

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 1 年 12 月 5 日 (2019.12.5)

【公表番号】特表 2018-531963 (P2018-531963A)

【公表日】平成 30 年 11 月 1 日 (2018.11.1)

【年通号数】公開・登録公報 2018-042

【出願番号】特願 2018-521548 (P2018-521548)

【国際特許分類】

C 07 D 455/06 (2006.01)

A 61 P 25/14 (2006.01)

A 61 K 31/4745 (2006.01)

【F I】

C 07 D 455/06

A 61 P 25/14

A 61 K 31/4745

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 10 月 25 日 (2019.10.25)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

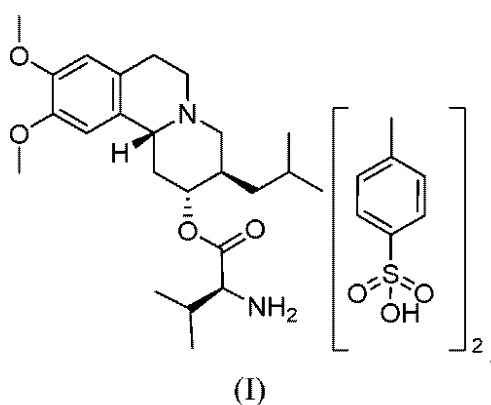
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 6】



の化合物の結晶形態 I。

【請求項 2】

約 6.3、17.9 および 19.7° の 2 ± 0.2 において 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 3】

実質的に図 1 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、請求項 1 または 2 に記載の結晶形態。

【請求項 4】

約 240 の開始温度と、約 243 におけるピークとを有する吸熱事象を含む示差走査

熱量測定サーモグラムを有する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 5】

実質的に図 2 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 6】

約 25 から約 140 に加熱した場合に約 0.4 % 未満の質量減少を含む熱重量分析プロットを有する、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 7】

実質的に図 2 に示されている熱重量分析プロットを有する、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 8】

約 25 および約 60 % の相対湿度に約 3 カ月間曝露した際に安定である、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 9】

約 25 および約 92 % の相対湿度に曝露した際に安定である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 10】

約 40 および約 75 % の相対湿度に約 3 カ月間曝露した際に安定である、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 11】

相対湿度約 0 % から約 95 % への相対湿度増加に供した場合に約 1 % の質量増加を示す、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 12】

実質的に図 3 に示されている重量蒸気系プロットを示す、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の結晶形態。

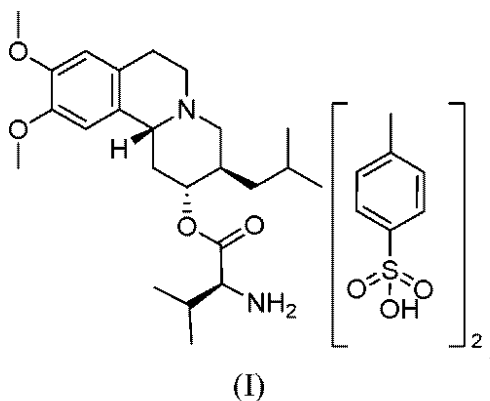
【請求項 13】

前記形態が、約 90 重量 % 以上、約 95 重量 % 以上、約 98 重量 % 以上、約 99 重量 % 以上または 99.5 重量 % 以上の結晶形態 I を含有する、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 14】

式 I :

【化 7】



の化合物の結晶形態 I I。

【請求項 15】

約 5.7、15.3 および 22.5 ° の 2 ± 0.2 において 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 14 に記載の結晶形態。

【請求項 16】

実質的に図 5 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、請求項 1 4 または 1 5 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 1 7】

約 1 4 3 の開始温度と、約 1 5 5 におけるピークとを有する吸熱事象および；および約 2 3 2 の開始温度と、約 2 3 5 におけるピークとを有する別の吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 1 8】

実質的に図 6 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 1 4 ~ 1 7 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 1 9】

約 2 5 から約 1 4 0 に加熱した場合に約 2 . 2 % の質量減少を含む熱重量分析プロットを有する、請求項 1 4 ~ 1 8 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 2 0】

実質的に図 6 に示されている熱重量分析プロットを有する、請求項 1 4 ~ 1 9 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 2 1】

相対湿度約 0 % から約 9 5 % への相対湿度増加に供した場合に約 0 . 5 % の質量増加を示す、請求項 1 4 ~ 2 0 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 2 2】

実質的に図 7 に示されている重量蒸気系プロットを示す、請求項 1 4 ~ 2 1 のいずれかに記載の結晶形態。

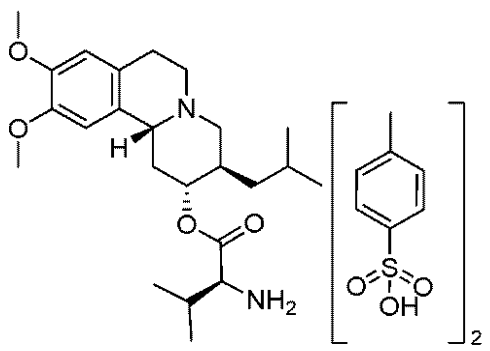
【請求項 2 3】

前記形態が、約 9 0 重量 % 以上、約 9 5 重量 % 以上、約 9 8 重量 % 以上、約 9 9 重量 % 以上または 9 9 . 5 重量 % 以上の結晶形態 I I を含有する、請求項 1 4 ~ 2 2 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 2 4】

式 I :

【化 8】



(I)

の化合物の結晶形態 I I I。

【請求項 2 5】

約 6 . 3、1 8 . 3、1 8 . 9、1 9 . 8 および 2 0 . 4 ° の $2 \pm 0 . 2$ において 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 2 4 に記載の結晶形態。

【請求項 2 6】

実質的に図 8 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、請求項 2 4 または 2 5 のい

ずれかに記載の結晶形態。

【請求項 27】

約 93、約 158 および約 230 の温度を有する吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 24 ~ 26 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 28】

実質的に図 9 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 24 ~ 27 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 29】

約 25 から約 140 に加熱した場合に約 2.7% および約 8.86% の 2 つの質量減少を含む熱重量分析プロットを有する、請求項 24 ~ 28 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 30】

実質的に図 9 に示されている熱重量分析プロットを有する、請求項 24 ~ 29 のいずれかに記載の結晶形態。

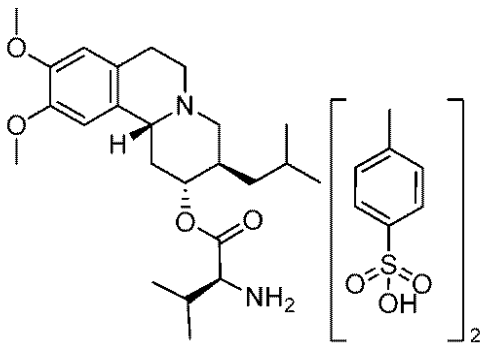
【請求項 31】

前記形態が、約 90 重量% 以上、約 95 重量% 以上、約 98 重量% 以上、約 99 重量% 以上または 99.5 重量% 以上の結晶形態 III を含有する、請求項 24 ~ 29 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 32】

式 I :

【化 9】



(I)

の化合物の結晶形態 IV。

【請求項 33】

約 6.2、10.4、17.9、19.2、19.9 および 20.2 ° の 2 ± 0.2 において 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 32 に記載の結晶形態。

【請求項 34】

実質的に図 10 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、請求項 32 または 33 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 35】

約 128、約 159 および約 237 の温度を有する吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 32 ~ 34 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 36】

実質的に図 11 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 32 ~ 35 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 37】

約 25 から約 140 に加熱した場合に約 3.3% の質量減少を含む熱重量分析プロット

トを有する、請求項 32 ~ 36 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 38】

実質的に図 11 に示されている熱重量分析プロットを有する、請求項 32 ~ 37 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 39】

相対湿度約 0 % から約 95 % への相対湿度増加に供した場合に約 3 . 4 % の質量増加を示す、請求項 32 ~ 38 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 40】

実質的に図 12 に示されている重量蒸気系プロットを示す、請求項 32 ~ 39 のいずれかに記載の結晶形態。

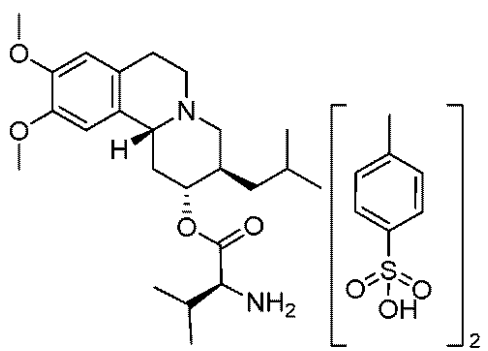
【請求項 41】

前記形態が、約 90 重量 % 以上、約 95 重量 % 以上、約 98 重量 % 以上、約 99 重量 % 以上または 99 . 5 重量 % 以上の結晶形態 I V を含有する、請求項 32 ~ 40 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 42】

式 I :

【化 10】



(I)

の化合物の結晶形態 V。

【請求項 43】

約 6 . 7、7 . 9、10 . 7、12 . 8、17 . 1 および 23 . 7 ° の $2 \pm 0 . 2$ に おいて 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 42 に記載の結晶形態。

【請求項 44】

実質的に図 13 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、請求項 42 または 43 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 45】

約 113 および約 181 の温度を有する吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 42 ~ 44 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 46】

実質的に図 14 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 42 ~ 45 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 47】

約 25 から約 140 に加熱した場合に約 4 . 1 % の質量減少を含む熱重量分析プロットを有する、請求項 42 ~ 46 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 48】

実質的に図 14 に示されている熱重量分析プロットを有する、請求項 42 ~ 47 のいずれ

かに記載の結晶形態。

【請求項 4 9】

相対湿度約 0 % から約 9 5 % への相対湿度増加に供した場合に約 1 % の質量増加を示す、請求項 4 2 ~ 4 8 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 5 0】

実質的に図 1 5 に示されている重量蒸気系プロットを示す、請求項 4 2 ~ 4 9 のいずれかに記載の結晶形態。

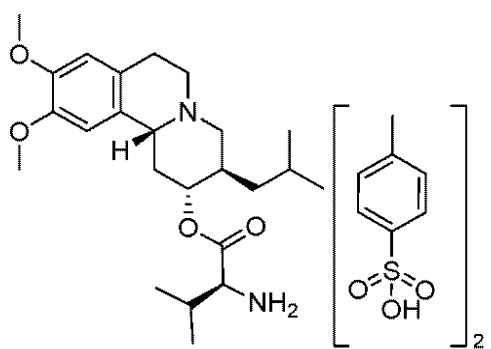
【請求項 5 1】

前記形態が、約 9 0 重量 % 以上、約 9 5 重量 % 以上、約 9 8 重量 % 以上、約 9 9 重量 % 以上または 9 9 . 5 重量 % 以上の結晶形態 V を含有する、請求項 4 2 ~ 5 0 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 5 2】

式 I :

【化 1 1】



(I)

の化合物の結晶形態 V I。

【請求項 5 3】

約 6 . 8、8 . 0、1 6 . 3 および 1 7 . 5 ° の $2 \pm 0 . 2$ において 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 5 2 に記載の結晶形態。

【請求項 5 4】

実質的に図 1 6 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、請求項 5 2 または 5 3 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 5 5】

約 1 7 5 および約 2 3 8 の温度を有する吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 5 2 ~ 5 4 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 5 6】

実質的に図 1 7 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 5 2 ~ 5 5 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 5 7】

約 2 5 から約 1 4 0 に加熱した場合に約 1 % の質量減少を含む熱重量分析プロットを有する、請求項 5 2 ~ 5 6 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 5 8】

実質的に図 1 7 に示されている熱重量分析プロットを有する、請求項 5 2 ~ 5 7 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 5 9】

相対湿度約 4 0 % から約 8 0 % への相対湿度増加に供した場合に約 0 . 5 % の質量増加を示す、請求項 5 2 ~ 5 8 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 60】

相対湿度約 0 % から約 90 % への相対湿度増加に供した場合に約 3 . 1 % の質量増加を示す、請求項 52 ~ 59 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 61】

実質的に図 18 に示されている重量蒸気系プロットを示す、請求項 52 ~ 60 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 62】

前記形態が、約 90 重量 % 以上、約 95 重量 % 以上、約 98 重量 % 以上、約 99 重量 % 以上または 99 . 5 重量 % 以上の結晶形態 VI を含有する、請求項 52 ~ 61 のいずれかに記載の結晶形態。

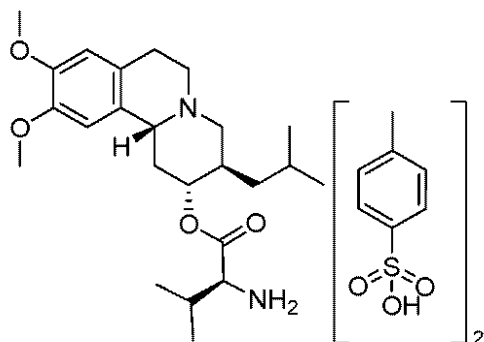
【請求項 63】

請求項 1、14、24、32、42 および 52 に記載の形態から選択される 2 つまたはそれを超える結晶形態を含む、混合物。

【請求項 64】

非晶質：

【化 12】



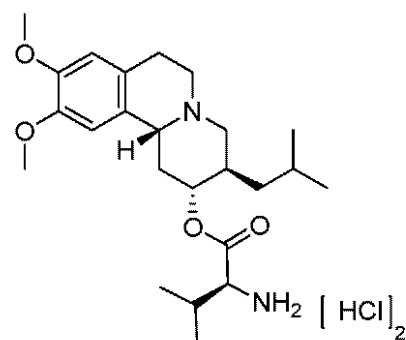
(I).

。

【請求項 65】

式 II :

【化 13】



(II)

の化合物の結晶形態 I。

【請求項 66】

約 7.2、9.2 および 18.0 ° の 2 ± 0.2 において 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 65 に記載の結晶形態。

【請求項 67】

実質的に図 20 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、請求項 65 または 66 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 68】

約 240 の開始温度と、約 250 におけるピークとを有する吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 65 ~ 67 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 69】

実質的に図 21 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 65 ~ 68 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 70】

実質的に図 21 に示されている熱重量分析プロットを有する、請求項 65 ~ 69 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 71】

相対湿度約 0 % から約 90 % への相対湿度増加に供した場合に約 14 % の質量増加を示す、請求項 65 ~ 70 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 72】

実質的に図 22 に示されている重量蒸気系プロットを示す、請求項 65 ~ 71 のいずれかに記載の結晶形態。

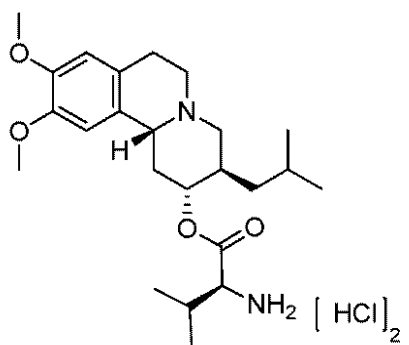
【請求項 73】

前記形態が、約 90 重量 % 以上、約 95 重量 % 以上、約 98 重量 % 以上、約 99 重量 % 以上または 99.5 重量 % 以上の式 I I の結晶形態 I を含有する、請求項 65 ~ 72 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 74】

式 I I :

【化 14】



(II)

の化合物の結晶形態 I I。

【請求項 75】

約 4.8、13.3 および 24.9 ° の 2 ± 0.2 において 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 74 に記載の結晶形態。

【請求項 76】

実質的に図 23 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、請求項 74 または 75 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 77】

約 80 の開始温度と、約 106 におけるピークとを有する吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 74 ~ 76 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 78】

実質的に図 24 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 74 ~ 77 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 79】

約 25 から約 140 に加熱した場合に約 10 % の質量減少を含む熱重量分析プロットを有する、請求項 74 ~ 78 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 80】

実質的に図 24 に示されている熱重量分析プロットを有する、請求項 74 ~ 79 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 81】

相対湿度約 75 % から約 0 % への相対湿度減少に供した場合に約 12 % の質量減少を示す、請求項 74 ~ 80 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 82】

実質的に図 25 に示されている重量蒸気系プロットを示す、請求項 74 ~ 81 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 83】

前記形態が、約 90 重量 % 以上、約 95 重量 % 以上、約 98 重量 % 以上、約 99 重量 % 以上または 99.5 重量 % 以上の式 II の結晶形態 II を含有する、請求項 74 ~ 82 のいずれかに記載の結晶形態。

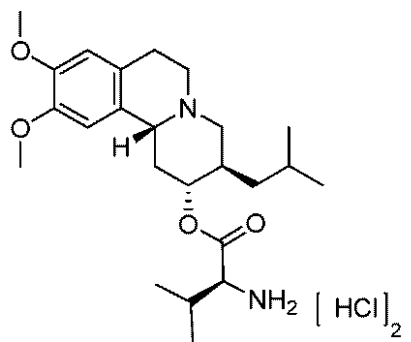
【請求項 84】

請求項 65 および 74 に記載の形態から選択される 2 つまたはそれを超える結晶形態を含む、混合物。

【請求項 85】

非晶質：

【化 15】



(II)

。

【請求項 86】

請求項 1 ~ 63 のいずれかに記載の結晶形態または請求項 64 もしくは 85 に記載の非晶質形態と、薬学的に許容され得る担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 87】

前記組成物が、経口投与のために製剤化されている、請求項 86 に記載の医薬組成物。

【請求項 88】

前記組成物が、単一剤形として製剤化されている、請求項 86 または 87 に記載の医薬組成物。

【請求項 89】

多動性障害の 1 つまたはそれを超える症候を処置、予防または改善するための組成物であ

って、請求項 1 ～ 6 3 のいずれかに記載の結晶形態または請求項 6 4 もしくは 8 5 に記載の非晶質形態または請求項 8 6 ～ 8 8 に記載の医薬組成物を含む、組成物。

【請求項 9 0】

前記多動性障害が、ハンチントン病、遅発性ジスキネジア、トゥレット症候群、ジストニア、ヘミパリズム、舞蹈病、老人性舞蹈病またはチックである、請求項 8 9 に記載の組成物。

【請求項 9 1】

前記多動性障害がハンチントン病である、請求項 9 0 に記載の組成物。

【請求項 9 2】

前記多動性障害が遅発性ジスキネジアである、請求項 9 0 に記載の組成物。

【請求項 9 3】

前記多動性障害がトゥレット症候群である、請求項 9 0 に記載の組成物。

【請求項 9 4】

前記多動性障害がチックである、請求項 9 0 に記載の組成物。

【請求項 9 5】

被験体における小胞モノアミントランスポーターアイソフォーム 2 を阻害するための組成物であって、請求項 1 ～ 6 3 のいずれかに記載の結晶形態または請求項 6 4 もしくは 8 5 に記載の非晶質形態または請求項 8 6 ～ 8 8 に記載の医薬組成物を含む、組成物。

【請求項 9 6】

請求項 1 ～ 6 3 のいずれかに記載の結晶形態または請求項 6 4 もしくは 8 5 に記載の非晶質形態を調製するためのプロセスであって、式 I または式 I I の化合物と溶媒とを接触させることを含む、プロセス。

【請求項 9 7】

前記溶媒が、炭化水素、塩素化炭化水素、アルコール、エーテル、ケトン、エステル、カーボネート、アミド、ニトリル、ニトロ化合物、複素環、水およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 9 6 に記載のプロセス。

【請求項 9 8】

前記溶媒が、アセトニトリル、1, 2 - ジクロロエタン、DMF、1, 4 - ジオキサン、メタノール、2 - メトキシエタノール、MIBK、トルエン、ヘプタン、クメン、アセトン、1 - ブタノール、MTBE、エタノール、酢酸エチル、ギ酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、ニトロメタン、1 - プロパノール、IPA、MEK、THF、水およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 9 7 に記載のプロセス。

【請求項 9 9】

請求項 1 ～ 6 3 のいずれかに記載の結晶形態または請求項 6 4 もしくは 8 5 に記載の非晶質形態を調製するためのプロセスであって、(a) 第 1 の温度の溶媒中で、式 I の化合物のスラリーを調製する工程；および (b) 前記スラリーを第 2 の温度に曝露することによって、前記結晶形態または前記非晶質形態を生成する工程を含む、プロセス。

【請求項 1 0 0】

前記結晶形態または前記非晶質形態が、前記溶液を前記第 2 の温度に冷却することによって生成される、請求項 9 9 に記載のプロセス。

【請求項 1 0 1】

請求項 1 ～ 6 3 のいずれかに記載の結晶形態または請求項 6 4 もしくは 8 5 に記載の非晶質形態を調製するためのプロセスであって、(a) 第 1 の温度の溶媒中で、式 I の化合物の溶液を調製する工程；(b) 前記溶液を第 2 の温度に冷却することによって、スラリーを形成する工程；および (c) 1 回またはそれを超える加熱冷却サイクルで前記スラリーを処理することによって、前記結晶形態または前記非晶質形態を生成する工程を含む、プロセス。

【請求項 1 0 2】

前記加熱冷却サイクルが、約 - 5 0 ～ 約 1 2 0 、約 - 5 0 ～ 約 1 0 0 、約 - 2 0 ～ 約

80、約0～約80、約10～約80、約20～約80、約20～約60 または約20～約50 の温度範囲で実施される、請求項101に記載のプロセス。

【請求項103】

前記第1の温度が、約20～約200、約20～約150、約20～約100 または約20～約80 である、請求項99～102のいずれかに記載のプロセス。

【請求項104】

前記第2の温度が、約-100～100、約-50～約50、約-10～約30、約20～約200、約20～約150 または約20～約100 である、請求項99～103のいずれかに記載のプロセス。

【請求項105】

前記結晶形態または前記非晶質形態を単離する工程をさらに含む、請求項96～104のいずれかに記載のプロセス。

【請求項106】

前記溶媒が、炭化水素、塩素化炭化水素、アルコール、エーテル、ケトン、エステル、カーボネート、アミド、ニトリル、ニトロ化合物、複素環、水およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項96～105のいずれかに記載のプロセス。

【請求項107】

前記溶媒が、アセトニトリル、1,2-ジクロロエタン、DMF、1,4-ジオキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、MIBK、トルエン、ヘプタン、クメン、アセトン、1-ブタノール、MTBE、エタノール、酢酸エチル、ギ酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、ニトロメタン、1-プロパノール、IPA、MEK、THF、水およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項96～106のいずれかに記載のプロセス。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

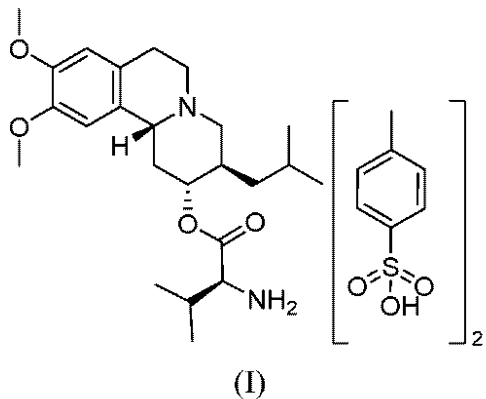
多動性障害の1つまたはそれを超える症候を処置、予防または改善するための方法であって、(S)-(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-2,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イル2-アミノ-3-メチルブタノエートジ(4-メチルベンゼンスルホネート)(式I)の結晶性形態またはその同位体変異体；もしくはその溶媒和物を被験体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

式I：

【化 6】



の化合物の結晶形態 I。

(項目 2)

約 6.3、17.9 および 19.7 ° の 2 ± 0.2 において 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、項目 1 に記載の結晶形態。

(項目 3)

実質的に図 1 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、項目 1 または 2 に記載の結晶形態。

(項目 4)

約 240 の開始温度と、約 243 におけるピークとを有する吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 1 ~ 3 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 5)

実質的に図 2 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 1 ~ 4 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 6)

約 25 から約 140 に加熱した場合に約 0.4 % 未満の質量減少を含む熱重量分析プロットを有する、項目 1 ~ 5 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 7)

実質的に図 2 に示されている熱重量分析プロットを有する、項目 1 ~ 6 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 8)

約 25 および約 60 % の相対湿度に約 3 カ月間曝露した際に安定である、項目 1 ~ 7 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 9)

約 25 および約 92 % の相対湿度に曝露した際に安定である、項目 1 ~ 8 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 10)

約 40 および約 75 % の相対湿度に約 3 カ月間曝露した際に安定である、項目 1 ~ 9 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 11)

相対湿度約 0 % から約 95 % への相対湿度増加に供した場合に約 1 % の質量増加を示す、項目 1 ~ 10 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 12)

実質的に図 3 に示されている重量蒸気系プロットを示す、項目 1 ~ 11 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 13)

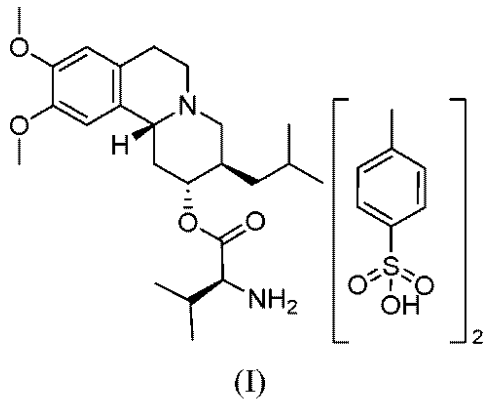
前記形態が、約 90 重量 % 以上、約 95 重量 % 以上、約 98 重量 % 以上、約 99 重量 % 以

上または 99.5 重量%以上の結晶形態 I を含有する、項目 1 ~ 12 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 14)

式 I :

【化 7】



の化合物の結晶形態 I I。

(項目 15)

約 5.7、15.3 および 22.5 ° の 2 ± 0.2 において 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、項目 14 に記載の結晶形態。

(項目 16)

実質的に図 5 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、項目 14 または 15 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 17)

約 143 の開始温度と、約 155 におけるピークとを有する吸熱事象および；および約 232 の開始温度と、約 235 におけるピークとを有する別の吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 14 ~ 16 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 18)

実質的に図 6 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 14 ~ 17 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 19)

約 25 から約 140 に加熱した場合に約 2.2 % の質量減少を含む熱重量分析プロットを有する、項目 14 ~ 18 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 20)

実質的に図 6 に示されている熱重量分析プロットを有する、項目 14 ~ 19 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 21)

相対湿度約 0 % から約 95 % への相対湿度増加に供した場合に約 0.5 % の質量増加を示す、項目 14 ~ 20 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 22)

実質的に図 7 に示されている重量蒸気系プロットを示す、項目 14 ~ 21 のいずれかに記載の結晶形態。

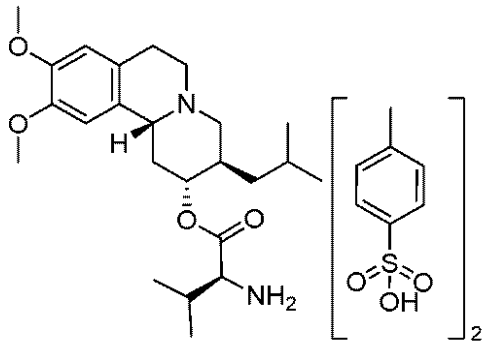
(項目 23)

前記形態が、約 90 重量%以上、約 95 重量%以上、約 98 重量%以上、約 99 重量%以上または 99.5 重量%以上の結晶形態 I I を含有する、項目 14 ~ 22 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 24)

式 I :

【化 8】



(I)

の化合物の結晶形態 I I I。

(項目 2 5)

約 6 . 3、1 8 . 3、1 8 . 9、1 9 . 8 および 2 0 . 4 ° の 2 ± 0 . 2 において 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、項目 2 4 に記載の結晶形態。

(項目 2 6)

実質的に図 8 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、項目 2 4 または 2 5 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 2 7)

約 9 3 、約 1 5 8 および約 2 3 0 の温度を有する吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 2 4 ~ 2 6 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 2 8)

実質的に図 9 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 2 4 ~ 2 7 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 2 9)

約 2 5 から約 1 4 0 に加熱した場合に約 2 . 7 % および約 8 . 8 6 % の 2 つの質量減少を含む熱重量分析プロットを有する、項目 2 4 ~ 2 8 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 3 0)

実質的に図 9 に示されている熱重量分析プロットを有する、項目 2 4 ~ 2 9 のいずれかに記載の結晶形態。

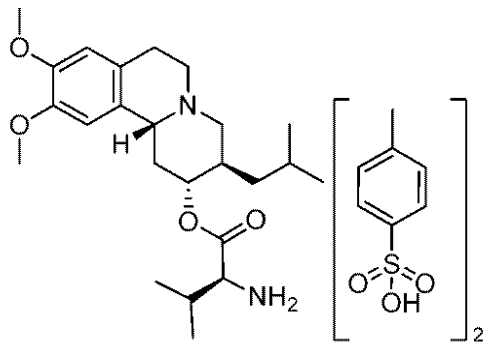
(項目 3 1)

前記形態が、約 9 0 重量 % 以上、約 9 5 重量 % 以上、約 9 8 重量 % 以上、約 9 9 重量 % 以上または 9 9 . 5 重量 % 以上の結晶形態 I I I を含有する、項目 2 4 ~ 2 9 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 3 2)

式 I :

【化 9】



(I)

の化合物の結晶形態 I V。

(項目 3 3)

約 6 . 2、10 . 4、17 . 9、19 . 2、19 . 9 および 20 . 2 ° の $2 \pm 0 . 2$ において 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、項目 3 2 に記載の結晶形態。

(項目 3 4)

実質的に図 10 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、項目 3 2 または 3 3 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 3 5)

約 128、約 159 および約 237 の温度を有する吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 3 2 ~ 3 4 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 3 6)

実質的に図 11 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 3 2 ~ 3 5 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 3 7)

約 25 から約 140 に加熱した場合に約 3 . 3 % の質量減少を含む熱重量分析プロットを有する、項目 3 2 ~ 3 6 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 3 8)

実質的に図 11 に示されている熱重量分析プロットを有する、項目 3 2 ~ 3 7 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 3 9)

相対湿度約 0 % から約 95 % への相対湿度増加に供した場合に約 3 . 4 % の質量増加を示す、項目 3 2 ~ 3 8 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 4 0)

実質的に図 12 に示されている重量蒸気系プロットを示す、項目 3 2 ~ 3 9 のいずれかに記載の結晶形態。

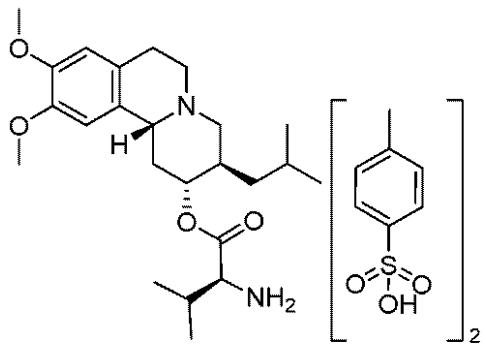
(項目 4 1)

前記形態が、約 90 重量 % 以上、約 95 重量 % 以上、約 98 重量 % 以上、約 99 重量 % 以上または 99 . 5 重量 % 以上の結晶形態 I V を含有する、項目 3 2 ~ 4 0 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 4 2)

式 I :

【化 10】



(I)

の化合物の結晶形態 V。

(項目 43)

約 6.7、7.9、10.7、12.8、17.1 および 23.7 ° の 2 ± 0.2 に
おいて 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、項目 42 に
記載の結晶形態。

(項目 44)

実質的に図 13 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、項目 42 または 43 のい
ずれかに記載の結晶形態。

(項目 45)

約 113 および約 181 の温度を有する吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラ
ムを有する、項目 42 ~ 44 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 46)

実質的に図 14 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 42 ~ 45
のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 47)

約 25 から約 140 に加熱した場合に約 4.1 % の質量減少を含む熱重量分析プロッ
トを有する、項目 42 ~ 46 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 48)

実質的に図 14 に示されている熱重量分析プロットを有する、項目 42 ~ 47 のいずれか
に記載の結晶形態。

(項目 49)

相対湿度約 0 % から約 95 % への相対湿度増加に供した場合に約 1 % の質量増加を示す、
項目 42 ~ 48 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 50)

実質的に図 15 に示されている重量蒸気系プロットを示す、項目 42 ~ 49 のいずれかに
記載の結晶形態。

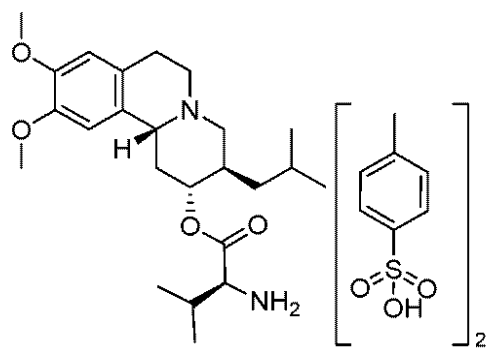
(項目 51)

前記形態が、約 90 重量 % 以上、約 95 重量 % 以上、約 98 重量 % 以上、約 99 重量 % 以
上または 99.5 重量 % 以上の結晶形態 V を含有する、項目 42 ~ 50 のいずれかに記載
の結晶形態。

(項目 52)

式 I :

【化 1 1】



(I)

の化合物の結晶形態 V I。

(項目 5 3)

約 6 . 8、8 . 0、1 6 . 3 および 1 7 . 5 ° の $2 \pm 0 . 2$ において 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、項目 5 2 に記載の結晶形態。

(項目 5 4)

実質的に図 1 6 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、項目 5 2 または 5 3 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 5 5)

約 1 7 5 および約 2 3 8 の温度を有する吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 5 2 ~ 5 4 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 5 6)

実質的に図 1 7 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 5 2 ~ 5 5 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 5 7)

約 2 5 から約 1 4 0 に加熱した場合に約 1 % の質量減少を含む熱重量分析プロットを有する、項目 5 2 ~ 5 6 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 5 8)

実質的に図 1 7 に示されている熱重量分析プロットを有する、項目 5 2 ~ 5 7 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 5 9)

相対湿度約 4 0 % から約 8 0 % への相対湿度増加に供した場合に約 0 . 5 % の質量増加を示す、項目 5 2 ~ 5 8 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 6 0)

相対湿度約 0 % から約 9 0 % への相対湿度増加に供した場合に約 3 . 1 % の質量増加を示す、項目 5 2 ~ 5 9 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 6 1)

実質的に図 1 8 に示されている重量蒸気系プロットを示す、項目 5 2 ~ 6 0 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 6 2)

前記形態が、約 9 0 重量 % 以上、約 9 5 重量 % 以上、約 9 8 重量 % 以上、約 9 9 重量 % 以上または 9 9 . 5 重量 % 以上の結晶形態 V I を含有する、項目 5 2 ~ 6 1 のいずれかに記載の結晶形態。

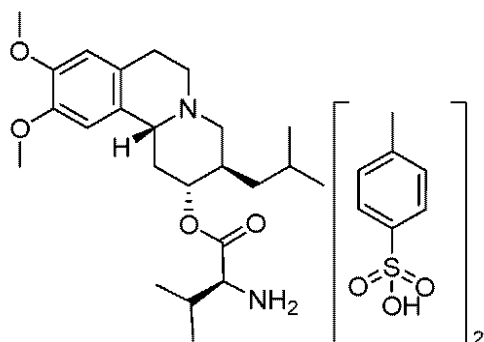
(項目 6 3)

項目 1、1 4、2 4、3 2、4 2 および 5 2 に記載の形態から選択される 2 つまたはそれを超える結晶形態を含む、混合物。

(項 目 6 4)

非 晶 質 :

【 化 1 2 】

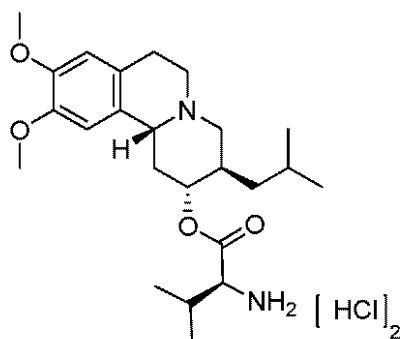


(I).

(項 目 6 5)

式 I I :

【 化 1 3 】



(II)

の化合物の結晶形態 I。

(項 目 6 6)

約 7 . 2 , 9 . 2 および 1 8 . 0 ° の 2 ± 0 . 2 において 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、項目 6 5 に記載の結晶形態。

(項 目 6 7)

実質的に図 2 0 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、項目 6 5 または 6 6 のいずれかに記載の結晶形態。

(項 目 6 8)

約 2 4 0 の開始温度と、約 2 5 0 におけるピークとを有する吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 6 5 ~ 6 7 のいずれかに記載の結晶形態。

(項 目 6 9)

実質的に図 2 1 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 6 5 ~ 6 8 のいずれかに記載の結晶形態。

(項 目 7 0)

実質的に図 2 1 に示されている熱重量分析プロットを有する、項目 6 5 ~ 6 9 のいずれか

に記載の結晶形態。

(項目 7 1)

相対湿度約 0 % から約 9 0 % への相対湿度増加に供した場合に約 1 4 % の質量増加を示す、項目 6 5 ~ 7 0 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 7 2)

実質的に図 2 2 に示されている重量蒸気系プロットを示す、項目 6 5 ~ 7 1 のいずれかに記載の結晶形態。

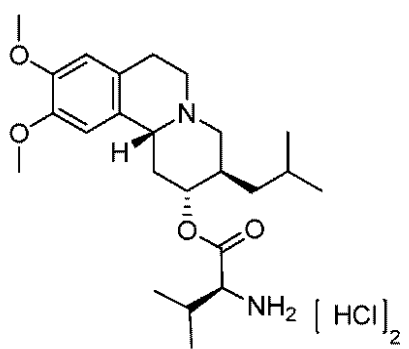
(項目 7 3)

前記形態が、約 9 0 重量 % 以上、約 9 5 重量 % 以上、約 9 8 重量 % 以上、約 9 9 重量 % 以上または 9 9 . 5 重量 % 以上の式 I I の結晶形態 I を含有する、項目 6 5 ~ 7 2 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 7 4)

式 I I :

【化 1 4】



(II)

の化合物の結晶形態 I I。

(項目 7 5)

約 4 . 8、1 3 . 3 および 2 4 . 9 ° の $2 \pm 0 . 2$ において 1 つまたはそれを超えるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、項目 7 4 に記載の結晶形態。

(項目 7 6)

実質的に図 2 3 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、項目 7 4 または 7 5 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 7 7)

約 8 0 の開始温度と、約 1 0 6 におけるピークとを有する吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 7 4 ~ 7 6 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 7 8)

実質的に図 2 4 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目 7 4 ~ 7 7 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 7 9)

約 2 5 から約 1 4 0 に加熱した場合に約 1 0 % の質量減少を含む熱重量分析プロットを有する、項目 7 4 ~ 7 8 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 8 0)

実質的に図 2 4 に示されている熱重量分析プロットを有する、項目 7 4 ~ 7 9 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 8 1)

相対湿度約 7 5 % から約 0 % への相対湿度減少に供した場合に約 1 2 % の質量減少を示す、項目 7 4 ~ 8 0 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 8 2)

実質的に図 2 5 に示されている重量蒸気系プロットを示す、項目 7 4 ~ 8 1 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 8 3)

前記形態が、約 9 0 重量 % 以上、約 9 5 重量 % 以上、約 9 8 重量 % 以上、約 9 9 重量 % 以上または 9 9 . 5 重量 % 以上の式 I I の結晶形態 I I を含有する、項目 7 4 ~ 8 2 のいずれかに記載の結晶形態。

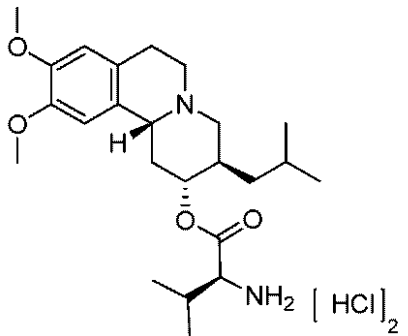
(項目 8 4)

項目 6 5 および 7 4 に記載の形態から選択される 2 つまたはそれを超える結晶形態を含む、混合物。

(項目 8 5)

非晶質：

【化 1 5】



(II)

。

(項目 8 6)

項目 1 ~ 6 3 のいずれかに記載の結晶形態または項目 6 4 もしくは 8 5 に記載の非晶質形態と、薬学的に許容され得る担体とを含む、医薬組成物。

(項目 8 7)

前記組成物が、経口投与のために製剤化されている、項目 8 6 に記載の医薬組成物。

(項目 8 8)

前記組成物が、単一剤形として製剤化されている、項目 8 6 または 8 7 に記載の医薬組成物。

(項目 8 9)

多動性障害の 1 つまたはそれを超える症候を処置、予防または改善するための方法であって、項目 1 ~ 6 3 のいずれかに記載の結晶形態または項目 6 4 もしくは 8 5 に記載の非晶質形態または項目 8 6 ~ 8 8 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

(項目 9 0)

前記多動性障害が、ハンチントン病、遅発性ジスキネジア、トゥレット症候群、ジストニア、ヘミバリズム、舞蹈病、老人性舞蹈病またはチックである、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 1)

前記多動性障害がハンチントン病である、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 2)

前記多動性障害が遅発性ジスキネジアである、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記多動性障害がトゥレット症候群である、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 4)

前記多動性障害がチックである、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 5)

被験体における小胞モノアミントランスポーターアイソフォーム2を阻害するための方法であって、項目1～63のいずれかに記載の結晶形態または項目64もしくは85に記載の非晶質形態または項目86～88に記載の医薬組成物を前記被験体に投与することを含む、方法。

(項目 9 6)

項目1～63のいずれかに記載の結晶形態または項目64もしくは85に記載の非晶質形態を調製するためのプロセスであって、式Iまたは式IIの化合物と溶媒とを接触させることを含む、プロセス。

(項目 9 7)

前記溶媒が、炭化水素、塩素化炭化水素、アルコール、エーテル、ケトン、エステル、カーボネート、アミド、ニトリル、ニトロ化合物、複素環、水およびそれらの混合物からなる群より選択される、項目96に記載のプロセス。

(項目 9 8)

前記溶媒が、アセトニトリル、1,2-ジクロロエタン、DMF、1,4-ジオキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、MIBK、トルエン、ヘプタン、クメン、アセトン、1-ブタノール、MTBE、エタノール、酢酸エチル、ギ酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、ニトロメタン、1-プロパノール、IPA、MEK、THF、水およびそれらの混合物からなる群より選択される、項目97に記載のプロセス。

(項目 9 9)

項目1～63のいずれかに記載の結晶形態または項目64もしくは85に記載の非晶質形態を調製するためのプロセスであって、(a)第1の温度の溶媒中で、式Iの化合物のスラリーを調製する工程；および(b)前記スラリーを第2の温度に曝露することによって、前記結晶形態または前記非晶質形態を生成する工程を含む、プロセス。

(項目 1 0 0)

前記結晶形態または前記非晶質形態が、前記溶液を前記第2の温度に冷却することによって生成される、項目99に記載のプロセス。

(項目 1 0 1)

項目1～63のいずれかに記載の結晶形態または項目64もしくは85に記載の非晶質形態を調製するためのプロセスであって、(a)第1の温度の溶媒中で、式Iの化合物の溶液を調製する工程；(b)前記溶液を第2の温度に冷却することによって、スラリーを形成する工程；および(c)1回またはそれを超える加熱冷却サイクルで前記スラリーを処理することによって、前記結晶形態または前記非晶質形態を生成する工程を含む、プロセス。

(項目 1 0 2)

前記加熱冷却サイクルが、約-50～約120、約-50～約100、約-20～約80、約0～約80、約10～約80、約20～約80、約20～約60または約20～約50の温度範囲で実施される、項目101に記載のプロセス。

(項目 1 0 3)

前記第1の温度が、約20～約200、約20～約150、約20～約100または約20～約80である、項目99～102のいずれかに記載のプロセス。

(項目 1 0 4)

前記第2の温度が、約-100～100、約-50～約50、約-10～約30、約20～約200、約20～約150または約20～約100である、項目99～103のいずれかに記載のプロセス。

(項目 1 0 5)

前記結晶形態または前記非晶質形態を単離する工程をさらに含む、項目96～104のいずれかに記載のプロセス。

(項目 1 0 6)

前記溶媒が、炭化水素、塩素化炭化水素、アルコール、エーテル、ケトン、エステル、カーボネート、アミド、ニトリル、ニトロ化合物、複素環、水およびそれらの混合物からなる群より選択される、項目 96 ~ 105 のいずれかに記載のプロセス。

(項目 107)

前記溶媒が、アセトニトリル、1,2-ジクロロエタン、DMF、1,4-ジオキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、MIBK、トルエン、ヘプタン、クメン、アセトン、1-ブタノール、MTBE、エタノール、酢酸エチル、ギ酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、ニトロメタン、1-プロパノール、IPA、MEK、THF、水およびそれらの混合物からなる群より選択される、項目 96 ~ 106 のいずれかに記載のプロセス。