

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-539994

(P2016-539994A)

(43) 公表日 平成28年12月22日 (2016. 12. 22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 333/28 (2006. 01)	C 0 7 D 333/28 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 27/06 (2006. 01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 K 31/5575 (2006. 01)	A 6 1 K 31/5575	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

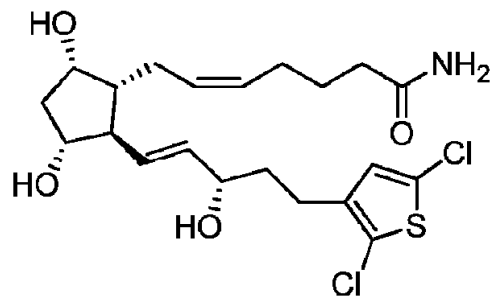
(21) 出願番号	特願2016-538513 (P2016-538513)	(71) 出願人	591018268
(86) (22) 出願日	平成26年12月12日 (2014. 12. 12)		アラーガン、インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成28年6月10日 (2016. 6. 10)		A L L E R G A N , I N C O R P O R A T E D
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/070156		アメリカ合衆国92612カリフォルニア
(87) 国際公開番号	W02015/089475		州アーヴィン、デュポン・ドライブ252
(87) 国際公開日	平成27年6月18日 (2015. 6. 18)		5番
(31) 優先権主張番号	61/915, 575	(74) 代理人	100086771
(32) 優先日	平成25年12月13日 (2013. 12. 13)		弁理士 西島 孝喜
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100088694
			弁理士 弟子丸 健
		(74) 代理人	100094569
			弁理士 田中 伸一郎
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 α 、 ω -二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物の固体形態、並びにその製造及び使用方法

(57) 【要約】

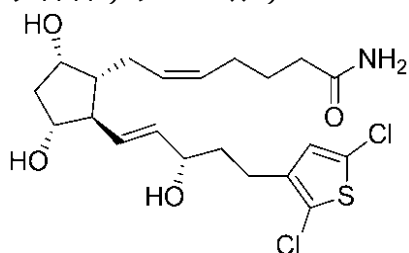
規定のa, d) 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物の複数の固体形態、並びにその製造及び使用方法が本書に提供される。一態様では、該シクロペンチル化合物の結晶形、並びにその製造及び使用方法が提供される。別の態様では、該ジヒドロキシシクロペンチル化合物の実質的な非晶形、並びにその製造及び使用方法が提供される。さらに別の態様では、本発明の化合物を含む組成物が提供される。特定の態様では、かかる組成物は、本発明の活性薬剤の供給を必要とする患者に対してこれを供給するのに適する。本発明の別の態様では、緑内障、眼内圧亢進等を含む各種症状の治療方法が提供される。本発明のさらに別の態様では、本発明の化合物及び/またはそれを含む組成物を含むキットが提供される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ) チエニル) 1 E ペンテニル) シクロペンチル] 5 Z ヘプテンアミド:



10

の結晶形。

【請求項 2】

前記結晶形が、無水物 (A 形) である、請求項 1 に記載の結晶形。

【請求項 3】

少なくとも次の約 12.01、14.09、20.14、20.47、及び 23.72 ° 2 にピークを有する粉末 X 線回折図形を有する請求項 2 に記載の結晶形。

【請求項 4】

実質的に図 1 A に示される粉末 X 線回折図形を有する請求項 2 に記載の結晶形。

【請求項 5】

約 62 °C に融解吸熱及び約 254 °C に分解吸熱を有する請求項 2 に記載の結晶形。

20

【請求項 6】

請求項 5 に記載の結晶形であって、前記結晶形が、乾燥条件下で約 25 ~ 40 °C の温度範囲で保持された場合は実質的に変化しない一方、常温において、相対湿度約 59 % で少なくとも 72 時間保持された場合には、そのかなりの部分が B 形に転換する、前記結晶形。

【請求項 7】

図 2 に示される DSC プロファイルを有する請求項 2 に記載の結晶形。

【請求項 8】

他の結晶形を実質的に含まない請求項 2 に記載の結晶形。

30

【請求項 9】

前記結晶形が、水和物 (B 形) である、請求項 1 に記載の結晶形。

【請求項 10】

前記水和物が、半水和物である、請求項 9 に記載の結晶形。

【請求項 11】

少なくとも約 11.64、19.57、21.99、22.74、及び 25.06 ° 2 にピークを有する粉末 X 線回折図形を有する請求項 9 に記載の結晶形。

【請求項 12】

実質的に図 1 B に示される粉末 X 線回折図形を有する請求項 9 に記載の結晶形。

【請求項 13】

約 50 °C に融解吸熱及び約 254 °C に分解吸熱を有する請求項 9 に記載の結晶形。

40

【請求項 14】

請求項 13 に記載の結晶形であって、前記結晶形が、相対湿度約 59 % 及び常温で約 1 時間以下、または温度約 40 °C もしくは乾燥条件下で保持された場合は実質的に変化しない一方、温度約 40 °C 以上で少なくとも 12 時間保持された場合には非晶形に転換する、前記結晶形。

【請求項 15】

図 3 に示される DSC プロファイルを有する請求項 9 に記載の結晶形。

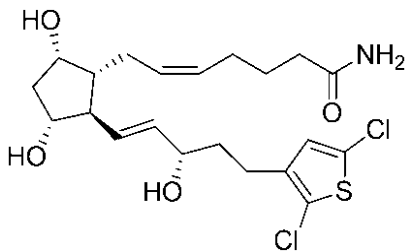
【請求項 16】

他の結晶形を実質的に含まない請求項 9 に記載の結晶形。

50

【請求項 17】

7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘブテンアミド:



10

の実質的な非晶形。

【請求項 18】

請求項 2 に記載の結晶形を、眼科的に許容されるそのための担体の中に、治療効果のある量を含む、医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 9 に記載の結晶形を、眼科的に許容されるそのための担体の中に、治療効果のある量を含む、医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 17 に記載の非晶形を、眼科的に許容されるそのための担体の中に、治療効果のある量を含む、医薬組成物。

20

【請求項 21】

眼内圧亢進の治療が必要な患者に対して、請求項 18 に記載の組成物を投与することを含む、眼内圧亢進の治療方法。

【請求項 22】

眼内圧亢進の治療が必要な患者に対して、請求項 19 に記載の組成物を投与することを含む、眼内圧亢進の治療方法。

【請求項 23】

眼内圧亢進の治療が必要な患者に対して、請求項 20 に記載の組成物を投与することを含む、眼内圧亢進の治療方法。

【請求項 24】

緑内障の治療が必要な患者に対して、請求項 18 に記載の組成物を投与することを含む、緑内障の治療方法。

30

【請求項 25】

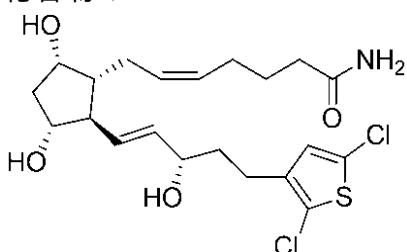
緑内障の治療が必要な患者に対して、請求項 19 に記載の組成物を投与することを含む、緑内障の治療方法。

【請求項 26】

緑内障の治療が必要な患者に対して、請求項 20 に記載の組成物を投与することを含む、緑内障の治療方法。

【請求項 27】

前記 7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘブテンアミド化合物:



40

の A 形の、その非晶状態からの製造方法であって:

50

(a) 前記化合物を適切な希釈剤に懸濁及び／または溶解し、

(b) 得られた懸濁液及び／または溶液を：

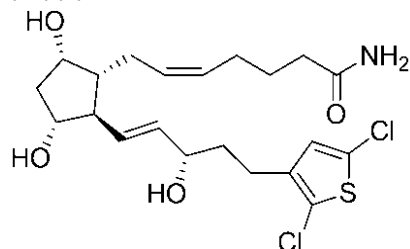
(i) そこからの希釈剤の蒸発に適した条件にかけ、その後、得られた油を適切な非極性溶媒とともにすりつぶし、

(ii) その温度を徐々に下げ、さらに、

(iii) (a) その懸濁液を室温で前記化合物の結晶が生成するのに十分な時間保管するか、または (b) 十分な非溶媒をそれに徐々に加えて、前記化合物のそこからの析出を促進することを含む方法。

【請求項 28】

前記 7 [3 , 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2 , 5
ジクロロ) チエニル) 1 E ペンテニル) シクロペンチル] 5 Z ヘプテンアミド
化合物



の B 形の、前記非晶状態からの製造方法であって：

(a) 前記化合物を適切な希釈剤に懸濁及び／または溶解し、

(b) 得られた懸濁液及び／または溶液を：

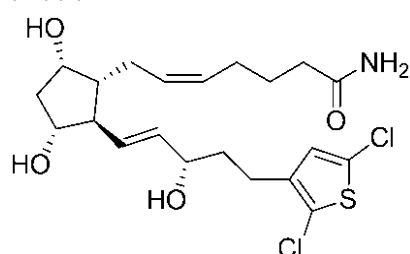
(i) そこからの希釈剤の蒸発に適した条件にかけ、その後、得られた油を適切な極性溶媒とともにすりつぶし、

(ii) その温度を徐々に下げ、さらに、

(iii) (a) その懸濁液を室温で前記化合物の結晶が生成するのに十分な時間保管するか、または (b) 十分な非溶媒をそれに徐々に加えて、前記化合物のそこからの析出を促進することを含む方法。

【請求項 29】

前記 7 [3 , 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2 , 5
ジクロロ) チエニル) 1 E ペンテニル) シクロペンチル] 5 Z ヘプテンアミド
化合物



の A 形の、その B 形への転換方法であって、前記化合物の A 形を、少なくとも 72 時間、常温で相対湿度約 59 % にさらすことを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願の相互参照]

本出願は、2013年12月13日に提出されたUS仮出願61/915,575（事件番号19333 PROV (AP)）、発明の名称「Solid Forms Of An Alpha, Omega Di-Substituted Dihydroxy Cyclopentenyl Compound And Methods For The Preparation And Use Thereof」の利益を主張するもの

10

20

30

40

50

であり、該仮出願は、その全体を本書に引用して援用し、本出願についての優先権及び／または利益の主張の基礎としての役割を果たす。

【0002】

[技術分野]

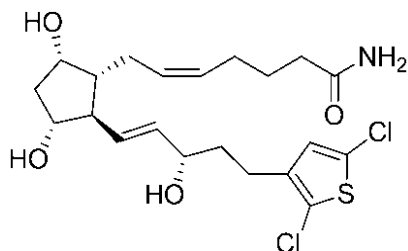
本発明は、 α , ω (以下、 ω と記載する) - 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物の固体形態、並びにその製造及び使用方法に関する。一態様において、本発明は、 α , ω - 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物の結晶形、並びにその製造及び使用方法に関する。別の態様において、本発明は、 α , ω - 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物の実質的な非晶形、並びにその製造及び使用方法に関する。

10

【背景技術】

【0003】

, 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物、7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ) チエニル) 1 E ペンテニル) シクロペンチル] 5 Z ヘプテンアミド:



20

は、とりわけ、緑内障の治療に特に適した強力な眼圧降下剤である（例えば、U S P a t e n t 6, 6 0 2, 9 0 0 参照）。

【0004】

多くの薬剤化合物は、1またはそれ以上の結晶形で存在し、多形と呼ばれている。同じ分子のこれら多形は、融点、溶解度、硬さ等の物理的性質が異なる。このような場合、より溶解度の低い多形相が、溶解度は高いが安定性の低い別の相から作製した溶液から析出する危険がある。例えば、点眼剤での結晶生成は、眼球に重傷を負わせる原因となりうる。さらに、該薬剤成分の析出は、製品の有効性及び生体利用効率の明らかな低下を引き起こしうる。

30

【0005】

従って、本書に記載の, 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物等の、新規な結晶形態の化合物が必要である。

【発明の概要】

【0006】

本発明によれば、, 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物の複数の固体形態、並びにその製造及び使用方法が提供される。一態様において、, 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物の結晶形、並びにその製造及び使用方法が提供される。別の態様において、, 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物の実質的な非晶形、並びにその製造方法及び使用が提供される。

40

【0007】

本発明のさらに別の態様によれば、当該, 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物を含む組成物が提供される。特定の態様において、かかる組成物は、当該, 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物を、それを必要とする患者に供給するのに適している。特定の態様において、本発明は、緑内障、眼内圧亢進等を含む様々な症状の治療法に関する。

【0008】

本発明のさらなる態様によれば、当該, 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物及び／またはそれを含む組成物を含むキットが提供される。

50

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1A - 1D】図1A及び1Cは、本書に記載の CC1(C)CCCC1、二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物の結晶形Aについての例示的な粉末X線回折(XRPD)図形を示す。A形に特有の主要なピークとしては、約12.01、14.09、20.14、20.47、及び23.72°2θのピークが挙げられる。図1B及び1Dは、本書に記載の CC1(C)CCCC1、二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物の結晶形Bについての例示的な粉末X線回折(XRPD)図形を示す。B形に特有の主要なピークとしては、約11.64、19.57、21.99、22.74、及び25.06°2θのピークが挙げられる。

【図2】本書に記載の CC1(C)CCCC1、二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物の結晶性固体形態Aについての熱重量分析/示差走査熱量測定(TGA/DSC)曲線を示す。A形の融解は約37°Cで始まり、約65°Cで終わる。254°Cの吸熱ピークは、該化合物の分解による。

【図3】本書に記載の CC1(C)CCCC1、二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物の結晶性固体形態BについてのTGA/DSC曲線を示す。B形の融解は約25°Cで始まり、約60°Cで終わる。254°Cの吸熱ピークは、該化合物の分解による。

【図4A - 4B】図4Aは、22±2°C及び相対湿度0%で144時間保持した後の結晶形Aの試料のXRPD図形を示す。図4Bは、40°Cで25分間保持した後の結晶形Aの試料のXRPD図形を示す。

【図5】22±2°C及び相対湿度59%で144時間保持した後の結晶形Aの試料のXRPD図形を示す。

【図6A - 6B】図6Aは、22±2°C及び相対湿度59%で120時間保持した後の結晶形Bの試料のXRPD図形を示す。図6Bは、40°Cで25分間保持した後の結晶形Bの試料のXRPD図形を示す。

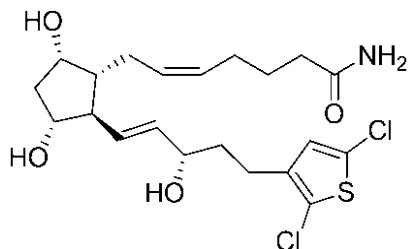
【図7】22±2°C及び相対湿度0%で120時間保持した後の結晶形Bの試料のXRPD図形を示す。

【図8】40°Cで16時間保持した後の結晶形Bの試料のXRPD図形を示す。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明によれば、CC1(C)CCCC1、二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物、7-[3,5-ジヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-5-(3-(2,5-ジクロロ)チエニル)-1E-ペンテニル)シクロペンチル]-5Z-ヘプテンアミド、すなわち：



の構造を有する化合物の固体形態が提供される。

【0011】

本発明の特定の実施形態において、7-[3,5-ジヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-5-(3-(2,5-ジクロロ)チエニル)-1E-ペンテニル)シクロペンチル]-5Z-ヘプテンアミドの該固体形態は、結晶性無水物(A形)である。かかる結晶形は、その粉末X線回折(XRPD)図形によってさらに特徴づけることができる。7-[3,5-ジヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-5-(3-(2,5-ジクロロ)チエニル)-1E-ペンテニル)シクロペンチル]-5Z-ヘプテンアミドの結晶形Aについての例示的なXRPD図形は、少なくとも次の約12.01、14.09、20.14、20.47、及び23.72°2θにピークを有する。

【0012】

10

20

30

40

50

7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘブテンアミドの結晶形 A についての例示的な XRPD 図形は、実質的に図 1 A 及び 1 C に示す通りである。当業者であれば、一般に、XRPD 図形における 2 ピークの位置は、ほぼ 0.1 を単位として変化しうるため、本書に記載の該結晶形の例示的ピークが、約 12.01、14.09、20.14、20.47、及び 23.72° 2θ の位置であって、ここで、「約」という用語が、XRPD 図形において、12.0 ± 0.1、14.1 ± 0.1、20.1 ± 0.1、20.5 ± 0.1、及び 23.7 ± 0.1° 2θ のピークを示す位置に現れるであろうということを理解されよう。当業者であれば、同様の変動が、同様にほぼ 0.1 を単位として変化しうる図 1 A 及び 1 C の他の 2 ピークに適用されるということも理解されよう。

10

【0013】

本発明のいくつかの実施形態において、7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘブテンアミドの結晶形 A は、約 62°C に融解吸熱及び約 254°C に分解吸熱を有する。

【0014】

結晶形 A は、さらに、乾燥条件下で約 25 ~ 40°C の温度範囲で保持された場合は実質的に変化しない一方、常温において、相対湿度約 59% で少なくとも 72 時間保持された場合には、そのかなりの部分が B 形に転換すると特徴づけることができる。ここで、「実質的に変化しない」とは、試料が結晶形 A の状態で存在するという兆候（例えば、本書に記載の特有の XRPD ピークの存在）が、明らかに認められたままであるということの意味する。ここで、「そのかなりの部分」とは、当該試料の大部分、すなわち、該試料の 50% 超が、A 形から B 形へ転換するということを指し；いくつかの実施形態では、該試料の 60% 超が、A 形から B 形へ転換するということを指し；いくつかの実施形態では、該試料の 70% 超が、A 形から B 形へ転換するということを指し；いくつかの実施形態では、該試料の 80% 超が、A 形から B 形へ転換するということを指し；いくつかの実施形態では、該試料の 90% 超が、A 形から B 形へ転換するということを指す。

20

【0015】

結晶形 A は、その示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルに関連しても特徴づけることができるが、その例示的な DSC プロファイルを図 2 に示す。

30

【0016】

本発明のいくつかの実施形態において、結晶形 A は、実質的に他の固体形態を含まない。ここで、「実質的に含まない」とは、代替固体形態の存在が、検出限界を下回る、すなわち、当該固体の約 10% 未満が、結晶形 A 以外の形態である試料を言う。

【0017】

さらに、本書に記載の結晶形 A は、図 2 に示す示差走査熱量測定プロファイルを有し、約 37°C で始まり約 65°C で終わる A 形の融解、及び該化合物の分解による 254°C の吸熱ピークを示している。このプロファイルは、A 形が本質的に純粋結晶であって、いかなる他の結晶形も含まないことを示す単一の融解事象を示す。従って、当業者であれば、本書に記載の結晶形 A が、その DSC プロファイルに基づいて、実質的に他の結晶形を含まない可能性があることが理解されよう。

40

【0018】

本発明の特定の実施形態において、7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘブテンアミドの該固体形態は、結晶性水和物 (B 形) である。いくつかの実施形態において、該結晶性水和物は、半水和物である。

【0019】

7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘブテンアミドの結

50

晶形 B についての例示的な X R P D 図形は、実質的に図 1 B 及び 1 D に示す通りであって、約 11.64、19.57、21.99、22.74、及び 25.06° 2θ にピークを有する。

【0020】

7-[3,5ジヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-5-(3-(2,5ジクロロ)チエニル)-1E-ペンテニル)シクロペンチル]-5Z-ヘプテンアミドの結晶形 B についての例示的な X R P D 図形は、実質的に図 1 B 及び 1 D に示す通りである。当業者であれば、一般に、X R P D 図形における 2θ ピークの位置は、ほぼ 0.1 を単位として変化しうるため、本書に記載の該結晶形の例示的ピークが、約 (2θ) 11.64、19.57、21.99、22.74、及び 25.06 の位置であって、ここで、「約」という用語が、X R P D 図形において、(2θ) 11.6 ± 0.1、19.6 ± 0.1、22.0 ± 0.1、22.7 ± 0.1、及び 25.1 ± 0.1 のピークを示す位置に現れるであろうということを理解されよう。当業者であれば、同様の変動が、ほぼ 0.1 を単位として同様に变化しうる図 1 B 及び 1 D の他の 2θ ピークに適用されるということも理解されよう。

10

【0021】

本発明のいくつかの実施形態において、7-[3,5ジヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-5-(3-(2,5ジクロロ)チエニル)-1E-ペンテニル)シクロペンチル]-5Z-ヘプテンアミドの結晶形 B は、約 50°C に融解吸熱及び約 254°C に分解吸熱を有する。

20

【0022】

結晶形 B は、さらに、相対湿度約 59% 及び常温で約 1 時間以下、または温度約 40°C もしくは乾燥条件下で保持された場合は実質的に変化しない一方、温度約 40°C 以上で少なくとも 12 時間保持された場合には、そのかなりの部分が非晶形に転換すると特徴づけることができる。ここで、「実質的に変化しない」とは、試料が結晶形 B の状態で存在するという兆候（例えば、本書に記載の特有の X R P D ピークの存在）が、明らかに認められたままであるということを意味する。ここで、「そのかなりの部分」とは、当該試料の大部分、すなわち、該試料の 50% 超が、B 形から非晶形へ転換するということを指し；いくつかの実施形態では、該試料の 60% 超が、B 形から非晶形へ転換するということを指し；いくつかの実施形態では、該試料の 70% 超が、B 形から非晶形へ転換するということを指し；いくつかの実施形態では、該試料の 80% 超が、B 形から非晶形へ転換するということを指し；いくつかの実施形態では、該試料の 90% 超が、B 形から非晶形へ転換するということを指す。

30

【0023】

結晶形 B は、その D S C プロファイルに関連しても特徴づけることができるが、その例示的な D S C プロファイルを図 3 に示す。

【0024】

本発明のいくつかの実施形態において、結晶形 B は、実質的に他の固体形態を含まない。ここで、「実質的に含まない」とは、代替固体形態の存在が、検出限界を下回る、すなわち、当該固体の約 10% 未満が、結晶形 B 以外の形態である試料を言う。

40

【0025】

さらに、本書に記載の結晶形 B は、図 3 に示す示差走査熱量測定プロファイルを有し、約 25°C で始まり約 60°C で終わる B 形の融解、及び該化合物の分解による 254°C の吸熱ピークを示している。このプロファイルは、B 形が本質的に純粋結晶であって、いかなる他の結晶形も含まないことを示す単一の融解事象を示す。従って、当業者であれば、本書に記載の結晶形 B が、その D S C プロファイルに基づいて、実質的に他の結晶形を含まない可能性があることが理解されよう。

【0026】

本発明の特定の実施形態において、7-[3,5ジヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-5-(3-(2,5ジクロロ)チエニル)-1E-ペンテニル)シクロペン

50

チル] 5 Z ヘブテンアミドの該固体形態は、実質的に非晶性である。ここで、「実質的に非晶性」とは、その中の活性化化合物の大部分が、結晶構造の兆候を備えない、例えば、XRPD分析が、そのXRPD評価において、認識できるピークを示さない試料を言う。

【0027】

本発明の別の実施形態によれば、

7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘブテンアミドの結晶形 A、

7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘブテンアミドの結晶形 B、

7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘブテンアミドの実質的非晶形、または、

これらの任意の2種またはそれ以上の組合せ、

を眼科的に許容されるそのための担体の中に、治療効果のある量を含む医薬組成物が提供される。

【0028】

当業者であれば、本書に開示の , 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物の投与(または、これを含む薬剤の製造)に適した、眼科的に許容される担体を容易に特定することが可能である。とりわけ、全身的に投与される薬物は、溶液、エマルション、懸濁液、エアロゾル等として調製されうる。

【0029】

眼科的に許容される液体は、眼球に局部的に投与することができるように処方される。快適さができる限り最大化されるべきであるものの、時として処方の考慮すべき事柄(例えば、薬物の安定性)が最高の快適さに満たないことを余儀なくすることがある。快適さが最大化できない場合には、該液体は、該液体が局所的な眼科用途で患者に対して許容されるように処方されるべきである。さらに、眼科的に許容される液体は、使い捨て用に充填されるか、または、複数回の使用にわたって汚染を防止するための防腐剤を含むべきである。

【0030】

眼科用途については、溶液または薬剤は、主要な媒体として生理食塩水を用いてしばしば調製される。点眼剤は、好ましくは、適切な緩衝液系を用いて穏やかなpHで保持されるべきである。該処方は、従来の医薬的に許容される防腐剤、安定剤、及び界面活性剤も含んでよい。

【0031】

本発明の医薬組成物に用いられうる防腐剤としては、限定されないが、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀等が挙げられる。有用な界面活性剤は、例えばTween 80である。同様に、各種有用な媒体が本発明の点眼薬に使用されうる。これらの媒体としては、限定されないが、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、純水等が挙げられる。

【0032】

等張化剤は必要に応じて、または都合がよければ加えてもよい。これらとしては、限定されないが、塩、とりわけ、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール及びグリセリン、または、任意の他の適切な眼科的に許容される等張化剤が挙げられる。

【0033】

pH調整用の各種緩衝液及び手段は、得られる製剤が眼科的に許容される限り使用してもよい。従って、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液等を含む緩

10

20

30

40

50

衝液が、ここでの使用に検討される。必要に応じて、酸または塩基を用いてこれら処方
の pH を調整してもよい。

【 0 0 3 4 】

同じように、本発明に用いるための眼科的に許容される酸化防止剤としては、限定され
ないが、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化
ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン等が挙げられる。

【 0 0 3 5 】

ここで検討される該点眼薬に含まれる他の添加剤はキレート剤である。有用なキレ
ート剤は、エデト酸 2 ナトリウムであるが、他のキレート剤もその代わりに、またはこれと
併せて用いてもよい。

10

【 0 0 3 6 】

該成分は、通常、以下の用量で用いられる：

成分	用量 (%w/v)
活性成分	約 0.001 ~ 5
防腐剤	0 ~ 0.10
媒体	0 ~ 40
等張化剤	1 ~ 10
緩衝液	0.01 ~ 10
pH 調整剤	pH 4.5 ~ 7.5 にする量
酸化防止剤	必要に応じて
界面活性剤	必要に応じて
純水	100% になるまで必要に応じて

20

【 0 0 3 7 】

該 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物の投与量は、1 または複数の所望
の治療効果、治療する個別の哺乳類、該哺乳類の疾患の重症度及び種類、投与方法、使用
される 1 または複数の該特定の化合物の有効性及び薬力学、並びに処方医師の判断による
。本発明の 二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物に対して検討される治療効
果のある投与量は、約 0.5 または約 1 ~ 約 100 mg / kg / 日の範囲でよい。

30

【 0 0 3 8 】

本発明の一実施形態において、本書に記載の組成物は、眼科用のスポイトに充填される
。

【 0 0 3 9 】

本発明の化合物は、各種症状、例えば、炎症性眼疾患（例えば、ドライアイ疾患、結膜
炎等）、緑内障等の治療に有用である。

【 0 0 4 0 】

本発明の一態様によれば、上記の疾患及び / もしくは状態のいずれかの治療並びに / ま
たは予防、並びに / または、上記の疾患及び / もしくは状態のいずれかの治療並びに / ま
たは予防のための薬剤の製造における、本発明の化合物の使用もまた検討される。

40

【 0 0 4 1 】

従って、本発明のさらに別の実施形態によれば、本書に記載の通り、治療効果のある量
の組成物を、眼内圧亢進の低減を必要とする患者に投与することを含む眼内圧亢進の低減
方法が提供される。

【 0 0 4 2 】

本発明のさらに別の実施形態によれば、本書に記載の通り、治療効果のある量の組成物
を、緑内障の治療を必要とする患者に投与することを含む緑内障の治療方法が提供される
。

【 0 0 4 3 】

上記方法の一実施形態において、本発明の組成物は、眼球への局所的投与によって投与

50

される。

【0044】

ここで、「治療」、「治療する」、またはこれらの語の他の形は、ヒトまたは他の動物における疾患の診断、治療、緩和、治療、または予防における使用を指すことを意図する。

【0045】

本発明のさらに別の実施形態によれば、以下の結晶化技術、例えば、蒸発、冷却、スラリー、蒸気拡散等のうちの1またはそれ以上を用いた、7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘプテンアミド化合物の規定の固体形態の製造方法が提供される。

10

【0046】

本発明のさらなる実施形態によれば、7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘプテンアミド化合物のA形の、その非晶状態からの製造方法であって、以下を含む当該方法が提供される：

(a) 当該化合物を適切な希釈剤に懸濁及び/または溶解し、

(b) 得られた懸濁液及び/または溶液を：

(i) そこからの希釈剤の蒸発に適した条件にかけ、その後、得られた油を適切な非極性溶媒とともにすりつぶし、

20

(ii) その温度を徐々に下げ、さらに

【0047】

(iii) (a) その懸濁液を室温で当該化合物の結晶が生成するのに十分な時間保管するか、または(b) 十分な非溶媒をそれに徐々に加えて、当該化合物のそこからの析出を促進する。

【0048】

ここで、「適切な希釈剤」とは、7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘプテンアミド化合物が懸濁及び/または溶解されうる媒体を言う。代表的な希釈剤としては、ケトン(例えば、アセトン、メチルエチルケトン等)、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、エステル(例えば、酢酸エチル)、ニトリル(例えば、アセトニトリル)、エーテル(例えば、ジエチルエーテル、メチル tert ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2 メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アルカン(例えば、ヘキサン、ヘプタン等)、塩素化炭化水素(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等)、芳香族化合物(例えば、ベンゼン、トルエン等)、及びこれらの任意の2種またはそれ以上の混合物が挙げられる。

30

【0049】

ここで、「ここからの希釈剤の蒸発に適した条件」とは、懸濁液または溶液からの希釈剤の除去を促進する温度及び/または気圧の組合せを言う。例えば、大気圧での高温を採用し、または、減圧下での常温を採用し、または、高温と減圧の組合せを採用して、本発明の、二置換ジヒドロキシシクロペンチル化合物を含む懸濁液または溶液からの希釈剤の蒸発を促進することができる。

40

【0050】

ここで、「適切な非極性溶媒」とは、7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘプテンアミド化合物等の極性化合物の結晶形成を誘導するのに十分低い極性の溶媒、例えばエーテルを言う。

【0051】

ここで、「~の結晶が生成するのに十分な時間」とは、特定の条件下で、既定の試料を平衡化して好ましい固体形態にするのに必要な時間を言う。そうするのに必要な時間は、

50

数分から数日まで様々でありうるが、通常は、かかる目的のためには 1 ~ 14 日が適切である。

【0052】

ここで、「非溶媒」とは、7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘプテンアミド化合物が目に見えるほどは溶解しない媒体を言い、従って、「十分な」非溶媒の使用とは、当該化合物の大部分の、それを含む溶液または懸濁液からの析出及び/または結晶化を誘導するのに十分な量の非溶媒の添加を検討する。

【0053】

本発明のさらなる実施形態によれば、7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘプテンアミド化合物の B 形の、該非晶状態からの製造方法であって、以下を含む当該方法が提供される：

- (a) 当該化合物を適切な希釈剤に懸濁及び/または溶解し、
- (b) 得られた懸濁液及び/または溶液を：
 - (i) そこからの希釈剤の蒸発に適した条件にかけ、その後、得られた油を適切な極性溶媒とともにすりつぶし、
 - (ii) その温度を徐々に下げ、さらに、
 - (iii) (a) その懸濁液を室温で当該化合物の結晶が生成するのに十分な時間保管するか、または (b) 十分な非溶媒をそれに徐々に加えて、当該化合物のそこからの析出を促進する。

【0054】

本発明のさらなる実施形態によれば、7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘプテンアミド化合物の A 形の B 形への転換方法であって、当該化合物の A 形を、常温において相対湿度約 59 % に少なくとも 72 時間さらすことを含む当該方法が提供される。

【0055】

本発明の別の態様によれば、緑内障、眼内圧亢進の緩和のための、本書に記載の組成物、容器、及び、当該組成物の投与を必要とする患者への当該組成物の投与説明書を含むキットが提供される。

【0056】

本発明の活性化合物の実際の投与量は、個別の化合物、及び治療すべき疾患によるが、適切な投与量の選択は、十分当業者の知識の範囲内である。

【0057】

緑内障を含む、目に影響を及ぼす疾患の治療のため、これらの化合物は、局部的に、眼周囲に、眼内に、または当技術分野で周知の他の有効な手段で投与されうる。

【0058】

緑内障の治療に対しては、以下の薬物群との併用療法が検討される：

遮断薬（すなわち、アドレナリン拮抗薬）としては、カルテオロール、レボブノロール、メチプラノロール、チモロール半水和物、チモロールマレエート、1 選択的拮抗薬、例えばベタキソロール等、またはこれらの医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグ；

アドレナリン作動薬としては、

非選択性アドレナリン作動薬、例えば、エピネフリンホウ酸塩、エピネフリン塩酸塩、及びジピペフリン等、または、これらの医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグ；並びに

2 選択的アドレナリン作動薬、例えば、アブラクロニジン、プリモニジン等、または、これらの医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグ；

炭酸脱水酵素阻害薬としては、アセタゾールアミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミ

ド、プリンゾラミド、ドルゾラミド等、または、これらの医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグ；

コリン作動薬としては、

直接コリン作動薬、例えば、カルバコール、塩酸ピロカルピン、硝酸ピロカルピン、ピロカルピン等、または、これらの医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグ；

コリンエステラーゼ阻害薬、例えば、デメカリウム、エコチオフェート、フィゾスチグミン等、または、これらの医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグ；

グルタミン酸拮抗薬、例えば、メマンチン、アマンタジン、リマンタジン、ニトログリセリン、デキストロルファン、デキストロメトर्फアン、C G S 1 9 7 5 5、ジヒドロピリジン、ベラパミル、エモパミル、ベンゾチアゼピン、ベプリジル、ジフェニルブチルピペリジン、ジフェニルピペラジン、H O E 1 6 6 及び関連薬、フルスピリレン、エリプロディル、イフェンプロジル、C P 1 0 1 , 6 0 6、チバロシン、2 3 0 9 B T、及び8 4 0 S、フルナリジン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、バルニジピン、ベラパミル、リドフラジン、乳酸プレニラミン、アミロライド等、またはこれらの医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグ；

プロスタミド、例えばピマトプロスト、またはこれらの医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグ；並びに

プロスタグランジンとしては、トラボプロスト、U F O 2 1、クロプロステノール、フルプロステノール、1 3 , 1 4 ジヒドロクロプロステノール、ラタノプロスト等。

【実施例】

【0059】

以下、限定されない実施例によって、本発明の様々な態様を説明する。以下の実施例は、例示するためであり、本発明のいかなる実施も限定しない。変更及び修正は、本発明の趣旨と範囲を逸脱することなくなされうることが理解されよう。当業者であれば、本書に記載の試薬及び成分の合成法や商業的入手法は容易に分かる。

【0060】

粉末X線回折図形(XRPD)は、本書に記載の結晶形について、以下の条件で得た：

機器：リガクススマートラボ

走査範囲：2～40° (2θ)

走査速度：3° (2θ) / 分

ステップ幅：0.02° (2θ)

X線情報：Cu Kα、λ=1.54 Å、40 kV / 44 mA

【0061】

該試料およそ5～10 mgを、低バックグラウンドSiホルダーに徐々に加え、XRPD走査にかけた。

【0062】

示差走査熱量測定は、2～6 mgの材料を、標準クリンブアルミニウム製DSCサンプルパンにロードし、該試料を、10°C / 分の速さで20～350°Cの熱傾斜にかけることによって行った。

【0063】

本書に記載の7-[3,5-ジヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-5-(3-(2,5-ジクロロ)チエニル)-1E-ペンテニル)シクロペンチル]-5Z-ヘプテンアミド化合物は、US Patent 6,602,900の手順に従って合成することができる。

【0064】

実施例1

7-[3,5-ジヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-5-(3-(2,5-ジクロロ)チエニル)-1E-ペンテニル)シクロペンチル]-5Z-ヘプテンアミド化合

物を、アセトニトリル、ジクロロメタン、エタノール、酢酸エチル、2-メチルテトラヒドロフラン、1-プロパノール、またはトルエンとメタノールの混合物（v/v 2.5/1）等の適切な溶媒に溶解する。ここから該溶媒を蒸発させ、得られた油をジエチルエーテルとともにすりつぶして、XRPDで確認される結晶形Aを得た。別の方法として、得られた油をアセトニトリルとともにすりつぶして、XRPDで確認される結晶形Bを得た。

【0065】

実施例2

7-[3,5-ジヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-5-(3-(2,5-ジクロロ)チエニル)-1E-ペンテニル)シクロペンチル]-5Z-ヘプテンアミド化合物の各種溶媒の温溶液を調製し、結晶が観察されるまでゆっくりと冷却した。結晶形Aの生成を促進した溶媒/冷却条件の組合せを表1にまとめる。

10

表1

溶媒	条件
アセトニトリル	95°C→室温
アセトニトリル（乾燥）	80°C→室温
酢酸エチル	90°C→室温
酢酸エチル（乾燥）	80°C→室温
アセトン/ヘキサン（v/v 1/1.4）	75°C→室温
2-プロパノール/ジエチルエーテル（v/v 1/5）	室温→-20°C
メチルエチルケトン/ヘキサン（v/v 7/10；乾燥）	80°C→室温

20

【0066】

結晶形Bの生成を促進した溶媒/冷却条件の組合せを表2にまとめる。

表2

溶媒	条件
ジオキサン/メチルtert-ブチルエーテル（v/v 1/4）	室温→-20°C
2-メチルテトラヒドロフラン/ヘキサン（v/v 3/2）	室温→5°C
2-メチルテトラヒドロフラン/ヘキサン（v/v 7/5）	70°C→室温

30

【0067】

表1及び2に示すように、7-[3,5-ジヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-5-(3-(2,5-ジクロロ)チエニル)-1E-ペンテニル)シクロペンチル]-5Z-ヘプテンアミド化合物の該結晶形は、該化合物が析出される溶媒の選択、及び結晶化誘導に利用された温度によって制御することができる。

【0068】

実施例3

7-[3,5-ジヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-5-(3-(2,5-ジクロロ)チエニル)-1E-ペンテニル)シクロペンチル]-5Z-ヘプテンアミド化合物のスラリーを各種媒体で調製し、次に結晶を生成させるのに十分な時間室温で静置した。結晶形Aの生成を促進した希釈剤を表3にまとめる。

40

表3

希釈剤	結晶化時間、日数
アセトン (乾燥)	3
アセトニトリル (乾燥)	3
ジエチルエーテル	4
酢酸エチル	5
1 - ブタノール/メチル <i>t e r t</i> - ブチルエーテル (v/v 1/20 ; 乾燥)	3
ジオキサン/メチル <i>t e r t</i> - ブチルエーテル (v/v 1/4 ; 乾燥)	3
エタノール/トルエン (v/v 1/40 ; 乾燥)	3
メタノール/ジエチルエーテル (v/v 1/10)	12
メタノール/ジエチルエーテル (v/v 1/20)	5
メチルエチルケトン/ヘプタン (v/v 1/1 ; 乾燥)	3
2 - メチルテトラヒドロフラン/ヘキサン (v/v 1/1)	7
2 - メチルテトラヒドロフラン/ヘキサン (v/v 1/1 ; 乾燥)	3
テトラヒドロフラン/ヘキサン (v/v 1/1 ; 乾燥)	3
トルエン (乾燥)	3

10

20

【 0 0 6 9 】

結晶形 B の生成を促進した希釈剤を表 4 にまとめる。

表 4

希釈剤	結晶化時間、日数
ジエチルエーテル (ウェット)	4
メチルエチルケトン	5
1 - ブタノール/メチル <i>t e r t</i> - ブチルエーテル (v/v 1/20)	4
1 - ブタノール/メチル <i>t e r t</i> - ブチルエーテル (v/v 1/20 ; ウェット)	6
ジオキサン/メチル <i>t e r t</i> - ブチルエーテル (v/v 1/4)	7
エタノール/トルエン (v/v 1/40)	7
メチルエチルケトン (v/v 1/1)	5
テトラヒドロフラン/ヘキサン (v/v 1/2)	4
トルエン	5

30

40

【 0 0 7 0 】

表 3 及び 4 に示すように、7 [3 , 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2 , 5 ジクロロ) チエニル) 1 E ペンテニル) シクロペンチル] 5 Z ヘプテンアミド化合物の該結晶形は、該化合物が、スラリー結晶化法を用いて結晶化される希釈剤の選択によって制御することができる。

【 0 0 7 1 】

実施例 4

7 [3 , 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2 , 5 ジクロロ) チエニル) 1 E ペンテニル) シクロペンチル] 5 Z ヘプテンアミド化合

50

物は、蒸気拡散法を用いても結晶化することができる。結晶形 A は、当該化合物をアセトニトリル等の極性溶媒に溶解し、その後室温でトルエン等の非極性溶媒と接触させた場合に得られる。

【0072】

別の方法として、結晶形 B は、当該化合物をアセトン等の極性溶媒に溶解し、その後室温でヘキサン等の非芳香族非極性溶媒と接触させた場合に得られる。

【0073】

実施例 5

7 [3, 5 ジヒドロキシ 2 (3 ヒドロキシ 5 (3 (2, 5 ジクロロ)チエニル) 1 E ペンテニル)シクロペンチル] 5 Z ヘプテンアミド化合物は、当該化合物を約 40 °C 以上の温度に少なくとも 12 時間さらすことによって、実質的に非晶形に製造することができる。

10

【0074】

実施例 6

結晶形 A の試料 5 ~ 10 mg を、温度 22 ± 2 °C 及び相対湿度 0 % で 144 時間保持した。 22 ± 2 °C 及び相対湿度 0 % で 144 時間保持した後の該試料の XRPD スペクトル (図 4 A 参照) を、これらの条件に保持する前の該試料の XRPD スペクトルと比較した場合、約 12.01、14.09、20.14、20.47、及び 23.72 °2 のピークがなお存在していたという点において、該 XRPD スペクトルに有意な変化はなく、結晶形 A は実質的に変化しなかったことを示した。該 XRPD 図形における有意な変化の同様な欠如は、試料を 40 °C で 25 分間保管した場合にも観察された (図 4 B 参照)。

20

【0075】

さらに、結晶形 A の別の試料 5 ~ 10 mg を、温度 22 ± 2 °C 及び相対湿度 59 % で 144 時間保持した。 22 ± 2 °C 及び相対湿度 59 % で 144 時間保持した後の該試料の XRPD スペクトル (図 5 参照) を、これらの条件に保持する前の該試料の XRPD スペクトルと比較した場合、該 XRPD スペクトルは、約 11.64、19.57、21.99、22.74、及び 25.06 °2 のピークの存在を表し、結晶形 A のかなりの部分が結晶形 B に転換したことを示した。

30

【0076】

実施例 7

結晶形 B の試料 5 ~ 10 mg を、温度 22 ± 2 °C 及び相対湿度 59 % で 120 時間保持した。 22 ± 2 °C 及び相対湿度 59 % で 120 時間保持した後の該試料の XRPD スペクトル (図 6 A 参照) を、これらの条件に保持する前の該試料の XRPD スペクトルと比較した場合、約 11.64、19.57、21.99、22.74、及び 25.06 °2 のピークがなお存在していたという点において、該 XRPD スペクトルに有意な変化はなく、結晶形 B は実質的に変化しなかったことを示した。該 XRPD 図形における有意な変化の同様な欠如は、試料を 40 °C で 25 分間保管した場合にも観察された (図 6 B 参照)。

40

【0077】

さらに、結晶形 B の別の試料 10 ~ 50 g を、温度 22 ± 2 °C 及び相対湿度 0 % で 120 時間保持した。 22 ± 2 °C 及び相対湿度 0 % で 120 時間保持した後の該試料の XRPD スペクトル (図 7 参照) を、これらの条件に保持する前の該試料の XRPD スペクトルと比較した場合、該 XRPD スペクトルは、該試料が、A 形と B 形の低結晶性の混合物であることを表した。

【0078】

さらに、結晶形 B の同様の試料を温度 40 °C で 16 時間保持した。40 °C で 16 時間保持した後の該試料の XRPD スペクトル (図 8 参照) を、これらの条件に保持する前の該試料の XRPD スペクトルと比較した場合、該 XRPD スペクトルは、約 11.64、19.57、21.99、22.74、及び 25.06 °2 のピークの消失を表し、結

50

晶形 B のかなりの部分が非晶形に転換したことを示した。

【 0 0 7 9 】

本発明の様々な修正は、本書に示し記載したそれらに加えて、上記の当業者には明らかであろう。かかる修正も、添付の特許請求の範囲に入ることを用意されている。

【 0 0 8 0 】

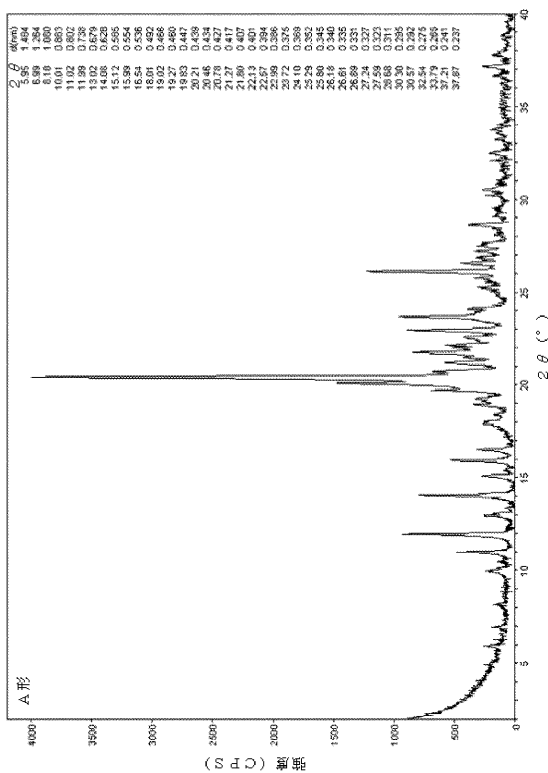
本明細書に言及した特許及び出版物は、本発明が関連する当業者の水準を示している。これらの特許及び出版物は、個々の出願または出版物を具体的及び個別に引用して本書に援用するのと同じ範囲で、本書に引用して援用する。

【 0 0 8 1 】

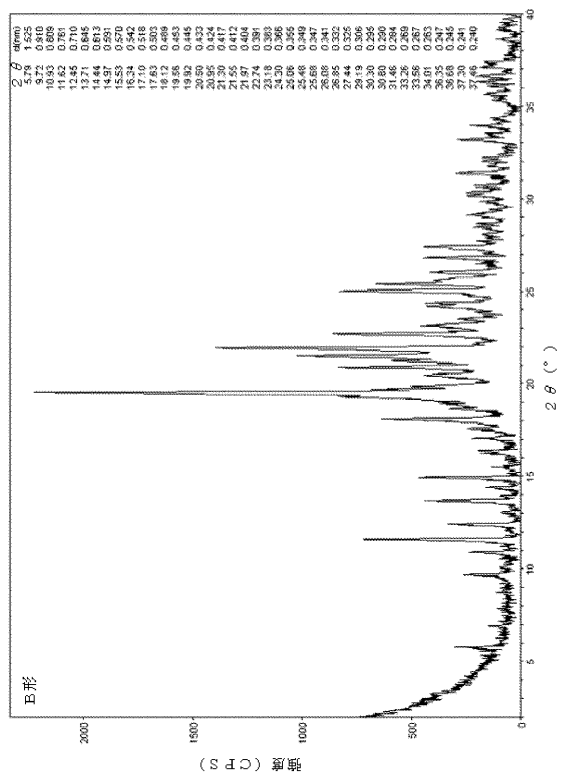
前述の説明は、本発明の特定の実施形態の例示であって、その実施の限定を意味しない。以下の特許請求の範囲、及びその同等物が、本発明の範囲を規定することを目的とする。

10

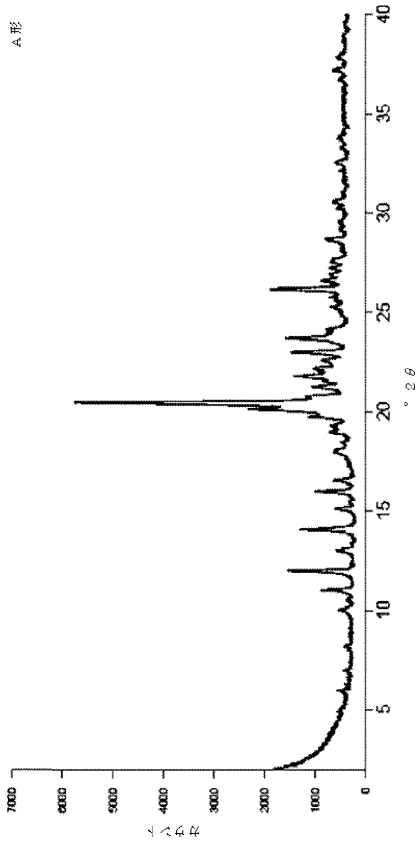
【 図 1 A 】



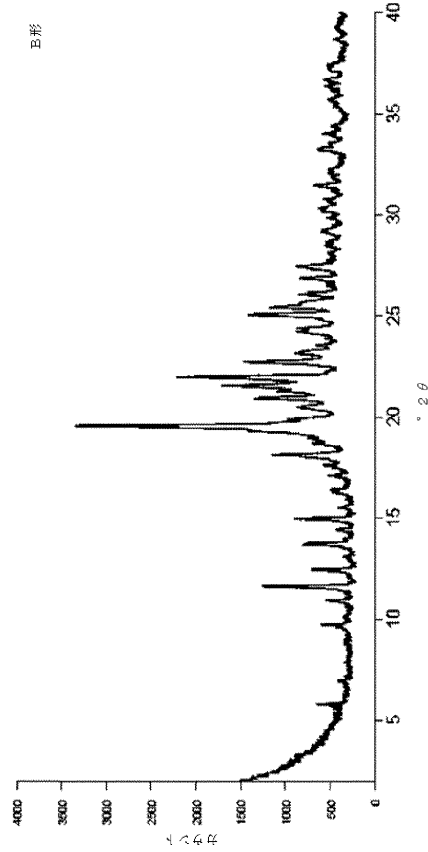
【 図 1 B 】



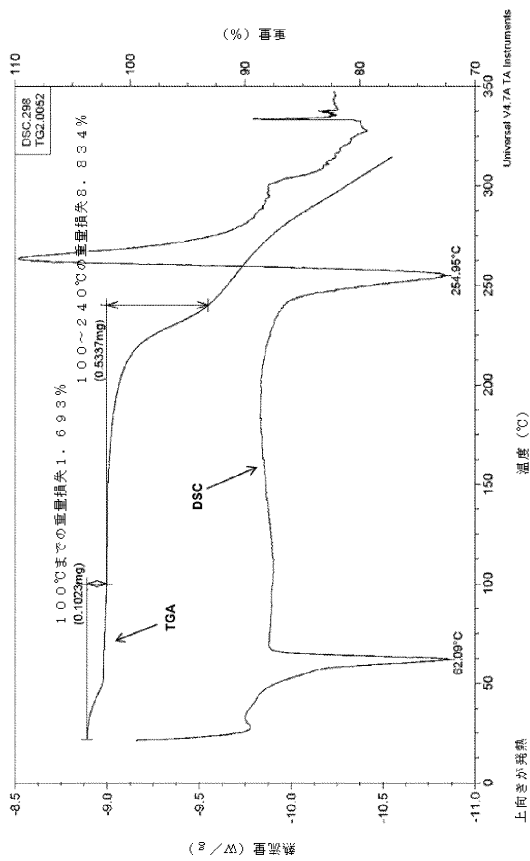
【図 1 C】



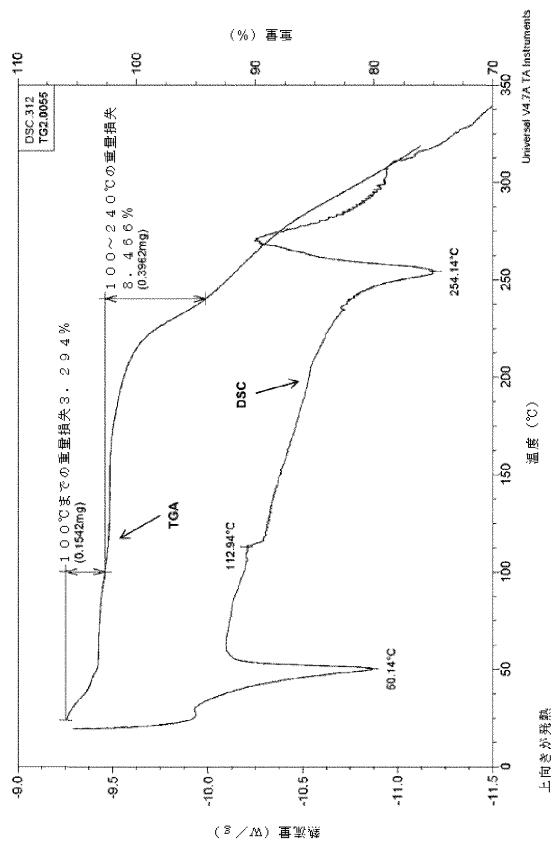
【図 1 D】



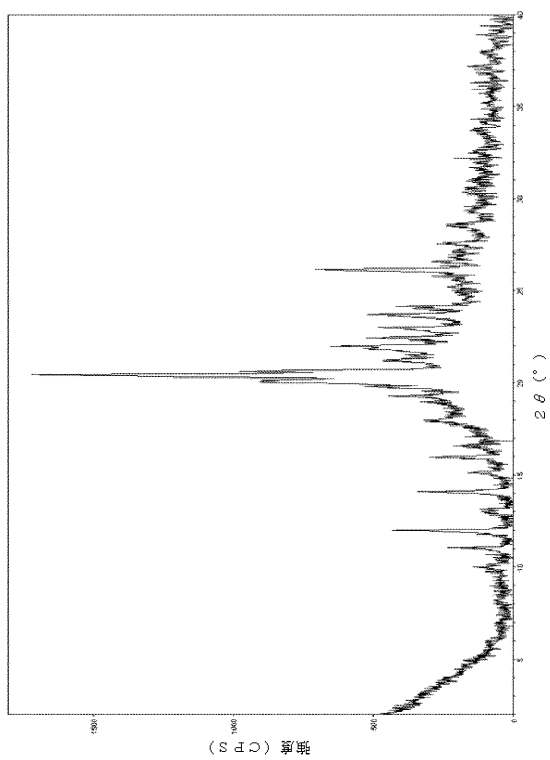
【図 2】



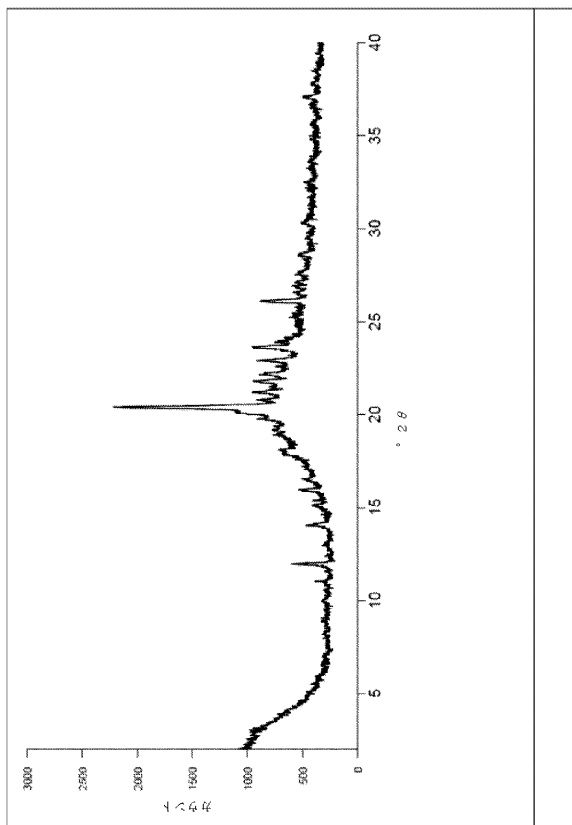
【図 3】



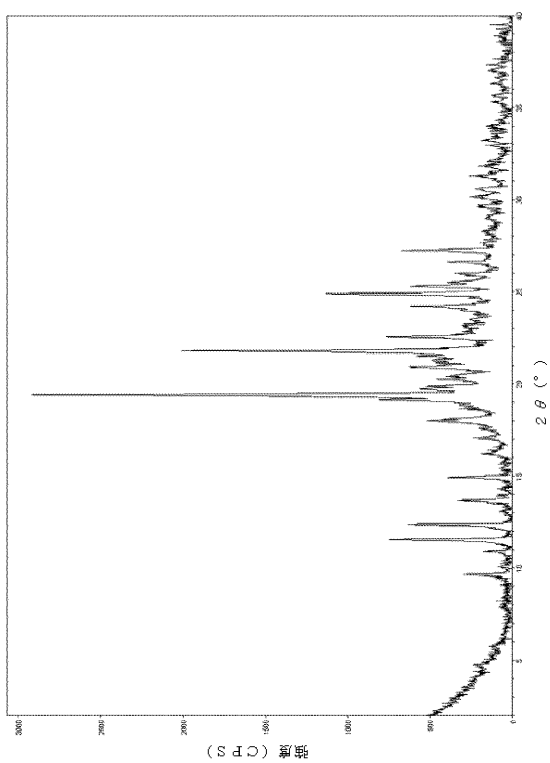
【図 4 A】



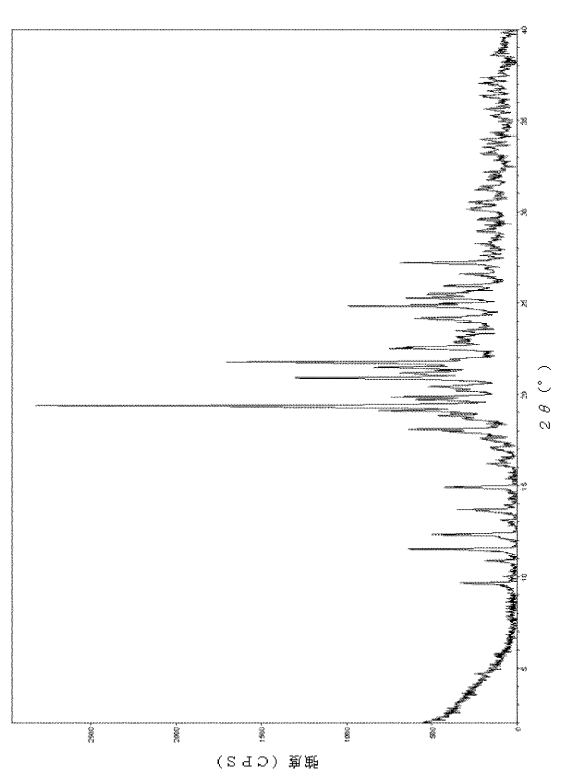
【図 4 B】



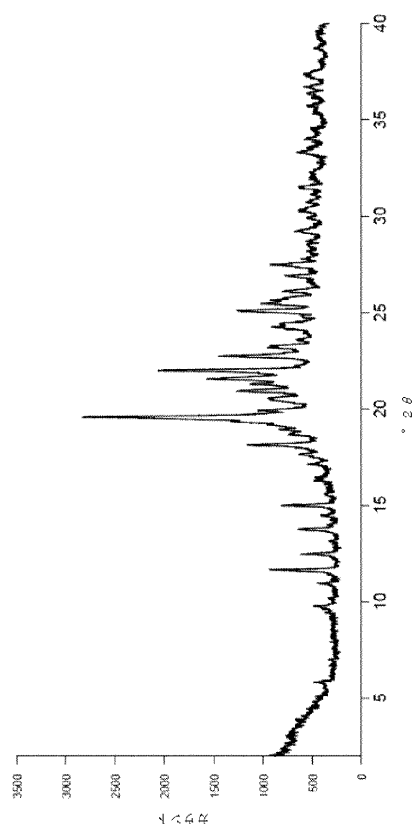
【図 5】



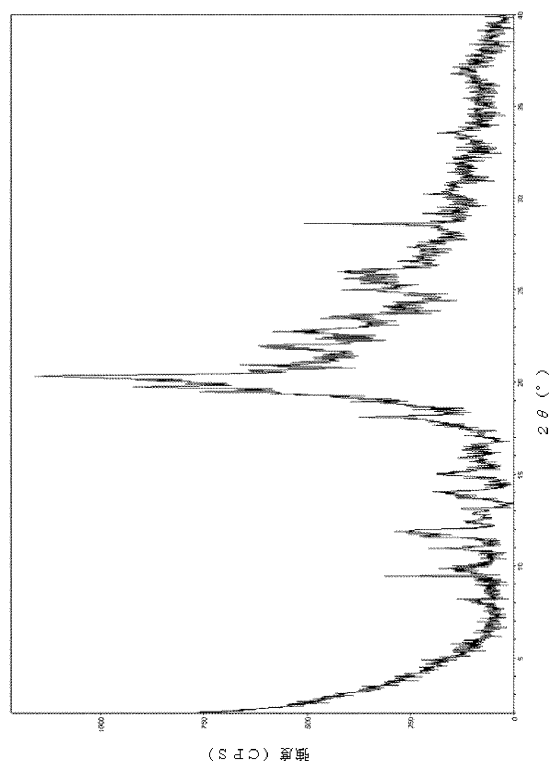
【図 6 A】



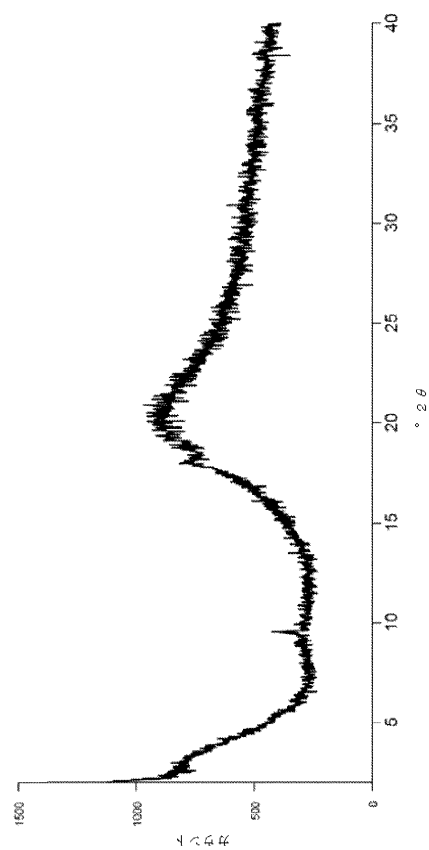
【図 6 B】



【図 7】



【図 8】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/070156

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D333/28 A61K31/381 A61P27/06
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/25358 A1 (ALLERGAN SALES INC [US]) 27 May 1999 (1999-05-27) page 19; claims 1-8, 11, 16-23, 25, 29; example 11; compound 11f -----	1-29
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 Chapter 3.2 Paragraph bridging pages 165-166 -----	1-29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 2015

Date of mailing of the international search report

05/02/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sotoca Usina, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/070156

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9925358	A1	27-05-1999	
		AU 1461699 A	07-06-1999
		BR 9814679 A	03-10-2000
		CA 2310630 A1	27-05-1999
		CN 1291100 A	11-04-2001
		EP 1032395 A1	06-09-2000
		JP 2001522893 A	20-11-2001
		NO 20002217 A	18-07-2000
		NZ 504191 A	20-12-2002
		RU 2217145 C2	27-11-2003
		US 6124344 A	26-09-2000
		US 6160129 A	12-12-2000
		US 6248773 B1	19-06-2001
		WO 9925358 A1	27-05-1999

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信

(72)発明者 ウ ケ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92604 アーヴァイン パインストーン 61

(72)発明者 アンブラス ジョルジュ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92705 サンタ アナ スウィドラー プレイス 12681

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 DA07 MA01 MA04 NA06 NA14 ZA33

【要約の続き】

