

【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】平成24年11月8日 (2012.11.8)

【公表番号】特表2012-511580(P2012-511580A)

【公表日】平成24年5月24日 (2012.5.24)

【年通号数】公開・登録公報2012-020

【出願番号】特願2011-540855(P2011-540855)

【国際特許分類】

C 0 7 C 237/48 (2006.01)

C 0 7 C 69/716 (2006.01)

C 0 7 C 231/16 (2006.01)

C 0 7 C 309/19 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/14 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/222 (2006.01)

A 6 1 K 31/166 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 237/48 C S P

C 0 7 C 69/716 Z

C 0 7 C 231/16

C 0 7 C 309/19

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/14

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/222

A 6 1 K 31/166

【手続補正書】

【提出日】平成24年9月24日 (2012.9.24)

【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】

(S) - 4 - ((2 S , 3 S) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸の結晶性固体形態、又は (S) - 4 - ((2 S , 3 S) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸の結晶性塩酸塩。

【請求項 2】

前記結晶性固体形態が結晶性 (S) - 4 - ((2 S , 3 S) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸である、請求項 1 に記載の結晶性固体形態。

【請求項 3】

前記結晶性固体形態が、 6.92 ± 0.20 及び 15.34 ± 0.20 の 2 値における回折ピークを有する X 線粉末回折パターンであって、 10.24 ± 0.20 、 11.4

8 ± 0 . 2 0、1 2 . 3 2 ± 0 . 2 0、1 3 . 4 6 ± 0 . 2 0、1 4 . 0 4 ± 0 . 2 0、1 7 . 3 0 ± 0 . 2 0、1 8 . 0 6 ± 0 . 2 0、2 0 . 3 0 ± 0 . 2 0、2 1 . 4 2 ± 0 . 2 0、2 3 . 4 8 ± 0 . 2 0、2 5 . 5 4 ± 0 . 2 0、2 6 . 9 6 ± 0 . 2 0、2 9 . 3 0 ± 0 . 2 0 及び 3 0 . 7 2 ± 0 . 2 0 から選択される 2 値における 2 個以上の回折ピークを有する X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、請求項 2 に記載の結晶性固体形態。

【請求項 4】

前記 X 線粉末回折パターンが、6 . 9 2 ± 0 . 2 0、1 0 . 2 4 ± 0 . 2 0、1 3 . 4 6 ± 0 . 2 0、1 5 . 3 4 ± 0 . 2 0、1 8 . 0 6 ± 0 . 2 0 及び 2 1 . 4 2 ± 0 . 2 0 から選択される 2 値における 3 個以上の回折ピークを含む、請求項 3 に記載の結晶性固体形態。

【請求項 5】

前記結晶性固体形態が、ピーク位置が図 1 に示すパターンのピーク位置と実質的に一致する X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、請求項 2 に記載の結晶性固体形態。

【請求項 6】

前記結晶性固体形態が、温度約 1 6 2 から約 1 7 0 で吸熱流の最大を示す、加熱速度 1 0 / 分で記録される示差走査熱量測定トレースによって特徴づけられる、請求項 2 に記載の結晶性固体形態。

【請求項 7】

前記結晶性固体形態が、図 2 に示すものと実質的に一致する示差走査熱量測定トレースによって特徴づけられる、請求項 2 に記載の結晶性固体形態。

【請求項 8】

前記結晶性固体形態が、9 . 0 5 ± 0 . 2 0 及び 1 6 . 5 2 ± 0 . 2 0 の 2 値における回折ピークを有する X 線粉末回折パターンであって、9 . 8 0 ± 0 . 2 0、1 2 . 4 4 ± 0 . 2 0、1 2 . 9 2 ± 0 . 2 0、1 4 . 2 1 ± 0 . 2 0、1 5 . 6 2 ± 0 . 2 0、1 7 . 2 7 ± 0 . 2 0、1 9 . 0 4 ± 0 . 2 0、1 9 . 8 5 ± 0 . 2 0、2 1 . 2 9 ± 0 . 2 0、2 2 . 4 3 ± 0 . 2 0、2 3 . 4 8 ± 0 . 2 0、2 3 . 9 9 ± 0 . 2 0 及び 2 6 . 0 9 ± 0 . 2 0 から選択される 2 値における 2 個以上の回折ピークを有する X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、請求項 2 に記載の結晶性固体形態。

【請求項 9】

前記 X 線粉末回折パターンが、9 . 0 5 ± 0 . 2 0、9 . 8 0 ± 0 . 2 0、1 2 . 4 4 ± 0 . 2 0、1 2 . 9 2 ± 0 . 2 0、1 6 . 5 2 ± 0 . 2 0、2 3 . 9 9 ± 0 . 2 0 及び 2 6 . 0 9 ± 0 . 2 0 から選択される 2 値における 2 個以上の回折ピークを含む、請求項 8 に記載の結晶性固体形態。

【請求項 10】

前記結晶性固体形態が、(S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸の結晶性塩酸塩である、請求項 1 に記載の結晶性固体形態。

【請求項 11】

前記結晶性固体形態が、6 . 8 0 ± 0 . 2 0、9 . 8 0 ± 0 . 2 0、1 2 . 7 1 ± 0 . 2 0、1 3 . 3 1 ± 0 . 2 0、1 5 . 1 4 ± 0 . 2 0、1 9 . 9 7 ± 0 . 2 0、2 1 . 4 4 ± 0 . 2 0、2 2 . 6 4 ± 0 . 2 0、2 3 . 2 7 ± 0 . 2 0、2 4 . 4 4 ± 0 . 2 0 及び 2 5 . 3 7 ± 0 . 2 0 から選択される 2 値における 2 個以上の回折ピークを有する X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、請求項 10 に記載の結晶性固体形態。

【請求項 12】

薬学的に許容される担体と、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む、薬学的組成物。

【請求項 13】

結晶性 (S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メ

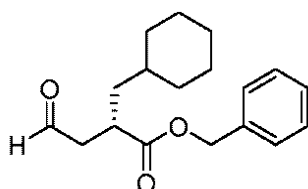
トキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸 (化合物 1) を調製するプロセスであって、約 10 % から約 20 % の水を含む極性希釈剤の存在下で接触水素化分解によって (S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸ベンジルエステルを脱保護して、結晶性化合物 1 を形成することを含む、プロセス。

【請求項 14】

結晶性 (S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸 (化合物 1) を調製するプロセスであって、

(a) (S) - 2 - シクロヘキシルメチル - 4 - オキソ - 酪酸ベンジルエステル (4) を

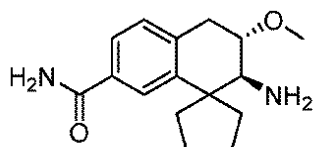
【化 14】



4

((6S, 7S) - 7 - アミノ - 8, 8 - ジエチル - 6 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸アミド (3) と反応させて、

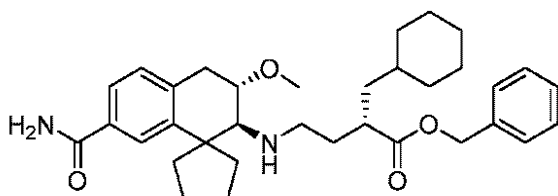
【化 15】



3

(S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸ベンジルエステル (2) を提供すること、

【化 16】



2

及び

(b) 約 10 % から約 20 % の水を含む極性希釈剤の存在下で接触水素化分解によって式 2 の該化合物を脱保護して、結晶性化合物 1 を提供することを含む、プロセス。

【請求項 15】

結晶性 (S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸を調製するプロセスであって、

(a) (S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキ

シルメチル - 酪酸を、約 3 % から約 20 % の水を含む極性希釈剤中に分散させて、混合物を形成すること、

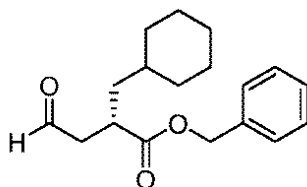
(b) 該混合物を少なくとも約 12 時間保持すること、及び

(c) 該結晶性 (S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸を該混合物から単離することを含む、プロセス。

【請求項 16】

化学名 (S) - 2 - シクロヘキシルメチル - 4 - オキソ - 酪酸ベンジルエステルで示される式 4 の化合物、又はその亜硫酸水素塩付加体である

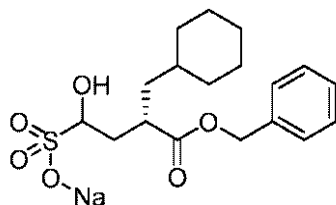
【化 17】



4

化学名ナトリウム (S) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - シクロヘキシル - 1 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - スルホナートで示される式 5

【化 18】



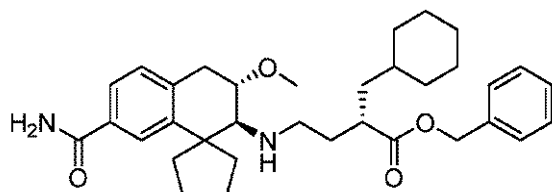
5

の化合物。

【請求項 17】

化学名 (S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸ベンジルエステルで示される式 2

【化 19】



2

の化合物、又はその塩酸塩。

【請求項 18】

(S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸ベンジルエステルの結晶性塩酸塩。

【請求項 19】

(S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸を調製するプロセスであって、

(a) (S) - 2 - シクロヘキシルメチル - 4 - オキソ - 酪酸ベンジルエステル (4) を (6S, 7S) - 7 - アミノ - 8, 8 - ジエチル - 6 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - カルボン酸アミド (3) と反応させて、(S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸ベンジルエステル (2) を提供すること、及び

(b) 化合物 2 を接触水素化分解によって脱保護して、(S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸を提供することを含む、プロセス。

【請求項 20】

ほ乳動物においてミューオピオイド受容体拮抗物質を用いた治療によって改善される疾患又は病状の治療に使用するための、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の結晶性固体形態を含む組成物。

【請求項 21】

前記疾患又は症状がオピオイド誘導性腸管機能不全又は術後腸閉塞である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記疾患又は症状が胃腸管運動低下障害である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 23】

ほ乳動物におけるオピオイド剤の使用に付随する副作用の軽減又は予防に使用するための、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の結晶性固体形態を含む組成物。

【請求項 24】

ミューオピオイド受容体拮抗物質を用いた治療によって改善される病状を有するほ乳動物を治療するための組成物であって、薬学的に許容される担体と請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む、組成物。

【請求項 25】

前記病状がオピオイド誘導性腸管機能不全又は術後腸閉塞である、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

ほ乳動物におけるオピオイド剤の使用に付随する副作用を軽減又は予防するための組成物であって、オピオイド剤と請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む、組成物。

【請求項 27】

ほ乳動物において胃腸管運動を促進するための組成物であって、薬学的に許容される担体と請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む、組成物。

【請求項 28】

ほ乳動物においてミューオピオイド受容体に拮抗するための組成物であって、薬学的に許容される担体と請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

本発明の種々の態様を添付図面を参照して説明する。

例えば、本発明は以下を提供する。

(項目 1)

(S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ

- 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸の結晶性固体形態、又は (S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸の結晶性塩酸塩。

(項目 2)

前記結晶性固体形態が結晶性 (S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸である、項目 1 に記載の結晶性固体形態。

(項目 3)

前記結晶性固体形態が、 6.92 ± 0.20 及び 15.34 ± 0.20 の 2 値における回折ピークを有する X 線粉末回折パターンであって、 10.24 ± 0.20 、 11.48 ± 0.20 、 12.32 ± 0.20 、 13.46 ± 0.20 、 14.04 ± 0.20 、 17.30 ± 0.20 、 18.06 ± 0.20 、 20.30 ± 0.20 、 21.42 ± 0.20 、 23.48 ± 0.20 、 25.54 ± 0.20 、 26.96 ± 0.20 、 29.30 ± 0.20 及び 30.72 ± 0.20 から選択される 2 値における 2 個以上の回折ピークを有する X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、項目 2 に記載の結晶性固体形態。

(項目 4)

前記 X 線粉末回折パターンが、 6.92 ± 0.20 、 10.24 ± 0.20 、 13.46 ± 0.20 、 15.34 ± 0.20 、 18.06 ± 0.20 及び 21.42 ± 0.20 から選択される 2 値における 3 個以上の回折ピークを含む、項目 3 に記載の結晶性固体形態。

(項目 5)

前記結晶性固体形態が、ピーク位置が図 1 に示すパターンのピーク位置と実質的に一致する X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、項目 2 に記載の結晶性固体形態。

(項目 6)

前記結晶性固体形態が、温度約 162 から約 170 で吸熱流の最大を示す、加熱速度 10 / 分で記録される示差走査熱量測定トレースによって特徴づけられる、項目 2 に記載の結晶性固体形態。

(項目 7)

前記結晶性固体形態が、図 2 に示すものと実質的に一致する示差走査熱量測定トレースによって特徴づけられる、項目 2 に記載の結晶性固体形態。

(項目 8)

前記結晶性固体形態が、 9.05 ± 0.20 及び 16.52 ± 0.20 の 2 値における回折ピークを有する X 線粉末回折パターンであって、 9.80 ± 0.20 、 12.44 ± 0.20 、 12.92 ± 0.20 、 14.21 ± 0.20 、 15.62 ± 0.20 、 17.27 ± 0.20 、 19.04 ± 0.20 、 19.85 ± 0.20 、 21.29 ± 0.20 、 22.43 ± 0.20 、 23.48 ± 0.20 、 23.99 ± 0.20 及び 26.09 ± 0.20 から選択される 2 値における 2 個以上の回折ピークを有する X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、項目 2 に記載の結晶性固体形態。

(項目 9)

前記 X 線粉末回折パターンが、 9.05 ± 0.20 、 9.80 ± 0.20 、 12.44 ± 0.20 、 12.92 ± 0.20 、 16.52 ± 0.20 、 23.99 ± 0.20 及び 26.09 ± 0.20 から選択される 2 値における 2 個以上の回折ピークを含む、項目 8 に記載の結晶性固体形態。

(項目 10)

前記結晶性固体形態が、(S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸の結晶性塩酸塩である、項目 1 に記載の結晶性固体形態。

(項目 1 1)

前記結晶性固体形態が、 6.80 ± 0.20 、 9.80 ± 0.20 、 12.71 ± 0.20 、 13.31 ± 0.20 、 15.14 ± 0.20 、 19.97 ± 0.20 、 21.44 ± 0.20 、 22.64 ± 0.20 、 23.27 ± 0.20 、 24.44 ± 0.20 及び 25.37 ± 0.20 から選択される 2 値における 2 個以上の回折ピークを有する X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、項目 1 0 に記載の結晶性固体形態。

(項目 1 2)

薬学的に許容される担体と、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む、薬学的組成物。

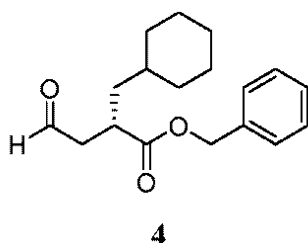
(項目 1 3)

結晶性 (S) - 4 - ((2 S , 3 S) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸 (化合物 1) を調製するプロセスであって、約 1 0 % から約 2 0 % の水を含む極性希釈剤の存在下で接触水素化分解によって (S) - 4 - ((2 S , 3 S) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸ベンジルエステルを脱保護して、結晶性化合物 1 を形成することを含む、プロセス。

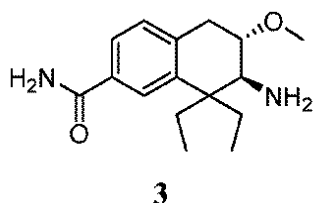
(項目 1 4)

結晶性 (S) - 4 - ((2 S , 3 S) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸 (化合物 1) を調製するプロセスであって、

(a) (S) - 2 - シクロヘキシルメチル - 4 - オキソ - 酪酸ベンジルエステル (4) を

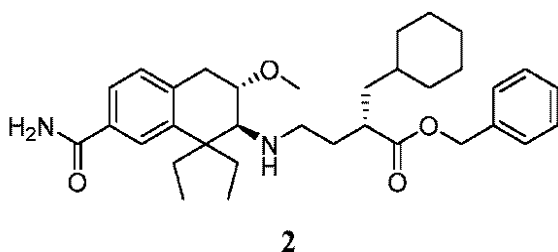
【化 1 4】

(6 S , 7 S) - 7 - アミノ - 8 , 8 - ジエチル - 6 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸アミド (3) と反応させて、

【化 1 5】

(S) - 4 - ((2 S , 3 S) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸ベンジルエステル (2) を提供すること、

【化 1 6】



及び

(b) 約 10% から約 20% の水を含む極性希釈剤の存在下で接触水素化分解によって式 2 の該化合物を脱保護して、結晶性化合物 1 を提供することを含む、プロセス。

(項目 1 5)

結晶性 (S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸を調製するプロセスであって、

(a) (S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸を、約 3% から約 20% の水を含む極性希釈剤中に分散させて、混合物を形成すること、

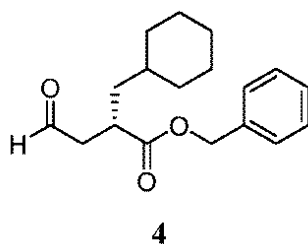
(b) 該混合物を少なくとも約 12 時間保持すること、及び

(c) 該結晶性 (S) - 4 - ((2S, 3S) - 7 - カルバモイル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸を該混合物から単離することを含む、プロセス。

(項目 1 6)

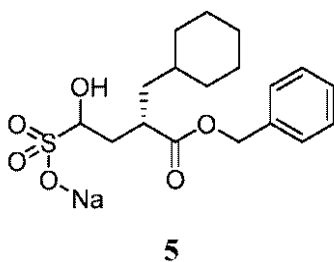
化学名 (S) - 2 - シクロヘキシルメチル - 4 - オキソ - 酪酸ベンジルエステルで示される式 4 の化合物、又はその亜硫酸水素塩付加体である

【化 1 7】



化学名ナトリウム (S) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - シクロヘキシル - 1 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - スルホナートで示される式 5

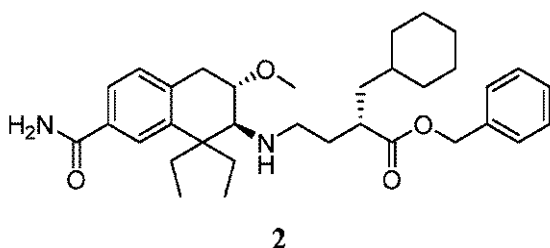
【化 1 8】



の化合物。

(項目 1 7)

化学名 (S) - 4 - ((2 S , 3 S) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸ベンジルエステルで示される式 2

【化 1 9】

の化合物、又はその塩酸塩。

(項目 1 8)

(S) - 4 - ((2 S , 3 S) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸ベンジルエステルの結晶性塩酸塩。

(項目 1 9)

(S) - 4 - ((2 S , 3 S) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸を調製するプロセスであって、

(a) (S) - 2 - シクロヘキシルメチル - 4 - オキソ - 酪酸ベンジルエステル (4) を (6 S , 7 S) - 7 - アミノ - 8 , 8 - ジエチル - 6 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - カルボン酸アミド (3) と反応させて、(S) - 4 - ((2 S , 3 S) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸ベンジルエステル (2) を提供すること、及び

(b) 化合物 2 を接触水素化分解によって脱保護して、(S) - 4 - ((2 S , 3 S) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシルメチル - 酪酸を提供することを含む、プロセス。

(項目 2 0)

ほ乳動物においてミューオピオイド受容体拮抗物質を用いた治療によって改善される疾患又は病状の治療に使用される、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の結晶性固体形態。

(項目 2 1)

前記疾患又は症状がオピオイド誘導性腸管機能不全又は術後腸閉塞である、項目 2 0 に記載の結晶性固体形態。

(項目 2 2)

前記疾患又は症状が胃腸管運動低下障害である、項目 2 0 に記載の結晶性固体形態。

(項目 2 3)

ほ乳動物におけるオピオイド剤の使用に付随する副作用の軽減又は予防に使用される、項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の結晶性固体形態。

(項目 2 4)

ミューオピオイド受容体拮抗物質を用いた治療によって改善される病状を有するほ乳動物を治療する方法であって、薬学的に許容される担体と項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む薬学的組成物を該ほ乳動物に投与することを含む、方法。

(項目 2 5)

前記病状がオピオイド誘導性腸管機能不全又は術後腸閉塞である、項目 2 4 に記載の方

法。

(項目 2 6)

ほ乳動物におけるオピオイド剤の使用に付随する副作用を軽減又は予防する方法であって、オピオイド剤と項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを該ほ乳動物に投与することを含む、方法。

(項目 2 7)

ほ乳動物において胃腸管運動を促進する方法であって、薬学的に許容される担体と項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む薬学的組成物を該ほ乳動物に投与することを含む、方法。

(項目 2 8)

ほ乳動物においてミューオピオイド受容体に拮抗する方法であって、薬学的に許容される担体と項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む薬学的組成物を該ほ乳動物に投与することを含む、方法。