

(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2012-512145
(P2012-512145A)

(43) 公表日 平成24年5月31日(2012.5.31)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 235/26 (2006.01)	C07D 235/26	C S P C
A61K 31/496 (2006.01)	A61K 31/496	4C086
A61P 25/24 (2006.01)	A61P 25/24	
A61P 25/22 (2006.01)	A61P 25/22	
A61P 25/20 (2006.01)	A61P 25/20	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-540128 (P2011-540128)
(86) (22) 出願日	平成21年12月14日 (2009.12.14)
(85) 翻訳文提出日	平成23年6月14日 (2011.6.14)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2009/067007
(87) 國際公開番号	W02010/079045
(87) 國際公開日	平成22年7月15日 (2010.7.15)
(31) 優先権主張番号	08171699.5
(32) 優先日	平成20年12月15日 (2008.12.15)
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)

(71) 出願人	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100116919 弁理士 斎藤 房幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フリバンセリンの結晶性の塩形態

(57) 【要約】

本発明は、薬学的に有用な特性を有するフリバンセリンの新規な結晶性の塩形態、それらの製造のための方法、それらを含む医薬製剤及び医薬としてのそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下：

I . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 215 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンクロリド；

II . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 217 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンクロリド；

III . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 252 ± 5 の融点、ならびに $d = 3.48 \pm 0.05$ 、 $d = 3.33 \pm 0.05$ 、 $d = 4.28 \pm 0.05$ 、 $d = 3.43 \pm 0.05$ 及び $d = 16.03 \pm 0.05$ に現れる、粉末X線ディフラクトグラムのピークを特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンプロミド；

IV . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 252 ± 5 の融点、ならびに $d = 15.52 \pm 0.05$ 、 $d = 5.15 \pm 0.05$ 、 $d = 4.60 \pm 0.05$ 、 $d = 4.36 \pm 0.05$ 及び $d = 3.94 \pm 0.05$ に現れる、粉末X線ディフラクトグラムのピークを特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンプロミド；

V . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 144 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンエジシリ酸塩；

VI . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 238 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オントシリ酸塩；

VII . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 207 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンメシリ酸塩；

VIII . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 247 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンベシリ酸塩；

IX . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 209 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンシュウ酸塩；

X . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 254 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンシュウ酸塩；

XI . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 90 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンサッカリン

10

20

30

40

50

塩；

XII . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 182 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンリン酸塩；

XIII . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 98 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンマレイン酸塩；

XIV . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 172 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンマレイン酸塩；

XV . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 207 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンエタンスルホン酸塩；

XVI . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 217 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンカンフアースルホン酸塩；

XVII . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 103 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンマロン酸塩；

XVIII . 以下のデータ：

10

20

【表 5 4】

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet C_3H_3O_4^{-2} \bullet 2 C_4H_{10}O$
Fw	642.71
T [K]	120(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	单斜晶
空間群	P 2 ₁ /c
格子定数	
a [Å]	9.2650(3)
b [Å]	24.2380(2)
c [Å]	30.128(8)
$\alpha [^\circ]$	90
$\beta [^\circ]$	101.620(2)
$\gamma [^\circ]$	90
V [Å ³]	6627.0 (4)
Z	8
D _m [g/cm ³]	1.288
F(000)	2736
結晶サイズ [mm ³]	0.25 x 0.1 x 0.08
θ 幅 [°]	1.5 → 24
観測された反射数	22364
独立の反射数	10286 [R _{int} = 0.1143]
S	1.093
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1070, wR2 = 0.1271
R 指数 (全データ)	R1 = 0.2167, wR2 = 0.1563

10

20

30

を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンマロン酸塩；

XIX. 以下のデータ：

【表 5 5】

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet C_3H_3O_4^{-2} \bullet H_2O$
Fw	530.50
T [K]	120(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	三斜晶
空間群	P -1
格子定数	
a [\AA]	7.8050(2)
b [\AA]	8.0730(2)
c [\AA]	20.1470(4)
$\alpha [^\circ]$	80.0090(8)
$\beta [^\circ]$	87.4660(8)
$\gamma [^\circ]$	74.5320(9)
V [\AA^3]	1204.92(3)
Z	2
D _m [g/cm ³]	1.462
F(000)	556
結晶サイズ [mm ³]	0.3 x 0.25 x 0.1
θ 幅 [°]	2 → 37
観測された反射数	14593
独立の反射数	12114 [R _{int} = 0.0408]
S	1.062
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0742, wR2 = 0.1389
R 指数(全データ)	R1 = 0.1184, wR2 = 0.1594

10

20

30

を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンマロン酸塩；

XX . 以下のデータ :

【表 5 6】

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet C_7H_5O_3^-$
Fw	528.53
T [K]	293(2)
$\lambda[\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	单斜晶
空間群	P 2 ₁ /c
格子定数	
a [\AA]	16.3790(2)
b [\AA]	15.4410(4)
c [\AA]	10.1810(4)
α [°]	90
β [°]	98.1820(12)
γ [°]	90
V [\AA ³]	2548.6(2)
Z	4
D _m [g/cm ³]	1.377
F(000)	1104
結晶サイズ [mm ³]	0.4 x 0.3 x 0.2
θ 幅 [°]	2.5 → 26
観測された反射数	12472
独立の反射数	4948 [R _{int} = 0.0289]
S	0.949
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0565, wR2 = 0.1471
R 指数 (全データ)	R1 = 0.0753, wR2 = 0.1647

10

20

30

40

50

を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンサリチル酸塩；

XXI . DSC を用いた熱分析中に現れる、T_{fus} (開始) = 151 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン L - 酒石酸塩；

XXII . DSC を用いた熱分析中に現れる、T_{fus} (開始) = 195 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン半フマル酸塩；

XXIII . DSC を用いた熱分析中に現れる、T_{fus} (開始) = 193 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンフマル酸塩；

XXIV. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）=139±5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オングリコール酸塩（形態I）（=水和物の形態）；

XXV. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）=176±5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オングリコール酸塩；

XXVI. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）=148±5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンマンデル酸塩；

XXVII. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）=176±5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンL-リンゴ酸塩；

XXVIII. 以下のデータ：

【表57】

実験式	$2\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}^+ \bullet \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4^{2-} \bullet 2\text{H}_2\text{O}$
Fw	934.94
T [K]	293(2)
$\lambda[\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	三斜晶
空間群	P-1
格子定数	
a [\AA]	9.5450(4)
b [\AA]	10.7120(5)
c [\AA]	11.7330(7)
$\alpha[^{\circ}]$	97.597(2)
$\beta[^{\circ}]$	93.690(2)
$\gamma[^{\circ}]$	110.663(3)
V [\AA^3]	1104.6(1)
Z	1
D _m [g/cm ³]	1.405
F(000)	490
結晶サイズ [mm ³]	0.3 x 0.3 x 0.2
θ 幅 [°]	3.5 → 26
観測された反射数	6382
独立の反射数	4176 [R _{int} = 0.0194]
S	1.036
R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0555, wR2 = 0.1386
R 指数(全データ)	R1 = 0.0649, wR2 = 0.1484

10

20

30

40

を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンコハク酸塩 ;

XXIX . d = 4 . 9 2 ± 0 . 0 5 、 d = 3 . 4 3 ± 0 . 0 5 、 d = 4 . 0 0 ± 0 . 0 5

及び d = 3 . 9 6 ± 0 . 0 5 に現れる、粉末X線ディフラクトグラム中のピークを特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンナフタレンスルホン酸塩 ;

XXX . DSC を用いた熱分析中に現れる、T_{fu}s (開始) = 241 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オントシリ酸塩 (形態II) (=無水形態) ;

XXXI . DSC を用いた熱分析中に現れる、T_{fu}s (開始) = 202 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンフマル

50

酸塩(形態III)(=無水形態)；

XXXII. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 231 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンカンファースルホン酸塩(形態II)(=無水形態)；

XXXIII. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 231 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オングリコール酸塩(形態II)(=水和物形態)；

からなる群より選択される、化合物 1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンの塩。 10

【請求項2】

医薬として用いるための、請求項1記載の結晶性の塩形態。

【請求項3】

場合により1つ以上の薬学的に許容される賦形剤とともに、1つ以上の請求項1記載の結晶性の塩形態を含む、医薬組成物。

【請求項4】

請求項1記載の結晶性の塩形態を調製するための方法であって、以下の工程：

i) フリバンセリンの遊離塩基及び塩形成のためのアニオンを提供する酸を、適切な溶媒に溶解する工程； 20

ii) フリバンセリンの遊離塩基を、酸に依存して1：1又は2：1より選択される、所定の塩基／酸モル比で、酸と混合する工程；

iii) 溶媒を除去する工程；

iv) 適切な結晶化溶媒を、工程iii)で得られた残留物へ加え、反応混合物をゆっくりと約50まで加熱し；放置して、さらなる期間静置する工程；

v) 反応混合物を、適切な結晶化温度へとゆっくりと冷却し、放置して、十分な結晶が形成するまで静置する工程；

vi) 析出した結晶を単離する工程を含む方法。

【請求項5】

中枢神経系障害の治療、特に情動障害(例えば、大うつ病性障害、小児うつ病、気分変調、季節性情動障害、気分変調性障害及び軽度うつ病性障害のようなうつ病；双極性障害)、不安症(広場恐怖症を伴うか又は伴わないパニック障害、パニック障害病歴を伴わない広場恐怖症、特定の恐怖症(単純恐怖)、社会恐怖症(社会不安障害)、強迫性障害(OCD)、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害及び特定不能の不安障害を含む)、睡眠及び性的障害(例えば、性的欲求低下障害、月経前不快感、月経前症候群、月経前不快気分障害のような月経前障害；性嫌悪障害、性的興奮障害、オルガスム障害、性交疼痛症、膿瘍、非性交時性的疼痛障害のような性的疼痛障害；全身状態が原因の性的機能異常及び物質誘発の性的機能異常)、精神病、統合失調症(解体型、緊張型、妄想型、鑑別不能型、残遺型の統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、妄想性障害、短期精神病性障害、共有精神病性障害、全身状態が原因の精神病性障害、物質誘発の精神病性障害、及び特定不能の精神病性障害を含む)、人格障害、器質性精神障害、小児精神障害、攻撃性、加齢関連性記憶障害、神経防護のための、神経変性疾患ならびに様々な起源の脳虚血(例えば、てんかん、低血糖症、低酸素症、無酸素症、脳外傷、脳浮腫、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、アルツハイマー病、低血圧症、心筋梗塞、脳圧(頭蓋内圧上昇)、虚血性及び出血性脳卒中(脳卒中)、心停止中の全脳虚血、糖尿病性多発ニューロパシー、耳鳴、周産期仮死、心肥大(心筋肥厚)及び心不全(心筋衰弱)；神経性食欲不振(無茶食い／排泄型の神経性食欲不振及び制限型の神経性食欲不振を含む)、注意欠陥多動性障害(ADHD)(混合優勢型ADHD、不注意優勢型ADHD及び多動・衝動性優勢型ADHDを含む)、肥満症(外因性肥満症、高インスリン性肥 40

40

50

満症、過血漿性肥満症、下垂体性肥満症、減血漿性肥満症、甲状腺機能不全性肥満症、視床下部性肥満症、症候性肥満症、小児肥満症、上半身肥満症、食事性肥満症、性機能低下性肥満症及び中枢性肥満症を含む)、尿失禁(過活動膀胱症候群、緊急性、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、混合型尿失禁を含む)、慢性疼痛(神経因性疼痛、糖尿病性神経障害、帶状疱疹後神経痛(PHN)、手根管症候群(CTS)、HIV神経障害、幻肢疼痛、複合性局所疼痛症候群(CPRS)、三叉神経痛(trigeminal neuralgia)/三叉神経痛(trigeminus neuralgia)/疼痛性チック(tic dououreux)、外科的介入(例えば、術後鎮痛薬)、糖尿病性脈管障害、膵島炎に関連する毛細血管抵抗又は糖尿病性症状、狭心症に関連する疼痛、月経に関連する疼痛、癌に関連する疼痛、歯痛、頭痛、片頭痛、三叉神経痛、顎関節症候群、筋膜疼痛筋肉損傷、線維筋痛症候群、骨及び関節の疼痛(変形性関節症)、リウマチ性関節炎、熱傷に関連する外傷に起因するリウマチ性関節炎及び浮腫、変形性関節症、骨粗鬆症、骨転移が原因の又は理由不明の捻挫又は骨折の疼痛、痛風、結合組織炎、筋膜疼痛、胸郭出口症候群、上背部疼痛又は下背部疼痛(ここで、背疼痛は組織的、局所的、又は原発性脊椎疾患(神経根障害)、骨盤疼痛、心臓性胸疼痛、非心臓性胸疼痛、脊髄損傷(SCI)関連疼痛、中枢性脳卒中後疼痛、癌の神経障害、AIDSの疼痛、鎌状赤血球の疼痛及び高齢者疼痛に起因する)、心臓弁膜症(狭窄性弁膜症、弁膜逆流、一つの弁の閉鎖、僧帽弁逸脱を含む)、不眠症(第一級及び第二級不眠症を含む)及び血管運動症状の治療及び/又は予防のための医薬組成物を製造するための、請求項1記載の化合物の使用。

10

20

30

40

【請求項6】

疾患が、性的欲求低下障害である、請求項6記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フリバンセリン、1-[2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンの結晶性の塩、それらを製造する方法、それらを含む医薬製剤及びそれらの医薬としての使用に関する。

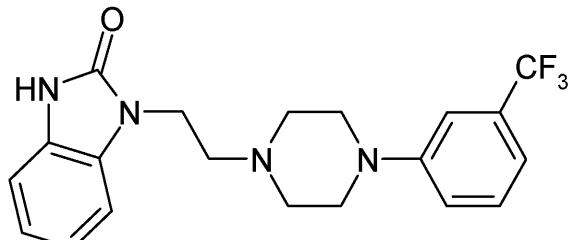
【0002】

背景技術

化合物1-[2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンは、EP 0 526 434 B1から知られており、以下の式(I)：

【0003】

【化1】



で描かれる化学構造を有している。

【0004】

さらに、この化合物の遊離塩基は、その多形B形態ならびにその製造方法でEP 1 414 8 16 B1から知られている。

【0005】

上記の特許文献はさらに、異なる疾患の処置、とりわけHSDD(性的欲求低下障害)

50

の処置のための、この化合物の使用を開示している。

【0006】

発明の要約

本発明の目的は、医薬の使用について有利な特性を有する、新規な形態のフリバンセリンを提供することである。

【0007】

上述した、従来技術で開示されているフリバンセリンの薬理学的に有益な特性は、医薬組成物としての化合物の効果的な使用のための基本的な必要条件を構成する。しかしながら、医薬としての使用が許可されるためには、活性物質はまた、望ましい適応症に実際に効果的であることに限らず、さらなる要求を満足しなければならない。これらのパラメータは、活性物質の物理化学的性質に大きく関係する。

10

【0008】

制限されることなく、これらのパラメータの例は、様々な環境条件下での出発物質の効果の安定性、医薬製剤を生産する間の安定性、及び薬物の最終組成物の安定性である。医薬組成物の製造のために用いられる薬学的な活性物質は、したがって、異なる環境条件下でさえ保障される卓越した安定性を有するべきである。例えば、活性物質それ自体に加えて分解産物を含む、医薬組成物を使用されることを防止することは完全に不可欠である。そのような場合、医薬製剤中に存在する活性物質の内容量は規定より低くなりうる。

20

【0009】

水分の吸収は、水の取り込みにより引き起こされる質量の増加の結果として、薬学的な活性物質の内容量を減少させる。水分を吸収する傾向を有する医薬組成物は、例えば、適切な乾燥剤を加えるか、又は薬物を水分から保護される環境下で貯蔵することによって、貯蔵の間に水分から保護されなければならない。加えて、医薬の基質がいかなる方法でも水分から保護されていない環境に曝される場合、水分の取り込みは、製造の間に薬学的な活性物質の内容量を減少させうる。したがって好ましくは、薬学的な活性物質は、仮にあつたとしても、吸湿性は僅かであるべきである。

20

【0010】

製剤の選択又は製造方法の選択に依存する環境下での、特別な重要性となりうる他の基準は、活性物質の溶解性である。例えば医薬溶液を調製する場合（例えば、点滴液）、活性物質が、生理学的に許容される溶媒に十分に可溶性であるべきことは必須である。経口的に摂取される薬物にとって、活性物質が十分に可溶性であることもまた、非常に重要である。

30

【0011】

本発明の課題は、高い薬理的な効力を特徴とするだけでなく、上記の物理化学的要求を可能な限り満足する、薬学的な活性物質を提供することである。

【0012】

したがって、本発明の目的は、有利な物理化学的特性、特に改良された水への溶解性及び最小化された吸湿性を特徴とする、フリバンセリン、1-[2-(4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンの新規な結晶性の塩形態を提供することである。

40

【0013】

本発明の他の態様は、1-[2-(4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンの新規な結晶性の塩形態を製造するための方法に関する。

【0014】

本発明の他の態様は、1-[2-(4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンの新規な結晶性の塩形態を含む医薬組成物及びその医薬としての使用に関する。

【0015】

発明の詳細な説明

50

第一の態様において、本発明は、化合物 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンの塩及び / 又は結晶性形態及び / 又は結晶性の塩形態に関し、以下：

I . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 215 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンクロリド (形態 I) (= 無水形態)。D S C ダイアグラムは、さらに 2 つの弱い吸熱性の信号を、約 122 及び 186 に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末 X 線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、d = 15.99 ± 0.05 、d = 7.44 ± 0.05 、d = 3.98 ± 0.05 及び d = 3.44 ± 0.05 である；

【 0016 】

II . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 217 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンクロリド (形態 III) (= 溶媒和物形態)。D S C ダイアグラムは、さらに 2 つの弱い吸熱性の信号を、約 56 及び 121 に観察することができることを特徴とする。この化合物の粉末 X 線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、d = 16.43 ± 0.05 、d = 5.08 ± 0.05 、d = 4.35 ± 0.05 、d = 3.47 ± 0.05 及び d = 7.66 ± 0.05 である；

【 0017 】

III . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 252 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンプロミド (形態 I) (= 溶媒和物形態)。D S C ダイアグラムは、さらに 2 つの弱い吸熱性の信号を、約 104 及び 222 に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末 X 線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、d = 3.48 ± 0.05 、d = 3.33 ± 0.05 、d = 4.28 ± 0.05 、d = 3.43 ± 0.05 及び d = 16.03 ± 0.05 である；

【 0018 】

IV . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 252 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンプロミド (形態 III) (= 溶媒和物形態)。D S C ダイアグラムは、さらに 2 つの弱い吸熱性の信号を、約 89 及び 218 に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末 X 線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、d = 15.52 ± 0.05 、d = 5.15 ± 0.05 、d = 4.60 ± 0.05 、d = 4.36 ± 0.05 及び d = 3.94 ± 0.05 である；

【 0019 】

V . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 144 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンエジシリ酸塩 (形態 I) (= 溶媒和物形態)。この化合物の粉末 X 線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、14.34 ± 0.05 、d = 3.95 ± 0.05 、d = 4.64 ± 0.05 、d = 3.75 ± 0.05 及び d = 9.50 ± 0.05 である；

【 0020 】

VI . D S C を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 238 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1 - [2 - (4 - (3 - トリフルオロ - メチル - フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オントシリ酸塩 (形態 I) (水和物形態)。この化合物の粉末 X 線ディフラクトグラムにおける特に特

10

20

30

40

50

徴的なピークは、 $d = 5.11 \pm 0.05$ 、 $d = 4.84 \pm 0.05$ 、 $d = 3.93 \pm 0.05$ 及び $d = 3.48 \pm 0.05$ である；

【0021】

VII. DSC を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 207 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンメシリ酸塩（形態 I）（=一水和物形態）。DSC ダイアグラムは、さらに 1 つの弱い吸熱性の信号を、約 60 に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末 X 線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 15.25 \pm 0.05$ 、 $d = 4.18 \pm 0.05$ 、 $d = 3.47 \pm 0.05$ 、 $d = 4.95 \pm 0.05$ 及び $d = 4.24 \pm 0.05$ である；室温における水への溶解性は、1.1 mg/ml である。
相対湿度 10 ~ 90 % の範囲での水の取り込みで表される吸湿性は、3.4 % である。

10

【0022】

VIII. DSC を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 247 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンベシリ酸塩（形態 I）（=一水和物形態）。DSC ダイアグラムは、さらに 1 つの弱い吸熱性の信号を、約 111 に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末 X 線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 3.99 \pm 0.05$ 、 $d = 4.69 \pm 0.05$ 、 $d = 4.85 \pm 0.05$ 及び $d = 6.42 \pm 0.05$ である；室温における水への溶解性は、0.1 mg/ml である。相対湿度 10 ~ 90 % の範囲での水の取り込みで表される吸湿性は、0.15 % である。

20

【0023】

IX. DSC を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 209 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンシュウ酸塩（形態 I）（=無水形態）。この化合物の粉末 X 線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 7.09 \pm 0.05$ 、 $d = 6.01 \pm 0.05$ 、 $d = 4.92 \pm 0.05$ 、 $d = 4.24 \pm 0.05$ 及び $d = 4.08 \pm 0.05$ である；室温における水への溶解性は、1.7 mg/ml である。相対湿度 10 ~ 90 % の範囲での水の取り込みで表される吸湿性は、0.7 % である。

30

【0024】

X. DSC を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 254 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンシュウ酸塩（形態 V）（=二水和物形態）。DSC ダイアグラムは、さらに 2 つの弱い吸熱性の信号を、約 112 及び 198 に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末 X 線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 7.09 \pm 0.05$ 、 $d = 5.67 \pm 0.05$ 、 $d = 5.04 \pm 0.05$ 、 $d = 4.87 \pm 0.05$ 及び $d = 3.76 \pm 0.05$ である；

40

【0025】

XI. DSC を用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）= 90 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の 1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンサッカリン塩（形態 I）（=1.5 水和物形態）。この化合物の粉末 X 線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 7.86 \pm 0.05$ 、 $d = 5.90 \pm 0.05$ 、 $d = 5.30 \pm 0.05$ 、 $d = 5.14 \pm 0.05$ 及び $d = 4.62 \pm 0.05$ である；室温における水への溶解性は、0.3 mg/ml である。相対湿度 10 ~ 90 % の範囲での水の取り込みで表される吸湿性は、0.24 % である。

【0026】

50

XII. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）=182±5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンリン酸塩（形態I）（=半水和物形態）；DSCダイアグラムは、さらに3つの弱い吸熱性の信号を、約81、141 及び164 に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、d=15.79±0.05、d=5.06±0.05、d=7.90±0.05 及びd=3.75±0.05 である；

【0027】

XIII. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）=98±5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンマレイン酸塩（形態I）（=THF溶媒和物）；DSCダイアグラムは、さらに弱い吸熱性の信号を、約78 に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、d=9.58±0.05、d=7.71±0.05、d=6.13±0.05、d=5.93±0.05 及びd=4.62±0.05 である；

【0028】

XIV. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）=172±5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンマレイン酸塩（形態III）（=無水形態）；この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、d=6.07±0.05、d=5.16±0.05、d=4.52±0.05、d=4.10±0.05 及びd=3.20±0.05 である；

【0029】

XV. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）=207±5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンエタンスルホン酸塩（形態I）（=一水和物形態）；DSCダイアグラムは、さらに2つの弱い吸熱性の信号を、約105 及び189 に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、d=15.30±0.05、d=7.25±0.05、d=5.00±0.05、d=4.34±0.05 及びd=4.23±0.05 である；室温における水への溶解性は、1.3mg/mlである。相対湿度10～90%の範囲での水の取り込みで表される吸湿性は、0.32%である。

【0030】

XVI. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）=217±5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンカンファースルホン酸塩（形態I）（=無水形態）；DSCダイアグラムは、さらに弱い吸熱性の信号を、約177 に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、d=16.32±0.05、d=5.69±0.05、d=5.45±0.05、d=5.50±0.05 及びd=3.62±0.05 である；

【0031】

XVII. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）=103±5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンマロン酸塩（形態I）（=二水和物形態）；DSCダイアグラムは、さらに弱い吸熱性の信号を、約79 に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末X線デ

10

20

30

40

50

イフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 23.23 \pm 0.05$ 、 $d = 8.56 \pm 0.05$ 、 $d = 4.62 \pm 0.05$ 、 $d = 4.19 \pm 0.05$ 及び $d = 3.72 \pm 0.05$ である；

【0032】

XVIII. 表2.9に記載されているデータを特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンマロン酸塩(形態II)(=溶媒和物形態)；

【0033】

XIX. 表2.10に記載されているデータを特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンマロン酸塩(形態VI)(=二水和物形態)；

【0034】

XX. 表2.11に記載されているデータを特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンサリチル酸塩(形態I)(=無水形態)；

【0035】

XXI. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 151 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンL-酒石酸塩(=二水和物形態)；この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 5.46 \pm 0.05$ 、 $d = 4.94 \pm 0.05$ 、 $d = 4.30 \pm 0.05$ 、 $d = 4.08 \pm 0.05$ 及び $d = 3.74 \pm 0.05$ である；

【0036】

XXII. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 195 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン半フマル酸塩(形態I)(=無水形態)；この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 6.38 \pm 0.05$ 、 $d = 5.19 \pm 0.05$ 、 $d = 4.87 \pm 0.05$ 、 $d = 3.72 \pm 0.05$ 及び $d = 3.45 \pm 0.05$ である；

【0037】

XXIII. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 193 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンフマル酸塩(形態II)(=二水和物形態)；DSCダイアグラムは、さらに弱い吸熱性の信号を、約157に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 5.42 \pm 0.05$ 、 $d = 4.73 \pm 0.05$ 、 $d = 4.25 \pm 0.05$ 、 $d = 4.06 \pm 0.05$ 及び $d = 3.72 \pm 0.05$ である；

【0038】

XXIV. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 139 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オングリコール酸塩(形態I)(=水和物形態)；DSCダイアグラムは、さらに2つの弱い吸熱性の信号を、約30及び115に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 3.96 \pm 0.05$ 、 $d = 4.48 \pm 0.05$ 、 $d = 3.93 \pm 0.05$ 、 $d = 8.43 \pm 0.05$ 及び $d = 3.74 \pm 0.05$ である；

【0039】

XXV. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 176 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン

10

20

30

40

50

- 1 - イル)エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンクエン酸塩(形態I)(=溶媒和物形態); DSCダイアグラムは、さらに弱い吸熱性の信号を、約123に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 15.61 \pm 0.05$ 、 $d = 7.81 \pm 0.05$ 、 $d = 7.47 \pm 0.05$ 、 $d = 5.34 \pm 0.05$ 及び $d = 4.87 \pm 0.05$ である;

【0040】

XXVI. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 148 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンマンデル酸塩(形態I)(=無水形態); この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 4.87 \pm 0.05$ 、 $d = 4.66 \pm 0.05$ 、 $d = 4.10 \pm 0.05$ 、 $d = 3.88 \pm 0.05$ 及び $d = 3.73 \pm 0.05$ である;

10

【0041】

XXVII. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 176 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンL-リンゴ酸塩(形態I)(=一水和物形態); DSCダイアグラムは、さらに1つの弱い吸熱性の信号を、約106に観察することができることを加えての特徴とする。この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 7.82 \pm 0.05$ 、 $d = 6.10 \pm 0.05$ 、 $d = 5.22 \pm 0.05$ 、 $d = 4.95 \pm 0.05$ 及び $d = 3.79 \pm 0.05$ である;

20

【0042】

XXVIII. 表2.18に記載されているデータを特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンコハク酸(形態I)(=二水和物形態):

【0043】

XXIX. $d = 4.92 \pm 0.05$ 、 $d = 3.43 \pm 0.05$ 、 $d = 4.00 \pm 0.05$ 及び $d = 3.96 \pm 0.05$ に現れる、粉末X線ディフラクトグラム中のピークを特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンナフタレンスルホン酸塩(形態I)(=半水和物形態);

30

【0044】

XXX. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 241 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オントシリ酸塩(形態II)(=無水形態); この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 4.94 \pm 0.05$ 、 $d = 4.57 \pm 0.05$ 、 $d = 4.32 \pm 0.05$ 、 $d = 3.53 \pm 0.05$ 及び $d = 3.35 \pm 0.05$ である; 室温における水への溶解性は、0.09mg/mlである。相対湿度10~90%の範囲での水の取り込みで表される吸湿性は、0.25%である。

40

【0045】

XXXI. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} (開始) = 202 ± 5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンフマル酸塩(形態III)(=無水形態); この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、 $d = 5.33 \pm 0.05$ 、 $d = 5.21 \pm 0.05$ 、 $d = 4.53 \pm 0.05$ 、 $d = 4.12 \pm 0.05$ 及び $d = 3.69 \pm 0.05$ である; 室温における水への溶解性は、0.5mg/mlである。相対湿度10~90%の範囲での水の取り込みで表される吸湿性は、0.28%である。

50

【0046】

XXXII. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）=231±5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンカンファースルホン酸塩（形態II）（=無水形態）；この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、d=5.47±0.05、d=5.44±0.05、d=4.76±0.05、d=4.46±0.05 及びd=3.70±0.05 である；室温における水への溶解性は、0.7mg/mlである。相対湿度10～90%の範囲での水の取り込みで表される吸湿性は、0.13%である。

【0047】

XXXIII. DSCを用いた熱分析中に現れる、 T_{fus} （開始）=231±5 の融点を特徴とする、結晶性の1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オングリコール酸塩（形態II）（=水和物形態）；この化合物の粉末X線ディフラクトグラムにおける特に特徴的なピークは、d=5.75±0.05、d=4.64±0.05、d=4.43±0.05、d=4.02±0.05 及びd=3.97±0.05 である；室温における水への溶解性は、0.5mg/mlである。相対湿度10～90%の範囲での水の取り込みで表される吸湿性は、0.20%である。

【0048】

他の実施態様において、本発明は、上記I)～XXIX)下で規定されている、フリバンセリンの新規な結晶性の塩形態を調製する方法に関する。

【0049】

本発明にしたがって、上記規定の化合物は、下記：

- i) フリバンセリンの遊離塩基及び塩形成のためのアニオンを提供する酸を、適切な溶媒（好ましくはTFE / 水（80 : 20））に溶解すること；
- ii) フリバンセリンの遊離塩基を、酸に依存して1：1又は2：1より選択される、所定の塩基／酸モル比で、酸と混合すること；
- iii) 溶媒を除去すること（例えば、減圧下での蒸発）；
- iv) 適切な結晶化溶媒を、工程iii)で得られた残留物へ加え、反応混合物をゆっくりと（例えば、加熱速度約5 / 分）約50まで加熱し；放置して、さらなる期間（例えば、約30分）静置すること；
- v) 反応混合物を、適切な結晶化温度（例えば、20又は3の間）へとゆっくりと冷却し（例えば、冷却速度約5 / 時）、放置して、十分な結晶が形成するまで静置すること；
- vi) 析出した結晶を単離することによって得ることができる。

【0050】

本発明にしたがう方法では、式(I)の化合物の遊離塩基は、TFE / 水（80 : 20）のような適切な溶媒に溶解される。結晶化に用いられる酸は、TFE / 水（80 : 20）のような適切な溶媒（酸に依存する）に同様に溶解される。式(I)の化合物の遊離塩基は次に、酸に依存して1：1又は2：1より選択される、所定の塩基／酸のモル比で、酸と混合される。次に溶媒を減圧下で蒸発させる。溶媒を蒸発させた後、適切な結晶化溶媒を反応混合物に加え、反応混合物をゆっくりと最大50まで加熱する（例えば、加熱速度約5 / 分）。非限定的に、結晶化のための適切な溶媒は、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、n-メチルピロリドン、酢酸プロピル、メチルtert-ブチルエーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、水、2,2,2,-トリフルオロエタノール、クロロホルム、メタノール、ニトロベンゼン、ニトロメタン、シクロヘキサン、プロピオニトリル、エチルフェニルエーテル、ジイソブチルケトン、イソホロン、水 / エタノール（20 / 80）、水 / n-メチルピロリドン（80 / 20）、水 / 2,2,2-トリフルオロエタノール（20 / 80）、水 / アセトン（20 / 80）及び水 / DMSO（80 / 20）である。50で30分間保った後、反応混合物を適切な結

10

20

30

40

50

晶化温度、例えば20又は3の間までゆっくりと冷却する(例えば、冷却速度5/h)。反応混合物をこの温度で、十分な結晶が形成するまで保ち、次に例えば濾過により回収することができる。

【0051】

上記I)~XXIX)下で規定されているフリバンセリンの塩形態は、粉末X線回折及び熱分析(DSC)によってより十分に特定される。得られたダイアグラムを、図1.1~1.23に示す。表1.1~1.23は、解析によって得られたデータを含む。表2.1~2.18は、解析によって得られた単結晶のデータを含む。

【0052】

【表1】

表1: 1-[2-(4-(3-トリフルオロ-メチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンの異なる塩の熱分析、化学量論及び単結晶データ

塩形態	塩形態 正式名	塩 類型	熱分析 T_{fus} (開始)	単結晶 データ	XRD データ
HCl 1	クロリド、形態 I (=無水物形態)	1:1	$T = 215^\circ\text{C}$ 追加の吸熱シグナル： $T = 122^\circ\text{C}$ (発熱シグナルに続く) $T = 186^\circ\text{C}$ (発熱シグナルに続く)	n.d.	表 1.1a 参照
HCl 3	クロリド、形態 III (= 溶媒和物形態)	1:1	$T = 217^\circ\text{C}$ 追加の吸熱シグナル： $T = 56^\circ\text{C}$ $T = 121^\circ\text{C}$ (発熱シグナルに続く)	n.d.	表 1.1b 参照
HBr 1	ブロミド、形態 I (= 溶媒和物形態)	1:1	$T = 252^\circ\text{C}$ 追加の吸熱シグナル： $T = 104^\circ\text{C}$ $T = 222^\circ\text{C}$ 発熱シグナルに続く)	n.d.	表 1.2a 参照
HBr 3	ブロミド 形態 III (= 溶媒和物形態)	1:1	$T = 252^\circ\text{C}$ 追加の吸熱シグナル： $T = 89^\circ\text{C}$ $T = 218^\circ\text{C}$ (発熱シグナルに続く)	表 2.1 参照	表 1.2b 参照
Eds1	エジシル酸塩形態 I (= 溶媒和物形態)	1:1	$T = 144^\circ\text{C}$	n.d.	表 1.3 参照
Tos 1	トシリ酸塩形態 I (水和物形態)	1:1	$T = 238^\circ\text{C}$	n.d.	表 1.4 参照
Mes 1	メシリ酸塩形態 I (= 一水和物形態)	1:1	$T = 207^\circ\text{C}$ 追加の吸熱シグナル： $T_1 = 60^\circ\text{C}$	n.d.	表 1.5 参照
Bes 1	ベシリ酸塩形態 I (= 一水和物形態)	1:1	$T = 247^\circ\text{C}$ 追加の吸熱シグナル： $T = 111^\circ\text{C}$	n.d.	表 1.6 参照
Oxa 1	シュウ酸塩形態 I (= 無水物形態)	1:1	$T = 209^\circ\text{C}$	表 2.2 参照	表 1.7a 参照

Oxa 5	シュウ酸塩形態 V (= 二水和物形態)	1:1	T = 254°C 追加の吸熱シグナル： T = 112°C T = 198°C	表 2.3 参照	表 1.7b 参照
Sac1	サッカリン塩 形態 I (1,5 水和物形態)	1:1	T = 90°C	表 2.4 参照	表 1.8 参照
Pho	リン酸塩形態 I (= 半水和物形態)	1:1	T = 182 °C 追加の吸熱シグナル T = 81 °C T = 141°C T = 164°C	n.d.	表 1.9 参照
Mae1	マレイン酸塩形態 I (=THF 溶媒和物)	1:1	T = 98°C 追加の吸熱シグナル T = 78°C	表 2.5 参照	表 1.10a 参照
Mae3	マレイン酸塩 形態 III (= 無水物形態)	1:1	T = 172°C	表 2.6 参照	表 1.10b 参照
Ets	エタンスルホン酸 塩 (= 一水和物形態)	1:1	T = 207°C 追加の吸熱シグナル： T = 105°C T = 189°C (発熱シグナルに続く)	表 2.7 参照	表 1.11 参照
Cas1	カンファー スルホン酸塩形態 I (= 無水物形態)	1:1	T = 217 °C 追加の吸熱シグナル： T = 177°C	n.d.	表 1.12 参照
Mao 1	マロン酸塩形態 I (= 二水和物形態)	1:1	T = 103°C 追加の吸熱シグナル： T = 79°C	表 2.8 参照	表 1.13 参照
Mao 2	マロン酸塩形態 II (= 溶媒和物形態)	1:1	n.d.	表 2.9 参照	n.d.
Mao 6	マロン酸塩形態 VI (= 二水和物形態)	1:1	n.d.	表 2.10 参照	n.d.
Sal 1	サリチル酸塩 形態 I (= 無水物形態)	1:1	n.d.	表 2.11 参照	n.d.
L-Tart 1	L-酒石酸塩形態 (= 二水和物形態)	1:1	T = 151 °C	表 2.12 参照	表 1.14 参照

10

20

30

40

Fum 1	フマル酸塩形態 I (= 無水物形態) (共結晶)	2:1	T = 195 °C	表 2.13 参照	表 1.15a 参照
Fum 2	フマル酸塩形態 II (= 二水和物形態)	2:1	T = 193 °C 追加の吸熱シグナル： T = 157 °C	表 2.14 参照	表 1.15b 参照
Gly 1	グリコール酸塩 形態 I (= 水和物形態)	1:1	T = 139°C 追加の吸熱シグナル： T= 30°C T = 115°C (発熱シグナルに続く)	n.d.	表 1.16 参照
Cit1	クエン酸塩形態 I (= 溶媒和物形態)	1:1	T = 176 °C 追加の吸熱シグナル： T = 123 °C	表 2.15 参照	表 1.17 参照
Man 1	マンデル酸塩形態 I (= 無水物形態)	1:1	T = 148 °C	表 2.16 参照	表 1.18 参照
L-Mal 1	L-リンゴ酸塩形態 I (= 一水和物形態)	1:1	T = 176 °C 追加の吸熱シグナル： T = 106 °C	表 2.17 参照	表 1.19 参照
Suc 1	コハク酸塩形態 I (= 二水和物形態)	1:1	n.d.	表 2.18 参照	n.d.
Nas1	ナフタレンースル ホン酸塩形態 I (= 半水和物形態)	1:1	n.d.	n.d.	表 1.20 参照
Tos 2	トシリ酸塩形態 II (= 無水物形態)	1:1	T = 241°C	n.d.	表 1.21 参照
Fum 3	フマレート、 形態 III (= 無水物形態)	1:1	T = 202°C	n.d.	表 1.22 参照
Cas 2	カンファー スルホン酸塩形態 II (= 無水物形態)	1:1	T = 231°C	n.d.	表 1.23 参照
Gly 2	グリコール酸塩 形態 II (=水和物形態)	1:1	T = 145 °C	n.d.	表 1.24 参照

* T_{fus} (開始) =融点 ; n.d. =未定

【 0 0 5 3 】

本発明にしたがう結晶性の塩形態について記録される粉末X線反射及び強度の値(正規化)は、前記の表1.1~1.23に示している。各々の結晶性の塩形態について、対応する表中の最高の値、つまり最高の相対強度を有する反射ピークの値(d[])は、結晶

10

20

30

40

50

性の塩形態を特徴づける。値「 $2\text{-}\theta$ [°]」は、回折角を度で示し、値「 d [Å] 間隔」は、格子面間の規定の距離を Å で示す。

【0 0 5 4】

【表 2】

表 1.1a HCl=クロリド、形態 I の粉末 X 線反射及び強度（正規化）

$2\text{-}\theta$ [°]	d [Å] 間隔	I/I_0 [%]	$2\text{-}\theta$ [°]	d [Å] 間隔	I/I_0 [%]
5,18	17,05	32	18,33	4,83	21
5,52	15,99	100	19,64	4,52	27
6,23	14,20	8	20,22	4,39	17
7,01	12,59	10	21,00	4,23	48
8,75	10,10	38	21,38	4,15	22
9,18	9,62	13	22,32	3,98	62
9,50	9,30	11	22,64	3,92	21
10,36	8,53	15	23,00	3,86	16
10,94	8,08	11	23,52	3,78	19
11,06	7,99	11	24,51	3,63	11
11,88	7,44	63	25,85	3,44	54
13,41	6,59	38	26,30	3,38	33
13,93	6,35	17	27,04	3,29	41
14,18	6,24	18	27,66	3,22	13
14,97	5,91	22	27,78	3,21	17
15,18	5,83	17	28,11	3,17	24
15,49	5,71	16	28,31	3,15	23
16,22	5,46	28	28,80	3,10	13
16,94	5,23	25	29,23	3,05	19
17,14	5,17	32	29,48	3,02	16
17,55	5,05	34	30,13	2,96	17

【0 0 5 5】

10

20

30

40

【表3】

表 1.1b HCl3=クロリド、形態 III の粉末 X 線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
5,37	16,43	100	20,40	4,35	96
6,90	12,79	24	20,92	4,24	66
8,70	10,16	58	21,22	4,18	37
9,10	9,71	46	21,34	4,16	35
10,21	8,66	47	22,00	4,04	63
11,54	7,66	80	22,21	4,00	54
11,84	7,47	45	22,33	3,98	47
12,13	7,29	30	22,87	3,88	56
13,32	6,64	57	23,47	3,79	44
14,03	6,30	47	24,06	3,69	24
14,82	5,97	38	24,25	3,67	24
14,90	5,94	38	25,18	3,53	33
15,30	5,78	46	25,63	3,47	82
15,38	5,75	48	26,11	3,41	42
15,50	5,71	48	26,68	3,34	53
16,23	5,45	38	26,98	3,30	40
16,61	5,33	38	27,05	3,29	38
16,86	5,25	48	27,64	3,22	44
17,02	5,20	46	27,91	3,19	39
17,44	5,08	99	28,44	3,13	33
18,20	4,87	32	29,03	3,07	33
18,93	4,68	42	29,92	2,98	34
19,23	4,61	54	30,73	2,91	30
19,73	4,50	42			

10

20

30

40

【0 0 5 6】

【表4】

表 1.2a HBr1=ハイドロプロミド、形態 I の粉末 X 線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
5,51	16,03	58	21,97	4,04	49
10,21	8,65	13	22,60	3,93	32
11,86	7,45	50	23,10	3,85	24
12,92	6,84	22	23,92	3,71	15
13,16	6,72	18	25,55	3,48	100
13,82	6,40	17	25,96	3,43	66
14,02	6,31	28	26,70	3,33	84
14,49	6,12	24	27,79	3,21	38
15,34	5,77	28	28,14	3,17	32
16,01	5,53	22	28,95	3,08	35
16,94	5,23	31	29,40	3,03	20
17,16	5,16	32	29,82	2,99	22
17,98	4,93	23	31,21	2,86	21
18,21	4,87	18	31,89	2,80	14
19,02	4,66	22	32,33	2,77	18
19,53	4,54	42	32,84	2,72	16
19,91	4,45	25	33,83	2,65	16
20,25	4,38	53	35,81	2,50	16
20,75	4,28	70	38,55	2,33	15
21,16	4,19	29			

【0 0 5 7】

10

20

30

【表5】

表 1.2b HBr3=ハイドロプロミド、形態 III の粉末 X 線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
5.69	15.52	100	23.58	3.77	21
7.13	12.38	24	24.04	3.70	26
12.20	7.25	54	25.38	3.50	29
13.24	6.68	31	25.74	3.46	56
14.13	6.26	35	26.26	3.39	35
14.85	5.96	27	26.50	3.36	31
16.24	5.45	24	26.92	3.30	32
17.21	5.15	56	27.89	3.19	37
18.05	4.91	26	28.31	3.15	26
19.29	4.60	63	30.21	2.95	33
19.93	4.45	28	30.76	2.90	18
20.37	4.36	71	31.36	2.85	21
20.97	4.23	43	32.31	2.77	17
21.54	4.12	24	32.91	2.72	21
22.13	4.01	36	35.08	2.56	16
22.54	3.94	64	35.99	2.49	17
23.25	3.82	24			

10

20

30

【0 0 5 8】

【表6】

表1.3 Eds1=エジシル酸塩、形態Iの粉末X線反射及び強度(正規化)

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
6,15	14,34	100	21,06	4,21	32
7,01	12,59	19	21,43	4,14	55
7,70	11,47	23	22,06	4,03	23
8,73	10,11	21	22,48	3,95	99
9,29	9,50	56	22,84	3,89	29
9,69	9,12	26	23,34	3,81	27
10,30	8,58	21	23,69	3,75	87
11,03	8,01	5	24,28	3,66	43
11,34	7,79	38	24,76	3,59	28
12,10	7,31	27	25,15	3,54	23
13,15	6,72	31	25,89	3,44	22
13,78	6,42	40	25,98	3,43	24
14,30	6,19	36	26,56	3,35	31
15,32	5,78	37	27,10	3,29	20
16,13	5,49	21	27,18	3,28	20
17,15	5,17	49	27,81	3,20	24
17,85	4,96	43	28,16	3,17	28
18,64	4,75	45	28,70	3,11	20
19,11	4,64	86	28,78	3,10	19
20,04	4,43	24	29,62	3,01	19
20,58	4,31	57	29,70	3,00	18
20,88	4,25	37	30,64	2,91	19

【0059】

10

20

30

【表7】

表1.4 TosI=トシリ酸塩、形態Iの粉末X線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
3,29	26,82	20	19,52	4,54	31
11,03	8,01	17	21,16	4,19	13
12,99	6,80	17	22,59	3,93	84
13,76	6,43	39	23,07	3,85	15
14,02	6,31	52	23,61	3,76	14
14,24	6,21	36	25,36	3,51	35
14,61	6,06	20	25,59	3,48	55
14,99	5,90	16	26,22	3,40	19
16,26	5,45	15	27,27	3,27	25
17,34	5,11	100	27,76	3,21	26
18,31	4,84	90	28,59	3,12	13
18,71	4,74	44	29,26	3,05	18
19,21	4,62	50	30,10	2,97	11

【0060】

10

20

【表8】

表1.5 Mes1=メシル酸塩、形態Iの粉末X線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
5,79	15,25	100	20,22	4,39	52
7,02	12,58	24	20,66	4,29	64
7,89	11,19	21	20,91	4,24	73
9,42	9,38	14	21,21	4,18	97
9,80	9,02	16	22,54	3,94	13
11,58	7,63	34	23,05	3,85	28
12,23	7,23	47	23,60	3,76	31
13,17	6,71	25	24,33	3,65	20
14,10	6,27	39	25,60	3,47	95
14,56	6,07	29	26,15	3,40	20
15,78	5,61	23	26,50	3,36	20
16,12	5,49	59	26,98	3,30	16
16,60	5,33	15	27,66	3,22	56
17,36	5,10	15	28,23	3,16	16
17,89	4,95	92	29,22	3,05	12
19,13	4,63	23	29,68	3,01	23
19,62	4,52	20	30,19	2,96	11

10

20

30

【0061】

【表9】

表1.6 BesI=ベシル酸塩、形態Iの粉末X線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
3,45	25,61	33	22,54	3,94	33
8,71	10,14	9	22,90	3,88	32
9,65	9,16	9	23,91	3,72	15
11,23	7,87	10	24,18	3,68	18
11,70	7,56	11	24,63	3,61	14
12,42	7,12	10	24,97	3,56	11
13,77	6,42	60	25,58	3,48	54
14,28	6,19	45	26,06	3,41	32
15,28	5,79	14	26,94	3,31	28
15,89	5,57	11	27,25	3,27	21
17,42	5,08	55	27,64	3,22	15
18,27	4,85	62	27,99	3,18	11
18,90	4,69	72	28,35	3,14	16
19,77	4,48	15	28,95	3,08	11
20,49	4,33	41	29,96	2,98	14
21,77	4,08	12	30,76	2,90	10
22,26	3,99	100			

10

20

30

【0062】

【表10】

表1.7a Oxa1、ショウ酸塩、形態Iの粉末X線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
9.04	9.77	43	20.00	4.43	36
9.65	9.15	24	20.92	4.24	76
12.03	7.35	19	21.75	4.08	100
12.48	7.09	76	23.36	3.80	46
14.71	6.01	69	23.66	3.76	32
15.80	5.60	18	23.94	3.71	38
16.22	5.46	56	25.04	3.55	24
17.04	5.20	33	25.78	3.45	46
18.00	4.92	83	27.33	3.26	29
18.30	4.84	56	28.49	3.13	21
19.30	4.59	61	29.22	3.05	16

10

20

【0063】

【表11】

表1.7b Oxa5、ショウ酸塩、形態Vの粉末X線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
6.26	14.11	9	19.26	4.60	13
9.03	9.78	11	20.60	4.31	12
9.49	9.31	15	20.92	4.24	10
11.00	8.04	12	21.72	4.09	11
12.48	7.09	34	22.45	3.95	16
12.66	6.98	22	23.35	3.80	27
14.17	6.24	15	23.66	3.76	34
14.73	6.01	11	25.09	3.54	13
15.25	5.80	13	25.62	3.47	20
15.60	5.67	27	26.19	3.40	24
16.26	5.45	11	26.46	3.36	21
17.24	5.14	16	27.73	3.21	16
17.58	5.04	28	28.64	3.11	9
18.21	4.87	100	30.86	2.89	8
18.70	4.74	19			

30

40

【0064】

50

【表12】

表1.8 Sac 1、サッカリン塩、形態Iの粉末X線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
5.77	15.31	17	19.18	4.62	64
7.80	11.32	11	20.04	4.43	44
8.09	10.91	13	20.77	4.27	24
8.65	10.21	20	21.15	4.20	28
8.95	9.87	13	21.66	4.10	15
9.35	9.45	17	22.41	3.96	22
9.97	8.86	17	22.73	3.91	26
11.24	7.86	64	23.29	3.81	28
11.58	7.63	21	23.72	3.75	52
12.04	7.34	36	24.40	3.64	62
12.27	7.20	25	25.15	3.54	37
12.81	6.90	52	25.46	3.49	24
13.34	6.63	58	25.77	3.45	23
14.41	6.14	23	26.26	3.39	22
14.99	5.90	85	26.77	3.33	55
15.61	5.67	64	27.43	3.25	18
16.24	5.45	20	28.14	3.17	21
16.72	5.30	85	28.37	3.14	29
17.22	5.14	100	28.68	3.11	24
17.84	4.97	22	29.37	3.04	16
18.20	4.87	18	29.79	3.00	18
18.75	4.73	30	29.97	2.98	18

【0065】

10

20

30

【表13】

表1.9 Phol=リン酸塩、形態Iの粉末X線反射及び強度(正規化)

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
5,59	15,79	100	19,50	4,55	27
6,12	14,42	18	19,79	4,48	29
6,77	13,04	36	20,57	4,31	37
7,30	12,10	17	21,00	4,23	27
7,65	11,54	15	21,77	4,08	6
8,35	10,58	16	22,15	4,01	32
9,25	9,55	24	22,38	3,97	38
10,00	8,83	24	23,30	3,81	36
10,47	8,44	17	23,68	3,75	54
10,86	8,14	20	23,89	3,72	35
11,19	7,90	60	24,54	3,62	26
11,90	7,43	28	25,03	3,55	16
11,98	7,38	22	25,36	3,51	27
12,10	7,30	35	25,88	3,44	20
13,90	6,37	28	26,84	3,32	14
14,70	6,02	28	27,36	3,26	15
15,86	5,58	22	27,89	3,19	18
16,34	5,42	23	28,16	3,17	22
16,77	5,28	27	28,50	3,13	20
17,10	5,18	40	29,18	3,06	13
17,50	5,06	89	30,37	2,93	14
18,65	4,75	26			

10

20

30

【0066】

【表14】

表 1.10a Mae 1、マレイン酸塩、形態 I の粉末 X 線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
8.51	10.38	10	20.54	4.32	10
9.22	9.58	84	21.12	4.20	20
11.47	7.71	84	22.65	3.92	13
13.83	6.40	12	23.08	3.85	21
14.44	6.13	100	23.54	3.78	45
14.92	5.93	94	24.67	3.61	58
15.60	5.68	17	25.95	3.43	18
15.87	5.58	26	26.77	3.33	11
16.22	5.46	63	27.83	3.20	21
16.84	5.26	47	28.81	3.10	10
17.36	5.10	38	29.39	3.04	17
17.77	4.99	21	29.76	3.00	24
18.51	4.79	27	30.64	2.92	14
18.68	4.75	48	31.48	2.84	27
19.19	4.62	70			

【0067】

10

20

30

【表15】

表 1.10b Mae 3、マレイン酸塩、形態 III の粉末 X 線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
6.56	13.46	39	21.65	4.10	58
8.56	10.32	13	22.23	4.00	42
9.99	8.84	24	22.73	3.91	21
11.28	7.84	13	22.90	3.88	22
12.22	7.23	32	23.27	3.82	40
13.10	6.75	26	23.90	3.72	39
13.85	6.38	44	24.28	3.66	40
14.58	6.07	52	24.86	3.58	10
16.20	5.47	16	25.30	3.52	41
16.76	5.28	45	25.66	3.47	27
17.16	5.16	100	26.57	3.35	23
17.46	5.07	31	27.14	3.28	38
18.50	4.79	18	27.82	3.20	64
19.24	4.61	18	28.55	3.12	17
19.62	4.52	91	29.14	3.06	14
20.08	4.42	43	29.48	3.03	19
20.41	4.35	27	29.70	3.00	13
21.00	4.22	9	30.73	2.91	35

【0068】

【表16】

表 1.11 Ets 1、エタンスルホン酸塩、形態 I の粉末 X 線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
5.77	15.30	62	18.97	4.67	21
6.97	12.66	14	19.45	4.56	15
7.82	11.29	15	20.06	4.42	32
9.70	9.11	10	20.46	4.34	52
11.55	7.65	29	20.98	4.23	100
12.19	7.25	40	21.54	4.12	15
13.04	6.78	17	22.83	3.89	12
14.16	6.25	31	23.38	3.80	26
14.42	6.14	14	24.06	3.69	18
15.69	5.64	21	25.18	3.53	27
15.97	5.54	33	25.61	3.47	37
16.46	5.38	9	26.00	3.42	21
16.80	5.27	9	26.34	3.38	12
17.18	5.16	13	26.85	3.31	11
17.70	5.00	56	27.78	3.21	37
17.94	4.94	20	28.34	3.15	9

【0069】

10

20

30

【表17】

表1.12 Cas1=カンファースルホン酸塩、形態Iの粉末X線反射及び強度(正規化)

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
5,41	16,32	100	17,79	4,98	20
9,60	9,20	9	18,65	4,75	18
10,07	8,77	10	19,32	4,59	19
10,79	8,19	14	20,21	4,39	19
11,38	7,77	7	20,96	4,23	10
12,26	7,21	11	21,49	4,13	18
12,34	7,17	12	21,73	4,08	17
13,15	6,72	8	22,50	3,95	17
13,86	6,38	12	23,06	3,85	17
14,10	6,27	21	23,58	3,78	17
15,55	5,69	30	23,95	3,71	16
16,10	5,50	45	24,55	3,62	24
16,25	5,45	52	25,07	3,55	13
16,62	5,33	11	28,65	3,11	9
16,79	5,29	11	29,10	3,07	7
17,59	5,04	15	29,18	3,06	6

【0070】

10

20

30

【表18】

表1.13 Mao 1、マロン酸塩、形態Iの粉末X線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
3.80	23.23	99	21.69	4.09	31
7.63	11.57	37	22.27	3.99	45
7.93	11.13	45	22.86	3.89	47
10.32	8.56	60	23.34	3.81	47
13.06	6.77	61	23.90	3.72	68
13.36	6.62	43	24.71	3.60	65
13.91	6.36	35	25.65	3.47	50
14.49	6.1	57	26.35	3.38	26
15.21	5.82	37	26.84	3.32	28
15.89	5.57	42	26.94	3.31	27
16.78	5.28	57	27.86	3.20	24
17.96	4.93	39	28.38	3.14	23
19.18	4.62	60	28.94	3.08	21
20.34	4.36	49	29.10	3.06	22
20.74	4.28	32	29.18	3.06	21
21.20	4.19	100	30.30	2.95	28

【0071】

10

20

30

【表19】

表 1.14 L-Tar 1、L-酒石酸塩、形態 I の粉末 X 線反射及び強度 (正規化)

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
10.04	8.80	15	21.74	4.08	99
10.55	8.37	23	23.08	3.85	17
11.82	7.48	13	23.76	3.74	100
13.10	6.75	12	24.31	3.66	9
15.32	5.77	34,	25.23	3.53	28
15.94	5.55	20	25.88	3.44	17
16.22	5.46	59	26.46	3.36	11
17.17	5.16	11	27.27	3.27	42
17.92	4.94	67	27.55	3.23	23
18.55	4.78	44	28.29	3.15	12
19.05	4.65	30	28.76	3.10	9
19.61	4.52	17	29.08	3.07	11
20.18	4.40	14	30.46	2.93	13
20.64	4.30	73	30.87	2.89	15
21.23	4.18	45			

【0072】

10

20

【表20】

表1.15a Fum 1、フマル酸塩、形態Iの粉末X線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
8.51	10.38	18	18.76	4.72	28
9.13	9.68	31	19.78	4.48	2
10.35	8.54	37	20.77	4.27	34
11.11	7.95	12	21.44	4.14	13
11.39	7.76	13	21.92	4.05	23
12.07	7.32	20	22.92	3.88	24
13.87	6.38	39	23.91	3.72	100
14.54	6.08	23	24.27	3.66	33
15.30	5.79	35	24.69	3.60	21
15.57	5.68	28	25.24	3.52	14
16.15	5.48	23	25.77	3.45	45
17.07	5.19	42	26.24	3.39	14
17.75	4.99	22	27.17	3.28	18
18.19	4.87	61	27.71	3.22	10
18.53	4.78	20			

【0073】

10

20

【表 2 1】

表 1.15b Fum 2、フマル酸塩、形態 II の粉末 X 線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
10.20	8.66	30	21.54	4.12	40
10.84	8.15	18	21.85	4.06	85
11.89	7.43	25	23.07	3.85	14
13.29	6.66	16	23.92	3.72	100
15.19	5.83	40	25.39	3.50	36
15.81	5.60	14	27.41	3.25	39
16.32	5.42	64	27.78	3.21	17
18.07	4.90	36	28.76	3.10	12
18.74	4.73	87	29.23	3.05	14
19.17	4.63	18	30.99	2.88	12
19.41	4.57	15	32.95	2.72	15
19.94	4.45	15	33.80	2.65	11
20.13	4.41	15	36.61	2.45	12
20.53	4.32	25	39.21	2.29	10
20.90	4.25	49			

【0 0 7 4】

10

20

【表22】

表1.16 Gly1=グリコール酸塩、形態Iの粉末X線反射及び強度(正規化)

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
4,75	18,58	13	21,90	4,05	34
5,26	16,79	13	22,41	3,96	100
5,98	14,76	35	22,59	3,93	91
7,42	11,91	20	23,21	3,83	18
10,49	8,43	87	23,76	3,74	71
11,55	7,65	23	24,18	3,68	24
12,02	7,35	27	24,26	3,66	24
13,17	6,71	14	24,53	3,62	28
13,72	6,45	26	24,90	3,57	19
14,62	6,05	19	25,40	3,50	21
15,38	5,75	20	25,83	3,45	17
16,12	5,49	25	26,64	3,34	17
17,11	5,18	36	27,27	3,27	14
17,62	5,03	54	27,71	3,22	22
17,92	4,94	31	28,06	3,18	15
18,44	4,81	29	28,34	3,15	17
19,07	4,65	25	28,69	3,11	14
19,38	4,57	23	29,48	3,03	8
19,78	4,48	93	29,98	2,98	16
20,82	4,26	22	30,36	2,94	20
21,09	4,21	27			

【0075】

10

20

30

【表23】

表 1.17 Cit 1、クエン酸塩、形態 I の粉末 X 線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
5.66	15.61	100	21.70	4.09	19
6.64	13.29	18	22.75	3.90	7
8.93	9.89	8	23.06	3.85	6
11.31	7.81	26	23.88	3.72	8
11.83	7.47	25	24.28	3.66	10
13.50	6.55	6	24.61	3.61	13
13.86	6.38	7	25.07	3.54	7
14.65	6.04	9	25.82	3.45	5
16.58	5.34	27	26.26	3.39	6
16.95	5.22	10	27.00	3.30	13
17.61	5.03	9	27.75	3.21	8
18.21	4.87	52	28.05	3.18	7
18.95	4.68	18	28.55	3.12	7
19.26	4.60	7	29.38	3.04	6
20.87	4.25	15			

【0076】

10

20

【表24】

表1.18 Man 1、マンデル酸塩、形態Iの粉末X線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
7.42	11.90	9	19.69	4.50	23
8.35	10.57	29	20.08	4.42	31
10.57	8.36	26	21.05	4.22	12
12.00	7.36	16	21.41	4.14	26
12.32	7.17	10	21.66	4.10	36
14.08	6.28	30	22.08	4.02	21
14.74	6.00	15	22.89	3.88	37
15.29	5.79	11	23.54	3.77	28
15.69	5.64	32	23.86	3.73	41
16.34	5.42	14	24.41	3.64	23
16.67	5.31	11	24.81	3.58	10
17.34	5.11	13	25.23	3.53	14
18.19	4.87	100	26.09	3.41	4
18.56	4.78	18	26.47	3.36	12
19.01	4.66	63			

【0077】

10

20

【表25】

表 1.19 L-Mal 1、リンゴ酸、形態 I の粉末 X 線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
8.40	10.51	9	19.63	4.52	38
11.30	7.82	71	20.48	4.33	9
11.69	7.56	12	21.36	4.15	24
12.49	7.08	11	21.98	4.04	11
12.75	6.94	10	22.69	3.91	32
13.38	6.61	10	23.46	3.79	100
13.68	6.47	10	23.91	3.72	62
14.49	6.10	59	24.19	3.68	24
14.80	5.98	16	24.23	3.67	26
15.09	5.87	32	24.91	3.57	35
15.78	5.61	28	25.38	3.50	19
16.96	5.22	47	26.14	3.41	12
17.89	4.95	48	26.64	3.34	27
18.27	4.85	36	27.33	3.26	9
18.90	4.69	12			

【0078】

10

20

【表26】

表1.20 Nas1=ナフタレンースルホン酸塩、形態Iの粉末X線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
3,17	27,83	17	23,22	3,83	25
12,71	6,95	11	23,99	3,70	9
12,93	6,84	9	25,58	3,48	13
13,97	6,33	25	25,88	3,43	63
14,14	6,26	24	26,57	3,35	11
14,44	6,13	20	26,80	3,32	12
14,83	5,96	20	27,07	3,29	25
15,06	5,88	11	27,37	3,25	27
15,89	5,57	40	28,18	3,16	16
17,64	5,02	46	29,01	3,07	7
18,02	4,92	100	29,64	3,01	10
18,33	4,83	29	29,95	2,98	10
19,05	4,65	43	30,47	2,93	8
19,43	4,56	31	31,57	2,83	10
20,51	4,32	14	33,33	2,69	8
21,69	4,09	11	35,92	2,50	10
22,17	4,00	59	36,96	2,43	8
22,41	3,96	53			

【0079】

【表27】

表 1.21 Tos 2、トシリ酸塩、形態 II の粉末 X 線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
4.89	18.04	20	19.39	4.57	24
6.29	14.03	6	19.97	4.44	11
7.91	11.16	5	20.53	4.32	47
10.59	8.35	13	20.85	4.26	10
12.64	7.00	8	21.27	4.17	4
12.89	6.86	10	21.77	4.08	6
13.78	6.42	4	22.10	4.02	6
14.75	6.00	4	22.76	3.90	3
15.43	5.74	20	23.07	3.85	3
15.76	5.62	4	23.97	3.71	11
16.79	5.28	5	24.48	3.63	6
17.21	5.15	7	24.91	3.57	4
17.96	4.94	100	25.19	3.53	21
18.73	4.73	10	25.95	3.43	4
19.01	4.67	4	26.61	3.35	43

【0080】

10

20

【表28】

表1.22 Tos 2、フマル酸塩、形態 III の粉末 X 線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
9.64	9.17	68	20.79	4.27	14
10.65	8.30	3	21.55	4.12	86
11.53	7.67	5	21.97	4.04	19
12.41	7.13	3	22.82	3.89	7
14.39	6.15	19	23.55	3.78	26
15.15	5.84	30	24.07	3.69	100
15.87	5.58	26	24.49	3.63	17
16.61	5.33	92	25.03	3.55	28
17.01	5.21	96	27.40	3.25	14
17.83	4.97	44	28.11	3.17	18
18.84	4.71	66	28.37	3.14	11
19.37	4.58	18			
19.59	4.53	80			
19.89	4.46	77			
20.33	4.36	33			

【0081】

10

20

【表29】

表 1.23 Cas 2、カンファースルホン酸塩、形態 II の粉末 X 線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
5.27	16.75	29	17.62	5.03	14
6.69	13.20	10	17.74	4.99	10
7.01	12.61	12	18.63	4.76	53
8.09	10.92	9	19.21	4.62	12
9.63	9.18	15	19.48	4.55	12
10.03	8.81	6	19.88	4.46	45
10.57	8.36	8	20.05	4.42	28
12.27	7.21	19	20.44	4.34	22
14.08	6.29	28	20.56	4.32	20
14.48	6.11	26	21.27	4.17	37
15.04	5.89	11	22.12	4.01	17
15.55	5.69	15	23.32	3.81	22
16.18	5.47	100	24.03	3.70	35
16.29	5.44	99	24.63	3.61	30
17.23	5.14	16	25.25	3.52	11

【0082】

10

20

【表30】

表1.24 Gly 2、グリコール酸塩、形態IIの粉末X線反射及び強度（正規化）

2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]	2-θ [°]	d [Å] 間隔	I/I₀ [%]
9.98	8.86	12	17.30	5.12	18
10.47	8.44	13	17.73	5.00	13
10.98	8.05	7	18.11	4.89	8
11.25	7.86	5	18.38	4.82	15
11.62	7.61	15	18.67	4.75	13
12.65	7.00	14	19.10	4.64	34
13.05	6.78	30	19.77	4.49	21
13.85	6.39	9	20.02	4.43	31
14.18	6.24	4	20.34	4.36	22
14.57	6.07	4	21.12	4.20	15
15.40	5.75	40	21.61	4.11	18
15.59	5.68	24	22.09	4.02	100
16.03	5.53	11	22.38	3.97	78
16.19	5.47	13	23.21	3.83	15
16.61	5.33	5	23.56	3.77	13

【0083】

本発明にしたがう結晶性の塩形態の、単結晶のデータ及び構造の精密化は、前記の表2.1~2.18に示している。これらの表中で用いている略語は、以下の意味を有する：

Fw = 式量；

T = データ収集の温度；

= X線源の波長；

Dm = 密度の計算値；

範囲 = データ収集の幅；

S = F² の適合度；

R[|>2(1)] = 最終のR指數 [| > 2シグマ(1)]

【0084】

10

20

30

【表 3 1】

表 2.1 プロミド形態 III の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet Br^- \bullet 0.5 H_2O \bullet 0.5 CH_3OH$
Fw	496.35
T [K]	120(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	单斜晶
空間群	P 21/c
格子定数	
a [Å]	6.9150(3)
b [Å]	30.801(2)
c [Å]	20.4990(8)
$\alpha [^\circ]$	90
$\beta [^\circ]$	95.728(2)
$\gamma [^\circ]$	90
V [Å ³]	4344.3 (3)(1)
Z	4
D _m [g/cm ³]	1.518
F(000)	2032
結晶サイズ [mm ³]	0.30 x 0.20 x 0.06
θ 幅 [°]	2 → 27.5
観測された反射数	9029
独立の反射数	6180 [R _{int} = 0.0424]
S	1.15
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0605, wR2 = 0.1329
R 指数 (全データ)	R1 = 0.0766, wR2 = 0.1423

10

20

30

【 0 0 8 5 】

【表 3 2】

表 2.2 シュウ酸塩形態 I の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O \bullet C_2HO_4$
Fw	480.44
T [K]	293(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073 Å
結晶系	斜方晶
空間群	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
格子定数	
a [Å]	10.3900(4)
b [Å]	11.3420(4)
c [Å]	19.3230(6)
$\alpha [^\circ]$	90
$\beta [^\circ]$	90
$\gamma [^\circ]$	90
V [Å ³]	2277.1(2)
Z	4
D _m [g/cm ³]	1.401
F(000)	1000
結晶サイズ [mm ³]	0.3 x 0.25 x 0.2
θ 幅 [°]	3 → 27.5
観測された反射数	14241
独立の反射数	5179 [$R_{\text{int}} = 0.0243$]
S	1.058
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0379$, $wR_2 = 0.0808$
R 指数 (全データ)	$R_1 = 0.0465$, $wR_2 = 0.0856$

10

20

30

【 0 0 8 6 】

【表 3 3】

表 2.3 シュウ酸塩形態 V の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet 0.5 C_2O_4^{2-} \bullet H_2O$
Fw	453.44
T [K]	120(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	单斜晶
空間群	P 2 ₁ /c
格子定数	
a [Å]	7.6030(3)
b [Å]	28.5050(10)
c [Å]	10.6200(4)
$\alpha [^\circ]$	90
$\beta [^\circ]$	113.346(2)
$\gamma [^\circ]$	90
V [Å ³]	2113.17(14)
Z	4
D _m [g/cm ³]	1.425
F(000)	948
結晶サイズ [mm ³]	0.2 x 0.15 x 0.1
θ 幅 [°]	1.5 → 24.
観測された反射数	10041
独立の反射数	3302 [$R_{\text{int}} = 0.0791$]
S	4.655
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.2415, wR2 = 0.5590
R 指数(全データ)	R1 = 0.2468, wR2 = 0.5629

10

20

30

【0 0 8 7】

【表 3 4】

表 2.4 サッカリン塩形態 I の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet C_7H_4NSO_3^- \bullet 1.5 H_2O$
Fw	600.61
T [K]	293(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	三斜晶
空間群	P -1
格子定数	
a [\AA]	8.1930(2)
b [\AA]	11.7200(2)
c [\AA]	30.7140(7)
$\alpha [^\circ]$	93.206(1)
$\beta [^\circ]$	92.430(1)
$\gamma [^\circ]$	103.257(1)
V [\AA^3]	2861.5(2)
Z	4
D _m [g/cm ³]	1.394
F(000)	1252
結晶サイズ [mm ³]	0.4 x 0.35 x 0.2
θ 幅 [°]	2 → 25.5
観測された反射数	15887
独立の反射数	10288 [R _{int} = 0.0372]
S	1.078
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0686, wR2 = 0.1316
R 指数 (全データ)	R1 = 0.1218, wR2 = 0.1551

10

20

30

【 0 0 8 8 】

【表 3 5】

表 2.5 マレイン酸塩形態 I の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet C_4H_3O_4^- \bullet C_4H_8O$
Fw	578.58
T [K]	293(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	斜方晶
空間群	Pbca
格子定数	
a [\AA]	19.9300(1)
b [\AA]	12.2540(2)
c [\AA]	24.2320(3)
$\alpha [^\circ]$	90
$\beta [^\circ]$	90
$\gamma [^\circ]$	90
V [\AA^3]	5917.99(12)
Z	8
D _m [g/cm ³]	1.299
F(000)	2432
結晶サイズ [mm ³]	0.3 x 0.2 x 0.1
θ 幅 [°]	1.7 → 25
観測された反射数	35074
独立の反射数	5199 [R _{int} = 0.0461]
S	1.107
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0625, wR2 = 0.1701
R 指数 (全データ)	R1 = 0.0808, wR2 = 0.1901

10

20

30

【 0 0 8 9 】

【表 3 6】

表 2.6 マレイン酸塩形態 III の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet C_4H_3O_4$
Fw	506.48
T [K]	293(2) K
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	单斜晶
空間群	C 2/c
格子定数	
a [\AA]	27.2820(5)
b [\AA]	8.1960(2)
c [\AA]	20.8440(4)
$\alpha [^\circ]$	90
$\beta [^\circ]$	98.295(1)
$\gamma [^\circ]$	90
V [\AA^3]	4612.03(13)
Z	8
D _m [g/cm ³]	1.459
F(000)	2112
結晶サイズ [mm ³]	0.35 x 0.2 x 0.1
θ 幅 [°]	2.5 → 30
観測された反射数	11604
独立の反射数	6688 [R _{int} = 0.0242]
S	1.023
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0504, wR2 = 0.1108
R 指数 (全データ)	R1 = 0.0680, wR2 = 0.1219

10

20

30

【 0 0 9 0 】

【表37】

表2.7 エタンスルホン酸塩形態Iの単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet C_2H_5SO_3^- \bullet H_2O$
Fw	518.55
T [K]	293(2) K
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	单斜晶
空間群	P 2 ₁ /c
格子定数	
a [Å]	15.3580(2)
b [Å]	22.6680(7)
c [Å]	7.0870(6)
$\alpha [^\circ]$	90
$\beta [^\circ]$	91.595(2)
$\gamma [^\circ]$	90
V [Å ³]	2466.3(2)
Z	4
D _m [g/cm ³]	1.397 Mg/m ³
F(000)	1088
結晶サイズ [mm ³]	0.3 x 0.2 x 0.2
θ 幅 [°]	2 → 26
観測された反射数	11237
独立の反射数	4736 [$R_{\text{int}} = 0.0409$]
S	1.033
R [I > 2σ(I)]	$R_1 = 0.0598$, $wR_2 = 0.1222$
R 指数 (全データ)	$R_1 = 0.0935$, $wR_2 = 0.1389$

10

20

30

【0091】

【表 3 8】

表 2.8 マロン酸塩形態 I の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet C_3H_3O_4^- \bullet 2H_2O$
Fw	530.50
T [K]	293(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	单斜晶
空間群	P 2 ₁ /c
格子定数	
a [Å]	23.2150(2)
b [Å]	12.7050(2)
c [Å]	8.3990(4)
$\alpha [^\circ]$	90
$\beta [^\circ]$	92.422(1)
$\gamma [^\circ]$	90
V [Å ³]	2475.0(2)
Z	4
D _m [g/cm ³]	1.424 Mg/m ³
F(000)	1112
結晶サイズ [mm ³]	0.45 x 0.4 x 0.3
θ 幅 [°]	2 → 26
観測された反射数	8896
独立の反射数	4849 [$R_{\text{int}} = 0.0207$]
S	1.033
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0456, wR2 = 0.1076
R 指数 (全データ)	R1 = 0.0595, wR2 = 0.1165

10

20

30

【0 0 9 2】

【表 3 9】

表 2.9 a) マロン酸塩形態 II の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet C_3H_3O_4^{-2} \bullet 2C_4H_{10}O$
Fw	642.71
T [K]	120(2)
$\lambda[\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	单斜晶
空間群	$P\bar{2}_1/c$
格子定数	
a [Å]	9.2650(3)
b [Å]	24.2380(2)
c [Å]	30.128(8)
α [°]	90
β [°]	101.620(2)
γ [°]	90
V [Å ³]	6627.0 (4)
Z	8
D _m [g/cm ³]	1.288
F(000)	2736
結晶サイズ [mm ³]	0.25 x 0.1 x 0.08
θ 幅 [°]	1.5 → 24
観測された反射数	22364
独立の反射数	10286 [$R_{\text{int}} = 0.1143$]
S	1.093
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.1070, wR2 = 0.1271$
R 指数 (全データ)	$R1 = 0.2167, wR2 = 0.1563$

10

20

30

【0 0 9 3】

【表40】

表 2.9 b) マロン酸塩形態 II の原子座標及び温度因子(Uiso)

(水素原子は、十分に確立された幾何学的基準にしたがって計算した)

原子	x	y	z	Uiso
O1	0.06149(5)	0.95243(10)	0.12162(17)	0.0575(4)
C2	0.06563(7)	1.04882(15)	0.1421(2)	0.0460(4)
N3	0.02959(7)	1.12484(13)	0.0841(2)	0.0534(4)
H3	0.0000	11.075	0.013	0.05
C4	0.05036(8)	1.22360(15)	0.1289(2)	0.0483(4)
C5	0.03015(10)	1.32383(17)	0.0973(3)	0.0630(5)
H5	-0.0037	13.353	0.0364	0.05
C6	0.06249(11)	1.40672(17)	0.1605(3)	0.0694(6)
H6	0.0501	14.753	0.1412	0.05
C7	0.11273(10)	1.39022(17)	0.2513(3)	0.0653(6)
H7	0.1334	14.478	0.2912	0.05
C8	0.13280(9)	1.28983(16)	0.2841(2)	0.0546(5)
H8	0.1665	12.785	0.3453	0.05
C9	0.10068(7)	1.20725(14)	0.22200(19)	0.0428(4)
N10	0.10868(6)	1.09832(11)	0.23008(17)	0.0429(3)
C11	0.15342(7)	1.04136(15)	0.3200(2)	0.0433(4)
H11A	0.1395	0.9719	0.3469	0.05
H11B	0.1632	10.785	0.4183	0.05
C12	0.20654(7)	1.03133(14)	0.22173(18)	0.0389(4)
H12A	0.1957	10.007	0.119	0.05
H12B	0.2223	11.008	0.2033	0.05
N13	0.25191(5)	0.96389(10)	0.30396(15)	0.0334(3)
H13	0.2547	0.9800	0.411	0.05
C14	0.23667(7)	0.84980(13)	0.2895(2)	0.0397(4)
H14A	0.2288	0.833	0.1781	0.05
H14B	0.2017	0.8368	0.3457	0.05
C15	0.28364(7)	0.77827(14)	0.3555(2)	0.0420(4)
H15A	0.2891	0.7896	0.4694	0.05
H15B	0.2725	0.7054	0.3384	0.05
N16	0.33750(6)	0.79918(10)	0.27768(16)	0.0380(3)
C17	0.35469(7)	0.90831(13)	0.3045(2)	0.0416(4)
H17A	0.391	0.9214	0.2552	0.05
H17B	0.3602	0.921	0.4181	0.05
C18	0.30930(7)	0.98259(13)	0.2356(2)	0.0395(4)
H18A	0.3212	10.546	0.257	0.05
H18B	0.306	0.9734	0.1209	0.05
C19	0.38090(7)	0.72145(13)	0.28732(18)	0.0372(4)

10

20

30

40

C20	0.43295(7)	0.73712(14)	0.2127(2)	0.0437(4)
H20	0.4394	0.8002	0.1602	0.05
C21	0.47493(8)	0.65993(15)	0.2160(2)	0.0491(4)
C22	0.52955(9)	0.67841(19)	0.1321(3)	0.0676(6)
F23	0.54009(8)	0.77815(16)	0.0996(3)	0.1027(7)
F24	0.57558(6)	0.64307(19)	0.2129(3)	0.1119(7)
F25	0.52921(11)	0.6298(3)	-0.0085(3)	0.1296(9)
F1	0.5567(8)	0.5924(14)	0.126(2)	0.089(5)
F2	0.5243(8)	0.6933(16)	-0.003(2)	0.083(5)
F3	0.5524(8)	0.7631(16)	0.188(2)	0.081(5)
C26	0.46634(9)	0.56455(15)	0.2925(2)	0.0573(5)
H26	0.4947	0.5128	0.2949	0.05
C27	0.41504(9)	0.54833(15)	0.3645(2)	0.0571(5)
H27	0.4086	0.4847	0.4154	0.05
C28	0.37289(8)	0.62526(14)	0.3624(2)	0.0462(4)
H28	0.3385	0.6125	0.4121	0.05
O31	0.25950(6)	0.98586(10)	0.62415(13)	0.0515(3)
C32	0.28074(7)	1.05416(13)	0.71758(18)	0.0390(4)
O33	0.26985(6)	1.05918(9)	0.86187(13)	0.0486(3)
C34	0.32323(7)	1.13283(13)	0.65329(19)	0.0417(4)
H34A	0.3411	11.716	0.7417	0.05
H34B	0.3534	10.949	0.6009	0.05
C35	0.29546(8)	1.20947(13)	0.53724(19)	0.0425(4)
O36	0.2674(4)	1.1813(6)	0.4212(7)	0.0620(17)
O36	0.2496(4)	1.1918(7)	0.4706(10)	0.120(3)
O37	0.31592(7)	1.30312(10)	0.54566(16)	0.0606(4)
H37	0.2947	1.352	0.464	0.05
O40	0.13507(9)	0.68241(17)	0.4657(2)	0.0836(5)
H40A	0.1390	0.744	0.528	0.05
H40B	0.1122	0.639	0.520	0.05
O41	0.16352(9)	0.85416(13)	0.6539(2)	0.0708(4)
H41A	0.1533	0.848	0.747	0.05
H41B	0.1949	0.906	0.666	0.05

【 0 0 9 4 】

10

20

30

40

【表 4 1】

表 2.10 a) マロン酸塩形態 VI の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet C_3H_3O_4^{-2} \bullet H_2O$
Fw	530.50
T [K]	120(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	三斜晶
空間群	P -1
格子定数	
a [\AA]	7.8050(2)
b [\AA]	8.0730(2)
c [\AA]	20.1470(4)
α [°]	80.0090(8)
β [°]	87.4660(8)
γ [°]	74.5320(9)
V [\AA^3]	1204.92(3)
Z	2
D _m [g/cm ³]	1.462
F(000)	556
結晶サイズ [mm ³]	0.3 x 0.25 x 0.1
θ 幅 [°]	2 → 37
観測された反射数	14593
独立の反射数	12114 [R _{int} = 0.0408]
S	1.062
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0742, wR2 = 0.1389
R 指数 (全データ)	R1 = 0.1184, wR2 = 0.1594

10

20

30

【 0 0 9 5 】

【表42】

表2.10 b) マロン酸塩形態 VI の原子座標及び温度因子(Uiso)

(水素原子は、十分に確立された幾何学的基準にしたがって計算した)

原子	x	y	z	U(iso)
O1A	0.6256(4)	0.27887(16)	0.17045(13)	0.0277(11)
C2A	0.5192(7)	0.2652(3)	0.1409(2)	0.0212(15)
N3A	0.4241(5)	0.29908(19)	0.11247(15)	0.0212(12)
H3A	0.4286	0.3353	0.1127	0.02
C4A	0.3190(6)	0.2679(2)	0.0831(2)	0.0179(14)
C5A	0.2037(6)	0.2833(3)	0.04897(19)	0.0242(16)
H5A	0.1833	0.3211	0.0418	0.02
C6A	0.1185(6)	0.2416(3)	0.0255(2)	0.0294(17)
H6A	0.0385	0.2508	0.0016	0.02
C7A	0.1483(6)	0.1864(3)	0.0364(2)	0.0294(17)
H7A	0.0876	0.1587	0.0199	0.02
C8A	0.2654(6)	0.1710(3)	0.07092(19)	0.0262(16)
H8A	0.2868	0.1334	0.078	0.02
C9A	0.3485(6)	0.2127(2)	0.09428(19)	0.0190(15)
N10A	0.4703(5)	0.21199(19)	0.13030(15)	0.0204(12)
C11A	0.5469(5)	0.1621(2)	0.14896(18)	0.0172(14)
H11A	0.6436	0.1728	0.1675	0.02
H11B	0.5659	0.1392	0.1236	0.02
C12A	0.4662(6)	0.1273(2)	0.17793(18)	0.0172(14)
H12A	0.3589	0.1304	0.1659	0.02
H12B	0.494	0.0882	0.1753	0.02
N13A	0.4970(4)	0.14286(18)	0.22701(14)	0.0165(11)
H13A	0.5969	0.1372	0.2383	0.02
C14A	0.4135(6)	0.1054(2)	0.25244(19)	0.0238(15)
H14A	0.4441	0.0668	0.2488	0.02
H14B	0.3069	0.1083	0.2392	0.02
C15A	0.4389(6)	0.1192(2)	0.30237(19)	0.0226(15)
H15A	0.3777	0.0948	0.3175	0.02
H15B	0.5436	0.1128	0.3165	0.02
N16A	0.4004(5)	0.17688(19)	0.30840(15)	0.0199(12)
C17A	0.4908(6)	0.2133(2)	0.28613(19)	0.0223(15)
H17A	0.5963	0.2075	0.2996	0.02
H17B	0.4664	0.2523	0.2912	0.02

10

20

30

40

C18A	0.4638(6)	0.2019(2)	0.23563(18)	0.0184(14)
H18A	0.3598	0.21	0.2218	0.02
H18B	0.5272	0.2262	0.2214	0.02
C19A	0.3798(5)	0.1932(2)	0.35192(19)	0.0182(14)
C20A	0.3480(5)	0.2486(2)	0.3594(2)	0.0200(15)
H20A	0.3438	0.2749	0.3358	0.02
C21A	0.3225(6)	0.2651(2)	0.40129(19)	0.0187(14)
C22A	0.2861(7)	0.3240(3)	0.4078(2)	0.0254(16)
F23A	0.3146(4)	0.35757(15)	0.37532(12)	0.0509(11)
F24A	0.1446(4)	0.33182(15)	0.40826(14)	0.0566(12)
F25A	0.3606(4)	0.34482(15)	0.44665(12)	0.0541(12)
C26A	0.3277(6)	0.2278(3)	0.4358(2)	0.0262(16)
H26A	0.3117	0.2395	0.4646	0.02
C27A	0.3561(7)	0.1734(3)	0.4284(2)	0.0358(18)
H27A	0.3561	0.1472	0.4519	0.02
C28A	0.3849(6)	0.1560(2)	0.3871(2)	0.0284(16)
H28A	0.4082	0.1185	0.383	0.02
O31A	0.7669(4)	0.04516(16)	0.26795(14)	0.0319(11)
C32A	0.8398(6)	0.0894(3)	0.27126(19)	0.0209(15)
O33A	0.7893(4)	0.13579(16)	0.25753(13)	0.0282(11)
C34A	1.0035(5)	0.0870(2)	0.29359(19)	0.0203(15)
H34A	1.061	0.0976	0.2706	0.02
H34B	1.0222	0.1154	0.3177	0.02
C35A	1.0641(7)	0.0322(2)	0.3144(2)	0.0245(16)
O36A	0.9790(4)	-0.01052(16)	0.30492(15)	0.0352(12)
H36A	0.8956	-0.0003	0.2908	0.02
O37A	1.1868(4)	0.02969(16)	0.33793(14)	0.0333(12)
O41A	1.2576(4)	-0.05443(17)	0.40344(13)	0.0288(11)
H41A	1.2167	-0.0332	0.3826	0.02
C42A	1.2321(6)	-0.0346(3)	0.4464(2)	0.0277(16)
C43A	1.2648(7)	0.0266(3)	0.4509(2)	0.047(2)
H43A	1.3679	0.0332	0.4492	0.02
H43B	1.2471	0.0399	0.4801	0.02
H43C	1.2004	0.0465	0.4262	0.02
C44A	1.3404(7)	-0.0664(3)	0.4820(2)	0.045(2)
H44A	1.4413	-0.0583	0.4787	0.02
H44B	1.3216	-0.1061	0.478	0.02
H44C	1.328	-0.0554	0.5123	0.02
C45A	1.0738(7)	-0.0465(3)	0.4494(2)	0.058(2)

10

20

30

40

50

H45A	1.0073	-0.0258	0.4258	0.02
H45B	1.0573	-0.0353	0.4793	0.02
H45C	1.0544	-0.0861	0.4452	0.02
O51A	1.5312(4)	-0.08854(17)	0.39215(14)	0.0309(11)
H51A	1.4456	-0.0785	0.3938	0.02
C52A	1.5851(6)	-0.0545(3)	0.3599(2)	0.0286(16)
C53A	1.6192(7)	0.0023(2)	0.3799(2)	0.051(2)
H53A	1.5276	0.0201	0.3838	0.02
H53B	1.6655	0.0245	0.3595	0.02
H53C	1.6864	-0.0009	0.4094	0.02
C54A	1.7245(6)	-0.0836(3)	0.3520(2)	0.0405(19)
H54A	1.6987	-0.1202	0.339	0.02
H54B	1.7946	-0.0875	0.3809	0.02
H54C	1.7695	-0.0617	0.331	0.02
C55A	1.4715(7)	-0.0522(3)	0.3158(2)	0.049(2)
H55A	1.3826	-0.0334	0.321	0.02
H55B	1.4464	-0.0897	0.3049	0.02
H55C	1.5123	-0.0318	0.2931	0.02
O1B	0.1417(4)	0.19068(16)	0.17087(13)	0.0252(10)
C2B	0.0323(6)	0.2013(2)	0.1414(2)	0.0198(15)
N3B	-0.0561(5)	0.16559(19)	0.11321(15)	0.0209(12)
H3B	-0.0436	0.1296	0.1133	0.02
C4B	-0.1687(6)	0.1934(2)	0.08423(18)	0.0188(15)
C5B	-0.2809(6)	0.1751(3)	0.05088(18)	0.0236(15)
H5B	-0.2934	0.137	0.0434	0.02
C6B	-0.3765(6)	0.2155(3)	0.02831(19)	0.0258(16)
H6B	-0.4561	0.2045	0.0049	0.02
C7B	-0.3584(6)	0.2715(3)	0.03916(19)	0.0241(16)
H7B	-0.425	0.2977	0.0229	0.02
C8B	-0.2446(6)	0.2893(2)	0.07324(18)	0.0193(14)
H8B	-0.2318	0.3272	0.0808	0.02
C9B	-0.1505(6)	0.2498(2)	0.09576(18)	0.0146(14)
N10B	-0.0273(5)	0.25355(18)	0.13118(15)	0.0172(12)
C11B	0.0424(6)	0.3050(2)	0.14887(18)	0.0216(15)
H11C	0.0595	0.3277	0.1231	0.02
H11D	0.1399	0.2964	0.168	0.02
C12B	-0.0455(6)	0.3390(2)	0.17676(17)	0.0180(14)
H12C	-0.0201	0.3784	0.1744	0.02
H12D	-0.1518	0.3347	0.1636	0.02

10

20

30

40

50

N13B	-0.0190(5)	0.32326(18)	0.22561(15)	0.0171(12)
H13B	0.0805	0.3287	0.2378	0.02
C14B	-0.1054(6)	0.3604(2)	0.25018(18)	0.0216(15)
H14C	-0.2115	0.3571	0.2365	0.02
H14D	-0.0755	0.3992	0.2467	0.02
C15B	-0.0812(6)	0.3463(2)	0.29995(19)	0.0237(16)
H15C	0.0236	0.3521	0.3142	0.02
H15D	-0.1418	0.3708	0.315	0.02
N16B	-0.1215(4)	0.28845(19)	0.30597(15)	0.0187(12)
C17B	-0.0337(6)	0.2518(2)	0.28316(17)	0.0192(14)
H17C	-0.0624	0.2131	0.2872	0.02
H17D	0.0718	0.2559	0.2974	0.02
C18B	-0.0546(6)	0.2643(2)	0.23363(18)	0.0169(14)
H18C	-0.158	0.2566	0.2188	0.02
H18D	0.0099	0.2399	0.2198	0.02
C19B	-0.1474(6)	0.2726(2)	0.34842(19)	0.0190(15)
C20B	-0.1114(6)	0.2197(2)	0.36562(19)	0.0224(15)
H20B	-0.0582	0.1955	0.35	0.02
C21B	-0.1516(6)	0.2022(3)	0.4048(2)	0.0267(16)
C22B	-0.1134(9)	0.1451(3)	0.4220(2)	0.0395(19)
F23B	-0.0087(9)	0.1436(3)	0.4596(3)	0.083(3)
F24B	-0.2331(9)	0.1182(3)	0.4324(3)	0.084(3)
F25B	0.0721(10)	0.1111(2)	0.39188(19)	0.072(2)
F23B	0.0097(19)	0.1262(8)	0.4107(7)	0.045(6)
F24B	-0.083(2)	0.1414(10)	0.4649(9)	0.042(7)
F25B	-0.211(3)	0.1131(12)	0.4113(8)	0.068(9)
C26B	-0.2274(6)	0.2364(3)	0.4293(2)	0.0284(16)
H26B	-0.2571	0.2236	0.4559	0.02
C27B	-0.2578(6)	0.2894(3)	0.4136(2)	0.0293(16)
H27B	-0.3057	0.3141	0.4305	0.02
C28B	-0.2202(5)	0.3075(2)	0.37391(19)	0.0223(15)
H28C	-0.244	0.3441	0.3637	0.02
O31B	0.6664(4)	0.43895(16)	0.33478(13)	0.0302(11)
C32B	0.5421(7)	0.4349(2)	0.3115(2)	0.0221(15)
O33B	0.4540(4)	0.47697(16)	0.30146(13)	0.0276(11)
C34B	0.4840(6)	0.3795(2)	0.29294(19)	0.0213(15)
H34C	0.5031	0.3526	0.3182	0.02
H34D	0.5424	0.3677	0.2705	0.02
C35B	0.3212(6)	0.3755(3)	0.27050(19)	0.0196(15)

10

20

30

40

50

O36B	0.2732(4)	0.32836(16)	0.25941(13)	0.0249(10)
O37B	0.2453(4)	0.41894(16)	0.26514(14)	0.0278(11)
H37B	0.2978	0.4458	0.2761	0.02
O41B	0.7322(4)	0.51862(16)	0.40487(12)	0.0286(11)
H41B	0.7136	0.497	0.3827	0.02
C42B	0.7157(7)	0.4897(3)	0.4455(2)	0.0312(17)
C43B	0.7507(8)	0.5326(3)	0.4831(2)	0.062(2)
H43C	0.6785	0.5626	0.4771	0.02
H43D	0.8497	0.5474	0.4842	0.02
H43E	0.7466	0.5153	0.5122	0.02
C44B	0.5603(7)	0.4701(4)	0.4409(2)	0.089(3)
H44C	0.5383	0.443	0.4163	0.02
H44D	0.4928	0.5015	0.434	0.02
H44E	0.5479	0.4529	0.4694	0.02
C45B	0.8230(8)	0.4422(3)	0.4545(3)	0.073(3)
H45C	0.8004	0.4156	0.4296	0.02
H45D	0.8146	0.4241	0.483	0.02
H45E	0.9236	0.4561	0.4568	0.02
O51B	1.0131(4)	0.55326(16)	0.39488(13)	0.0263(10)
H51B	0.9303	0.5415	0.3979	0.02
C52B	1.0615(6)	0.5226(2)	0.3591(2)	0.0261(16)
C53B	1.0829(7)	0.4625(2)	0.3718(2)	0.0386(18)
H53C	0.9879	0.4462	0.3741	0.02
H53D	1.1514	0.4593	0.4011	0.02
H53E	1.1233	0.443	0.3486	0.02
C54B	1.2073(6)	0.5495(3)	0.3542(2)	0.046(2)
H54C	1.1901	0.5884	0.3458	0.02
H54D	1.2467	0.5304	0.3306	0.02
H54E	1.2781	0.547	0.383	0.02
C55B	0.9471(7)	0.5300(3)	0.3152(2)	0.0400(18)
H55C	0.8535	0.5135	0.3188	0.02
H55D	0.9818	0.5118	0.2903	0.02
H55E	0.9329	0.5694	0.3086	0.02

10

20

30

40

【表43】

表 2.11 a) サリチル酸塩形態 I の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet C_7H_5O_3^-$
Fw	528.53
T [K]	293(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	单斜晶
空間群	P 2 ₁ /c
格子定数	
a [Å]	16.3790(2)
b [Å]	15.4410(4)
c [Å]	10.1810(4)
$\alpha [^\circ]$	90
$\beta [^\circ]$	98.1820(12)
$\gamma [^\circ]$	90
V [Å ³]	2548.6(2)
Z	4
D _m [g/cm ³]	1.377
F(000)	1104
結晶サイズ [mm ³]	0.4 x 0.3 x 0.2
θ 幅 [°]	2.5 → 26
観測された反射数	12472
独立の反射数	4948 [$R_{\text{int}} = 0.0289$]
S	0.949
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0565, wR2 = 0.1471
R 指数 (全データ)	R1 = 0.0753, wR2 = 0.1647

10

20

30

【0097】

【表44】

表 2.11 b) サリチル酸塩、形態 I の原子座標及び温度因子(Uiso)

(水素原子は、十分に確立された幾何学的基準にしたがって計算した)

原子	x	y	z	U (iso)
O1	0.91497(11)	0.00803(11)	0.86442(19)	0.0872(6)
C2	0.92301(13)	0.08333(15)	0.9039(2)	0.0671(6)
N3	0.97769(12)	0.11514(13)	1.0059(2)	0.0722(6)
H3	1.0131(17)	0.0818(18)	1.054(3)	0.084(8)
C4	0.96828(12)	0.20377(15)	1.0166(2)	0.0624(5)
C5	1.00965(14)	0.26490(17)	1.0998(3)	0.0744(7)
H5	10.514	0.2491	11.672	0.08
C6	0.98680(16)	0.35012(18)	1.0790(3)	0.0828(7)
H6	1.014	0.3928	11.329	0.08
C7	0.92424(17)	0.37350(17)	0.9796(3)	0.0824(7)
H7	0.9107	0.4317	0.9676	0.08
C8	0.88124(15)	0.31250(15)	0.8975(3)	0.0709(6)
H8	0.8385	0.3283	0.8317	0.08
C9	0.90464(12)	0.22768(14)	0.9177(2)	0.0590(5)
N10	0.87721(10)	0.15220(12)	0.85117(18)	0.0616(5)
C11	0.81040(12)	0.14457(15)	0.7420(2)	0.0611(5)
H11A	0.8186	0.0935	0.6899	0.08
H11B	0.8098	0.1949	0.6848	0.08
C12	0.72893(12)	0.13770(14)	0.7952(2)	0.0567(5)
H12A	0.7233	0.0798	0.8296	0.08
H12B	0.7288	0.1781	0.8681	0.08
N13	0.65689(9)	0.15639(10)	0.69194(15)	0.0456(4)
H13	0.6660	0.2124	0.660	0.08
C14	0.65126(12)	0.09592(12)	0.57744(19)	0.0521(5)
H14A	0.646	0.0371	0.6084	0.08
H14B	0.7015	0.0995	0.5375	0.08
C15	0.57810(12)	0.11730(13)	0.47439(19)	0.0530(5)
H15A	0.5866	0.1736	0.4363	0.08
H15B	0.5742	0.0748	0.4036	0.08
N16	0.50127(9)	0.11822(9)	0.53024(14)	0.0463(4)
C17	0.50607(12)	0.17499(14)	0.6462(2)	0.0553(5)
H17A	0.4555	0.1702	0.685	0.08
H17B	0.5116	0.2346	0.6187	0.08
C18	0.57805(12)	0.15162(14)	0.7483(2)	0.0581(5)
H18A	0.5804	0.1909	0.8231	0.08
H18B	0.5707	0.0934	0.7804	0.08
C19	0.42806(11)	0.12442(11)	0.43852(18)	0.0460(4)
C20	0.35149(12)	0.12890(11)	0.48298(19)	0.0499(4)
H20	0.3489	0.1313	0.5736	0.08
C21	0.27903(12)	0.12987(12)	0.3938(2)	0.0539(5)
C22	0.19946(14)	0.13183(16)	0.4478(3)	0.0684(6)

10

20

30

40

F23	0.19854(9)	0.19130(12)	0.54236(17)	0.0973(5)
F24	0.18397(11)	0.05872(12)	0.5046(3)	0.1286(8)
F25	0.13575(9)	0.15083(16)	0.35812(18)	0.1216(7)
C26	0.28037(14)	0.12594(15)	0.2590(2)	0.0663(6)
H26	0.2316	0.1253	0.1997	0.08
C27	0.35586(16)	0.12292(16)	0.2143(2)	0.0702(6)
H27	0.3578	0.1212	0.1235	0.08
C28	0.42895(14)	0.12245(14)	0.3015(2)	0.0591(5)
H28	0.4791	0.1208	0.2686	0.08
O31	0.70266(9)	0.30926(9)	0.62125(18)	0.0738(5)
C32	0.66099(13)	0.37670(12)	0.62665(19)	0.0527(5)
O33	0.58513(11)	0.37610(11)	0.6255(2)	0.0935(6)
C34	0.70438(14)	0.46195(12)	0.63243(18)	0.0562(5)
C35	0.6612(2)	0.53938(14)	0.6406(2)	0.0754(7)
O36	0.57910(18)	0.53960(15)	0.6404(3)	0.1133(8)
H36	0.559	0.486	0.612	0.08
C37	0.7032(3)	0.61784(17)	0.6487(3)	0.1008(11)
H37	0.6747	0.6694	0.6551	0.08
C38	0.7862(3)	0.6191(2)	0.6473(3)	0.1212(15)
H38	0.8138	0.6719	0.6518	0.08
C39	0.8304(2)	0.5434(2)	0.6394(3)	0.1079(11)
H39	0.8872	0.5451	0.6395	0.08
C40	0.78916(17)	0.46572(17)	0.6314(2)	0.0780(7)
H40	0.8185	0.4146	0.6251	0.08

10

20

【 0 0 9 8 】

【表45】

表2.12 L-酒石酸塩形態Iの単結晶データ及び構造精密化

実験式	$2 \text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}^+ \bullet \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6^{2-} \bullet 2 \text{H}_2\text{O}$
Fw	966.94
T [K]	293(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	三斜晶
空間群	P 1
格子定数	
a [\AA]	9.4030(2)
b [\AA]	10.7370(3)
c [\AA]	11.7620(3)
$\alpha [^\circ]$	98.355(1)
$\beta [^\circ]$	93.917(1)
$\gamma [^\circ]$	109.172(1)
V [\AA^3]	1101.14(5)
Z	1
D _m [g/cm ³]	1.458
F(000)	506
結晶サイズ [mm ³]	0.4 x 0.25 x 0.17
θ 幅 [°]	2.5 → 27.5
観測された反射数	7358
独立の反射数	7358 [R _{int} = 0.0000]
S	1.028
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0444, wR2 = 0.1196
R 指数(全データ)	R1 = 0.0491, wR2 = 0.1257

10

20

30

【0099】

【表46】

表2.13 フマル酸塩形態Iの単結晶データ及び構造精密化

実験式	$2(\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}^+) \bullet \text{C}_4\text{H}_2\text{O}_4^{2-} \bullet \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$
Fw	1012.96
T [K]	293(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	三斜晶
空間群	P-1
格子定数	
a [\AA]	9.5900(2)
b [\AA]	11.6620(2)
c [\AA]	12.2070(3)
α [°]	67.0130(11)
β [°]	68.8250(10)
γ [°]	88.8640(12)
V [\AA^3]	1160.20(4)
Z	1
D _m [g/cm ³]	1.450
F(000)	528
結晶サイズ [mm ³]	0.35 x 0.35 x 0.2
θ 幅 [°]	3 → 26
観測された反射数	7642
独立の反射数	4536 [R _{int} = 0.0199]
S	1.058
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0452, wR2 = 0.0999
R 指数 (全データ)	R1 = 0.0594, wR2 = 0.1091

10

20

30

【0 1 0 0】

【表47】

表 2.14 フマル酸塩形態 II の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet 0.5 C_4H_2O_4^{2-}H_2O \bullet H_2O$
Fw	466,46
T [K]	120(2)
$\lambda[\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	三斜晶
空間群	P -1
格子定数	
a [Å]	9.0720(3)
b [Å]	10.7140(2)
c [Å]	11.7530(8)
$\alpha [^\circ]$	96.708(2)
$\beta [^\circ]$	95.355(2)
$\gamma [^\circ]$	109.214(2)
V [\AA^3]	1060.71 (11)
Z	2
$D_m [\text{g/cm}^3]$	1.460
F(000)	488
結晶サイズ [mm^3]	0.20 x 0.15 x 0.1
θ 幅 [°]	2.5 → 26
観測された反射数	6160
独立の反射数	4054 [$R_{\text{int}} = 0.0662$]
S	1.061
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0618, wR_2 = 0.1331$
R 指数 (全データ)	$R_1 = 0.0825, wR_2 = 0.1465$

10

20

30

【0101】

【表 4 8】

表 2.15 クエン酸塩形態 I の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet C_6H_9O_8^- \bullet C_2H_6O$
Fw	628.60
T [K]	293(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	斜方晶
空間群	Pca2 ₁
格子定数	
a [Å]	25.4880(4)
b [Å]	15.6530(8)
c [Å]	7.6090(16)
$\alpha [^\circ]$	90
$\beta [^\circ]$	90
$\gamma [^\circ]$	90
V [Å ³]	3035.7(7)
Z	4
D _m [g/cm ³]	1.375
F(000)	1320
結晶サイズ [mm ³]	0.25 x 0.25 x 0.18
θ 幅 [°]	2.5 → 25
観測された反射数	17271
独立の反射数	5321 [R _{int} = 0.0483]
S	1.073
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0493, wR2 = 0.1044
R 指数 (全データ)	R1 = 0.0675, wR2 = 0.1126

10

20

30

【 0 1 0 2 】

【表 4 9】

表 2.16 マンデル酸塩形態 I の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{20}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet C_8H_7O_3^-$
Fw	542.55
T [K]	293(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	斜方晶
空間群	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
格子定数	
a [Å]	9.7220(2)
b [Å]	22.5720(3)
c [Å]	23.9740(4)
$\alpha [^\circ]$	90
$\beta [^\circ]$	90
$\gamma [^\circ]$	90
V [Å ³]	5261.0(2)
Z	8
D _m [g/cm ³]	1.370
F(000)	2272
結晶サイズ [mm ³]	0.35 x 0.3 x 0.25
θ 幅 [°]	1 → 26
観測された反射数	28800
独立の反射数	10298 [R(int) = 0.0760]
S	1.040
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0732, wR2 = 0.1539
R 指数 (全データ)	R1 = 0.1163, wR2 = 0.1765

10

20

30

【0 1 0 3】

【表 5 0】

表 2.17 L-リンゴ酸塩形態 I の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$C_{24}H_{22}F_3N_4O^+ \bullet C_4H_5O_5^- \bullet H_2O$
Fw	542.51
T [K]	293(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	三斜晶
空間群	P 1
格子定数	
a [Å]	7.8000(2)
b [Å]	8.0610(2)
c [Å]	21.1650(3)
$\alpha [^\circ]$	82.578(1)
$\beta [^\circ]$	82.526(1)
$\gamma [^\circ]$	77.692(1)
V [\AA^3]	1282.05(3) \AA^3
Z	2
D _m [g/cm ³]	1.405
F(000)	568
結晶サイズ [mm ³]	0.25 x 0.25 x 0.2
θ 幅 [°]	2 → 26
観測された反射数	8379
独立の反射数	8379 [R _{int} = 0.0000]
S	1.026
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0350, wR2 = 0.0815
R 指数 (全データ)	R1 = 0.0384, wR2 = 0.0844

10

20

30

【 0 1 0 4 】

【表 5 1】

表 2.18 a) コハク酸塩形態 I の単結晶データ及び構造精密化

実験式	$2 \text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}^+ \bullet \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4^{2-} \bullet 2 \text{H}_2\text{O}$
Fw	934.94
T [K]	293(2)
$\lambda [\text{\AA}]$	0.71073
結晶系	三斜晶
空間群	P -1
格子定数	
a [\AA]	9.5450(4)
b [\AA]	10.7120(5)
c [\AA]	11.7330(7)
$\alpha [^\circ]$	97.597(2)
$\beta [^\circ]$	93.690(2)
$\gamma [^\circ]$	110.663(3)
V [\AA^3]	1104.6(1)
Z	1
D _m [g/cm ³]	1.405
F(000)	490
結晶サイズ [mm ³]	0.3 x 0.3 x 0.2
θ 幅 [°]	3.5 → 26
観測された反射数	6382
独立の反射数	4176 [R _{int} = 0.0194]
S	1.036
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0555, wR2 = 0.1386
R 指数 (全データ)	R1 = 0.0649, wR2 = 0.1484

10

20

30

【0 1 0 5】

【表52】

表 2.18 b) コハク酸塩、形態 I の原子座標及び温度因子(Uiso)

(水素原子は、十分に確立された幾何学的基準にしたがって計算した)

原子	x	y	z	U (iso)
O1	0.11215(14)	-0.33344(13)	0.08086(12)	0.0588(4)
C2	0.20693(19)	-0.36147(17)	0.02653(15)	0.0473(4)
N3	0.18520(18)	-0.47601(15)	-0.04935(14)	0.0510(4)
H3	0.097	-0.541	-0.0650	0.07
C4	0.3180(2)	-0.46756(17)	-0.09559(14)	0.0471(4)
C5	0.3527(2)	-0.5538(2)	-0.17731(17)	0.0582(5)
H5	0.2808	-0.6367	-0.2123	0.07
C6	0.4993(3)	-0.5117(2)	-0.20481(18)	0.0655(5)
H6	0.5258	-0.5667	-0.2606	0.07
C7	0.6070(3)	-0.3898(2)	-0.15142(19)	0.0659(5)
H7	0.7047	-0.3653	-0.1712	0.07
C8	0.5727(2)	-0.3037(2)	-0.06925(17)	0.0575(5)
H8	0.6455	-0.222	-0.0328	0.07
C9	0.42669(19)	-0.34370(17)	-0.04361(14)	0.0461(4)
N10	0.35550(16)	-0.28081(14)	0.03201(12)	0.0471(3)
C11	0.4200(2)	-0.14335(17)	0.09490(15)	0.0486(4)
H11A	0.3413	-0.106	0.1011	0.07
H11B	0.495	-0.0883	0.052	0.07
C12	0.49289(19)	-0.13732(16)	0.21523(14)	0.0438(4)
H12A	0.4149	-0.1742	0.2638	0.07
H12B	0.5543	-0.1928	0.2106	0.07
N13	0.58818(14)	0.00287(13)	0.26891(11)	0.0378(3)
H13	0.687(3)	0.048(3)	0.204(3)	0.109(9)
C14	0.6605(2)	0.00347(17)	0.38462(14)	0.0457(4)
H14A	0.7202	-0.0534	0.3767	0.07
H14B	0.5831	-0.0343	0.4333	0.07
C15	0.7605(2)	0.14425(18)	0.44207(15)	0.0489(4)
H15A	0.7997	0.141	0.5196	0.07
H15B	0.8455	0.1773	0.3987	0.07
N16	0.68001(16)	0.23859(14)	0.44916(12)	0.0452(3)
C17	0.6059(2)	0.23599(17)	0.33567(16)	0.0501(4)
H17A	0.6818	0.2708	0.2849	0.07
H17B	0.5479	0.2942	0.3435	0.07
C18	0.50283(19)	0.09428(17)	0.28235(15)	0.0460(4)
H18A	0.4242	0.0608	0.3312	0.07
H18B	0.4552	0.0956	0.2072	0.07
C19	0.75610(19)	0.36736(17)	0.51691(14)	0.0452(4)
C20	0.7328(2)	0.48246(18)	0.49104(16)	0.0505(4)
H20	0.6692	0.4758	0.4252	0.07
C21	0.8033(2)	0.60673(18)	0.56230(16)	0.0517(4)
C22	0.7781(3)	0.7274(2)	0.5290(2)	0.0703(6)
F23	0.8472(13)	0.7647(11)	0.4342(8)	0.100(3)

10

20

30

40

F24	0.6390(9)	0.7062(9)	0.5010(11)	0.132(4)
F25	0.8386(14)	0.8364(12)	0.6034(12)	0.126(4)
F23	0.7798(13)	0.8151(14)	0.6255(14)	0.122(4)
F24	0.6396(8)	0.6996(6)	0.4736(8)	0.087(2)
F25	0.8708(10)	0.7912(12)	0.4664(10)	0.130(4)
C26	0.8986(2)	0.6210(2)	0.66037(17)	0.0588(5)
H26	0.9447	0.7044	0.7082	0.07
C27	0.9232(3)	0.5083(2)	0.68525(18)	0.0701(6)
H27	0.9883	0.5162	0.7506	0.07
C28	0.8541(2)	0.3836(2)	0.61586(17)	0.0625(5)
H28	0.8732	0.3092	0.6354	0.07
O31	0.78415(16)	0.08581(15)	0.12641(13)	0.0662(4)
C32	0.8705(2)	0.0184(2)	0.11696(17)	0.0535(4)
O33	0.8627(2)	-0.0710(2)	0.17358(17)	0.0949(6)
C34	0.9814(3)	0.0534(3)	0.0300(3)	0.0867(8)
H34A	0.9416	0.0936	-0.0273	0.07
H34B	10.741	0.1224	0.0697	0.07
O35	1.1282(2)	-0.1195(2)	0.26152(16)	0.0836(5)
H35A	1.023(5)	-0.114(4)	0.246(4)	0.165(16)
H35B	1.107(4)	-0.204(4)	0.196(3)	0.135(12)

10

20

30

40

50

【0106】

本発明のさらなる目的は、以下の疾患の治療又は予防のための医薬の製造のための、上記の塩及び結晶性の塩形態の使用である。

【0107】

上記本発明の塩及び結晶性の塩形態の適応症は、フリバンセリンについて公知の適応症全てを含むことができ、例えば、中枢神経系障害の患者の治療、特に情動障害（例えば、大うつ病性障害、小児うつ病、気分変調、季節性情動障害、気分変調性障害及び軽度うつ病性障害のようなうつ病；双極性障害）、不安症（広場恐怖症を伴うか又は伴わないパニック障害、パニック障害歴を伴わない広場恐怖症、特定の恐怖症（単純恐怖）、社会恐怖症（社会不安障害）、強迫性障害（O C D）、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害及び特定不能の不安障害を含む）、睡眠及び性的障害（例えば、性的欲求低下障害、月経前不快感、月経前症候群、月経前不快気分障害のような月経前障害；性嫌悪障害、性的興奮障害、オルガスム障害、性交疼痛症、腫瘍、非性交時性的疼痛障害のような性的疼痛障害；全身状態が原因の性的機能異常及び物質誘発の性的機能異常）、精神病、統合失調症（解体型、緊張型、妄想型、鑑別不能型、残遺型の統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、妄想性障害、短期精神病性障害、共有精神病性障害、全身状態が原因の精神病性障害、物質誘発の精神病性障害、及び特定不能の精神病性障害を含む）、人格障害、器質性精神障害、小児精神障害、攻撃性、加齢関連性記憶障害、神経防護のための、神経変性疾患ならびに様々な起源の脳虚血（例えば、てんかん、低血糖症、低酸素症、無酸素症、脳外傷、脳浮腫、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、アルツハイマー病、低血圧症、心筋梗塞、脳圧（頭蓋内圧上昇）、虚血性及び出血性脳卒中（脳卒中）、心停止中の全脳虚血、糖尿病性多発ニューロパシー、耳鳴、周産期仮死、心肥大（心筋肥厚）及び心不全（心筋衰弱）；神経性食欲不振（無茶食い／排泄型の神経性食欲不振及び制限型の神経性食欲不振を含む）、注意欠陥多動性障害（A D H D）（混合優勢型A D H D、不注意優勢型A D H D及び多動・衝動性優勢型A D H Dを含む）、肥満症（外因性肥満症、高インスリン性肥満症、過血漿性肥満症、下垂体性肥満症、減血漿性肥満症、甲状腺機能不全性肥満症、視床下部性肥満症、症候性肥満症、小児肥満症、上半身肥満症、食事性肥満症、性機能低下性肥満症及び中枢性肥満症を含む）、尿失禁（過活動膀胱症候群、緊急性、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、混合型尿失禁を含む）、慢性疼痛（神経因性疼痛、糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛（P H N）、手根管症候群（C T

S)、H I V 神経障害、幻肢疼痛、複合性局所疼痛症候群(C P R S)、三叉神経痛(trigeminal neuralgia) / 三叉神経痛(trigeminus neuralgia) / 疼痛性チック(tic dououreux)、外科的介入(例えば、術後鎮痛薬)、糖尿病性脈管障害、膵島炎に関連する毛細血管抵抗又は糖尿病性症状、狭心症に関連する疼痛、月経に関連する疼痛、癌に関連する疼痛、歯痛、頭痛、片頭痛、三叉神経痛、頸関節症候群、筋膜疼痛筋肉損傷、線維筋痛症候群、骨及び関節の疼痛(変形性関節症)、リウマチ性関節炎、熱傷に関連する外傷に起因するリウマチ性関節炎及び浮腫、変形性関節症、骨粗鬆症、骨転移が原因の又は理由不明の捻挫又は骨折の疼痛、痛風、結合組織炎、筋膜疼痛、胸郭出口症候群、上背部疼痛又は下背部疼痛(ここで、背疼痛は組織的、局所的、又は原発性脊椎疾患(神経根障害)、骨盤疼痛、心臓性胸疼痛、非心臓性胸疼痛、脊髄損傷(SCI)関連疼痛、中枢性脳卒中後疼痛、癌の神経障害、AIDSの疼痛、鎌状赤血球の疼痛及び高齢者疼痛に起因する)、心臓弁膜症(狭窄性弁膜症、弁膜逆流、一つの弁の閉鎖、僧帽弁逸脱を含む)、不眠症(第一級及び第二級不眠症を含む)及び血管運動症状の治療及び/又は予防である。

10

【0108】

好ましくは、塩及び結晶性の塩形態は、性的欲求の障害、より好ましくはH S D D(性的欲求低下障害)の処置に使用することができる。本発明はまた、上述した本発明の塩又は結晶性の塩形態を含む医薬組成物に関する。

20

【0109】

上記本発明の塩及び結晶性の塩形態は、固体、液体又はスプレーの形態で従来の医薬製剤に組み込むことができる。組成物は、例えば、適切には、経口、直腸、非経口投与又は鼻孔吸入の形態で存在することができる:好ましい形態は、例えば、カプセル剤、錠剤、コーティング錠、アンプル剤、坐剤及び鼻孔スプレーを含む。

20

【0110】

活性成分は、例えばタルク、アラビアゴム、ラクトース、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、水性又は非水性溶剤、ポリビニルピロリドン、脂肪酸の半合成グリセリド、塩化ベンザルコニウム、リン酸ナトリウム、EDTA、ポリソルベート80のような、医薬組成物中に従来的に用いられる賦形剤又は担体に組み込むことができる。組成物は、有利には用量単位で処方され、各々の用量単位は活性成分の単回用量を提供するのに適応される。1日につき適用できる量の範囲は、0.1~400の間、好ましくは1.0~300の間、より好ましくは2~200mgの間である。各々の用量単位は、0.01mgから100mgまで、好ましくは0.1から50mgまで、好都合には含むことができる。

30

【0111】

適切な錠剤は、例えば、活性物質を既知の賦形剤(例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくは乳糖のような不活性希釈剤;トウモロコシデンプンもしくはアルギン酸のような崩壊剤;デンプンもしくはゼラチンのような結合剤;ステアリン酸マグネシウムもしくはタルクのような滑沢剤;及び/又はカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、もしくはポリ酢酸ビニルのような放出を遅延させる物質)と混合することにより得られる。錠剤はまた、複数の層を含んでいてもよい。

30

【0112】

コーティング錠は、錠剤と同様に製造したコアを、通常錠剤コーティングに使用される物質、例えば、コリドン(collidone)又はシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖類でコーティングすることにより、しかるべき調製することができる。遅延放出を達成するか、又は配合禁忌を妨げるために、コアはまた、数層からなっていてもよい。同様に、錠剤コーティングは、場合により錠剤用の上述の賦形剤を用いて、遅延放出を達成するために数層からなっていてもよい。

40

【0113】

本発明の活性物質又はその組合せを含有するシロップ剤又はエリキシル剤は、更にサッカリン、サイクラマート、グリセロール又は糖類のような甘味料、及び香味増強剤、例えば、バニリン又はオレンジエキスのような香味料を含有してもよい。これらはまた、懸濁

50

補助剤又はカルボキシメチルセルロースナトリウムのような増粘剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキシドとの縮合生成物のような潤滑剤、又はp-ヒドロキシ安息香酸エステルのような保存料を含有してもよい。

【0114】

注射用の液剤は、通常の方法、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エステルのような防腐剤、又はエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩のような安定化剤の添加を用いて調製され、注射バイアル又はアンプルに移す。

【0115】

1種以上の活性物質又は活性物質の組合せを含有するカプセル剤は、例えば、活性物質を乳糖又はソルビトールのような不活性担体と混合して、これをゼラチンカプセルに詰めることにより調製できる。

10

【0116】

適切な坐剤は、例えば、中性脂肪又はポリエチレングリコールもしくはその誘導体のような、この目的で提供される担体と混合することにより、製造することができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0117】

【図1.1a】HCl 1 = クロリド、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.1b】HCl 3 = クロリド、形態IIIの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.2a】HBr 1 = ハイドロプロミド、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

20

【図1.2b】HBr 3 = ハイドロプロミド、形態IIIの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.3】Eds 1 = エジシル酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.4】Tos 1 = トシル酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.5】Mes 1 = メシル酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.6】Bes 1 = ベシル酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.7a】Oxa 1 = シュウ酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.7b】Oxa 5 = シュウ酸塩、形態Vの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.8】Sac 1 = サッカリン塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.9】Pho 1 = リン酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

30

【図1.10a】Mae 1 = マレイン酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.10b】Mae 3 = マレイン酸塩、形態IIIの粉末X線回折のダイアグラムである。

30

【図1.11】Ets 1 = エタンスルホン酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.12】Cas 1 = カンファースルホン酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.13】Mao 1 = マロン酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

40

【図1.14】L-Tar 1 = L-酒石酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.15a】Fum 1 = フマル酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.15b】Fum 2 = フマル酸塩、形態IIの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.16】Gly 1 = グリコール酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.17】Cit 1 = クエン酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.18】Man 1 = マンデル酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

50

。

【図1.19】L-Mal 1 = L-リンゴ酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.20】Nas 1 = ナフタレン-スルホン酸塩、形態Iの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.21】TOS 2 = トシリ酸塩、形態IIの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.22】Fum 3 = フマル酸塩、形態IIIの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.23】Cas 2 = カンファースルホン酸塩、形態IIの粉末X線回折のダイアグラムである。

【図1.24】Gly 3 = グリコール酸塩、形態IIの粉末X線回折のダイアグラムである。

【0118】

実施例

塩の特徴づけの解析的方法

採取した結晶は、粉末X線回折及び熱分析(DSC)によって特徴づけることができる。適切な単結晶が育つ場合、単結晶X線構造解析を実施することができる。以下の機器が、結晶性の塩形態を特徴づけることに用いられる。

【0119】

粉末X線回折(=XRPD)

XRPDパターンは、高処理能力XRPD装置を用いて得た。プレートを、Hi-Starエリヤ検出器を備えたBruker GADDS回折計に取り付けた。長い面間隔(d-spacings)にはベヘン酸銀を、短い面間隔にはコランダムを用いて、回折計を較正した。

【0120】

データの収集は、1.5~41.5°の間の2°の領域での単色CuK α 放射線を用いて室温でおこなった。各々のウェルの回折パターンを3~4分間の露光により収集した。

【0121】

単結晶X線構造解析

適切な単結晶を選択し、ガラスファイバーに接着し、X線回折ゴニオメーターに取り付けた。取り付けた結晶のX線回折データを、233Kの温度で、KappaCCDシステムと、FR590X線発生機(Bruker Nonius Delft, The Netherlands)により生成するMoK α 線を用いて収集した。単位格子パラメータ及び結晶構造は、ソフトウェアパッケージmaXus(Mackay et al., 1997)を用いて決定し、精密化した。

【0122】

熱分析(DSC)

溶融特性は、DSC822e(Mettler-Toledo GmbH, Switzerland)で記録した示差走査熱量測定(=DSC)サーモグラムから得た。DSC822eは、小片のインジウム($T_{fus} = 156.6$ 、 $H_{fus} = 28.45 \text{ J/g}$)を用いて、温度及びエンタルピーについて較正した。サンプルを標準40μlアルミニウム皿中に密閉し、DSC中で加熱速度20/分にて25から300まで加熱した。測定中は、50ml/分の流量で乾燥窒素ガスを用いてDSC装置をバージした。用いた溶融温度は、DSCダイアグラム中、対応する融解ピークの T_{fus} (開始)温度である。特定した融点の確度は約±5である。

【0123】

吸湿性

Hiden IsochemaからのIGAsorp水吸着モニターを室温での吸湿性挙動の解析に用いた。

湿度分析結果：10~90%r.h.で10%ずつ、吸着ならびに脱着の分析結果を記録した。

計量した量(weight-in quantity)：10~20mg

【0124】

溶解性

異なる結晶性の塩形態の水への溶解性を、約5mgの化合物を5mlの水に室温で加えることで決定した。混合物を室温で2時間激しく振とうした。その後、不溶性固体を0.45

μm PTFE フィルターを通した濾過により除去し、濾液中の溶解した化合物の量を UV 分光法により決定した。

【0125】

塩形態の合成

方法は、96 ウェルアッセイプレート中、並行して行われるように、以下の塩及び結晶性の塩形態の製造方法の実施例に例示した（各々のウェルの最大体積は約 200 μl である）。

【0126】

約 1 g のフリバンセリンの遊離塩基を、10 ml の TFE / 水 80 : 20 に溶解した。塩の調製に用いられる酸を、フリバンセリンとそれぞれの酸のモル比が、表 3 下の「塩基 / 酸比」にて与えられた情報にしたがって定められるように、異なる溶媒に溶解した。フマル酸を THF / 水 80 : 20 に溶解し、水中の HCl 及び用いた他の全ての酸を TFE / 水 80 : 20 に溶解した。しかしながら、使用される酸を溶解することができる全ての溶媒が使用されうることを留意されたい。次に 96 ウェルプレートを、溶媒を蒸発させるために、室温で 24 時間、真空室（1 kPa）中に置いた。その後、各々のウェルに、表 3 下の「結晶化溶媒」にて与えられた情報にしたがって、別の溶媒を加え、ウェルプレートを密閉し、加熱速度約 5 / 分にて 50 まで加熱した。プレートを次に追加の 30 分間、50 にて保持した。その後、プレートを冷却速度約 5 / 時にて、表 3 下に「 T_{final} []」にて与えられる情報にしたがって、3 又は 20 の最終温度まで冷却した。この温度で、プレートを 24 時間の保持時間保った。次にプレートを開き、固体を濾過により回収した。

表 3 に規定される全ての塩は、上記明細書にしたがって合成した。

【0127】

10

20

【表53】

表3: 1-[2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]

-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オンの異なる塩の調製条件

塩形態	塩形態 正式名	使用した酸	比 塩基／酸	結晶化溶媒	T _{final} [°C]
HCl	クロリド、形態 I	塩酸	1:1	エタノール／水(80:20)	3
HCl3	クロリド、形態 III	塩酸	1:1	水／NMP* (80:20)	20
HBr 1	ブロミド形態 I	臭化水素酸	1:1	ジクロロメタン	20
HBr 3	ブロミド形態 III	臭化水素酸	1:1	メタノール	20
Eds1	エジシル酸塩形態 I	エタン-1,2-ジスルホン酸	1:1	メタノール	20
Tos 1	トシリ酸塩形態 I	p-トルエンスルホン酸	1:1	THF*	20
Mes 1	メシリ酸塩形態 I	メタンスルホン酸	1:1	TBME*	20
Bes 1	ベシリ酸塩形態 I	ベンゼンスルホン酸	1:1	TBME*	20
Oxa 1	シュウ酸塩形態 I	シュウ酸	1:1	1,2ジメトキシエタン	20
Oxa 5	シュウ酸塩形態 V	シュウ酸	1:1	水／アセトン(20:80)	3
Sac1	サッカリン塩形態 I	サッカリン	1:1	ジクロロメタン	3
Pho	リン酸塩形態 I	ホスホン酸	1:1	シクロヘキサン	20
Mae1	マレイン酸塩形態 I	マレイン酸	1:1	THF*	3
Mae3	マレイン酸塩形態 III	マレイン酸	1:1	酢酸プロピル	20
Ets	エタンスルホン酸塩	エタンスルホン酸	1:1	1,2ジメトキシエタン	20
Cas1	カンファースルホン酸 塩形態 I	カンファー-10スルホン酸	1:1	シクロヘキサン	20
Mao 1	マロン酸塩形態 I	マロン酸	1:1	アセトン／水(80:20)	3
Mao 2	マロン酸塩形態 II	マロン酸	1:1	tert-ブタノール	3
Mao 6	マロン酸塩形態 VI	マロン酸	1:1	ニトロメタン	3
Sal 1	サリチル酸塩形態 I	サリチル酸	1:1	DMSO*／水(20:80)	3

塩形態	塩形態 正式名	使用した酸	比 塩基／酸	結晶化溶媒	T _{final} [°C]
L-Tart 1	L-酒石酸塩形態	L-酒石酸	1:1	エタノール	20
Fum 1	フマル酸塩形態 I	フマル酸	2:1	クロロホルム	20
Fum 2	フマル酸塩形態 II	フマル酸	2:1	ニトロメタン	20
Gly 1	グリコール酸塩形態 I	グリコール酸	1:1	TBME*	20
Cit1	クエン酸塩形態 I	クエン酸	2:1	エタノール／水(80:20)	20
Man 1	マンデル酸塩形態 I	L-マンデル酸	1:1	エタノール	20
L-Mal 1	L-リンゴ酸塩形態 I	L-リンゴ酸	1:1	エタノール	3
Suc 1	コハク酸塩形態 I	コハク酸	1:1	H ₂ O	20
Nas1	ナフタレンスルホン酸 塩形態 I	ナフタレン-2- スルホン酸	1:1	2-ブタノン	3
Tos 2	トシリ酸塩形態 II (= 無水物形態)	p-トルエン スルホン酸	1:1	エタノール	20
Fum 3	フマル酸塩、形態 III (= 無水物形態)	フマル酸	1:1	クロロホルム	20
Cas 2	カンファースルホン酸 塩形態 II (= 無水物形態)	カンファー-10 スルホン酸	1:1	エタノール	20
Gly 2	グリコール酸塩形態 II (= 水和物形態)	グリコール酸	1:1	TBME*	20

* THF = テトラヒドロフラン

* DMSO = ジメチルスルホキシド

* NMP = 1-メチル-2-ピロリジノン

* TBME = tert-ブチルメチルエーテル

* TFE = 2,2,2,-トルフルオロエタノール

【 0 1 2 8 】

製剤の実施例 :

以下の実施例は、その範囲を制限することなく本発明を例示する：

10

20

30

40

50

【0129】

医薬製剤の実施例

A)	<u>錠剤</u>	<u>1錠あたり</u>
	活性物質	1 0 0 mg
	乳糖	2 4 0 mg
	トウモロコシデンプン	3 4 0 mg
	ポリビニルピロリドン	4 5 mg
	ステアリン酸マグネシウム	<u>1 5 mg</u>
		<u>7 4 0 mg</u>

【0130】

微粉化した活性物質、乳糖及び少量のトウモロコシデンプンと一緒に混合する。この混合物を篩にかけ、次にポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒して乾燥する。この顆粒、残りのトウモロコシデンプン及びステアリン酸マグネシウムを篩にかけて、一緒に混合する。この混合物を圧縮することにより適切な形状と大きさの錠剤を作る。

【0131】

B)	<u>錠剤</u>	<u>1錠当たり</u>
	活性物質	8 0 mg
	トウモロコシデンプン	1 9 0 mg
	乳糖	5 5 mg
	微晶質セルロース	3 5 mg
	ポリビニルピロリドン	1 5 mg
	ナトリウム・カルボキシメチルデンプン	2 3 mg
	ステアリン酸マグネシウム	<u>2 mg</u>
		<u>4 0 0 mg</u>

【0132】

微粉化した活性物質、少量のトウモロコシデンプン、乳糖、微結晶性セルロース、及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、この混合物を篩にかけて、残りのトウモロコシデンプン及び水で処理することにより顆粒を形成し、これを乾燥して篩にかける。カルボキシメチルデンプンナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、そしてこの混合物を圧縮することにより適切な形状と大きさの錠剤を形成する。

【0133】

C)	<u>コーティング錠</u>	<u>1コーティング錠当たり</u>
	活性物質	5 mg
	トウモロコシデンプン	4 1 . 5 mg
	乳糖	3 0 mg
	ポリビニルピロリドン	3 mg
	ステアリン酸マグネシウム	<u>0 . 5 mg</u>
		<u>8 0 mg</u>

【0134】

活性物質、トウモロコシデンプン、乳糖、及びポリビニルピロリドンを充分に混合し、水で湿らせる。この湿った塊を、1mmメッシュサイズの篩から押出し、約45で乾燥させ、次にこの顆粒を同じ篩に通す。ステアリン酸マグネシウムをここに混合後、直径6mmの凸型の錠剤核を打錠機で圧縮する。こうして製造した錠剤核を、既知のやり方で、基本的に糖類及びタルクからなる被覆でコーティングする。完成したコーティング錠をロウで磨く。

【0135】

D)	<u>カプセル剤</u>	<u>1カプセル剤当たり</u>
	活性物質	1 5 0 mg
	トウモロコシデンプン	2 6 8 . 5 mg

10

20

30

40

50

ステアリン酸マグネシウム $\frac{1.5 \text{ mg}}{420 \text{ mg}}$

【0136】

活性物質及びトウモロコシデンプンを混合し、水で湿らせる。この湿った塊を篩にかけて乾燥させる。この乾燥顆粒を篩にかけ、ステアリン酸マグネシウムと混合する。工程の終了した混合物をサイズ1の硬ゼラチンカプセルに詰める。

【0137】

E) アンプル溶液

活性物質	50 mg
塩化ナトリウム	50 mg
注射用水	5 ml

10

【0138】

活性物質を、それ自体のpHで、又は場合によりpH5.5~6.5で水に溶解させ、塩化ナトリウムを加えて等張にする。得られた溶液を濾過して発熱性物質を除去し、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次にこれを滅菌して、溶融により密封する。

【0139】

F) 坐剤

活性物質	50 mg
脂質固体	$\frac{1650 \text{ mg}}{1700 \text{ mg}}$

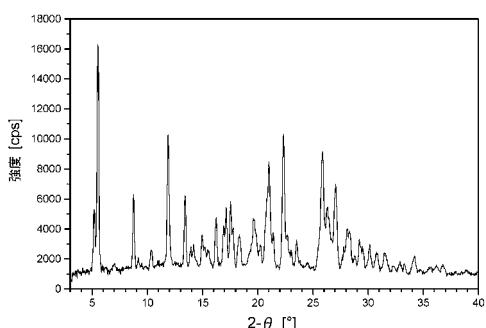
20

【0140】

硬い脂肪を溶かす。40で、粉末にした活性物質を均一に分散する。それを38まで冷却し、わずかに冷却した坐薬型に注入する。

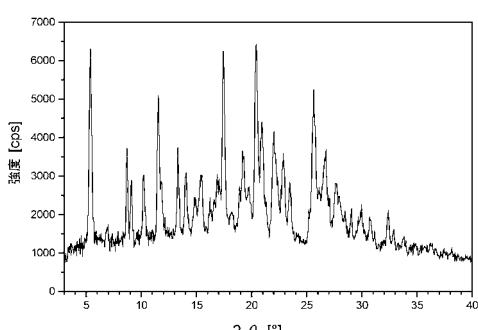
【図1-1a】

HClI = クロリド、形態Iの粉末X線回折ダイアグラム



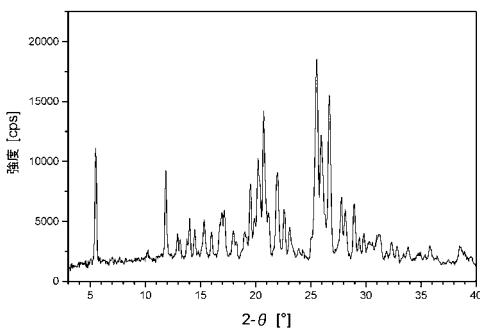
【図1-1b】

HClIII = クロリド、形態IIIの粉末X線回折ダイアグラム



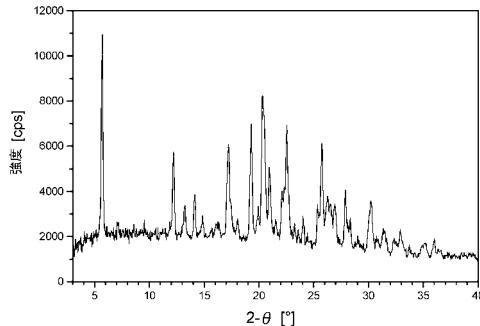
【図1-2a】

HBr1 = ハイドロプロミド、形態Iの粉末X線回折ダイアグラム



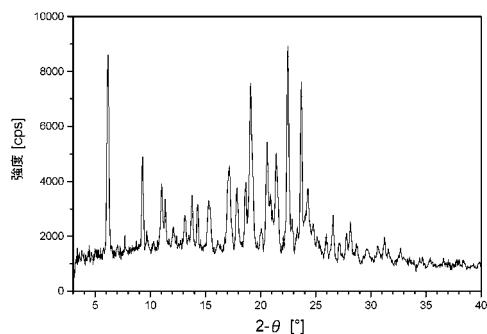
【図1-2b】

HBr3 = ハイドロプロミド、形態IIIの粉末X線回折ダイアグラム



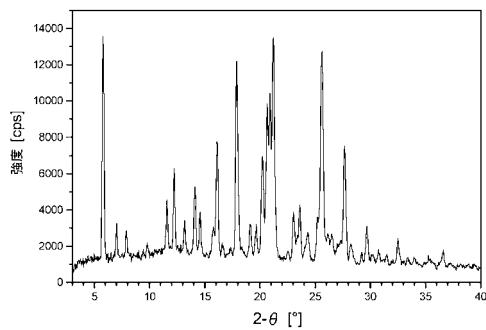
【図 1 - 3】

EdsI = エジシル酸塩、形態 I の粉末 X 線回折ダイアグラム



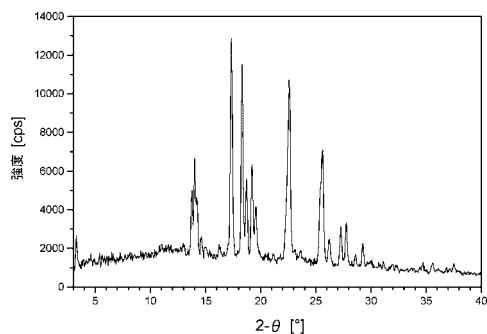
【図 1 - 5】

MesI = メシル酸塩、形態 I の粉末 X 線回折ダイアグラム



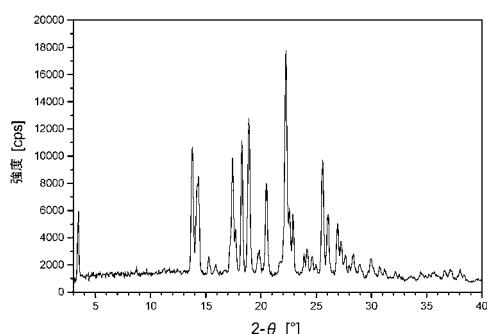
【図 1 - 4】

TosI = トシリ酸塩、形態 I の粉末 X 線回折ダイアグラム



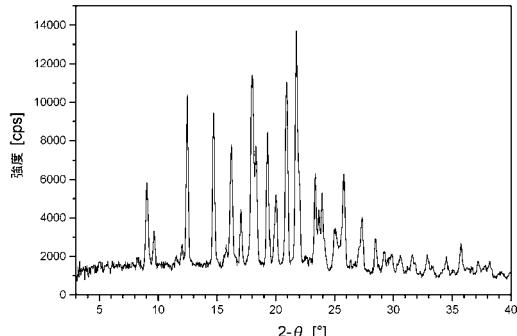
【図 1 - 6】

BesI = ベンシル酸塩、形態 I の粉末 X 線回折ダイアグラム

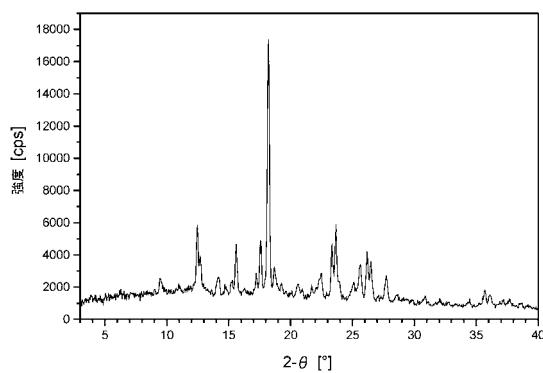


【図 1 - 7 a】

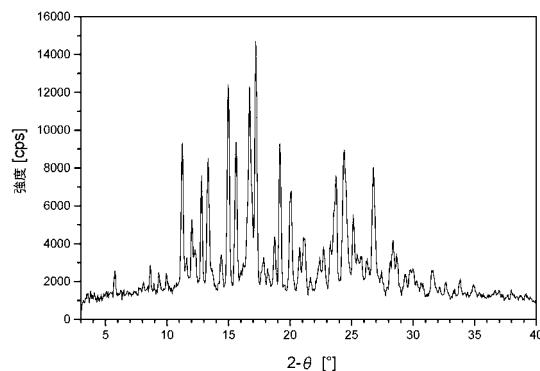
OxaI = シュウ酸塩、形態 I の粉末 X 線回折ダイアグラム



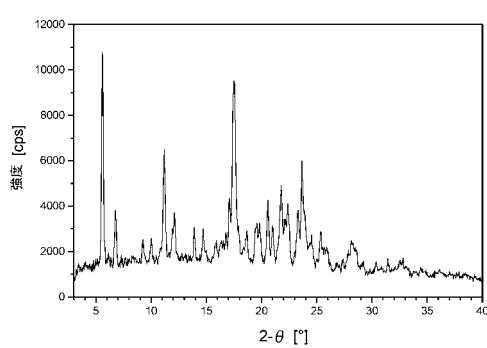
【図 1 - 7 b】

Oxa 5 = シュウ酸塩、形態 V の粉末 X 線回折ダイアグラム

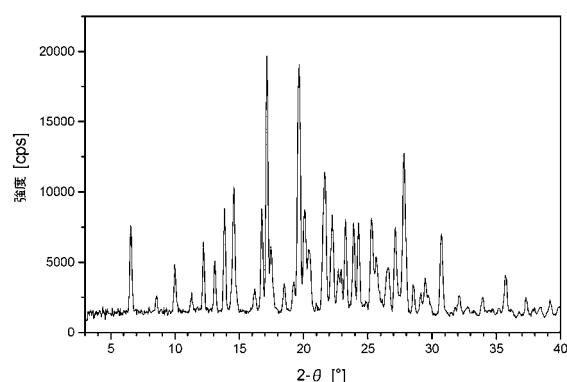
【図 1 - 8】

Sac I = サッカリニン塩、形態 I の粉末 X 線回折ダイアグラム

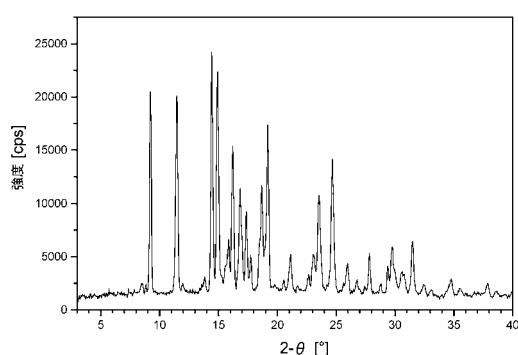
【図 1 - 9】

Phol I = リン酸塩、形態 I の粉末 X 線回折ダイアグラム

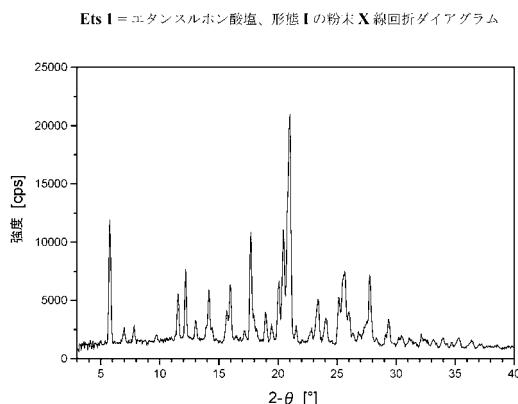
【図 1 - 10 b】

Mae 3 = マレイン酸塩、形態 III 粉末 X 線回折ダイアグラム

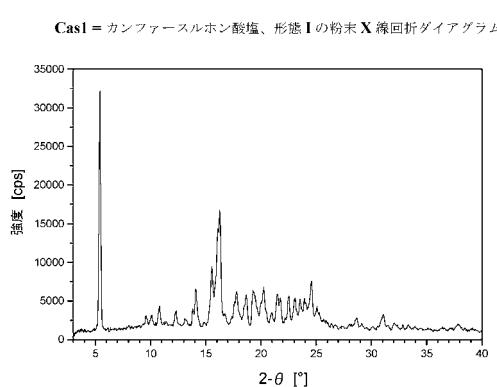
【図 1 - 10 a】

Mae I = マレイン酸塩、形態 I 粉末 X 線回折ダイアグラム

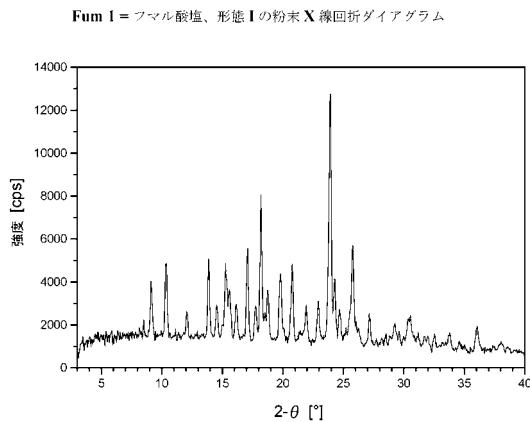
【図 1 - 1 1】



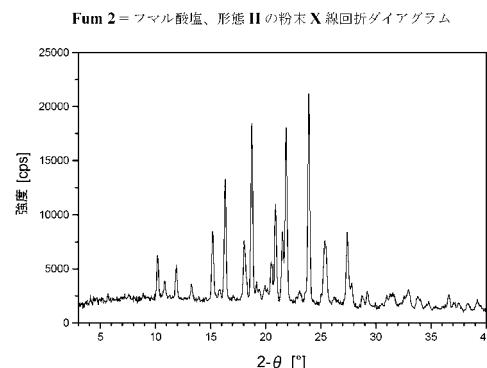
【図 1 - 1 2】



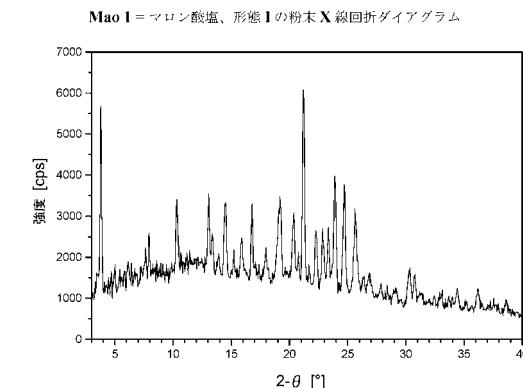
【図 1 - 1 5 a】



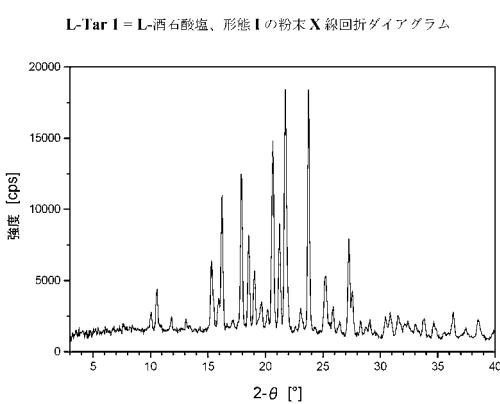
【図 1 - 1 5 b】



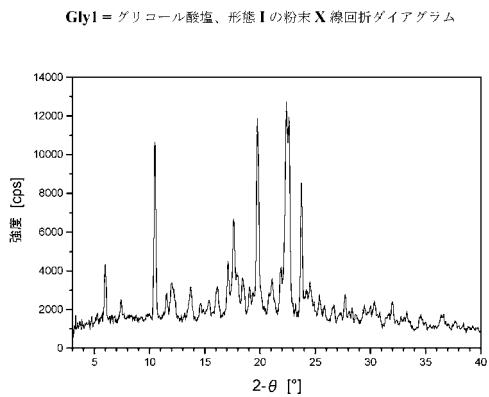
【図 1 - 1 3】



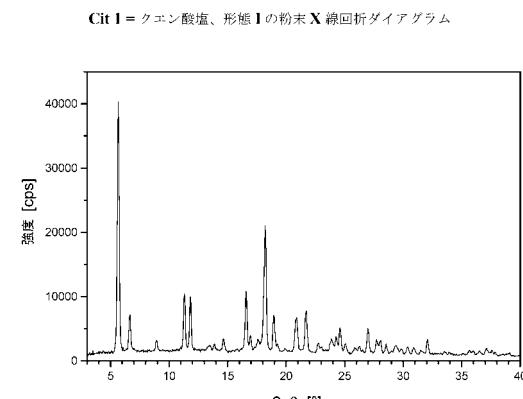
【図 1 - 1 4】



【図 1 - 1 6】

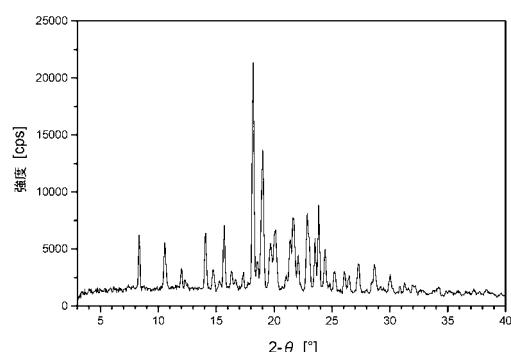


【図 1 - 1 7】



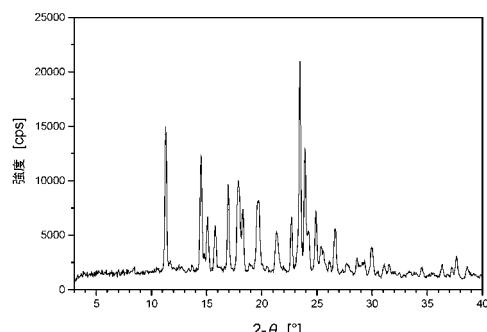
【図 1 - 1 8】

Man 1 = マンデル酸塩、形態 I の粉末 X 線回折ダイアグラム



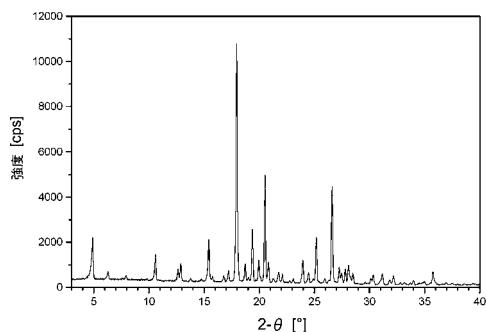
【図 1 - 1 9】

L-Mal 1 = L-リンゴ酸塩、形態 I の粉末 X 線回折ダイアグラム



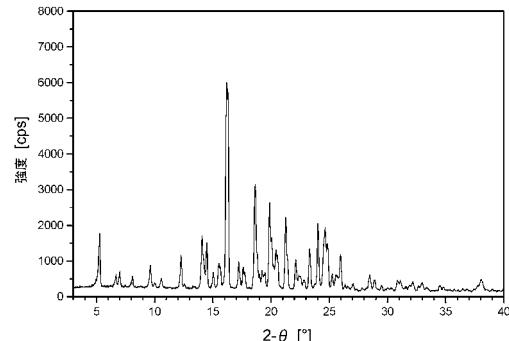
【図 1 - 2 2】

TOS 2 = トシリ酸塩、形態 II の粉末 X 線回折ダイアグラム



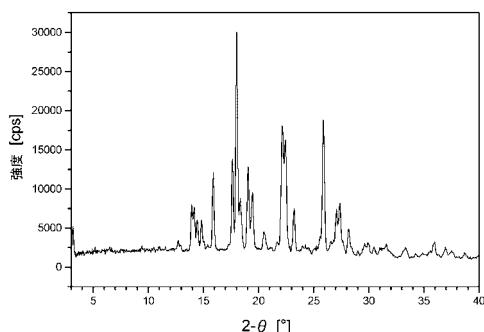
【図 1 - 2 3】

Cas 2 = カンファースルホン酸塩、形態 II の粉末 X 線回折ダイアグラム



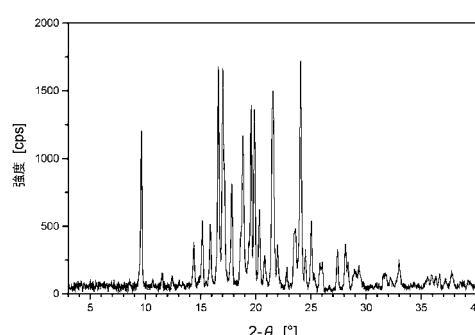
【図 1 - 2 0】

Nas 1 = ナフタレンスルホン酸塩、形態 I の粉末 X 線回折ダイアグラム



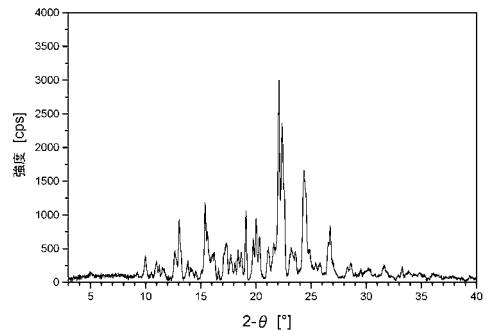
【図 1 - 2 1】

Fum 3 = フマル酸塩、形態 III の粉末 X 線回折ダイアグラム



【図 1 - 2 4】

Gly 3 = グリコール酸塩、形態 III の粉末 X 線回折ダイアグラム



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/067007

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D235/26 A61K31/496 A61P25/24		
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 A61P		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 526 434 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA [IT]) 3 February 1993 (1993-02-03) cited in the application page 9, line 50 – page 10, line 20; claims 1-5,16-18; compound 3 page 17, line 1 – line 15	1-6
X	BORSINI F ET AL: "Flibanserin: Antidepressant, 5-HT(1A) receptor agonist, 5-HT2 receptor antagonist" January 1998 (1998-01), DRUGS OF THE FUTURE 199801 ES, VOL. 23, NR. 1, PAGE(S) 9 – 16 , XP002581370 ISSN: 0377-8282 page 9, left-hand column; compound V	1-6
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
6 May 2010	03/11/2010	
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 Härtinger, Stefan	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2009/067007

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/006838 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; PYKE) 17 January 2008 (2008-01-17) page 16, paragraph 2 - paragraph 4; claims 1,12,23 -----	1-6
X	EP 1 256 343 A1 (BECK JUERGEN K DR [DE]) 13 November 2002 (2002-11-13) paragraph [0045]; claim 23 -----	1-6
X	WO 2008/019996 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; EISEN) 21 February 2008 (2008-02-21) page 19, last paragraph - page 20 page 1, line 15 - page 2, last paragraph -----	1-6
X	WO 2008/116890 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BOECK) 2 October 2008 (2008-10-02) page 3, paragraph 2; claims 1,9 -----	1-6
A	WO 03/014079 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOMBarda CARLO [US]; DUBINI ENRICA [IT]) 20 February 2003 (2003-02-20) page 1 - page 3; claims 1,8-10 -----	1-6
A	"Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use" 1 January 2002 (2002-01-01), HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS : PROPERTIES, SELECTION, AND USE, ZÜRICH : VERL. HELVETICA CHIMICA ACTA ; WEINHEIM [U.A.] : WILEY-VCH, DE, PAGE(S) 1 - 7 , XP003024996 ISBN: 9783906390260 the whole document -----	1-6
A	KUMAR ET AL: "An overview of automated systems relevant in pharmaceutical salt screening" DRUG DISCOVERY TODAY, ELSEVIER, RAHWAY, NJ, US LNKD- DOI:10.1016/J.DRUDIS.2007.08.002, vol. 12, no. 23-24, 29 November 2007 (2007-11-29), pages 1046-1053, XP022370272 ISSN: 1359-6446 page 1049, right-hand column, last paragraph; figure 1 ----- -/-	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/067007

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BERGE S M ET AL: "PHARMACEUTICAL SALTS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US LNKD- DOI:10.1002/JPS.2600660104, vol. 66, no. 1, 1 January 1977 (1977-01-01), pages 1-19, XP002552191 ISSN: 0022-3549 the whole document -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP2009/067007

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1 - 6 (partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2009 /067007

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-6(partially)

salt is chloride

2. claims: 1-6(partially)

salt is bromide

3. claims: 1-6(partially)

salt is edisylate

4. claims: 1-6(partially)

salt is tosylate

5. claims: 1-6(partially)

salt is mesylate

6. claims: 1-6(partially)

salt is besylate

7. claims: 1-6(partially)

salt is oxalate

8. claims: 1-6(partially)

salt is sacharinate

9. claims: 1-6(partially)

salt is phosphate

10. claims: 1-6(partially)

salt is maleate

11. claims: 1-6(partially)

International Application No. PCT/EP2009 /067007

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210salt is ethansulfonate

12. claims: 1-6(partially)

salt is camphorsulfonate

13. claims: 1-6(partially)

salt is malonate

14. claims: 1-6(partially)

salt is salicylate

15. claims: 1-6(partially)

salt is tartrate

16. claims: 1-6(partially)

salt is fumarate or hemifumarate

17. claims: 1-6(partially)

salt is glycolate

18. claims: 1-6(partially)

salt is citrate

19. claims: 1-6(partially)

salt is mandelate

20. claims: 1-6(partially)

salt is malate

21. claims: 1-6(partially)

salt is succinate

22. claims: 1-6(partially)

International Application No. PCT/EP2009/067007

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

salt is naphthalenesulfonate

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/067007

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0526434	A1 03-02-1993	AT 191910 T AU 665366 B2 CA 2114542 A1 CZ 9400170 A3 DE 69230926 D1 DE 69230926 T2 DK 0526434 T3 ES 2144412 T3 FI 940420 A GR 3033947 T3 HK 1010725 A1 HU 70195 A2 HU 9500292 A3 IE 922464 A1 IL 102665 A WO 9303016 A1 IT 1251144 B JP 6509575 T KR 100263495 B1 NO 940306 A NZ 243777 A PH 30998 A PL 302163 A1 PT 526434 E RU 2096411 C1 SG 52407 A1 SK 10194 A3 ZA 9205682 A	15-05-2000 04-01-1996 18-02-1993 18-05-1994 25-05-2000 05-10-2000 17-07-2000 16-06-2000 28-01-1994 30-11-2000 12-01-2001 28-09-1995 28-09-1995 10-02-1993 31-10-1996 18-02-1993 04-05-1995 27-10-1994 01-11-2000 14-03-1994 27-04-1995 23-12-1997 11-07-1994 31-08-2000 20-11-1997 28-09-1998 07-12-1994 31-01-1994
WO 2008006838	A1 17-01-2008	CA 2657043 A1 EP 2043648 A1 JP 2009543839 T US 2009318469 A1	17-01-2008 08-04-2009 10-12-2009 24-12-2009
EP 1256343	A1 13-11-2002	AT 332138 T AU 2002310813 B2 CA 2444062 A1 DE 60121301 T2 DK 1256343 T3 WO 02092088 A2 ES 2267627 T3 JP 2004529175 T PT 1256343 E US 2004180904 A1	15-07-2006 03-04-2008 21-11-2002 19-07-2007 30-10-2006 21-11-2002 16-03-2007 24-09-2004 30-11-2006 16-09-2004
WO 2008019996	A2 21-02-2008	AR 062320 A1 AU 2007286288 A1 CA 2660476 A1 CL 23562007 A1 EA 200900264 A1 EP 2054041 A2 JP 2010500393 T KR 20090042967 A US 2008038347 A1 UY 30537 A1	29-10-2008 21-02-2008 21-02-2008 18-04-2008 28-08-2009 06-05-2009 07-01-2010 04-05-2009 14-02-2008 31-03-2008
WO 2008116890	A2 02-10-2008	CA 2682015 A1 EP 2129400 A2	02-10-2008 09-12-2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2009/067007

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2008116890 A2		JP 2010522714 T		08-07-2010
		US 2010093754 A1		15-04-2010
WO 03014079 A1	20-02-2003	AR 036208 A1		18-08-2004
		AT 288911 T		15-02-2005
		AU 2002331361 B2		05-06-2008
		BR 0211601 A		24-08-2004
		CA 2450093 A1		20-02-2003
		CN 1551879 A		01-12-2004
		CO 5560572 A1		30-09-2005
		DE 60202958 D1		17-03-2005
		DE 60202958 T2		06-04-2006
		ES 2237694 T3		01-08-2005
		HK 1070063 A1		09-03-2007
		HR 20040107 A2		30-06-2004
		HU 0401201 A2		28-10-2004
		IL 159151 A		22-09-2009
		JP 3822601 B2		20-09-2006
		JP 2004537597 T		16-12-2004
		MX PA04000913 A		27-10-2004
		NZ 530510 A		30-07-2004
		PL 364598 A1		13-12-2004
		PT 1414816 E		29-04-2005
		YU 7804 A		17-08-2006

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 15/12 (2006.01)	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 P 15/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/02	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 9/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(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,SE,SI,S,K,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 マズルカ , ヤロスラフ

オランダ国、エンエル - 1 0 1 4 ベーフェー アムステルダム、ツェックリングストラート 2
9、セー / オー・アヴァンティウム

(72) 発明者 ポップ , ミハエラ

オランダ国、エンエル - 1 0 1 4 ベーフェー アムステルダム、ツェックリングストラート 2
9、セー / オー・アヴァンティウム

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 GA07 GA12 GA14 GA15 MA01 MA04
NA02 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22
ZA26 ZA34 ZA36 ZA38 ZA43 ZA70 ZA81 ZA94 ZA96 ZB15