

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97103909

C07D417/04 (2006.01)

※ 申請日期： 97.2.1

※IPC 分類： A61K 31/4709 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

HCV 巨環抑制劑之多晶形

POLYMORPHIC FORMS OF A MACROCYCLIC INHIBITOR OF HCV

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

梯柏泰克醫藥有限公司

TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

代表人：(中文/英文)

法蘭克/DAELEMANS, FRANK

住居所或營業所地址：(中文/英文)

愛爾蘭柯克路小島東門村

Eastgate Village, Eastgate, Little Island, Co Cork, Ireland

國 籍：(中文/英文)

愛爾蘭/IRELAND

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 史達克/STOKBROEKX, SIGRID CARL MARIA

2. 雷伊斯/LEYS, CARINA

3. 施維尼/SWINNEY, KELLY ANN

4. 屋特斯/WUYTS, STIJN

5. 胡爾斯/HORVATH, ANDRAS

國 籍：(中文/英文)

1. 2. 4. 為比利時/BELGIUM

3. 為美國/U.S.A.

5. 為匈牙利/HUNGARY

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：

歐洲專利公約；2007 年 02 月 01 日；07101563.0

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

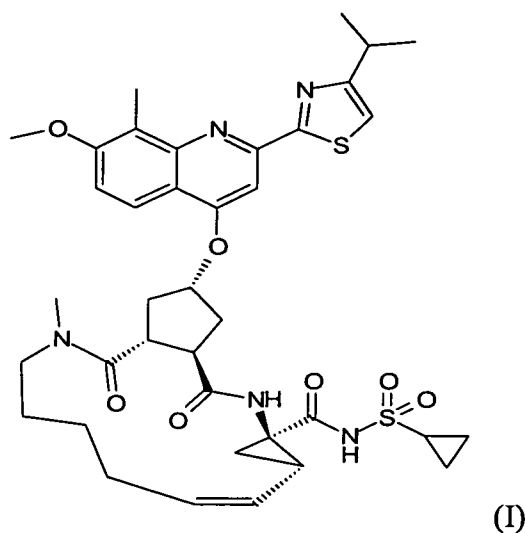
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

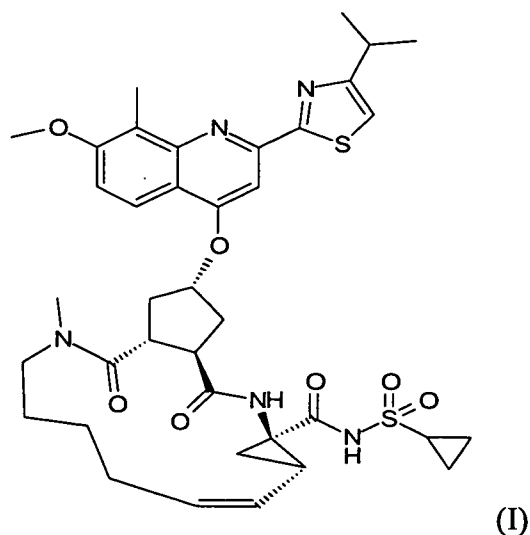
五、中文發明摘要：

本發明係有關一種作為 HCV 巨環抑制劑之式(I)化合物之晶形，其製法及包含此等晶形之醫藥組合物。



六、英文發明摘要：

Provided are crystalline forms of the compound of formula (I), which is a macrocyclic inhibitor of HCV, processes for the preparation thereof, and pharmaceutical compositions comprising these crystalline forms.



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

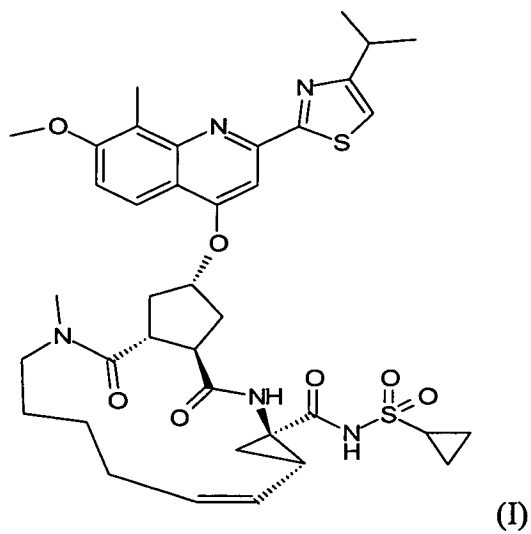
(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關 HCV 之巨環抑制劑之結晶形。

【先前技術】

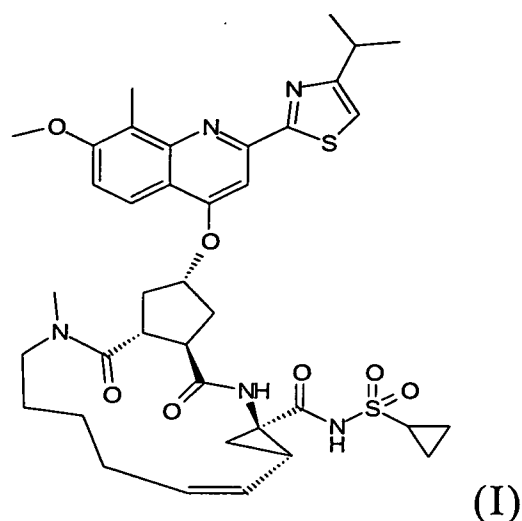
C 型肝炎病毒(HCV)為全世界慢性肝病之主因。繼初次急性感染之後，大多數感染患者會發展成慢性肝炎，因為 HCV 主要在肝細胞中複製，但未直接造成細胞病變。慢性肝炎會發展成肝纖維化，造成肝硬化，末期肝病與 HCC(肝細胞癌瘤)，使其成為肝移植之主因。此點及所涉及患者數量已使 HCV 成為醫學主流之研究焦點。HCV 之基因組之複製作用受許多種酵素調節，其中尤指 HCV NS3 絲胺酸蛋白酶與其相關輔因子 NS4A。NS3 絲胺酸蛋白酶係病毒複製所必需，因而成為藥物開發之重要標的。

目前之抗 HCV 療法以(聚乙二醇化)干擾素- α (IFN- α)組合利巴菲林(ribavirin)為主。此療法不僅效力有限，只有部份患者成功接受治療，而且亦面臨嚴重副作用，許多患者無法耐受。因此需要其他可克服目前 HCV 療法如：副作用、有限之效力、不良之耐受性、抗性之出現及無法適應等缺點之 HCV 抑制劑。

許多種可抑制 HCV NS3 絲胺酸蛋白酶之藥劑過去已有說明。WO 05/073195 揭示具有中心經取代之脯胺酸部份基團之線性與巨環 NS3 絲胺酸蛋白酶抑制劑，及 WO 05/073216 揭示具有中心環戊基部份基團之線性與巨環 NS3 絲胺酸蛋

白酶抑制劑。其中以巨環衍生物因可克服目前抗 HCV 療法之一項或多項缺點而受矚目。

現已發現，如下結構式之式(I)化合物特別適用於抗 HCV 療法。



式(I)化合物為 C 型肝炎病毒(HCV)絲胺酸蛋白酶之抑制劑且說明於 2007 年 2 月 8 日公告之 WO 2007/014926。此化合物克服了目前抗 HCV 療法之數項缺點，特定言之，其展現對抗 HCV 之顯著活性，具有有利之藥物動力學圖形且耐受性佳。依據 WO 2007/014926 之實例 5 說明之合成法可得到非晶形固體。

現已發現，式(I)化合物可轉化成結晶形，宜用為抗 HCV 療法之活性成份。為達成此目的，轉化此等結晶形成為醫藥調配物。

非晶形為一種沒有三維空間長程有序之型式。非晶形中之分子相對位置基本上為隨機性，亦即分子不會規則排列在晶格結構內。非晶形物質具有有利之性質，但通常很難產生

及穩定此狀態，因為結晶態通常為較穩定態。非晶形化合物可隨時間或在外來因素影響下(如：溫度、濕度、環境中之微量結晶物質，等等)部份轉化或完全轉化成結晶形。通常結晶形之活性成份為較適於製造及儲存之醫藥劑型。

5 晶體或結晶形為一種分子之相對位置已依據三維晶格結構規則排列之型式。結晶形可包括多晶形與假多晶形。多晶形為相同化合物因呈固態之分子之不同排列所產生之不同結晶形。多晶形之間之彼此差異不在其化學組成，而在於其物化性質。多晶形可能很難控制，且可能不容易發展成醫藥劑型。”假多晶形”一詞係指因不同數量或型態之溶劑含在
10 化合物之晶格結構中所造成之不同結晶形。

固態化學係醫藥工業中重要一環，特定言之，其有關合適劑型之發展。固態轉形法可能嚴重影響藥物之安定性(儲存壽命)。亞穩態醫藥固體型可隨環境條件改變、加工或隨
15 時間變成結晶結構(例如：由非晶形變成結晶形)或溶合物/脫溶合物。

指定藥物之不同結晶形或非晶形可能在重要醫藥性質上有很大差異，如：溶解速率、熱動力學溶解度與生體可用率。活性成份於患者胃液中之溶解速率可能影響醫療效果，
20 因為其會限制口服後活性成份可能到達患者血流中之速率上限。因此溶解速率成為調配固態與液態劑型時之考量因素。同樣地，不同固體型可能具有不同加工性質，如：吸濕性、流動性、壓實性，等等，其會影響商業生產上作為活性藥物之適宜性。

在醫藥臨床發展期間，若多晶形無法保持恆定，則所使用或研究之實際劑型可能無法在批次之間進行比較。當臨床研究或商品上使用該化合物時，亦需要一種可製造呈所選擇多晶形之高純度化合物之方法，因為其中所含之雜質可能產生不期望之毒性效應。某些多晶形可能具有加強之熱動力學安定性或可能較容易大量製成高純度，因此更適合用於醫藥調配物中。

本發明之目的在於提供一種具有下列一項或多項有利性質之結晶形式(I)HCV 抑制劑：可供調配、儲存與投藥，以有效產生抗病毒性質之能力。

【發明內容】

本發明係有關一種 HCV 抑制劑，其係結晶形之式(I)化合物。特定言之，本發明係有關稱為 I 型、II 型、III 型、IV 型、V 型與 VI 型之結晶形。此等型式之特徵說明如下。其中以 I 型與 II 型特別重要。

一項具體實施例中，本發明係有關式(I)化合物之結晶形，稱為 I 型式(I)化合物，或簡稱“I 型”。此晶形之 X-射線粉末繞射與 IR 圖形說明於下文中。

I 型之 X-射線粉末繞射圖形包括出現在 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 與 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 之波峰。I 型之典型特徵在於其典型繞射波峰在 2(位置 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 與 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$)。I 型之進一步特徵在於 X-射線粉末繞射波峰在 2(位置 $6.51^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 18.6°

$\pm 0.2^\circ$ 與 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 。I 型之 IR 圖形包括出現在 $3405 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3066 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1517 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1427 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1301 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1285 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1149 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1132 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1111 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $975 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $956 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 與 $800 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 之波峰。

5 或 I 型之 IR 圖形包括出現在： $3405(\text{w})$ 、 $3066(\text{w})$ 、 $1712(\text{m})$ 、 $1665(\text{m})$ 、 $1517(\text{s})$ 、 $1427(\text{s})$ 、 $1387(\text{m})$ 、 $1351(\text{vs})$ 、 $1300(\text{m})$ 、 $1285(\text{m})$ 、 $1132(\text{s})$ 、 $1111(\text{vs})$ 、 $1082(\text{m})$ 、 $1072(\text{m})$ 、 $1049(\text{s})$ 、 $975(\text{m})$ 、 $885(\text{s})$ 、 $872(\text{s})$ 、 $838(\text{s})$ 、 $813(\text{s})$ 、 $800(\text{s})$ 、 $760(\text{m})$ 與 $742(\text{m})$ 之波峰，其中此等數字代表波數(cm^{-1})，m 為中間強度，s 為強烈強度，及 vs 為極強烈強度。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(I)化合物之結晶形，稱為式(I)化合物之 II 型，或簡稱“II 型”。此晶形之 X-射線粉末繞射與 IR 圖形說明於下文中。

15 II 型之 X-射線粉末繞射圖形包括出現在 $6.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 與 $14.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 之波峰。II 型之典型特徵在於其典型繞射波峰在 2θ (位置 $4.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 與 $14.4^\circ \pm 0.2^\circ$)。II 型之進一步特徵在於 X-射線粉末繞射波峰在 2θ 位置 $9.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 與 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 。II 型之 IR 圖形包括出現在 $1592 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 之波峰。或 II 型之 IR 圖形包括出現在： $1711(\text{m})$ 、 $1435(\text{s})$ 、 $1349(\text{s})$ 、 $1065(\text{m})$ 、 $1038(\text{m})$ 、 $881(\text{s})$ 、 $873(\text{s})$ 、 $834(\text{m})$ 與 $746(\text{m})$ 之波峰，其中此等數字代表波數(cm^{-1})，且 m、s 與 vs 均如上文說明。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(I)化合物之結晶

形，稱為式(I)化合物之 III 型，或簡稱“III 型”。此晶形之 X-射線粉末繞射與 IR 圖形說明於下文中。

III 型之 X-射線粉末繞射圖形包括位於 $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 與 $17.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 之波峰。III 型之典型特徵在於其典型繞射波峰在 2θ (位置 $6.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 與 $17.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$)。III 型之進一步特徵在於 X-射線粉末繞射波峰在 2θ (位置 $8.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 與 $19.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$)。III 型之 IR 圖形包括出現在 3120 ± 1 cm^{-1} 、 2870 ± 1 cm^{-1} 與 $1063 \text{ cm}^{-1} \pm 1$ cm^{-1} 之波峰。或 III 型之 IR 圖形包括出現在： $1718(\text{m})$ 、 $1664(\text{m})$ 、 $1434(\text{s})$ 、 $1353(\text{s})$ 、 $1113(\text{s})$ 、 $1076(\text{m})$ 、 $1063(\text{m})$ 、 $1039(\text{s})$ 、 $881(\text{s})$ 、 $836(\text{s})$ 、 $810(\text{m})$ 、 $799(\text{m})$ 與 $758(\text{m})$ 之波峰，其中此等數字代表波數(cm^{-1})，且 m、s 與 vs 均如上文說明。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(I)化合物之結晶形，稱為式(I)化合物之 IV 型，或簡稱“IV 型”。此晶形之 X-射線粉末繞射與 IR 圖形說明於下文中。

IV 型之 X-射線粉末繞射圖形包括出現在 $9.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 與 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 之波峰。IV 型之典型特徵在於其典型繞射波峰在 2θ 位置 $5.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 與 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。IV 型之進一步特徵在於 X-射線粉末繞射波峰在 2θ 位置 $6.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 與 $14.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。IV 型之 IR 圖形包括出現在 1369 ± 1 cm^{-1} 與 846 ± 1 cm^{-1} 之波峰。或 IV 型之 IR 圖形包括出現在： $1713(\text{m})$ 、 $1436(\text{s})$ 、 $1348(\text{s})$ 、 $1075(\text{m})$ 、 $1038(\text{s})$ 、

883(s)、872(s)、801(m)與 743(m)之波峰，其中此等數字代表波數(cm^{-1})，且 m、s 與 vs 均如上文說明。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(I)化合物之結晶形，稱為式(I)化合物之 V 型，或簡稱“V 型”。此晶形之 X-射線粉末繞射與 IR 圖形說明於下文中。

V 型之 X-射線粉末繞射圖形包括出現在 $9.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 與 $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 之波峰。

另一項具體實施例中，本發明係有關式(I)化合物之結晶形，稱為式(I)化合物之 V 型，或簡稱“V 型”。此晶形之 X-射線粉末繞射與 IR 圖形說明於下文中。

VI 型之 X-射線粉末繞射圖形包括出現在 $4.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 與 $12.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 之波峰。VI 型之典型特徵在於其典型繞射波峰在 2θ 位置 $4.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 與 $12.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 。VI 型之進一步特徵在於 X-射線粉末繞射波峰在 2θ 位置 $13.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 與 $19.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

強度可能因影響強度之過程，特定言之樣本之加工過程而改變。

本發明亦有關式(I)化合物之兩種或多種結晶形之混合物及式(I)化合物之一種或多種結晶形與式(I)化合物之非晶形之混合物。

本發明進一步有關製備式(I)化合物之結晶形之方法。

一項具體實施例中，提供一種製備 I 型之方法，其包括：

a) 使式(I)化合物溶於 C_{1-4} 烷醇，特定言之 1-丁醇或 2-丙醇

中，同時於溶劑之回流溫度下加熱；及

- b) 使 a) 所得溶液冷卻至 60°C 以下溫度，如： 60°C 至室溫之範圍內，特定言之 40°C 以下，如： 40°C 至室溫之範圍內，更特定言之冷卻至室溫。

5 一項具體實施例中，提供一種製備 I 型之方法，其包括：

- c) 使式(I)化合物溶於 C_{1-4} 烷醇，特定言之 1-丁醇或 2-丙醇中，同時於溶劑之回流溫度下加熱；及
- d) 使其自然冷卻。

10 另一項具體實施例中，提供一種製備 I 型之方法，其包括：

- 使 II 型於選自 C_{1-4} 烷醇，特定言之 2-丙醇、乙醇、1-丁醇、甲醇、醇類(如：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、1-丁醇或 2-丁醇)與二氯甲烷或水之混合物，或其混合物之醇類溶劑中，於該醇類溶劑之回流溫度下形成漿物，或
- 15 - 由含 I 型與 II 型之混合物於選自 C_{1-4} 烷醇，特定言之乙醇、2-丙醇、1-丁醇、甲醇，或選自甲基異丙基酮(MIK)、THF、乙腈、丙酮、1-甲氧基丙-2-醇(1-M-2-P)、甲基乙基酮(MEK)、二氯甲烷、醇類特定言之 C_{1-4} 烷醇(如：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、1-丁醇或 2-丁醇)與二氯甲烷或水之混合物、或其混合物之溶劑中，於至少約 30°C ，特定言之至少約 50°C ，如： 30°C 至室溫至 60°C 之範圍內，或
- 20 40°C 至混合物之回流溫度之範圍內形成漿物。

另一項具體實施例中，提供一種製備 II 型之方法，其包括：

- a) 由非晶形式(I)化合物於 C_{1-4} 烷醇，特定言之 2-丙醇中形成懸浮液；
- b) 於室溫下攪拌懸浮液；及
- c) 在懸浮液中接種 II 型或 I 型晶種。

5 另一項具體實施例中，提供一種製備 II 型之方法，其包括：

- a) 使式(I)化合物溶於 C_{1-4} 烷醇，特定言之 2-丙醇中；及
- b) 使得自步驟 a) 之溶液保持在室溫下至少一天，如：1 天至 4 天期間，或 1 天至 2 天之期間，或於約 0°C 下至少 4 小
10 時，如：4 小時至 24 小時期間，或 4 小時至 12 小時期間，
 或 4 小時至 8 小時期間。

 其他具體實施例中，提供一種製備 III、IV、V 與 VI 型之方法。

 本發明亦有關作為醫藥使用之式(I)化合物之結晶形。本
15 發明亦有關作為 HCV 抑制劑使用或用於治療 HCV 相關病症
 之式(I)化合物之結晶形。本發明亦有關以式(I)化合物之結晶
 形於製造醫藥，供抑制 HCV 或治療 HCV 相關病症上之用
 途。本發明進一步提供一種治療罹患 HCV 相關病症之哺乳
 動物之方法，其包括對該哺乳動物投與有效量式(I)化合物之
20 結晶形、其混合物。哺乳動物以人類較佳。一項具體實施例
 中，如上述用途與方法中之結晶形係選自：I、II、III、IV、
 V 與 VI 型，包括其混合物。

 此外，本發明提供一種醫藥組合物，其包括式(I)化合物
 之結晶形，或特定言之選自：I、II、III、IV、V 與 VI 型之

型式，包括其混合物，與醫藥上可接受之載劑。該式(I)化合物之結晶形之含量為有效量較佳，亦即可有效防止或治療 HCV 感染或與 HCV 感染有關之病症之用量。

進一步提供式(I)化合物之 I 型、II 型或式(I)化合物之非晶形與 II 型之混合物之晶種，其分別適用於製備式(I)化合物之 II 型。

一項具體實施例中，本發明提供實質上不含雜質之如上述明確說明之式(I)化合物之多晶形，稱為 I 型、II 型、III 型、IV 型、V 型與 VI 型。一項特定具體實施例中，此等型式之雜質含量不超過 10%，或雜質含量不超過 5%，或雜質含量不超過 1%，或雜質含量不超過 0.5%，或雜質含量不超過 0.1%。該雜質可能為其他化合物或可能為式(I)化合物之任何其他固體型，特定言之其他多晶形或非晶形。多晶形純度可採用 XPRD 測試，由波峰下面積計算多晶形純度。

本發明進一步提供式(I)化合物之兩種或多種結晶形之混合物，其中該結晶形選自：I 型、II 型、III 型、IV 型、V 型與 VI 型。一項具體實施例中，提供一種包含式(I)化合物之 II 型與 I 型之混合物。另一項具體實施例中，提供一種包含式(I)化合物之 III 型與 II 型之混合物。

本發明進一步提供一種包含式(I)化合物之一種或多種結晶形與式(I)化合物之非晶形之混合物，其中該結晶形選自：I 型、II 型、III 型、IV 型、V 型與 VI 型。一項具體實施例中，提供一種包含式(I)化合物之 II 型與非晶形之混合物。此式(I)化合物之 II 型與式(I)化合物之非晶形之混合物

特定言之，適用為製備 II 型之晶種物質。

各晶形之 XPRD 強度波峰位置(2-θ度)特徵示於下表 1。
各晶形之最主要 XPRD 強度波峰位置特徵將以粗字體標示。

5 表 1：式(I)化合物之多晶形之 XPRD 強度波峰位置

	I 型	II 型	III 型	IV 型	V 型	VI 型
XPRD 強度波峰 (± 0.2° 2-θ)	6.5°	4.6°	6.5°	5.6°	9.6°	4.4°
	8.5°	6.5°	9.8°	9.6°	19.0°	9.9°
	10.7°	10.2°	13.7°	11.8°	-	10.5°
	13.7°	12.9°	14.8°	13.0°	-	12.9°
	14.8°	14.4°	17.8°	15.9°	-	16.5°
	17.1°	20.4°	-	17.1°	-	-
	18.6°	-	-	-	-	-

I 型之 X-射線粉末繞射圖形實質上如圖 1 所示。II 型之 X-射線粉末繞射圖形實質上如圖 4 所示。III 型之 X-射線粉末繞射圖形實質上如圖 7 所示。IV 型之 X-射線粉末繞射圖形實質上如圖 10 所示。V 型之 X-射線粉末繞射圖形實質上如圖 13 所示。VI 型之 X-射線粉末繞射圖形實質上如圖 14 所示。

代表所有 I-VI 型之 XPRD 數據與圖形可採用附有發射器 PW3040 之 Philips X’PertPRO MPD 繞射儀 PW3050/60 取得。該儀器裝備有 Cu LFF X-射線管 PW3373/00。取待分析

之化合物鋪在零背景干擾之樣本容器上。儀器之參數下：

- 發射器電壓：45 kV
- 發射器電流：40 mA
- 幾何學：Bragg-Brentano
- 5 - 平台：旋轉台

I、II、III 與 IV 型之掃描參數如下：3 至 50° 2- θ 範圍，連續掃描速率為 0.01675°/階段，29.845 秒/階段。旋轉台旋轉時間為 1 秒，輻射型 CuK α ，輻射波長為 1.54056 Å。

V 與 VI 型之掃描參數如下：3 至 35° 2- θ 範圍，連續掃描速率為 0.0502448°/階段，90.17 秒/階段。旋轉台旋轉時間為 1 秒，輻射型 CuK α ，輻射波長為 1.54056 Å。I、II、III、IV、V 與 VI 型之入射光途徑參數如下：

- 計畫發散狹縫：15 mm
- 素軸狹縫：0.04 rad
- 15 - 光罩：15 mm
- 反散射狹縫：1°
- 光刀：+

I、II、III、IV、V 與 VI 型之繞射光途徑參數如下：

- 20 - 長型反散射遮光片：+
- 素軸狹縫：0.04 rad
- Ni 濾光片：+
- 檢測器：X'Celerator

基於如：儀器、樣本製備，等等之實驗差異，I、II、III、IV、V 與 VI 型之 XPRD 波峰位置之準確度定義為 0.2° 。

I、II、III 與 IV 型之 IR 吸收波峰位置特徵(以波數 cm^{-1} 表示)示於下表 2。各晶形之最主要 IR 吸收波峰位置特徵以粗字體表示。

表 2：式(I)化合物之多晶形之 IR 吸收波峰位置

	I 型	II 型	III 型	IV 型
IR 吸收波峰 以波數 cm^{-1} 表示 ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$)	3405	1592	3120	1713
	3066	1066	2870	1598
	1712	1037	1717	1369
	1596	881	1664	1039
	1517	873	1598	884
	1454	-	1353	872
	1427	-	1076	846
	1351	-	1063	-
	1301	-	1039	-
	1285	-	881	-
	1132	-	-	-
	1111	-	-	-
	1149	-	-	-
	1072	-	-	-
	975	-	-	-
	956	-	-	-
	881	-	-	-
	872	-	-	-
	800	-	-	-

I 型之 IR 圖形實質上如圖 2 所示。II 型之 IR 圖形實質上如圖 5 所示。III 型之 IR 圖形實質上如圖 8 所示。IV 型之 IR 圖形示於圖 11。

所出示 IR 數據與圖形係採用附有 Nexus FTIR 分光光度計之紅外線光譜微減弱總反射度(microATR)取得。該 micro ATR 附件為具有矽結晶之 Harrick Split Pea。所使用之檢測器為具 KBr 窗口之 DTGS。I、II、III 與 IV 型之掃描參數如下：

- 掃描數：32
- 解析度：1 cm⁻¹
- 波長範圍：4000 至 400 cm⁻¹
- 基線校正：有
- 分光器：承載 Ge 之 KBr

I、II、III 與 IV 型所提供 IR 吸收波峰之準確度因實驗差異，如：儀器、樣本製備，等等而定為 1 cm⁻¹。

I、II、III 與 IV 型之 DSC 吸熱波峰位置或範圍(°C)示於下表 3。

表 3：式(I)化合物之多晶形之 DSC 吸熱波峰位置或範圍

	I 型	II 型	III 型	IV 型
DSC 吸熱波峰 (°C)	259.5	194.4	211.6	221.2

I 型之 DSC 曲線實質上如圖 3 所示。II 型之 DSC 曲線實質上如圖 6 所示。III 型之 DSC 曲線實質上如圖 9 所示。IV 型之 DSC 曲線實質上如圖 12 所示。

DSC 數據與曲線係採用加裝 RCS 冷卻單位之 TA-儀器 Q1000 MTDSC 取得。樣本重量約 3 mg，移至標準鋁製 TA-儀器樣本盤上。以 10°C/分鐘之速率，自 25°C 至最終溫度 300°C 掃描樣本。以氮氣依恆定流速 50 ml/分鐘沖刷烘箱。

I 與 II 型所提供 DSC 曲線之耐度因實驗差異，如：儀器、樣本製備，等等而定為 3°C。

已發現 I 型多晶形為最穩定型。亦為吸濕性最低之晶形。此點使 I 型特別適用為醫藥劑型之活性成份。

已發現 II 型多晶形最不穩定，但其穩定度仍足以用於醫藥劑型中。已發現其固有溶解度大於 I 型之溶解度。因此 II 型可用於需要較高固有溶解度之醫藥劑型中。較高之固有溶解度可以正面影響式(I)化活性成份之藥物動力學性質，例如：血流或需要其抗病毒活性之體內位置可更快速利用到活性成份。

由 DSC 數據中發現，I 型與 II 型多晶形形成單變系統。對單變系統而言，在所有多晶形熔解以前，不同多晶形之自由能隨溫度變化產生之圖形不會交叉，換言之，任何從一種多晶形轉變成另一種多晶形之過程係不可逆轉。對映異構系統而言，自由能隨溫度變化產生之圖形會在不同熔點之前出現交叉點，於加熱及冷卻時，兩種多晶形之間可能出現可逆性之轉換。

結晶形製法

式(I)化合物可依實例所示製備。

式(I)化合物之 I 型可藉由下列方法製得，其包括：

- a) 取式(I)化合物溶於 65°C 至溶液沸點間溫度之 C_{1-4} 烷醇中；
- b) 使溶液冷卻至室溫。

本文所採用術語“ C_{1-4} 烷醇”係指衍生自具有 1 至 4 個碳原子之烷類之 C_{1-4} 烷醇類，如：甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、2-甲基-1-丙醇、第三丁醇。“ C_{1-4} 烷醇”之亞群為“ C_{3-4} 烷醇”，其係衍生自具有 3 或 4 個碳原子之烷類，如：1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、2-甲基-1-丙醇、第三丁醇。

較適用於製備 I 型者為 1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇，特定言之 1-丁醇或 2-丙醇。上述 I 型方法之步驟 a) 中，含式(I)化合物之 C_{1-4} 烷醇最好加熱至混合物之回流溫度。一項具體實施例中，由式(I)化合物與 C_{1-4} 烷醇混合形成漿物，加熱此漿物至混合物之回流溫度，此時再添加 C_{1-4} 烷醇與混合物磨製，直到形成溶液為止。上述方法中冷卻至室溫之過程最好緩慢，例如：經過約 12 小時至約 48 小時，例如：經過約 12 小時、或約 24 小時，或約 48 小時。一項具體實施例中，使溶液自然冷卻，亦即不控制溫度。另一項具體實施例中，使溶液在控制溫度下冷卻。上述方法中之式(I)化合物起始物可為任何型式，如：非晶形或任何結晶形、或其混合物，例如：I 型與 II 型之混合物。

步驟 a) 中之 1-丁醇或 2-丙醇添加量可在約 15 至約 25

L/mol 之範圍內，或約 17 至約 19 L/mol 之範圍內，以 17.85 L/mol 或 18.5 L/mol 之用量較佳。一項具體實施例中，上述製備 I 型之方法進一步包括：於步驟 b) 中，冷卻溶液至 65 °C 或更高溫，另一項具體實施例中，上述製備 I 型之方法進一步包括：於步驟 b) 中部份蒸發溶劑，尤其當 65 °C 或更高溫下仍沒有沉澱時。

一項具體實施例中，本發明提供一種製備結晶形 I 之方法，其包括：

- a) 取式(I)化合物溶於 1-丁醇或 2-丙醇，同時於溶劑之回流溫度下加熱；及
- b) 使之自然冷卻至室溫。

一項具體實施例中，前一段所述 I 型製法中包括所添加 1-丁醇之濃度為 17 至 19 L/mol 之間，較佳濃度為 17.85 L/mol 或 18.5 L/mol。另一項具體實施例中，後項具體實施例所述及 I 型製法進一步在步驟 b) 中包括使溶液慢慢冷卻。另一項具體實施例中，後項具體實施例所述及 I 型製法進一步在步驟 b) 中包括冷卻溶液至 65 °C 或更高溫度。另一項具體實施例中，後項具體實施例所述及 I 型製法進一步在步驟 b) 中包括部份蒸發溶劑，尤其當在 65 °C 或更高溫下仍沒有沉澱時。

本發明進一步提供一種用於製備 I 型結晶形之漿物方法，其包括：

- 使 II 型於醇類溶劑中，特定言之 C_{1-4} 烷醇，其可選自：2-丙醇、乙醇、1-丁醇、甲醇、醇類(特定言之 C_{1-4} 烷醇，如：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、1-丁醇或 2-丁醇)與二

氯甲烷或水之混合物，或其混合物，於醇類溶劑之回流溫度下形成漿物；或

- 使 I 型與 II 型混合物於選自： C_{1-4} 烷醇(特定言之 2-丙醇、1-丁醇、甲醇、乙醇)、甲基異丙基酮(MIK)、THF、乙腈、丙酮、1-甲氧基丙-2-醇(1-M-2-P)、甲基乙基酮(MEK)、二氯甲烷、醇類(如： C_{1-4} 烷醇，如：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、1-丁醇，或 2-丁醇)與二氯甲烷或水之混合物，或其混合物之溶劑中，於約 30°C 至混合物之回流溫度之溫範圍內或於約 30°C 至約 100°C 之溫範圍內，或於約 40°C 至約 80°C 之溫度範圍內，或於至少約 30°C 之溫度下形成漿物。

I 型製法中形成漿物之過程可進一步包括使 II 型之漿物於室溫下，於醇類溶劑，例如： C_{1-4} 烷醇中攪拌，或使含 I 型與 II 型之混合物之漿物於如上述溶劑中攪拌。

製備 I 型之漿物方法可進一步包括使 II 型於醇類溶劑中之漿物，或 I 型與 II 型之混合物於如上述溶劑中之漿物攪拌約 2 小時至約 24 小時期間，或約 2 小時至約 12 小時期間，一項具體實施例為至少 2 小時。該攪拌法可進行至少 4 小時，例如：至少 8 小時。

製備 I 型之漿物方法可進一步包括在 II 型於醇類溶劑中形成漿物後，或在 I 型與 II 型之混合物於如上述溶劑中形成漿物後，過濾所得沉澱。

製備 I 型之漿物方法可進一步包括在上一段說明之過濾步驟後，洗滌 II 型於醇類溶劑中形成漿物後或在 I 型與 II

型之混合物於如上述溶劑中形成漿物後所得之沉澱，其中該洗滌步驟係在形成漿物期間所使用相同溶劑中進行。

由式(I)化合物之澄清溶液製備本發明任何固體型時，起始物之固體型對終產物之固體型沒有影響，且藉由控制製程參數即可控制所得固體型。

本發明亦提供一種製備 II 型之方法，其包括：

- a) 由式(I)化合物之非晶形於 C_{1-4} 烷醇，特定言之 2-丙醇中製成懸浮液；及
- b) 於室溫下攪拌該懸浮液；及
- c) 在懸浮液中接種 II 型或 I 型晶種。

若上述步驟 c) 接晶種過程採用 I 型晶種進行時，將得到含有最少量 I 型之 II 型。

一項具體實施例中，II 型製法進一步包括繼步驟 c) 之後，於室溫下攪拌已接晶種之懸浮液。

II 型之製法可進一步包括繼步驟 c) 之後，攪拌已接晶種之懸浮液 15 分鐘至 72 小時。該攪拌過程可進行 5 至 60 小時，特定言之 10 至 48 小時。

II 型之製法可進一步包括過濾步驟 c) 之後所得沉澱。該 II 型之製法進一步包括繼上一段所說明過濾步驟之後，以異丙醇洗滌步驟 c) 之後過濾所得沉澱。

本發明亦提供另一種製備 II 型之方法，其包括：

- a) 使式(I)化合物溶於 C_{1-4} 烷醇，特定言之 2-丙醇中；及
- b) 使來自步驟 a) 之溶液保持在室溫下至少 1 天，特定言之約 1 天至約 4 天，或約 1 天至約 2 天，或於約 0°C 下保持至

少 4 小時，特定言之約 4 小時至約 12 小時。

一項具體實施例中，另一種製備 II 型之方法包括在步驟 a) 之前先由式(I)化合物溶於二氯甲烷中，然後才添加 C₁₋₄ 烷醇，特定言之如步驟 a) 所述，添加 2-丙醇且在步驟 b) 之前先部份或完全排除二氯甲烷。可利用蒸發法(例如：於真空下使用旋轉蒸發器)排除二氯甲烷。

另一項具體實施例中，另一種製備 II 型之方法包括使來自步驟 a) 之溶液保持在室溫下約 5 小時至約 48 小時期間，特定言之約 14 小時至約 36 小時期間。另一種製備 II 型之方法包括使來自步驟 a) 之溶液保持在室溫下至少 14 小時、16 小時、18 小時、20 小時、22 小時、24 小時、26 小時、28 小時、30 小時、32 小時、34 小時或 36 小時。

另一項具體實施例中，另一種製備 II 型之方法包括使來自步驟 a) 之溶液保持在約 0°C 下約 5 小時至約 48 小時，特定言之約 5 小時至約 36 小時，更特定言之約 5 小時至約 16 小時。另一種製備 II 型之方法包括使來自步驟 a) 之溶液保持在約 0°C 下至少 5 小時、6 小時、7 小時、8 小時、9 小時、10 小時、11 小時、12 小時、13 小時、14 小時、15 小時或 16 小時。

另一種製備 II 型之方法亦可包括使來自步驟 a) 之溶液保持在 -10°C 至 10°C 之溫度間，特定言之 -5°C 至 5°C 之溫度間，例如：-10°C、-9°C、-8°C、-7°C、-6°C、-5°C、-4°C、-3°C；-2°C、-1°C、0°C、1°C、2°C、3°C、4°C、5°C、6°C、7°C、8°C、9°C 或 10°C 下，至少 4 小時，特定言之約 4 小時

至約 12 小時。

另一項具體實施例中，另一種製備 II 型之方法包括在步驟 b) 中攪拌溶液，同保持在室溫至少 1 天，特定言之約 1 天至約 4 天，或約 1 天至約 2 天；或保持在約 0°C 下至少 4 小時，特定言之約 4 小時至約 12 小時。

本發明亦提供製備 III 型之方法，其包括：

- a) 由式(I)化合物於乙腈中製成飽和或幾近飽和溶液，及由式(I)化合物於水中製成飽和或幾近飽和溶液；
- b) 由來自步驟 a) 之兩種飽和或幾近飽和溶液於至少 40°C 下加熱；
- c) 由來自步驟 b) 之該兩種飽和或幾近飽和溶液依 50/50 體積比混合。

一項具體實施例中，III 型之製法包括於步驟 b) 中，於約 40°C 至約 70°C 下，較佳為約 45°C 至 65°C 下，更佳為約 50°C 至 60°C 下加熱該兩種飽和或幾近飽和溶液。III 型之製法進一步包括在混合之前先過濾步驟 b) 之兩種溶液。III 型之製法進一步包括在步驟 c) 中混合兩種飽和或幾近飽和溶液之後，於室溫下攪拌溶液。III 型之製法可進一步包括在步驟 c) 之混合過程之後，及最好於室溫下攪拌之後，蒸發溶液。

本發明亦提供製備 IV 型之方法，其包括：

- a) 由式(I)化合物於 1-甲氧基-2-丙醇中製成飽和或幾近飽和溶液；
- b) 由該飽和或幾近飽和溶液於 1-甲氧基-2-丙醇之回流溫度下加熱；

c) 由來自步驟 b)之飽和或幾近飽和溶液與水依 30%-70%溶液/水體積百分比或 4/10 體積比混合。

IV 型之製法可進一步包括在步驟 c)中與水混合後，於室溫下攪拌溶液。於室溫下攪拌溶液之過程可進行約 4 至約 24 小時，或約 6 至約 18 小時，或約 8 至約 16 小時。IV 型之製法可進一步包括繼步驟 c)中與水混合之後及最好於室溫下攪拌之後，過濾溶液。

本發明亦提供製備 V 型之方法，其包括：

- a) 由式(I)化合物於 2-丁酮中製成飽和或幾近飽和溶液，及由式(I)化合物於水中製成飽和或幾近飽和溶液；
- b) 使來自步驟 a)之兩種飽和或幾近飽和溶液加熱達至少 40 °C；
- c) 由來自步驟 b)之兩種飽和或幾近飽和溶液依 50/50 體積比混合。

製備 V 型之方法可包括於步驟 b)中，於約 40°C 至約 70 °C 之間，較佳為約 45°C 至約 65°C 之間，更佳為約 50°C 至約 60°C 之間，加熱兩種飽和或幾近飽和溶液。V 型之製法可進一步包括在混合之前先過濾步驟 b)之兩種溶液。V 型之製法進一步包括繼步驟 c)之混合過程之後，於室溫下攪拌溶液。V 型之製法進一步包括繼步驟 c)之混合過程之後且最好於室溫下攪拌之後，蒸發溶液。

本發明亦提供製備 VI 型之方法，其包括：

- a) 由式(I)化合物於水中製成漿物；
- b) 由步驟 a)之漿物於至少室溫下加熱至少約 4 天。

一項具體實施例中，VI 型之製法包括於步驟 a) 中，由式(I)化合物於水中製成溶液，以漿物較佳，其中 I 型與 II 型之用量比例為約 1/99、5/95、10/90、20/80、40/60、50/50、60/40、80/20、90/10、95/5，或 99/1，較佳約 1/99、5/95、10/90、20/80、40/60 或 50/50，更佳約 5/95、10/90 或 20/80，甚至更佳約 10/90。

另一項具體實施例中，VI 型之製法包括於步驟 a) 中，由 I 型與 II 型於水中製成溶液，其中該水之用量超過 I 型與 II 型之用量。VI 型之製法可包括於步驟 b) 中，使步驟 a) 之溶液於約 30°C 下加熱至少約 4 天，或於約 40°C 下至少約 4 天，或於約 50°C 下至少約 4 天。一項具體實施例中，步驟 b) 中之至少 4 天期包括約 4 天至約 10 天期間，特定言之約 4 天至約 6 天期間。

本發明亦提供一種藉由過濾或離心法單離所得結晶形之方法，其可視需要組合使用洗滌與乾燥法。

本發明製法所使用之起始物可為式(I)化合物之任何結晶形或非晶形，包括其水合物。結晶過程中，起始物之結晶形通常不會影響最後結果。當磨製時，最終產物可能隨起始物改變。習此相關技藝之人士咸了解可採用磨製法操作起始物以得到所需型式。本發明不限制用於磨製法之起始物型式，除非此等型式係製得另一種型式所必需者。

一項具體實施例中，製備本發明結晶形所採用之溶劑為醫藥上可接受或醫藥上不可接受之溶劑，以前者較佳。在使用多晶形加至醫藥調配物中之前必需先排除醫藥上不可接

受之溶劑。

水與可與水混溶之溶劑之混合物中，水之含量可以在約 5 體積%至約 95 體積%之間變化，以約 25%至約 75 體積%較佳，以約 40%至約 60 體積%更佳。

5 製備本發明結晶形之方法典型地包括由含原本可呈非晶形或結晶形之式(I)化合物於溶劑介質中之溶液或分散液或由含該式(I)化合物之漿物製得結晶固體。

10 可修改結晶之相關條件，以改善結晶過程或誘發沉澱，且不影響所得多晶形。此等條件包括使式(I)化合物與溶劑形成之溶液、勻散液或漿物達到所需濃度，依指定之冷卻/溫度曲線冷卻，添加晶種，使該溶液、勻散液或漿物達到所需溫度，施加任何合適壓力，排除及/或分離任何不需要之物質或雜質，乾燥所形成之結晶，可得到需要之固態多晶形固體。

15 誘發沉澱之較佳方式為降低式(I)化合物之溶解度。可利用例如：冷卻該溶液，來降低化合物之溶解度。可藉由添加反溶劑來降低式(I)化合物之溶解度。

20 使該式(I)化合物與溶劑之溶液、勻散液或漿物達到所需濃度並不一定代表提高式(I)化合物濃度。有時候，降低或不改變式(I)化合物濃度可能較佳。用於得到所需濃度之技術包括例如：利用常壓蒸餾法蒸發、真空蒸餾、分段蒸餾、共沸蒸餾、薄膜蒸發、加熱、冷卻、相關技藝習知之其他技術與其組合。為得到所需濃度所選用之方法亦包括使含式(I)化合物與溶劑之溶液飽和，例如：添加足夠體積之非溶劑至溶液

中，直到飽和點。其他適合使溶液飽和之技術包括例如：再加式(I)化合物至溶液中及/或蒸發溶液中之一部份溶劑。本文所採用飽和溶液包括在其飽和點或超過其飽和點(亦即過飽和)之溶液。幾近飽和溶液係指該溶液接近飽和，但尚未達飽和點。

改善本發明結晶法(特定言之加速結晶)之一種方式為添加產物之晶種或以玻璃棒刮除結晶容器之內表面。其他時候，可能不需要任何誘發動作即可自發性結晶。本發明包括特定形式之式(I)化合物之自發性結晶或經誘發或加速結晶兩項具體實施例，除非此等誘發或加速過程對製得某特定晶形很重要。

“接晶種”一詞係指添加結晶物質加速結晶。“晶種”係指先前已得到之式(I)化合物之結晶形粉末。適合製備 II 型之本發明特定晶種或接晶種物質如下：

- 式(I)化合物之 II 型與非晶形之混合物之晶種；
- I 型之晶種；及
- II 型之晶種。

咸了解，可藉由加熱、冷卻或置於周溫下等動作，使該溶液、勻散液或漿物達到所需溫度。可能有必要加溫該溶液、勻散液或漿物，使式(I)化合物完全溶解。

可藉由純化、過濾、洗滌、沉澱或類似技術排除及/或分離任何不要之物質或雜質。例如：可利用已知之固相-液相分離技術進行分離。其中尤其可使溶液、勻散液或漿物通過濾紙、熔結玻璃濾器或其他膜物質進行過濾法，採用離心

法，或使用布氏漏斗(Buchner style filter)、羅氏(Rosenmund)濾器或過濾板，或框式壓濾機。較佳者，連線過濾或安全過濾法可能較適合附加在上述製程中，以提高所得多晶形之純度。此外，亦可使用過濾劑，如：矽膠、Celite®、Arbocel®、代卡利特矽藻土(dicalite diatomite)，等等來分離所需結晶中之雜質。

所得結晶亦可乾燥，且若採用超過一個結晶階段時，可視需要在不同結晶階段中使用此等乾燥法。乾燥法包括所有習此相關技藝之人士習知者，如：加熱、施加真空、空氣或氣體循環、添加脫水劑、冷凍乾燥、噴霧乾燥、蒸發，等等，或其任何組合。

式(I)化合物之多晶形之結晶法可包括多重技術及其變異項之組合。式(I)化合物之多晶形之結晶法可由式(I)化合物於合適溫度下，於溶劑中溶解、分散或形成漿物，藉由蒸發一部份該溶劑，以提高式(I)化合物於該溶液、分散液或漿物中之濃度，冷卻該混合物，可視需要洗滌與/或過濾，乾燥所得式(I)化合物之結晶。式(I)化合物之多晶形製法可視需要由式(I)化合物於溶劑介質中溶解、分散或形成漿物，冷卻所得溶液、分散液或漿物，隨後過濾及乾燥所得多晶形。式(I)化合物之結晶形之一種製法可由式(I)化合物於溶劑介質中飽和，可視需要過濾，洗滌及乾燥所得結晶。

結晶形成法亦可能涉及一種以上結晶過程。有時候，可能因不同理由(如：提高所得結晶形之品質)而需再額外進行1、2或3個結晶步驟。例如：本發明多晶形之製法亦可添加

溶劑至式(I)化合物之初始基本物質中，於固定溫度下攪拌溶液直到完全溶解，經真空蒸餾法濃縮溶液，及冷卻。先發生第一個結晶過程，以溶劑洗滌所形成之結晶，然後以溶劑溶解式(I)化合物，形成所需多晶形。反應混合物可進行再結晶，接著進行自回流溫度冷卻之步驟。所形成多晶形可視需要過濾及乾燥。

由式(I)化合物於溶劑中溶解、分散或形成漿物，可得到不同程度之分散液，如：懸浮液、漿物或混合物；或最好得到均勻之單相溶液。術語“懸浮液”係指由細碎固體，亦即式(I)化合物之非晶形、結晶形或其混合物勻散(懸浮)於液體或勻散介質(通常為溶劑)中所組成之兩相系統。術語“漿物”係指當一定量粉末混合至液體中所形成懸浮液，其中固體僅微溶(或不溶)。“形成漿物”係指製造漿物。

溶劑介質可視需要包含添加劑，例如：勻散劑、界面活性劑或其他常用於製備結晶懸浮液之添加劑，或其混合物。該等添加劑宜用於提高寬容量及降低表面積，以修飾晶體形狀。

可視需要攪拌含固體之溶劑介質一段時間，或採用例如：高剪力混合機或均質器或其組合，進行激烈攪拌，以產生所需粒度之有機化合物。

通常可再控制沉澱溫度及接晶種，以改善結晶過程之再現性、粒度分佈與產物型式。因此，不需要接種式(I)化合物晶種即可結晶，或最好在藉由接晶種而加至溶液中之式(I)化合物結晶之存在下進行結晶。亦可在不同溫度下接晶種數

次。晶種數量依實驗規模而定，且係習此相關技藝之人士很容易即可決定。典型地，晶種物質用量占反應所需結晶物質之約 0.1 至 1 重量%。

各結晶步驟之結晶時間將隨所採用條件、所採用技術與
5 /或所使用溶劑而定。

當轉化成結晶後，可能另需要打破大顆粒或凝集顆粒，以得到所需且均勻之粒度。因此，式(I)化合物之多晶形之結晶、粉末凝集物與粗粒粉末可視需要在轉化後研磨及過篩。研磨或碾磨係指利用用於縮減粉末粒度之相關技藝已知方法與設備物理性打破大粒子或粒子凝集物。所得粒度範圍可在毫米至奈米之間，亦即產生奈米結晶、微結晶。研磨或碾磨之較佳設備為液能研磨機，或微粒磨粉機，因為其有能力產生粒度分佈較窄之小粒子。

15 結晶形之醫藥用途

本發明進一步提供式(I)化合物之結晶形，式(I)化合物之兩種或多種結晶形之混合物，或式(I)化合物之一種或多種結晶形與式(I)化合物之非晶形之混合物，作為醫藥使用。一項具體實施例中，作為醫藥使用之該結晶形單獨或上述任一種
20 之混合物係選自：I、II、III、IV、V 與 VI 型。

本發明進一步提供一種以式(I)化合物之結晶形，式(I)化合物之兩種或多種結晶形之混合物，或式(I)化合物之一種或多種結晶形與式(I)化合物之非晶形之混合物，於製造醫藥，供治療 HCV 相關病症上之用途。一項具體實施例中，

用於製造醫藥之該結晶形單獨或上述任一種之混合物係選自：I、II、III、IV、V 與 VI 型。

本發明亦提供一種治療罹患 HCV 相關病症之哺乳動物之方法，其包括對有此需要之哺乳動物投與式(I)化合物之結晶形，式(I)化合物之兩種或多種結晶形之混合物，或式(I)化合物之一種或多種結晶形與式(I)化合物之非晶形之混合物。一項具體實施例中，該治療方法包括投與選自：I、II、III、IV、V 與 VI 型之該結晶形單獨一種或上述任一種之混合物。

HCV 相關病症包括因 HCV 與其他病原性黃熱病毒，如：黃熱病、登革熱(1-4 型)、聖路易腦炎(St. Louis encephalitis)、日本腦炎、慕瑞谷腦炎(Murray valley encephalitis)、西奈病毒(West Nile virus)與古金病毒(Kunjin virus)引起之疾病。與 HCV 相關之疾病包括漸進式肝纖維化、造成肝硬化之發炎與壞死、末期肝病與肝細胞癌瘤(HCC)；與其他病原性黃熱病毒引起之疾病，包括黃熱病、登革熱、出血熱與腦炎。HCV 與其他病原性黃熱病毒包括 HCV 之野生型與突變株。

術語“治療”係指對哺乳動物(特定言之，人類)之病症之任何處理法。其包括下列一種或多種作用：

- (i) 防止有發病傾向但尚未診斷出罹病之個體發展出病症，因此該治療法為預防性處理該病症；
- (ii) 抑制該病症，亦即遏止其發展；
- (iii) 緩解該病症，亦即使病症消退；或

(iv) 緩解該病症所介導之症狀。

本發明提供進一步一種醫藥組合物，其包括式(I)化合物之結晶形，式(I)化合物之兩種或多種結晶形之混合物，或式(I)化合物之一種或多種結晶形與式(I)化合物之非晶形之混合物與醫藥上可接受之賦形劑。一項具體實施例中，該醫藥組合物包括選自：I、II、III、IV、V 與 VI 型之該結晶形單獨或上述任一種之混合物。

醫藥組合物可製成經口、非經腸式(包括皮下、肌內與靜脈內)、直腸內、穿皮式、頰內或鼻內投藥用之醫藥。適合經口投藥之劑型包括粉劑、粒劑、凝集物、錠劑、壓製或包衣丸劑、糖衣錠、藥包、硬式或軟式明膠囊、糖漿與懸浮液。適合非經腸式投藥之劑型包括水性或非水性溶液或乳液，而適合經直腸投藥之劑型包括使用親水性或疏水性媒劑之栓劑。本發明提供相關技藝已知之合適穿皮式傳送系統供局部投藥，及相關技藝已知之合適氣霧劑傳送系統供鼻內投藥。雖然任何情況下之最合適投藥法應依所治療病症之性質與嚴重性決定，但本發明之最佳投藥途徑仍為經口投藥。

劑量宜呈單位劑型且可依相關技藝已知任何方法製備。或者，劑型可呈 1、2、3 或 4 個或更多個小劑量，在一天內適當間隔時間點投藥。所採用之單位劑量較佳約 1 mg 至約 1000 mg 之式(I)化合物鹼等效物，或約 5 至約 800 mg，或約 5 至約 400 mg，或約 50 至約 600 mg，或約 100 至約 400 mg。

本發明醫藥組合物包括上文所揭示式(I)化合物之多晶

形。該醫藥組合物可僅包括一種式(I)化合物型式，或不同式(I)化合物型式之混合物，可包含或不包含非晶形。除了活性成份外，醫藥組合物包括一種或多種賦形劑或輔劑。

合適賦形劑實例為阿拉伯膠、氧化鎂、碳酸鎂、磷酸鉀、乳糖、葡萄糖或澱粉，特定言之，玉米澱粉。合適之油狀賦形劑或溶劑為植物油或動物油，如：葵花油或魚肝油。適合水性或醇類溶液之溶劑為水、乙醇、糖溶液或其混合物。亦可使用聚乙二醇與聚丙二醇作為其他投藥型式之輔劑。

進行皮下或靜脈內投藥時，式(I)化合物之多晶形若需要時，可與其常用之物質混合，如：溶解劑、乳化劑或其他輔劑，於液態載劑如，例如：水、生理食鹽水溶液或醇類，例如：乙醇、丙醇、甘油，及糖溶液如：葡萄糖或甘露糖醇溶液，或如上述不同溶劑之混合物中，形成懸浮液。

適合呈氣霧劑或噴液投藥之醫藥組合物為例如：式(I)化合物之多晶形於醫藥上可接受之液態載劑，如：乙醇或水，或其混合物中形成之懸浮液。若需要時，該調配物亦可再包含其他醫藥輔劑，如：界面活性劑、乳化劑與安定劑，及推進劑。此等製劑中之活性成份含量濃度通常約 0.1 至 50%，特定言之約 0.3 至 3%重量比。

除了上文特別述及之成份外，本發明醫藥組合物可包括相關技藝所述及調配物常用之其他製劑，例如：適合經口投藥者可包括調味劑或口味遮蔽劑。

本文所採用術語“約”係如同其一般定義。特定具體實施例中，當用於數值時，表示該數值 $\pm 10\%$ 、或 $\pm 5\%$ 、或 $\pm 2\%$ 、

或 $\pm 1\%$ 、或 $\pm 0.5\%$ 、或 $\pm 0.1\%$ 。其他具體實施例中，則為精確數值，亦即沒有加註“約”一字。

【實施方式】

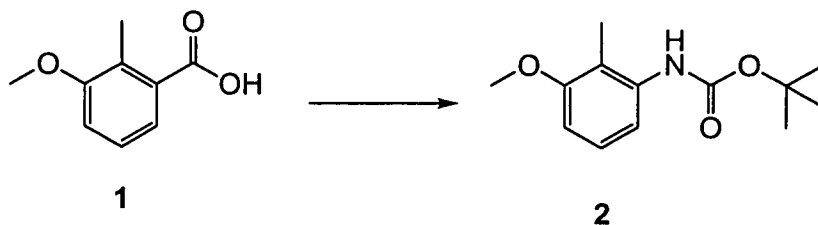
實例

下列實例係說明本發明，且未加以設限。

實例 1：17-[2-(4-異丙基噻唑-2-基)-7-甲氧基-8-甲基喹啉-4-基氧]-13-甲基-2,14-二側氧基-3,13-重氮三環并[13.3.0.0^{4,6}]十八碳-7-烯-4-甲酸(16)之製法

4-羥基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)-7-甲氧基-8-甲基喹啉(6)之合成法

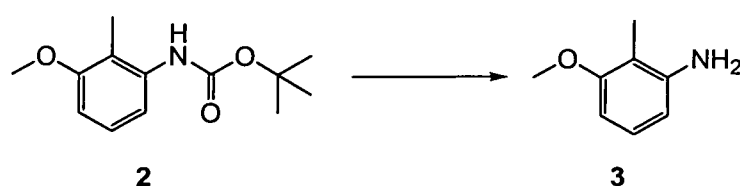
步驟 1：*N*-(第三丁基氧羰基)-3-甲氧基-2-甲基苯胺(2)之合成法



添加三乙胺(42.4 mL, 302 mmol)至含 3-甲氧基-2-甲基苯甲酸(45.6 g, 274 mmol) 之無水甲苯(800 mL)懸浮液中。得到澄清溶液。然後慢慢添加含 dppa(65.4 mL, 302 mmol)之甲苯(100 mL)溶液。於室溫下 1 小時後，反應混合物依序於 50°C 下加熱 0.5 小時，70°C 下 0.5 小時，然後 100°C 下 1

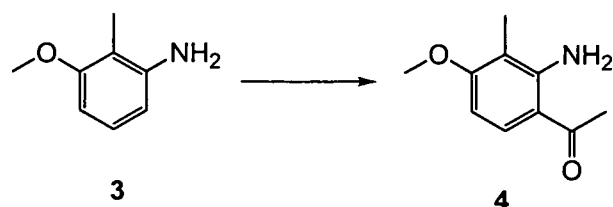
小時。在此溶液中，於 100°C 下添加含 *t*-BuOH(30.5 g, 411 mmol)之甲苯(40 mL)溶液，所得混合物回流 7 小時。溶液冷卻至室溫後，依序以水、0.5 N HCl、0.5 N NaOH 與鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)與蒸發，產生 67 g 目標產物： $m/z = 237(\text{M})^+$ 。

步驟 2：3-甲氧基-2-甲基苯胺(3)之合成法



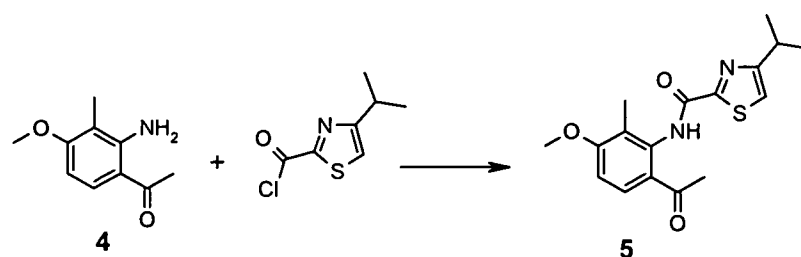
添加 TFA(40.7 mL, 548 mmol)至含 *N*-(第三丁基氧羰基)-3-甲氧基-2-甲基苯胺之二氯甲烷(500 mL)溶液中。於室溫下 2 小時後，添加 TFA(40.7 mL, 548 mmol)，所得混合物於室溫下攪拌一夜。然後蒸發揮發性物質。殘質與甲苯(100 mL)及二異丙基醚(250 mL)磨製，過濾，以二異丙基醚(100 mL)洗滌，產生 56.3 g 標題產物之 TFA 鹽： $m/z = 138(\text{M}+\text{H})^+$ 。以 NaHCO_3 處理 TFA 鹽，轉化成游離苯胺。

步驟 3：(2-氨基-4-甲氧基-3-甲基苯基)(甲基)酮(4)之合成法



於氮下慢慢添加含 BCl_3 (1.0 M, 200 mL, 200 mmol) 之 CH_2Cl_2 溶液至含 3-甲氧基-2-甲基苯胺 (26.0 g, 190 mmol) 之二甲苯 (400 mL) 溶液中。添加期間追蹤溫度，並保持在 10°C 以下。反應混合物於 5°C 下攪拌 0.5 小時。然後於 5°C 下
 5 添加無水乙腈 (13 mL, 246 mmol)。於 5°C 下 0.5 小時後，溶液移至滴加漏斗，且於 5°C 下慢慢加至含 AlCl_3 (26.7 g, 200 mmol) 之 CH_2Cl_2 (150 mL) 懸浮液中。於 5°C 下 45 分鐘後，反應混合物於 70°C 與氮氣流下加熱。蒸發 CH_2Cl_2 後，反應混合物達到 65°C 。於 65°C 下 12 小時後，反應混合物於 0°C 下
 10 冷卻，倒至冰 (300 g) 上，慢慢加熱至回流 7 小時。於室溫下 2 天後，添加 6 N NaOH (50 mL)。所得溶液之 pH 為 2-3。傾析二甲苯層。以 CH_2Cl_2 萃取有機層。合併二甲苯與 CH_2Cl_2 層，依序以水、1N NaOH 與鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 與蒸發。殘質於 0°C 之二異丙基醚中磨製，過濾，以二異丙基醚洗滌，
 15 產生 13.6 g (40 %) 標題產物之黃色固體： $m/z = 180(\text{M}+\text{H})^+$ 。

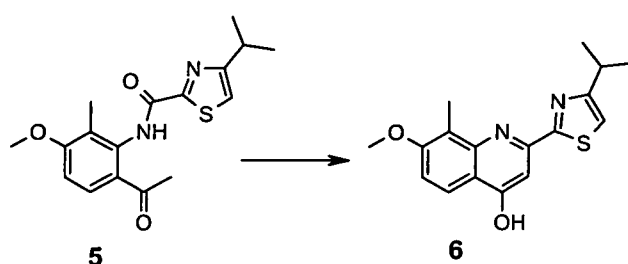
步驟 4：2'-[[(4-異丙基噻唑-2-基) (側氧基) 甲基] 胺基]-4'-甲氧基-3'-甲基乙醯苯 (5) 之合成法



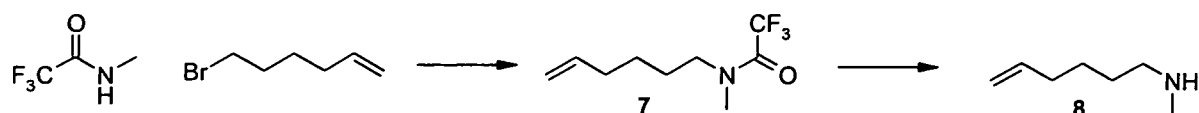
取含化合物 4 (18.6 g, 104 mmol) 之二噁烷 (50 mL) 溶

液，於氮蒙氣下加至含 4-異丙基噻唑-2-羰基氯之二噁烷(250 mL)懸浮液中。於室溫下 2 小時後，濃縮反應混合物至乾。然後使殘質分溶於 NaHCO_3 水溶液與 AcOEt 之間，有機層經鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)與蒸發。殘質於二異丙基醚中磨製，過濾，以二異丙基醚洗滌，產生 30.8 g(90 %)標題產物 5。

步驟 5：4-羥基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)-7-甲氧基-8-甲基喹啉 (6)之合成法



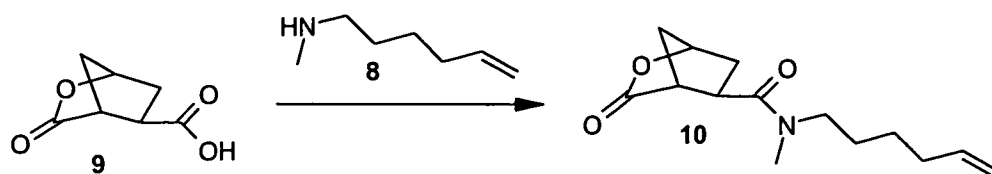
添加第三丁醇鉀(21.8 g, 195 mmol)至含化合物 5(30.8 g, 92.7 mmol)之第三丁醇懸浮液中。所得反應混合物於 100°C 下加熱一夜。然後，使反應混合物於室溫下冷卻，以醚(100 mL)稀釋。濾出沉澱，以 Et_2O 洗滌，產生粉末(第 1 部份)。母液真空濃縮，於醚中磨製，過濾，以醚洗滌，產生粉末(第 2 部份)。混合第 1 與第 2 部份，倒至水(250 mL)中。以 HCl 1N 調整所得溶液之 pH 至 6-7(以 pH 試紙控制)。濾出沉澱，以水洗滌與乾燥。然後，固體於二異丙基醚中磨製，過濾，與乾燥，產生 26 g(88%)化合物 6 之褐色固體： $m/z = 315(\text{M}+\text{H})^+$ 。

(己-5-烯基)(甲基)胺(8)之合成法

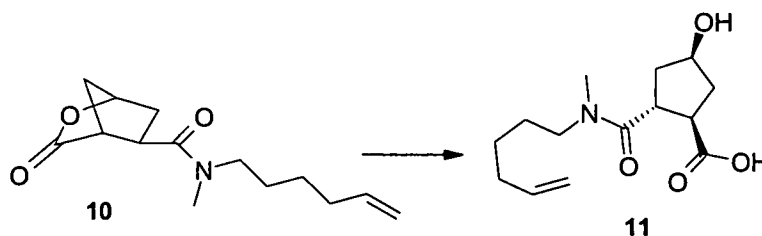
(a) 於 0°C 下慢慢添加氫化鈉(1.05 eq)至含 *N*-甲基三氟-乙醯胺(25 g)之 DMF(140 mL)溶液中。於室溫與氮下攪拌混合物 1 小時。然後滴加含溴己烯(32.1 g)之 DMF(25 mL)溶液，加熱混合物至 70°C 12 小時。反應混合物倒至水(200 mL)上，以醚(4 x 50 mL)萃取，乾燥(MgSO₄)，過濾與蒸發，產生 35 g 目標產物 7 之黃色油狀物，其未再純化即用於下一個步驟。

(b) 滴加含 KOH(187.7 g)之水(130 mL)溶液至含 7(35 g)之甲醇(200 mL)溶液中。於室溫下攪拌混合物 12 小時。然後將反應混合物倒至水(100 mL)上，以醚(4 x 50 mL)萃取，乾燥(MgSO₄)，過濾，於常壓下蒸餾醚。所得油狀物經真空蒸餾純化(13 mm Hg 壓力，50°C)，產生 7.4 g(34 %)標題產物 8 之無色油狀物：¹H-NMR(CDCl₃): δ 5.8(m, 1H), 5(dd, *J* = 17.2 Hz, 3.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 2.5(t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.43(s, 3H), 2.08(q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.4(m, 4H), 1.3(br s, 1H)。

17-[2-(4-異丙基噻唑-2-基)-7-甲氧基-8-甲基喹啉-4-基氧]-13-甲基-2,14-二側氧基-3,13-重氮三環并[13.3.0.0^{4,6}]十八碳-7-烯-4-甲酸(16)之製法

步驟 A

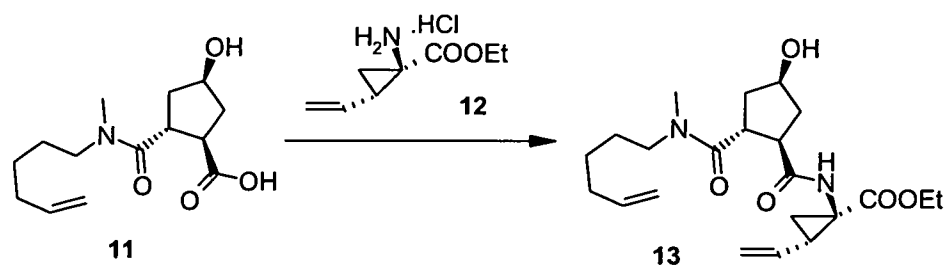
於 0°C 下添加含 3-側氧基-2-氧雜-雙環[2.2.1]庚烷-5-甲酸 9 (500 mg, 3.2 mmol) 之 4 mL DMF 溶液至含 HATU (1.34 g, 3.52 mmol) 與 *N*-甲基己-5-烯基胺 (435 mg, 3.84 mmol) 之 DMF (3 mL) 溶液後，添加 DIPEA。於 0°C 下攪拌 40 分鐘後，於室溫下攪拌混合物 5 小時。然後，蒸發溶劑，殘質溶於 EtOAc (70 mL)，以飽和 NaHCO₃ (10 mL) 洗滌。水層經 EtOAc (2 x 25 mL) 萃取。合併有機相，以飽和 NaCl (20 mL) 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 與蒸發。經急驟層析法純化 (EtOAc/石油醚，2:1)，產生 550 mg (68%) 目標產物 10 之無色油狀物： $m/z = 252(M+H)^+$ 。

步驟 B

於 0°C 下添加 LiOH 溶液 (105 mg 含於 4 mL 水中) 至內酯醯胺 10。1 小時後，已完全轉化 (HPLC)。以 1N HCl 酸化混

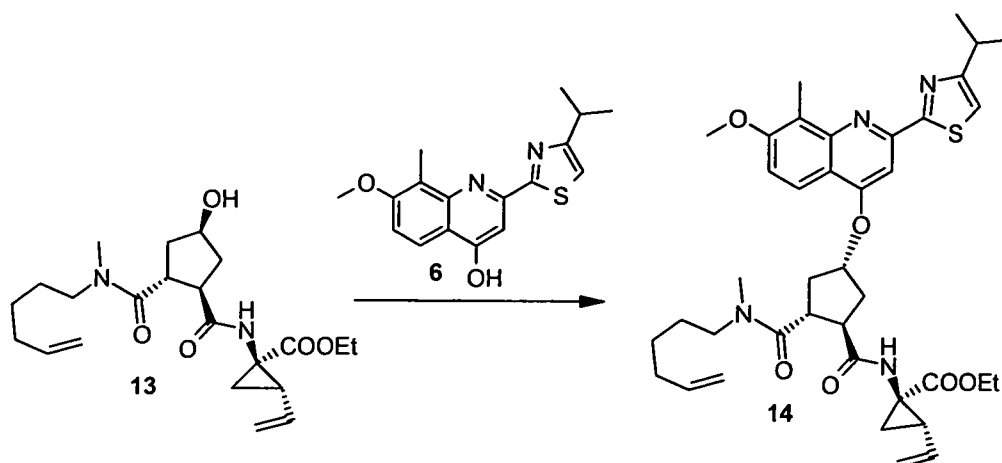
合物至 pH 2 – 3，以 AcOEt 萃取，乾燥(MgSO₄)，蒸發，與
 甲苯共蒸發數次，於高度真空下乾燥一夜，產生 520 mg(88%)
 目標產物 **11**： $m/z = 270(M+H)^+$ 。

5 步驟 C



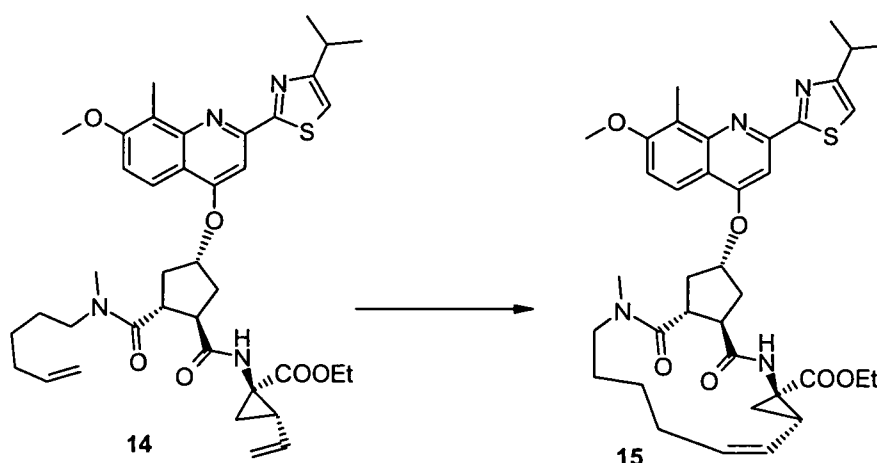
添加 1-(胺基)-2-(乙烯基)環丙烷甲酸乙酯鹽酸鹽
12(4.92 g，31.7 mmol)與 HATU(12.6 g，33.2 mmol)至
11(8.14 g，30.2 mmol)中。混合物於冰浴中及氬氣下冷卻
 後，依序添加 DMF(100 mL)與 DIPEA(12.5 mL，11.5 mmol)。
 於 0°C 30 分鐘後，於室溫下再攪拌溶液 3 小時。然後，使
 反應混合物分溶於 EtOAc 與水之間，依序以 0.5 N HCl(20 mL)
 與飽和 NaCl(2 x 20 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)。經急驟層析
 法純化(AcOEt/CH₂Cl₂/石油醚，1：1：1)，產生 7.41 g(60%)
 目標產物 **13** 之無色油狀物： $m/z = 407(M+H)^+$ 。

步驟 D



於 -15°C 與氮蒙氣下添加 DIAD(1.02 mL, 5.17 mmol)至
 含 13(1.5 g, 3.69 mmol)、喹啉 6(1.39 g, 4.43 mmol)與三苯
 基膦(1.26 g, 4.80 mmol)之無水 THF(40 mL)溶液中。於 -15
 $^{\circ}\text{C}$ 下 4.5 小時後，反應混合物分溶於冰冷水與 AcOEt 之間，
 乾燥(Na_2SO_4)與蒸發。粗產經急驟管柱層析法(石油
 AcOEt/ CH_2Cl_2 梯度，1:9 至 2:8)純化，產生 1.45 g(56 %)
 目標產物 14: $m/z = 703(\text{M}+\text{H})^+$ 。

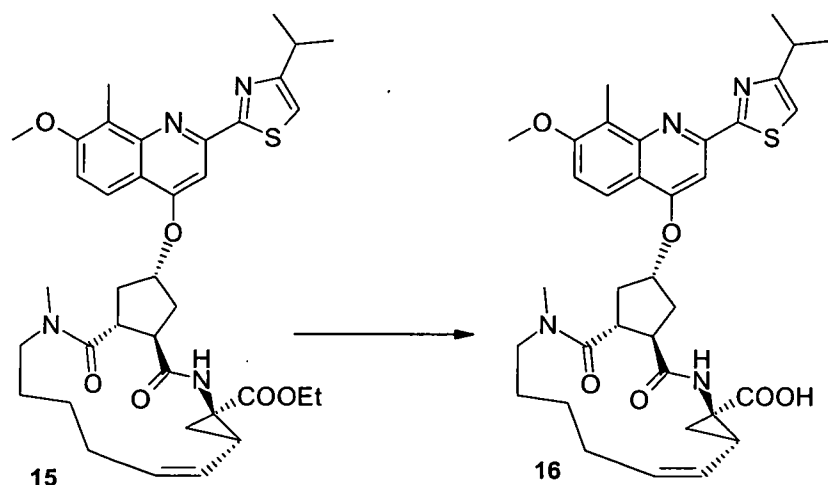
步驟 E



取含 14(1.07 g, 1.524 mmol)與 Hoveyda-Grubbs 第一代

觸媒(33 mg, 0.03 eq)之乾燥且脫氣之 1,2-二氯乙烷(900 mL)溶液於 75°C 與氮下加熱 12 小時。然後，蒸發溶劑，殘質經矽膠層析法(25% EtOAc 之 CH₂Cl₂ 溶液)純化。得到 620 mg(60%)純巨環 **15**。 $m/z = 674(M+H)^+$ 。 ¹H NMR(CDCl₃) : 1.18-1.39(m, 12H), 1.59(m, 1H), 1.70-2.08(m, 5H), 2.28(m, 1H), 2.38(m, 1H), 2.62(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.83(m, 1H), 3.06(s, 3H), 3.19(sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.36(m, 1H), 3.83(m, 1H), 3.97(s, 3H), 4.09(m, 2H), 4.65(td, $J = 4$ Hz, 14 Hz, 1H), 5.19(dd, $J = 4$ Hz, 10 Hz, 1H), 5.31(m, 1H), 5.65(td, $J = 4$ Hz, 8 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.46(d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 8.03(d, $J = 9$ Hz, 1H)。

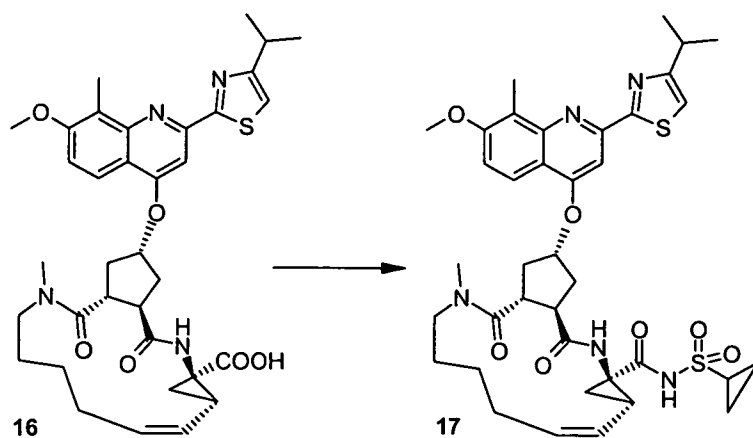
步驟 F



添加含氫氧化鋰(1.65 g, 38.53 mmol)之水(15 mL)溶液至含酯 **15**(620 mg, 0.920 mmol)之 THF(30 mL)與 MeOH(20 mL)攪拌溶液中。於室溫下 16 小時後，以飽和 NH₄Cl 中止

反應混合物之反應，減壓濃縮，以 HCl 1N 酸化至 pH 3，以 CH₂Cl₂ 萃取，乾燥(MgSO₄)與蒸發，產生 560 mg(88%)甲酸 **16**。 $m/z = 647(M+H)^+$ 。 ¹H NMR(CDCl₃)：1.11-1.40(m, 8H), 1.42-1.57(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.88-2.00(m, 2H), 2.13(m, 1H), 2.28(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.59(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.81(m, 1H), 2.97(s, 3H), 3.19(m, 1H), 3.31(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.96(s, 3H), 4.56(dt, $J = 4$ Hz, 12 Hz, 1H), 5.23(m, 2H), 5.66(m, 1H), 7.01(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.22(d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 8.00(d, $J = 10$ Hz, 1H)。

實例 2：N-[17-[2-(4-異丙基噻唑-2-基)-7-甲氧基-8-甲基喹啉-4-基氧]-13-甲基-2,14-二側氧基-3,13-重氮三環并[13.3.0.0^{4,6}]十八碳-7-烯-4-羧基](環丙基)磺醯胺(17)之製法



取含化合物 **16**(560mg, 0.867 mmol)(依實例 4 製備)與羧基二咪唑(308 mg, 1.90 mmol)之無水 THF(10 mL)溶液於回流與氮蒙氣下攪拌 2 小時。反應混合物冷卻至室溫，添加環丙基磺醯胺(400 mg, 3.301 mmol)與 DBU(286 mg, 1.881

mmol)。此溶液於 50°C 下加熱 15 小時。然後，使反應混合物於室溫下冷卻，與減壓濃縮。殘質分溶於 CH₂Cl₂ 與 HCl 1 N 之間，有機層經鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)與蒸發。經急驟層析法純化(EtOAc(0 至 25%)之 CH₂Cl₂ 溶液梯度)，產生 314 mg 灰白色固體，進一步經水與異丙基醚洗滌，於真空烘箱中乾燥，產生 282 mg(40%)純標題產物 17(係式(I)化合物)之白色粉末： $m/z = 750(M+H)^+$ 。 ¹H NMR(CDCl₃)：0.99-1.52(m, 14H), 1.64-2.05(m, 4H), 2.77(m, 1H), 2.41(m, 2H), 2.59(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.92(m, 2H), 3.04(s, 3H), 3.19(m, 1H), 3.40(m, 2H), 3.98(s, 3H), 4.60(t, $J = 13$ Hz, 1H), 5.04(t, $J = 11$ 小時 z, 1H), 5.37(m, 1H), 5.66(m, 1H), 6.21(s, 1H), 7.02(s, 1H), 7.22(d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.99(d, $J = 10$ Hz, 1H), 10.82(寬 s, 1H)。

實例 3：多晶形 I 之製法

取 2 g 多晶形 I 與 II 之混合物於少量 1-丁醇中回流。在煮沸之漿物中分少量添加 1-丁醇，直到得到澄清溶液為止。此時，1-丁醇之添加量為 17.85 L /mol。再攪拌溶液，經過一個週末自然冷卻至室溫。過濾回收固體物質，以 5 mL 1-丁醇洗滌 2 次。XPRD 分析顯示所得物質為多晶形 I。

實例 4：非晶形式(I)化合物之製法

取 1 g 多晶形 I 與 II 之混合物溶於二氯甲烷(120 mL)。所得澄清溶液經 P4 濾器(孔徑在 10-16μm 之間)過濾與蒸發

至乾(旋轉蒸發器；40°C；750 至 50 mbar)，產生非晶形化合物(I)，已經 XPRD 分析法證實(參見圖 15)。

實例 5：多晶形 II 之製法

3.1 接種多晶形 II 晶種

在 1 g 化合物(I)之非晶形物質(得自實例 2)中添加 25 mL 2-PrOH，於室溫下攪拌懸浮液約 15 分鐘。之後，添加少量多晶形 II 之晶種物質，再於室溫下攪拌漿物。在 15 分鐘內，懸浮液中開始有白色物質形成，進一步攪拌一個週末。濾出白色沉澱，以 10 mL 2-prOH 洗滌，於 60°C/真空下乾燥一夜。

回收量為 92 wt%，且 XPRD 分析顯示所得物質為多晶形 II，根據 IR-分析法，可能含有極微量多晶形 I。

3.2 接種多晶形 I 晶種

取 0.2 g 多晶形 I 與 II 之混合物溶於二氯甲烷(10 mL)。所得澄清溶液蒸發至乾(旋轉蒸發器)，自燒瓶壁上刮下殘質。在此非晶形物質中添加 5 mL 2-PrOH(25mL/g)，於室溫下攪拌懸浮液約 15 分鐘。之後，接種多晶形 I 物質(得自任何實例 3、10 或 11)，再於室溫下攪拌漿物。懸浮液中開始有白色沉澱形成，再攪拌一夜。濾出沉澱，以少量 2-PrOH 洗滌，於 60°C/真空下乾燥一夜。

回收白色固體，XPRD 分析顯示所得物質為多晶形 II，顯然含微量多晶形 I。

3.3 採用較多克數之規模(20 g 規模)製程

第一份產物：

取約 20 g 多晶形 I 與 II 之混合物溶於二氯甲烷(100 mL)，經 P4 濾器(孔徑在 10-16 μm 之間)過濾。所得澄清溶液蒸發至乾(旋轉蒸發器；40°C；750 至 50 mbar)。在殘質中
5 添加 250 mL 2-PrOH(12.5 ml /g)，於室溫下攪拌懸浮液約 15 分鐘。之後，添加多晶形 II 之晶種物質(得自實例 12)，再於室溫下攪拌懸浮液。懸浮液中開始有白色沉澱形成，再攪拌一夜。濾出沉澱，以 10 mL 2-PrOH 洗滌，於 60°C/真空下
10 乾燥一夜。

回收 7.8 g 白色固體，XPRD 分析顯示所得物質為多晶形 II。

第 2 份產物：

15 收集母液及殘留在反應器壁上之物質，蒸發溶劑。蒸發至半途時，取出懸浮液樣本，過濾，乾燥與分析，似乎為主要包含多晶形 I 與 II，同時含有少量未判別之結晶物質之非晶形物質。其餘懸浮液蒸發至乾(質量= 11 g)。

20 此產物溶於二氯甲烷，經 P4 濾器過濾。所得澄清溶液蒸發至乾(旋轉蒸發器；40°C；750 至 50 mbar)。在此非晶形物質中，添加 275 ml 2-PrOH(25 mL/g)，於室溫下攪拌懸浮液約 15 分鐘。之後，添加多晶形 II 之晶種物質(得自實例 10)，再於室溫下攪拌漿物。在 15 分鐘內，懸浮液中開始有白色沉澱形成，再攪拌一夜。濾出沉澱，以 10 mL 2-PrOH

洗滌 2 次，於 60°C/真空下乾燥一夜。收集母液與殘留在反應器壁上之物質，蒸發溶劑至乾(質量= 6.51 g)。

回收 4.6 g 白色固體，XPRD 分析顯示所得物質為多晶形 II。

5

實例 6：多晶形 III 之製法

於 50°C 下，由多晶形 II 於乙腈中及於水中製成兩種飽和溶液。1.5 小時後，於 50°C 下過濾此等溶液。各取 225 μ L 濾液加至同一槽中，使該混合物於室溫下結晶，於室溫下蒸發溶劑至乾。得到 III 型。

10

實例 7：多晶形 IV 之製法

取 40 mg 多晶形 I 與 4mL 1-甲氧基-2-丙醇攪拌加熱至回流。添加 10 ml 水至溶液中，使溶液於室溫及攪拌下結晶一夜。使用 Millipore 濾器濾出沉澱，產物於室溫下乾燥 1 小時。得到 IV 型。

15

實例 8：多晶形 V 之製法

於 50°C 下，由多晶形 II 於 2-丁酮中及於水中製成兩種飽和溶液。1.5 小時後，於 50°C 下過濾此等溶液。各取 225 μ L 濾液加至同一槽中，使該混合物於室溫下結晶，於室溫下蒸發溶劑至乾。得到 V 型。

20

實例 9：多晶形 VI 之製法

稱取 15mg 多晶形 II 與 1.5 mg 多晶形 I 加至 HPLC 試瓶中製成漿物。添加 100 μL 水，於密封瓶中，在 30℃ 下存放 4 天，在 40℃ 下 7 天。產物於室溫下在濾紙上乾燥。得到 VI 型。

實例 10：採用漿物法轉化多晶形 II 與 I 之混合物形成多晶形 I

於另一平行實驗中，取 1 g 多晶形 I 與 II 之混合物於固定量溶劑(各 11 L/mol 之 MeOH、EtOH、EtOH/H₂O、2-PrOH 與 1-丁醇)中回流。漿物回流約 2 小時，使之自然冷卻至室溫，攪拌一個週末。另一個平行反應係於 2-丙醇中進行，趁熱過濾。過濾收集固體物質，以 5 mL 相應溶劑洗滌 2 次。

表 4 中出示各實驗所使用之溶劑、回收率、所得多晶形或其混合物之純度及多晶形型態。

表 4

實驗編號	溶劑	回收率(wt%)	多晶形
8a	MeOH	89	I
8b	EtOH	94	I
8c	EtOH/H ₂ O (體積比 95/5)	91	I
8d	2-PrOH	91	I + II ⁽¹⁾
8e	2-PrOH ⁽²⁾	80	I + II ⁽¹⁾
8f	1-BuOH	90	I

(1) 觀察到多晶形 II 顯著增加
(2) 經熱過濾法單離物質

實例 11：採用製程分析技術 (Process Analytical Technology(PAT))追蹤利用漿物形成法轉化多晶形 II 形成多晶形 I 之過程

在 250 mL MultiMax-反應器中添加 3.7 g 多晶形 II，添加 100 mL 2-丙醇(20.3 L/mol)。在反應器上加裝 MultiMax，插入 Raman-、NIR-與 FTIR-探針至懸浮液中，於室溫下攪拌。反應器遮光，開始測定。約 30 分鐘後，反應依約 2°/分鐘之速率加熱至 80°C。於 80°C 下約 1 小時後觀察到澄清溶液，因此再添加 1.85 g 多晶形 II 至反應器中，使多晶形 II 總量達 5.55 g。此時使用 18 mL 溶劑/g 多晶形 II(相較於過去漿物實驗之 15 mL /g)。

漿物於 80°C 下攪拌一夜。約 20 小時後，添加 1.11 g 多晶形 II(為初用量之 20 %)至熱懸浮液中，再攪拌約 2 小時。此反應混合物冷卻至室溫後，過濾。

採用凱撒光學系統 (Kaiser Optical Systems) 之 RXN1/785 Raman 分光計配合插入之探針，每 2 分鐘收集 Raman 光譜。採用主成份分析法(PCA)(數據未經前處理，1200-1400 cm⁻¹ 之範圍)分析其隨時間之變化。前 2 個主成份顯示其與多晶形 I 與 II 之光譜之類似性。參見下表 5。

表 5

多晶形 I	第一個主成份之 PCA (cm ⁻¹)	多晶形 II	第二個主成份之 PCA (cm ⁻¹)
1370	1370	1378	1378
1330	1330	1335	1335
1260	1260	1265	1265

吸光單位之時間圖顯示多晶形 II 已轉形成多晶形 I。第一段 4 小時期間，多晶形 II 溶解。1 小時後，形成多晶形 I，再過 5 小時後，結束轉形過程。再加一份多晶形 II(第 20 小時)，使得多晶形 II 快速轉形成 I。

5 採用 Bruker-Matrix-F NIR 分光計(掃瞄數 32，解析度 4 cm^{-1} ，10000 至 5000 cm^{-1})與反射探針(Solvias Reflector)，每 2 分鐘收集近紅外線(NIR)光譜。分別由數值 1 與 2 校正多晶形 I 與 II 之漿物之光譜(PLS， $6800\text{-}5600\text{ cm}^{-1}$ ，以載體標準化，級數 = 1)。採用此模式追蹤多晶形隨時間之變化趨勢。
10 第一段 4 小時期間，多晶形 II 溶解。1 小時後，形成多晶形 I，再過 5 小時後結束轉形過程。

所單離產物之 XPRD 分析法顯示所得物質為多晶形 I。由 RAMAN 與近 IR 觀察到在約 5 小時後，Pol II 開始形成 Pol I 且歷時約 3 小時。當完全轉形成 Pol I 後，再加 Pol II，
15 造成 Pol II 立即開始轉形成 Pol I。

於 2-丙醇/二氯甲烷(97/3)(v/v)混合物中重覆此實驗，但在誘發期、轉化時間及最終產物多晶形化等方面得到相同結果。

20 實例 12：使用或不使用晶種結晶之多晶形 II 製法

a) 添加 20 mL 式(I)化合物之二氯甲烷溶液(10 L/mol)至 100 mL 燒瓶中。於室溫下攪拌溶液，添加 20 ml 異丙醇。於中度真空(750 mbar)與室溫下部份蒸發此溶液(採用旋轉蒸發器)，直到排除大部份二氯甲烷而產生澄清溶液為止。

b) 於室溫下，在a)項所得2 mL溶液中添加少量多晶形I之晶種物質(如上述任一實例3、10或11製得)。立即有大量白色沉澱形成，濾出，以2 mL 2-丙醇洗滌，於60°C與常壓下乾燥(第9.1部份)。

5 c) 取a)項所得2 mL溶液冷卻至0°C，於此溫度下攪拌14小時。傾析單離出所形成之黏稠物質，洗滌，於60°C與常壓下乾燥72小時。得到固體物質(第9.2部份)。

d) 取a)項所得式(I)化合物之溶液保持在室溫下3天。濾出所形成之沉澱，所單離之固體物質係由半球形粒子與白色細針狀物質組成。分別收集這兩部份：

10 - 第9.3部份：針狀物質

- 第9.4部份：半球形固體

取這兩種樣本於60°C與常壓下乾燥14小時。

XPRD 分析法(參見圖 27-30)顯示所得物質為結晶體。

15 實例 13：I 型與 II 型於不同溶劑中之溶解度測定法

取過量產物(若適當時，I 型或 II 型)與相關溶劑於 20°C 下振盪 24 小時。過濾後，採用 UV 分光計測定溶液中之產物濃度。I 型與 II 型之溶解度結果示於下表中。

表 6

溶劑	I 型之溶解度 (g /100 mL 溶液)	II 型之溶解度 (g /100 mL 溶液)
水(pH=5.0)	<0.001	n.d.
甲醇	0.056	0.29
乙醇	0.050	0.17
2-丙醇	0.027	0.11
2-丙酮	0.66	1.2
甲苯	0.086	0.43
4-甲基-2-戊酮	0.28	0.81
2-丁酮	0.87	2.5
1-甲氧基-2-丙醇	0.82	1.6
乙腈	0.075	0.20
1-丁醇	n.d.	0.31
二氯甲烷	8.5	n.d.
乙酸乙酯	0.21	n.d.
<i>N,N</i> -二甲基乙醯胺*	>20	n.d.
<i>N,N</i> -二甲基乙醯胺	16	n.d.
四氫呋喃	7.0	n.d.
乙酸	1.7	n.d.
乙酸/水(10/90)(v/v)(pH=2.2)	<0.001	n.d.
甲醇/二氯甲烷(50/50)(v/v)	8.3	n.d.
2-丙醇/二氯甲烷(97/3)(v/v)	0.045	0.19
乙醇 /水(95/5)(v/v)	0.078	0.27

(*) 125 mg I 型溶於 0.5 mL *N,N*-二甲基乙醯胺

n.d. = 未測定

5 【圖示之簡單說明】

圖 1 為代表 I 型之 X-射線粉末繞射(XPRD)圖形。

圖 2 為代表 I 型之紅外線(IR)光譜。

圖 3 為 I 型之差示掃描比熱計(DSC)曲線。

圖 4 為代表 II 型之 XPRD 圖形。

圖 5 為代表 II 型之 IR 光譜。

5 圖 6 為 II 型之 DSC 曲線。

圖 7 為代表 III 型之 XPRD 圖形。

圖 8 為代表 III 型之 IR 光譜。

圖 9 為 III 型之 DSC 曲線。

圖 10 為代表 IV 型之 XPRD 圖形。

10 圖 11 為代表 IV 型之 IR 光譜。

圖 12 為 IV 型之 DSC 曲線。

圖 13 為代表 V 型之 XPRD 圖形。

圖 14 為代表 VI 型之 XPRD 圖形。

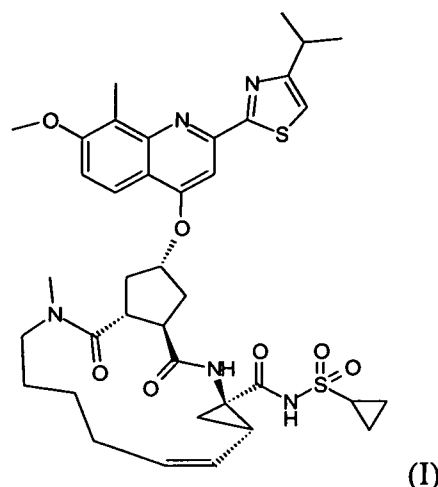
15 圖 15 為代表式(I)化合物非晶形之 XPRD 圖形。

102年5月10日修正頁(本)
劃線

公告本

十、申請專利範圍：

1. 一種呈固態之式(I)化合物：



其特徵在於其係呈結晶形。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該結晶形之 X-射線粉末繞射圖形包括出現在 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 與 $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 之波峰(I 型)。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該結晶形之 IR 圖形包括出現在 $3405 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3066 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1517 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1427 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1301 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1285 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1149 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1132 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1111 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $975 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $956 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 與 $800 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 之波峰(I 型)。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該結晶形之 X-射線粉末繞射圖形包括出現在 $4.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 與 $14.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 之波峰(II 型)。
5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中該結晶形之 IR 圖形包括出現在 $1592 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 之波峰(II 型)。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該結晶形之 X-射線粉末繞射圖形包括出現在 $6.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 與 $17.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 之波峰(III 型)。
7. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中該結晶形之 IR 圖形包括出現在 $3120 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2870 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 與 $1063 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 之波峰(III 型)。
8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該結晶形之 X-射線粉末繞射圖形包括出現在 $5.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 與 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 之波峰(IV 型)。
9. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中該結晶形之 IR 圖形包括出現在 $1369 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 與 $846 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 之波峰(IV 型)。
10. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該結晶形之 X-射線粉末繞射圖形包括出現在 $9.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 與 $19.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 之波峰(V 型)。
11. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該結晶形之 X-射線粉末繞射圖形包括出現在 $4.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 與 $12.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 之波峰(VI 型)。
12. 根據申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之化合物，係作為醫藥品。
13. 根據申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之化合物，係用於治療 C 型肝炎病毒(HCV)。
14. 一種根據申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之化合物的用途，係用於製備治療 HCV 的藥物。

15. 一種包含如申請專利範圍第 1 項所定義之式(I)化合物之兩種或多種結晶形之混合物，其中該結晶形係選自：根據申請專利範圍第 2 至 3 項之 I 型、根據申請專利範圍第 4 至 5 項之 II 型、根據申請專利範圍第 6 至 7 項之 III 型、根據申請專利範圍第 8 至 9 項之 IV 型、根據申請專利範圍第 10 項之 V 型與根據申請專利範圍第 11 項之 VI 型。
16. 根據申請專利範圍第 15 項之混合物，其中該混合物包括式(I)化合物之 II 型與 I 型。
17. 根據申請專利範圍第 15 項之混合物，其中該混合物包括式(I)化合物之 III 型與 II 型。
18. 一種包含如申請專利範圍第 1 項所定義之式(I)化合物之一種或多種結晶形與式(I)化合物之非晶形之混合物，其中該結晶形係選自：根據申請專利範圍第 2 至 3 項之 I 型、根據申請專利範圍第 4 至 5 項之 II 型、根據申請專利範圍第 6 至 7 項之 III 型、根據申請專利範圍第 8 至 9 項之 IV 型、根據申請專利範圍第 10 項之 V 型與根據申請專利範圍第 11 項之 VI 型。
19. 根據申請專利範圍第 18 項之混合物，其中該混合物包括根據申請專利範圍第 4 至 5 項之 II 型與式(I)化合物之非晶形。
20. 根據申請專利範圍第 15 至 19 項中任一項之混合物，係作為醫藥品。
21. 根據申請專利範圍第 15 至 19 項中任一項之混合物，係用於治療 C 型肝炎病毒(HCV)。

22. 一種根據申請專利範圍第 15 至 19 項中任一項之混合物的用途，係用於製備治療 HCV 的藥物。

23. 一種製備根據申請專利範圍第 2 至 3 項中任一項之結晶形(I 型)之方法，其包括：

5 a) 由式(I)化合物溶於 1-丁醇或 2-丙醇中，同時於溶劑之回流溫度下加熱；及

b) 使其自然冷卻。

24. 一種製備根據申請專利範圍第 2 至 3 項中任一項之結晶形(I 型)之方法，其包括：

10 - 由 II 型於選自：2-丙醇、乙醇、1-丁醇、甲醇與二氯甲烷或水之混合物或其混合物之醇類溶劑中，於醇類溶劑之回流溫度下形成漿物；或

- 由含 I 型與 II 型之混合物，於選自：2-丙醇、甲基異丙基酮(MIK)、THF、乙腈、乙醇、丙酮、1-甲氧基丙-2-醇(1-M-2-P)、甲基乙基酮(MEK)、二氯甲烷、
15 1-丁醇、甲醇與二氯甲烷或水之混合物或其混合物之溶劑中，於至少約 30°C 之溫度下形成漿物。

25. 根據申請專利範圍第 24 項之方法，其中該醇類溶劑選自醇類混合物，該混合物包含甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、
20 1-丁醇或 2-丁醇。

26. 一種製備根據申請專利範圍第 4 至 5 項中任一項之結晶形(II 型)之方法，其包括：

a) 由式(I)化合物之非晶形於異丙醇中製成懸浮液；

b) 於室溫下攪拌該懸浮液；及

- c) 在該懸浮液中接種 II 型或 I 型之晶種。
27. 一種製備根據申請專利範圍第 4 至 5 項中任一項之結晶形(II 型)之方法，其包括：
- a) 由式(I)化合物溶於 2-丙醇中；及
- 5 b) 使來自步驟 a)之溶液保持在室溫下至少 1 天或在約 0 °C 至少 4 小時。
28. 一種製備根據申請專利範圍第 6 至 7 項中任一項之結晶形(III 型)之方法，其包括：
- a) 由式(I)化合物於乙腈中製成飽和或幾近飽和溶液，及
- 10 由式(I)化合物於水中製成飽和或幾近飽和溶液；
- b) 由來自步驟 a)之兩種飽和或幾近飽和溶液於至少 40 °C 下加熱；
- c) 由來自步驟 b)之兩種飽和或幾近飽和溶液依 50/50 體積比混合。
- 15 29. 一種製備根據申請專利範圍第 8 至 9 項中任一項之結晶形(IV 型)之方法，其包括：
- a) 由式(I)化合物於 1-甲氧基-2-丙醇中製成飽和或幾近飽和溶液；
- b) 由該飽和或幾近飽和溶液於 1-甲氧基-2-丙醇之回流
- 20 溫度下加熱；
- c) 由來自步驟 b)之飽和或幾近飽和溶液與水依 4/10 體積比混合。
30. 一種製備根據申請專利範圍第 10 項之結晶形(V 型)之方法，其包括：

- a) 由式(I)化合物於 2-丁酮中製成飽和或幾近飽和溶液，及由式(I)化合物於水中製成飽和或幾近飽和溶液；
- b) 由來自步驟 a)之兩種飽和或幾近飽和溶液於至少 40 °C 下加熱；
- c) 由來自步驟 b)之兩種飽和或幾近飽和溶液依 50/50 體積比混合。
31. 一種製備根據申請專利範圍第 11 項之結晶形(VI 型)之方法，其包括：
- a) 由式(I)化合物於水中製成漿物；
- b) 由來自步驟 a)之漿物於約 30°C、約 40°C 或約 50°C 下加熱至少 4 天。
32. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項所定義之式(I)化合物之結晶形，式(I)化合物之兩種或多種結晶形之混合物，與醫藥上可接受之賦形劑。
33. 根據申請專利範圍第 32 項之醫藥組合物，其中該晶形係選自：I、II、III、IV、V 與 VI 型。

102年5月10日修正
 劃線頁(本)

公告本

十一、圖式：

1/15

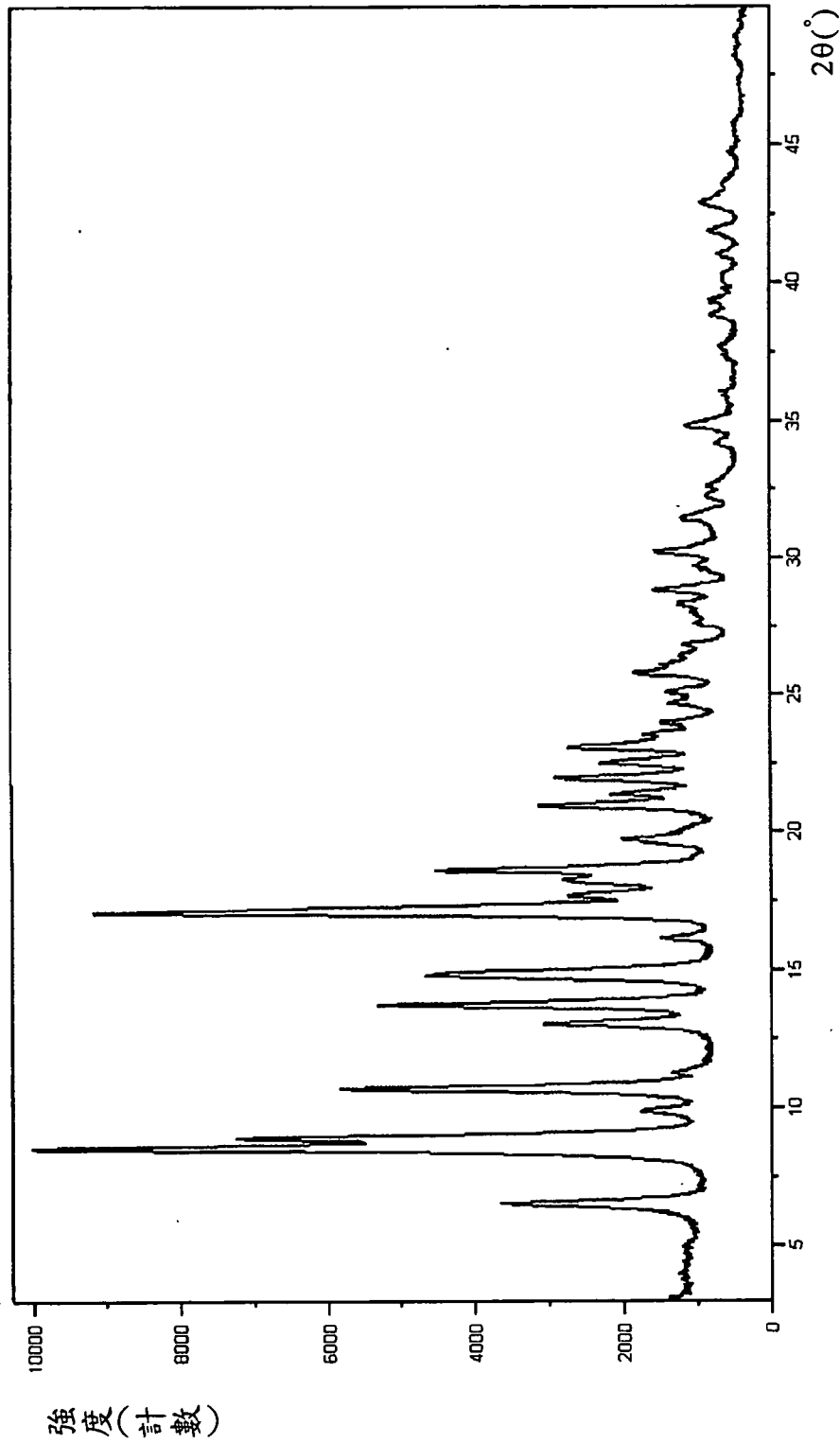


圖 1

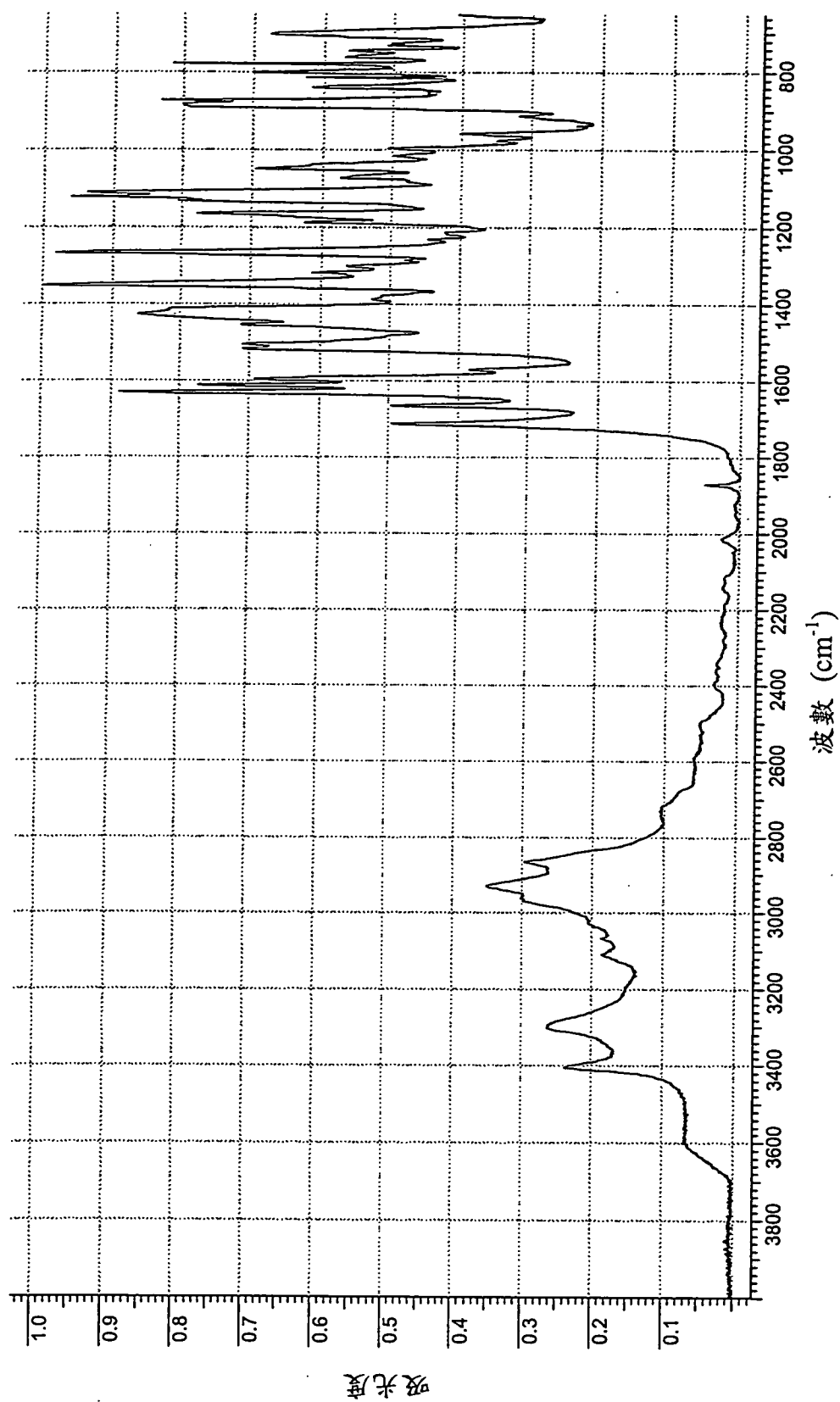


圖 2

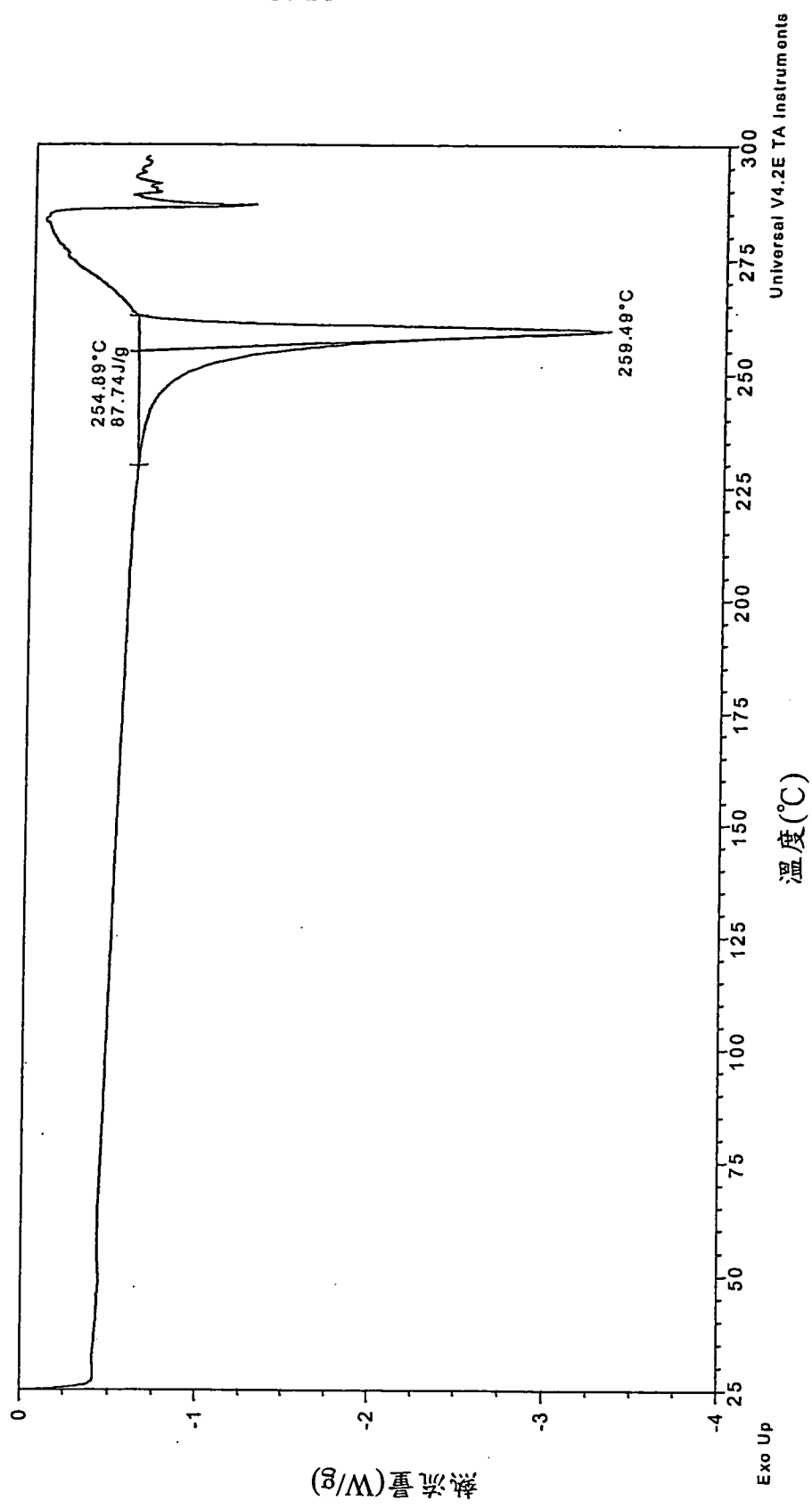


圖 3

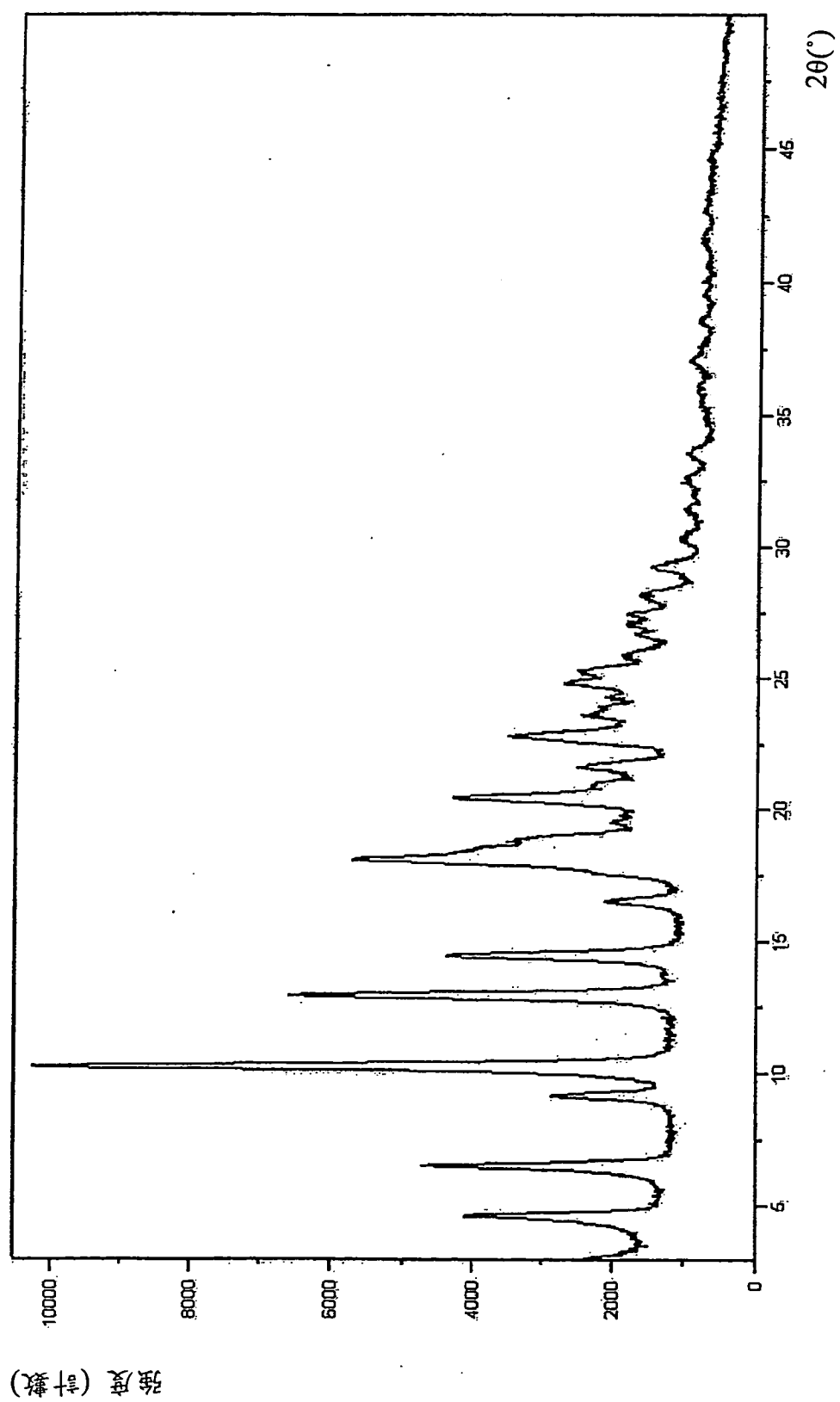


圖 4

5/15

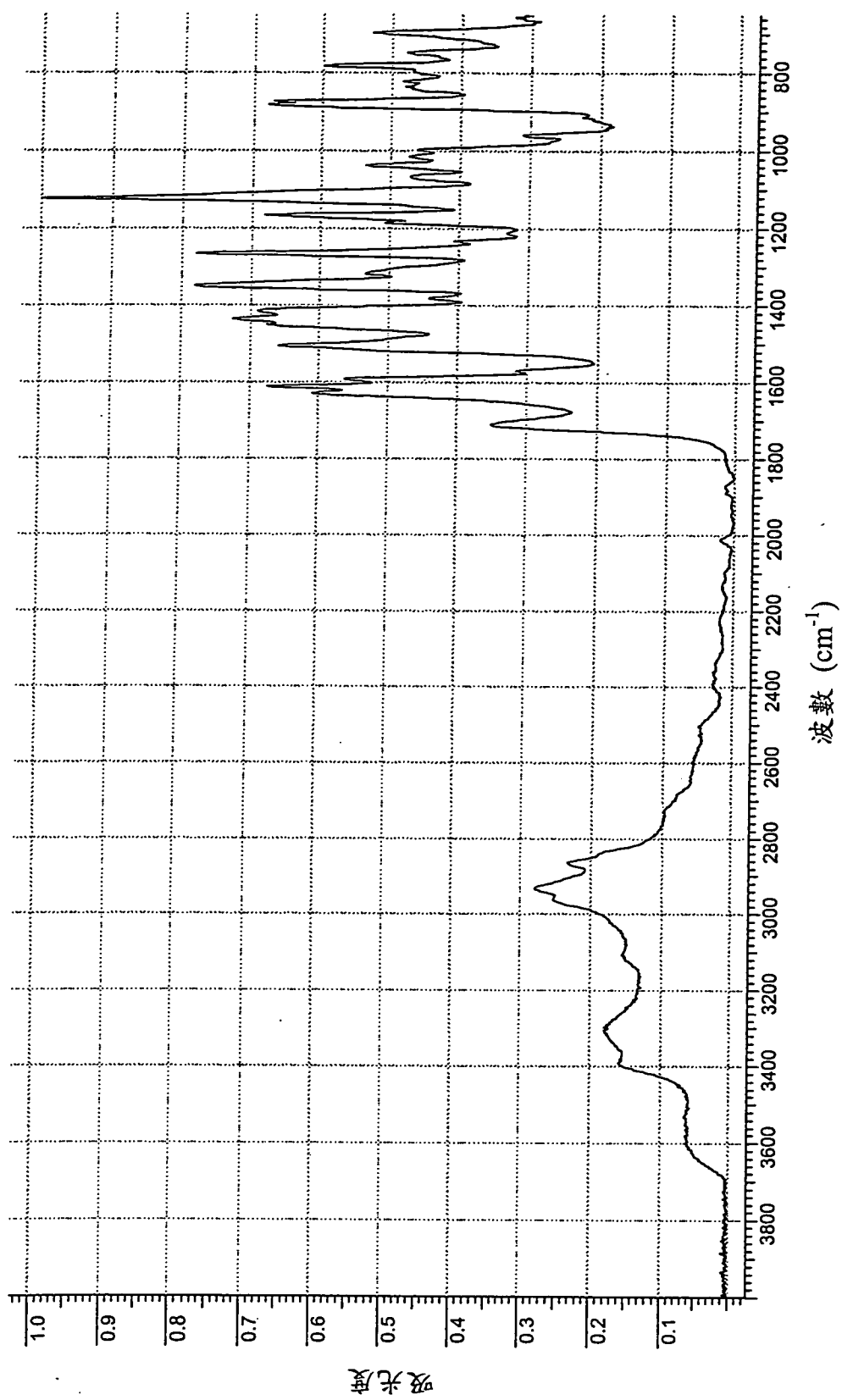


圖 5

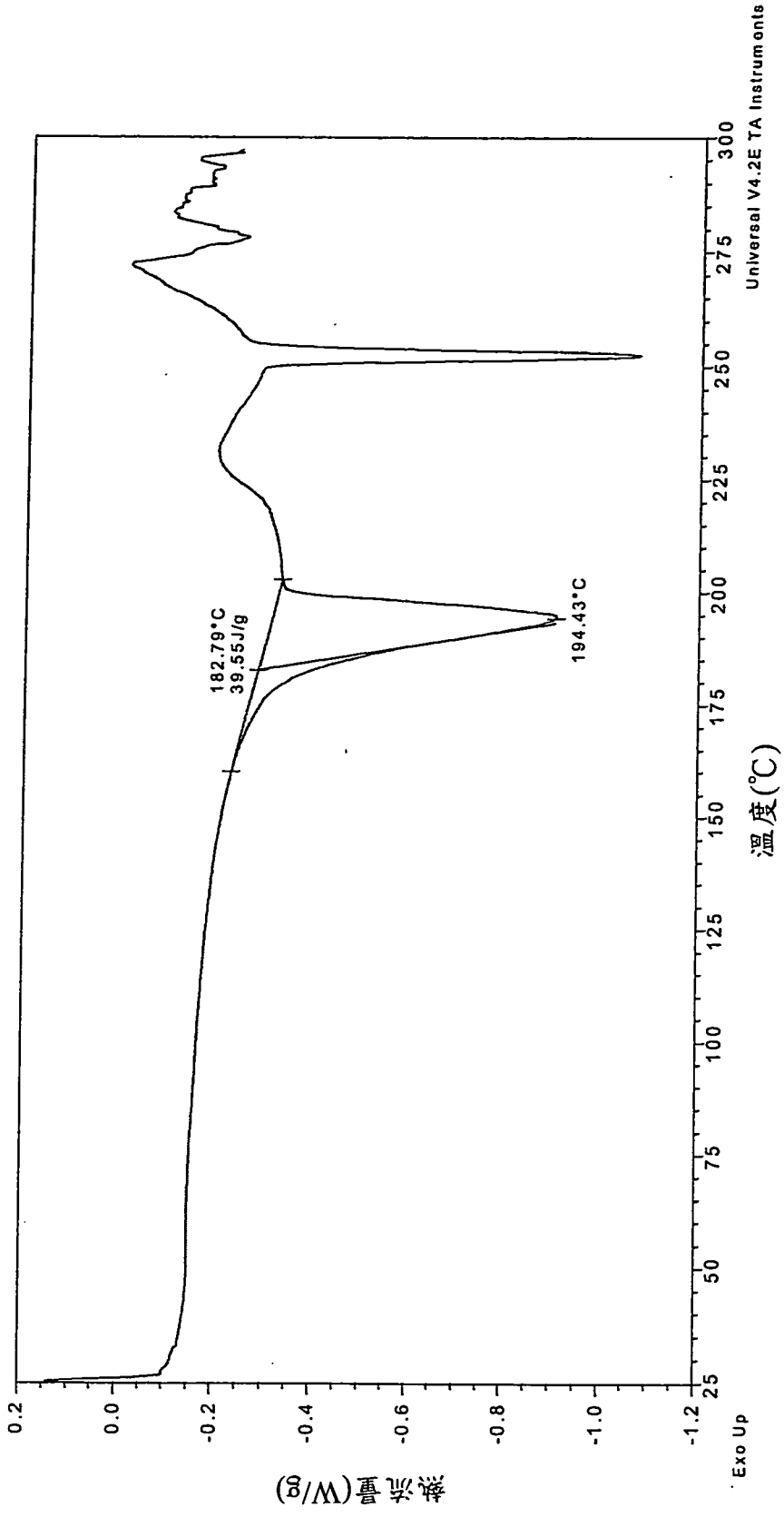


圖 6

7/15

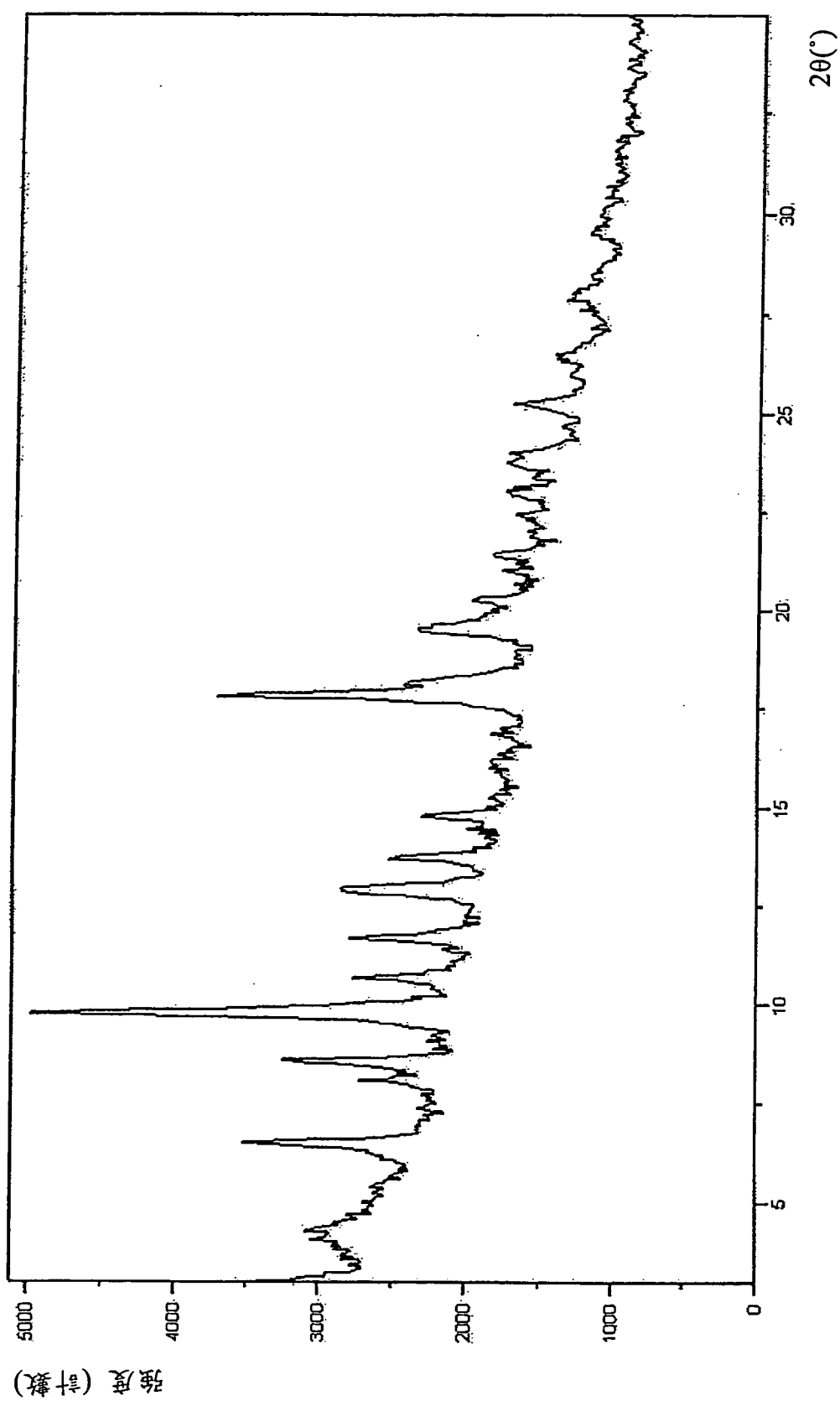


圖 7

8/15

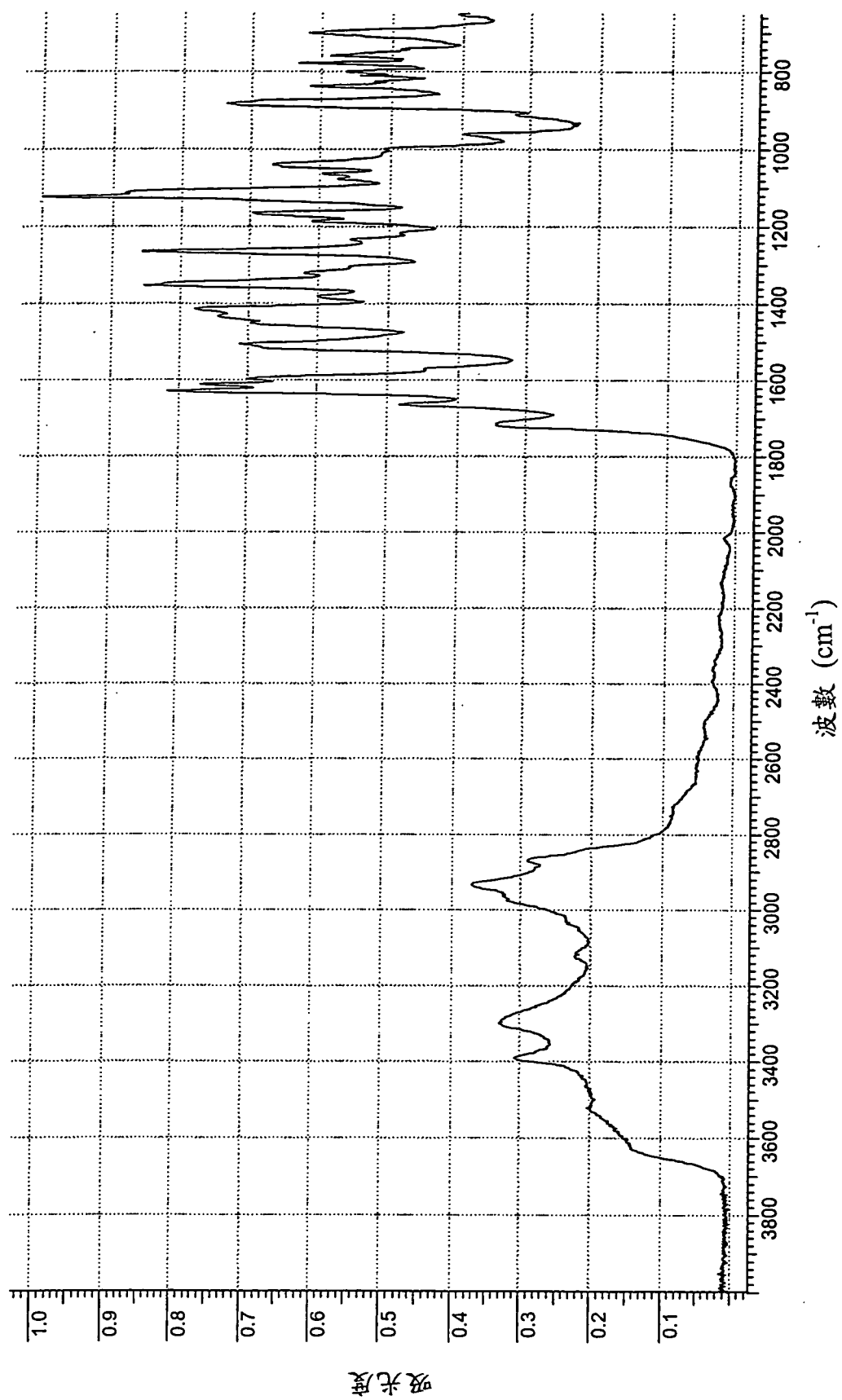


圖 8

9/15

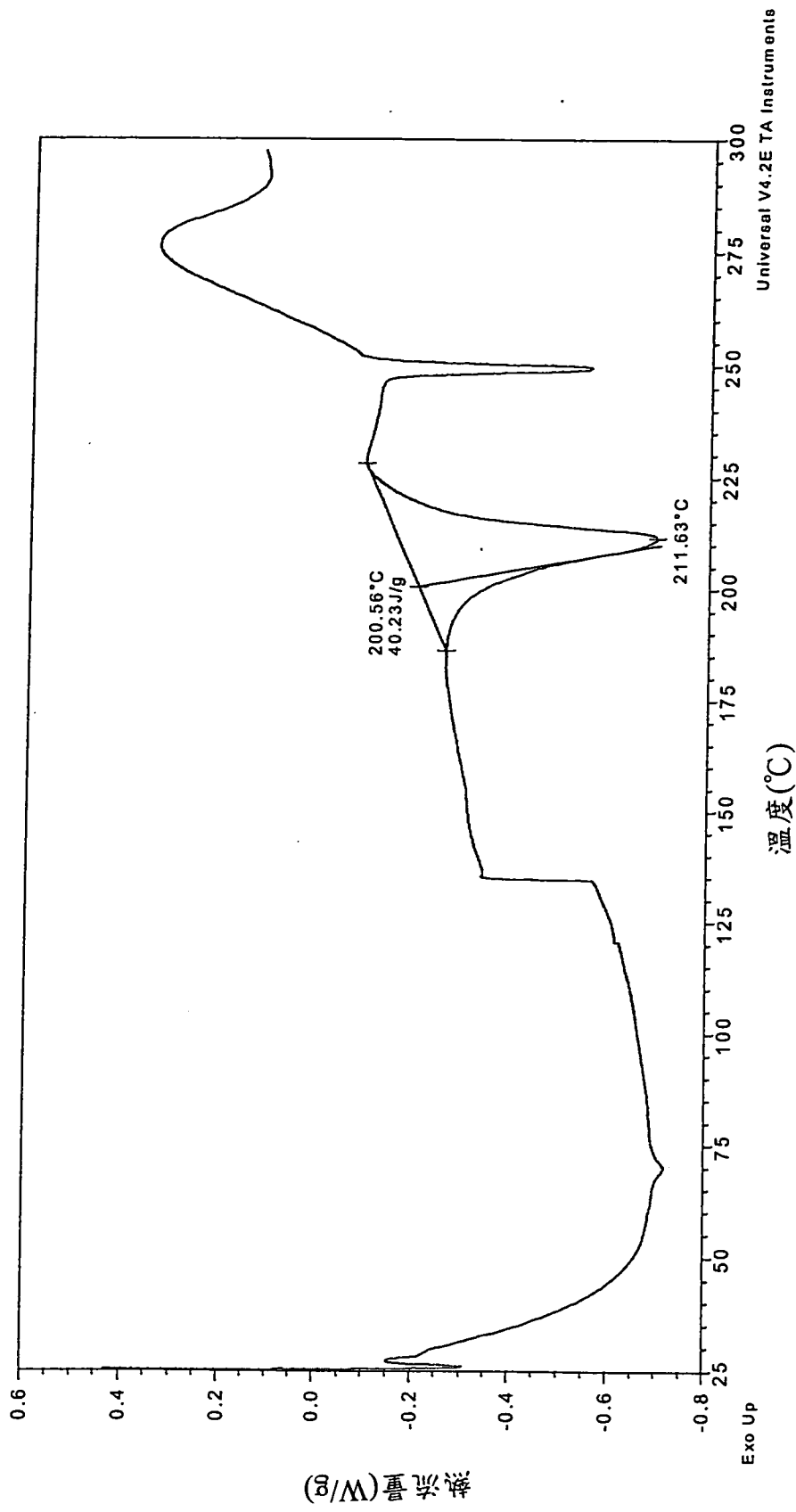


圖 9

10/15

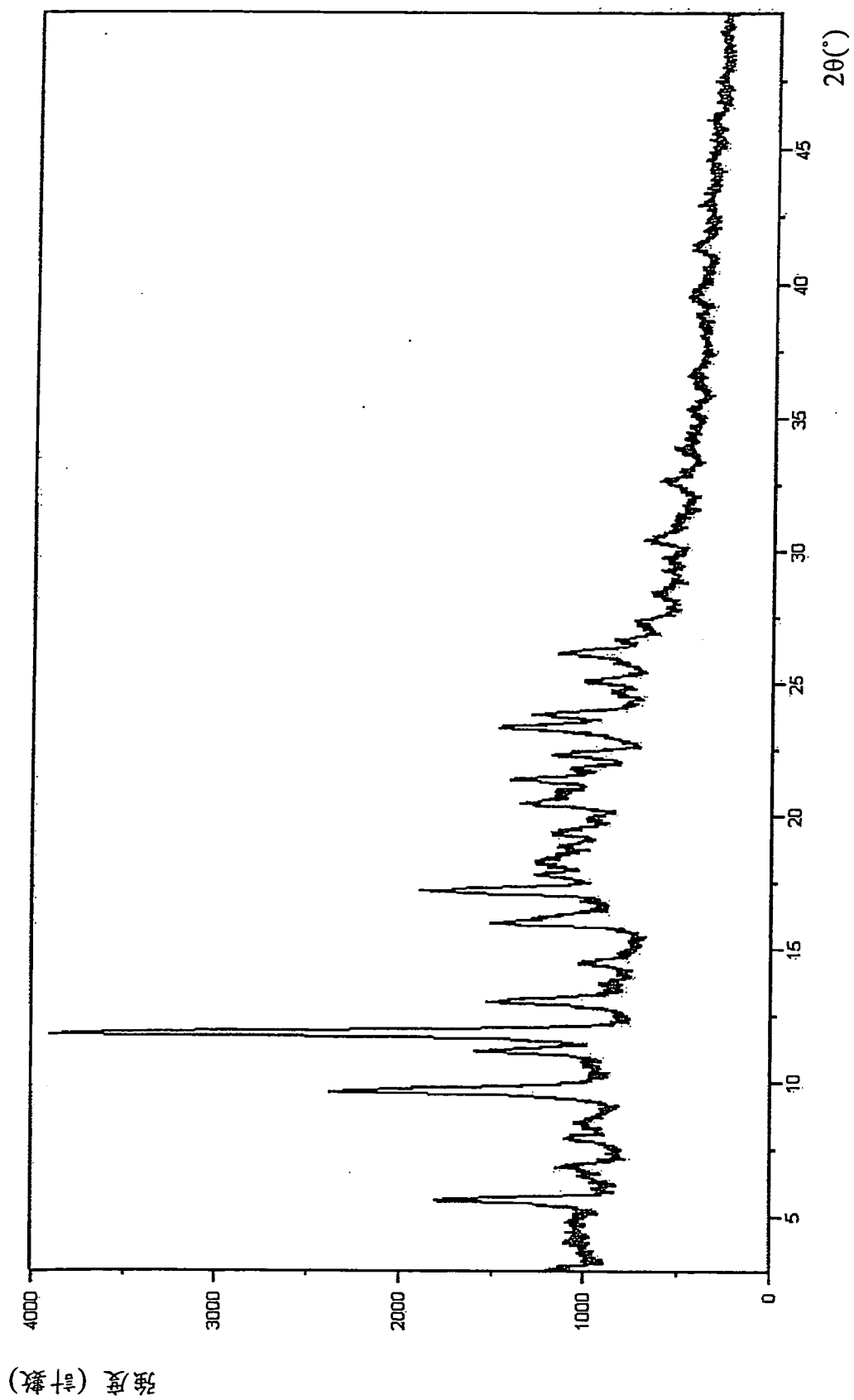


圖 10

11/15

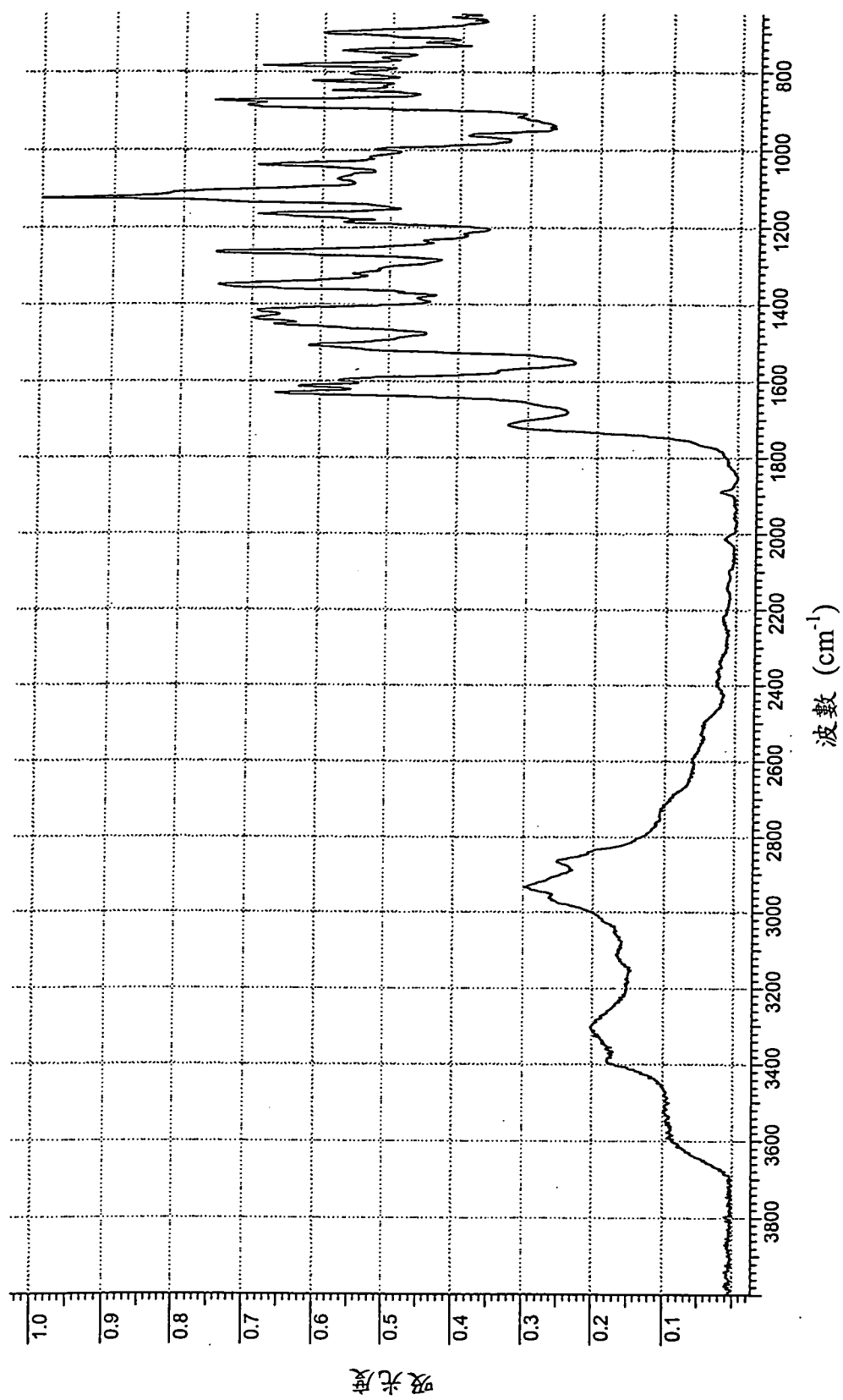


圖 11

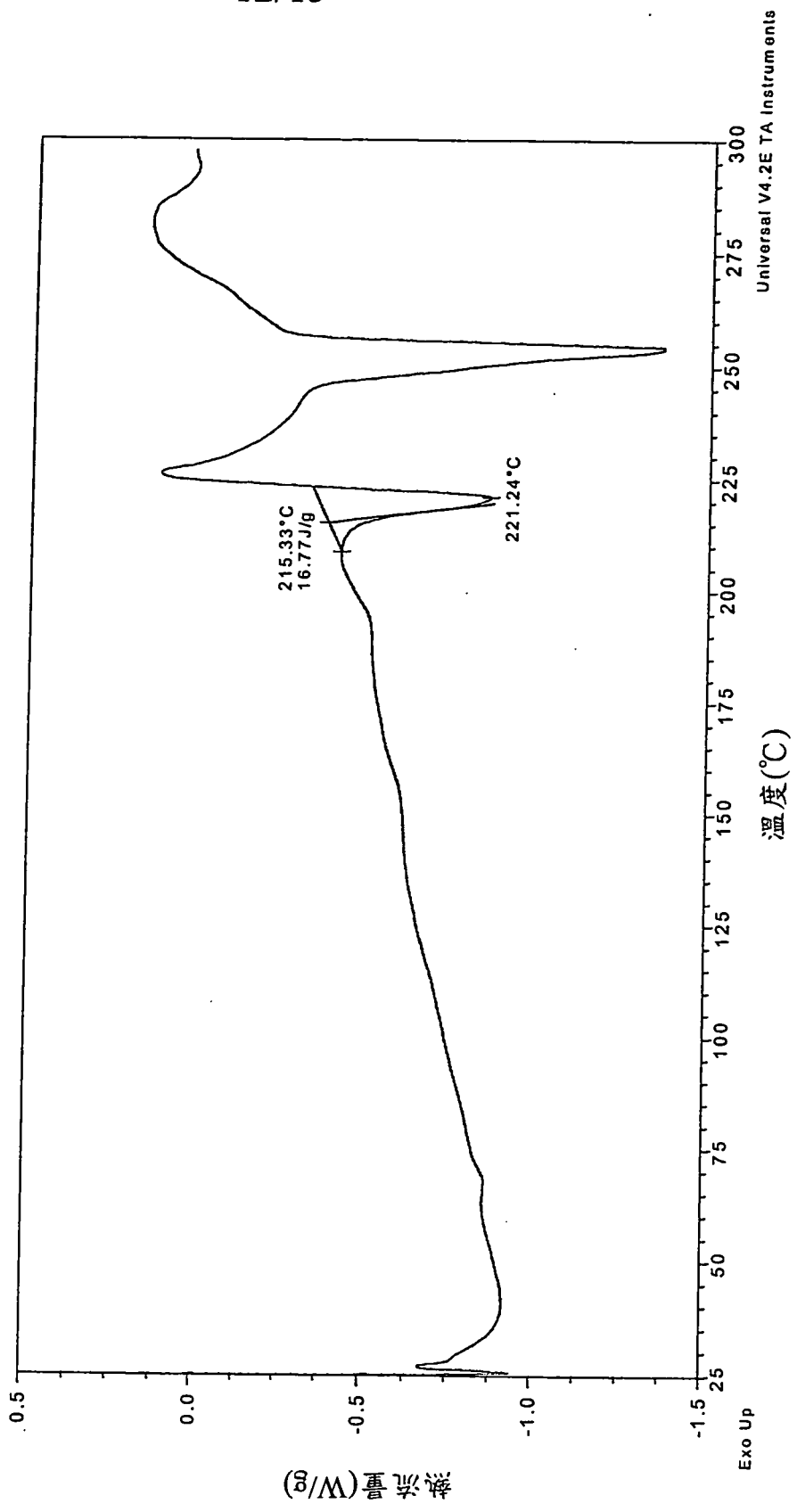


圖 12

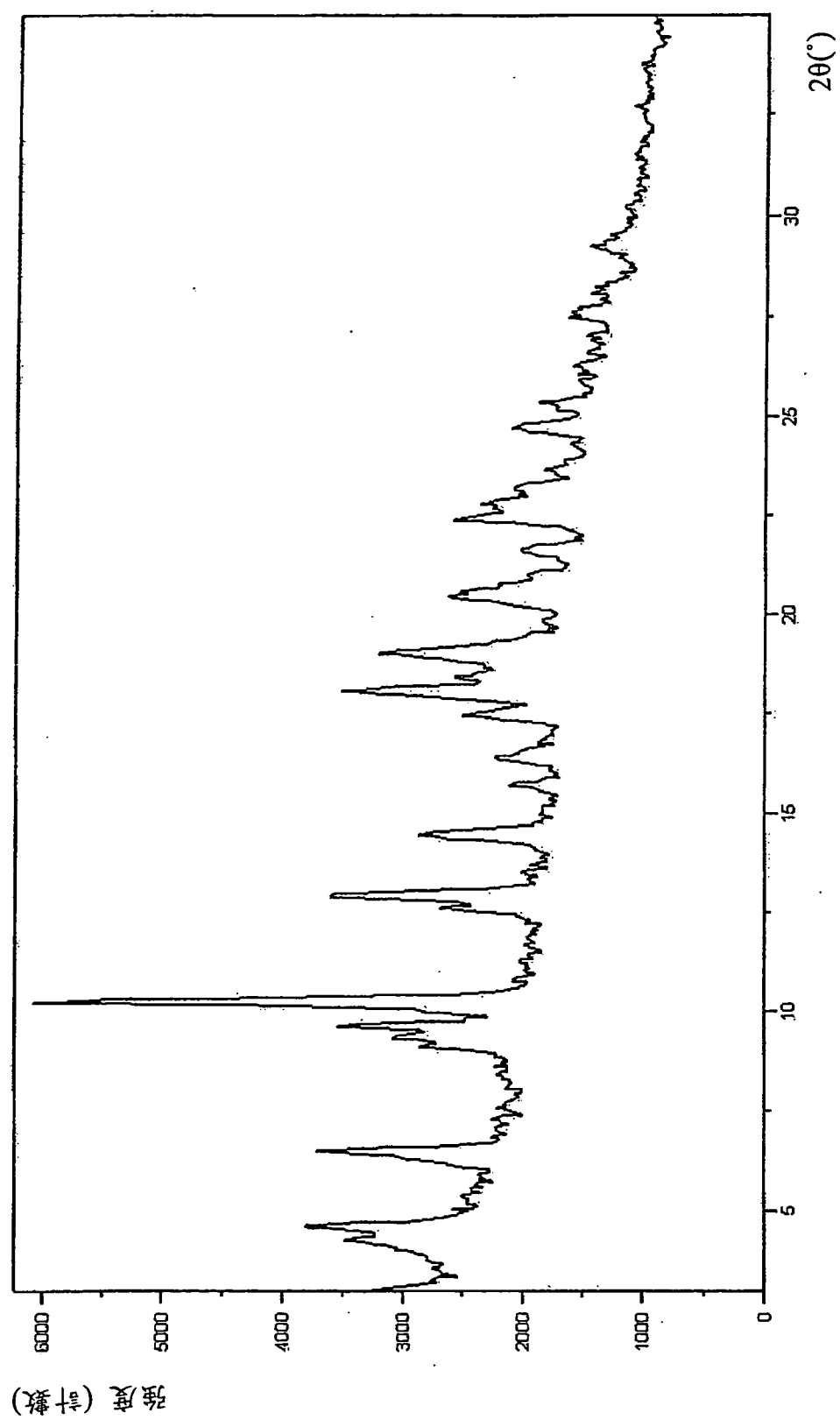


圖 13

14/15

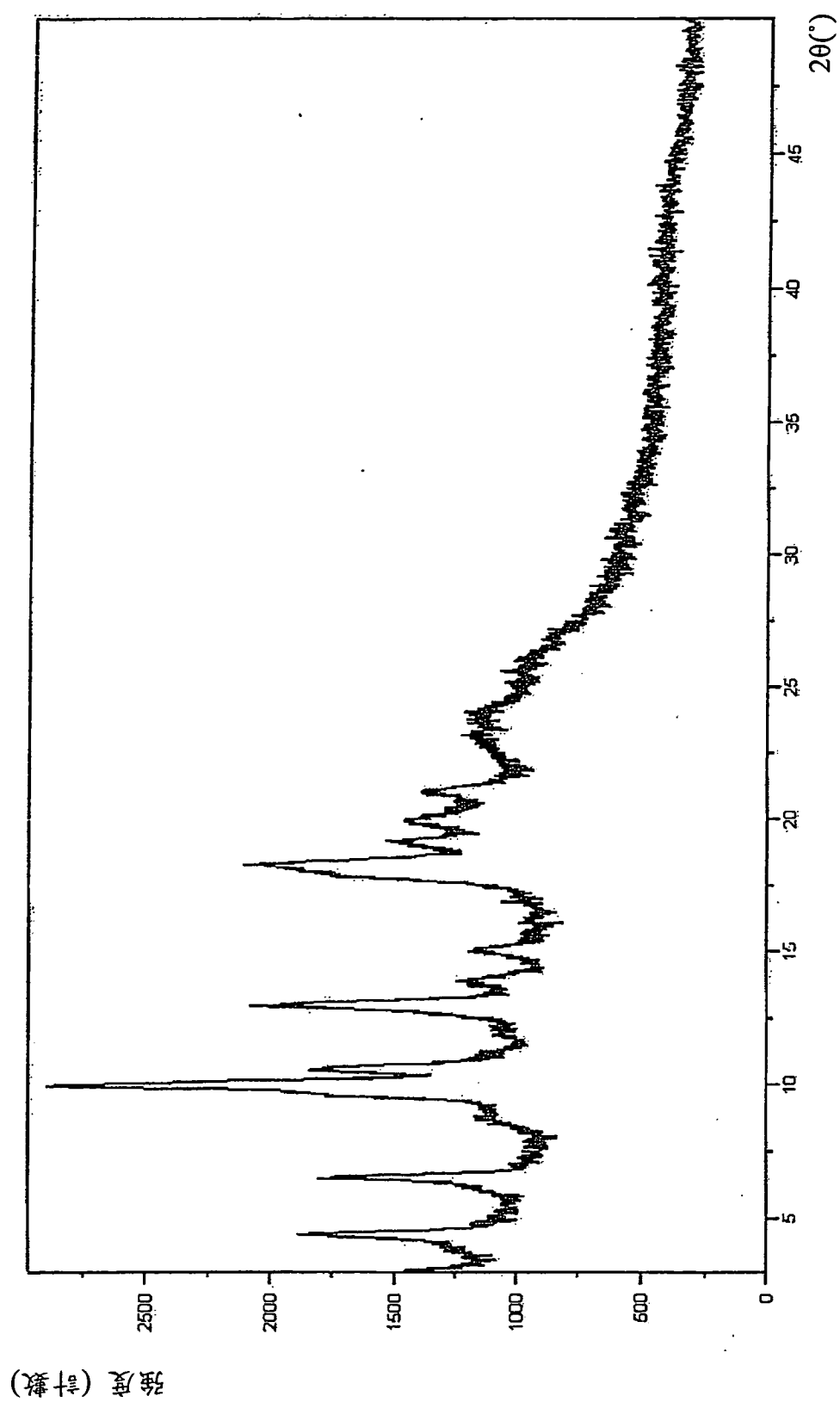


圖 14

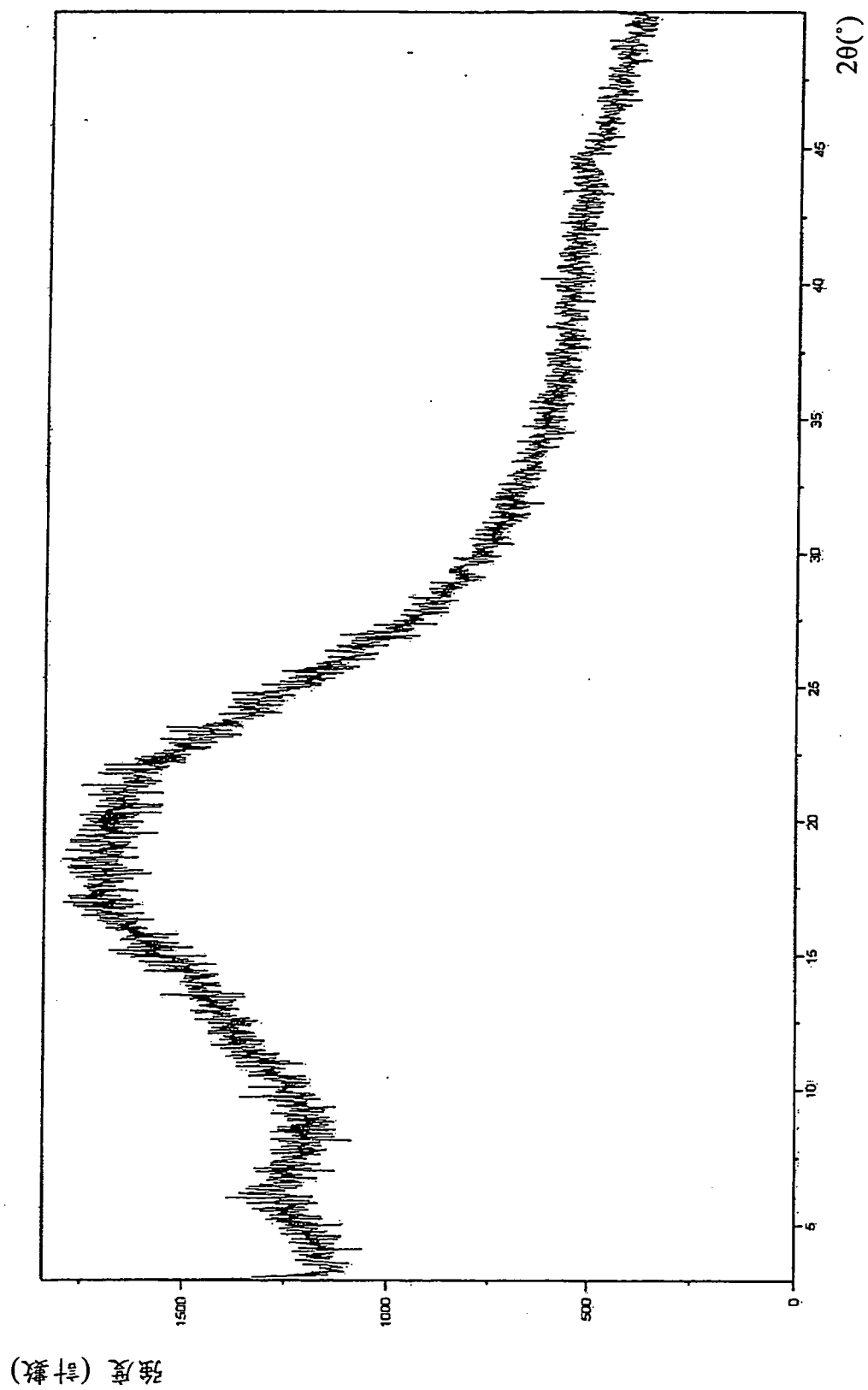


圖 15