

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7005007号

(P7005007)

(45)発行日 令和4年2月4日(2022.2.4)

(24)登録日 令和4年1月7日(2022.1.7)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 211/40 (2006.01)

C 0 7 C 211/40

C S P

A 6 1 K 31/13 (2006.01)

A 6 1 K 31/13

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

C 0 7 C 209/62 (2006.01)

C 0 7 C 209/62

請求項の数 15 (全36頁)

(21)出願番号 特願2017-557899(P2017-557899)

(86)(22)出願日 平成28年5月2日(2016.5.2)

(65)公表番号 特表2018-516883(P2018-516883  
A)

(43)公表日 平成30年6月28日(2018.6.28)

(86)国際出願番号 PCT/EP2016/059726

(87)国際公開番号 WO2016/177656

(87)国際公開日 平成28年11月10日(2016.11.10)

審査請求日 平成31年4月25日(2019.4.25)

審判番号 不服2021-4111(P2021-4111/J1)

審判請求日 令和3年3月31日(2021.3.31)

(31)優先権主張番号 15166641.9

(32)優先日 平成27年5月6日(2015.5.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
欧州特許庁(EP)

最終頁に続く

(73)特許権者 517381706

オリソン ヘノミクス エセ . アー .  
スペイン国 2 8 0 1 4 マドリッド ,  
カレーラ デ サン ヘロニモ 1 5 , 2 階  
110002077(74)代理人  
園田・小林特許業務法人(72)発明者  
ディオドネ , ラルフ  
ドイツ国 7 9 2 0 6 ブライザハ , ラ  
イントールシュトラッセ 1 0 ベー(72)発明者  
シュヴィッター , ウルス  
スイス国 4 1 5 3 ライナハ ベーエル ,  
エリンシュトラッセ 1 5(72)発明者  
トルッサルディ , レネ  
スイス国 4 1 2 7 ビルスフェルデン ,  
ザリネンシュトラッセ 2 アー

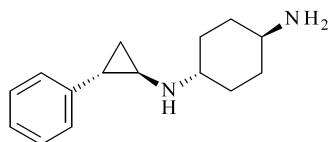
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 固体形態

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

1 4 . 9 °、1 6 . 0 °、2 0 . 6 °、2 4 . 8 °、2 5 . 7 °、3 1 . 5 °、及び 3 5 . 9 ° ( ± 0 . 2 ° ) の回折角 2 シータに X R P D ピークを含む X R P D 回折パターンによって特徴付けられる、式 ( I )



(I)

の化合物の二塩酸塩の結晶。

【請求項2】

1 4 . 6 °、1 4 . 9 °、1 6 . 0 °、1 7 . 7 °、1 8 . 7 °、1 9 . 4 °、2 0 . 6 °、2 1 . 7 °、2 4 . 4 °、2 4 . 8 °、2 5 . 7 °、3 1 . 5 °、3 5 . 2 ° 及び 3 5 . 9 ° ( ± 0 . 2 ° ) の回折角 2 シータに X R P D ピークを含む X R P D 回折パターンによって特徴付けられる、請求項1に記載の結晶。

【請求項3】

以下の表4、表5、表10又は表11：

表 4	表 5	表 1 0	表 1 1
2 シー タ/°	2 シー タ/°	2 シー タ/°	2 シー タ/°
3.4	3.4	14.6	3.4
6.8	14.6	14.9	14.6
10.2	14.9	15.4	14.9
13.6	15.4	16.0	15.4
14.6	16.0	16.8	16.0
14.9	16.8	17.5	16.8
15.4	17.5	17.7	17.5
16.1	17.7	18.1	17.7
16.8	18.1	18.7	18.1
17.5	18.7	19.4	18.7
17.7	19.4	20.6	19.4
18.1	20.2	20.8	20.6
18.5	20.6	21.2	20.8
18.7	20.8	21.6	21.1
18.9	21.2	24.8	21.6
19.4	21.6	25.2	23.0
19.9	23.8	25.6	23.8
20.2	24.4	29.3	24.4
20.6	24.8	29.5	24.8
20.8	25.2	29.7	25.2
21.1	25.6	31.3	25.7
21.7	29.3	31.5	29.3
22.1	29.5	31.7	29.5
23.0	29.7	32.0	29.7
23.8	31.3	35.1	30.4
23.9	31.5	35.3	30.5
24.4	31.7	35.6	31.3
24.8	32.0	35.9	31.5
25.2	35.2	37.0	31.7
25.7	35.3	37.2	32.0
27.9	35.6	37.9	35.1
30.4	35.9		35.3
31.2	37.1		35.6
31.5	37.2		35.9
35.2			36.6
35.6			37.1
35.9			37.2
			37.9

10

20

30

40

に記載されている回折角 2 シー タ (  $\pm 0.2^\circ$  ) に X R P D ピークを含む X R P D 回折パターンによって特徴付けられる、請求項 1 又は 2 に記載の結晶。

【請求項 4】

図 2、図 3、図 1 5 又は図 1 6 の X R P D 回折パターンによって特徴付けられる、請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の結晶。

【請求項 5】

以下の表 (  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  ) :

波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )
2689	1530	952
2656	1517	935
2568	1500	924
2516	1466	912
2476	1392	881
2434	1208	834
2081	1124	762
2045	1111	756
1611	1080	744
1590	1044	690
	1028	

10

に示される I R スペクトルにおける特徴的なバンド ( $\text{cm}^{-1}$ ) によって特徴付けられる、請求項 1 から 4 の何れか一項に記載の結晶。

【請求項 6】

ラマンスペクトルにおける  $1225\text{ cm}^{-1}$  ( $\pm 1\text{ cm}^{-1}$ ) のバンドによって特徴付けられる、請求項 1 から 5 の何れか一項に記載の結晶。

20

【請求項 7】

ラマンスペクトルにおける  $1225\text{ cm}^{-1}$  及び  $745\text{ cm}^{-1}$  ( $\pm 1\text{ cm}^{-1}$ ) の特徴的なバンドによって特徴付けられる、請求項 6 に記載の結晶。

【請求項 8】

ラマンスペクトルにおける  $1225\text{ cm}^{-1}$ 、 $745\text{ cm}^{-1}$ 、 $207\text{ cm}^{-1}$ 、及び  $106\text{ cm}^{-1}$  ( $\pm 1\text{ cm}^{-1}$ ) の特徴的なバンドによって特徴付けられる、請求項 6 又は 7 に記載の結晶。

【請求項 9】

以下の表 ( $\pm 1\text{ cm}^{-1}$ ) :

波数シフト ( $\text{cm}^{-1}$ )	波数シフト ( $\text{cm}^{-1}$ )	波数シフト ( $\text{cm}^{-1}$ )
3089	1446	757
3069	1377	745
3053	1312	619
3040	1262	497
3013	1225	477
2952	1209	448
2935	1180	387
2910	1155	277
2881	1073	207
2867	1041	140
1606	1003	106
1583	914	77
1501	881	58
1487	831	
1473	791	

30

40

に記載されているラマンスペクトルに特徴的なバンドを含むラマンスペクトルによって特徴付けられる、請求項 6 から 8 の何れか一項に記載の結晶。

50

## 【請求項 10】

請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の結晶並びに薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物。

## 【請求項 11】

請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の結晶を含む治療活性物質。

## 【請求項 12】

LSD 1 に関連する疾患又は LSD 1 阻害剤によって調節される疾患の治療又は予防における使用のための、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 13】

LSD 1 に関連する疾患又は LSD 1 阻害剤によって調節される疾患の治療又は予防に有用な医薬の調製のための、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の結晶の使用。

10

## 【請求項 14】

疾患ががんである請求項 12 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 15】

疾患ががんである請求項 13 に記載の使用。

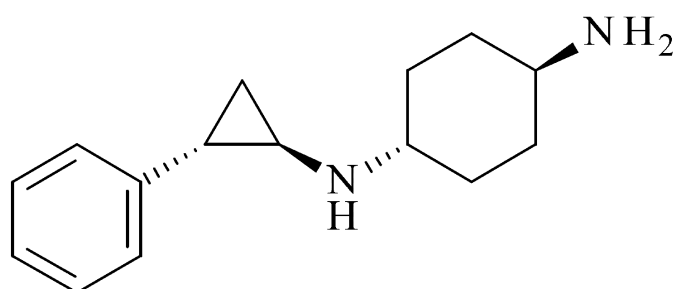
## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は式 (I)

20



(I)

の化合物又はその塩の新規な固体形態並びにその製造方法、これらの固体形態を含む薬学的組成物、並びにそれらの医薬としての使用に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

多形はある化合物が 1 を超える識別可能な結晶種として結晶化することができる能力である。異なった多形相（又は多形体）は、結晶格子中において異なった分子の配列又はコンフォメーションを有する。固体が識別可能な結晶格子を有さず、分子の分子配列が無秩序であれば、これは非晶性と考えられる。非晶性状態は構造的に液体状態と同様である[W. McCrone, Phys. Chem. Org. Solid State (1965) 2:725767]。

## 【0003】

薬剤物質の多形相は、異なった化学的、物理的、及び物理技術的特性を有し得る。相違は、たとえば結晶構造中の分子の充填（密度、屈折率、電導性、吸湿性）、熱力学的特性（融点、熱容量、蒸気圧、溶解性）、動力学的特性（溶解速度、安定性）、表面特性（表面自由エネルギー、界面張力、形状、形態学）、及び機械的特性（圧縮性、引張り強度）に由来する。これらの特性は、活性薬学成分（API）及び薬剤製品を加工し製造する能力に対して直接的に影響し得る。多形はさらに、固体状態の特性の変化及び特定の製剤化に対する適合性による薬学的な影響を有する。したがって、API の多形は薬剤製品の品質、安全性、効率、及び開発可能性に影響を与え、したがって基本的な重要である[D. Giron等、J. Therm. Anal. Cal. (2004) 77:709]。

40

## 【0004】

同質異像に加えて、API は適切な対イオンとともに異なった塩の形態で結晶化すること

50



ができる。多形と同様、上記のように、塩の形態は溶解性の程度並びにその他の多くの物理的及び化学的因子において互いに異なっている。A P I の遊離酸又は遊離塩基と比較して、適切な塩の形態によって水溶性、溶解速度、吸湿性、化学的安定性、融点、又は機械的特性の改善が得られる。

【 0 0 0 5 】

溶媒和物は、偽多形体としても知られているが、化学量論量又は非化学量論量の溶媒が結晶格子中に組み込まれた結晶形態である。組み込まれた溶媒が水であれば、溶媒和物は水和物として一般に知られている。

【 0 0 0 6 】

式 ( I ) の化合物、その製造、そのリジン特異的デメチラーゼ - 1 ( L S D 1 ) 阻害剤としての薬学的活性、並びに L S D 1 に関連する疾患の治療、予防及び / 又は進行の遅延は、国際公開第 2 0 1 3 / 0 5 7 3 2 2 ( A 1 ) 号に記載されている。

10

【 0 0 0 7 】

式 ( I ) の化合物は極めて強力な活性薬学成分 ( H P A P I ) であることが今や見出されている。H P A P I は従来の A P I よりもはるかに少ない用量レベルで効果がある。H P A P I は必要な用量が少なく、したがって副作用も少ないという点で有効な医薬となるため、一方では有益であるが、他方、製造が困難であるという新たな問題もある。規制ガイドラインの遵守における安全性、健康及び環境 ( S H E ) の要求により、所望のレベルの封じ込め、最小の操作員の曝露、及び労働者の保護及び安全の確立を達成するための工場の設計、設備の選択、及び製造プロセスに関する複雑なニーズを伴う隔離された高度封じ込め製造が必要とされている。したがって、高度に強力な性質がプロセス開発及び製造のための重要な論点である。

20

【 0 0 0 8 】

国際公開第 2 0 1 3 / 0 5 7 3 2 2 ( A 1 ) 号の記載によって得られる式 ( I ) の化合物は、多形形態 A の小さな針状結晶粒子となる。

【 0 0 0 9 】

式 ( I ) の化合物の製造のための方法の最終反応工程は、溶媒中の塩酸を用いる式 ( B O C - I ) の化合物、即ち式 ( I ) の t e r t - ブチルオキシカルボニル ( B O C ) 保護化合物の脱保護及びそれに続く得られた固体の濾過である。国際公開第 2 0 1 3 / 0 5 7 3 2 2 ( A 1 ) 号の 1 5 8 頁の実施例 5 に記載された条件下での過剰の H C l による B O C 保護基の開裂における反応性沈殿により、形態 A の極めて小さな粒子のスラリーが得られるが、これはたとえばフィルターが詰まるために反応混合物から濾別することが困難である。さらに、形態 A の小粒子は静電的に帯電しやすい。(スパチュラ等の) 金属製の器具による粒子の取扱いは極めて困難である。

30

【 0 0 1 0 】

そのような固体状態及び粒子形状は H P A P I に関しては極めて望ましくなく、そのため安全かつ十分に封じ込められた方法で式 ( I ) の化合物を製造することは極めて困難である。

【 0 0 1 1 】

したがって、新たな改善された方法及び代替の、より加工性の良い晶癖を有する新たな改善された多形相に対するニーズが存在する。

40

【 0 0 1 2 】

さらに、国際公開第 2 0 1 3 / 0 5 7 3 2 2 ( A 1 ) 号の 1 5 8 頁の実施例 5 に記載された条件下での B O C 基の脱保護においては、塩酸と溶媒との反応によって遺伝毒性を有する副生物が生成することがあり、そのため追加的な精製工程が必要となる。

【 0 0 1 3 】

当技術においては、A P I の二塩酸塩が分解して一塩酸塩になりやすく、それにより腐食性の塩酸が放出されることも知られている。したがって A P I の開発においては、その安定性の欠如及び腐食性が知られているために二塩酸塩の開発は通常望ましくない。驚くべきことに、式 ( I ) の化合物の安定な二塩酸塩が発見され、これは分解して腐食性の塩酸

50

を放出しない。

【発明の概要】

【0014】

ここで驚くべきことにある条件下においては、有利な有用性及び特性を有する以下に述べる式(Ⅰ)の化合物の新規な固体形態が得られることがわかった。これらは実質的に異なり、優れた物理的及び物理化学的特性を示し、これはたとえばAPIの溶解、API及び薬剤製品の安定性及び保存期間、及び/又は製造若しくは精製の経路の容易化等の、API及び薬剤製品の開発に関する種々の態様において有益である。特に本発明は加工性が改善され、安全性が改善され、並びにAPIの安定性が増大された式(Ⅰ)の化合物の新規な固体形態を提供する。

10

【0015】

本明細書に記載する新規な固体形態は、当技術で公知の分析方法、特にX線粉末回折、結晶構造解析、振動スペクトル、磁気共鳴及びマスマスペクトル、熱量測定法、熱重量測定法、動的蒸気吸着、並びに顕微鏡によって識別できる。

【0016】

式(Ⅰ)の化合物の新規な固体形態の製造のための新規な方法は遺伝毒性を有する副生物を産生しないので、追加的な製品の精製工程は不要となる。したがって得られる製品は純度がより高く毒性が低く、より安くより効率的でより環境にやさしい方法で製造される。

【0017】

他に定義しない限り、本明細書で用いる全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術における当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本発明の実施又は試験において、本明細書に記載したものと同様又は等価の方法及び材料を用いることができるが、好適な方法及び材料を以下に述べる。

20

【0018】

本明細書に述べる全ての出版物、特許出願、特許及びその他の参考文献は、参照により全体として組み込まれる。

【0019】

本出願において用いる命名法は、他に指示しない限りIUPACの体系的命名法に基づく。

【0020】

本明細書における構造中の炭素、酸素、硫黄、又は窒素原子の上に現れる空白の価数は、他に指示しない限り何れも水素の存在を示す。

30

【0021】

「C<sub>1-7</sub>アルコール」という用語は、少なくとも1個の水素原子がヒドロキシ基で置換された1～7個の炭素原子を含む線状又は分枝状の飽和炭化水素分子を意味する。特定の実施態様においては、アルコールは1～4個の炭素原子を有する。特定の実施態様においては、水素原子のうちの1つはヒドロキシ基で置換されている。C<sub>1-7</sub>アルコールの特定の例には、メタノール、エタノール、イソプロパノール若しくは2-プロパノール、n-プロパノール若しくは1-プロパノール、n-ブタノール若しくは1-ブタノール、イソブタノール若しくは2-メチルプロパン-1-オール、及びtert-ブタノール若しくは2-メチルプロパン-2-オールが含まれる。C<sub>1-7</sub>アルコールの最も特定の例は1-プロパノールである。

40

【0022】

「任意選択の」又は「任意選択的に」という用語は、続いて記載された事象又は状況が起こっても起こらなくてもよく、記載には事象又は状況が起こった場合及び起こらなかった場合が含まれることを意味する。

【0023】

「活性薬学成分」(又は「API」)という用語は、特定の生物活性を有する薬学的組成物中の化合物を意味する。

【0024】

「薬学的に許容される」という用語は、一般的に安全で、毒性がなく、生物学的にもそれ

50

以外にも望ましくないものでなく、獣医学並びにヒトへの薬学的使用に許容される、薬学的組成物の調製に有用な材料の属性を意味する。

【 0 0 2 5 】

「薬学的に許容される賦形剤」及び「治療不活性な賦形剤」という用語は交換可能に使用でき、薬学製品を製剤化する際に用いられる崩壊剤、結合剤、充填剤、溶媒、緩衝剤、等張化剤、安定剤、酸化防止剤、界面活性剤、担体、希釈剤又は滑沢剤等の、治療活性を有さず投与対象に対して毒性のない薬学的組成物中の薬学的に許容される任意の成分を意味する。

【 0 0 2 6 】

「薬学的組成物」という用語は、治療有効量の活性薬学成分を薬学的に許容される賦形剤とともに含み、哺乳類、たとえばそれを必要とするヒトに投与される混合物又は溶液を意味する。

10

【 0 0 2 7 】

「固体形態」又は「形態」という用語は、固体材料の結晶形態及び／又は非晶形態を意味する一般的用語である。

【 0 0 2 8 】

「結晶形態(crystal form)」及び「結晶形態(crystalline form)」という用語は交換可能に使用でき、結晶性固体の多形体及び偽多形体を意味する。

【 0 0 2 9 】

「多形体」及び「同質異像」という用語は同義に使用でき、ある化合物がその中で結晶化できる特定の1つの結晶構造を意味する。異なった多形体は結晶格子において異なった分子の配列又はコンフォメーションを有するが、全て同じ元素組成を共有している。

20

【 0 0 3 0 】

「多形」という用語は、ある化合物が1を超える多形体を形成する能力を意味する。

【 0 0 3 1 】

「互変」という用語は、その中で多形体の熱力学的安定性の序列が定義された温度で可逆的に変化する同一物質の2つ以上の多形体の間の関係を意味する。

【 0 0 3 2 】

「単変」という用語は、その中で多形体の熱力学的安定性の序列が融点未満の全ての温度で保持される同一物質の2つ以上の結晶形態の間の関係を意味する。「準安定」形態は最高序列の熱力学的安定性を有しない結晶形態である。

30

【 0 0 3 3 】

「溶媒和物」及び「偽多形体」という用語は同義で使用でき、結晶格子中に組み込まれた化学量論量又は非化学量論量の何れかの溶媒を有する結晶を意味する。組み込まれた溶媒が水であれば、形成される溶媒和物は「水和物」である。組み込まれた溶媒がアルコールであれば、形成される溶媒和物は「アルコラート」である。

【 0 0 3 4 】

「塩」という用語は2つの成分、即ち2つの塩形成物の明確に定義された化学量論比を有する酸及び塩基からなる材料を意味する。塩の結晶は酸と塩基との間の水素イオンの完全な移動を伴うイオン性結合相互作用によって形成される。

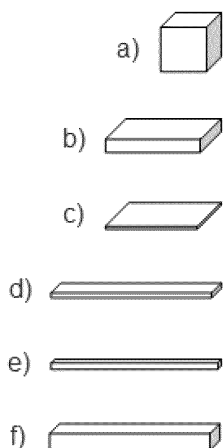
40

【 0 0 3 5 】

「結晶形状」という用語は、それから単結晶が構築される基本的な体要素（一又は複数）（多面体（一又は複数））を意味する。結晶形状は多面体（一又は複数）の格子面のミラーインデックスによって記述される。

【 0 0 3 6 】

「晶癖」という用語は結晶形態学を意味し、したがって固体形態の物理的外観を意味する。晶癖の変化は格子面の異なった成長速度によって引き起こされる。以下の晶癖が有名である[USP, General Chapter 776 (Optical Microscopy)]。



10

- a) 等方晶は等次元状である（立方体又は球体等）。
- b) 板状晶は平たい平面結晶であり、同程度の巾(breadth)及び幅(width)を有し、フレークより厚い。
- c) フレークは薄く平たい結晶であり、同程度の巾及び幅を有し、板状晶より薄い。
- d) ブレード（ラス）は細長いブレード状結晶である。
- e) 針状晶は針状で薄く同程度の幅及び巾を有する非常に細長い結晶である。
- f) 柱状晶は針状晶より大きな幅及び厚みを有する細長いプリズム状の結晶である。

20

## 【0037】

非球形物体、たとえば不規則な形状の粒子の「球相当径」（又はESD）という用語は、等価の体積を有する球体の直径である。

## 【0038】

「d50値」及び「質量メディアン直径」（又はMMD）という用語は交換可能に使用でき、質量平均粒径、即ち粒子の平均球相当径を意味し、これは集合体の粒子の50%（w）がこれより大きな球相当径を有し、残りの50%（w）がこれより小さな球相当径を有する、直径として定義される。

## 【0039】

「凝集体」という用語は、融合、焼結又は成長によって強く結合した一次粒子の集合体を意味する。凝集体は容易には分散することができない。「凝集」という用語は、一次粒子が結合して凝集体を形成するプロセスを意味する。

30

## 【0040】

「会合体」という用語は、接触によって互いに緩く付着した一次粒子の集合体を意味する。会合体は容易に分散することができる。「会合」という用語は、一次粒子が互いに付着して会合体を形成するプロセスを意味する。

## 【0041】

「非晶形態」という用語は、識別可能な結晶格子を有さず、分子の分子配列が広範囲の秩序を有しない固体材料を意味する。特に、非晶は鋭いブラッグ回折ピークを示さない材料を意味する。ブラッグの法則では、結晶材料の回折が式「 $2d \times \sin(\theta) = n \times \lambda$ 」[式中、「d」は結晶の隣接する平面の対の間の垂直距離（オンゲストローム）（「d間隔」）を意味し、「 $\theta$ 」はブラッグ角を意味し、「 $\lambda$ 」は波長を意味し、「n」は整数である]で表される。ブラッグの法則が満たされる場合には、反射されたビームは同位相で強め合うように干渉し、したがってX線回折パターンにおいてブラッグ回折ピークが観察される。ブラッグ角以外の入射角では、反射したビームは位相が一致せず、相殺的干渉又は打消しが起こる。非晶性材料はブラッグの法則を満たさず、X線回折パターンにおいて鋭いブラッグ回折ピークは観察されない。非晶性材料のXRPDパターンは一又は複数の非晶性ハローによってさらに特徴付けられる。

40

## 【0042】

50

「X R P D」という用語はX線粉末回折の分析方法を意味する。角度値の再現性は2シート $\pm 0.2^\circ$ の範囲、より詳細には2シート $\pm 0.1^\circ$ の範囲である。角度値との組合せで与えられる「約」という用語は、2シート $\pm 0.2^\circ$ の範囲、特に2シート $\pm 0.1^\circ$ の範囲の変動を意味する。相対的X R P Dピーク強度は構造因子、温度因子、結晶性、極性因子、多重性、及びローレンツ因子等の多くの因子に依存する。相対強度は、好ましい配向効果によって、測定によってかなり変化することがある。U S P 9 4 1 (US Pharmacopoeia, 37版, General Chapter 941)によれば、同一材料の2つの試料の間の相対強度は「好ましい配向」効果によってかなり変化し得る。たとえばK o c k s U . F .等(Texture and Anisotropy: Preferred Orientations in Polycrystals and Their Effect on Materials Properties, Cambridge University Press, 2000)に記載されているように、好ましい配向を取る異方性材料は、モジュラス、強度、しなやかさ、韌性、電導性、熱膨張性、その他の特性の異方性分布をもたらすことになる。X R P Dにおいて、またラマンスペクトルにおいても、好ましい配向によって強度分布の変化が引き起こされる。好ましい配向の効果は比較的大きな粒径を有する結晶A P Iにおいて特に顕著である。

【0043】

「FWHM」という略語は最大値の半分における全幅を意味し、これは半値高さにおける(たとえばスペクトル、特にX R P Dパターンに現れる)ピークの幅である。

【0044】

X線回折パターンに関係する「鋭いブラッグ回折ピーク」という用語は、ブラッグの回折法則が満たされた場合に観察されるピークを意味する。一般に、鋭いブラッグ回折ピークのFWHMは $0.5^\circ$  2シート未満である。

【0045】

X線回折パターンに関係する「非晶性ハロー」という用語は、非晶性材料のX線粉末回折パターンにおけるほぼベル状の回折最大を意味する。非晶性ハローのFWHMは原理的に結晶性材料のピークのFWHMより大きい。

【0046】

「FTIR」及び「IR」という用語は赤外線スペクトルの分析方法を意味する。

【0047】

「ラマン」という用語はラマンスペクトルの分析方法を意味する。ラマンシフトとの組合せで与えられる「約」という用語は、 $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ の範囲である再現性を意味する。

【0048】

「共焦点ラマンマイクロスペクトル」(CRM)という用語は、試料体積を空間的に分離することができる光学顕微鏡にラマン分光計を結合した分析デバイスを意味する。CRMによって試料の高倍率での可視化及び $1 \mu\text{m}$ 以下のディメンジョンを有する試料体積のラマン分析が可能になる(Dieing T.等(編), Confocal Raman Microscopy, Springer, 2011)。

【0049】

「SEM」という用語は走査電子顕微鏡の分析方法を意味する。走査電子顕微鏡ではイメージすべき試料の表面を走査するために高度に焦点が合った電子ビームが使用されている。このビームの電子が試料と相互作用すれば、試料の表面において原子の内核からいくつかの電子(二次電子)が抽出される。これらの放射された電子はいわゆる二次電子検出器によって検出される。励起電子ビームの軸と比較して試料に対して45度の角度で見る位置のため、陰影効果が生じる。この陰影効果が電子顕微鏡画像の極めて高いトポグラフィ分解能に寄与している。電子顕微鏡は視野が深いという利点も有している。

【0050】

「固体状態の純度」又は「固体形態の純度」という用語は、結晶化度及びその他の固体形態の量がUnited States Pharmacopoeia General Chapter <941>によるX R P Dを用いて決定し定量される定量相分析を意味する。

【0051】

10

20

30

40

50

「微細化」という用語は、固体材料の粒径を製粉、叩解、又は破砕等の適切な方法によって  $d_{50}$  値が  $10\ \mu\text{m}$  未満になるように低減させるプロセスを意味する。

【0052】

「周囲条件」という用語は、標準的な実験室で経験するような条件、たとえば大気圧、空気、 $18\sim 28$  の周囲温度、 $30\%RH\sim 80\%RH$  の湿度を意味する。

【0053】

「吸湿性」という用語は、固体材料が湿気を吸収する能力のことを言う。所与のAPIの吸湿性は、相対湿度が $0\%RH$ から $90\%RH$ に上昇した際の質量の増加によって特徴付けられる[European Pharmacopoeia - 6th Edition (2008), Chapter 5.11]。

- ・非吸湿性：重量増加  $m < 0.2\%$  ;
- ・微吸湿性：重量増加  $0.2\% \leq m < 2.0\%$  ;
- ・吸湿性：重量増加  $2.0\% \leq m < 15.0\%$  ;
- ・高吸湿性：重量増加  $m \geq 15.0\%$  ;
- ・潮解性：十分な水を吸収して液体を形成する。

10

【0054】

「極めて強力な活性薬学成分」(HPAPI)という用語は、以下の何れかで定義される活性を示す活性薬学成分を意味する：

- ・生物学的有効用量が体重  $\text{kg}$  あたり  $150\ \mu\text{g}$  以下；
- ・治療1日用量が  $10\ \text{mg}$  以下；
- ・職業曝露限度(OEL)が空気  $1\ \text{m}^3$  あたり  $10\ \mu\text{g}$  以下(8時間加重平均)；又は
- ・許容される1日曝露量(ADE)が1日あたり  $100\ \mu\text{g}$  以下(生涯曝露)。

20

【0055】

「許容される1日曝露量」(ADE)という用語は、汚染物質を含む薬剤の、予想される最長の使用期間にわたって、或いは生涯の使用のために、その用量以下に個人が曝露されても有害な健康事象又は望ましくない生理学的影響が起こりそうでない用量を意味する。

【0056】

Burger / Ramberger (A. Burger及びR. Ramberger, Mikrochim. Acta, 1979, 2, 259-271)の「融解熱規則」(又は「融解エンタルピー規則」)によれば、単変系においてはより安定な多形体はより高い融点及びより高い融解熱を有する。ある化合物のより高い融点の多形体がより低い融解エンタルピー(融解熱)を有すれば、2つの多形体は互変性である。より低い融点の多形体がより低い融解エンタルピー(融解熱)を有すれば、2つの多形体は単变的に関連している可能性がある。融点の差が $30$ より大きければ、この規則は考慮すべきでない。

30

【0057】

Burger / Ramberger (A. Burger及びR. Ramberger, Mikrochim. Acta, 1979, 2, 259-271)の「密度規則」によれば、より安定な多形体はより高い密度を有する。特にこの規則は、ある多形体が周囲温度において他の多形体よりも低い密度を有する場合には、低い密度を有する形態は絶対零度において安定でないと仮定されることを示している。

【0058】

本明細書において用いる「形態A」という用語は、(トランス)-N1-(1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン二塩酸塩の結晶無水多形体Aを意味する。

40

【0059】

本明細書において用いる「形態B」という用語は、(トランス)-N1-(1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン二塩酸塩の結晶無水多形体Bを意味する。

【0060】

本明細書において用いる「形態C」という用語は、(トランス)-N1-(1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン二塩酸塩の結晶無

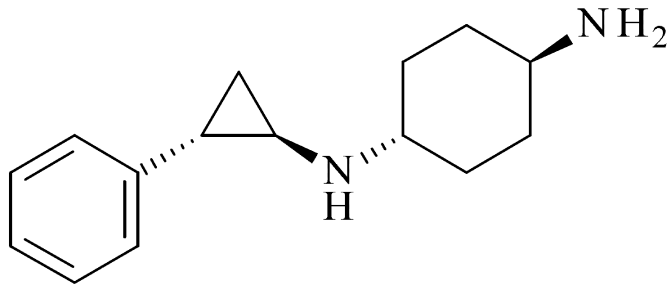
50

水多形形態 C を意味する。

【 0 0 6 1 】

発明の詳細な説明

詳細には、本発明は式 ( I )



(I)

10

の化合物又はその塩の新規な固体形態、特に結晶形態に関する。

【 0 0 6 2 】

式 ( I ) の化合物は ( トランス ) - N 1 - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ) シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン [CAS Reg. No. 1431304-21-0] を意味し、逆もまた同様である。

【 0 0 6 3 】

特に、式 ( I ) の化合物は ( トランス ) - N 1 - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ) シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミンの塩酸塩を意味し、逆もまた同様である。

【 0 0 6 4 】

最も詳細には、式 ( I ) の化合物は ( トランス ) - N 1 - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ) シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン二塩酸塩 [CAS Reg. No. 1431303-72-8] を意味し、逆もまた同様である。

【 0 0 6 5 】

本発明の特定の実施態様においては、上記の式 ( I ) の化合物の固体形態は結晶形態である。

【 0 0 6 6 】

本発明の特定の実施態様においては、上記の式 ( I ) の化合物の固体形態は二塩酸塩である。

【 0 0 6 7 】

本発明の特定の実施態様においては、上記の式 ( I ) の化合物の固体形態は、少なくとも 90 % ( w / w ) 、特に少なくとも 95 % ( w / w ) 、最も詳細には少なくとも 99 % ( w / w ) の純度で、特定の固体形態で存在する。

【 0 0 6 8 】

形態 A

無水多形形態 A ( 形態 A ) の中の ( トランス ) - N 1 - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ) シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン二塩酸塩は、国際公開第 2013 / 057322 ( A1 ) 号に黙示的に開示されている。

【 0 0 6 9 】

形態 A は、図 1 1 及び図 1 2 に示す SEM 顕微鏡写真に見られるように、小フレーク状粒子として生成することが知られている。形態 A はやや吸湿性であることも知られている。粒径及び粒子形状が不利であることから、形態 A は薬剤製品の開発には最適ではない。

【 0 0 7 0 】

形態 A は図 1 の XRPD 回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 0 7 1 】

形態 A は表 2 に示すピーク位置に XRPD ピークを含む XRPD 回折パターン、特に 3 . 4 ° 、 14 . 6 ° 、 20 . 3 ° 、 20 . 6 ° 、 25 . 0 ° 及び 25 . 6 ° の回折角 2 シー

20

30

40

50

タにおけるXRPDピークによって特徴付けられる。

【0072】

形態Aは図5のIRスペクトルによってさらに特徴付けられる。

【0073】

形態Aは表6に示すIRスペクトルにおける特徴的なバンド( $\text{cm}^{-1}$ )によってさらに特徴付けられる。

【0074】

形態Aは図7及び図8のラマンスペクトルによってさらに特徴付けられる。

【0075】

形態Aは表8に示すラマンスペクトルにおける特徴的なバンド( $\text{cm}^{-1}$ )によってさらに特徴付けられる。

10

【0076】

(トランス)-N1-(1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン二塩酸塩は他の異なった結晶改質において調製及び分離することができ、これらはそのX線粉末回折パターン、振動スペクトルによって区別され、従来から記述されてきた形態Aに比べてAPI並びに薬剤製品の開発及び投与に有利な、驚くべきであるが関連のある利点を示すことがわかった。

【0077】

従来から記述されてきた(トランス)-N1-(1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン二塩酸塩の形態Aの他に、さらなる2つの多形無水形態(形態B及び形態C)が発見され、特徴付けられた。

20

【0078】

形態B

(トランス)-N1-(1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン二塩酸塩の形態Bは、たとえば本明細書に記載した方法によって制御された条件下で調製すれば、シーディングなしでも得ることができる。

【0079】

形態Aと比較すると、形態Bは図13及び図14に示すSEM顕微鏡写真に見られるように、板状のより大きな粒子として生成する。形態Bの安定性は形態Aに比べて実質的に大きい。

30

【0080】

形態Bはやや吸湿性であるが、高温又は100%RHという高湿度であっても、長期インキュベーションの間に相変化は観察されない。高湿度、たとえば100%RHで形態Aを長期保存しても、形態Bへの相変化は誘起されない。

【0081】

形態Bは210℃を超えると融解する前に分解する。

【0082】

形態Bは、たとえば長期平衡のスラリー実験において最も安定な多形体であることが見出された。

【0083】

本発明の1つの特定の実施態様は、本明細書に記載する無水多形形態B(形態B)における(トランス)-N1-(1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン二塩酸塩に関する。

40

【0084】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $14.9^\circ (\pm 0.1^\circ)$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0085】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $14.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0086】

50



本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $24.8^{\circ} (\pm 0.1^{\circ})$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0087】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $24.8^{\circ} (\pm 0.2^{\circ})$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0088】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $16.0^{\circ} (\pm 0.1^{\circ})$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0089】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $16.0^{\circ} (\pm 0.2^{\circ})$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0090】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $14.9^{\circ}$ 及び $24.8^{\circ} (\pm 0.1^{\circ})$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0091】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $14.9^{\circ}$ 及び $24.8^{\circ} (\pm 0.2^{\circ})$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0092】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $14.9^{\circ}$ 、 $16.0^{\circ}$ 及び $24.8^{\circ} (\pm 0.1^{\circ})$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0093】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $14.9^{\circ}$ 、 $16.0^{\circ}$ 及び $24.8^{\circ} (\pm 0.2^{\circ})$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0094】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $14.9^{\circ}$ 、 $20.6^{\circ}$ 及び $24.8^{\circ} (\pm 0.1^{\circ})$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0095】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $14.9^{\circ}$ 、 $20.6^{\circ}$ 及び $24.8^{\circ} (\pm 0.2^{\circ})$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0096】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $14.9^{\circ}$ 、 $16.0^{\circ}$ 、 $20.6^{\circ}$ 及び $24.8^{\circ} (\pm 0.1^{\circ})$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0097】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $14.9^{\circ}$ 、 $16.0^{\circ}$ 、 $20.6^{\circ}$ 及び $24.8^{\circ} (\pm 0.2^{\circ})$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0098】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $14.9^{\circ}$ 、 $16.0^{\circ}$ 、 $20.6^{\circ}$ 、 $24.8^{\circ}$ 、 $25.7^{\circ}$ 及び $31.5^{\circ} (\pm 0.2^{\circ})$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0099】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは $14.9^{\circ}$ 、 $16.0^{\circ}$ 、 $20.6^{\circ}$ 、 $24.8^{\circ}$ 、 $25.7^{\circ}$ 及び $31.5^{\circ} (\pm 0.1^{\circ})$ の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0100】

50

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.9°、16.0°、20.6°、24.8°、25.7°、31.5°及び35.9°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0101】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.9°、16.0°、20.6°、24.8°、25.7°、31.5°及び35.9°(±0.1°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0102】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.9°、16.0°、20.6°、24.8°、25.6°及び31.5°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0103】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.9°、16.0°、20.6°、24.8°、25.6°及び31.5°(±0.1°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0104】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.9°、16.0°、20.6°、24.8°、25.6°、31.5°及び35.9°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0105】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.9°、16.0°、20.6°、24.8°、25.6°、31.5°及び35.9°(±0.1°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0106】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.9°、16.0°、20.6°、24.8°、31.5°及び35.9°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0107】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.9°、16.0°、20.6°、24.8°、31.5°及び35.9°(±0.1°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0108】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、20.6°、21.7°、24.8°、25.7°、31.5°及び35.9°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0109】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、20.6°、21.7°、24.8°、25.7°、31.5°及び35.9°(±0.1°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0110】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、20.6°、21.7°、24.8°、25.6°、31.5°及び35.9°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0111】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、20.6°、21.7°、24.8°、25.6°、31.5°及び35.9°(±0.1°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによっ

50

て特徴付けられる。

【0112】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、20.6°、21.7°、24.8°、25.7°、31.5°及び35.2°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0113】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、20.6°、21.7°、24.8°、25.7°、31.5°及び35.2°(±0.1°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0114】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、20.6°、21.7°、24.8°、25.6°、31.5°及び35.2°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0115】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、20.6°、21.7°、24.8°、25.6°、31.5°及び35.2°(±0.1°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0116】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、20.6°、21.7°、24.8°、25.7°、31.5°及び35.1°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0117】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、20.6°、21.7°、24.8°、25.7°、31.5°及び35.1°(±0.1°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0118】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、20.6°、21.7°、24.8°、25.6°、31.5°及び35.1°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0119】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、20.6°、21.7°、24.8°、25.6°、31.5°及び35.1°(±0.1°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0120】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、18.7°、19.4°、20.6°、21.7°、24.4°、24.8°、25.7°、31.5°、35.2°及び35.9°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0121】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、18.7°、19.4°、20.6°、21.7°、24.4°、24.8°、25.7°、31.5°、35.2°及び35.9°(±0.1°)の回折角2シート

50

にXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0122】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、18.7°、19.4°、20.6°、21.7°、24.4°、24.8°、25.6°、31.5°、35.2°及び35.9°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0123】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、18.7°、19.4°、20.6°、21.7°、24.4°、24.8°、25.6°、31.5°、35.2°及び35.9°(±0.1°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0124】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、18.7°、19.4°、20.6°、21.7°、24.4°、24.8°、25.7°、31.5°、35.1°及び35.9°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0125】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、18.7°、19.4°、20.6°、21.7°、24.4°、24.8°、25.7°、31.5°、35.1°及び35.9°(±0.1°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0126】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、18.7°、19.4°、20.6°、21.7°、24.4°、24.8°、25.6°、31.5°、35.1°及び35.9°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0127】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、18.7°、19.4°、20.6°、21.7°、24.4°、24.8°、25.6°、31.5°、35.1°及び35.9°(±0.1°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0128】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、18.7°、19.4°、20.6°、21.7°、24.4°、24.8°、25.7°、31.5°、35.2°及び35.9°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0129】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、18.7°、19.4°、20.6°、21.7°、24.4°、24.8°、25.7°、31.5°、35.2°及び35.9°(±0.1°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0130】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、18.7°、19.4°、20.6°、21.7°、24.4°、24.8°、25.6°、31.5°、35.2°及び35.9°(±0.2°)の回折角2シートにXRPDピークを含むXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0131】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは14.6°、14.9°、16.0°、17.7°、18.7°、19.4°、20.6°、21.7°、24.4°、24.8°、25.6°、31.5°、35.2°及び35.9°(±0.1°)の回折角2シート

50

に X R P D ピークを含む X R P D 回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 1 3 2 】

本発明の特定の実施態様においては、形態 B は  $14.6^\circ$ 、 $14.9^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $17.7^\circ$ 、 $18.7^\circ$ 、 $19.4^\circ$ 、 $20.6^\circ$ 、 $21.7^\circ$ 、 $24.4^\circ$ 、 $24.8^\circ$ 、 $25.7^\circ$ 、 $31.5^\circ$ 、 $35.1^\circ$  及び  $35.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$  の回折角 2 シータに X R P D ピークを含む X R P D 回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 1 3 3 】

本発明の特定の実施態様においては、形態 B は  $14.6^\circ$ 、 $14.9^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $17.7^\circ$ 、 $18.7^\circ$ 、 $19.4^\circ$ 、 $20.6^\circ$ 、 $21.7^\circ$ 、 $24.4^\circ$ 、 $24.8^\circ$ 、 $25.7^\circ$ 、 $31.5^\circ$ 、 $35.1^\circ$  及び  $35.9^\circ (\pm 0.1^\circ)$  の回折角 2 シータに X R P D ピークを含む X R P D 回折パターンによって特徴付けられる。

10

【 0 1 3 4 】

本発明の特定の実施態様においては、形態 B は  $14.6^\circ$ 、 $14.9^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $17.7^\circ$ 、 $18.7^\circ$ 、 $19.4^\circ$ 、 $20.6^\circ$ 、 $21.7^\circ$ 、 $24.4^\circ$ 、 $24.8^\circ$ 、 $25.6^\circ$ 、 $31.5^\circ$ 、 $35.1^\circ$  及び  $35.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$  の回折角 2 シータに X R P D ピークを含む X R P D 回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 1 3 5 】

本発明の特定の実施態様においては、形態 B は  $14.6^\circ$ 、 $14.9^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $17.7^\circ$ 、 $18.7^\circ$ 、 $19.4^\circ$ 、 $20.6^\circ$ 、 $21.7^\circ$ 、 $24.4^\circ$ 、 $24.8^\circ$ 、 $25.6^\circ$ 、 $31.5^\circ$ 、 $35.1^\circ$  及び  $35.9^\circ (\pm 0.1^\circ)$  の回折角 2 シータに X R P D ピークを含む X R P D 回折パターンによって特徴付けられる。

20

【 0 1 3 6 】

本発明の特定の実施態様においては、形態 B は表 4、表 5、表 10 及び / 又は表 11 に示すピーク位置に X R P D ピークを含む X R P D 回折パターンによって特徴付けられる ( $\pm 0.2^\circ$ )。

【 0 1 3 7 】

本発明の特定の実施態様においては、形態 B は図 2、図 3、図 15 及び / 又は図 16 の X R P D 回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 1 3 8 】

本発明の特定の実施態様においては、形態 B は図 6 の I R スペクトルによって特徴付けられる。

30

【 0 1 3 9 】

本発明の特定の実施態様においては、形態 B は表 7 に示す I R スペクトルにおける特徴的なバンド ( $\text{cm}^{-1}$ ) によって特徴付けられる。

【 0 1 4 0 】

上述のように、式 (I) の化合物は極めて強力な活性薬学成分 (H P A P I) である。したがって予想される 1 日用量は極めて少ない、すなわち、 $1 \text{ mg}$  / 日未満である。したがって固体形態中の薬剤担持量は極めて少なく、たとえば錠剤  $100 \text{ mg}$  あたり A P I  $1 \text{ mg}$  未満である。したがって薬学的組成物中の式 (I) の化合物の固体形態の検出は、共焦点ラマンミクロスペクトル等の空間分解スペクトル等の専用の分析技術を必要とする大きな難問である。

40

【 0 1 4 1 】

本発明の特定の実施態様においては、形態 B はラマンスペクトルにおける  $1225 \text{ cm}^{-1} (\pm 1 \text{ cm}^{-1})$  の特徴的なバンド ( $\text{cm}^{-1}$ ) によって特徴付けられる。

【 0 1 4 2 】

本発明の特定の実施態様においては、形態 B はラマンスペクトルにおける  $1225 \text{ cm}^{-1}$  及び  $745 \text{ cm}^{-1} (\pm 1 \text{ cm}^{-1})$  の特徴的なバンド ( $\text{cm}^{-1}$ ) によって特徴付けられる。

【 0 1 4 3 】

本発明の特定の実施態様においては、形態 B はラマンスペクトルにおける  $1225 \text{ cm}^{-1}$

50

1、745 cm<sup>-1</sup>、207 cm<sup>-1</sup>、及び106 cm<sup>-1</sup> (±1 cm<sup>-1</sup>) の特徴的なバンド (cm<sup>-1</sup>) によって特徴付けられる。

【0144】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは表9に示すラマンスペクトルにおける特徴的なバンド (cm<sup>-1</sup>) によって特徴付けられる。

【0145】

本発明の特定の実施態様においては、形態Bは図9及び図10のラマンスペクトルによって特徴付けられる。

【0146】

形態C

(トランス) - N1 - ((1R, 2S) - 2 - フェニルシクロプロピル) シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン二塩酸塩の形態Cは、不安定な高温多形体であることが見出された。形態Aは加熱によって約140 で形態Cに可逆的に変換される。形態Cは冷却によって約127 で形態Aに戻る。材料を210 以上に加熱すると分解が観察される。形態A及び形態Cは互变的に関連している。形態Cは形態Bの加熱によっては調製できない。

【0147】

形態Cは図4のXRPD回折パターンによって特徴付けられる。

【0148】

形態Cは表3に示すピーク位置にXRPDピークを含むXRPD回折パターン、特に3.3°、14.7°、20.3°、21.0°及び24.8°の回折角2シータにおけるXRPDピークによって特徴付けられる。

【0149】

本発明の特定の実施態様においては、XRPD回折パターンはCuKアルファ放射線源を用いて記録した。

【0150】

表1に形態Bの関連する結晶構造データを列挙する。格子定数、単位セル体積及び計算密度は、周囲温度におけるデータに基づく。この目的のため、単結晶構造解析から得られた格子定数を、TOPAS 4.0、Bruker AXSソフトウェアを用いて実験的周囲条件XRPD参照パターンによって改良した。

表1:形態Bの単結晶構造データ

結晶形態		形態B
固体形態の説明		無水物
測定温度		100 K
結晶系		単斜晶系
空間群		P2(1)
単位セルディメンジョン:	a	5.1542 Å
	b	51.6258 Å
	c	6.1715 Å
	α	90°
	β	100.804°
	γ	90°
セル体積		1613.06 Å <sup>3</sup>
単位セル中のAPI分子		2
計算密度		1.249 g/cm <sup>3</sup>

## 【 0 1 5 1 】

表 2、表 3、表 4、表 5、表 1 0 及び表 1 1 に、形態 A、形態 B、及び形態 C の主な X R P D ピークの X R P D ピーク位置及び相対強度を列挙する。形態 B はより大きな結晶として生成するので、好ましい配向が強度分布の変化を引き起こす可能性があり、したがって 4 つの表を提示する（表 4、表 5、表 1 0、及び表 1 1 ）。

表2及び表3:形態A及びCの主なXRPDピークのXRPDピーク位置及び相対強度

表2		表3	
形態A		形態C	
2シータ/°	相対強度/%*	2シータ/°	相対強度/%*
3.4	22.07	3.3	100
6.9	12.75	6.6	26.94
14.6	28.42	14.1	10.16
15.2	16.29	14.7	42.78
15.5	10.42	15.0	28.05
16.7	13.93	15.6	20.97
17.1	13.96	16.2	23.62
17.5	18.36	17.5	22.36
17.7	16.18	18.3	15.57
18.5	16.97	18.8	15.39
19.2	12.05	19.3	12.93
19.9	10.82	19.9	27.89
20.3	29	20.3	54.54
20.6	24.6	21.0	32.46
21.0	12.55	21.4	23.15
21.4	16.52	21.8	16.42
21.6	16.53	22.6	17.05
24.0	11.51	23.5	22.75
24.4	10.08	24.0	18.86
25.0	100	24.8	73.21
25.4	11.68	25.6	23.03
25.6	20.02	26.2	10.55
30.9	11.39	26.6	11.14
31.3	18.6	26.9	10.36
35.4	14.14	29.2	12.25
35.7	10.77	29.6	11.13
		31.2	17.6
		35.2	18.67
		35.4	16.15

\*相対強度は測定によってかなり変化することがある。

10

20

30

40

50

表4、表5、表10及び表11:形態Bの主なXRPDピークのXRPDピーク位置及び相対強度

表4 形態B		表5 形態B		表10 形態B		表11 形態B	
2シータ/ °	相対 強度/%*	2シータ/ °	相対 強度/%*	2シータ/ °	相対 強度/%*	2シータ/ °	相対 強度/%*
3.4	59.9	3.4	2.9	14.6	10.6	3.4	5.7
6.8	22.7	14.6	11.3	<b>14.9</b>	<b>27.8</b>	14.6	13.7
10.2	11.9	<b>14.9</b>	<b>38.0</b>	15.4	3.9	<b>14.9</b>	<b>61.3</b>
13.6	11.4	15.4	4.0	<b>16.0</b>	<b>7.2</b>	15.4	7.4
14.6	23.4	<b>16.0</b>	<b>8.0</b>	16.8	3.2	<b>16.0</b>	<b>16.2</b>
<b>14.9</b>	<b>77.2</b>	16.8	2.4	17.5	4.0	16.8	4.4
15.4	17.6	17.5	3.9	17.7	9.7	17.5	4.6
<b>16.1</b>	<b>49.1</b>	17.7	13.9	18.1	4.5	17.7	21.0
16.8	16.1	18.1	4.1	18.7	5.5	18.1	6.9
17.5	12.5	18.7	4.7	19.4	4.1	18.7	8.0
17.7	28.9	19.4	2.9	<b>20.6</b>	<b>58.0</b>	19.4	7.4
18.1	14.2	20.2	2.0	20.8	3.3	<b>20.6</b>	<b>57.0</b>
18.5	10.3	<b>20.6</b>	<b>54.0</b>	21.2	2.6	20.8	4.6
18.7	21.1	20.8	3.3	21.6	11.9	21.1	5.7
18.9	10.4	21.2	3.3	<b>24.8</b>	<b>100.0</b>	21.6	18.2
19.4	20.1	21.6	11.0	25.2	3.2	23.0	3.8
19.9	11.0	23.8	2.2	25.6	10.2	23.8	5.0
20.2	11.3	24.4	2.7	29.3	4.2	24.4	8.9
<b>20.6</b>	<b>69.6</b>	<b>24.8</b>	<b>100.0</b>	29.5	4.0	<b>24.8</b>	<b>100.0</b>
20.8	12.0	25.2	3.1	29.7	3.7	25.2	3.8
21.1	22.2	25.6	21.7	31.3	3.2	25.7	25.2
21.7	35.3	29.3	4.2	31.5	26.9	29.3	4.4
22.1	12.0	29.5	3.8	31.7	2.8	29.5	3.9
23.0	11.2	29.7	4.0	32.0	3.1	29.7	4.9
23.8	30.9	31.3	3.1	35.1	12.0	30.4	2.5
23.9	11.4	31.5	22.8	35.3	3.8	30.5	2.5
24.4	49.1	31.7	3.4	35.6	8.9	31.3	3.1
<b>24.8</b>	<b>100.0</b>	32.0	4.5	35.9	7.5	31.5	22.2
25.2	13.2	35.2	10.5	37.0	2.9	31.7	4.0
25.7	45.5	35.3	4.5	37.2	3.3	32.0	5.3
27.9	10.9	35.6	8.8	37.9	2.0	35.1	12.3
30.4	12.1	35.9	8.3			35.3	4.6
31.2	10.4	37.1	2.6			35.6	8.8
31.5	31.3	37.2	2.6			35.9	11.3
35.2	13.8					36.6	2.5
35.6	12.7					37.1	3.1
35.9	19.4					37.2	3.4
						37.9	2.6

\*相対強度は測定によってかなり変化することがある。

【 0 1 5 2 】

表 6 に形態 A の I R スペクトルの特徴的なバンド (  $\text{cm}^{-1}$  ) を列挙する ( 誤差は  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  である ) 。 末尾に N を付した下線付きのピークはヌジョールマル剤によるものである。

【 0 1 5 3 】

表 7 に形態 B の I R スペクトルの特徴的なバンド (  $\text{cm}^{-1}$  ) を列挙する ( 誤差は  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  である ) 。 末尾に N を付した下線付きのピークはヌジョールマル剤によるものである。

10

20

30

40

50



表6:形態AのIRスペクトルにおける特徴的なバンド

形態A					
波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	強度 (%透過率)	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	強度 (%透過率)	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	強度 (%透過率)
<u>2924N</u>	0	1500	74	1047	84
<u>2853N</u>	4	1466	30	932	90
2692	27	1392	80	912	86
2571	40	<u>1377N</u>	64	881	91
2479	56	1310	89	831	92
2434	51	1208	93	771	92
2044	72	1153	92	752	76
1612	58	1124	87	747	74
1531	65	1111	91	734	86
1517	63	1081	75	691	61

10

表7:形態BのIRスペクトルにおける特徴的なバンド

形態B					
波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	強度 (%透過率)	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	強度 (%透過率)	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	強度 (%透過率)
<u>2924N</u>	0	1530	80	952	86
<u>2853N</u>	7	1517	50	935	81
2689	21	1500	76	924	85
2656	28	1466	27	912	77
2568	35	1392	79	881	79
2516	53	<u>1377N</u>	69	834	84
2476	47	1208	88	762	72
2434	39	1124	79	756	62
2081	85	1111	82	744	68
2045	59	1080	72	690	48
1611	54	1044	78		
1590	72	1028	85		

20

30

## 【 0 1 5 4 】

表 8 に形態 A のラマンスペクトルの特徴的なバンド ( $\text{cm}^{-1}$ ) を列挙する (誤差は  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  である)。表 9 に形態 B のラマンスペクトルの特徴的なバンド ( $\text{cm}^{-1}$ ) を列挙する (誤差は  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  である)。

40

50

表8:形態Aのラマンスペクトルにおける特徴的なバンド

形態A					
波数シフト ( $\text{cm}^{-1}$ )	強度 (任意単位)	波数シフト ( $\text{cm}^{-1}$ )	強度 (任意単位)	波数シフト ( $\text{cm}^{-1}$ )	強度 (任意単位)
3083	0.052	1392	0.045	833	0.034
3055	0.155	1376	0.083	790	0.144
3011	0.099	1311	0.046	772	0.042
2951	0.248	1263	0.081	757	0.047
2934	0.155	1234	0.055	734	0.034
2911	0.195	1220	0.071	620	0.061
2880	0.150	1208	0.088	498	0.094
2868	0.149	1186	0.053	449	0.054
2744	0.044	1159	0.040	389	0.050
2572	0.026	1078	0.037	356	0.044
1606	0.145	1042	0.125	281	0.043
1584	0.045	1003	0.206	204	0.072
1502	0.025	956	0.028	174	0.084
1487	0.067	933	0.034	100	0.469
1471	0.036	915	0.038	60	0.487
1446	0.082	882	0.037		

10

20

表9:形態Bのラマンスペクトルにおける特徴的なバンド

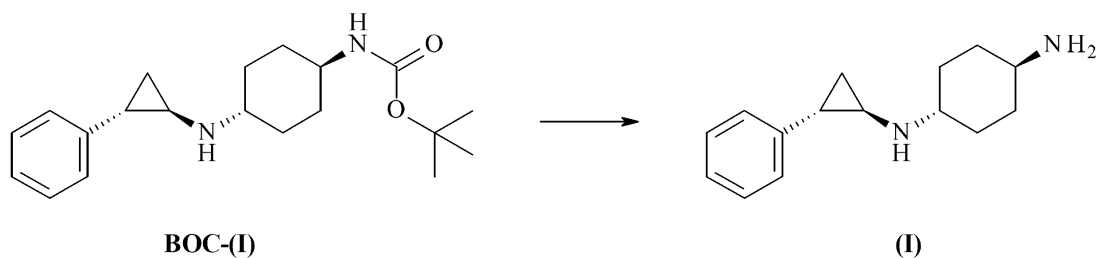
形態B					
波数シフト ( $\text{cm}^{-1}$ )	強度 (任意単位)	波数シフト ( $\text{cm}^{-1}$ )	強度 (任意単位)	波数シフト ( $\text{cm}^{-1}$ )	強度 (任意単位)
3089	0.032	1446	0.041	757	0.024
3069	0.053	1377	0.040	745	0.026
3053	0.126	1312	0.024	619	0.031
3040	0.059	1262	0.050	497	0.049
3013	0.072	1225	0.062	477	0.039
2952	0.133	1209	0.042	448	0.037
2935	0.081	1180	0.032	387	0.033
2910	0.099	1155	0.030	277	0.030
2881	0.077	1073	0.025	207	0.041
2867	0.079	1041	0.094	140	0.091
1606	0.095	1003	0.136	106	0.240
1583	0.024	914	0.027	77	0.299
1501	0.017	881	0.037	58	0.384
1487	0.032	831	0.031		
1473	0.023	791	0.068		

30

40

## 【 0 1 5 5 】

本発明はさらに、上で定義した式 ( I ) の化合物の固体形態の調製のための方法であって、式 ( I ) の B O C 保護化合物である *tert* - ブチル - ( ( トランス ) - 4 - ( ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ) アミノ ) シクロヘキシル ) カルバメートに対応する式 B O C - ( I ) の化合物の脱保護を含む方法に関する。



【 0 1 5 6 】

本発明のさらなる実施態様は、上で定義した式 ( I ) の化合物の形態 B の調製のための方法であって、反応工程：

- a ) 式 B O C - ( I ) の化合物の溶媒への溶解；
- b ) H C l の溶液の添加；
- c ) 高温における水の添加；
- d ) 温度の漸減による生成物の結晶化を含む方法に関する。

【 0 1 5 7 】

本発明の特定の実施態様においては、工程 a ) における溶媒は C <sub>1</sub> - 7 アルコール、特に 1 - プロパノールである。

【 0 1 5 8 】

本発明の特定の実施態様においては、工程 a ) は周囲温度で行なわれる。

【 0 1 5 9 】

本発明の特定の実施態様においては、工程 b ) における溶液は水溶液である。

【 0 1 6 0 】

本発明の特定の実施態様においては、工程 b ) における溶液は 5 % m / m ~ 4 0 % m / m の濃度、より詳細には 1 0 % m / m ~ 3 5 % m / m の濃度、最も詳細には 2 0 % m / m ~ 3 0 % m / m の濃度で H C l を含む水溶液である。

【 0 1 6 1 】

本発明の特定の実施態様においては、工程 b ) において過剰の H C l が添加される。

【 0 1 6 2 】

本発明の特定の実施態様においては、工程 b ) において 2 ~ 2 0 当量の H C l 、より詳細には 1 0 ~ 1 5 当量の H C l が添加される。

【 0 1 6 3 】

本発明の特定の実施態様においては、工程 b ) は周囲温度で行なわれる。

【 0 1 6 4 】

本発明の特定の実施態様においては、工程 b ) の後に特に 3 0 ~ 5 0 、より詳細には 4 0 における攪拌が行なわれる。

【 0 1 6 5 】

本発明の特定の実施態様においては、工程 b ) の後に蒸発による溶媒の濃縮が行なわれる。

【 0 1 6 6 】

本発明の特定の実施態様においては、工程 c ) において少なくとも 5 当量の水、特に 1 0 ~ 5 0 当量の水、より詳細には 1 5 ~ 2 0 当量の水、最も詳細には 1 6 ~ 1 7 当量の水が添加される。

【 0 1 6 7 】

本発明の特定の実施態様においては、工程 c ) における水は段階的に、特に滴下によって添加される。

【 0 1 6 8 】

本発明の特定の実施態様においては、工程 c ) は 5 0 を超える温度、特に 5 0 ~ 9 0 、より詳細には 6 0 ~ 9 0 、よりさらに詳細には 7 5 ~ 9 0 、最も詳細には 7

10

20

30

40

50

5 ~ 85 の温度で行なわれる。

【0169】

本発明の特定の実施態様においては、工程 c ) の後に溶解するまでの懸濁液の攪拌が行なわれる。

【0170】

本発明の特定の実施態様においては、工程 d ) における温度は - 20 ~ 周囲温度の間の最終温度に、特に - 20 ~ 10 の間の最終温度に、最も詳細には - 10 ~ 0 の間の最終温度に下げられる。

【0171】

本発明の特定の実施態様においては、工程 d ) における温度は 1 ~ 100 / 時間、特に 5 ~ 20 / 時間、最も詳細には 10 / 時間の速度で下げられる。

10

【0172】

本発明の特定の実施態様においては、工程 d ) の後に濾過が行なわれる。

【0173】

本発明の特定の実施態様においては、工程 d ) の後に濾過及び洗浄、特に工程 a ) の溶媒による 0 未満の温度における洗浄が行なわれる。

【0174】

本発明のさらなる実施態様は、上で定義した式 ( I ) の化合物の固体形態の調製のための方法であって、反応工程：

e ) 式 BOC - ( I ) の化合物の 1 - プロパノールへの溶解；

f ) 1 - プロパノール中の HCl 溶液の添加；

g ) 沈殿の物理的分離

を含む方法に関する。

20

【0175】

本発明の特定の実施態様においては、工程 e ) は周囲温度で行なわれる。

【0176】

本発明の特定の実施態様においては、工程 f ) における溶液は 5 % m / m ~ 40 % m / m の濃度、より詳細には 10 % m / m ~ 35 % m / m の濃度、最も詳細には 10 % m / m ~ 20 % m / m の濃度で HCl を含む。

【0177】

本発明の特定の実施態様においては、工程 f ) において 2 ~ 20 当量の HCl、より詳細には 10 ~ 15 当量の HCl が添加される。

30

【0178】

本発明の特定の実施態様においては、工程 f ) は周囲温度で行なわれる。

【0179】

本発明の特定の実施態様においては、工程 f ) の後に特に 30 ~ 50 、より詳細には 40 における攪拌が行なわれる。

【0180】

本発明の特定の実施態様においては、工程 g ) における物理的分離は濾過である。

【0181】

本発明の特定の実施態様においては、工程 g ) の後に 1 - プロパノールによる 0 未満の温度における洗浄が行なわれる。

40

【0182】

別の実施態様によって、本明細書に記載した式 ( I ) の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態 B 及び薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物又は医薬、並びに式 ( I ) の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態 B を用いて前記組成物及び医薬を調製する方法が提供される。

【0183】

組成物は適正医療基準に合致する方式で製剤化され、用量決定され、投与される。これに関して考慮すべき要素には、治療される特定の障害、治療される特定の哺乳類、個別の患

50

者の臨床状態、障害の原因、薬剤送達の部位、投与方法、投与スケジュール、及びその他の医療従事者には公知の要素が含まれる。

【0184】

本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態は、経口、局所(頬及び舌下等)、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内及び硬膜外、並びに鼻内、並びに局所治療のために所望であれば病巣内投与等の任意の好適な手段によって投与することができる。非経口注入には筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下投与が含まれる。

【0185】

本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態は、任意の便利な剤形、たとえば錠剤、散剤、カプセル剤、液剤、分散剤、懸濁剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、乳剤、パッチ剤等で投与することができる。そのような組成物は製薬において従来からある成分、たとえば希釈剤、担体、pH調節剤、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香料、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤、酸化防止剤、及びさらなる活性薬剤を含んでよい。組成物はさらにその他の治療に有用な物質を含んでもよい。

【0186】

典型的な製剤は本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態と薬学的に許容される賦形剤とを混合することによって調製される。好適な賦形剤は当業者には周知であり、たとえばAnsel H.C.等, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; Gennaro A.R.等, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 及びRowe R.C, Handbook of Pharmaceutical Excipients (2005) Pharmaceutical Press, Chicago. に詳細に記載されている。製剤はまた、一又は複数の緩衝剤、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、酸化防止剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、香料、着香剤、希釈剤、及び薬剤(即ち本発明の化合物又はその薬学的組成物)の外観を良くするためのその他の公知の添加剤又は薬学製品(即ち医薬)の製造における助剤を含んでもよい。

【0187】

本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態を投与することができる用量は広い限界の中で変化させることができ、もちろんそれぞれの特定の場合における個別の要求に適合することになる。

【0188】

上述のように、式(I)の化合物は極めて強力な活性薬学成分(HPAPI)である。したがって予想される1日用量は極めて少なく、10mg/日未満である。したがって固体形態中の薬剤担持量も極めて少なく、即ち錠剤100mgあたりAPI 10mg未満である。

【0189】

一般に経口投与の場合には、本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態の1人あたりの1日投与量は約0.01~10mgが適当であるが、必要な場合には上記の上限を超えてもよい。

【0190】

好適な経口剤形の例は、約0.01mg~10mgの本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態を約90~30mgの無水ラクトース、約5~40mgのクロスカルメロースナトリウム、約5~30mgのポリビニルピロリドン(PVP)K30、及び約1~10mgのステアリン酸マグネシウムとコンパウンド化したものを含む錠剤である。粉末成分を最初に混合し、次いでPVPの溶液と混合する。得られた組成物を乾燥し、顆粒化し

10

20

30

40

50

、ステアリン酸マグネシウムと混合し、従来の装置を用いて圧縮して錠剤形態にすることができる。

【0191】

エアロゾル製剤の例は、たとえば0.1～100mgの本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態を好適な緩衝溶液、たとえばリン酸塩緩衝液に溶解し、所望であれば等張化剤、たとえば塩化ナトリウム等の塩を添加することによって調製することができる。不純物及び汚染物を除去するためにたとえば0.2μmのフィルターを用いて溶液を濾過してもよい。

【0192】

本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態は有用な薬学的性質を有し、リジン特異的デメチラーゼ-1(LSD1)の阻害剤であることが見出された。したがって本発明の式(I)の化合物の固体形態は単独で又は他の薬剤と組み合わせて、LSD1に関連する疾患又はLSD1阻害剤によって調節される疾患の治療又は予防に用いることができる。これらの疾患には、これだけに限らないが癌が含まれ、前記癌は乳癌、肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、脳腫瘍、皮膚癌、血液癌、白血病、リンパ腫及び骨髄腫から選択される。

10

【0193】

したがって特に本発明の式(I)の化合物の固体形態は単独で又は他の薬剤と組み合わせて、血液癌又は肺癌、より詳細には急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、毛様細胞性白血病、小細胞肺癌腫(SCLC)及び非小細胞肺癌腫(NSCLC)の治療又は予防のために用いることができる。

20

【0194】

本発明の特定の実施態様はまた、本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態及び少なくとも1の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物に関する。

【0195】

本発明の特定の実施態様はまた、本明細書に記載した形態Bの式(I)の化合物及び少なくとも1の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物に関する。

【0196】

本発明の特定の実施態様はまた、治療活性物質としての使用のための本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態Bに関する。

30

【0197】

本発明の特定の実施態様はまた、LSD1に関連する疾患、又はLSD1阻害剤によって調節される疾患の治療若しくは予防における使用のための、本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態Bに関する。

【0198】

本発明の特定の実施態様はまた、癌の治療又は予防における使用のための、特に乳癌、肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、脳腫瘍、皮膚癌、血液癌、白血病、リンパ腫及び骨髄腫の治療又は予防のための、本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態Bに関する。

【0199】

本発明の特定の実施態様はまた、血液癌又は肺癌、特に急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、毛様細胞性白血病、小細胞肺癌腫(SCLC)及び非小細胞肺癌腫(NSCLC)の治療又は予防における使用のための、本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態Bを包含する。

40

【0200】

別の実施態様においては、本発明はLSD1に関連する疾患、又はLSD1阻害剤によって調節される疾患の治療若しくは予防のための方法であって、明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態Bをヒト又は動物に投与するこ

50

とを含む方法に関する。

【0201】

別の実施態様においては、本発明は癌の治療又は予防のための、特に乳癌、肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、脳腫瘍、皮膚癌、血液癌、白血病、リンパ腫及び骨髄腫の治療又は予防のための方法であって、本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態Bをヒト又は動物に投与することを含む方法に関する。

【0202】

特定の実施態様においては、本発明は血液癌又は肺癌の治療又は予防のための、特に急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、毛様細胞性白血病、小細胞肺癌腫(SCLC)及び非小細胞肺癌腫(NSCLC)の治療又は予防のための方法であって、本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態Bをヒト又は動物に投与することを含む方法に関する。

10

【0203】

本発明はまた、LSD1に関連する疾患、又はLSD1阻害剤によって調節される疾患の治療若しくは予防のための、本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態Bの使用を包含する。

【0204】

本発明はまた、癌の治療又は予防のための、特に乳癌、肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、脳腫瘍、皮膚癌、血液癌、白血病、リンパ腫及び骨髄腫の治療又は予防のための、本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態Bの使用を包含する。

20

【0205】

本発明はまた、血液癌又は肺癌の治療又は予防のための、特に急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、毛様細胞性白血病、小細胞肺癌腫(SCLC)及び非小細胞肺癌腫(NSCLC)の治療又は予防のための、本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態Bの使用を包含する。

【0206】

本発明はまた、LSD1に関連する疾患、又はLSD1阻害剤によって調節される疾患の治療若しくは予防のための医薬の調製のための、本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態Bの使用に関する。

30

【0207】

本発明はまた、癌の治療又は予防のための、特に乳癌、肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、脳腫瘍、皮膚癌、血液癌、白血病、リンパ腫及び骨髄腫の治療又は予防のための医薬の調製のための、本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態Bの使用に関する。そのような医薬は上記の式(I)の化合物の固体形態を含む。

【0208】

本発明はまた、血液癌又は肺癌の治療又は予防のための、特に急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、毛様細胞性白血病、小細胞肺癌腫(SCLC)及び非小細胞肺癌腫(NSCLC)の治療又は予防のための医薬の調製のための、本明細書に記載した式(I)の化合物の固体形態、好ましくは本明細書に記載した形態Bの使用に関する。

40

【0209】

血液癌の治療又は予防は、本発明の特定の実施態様である。

【0210】

白血病、特に急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、急性リンパ芽球性白血

50

病（ALL）、及び毛様細胞性白血病の治療又は予防は、本発明の特定の実施態様である。

【0211】

急性骨髄性白血病（AML）の治療又は予防は、本発明の特定の実施態様である。

【0212】

肺癌の治療又は予防は、本発明の特定の実施態様である。

【0213】

小細胞肺癌腫（SCLC）及び非小細胞肺癌腫（NSCLC）の治療又は予防は、本発明の特定の実施態様である。

【0214】

小細胞肺癌腫（SCLC）の治療又は予防は、本発明の特定の実施態様である。

10

【図面の簡単な説明】

【0215】

【図1】形態AのXRPDパターンである。

【図2】形態BのXRPDパターンである。

【図3】形態BのXRPDパターンである。

【図4】形態CのXRPDパターンである。

【図5】形態AのFTIRヌジヨールスペクトルである。

【図6】形態BのFTIRヌジヨールスペクトルである。

【図7】形態AのFT-ラマンスペクトルである（x軸の単位はラマン波数シフト（ $\text{cm}^{-1}$ ）、y軸の単位は任意の強度単位である）。

20

【図8】形態AのFT-ラマンスペクトルの指紋領域である（x軸の単位はラマン波数シフト（ $\text{cm}^{-1}$ ）、y軸の単位は任意の強度単位である）。

【図9】形態BのFT-ラマンスペクトルである（x軸の単位はラマン波数シフト（ $\text{cm}^{-1}$ ）、y軸の単位は任意の強度単位である）。

【図10】形態BのFT-ラマンスペクトルの指紋領域である（x軸の単位はラマン波数シフト（ $\text{cm}^{-1}$ ）、y軸の単位は任意の強度単位である）。

【図11】形態Aの粒子のSEM顕微鏡写真である（二次電子検出器、高電圧3.00kV、作動距離7.8mm、倍率50倍）。

【図12】形態Aの粒子のSEM顕微鏡写真である（二次電子検出器、高電圧3.00kV、作動距離7.7mm、倍率200倍）。

30

【図13】形態Bの粒子のSEM顕微鏡写真である（二次電子検出器、高電圧3.00kV、作動距離7.4mm、倍率50倍）。

【図14】形態Bの粒子のSEM顕微鏡写真である（二次電子検出器、高電圧3.00kV、作動距離7.4mm、倍率200倍）。

【図15】形態BのXRPDパターンである。

【図16】形態BのXRPDパターンである。

【発明を実施するための形態】

【0216】

分析方法

X線粉末回折

40

XRPDパターンは、STOE STADI P回折計（CuK $\alpha$ 放射線源、一次Geモノクロメーター、位置感受性ストリップ検出器（Mythen 1K）、角度範囲3°～42°2 $\theta$ 、0.5°2 $\theta$ 検出ステップ幅、測定時間ステップあたり20s）を用いて、透過幾何学で周囲条件下で記録した。試料は物質をさらに処理（たとえば摩砕又は篩い分け）せずに調製し、分析した。

【0217】

温度制御X線粉末回折

温度制御XRPD測定のため、試料をさらに処理（たとえば摩砕又は篩い分け）せずに直径1mmの水晶ガラス毛細管に入れてシールした。測定はSTOE高温/低温エクステンション（温度範囲-50～300）、NiCr/Ni熱エレメントを用いて、ランプ

50



速度 5 / 分、温度ステップ 5 / ごと、ステップあたり測定時間 30 分として行なった。

#### 【0218】

##### 単結晶構造解析

単結晶構造解析のため、単結晶試料をゴニオメーターのナイロンループに載せ、周囲条件下で測定した。或いは、測定中、窒素流で結晶を冷却した。データは Oxford Diffraction の GEMINI R Ultra 回折計で採取した。データ採取のために波長 1.54 Å の Cu 放射を用いた。データは Oxford Diffraction の CRYSTALIS ソフトウェアで処理した。結晶構造は標準的な結晶学ソフトウェアで解読し、改善した。この場合には Bruker AXS (Karlsruhe) のプログラム ShelXTL を用いた。

10

#### 【0219】

##### ラマンスペクトル

FT-ラマンスペクトルは、Nd:YAG 1064 nm レーザー及び液体窒素で冷却したゲルマニウム検出器を備えた Bruker MultiRam FT-ラマン分光計を用いてスペクトル範囲 4000 ~ 50 cm<sup>-1</sup> で採取した。レーザー出力は約 400 mW とし、2 cm<sup>-1</sup> の分解能を用い、2048 回のスキャンを加えた。用いたアポジ化は Blackman-Harris 4 タームであった。試料はガラスバイアル中で測定した。

#### 【0220】

ラマンスペクトルは x 軸上の (レーザー励起波数からの) ラマン波数シフトと y 軸上の任意の強度として提示する。強度値は機器によって変動することになるが、典型的には用いたラマン分光計によらず、強いラマンピークは強いままである。ピークの採取は Thermo Scientific Omnic v8.3.103 を用いて行なった (ピーク位置の選択は小数位を含まないように設定した)。

20

#### 【0221】

##### 赤外線スペクトル

ヌジオールマル FTIR スペクトルは Thermo Nicolet 6700 FTIR 分光計を用いて採取した。試料は 2 つの塩化ナトリウムプレートの中の約 5 mg の試料と約 5 mg のヌジオール (鉱油) からなるヌジオール懸濁液のフィルムとして調製した。

#### 【0222】

スペクトルの範囲は 4000 cm<sup>-1</sup> ~ 650 cm<sup>-1</sup> の間であり、分解能は 2 cm<sup>-1</sup> とし、少なくとも 300 回のスキャンを加えた。Happ-Genzel アポジ化を用いた。スペクトルを吸光度に変換し、その後に 10 点を用いて直線状ベースライン補正を適用した。このベースライン補正を行なうために用いたソフトウェアは Thermo Scientific Omnic v8.3.103 である。ピークの採取も Thermo Scientific Omnic v8.3.103 を用いて行なった (ピーク位置の選択は小数位を含まないように設定した)。

30

#### 【0223】

##### 走査電子顕微鏡

走査電子顕微鏡画像は、Sigma VP (Zeiss, Oberkochen, Germany) システムを用いて取得した。加速電圧を 3 kV とし、画像取得のために高真空下の二次電子検出器を用いた。画像のノイズを低減するためにフレームあたりスキャン 17 回のライン平均を適用し、完全取得時間を画像あたり 44.6 秒とした。

40

#### 【0224】

試料の電導性を高めるため、Cressington 108 自動スパッターを用いる金のスパッタリングによって試料を調製した。パラメーターはスパッタリング時間 120 秒、電流強度 30 mA、アルゴン流 0.1 bar に設定した。

#### 【実施例】

#### 【0225】

本発明の説明のために以下の実施例 1 ~ 7 を示す。これらは本発明の範囲を限定すると思えるべきではなく、その代表例に過ぎない。

50

## 【0226】

実施例1： 無水多形体形態A（形態A）の結晶（トランス）-N1-（（1R，2S）-2-フェニルシクロプロピル）シクロヘキサン-1，4-ジアミン二塩酸塩の調製  
この形態Aの製造方法は国際公開第2013/057322（A1）号の158頁の実施例5に記載された手順に対応する。

## 【0227】

式（I）のBOC保護化合物であるtert-ブチル（（トランス）-4-（（（1R，2S）-2-フェニルシクロプロピル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメートは、国際公開第2013/057322（A1）号の実施例4の工程2に記載されているようにして得た。1，4-ジオキサン（2mL）中のtert-ブチル（（トランス）-4-（（（1R，2S）-2-フェニルシクロプロピル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（160mg、0.48mmol）の溶液に10 で1，4-ジオキサン（2mL）中のHClを滴下して加え、室温で16時間撹拌した。完了後に溶媒を蒸発させ、固体をジエチルエーテルと撹拌し、濾過、乾燥して、形態Aの（トランス）-N1-（（1R，2S）-2-フェニルシクロプロピル）シクロヘキサン-1，4-ジアミン二塩酸塩（95mg、50.8%）を灰白色の固体として得た。

## 【0228】

実施例2： 形態Aの調製

この形態Aの製造方法は国際公開第2013/057322（A1）号の158頁の実施例5に記載された代替の手順に対応する。

## 【0229】

（1R，2S）-2-フェニルシクロプロパンアミン（0.752g、5.64mmol）のメタノール（10mL）中のよく撹拌された溶液に室温（22～25）でモレキュラーシーブ（1.0g）を加え、次いで10 でt-ブチル-4-オキソシクロヘキシルカルバメート（1.07g、5.0mmol）を加えて5分間撹拌した。反応混合物に0～5 で酢酸（0.028mL、0.5mmol）を加えて室温で3時間撹拌した。反応混合物を-25～-30 に冷却し、同じ温度で水素化ホウ素ナトリウム（0.229g、6.02mmol）を分割して加えた。反応混合物を3時間撹拌し、反応温度を室温にまで上昇させた。

## 【0230】

反応の進行は薄層クロマトグラフィー（TLC）（酢酸エチル（EtOAc）/ヘキサン8：2）でモニターした。反応完了後、無機物をセライト上で濾別した。濾液を蒸発させ、粗残留物を水（20mL）とジクロロメタン（DCM）（20mL）の混合物に取り、5%NaOH水溶液で（pH10まで）塩基性とした。DCM層を分離し、水層をDCM（20mL）で再抽出した。有機抽出液を合わせて水（20mL）及び10%ブライン溶液（20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過して完全に蒸発させた。粗生成物をヘキサン中2%EtOAcと2時間室温で撹拌することによって精製し、t-ブチル-4-（（1R，2S）-2-フェニルシクロプロピルアミノ）シクロヘキシルカルバメートを灰白色固体として得た（0.90g、54%）。

## 【0231】

式（I）のBOC保護化合物であるt-ブチル-4-（（1R，2S）-2-フェニルシクロプロピルアミノ）シクロヘキシルカルバメート（0.8g、2.42mmol）の1，4-ジオキサン（10mL）中のよく撹拌された溶液に10～15 でジオキサン（8mL）中の15%HClをゆっくりと加え、室温で20時間撹拌した。反応の進行はHPLCでモニターした。反応完了後、減圧で溶媒を除去した。残留物をジイソプロピルエーテル（15mL）中に懸濁させ、室温で1時間撹拌し、濾過して真空乾燥した。粗生成物をジイソプロピルエーテル（15mL）中、室温で2時間撹拌することによってさらに精製した。固体を濾別して形態Aの（トランス）-N1-（（1R，2S）-2-フェニルシクロプロピル）シクロヘキサン-1，4-ジアミン二塩酸塩（0.57g、77%）を灰白色の固体として得た（二塩酸塩形の存在は銀滴定によって決定した）。

## 【 0 2 3 2 】

## 実施例 3： 形態 A の調製

1. 5 L の二重ジャケット反応器中、窒素雰囲気下、周囲温度で、式 ( I ) の B O C 保護化合物である *tert*-ブチル ( ( トランス ) - 4 - ( ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ) アミノ ) シクロヘキシル ) カルバメート ( 5 0 g 、 1 5 1 m m o l 、 1 当量 ) を 1 - プロパノール ( 6 0 0 g 、 7 5 0 m l ) に溶解した。澄明な溶液に 1 - プロパノール ( 2 8 9 g 、 9 0 8 m m o l 、 6 当量 ) 中の 1 1 . 4 6 % m / m の塩酸を加えた。得られた懸濁液を 4 0 ° で一夜撹拌した。

## 【 0 2 3 3 】

生成物を濾過によって分離し、5 0 ° / 1 0 m b a r で一夜乾燥した。

10

## 【 0 2 3 4 】

実施例 4： 無水多形体形態 B ( 形態 B ) の結晶 ( トランス ) - N 1 - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ) シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン二塩酸塩の調製  
式 ( I ) の B O C 保護化合物である *tert*-ブチル ( ( トランス ) - 4 - ( ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ) アミノ ) シクロヘキシル ) カルバメート 5 . 0 g を周囲温度で 1 - プロパノール 6 0 g に溶解した。この溶液に 2 5 % m / m H C l 水溶液 ( H C l 1 1 2 当量 ) 2 6 . 5 g を加えた。得られた白色懸濁液を 4 0 ° に加熱し、1 8 時間撹拌した。次いでこの懸濁液を 8 5 ° に加熱し、白色の懸濁液に水 4 . 5 g を加えた。約 6 0 分後、全ての粒子は溶解した。澄明な溶液を 8 5 ° でさらに 3 0 分撹拌し、次いで 1 0 ° / 時間で - 5 ° まで冷却した ( 5 7 0 分以内 ) 。 - 5 ° で少なくとも 1 時間撹拌した後、濾過によって結晶を分離し、冷却した ( - 5 ° ) 1 - プロパノール 4 8 g で洗浄した。湿潤した生成物を重量が一定になるまで 5 0 ° で乾燥し、3 . 8 6 g ( 8 4 % ) の形態 B を白色粉末として得た。

20

## 【 0 2 3 5 】

## 実施例 5： 形態 B の調製

形態 A 0 . 4 6 g を水 2 5 0 m L に溶解した。真空 ( 7 0 0 ~ 8 0 0 m b a r ) を適用することにより、( フィルターフリットを用いて ) 6 0 ° で 1 時間、無色の溶液を通して空気を泡立たせた。次いで 6 0 ° 、 1 5 0 ~ 5 0 m b a r で 2 時間、水を蒸発させた。得られた白色の形態 B を 6 0 ° 、 5 ~ 8 m b a r で 1 6 時間、乾燥した。

## 【 0 2 3 6 】

30

## 実施例 6： 形態 B の調製

形態 A 約 3 5 0 m g を水 6 m L に溶解した。溶液をドライアイスで急速凍結し、4 8 時間の昇華に供した。形態 B は無色のふわふわした粉末として得られた。

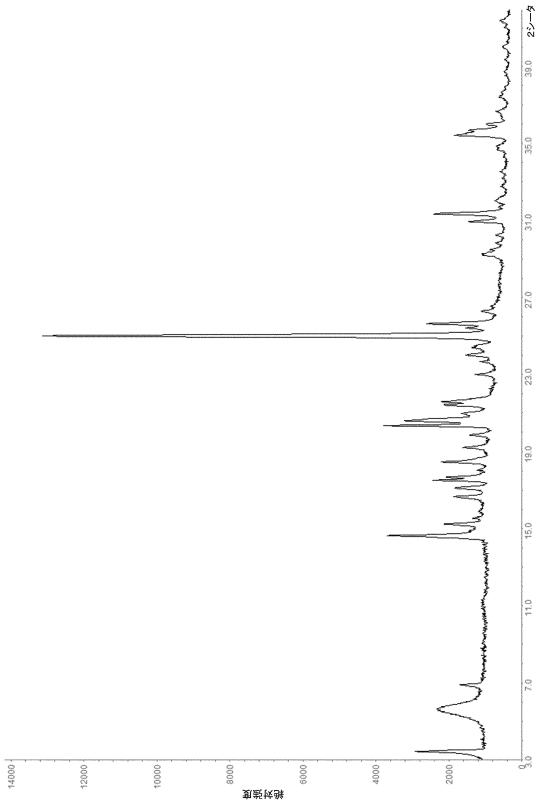
## 【 0 2 3 7 】

実施例 7： 無水多形体形態 C ( 形態 C ) の結晶 ( トランス ) - N 1 - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ) シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン二塩酸塩の調製  
形態 A を約 1 4 0 ° に加熱することによって形態 C を調製した。約 1 2 7 ° 未満で形態 C から形態 A への再変換が観察された。2 1 0 ° を超えると分解が観察された。

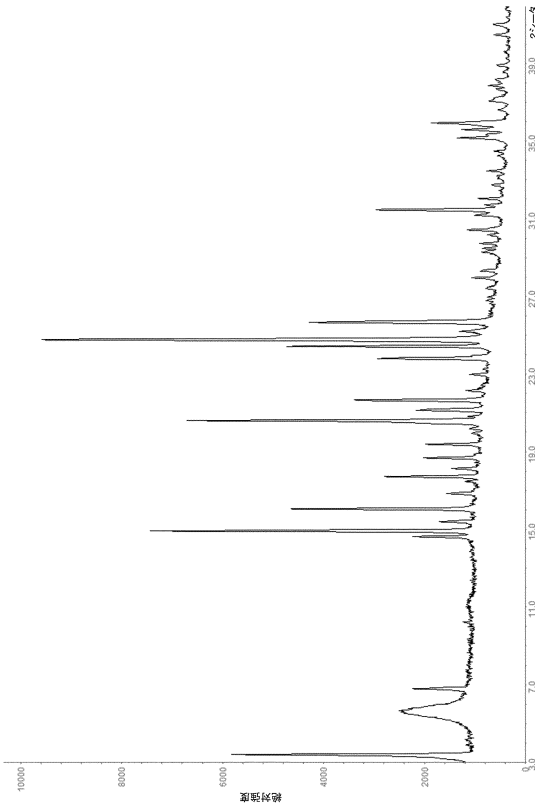
40

【図面】

【図 1】



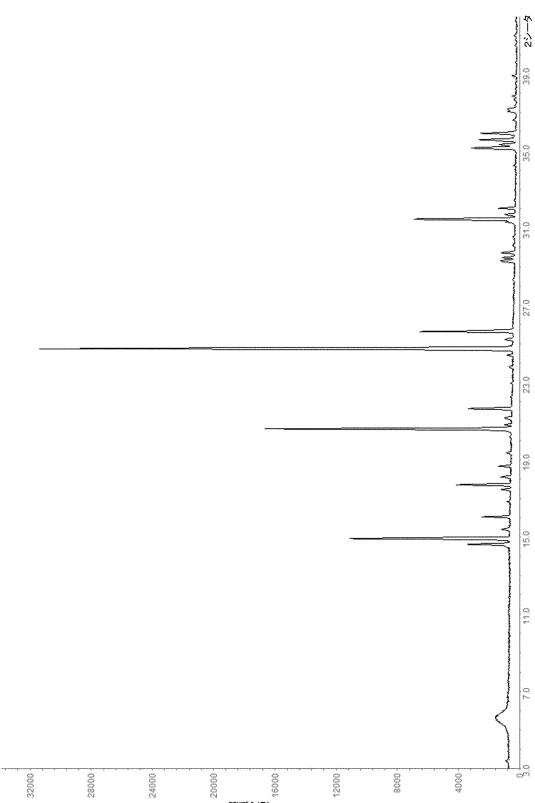
【図 2】



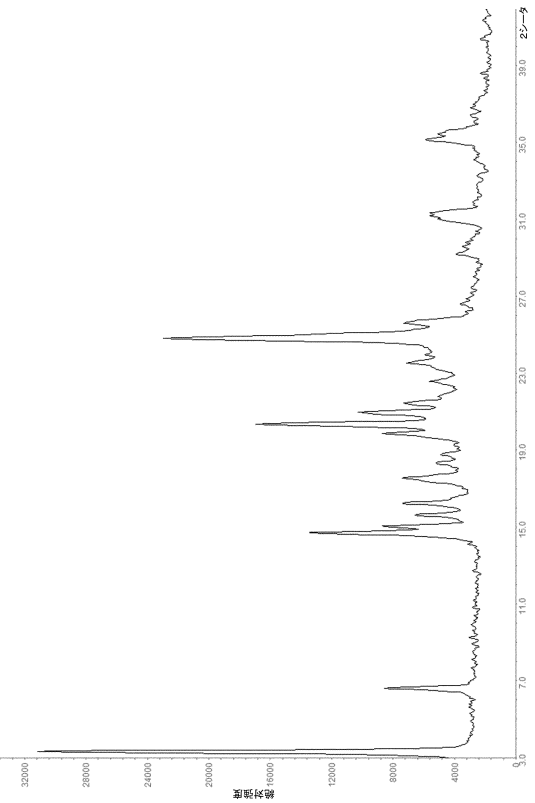
10

20

【図 3】



【図 4】

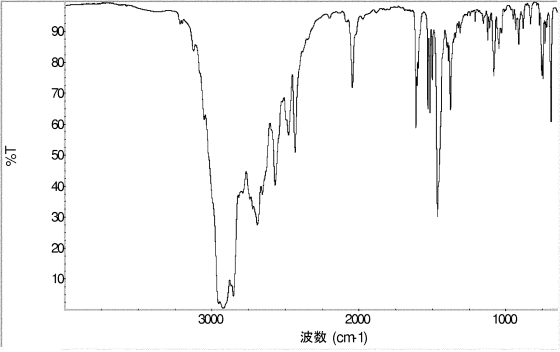


30

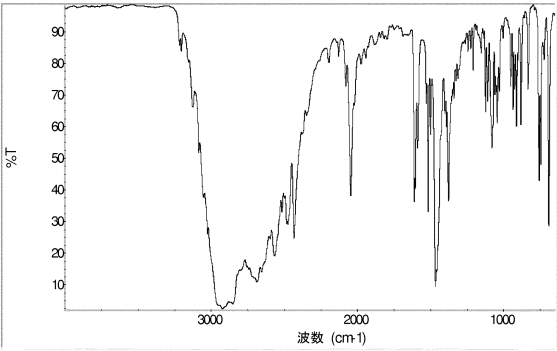
40

50

【 図 5 】

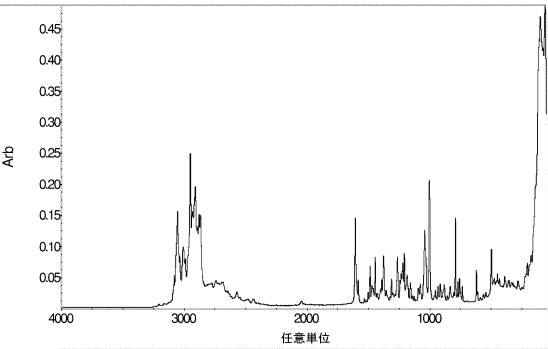


【 図 6 】

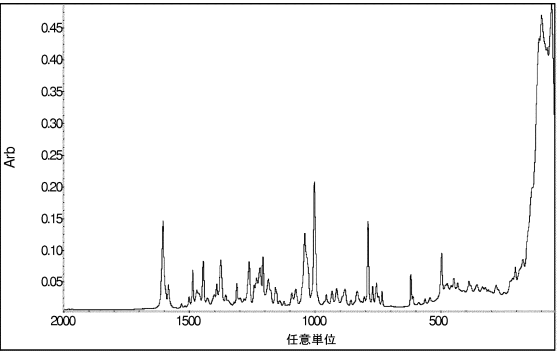


10

【 図 7 】

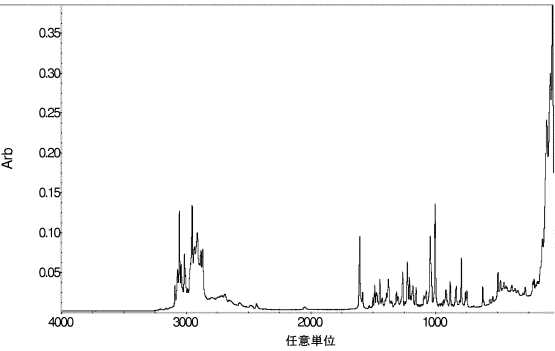


【 図 8 】

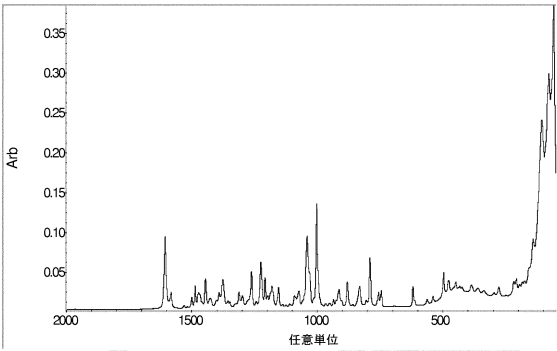


20

【 図 9 】



【 図 10 】

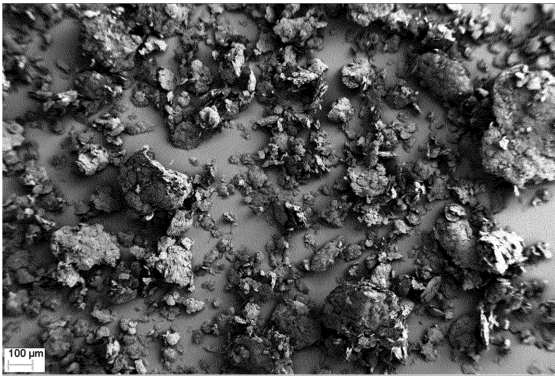


30

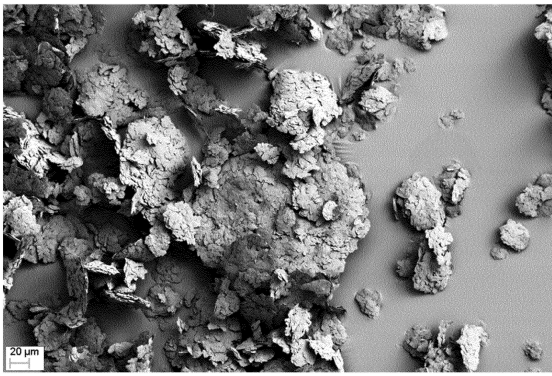
40

50

【図 1 1】

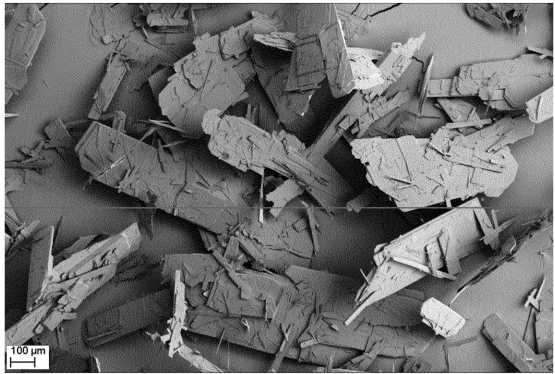


【図 1 2】

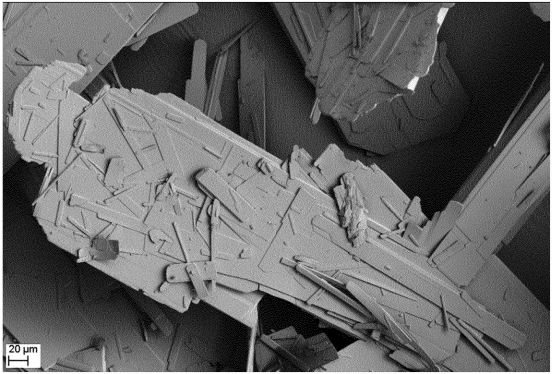


10

【図 1 3】



【図 1 4】



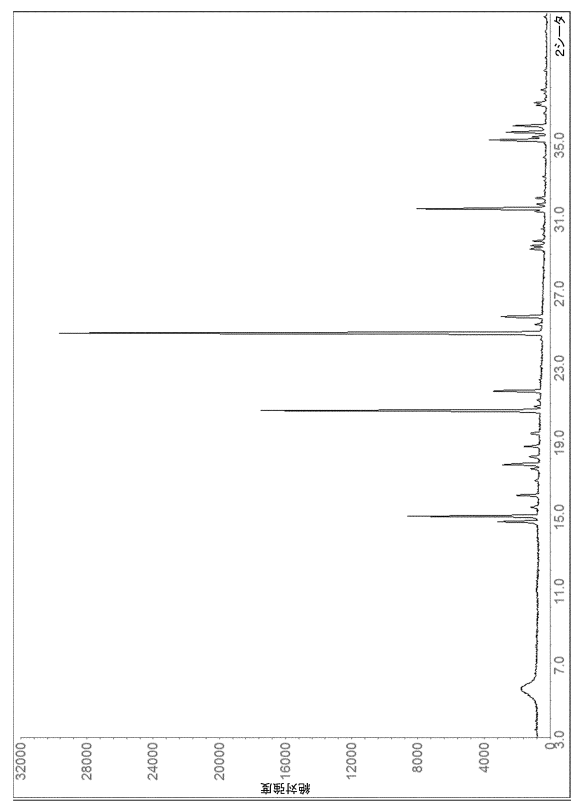
20

30

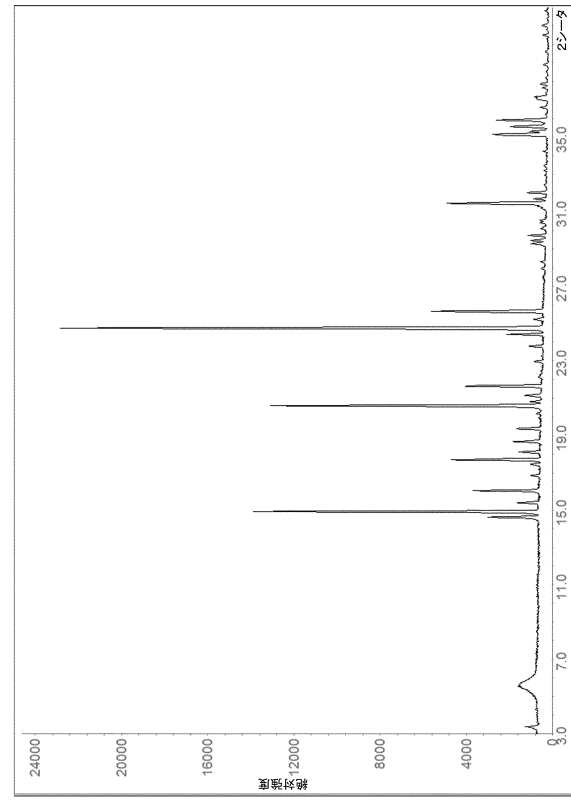
40

50

【 図 1 5 】



【 図 1 6 】



10

20

30

40

50

---

フロントページの続き

早期審理対象出願

合議体

審判長 瀬良 聡機

審判官 富永 保

関 美祝

(56)参考文献 特表2015-502335(JP,A)

Mino R. Caira, Crystalline Polymorphism of Organic Compounds, Topics in Current Chemistry, ドイツ, Springer, 1998年, Vol. 198, pp. 163-208, URL, [https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-69178-2\\_5](https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-69178-2_5)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07C

Caplus/REGISTRY(STN)