



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I854445 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：112101437

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 23 日

(51)Int. Cl. : A61K31/58 (2006.01)

C07J43/00 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/08/23 美國

62/378,582

(71)申請人：美商賽吉醫療公司 (美國) SAGE THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：華森 保羅 史帝芬 WATSON, PAUL STEVEN (US)；柏那 布里特 BERNER, BRET (US)；里德 約翰 葛羅利 REID, JOHN GREGORY (US)；王 健 WANG, JIAN (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

(56)參考文獻：

WO 2014169833A1

審查人員：簡正芳

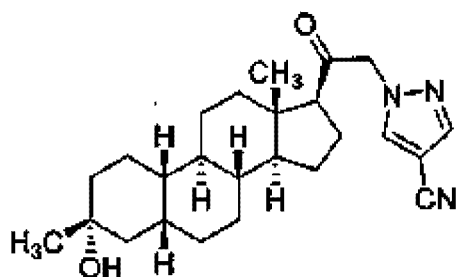
申請專利範圍項數：14 項 圖式數：20 共 89 頁

(54)名稱

結晶 19-去甲 C3,3-二取代之 C21-N-吡唑類固醇

(57)摘要

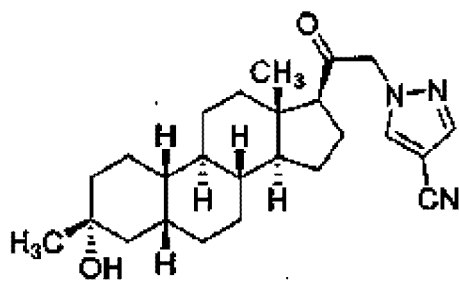
本發明係關於式(I)之結晶 19-去甲 C3,3-二取代之 C21-吡唑類固醇，



式(I)

及其組合物。本文亦揭示其等製備方法及其等使用方法。

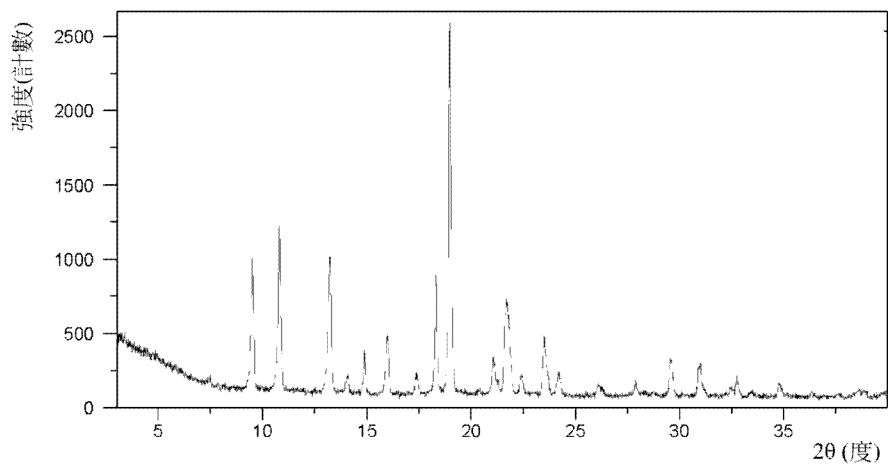
This invention relates to a crystalline 19-nor C3,3-disubstituted C21-pyrazolyl steroid of Formula (I),



Formula (I)

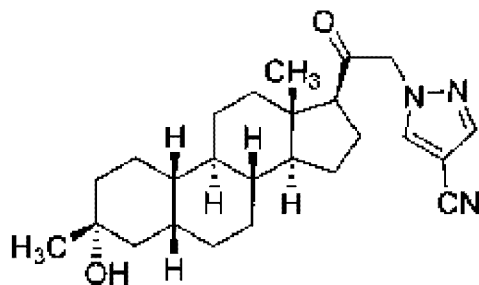
and compositions thereof. Also disclosed herein are methods of making the same and methods of using the same.

指定代表圖：



【圖 1A】

特徵化學式：





I854445

【發明摘要】

【中文發明名稱】

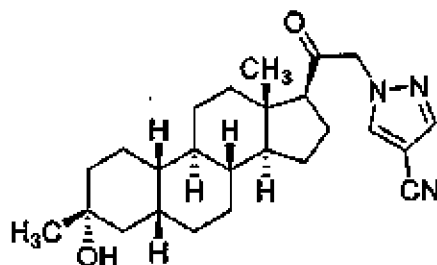
結晶19-去甲C3,3-二取代之C21-N-吡唑類固醇

【英文發明名稱】

A CRYSTALLINE 19-NOR C3,3-DISUBSTITUTED C21-N-PYRAZOLYL STEROID

【中文】

本發明係關於式(I)之結晶19-去甲C3,3-二取代之C21-吡唑類固醇，

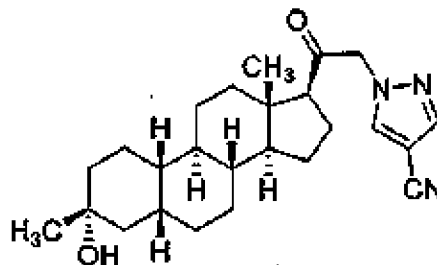


式(I)

及其組合物。本文亦揭示其等製備方法及其等使用方法。

【英文】

This invention relates to a crystalline 19-nor C3,3-disubstituted C21-pyrazolyl steroid of Formula (I),



Formula (I)

and compositions thereof. Also disclosed herein are methods of

making the same and methods of using the same.

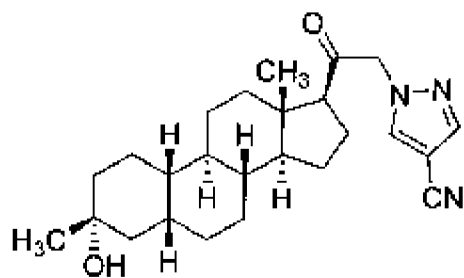
【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】 113年3月6日修正本

【中文發明名稱】

結晶19-去甲C3,3-二取代之C21-N-吡唑類固醇

【英文發明名稱】

A CRYSTALLINE 19-NOR C3,3-DISUBSTITUTED C21-N-PYRAZOLYL STEROID

【技術領域】

【先前技術】

腦興奮性定義為動物之覺醒程度，從昏迷至痙攣範圍內之連續狀態，且係藉由多種神經傳遞質來調控。一般而言，神經傳遞質負責調控離子橫跨神經元膜之傳導。在靜息時，神經元膜具有約-70 mV之電位(或膜電壓)，細胞內部相對於細胞外部為負性。電位(電壓)係橫跨神經元半透膜之離子(K⁺、Na⁺、Cl⁻、有機陰離子)平衡之結果。神經傳遞質儲存於突觸前囊泡中並在神經元動作電位的影響下釋放。在釋放至突觸間隙中時，興奮性化學傳遞質(例如乙醯基膽鹼)將引起膜去極化(電位自-70 mV變至-50 mV)。此效應由突觸後菸鹼酸受體介導，該受體受乙醯基膽鹼刺激增加對Na⁺離子之膜滲透性。降低的膜電位以突觸後動作電位形式刺激神經元興奮性。

在γ-胺基丁酸受體複合物(GRC)之情形中，對腦興奮性之效應係藉由神經傳遞質γ-胺基丁酸(GABA)來介導。GABA對整體腦興奮性具有深遠影響，此乃因腦中高達40%之神經元係利用GABA作為神經傳遞質。GABA藉由調控氯離子橫跨神經元膜之傳導來調控個別神經元之興奮性。GABA與其在GRC上之識別位點相互作用以促進氯離子沿GRC之電化學

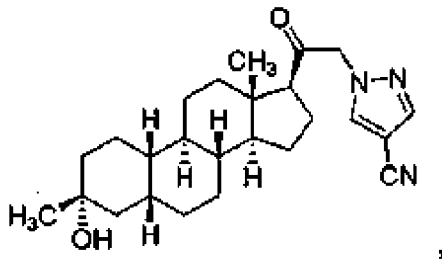
梯度向下流動至細胞中。此陰離子含量之細胞內增加引起跨膜電位之超極化，使得神經元對興奮性輸入不太敏感(即，降低神經元興奮性)。換言之，神經元中氯離子濃度愈高，腦興奮性(覺醒程度)愈低。

需要類固醇新的且改良的神經活性結晶型用作腦興奮性之調節劑，以及用於預防及治療CNS相關疾病之藥劑。本文所述此一類固醇之結晶型係針對此目的。

【發明內容】

本發明部分係關於19-去甲(即，C19去甲基)化合物之新穎形式(例如，本文所述之某些結晶型)。通常，固體化合物作為藥物之效能會受其所包含固體之性質的影響。

因此，在一態樣中，本文闡述式(I)結晶化合物：



式(I)

在本文中亦稱為「化合物1」。

在一些實施例中，化合物1結晶型之溶液化形式藉由緩慢蒸發、反溶劑添加、緩慢冷卻、溶液蒸氣擴散、固體蒸氣擴散、快速蒸發、逆向反溶劑添加及水活性實驗轉化為化合物1之不同結晶型。

在一些實施例中，化合物1之結晶型藉由漿液轉化作用轉化為化合物1之不同結晶型。

在一些實施例中，自以下分析技術中之一或多者評估化合物1之固體形式之物理或化學參數：X-射線粉末繞射(XRPD)分析(例如可變溫度

XRPD (VT-XRPD)分析)、單晶X射線結晶學、熱重分析(TGA)、差示掃描量熱法(DSC)、核磁共振(NMR)光譜法或固態NMR光譜法、拉曼光譜法或動態蒸氣吸附(DVS)。

在實施例中，每一固體形式係用自上文所提及之分析方法中之一或多者獲得之參數表徵並鑑別：

以2-西塔(theta) (2θ)作為橫坐標且以峰強度作為縱坐標呈現之X射線繞射圖，如藉由用XRPD分析所測定。該等圖案在本文中亦稱為XRPD圖案；

固體形式之單晶結構之性質，例如單位晶胞、晶系及空間群，如藉由單晶X射線結晶學所測定；

結晶型之計算XRPD圖案，如藉由來自單晶X射線結晶學之資料所測定；

藉由開始溫度 $T_{\text{開始}}$ 指定之吸熱，其指示溶劑損失、自一種結晶型轉變為另一種結晶型或熔點，如藉由在特定斜坡速率下實施之DSC所測定；

重量損失值，如藉由TGA所測定；

在25℃溫度及介於5%與95%之間之相對濕度下之增重值，如藉由DVS所測定；及

溶解於氘化二甲亞砜(DMSO- d_6)中之化合物1之實例性 ^1H NMR光譜。

在實施例中，固體形式藉由在相應XRPD圖案中發現之獨特尖峰的存在經測定為結晶。

在一些實施例中，XRPD用於測定在高於室溫之溫度下化合物1之固體形式是否轉變為另一固體形式。

在一些實施例中，結晶化合物1係無水物。

在一些實施例中，結晶化合物1係溶劑合物。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案具有大致以以下 2θ 值(度)為中心之特徵峰：11.8、13.9、14.2、16.8、19.1、19.3、20.1、21.3、22.1及23.2。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案實質上如圖**10A**中所繪示。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案具有大致以以下 2θ 值(度)為中心之特徵峰：9.5、10.8、13.2、14.9、16.0、18.3、18.9、21.1、21.6及23.5。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案實質上如圖**1A**中所繪示。

在一些實施例中，結晶化合物1包含實質上如圖**1B**中所繪示之單位晶胞。

在一些實施例中，化合物1之結晶型在經受自約150°C至約195°C、例如自157°C至170°C之溫度時轉變為不同結晶型，如藉由DSC以10°C/min之斜坡速率所指示。

在一些實施例中，結晶化合物1在約200°C至約225°C、例如約205°C至約225°C、例如約208°C至約215°C之 $T_{\text{開始}}$ 下熔融，如藉由DSC以10°C/min之斜坡速率所量測。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案具有大致以以下 2θ 值(度)為中心之特徵峰：9.9、11.8、13.4、14.4、14.8、17.0、20.7、21.5、21.6及22.6。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案實質上如圖**3A**中所繪示。

在一些實施例中，結晶化合物1包含實質上如圖**3B**中所繪示之單位晶胞。

在一些實施例中，化合物1之結晶型在經受自約180°C至約200°C、例如自約184°C至約200°C、例如自約184°C至約190°C之溫度時轉變為不同結晶型，如藉由DSC以10°C/min之斜坡速率所指示。

在一些實施例中，結晶化合物1在約200°C至約225°C、例如約211°C至約215°C之 $T_{開始}$ 下熔融，如藉由DSC以10°C/min之斜坡速率所量測。

在一些實施例中，結晶化合物1具有實質上如圖**2B**中所繪示之任一XRPD圖案。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案實質上如圖**4A**中所繪示。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案實質上如圖**5**中所繪示。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案實質上如圖**6A**中所繪示。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案實質上如圖**7A**中所繪示。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案實質上如圖**8A**中所繪示。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案實質上如圖**9A**中所繪示。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案實質上如圖**11A**中所繪

示。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案實質上如圖**12**中所繪示。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案實質上如圖**13A**中所繪示。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案實質上如圖**14A**中所繪示。

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案實質上如圖**16**中所繪示之彼等之任一者。

在一態樣中，本發明闡述將如技術方案5之結晶化合物轉變為如技術方案10之結晶化合物之方法，該方法包含自化合物1之溶液化形式結晶或漿液轉化。

在一些實施例中，轉變係使用乙酸乙酯作為溶劑在約50℃至約70℃，例如60℃至65℃之溫度下實施。

在一些實施例中，轉變係在如技術方案10之結晶化合物之種晶存在下，在所存在化合物1之總量之約0.1%至約5.0%、例如0.2%至1.0%之載荷下實施。

在一態樣中，本發明闡述醫藥組合物，其包含化合物1之結晶型及醫藥上可接受之賦形劑。

在一態樣中，本發明闡述治療有需要之個體之CNS相關病症之方法，其包含向所述個體投與有效量之化合物1，例如本文所述化合物1之結晶固體形式、其醫藥上可接受之鹽或其醫藥組合物。

在一些實施例中，CNS相關病症係睡眠病症、情緒障礙、精神分裂

症譜系障礙、痙攣病症、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格異常、自閉症譜系障礙、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用病症及/或停藥症候群或耳鳴。

在一些實施例中，結晶化合物1係經口、非經腸、真皮內、鞘內、肌肉內、皮下、經陰道、經頰、舌下、經直腸、局部、吸入、鼻內或經皮投與。

在一些實施例中，結晶化合物1係長期投與。

如本文所用之「XRPD」係指X-射線粉末繞射。如本文所用之「VT-XRPD」係指可變溫度-X-射線粉末繞射。如本文所用之「TGA」係指熱重分析。如本文所用DSC係指差示掃描量熱法。如本文所用之「NMR」係指核磁共振。如本文所用之「DVS」係指動態蒸氣吸附。如本文所用之「DCM」係指二氯甲烷。如本文所用之「EtOAc」係指乙酸乙酯。如本文所用之「MeOH」係指甲醇。如本文所用之「MBTE」係指甲基第三丁基醚。如本文所用之「RH」係指相對濕度。

如本文所用「結晶」係指具有高度規則的化學結構之固體。具體而言，結晶型可產生為一或多個單一結晶型。出於本申請之目的，術語「結晶型」、「單一結晶型」、「結晶固體形式」、「固體形式」及「多形體」係同義詞且可互換使用；該等術語在具有不同性質(例如，不同XRPD圖案及/或不同DSC掃描結果)之間相區別。

術語「實質上結晶」係指可至少特定重量%結晶之形式。特定重量%係10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或介於10%與100%之間之任一百分比。在一

些實施例中，化合物1可為本文所述任一結晶固體形式(例如，形式A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O及P)之實質上結晶樣品。

術語「實質上純淨」係指化合物1之特定結晶固體形式之組成，其可至少特定重量%不含雜質及/或化合物1之其他固體形式。特定重量%係85%、90%、95%、99%。在一些實施例中，化合物1可為本文所述任一結晶固體形式之實質上純淨樣品。(例如，形式A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O及P)。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式A。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式B。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式C。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式D。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式E。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式F。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式G。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式H。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式I。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式J。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式K。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式L。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式M。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式N。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式O。在一些實施例中，化合物1可為實質上純淨形式P。

如本文所用術語「無水」或「無水物」在涉及化合物1之結晶型時意指無溶劑分子(包括水分子)形成結晶型之單位晶胞之一部分。然而，無水結晶型可含有不形成無水結晶型之單位晶胞之一部分之溶劑分子，例如，如自結晶型之產生遺留之殘留溶劑分子。在較佳實施例中，溶劑可佔無水

形式之樣品之總組成之0.5重量%。在更佳實施例中，溶劑可佔無水形式之樣品之總組成之0.2重量%。在一些實施例中，化合物1之無水結晶型之樣品不含溶劑分子，例如不含可檢測量之溶劑。術語「溶劑合物」在涉及化合物1之結晶型時意指，溶劑分子(例如有機溶劑及水)形成結晶型之單位晶胞之一部分。含有水作為溶劑之溶劑合物在本文中亦稱為「水合物」。術語「同形的」在涉及化合物1之結晶型時意指，該形式在單位晶胞中可包含不同化學成分，例如含有不同溶劑分子，但具有相同XRPD圖案。本文中同形結晶型有時稱為「同形體」。

本文所述化合物1之結晶型(例如形式K)可在特定溫度下或橫跨溫度範圍熔融。此一特定溫度或溫度範圍可由結晶型之DSC跡線中熔融吸熱之開始溫度($T_{開始}$)來表示。在一些實施例中，在此一開始溫度下，化合物1之結晶型之樣品熔融並經歷同時發生之副過程，例如重結晶或化學分解。在一些實施例中，在此一開始溫度下，化合物1之結晶型在不存在其他同時發生之過程之情況下熔融。

術語「特徵峰」在涉及化合物1之結晶型之XRPD圖案中之峰時係指橫跨0°-40°範圍之2 θ 值作為整體僅分配至化合物1之一種結晶型之峰的集合。

【圖式簡單說明】

圖1A繪示形式A之實例性XRPD圖案。

圖1B繪示形式A沿*b*軸之實例性單位晶胞。

圖1C繪示形式A之實例性TGA (上)及DSC (下)曲線。

圖1D繪示在所選溫度下形式A之實例性VT-XRPD圖案以及形式K之實例性XRPD圖案的疊加。

圖**1E**繪示在25°C下形式A之實例性DVS等溫線。

圖**1F**繪示在25°C下在實例性DVS量測之前及之後形式A之實例性XRPD圖案。

圖**2A**繪示形式B之同形體之實例性XRPD圖案。

圖**2B**繪示形式B之三個同形體之實例性XRPD圖案。

圖**2C**繪示形式B之同形體之實例性TGA (上)及DSC (下)曲線。

圖**2D**繪示形式B之同形體之實例性VT-XRPD圖案以及形式K之實例性XRPD圖案之疊加。

圖**2E**繪示形式B之同形體之實例性TGA曲線。

圖**2F**繪示形式B之同形體之實例性DSC曲線。

圖**2G**繪示溶解於DMSO-d₆中之形式B之同形體之實例性¹H NMR光譜。

圖**2H**繪示溶解於DMSO-d₆中之形式B之同形體之實例性¹H NMR光譜。

圖**2I**繪示溶解於DMSO-d₆中之形式B之同形體之實例性¹H NMR光譜。

圖**3A**繪示形式C之實例性XRPD圖案。

圖**3B**繪示形式C沿*b*軸之實例性單位晶胞。

圖**3C**繪示形式C之實例性TGA (上)及DSC (下)曲線。

圖**3D**繪示在所選溫度下形式C之實例性XRPD圖案以及形式K之實例性XRPD圖案之疊加。

圖**3E**繪示在N₂氣氛之存在或不存在下在所選溫度下形式C之實例性XRPD圖案之疊加。

圖**3F**繪示在25°C下形式C之實例性DVS等溫線。

圖**3G**繪示在25°C下在DVS量測之前及之後形式C之實例性XRPD圖案之疊加。

圖**4A**繪示形式D之實例性XRPD圖案。

圖**4B**繪示在環境條件下乾燥之前及之後形式D之實例性XRPD圖案以及形式A之實例性XRPD圖案之疊加。

圖**5**繪示形式E之實例性XRPD圖案。

圖**6A**繪示形式F之實例性XRPD圖案。

圖**6B**繪示形式F之實例性TGA (上)及DSC (下)曲線。

圖**6C**繪示在所選溫度下形式F之實例性XRPD圖案以及形式K之實例性XRPD圖案之疊加。

圖**6D**繪示溶解於DMSO-d₆中之形式F之實例性¹H NMR光譜。

圖**7A**繪示形式H之實例性XRPD圖案。

圖**7B**繪示在環境條件下乾燥之前及之後形式H之實例性XRPD圖案及形式A之實例性XRPD圖案之疊加。

圖**8A**繪示形式I之實例性XRPD圖案。

圖**8B**繪示在環境條件下乾燥3天之前及之後形式I之實例性XRPD圖案以及形式A之XRPD圖案之疊加。

圖**9A**繪示形式J之實例性XRPD圖案。

圖**9B**繪示在環境條件下乾燥3天之前及之後形式J之實例性XRPD圖案以及形式A之XRPD圖案之疊加。

圖**10A**繪示形式K之實例性XRPD圖案。

圖**10B**繪示形式K之實例性TGA (上)及DSC (下)曲線。

圖10C繪示在25°C下形式K之實例性DVS等溫線。

圖10D繪示在25°C下在實例性DVS量測之前及之後形式K之實例性XRPD圖案之疊加。

圖11A繪示形式L之實例性XRPD圖案。

圖11B繪示在3天之前及之後形式L之實例性XRPD圖案以及形式M及形式B之實例性XRPD圖案之疊加。

圖11C繪示形式L之實例性DSC曲線。

圖12繪示形式M之實例性XRPD圖案。

圖13A繪示形式N之實例性XRPD圖案。

圖13B繪示在環境條件下乾燥過夜之前及之後形式N之實例性XRPD圖案以及形式A之實例性XRPD圖案之疊加。

圖13C繪示形式N之實例性TGA (上)及DSC (下)曲線。

圖13D繪示溶解於DMSO-d₆中之形式N之實例性¹H NMR光譜。

圖14A繪示形式O之實例性XRPD圖案。

圖14B繪示形式O之實例性TGA (上)及DSC (下)曲線。

圖14C繪示在所選溫度下形式O之實例性XRPD圖案以及形式C之實例性XRPD圖案之疊加。

圖14D繪示溶解於DMSO-d₆中之形式O之實例性¹H NMR光譜。

圖15繪示指示在乙酸乙酯中在升溫下在形式C之種晶之存在下形式A時間依賴性轉化為形式C之實例性XRPD圖案之疊加。

圖16繪示對應於濕樣品(「濕餅」)、在室溫下風乾之樣品(「風乾」)及在40°C下烘箱乾燥之樣品(「烘箱乾燥」)之形式P之實例性XRPD圖案。亦提供形式A之參照樣品之實例性XRPD。

圖17A繪示在室溫下風乾後形式P之實例性¹H NMR光譜。

圖17B繪示在40℃下烘箱乾燥後形式P之實例性¹H NMR光譜。

圖18A繪示在室溫下風乾後形式P之實例性TGA曲線。

圖18B繪示在40℃下烘箱乾燥後形式P之實例性TGA曲線。

圖19繪示形式A、C及P在乙酸乙酯中之溶解度資料之實例性圖。

圖20繪示形式A、C及P之間之實例性相態關係。

【實施方式】

相關申請案交叉參考

本申請主張於2016年8月23日申請的U.S.S.N. 62/378,582之優先權，其係全文以引用方式併入本文中。

在一態樣中，本發明闡述式(I)化合物，其在本文中亦稱為「化合物1」，已發現其作為不同結晶型存在，如藉由多種分析方法所指示。化合物1及其化學合成先前揭示於美國專利申請公開案第US 20160083417號及PCT申請公開案第WO 2014169831號中。本發明之個別固體形式及其組成提供於下表中：

表1.化合物1之結晶型之概述

多形體	類型
形式A	無水物
形式B	溶劑合物
形式C	無水物
形式D	介穩
形式E	介穩
形式F	1,4-二噁烷溶劑合物
形式H	介穩
形式I	介穩

形式J	介穩
形式K	無水物
形式L	溶劑合物/水合物
形式M	溶劑合物/水合物
形式N	1,4-二噁烷溶劑合物
形式O	溶劑合物/水合物
形式P	EtOAc溶劑合物

化合物1之固體形式及其製備方法

形式B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、N及O係使用本文所述之多種結晶技術自形式A製備。形式L及M係使用本文所述之其他方法另外自形式B製備。隨後藉由以下分析技術中之一或多者對該等形式進行表徵：X-射線粉末繞射(XRPD) (例如可變溫度X-射線粉末繞射(VT-XRPD))、熱重分析(TGA)、差示掃描量熱法(DSC)或動態蒸氣吸附(DVS)。自使用X-射線繞射儀獲得之資料測定形式A及形式C之單晶結構(包括單位晶胞)。此外，形式A及形式C之計算XRPD圖案係使用其單晶X-射線繞射資料獲得。在本發明中，DSC及TGA資料係使用10°C/min之斜坡速率獲得。

形式A可藉由以下方式製備：在10°C以下攪拌作為乙酸乙酯中之漿液之粗化合物1，隨後過濾並在真空下乾燥；或將粗化合物1溶解於二氯甲烷中，隨後在真空下用乙酸乙酯將溶液重濃縮兩次至乾燥。形式A可藉由XRPD測定為化合物1之結晶型。TGA與形式A之單晶結構一起可用於推斷形式A為無水。DSC可用於指示在低於300°C之溫度下發生之兩次吸熱之存在：一次吸熱之T_{開始}為157.2°C，其表示形式A轉變為形式K；且另一次吸熱之T_{開始}為203.8°C，其表示形式K之熔點。DVS可用於顯示，在小於或等於95%之相對濕度(RH)下，形式A展現小於0.30重量%水攝取。

在一些實施例中，形式A之XRPD圖案可實質上如圖1A中所繪示。另外，形式A之XRPD圖案之代表性峰可藉由其如例如下表2中之2θ、d-間距及相對強度之值來指示：

表2. 形式A之所選實驗XRPD圖案資料。

2θ (度)	d-間距(Å)	相對強度(%)
9.494611	9.31518	40.49
10.78823	8.20093	46.5
13.22776	6.69345	37.69
14.89123	5.94927	10.18
15.99324	5.54174	15.09
18.28113	4.85302	31.96
18.93233	4.68754	100
21.05207	4.2201	10.38
21.64548	4.10573	24.16
23.50505	3.78495	15.37

在一些實施例中，結晶化合物1之XRPD圖案具有大致以以下2θ值(度)為中心之特徵峰：9.5、10.8、13.2、14.9、16.0、18.3、18.9、21.1、21.6及23.5。

所選峰之計算XRPD資料可自形式A之單晶之X-射線繞射資料獲得，如下表3所提供，其補充表2中之實驗資料。

表3. 形式A之所選計算XRPD圖案資料。

2θ (度)	d-間距(Å)	相對強度(%)
10.9265	8.09076	21.14
13.32097	6.64132	48.56
14.11329	6.27021	20.36
14.94619	5.92262	24.95
16.05232	5.5169	49.72

17.42404	5.08555	48.28
18.40825	4.81581	100
19.2493	4.60725	18.47
24.23572	3.66943	19.02
24.3725	3.64915	19.56

形式B可作為如藉由XRPD所測定之化合物1之結晶型存在，並且可自本文所述之多種技術製備，例如緩慢蒸發、漿液轉化、反溶劑添加、固體蒸氣擴散或緩慢冷卻。此外，可自不同溶劑系統製備形式B之同形體，例如二氯甲烷(DCM)/正庚烷、四氫呋喃(THF)/正庚烷或氯仿(CHCl₃)/甲基第三丁基醚(MBTE)。表4概述該等同形體之性質，如藉由多種儀器方法所測定，例如TGA、DSC及¹H NMR光譜法。

表4. 形式B之實例性同形體之概述

同形體	溶劑系統	結晶方法	TGA重量損失(%)	DSC吸熱之T _{開始} (°C)	化合物1: 溶劑 (莫耳比率)	溶劑合物之類型
形式B-1	DCM/ 正庚烷	漿液轉化	5.7至8.5	87.2, 211.7	1:0.4	正庚烷溶劑 合物
形式B-2	THF/ 正庚烷	反溶劑添加	4.6至8.5	85.4, 212.2	1:0.3	正庚烷溶劑 合物
形式B-3	CHCl ₃ / MBTE	反溶劑添加	10.2	69.2, 211.6	1:0.5	CHCl ₃ 溶劑 合物

形式C係如藉由XRPD所測定之化合物1之結晶無水物，且可在50°C下使用漿液轉化結晶技術在異丙醇及乙酸異丙酯中自形式A製備。可使用TGA及單晶X射線結晶學確認在形式C中不存在溶劑。可使用DSC來指示在300°C以下的兩次吸熱：寬峰之T_{開始}為183.8°C，對應於形式C轉變為形式K，且尖峰之T_{開始}為211.0°C，對應於形式K之熔融。可使用DVS顯示，

在小於或等於95%之RH下，形式C展現小於0.32重量%水攝取。

在一些實施例中，形式C之XRPD圖案可實質上如中圖3A所繪示。另外，來自形式C之XRPD圖案之代表性峰可藉由其如例如下表5中之2θ、d-間距及相對強度之值來指示：

表5. 形式C之所選實驗XRPD圖案資料。

2θ (度)	d-間距(Å)	相對強度(%)
22.60955	3.93279	26.76
20.65623	4.30006	27.84
13.36358	6.62573	28.42
14.81188	5.98097	33.78
21.50066	4.12963	36.7
21.54634	4.12439	36.94
9.889125	8.94443	41.85
11.79075	7.50579	65.73
14.41313	6.14552	65.89
16.99542	5.21715	100

在一些實施例中，形式C之XRPD圖案可具有大致以以下2θ值(度)為中心之特徵峰：9.9、11.8、13.4、14.4、14.8、17.0、20.7、21.5、21.6及22.6。

所選峰之計算XRPD資料可使用來自形式C之單晶之X-射線繞射資料獲得，如下表6中所提供。該等模擬峰可補充表5中之實驗資料。

表6. 形式C之所選計算XRPD圖案資料。

2θ (度)	d-間距(Å)	相對強度(%)
9.861923	8.96162	19.41
11.75959	7.51938	37.75
13.33554	6.6341	31.9

14.38478	6.15248	43.36
14.79021	5.98473	26.68
16.96659	5.22162	100
19.61234	4.52277	17.69
20.60123	4.30785	30.39
21.48653	4.13232	25.6
22.57956	3.93469	27.32

形式D可使用反溶劑添加結晶技術在四氫呋喃(THF)/水(H₂O)中製備，且之後可藉由XRPD分析發現其為化合物1之結晶型，在室溫下乾燥後轉化回形式A。

形式E可自反溶劑結晶技術在1,4-二噁烷/正庚烷中在室溫下製備，且可藉由XRPD測定為化合物1之結晶濕樣品。

形式F可用反溶劑添加結晶技術在1,4-二噁烷/正庚烷在環境室溫條件下製備，且藉由XRPD測定為化合物1之結晶型。對形式F之樣品之TGA展現在最高200℃下19.7%之重量損失。DSC可用於顯示，形式F展現在63.1℃及210.7℃之開始溫度下之2個吸熱峰，分別對應於溶劑損失(轉變為形式K)及形式K之熔點。形式F轉變為形式K可另外經由VT-XRPD量測來確認。基於¹H NMR光譜法，形式F係1,4-二噁烷溶劑合物，其與存在之殘留正庚烷的莫耳比為1:0.9。

形式H可自溶液蒸氣擴散結晶技術在正庚烷中在室溫下製備。該形式藉由XRPD測定為結晶，但由於其在環境條件下乾燥3天後轉變為形式A係介穩的。

形式I可使用的在甲醇中在室溫下實施之緩慢冷卻結晶技術來製造。如同形式H，形式I可藉由XRPD分析測定為結晶材料，但由於其在環境條件下乾燥3天後轉變為形式A而被發現係介穩的。

形式J可使用固體蒸氣擴散結晶技術在甲醇中在室溫下製備。XRPD分析可用於推斷，形式J係結晶介穩樣品，在環境條件下乾燥3天後轉變為形式A。

形式K可藉由加熱多種形式之化合物1（例如形式A、形式B、形式C、形式E及形式F）至升高溫度來製備。此形式之所分析樣品可藉由XRPD分析測定為結晶。TGA可用於指示在分解溫度之前無重量損失，且顯示形式K係無水。DSC可用於顯示，形式K可展現單一吸熱，其T_{開始}為211.6℃，對應於所分析樣品之熔點。實施DVS量測以顯示，在小於或等於95%之RH下，形式K顯示小於0.35重量%水攝取。

在一些實施例中，形式K之XRPD圖案可實質上如圖10A中所繪示。另外，來自形式K之XRPD圖案之代表性峰可藉由其如例如下表7中之2θ及相對強度之值來指示：

表7. 形式K之所選實驗XRPD圖案資料。

2θ (度)	d-間距(Å)	相對強度(%)
13.9471	6.3498	19.12
20.09767	4.41829	20.68
23.20826	3.83268	23.69
22.05504	4.0304	24.27
19.10905	4.64459	24.93
21.32362	4.16697	26.68
19.33614	4.59055	28.07
14.16125	6.25426	47
16.84678	5.26284	61.56
11.75077	7.53124	100

在一些實施例中，形式K之XRPD圖案可具有大致以以下2θ值(度)為中心之特徵峰：11.8、13.9、14.2、16.8、19.1、19.3、20.1、21.3、22.1

及23.2。

形式L可藉由將形式B在密封小瓶在環境條件下儲存一個月來製備。此形式可測定為化合物1之結晶介穩形式。用XRPD分析可指示，在製備後3天在環境條件下形式L轉變為形式B與形式M之混合物。

形式M可藉由將形式B在密封小瓶在環境條件下儲存一個月來製造。此形式之所分析樣品藉由用XRPD分析測定為不良結晶。

形式N可自逆向反溶劑添加結晶技術在1,4-二噁烷/正庚烷中製備，且藉由XRPD測定為化合物1之結晶型。TGA可用於測定，形式N係溶劑合物，其展現在最高60°C下2.5%之重量損失，之後在最高200°C下7.1%之重量損失。DSC可用於顯示兩次吸熱，一次對應於在75.4°C之 $T_{\text{開始}}$ 下之溶劑損失，且另一次在210.4°C之 $T_{\text{開始}}$ 下，其表示形式K之熔點。VT-XRPD可用於確認，形式N在100°C下轉變為形式K。基於 ^1H NMR光譜法，形式N係1,4-二噁烷溶劑合物，化合物1:1,4-二噁烷之莫耳比為1:0.3。

形式O可使用水活性實驗在水/乙腈混合物(0.041水:0.959乙腈，體積/體積； $a_w=0.6$)中在室溫下製備且藉由XRPD測定為化合物1之結晶型。對形式O之樣品之TGA可指示在最高55.1°C下5.3%、之後在最高200°C下5.9%之重量損失。DSC可用於顯示，形式O展現三次吸熱，一次在 $T_{\text{開始}} = 65.0^\circ\text{C}$ 下，對應於溶劑損失以產生形式C，一次在 $T_{\text{開始}} = 168.5^\circ\text{C}$ 下，對應於轉變為形式C至形式K，且一次在 $T_{\text{開始}} = 210.8^\circ\text{C}$ 下，對應於形式K之熔融。形式O可藉由溶解於DMSO- d_6 中之 ^1H NMR光譜法進一步表徵。

另外，上述形式，形式P係化合物1之乙酸乙酯(EtOAc)溶劑合物且可在以下物質中檢測：(a) 在5°C (在1 h後)及20°C (在2天後)下形式A於EtOAc中之漿液，(b) 在5°C (在1 h後)及20°C (在7天後)下形式C於EtOAc

中之漿液。形式P之濕餅(約5 min空氣)可以兩種方式乾燥：(a) 在空氣及室溫下過夜，及(b) 在真空及40°C下3小時。兩種經乾燥餅可藉由XRPD、¹H-NMR及TGA分析。形式P之風乾餅可給出符合形式P之XRPD圖案、藉由TGA在最高約50°C下約1%重量損失及藉由¹H NMR之EtOAc峰。另一方面，烘箱乾燥後形式P之樣品可給出符合形式A之XRPD圖案、藉由TGA在≤ 100°C下無重量損失及藉由¹H-NMR無EtOAc峰。因此，形式P可在乾燥後轉化為形式A。在另一態樣中，本發明提供將化合物1之固體形式或化合物1之固體形式之混合物轉變為化合物1之不同無水物之方法。在一個實施例中，形式A、形式A或形式K之混合物、或形式A、形式C及形式K之混合物可經由漿液轉化在乙酸乙酯、正丁醇或甲基第三丁基醚中在室溫或升高溫度(例如50°C或65°C)下轉化為形式C。在該等三溶劑系統中，形式C係漿液轉化後剩餘之唯一形式，揭示此固體形式與形式A及形式K相比在室溫至50°C下在熱力學上更穩定。在另一實施例中，形式C可經由以下方式獲得：溶液化化合物1 (最初形式A)在乙酸乙酯中在升溫(例如65°C)下在少量(例如0.2%-1.0%)形式C之種晶存在下結晶，之後將批料冷卻至不低於25°C至30°C之溫度。

醫藥組合物

在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含本發明化合物之固體形式(亦稱為「活性成分」)及醫藥上可接受之賦形劑。在某些實施例中，醫藥組合物包含有效量之活性成分。在某些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量之活性成分。在某些實施例中，醫藥組合物包含預防有效量之活性成分。

本文所提供之醫藥組合物可藉由多種途徑投與，包括但不限於經口

(腸內)投與、非經腸(藉由注射)投與、直腸投與、局部投與、經皮投與、真皮內投與、鞘內投與、皮下(SC)投與、肌內(IM)投與、舌下/經頰、經眼、經耳、經陰道及鼻內或吸入投與。

通常，本文提供之化合物1之固體形式係以有效量投與。實際投與之化合物1化合物之固體形式之量通常將由醫師根據包括以下之相關情況來決定：欲治療之病況、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及諸如此類。

在用於預防CNS-病症發作時，本文提供之化合物1之固體形式通常將基於醫師之建議且在醫師監督下以上述劑量值投與具有發生病況之風險之個體。具有發生特定病況之風險的個體通常包括彼等具有該病況之家族史之個體，或彼等已藉由遺傳測試或篩選鑑別為尤其易於發生該病況之個體。

本文所提供之醫藥組合物亦可長期性地投與(「長期投與」)。長期投與係指經延長時間段(例如經3個月、6個月、1年、2年、3年、5年等)投與化合物1之固體形式或其醫藥組合物，或可無限持續，例如在個體餘生中持續。在某些實施例中，長期投與意欲例如在延長時間段之治療窗內提供化合物1在血液中之一致含量。

本發明醫藥組合物可使用多種投藥方法進一步遞送。舉例而言，在某些實施例中，醫藥組合物可以濃注給予，以例如將化合物1在血液中之含量升高至有效含量。濃注劑量之投注處取決於所期望活性成分在整個身體中之全身含量，例如肌內或皮下濃注劑量容許緩慢釋放活性成分。此外，在其他實施例中，醫藥組合物可先以濃注劑量投與，之後連續輸注。

用於經口投與之組合物可呈散裝液體溶液或懸浮液或散裝粉末形

式。然而，更通常地，組合物係以單位劑型存在以有利於準確投藥。術語「單位劑型」係指適合作為用於人類個體及其他哺乳動物之單式劑量之物理離散單位，每一單位含有經計算產生期望治療效應之預定量之活性物質與適宜醫藥賦形劑之組合。典型單位劑型包括液體組合物之預填充、預量測之安瓿或注射器，或在固體組合物情形中之丸劑、錠劑、膠囊或諸如此類。在該等組合物中，化合物1之固體形式通常係次要組分(約0.1至約50重量%或較佳約1至約40重量%)，其餘係有助於形成期望投藥形式之各種媒劑或賦形劑及處理助劑。

對於經口投藥，每天1至5次且尤其2至4次且通常3次經口劑量係代表性方案。使用該等投藥模式，每一劑量提供約0.01至約20 mg/kg本文提供之化合物1之固體形式，且較佳劑量各自提供約0.1至約10 mg/kg，且尤其約0.2至約5 mg/kg。

選擇經皮劑量通常係提供與使用注射劑量所達成者相比類似或較低之血液含量，其量通常為在約0.01至約20重量%範圍內之例如經皮貼劑之藥物貯存器或藥物-黏著劑貯存器，較佳約0.1至約20重量%，較佳約0.1至約10重量%，且更佳約0.5至約15重量%。

固體組合物可包括例如以下成分中之任一者或類似性質之化合物1之固體形式：黏合劑、表面活性劑、稀釋劑或填充劑、緩衝劑、抗黏劑、助流劑、親水或疏水聚合物、阻滯劑、穩定劑或穩定劑、崩解劑或超崩解劑、分散劑、抗氧化劑、消泡劑、填充劑、矯味劑、著色劑、潤滑劑、吸附劑、防腐劑、塑化劑、包衣或甜味劑或其混合物。舉例而言，一或多種賦形劑可為黏合劑，例如微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基纖維素、低黏度羥丙基甲基纖維素、黃蓍膠或明膠；稀釋劑，例如甘露醇、微晶纖

維素、麥芽糊精、澱粉或乳糖；崩解劑，例如海藻酸、Primogel、澱粉羥乙酸鈉、交聯羧甲纖維素鈉、交聚維酮或玉米澱粉；潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉或山嶺酸甘油酯；助流劑，例如膠體二氧化矽；防腐劑，例如山梨酸鉀或對羥苯甲酸甲酯；表面活性劑，例如月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉(sodium docusate)、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、十六烷基三乙基溴化銨、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物或克列莫佛EL (Cremophor EL)；抗氧化劑，例如丁基羥基甲苯、丁基羥基茴香醚、沒食子酸丙酯、抗壞血酸、生育酚或生育酚乙酸酯、亞硫酸鈉或焦亞硫酸鈉；包衣，包含以下中之一或多者：羥丙基甲基纖維素、聚乙烯醇、甲基丙烯酸酯共聚物、乙酸纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、蟲膠及其他；甜味劑，例如蔗糖、蔗糖素、乙醯舒泛K (acesulfame K)、阿斯巴甜鈉或糖精鈉；或矯味劑，例如薄荷、柳酸甲酯或橙味劑。可將熟知醫藥賦形劑中之任一者納入劑型中且可參見FDA's Inactive Ingredients Guide；Remington: The Science and Practice of Pharmacy (第21版，Pharmaceutical Press, 2005)；Handbook of Pharmaceutical Excipients (第6版，Pharmacrutical Press, 2009)，其皆以引用方式併入。

經皮組合物通常調配為含有活性成分之局部軟膏劑或霜劑。在調配為軟膏劑時，活性成分通常將與石蠟或水可混溶之軟膏劑基質組合。或者，活性成分可與例如水包油霜劑基質一起調配於霜劑中。該等經皮調配物為業內所熟知且通常包括其他成分以增強活性成分或調配物之真皮滲透及穩定性。所有該等已知經皮調配物及成分皆包括在本文提供之範圍內。所關注局部遞送組合物包括液體調配物，例如洗劑(呈懸浮液或乳液形式之含有不溶性物質之液體，意欲用於外部施加，包括噴霧洗劑)及水溶

液；半固體調配物，例如凝膠(膠體，其中分散相已與分散介質組合以產生半固體物質，例如膠凍)、霜劑(軟質固體或濃稠液體)及軟膏劑(軟質油狀製劑)；及固體調配物，例如局部貼劑。因此，所關注遞送媒劑組分包括(但不限於)：水包油(O/W)及油包水(W/O)型乳液、乳製劑、洗劑、霜劑、軟膏劑、凝膠、血清、粉末、遮罩、包、噴霧劑、氣溶膠、棒狀物(stick)及貼劑。

本文所提供化合物1之固體形式亦可藉由經皮裝置來投與。因此，經皮投與可使用貯存器型或膜型貼劑或黏著劑基質或其他基質種類之貼劑來完成。所關注遞送組合物包括液體調配物，例如洗劑(含有不溶性材料之液體，呈懸浮液或乳液形式，既定用於外部施加，包括噴霧洗劑)及水溶液；半固體調配物，例如凝膠(膠體，其中分散相已與分散介質組合以產生半固體物質，例如膠凍)、霜劑(軟質固體或濃稠液體)及軟膏劑(軟質油狀製劑)；及固體調配物，例如局部貼劑。因此，所關注遞送媒劑組分包括(但不限於)：水包油(O/W)及油包水(W/O)型乳液、乳製劑、洗劑、霜劑、軟膏劑、凝膠、血清、粉末、遮罩、包、噴霧劑、氣溶膠、棒狀物及貼劑。對於經皮貼劑，活性劑層包括一或多種活性劑，其中之一係化合物I。在某些實施例中，基質係黏著劑基質。基質可包括聚合材料。用於黏著劑基質之適宜聚合物包括(但不限於)：聚胺基甲酸酯、丙烯酸酯、苯乙烯嵌段共聚物、聚矽氧及諸如此類。舉例而言，黏著劑基質可包括但不限於丙烯酸酯聚合物、聚矽氧烷、聚異丁烯(PIB)、聚異戊二烯、聚丁二烯、苯乙烯嵌段聚合物、其組合及諸如此類。黏著劑之其他實例闡述於以下文獻中：Satas, 「Acrylic Adhesives」, Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 第2版, 第396-456頁(D. Satas編輯),

Van Nostrand Reinhold, New York (1989)，其揭示內容係以引用方式併入本文中。

在某些實施例中，活性劑層包括滲透增強劑。滲透增強劑可包括但不限於以下：脂肪族醇，例如但不限於具有12至22個碳原子之飽和或不飽和高級醇，例如油醇及月桂基醇；脂肪酸，例如但不限於亞油酸、油酸、次亞麻油酸、硬脂酸、異硬脂酸及棕櫚酸；脂肪酸酯，例如但不限於肉豆蔻酸異丙基酯、己二酸二異丙基酯及棕櫚酸異丙基酯；醇胺，例如但不限於三乙醇胺、三乙醇胺鹽酸鹽及二異丙醇胺；多元醇烷基醚，例如但不限於以下多元醇之烷基醚：例如甘油、乙二醇、丙二醇、1,3-丁二醇、二甘油、聚甘油、二乙二醇、聚乙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、去水山梨醇、山梨醇、異山梨醇、甲基葡糖苷、寡糖及還原性寡糖，其中多元醇烷基醚中烷基部分之碳原子數較佳為6至20；聚氧乙烯烷基醚，例如但不限於其中烷基部分之碳原子數為6至20且聚氧乙烯鏈之重複單元(例如-OCH₂CH₂-)數係1至9之聚氧乙烯烷基醚，例如但不限於聚氧乙烯月桂基醚、聚氧乙烯十六烷基醚、聚氧乙烯硬脂基醚及聚氧乙烯油醚；甘油酯(即，甘油之脂肪酸酯)，例如但不限於具有6至18個碳原子之脂肪酸之甘油酯、甘油二酯、甘油三酯或其組合。在一些實施例中，聚合物基質包括聚乙炔基吡咯啉酮。組合物可進一步包括一或多種填充劑或一或多種抗氧化劑。在一些實施例中，所述經皮調配物可具有多層結構。舉例而言，經皮調配物可具有黏著劑基質及背襯。

可經口投與、可注射或可局部投與組合物之上述組分僅為代表性。其他材料以及處理技術及諸如此類陳述於*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第17版，1985，Mack Publishing Company, Easton,

Pennsylvania之第8章中，其係以引用方式併入本文中。

本發明之化合物1之固體形式亦可以持續釋放形式或自持續釋放藥物遞送系統投與。代表性持續釋放材料之說明可參見 Remington's Pharmaceutical Sciences。

使用方法

本文提供治療有需要之個體之病症(例如CNS相關病症)之方法，其包含向所述個體投與有效量之化合物1 (例如，呈本文所述固體形式之化合物1)或醫藥上可接受之鹽或其醫藥組合物。在某些實施例中，該病症係選自由以下組成之群之CNS相關病症：睡眠病症、情緒障礙、精神分裂症譜系障礙、痙攣病症、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格異常、自閉症譜系障礙、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用病症及/或停藥症候群及耳鳴。在一些實施例中，該病症係共病病症(例如，與人格異常共病之抑鬱症或與人格異常共病之睡眠病症)。

神經病症

神經退化或神經發育疾病及病症

化合物1之固體形式或其醫藥上可接受之組合物可用於本文所述方法中，例如用於治療本文所述病症，例如神經發育疾病或病症或神經退化疾病或病症。

術語「神經退化疾病」包括與神經元結構或功能進行性損失或神經元死亡相關之疾病及病症。神經退化疾病及病症包括(但不限於)阿茲海默氏病(Alzheimer's disease) (包括輕度、中度或嚴重認知損害之相關症狀)；肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)；缺氧及缺血性損傷；共濟失調及痙攣(包括對於由情感型精神分裂症或由用於治療精神分裂症之藥物引起

之癲癇發作之治療及預防)；良性健忘；腦水腫；小腦共濟失調，包括McLeod神經棘紅細胞增多症症候群(MLS)；顱內受傷；昏迷；挫傷(例如，脊髓損傷及頭部損傷)；失智症，包括多發性梗塞失智症及老年失智症；意識障礙；唐氏症候群(Down syndrome)；藥物誘發或藥物治療誘發之帕金森症(Parkinsonism) (例如抗精神病藥誘發之急性靜坐不能、急性肌張力障礙、帕金森症或遲發性運動障礙、抗精神病藥惡性症候群或藥物治療誘發之姿勢性顫抖)；癲癇；X染色體易裂症候群；吉雷斯德拉圖雷特症候群(Gilles de la Tourette's syndrome)；頭部創傷；聽力受損及喪失；杭丁頓氏症(Huntington's disease)；雷諾克斯症候群(Lennox syndrome)；左旋多巴誘發之運動困難；智力遲鈍；運動障礙，包括運動不能及運動不能(僵硬)症候群(包括基底神經節鈣化、皮質基底核退化症、多系統萎縮、帕金森症-ALS失智症候群、帕金森氏病、腦炎後帕金森症及進行性核上性麻痺)；肌肉痙攣基於肌肉痙攣狀態或虛弱相關之病症，包括舞蹈症(例如良性遺傳性舞蹈症、藥物誘發之舞蹈症、偏側顫搐、杭丁頓氏症、神經棘紅細胞增多症、席登罕氏舞蹈症(Sydenham's chorea)及症狀性舞蹈症)、運動困難(包括抽搐，例如複雜性抽搐、單純性抽搐及症狀性抽搐)、肌陣攣(包括全身性肌陣攣及局灶性肌陣攣)、顫抖(例如休息顫抖、自發性震顫、姿勢性顫抖及意向性顫抖)及肌張力障礙(包括軸性肌張力障礙、張力障礙性指痙攣、偏癱性肌張力障礙、陣發性肌張力障礙及局灶性肌張力障礙(例如臉痙攣)、口頷部肌張力障礙及痙攣性發音困難及斜頸)；神經元損傷，包括眼部損傷、視網膜病變或眼睛之黃斑退化；腦中風、血栓性中風、出血性中風、腦缺血、腦血管痙攣、低血糖症、健忘症、低氧、缺氧症、圍產期窒息及心跳停止後之神經

毒性損傷；帕金森氏病；癲癇發作；癲癇連續狀態；中風；耳鳴；管硬化及病毒感染誘發之神經退化(例如，由後天性免疫缺失症候群(AIDS)及腦病引起)。神經退化疾病亦包括(但不限於)腦中風、血栓栓塞性中風、出血性中風、腦缺血、腦血管痙攣、低血糖症、健忘症、低氧、缺氧症、圍產期窒息及心跳停止後之神經毒性損傷。治療或預防神經退化疾病之方法亦包括治療或預防神經退化病症特有之神經元功能損失。

神經內分泌病症及功能障礙

本文提供可用於治療神經內分泌病症及功能障礙之方法。如本文所用之「神經內分泌病症」或「神經內分泌功能障礙」係指多種因與腦直接相關之身體激素產生不平衡引起之病況。神經內分泌病症涉及神經系統與內分泌系統之間之相互作用。由於下視丘及垂體腺係腦中兩個調控激素產生之區域，例如創傷性腦損傷對下視丘或垂體腺之損傷可影響腦之激素產生及其他神經內分泌功能。在一些實施例中，神經內分泌病症或功能障礙與女性之健康障礙或病況(例如，本文所述女性之健康障礙或病況)相關。在一些實施例中，與女性之健康障礙或病況相關之神經內分泌病症或功能障礙係多囊性卵巢症候群。

神經內分泌病症之症狀包括(但不限於)行為、情緒及睡眠相關症狀、與生殖功能相關之症狀及身體症狀；包括(但不限於)疲勞、記憶力差、焦慮、抑鬱症、增重或體重減輕、情緒不穩、缺乏專注力、專注力困難、性欲缺乏、不孕症、無月經、肌肉質量流失、腹部脂肪增多、低血壓、心率降低、脫髮、貧血、便秘、寒冷耐受不良及皮膚乾燥。

精神異常

情緒障礙

本文亦提供用於治療情緒障礙之方法，該情緒障礙例如臨床抑鬱症、出生後抑鬱症或產後抑鬱症、圍產期抑鬱症、非典型抑鬱症、抑鬱型抑鬱症、精神病性重度抑鬱症、僵直型抑鬱症、季節性情感障礙、心境惡劣、雙重抑鬱症、抑鬱性人格異常、復發性短暫性抑鬱症、輕度抑鬱障礙、雙極性障礙或躁鬱症、慢性醫學病況引起之抑鬱症、共病抑鬱症、難治性抑鬱症、頑固性抑鬱症、自殺性、自殺意念或自殺行為。在一些實施例中，本文所述方法為患有抑鬱症(例如，中度或嚴重抑鬱症)之個體提供治療效果。在一些實施例中，情緒障礙與本文所述疾病或病症(例如，神經內分泌疾病及病症、神經退化疾病及病症(例如，癲癇)、運動障礙、顫抖(例如，帕金森氏病)、女性健康障礙或病況)相關。

臨床抑鬱症亦稱為重度抑鬱症、重度抑鬱症(MDD)、嚴重抑鬱症、單極性抑鬱症、單極性障礙及復發性抑鬱症，且係指特徵為深入且持久的心情低落伴隨低自尊及在通常有趣的活動中興趣或樂趣缺失之精神障礙。一些患有臨床抑鬱症者入睡困難，體重減輕，且通常感覺煩躁且易怒。臨床抑鬱症影響個體如何感覺、思考及行為且可導致多種情緒及身體問題。患有臨床抑鬱症之個體可難以完成日常活動且使個體感覺仿佛生命無價值。

圍產期抑鬱症係指懷孕中之抑鬱症。症狀包括易怒、哭泣、感覺不安、入睡困難、精疲力竭(情緒及/或身體)、食欲變化、聚焦困難、焦慮及/或煩惱增加、與嬰兒及/或胎兒的感覺斷開及對曾經快樂的活動失去興趣。

出生後抑鬱症(PND)亦稱為產後抑鬱症(PPD)，且係指一類影響分娩後女性之臨床抑鬱症。症狀可包括悲哀、疲勞、睡眠及飲食習慣變化、性

欲下降、哭泣發作、焦慮及易怒。在一些實施例中，PND係難治性抑鬱症(例如，如本文所述之難治性抑鬱症)。在一些實施例中，PND係頑固性抑鬱症(例如，如本文所述之頑固性抑鬱症)。

在一些實施例中，患有PND之個體在懷孕期間亦經歷抑鬱症或抑鬱症症狀。此抑鬱症在本文中稱為圍產期抑鬱症。在實施例中，經歷圍產期抑鬱症之個體經歷PND之風險增加。

非典型抑鬱症(AD)之特徵為情緒反應性(例如，奇異性失樂症)及積極性、顯著增重或食欲增加。患有AD之患者亦可具有過度睡眠或嗜眠症(睡眠過度)、肢體沉重感及由於對所感知的人際排斥過於敏感所致的顯著社交損傷。

抑鬱型抑鬱症之特徵為在大多數或所有活動中樂趣喪失(失樂症)、對有趣的刺激無反應、較悲傷或失落更嚴重之抑鬱情緒、體重減輕過度或過度內疚。

精神病性重度抑鬱症(PMD)或精神病性抑鬱症係指尤其憂鬱性的重度抑鬱性發作，其中個體經歷精神病性症狀，例如妄想及幻覺。

僵直型抑鬱症係指涉及運動行為障礙及其他症狀之重度抑鬱症。個體可變啞及木僵，且不動或展現無目的或怪異的移動。

季節性情感障礙(SAD)係指一類季節性抑鬱症，其中個體具有在秋季或冬季開始之季節性抑鬱性發作模式。

心境惡劣係指涉及單極性抑鬱症之病況，其中相同的身體及認知問題明顯。其不如單極性抑鬱症嚴重且往往持續更久(例如，至少2年)。

雙重抑鬱症係指持續至少2年且在重度抑鬱症階段加重之非常抑鬱的情緒(心境惡劣)。

抑鬱性人格異常(DPD)係指具有抑鬱性特徵之人格異常。

復發性短暫性抑鬱症(RBD)係指其中個體具有大約每個月一次，每次發作持續2週或更短且通常短於2-3天之抑鬱性發作之病況。

輕度抑鬱障礙或輕度抑鬱症係指其中至少2種症狀存在2週之抑鬱症。

因慢性醫學病況引起之抑鬱症係指諸如癌症或慢性疼痛、化學療法、慢性壓力等慢性醫學病況引起之抑鬱症。

難治性抑鬱症係指其中個體已針對抑鬱症進行治療，但症狀未改善之病況。舉例而言，抗抑鬱藥或心理諮商(心理治療)無法減輕患有難治性抑鬱症之個體之抑鬱症症狀。在一些情形中，患有難治性抑鬱症之個體改善症狀，但又會恢復。頑固性抑鬱症發生於患有抑鬱症之患者中，其抵抗標準藥理學治療(包括三環抗抑鬱藥、MAOI、SSRI及雙重及三重攝取抑制劑及/或抗焦慮藥物)以及非藥理學治療(例如，心理治療、電擊痙攣休克療法、迷走神經刺激及/或跨顱磁刺激)。

手術後抑鬱症係指在手術程序後之抑鬱症感覺(例如，由於不得不面對某人之必死性)。舉例而言，個體可持久感覺悲哀或空虛情緒、對嗜好及通常喜愛之活動的樂趣或興趣喪失、或持久感覺無價值或無希望。

與女性健康之病況或病症相關之情緒障礙係指與女性健康之病況或病症(例如，如本文所述)相關(例如，因所述病況或病症所致)之情緒障礙(例如，抑鬱症)。

自殺性、自殺意念、自殺行為係指個體自殺之傾向。自殺意念係指關於自殺之想法或罕見地全神貫注於自殺。自殺意念之範圍顯著變化，自例如短暫想法至廣泛想法、詳細計劃、角色扮演、不完整企圖。症狀包括

談及自殺、獲得自殺工具、回避社會接觸、一心想死、感覺被困或對處境絕望、酒精或藥物服用增加、做危險或自我毀滅的事情、向人告別就像不會再見一般。

抑鬱症或人格異常亦可與另一病症共病。舉例而言，抑鬱症可與人格異常共病。在另一實例中，人格異常可與睡眠病症共病。

抑鬱症之症狀包括持久焦慮或悲傷感覺、無助感、絕望、悲觀、無價值、精神不振、煩亂不安、睡眠困難、失眠、易怒、疲勞、運動挑戰、對有興趣的活動或嗜好之興趣缺失、集中力缺失、乏力、不良自尊、沒有正面想法或計劃、睡眠過多、過度飽食、食欲不振、失眠、自傷、自殺的想法及自殺企圖。症狀之存在、嚴重性、頻率及持續時間可隨案例而變。抑鬱症之症狀及其緩解可由醫師或心理學家(例如，藉由精神狀態檢查)來確定。

焦慮症

本文提供治療焦慮症(例如，廣泛性焦慮症、驚懼症、強迫症、畏懼症、創傷後壓力病症)之方法。焦慮症係總括性術語，涵蓋若干種不同形式之異常及病理性恐懼及焦慮。當前精神病學診斷準則識別眾多種焦慮症。

廣泛性焦慮症係常見慢性病症，特徵為並非集中於任一對象或情況之長期焦慮。彼等患有廣泛性焦慮者經歷非特異性持久恐懼及煩惱且變得過度擔心日常事務。廣泛性焦慮症係影響老年人之最常見焦慮症。

在驚懼症中，個人經歷強烈驚嚇及憂懼之短暫襲擊，通常標誌為震顫、搖動、意識錯亂、眩暈、噁心、呼吸困難。由APA定義為突然升高且在小於10分鐘內達到峰值之恐懼或不適之該等恐慌發作可持續數小時且可

由壓力、恐懼或甚至運動觸發；但具體原因並非總是明顯的。除了復發性意外恐慌發作外，診斷驚懼症亦需要該等發作具有慢性結果：對發作之潛在影響的煩惱、對未來發作之持久恐懼或與發作相關之行為的顯著變化。因此，彼等患有驚懼症者即使在特定恐慌發作以外亦經歷症狀。通常，恐慌受害者注意到心跳的正常變化，導致其思考其心臟是否有問題或其即將發生另一次恐慌發作。在一些情形中，在恐慌發作期間發生對身體機能的感知加強(過度警覺)，其中所察覺之任何生理變化解釋為可能威脅生命之疾病(即極端疑病症)。

強迫症係一類焦慮症，主要特徵為反覆強迫性思考(令人煩惱的、持久且侵入性思想或影響)及強迫行為(有衝動實施特定行動或儀式)。就其設計相信實際上不存在之因果關係而言，OCD思考模式可類似於迷信。通常，該過程完全不合邏輯；例如，可採用以某一模式行走之強迫行為來緩和即將發生傷害之強迫性思考。且在多種情形中，強迫行為完全無法解釋，僅係一種完成神經質觸發之儀式之衝動。在少數情形中，OCD之受害者可僅經歷強迫性思考，無明顯強迫行為；顯著較少之受害者僅經歷強迫行為。

焦慮症之單一最大類別係畏懼症，其包括其中恐懼及焦慮由特定刺激或情況觸發之所有情形。受害者通常因遇到其恐懼之對象而預期令人驚嚇之後果，該對象可係自動物至地點至體液之任何事物。

創傷後壓力病症或PTSD係因創傷性經歷所致之焦慮症。創傷後壓力可源自極端情況，例如作戰、強暴、人質情況或甚至嚴重事故。其亦可源自長期(慢性)暴露於重度壓力源，例如能忍受個別戰鬥但無法應對連續作戰之軍人。常見症狀包括閃回、逃避行為及抑鬱症。

精神病症

化合物1之固體形式或其醫藥上可接受之組合物可用於本文所述方法中，例如用於治療本文所述病症，例如精神病症。在一些實施例中，衝動控制病症係精神分裂症或雙極性障礙。在一些實施例中，精神病症係精神分裂症。在一些實施例中，精神病症係雙極性障礙。

雙極性障礙或躁鬱症引起極端情緒波動，包括情緒高昂(狂躁症或輕躁症)及低落(抑鬱症)。

衝動控制病症

化合物1之固體形式或其醫藥上可接受之組合物可用於本文所述方法中，例如用於治療本文所述病症，例如衝動控制病症。在一些實施例中，衝動控制病症係神經性厭食症或酒精戒斷。在一些實施例中，衝動控制病症係神經性厭食症。在一些實施例中，衝動控制病症係神經性厭食症。

實例

為使得可更全面地瞭解本文所述本發明，闡述以下實例。本申請中闡述之該等實例用於闡釋本文提供之結晶固體形式且不欲以任何方式視為限制其範圍。

實例1. 固體形式A之製備

形式A係藉由以下方式製備：在10°C以下攪拌呈乙酸乙酯中之漿液之粗化合物1，隨後過濾並在真空下乾燥。其亦藉由以下方式形成：將粗化合物1溶解於二氯甲烷中，隨後在真空下用乙酸乙酯將溶液重濃縮兩次至乾燥。

實例2. 結晶以獲得本發明其他固體形式之多種濕式方法

為尋找新結晶型，使用形式A作為起始材料評估不同結晶方法。除了

形式A以外，用該等方法鑑別13種結晶型(B、C、D、E、F、H、I、J、K、L、M、N及O)。

緩慢蒸發

橫跨8種不同溶劑系統實施緩慢蒸發結晶實驗。在每一實驗中，在1.5 mL玻璃小瓶中將約10 mg形式A溶解於0.4至1.0 mL溶劑中。使用刺穿有3至5個孔洞之Parafilm®密封玻璃小瓶以容許溶劑蒸發。

漿液轉化

在每一實驗中，將約10至20 mg形式A懸浮於0.5 mL溶劑或溶劑混合物中。在RT或50°C下攪拌48小時後，藉由離心分離固體以供分析(濕樣品)。若懸浮液變為澄清溶液，則將澄清溶液保持在環境條件下緩慢蒸發。

反溶劑添加

在每一實驗中，將約10 mg形式A溶解於0.1至1 mL每一溶劑中以獲得澄清溶液。以50 µL增量添加反溶劑直至觀察到沈澱為止，或反溶劑之總體積達到溶劑體積之20倍為止。然後藉由離心分離沈澱物以供分析(濕樣品)。在觀察到澄清溶液之情況下，實施緩慢蒸發實驗。

緩慢冷卻

在每一實驗中，在50°C下將約10 mg形式A懸浮於0.8至1.0 mL每一溶劑混合物中。立即用0.2 µm過濾器過濾所得懸浮液，並收集濾液且以0.1°C/min之速率自50°C冷卻至5°C。然後藉由以10,000 rpm離心3至5分鐘分離沈澱物以供分析(濕樣品)。

溶液蒸氣擴散

在每一實驗中，在3 mL玻璃小瓶中將約10 mg形式A溶解於適當溶劑

中以獲得澄清溶液。然後將小瓶置於含有3 mL反溶劑之20 mL玻璃小瓶中並密封。將系統在RT下保持7天，使固體可有足夠時間沈澱。藉由以10,000 rpm離心3至5分鐘分離固體並分析(濕樣品)。在未觀察到沈澱之情形中，將樣品保持在環境條件下以供緩慢蒸發。

固體蒸氣擴散

在每一實驗中，將約10 mg形式A置於3 mL玻璃小瓶中，然後將其密封至含有3 mL特定溶劑之20 mL玻璃小瓶中。將系統在RT下保持7天，使有機蒸氣有足夠時間與固體相互作用。然後分析固體(濕樣品)。

快速蒸發

在每一實驗中，在1.5 mL玻璃小瓶中將約10 mg形式A溶解於0.5至1.0 mL之每一溶劑中。將視覺澄清溶液保持在環境條件下，取掉蓋以供快速蒸發。然後分析經由蒸發獲得之固體(乾樣品)。

逆向反溶劑添加

在每一實驗中，將約20 mg形式A溶解於0.2至0.6 mL每一溶劑中以獲得澄清溶液。在RT條件下將溶液添加至含有2.0 mL每一反溶劑之玻璃小瓶中。將所形成沈澱物以10,000 rpm離心3至5分鐘以供分析(濕樣品)。在未觀察到沈澱之情形中，對剩餘溶液實施緩慢蒸發實驗。

水活性實驗

用H₂O及乙腈實施在0.2間隔下0至1水活性(a_w)範圍內之水活性實驗。將約10 mg形式A稱重至1.5 mL小瓶中並添加0.5 mL溶劑混合物。在室溫下以1000 rpm之速率攪拌懸浮液。藉由離心(10000 rpm，3 min)自樣品移除殘留溶劑。

實例3. 固體形式B之製備

形式B係經由以下方式製備：緩慢蒸發、二氯甲烷(DCM)/正庚烷溶劑系統中漿液轉化、反溶劑添加、固體蒸氣擴散及在多種溶劑系統中之緩慢冷卻結晶技術。在本發明中表徵之形式B之同形體係自在二氯甲烷(DCM)/正庚烷中之漿液轉化技術及在四氫呋喃(THF)/正庚烷或氯仿(CHCl_3)/甲基第三丁基醚(MBTE)中之反溶劑添加技術獲得。

實例4. 固體形式C之製備

形式C係在50°C下在異丙醇(IPA)及乙酸異丙酯(IPAc)中經由漿液轉化結晶技術自形式A製備。

實例5. 固體形式D之製備

形式D係在室溫(RT)條件下在四氫呋喃(THF)/水(H_2O)中經由反溶劑添加結晶技術自形式A製備。

實例6. 固體形式E之製備

形式E係在環境室溫(RT)條件下在1,4-二噁烷/正庚烷中經由反溶劑添加結晶技術自形式A製備。

實例7. 固體形式F之製備

形式F係在環境室溫(RT)條件下在1,4-二噁烷/正庚烷中經由逆向反溶劑添加結晶技術自形式A製備。

實例8. 固體形式H之製備

形式H係在室溫(RT)條件下在正庚烷中經由溶液蒸氣擴散結晶技術製備。

實例9. 固體形式I之製備

形式I係在室溫(RT)條件下在甲醇(MeOH)中經由緩慢冷卻結晶技術製備。

實例10. 固體形式J之製備

形式J係在室溫(RT)條件下在MeOH中經由固體蒸氣擴散結晶技術製備。

實例11. 固體形式K之製備

形式K係藉由將形式A、B、C、E或F加熱至升高溫度來製備。所分析形式K之樣品係藉由將形式F加熱至100°C來製備。

實例12. 固體形式L之製備

形式L係藉由在環境條件下將形式B儲存於密封小瓶中1個月來製備。

實例13. 固體形式M之製備

形式M係藉由在環境條件下將形式B儲存於密封小瓶中1個月來製備。

實例14. 固體形式N之製備

形式N係在企圖重複形式F之形成時在1,4-二噁烷/正庚烷中自逆向反溶劑添加結晶技術製備。

實例15. 固體形式O之製備

形式O係在H₂O/乙腈(ACN) (0.041:0.959 v/v ; a_w=0.6)中自水活性結晶技術製備。乙腈在形式O形成中具有關鍵作用，且產生此形式可能需要此溶劑。

實例16. 藉由XRPD表徵固體形式A-O

在此研究中始終使用具有12孔自動採樣儀平臺之PANalytical Empyrean X-射線粉末繞射儀進行分析。所用XRPD參數列於表8中。每6個月實施儀器之解析度校正，且在更換樣品平臺後實施靈敏度量測。使用矽(Si)粉末壓片樣品作為參照標準。

表8. XRPD之參數

反射模式之參數	
Cu、kα、Kα1 (Å)：1.540598，Kα2 (Å)：	
X-射線波長	1.544426
Kα2/Kα1強度比率：0.50	
X-射線管設定	45 kV, 40 mA
發散狹縫	自動
掃描模式	持續
掃描範圍(2θ度)	3°至40°
步長(2θ度)	0.017°
掃描速度(度/min)	約10

形式A：藉由XRPD觀察到形式A係結晶，如圖1A中所示。

形式B：圖2A中之XRPD圖案顯示形式B-1係結晶。圖2B中之XRPD圖案顯示形式B-1、B-2及B-3係結晶。

形式C：圖3A中之XRPD圖案顯示形式C係結晶。

形式D：如圖4A中提供之所獲得XRPD圖案中所示，形式D係結晶。XRPD分析亦指示，在環境條件下乾燥後，形式D轉變為形式A，如圖4B中所圖解說明。

形式E：基於圖5中濕樣品之所獲得XRPD圖案，觀察到形式E係結晶。

形式F：圖6A中真空下乾燥樣品之所獲得XRPD圖案顯示形式F係結晶。

形式H：圖7A中濕樣品之所獲得XRPD圖案顯示形式H係結晶。XRPD分析指示，在環境條件下乾燥3天後，形式H轉變為形式A，如圖7B中所圖解說明。

形式I：圖8A中濕樣品之所獲得XRPD圖案顯示形式I係結晶。XRPD

分析指示，在環境條件下乾燥3天後，形式I轉變為形式A，如圖8B中所圖解說明。

形式J：圖9A中濕樣品之所獲得XRPD圖案顯示形式J係結晶。XRPD分析指示，在環境條件下乾燥3天後，形式J轉變為形式A，如圖9B中所圖解說明。

形式K：圖10A中所獲得XRPD圖案顯示形式K係結晶。

形式L：圖11A中所獲得XRPD圖案顯示形式L係結晶。在環境條件下3天後，形式L轉變為形式B與M之混合物，如圖11B中呈現之XRPD圖案中所示。

形式M：圖12中之所獲得XRPD圖案顯示形式M係較差結晶。

形式N：圖13A中在環境條件下乾燥樣品之XRPD圖案顯示形式N係結晶。圖13B中之XRPD圖案顯示在環境條件下過夜後，形式N轉變為形式A。

形式O：圖14A中之所獲得XRPD圖案顯示形式O係結晶。

實例17. 產生形式A及形式C之單晶之方法

形式A：適於結構測定之單晶係經由在異丙醇中自50℃緩慢冷卻至5℃獲得。

形式C：適於結構測定之單晶係經由在含有形式C晶種之乙酸異丙酯/丙酮(6:1, v/v)共溶劑中以0.01℃/min之速率自25℃緩慢冷卻至5℃獲得。

實例18. 形式A及形式C之單晶X-射線繞射資料

來自形式A (表9)及形式C (表10)之棱柱狀晶體之X-射線強度資料係在290(2) K下使用Bruker D8 Venture繞射儀(Mo K α 輻射， λ = 0.71073 Å)收集。自所獲得資料解析形式A及C之晶體結構。

表9. 形式A之單晶之晶體資料及結構細化：

經驗式	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂
式量	409.56
溫度	100(2) K
波長	0.71073 Å
晶系，空間群	單斜P2 ₁
單位晶胞尺寸	$a = 9.379(3) \text{ Å}$ $b = 9.922(3) \text{ Å}$ $c = 12.092(4) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 101.606(9)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
體積	1102.2(6) Å ³
Z，計算密度	2, 1.234Mg/m ³
吸收係數	0.079 mm ⁻¹
F(000)	444
晶體大小	0.30 × 0.20 × 0.10 mm ³
資料收集之θ範圍	2.22 - 27.56°
限制指數	$-12 \leq h \leq 12$ $-12 \leq k \leq 12$ $-15 \leq l \leq 15$
所收集反射/獨特	23466 / 5060 [R(int) = 0.0670]
完整度	99.9 %
細化方法	對F ² 之全矩陣最小平方
資料/約束/參數	5060/1/274
對F ² 之擬合優度	1.071
最終R指數[I>2σ(I)]	R ₁ = 0.0425 wR ₂ = 0.0989
最大差異之峰及穀	0.309及-0.368 e·Å ⁻³
絕對結構參數	1.5(11)

表10. 形式C之單晶之晶體資料及結構細化：

經驗式	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂
式量	409.56
溫度	290(2) K
波長	0.71073 Å
晶系，空間群	斜方P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
單位晶胞尺寸	$a = 9.6642(8)\text{\AA}$ $b = 9.8676(8)\text{\AA}$ $c = 23.9408(19)\text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
體積	2283.1(3)Å ³
Z, 計算密度	4, 1.192 mg/m ³
吸收係數	0.076 mm ⁻¹
F(000)	888
晶體大小	0.28 × 0.05 × 0.03 mm ³
資料收集之θ範圍	2.71 - 27.61°
限制指數	-12 ≤ h ≤ 12 -12 ≤ k ≤ 12 -31 ≤ l ≤ 31
所收集反射/獨特	33905 / 5265 [R(int) = 0.0823]
完整度	99.3 %
細化方法	對F ² 之全矩陣最小平方
資料/約束/參數	5265/7/272
對F ² 之擬合優度	1.042
最終R指數[I>2σ(I)]	R ₁ = 0.0647 wR ₂ = 0.1128
最大差異之峰及穀	0.248及-0.335 e·Å ⁻³
絕對結構參數	0.0(19)

實例19. 形式A及形式C之單晶結構之單位晶胞

形式A沿*b*軸之單位晶胞繪示於圖1B中。形式C沿*b*軸之單位晶胞繪示於圖3B中。

實例20. 藉由溫度依賴性儀器方法(TGA、DSC及VT-XRPD)表徵固體形式A-O

使用來自TA Instruments之TA Q500/Q5000 TGA收集熱重分析(TGA)資料，且使用來自TA Instruments之TA Q200/Q2000 DSC實施差示掃描量熱法(DSC)。所用儀器參數提供於表11中。

表11. TGA及DSC測試之參數

參數	TGA	DSC
方法	斜坡	斜坡
樣品盤	鉑，開口	鋁，捲邊
溫度	RT至350°C	RT至300°C
加熱速率	10°C/min	10°C/min
吹掃氣體	N ₂	N ₂

為補充溫度依賴性研究並確認固體形式之溶解狀態，在Bruker 400 MHz NMR光譜儀上使用氘化二甲亞砜(DMSO-d₆)作為溶劑收集溶液NMR。

形式A：實施TGA及DSC且細節提供於圖1C中。形式A之熱重分析導致在最高200°C下1.0%重量損失。在DSC曲線上在157.2°C(開始溫度)下觀察到之吸熱代表形式A轉變為形式K，之後係形式K在203.8°C(開始溫度)下之尖熔融峰。驗證轉變為形式K係藉由VT-XRPD來實施，如圖1D中所示。

形式B-1：實施TGA及DSC，且其各別曲線提供於圖2C中。TGA曲

線顯示2階段重量損失，在最高76°C下損失5.7%殘留溶劑，之後在最高200°C下損失8.5% (去溶劑化)。DSC曲線展現在87.2°C及211.7°C (開始溫度)之2個吸熱峰，分別對應於溶劑損失(轉變為形式K)及形式K之熔點。XPRD分析指示，形式B-1在加熱至100°C時轉變為形式K，如圖2D中所示。基於圖2G中所示之¹H NMR資料，形式B係正庚烷溶劑合物，化合物1:正庚烷(約8.9重量%正庚烷)之莫耳比為1:0.4，此與TGA結果非常符合。在¹H NMR資料中亦觀察到殘留DCM，化合物1:DCM (1.2重量%)之莫耳比為1:0.06。

形式B-2：此同形體之TGA與另兩種同形體之TGA曲線一起顯示於圖2E中。此同形體之DSC曲線與另兩種同形體之疊加一起繪示於圖2F中，其展現兩次吸熱，一次在85.4°C之 $T_{\text{開始}}$ 且一次在212.2°C之 $T_{\text{開始}}$ 。圖2H中之¹H NMR光譜顯示，形式B係正庚烷溶劑合物，化合物1:正庚烷之莫耳比為1:0.3，且未觀察到THF。

形式B-3：此同形體之TGA與另兩種同形體之TGA曲線一起顯示於圖2E中。此同形體之DSC曲線與另兩種同形體之疊加一起繪示於圖2F中，其展現兩次吸熱，一次在69.2°C之 $T_{\text{開始}}$ 且一次在211.6°C之 $T_{\text{開始}}$ 。圖2I中之¹H NMR光譜顯示，形式B係氯仿溶劑合物，化合物1:氯仿之莫耳比為1:0.5，且檢測到殘留甲基第三丁基醚。

形式C：實施TGA及DSC，且其各別曲線提供於圖3C中。TGA曲線顯示在低於50°C發生4.3%之重量損失，指示可能因乾燥不充分而存在之鬆散保持之溶劑或無定形溶劑。DSC曲線展現在183.8°C及211.0°C (開始溫度)之2個吸熱峰。藉由將形式C加熱至185°C對183.8°C之吸熱實施進一步研究，此導致形式轉變為形式K，如圖3D中所示。在氮(N₂)流存在及不

存在下藉由VT-XRPD對形式C實施分析，以研究可能之自空氣再水合化(rehydration)。如圖**3E**中所示，在N₂存在及不存在下未觀察到差異，指示形式C係無水物。

形式F：實施TGA及DSC，且其各別曲線提供於圖**6B**中。TGA曲線顯示在最高200℃下19.7%總重量損失。DSC曲線展現在63.1℃及210.7℃(開始溫度)之2個吸熱峰，分別對應於溶劑損失(轉變為形式K)及形式K之熔點。此進一步藉由在加熱至100℃後形式F轉變為形式K來證實，如圖**6C**中所示。基於圖**6D**中所示之¹H NMR光譜，形式F係1,4-二噁烷溶劑合物，莫耳比為1:0.9 (16.2重量% 1,4-二噁烷)，此與TGA結果非常符合。在¹H NMR資料中亦觀察到殘留正庚烷，莫耳比為1:0.03 (0.7重量%正庚烷)。

形式K：實施TGA及DSC，且其各別曲線提供於圖**10B**中。TGA曲線顯示在最高200℃下1.6%之重量損失，且DSC曲線展現在211.6℃(開始溫度)之吸熱峰，對應於形式K之熔融吸熱。基於低揮發性內容物，形式K係未溶劑化材料。

形式L：顯示於圖**11C**中之形式L之DSC曲線展現在81.7℃及210.6℃(開始溫度)之2個吸熱峰。第一吸熱峰歸因於可能的溶劑損失或形式轉變。DSC曲線中之第二吸熱峰與形式K之熔融吸熱相匹配。

形式N：圖**13C**中之TGA曲線顯示2步式重量損失：在最高60℃下2.5%，之後在最高200℃下7.1%。DSC曲線展現在75.4℃及210.4℃(開始溫度)之2個吸熱峰，分別歸因於溶劑損失(基於¹H NMR)及形式K之熔點。基於圖**13D**之¹H NMR結果，形式N係1,4-二噁烷溶劑合物，化合物1:1,4-二噁烷(6.1重量% 1,4-二噁烷)之莫耳比為1:0.3，此符合TGA分析中

之第二步重量損失。

形式O：在圖**14B**中呈現之TGA曲線中觀察到2步式重量損失：在最高55.1℃下5.3%，之後在最高200℃下5.9%。DSC曲線展現在65.0℃、168.5℃及210.8℃(開始溫度)之3個吸熱峰，分別對應於溶劑損失以產生形式C、形式C轉變為形式K及形式K之熔點。為研究在DSC分析中觀察到之吸熱，將形式O加熱至120℃，導致變為形式C，如圖**14C**中所示。¹H NMR光譜揭示在加熱至50℃以移除殘留溶劑後，形式O: ACN (1.9重量%)之莫耳比為1:0.2，如圖**14D**中所圖解說明。

實例21. 如藉由DVS所量測之形式A、C及K之吸濕性

經由SMS (表面量測系統) DVS固有系統量測動態蒸氣吸附(DVS)。針對LiCl、Mg(NO₃)₂及KCl之潮解點校準在25℃下之相對濕度。在此研究中始終使用之DVS系統之儀器參數列於表12中。

表13. DVS測試之參數

參數	DVS
溫度	25℃
樣本大小	10至20 mg
氣體及流速	N ₂ , 200 mL/min
dm/dt	0.002%/min
最小dm/dt穩定性持續時間	10 min
最大平衡時間	180 min
RH範圍	0%RH至95%RH
RH步長(吸附)	10%RH自0%RH至90%RH
	5%RH自90%RH至95%RH
RH步長(解吸)	10%RH自90%RH至0%RH
	5%RH自95%RH至90%RH

在25℃下使用DVS研究形式A、形式C及形式K之吸濕性。比較在

DVS之前及之後每一樣品之XRPD圖案以研究任一潛在形式變化。

圖1E中所示形式A之DVS等溫線圖展現在80% RH下0.06重量%水攝取及在95% RH下小於0.12重量%水攝取，揭示形式A係非吸濕性。圖1F中之XRPD圖案指示在DVS之前及之後形式A無形式變化。

類似地，圖3F中所示之形式C之DVS等溫線圖展現在80% RH下0.12重量%水攝取及在95% RH下小於0.30重量%水攝取，指示形式C係非吸濕性。圖3G中之XRPD圖案顯示在DVS之前及之後形式C無形式變化。

圖10C中所示之形式K之DVS等溫線圖展現在80% RH下0.18重量%水攝取及在95% RH下小於0.35重量%水攝取，揭示形式K係非吸濕性。圖10D中之XRPD圖案顯示在DVS之前及之後形式K無形式變化。

實例22. 形式A、C及K經由漿液轉化互變

在一個實施例中，可在於乙酸乙酯、正丁醇及甲基第三丁基醚(MBTE)中在室溫(RT)及50°C二者下實施之一系列漿液轉化實驗中研究形式A、C及K之間之互變。化合物1可顯示中等溶解度，且可在該等篩選實驗期間產生溶劑化形式。漿液轉化實驗之結果概述於表14中。形式A與C之間之轉變溫度據估計為約17°C，且形式K與C之間之轉變溫度高於100°C。

表14. 漿液轉化實驗之概述

溶劑	條件	初始形式	最終形式
乙酸乙酯	RT	形式A及K (含有形式C晶種)	形式C
	50°C	形式A及K	形式C
正丁醇	RT	形式A、C及K	形式C
	50°C	形式A、C及K	形式C
MBTE	RT	形式A、C及K	形式C
	50°C	形式A、C及K	形式C

實例23. 形式A用形式C種晶轉化為形式C

在0.2 %-1.0 %形式C之種晶存在下將乙酸乙酯中之約200 g/L-225 g/L溶液化合物1 (最初形式A)加熱至65°C溫度並保持1-3小時。然後經小於3小時使批料緩慢冷卻至介於25°C -30°C之間之溫度以獲得形式C。形式C之種晶可使用實例4中所述之程序來獲得。

使用Rigaku MiniFlex 600 (在40 kV管電壓及15 mA管電流下之Cu K α 輻射)實施XRPD，2 θ 掃描範圍為2°至40°，步長為0.01°，且掃描速度為1°或2°/分鐘。使用XRPD隨時間監測在乙酸乙酯中在65°C下使用1.0%形式C之種晶自225 g/L形式A轉化為形式C，如圖15中所指示。

實例24. 形式P之製備及表徵

在溶解度量測期間，在以下物質中檢測XRPD圖案：(a) 在5°C (在1 h後)及20°C (在2天後)下，形式A於EtOAc中之漿液，(b) 在5°C (在1 h後)及20°C (在7天後)下，形式C於EtOAc中之漿液。此固體形式之XRPD圖案與化合物1之其他晶形無直接匹配。結果指示，至少在 $\leq 20^\circ\text{C}$ 下，EtOAc中之化合物1之此固體形式(稱為形式P)，較EtOAc中之形式A及C二者更穩定。

以兩種方式乾燥形式P之濕餅(約5 min空氣)：(a) 在空氣及室溫下過夜，及(b) 在真空及40°C下3小時。藉由XRPD、 ^1H -NMR及TGA分析兩種乾燥餅。XRPD資料呈現於圖16中。NMR資料呈現於圖17A及圖17B中。TGA資料呈現於圖18A圖及18B中。風乾餅給出之XRPD圖案符合形式P，藉由TGA在最高約50°C下約1%重量損失，及藉由 ^1H NMR之EtOAc峰。此指示，形式P係化合物1之EtOAc溶劑合物。另一方面，在烘箱乾燥後形式P之樣品給出之XRPD圖案符合形式A，在 $\leq 100^\circ\text{C}$ 下藉由TGA無重量損

失，且藉由¹H-NMR無EtOAc峰。因此，資料表明，形式P係形式A之溶劑合物且在乾燥後轉化為形式A。

實例25. 形式A、C及P之溶解度及相對穩定性

形式A、C及P橫跨溫度範圍之溶解度概況可指示不同形式在不同溫度範圍內之相對穩定性。在覆蓋5-70°C之實驗中收集足夠的平衡溶解度資料。結果呈現於表12及圖19中。

資料指示，(1) 橫跨整個處理溫度範圍，形式C較形式A更穩定，(2) 在≤20°C下，形式P變得較形式C更穩定，(3) 在約25至30°C下，由於緩慢轉化動力學，三種形式之間極少互變，(4) 形式P在EtOAc中在≥ 35°C下變得不穩定且轉化為形式A；且(5) 在空氣或N₂中乾燥後，形式P轉化為形式A。

形式A、C及P在EtOAc中之相態關係圖解說明於圖20中。在EtOAc中及低溫下，形式A及C可轉化為形式P。形式A亦可在過低溫度下自形式C生成(例如，旨在更佳分離產率)。

表12. 形式A、C及P之溶解度資料.

溫度 (°C)	溶解度 (mg/mL)			平衡時間	藉由XRPD 檢查之晶形
	形式A	形式C	形式P (溶劑合物)		
5	NA		5.4	20 h	形式P
10			6.6	3天	形式P
15			8.0	2天	形式P
20	12.4	11.8	11.4	2天	無形式變化
25	-	-	12.6	20 h	形式P
30	15.5	14.9	-	4 h	無形式變化
	-	-	13.5	20 h	形式P
40	18.8	17.9	-	7 h	無形式變化
	-	-	-	24 h	形式P至形式A
50	25	23.7	-	20 h	無形式變化
60	31.7	29.8	-	4 h	無形式變化

其他實施例

在申請專利範圍中，除非指示上下文中明顯的相反含義或其他含義，否則冠詞如「一(a)」、「一(an)」及「該」可以指一個或多於一個。除非指示上下文中明顯的相反含義或其他含義，否則在群組之一或多個成員之間包括「或」之申請專利範圍或說明視為滿足一個、多於一個或所有群組成員存在於、用於給定產品或方法中或以其他方式與該給定產品或方法相關。本發明包括其中確切地群組中之一個成員存在於、用於給定產品或方法中或以其他方式與該給定產品或方法相關之實施例。本發明包括其中多於一個或所有群組成員存在於、用於給定產品或方法中或以其他方式與該給定產品或方法相關之實施例。

此外，本發明涵蓋所有變化形式、組合及排列，其中來自一或多個所列申請專利範圍之一或多個限制、要素、條款及說明性術語引入另一申請專利範圍中。舉例而言，從屬另一申請專利範圍之任何申請專利範圍可經修改以包括在從屬相同基礎申請專利範圍之任何其他申請專利範圍中發現之一或多個限制。倘若要素以列表形式存在，例如以馬庫什(Markush)群組格式存在，則亦揭示要素之每一亞組，且可自組中移除任何要素。應理解，通常，倘若將發明或發明之態樣稱為包含特定要素及/或特徵，則發明或發明之態樣之某些實施例由該等要素及/或特徵組成或基本上由其組成。出於簡單性目的，在本文中未用該等說明明確陳述彼等實施例。亦應注意，術語「包含」及「含有」意欲為開放式且允許包括其他要素或步驟。在給出範圍之情況下，包括終點。此外，除非自上下文及熟習此項技術者之理解另有指示或有其他明確含義，否則在本發明之不同實施例中作為範圍表述之值可假定為在所陳述範圍內之任何特定值或子範圍，至該範

圍下限之單位之十分之一，除非上下文明確指明其他含義。

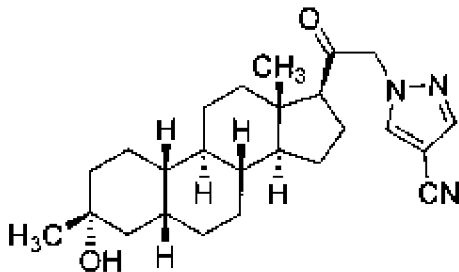
本申請案係關於各種頒佈專利、公開專利申請案、期刊論文及其他出版物，其皆以引用方式併入本文中。若所併入之任何參考文獻與本說明書之間矛盾，應以本說明書為準。另外，可自任何一或多個申請專利範圍中明確排除本發明落在先前技術內之任何特定實施例。由於認為熟習此項技術者已知該等實施例，故即使本文未明確陳述該排除，亦可排除該等實施例。可出於任何原因，不論是否與先前技術之存在相關，可自任何申請專利範圍排除本發明之任何特定實施例。

熟習此項技術者僅使用常規實驗即可認識到或能確定本文所述具體實施例之多種等效形式。本文所述本發明實施例之範圍不欲受限於上述說明，而是如隨附申請專利範圍中所述。彼等熟習此項技術者將瞭解，可在不背離如以下申請專利範圍中所定義之本發明精神或範圍之情況下對此說明作出各種改變及修改。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物1之結晶固體形式A，



化合物1

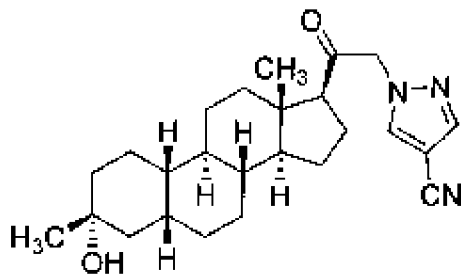
其XRPD圖案包含以下峰：介於且包括9.3至9.7度之 2θ 、介於且包括10.6至11.0度之 2θ 、介於且包括13.0至13.4度之 2θ 、介於且包括14.7至15.1度之 2θ 、介於且包括15.8至16.2度之 2θ 、介於且包括18.1至18.5度之 2θ 、介於且包括18.7至19.1度之 2θ 、介於且包括20.9至21.3度之 2θ 、介於且包括21.4至21.8度之 2θ 及介於且包括23.3至23.7度之 2θ 。

【請求項2】

如請求項1之結晶固體形式A，其中該介於且包括9.3至9.7之峰為9.5度之 2θ 、該介於且包括10.6至11.0之峰為10.8度之 2θ 、該介於且包括13.0至13.4之峰為13.2度之 2θ 、該介於且包括14.7至15.1之峰為14.9度之 2θ 、該介於且包括15.8至16.2之峰為16.0度之 2θ 、該介於且包括18.1至18.5之峰為18.3度之 2θ 、該介於且包括18.7至19.1之峰為18.9度之 2θ 、該介於且包括20.9至21.3之峰為21.1度之 2θ 、該介於且包括21.4至21.8之峰為21.6度之 2θ 及該介於且包括23.3至23.7之峰為23.5度之 2θ 。

【請求項3】

一種化合物1之結晶固體形式A，



化合物1

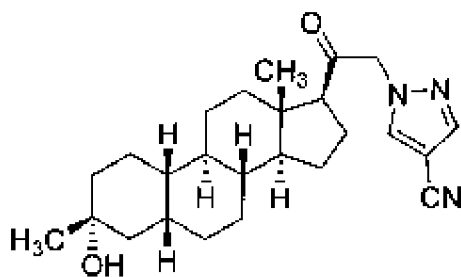
其XRPD圖案包含以下峰：介於且包括9.3至9.7度之 2θ 、介於且包括10.6至11.0度之 2θ 、介於且包括13.0至13.4度之 2θ 、介於且包括18.7至19.1度之 2θ 及介於且包括21.4至21.8度之 2θ 。

【請求項4】

如請求項3之結晶固體形式A，其中該介於且包括9.3至9.7之峰為9.5度之 2θ 、該介於且包括10.6至11.0之峰為10.8度之 2θ 、該介於且包括13.0至13.4之峰為13.2度之 2θ 、該介於且包括18.7至19.1之峰為18.9度之 2θ 及該介於且包括21.4至21.8之峰為21.6度之 2θ 。

【請求項5】

一種化合物1之結晶固體形式K，



化合物1

其XRPD圖案包含以下峰：介於且包括11.6至12.0度之 2θ 、介於且包括13.7至14.1度之 2θ 、介於且包括14.0至14.4度之 2θ 、介於且包括16.6至17.0度之 2θ 、介於且包括18.9至19.3度之 2θ 、介於且包括19.1至19.5度之 2θ 、介於且包括19.9至20.3度之 2θ 、介於且包括21.1至21.5度之 2θ 、介於

第2頁(發明申請專利範圍)

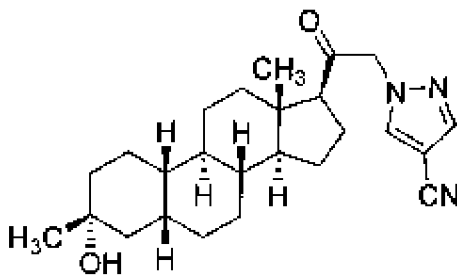
且包括21.9至22.3度之 2θ 及介於且包括23.0至23.4度之 2θ 。

【請求項6】

如請求項5之結晶固體形式K，其中該介於且包括11.6至12.0之峰為11.8度之 2θ 、該介於且包括13.7至14.1之峰為13.9度之 2θ 、該介於且包括14.0至14.4之峰為14.2度之 2θ 、該介於且包括16.6至17.0之峰為16.8度之 2θ 、該介於且包括18.9至19.3之峰為19.1度之 2θ 、該介於且包括19.1至19.5之峰為19.3度之 2θ 、該介於且包括19.9至20.3之峰為20.1度之 2θ 、該介於且包括21.1至21.5之峰為21.3度之 2θ 、該介於且包括21.9至22.3之峰為22.1度之 2θ 及該介於且包括23.0至23.4之峰為23.2度之 2θ 。

【請求項7】

一種化合物1之結晶固體形式K，



化合物1

其XRPD圖案包含以下峰：介於且包括11.6至12.0度之 2θ 、介於且包括16.6至17.0度之 2θ 、介於且包括18.9至19.3度之 2θ 、介於且包括19.9至20.3度之 2θ 及介於且包括23.0至23.4度之 2θ 。

【請求項8】

如請求項7之結晶固體形式K，其中該介於且包括11.6至12.0之峰為11.8度之 2θ 、該介於且包括16.6至17.0之峰為16.8度之 2θ 、該介於且包括18.9至19.3之峰為19.1度之 2θ 、該介於且包括19.9至20.3之峰為20.1度之

2 θ 及該介於且包括23.0至23.4之峰為23.2度之2 θ 。

【請求項9】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至4中任一項之化合物1之結晶固體形式A及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項10】

一種醫藥組合物，其包含如請求項5至8中任一項之化合物1之結晶固體形式K及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項11】

一種如請求項1至4中任一項之化合物1之結晶固體形式A之用途，其係用於製備治療共病病症、神經病症、精神異常或癲癇之藥物。

【請求項12】

一種如請求項1至4中任一項之化合物1之結晶固體形式A之用途，其係用於製備治療出生後抑鬱症或產後抑鬱症或圍產期抑鬱症之藥物。

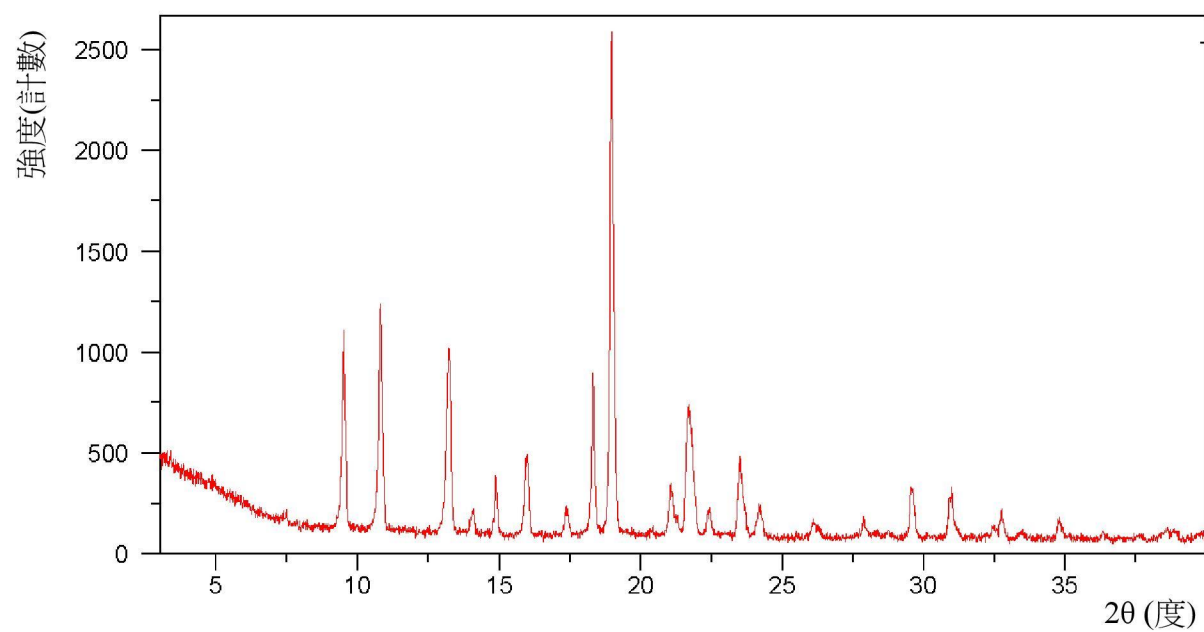
【請求項13】

一種如請求項5至8中任一項之化合物1之結晶固體形式K之用途，其係用於製備治療共病病症、神經病症、精神異常或癲癇之藥物。

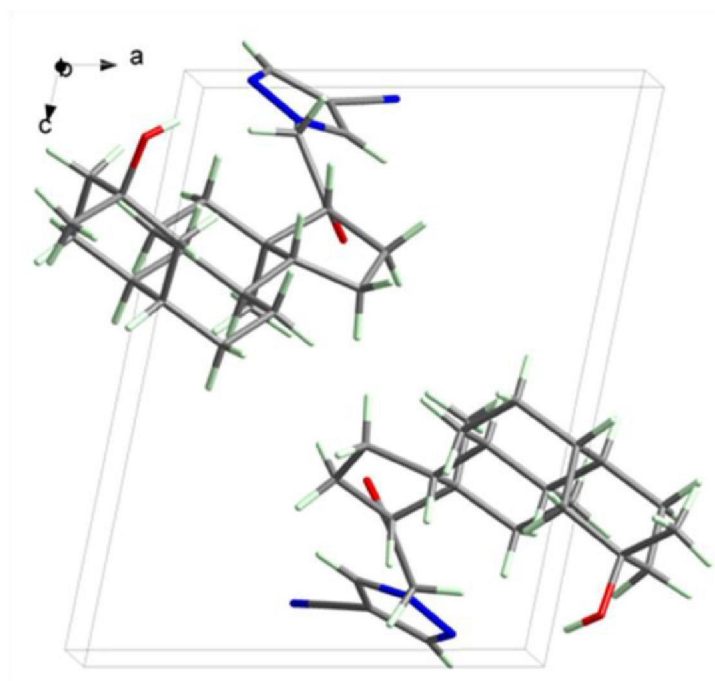
【請求項14】

一種如請求項5至8中任一項之化合物1之結晶固體形式K之用途，其係用於製備治療出生後抑鬱症或產後抑鬱症或圍產期抑鬱症之藥物。

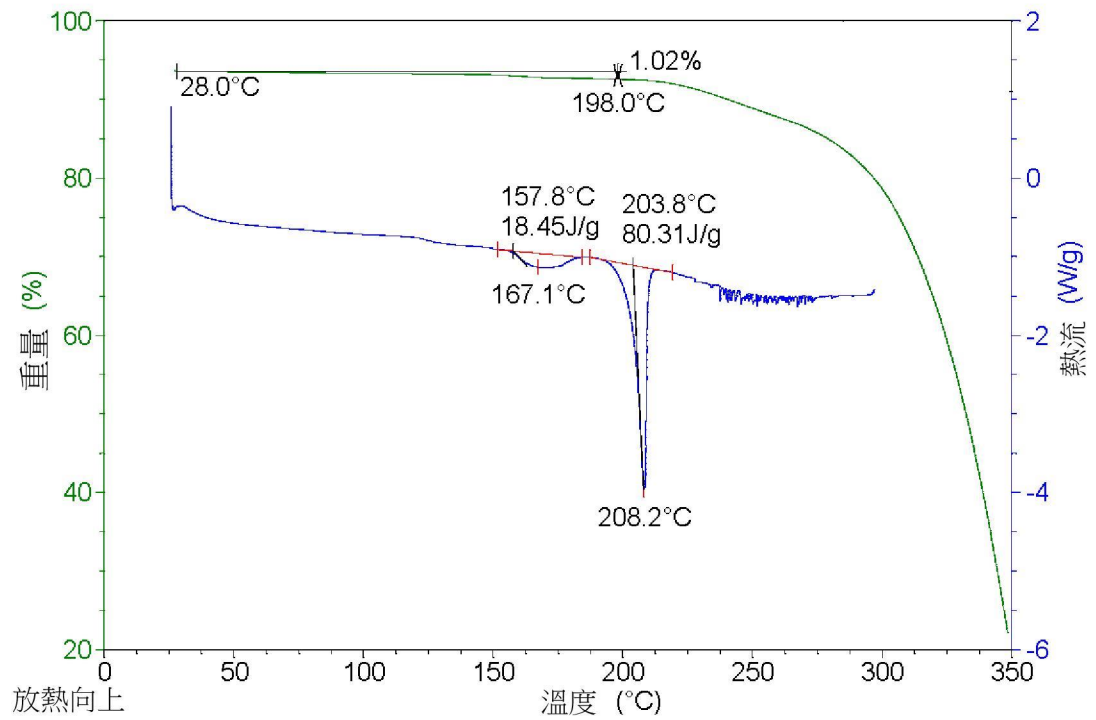
【發明圖式】



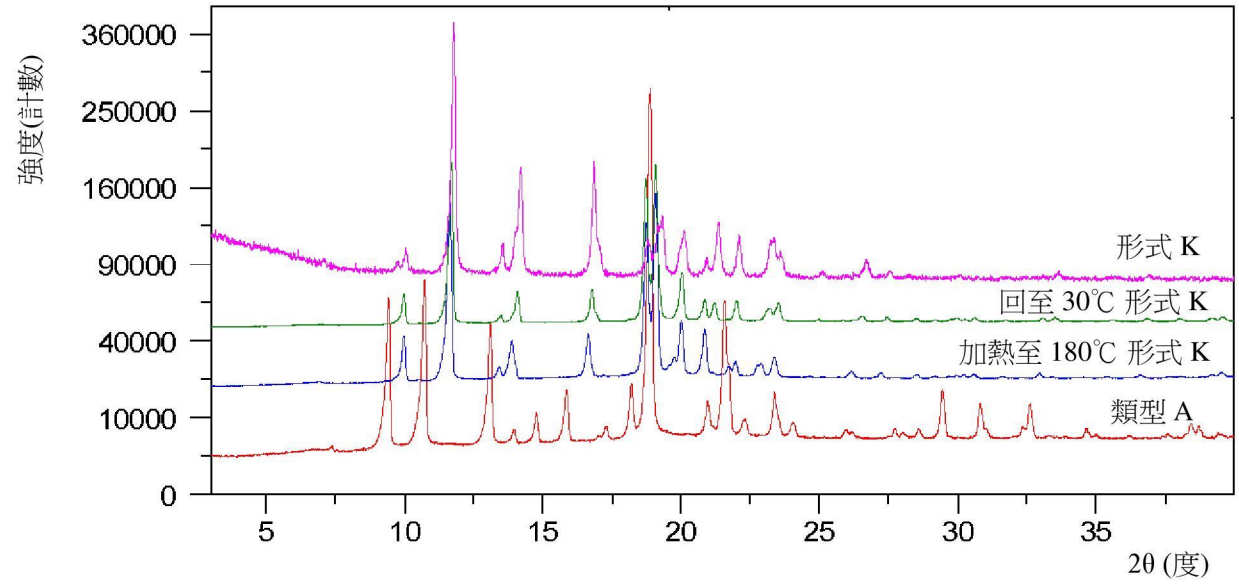
【圖 1A】



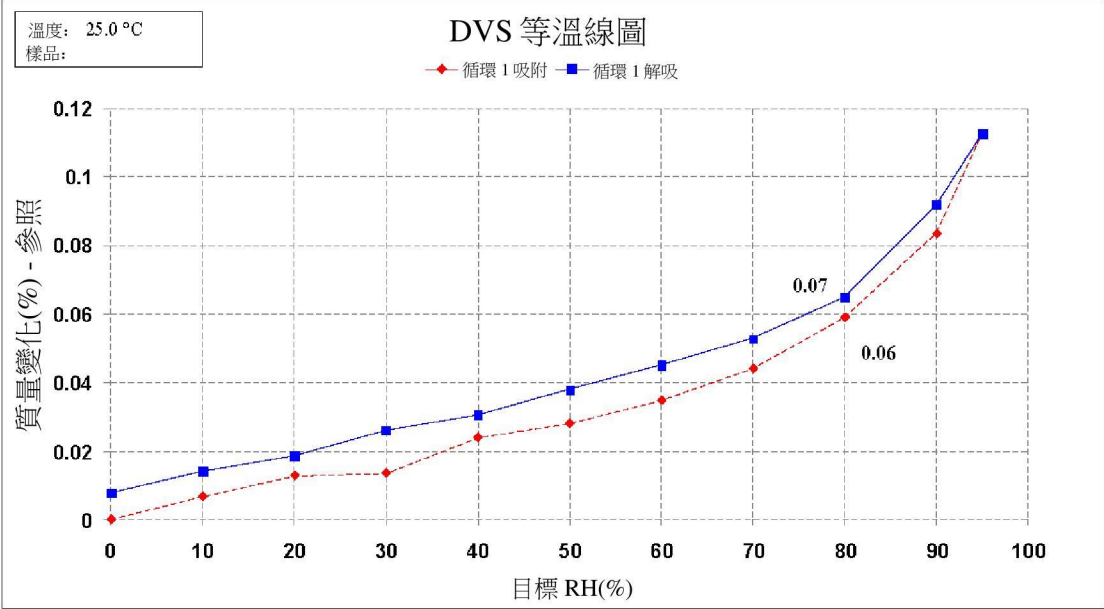
【圖 1B】



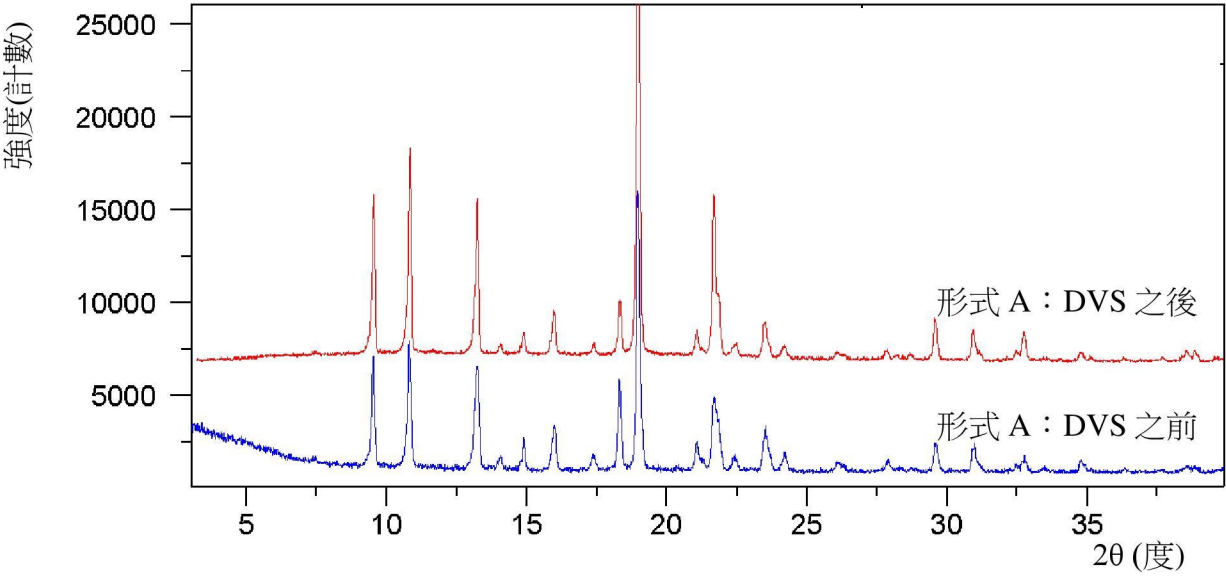
【圖 1C】



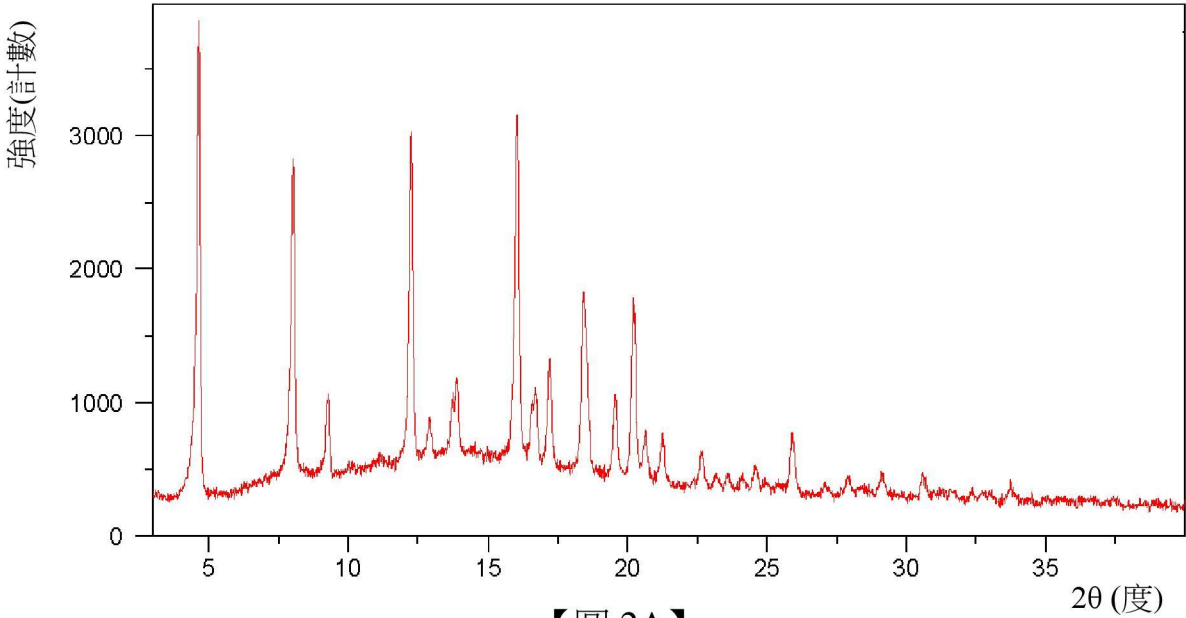
【圖 1D】



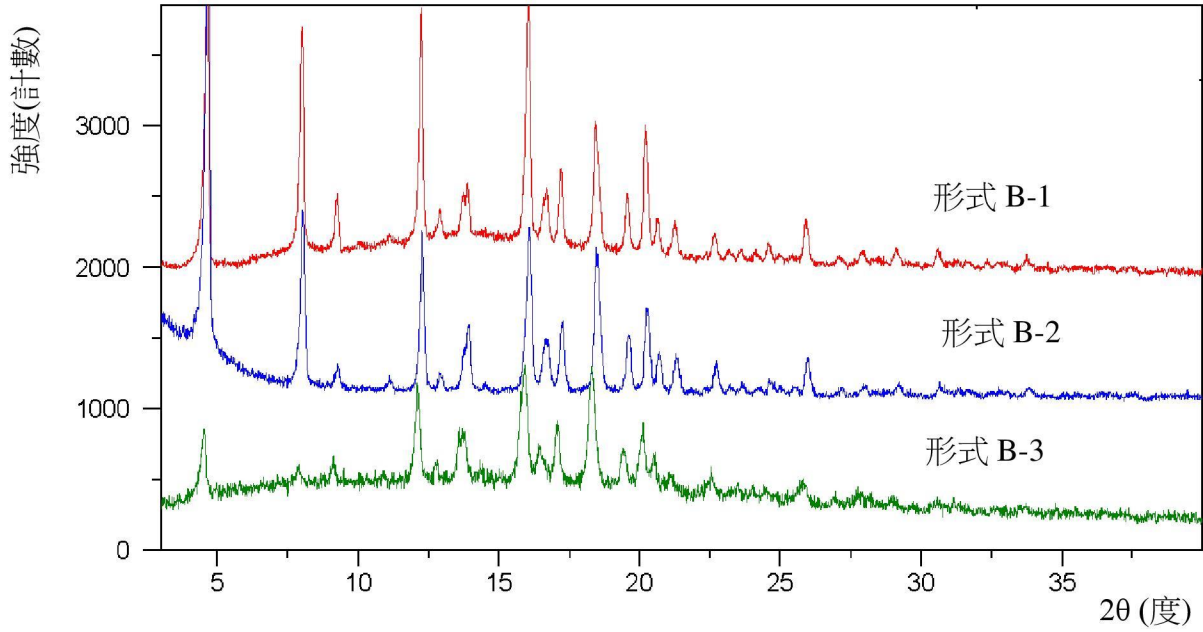
【圖 1E】



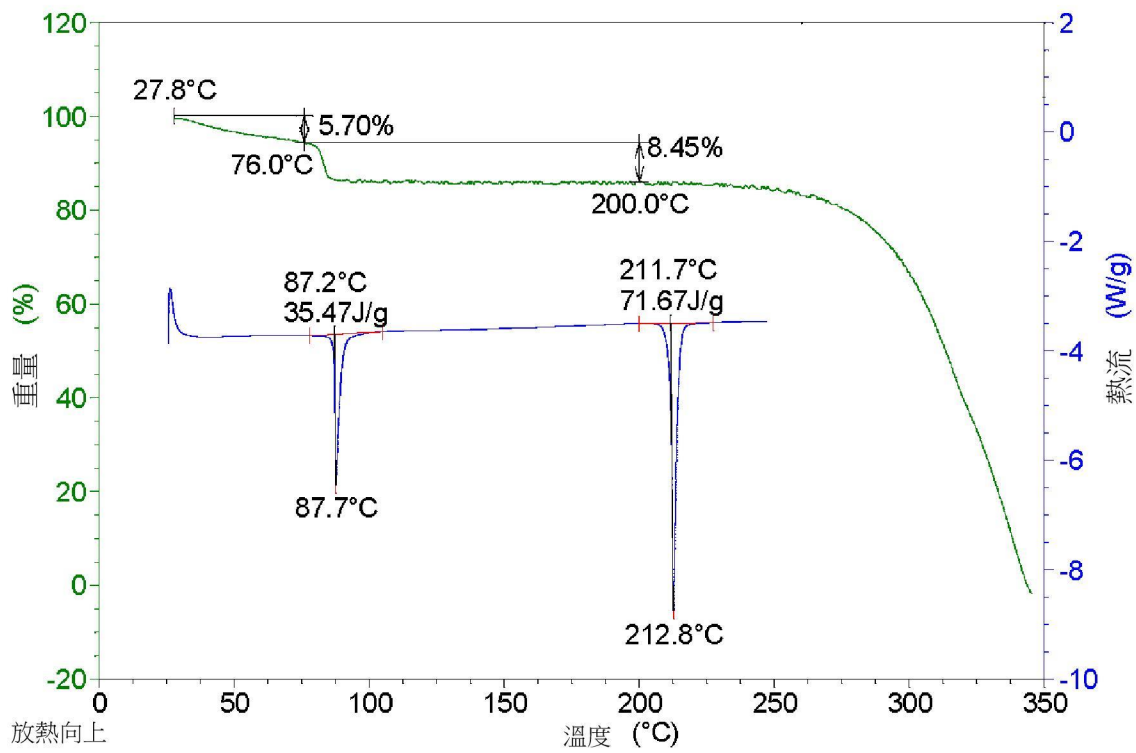
【圖 1F】



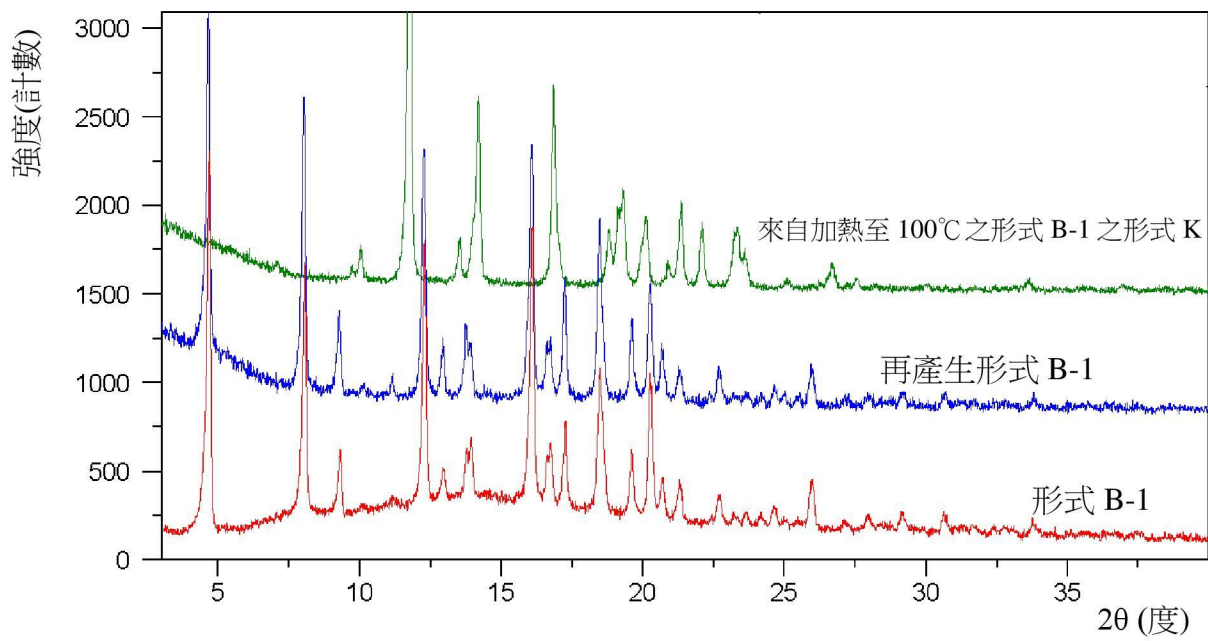
【圖 2A】



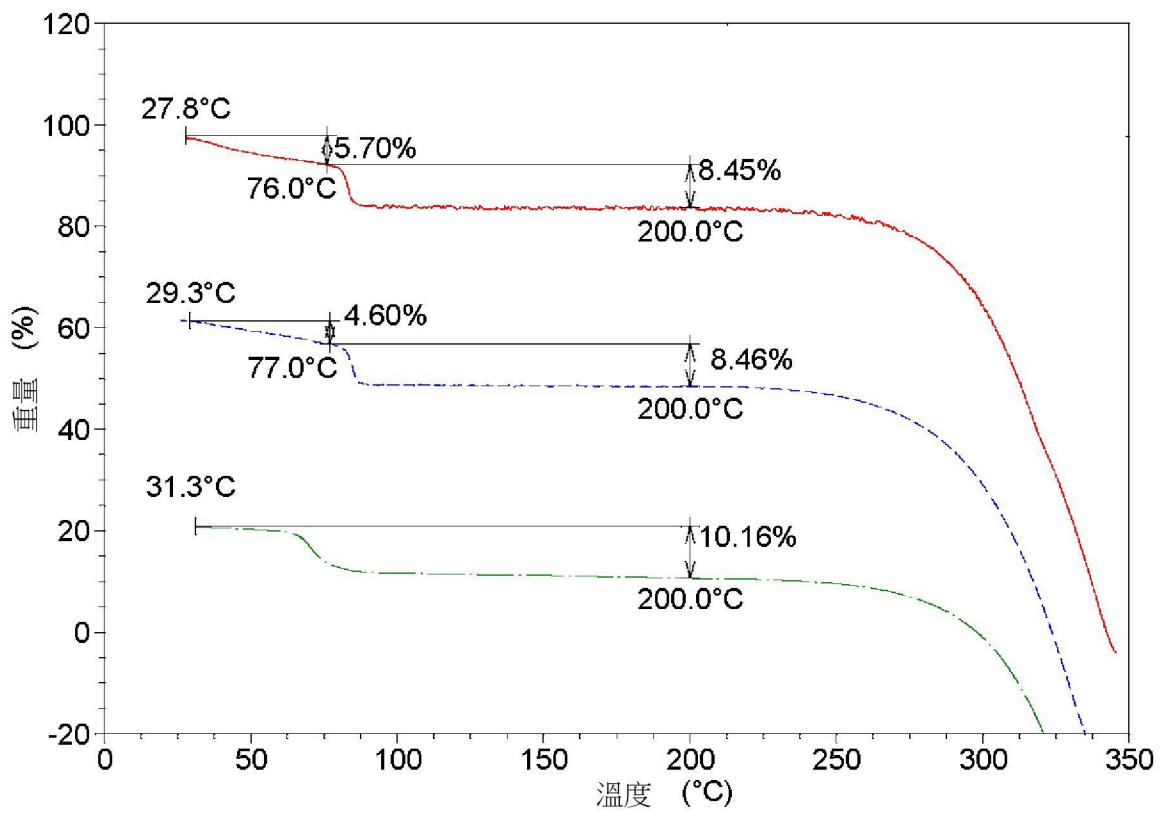
【圖 2B】



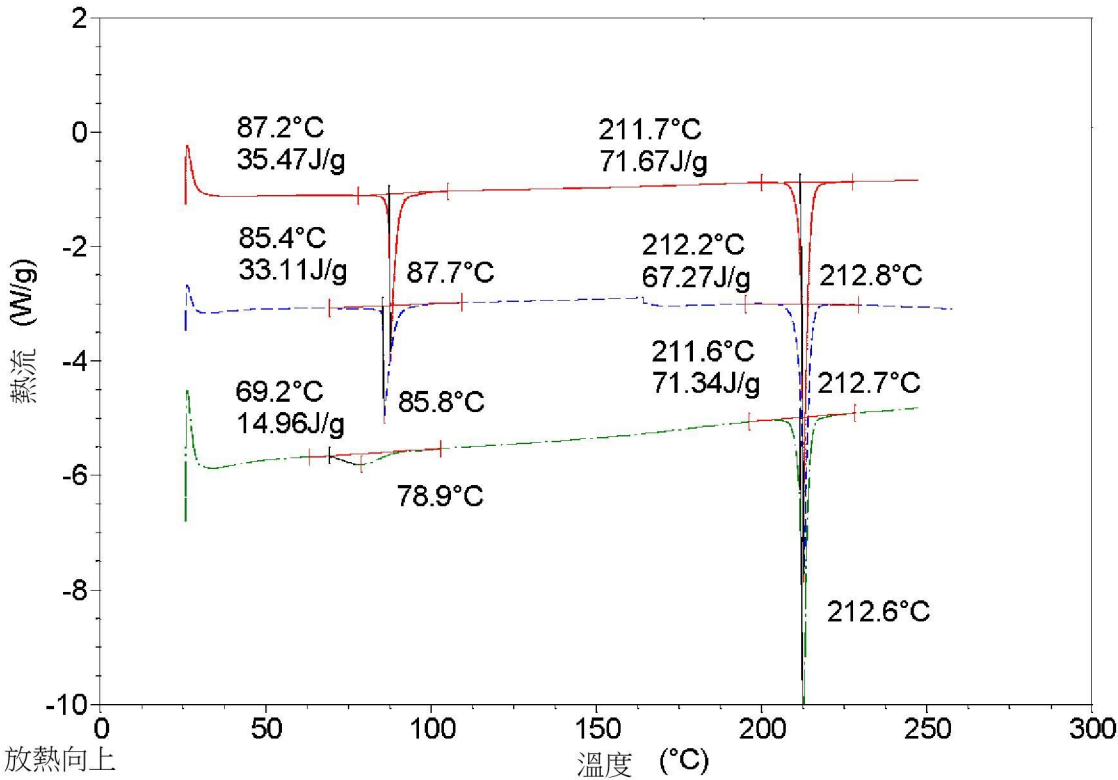
【圖 2C】



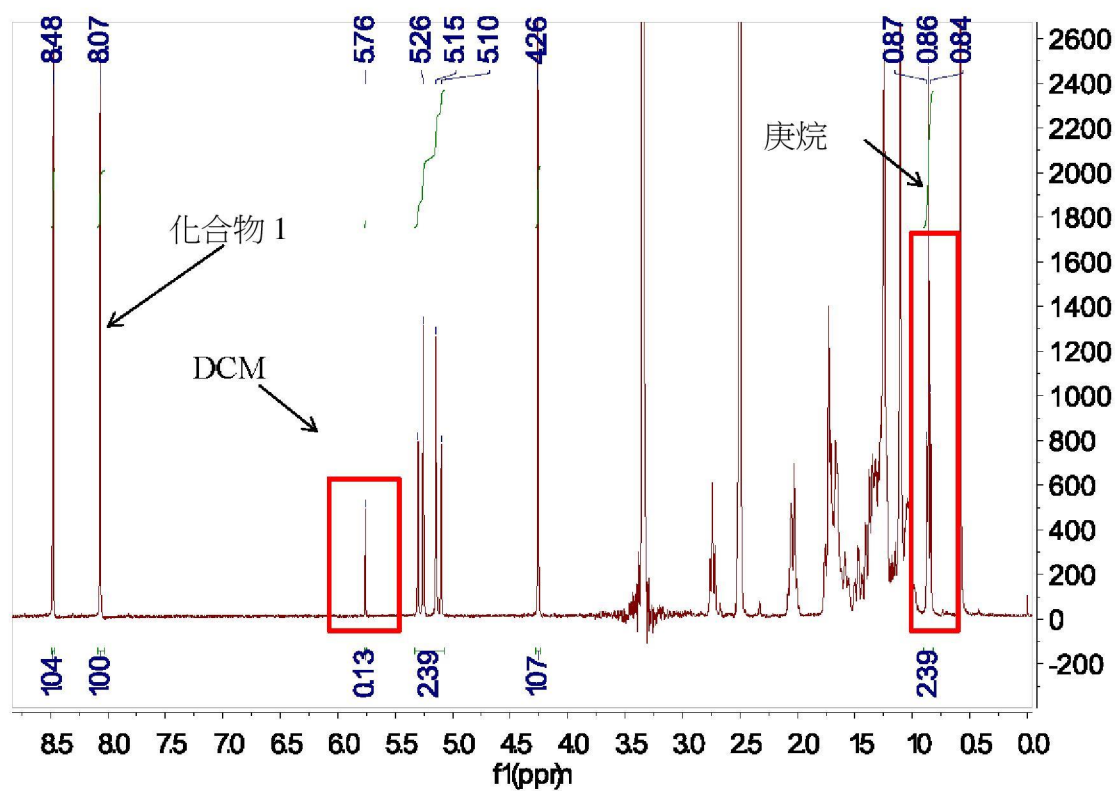
【圖 2D】



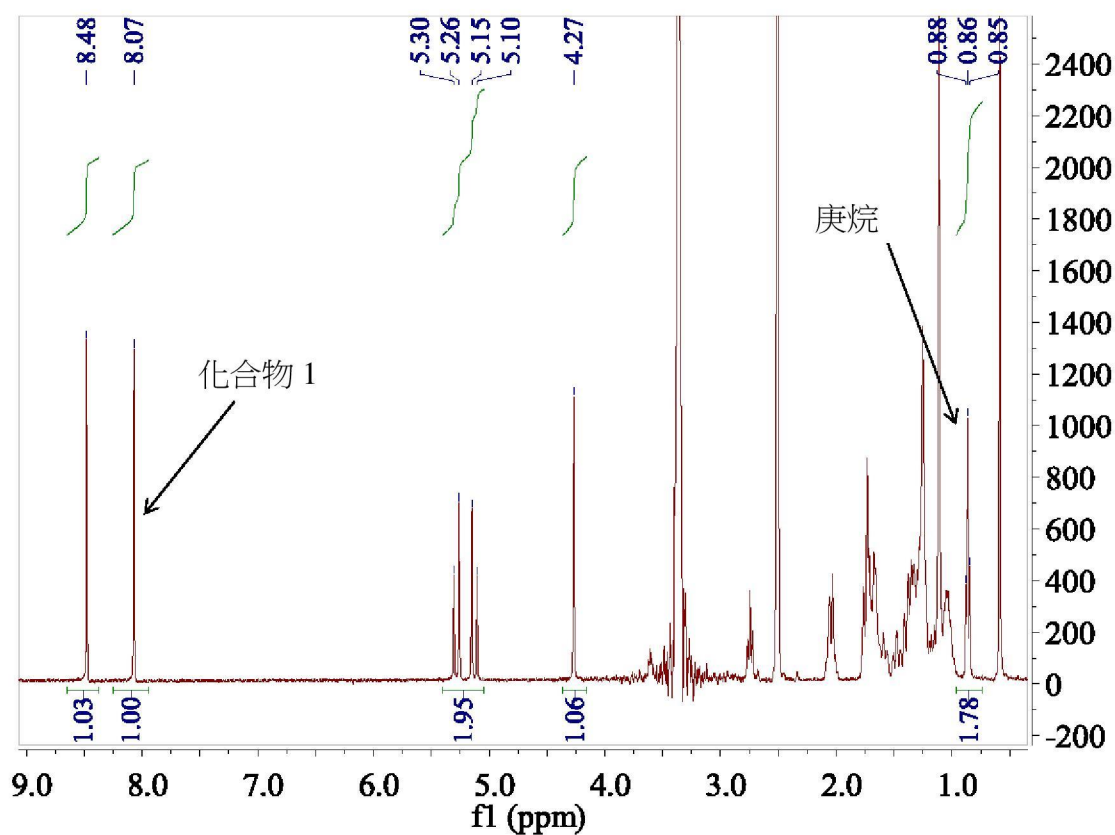
【圖 2E】



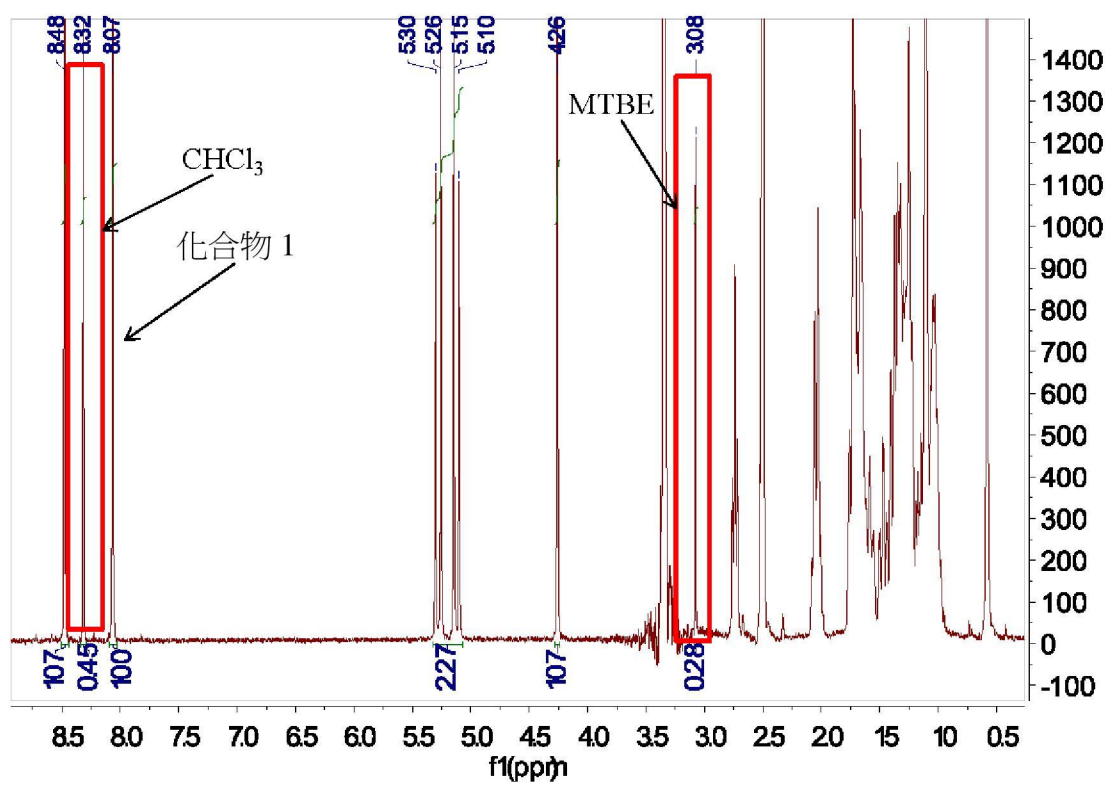
【圖 2F】



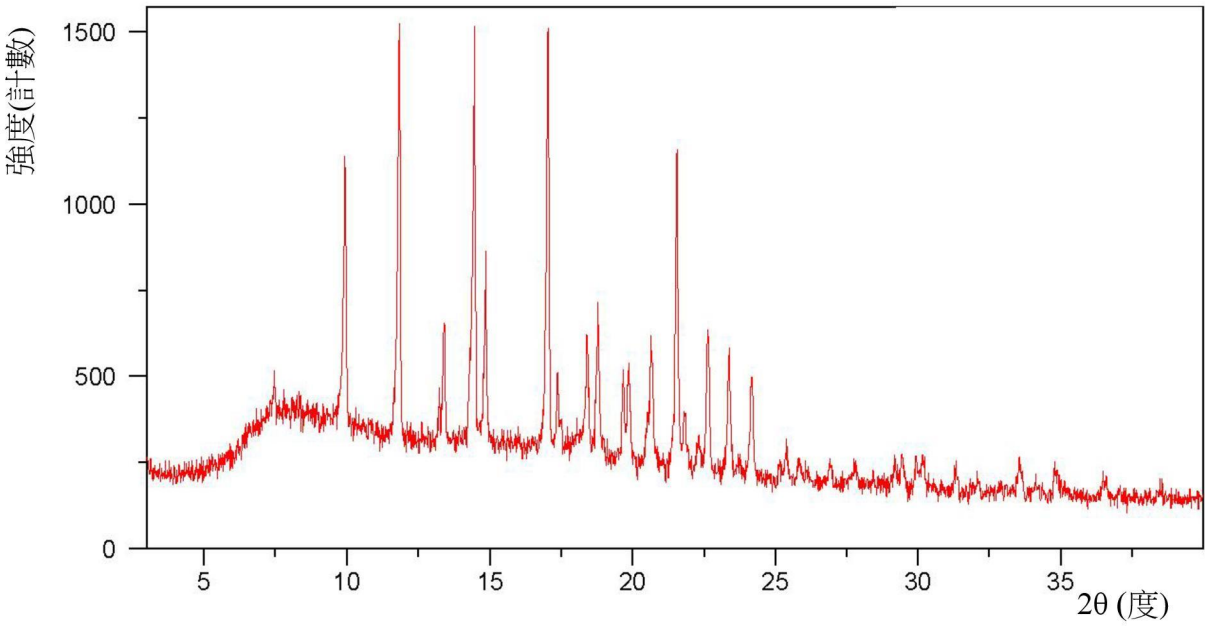
【圖 2G】



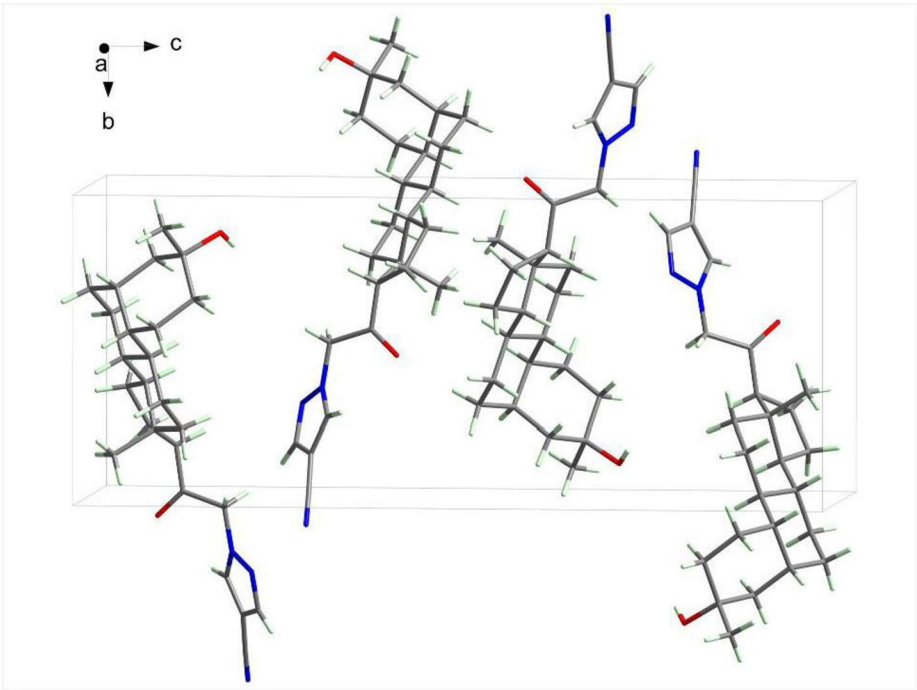
【圖 2H】



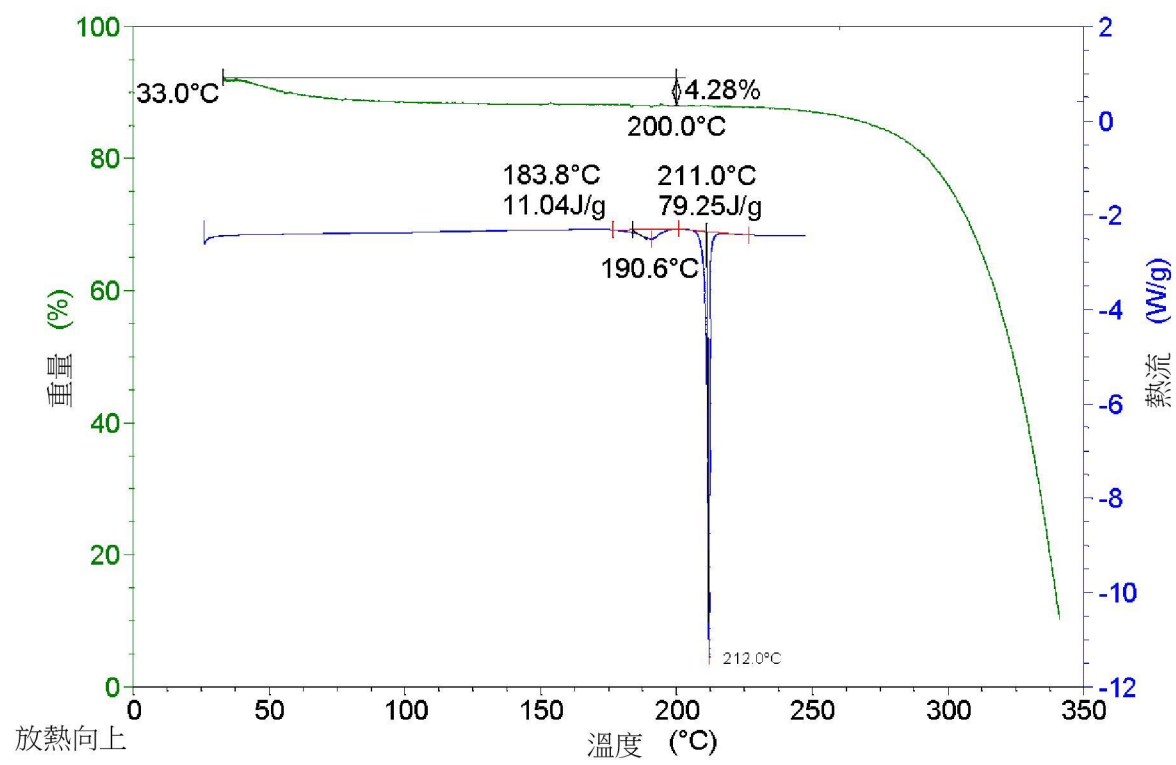
【圖 2I】



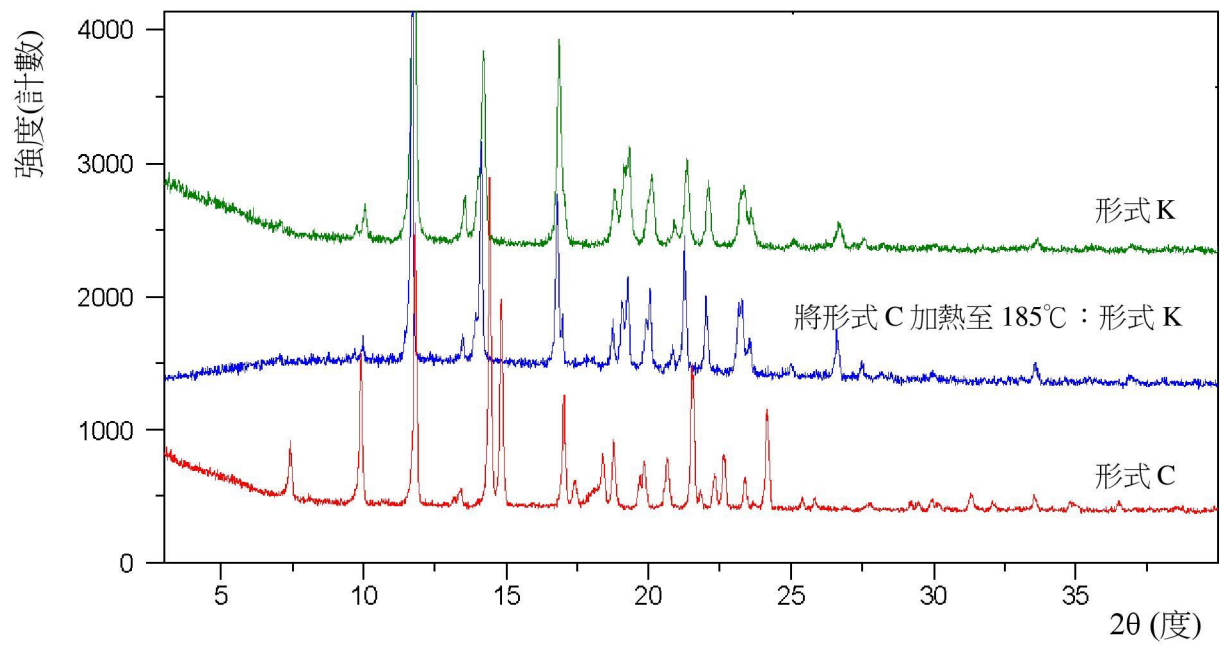
【圖 3A】



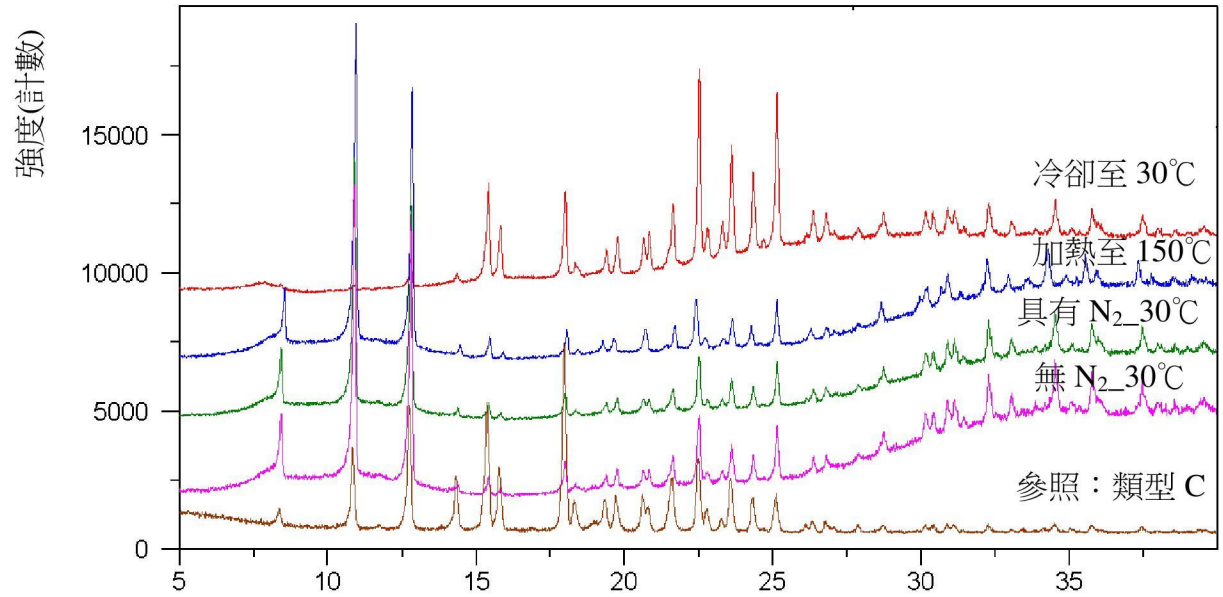
【圖 3B】



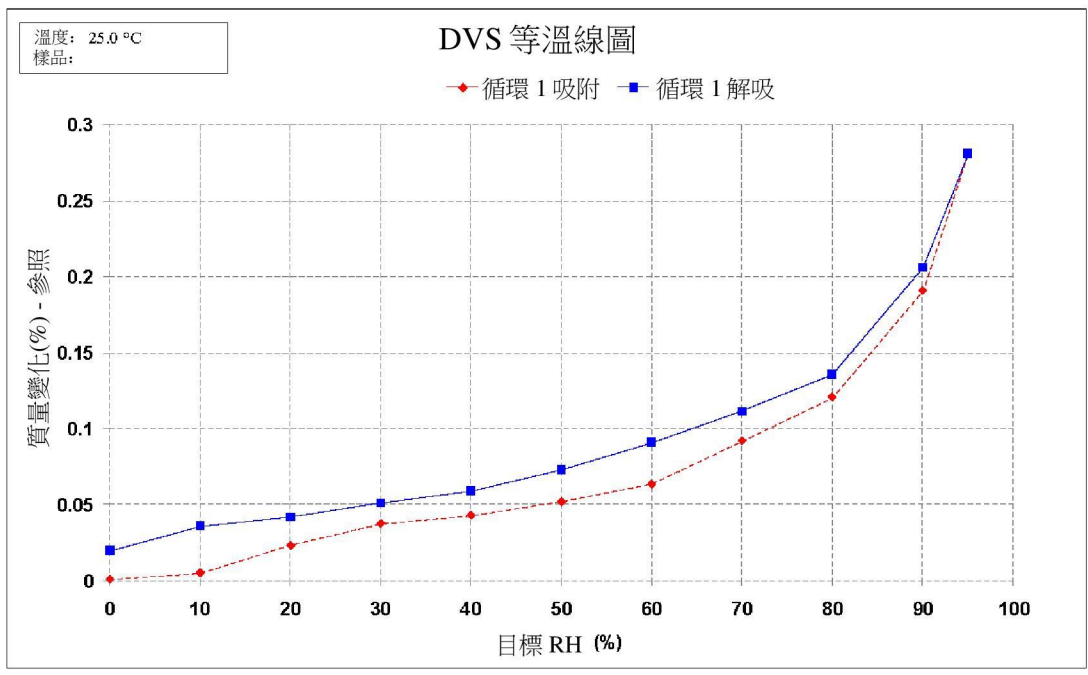
【圖 3C】



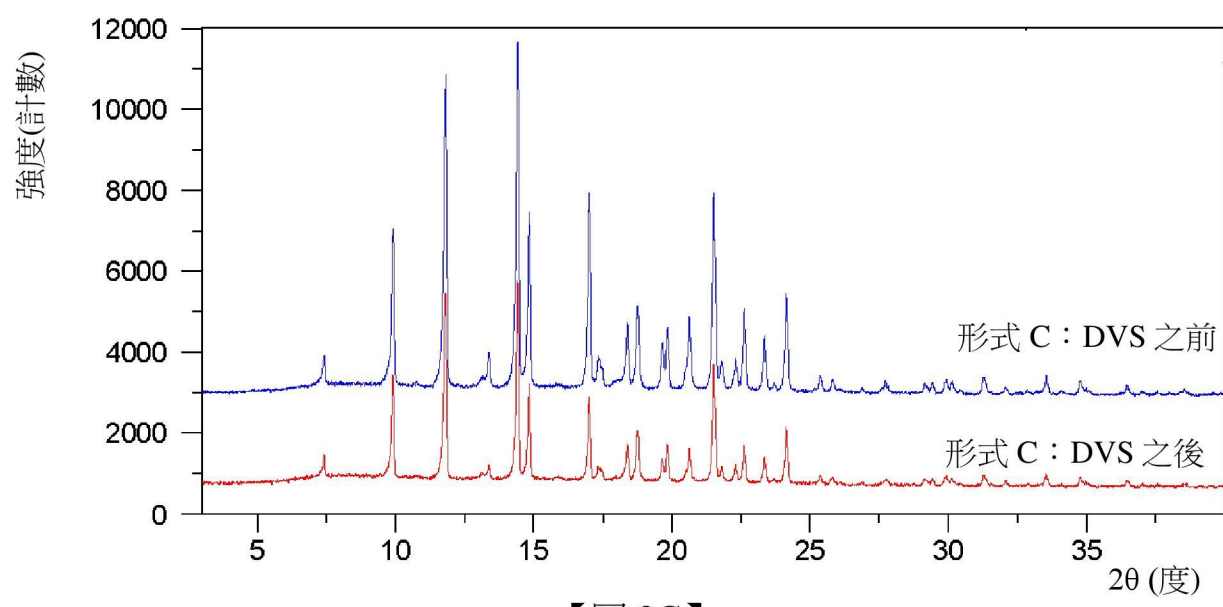
【圖 3D】



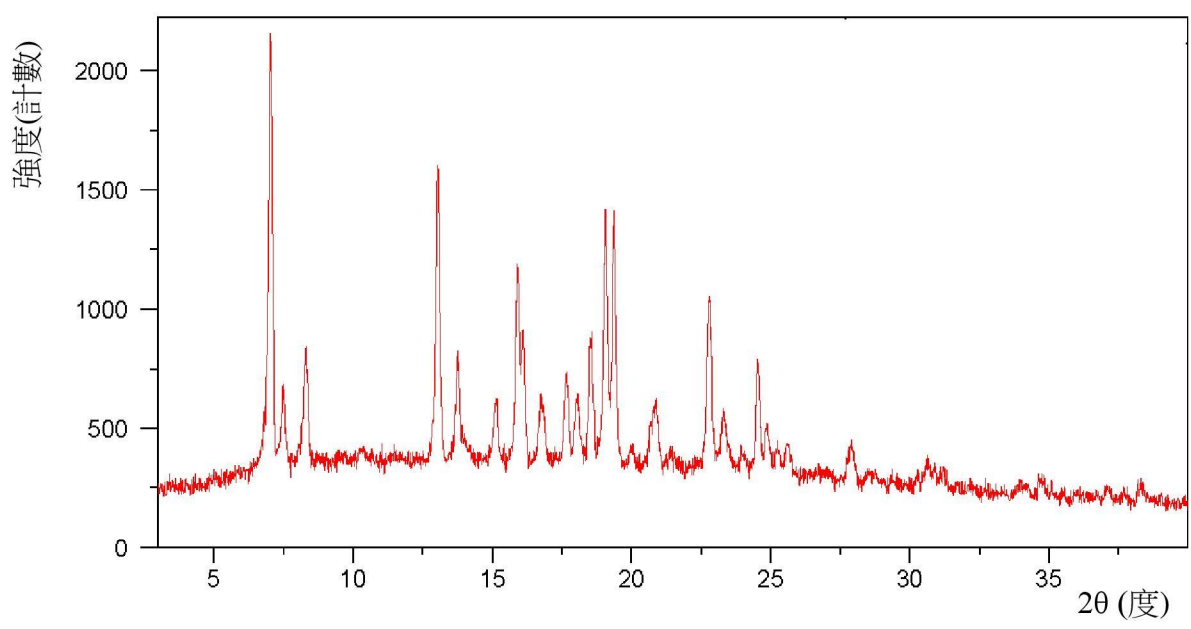
【圖 3E】



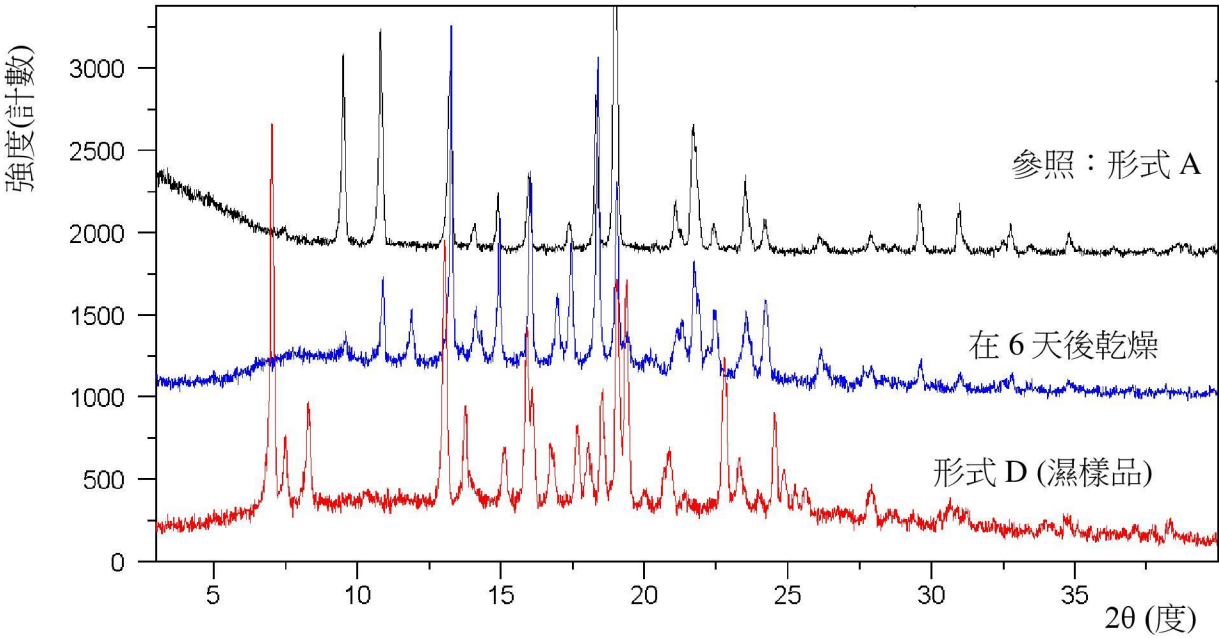
【圖 3F】



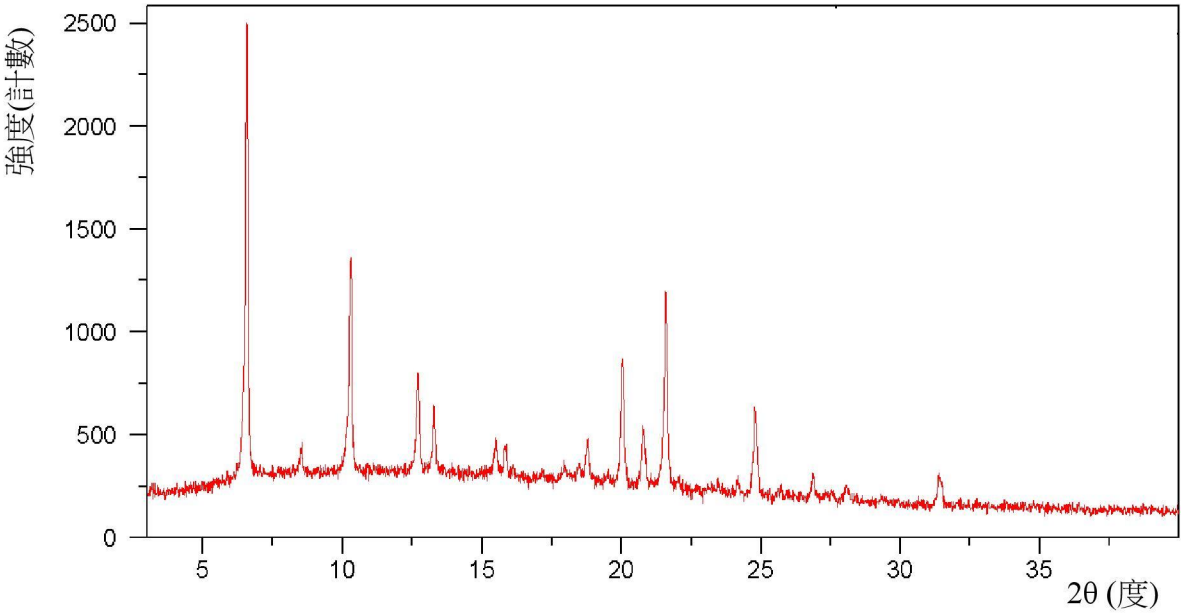
【圖 3G】



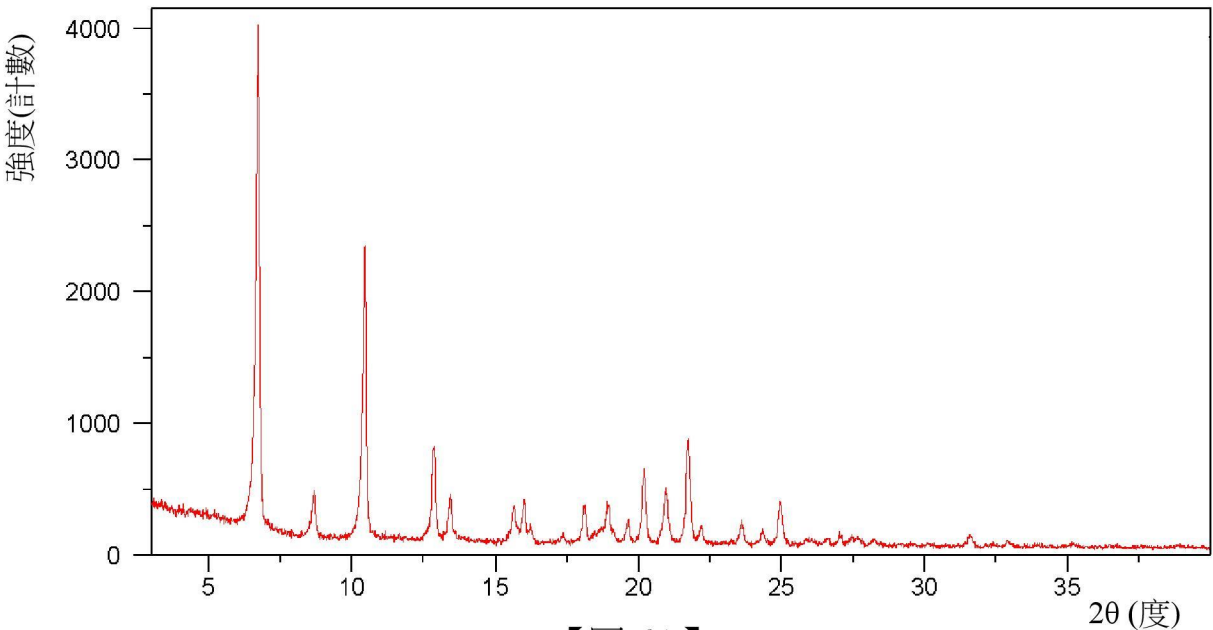
【圖 4A】



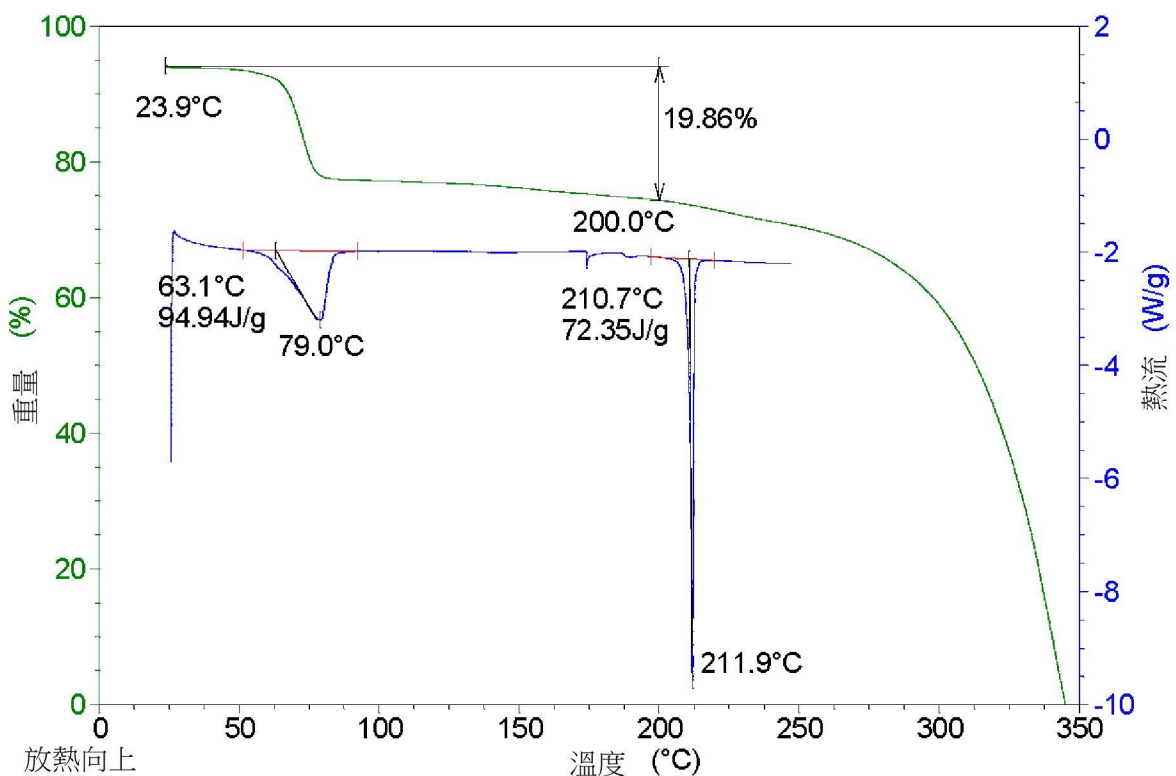
【圖 4B】



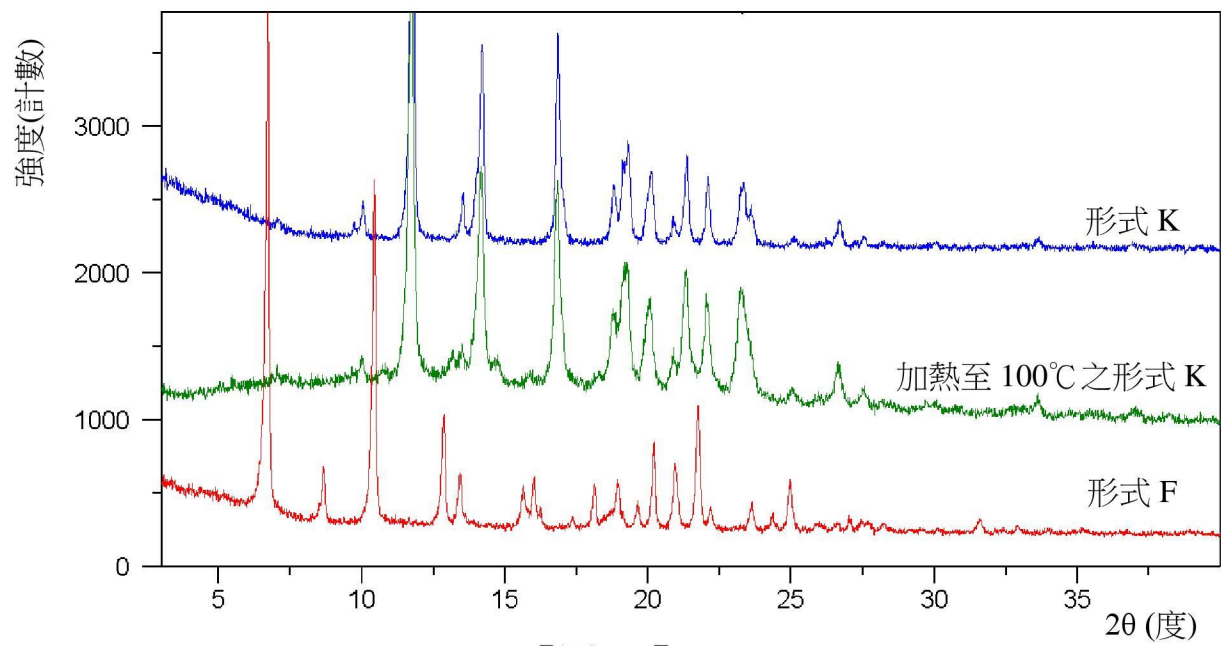
【圖 5】



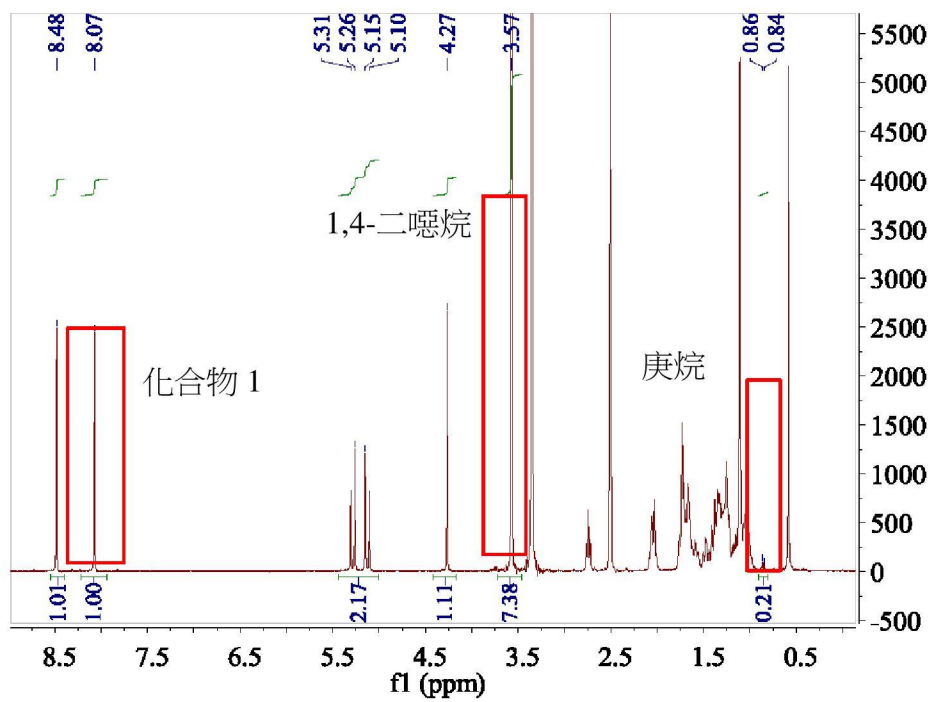
【圖 6A】



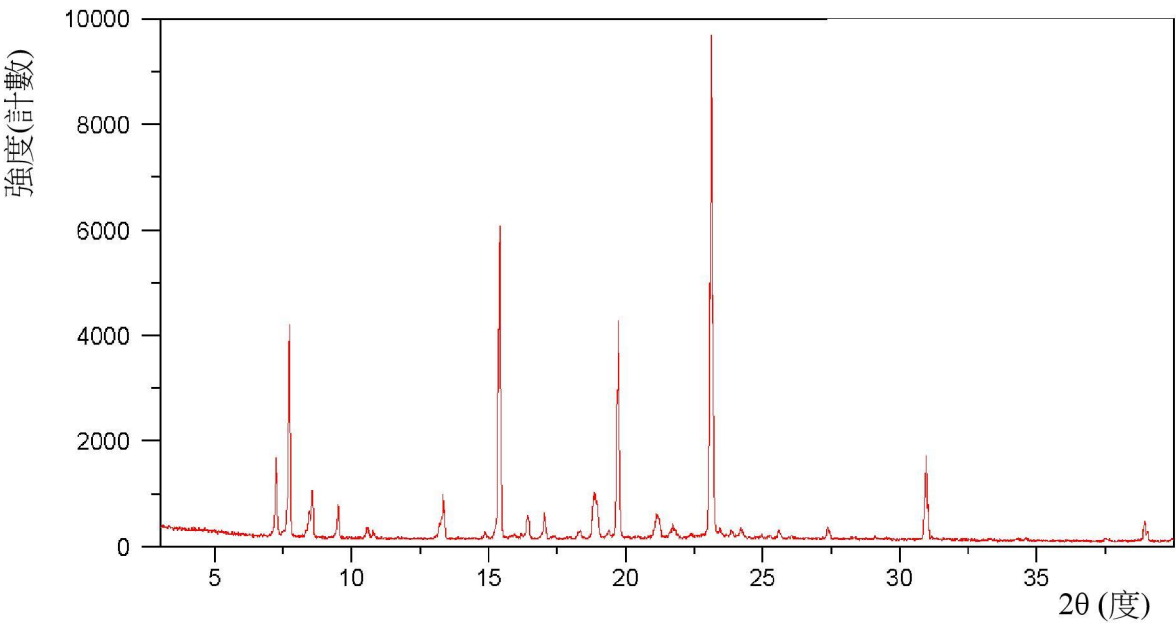
【圖 6B】



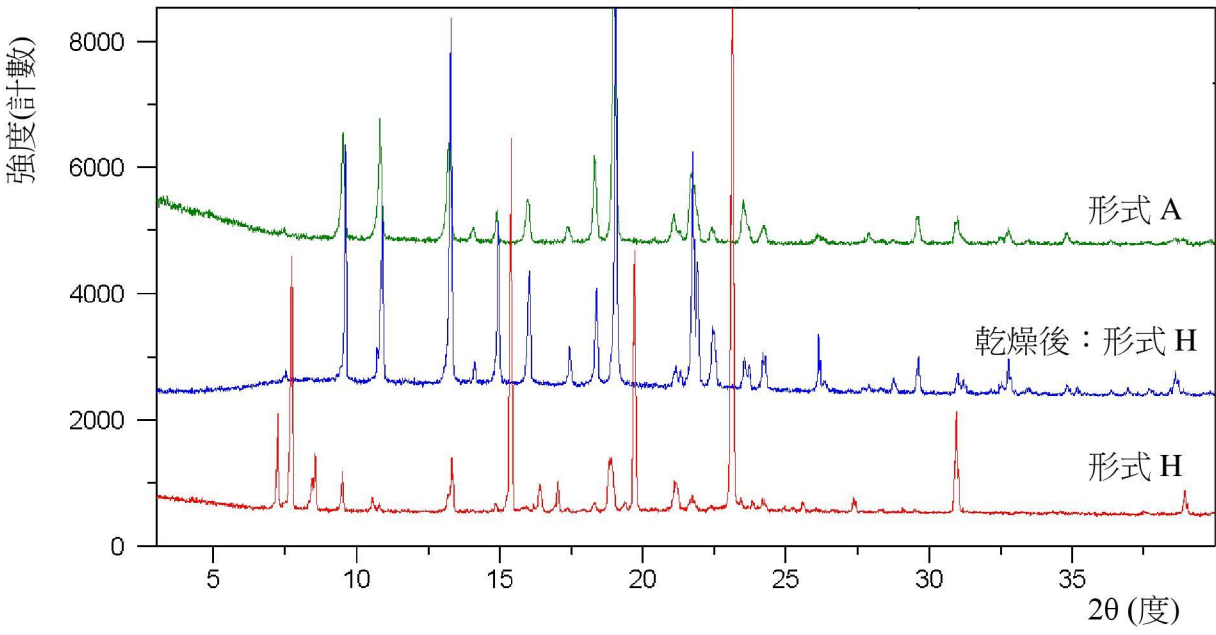
【圖 6C】



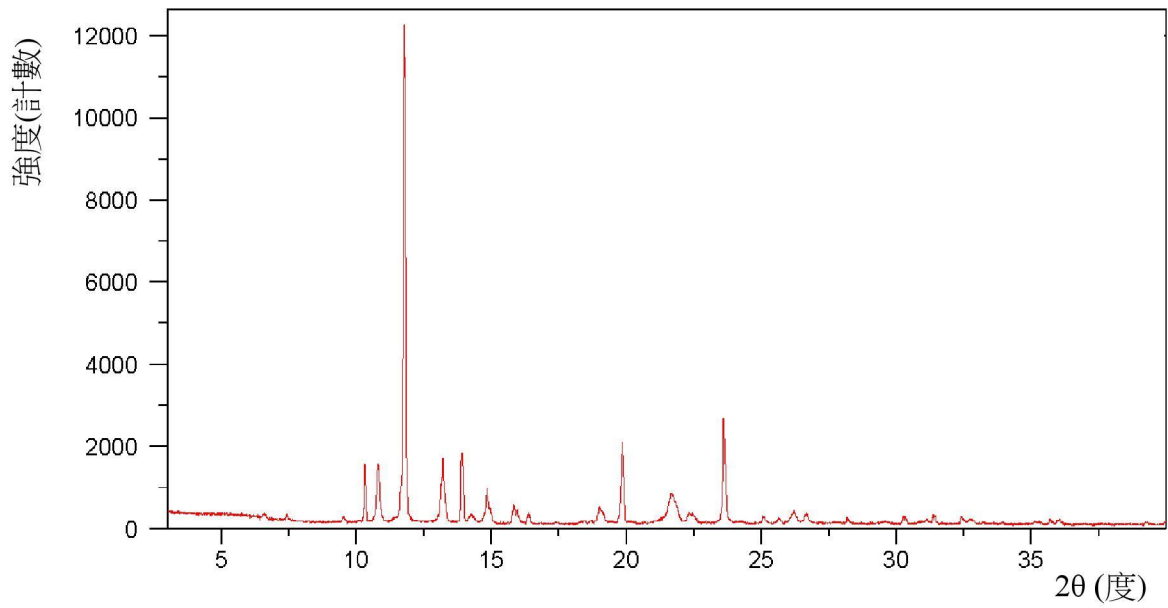
【圖 6D】



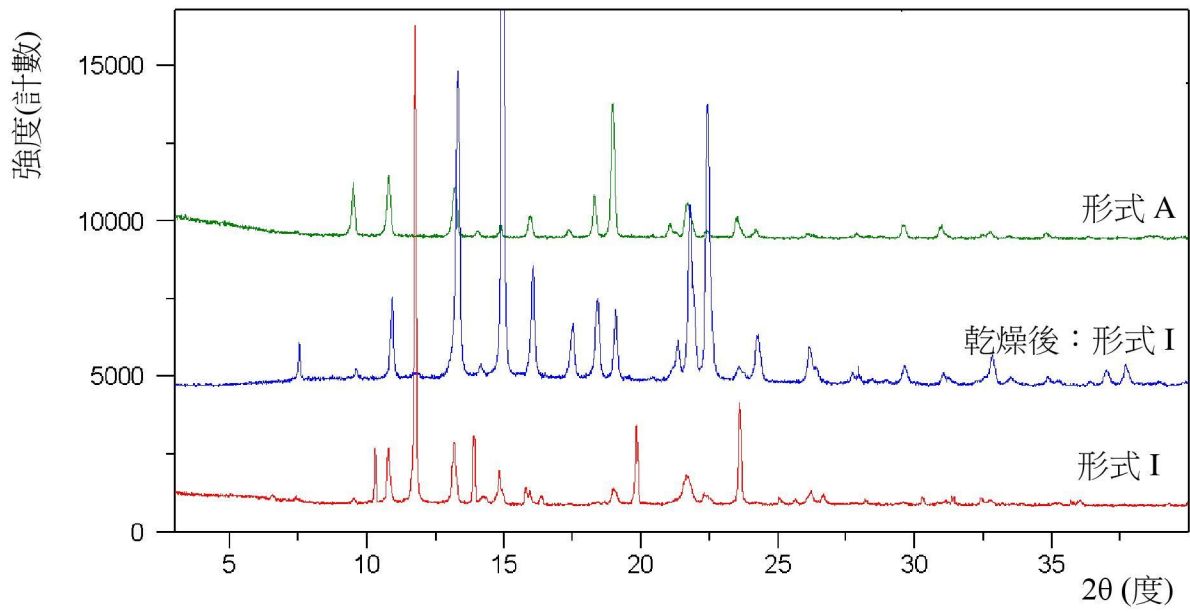
【圖 7A】



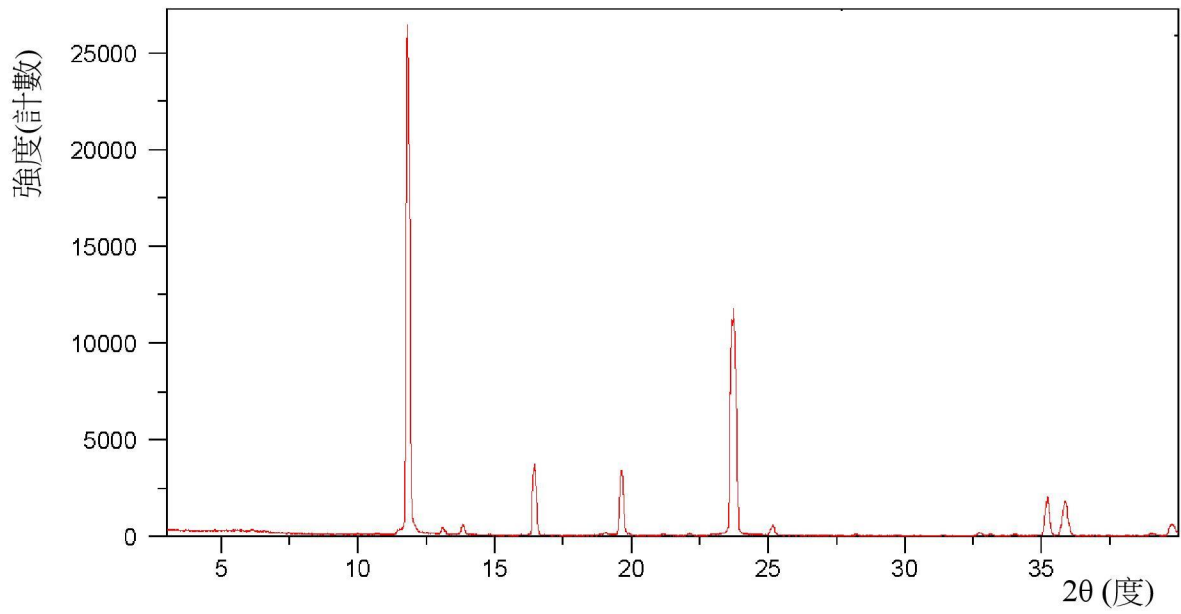
【圖 7B】



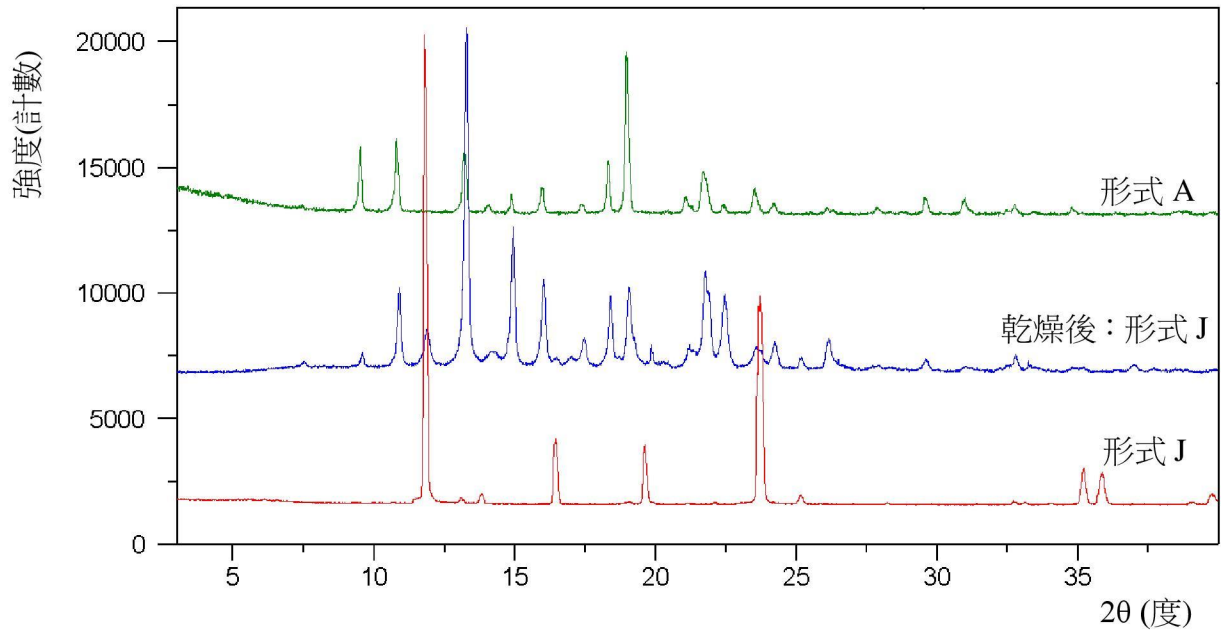
【圖 8A】



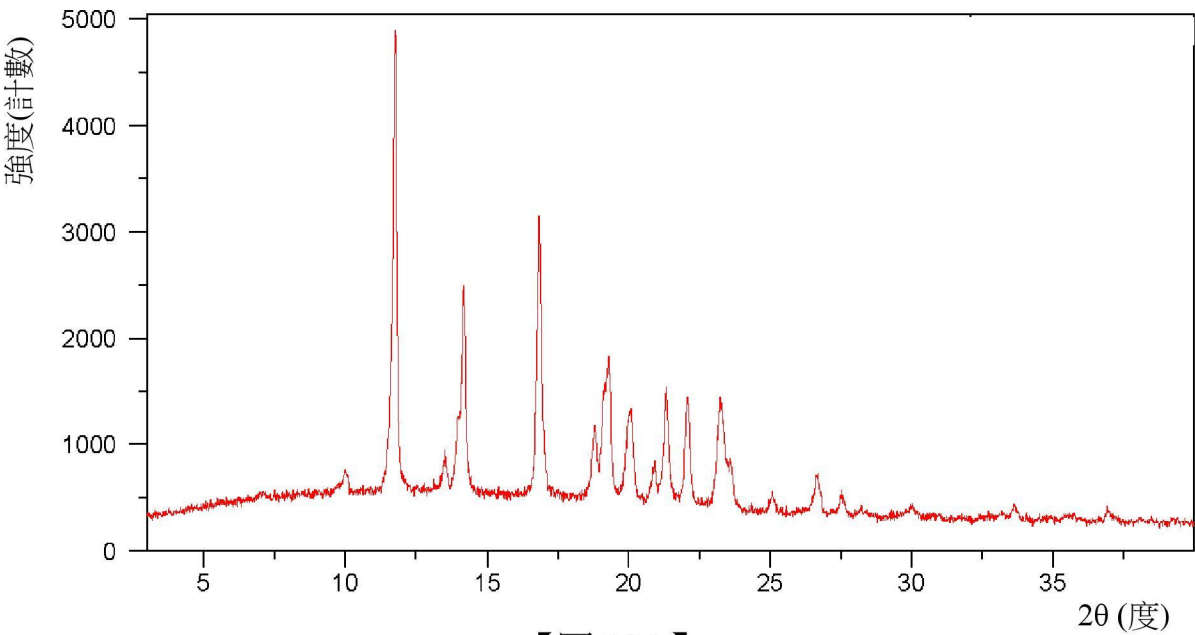
【圖 8B】



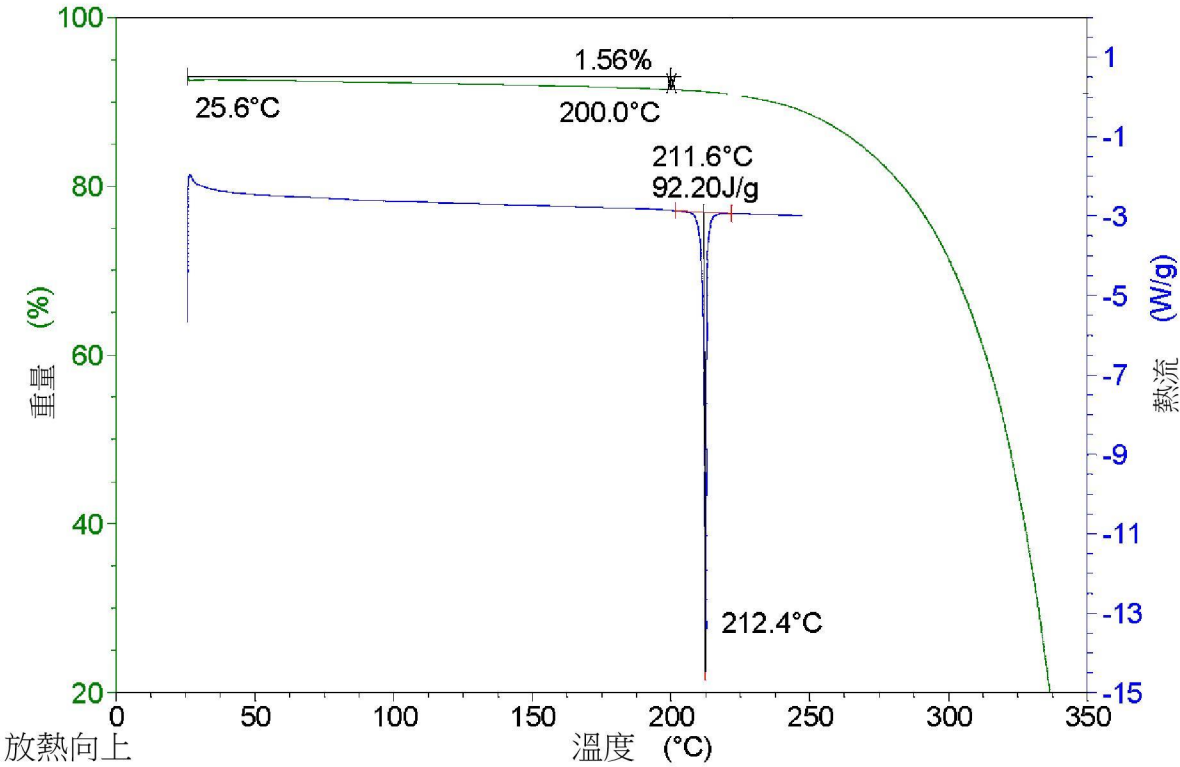
【圖 9A】



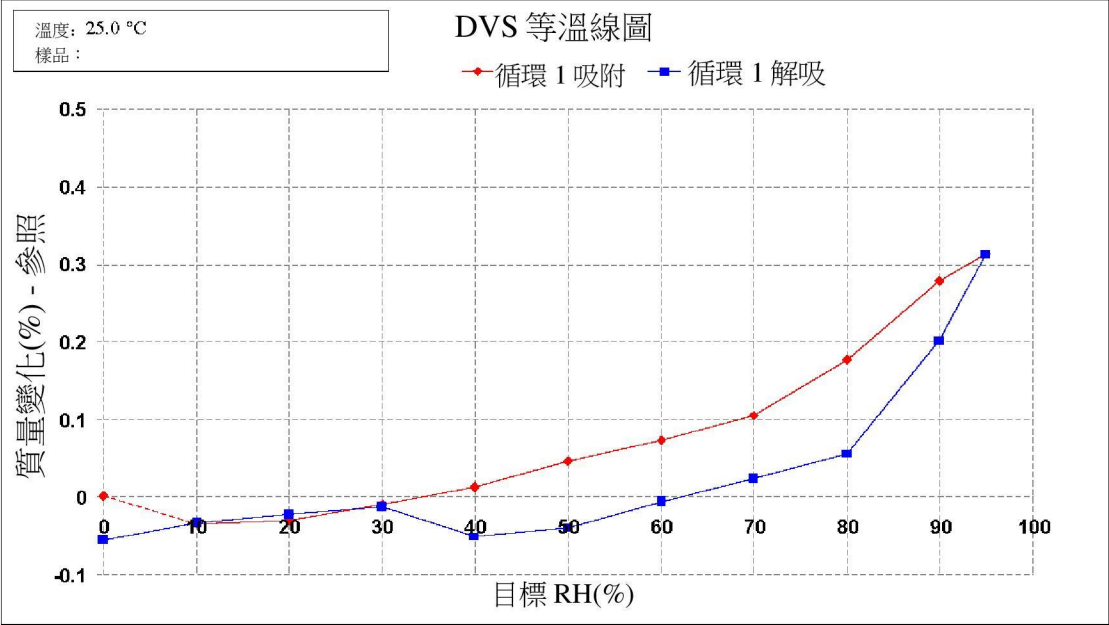
【圖 9B】



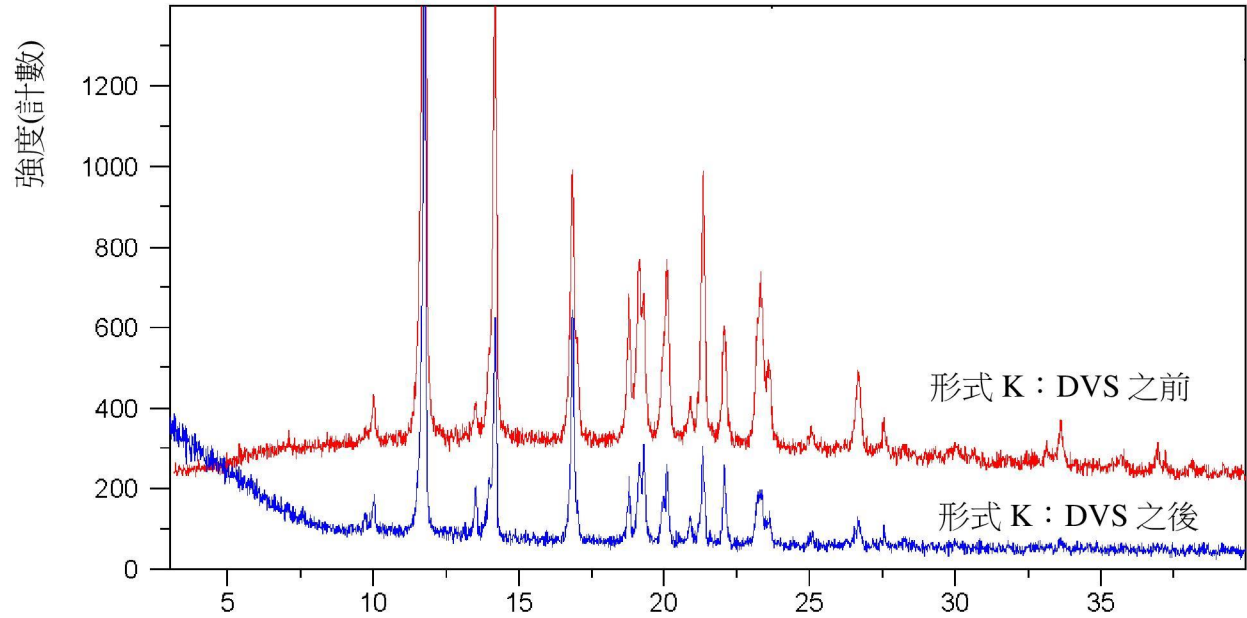
【圖 10A】



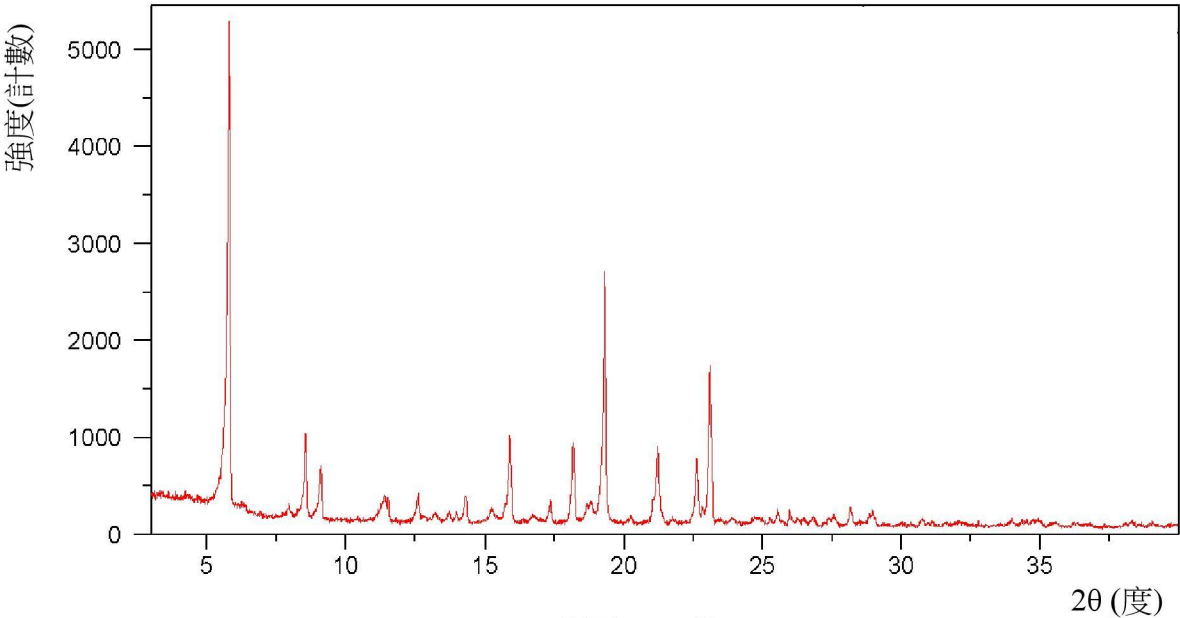
【圖 10B】



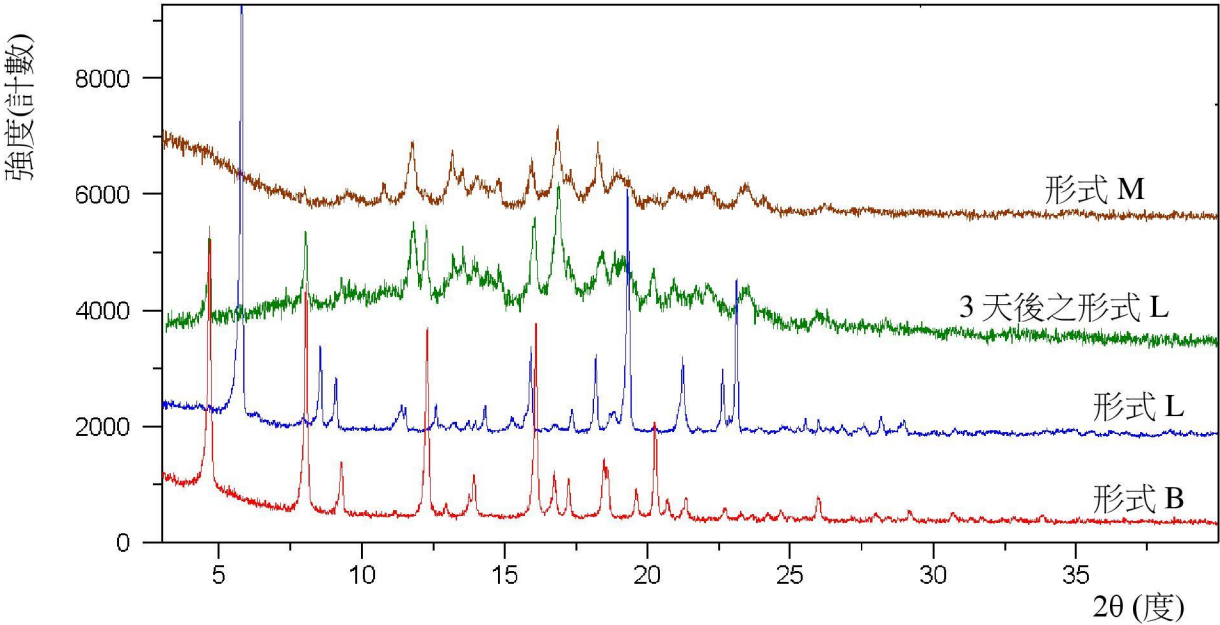
【圖 10C】



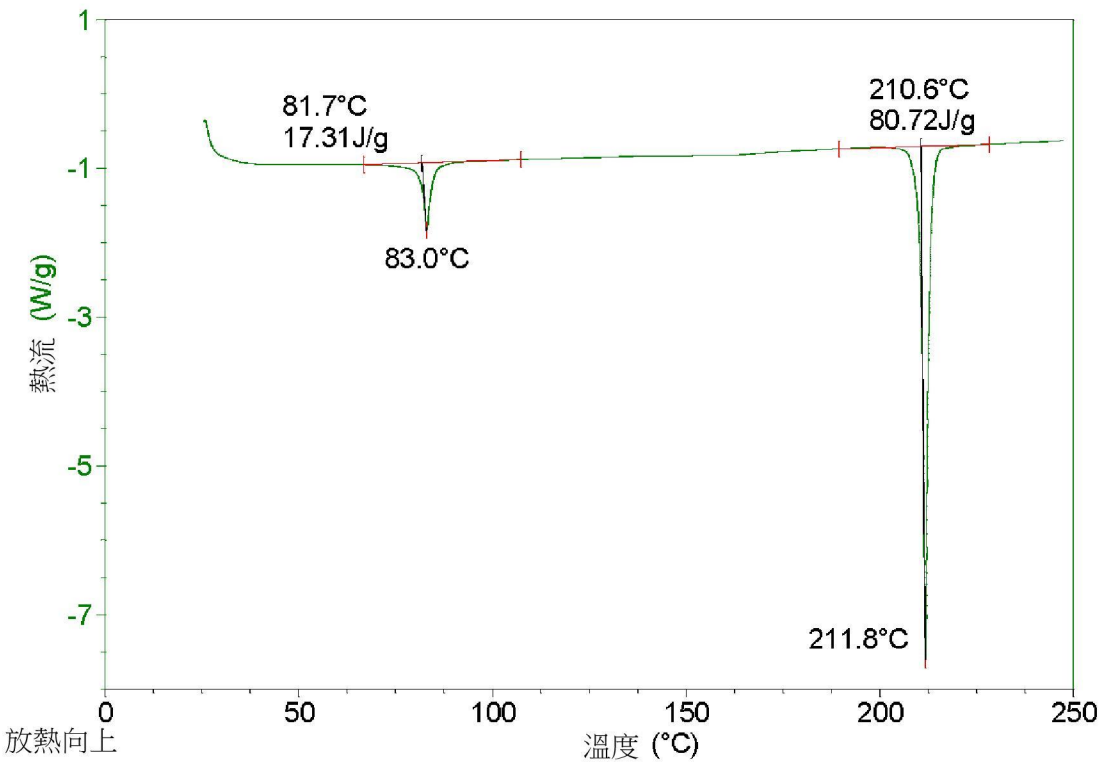
【圖 10D】



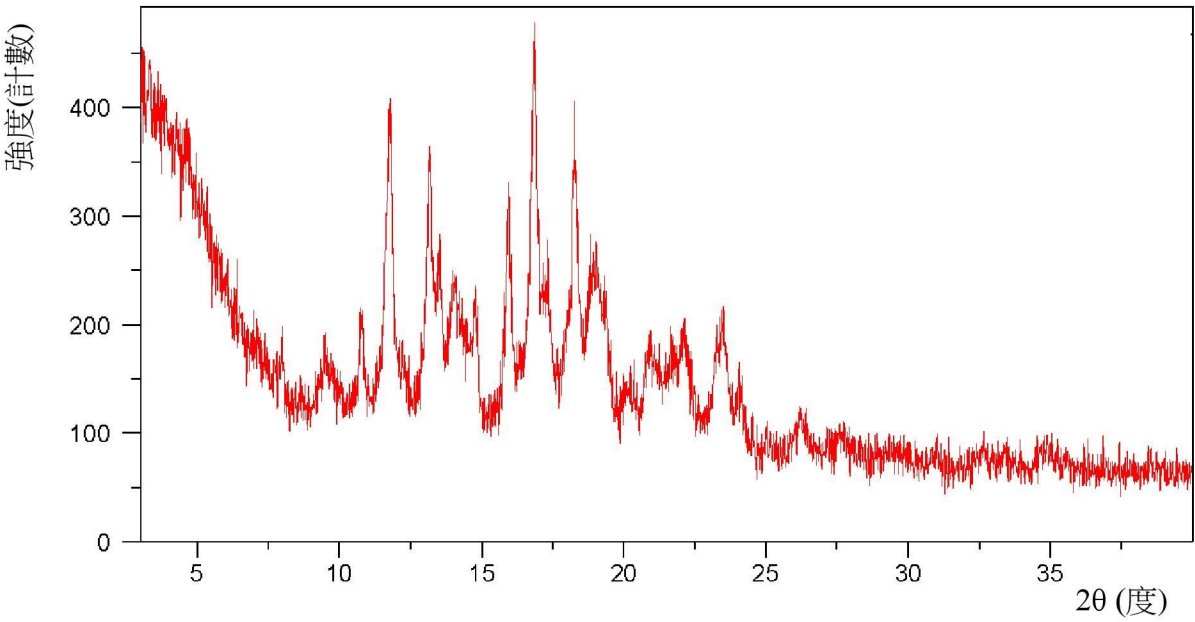
【圖 11A】



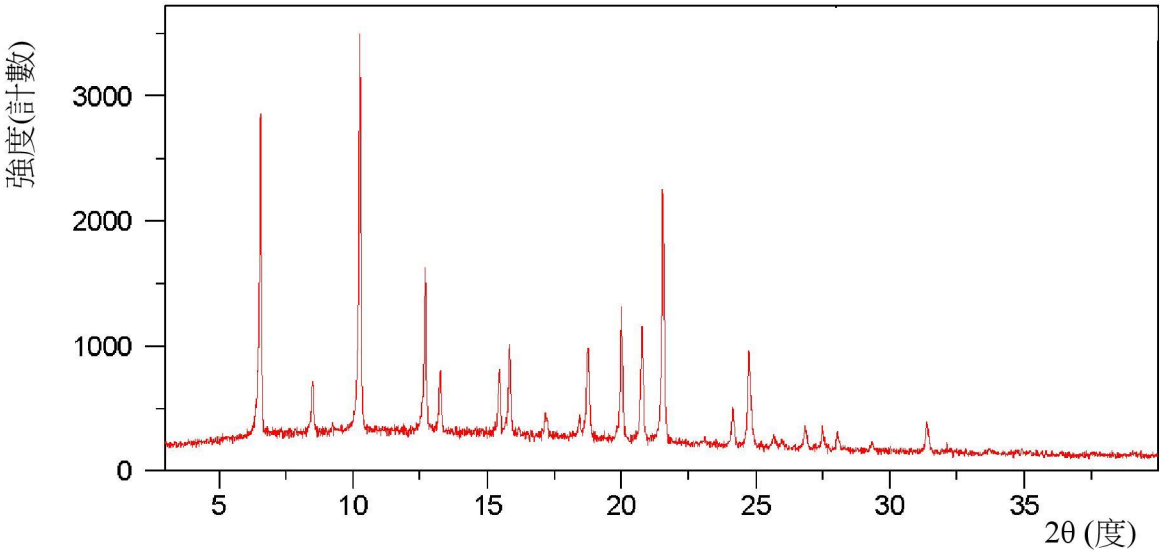
【圖 11B】



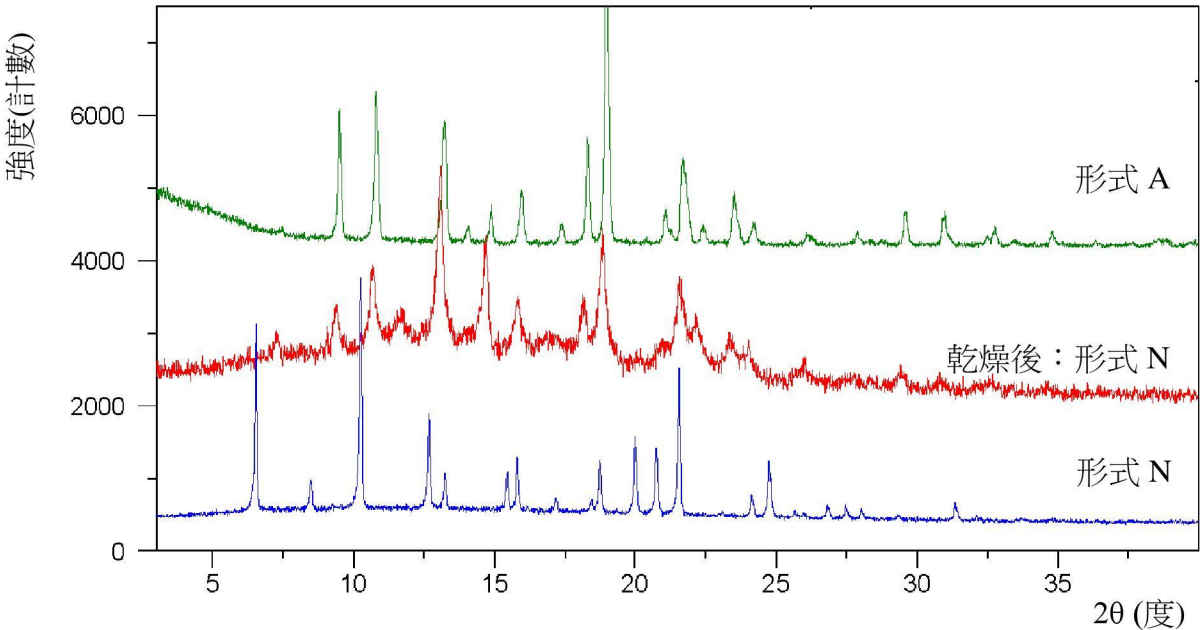
【圖 11C】



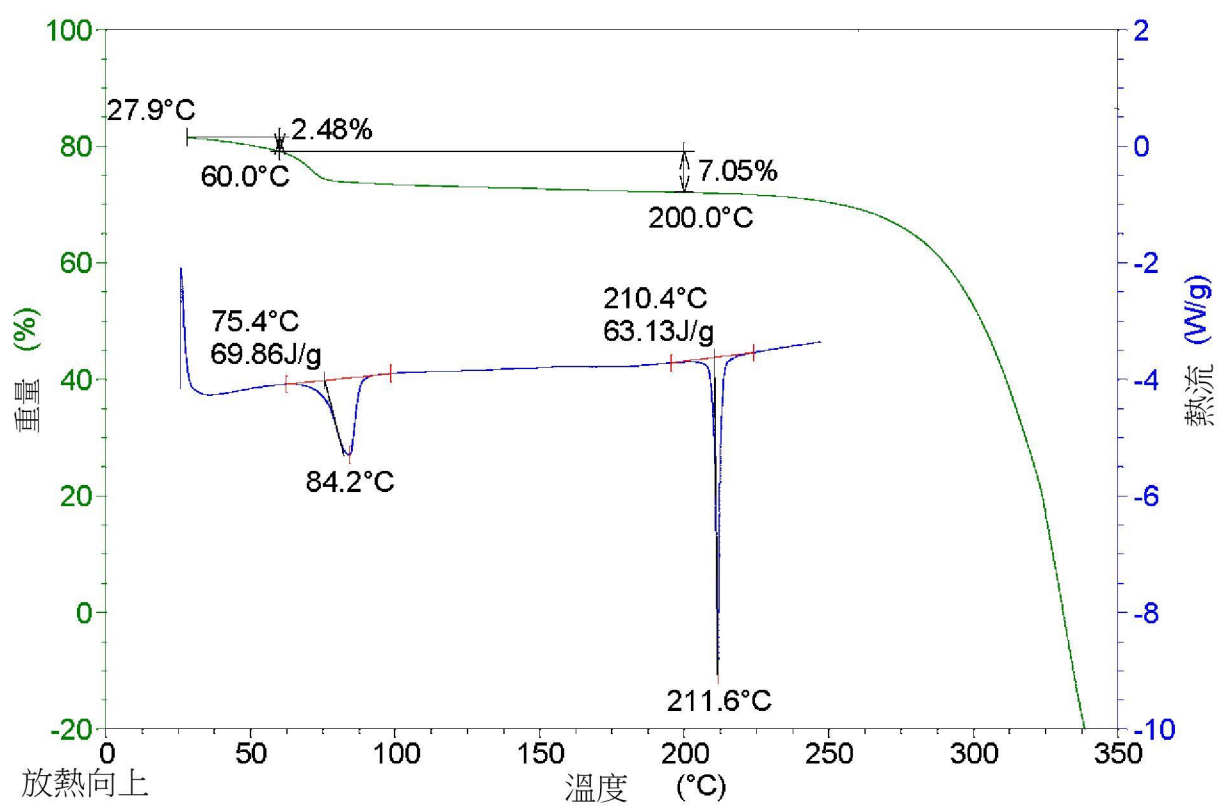
【圖 12】



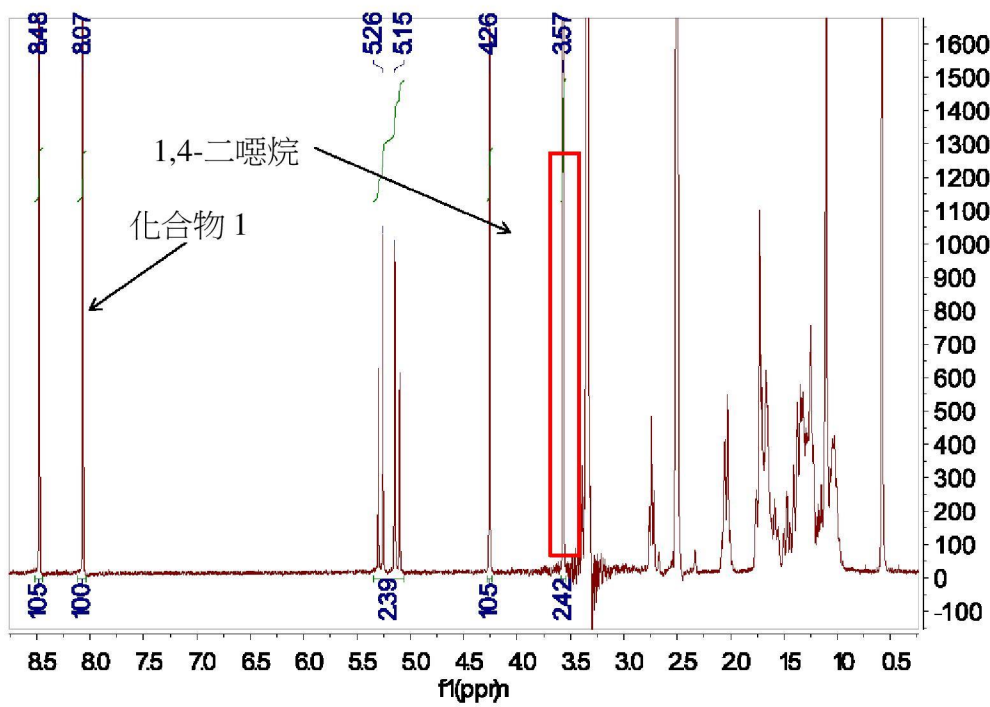
【圖 13A】



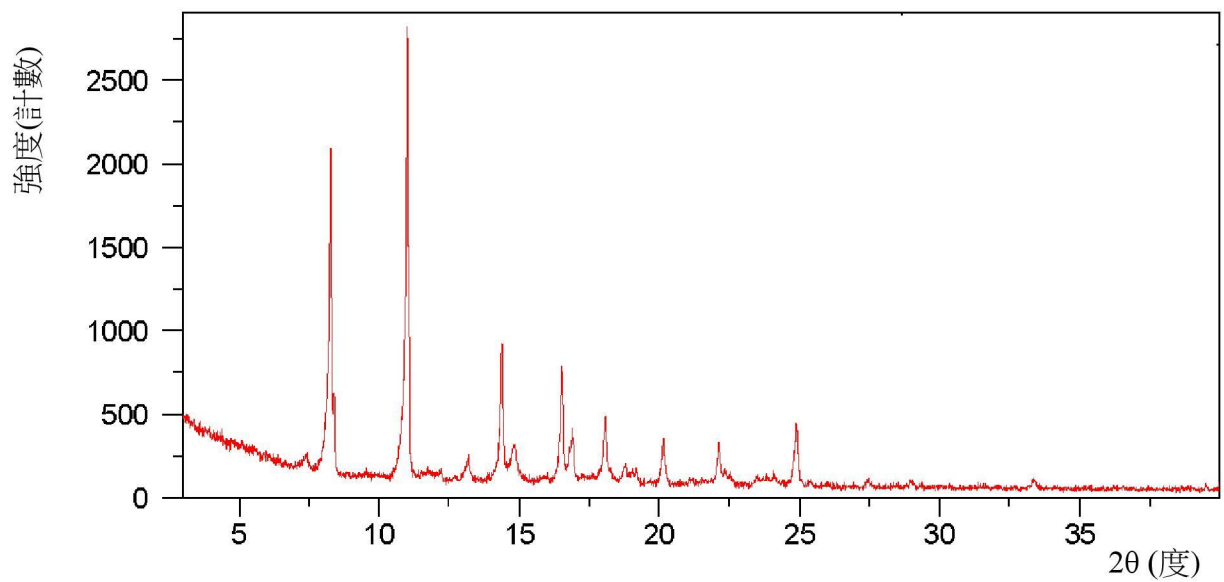
【圖 13B】



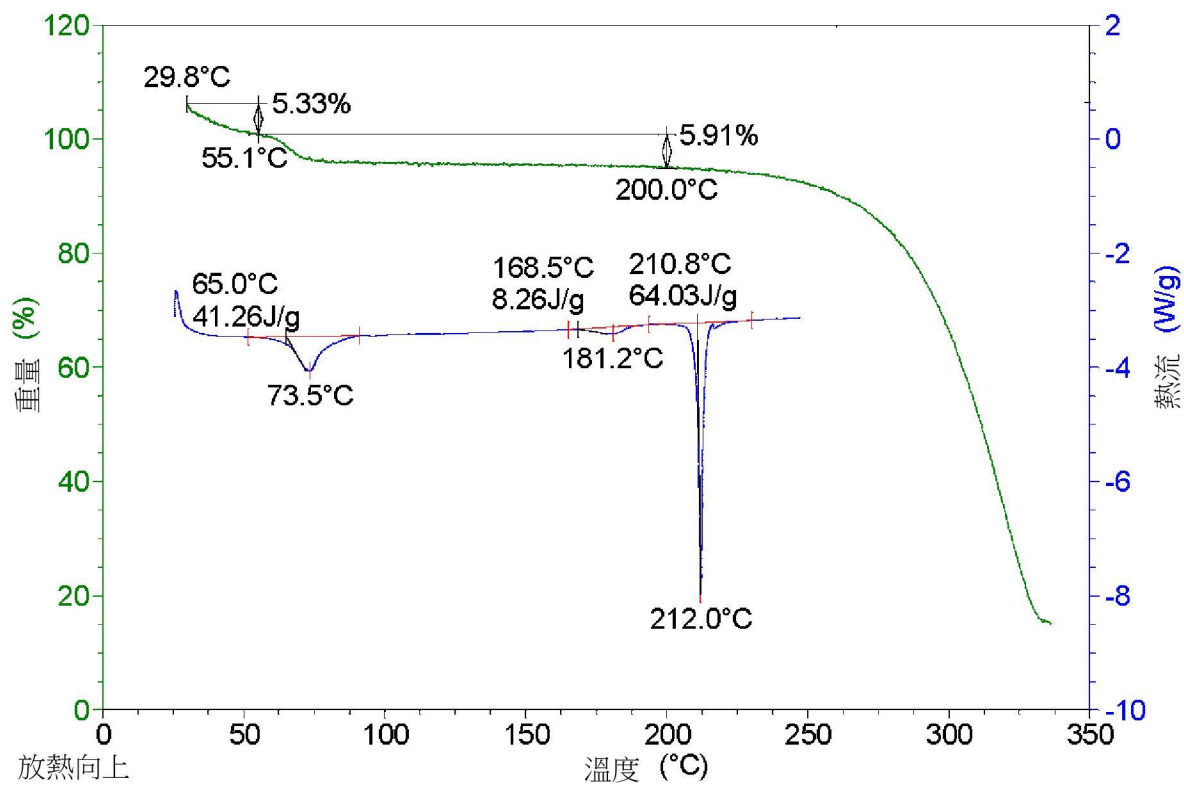
【圖 13C】



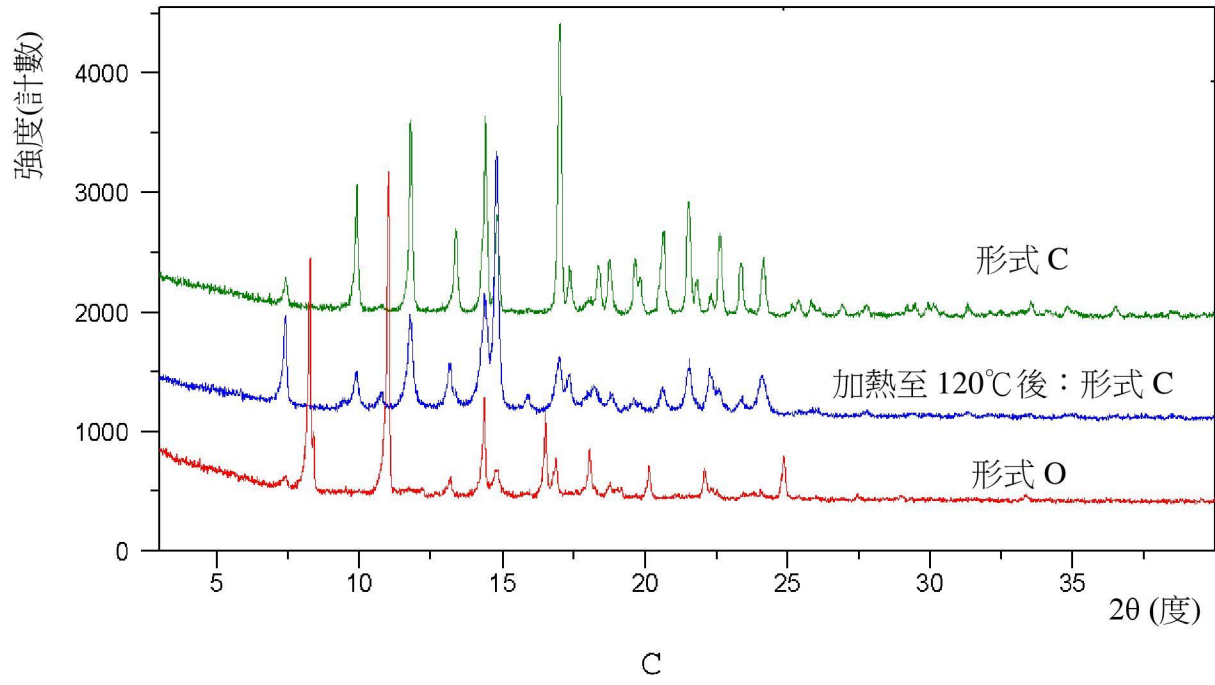
【圖 13D】



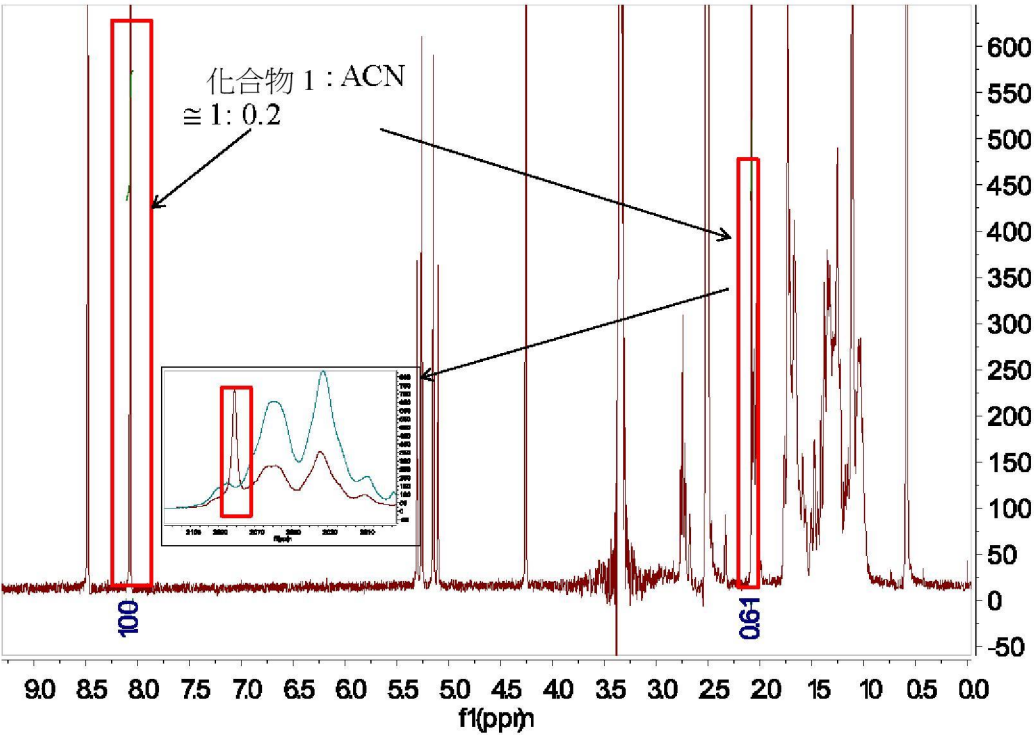
【圖 14A】



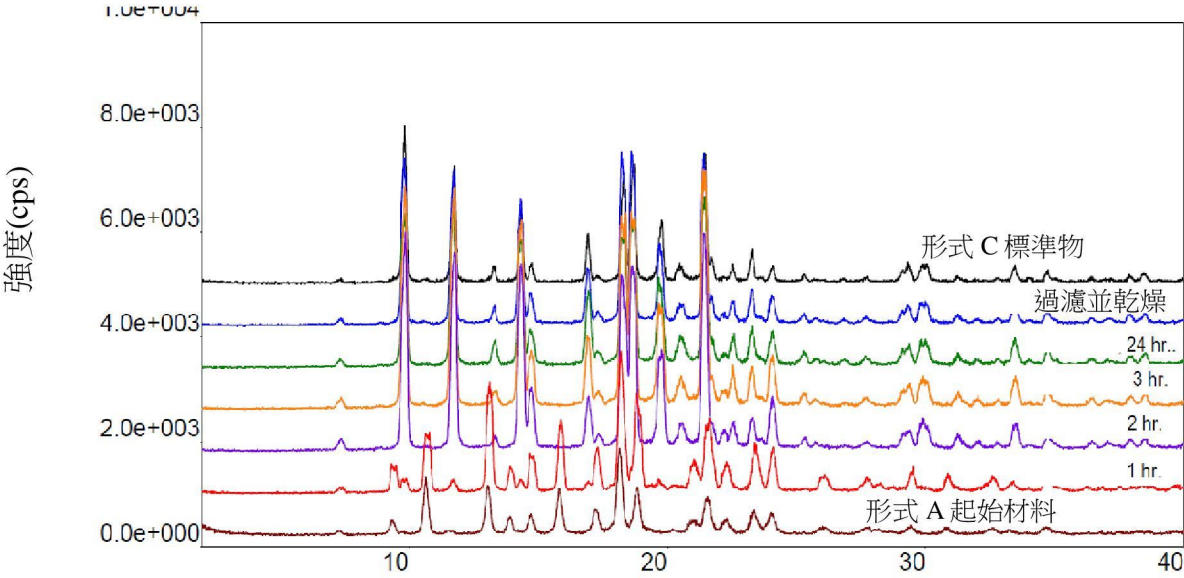
【圖 14B】



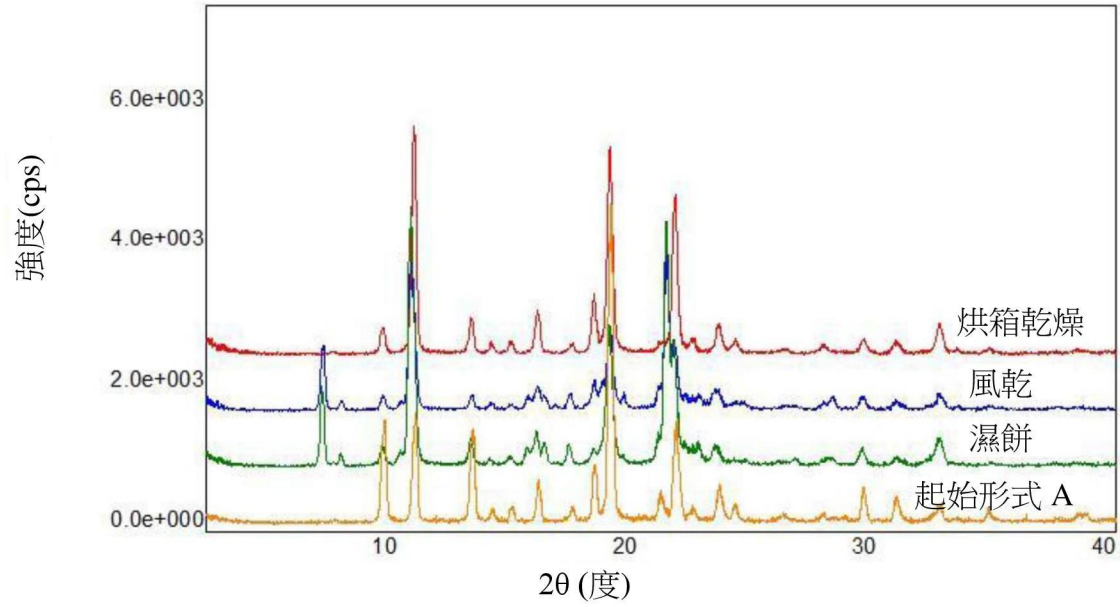
【圖 14C】



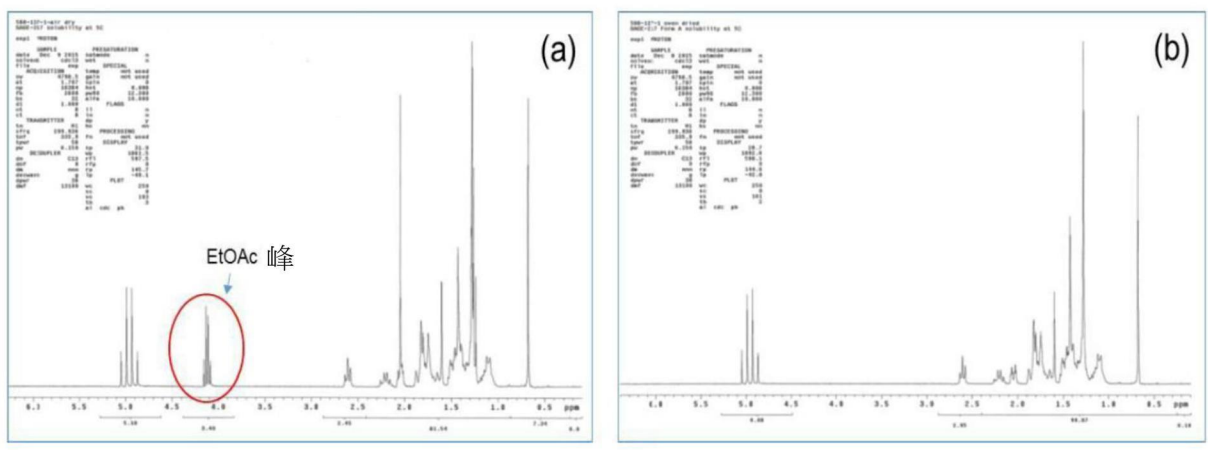
【圖 14D】



【圖 15】

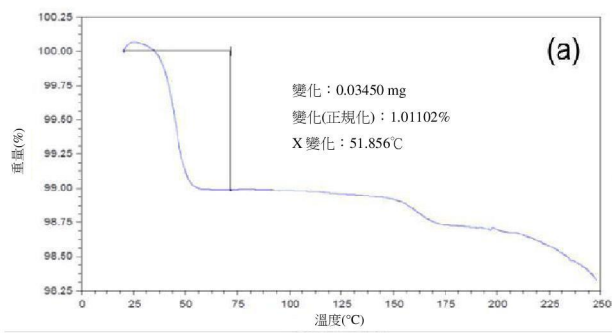


【圖 16】

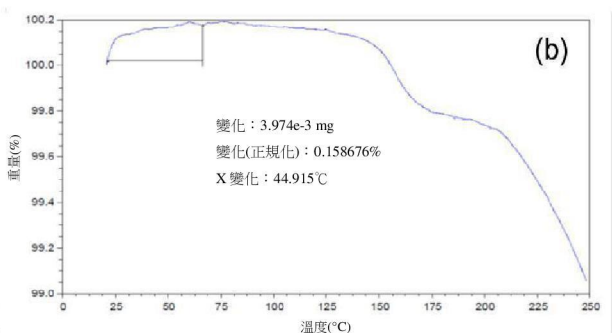


【圖 17A】

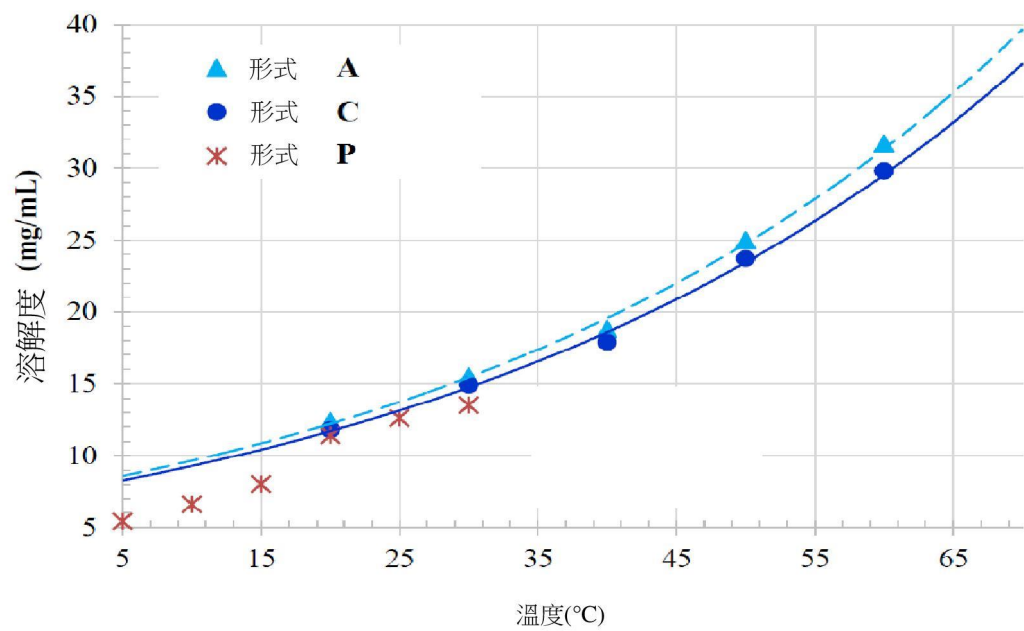
【圖 17B】



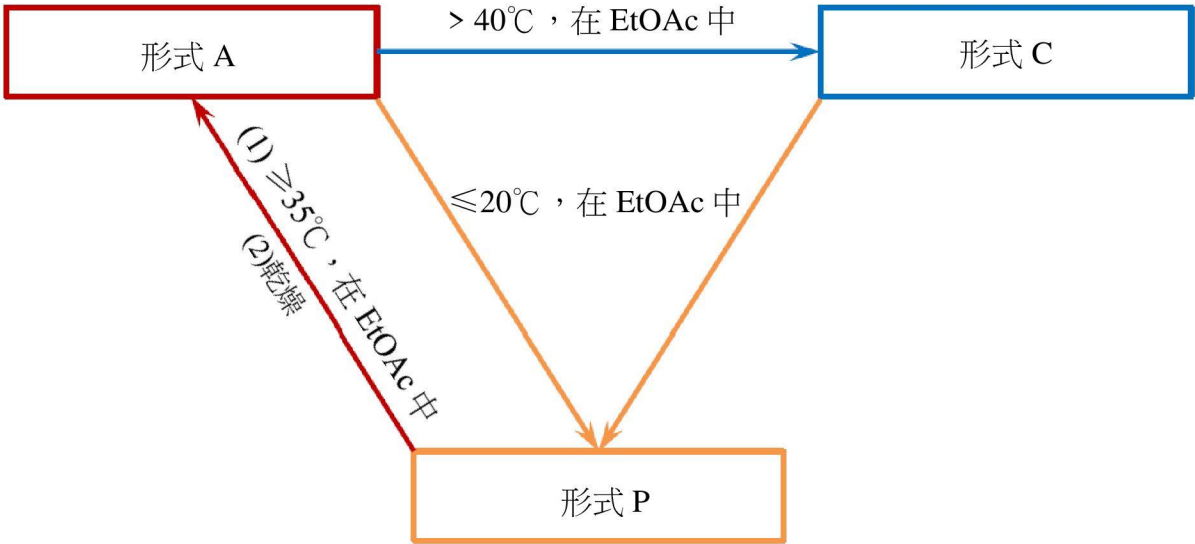
【圖 18A】



【圖 18B】



【圖 19】



【圖 20】