

【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

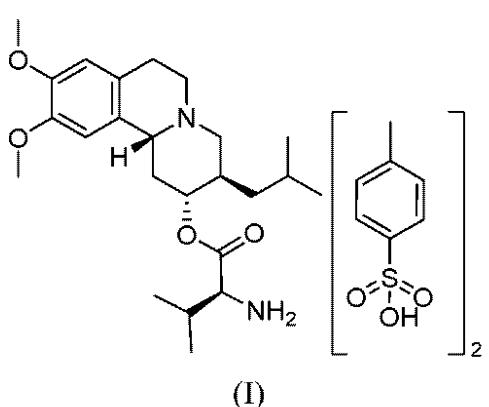
【補正の内容】

【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カーを含む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におけるピーカー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 250 から約 1400 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 250 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 250 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 400 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。

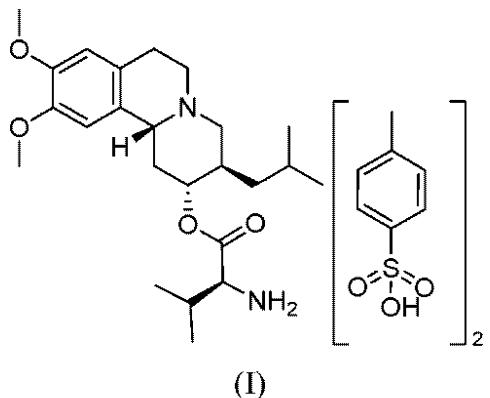
【請求項 13】

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 II。

【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。

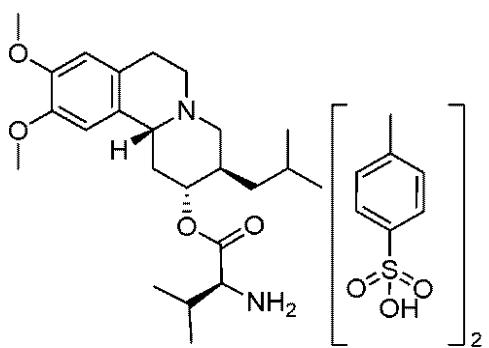
【請求項 2 3】

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 II 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 III。

【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 ± 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

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。

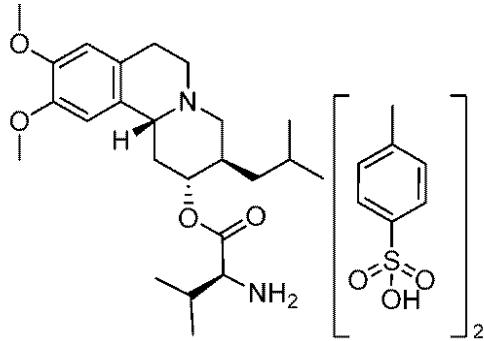
【請求項 31】

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 I II 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 I V。

【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 3 2 ~ 3 6 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 3 8】

実質的に図 1 1 に示されている熱重量分析プロットを有する、請求項 3 2 ~ 3 7 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 3 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 3 . 4 % の質量増加を示す、請求項 3 2 ~ 3 8 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 4 0】

実質的に図 1 2 に示されている重量蒸気系プロットを示す、請求項 3 2 ~ 3 9 のいずれかに記載の結晶形態。

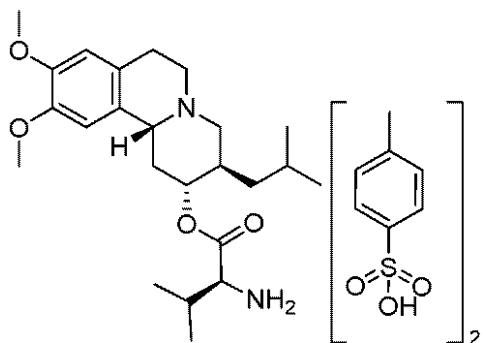
【請求項 4 1】

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 V を含有する、請求項 3 2 ~ 4 0 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 4 2】

式 I :

【化 1 0】



(I)

の化合物の結晶形態 V。

【請求項 4 3】

約 6 . 7 、 7 . 9 、 1 0 . 7 、 1 2 . 8 、 1 7 . 1 および 2 3 . 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 4 2 に記載の結晶形態。

【請求項 4 4】

実質的に図 1 3 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、請求項 4 2 または 4 3 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 4 5】

約 1 1 3 および約 1 8 1 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 4 2 ~ 4 4 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 4 6】

実質的に図 1 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、請求項 4 2 ~ 4 5 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 4 7】

約 2 5 から約 1 4 0 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 4 2 ~ 4 6 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 4 8】

実質的に図 1 4 に示されている熱重量分析プロットを有する、請求項 4 2 ~ 4 7 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。

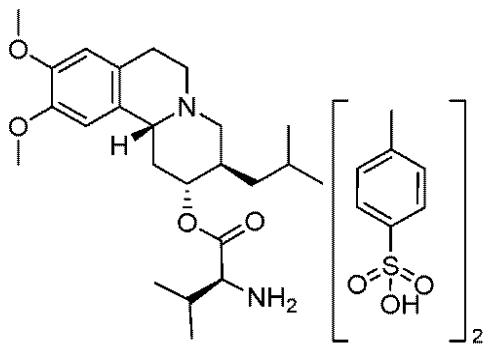
【請求項 5 1】

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 ± 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 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、請求項 5 2 ~ 5 9 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 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、請求項 5 2 ~ 6 0 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 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 VI を含有する、請求項 5 2 ~ 6 1 のいずれかに記載の結晶形態。

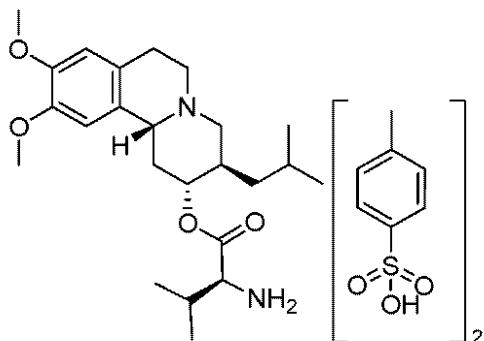
【請求項 6 3】

請求項 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。

【請求項 6 4】

非晶質：

【化 1 2】



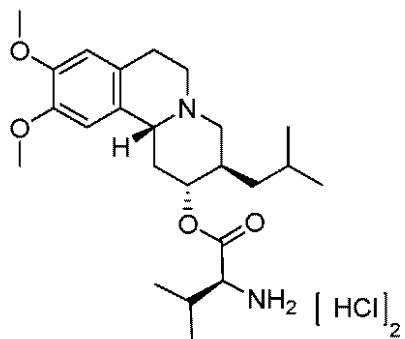
(I).

。

【請求項 6 5】

式 II :

【化 1 3】



(II)

の化合物の結晶形態 I 。

【請求項 6 6】

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 6 5 に記載の結晶形態。

【請求項 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、請求項 6 5 または 6 6 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 6 8】

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 6 5 ~ 6 7 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 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、請求項 6 5 ~ 6 8 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 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、請求項 6 5 ~ 6 9 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 7 1】

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 6 5 ~ 7 0 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 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、請求項 6 5 ~ 7 1 のいずれかに記載の結晶形態。

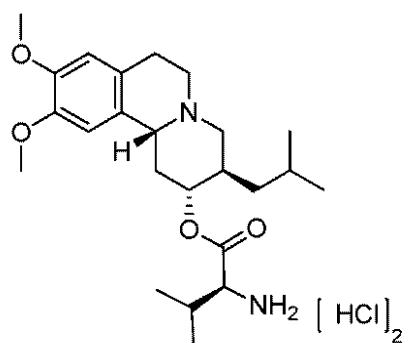
【請求項 7 3】

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 I を含有する、請求項 6 5 ~ 7 2 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 7 4】

式 II :

【化 1 4】



(II)

の化合物の結晶形態 II。

【請求項 7 5】

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 7 4 に記載の結晶形態。

【請求項 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、請求項 7 4 または 7 5 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 7 7】

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 7 4 ~ 7 6 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 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、請求項 7 4 ~ 7 7 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 7 9】

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 7 4 ~ 7 8 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 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、請求項 7 4 ~ 7 9 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 8 1】

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 7 4 ~ 8 0 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 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、請求項 7 4 ~ 8 1 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 8 3】

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 7 4 ~ 8 2 のいずれかに記載の結晶形態。

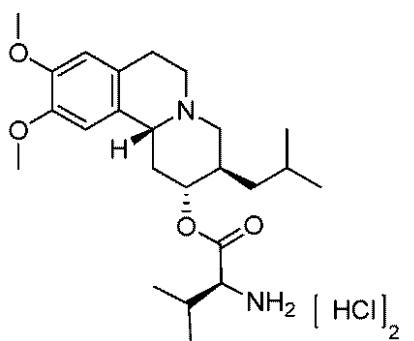
【請求項 8 4】

請求項 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。

【請求項 8 5】

非晶質：

【化 1 5】



(II)

。

【請求項 8 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 8 7】

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 8 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 8】

前記組成物が、单一剤形として製剤化されている、請求項 8 6 または 8 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 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組成物であ

つて、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、トウレット症候群、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、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ウ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rans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、D M F 、1 , 4 - ジオキサン、メタノール、2 - メトキシエタノール、M I B K 、トルエン、ヘプタン、クメン、アセトン、1 - ブタノール、M T B E 、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、I P A 、M E K 、T H F 、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、酢酸イソブロピル、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】

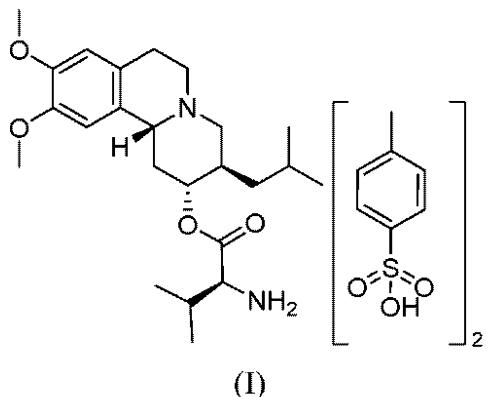
多動性障害の1つまたはそれを超える症候を処置、予防または改善するための方法であって、(S)-(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-2,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イル2-アミノ-3-メチルブタノエートジ(4-メチルベンゼンスルホネート)(式I)の結晶性形態またはその同位体変異体;もしくはその溶媒和物を被験体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

本発明は、例えば、以下を提供する:

(項目1)

式I:

【化6】

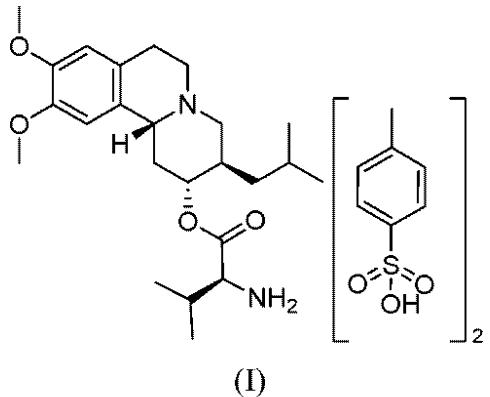
の化合物の結晶形態。(項目2)約6.3、17.9および19.7°の2±0.2において1つまたはそれを超えるピーケを含むX線粉末回折パターンを有する、項目1に記載の結晶形態。(項目3)実質的に図1に示されているX線粉末回折パターンを有する、項目1または2に記載の結晶形態。(項目4)約240の開始温度と、約243におけるピーケとを有する吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目1~3のいずれかに記載の結晶形態。(項目5)実質的に図2に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項目1~4のいずれかに記載の結晶形態。(項目6)約25から約140に加熱した場合に約0.4%未満の質量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ヶ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ヶ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II。

(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。

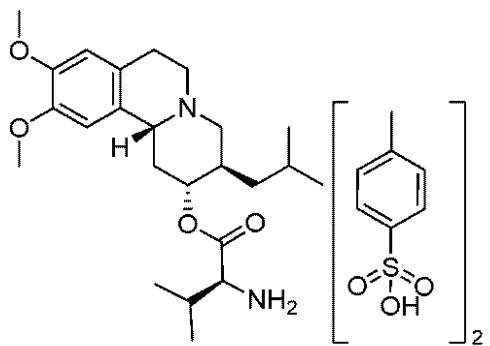
(項目23)

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II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:

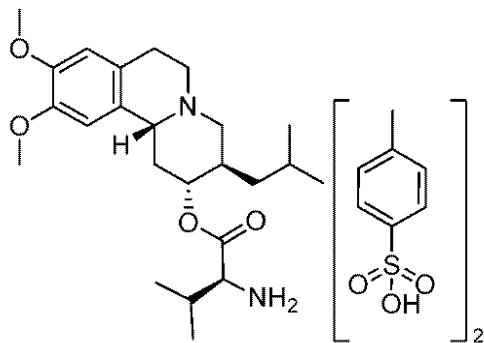
【化 8】



(I)

の化合物の結晶形態 III。(項目 25)約 6.3、18.3、18.9、19.8 および 20.4 ° 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 24 に記載の結晶形態。(項目 26)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 24 または 25 のいずれかに記載の結晶形態。(項目 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、項目 24 ~ 26 のいずれかに記載の結晶形態。(項目 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、項目 24 ~ 27 のいずれかに記載の結晶形態。(項目 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、項目 24 ~ 28 のいずれかに記載の結晶形態。(項目 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、項目 24 ~ 29 のいずれかに記載の結晶形態。(項目 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、項目 24 ~ 29 のいずれかに記載の結晶形態。(項目 32)式 I :

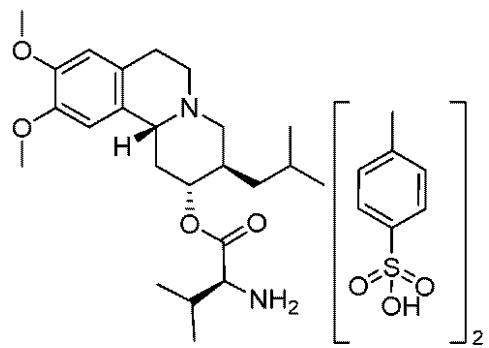
【化9】



(I)

の化合物の結晶形態IV。(項目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、項目32に記載の結晶形態。(項目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、項目32または33のいずれかに記載の結晶形態。(項目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、項目32~34のいずれかに記載の結晶形態。(項目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、項目32~35のいずれかに記載の結晶形態。(項目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を有する、項目32~36のいずれかに記載の結晶形態。(項目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、項目32~37のいずれかに記載の結晶形態。(項目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、項目32~38のいずれかに記載の結晶形態。(項目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、項目32~39のいずれかに記載の結晶形態。(項目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IVを含有する、項目32~40のいずれかに記載の結晶形態。(項目42)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。

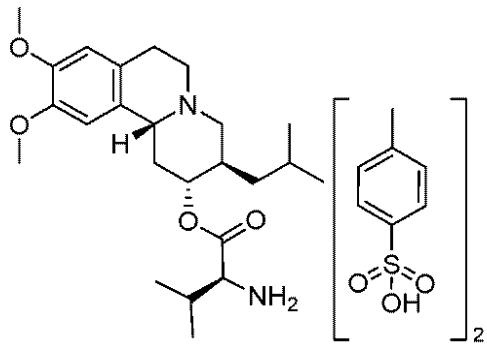
(項目51)

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11】



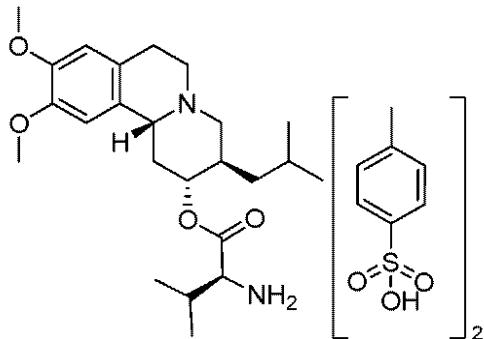
(I)

の化合物の結晶形態V I。(項目53)約6.8、8.0、16.3および17.5°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52に記載の結晶形態。(項目54)実質的に図16に示されているX線粉末回折パターンを有する、項目52または53のいずれかに記載の結晶形態。(項目55)約175および約238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52~54のいずれかに記載の結晶形態。(項目56)実質的に図17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52~55のいずれかに記載の結晶形態。(項目57)約25から約140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52~56のいずれかに記載の結晶形態。(項目58)実質的に図17に示されている熱重量分析プロットを有する、項目52~57のいずれかに記載の結晶形態。(項目59)相対湿度約40%から約80%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52~58のいずれかに記載の結晶形態。(項目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、項目52~59のいずれかに記載の結晶形態。(項目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、項目52~60のいずれかに記載の結晶形態。(項目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V Iを含有する、項目52~61のいずれかに記載の結晶形態。(項目63)項目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。

(項目 6 4)

非晶質:

【化 1 2】

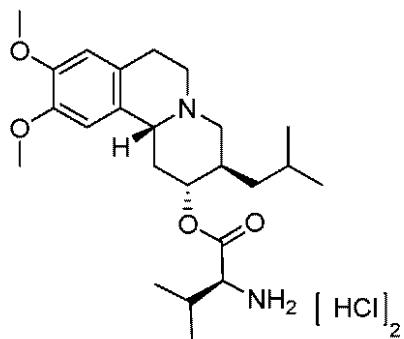


(I).

（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ケを含む 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 におけるピーケ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 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、項目 65 ~ 70 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 7 2)

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、項目 65 ~ 71 のいずれかに記載の結晶形態。

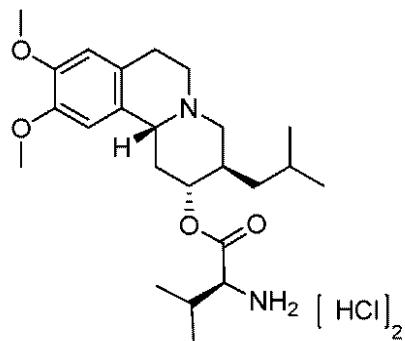
(項目 7 3)

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 I を含有する、項目 65 ~ 72 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 7 4)

式 II :

【化 14】



(II)

の化合物の結晶形態 II。

(項目 7 5)

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、項目 74 に記載の結晶形態。

(項目 7 6)

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、項目 74 または 75 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 7 7)

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、項目 74 ~ 76 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 7 8)

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、項目 74 ~ 77 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 7 9)

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、項目 74 ~ 78 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 8 0)

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、項目 74 ~ 79 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 8 1)

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、項目 74 ~ 80 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 8 2)

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、項目74～81のいずれかに記載の結晶形態。

(項目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、項目74～82のいずれかに記載の結晶形態。

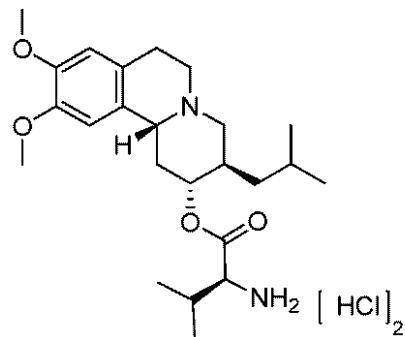
(項目84)

項目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。

(項目85)

非晶質：

【化15】



(II)

◦
(項目86)

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と、薬学的に許容され得る担体とを含む、医薬組成物。

(項目87)

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

(項目88)

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

(項目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方法であつて、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投与することを含む、方法。

(項目90)

前記多動性障害が、ハンチントン病、遅発性ジスキネジア、トウレット症候群、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89に記載の方法。

(項目91)

前記多動性障害がハンチントン病である、項目90に記載の方法。

(項目92)

前記多動性障害が遅発性ジスキネジアである、項目90に記載の方法。

(項目93)

前記多動性障害がトウレット症候群である、項目90に記載の方法。

(項目94)

前記多動性障害がチックである、項目90に記載の方法。

(項目95)

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96)

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97)

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98)

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-ブロパノール、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99)

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100)

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101)

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102)

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、項目99～102のいずれかに記載のプロセス。

(項目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、項目99～103のいずれかに記載のプロセス。

(項目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、項目96～104のいずれかに記載のプロセス。

(項目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、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、酢酸イソブロピル、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。