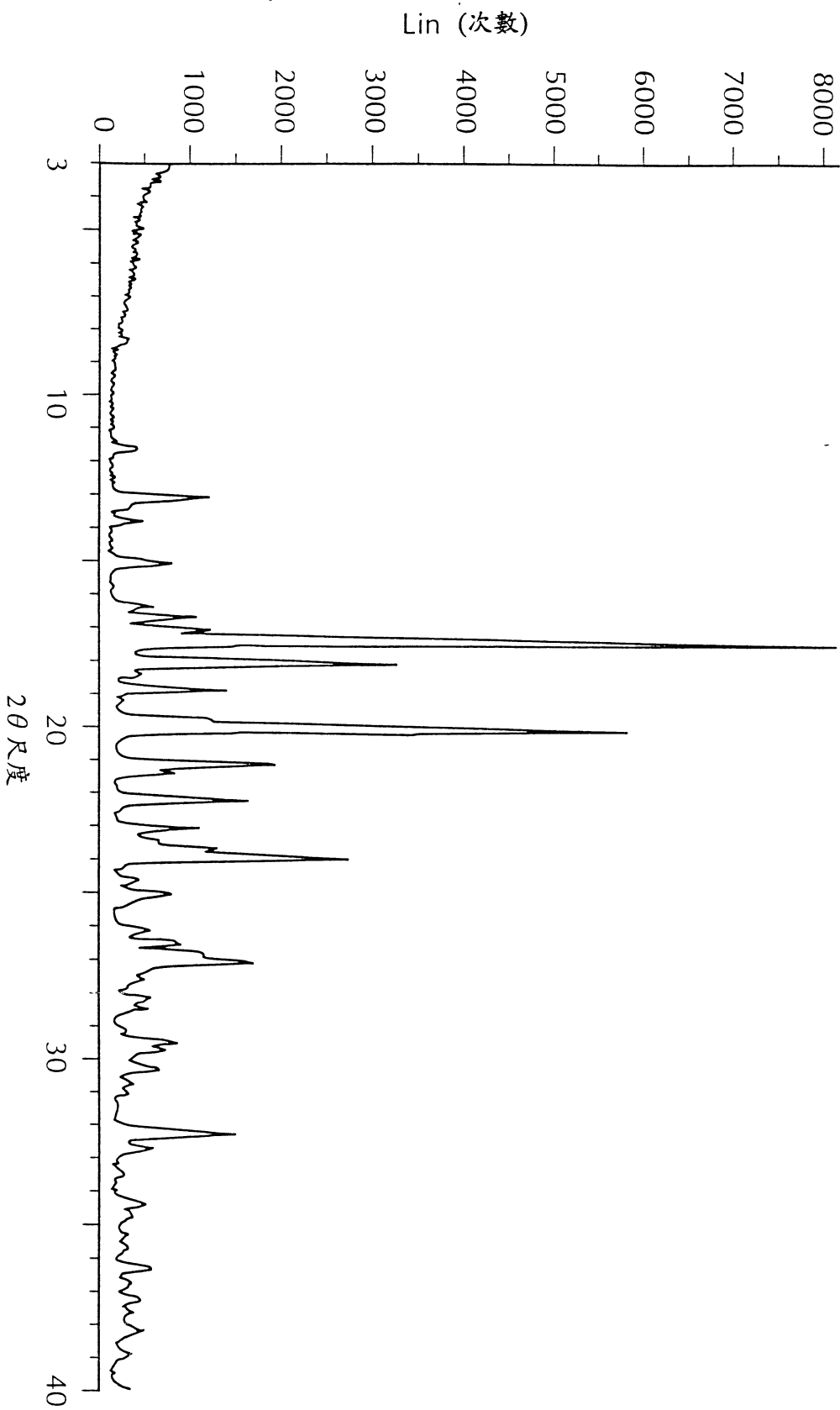


圖 2

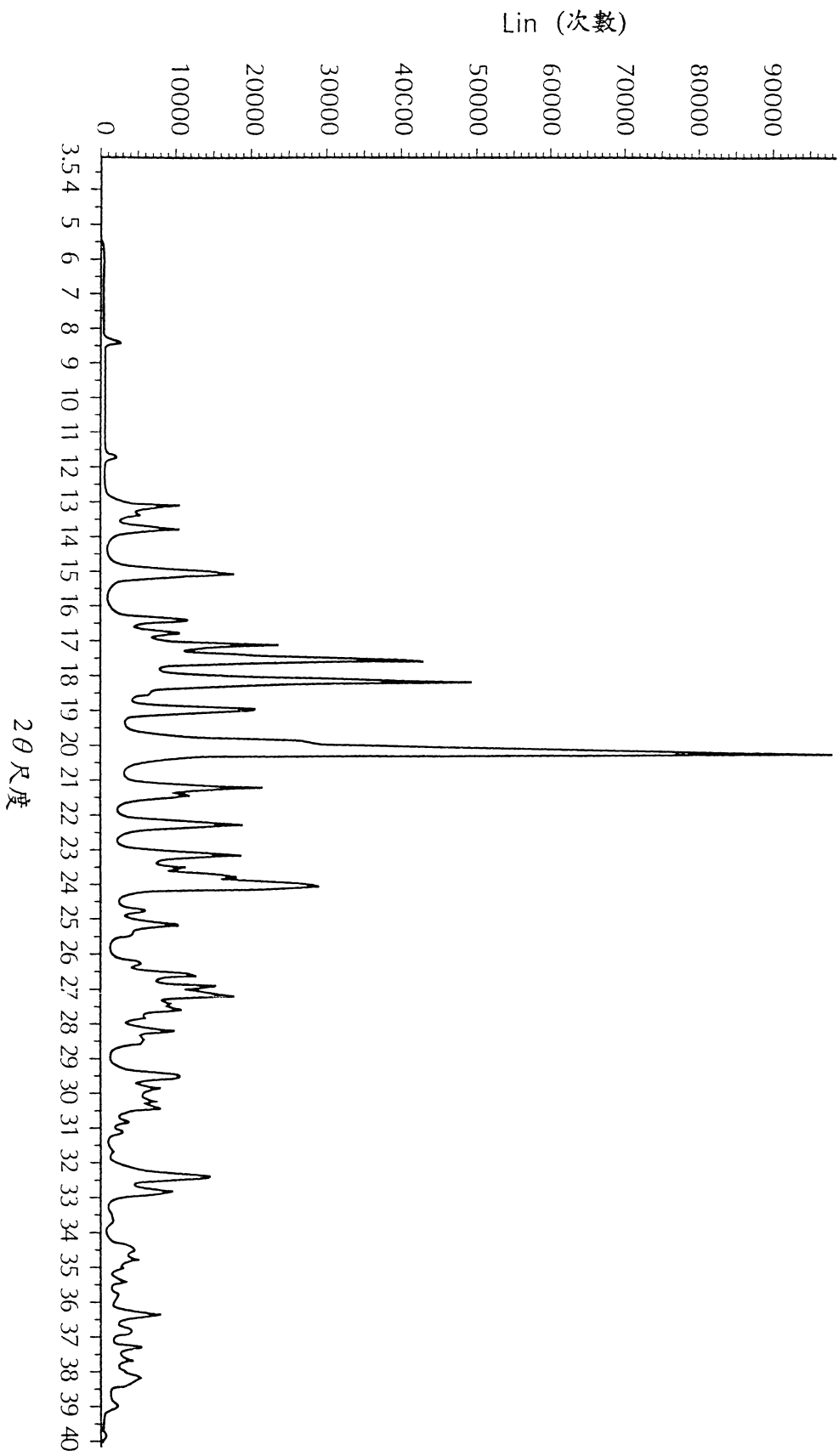


圖 3

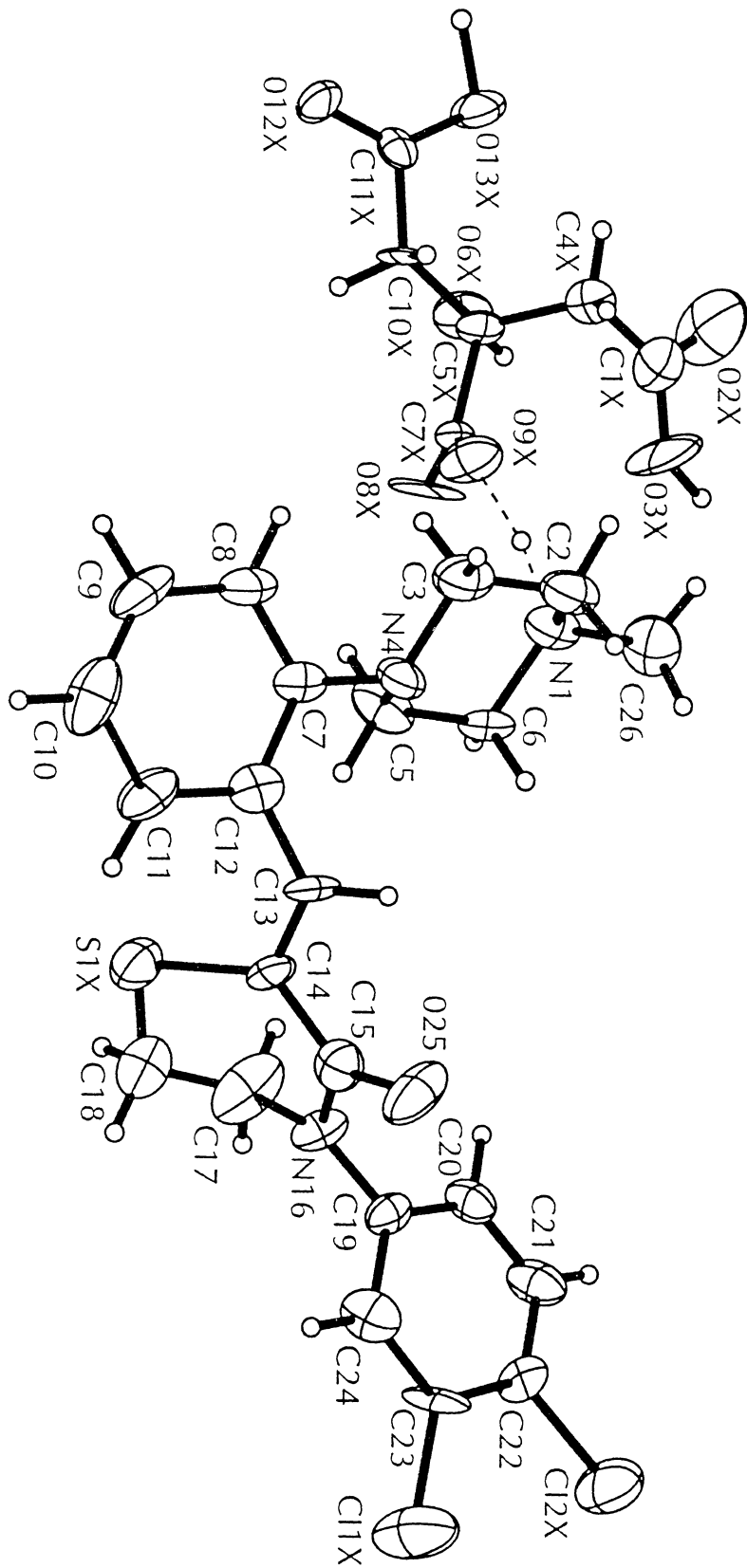


圖 4

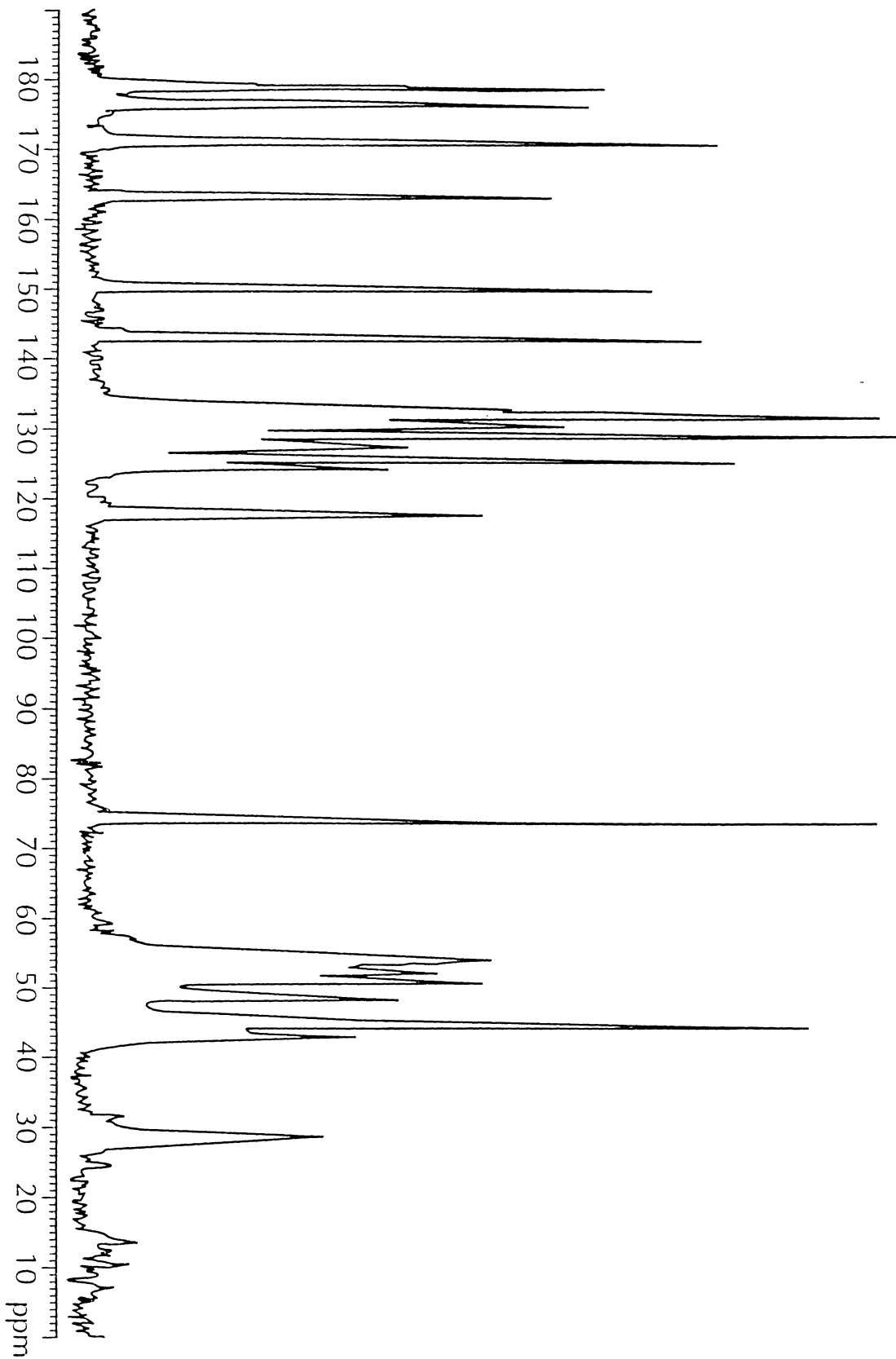


圖 5

陸、(一)、本案指定代表圖為：第 1 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

