

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，※

※ 申請案號：97147550

※ 申請日期：97.12.5

※IPC 分類

A61K	31/40	2006.01
C07D	207/06	2006.01
A61P	25/00	2006.01
A61P	1/00	2006.01
A61P	11/02.	2006.01
A61P	37/08.	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

治療性化合物之甲苯磺酸鹽及其醫藥組合物

TOSYLATE SALT OF A THERAPEUTIC COMPOUND AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商輝瑞大藥廠

PFIZER INC.

代表人：(中文/英文)

史蒂芬妮 杜朗

DROUIN, STEPHANE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州紐約市東 42 街 235 號

235 EAST 42ND STREET, NEW YORK, NEW YORK 10017, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 崔維斯 T 威格
WAGER, TRAVIS T.
2. 泰德 威連 巴特
BUTLER, TODD WILLIAM

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 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；2007年12月07日；61/005,696

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

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】

本發明係關於本文所述式1化合物之磺酸鹽、包含此較佳鹽之醫藥組合物、及治療可藉由使用該等較佳醫藥組合物拮抗組胺-3 (H₃)受體來治療之病症或病狀的方法

【先前技術】

組胺係通常用組胺拮抗劑或「抗組胺劑」治療之過敏反應(例如，過敏、花粉熱及哮喘)中之習知介體。亦已確定組胺受體以至少兩種不同形式(稱為H₁和H₂受體)存在。

據信第三種組胺受體(H₃受體)在中樞神經系統中之神經傳遞中起作用，其中認為H₃受體存在於突觸前組胺能神經末梢(Nature, 302. S32- S37 (1983))。H₃受體之存在已由選擇性H₃受體激動劑及拮抗劑之開發證實(Nature, 327. 117-123 (1987))且後來其展示調節中樞神經系統及外周器官(尤其肺、心血管系統及胃腸道)二者中神經遞質之釋放。

許多疾病或病狀可利用組胺-3受體配體進行治療，其中H₃配體可為拮抗劑、激動劑或部分激動劑，參見：(Imamura等人，Circ. Res., (1996) 78, 475-481)；(Imamura等人，Circ. Res., (1996) 78, 863-869)；(Lin等人，Brain Res. (1990) 523, 325-330)；(Monti等人，Neuropsychopharmacology (1996) 15, 31 35)；(Sakai等人，Life Sci. (1991) 48, 2397-2404)；(Mazurkiewicz-Kwilecki 及 Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75-78)；(Panula, P.等人，Neuroscience (1998) 44, 465-481)；(Wada等人，Trends in

Neuroscience (1991) 14, 415) ; (Monti 等人 , Eur. J. Pharmacol. (1991) 205, 283) ; (Haas 等人 , Behav. Brain Res. (1995) 66, 41-44) ; (De Almeida 及 Izquierdo, Arch. Int. Pharmacodyn. (1986) 283, 193-198) ; (Kamei 等人 , Psychopharmacology (1990) 102, 312-318) ; (Kamei 及 Sakata, Japan. J. Pharmacol. (1991) 57, 437-482) ; (Schwartz 等人 , Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Bloom 及 Kupfer(編者). Raven Press, New York, (1995) 397) ; (Shaywitz 等人 , Psychopharmacology (1984) 82, 73-77) ; (Dumery 及 Blozovski, Exp. Brain Res. (1987) 67, 61-69) ; (Tedford 等人 , J. Pharmacol. EXP. Ther. (1995) 275, 598-604) ; (Tedford 等人 , Soc. Neurosci. Abstr. (1996) 22, 22) ; (Yokoyama 等人 , Eur. J. Pharmacol. (1993) 234, 129) ; (Yokoyama 及 Inuma, CNS Drugs (1996) 5, 321) ; (Onodera 等人 , Prog. Neurobiol. (1994) 42, 685) ; (Leurs 及 Timmerman, Prog. Drug Res. (1992) 39, 127) ; (The Histamine H3 Receptor. Leurs 及 Timmerman(編者), Elsevier Science, Amsterdam (1998) ; (Leurs 等人 , Trends in Pharm. Sci. (1998) 19, 177-183) ; (Phillips 等人 , Annual Reports in Medicinal Chemistry (1998) 33, 31-40) ; (Matsubara 等人 , Eur. J. Pharmacol. (1992) 224, 145) ; (Rouleau 等人 , J. Pharmacol. Exp. Ther. (1997) 281, 1085) ; (A. Szélag, 「 Role of histamine H3-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro 」 , Med. Sci.

Monit, 4(5);747-755, (1998)) ; (C. Fitzsimons 、 H. Duran 、 F. Labombarda 、 B. Molinari 及 E. Rivera, 「 Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations 」 , Inflammation Res., 47 (增刊 1) ; S50-S51, (1998)) ; (R. Leurs 、 R.C. Vollinga 及 H. Timmerman, 「 The medicinal chemistry and therapeutic potentials of ligand of the histamine H3 receptor 」 , Progress in Drug Research 45: 170, (1995)) ; (R. Levi 及 N.C.E. Smith, 「 Histamine H3-receptors: A new frontier in myocardial ischemia 」 , J. Pharm. Exp. Ther., 292: S25-830, (2000)) ; (Hatta, E. 、 K Yasuda 及 R. Levi, 「 Activation of histamine H3 receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia 」 , J. Pharm. Exp. Ther., 283: 494-500, (1997) ; (H. Yokoyama 及 K. Inuma, 「 Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy 」 , CNS Drugs, 5(5) ; 321-330, (1995)) ; (K. Hurokami 、 H. Yokoyama 、 K. Onodera 、 K. Inuma 及 T. Watanabe, AQ-0145, 「 A newly developed histamine H3 antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice 」 , Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17(C): 70-73, (1995) ; (Delaunois A. 、 Gustin P. 、 Garbarg M. 及 Ansay M., 「 Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H3 receptors

in isolated perfused rabbit lungs」, European Journal of Pharmacology 277(2-3):243-50, (1995)); 及(Dimitnadou等人, 「Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen」. Clinical Science 87(2):151-63, (1994)。該等疾病或病狀包括心血管病症, 例如急性心肌梗塞; 記憶過程、癡呆及認知障礙, 例如阿爾茨海默病(Alzheimer's disease)及注意力缺乏過動症; 神經性病變, 例如帕金森氏病(Parkinson's disease)、精神分裂症、抑鬱症、癲癇、及癲癇發作或驚厥; 癌症, 例如皮膚癌、甲狀腺髓樣癌及黑素瘤; 呼吸道病症, 例如哮喘; 睡眠障礙, 例如嗜睡症; 前庭功能障礙, 例如梅尼埃爾氏病(Meniere's disease); 胃腸道病症、炎症、偏頭痛、動暈症、肥胖症、疼痛及敗血性休克。

H₃受體拮抗劑先前已經闡述於(例如)WO 03/050099、WO 02/0769252、WO 02/12224及美國專利公開案第2005/0171181 A1號中。組胺H₃受體(H3R)調節組胺及其他神經遞質(包括血清素及乙醯膽鹼)之釋放。H3R具有相對神經元特異性且抑制某些單胺(例如組胺)之釋放。H3R受體之選擇性拮抗使大腦組胺含量升高且抑制諸如食物攝入等活動, 同時使對外周神經的非特異性後果降至最低。受體拮抗劑使大腦組胺及其他單胺之合成及釋放增加。藉由此機制, 其誘導延長覺醒狀態, 改良認知功能, 減少食物攝取及使前庭反應正常化。因此(但本文所述之用途決不

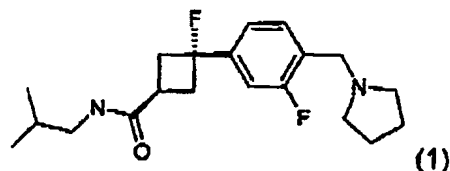
受該等所述機制的限制)，受體在以下疾病中係新治療劑之重要靶：阿爾茨海默病、情緒及注意力調節(包括注意力缺乏過動症(ADHD))、認知缺乏、肥胖症、眩暈、精神分裂症、癲癇、睡眠障礙、嗜睡症及動暈症、及各種形式的焦慮。

至今為止，大部分組胺H₃受體拮抗劑類似於具有可經取代咪唑環之組胺，如(例如)WO 96/38142中所闡述。非咪唑神經活性化合物(例如β組胺)(Arrang, Eur. J. Pharm. 1985, 111:72-84)展示一些組胺H₃受體活性，但效能較差。歐洲專利第978512號及歐洲專利第0982300A2號揭示將非咪唑烷基胺作為組胺H₃受體拮抗劑。WO 02/12224 (Ortho McNeil Pharmaceuticals)闡述將非咪唑雙環衍生物作為組胺H₃受體配體。其他受體拮抗劑已闡述於WO 02/32893及WO 02/06233中。

為組胺-3受體拮抗劑之化合物(包括反-N-異丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]環丁烷甲醯胺及其鹽酸鹽)及其他相關活性化合物在2006年10月13日提出申請的美國專利第11/549175號中提及。上述申請案(與本申請案共同擁有且其整體內容以引用的方式併入本文中)一般性地敘述了本文所提及化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽。

【發明內容】

本發明係關於式1化合物之甲苯磺酸鹽：



係關於其溶劑合物(例如，水合物)、其多晶型、及其醫藥組合物。式1化合物在本文中可稱為反-N-異丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]環丁烷甲醯胺，其亦可稱為(反)3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]環丁烷甲酸異丁基醯胺。

式1化合物係組胺-3(H₃)受體拮抗劑且因此用於治療許多中樞神經系統之病症、疾病及病狀。此化合物尤其用於治療選自由以下組成之群之病症或病狀：抑鬱症、情緒障礙、精神分裂症、焦慮症、認知障礙、阿爾茨海默病、注意力缺乏病症(ADD)、注意力缺乏過動症(ADHD)、精神病、睡眠障礙、肥胖症、眩暈、癲癇、動暈症、呼吸道疾病、過敏、過敏誘導的氣管反應、過敏性鼻炎、鼻充血、過敏性充血、充血、低血壓、心血管病、胃腸道疾病、胃腸道之蠕動過度及蠕動不足及酸性分泌。

在一個實施例中，本發明之甲苯磺酸鹽係無水或接近無水的多晶型。

本發明之甲苯磺酸鹽顯示包括彼等固態穩定性及與某些藥品調配物賦形劑之相容性在內的性質，此使得其優於先前已知的反-N-異丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]-環丁烷甲醯胺之鹽。

式1化合物(反-N-異丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]環丁烷甲醯胺)可在完全非晶形至完全結晶之範圍內以連續固態形式存在。術語「非晶形」係指一種材料狀態，在此狀態下，該材料在分子層面上缺乏長程有序且可

端視溫度而展示固體或液體之物理特性。通常，該等材料不產生特徵性X-射線繞射圖，且當其展示固體特性時在形式上更多時候描述為液體。加熱時發生自固體特性轉變成液體特性，其特徵在於狀態轉變，通常為二級轉變(「玻璃態化」)。術語「結晶」係指一種固相，在此固相下，材料在分子層面具有有序的內部結構且產生具有清晰峰之特徵性X-射線繞射圖。該等材料當充分加熱時亦會展示液體性質，但自固體至液體之變化的特徵在於相變，通常為一級相變(「熔點」)。

式1化合物亦可呈未溶劑化及溶劑化形式存在。本文所用術語「溶劑合物」指包含本發明化合物及一或多種醫藥上可接受之溶劑分子(例如，乙醇)的分子錯合物。當該溶劑為水時，使用術語「水合物」。

當前公認的有機水合物分類系統係定義孤立位點水合物、通道水合物、或金屬離子配位水合物之系統-參見K. R. Morris的Polymorphism in Pharmaceutical Solids(Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)。孤立位點水合物係藉由插入有機分子使水分子彼此不直接接觸而孤立之水合物。在通道水合物中，水分子位於晶格通道中，其中水分子相互毗鄰。在金屬離子配位水合物中，水分子鍵結至金屬離子上。

當溶劑或水緊密結合時，錯合物將具有不會隨濕度變化的明確化學計量。然而，當溶劑或水微弱結合時(如在通道水合物及吸濕化合物中)，水/溶劑含量將取決於濕度及

乾燥條件。在該等情況下，非化學計量係正常計量。

本發明之範圍亦涵蓋多組份錯合物(不同於鹽及溶劑合物)，其中藥物及至少一種其他組份係以化學計量或非化學計量存在。此類型之錯合物包括晶籠化合物(藥物-主體包容錯合物)及共晶體。通常將後者定義為藉由非共價相互作用結合在一起之中性分子組份之結晶錯合物，但亦可為中性分子與鹽之錯合物。共晶體可藉由熔融結晶、自溶劑中重結晶或將各組份一起物理研磨來製備-參見 O. Almarsson 及 M. J. Zaworotko 之 Chem. Commun., 17,1889-1896(2004)。關於多組份錯合物之綜合評述參見 Halebian 之 J Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288(1975年8月)。

式1化合物當經受適宜條件時亦可以介晶態(介晶相或液晶)形式存在。介晶態係介於理想晶態與理想液態(熔融物或溶液)之間的中間狀態。將因溫度變化出現之介晶現象描述為「向熱性」且將由添加第二組份(例如水或另一溶劑)引起之介晶現象描述為「向液性」。將有潛力形成向液性介晶相之化合物描述為「兩親性」且其由具有離子(例如 $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^-\text{K}^+$ 或 $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) 或非離子(例如 $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) 極性頭基之分子構成。關於更多資訊，參見 N. H. Hartshorne 及 A. Stuart 之 Crystals and the Polarizing Microscope，第4版(Edward Arnold，1970)。

本發明甲苯磺酸鹽進一步由主要X-射線繞射圖的峰(以 2θ 表示)表徵，其係利用銅輻射量測(在所指示誤差界限內)，如表I和圖1及2A/2B中所呈現且如本文中所討論。

使用動態蒸氣吸附技術評估吸濕性，其中將精確稱重之樣品置於逐漸變化之水蒸汽壓力下並同時記錄重量變化。該試驗係於25°C下等溫實施。

本發明另一實施例係關於醫藥組合物，其包含式1化合物之甲苯磺酸鹽、及醫藥上可接受之載劑或賦形劑，尤其係關於用於治療以下疾病之醫藥組合物：抑鬱症、情緒障礙、精神分裂症、焦慮症、認知障礙、阿爾茨海默病、注意力缺乏病症(ADD)、注意力缺乏過動症(ADHD)、精神病、睡眠障礙、肥胖症、眩暈、癲癇、動暈症、呼吸道疾病、過敏、過敏誘導的氣管反應、過敏性鼻炎、鼻充血、過敏性充血、充血、低血壓、心血管病、胃腸道疾病、胃腸道之蠕動過度及蠕動不足及酸性分泌。

本發明進一步係關於治療以下疾病之方法：抑鬱症、情緒障礙、精神分裂症、焦慮症、認知障礙、阿爾茨海默病、注意力缺乏病症(ADD)、注意力缺乏過動症(ADHD)、精神病、睡眠障礙、肥胖症、眩暈、癲癇、動暈症、呼吸道疾病、過敏、過敏誘導的氣管反應、過敏性鼻炎、鼻充血、過敏性充血、充血、低血壓、心血管病、胃腸道疾病、胃腸道之蠕動過度及蠕動不足及酸性分泌，該方法包含將式1化合物之鹽投與給需要該治療之哺乳動物。

本發明亦係關於製備式1化合物之甲苯磺酸鹽的方法，其包含以下步驟：

(i) 使溶於適宜溶劑中之式1化合物與對甲苯磺酸(para-toluenesulfonic acid)(通常稱為tosic acid)接觸；及

(ii) 收集所形成的晶體。

本發明亦係關於根據本發明方法所製得的反-N-異丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]環丁烷甲醯胺(1)之甲苯磺酸鹽。

【實施方式】

式1化合物係組胺-3 (H₃)受體之拮抗劑，且用於治療許多CNS疾病、病症及病狀。該化合物之游離鹼及其鹽酸鹽可根據2006年10月13日提出申請的美國專利第11/549175號中所闡述之方法(亦參見「組胺-3受體拮抗劑(Histamine-3 Receptor Antagonists)」，WO2007/049123)來製備。甲苯磺酸鹽可在各種不同條件下製備。在此方法的一個實施例中，較佳將式1化合物之游離鹼溶於適宜溶劑中直至完全溶解，隨後將對甲苯磺酸添加於由此製得之溶液中以產生本發明之甲苯磺酸加成鹽。適宜溶劑包括乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸異丙酯、甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、第三丁醇、二乙醚、二丙醚及甲基第三丁基醚；較佳為乙酸乙酯或甲醇。在該方法之另一實施例中，使呈溶液相之式1化合物與對甲苯磺酸溶液或固體形式的對甲苯磺酸接觸來完成。

較佳地，將接觸步驟實施1與24小時之間、更佳10與20小時之間的時期，且包含攪拌或混合所得混合物。該方法之較佳實施例係其中該方法之步驟(i)在周圍溫度與溶劑回流溫度之間實施；更佳地，在周圍溫度與約80°C之間實施；最佳地，該方法在25°C與60°C之間實施。較佳適宜溶

劑係乙酸乙酯或甲醇。較佳地，當對甲苯磺酸添加完後使反應混合物冷卻至周圍溫度並在剩餘反應時期內將其攪拌持續。在較佳實施例中，請參見實例1之方案。

物理表徵

1(a). 結晶度

在矽油中製備樣品並在交叉偏振光下進行觀察。此批料係結晶且包含高雙折射針狀粒子。在此樣品中未觀察到非晶形粒子。

1(b). 粉末X-射線繞射

本發明之甲苯磺酸鹽使用粉末x-射線繞射經確定為結晶。使用Bruker D5000繞射儀(Madison, Wisconsin)採集本發明甲苯磺酸鹽之粉末x-射線繞射圖，該繞射儀配備有銅輻射源、固定狹縫(發散度1.0 mm，抗散射1.0 mm，及接收0.6 mm)及Solex固態檢測器。在銅波長 $K\alpha_1=1.54056$ 及 $K\alpha_2=1.54439$ (相對強度為0.5)下自3.0至40.0度 2θ 內使用0.040度的步長及1秒的步進時間以 $\theta-2(2\theta)$ θ 測角儀構造自平板樣品承載器採集數據。X-射線管電壓及電流分別設定為40 kV及30 mA。

採集數據並用BrukerDIFFRAC Plus軟體進行分析。樣品係藉由將其置於石英承載器中來準備。(應注意Bruker D5000繞射儀與Siemens D5000型在操作上相似。)結果匯總於表1中，該表中提供了使用0.30之反射寬度及4.0之臨界值時相對強度超過或等於7%之所有反射(線)的 $2-\theta$ 值及相對強度。

表I. 甲苯磺酸鹽之粉末X-射線繞射反射

角度	相對強度
$2\theta \pm 0.2^\circ$	%
8.35	100
9.305	10.6
9.512	7.2
11.128	9.2
12.103	9.2
13.401	17.7
16.681	57.6
18.094	11.1
18.513	11.4
19.096	36.8
19.582	12.9
20.579	18.9
21.54	32.9
22.21	39.2
24.872	13.9
25.492	7.6
26.028	13.1
27.156	7.8

*相對強度可端視粒徑及顆粒形狀而變。

本發明包括式1化合物之甲苯磺酸鹽，其中利用銅($K\alpha_1=1.54056$, $K\alpha_2=1.54439$)輻射所量測之主要X-射線繞射圖的峰(以 2θ 表示)包括表I中峰之任何組合，且如圖1中所完整彙集。圖2A展示所確定主峰高度之定量。舉例而言，本發明包括式1化合物之甲苯磺酸鹽，其中主要X-射線繞射圖

的峰(以 $2\theta(\pm 0.2)$ 表示)為 100、10.6、7.2、9.2、9.2、17.7、57.6、11.1、11.4等,或其任何子集或其個別峰(例如 100、10.6、7.2及所有其他組合的或個別的數值)。圖 2B 展示所檢測的所有峰高度之定量。

2. 熱分析

差示掃描量熱法係在帶有帶針孔的蓋子的鋁盤中以 $5^{\circ}\text{C}/$ 分鐘之加熱速率自 30°C 進行至 300°C 。在 $T_{\text{開始}}$ 為約 169°C 檢測到單一吸熱過程。熔融後立即發生放熱過程。其分佈示於圖 3 中。吸附/解吸附等溫線之圖形(如經由動力流通法(kinetic flow through method)所繪製)展示於圖 4 中。

經加熱台顯微鏡證實,在 DSC 跡線中所觀察到之吸熱轉變對應於熔融過程。在矽油中製備樣品並當其以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 從室溫加熱至 160°C 且然後以 $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 從 160°C 至 200°C 時在交叉偏振光下進行觀察。粒子在 T 為(約) 164°C 下開始熔融,其中在 T 為 167°C 下完全熔融。未觀察到熔體變暗且經冷卻熔體未出現結晶。

3. 吸濕性

在初始乾燥循環(25°C , 1-3%RH)期間,觀察到約 0.8% 重量損失,此與無水形式一致。當將樣品於 25°C 下暴露於 0%至 90%之相對濕度下時,樣品重量比其初始重量增加 0.5%(在 90%RH 下 CQG 重量增加 $\leq 2\%$)。在此動力學試驗中所產生之吸濕數據(VTI)顯示,產物吸濕性極低。圖 5(VTI 吸濕數據)出示階梯式等溫線(step isotherm)中以 $1^{\circ}\text{C}/$ 分鐘之加熱速度所獲得之結果。

4. 溶解度

以下資訊係關於水溶解度之測定。本發明甲苯磺酸鹽在0.1 M磷酸鹽緩衝生理食鹽水(最終pH 6.3)中之溶解度為5.0 mgA/mL；在0.1 M含有0.5重量%的牛磺膽酸鈉/磷脂醯膽鹼鹽之磷酸鹽緩衝生理食鹽水(最終pH 7.4)中之溶解度為7.0 mgA/mL；且在未緩衝的水(最終pH 4.7)中為8.4 mgA/mL。該等值表示使藥物媒劑混合物暴露於溫度循環程序(40°C持續8小時，15°C持續5小時，及25°C持續12小時)後經由RP-HPLC分析所測定結晶化合物之溶解度。本發明甲苯磺酸鹽在模擬胃液(無酵素)中之表觀溶解度在7.1與14.2 mgA/mL之間。

本發明之甲苯磺酸鹽可藉由諸如沈澱、結晶、凍乾、噴霧乾燥、或蒸發乾燥等方法以(例如)固體栓劑、粉劑、或薄膜形式提供。微波或射頻乾燥法可用於此目的。

甲苯磺酸鹽可單獨或與一或多種其他藥物組合投與。通常，該等組合物將作為與一或多種醫藥上可接受之賦形劑結合的調配物投與。本文所用術語「賦形劑」係描述除本發明化合物外的任何成份。對賦形劑之選擇在很大程度上取決於(例如)以下因素：具體投與方式、賦形劑對溶解性及穩定性之影響、及劑型之性質。

適於遞送本發明化合物之醫藥組合物及其製備方法易於為熟習此項技術者所瞭解。該等組合物及其製備方法可在(例如)Remington's Pharmaceutical Sciences，第19版(Mack Publishing公司，1995)中找到。

本發明甲苯磺酸鹽可口服投與。口服投與可包括吞嚥(以便化合物可進入胃腸道)及/或口腔、舌、或舌下投與(藉此，該化合物可直接自口腔進入血流)。

適合口服投與之調配物包括固體、半固體及液體系統，例如，錠劑；包含多粒子或奈米粒子、液體、或粉劑之軟質或硬質膠囊；菱形錠(包括經液體填充者)；咀嚼錠；凝膠；快速分散劑型；薄膜；陰道錠；噴霧劑；及口腔/黏膜黏貼片。

液體調配物包括懸浮液、溶液、糖漿及醃劑。該等調配物可作為軟質或硬質膠囊(例如，由明膠或羥丙基甲基纖維素製成)中的填充物使用並通常包含載劑(例如，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素、或適宜油)及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調配物亦可藉由(例如)裝在藥袋中的固體之再構成製備。

本發明之甲苯磺酸鹽亦可用於快速溶解、快速崩解劑型中，例如彼等闡述於Liang及Chen所著之Expert Opinion in Therapeutic Patents(11(6)，981-986 (2001))中者。

對於錠劑劑型，端視劑量，藥物可佔該劑型之1重量%至80重量%，更佳佔該劑型之5重量%至60重量%。除藥物以外，錠劑通常包含崩解劑。崩解劑之實例包括羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、克洛帕維酮(crospovidone)、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶纖維素、經低碳數烷基取代的羥丙基纖維素、澱粉、預膠凝澱粉及藻酸鈉。通常，崩解劑將佔該

劑型的1重量%至25重量%、較佳5重量%至20重量%。

黏合劑通常用於賦予錠劑調配物黏著特性。適宜黏合劑包括微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然及合成樹膠、聚乙烯吡咯啉酮、預膠凝澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。錠劑亦可包含稀釋劑，例如乳糖(單水合物、噴霧乾燥的單水合物、無水物及諸如此類)、甘露醇、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、微晶纖維素、澱粉及二水合磷酸氫鈣。

錠劑亦可視情況包含表面活性劑(例如月桂基硫酸鈉及聚山梨醇酯80)及助流劑(例如二氧化矽及滑石粉)。當含有時，表面活性劑可佔錠劑之0.2重量%至5重量%，且助流劑可佔錠劑之0.2重量%至1重量%。

錠劑通常亦包含潤滑劑，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂基富馬酸鈉、及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑通常佔錠劑之0.25重量%至10重量%，較佳0.5重量%至3重量%。

其他可能的成份包括抗氧化劑、著色劑、矯味劑、保存劑及遮味劑。

例示性錠劑包含高達約80%藥物、約10重量%至約90重量%黏合劑、約0重量%至約85重量%稀釋劑、約2重量%至約10%崩解劑、及約0.25重量%至約10重量%潤滑劑。

錠劑摻合物可直接或藉由輥壓製來形成錠劑。或者，錠劑摻合物或摻合物的一部分可在製錠前經濕式、乾式、或熔融造粒、熔融凝結、或擠出。最終調配物可包含一或多

個層，並可經塗覆或不經塗覆；其甚至可經囊封。

錠劑調配物論述於 *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*，第1卷，H. Lieberman 及 L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980) 中。

供人類或動物使用的可經口食用的薄膜通常係柔軟的水溶或水可溶脹的薄膜劑型，其可迅速溶解或具黏膜黏附性，並通常包含式 I 化合物、成膜聚合物、黏合劑、溶劑、潤濕劑、增塑劑、穩定劑或乳化劑、黏度改良劑及溶劑。該調配物之一些組份可實施一種以上的功能。

成膜聚合物可選自天然多糖、蛋白質或合成的水質膠體，且其通常以 0.01-99 重量% 之範圍、更通常 30-80 重量% 之範圍存在。

其他可能之成份包括抗氧化劑、著色劑、矯味劑及增味劑、保存劑、催涎劑、冷卻劑、共溶劑(包括油)、潤膚劑、膨脹劑、消泡劑、表面活性劑及遮味劑。

本發明之薄膜通常係藉由將塗覆至可剝離襯底支持物或紙上之水性薄膜蒸發乾燥來製備。此可在乾燥烘箱或隧道(通常為組合塗覆乾燥器)中實施，或藉由凍乾或真空來實施。

口服投與之固體調配物可經調配以直接釋放及/或改良釋放。改良釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

適用於本發明目的的改良釋放調配物闡述於美國專利第 6,106,864 號中。其他適宜釋放技術(例如高能分散液及滲

透性經塗覆粒子)之詳細資料亦可在Pharmaceutical Technology On-line. 25(2), 1-14, Verma等人, (2001)中找到。使用口香糖達成受控釋放闡述於WO 00/35298中。

本發明之甲苯磺酸鹽亦可直接投與至血流、肌肉、或內部器官中。適合非經腸投與之方式包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑膜內及皮下投與。適用於非經腸投與之裝置包括針式(包括微型針)注射器、無針式注射器及輸注技術。

非經腸調配物通常為水溶液,其可包含賦形劑(例如鹽、碳水化合物)及緩衝劑(較佳至3至9之pH),但對於一些應用,可能更適合將其調配為無菌非水性溶液或調配為乾燥形式以同適宜媒劑(例如無菌、無致熱源的水)組合使用。

非經腸調配物在無菌條件下之製備(例如藉由冷凍乾燥法)可容易地使用熟習此項技術者所熟知的標準醫藥技術完成。

用於製備非經腸溶液之本發明甲苯磺酸鹽之溶解性可藉由使用適宜調配技術(例如納入增溶劑)來增加。

非經腸投與之調配物可經調配以直接釋放及/或改良釋放。改良釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。因此,本發明之化合物可調配成懸浮液或固體、半固體、或觸變液體,以植入的儲積物形式投與來提供活性化合物之改良釋放。該等調配物之實例包括藥物塗覆支架及包含載有藥物的聚

(dl-乳酸-共乙醇酸) (PGLA)微球體之半固體及懸浮液。

本發明甲苯磺酸鹽亦可經局部、皮(內)、或經皮投與給皮膚或黏膜。用於此目的之典型調配物包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳霜、軟膏、撒粉、敷料、泡沫、膜、皮膚貼片、薄片、植入物、海綿、纖維、繃帶及微乳液。亦可使用脂質體。典型載劑包括乙醇、水、礦物油、液體凡士林、白色凡士林、甘油、聚乙二醇及丙二醇。亦可納入滲透增強劑-參見(例如)J Pharm Sci., 88 (10), 955-958, Finnin及Morgan著(1999年10月)。

其他局部投與方式包括藉由電穿孔、電離子透入法、聲透入法、超音促滲法及微型針或無針(例如, Powderject™、Bioject™等)注射來遞送。

局部投與之調配物可經調配以能直接釋放及/或改良釋放。改良釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

本發明之甲苯磺酸鹽亦可經鼻內投與或藉由吸入投與, 該等投與之典型形式為: 來自乾粉吸入器之乾燥粉劑(單獨、作為混合物(例如, 與乳糖的乾燥摻合物)、或作為混合的組份粒子(例如, 與磷脂(如磷脂醯膽鹼)混合)), 作為來自加壓容器、幫浦、噴射器、霧化器(較佳使用電流體動力來生成細霧之霧化器)、或噴霧器之氣溶膠噴霧劑(其中使用或未使用適宜推進劑, 例如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷), 或作為滴鼻劑。對於鼻內使用, 粉劑可包含生物黏附劑, 例如, 脫乙酰殼多糖或環糊精。

加壓溶器、幫浦、噴射器、霧化器或噴霧器含有本發明之化合物之溶液或懸浮液，其包含(例如)乙醇、乙醇水溶液、或用於活性物質分散、增溶或延長釋放的適宜替代劑、作為溶劑之推進劑及視情況表面活性劑(例如山梨醇酐三油酸酯、油酸、或寡聚乳酸)。

於乾燥粉劑或懸浮液調配物中使用之前，將該藥品微粒化至適宜藉由吸入遞送之尺寸(通常小於5微米)。此可藉由任何適宜粉碎方法(例如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、超臨界流體處理)來形成奈米粒子、高壓均化、或噴霧乾燥而達成。

用於吸入器或吹入器中之膠囊(由例如明膠或羥丙基甲基纖維素製成者)、泡罩及藥筒可經調配而包含本發明化合物、適合粉末基質(例如乳糖或澱粉)及性能改良劑(例如1-白胺酸、甘露醇、或硬脂酸鎂)之粉末混合物。乳糖可為無水或為單水合物形式，較佳為後者。其他適宜賦形劑包括葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

適合用於使用電流體動力以產生細霧之霧化器中的溶液調配物每次噴射可包含1 μg 至20 mg本發明化合物，且噴射體積可在1 μl 至100 μl 間變化。典型調配物可包含式I化合物、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可用於替代丙二醇之替代溶劑包括甘油及聚乙二醇。

可將適宜矯味劑(例如薄荷醇及左薄荷醇)、或增甜劑(例如糖精或糖精鈉)添加至彼等欲以吸入/鼻內投與之本發明

調配物中。

用於吸入/鼻內投與之調配物可使用(例如)PGLA經調配以能直接釋放及/或改良釋放。改良釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

在乾粉吸入劑及氣溶膠之情況下，劑量單位係借助遞送計量數量之閥來確定。本發明之單位通常經佈置以投與計量劑量或含1 µg至20 mg式I化合物之「噴霧量」。全天劑量通常應在1 mg至200 mg之範圍內，可以單次劑量投與或更經常地作為分開劑量於一天內投與。

本發明之甲苯磺酸鹽可經直腸或陰道以(例如)栓劑、陰道栓、或灌腸劑之形式投與。可可油係習用栓劑基質，但適當時可使用多種替代物。

用於直腸/陰道投與之調配物可經調配以能直接釋放及/或改良釋放。改良釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

本發明之甲苯磺酸鹽亦可直接投與給眼睛或耳朵，通常以於等滲、pH經調節的無菌鹽水中之微粒化懸浮液或溶液之滴劑形式。其他適合於經眼睛或耳朵投與之調配物包括軟膏、凝膠、可生物降解的(例如可吸收凝膠海綿、膠原)及不可生物降解的(例如聚矽氧)植入物、薄片、晶狀體及微粒或泡狀系統(例如囊泡或脂質體)。可將諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明質酸、纖維素聚合物(例如，羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或雜多糖聚

合物(例如，結蘭膠)等聚合物與防腐劑(例如，苯紮氯銨(benzalkonium chloride))一起摻入。該等調配物亦可藉由電離子透入法遞送。

用於眼睛/耳朵投與之調配物可經調配以能直接釋放及/或改良釋放。改良釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、受控釋放、靶向釋放或程式性釋放。

本發明之甲苯磺酸鹽可與可溶性大分子體(例如，環糊精及其適宜衍生物或含聚乙二醇的聚合物)聯合使用，以改良其在以任一上述投與方式使用時之溶解度、溶解速率、遮味情況、生物利用度及/或穩定性。

舉例而言，發現藥物-環糊精錯合物可廣泛用於大多數劑型及投與途徑。包含錯合物及不包含錯合物皆可使用。作為與藥直接錯合的替代形式，環糊精可用作輔助添加劑，例如，作為載劑、稀釋劑、或增溶劑。最經常用於該等目的者係 α -、 β -、及 γ -環糊精，其實例可參見國際專利申請案第 WO 91/11172 號、第 WO 94/02518 號及第 WO 98/55148 號。

由於可能期望投與活性化合物之組合，舉例而言，出於治療特定疾病或病狀之目的，故本發明涵蓋：兩種或兩種以上醫藥組合物(其至少一種包含本發明之化合物)可方便地組合成適宜同時投與該等組合物之套組形式。

因此，本發明之套組包含兩種或兩種以上分開之醫藥組合物(其至少一種包含本發明式I之甲苯磺酸鹽)及用於分開保存該等組合物之構件(例如容器、分開式瓶子、或分開

式箔片包)。此一套組之實例係用於錠劑、膠囊及例如此類之包裝的常見泡罩包裝。

本發明套組尤其適用於投與不同劑型(例如，經口及非經腸)、用於以不同劑量間隔投與單獨的組合物、或用於相互滴定分析單獨的組合物。為有助於依從性，該套組通常包含用藥說明且可能提供有所謂的記憶輔助物件。

本發明之甲苯磺酸鹽可經口、經皮(例如使用貼片)、鼻內、舌下、直腸、非經腸或局部途徑來投與經皮及口服投與較佳。最期望該等活性鹽可以每天約0.001 mg/kg至約50 mg/kg範圍內之劑量投與，較佳每天約0.01 mg/kg至約50 mg/kg以單一或分開劑量投與，但此將視所治療患者之重量及狀況及所選特定投與途徑而變。然而，最期望採用在每天約0.01 mg/kg至約10 mg/kg體重之範圍內的劑量。儘管如此仍存在變化，此取決於所治療個體之重量及狀況及其對該藥物之個別反應、以及所選醫藥調配物類型及實施該投與過程之時間週期及間隔。在一些情況中，低於上述範圍下限之劑量可能更合適，而在其他情況下可使用更大劑量而不會造成任何有害副作用，只要該等較大劑量首先分成若干小劑量來全天投與即可。本說明書及隨附申請專利範圍中所闡述之劑量量可用於(例如)體重約60 kg至約70 kg的一般人類患者。根據患者之病史，熟習此項技術者可容易地確定體重超過約60 kg至約70 kg範圍之患者(例如嬰兒及老人)可能需要的劑量。該等醫藥組合可以每天至多6次之給藥方案投與，較佳每天1至3次，例如每天2

次或每天1次。

未避免產生疑問，本文中提及「治療」包括對根治性、緩解性及預防性治療的提及。

以下實例將闡述本發明之方法及化合物。然而，應瞭解，本發明並不限於此特定實例。

實例1

反-N-乙基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]-環丁烷甲醯胺(1)之甲苯磺酸鹽

將3-氟-3-(3-氟-4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-環丁烷羧酸異丁基-醯胺(13.8 g, 79.0 mmol)溶於EtOAc (250 mL)中並添加於EtOAc (150 mL)中之對-甲苯磺酸(15.2 g, 79.9 mmol)。將所得溶液攪拌過夜並收集白色沈澱並在氮氣吹掃下乾燥，獲得16.5 g單-甲苯磺酸鹽。首先將鹽溶解，同時在20 mL MeOH及40 mL EtOAc之混合物中加熱。藉助耐綸過濾器過濾之後，在約40 min之內添加EtOAc (250 mL)。再攪拌1小時之後，收集所得白色固體並在氮氣吹掃下乾燥。將此重結晶程序重複兩次以上以獲得12.19 g的物質，其為99.44%純，如由HPLC分析所測定：LRMS m/z $C_{20}H_{28}F_2N_2O$ 之計算值，350.2，試驗值，351.2 (M+H) APCI； 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.79-7.24 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.78 (br s, 1H), 4.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.29 (p, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.93-2.66 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.76 (七重峰, 6.7 Hz, 1H),

0.89 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 174.0, 161.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.7\text{ Hz}$), 147.4 (dd, $J_{\text{C-F}} = 24.0, 7.5\text{ Hz}$), 142.5, 140.3, 133.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.3\text{ Hz}$), 129.1, 126.1, 121.8 (dd, $J_{\text{C-F}} = 8.7, 3.3\text{ Hz}$), 116.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 14.3\text{ Hz}$), 112.6 (dd, $J_{\text{C-F}} = 23.7, 9.4\text{ Hz}$), 96.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 196.9\text{ Hz}$), 53.4, 50.3, 47.2, 38.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.8\text{ Hz}$), 32.8, 28.7, 23.0, 21.5, 20.3 ; $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}\cdot\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ 元素分析之計算值 , C 62.05 ; H 6.94 ; N 5.36 ; F 7.27 ; S 6.14 ; 試驗值 C 61.85 ; H 7.03 ; N 5.32 ; F 7.21 ; S 6.34 , 其中分子量為 522.66 。

【圖式簡單說明】

圖 1 提供在反 -N-異丁基 -3-氟 -3-[3-氟 -4-(吡咯啶 -1-基甲基)苯基]環丁烷甲醯胺之甲苯磺酸鹽的所觀察 X-射線粉末衍射圖中所觀察到峰的相對強度的完整圖表。

圖 2A 係反 -N-異丁基 -3-氟 -3-[3-氟 -4-(吡咯啶 -1-基甲基)苯基]環丁烷甲醯胺甲苯磺酸鹽之所觀察到的 X-射線粉末衍射圖 (y 軸係線性計數/秒 ; X 係度數 2θ) , 其中試驗條件 $2\theta/\theta$ 鎖定為開始為 3.000 度 , 結束為 40.000 度 , 其中步長為 0.040 度。步進時間 1.s - 於室溫 (25°C) 下。圖 2B 鑑別圖 1 中所報告之所有經量測峰 (例如 , $d=14.04179$, $d=10.58016$) , 再次試驗條件 $2\theta/\theta$ 鎖定為開始為 3.000 度 , 結束為 40.000 度 , 其中步長為 0.040 度。步進時間 1.s - 於室溫 (25°C) 下。

圖 3 提供 4.1230 mg 反 -N-異丁基 -3-氟 -3-[3-氟 -4-(吡咯啶 -1-基甲基)苯基]環丁烷甲醯胺甲苯磺酸鹽之樣品的差示掃

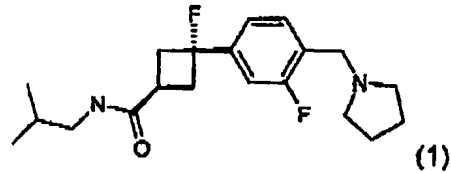
描量熱迹線，其以 $5.00^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 自 30°C 至 300°C 實施，其中兩個主要過程闡述為 (A) 積分 -330.12mJ ，標準化 -80.07 Jg^{-1} ，開始 169.42°C ，峰值 170.24°C ；及 (B) 積分 487.67 mJ ，標準化 118.28 Jg^{-1} ，開始 176.17°C ，峰值 189.93°C 。

圖 4 提供反-N-異丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]環丁烷甲醯胺甲苯磺酸鹽之吸濕等溫線，其中吸附為下部曲線且解吸附為上部曲線，其使用動力流通法 (17.17 mg , 25°C) 繪示重量百分數的變化隨相對濕度而變。

圖 5 提供對於反-N-異丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯啉-1-基甲基)苯基]環丁烷甲醯胺甲苯磺酸鹽使用水作為被吸收物質階梯式等溫線所確定之 VTI 吸濕數據。

五、中文發明摘要：

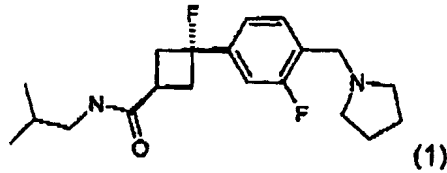
本發明係關於反-N-異丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯啉-1-基甲基)-苯基]-環丁烷甲醯胺(1)之甲苯磺酸鹽：



並關於其溶劑合物(例如，水合物)、其多晶型、其醫藥組合物，且係關於治療以下疾病之方法：抑鬱症、情緒障礙、精神分裂症、焦慮症、認知障礙、阿爾茨海默病(Alzheimer's disease)、注意力缺乏病症(ADD)、注意力缺乏過動症(ADHD)、精神病症、睡眠障礙、肥胖症、眩暈、癲癇、動暈症、呼吸道疾病、過敏、過敏誘導的氣管反應、過敏性鼻炎、鼻充血、過敏性充血、充血、低血壓、心血管病、胃腸道疾病、胃腸道之蠕動過度及蠕動不足及酸性分泌，該方法包含投與治療有效量的本發明甲苯磺酸鹽。

六、英文發明摘要：

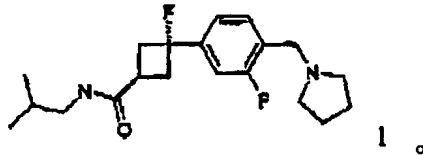
The present invention is directed to the tosylate salt of *trans*-N-isobutyl-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-cyclobutanecarboxamide (1):



to solvates (e.g., hydrates) thereof, to polymorphs thereof, to pharmaceutical compositions thereof and to a method of treating depression, mood disorders, schizophrenia, anxiety disorders, cognitive disorders, Alzheimer's disease, attention-deficit disorder (ADD), attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), psychotic disorders, sleep disorders, obesity, dizziness, epilepsy, motion sickness, respiratory diseases, allergy, allergy-induced airway responses, allergic rhinitis, nasal congestion, allergic congestion, congestion, hypotension, cardiovascular disease, diseases of the GI tract, hyper- and hypo-motility and acidic secretion of the gastro-intestinal tract comprising administering a therapeutically effective amount thereof.

十、申請專利範圍：

1. 一種反-N-異丁基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯啶-1-基甲基)-苯基]-環丁烷甲醯胺之甲苯磺酸鹽。
2. 一種式1化合物之甲苯磺酸鹽



3. 如請求項1或2之化合物，其x-射線繞射圖之特徵實質上在於：利用銅($K\alpha_1=1.54056$, $K\alpha_2=1.54439$)輻射所量測x-射線繞射圖的峰在 2θ 為 100 ± 0.2 處。
4. 如請求項1或2之化合物，其x-射線繞射圖之特徵實質上在於：利用銅($K\alpha_1=1.54056$, $K\alpha_2=1.54439$)輻射所量測x-射線繞射圖的峰在 2θ 為 10.6 ± 0.2 處。
5. 如請求項1或2之化合物，其x-射線繞射圖之特徵實質上在於：利用銅($K\alpha_1=1.54056$, $K\alpha_2=1.54439$)輻射所量測x-射線繞射圖的峰在 2θ 為 7.2 ± 0.2 處。
6. 如請求項1至2中任一項之化合物，其x-射線繞射圖之特徵實質上在於：利用銅($K\alpha_1=1.54056$, $K\alpha_2=1.54439$)輻射所量測x-射線繞射圖的峰在 2θ 為 9.2 ± 0.2 處。
7. 如請求項1至2中任一項之化合物，其x-射線繞射圖之特徵實質上在於：利用銅($K\alpha_1=1.54056$, $K\alpha_2=1.54439$)輻射所量測x-射線繞射圖的峰在 2θ 為 17.7 ± 0.2 處。
8. 如請求項1或2之化合物，其x-射線繞射圖之特徵實質上在於：利用銅($K\alpha_1=1.54056$, $K\alpha_2=1.54439$)輻射所量測x-

射線繞射圖的峰在 2θ (± 0.2)為100、10.6、7.2、9.2、9.2、17.7、57.6、11.1、11.4、36.8、12.9、18.9、32.9、39.2、13.9、7.6、13.1及7.8處。

9. 如請求項8之化合物，其x-射線繞射圖之特徵實質上在於：利用銅($K\alpha_1=1.54056$, $K\alpha_2=1.54439$)輻射所量測x-射線繞射圖的峰在 2θ (± 0.2)為100、17.7、57.6、36.8、12.9、18.9、32.9、及39.2處。
10. 如請求項1之化合物，其中該化合物呈無水或幾乎無水形式。
11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑。
12. 一種治療哺乳動物之以下疾病之方法：抑鬱症、情緒障礙、精神分裂症、焦慮症、認知障礙、阿爾茨海默病(Alzheimer's disease)、注意力缺乏病症(ADD)、注意力缺乏過動症(ADHD)、精神病、睡眠障礙、肥胖症、眩暈、癲癇、動暈症、呼吸道疾病、過敏、過敏誘導的氣管反應、過敏性鼻炎、鼻充血、過敏性充血、充血、低血壓、心血管病、胃腸道疾病、胃腸道之蠕動過度及蠕動不足及酸性分泌，該方法包含向需要治療的患者投與治療有效量的如請求項2之化合物。

十一、圖式：

說明	圖例	角度	d 值	強度 計數	強度 %
		2-θ°	埃		%
d=14.04179		6.289	14.04179	158	2.9
d=10.58016		8.35	10.58016	5533	100
d=9.49601		9.305	9.49601	584	10.6
d=9.29045		9.512	9.29045	396	7.2
d=7.94430		11.128	7.9443	508	9.2
d=7.73290		11.434	7.7329	241	4.4
d=7.30641		12.103	7.30641	507	9.2
d=7.06253		12.523	7.06253	108	2
d=6.81235		12.985	6.81235	166	3
d=6.60181		13.401	6.60181	977	17.7
d=6.20605		14.26	6.20605	104	1.9
d=5.94020		14.901	5.9402	266	4.8
d=5.75800		15.376	5.758	379	6.8
d=5.66127		15.64	5.66127	267	4.8
d=5.55295		15.947	5.55295	230	4.2
d=5.31030		16.881	5.3103	3188	57.6
d=4.89868		18.094	4.89868	616	11.1
d=4.78866		18.513	4.78866	630	11.4
d=4.64380		19.096	4.6438	2038	36.8
d=4.52966		19.582	4.52966	711	12.9
d=4.31232		20.579	4.31232	1045	18.9
d=4.12213		21.54	4.12213	1823	32.9
d=3.99927		22.21	3.99927	2169	39.2
d=3.89440		22.816	3.8944	320	5.8
d=3.79457		23.424	3.79457	279	5
d=3.74079		23.768	3.74079	719	13
d=3.67975		24.166	3.67975	287	5.2
d=3.57685		24.872	3.57685	767	13.9
d=3.49127		25.492	3.49127	423	7.6
d=3.42060		26.028	3.4206	723	13.1
d=3.28099		27.156	3.28099	432	7.8
d=3.17747		28.059	3.17747	245	4.4
d=3.10497		28.728	3.10497	279	5
d=3.04108		29.345	3.04108	251	4.5
d=2.93897		30.388	2.93897	275	5
d=2.91555		30.639	2.91555	240	4.3
d=2.88300		30.993	2.883	170	3.1
d=2.82775		31.614	2.82775	153	2.8
d=2.77843		32.191	2.77843	128	2.3
d=2.73208		32.752	2.73208	260	4.7
d=2.65861		33.684	2.65861	167	3
d=2.60906		34.343	2.60906	170	3.1
d=2.54038		35.294	2.54088	205	3.7
d=2.48301		36.145	2.48301	173	3.1
d=2.41051		37.271	2.41051	126	2.3
d=2.38225		37.73	2.38225	110	2
d=2.33680		38.496	2.3366	105	1.9
d=2.27937		39.502	2.27937	82	1.5

圖 1

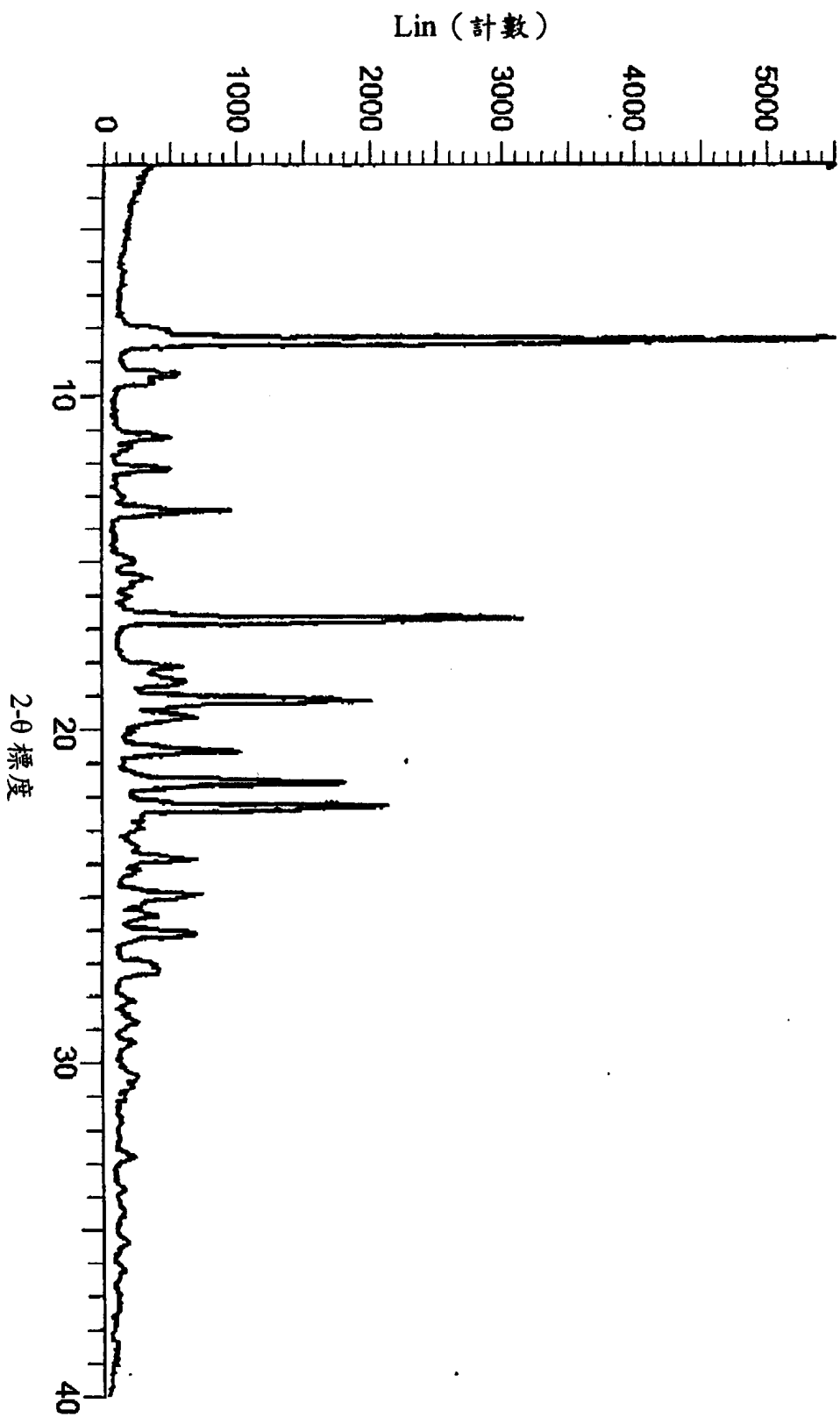


圖 2A

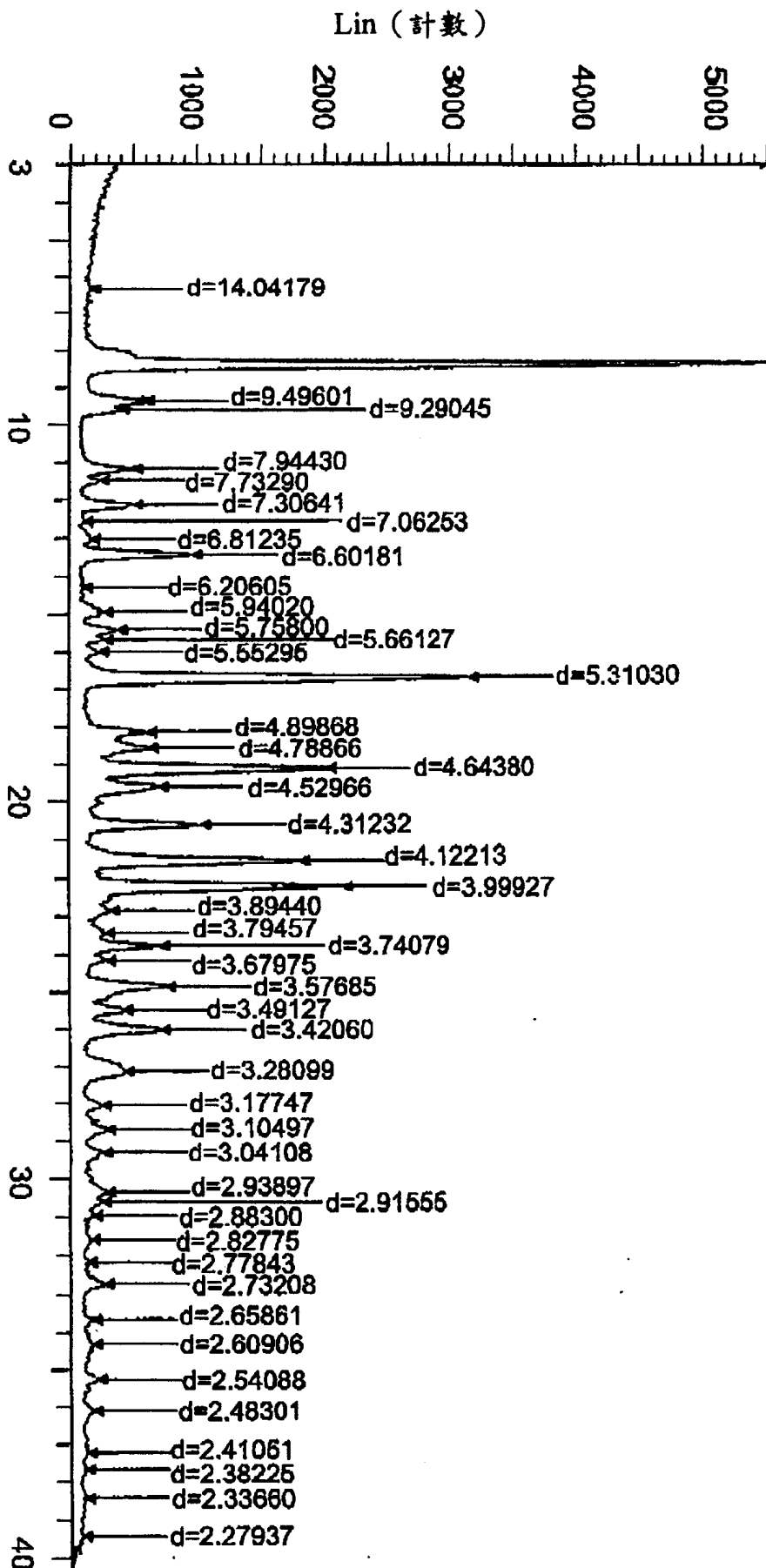


圖 2B

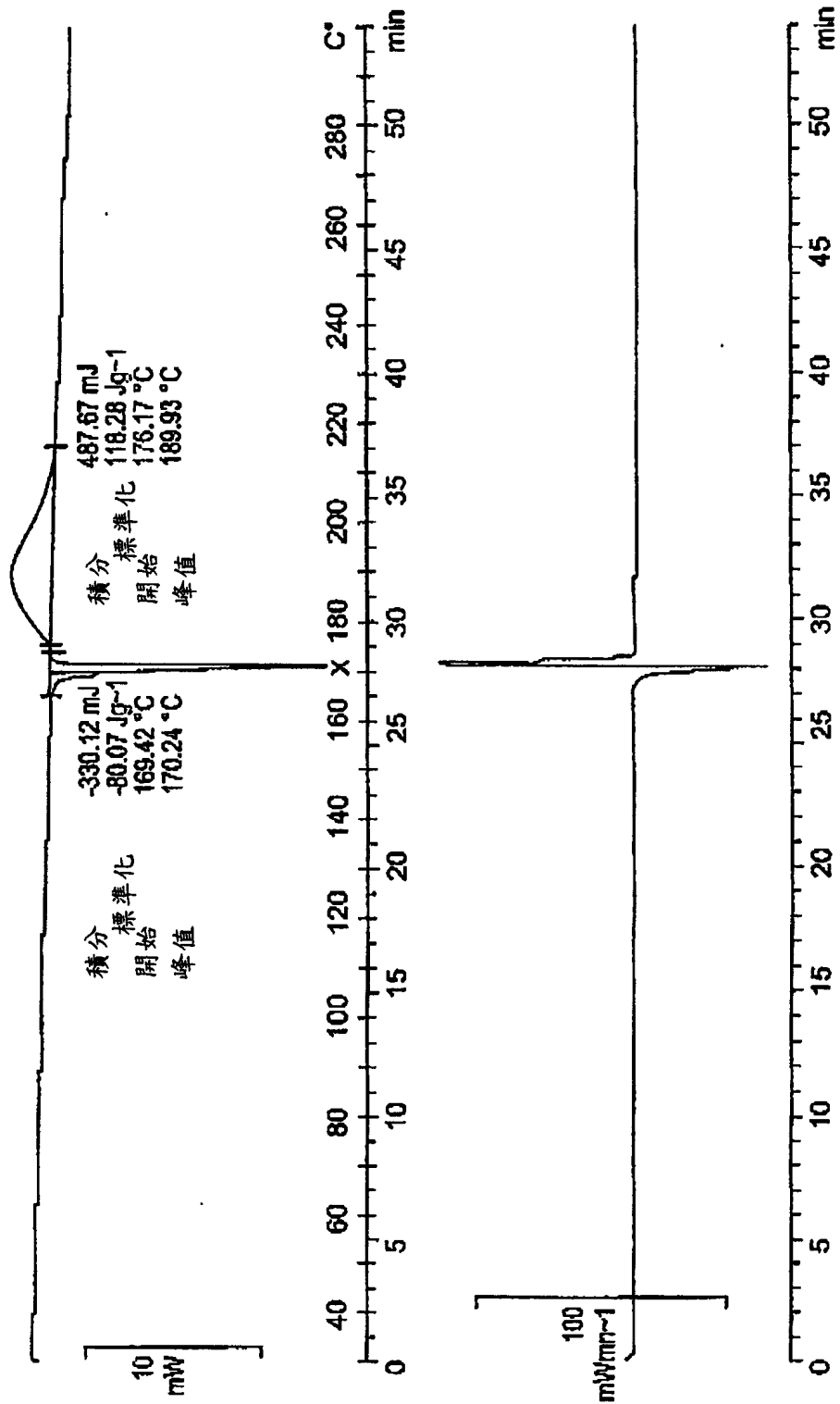


圖 3

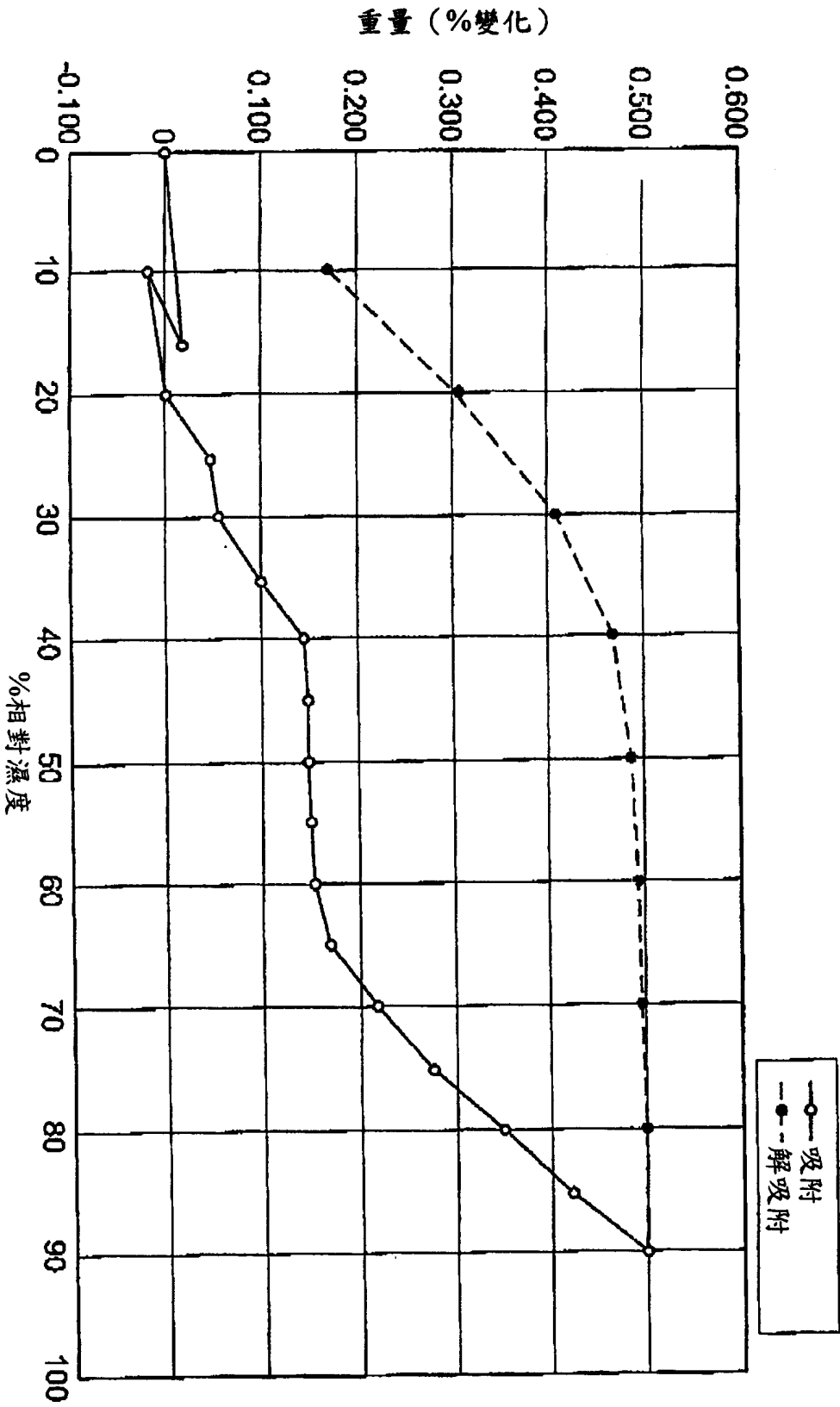


圖 4

VTI 吸濕數據

檔案名稱 03282006.Vish
 試驗 階梯式等溫線
 操作員 自動控制
 試驗編號 03282006
 被吸收物質 水
 樣品批號 00110012-57-3
 備註
 乾燥溫度 25 °C
 加熱速率 1 °C/min
 最高乾燥溫度 120 min
 平衡標準 5.00 min 內 0.0010 wt%
 試驗溫度 25 °C
 最長平衡時間 120 min
 平衡標準 5.00 min 內 0.0010 wt%
 RH 步長 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 50, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 80, 70, 50, 50, 40, 30, 20, 10
 數據記錄間隔 1.00 min 或 0.0100 wt %
 試驗開始 03/28/2006
 運行開始 13:23:56

逝去的時間 min	重量mg	重量%變化	壓力 托	溫度°C	RH
197.9	17.1719	0.000	0.03	25.38	0.14
238.4	17.1750	0.018	4.14	25.14	17.29
300.8	17.1691	-0.016	2.45	25.14	10.21
330.6	17.1710	-0.005	3.58	25.22	14.87
350.4	17.1724	0.003	4.77	25.19	19.85
472.0	17.1801	0.048	6.05	25.16	25.22
493.0	17.1816	0.057	7.20	25.20	29.94
614.5	17.1892	0.101	8.41	25.11	35.14
736.0	17.1965	0.143	9.52	25.11	39.78
785.3	17.1973	0.148	10.75	25.13	44.87
816.6	17.1975	0.149	11.98	25.18	49.84
845.6	17.1977	0.150	13.12	25.12	54.78
885.8	17.1981	0.153	14.32	25.11	59.84
954.2	17.2008	0.168	15.57	25.18	64.79
1076.3	17.2092	0.217	16.73	25.13	69.83
1198.4	17.2193	0.276	17.99	25.14	75.04
1320.6	17.2316	0.348	19.17	25.15	79.90
1442.8	17.2443	0.422	20.55	25.23	85.26
1565.4	17.2573	0.497	21.57	25.16	89.83
1687.5	17.2572	0.497	19.14	25.15	79.80
1737.6	17.2570	0.495	16.79	25.17	69.88
1799.7	17.2567	0.494	14.41	25.14	60.13
1917.9	17.2555	0.487	12.05	25.20	50.09
2042.5	17.2523	0.468	9.63	25.12	40.22
2169.6	17.2424	0.411	7.23	25.12	30.18
2303.2	17.2248	0.308	4.85	25.12	20.24
2433.0	17.2015	0.173	2.44	25.11	10.19

圖 5

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (2B) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

