I870116

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I870116 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：112144978 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 05 月 22 日

(51)Int. Cl.： *C07D207/12 (2006.01)* *A61K31/4015 (2006.01)*
A61P17/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/23 美國 62/851,880

(71)申請人：日商科研製藥股份有限公司 (日本) KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本
美商布里克爾生技公司 (美國) BRICKELL BIOTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：丸林千能 MARUBAYASHI, KAZUYOSHI (JP) ；渡辺将仁 WATANABE, MASAHITO (JP) ；布林曼 赫伯特 R BRINKMAN, HERBERT R. (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

TW I838531B WO 2018026869A1

審查人員：藍羿軒

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：21 共 104 頁

(54)名稱

索吡銨溴化物的結晶形態及其製造方法

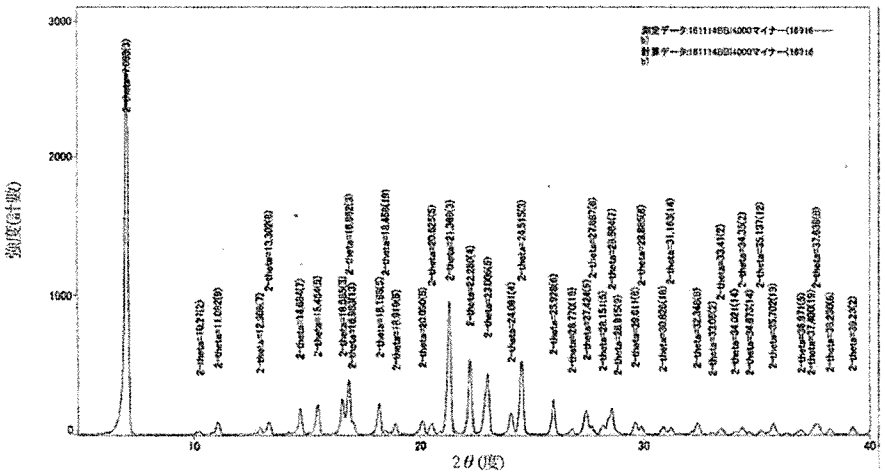
(57)摘要

提供無吸濕性，安定性優越，可適合作為醫藥品原料使用之索吡銨溴化物的結晶形態。

係提供索吡銨溴化物之 1'R-非對映異構體及 1'S-非對映異構體以 1：3 之比例含有之共結晶(Form CO)、含有前述 Form CO 及 1'R-非對映異構體之結晶形態(Form MN)之結晶混合物(例如 Form B)及適於製造前述結晶混合物之索吡銨溴化物之製造方法。Form CO 及含有 Form CO 之索吡銨溴化物的結晶形態(例如 Form B)由於無吸濕性，安定性優越，適合作為醫藥品之原料使用。

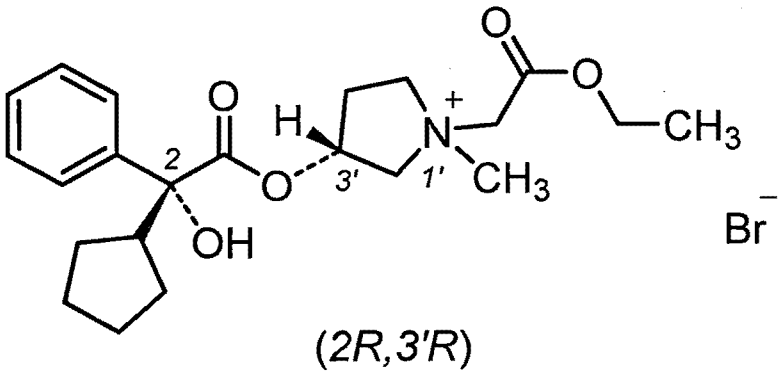
The purpose of the present invention is to provide a crystalline form of Sofpironium bromide which is not hygroscopic, is excellent in stability and can be suitably used as a raw material for a medicine. Means for solving the purpose is to provide a co-crystal (Form CO) comprising a 1'R-diastereomer of Sofpironium bromide and a 1'S-diastereomer in a ratio of 1:3, a crystalline mixture (e.g., Form B) comprising the above Form CO and a crystalline form of 1'R-diastereomer (Form MN) and a manufacturing method of Sofpironium bromide suitable for preparing the above crystalline mixture. Form CO and the crystalline form of Sofpironium bromide containing Form CO (e.g., Form B) is not hygroscopic and is excellent in stability, so that it can be suitably used as a raw material for pharmaceuticals.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



(2R,3'R)

(I)

公告本

I870116

【發明摘要】

【中文發明名稱】 索吡銨溴化物的結晶形態及其製造方法

【英文發明名稱】 CRYSTALLINE FORM OF SOFPIRONIUM BROMIDE AND ITS MANUFACTURING METHOD

【中文】

提供無吸濕性，安定性優越，可適合作為醫藥品原料使用之索吡銨溴化物的結晶形態。

係提供索吡銨溴化物之 1'R-非對映異構體及 1'S-非對映異構體以 1：3 之比例含有之共結晶(Form CO)、含有前述 Form CO 及 1'R-非對映異構體之結晶形態(Form MN)之結晶混合物(例如 Form B)及適於製造前述結晶混合物之索吡銨溴化物之製造方法。Form CO 及含有 Form CO 之索吡銨溴化物的結晶形態(例如 Form B)由於無吸濕性，安定性優越，適合作為醫藥品之原料使用。

【英文】

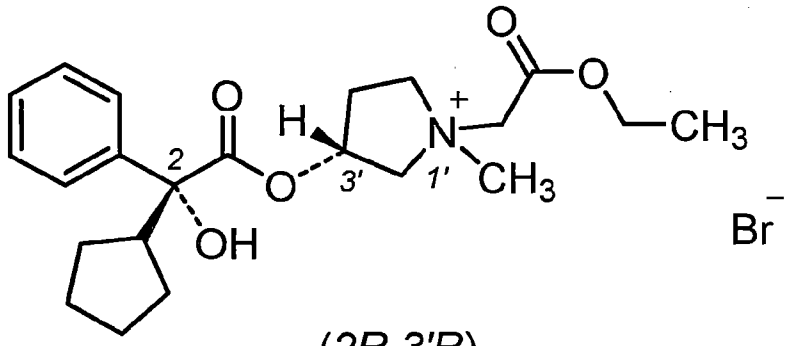
The purpose of the present invention is to provide a crystalline form of Sofpironium bromide which is not hygroscopic, is excellent in stability and can be suitably used as a raw material for a medicine. Means for solving the purpose is to provide a co-crystal (Form CO) comprising a 1'R-diastereomer of Sofpironium bromide and a 1'S-diastereomer in a ratio of 1:3, a crystalline mixture (e.g., Form B) comprising the above

Form CO and a crystalline form of 1'R-diastereomer (Form MN) and a manufacturing method of Sofpironium bromide suitable for preparing the above crystalline mixture. Form CO and the crystalline form of Sofpironium bromide containing Form CO (e.g., Form B) is not hygroscopic and is excellent in stability, so that it can be suitably used as a raw material for pharmaceuticals.

【指定代表圖】　圖1。

【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】



(2R,3'R)

(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 索吡銨溴化物的結晶形態及其製造方法

【英文發明名稱】 CRYSTALLINE FORM OF SOFPIRONIUM BROMIDE AND ITS MANUFACTURING METHOD

【技術領域】

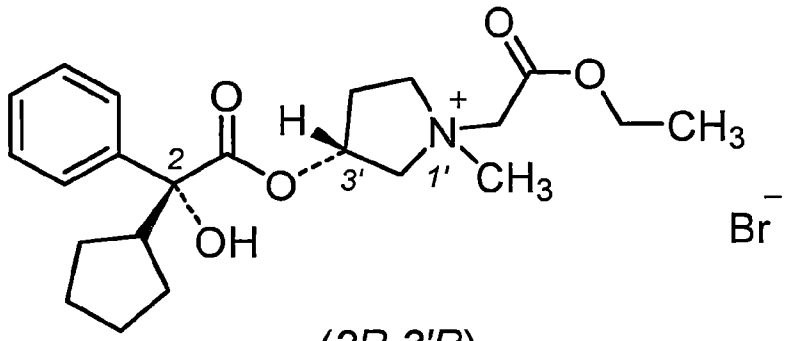
【0001】本發明係有關索吡銨溴化物的結晶形態、高純度之索吡銨溴化物及此等之製造方法。

【先前技術】

【0002】醫藥品之原藥作為以高純度之物理化學性安定之形態，可於工業上獲得較佳。又，從操作或保管之觀點而言，特佳為以物理化學性安定之結晶形態獲得。

【0003】此處，已知乙醯膽鹼為活體主要之神經傳達物質，具有多樣之作用，其中之一為藉由活化汗腺之發汗作用。抗膽鹼劑由於抑制乙醯膽鹼的作用，有用於作為多汗症之治療劑。作為有用於治療多汗症之抗膽鹼劑已知有 BBI-4000(索吡銨溴化物(專利文獻 1)。

【0004】索吡銨溴化物為下述式(I)：



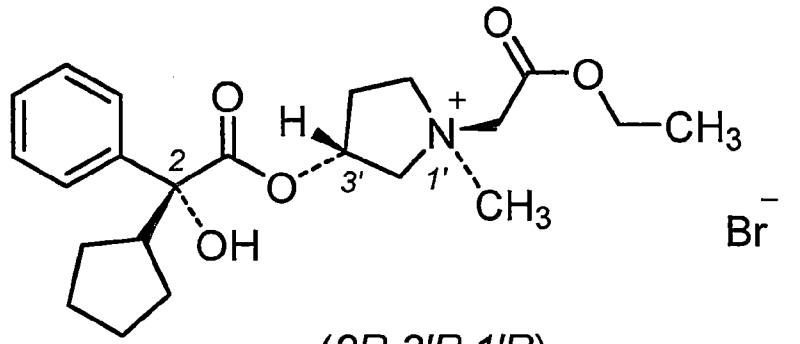
(I)

(2R,3'R)

表示之四銨鹽之化合物(BBI-4000，(2R,3'R)-3'-(2-環戊基-2-羥基-2-苯基乙醯基)-1'-(乙氧基羰基甲基)-1'-甲基吡咯啶鎓溴化物)。

於索吡銨溴化物，2-位及 3'-位之立體各別特定為 R 配置，惟 1'-位之四級氮部位之立體則未特定。

【0005】 更具體而言，索吡銨溴化物為下述式(I-a)：

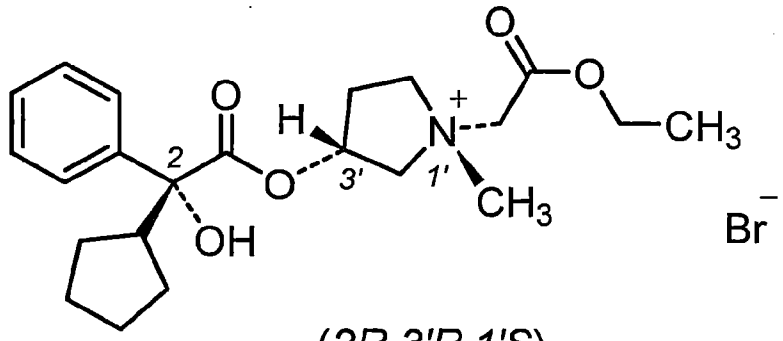


(I-a)

(2R,3'R,1'R)

表示之(2R,3'R,1'R)-3'-(2-環戊基-2-羥基-2-苯基乙醯基)-1'-(乙氧基羰基甲基)-1'-甲基吡咯啶鎓溴化物(以下，於本說明書亦將上述之 1'R-非對映異構體稱為「化合物(I-a)」)與

下述式(I-b)：

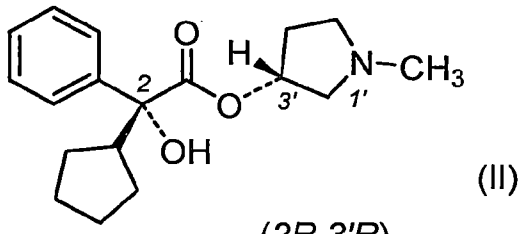


(2R,3'R,1'S)

(I-b)

表示之(2R,3'R,1'S)-3'-(2-環戊基-2-羥基-2-苯基乙醯基)-1'-(乙氧基羰基甲基)-1'-甲基吡咯啶鎓溴鹽(以下，於本說明書亦將上述之 1'S-非對映異構體稱為「化合物(I-b)」)之混合物。

【0006】 於非專利文獻 1 及專利文獻 2 記載有化合物(I)、化合物(I-a)及化合物(I-b)之製造方法，揭示有將下述式(II)：



(2R,3'R)

(II)

表示之胺化合物((2R,3'R)-3'-(2-環戊基-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)-1'-甲基吡咯啶(以下，於本說明書亦將上述之胺化合物稱為「化合物(II)」或「(2R,3'R)-CPMA-MP」)與溴乙酸乙酯於乙腈中進行 N-烷基化反應，獲得化合物(I)之粗生成物後以管柱層析(氯仿-甲醇)分取化合物(I-a)及化合物(I-b)之方法。

【0007】 於本製造方法獲得之化合物(I)為粗生成物，於非專利文獻 1 中雖未提及於粗化合物(I)中化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比，惟，藉由管柱層析，獲得化合物(I-a) 收率 19%(單離收率)、化合物(I-b)收率 28%(單

離收率)。然而，無論是否以管柱層析精製，以本製造方法獲得之化合物(I-a)及化合物(I-b)之純度低且關於其性狀或結晶形態未記載。因此，認為以本製造方法獲得之化合物(I)、化合物(I-a)及化合物(I-b)作為醫藥品的原藥未具有適當的特性(profile)。

【0008】專利文獻 3 記載有將化合物(II)及溴乙酸甲酯於乙腈中進行 N-烷基化反應後，將生成之粗化合物(I)之二氯甲烷溶液加入二乙醚中，獲得沉澱物之方法。然而，對於化合物(II)藉由使溴乙酸甲酯反應可製造化合物(I)有疑慮。又，假設即使可製造化合物(I)，於專利文獻 3 中關於化合物(I)之上述沉澱物之性狀未記載，關於化合物(I)的結晶形態或純度亦都未記載。再者，於專利文獻 3 中記載之製造方法，將獲得沉澱物之步驟重複操作 3 次，作為需要如此操作之方法不能適用於工業上，使用之二氯甲烷及二乙醚亦不是適用於工業的溶劑。從此等點而言，於專利文獻 3 中記載之化合物(I)之上述沉澱物作為醫藥品的原藥，很難說具有適當之物理化學性狀、特徵，以本製造方法將化合物(I)以工業製造有困難。

【0009】於上述之各先行技術文獻中，索吡銨溴化物作為化合物(I)，亦即非對映異構體(表異構體)之混合物生成，其理由為於 N-烷基化反應中，無法調控 1'位之立體化學。又，於任一個文獻，對於索吡銨溴化物的結晶形態、高純度之索吡銨溴化物及此等之製造方法都未揭示，亦無建議。

【0010】一般而言，醫藥品的原藥為非對映異構體之混合物之例很少，為了獲得作為醫藥品的原藥具有適當特性之結晶形態之通常手法或事例等幾乎全未知。於上述之先前技術文獻中，索吡銨溴化物雖製造作為非對映異構體之混合物，但對於其結晶形態無揭示或建議。何況，於此等文獻，

對於作為醫藥品的原藥具有適當特性之索吡銨溴化物的結晶形態或為了獲得此等之製造方法全無揭示或建議。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

【0011】

[非專利文獻 1] Pharmazie (2006), 61(2), 90-96

[專利文獻]

【0012】

[專利文獻 1] 國際公開第 2015／138776 號

[專利文獻 2] 國際公開第 2007／058971 號

[專利文獻 3] 國際公開第 2018／026869 號

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

【0013】醫藥品的原藥較佳以安定之結晶形態供給，同時必需是可以簡便且可適用於工業的方法供給。於上述之先前技術文獻，索吡銨溴化物的結晶形態完全未揭示，其存在亦未建議。因此，索吡銨溴化物之結晶形態是以單一結晶獲得或是以數種結晶形態之混合物獲得完全無法預測。

【0014】有鑑於上述之背景，本發明欲解決的課題之一為提供具有作為醫藥品的原藥之最適當特性之索吡銨溴化物。

本發明欲解決之其他課題為提供作為醫藥品的原藥，具有最適當特性之索吡銨溴化物的結晶形態。

【0015】本發明欲解決之其他課題為提供高純度的索吡銨溴化物，尤其是提供物理化學性安定之高純度之索吡銨溴化物的結晶形態。

本發明欲解決之再其他之課題為提供上述之索吡銨溴化物(包含其結晶形態)可適用於工業上之製造方法。

[解決課題之手段]

【0016】本發明人等有鑑於上述之課題，為了提供作為醫藥品的原藥，具有最適當描述之索吡銨溴化物的結晶形態進行種種深入的檢討。

【0017】本發明人等確認於索吡銨溴化物的製造，即使將 N-烷基化反應之條件作種種變更，所獲得之索吡銨溴化物一定含有化合物(I-a)及化合物(I-b)，其含有比在一定的範圍內。例如於本發明之一實施態樣，藉由 N-烷基化反應獲得之化合物(I)中化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 50：50 至 10：90，於本發明典型之實施態樣為 40：60 至 25：75。

【0018】如上所述，於將化合物(II)與溴乙酸乙酯進行反應之方法(N-烷基化反應)，無關於製造條件，通常獲得包含化合物(I-a)及化合物(I-b)之索吡銨溴化物。因此，本發明人等認為在將化合物(I)作為醫藥品的原藥供給時將化合物(I-a)及化合物(I-b)分離供給，在工業上不實在，獲得原藥為非對映異構體(表異構體)混合物之化合物(I)的結晶形態，將此利用作為醫藥品的原料，從製造成本或醫藥品安定供給的觀點而言不可或缺。

【0019】本發明人等對於提供索吡銨溴化物之安定結晶形態，將該結晶形態以可適用於工業上之手段製造之方法進行深入研究時，於至少包含乙酸乙酯作為溶劑之化合物(II)之溶液中，藉由加入以任何溶劑都無法稀釋

之溴乙酸乙酯，初次成功的獲得為結晶形態之化合物(I)(以下，將藉由此製造方法獲得之化合物(I)的結晶形態稱為「Form A」)。

【0020】接著，本發明人等將 Form A 之描述進行詳細的檢討。

本發明人等從化合物(I)以矽膠層析將化合物(I-a)及化合物(I-b)分離後，使用甲基第三丁醚與乙酸乙酯之混合溶劑，成功的獲得各別之結晶形態(以下，將藉由上述方法獲得之化合物(I-a)之結晶稱為「Form MN」，藉由上述方法獲得之化合物(I-b)之結晶稱為「Form MJ」)。

【0021】詳細檢討之結果，本發明人等明瞭 Form MN 為以極安定存在之結晶形態，作為醫藥品的原藥具有適切描述，另一方面，Form MJ 於加濕條件發生結晶轉移。

因此，本發明人等明瞭 Form A 為包含化合物(I-a)及化合物(I-b)者，與此同時，Form A 為 Form MN 與 Form MJ 之結晶混合物。

【0022】然而，Form A 經由加濕條件發生結晶轉移，難說是最適合作為醫藥品的原藥。因此，本發明人等更深入研究探索具有作為醫藥品的原藥之更適當特性之結晶形態。

【0023】此處，化合物(I)為將化合物(I-a)及化合物(I-b)以任意比例含有者，於化合物(I)之結晶化，化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比或製造方法(晶析法)對於生成物之化合物(I)的結晶形態賦予何種影響完全不能預測。

【0024】此處，本發明人等調製多數之以各種含有比包含化合物(I-a)及化合物(I-b)之化合物(I)，檢討其含有比對於化合物(I)結晶形態造成之影響。

其結果令人驚訝的發現於一定之製造條件下(晶析條件)，不生成 Form MN 亦不生成 Form MJ，而是生成新穎之結晶形態。檢討之結果確認該結晶形態具有化合物(I-a)及化合物(I-b)以 1：3 之比例包含之共結晶構造(以下，該共結晶亦稱為「Form CO」)。因此，更令人驚訝的確認 Form CO 具有作為醫藥品的原藥之極優越性質。

【0025】本發明人等詳細檢討 Form CO 之製造方法，明瞭於 Form CO 的製造中，歷時長時間滴下甲基第三丁醚之步驟及／或於包含選自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少一種溶劑之溶劑中歷時長時間攪拌化合物(I)結晶形態之懸濁液之步驟極重要。

【0026】本發明人等認為包含 Form CO 之化合物(I)的結晶形態成為優越之醫藥品的原藥者，進一步檢討其製造方法。

其結果，本發明人等調製包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少一種溶劑之溶劑及包含化合物(I)的結晶形態之懸濁液，藉由歷經 1 小時以上攪拌該懸濁液之步驟，成功的獲得包含 Form CO 之化合物(I)的結晶形態(以下，將藉由此方法獲得之化合物(I)的結晶形態稱為「Form B」)。

【0027】本發明人等進行深入研究以解明 Form B 之性狀，藉由固體 ^{13}C 核磁共振光譜及粉末 X 線結晶構造分析進行解析等。其結果明瞭 Form B 為 Form MN 與 Form CO 之結晶混合物。進一步精查之結果，本發明人等明瞭 Form B 具有作為醫藥品的原藥之最適當特性之結晶形態。

【0028】進一步地，明瞭藉由本發明之製造方法，可提供高純度之索吡銨溴化物(包含索吡銨溴化物的結晶形態)，因而完成本發明。

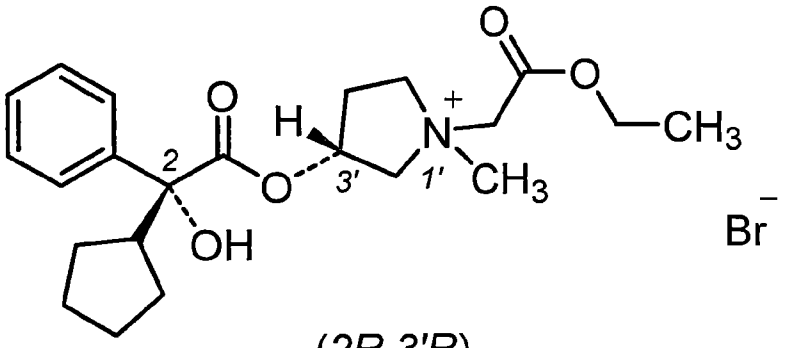
【0029】如上所述，本發明人等新創出只處理化合物(I)之方法無法獲得單一結晶形態之 Form CO(將化合物(I-a)及化合物(I-b)以 1：3 之比例含有之共結晶)，明瞭 Form CO 為安定且無吸濕性，具有作為醫藥品的原藥之優良特性。明瞭為含有此 Form CO 之結晶混合物之化合物(I)的結晶形態(例如 Form B)安定性高，具有作為醫藥品的原藥之極優秀特性。

又，藉由本發明之製造方法，可以高純度且為工業規模獲得具有高安定性之索吡銨溴化物的結晶形態。

【0030】亦即，本發明人等完成以下之發明。

[1] 一種式(I)表示之化合物(I)(索吡銨溴化物)的結晶形態，

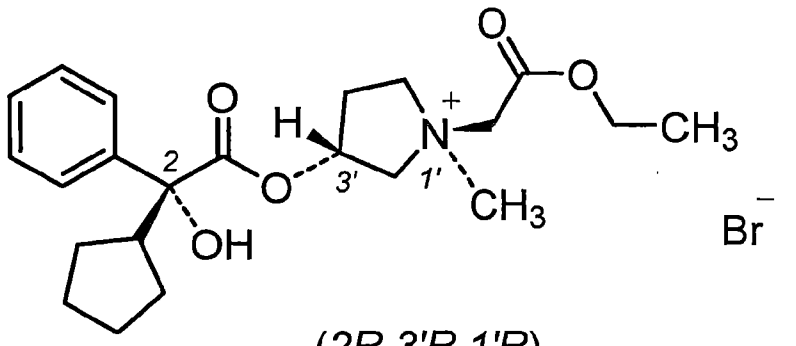
式(I)：



(I)

(2R,3'R)

為將式(I-a)：

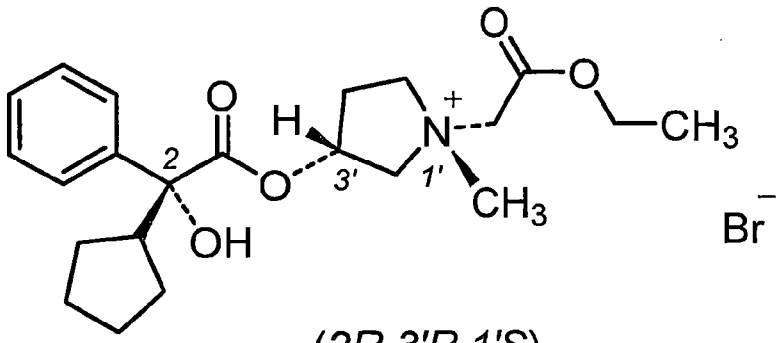


(I-a)

(2R,3'R,1'R)

表示之化合物(I-a)及

式(I-b)：



(2R,3'R,1'S)

(I-b)

表示之化合物(I-b)以 1：3 之比例包含之共結晶。

【0031】[2] 如[1]所述之結晶形態(Form CO)，以於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.2°、7.6±0.2°、11.0±0.2°及 22.2±0.2°具有峰。

[3] 一種化合物(I)的結晶形態，含有[1]或[2]所述之結晶形態，以任意比例包含化合物(I-a)及化合物(I-b)。

【0032】[4] 一種化合物(I)的結晶形態，為含有[1]或[2]所述之結晶形態且包含化合物(I-a)的結晶形態之結晶混合物。

[5] 一種化合物(I)的結晶形態，為含有[1]或[2]所述之結晶形態且於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 7.1±0.2°、21.4±0.2°、22.3±0.2°及 24.5±0.2°具有峰之包含化合物(I-a)的結晶形態(Form MN)之結晶混合物。

【0033】[6] 一種化合物(I)的結晶形態(Form B)，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.2°、7.2±0.2°、7.7±0.2°、11.1±0.2°、22.3±0.2°及 24.6±0.2°具有峰。

【0034】[7]一種製造方法，為[1]至[6]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態的製造方法，包含下述之步驟：

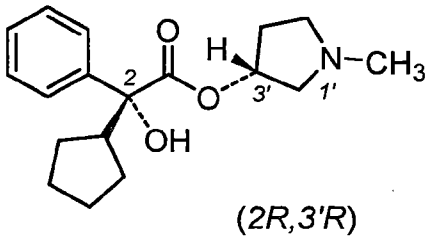
步驟 C：於包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少一種溶劑之溶劑中，調製化合物(I)之懸濁液，攪拌該懸濁液 1 小時以上之調製之步驟，及

步驟 D：過濾化合物(I)之前述懸濁液，獲得化合物(I)的結晶形態的步驟。

【0035】[8]一種製造方法，為[1]至[6]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態的製造方法，包含下述之步驟：

步驟 A：於溶劑中，將式(II)表示之化合物(II)

式(II)：



(II)

(2R,3'R)

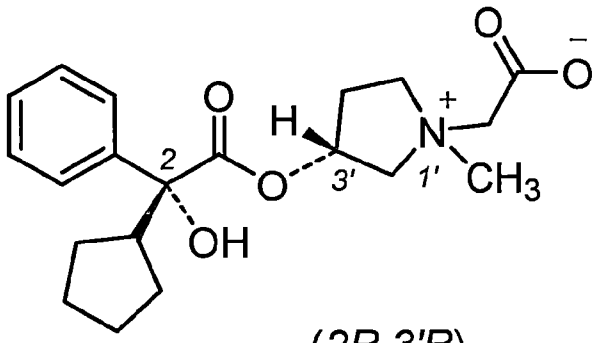
與溴乙酸乙酯反應，調製包含化合物(I)之反應液之步驟，

步驟 B：過濾前述反應液，獲得化合物(I)的結晶形態之步驟，

步驟 C'：於包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少一種溶劑之溶劑中，調製化合物(I)的前述結晶形態之懸濁液，攪拌該懸濁液 1 小時以上之步驟，及

步驟 D：過濾化合物(I)之前述懸濁液，獲得化合物(I)的結晶形態之步驟。

【0036】[9]一種化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，下述式(III)：

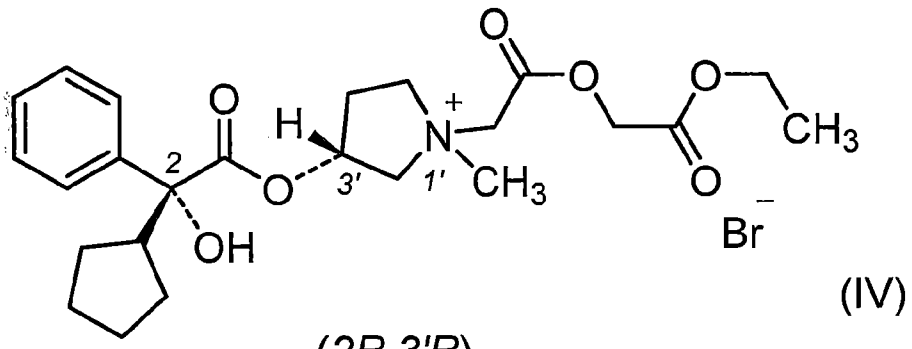


(III)

(2R,3'R)

表示之化合物(III)之含量為 0.5w／w%以下。

【0037】[10] 一種化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，下述式(IV)：

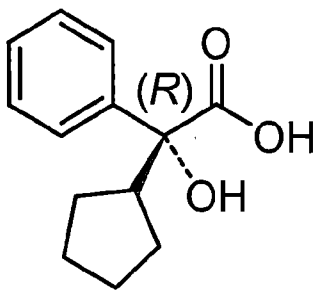


(IV)

(2R,3'R)

表示之化合物(IV)之含量為 0.5w／w%以下。

【0038】[11] 一種化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，下述式(V)：



(V)

表示之化合物(V)之含量為 0.5w／w%以下。

【0039】[12]一種化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)之各含量各為0.5w／w%以下且化合物(I)的純度為98.0w／w%以上。

[13]一種化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)之各含量各為0.5w／w%以下，不純物之總含量為2.0w／w%以下且化合物(I)之純度為98.0w／w%以上。

[14]一種化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)之各含量各為 0.15w／w%以下，不純物之總含量為1.0w／w%以下且化合物(I)之純度為99.0w／w%以上。

[15]如[9]至[14]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態，化合物(I-a)及化合物(I-b)以40：60至20：80之含有比含有。

【0040】[16] 一種醫藥組成物，為將[1]至[6]中任一項或[9]至[15]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態與藥學上容許之載體混合製造者，用於治療及／或預防與乙醯膽鹼作用相關之疾病。

[17] 一種醫藥組成物，為將[1]至[6]中任一項或[9]至[15]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態與藥學上容許之載體混合製造者，用於治療及／或預防多汗症。

[18] 一種醫藥組成物，為將[1]至[6]中任一項或[9]至[15]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態與藥學上容許之載體混合製造者，用於治療及／或預防原發性腋下多汗症或原發性手掌多汗症。

【0041】[19] 一種抗膽鹼劑，為將[1]至[6]中任一項或[9]至[15]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態與藥學上容許之載體混合製造者。

[20] 一種與乙醯膽鹼作用相關之疾病之治療及／或預防方法，包含將[1]至[6]中任一項或[9]至[15]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態與藥學上容許之載體混合所製造之醫藥組成物投予至包含人類之哺乳類動物之步驟。

[21] 一種多汗症之治療及／或預防方法，為包含將[1]至[6]中任一項或[9]至[15]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態與藥學上容許之載體混合所製造之醫藥組成物投予至包含人類之哺乳類動物之步驟。

[22] 一種原發性腋下多汗症或原發性手掌多汗症之治療及／或預防方法，為包含將[1]至[6]中任一項或[9]至[15]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態與藥學上容許之載體混合所製造之醫藥組成物投予至包含人類之哺乳類動物之步驟。

【0042】[23] 抗膽鹼劑的製造用之[1]至[6]中任一項或[9]至[15]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態的使用。

[24] 用於與乙醯膽鹼作用相關之疾病的處置之醫藥組成物的製造用之[1]至[6]中任一項或[9]至[15]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態的使用。

[25] 用於多汗症的處置之醫藥組成物的製造用之[1]至[6]中任一項或[9]至[15]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態的使用。

[26] 用於原發性腋下多汗症或原發性手掌多汗症的處置之醫藥組成物的製造用之[1]至[6]中任一項或[9]至[15]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態的使用。

【0043】又，本發明亦包含以下之發明。

[2a] 如[1]所述之結晶形態(Form CO)，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.1°、7.6±0.1°、11.0±0.1°及 22.2±0.1°具有峰。

【0044】[3a] 一種化合物(I)的結晶形態，含有[2a]所述之結晶形態(Form CO)，以任意比例包含化合物(I-a)及化合物(I-b)。

[3b] 如[3]或[3a]所述之結晶形態，其中，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 99：1 至 1：99 之含有比含有。

[3c] 如[3]或[3a]所述之結晶形態，其中，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 90：10 至 10：90 之含有比含有。

[3d] 如[3]或[3a]所述之結晶形態，其中，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 50：50 至 10：90 之含有比含有。

[3e] 如[3]或[3a]所述之結晶形態，其中，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 40：60 至 20：80 之含有比含有。

[3f] 如[3]或[3a]所述之結晶形態，其中，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 40：60 至 25：75 之含有比含有。

[3g] 如[3]或[3a]所述之結晶形態，其中，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 40：60 至 30：70 之含有比含有。

【0045】[4a] 一種化合物(I)的結晶形態，為[3a]至[3g]中任一項所述之結晶形態且至少包含化合物(I-a)的結晶形態之結晶混合物。

[4b] 一種化合物(I)的結晶形態，至少包含[1]、[2]或[2a]所述之結晶形態且不含有只由化合物(I-b)構成之結晶形態。

[4c] 一種化合物(I)的結晶形態，為[3a]至[3g]中任一項所述之結晶形態且不含有只由化合物(I-b)構成之結晶形態。

[4d] 一種化合物(I)的結晶形態，為包含[1]、[2]或[2a]所述之結晶形態及化合物(I-a)之結晶形態之結晶混合物且不含有只由化合物(I-b)構成之結晶形態。

[4e] 一種化合物(I)的結晶形態，為[3a]至[3g]中任一項所述之結晶形態，包含化合物(I-a)之結晶形態之結晶混合物且不含有只由化合物(I-b)構成之結晶形態。

[4f] 一種化合物(I)的結晶形態，為[3a]至[3g]中任一項所述之結晶形態，包含[1]、[2]或[2a]所述之結晶形態及化合物(I-a)之結晶形態之結晶混合物且不含有只由化合物(I-b)構成之結晶形態。

【0046】[5a] 一種化合物(I)的結晶形態，為含有[1]、[2]或[2a]所述之結晶形態且為包含於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 7.1±0.1°、21.4±0.1°、22.3±0.1°及 24.5±0.1°具有峰之化合物(I-a)的結晶形態(Form MN)之結晶混合物。

[5b] 一種化合物(I)的結晶形態，為[3a]至[3g]中任一項所述之結晶形態，包含於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 7.1±0.1°、21.4±0.1°、22.3±0.1°及 24.5±0.1°具有峰之化合物(I-a)的結晶形態(Form MN)之結晶混合物。

【0047】[6a] 一種化合物(I)的結晶形態，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.2°、7.2±0.2°、7.7±0.2°、11.1±0.2°、

22.3±0.2°及 24.6±0.2°具有峰，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 99：1 至 1：99 之含有比含有。

[6b] 一種化合物(I)的結晶形態，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.2°、7.2±0.2°、7.7±0.2°、11.1±0.2°、22.3±0.2°及 24.6±0.2°具有峰，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 90：10 至 10：90 之含有比含有。

[6c] 一種化合物(I)的結晶形態，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.2°、7.2±0.2°、7.7±0.2°、11.1±0.2°、22.3±0.2°及 24.6±0.2°具有峰，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 50：50 至 10：90 之含有比含有。

【0048】[6d] 一種化合物(I)的結晶形態，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.2°、7.2±0.2°、7.7±0.2°、11.1±0.2°、22.3±0.2°及 24.6±0.2°具有峰，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 40：60 至 20：80 之含有比含有。

[6e] 一種化合物(I)的結晶形態，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.2°、7.2±0.2°、7.7±0.2°、11.1±0.2°、22.3±0.2°及 24.6±0.2°具有峰，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 40：60 至 25：75 之含有比含有。

[6f] 一種化合物(I)的結晶形態，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.2°、7.2±0.2°、7.7±0.2°、11.1±0.2°、22.3±0.2°及 24.6±0.2°具有峰，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 40：60 至 30：70 之含有比含有。

【0049】[6g] 一種化合物(I)的結晶形態(Form B)，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.1°、7.2±0.1°、7.7±0.1°、11.1±0.1°、22.3±0.1°及 24.6±0.1°具有峰。

[6h] 一種化合物(I)的結晶形態，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.1°、7.2±0.1°、7.7±0.1°、11.1±0.1°、22.3±0.1°及 24.6±0.1°具有峰，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 99：1 至 1：99 之含有比含有。

[6i] 一種化合物(I)的結晶形態，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.1°、7.2±0.1°、7.7±0.1°、11.1±0.1°、22.3±0.1°及 24.6±0.1°具有峰，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 90：10 至 10：90 之含有比含有。

【0050】[6j] 一種化合物(I)的結晶形態，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.1°、7.2±0.1°、7.7±0.1°、11.1±0.1°、22.3±0.1°及 24.6±0.1°具有峰，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 50：50 至 10：90 之含有比含有。

[6k] 一種化合物(I)的結晶形態，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.1°、7.2±0.1°、7.7±0.1°、11.1±0.1°、22.3±0.1°及 24.6±0.1°具有峰，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 40：60 至 20：80 之含有比含有。

[6l] 一種化合物(I)的結晶形態，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.1°、7.2±0.1°、7.7±0.1°、11.1±0.1°、22.3±0.1°及

24.6±0.1°具有峰，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 40：60 至 25：75 之含有比含有。

[6m] 一種化合物(I)的結晶形態，於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.1°、7.2±0.1°、7.7±0.1°、11.1±0.1°、22.3±0.1°及 24.6±0.1°具有峰，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 40：60 至 30：70 之含有比有。

[6o] 一種化合物(I)的結晶形態，含有[1]所述之結晶形態且於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.2°、7.2±0.2°、7.7±0.2°、11.1±0.2°、22.3±0.2°及 24.6±0.2°具有峰。

[6p] 一種化合物(I)的結晶形態，含有[1]所述之結晶形態且於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.1°、7.2±0.1°、7.7±0.1°、11.1±0.1°、22.3±0.1°及 24.6±0.1°具有峰。

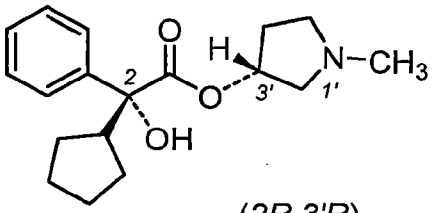
【0051】[7a] 一種製造方法，為製造[1]至[6]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態、[2a]至[6p]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態或[9]至[15]中任一項所述之化合物(I)之方法，包含

步驟 C”：於至少包含乙酸乙酯及甲基第三丁醚之溶劑中，調製化合物(I)之懸濁液，攪拌該懸濁液 1 小時以上之調製之步驟及

步驟 D：過濾化合物(I)之前述懸濁液，獲得化合物(I)的結晶形態之步驟。

[8a] 一種製造方法，為製造[9]至[15]中任一項所述之化合物(I)之方法，包含

步驟 A’：於包含乙酸乙酯之溶劑中，將式(II)：



(II)

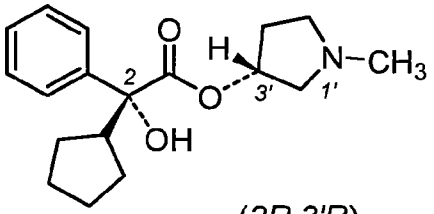
(2R,3'R)

表示之化合物(II)與溴乙酸乙酯反應，調製包含化合物(I)之反應液之步驟，

步驟 B：過濾前述反應液，獲得化合物(I)的結晶形態之步驟。

【0052】[8b] 一種製造方法，為製造[1]至[6]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態、[2a]至[6p]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態或[9]至[15]中任一項所述之化合物(I)之方法，包含下述之步驟：

步驟 A'：於包含乙酸乙酯之溶劑中，將式(II)：



(II)

(2R,3'R)

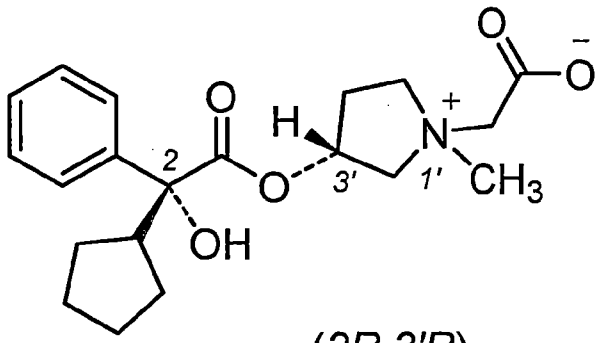
表示之化合物(II)與溴乙酸乙酯反應，調製包含化合物(I)之反應液之步驟，

步驟 B：過濾前述反應液，獲得化合物(I)的結晶形態之步驟，

步驟 C'''：於至少包含乙酸乙酯及甲基第三丁醚之溶劑中，調製化合物(I)之前述結晶形態之懸濁液，攪拌該懸濁液 1 小時以上之步驟及

步驟 D：過濾化合物(I)之前述懸濁液，獲得化合物(I)的結晶形態之步驟。

【0053】[9a] 一種化合物(I)，相對於化合物(I)的含量，下述式(III)：

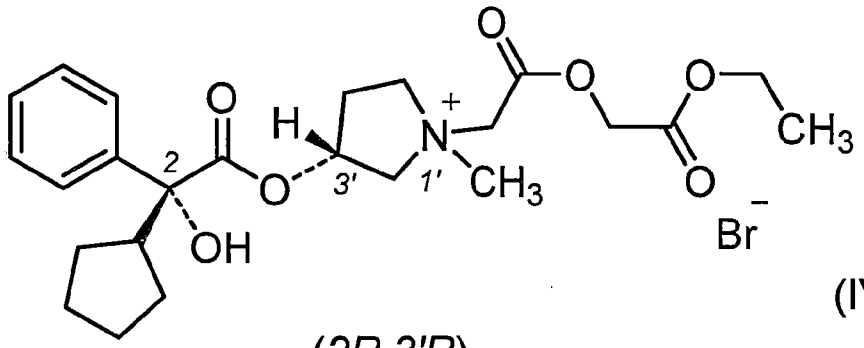


(2R,3'R)

(III)

表示之化合物(III)之含量為 0.5w／w%以下。

【0054】[10a] 一種化合物(I)，相對於化合物(I)的含量，下述式(IV)：

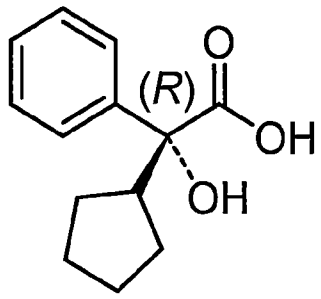


(2R,3'R)

(IV)

表示之化合物(IV)之含量為 0.5w／w%以下。

【0055】[11a] 一種化合物(I)，相對於化合物(I)的含量，下述式(V)：



(V)

表示之化合物(V)之含量為 0.5w／w%以下。

【0056】[12a] 一種化合物(I)，相對於化合物(I)的含量，化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)之各含量各為 0.5w／w%以下且化合物(I)之純度為 98.0w／w%以上。

[13a] 一種化合物(I)，相對於化合物(I)的含量，化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)之各含量各為 0.5w／w%以下，不純物之總含量為 2.0 w／w%以下且化合物(I)之純度為 98.0w／w%以上。

[14a] 一種化合物(I)，相對於化合物(I)的含量，化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)之各含量各為 0.15w／w%以下，不純物之總含量為 1.0 w／w%以下且化合物(I)之純度為 99.0w／w%以上。

[15a] 如[9a]至[14a]中任一項所述之化合物(I)，其中，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 40：60 至 20：80 之含有比含有。

【0057】[16a] 一種醫藥組成物，包含[9a]至[15a]中任一項所述之化合物(I)作為有效成分，用於治療及／或預防與乙醯膽鹼作用相關之疾病。

[17a] 一種醫藥組成物，包含[9a]至[15a]中任一項所述之化合物(I)作為有效成分，用於治療及／或預防多汗症。

[18a] 一種醫藥組成物，包含[9a]至[15a]中任一項所述之化合物(I)作為有效成分，用於治療及／或預防原發性腋下多汗症或原發性手掌多汗症。

【0058】[19a] 一種抗膽鹼劑，包含[9a]至[15a]中任一項所述之化合物(I)作為有效成分。

[20a] 一種與乙醯膽鹼作用相關之疾病之治療及／或預防方法，包含將[9a]至[15a]中任一項所述之化合物(I)之治療及／或預防有效量投予至包含人類之哺乳類動物之步驟。

[21a] 一種多汗症之治療及／或預防方法，包含將[9a]至[15a]中任一項所述之化合物(I)之治療及／或預防有效量投予至包含人類之哺乳類動物之步驟。

[22a] 一種原發性腋下多汗症或原發性手掌多汗症之治療及／或預防方法，包含將[9a]至[15a]中任一項所述之化合物(I)之治療及／或預防有效量投予至包含人類之哺乳類動物之步驟。

【0059】[23a] 一種[9a]至[15a]中任一項所述之化合物(I)之使用，為抗膽鹼劑的製造用。

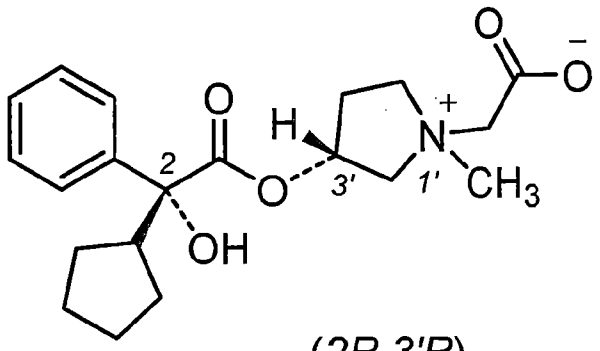
[24a] 一種[9a]至[15a]中任一項所述之化合物(I)之使用，為用於與乙醯膽鹼作用相關疾病處置之醫藥組成物的製造用。

[25a] 一種[9a]至[15a]中任一項所述之化合物(I)之使用，為用於多汗症處置之醫藥組成物的製造用。

[26a] 一種[9a]至[15a]中任一項所述之化合物(I)之使用，為用於原發性腋下多汗症或原發性手掌多汗症處置之醫藥組成物的製造用。

【0060】再者，本發明亦包含以下之發明。

[9b] 一種[1]至[6]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，下述式(III)：

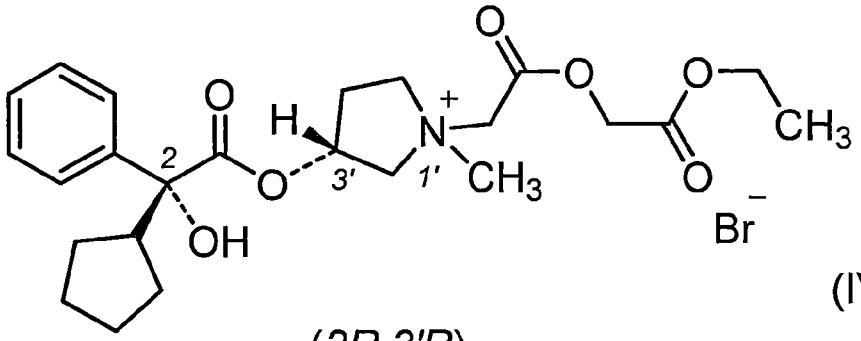


(2R,3'R)

(III)

表示之化合物(III)之含量為 0.5w／w%以下。

【0061】[10b] 一種[1]至[6]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，下述式(IV)：

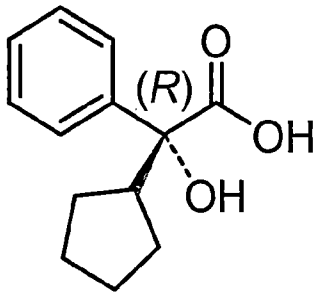


(2R,3'R)

(IV)

表示之化合物(IV)之含量為 0.5w／w%以下。

【0062】[11b] 一種[1]至[6]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，下述式(V)：



(V)

表示之化合物(V)之含量為 0.5w／w%以下。

【0063】[12b] 一種[1]至[6]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)之各含量各為 0.5w／w%以下且化合物(I)之純度為 98.0w／w%以上。

[13b] 一種[1]至[6]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)之各含量各為 0.5w／w%以下，不純物之總含量為 2.0w／w%以下且化合物(I)之純度為 98.0w／w%以上。

[14b] 一種[1]至[6]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)之各含量各為 0.15w／

w%以下，不純物之總含量為 1.0w／w%以下且化合物(I)之純度為 99.0w／w%以上。

[15b] 一種[9b]至[14b]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態，其中化合物(I-a)及化合物(I-b)以 99：1 至 1：99 之含有比含有。

【0064】[15c] 一種[9b]至[14b]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態，其中化合物(I-a)及化合物(I-b)以 50：50 至 10：90 之含有比含有。

[15d] 一種[9b]至[14b]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態，其中化合物(I-a)及化合物(I-b)以 40：60 至 20：80 之含有比含有。

[15e] 一種[9b]至[14b]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態，其中化合物(I-a)及化合物(I-b)以 40：60 至 25：75 之含有比含有。

[15f] 一種[9b]至[14b]中任一項所述之化合物(I)的結晶形態，其中化合物(I-a)及化合物(I-b)以 40：60 至 30：70 之含有比含有。

[發明之效果]

【0065】本發明索吡銨溴化物的結晶形態之一之實施態樣之 Form CO 由於無吸濕性，安定性高，可使用作為醫藥品的原藥。

本發明索吡銨溴化物的結晶形態之另一實施態樣之 Form B 為含有 Form CO 及 Form MN 之結晶形態，由於無吸濕性，安定性高，適合作為醫藥品的原藥。

本發明之索吡銨溴化物的結晶混合物(例如 Form B)之製造方法，可以適合工業規模之簡單操作進行，可以高收率獲得高純度之索吡銨溴化物的結晶混合物。

【圖式簡單說明】

【0066】

圖 1 為於製造例 4 製造之化合物(I-a)之結晶形態(Form MN)之粉末 X 線衍射光譜。

圖 2 為於製造例 5 製造之化合物(I-b)之結晶形態(Form MJ)之粉末 X 線衍射光譜。

圖 3 為於實施例 6 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form CO)之粉末 X 線衍射光譜。

圖 4 為於實施例 3 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form B)之固體 ^{13}C 核磁共振光譜。

圖 5 為於製造例 4 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form MN)之固體 ^{13}C 核磁共振光譜。

圖 6 為於製造例 5 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form MJ)之固體 ^{13}C 核磁共振光譜。

圖 7 為於實施例 6 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form CO)之固體 ^{13}C 核磁共振光譜。

圖 8 為將於圖 4 表示之固體 ^{13}C 核磁共振光譜之 110 至 190ppm 擴大表示之圖。

圖 9 為於實施例 1 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form A)之粉末 X 線衍射光譜。

圖 10 為於實施例 3 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form B)之粉末 X 線衍射光譜。

圖 11 為於實施例 5 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form B)之粉末 X 線衍射光譜。

圖 12 為於實施例 1 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form A)之示差掃描熱量分析(DSC)圖。

圖 13 為於實施例 3 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form B)之示差掃描熱量分析(DSC)圖。

圖 14 為於製造例 4 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form MN)之示差掃描熱量分析(DSC)圖。

圖 15 為於製造例 5 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form MJ)之示差掃描熱量分析(DSC)圖。

圖 16 為於實施例 6 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form CO)之示差掃描熱量分析(DSC)圖。

圖 17 為於實施例 1 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form A)之紅外線吸收光譜。

圖 18 為於實施例 3 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form B)之紅外線吸收光譜。

圖 19 為於製造例 4 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form MN)之紅外線吸收光譜。

圖 20 為製造例 5 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form MJ)之紅外線吸收光譜。

圖 21 為於實施例 6 製造之索吡銨溴化物的結晶形態(Form CO)之紅外線吸收光譜。

【實施方式】

【0067】以下，將本發明詳細說明。

於本說明書中，化合物(I)係指化合物(I-a)及化合物(I-b)之混合物。化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比(以下，若無特別記載，含有比係指重量比)並無特別限定，含有比可在例如 99：1 至 1：99 之範圍。

【0068】於本說明書中，化合物(I)之原藥、溶液、懸濁液、製劑或結晶形態中含有之化合物(I-a)及化合物(I-b)之較佳含有比為 50：50 至 10：90，更佳為 45：55 至 20：80，再佳為 40：60 至 20：80。

於本發明之其他實施態樣，化合物(I)中含有之化合物(I-a)及化合物(I-b)之較佳含有比為 40：60 至 25：75。

於本發明之其他實施態樣，化合物(I)中含有之化合物(I-a)及化合物(I-b)之其他較佳含有比為 40：60 至 30：70。

又，於本說明書中若無特別記載，數值範圍包含於其最大值及最小值之範圍定義之值。例如「1 至 99」係指 1 以上且於 99 以下之範圍。

【0069】於本說明書中，「結晶形態」係指構成成分(分子)為形成稱為結晶格子之三次元重複構造之固體及此等固體之混合物，與未具有此等重複構造之非晶質(無定形固體)區別。

【0070】於本說明書中，「結晶形態」亦包含於單一結晶格子中存在複數構成成分(較佳為數種，更佳為 2 種有機化合物分子)之共結晶或複數單結晶之混合物。因此，從包含 2 種以上化合物之混合物調製結晶形態時，其結晶形態可為例如只由單一化合物構成之單結晶、單一化合物之複數結

晶多形之混合物、藉由複數化合物構成之單一共結晶及此等結晶含有複數結晶之混合物等。

於本說明書中，「結晶混合物」為結晶形態之一種，係指複數結晶之混合物。

【0071】通常，索吡銨溴化物等低分子化合物之結晶形態於大多情況，於粉末 X 線衍射光譜，於特定衍射角(2θ)附近具有峰，於固體 ^{13}C 核磁共振光譜(固體 ^{13}C-NMR)測定，於特定化學位移值具有峰，於示差掃描熱量測定(DSC)測定具有特定之吸熱峰，於紅外線吸收光譜(IR)測定，於特定波長具有吸收帶。惟，對於各結晶形態之性狀或品質，此等機器分析有不能正確進行之情況。

【0072】於本說明書中，藉由 X 線衍射之分析若無特別記載，係指粉末 X 線衍射光譜，可依照例如日本藥典(第十七修正版)中記載之「粉末X線衍射測定法」等常法進行。又，通常只要是同一結晶形態，衍射角 2θ 於±0.2°或±0.1°之範圍內為一致。

本說明書中記載之衍射角 2θ 之峰值係指至少具有該峰。例如「於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.2°、7.6±0.2°、11.0±0.2°及 22.2±0.2°具有峰」係指至少於 5.9±0.2°、7.6±0.2°、11.0±0.2°及 22.2±0.2°具有峰，亦可觀測其他峰。又，5.9±0.2°、7.6±0.2°、11.0±0.2°及 22.2±0.2°之峰強度，只要可與其他識別之程度即可，並無特別限定。

【0073】於本說明書之粉末 X 線衍射光譜，將藉由製造步驟獲得之試樣不進行粉碎或過篩等前處理，只實施粉末化，直接測定。惟，必要時可於試樣實施前處理。

【0074】本說明書中之固體 ^{13}C 核磁共振光譜(固體 ^{13}C-NMR)測定若無特別記載，係以 CP／MAS 法實施。CP／MAS 法於測定 ^{13}C、^{15}N 等天然存在比低之核時廣被使用，利用交叉極化(交叉弛緩)(CP：Cross Polarization)法及魔角旋轉(MAS：Magic Angle Spinning)，與溶液之光譜相同，可觀測化學位移。

【0075】本說明書中藉由示差掃描熱量分析(DSC)之分析，可依照例如日本藥典(第十七修正版)記載之「熱分析法」等常法進行。於本說明書中，「吸熱峰」表示峰頂點之溫度，根據測定條件可少許變動。產生之測定誤差範圍藉由測定條件或被檢物質有少許變動，認為例如在±5℃之範圍或±2℃之範圍。亦即，只要是同一結晶形態，「吸熱峰」於±5℃或±2℃之範圍內為一致。

【0076】於本說明書中，藉由紅外線吸收光譜之分析，可依照例如日本藥典(第十七修正版)記載之「紅外線吸收光譜測定法」等常法進行。又，觀察到之吸收之波數或強度，根據測定條件等可少許變動。對於吸收帶(cm^{-1})，作為產生測定誤差之範圍通常為±0.5%之範圍或±5cm^{-1}之範圍。此時，只要是同一結晶形態，吸收帶(cm^{-1})在±0.5%之範圍或±5cm^{-1}之範圍內為一致。

【0077】接著，對於本說明書中記載之化合物(I)、化合物(I-a)及化合物(I-b)之各結晶形態加以詳細記載。

【0078】化合物(I)為化合物(I-a)及化合物(I-b)之混合物。再者，如後述試驗例所示，依賴其含有比及製造方法(例如晶析法)，於化合物(I)的結晶形態產生差異。

【0079】Form CO 為化合物(I)的結晶形態之一種，為化合物(I-a)及化合物(I-b)以 1：3 之含有比存在之共結晶。化合物(I-a)及化合物(I-b)互相為表異構體關係，通常，此等 2 種表異構體形成 1 個共結晶之例極稀少，幾乎無報告例。

【0080】Form CO 於熱為安定，尤其在加濕下未看到結晶轉移，為極安定之結晶形態。Form CO 為白色固體狀，為非吸濕性，從懸濁液濾取等操作容易。

由於具有以上之性狀，Form CO 為化合物(I)之較佳結晶形態之一。

【0081】Form CO，例如可使用化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 1：3 之化合物(I)作為原料，藉由包含下述步驟之方法製造：

步驟 C：於包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少 1 種溶劑之溶劑中，調製化合物(I)之懸濁液，1 小時以上攪拌該懸濁液調製之步驟及

步驟 D：過濾化合物(I)之前述懸濁液，獲得化合物(I)的結晶形態之步驟。

惟，Form CO 之製造方法不只限定於上述特定之方法。

【0082】 由於化合物(I)為化合物(I-a)及化合物(I-b)以任意比例混合之混合物，通常即使使用化合物(I)作為原料，以上述之製造方法製造結晶形態，只獲得 Form CO 有困難，而是獲得 Form CO 與其他結晶形態之結晶混合物。

【0083】Form CO 由於具有作為醫藥品的原藥之極優良特性，包含多量 Form CO 之化合物(I)的結晶形態，具有作為醫藥品的原藥之適當特性。例如以化合物(I)中之重量比較佳包含 50%以上 Form CO 之化合物(I)的結

晶形態，再佳包含 60%以上 Form CO 之化合物(I)的結晶形態，更佳包含 80%以上 Form CO 之化合物(I)的結晶形態。

【0084】Form MN 為化合物(I-a)的結晶形態。Form MN 於熱為安定，尤其在加濕下未看到結晶轉移，為極安定之結晶形態。Form MN 為非吸濕性，為白色固體狀，從懸濁液濾取等操作容易。

由於具有以上之性狀，Form MN 具有作為醫藥品的原藥之優良特性。

【0085】Form MJ 為化合物(I-b)的結晶形態。Form MJ 為白色固體狀，為從懸濁液濾取等操作容易之結晶形態。惟，Form MJ 於加濕下看到結晶轉移，有為數多之結晶多形存在。

由於具有以上之性狀，Form MJ 難以謂之具有作為醫藥品的原藥之最適當特性。

【0086】Form A 為化合物(I)的結晶形態之 1 種。Form A 為包含 Form MN 及 Form MJ 之結晶混合物。由於化合物(I)中之化合物(I-a)形成 Form MN，化合物(I)中之化合物(I-b)形成 Form MJ，構成 Form A 之 Form MN 及 Form MJ 之含有比依賴於化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比。例如化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 1:2 時，Form MN 及 Form MJ 之含有比亦為約 1：2。

Form A 為 Form MJ 混合存在之結晶形態。因此，Form A 於加濕條件觀察到結晶轉移，難以謂之作為醫藥品的原藥之最適當特性。

【0087】Form B 為化合物(I)的結晶形態之 1 種。Form B 為包含 Form CO 及 Form MN 之結晶混合物。

構成 Form B 之 Form CO 及 Form MN 之含有比(重量比)為 99：1 至 50：50，較佳為 96：4 至 60：40，更佳為 92：8 至 80：20。

構成 Form B 之 Form CO 及 Form MN 之含有比依賴於作為原料使用之化合物(I)中含有之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比決定。例如化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 1：2 時，Form B 中含有之 Form CO 及 Form MN 之含有比成為約 89：11。

【0088】 如上所述，由於 Form CO 及 Form MN 具有作為醫藥品的原藥之優良特性，為此等混合物之 Form B 具有作為醫藥品的原藥之最適當特性。亦即，Form B 於熱為安定，尤其在加濕下未看到結晶轉移，為極安定之結晶形態。再者，Form B 為非吸濕性，為白色固體狀，從懸濁液濾取等操作容易。

不含有 Form MJ 之 Form B 為特佳之態樣。

【0089】 Form B 適用上述製造 Form CO 之方法製造。又，實質上不含有 Form MJ 之 Form B，以化合物(I-a)之含有率為 25%以上之化合物(I)作為原料，適用上述製造 Form CO 之方法製造。

又，只要適用本發明之製造方法，可以工業規模製造高純度之 Form B。

【0090】 由於具有以上之特徵及性狀，索吡銨溴化物的結晶形態提供於工業上製造時，Form B 為較佳之結晶形態，不含有 Form MJ 之 Form B 為特佳之結晶形態。

【0091】 於本說明書中，「化合物(I)的結晶形態」包含上述結晶形態及此等之混合物之情況，例如包含 Form MJ 及 Form MN 之混合物(例如

Form A)、Form CO 及 Form MN 之混合物(例如 Form B)或 Form CO 及 Form MJ 之混合物。

於本說明書中，「化合物(I-a)的結晶形態」係指實質上只由化合物(I-a)構成之結晶形態(例如 Form MN)。

於本說明書中，「化合物(I-b)的結晶形態」係指實質上只由化合物(I-b)構成之結晶形態(例如 Form MJ)。

於本說明書中，「本發明的結晶形態」係指於化合物(I)的結晶形態中，包含 Form CO 之結晶形態，例如係指 Form B。

於本發明，較佳之化合物(I)的結晶形態為包含 Form CO 之結晶形態，再佳之化合物(I)的結晶形態為包含 Form CO 及 Form MN 之結晶混合物，更佳之化合物(I)的結晶形態為包含 Form CO 及 Form MN 之結晶混合物且實質上不含有 Form MJ 之結晶形態。

【0092】接著，對於為本發明一實施態樣之索吡銨溴化物之製造方法，關於在上述[7]等記載之各步驟加以詳細說明。適用本發明之製造方法，可以高純度獲得本發明之結晶形態(例如 Form B)。又，本製造方法可以工業的規模適用。

【0093】於本發明之一實施態樣，本發明之製造方法包含

步驟 C：於包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少 1 種溶劑之溶劑中，調製化合物(I)之懸濁液，1 小時以上攪拌該懸濁液之步驟及

步驟 D：過濾化合物(I)之前述懸濁液，獲得化合物(I)的結晶形態之步驟。

【0094】於上述步驟 C，作為原料使用之化合物(I)，較佳為索吡銨溴化物的結晶形態，惟，不限於此等。

又，步驟 C 包含再結晶步驟及懸濁洗淨步驟二者。製造化合物(I)之溶液後，亦可進行再結晶，亦可只進行懸濁洗淨。

【0095】於步驟 C 中之「包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少 1 種溶劑之溶劑」可為只包含乙酸乙酯之溶劑、只包含甲基第三丁醚之溶劑、乙酸乙酯及甲基第三丁醚之混合溶劑、乙酸乙酯或甲基第三丁醚與其他溶劑之混合溶劑、乙酸乙酯及甲基第三丁醚與其他溶劑之混合溶劑等之任一種。

【0096】步驟 C 之較佳溶劑為只包含乙酸乙酯之溶劑，乙酸乙酯及乙腈之混合溶劑，乙酸乙酯及甲基第三丁醚之混合溶劑，乙酸乙酯、乙腈及甲基第三丁醚之混合溶劑之任一種。再佳之溶劑為乙酸乙酯、甲基第三丁醚及乙腈之混合溶劑。

【0097】上述之包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少 1 種溶劑之溶劑之量並無特別限定，對於化合物(I)之重量(Kg)，較佳為 3 倍至 40 倍容量(L)，再佳為 5 倍至 30 倍容量(L)，更佳為 8 倍至 20 倍容量(L)，再更佳為 10 倍至 15 倍容量(L)。

【0098】於本說明書中，「懸濁液」或「漿」係指於液體中存在有固體粒子之分散系，兩者被作為同義語使用。

於步驟 C，攪拌時間係指將化合物(I)之懸濁液攪拌之時間，具體而言，係指從於溶液中生成化合物(I)之固體粒子至攪拌完成之時間。例如於化合物(I)之溶液中添加種晶的情況，上述攪拌時間係指從添加其種晶之時點至

攪拌完成之時間。又，於未添加種晶，於化合物(I)之溶液中添加乙酸乙酯或甲基第三丁醚的情況(包含滴下的情況)，步驟 C 之攪拌時間係指從於溶液中生成化合物(I)之固體粒子至攪拌完成之時間。又，於步驟 C，未經過化合物(I)之溶液的情況(亦即，只進行懸濁洗淨的情況)，步驟 C 之攪拌時間為從將化合物(I)及包含乙酸乙酯或甲基第三丁醚之溶劑混合至攪拌完成之時間。

【0099】於步驟 C 之攪拌時間為 1 小時以上，較佳之攪拌時間為 2 小時以上，再佳之攪拌時間為 3 小時以上，更佳之攪拌時間為 4 小時以上。

於本發明之其他實施態樣，於步驟 C 中較佳之攪拌時間為 1 小時以上 72 小時以下，再佳之攪拌時間為 1 小時以上 48 小時以下，更佳之攪拌時間為 1 小時以上 24 小時以下。

滴下乙酸乙酯或甲基第三丁醚滴下的情況，滴下時間並無特別限定，較佳為 30 分鐘以上，再佳為 1 小時以上，更佳為 3 小時以上，再更佳為 4 小時以上 72 小時以下。

【0100】又，於本發明之其他實施態樣，本發明之製造方法包含以

步驟 C-1：將化合物(I)溶解於包含乙腈之溶劑，獲得化合物(I)之溶液之步驟，及

步驟 C-2：混合前述化合物(I)之溶液及包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少 1 種溶劑之貧溶劑，調製化合物(I)之懸濁液，1 小時以上攪拌該懸濁液之步驟，

替代步驟 C。

【0101】於上述步驟 C-1，化合物(I)較佳為完全地溶解於包含乙腈之溶劑。「完全地溶解」係指化合物(I)溶解至以目視不能觀察之程度，通常獲得化合物(I)之無色或有色之澄明液。

【0102】於步驟 C-1，「包含乙腈之溶劑」包含只有乙腈之溶劑及乙腈與其他溶劑之混合溶劑。較佳之「包含乙腈之溶劑」為乙腈與乙酸乙酯之混合溶劑。使用乙腈與乙酸乙酯之混合溶劑時，其比例可在 99：1 至 1：99 之範圍適當變更，較佳為於 90：10 至 10：90 之範圍，再佳為於 60：40 至 40：60 之範圍。又，於乙腈與乙酸乙酯之混合溶劑中可適當加入其他之溶劑。

【0103】又，「包含乙腈之溶劑」使用乙腈與乙酸乙酯之混合溶劑時，必要時可藉由階段性加入乙酸乙酯獲得化合物(I)之乙腈溶液。例如可將化合物(I)以乙腈溶解後，添加乙酸乙酯，亦可將化合物(I)以乙腈與乙酸乙酯之混合溶劑溶解後，進一步添加乙酸乙酯。

【0104】於步驟 C-1，為了將化合物(I)於「含有乙腈之溶劑」完全地溶解，可適當的將化合物(I)之溶液加溫。例如將化合物(I)懸濁於乙腈與乙酸乙酯之混合溶劑後加溫，將化合物(I)完全地溶解。

【0105】於步驟 C-1，「包含乙腈之溶劑」之容量只要可將化合物(I)溶解即可，並無特別限定，惟，對於作為原料使用之化合物(I)的結晶形態(kg)，例如可使用 2 倍至 10 倍容量(L)之溶劑。較佳之溶劑量(L)對於化合物(I)的結晶形態(kg)為 3 倍至 8 倍，再佳為 4 倍至 5 倍。

【0106】步驟 C-2 為混合前述化合物(I)之溶液與包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少 1 種溶劑之貧溶劑，調製化合物(I)之懸濁液，1 小時以上攪拌該懸濁液之步驟。

於步驟 C-2 中攪拌時間之起點及終點與前述步驟 C 中攪拌時間之起點及終點相同。

【0107】於本發明之一實施態樣，步驟 C-2 可為

步驟 C-2(a)：於前述化合物(I)之溶液，加入包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少 1 種溶劑之貧溶劑，調製化合物(I)之懸濁液，1 小時以上攪拌該懸濁液之步驟，或

步驟 C-2(b)：於包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少 1 種溶劑之貧溶劑，加入前述化合物(I)之溶液，調製化合物(I)之懸濁液，1 小時以上攪拌該懸濁液之步驟。

【0108】步驟 C-2(以下，亦包含為步驟 C-2(a)或步驟 C-2(b)之情況)中之貧溶劑為包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少 1 種溶劑之溶劑。較佳為只包含乙酸乙酯之溶劑、只包含甲基第三丁醚之溶劑、乙酸乙酯及甲基第三丁醚之混合溶劑、乙酸乙酯或甲基第三丁醚與其他溶劑之混合溶劑、乙酸乙酯及甲基第三丁醚與其他溶劑之混合溶劑中之任一種。再佳之貧溶劑為只包含乙酸乙酯之溶劑、只包含甲基第三丁醚之溶劑、及乙酸乙酯及甲基第三丁醚之混合溶劑中之任一種。

【0109】於步驟 C-2 中使用之貧溶劑之容量，並無特別限定，與於步驟 C-1 加入之包含乙腈之溶劑之容量(L)比較，例如可使用 1.0 倍至 2.5 倍

容量(L)之溶劑。較佳之貧溶劑之容量(L)為 1.0 倍至 2.0 倍，再佳為 1.0 倍至 1.5 倍。

【0110】步驟 C-2 較佳為步驟 C-2(a)。亦即，藉由於前述化合物(I)之溶液，加入前述貧溶劑，混合兩者。此時，貧溶劑較佳以階段性滴下加入。例如可在滴下於步驟 C-1 加入之包含乙腈之溶劑之容量 0.1 倍至 0.25 倍之貧溶劑後，追加加入剩餘之貧溶劑。滴下貧溶劑時，較佳歷時一定時間以上之時間滴下。滴下貧溶劑時，滴下時間並無特別限定，較佳為 30 分鐘以上，再佳為 1 小時以上，更佳為 3 小時以上，再更佳為 4 小時以上 72 小時以下。此時，可於將前述化合物(I)之溶液加溫後加入貧溶劑。又，加入貧溶劑後，必要時可將溶液慢慢冷卻。

【0111】步驟 D 為過濾於步驟 C 製造之化合物(I)之懸濁液，獲得化合物(I)的結晶形態之步驟。

於步驟 D 獲得之化合物(I)的結晶形態為例如 Form B，為包含 Form CO 之結晶形態。

【0112】於本發明之一實施態樣，經過步驟 C 及步驟 D 獲得之本發明化合物(I)之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 99：1 至 1：99。

於本發明之其他實施態樣，經過步驟 C 及步驟 D 獲得之本發明化合物(I)之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 90：10 至 10：90。於本發明之其他實施態樣，經過步驟 C 及步驟 D 獲得之本發明化合物(I)之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 50：50 至 10：90。

於本發明之其他實施態樣，經過步驟 C 及步驟 D 獲得之本發明化合物(I)之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 40：60 至 20：80。

於本發明之其他實施態樣，經過步驟 C 及步驟 D 獲得之本發明化合物(I)之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 40：60 至 25：75。

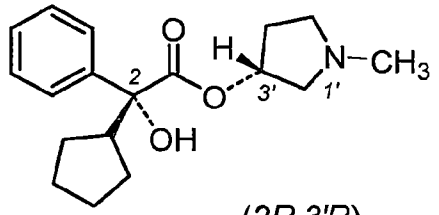
於本發明之其他實施態樣，經過步驟 C 及步驟 D 獲得之本發明化合物(I)之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 40：60 至 30：70。

【0113】接著，對於為本發明其他實施態樣之索吡銨溴化物之製造方法，關於上述[8]等記載之各步驟加以詳細說明。適用本發明之製造方法，經過索吡銨溴化物的結晶形態(例如 Form A)，可以高純度獲得本發明之結晶形態(例如 Form B)。又，本製造方法可以工業的規模適用。

【0114】於本發明之其他實施態樣，本發明之製造方法包含

步驟 A：於溶劑中將

式(II)：



(II)

(2R,3'R)

表示之化合物(II)與溴乙酸乙酯反應，調製含有化合物(I)之反應液之驟、

步驟 B：過濾前述反應液，獲得化合物(I)的結晶形態之步驟、

步驟 C'：於包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少 1 種溶劑之溶劑中，調製化合物(I)之前述結晶形態之懸濁液，1 小時以上攪拌該懸濁液之步驟及

步驟 D：過濾化合物(I)之前述懸濁液，獲得化合物(I)的結晶形態之步驟。

【0115】化合物(I)可由將化合物(II)與溴乙酸乙酯反應而製造。惟，於非專利文獻 1 等顯示之製造方法，作為溶劑只使用乙腈，不能適用於如上所述之工業的製造。

【0116】於步驟 A，使用適當之溶劑，可將生成之索吡銨溴化物於反應溶液中作為結晶形態析出。因此，於接著之步驟 B，由於只過濾反應液即可獲得索吡銨溴化物之結晶形態，因此，本發明之製造方法適用於工業。

又，本說明書中只記載「步驟 A」時，亦包含以步驟 A 為基準之步驟或類似步驟 A 之步驟，例如包含步驟 A'等。以下，同樣的，步驟 C 包含步驟 C'等。

【0117】於步驟 A 使用之「溶劑」，只要能將生成之索吡銨溴化物於反應溶液中作為結晶形態析出即可，並無特別限定。

於步驟 A 使用之較佳之溶劑為包含乙酸乙酯之溶劑，再佳之溶劑為只包含乙酸乙酯之溶劑。

【0118】步驟 A 溶劑之量只要反應能進行即可，並無特別限定，較佳之溶劑量對於化合物(II)之重量(Kg)為 3 倍至 40 倍容量(L)，再佳為 5 倍至 20 倍容量(L)，更佳為 8 倍至 16 倍容量(L)，再更佳為 11 倍至 13 倍容量(L)。

【0119】於步驟 A 之反應溫度只要反應可進行即可，並無特別限定。例如，於步驟 A 之反應溫度，可為室溫至 80℃以下。根據本發明之一實施態樣，步驟 A 之反應溫度較佳為 50℃以上 60℃以下。

步驟 A 之反應時間只要反應可進行即可，並無特別限定，較佳可於 0.5 小時至 72 小時之範圍適用，更佳可於 1 小時至 24 小時之範圍適用。

【0120】於步驟 A 使用之溴乙酸乙酯之當量只要反應可進行即可，並無特別限定，較佳對於化合物(II)為 1.0 當量至 30 當量，再佳為 1.0 當量至 5.0 當量，更佳為 1.0 當量至 2.0 當量，再更佳為 1.0 當量至 1.5 當量，特佳為 1.0 當量至 1.1 當量。

作為步驟 A 之一實施態樣，可使用將溴乙酸乙酯預先溶解於某種溶劑之溴乙酸乙酯溶液。例如可將溴乙酸乙酯之乙酸乙酯溶液添加於其他方法調製之化合物(II)溶液中。於本實施態樣，溶劑量、反應溫度、反應時間及溴乙酸乙酯之當量只要反應可進行即可，並無特別限定，較佳為依照上述之數值。

【0121】可於在步驟 A 之後、進行步驟 B 之前將反應液加溫或冷卻，析出索吡銨溴化物之結晶形態。例如可加溫反應液於 40℃以上 80℃以下後，一定時間攪拌後慢慢冷卻至室溫。冷卻需要之時間只要收率佳且可獲得高純度之結晶形態即可，並無特別限定，例如較佳為歷時 1 小時以上將反應液慢慢冷卻至室溫。

【0122】步驟 B 為過濾於步驟 A 獲得之反應液，獲得化合物(I)的結晶形態的步驟。作為於步驟 B 獲得之化合物(I)的結晶形態，例如可列舉 Form A，惟，不限於此等。經過步驟 A 及步驟 B 獲得之化合物(I)的結晶形態為高純度。

【0123】於本發明之一實施態樣，經過步驟 A 及步驟 B 獲得之本發明化合物(I)之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 99：1 至 1：99。

於本發明之其他實施態樣，經過步驟 A 及步驟 B 獲得之本發明化合物(I)之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 90：10 至 10：90。

於本發明之其他實施態樣，經過步驟 A 及步驟 B 獲得之本發明化合物(I)之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 50：50 至 10：90。

於本發明之其他實施態樣，經過步驟 A 及步驟 B 獲得之本發明化合物(I)之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 40：60 至 20：80。

於本發明之其他實施態樣，經過步驟 A 及步驟 B 獲得之本發明化合物(I)之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 40：60 至 25：75。

於本發明之其他實施態樣，經過步驟 A 及步驟 B 獲得之本發明化合物(I)之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 40：60 至 30：70。

【0124】Form A 為 Form MN 及 Form MJ 之結晶之混合物，會產生結晶轉移。因此，期待獲得具有作為醫藥品的原藥之 更適當特性之結晶形態(例如 Form B)。

【0125】於本發明之其他實施態樣，具有作為醫藥品的原藥之更適當特性之索吡銨溴化物的結晶形態(例如 Form B)可接著步驟 A 及步驟 B，經過步驟 C’及步驟 D 獲得。

於[8]等記載之本發明製造方法之步驟 C’使用之用語之定義與[7]記載之步驟 C 同意義。

於[8]等記載之本發明製造方法之步驟 D 使用之用語之定義與[7]記載之步驟 D 同意義。

【0126】接著，對於本發明化合物(I)之純度及不純物加以說明。

本發明之化合物(I)(包含本發明之結晶形態)由於不純物極少，為高純度，因此具有作為醫藥品的原藥之適當品質。

本說明書中之「不純物」為於原藥或製劑所含有之物質中，定義為原藥或醫藥品添加物之化學物質以外之物質之總稱，包含類似物質、反應生成物、分解生成物等。

【0127】本說明書中，「本發明之化合物(I)」係指以上述本發明結晶形態之製造方法(例如[8a]、[8b])獲得之高純度之化合物(I)，包含本發明之結晶形態。

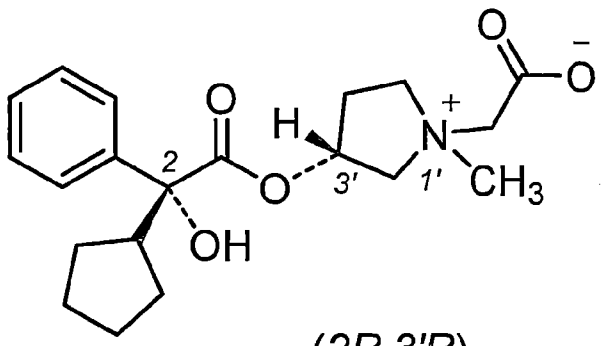
本說明書中，「高純度之化合物(I)」係指純度為 98.0w／w%以上之化合物(I)。例如於本發明之一實施態樣，「高純度之化合物(I)」為純度為 99.0w／w%以上之化合物(I)，於本發明之其他實施態樣，「高純度之化合物(I)」為純度為 99.5w／w%以上之化合物(I)。

【0128】本發明之化合物(I)所含有之各不純物之各含量對於化合物(I)的含量，各為 0.5w／w%以下，較佳各為 0.15w／w%以下。因此，使用本發明化合物(I)之醫藥組成物所含有之各不純物之含量對於化合物(I)的含量，各為 0.5w／w%以下，較佳各為 0.15w／w%以下。

【0129】本發明化合物(I)中含有之不純物之總含量對於化合物(I)的含量為 4.0w／w%以下，較佳為 2.0w／w%以下，再佳為 1.0w／w%以下。因此，使用本發明化合物(I)之醫藥組成物所含有之不純物之總含量對於化合物(I)的含量為 4.0w／w%以下，較佳為 2.0w／w%以下，再佳為 1.0w／w%以下。

【0130】本說明書中，「不純物」包含以下之化合物，惟，不限定於此等。

1) 下述式(III)：



(2R,3'R)

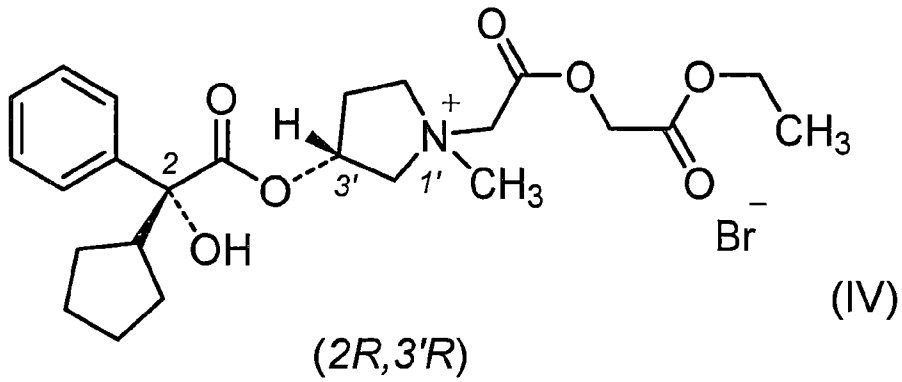
(III)

表示之化合物(III)。

【0131】化合物(III)為化合物(I)之乙酯經水解之化合物，為 1'位表異構體之混合物。

本發明化合物(I)所含有之化合物(III)之含量為 0.5w／w%以下，較佳為 0.15w／w%以下。因此，使用本發明化合物(I)之醫藥組成物中含有之化合物(III)之含量對於化合物(I)的含量為 0.5w／w%以下，較佳為 0.15w／w%以下。

【0132】2) 下述式(IV)：



(2R,3'R)

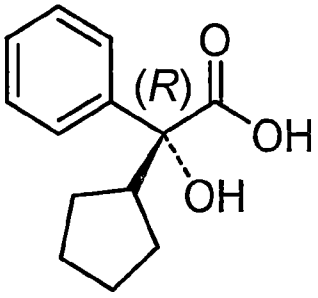
(IV)

表示之化合物(IV)。

【0133】化合物(IV)為於上述步驟 A 使用之溴乙酸乙酯中含有溴乙酸作為夾雜物時生成。

本發明化合物(I)中含有之化合物(IV)之含量為 0.5w／w%以下，較佳為 0.15w／w%以下。因此，使用本發明化合物(I)之醫藥組成物中含有之化合物(IV)之含量對於化合物(I)的含量為 0.5w／w%以下，較佳為 0.15w／w%以下。

【0134】 3) 下述式(V)：



(V)

表示之化合物(V)。

【0135】 化合物(V)為化合物(I)之環戊基杏仁酸酯經水解之化合物。

本發明化合物(I)中含有之化合物(V)之含量為 0.5w／w%以下，較佳為 0.15w／w%以下。因此，使用本發明化合物(I)之醫藥組成物中含有之化合物(V)之含量對於化合物(I)的含量為 0.5w／w%以下，較佳為 0.15w／w%以下。

【0136】 本發明之化合物(I)中含有之化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)之總含量為 4.0w／w%以下，較佳為 2.0w／w%以下，再佳為 1.0w／w%以下。因此，使用本發明化合物(I)之醫藥組成物中含有之化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)之總含量對於化合物(I)的含量為 4.0w／w%以下，較佳為 2.0w／w%以下，再佳為 1.0w／w%以下。

【0137】於上述表示之本發明之化合物(I)(亦即，為高純度之化合物(I))如於[8a]所記載，可以包含步驟 A 及步驟 B 之製造方法製造。又，如[8b]中之記載，可接著步驟 A 及步驟 B 進行步驟 C'及步驟 D。

【0138】為於上述表示之不純物之化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)於製造高純度之化合物(I)(包含本發明化合物(I)的結晶形態)時，作為指標為有用之化合物。

【0139】本發明包含使用本發明之化合物(I)(包含本發明的結晶形態)作為有效成分之醫藥組成物(以下，亦稱為本發明之醫藥組成物)。本發明之醫藥組成物並無特別限定，較佳為外用塗布製劑。

本發明之醫藥組成物為外用塗布製劑時，可以例如專利文獻 1 中記載之製劑為基準，依照通常之方法製造之。

【0140】本發明之醫藥組成物並無特別限定，較佳為用於多汗症的處置之醫藥，再佳為用於原發性腋下多汗症或原發性手掌多汗症的處置之醫藥。由於化合物(I)具有抗膽鹼作用，本發明之醫藥組成物可作為用於與乙醯膽鹼作用相關之種種疾病的處置之醫藥使用。

[實施例]

【0141】以下，列舉實施例對於本發明作更具體的說明，惟，本發明不限定於此等實施例。

【0142】於本說明書中之各結晶形態，固體 ^{13}C 核磁共振光譜之化學位移值、藉由粉末 X 線衍射之特徵性衍射角、藉由 DSC 測定之特徵性吸熱峰及藉由 IR 測定之特徵性吸收帶，根據測定條件而變動。因此，本說明書中結晶形態之測定值會產生誤差。

【0143】製造例 1 ＜粗製(R)-環戊基杏仁酸(化合物(V)，(R)-CPMA)之製造方法＞

於 50℃將 DL-環戊基杏仁酸(CPMA)(66.0g，0.30mol)溶解於乙腈(1300mL)。添加 L-酪胺酸甲酯(70.2g，0.36mol)。以乙腈(66mL)清洗投入口，於回流下攪拌後，邊攪拌邊慢慢冷卻至室溫後，過濾析出物。過濾物以乙腈洗淨，合併獲得之濾液及洗液，濃縮後於殘渣中加入水(292mL)溶解。水冷獲得之水溶液，加入稀硫酸使水層之 pH 值成為約 1 後，以甲基第三丁醚萃取。有機層以硫酸鎂乾燥。濾別硫酸鎂後，蒸餾除去溶劑，乾燥獲得之固體，獲得淡黃色固體之粗製(R)-CPMA(收量：32.3g，收率：49%，光學純度：96.8%e.e.)。

【0144】粗製(R)-CPMA 之光學純度以下述之條件，使用高速液體層析(HPLC)測定之。

＜(R)-CPMA 光學純度之測定＞

1) 分析條件

檢出器：紫外吸光光度計(測定波長：220 nm)

管柱：AD-RH(內徑 4.6 mm，長度 15 cm，粒徑 5.0 μm)

管柱溫度：30℃左右之一定溫度

流量：0.9mL／min

注入量：10 μL

移動相：水／乙腈／甲酸混液(600:400:1)

2) 試料溶液之調製

秤量各試料約 10mg，加入乙腈 10mL 作為試料溶液。

【0145】製造例 2 ＜(R)-環戊基杏仁酸(化合物(V)，(R)-CPMA)之製造方法＞

將於製造例 1 製造之粗製(R)-CPMA(31.9g，145mmol)懸濁於甲苯(140mL)，添加(R)-苯基乙胺(20.7g，171mmol)。反應液於回流下攪拌後，於反應液中加入正庚烷(140mL)。再於回流下攪拌反應液。反應液邊攪拌邊慢慢冷卻至室溫後，過濾析出物。析出物以正庚烷洗淨後乾燥。經乾燥之析出物懸濁於甲苯(127mL)及正庚烷(127mL)之混液。懸濁液於回流下作成溶液後，邊攪拌邊慢慢冷卻至室溫。過濾析出物，以正庚烷洗淨後，乾燥析出物。於經乾燥之析出物中加入甲基第三丁醚(171mL)及水(79mL)，攪拌，加入稀硫酸至固體溶解為止，攪拌獲得之溶液後，分取有機層，水層以甲基第三丁醚萃取。合併有機層，以碳酸氫鈉溶液萃取。為了洗淨，水層以甲基第三丁醚萃取後，加入稀硫酸至水層呈酸性，作成懸濁液。獲得之懸濁液以甲基第三丁醚萃取，有機層水洗後以硫酸鎂乾燥。濾別硫酸鎂後，蒸餾除去溶劑，乾燥獲得之固體，獲得淡黃色固體之(R)-CPMA(收量：22.7g，收率：71%，光學純度：>99.9%e.e.)。光學純度以與製造例 1 相同之方法測定。

【0146】製造例 3 ＜(2R,3'R)-3'-(2-環戊基-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)-1'-甲基吡咯啶(化合物(II)，(2R,3'R)-CPMA-MP)之製造方法＞

於 5℃將於製造例 2 製造之(R)-CPMA(5.0g，23mmol)及 1,1'-羰基二咪唑(CDI)(4.8g，30mmol)之甲苯(60mL)溶液攪拌後，於減壓下脫氣反應液，以氬置換。於室溫下，於另一容器將第三丁醇鈉(0.4g，5mmol)及(R)-1-甲基-3-吡咯啶醇((R)-MP)(2.5g，25mmol)懸濁於甲苯(30mL)，作成 40

℃。於獲得之溶液中滴下上述(R)-CPMA 及 CDI 之反應液，攪拌獲得之溶液。邊攪拌反應液邊慢慢冷卻至室溫後加入水，除去水層。再次水洗有機層，加入稀硫酸至水層之 pH 值成為 2，除去有機層。為了洗淨獲得之水層洗淨，以甲苯萃取，加入碳酸鉀水溶液至水層之 pH 值成為 9，以乙酸乙酯萃取。水層再次以乙酸乙酯萃取，收集有機層，水洗後濃縮有機層，獲得無色油狀物之(2R,3'R)-CPMA-MP(收量：6.4g，收率：93%)。

【0147】製造例 4 ＜化合物(I-a)的結晶形態(Form MN)之製造方法＞

將索吡銨溴化物(約 900mg)之非對映異構體藉由使用 2ch 平行精製裝置 Purif-Rp2 之矽膠管柱層析儀進行分取。將 2 支斐瑟(Pressep)(註冊商標)(魯爾鎖(Luer lock))矽膠(HC-N)L 型連結，使用表 1 表示之移動相。

【0148】表 1　分取條件

[表 1]

時間(分鐘)	二氯甲烷(vol%)	乙醇(vol%)
0 至 35	90	10
35 至 45	90 → 86	10 → 14
45 至 55	86	14
55 至 60	86 → 80	14 → 20
60 至 80	80	20

【0149】第一個峰為化合物(I-a)。對於該第一個峰之分畫濃縮物(g)於 40℃溶解於 2 倍容量(mL)之乙腈，加入 10 倍容量(mL)之甲基第三丁醚／乙酸乙酯混液(3／2)攪拌，將化合物(I-a)晶析。再者，加入 8 倍容量(mL)

之甲基第三丁醚／乙酸乙酯混液(3／2)，調製懸濁液。邊攪拌前述懸濁液邊慢慢冷卻至室溫。濾取析出物，以 2 倍容量(mL)之甲基第三丁醚／乙酸乙酯混液(3／2)洗淨 2 次。乾燥獲得之固體，獲得白色固體之化合物(I-a)的結晶形態(Form MN)(回收率 90%)。回收率表示將獲得之結晶形態之固體重量除以分畫濃縮物之重量者。

【0150】製造例 5 ＜化合物(I-b)的結晶形態(Form MJ)之製造方法＞

藉由製造例 4 之分取獲得之第二峰為化合物(I-b)。對於第二峰之分畫濃縮物(g)，於 40℃溶解於 2 倍容量(mL)之乙腈，加入 10 倍容量(mL)之甲基第三丁醚／乙酸乙酯混液(3／2)，攪拌，將化合物(I-b)晶析。再者，加入 8 倍容量(mL)之甲基第三丁醚／乙酸乙酯混液(3／2)，調製懸濁液。邊攪拌前述懸濁液 4 小時邊慢慢冷卻至室溫。濾取析出物，以 2 倍容量(mL)之甲基第三丁醚／乙酸乙酯混液(3／2)洗淨 2 次。獲得之固體於減壓下，於 40℃乾燥 11 小時，獲得白色固體之化合物(I-b)的結晶形態(Form MJ)(回收率 88%)。回收率的定義與製造例 4 同意義。

【0151】製造例 6 ＜藉由使用化合物(I-a)及化合物(I-b)種種含有比之索吡銨溴化物之晶析法 1 之 1 結晶形態的檢討＞

將化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 1：2 之索吡銨溴化物(3.7g)及化合物(I-a)(0.3g)懸濁於乙腈(11.6mL)及乙酸乙酯(6.6mL)，加熱，作成溶液。加入乙酸乙酯(11.0mL)，冷卻至 40℃後加入甲基第三丁醚(1.2mL)及種晶(Form A，2.0mg)。於懸濁液中一次添加甲基第三丁醚(25.2mL)，於室溫攪拌，再於 5℃攪拌後濾取固體，以乙酸乙酯洗淨後乾燥，獲得白色固體

之化合物(I-b)之含有率為60%(藉由HPLC之面積百分率之實測值:58.9%)之索吡銨溴化物(3.8g)。

【0152】藉由相同之製造方法(晶析法 1)調製化合物(I-b)之含有率為80%(藉由 HPLC 之面積百分率之實測值：80.8%)之索吡銨溴化物(製造例6-2)。

【0153】製造例 7 ＜藉由使用化合物(I-a)及化合物(I-b)種種含有比之索吡銨溴化物之晶析法 2 之結晶形態的檢討＞

將化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 1：2 之索吡銨溴化物(3.7g)及化合物(I-a)(0.3g)懸濁於乙腈(11.6mL)及乙酸乙酯(6.6mL)，加熱，作成溶液。加入乙酸乙酯(11.0mL)，冷卻至 40℃後加入甲基第三丁醚(1.2mL)及種晶(Form A、2.0mg)攪拌。歷時 5 小時滴下甲基第三丁醚(25.2mL)，於室溫攪拌。於 5℃攪拌後濾取固體，以乙酸乙酯洗淨後乾燥，獲得白色固體之化合物(I-b)之含有率為 60%(藉由 HPLC 之面積百分率之實測值：59.3%)之索吡銨溴化物(3.2g)。

【0154】同樣地，調製各化合物(I-b)之含有率為 70%、75%、80%之索吡銨溴化物(製造例 7-2(藉由 HPLC 之面積百分率之實測值：70.3%)、製造例 7-3(藉由 HPLC 之面積百分率之實測值：75.3%)、製造例 7-4(藉由 HPLC 之面積百分率之實測值：79.6%))。

【0155】實施例 1＜索吡銨溴化物的結晶形態(Form A)之製造方法＞

室溫下，(2R,3'R)-CPMA-MP(2.7g，9mmol)溶解於乙酸乙酯(33mL)，添加溴乙酸乙酯(0.08g，0.5mmol)，確認索吡銨溴化物析出後再加入溴乙酸乙酯(1.5g，9mmol)攪拌。之後加熱至 52℃攪拌，慢慢冷卻至室溫後濾

取固體。獲得之固體以乙酸乙酯洗淨後乾燥，獲得白色固體之索吡銨溴化物的結晶形態(Form A，收量：4.1g，收率：86.6%)。

【0156】實施例 2＜索吡銨溴化物的結晶形態(Form B)之製造方法＞

室溫下，Form A 之索吡銨溴化物(5.0g、11mmol)懸濁於乙腈(14.5mL)及乙酸乙酯(8.3mL)之混合液，加熱至 50℃，獲得溶液。追加乙酸乙酯(13.8mL)，於獲得之溶液歷時 5 小時滴下甲基第三丁醚(33.0mL)。攪拌獲得之懸濁液，慢慢冷卻至 5℃後再攪拌。濾取固體，獲得之固體以乙酸乙酯洗淨後乾燥，獲得白色固體之索吡銨溴化物的結晶形態(Form B，收量：4.8g，回收率：97%)。

又，對於結晶形態，藉由粉末 X 線衍射光譜確認為 Form B。

【0157】實施例 3＜索吡銨溴化物的結晶形態(Form B)之其他製造方法＞

室溫下，Form A 之索吡銨溴化物(5.6g、12mmol)懸濁於乙腈(16.3mL)及乙酸乙酯(9.2mL)之混合液，加熱至 50℃加熱，獲得溶液。追加乙酸乙酯(15.4mL)，冷卻至 40℃後，於獲得之溶液中添加甲基第三丁醚(1.7mL)、作為種晶之 Form B 之索吡銨溴化物(2.8mg、0.006mmol)，確認索吡銨溴化物的結晶形態析出後，歷時 5 小時滴下甲基第三丁醚(35.3mL)，邊攪拌邊慢慢冷卻至室溫。反應液冷卻至 5℃，再攪拌。濾取獲得之固體，以乙酸乙酯洗淨後，於減壓下，於 40℃乾燥 11 小時，獲得白色固體之索吡銨溴化物的結晶形態(Form B，收量：5.4g，回收率：96%)。

又，對於結晶形態，藉由粉末 X 線衍射光譜及其他光譜確認為 Form B。

【0158】實施例 4＜索吡銨溴化物的結晶形態(Form B)之其他製造方法＞

混合溴乙酸乙酯(92kg)及乙酸乙酯(29kg)，獲得溴乙酸乙酯溶液。以其他方法將(2R,3'R)-CPMA-MP(159kg)溶解於乙酸乙酯(1722kg)後添加溴乙酸乙酯溶液(6kg)，確認索吡銨溴化物析出。再加入溴乙酸乙酯溶液(115kg)，攪拌之後加熱至 50℃，攪拌，慢慢冷卻至室溫後濾取固體。將獲得之固體以乙酸乙酯洗淨後乾燥，獲得白色固體之索吡銨溴化物的結晶形態(222kg)。

【0159】獲得之索吡銨溴化物(222kg)於室溫下懸濁於乙腈(443kg)及乙酸乙酯(290kg)之混合液，加熱至 55℃後加入活性碳(7kg)攪拌。藉由過濾除去固形物後，固形物以乙腈(61kg)／乙酸乙酯(40kg)混液洗淨。合併洗液及濾液後，追加乙酸乙酯(550kg)，冷卻至 40℃後，於獲得之溶液中添加甲基第三丁醚(49kg)及作為種晶之 Form B 之索吡銨溴化物(1.1kg)。

【0160】獲得之懸濁液加溫至 50℃後，歷時 5 小時滴下甲基第三丁醚(1035kg)，獲得之懸濁液邊攪拌邊慢慢冷卻至 5℃。懸濁液中加入乙腈(17kg)、乙酸乙酯(32kg)及甲基第三丁醚(39kg)，濾取固體。獲得之固體以乙酸乙酯洗淨後乾燥，獲得白色固體之索吡銨溴化物的結晶形態(Form B，收量：200kg，2 步驟收率：90.1%)。

又，對於結晶形態，藉由粉末 X 線衍射光譜確認為 Form B。

【0161】實施例 5＜索吡銨溴化物的結晶形態(Form B)之其他製造方法＞

步驟 1：α-環戊基杏仁酸之分割

α-環戊基杏仁酸(22.8kg, 103.5mol)溶解於 80℃之乙腈。於溶液加入L-酪胺酸甲酯(22.2kg)，混合物加熱回流 70 分鐘。混合物冷卻至室溫，回收丟棄析出物((S)-α-環戊基杏仁酸及 L-酪胺酸甲酯之鹽)。母液於減壓下濃縮成約 46L，析出作為濃漿之(R)-α-環戊基杏仁酸及 L-酪胺酸甲酯之鹽。之後以水稀釋漿，加入濃鹽酸，以乙酸乙酯萃取。有機層以食鹽水洗淨，於 75℃以庚烷進行溶劑置換。添加種晶，冷卻至 0℃後過濾回收固體。最後析出物進行庚烷洗淨及乾燥，以 8.5kg、收率 37%獲得所期望之帶黃色之白色固體之(R)-α-環戊基杏仁酸。

步驟 2：光延反應及 N-烷基化

於 5℃，於經攪拌之(R)-α-環戊基杏仁酸(8.5kg, 38.6mol)、三苯基膦(10.1kg)及(S)-1-甲基-3-吡咯啶醇(3.7kg)之無水 2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)溶液歷時 1 至 1.5 小時加入偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)(7.8kg)。於常溫攪拌 1 小時，混合物以甲基第三丁醚(MTBE)稀釋，冷卻至 0℃冷卻，獲得三苯基膦之析出物，過濾。

含有生成物之濾液以乙腈(40kg，約 50.9 L)進行溶劑置換，加入溴乙酸乙酯(9.7kg)，於 20℃攪拌 4 小時，獲得粗製 BBI-4000 溶液。此溶液以 Cuno 碳匣處理，於碳處理後之索吡銨溴化物溶液加入 MTBE 進行接種，過濾及乾燥後，獲得固體之索吡銨溴化物 13.95kg(收率 77%)。

【0162】於 60℃將索吡銨溴化物(13.9kg)溶解於乙腈(33.4kg，約 42.7 L)中，冷卻至 30℃冷卻。將澄明液以 Cuno 碳匣處理，過濾器處理，加入 MTBE(80kg，約 108 L)及種晶，攪拌 7 小時。藉由過濾回收析出物，以乙

腈(7kg，約 8.91 L)及 MTBE(25kg，約 33.7 L)之混合溶劑洗淨，減壓下乾燥，獲得白色固體 11.6kg(融點 144–146℃，HPLC 純度 99.8%)。

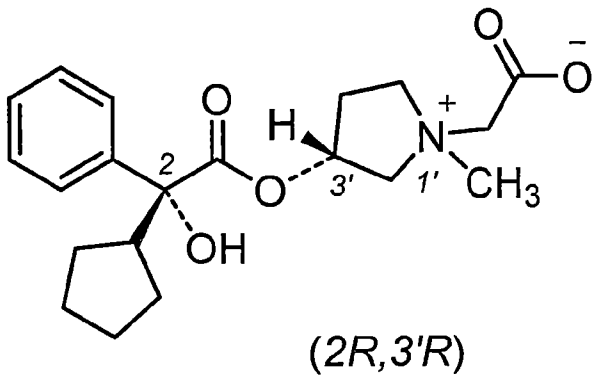
又，對於結晶形態，藉由粉末 X 線衍射光譜確認為 Form B。

【0163】實施例 6＜化合物(I)的結晶形態(Form CO)之製造方法＞

合併於製造例 4 及 5 獲得之化合物(I-a)(50mg)及化合物(I-b)(150mg)，懸濁於乙腈(0.58mL)、乙酸乙酯(0.88mL)及甲基第三丁醚(0.06mL)之混合液，加熱至 50℃。於 50℃攪拌前述懸濁液 15 小時後，邊攪拌邊慢慢冷卻至室溫。濾取析出物，獲得之析出物以乙酸乙酯(2mL)洗淨 2 次後乾燥，獲得白色固體之化合物(I)的結晶形態(Form CO，收量：121mg，回收率：61%)。獲得之化合物(I)的結晶形態，化合物(I-a)及化合物(I-b)以 1：3 之比例含有。

又，對於結晶形態，藉由粉末 X 線衍射光譜及其他光譜，確認為 Form CO。

【0164】參考例 1 ＜(2R,3'R)-3'-(2-環戊基-2-羥基-2-苯基乙醯基)-1'-甲基-1'-羧甲基吡咯啶鎓分子內鹽(化合物(III))之製造方法＞



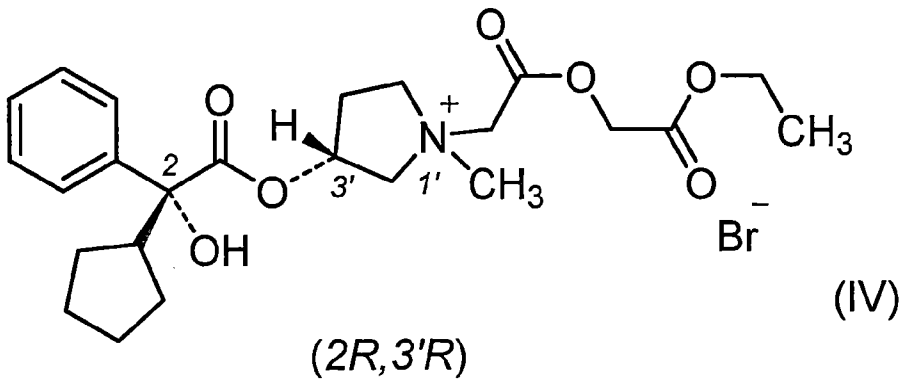
(2R,3'R)

(III)

【0165】索吡銨溴化物(15g，3.2mmol)溶解於氫氧化鈉水溶液(0.1mol／L，318mL)，於室溫攪拌 3.5 小時。凍結乾燥獲得之溶液後，殘渣以二

氯甲烷萃取。濃縮獲得之二氯甲烷溶液後，殘渣以矽膠管柱層析(移動相：二氯甲烷／甲醇＝90／10)精製，獲得白色固體之化合物(III) (收量：5.4g，收率：47%)。

【0166】參考例 2 ＜(2R,3'R)-3'-(2-環戊基-2-羥基-2-苯基乙醯基)-1'-甲基-1'-乙氧基羰基甲氧基羰基甲基-吡咯啶鎓溴化物(化合物(IV))之製造方法＞



(IV)

(2R,3'R)

【0167】室溫下，(2R,3'R)-CPMA-MP(4.3g，14mol)溶解於乙酸乙酯(50mL)，加入 2-溴乙酸 2-乙氧基-2-氧基乙基酯(3.7g，16.4mmol)。攪拌反應液 16 小時，濃縮反應液。殘渣以矽膠管柱層析(移動相：二氯甲烷／乙醇)精製，獲得黏性白色固體之化合物(IV)粗製體(收量：6.3g)。獲得之化合物(IV)粗製體溶解於乙腈(10mL)，加入乙酸乙酯(15mL)，加熱至 50℃。前述溶液冷卻至 40℃，加入甲基第三丁醚(100mL)，獲得懸濁液。前述懸濁液慢慢冷卻至室溫後，濾取析出物，獲得之析出物以甲基第三丁醚洗淨後，減壓下，於 50℃乾燥 5 小時，獲得化合物(IV)(白色固體)(收量：5.8g，2 步驟收率：78%)。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：1.25-1.73 (9H, m), 2.11-2.27 (1H, m), 2.43 (2H, s), 2.80-3.08 (2H, m), 3.15 (1H, s), 3.69 (2H, s), 3.91-4.02 (1H,

m), 4.12-4.56 (6H, m), 4.65-4.77 (2H, m), 4.77-4.96 (1.33H, m), 5.28-5.45 (0.67H, m), 5.52-5.61 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 7.54-7.62 (2H, m).

【0168】試驗例 1-1 ＜藉由晶析法 1 製造之索吡銨溴化物的結晶形態的粉末 X 線衍射測定＞

索吡銨溴化物為非對映異構體之混合物(化合物(I-a)及化合物(I-b))，惟，其含有比對於混合物結晶形態之特徵或物理化學性質造成何種影響則不明。

此處，對於各個非對映異構體及化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比不同之種種索吡銨溴化物(化合物(I-b)之含有率為 60%、70%、75%或 80%之索吡銨溴化物)實施使用乙腈／乙酸乙酯／甲基第三丁醚混合溶劑之再結晶(晶析法 1 或晶析法 2)，實施各種儀器分析。

【0169】於試驗例 1-1，於上述製造例 4(Form MN)、製造例 5(Form MJ)、製造例 6、製造例 6-2 獲得之各個結晶形態依照下述之方法測定粉末 X 線衍射。又，通常，只要是同一結晶形態，衍射角 2θ 於±0.2°或±0.1°之範圍內為一致。

【0170】各試料約 0.1g 填充於玻璃製試料板。將該試料板安裝於標準試料支撐器，藉由粉末 X 線衍射測定裝置(Rigaku(股)公司製造)：RINT2200Ultima II／PC)，以下述之條件測定衍射圖型。另外，測定角度標準矽粉末。

【0171】[表 2]

項目	測定條件
對陰極	銅
X 線管球之管電流	40 mA
X 線管球之管電壓	40 kV
掃描速度	2°／min
時間常數	0.5 秒

【0172】圖 1 為化合物(I-a)的結晶形態(Form MN)之衍射圖型。下表顯示特徵性衍射角。

【0173】[表 3]

2θ
7.1
16.9
21.4
22.3
23.0
24.5

【0174】圖 2 為化合物(I-b)的結晶形態(Form MJ)之衍射圖型。下表顯示特徵性衍射角。

【0175】[表 4]

2θ
6.7
9.6
15.1
19.2
20.1
21.7

【0176】Form MN 之衍射角 2θ＝7.1°之峰及 Form MJ 之衍射角 2θ＝6.7°之峰強度強，於各結晶形態為特徵性峰。因此明瞭只要觀測 2θ＝7.1±0.1°及 2θ＝6.7±0.1°之峰，對於種種索吡銨溴化物的結晶形態，即可確認 Form MN 及 Form MJ 之存在。

【0177】接著，表 5 顯示於上述試驗例 1-1 實施之各結晶形態之特徵性峰。

[表 5]

製造例	化合物(I-a)之含有率(%)	化合物(I-b)之含有率(%)	特徵性衍射角(2θ)*	
			6.7±0.1°	7.1±0.1°
製造例 4 (Form MN)	100	0		有
製造例 6	40	60	有	有
製造例 6-2	20	80	有	有
製造例 5 (Form MJ)	0	100	有	

＊：於該衍射角觀測到峰時以「有」記載。空白欄表示未明確的觀測到該峰。

【0178】化合物(I-b)之含有率為 60%及 80%之索吡銨溴化物中之任一種，於 Form MN 觀測到特徵性衍射角 2θ＝7.1±0.1°及於 Form MJ 觀測到特徵性衍射角 2θ＝6.7±0.1°之峰。由於各個峰強度依照非對映異構體比相對地變動，因此，藉由上述晶析法 1 製作之索吡銨溴化物(製造例 6 及製造例 6-2)認為是 Form MN 及 Form MJ 之混合物。

【0179】試驗例 1-2 ＜藉由晶析法 2 製造之索吡銨溴化物的結晶形態之粉末 X 線衍射測定＞

於試驗例 1-2，將於上述製造例 4(Form MN)、製造例 5(Form MJ)、製造例 7、製造例 7-2、製造例 7-3、製造例 7-4 獲得之各個結晶形態與試驗例 1-1 相同，測定粉末 X 線衍射。表 6 顯示於各測定之特徵性峰。

【0180】[表 6]

製造例	化合物(I-a)之含有率(%)	化合物(I-b)之含有率(%)	特徵性衍射角(2θ)*		
			5.9±0.1°	7.1±0.1°	7.6±0.1°
製造例 4 (Form MN)	100	0		有	
製造例 7	40	60	有	有	有
製造例 7-2	30	70	有	有	有
製造例 7-3	25	75	有		有

＊：於該衍射角觀測到峰時以「有」記載。空白欄表示未明確的觀測到該峰。

【0181】製造例 7 及製造例 7-2 之索吡銨溴化物於化合物(I-a)的結晶形態(Form MN)確認特徵性 2θ＝7.1±0.1°的峰。由於 2θ＝7.1±0.1°的峰於 Form MN 為特徵性峰，因此，於製造例 7 及製造例 7-2 之索吡銨溴化物含有 Form MN。另一方面，於製造例 7 及製造例 7-2 之索吡銨溴化物觀測到於 2θ＝5.9±0.1°的峰及 2θ＝7.6±0.1°的峰。此等峰即使於 Form MN 及 Form MJ 之任一結晶形態都不是可強力檢出的峰，因此認為製造例 7 及製造例 7-2 之索吡銨溴化物含有不是 Form MN 及 Form MJ 之其他結晶形態。

【0182】於製造例 7-3(化合物(I-b)之含有率為 75%)之索吡銨溴化物未觀測到 Form MN 特徵性附有之峰(2θ＝7.1±0.1°)及 Form MJ 特徵性附有之峰(2θ＝6.7±0.1°)。另一方面，觀測到 2θ＝5.8±0.1°的峰及 2θ＝7.6±0.1°的峰。由此認為製造例 7-3 之索吡銨溴化物為索吡銨溴化物之新

穎結晶形態，認為是化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 1：3 之新穎共結晶(Form CO)。

【0183】於製造例 7-4(化合物(I-b)之含有率為 80%)之索吡銨溴化物雖然觀測到認為係源自 Form CO 的峰及化合物(I-b)的結晶形態之峰，惟，未觀測到 Form MN 特徵性附有之峰(2θ＝7.1±0.1°)(於表中未記載數據)。

【0184】接著，比較於實施例 6 調製之索吡銨溴化物的結晶形態及於製造例 7-3 調製之索吡銨溴化物的結晶形態之粉末 X 線衍射圖型。

圖 3 為於實施例 6 調製之 Form CO 之衍射圖型。表 7 表示特徵性衍射角。

【0185】[表 7]

2θ
5.9
7.6
11.0
19.6
21.6
22.2

【0186】以粉末 X 線衍射比較實施例 6 的結晶形態及製造例 7-3 的結晶形態之結果，兩者之衍射圖相同。亦即，確認以化合物(I-a)為 25%、化合物(I-b)為 75%構成之共結晶(Form CO)存在。

【0187】製造例 7、製造例 7-2 之索吡銨溴化物由於摻雜源自 Form CO 的峰及源自 Form MN 的峰，認為是 Form CO 及 Form MN 的結晶之混合物。

另一方面，於試驗例 1-1(製造例 6、製造例 6-2)由於未觀測到 Form CO，表示於製造 Form CO，製造方法(例如再結晶方法)條件之選擇非常重要。

具體而言，於製造 Form CO，明瞭長時間進行甲基第三丁醚的長時間滴下(例如 4 小時以上之滴下)之步驟及／或長時間(例如 13 小時)攪拌索吡銨溴化物的結晶形態之包含甲基第三丁醚溶劑之懸濁液之步驟為重要。

【0188】試驗例 2　＜各結晶形態之固體 ^{13}C 核磁共振光譜(固體 ^{13}C-NMR) 測定＞

Form B、Form MN、Form MJ 及 Form CO 各試料填充於 4 mmϕ 氧化鋯轉子，使用聚二甲基矽氧烷作為基準物質，以下述之條件測定固體 ^{13}C 核磁共振光譜。

【0189】＜固體 ^{13}C 核磁共振光譜之測定條件＞

[表 8]

項目	設定條件
測定法	CP／MAS 法
測定核頻率	100 MHz
光譜寬度	40 kHz
脈衝寬度	3.5 μs(90°脈衝)
接觸時間	4 ms
試料回轉數	17 kHz

【0190】圖 4 至圖 8 顯示結果。

圖 4 為化合物(I)的結晶形態(Form B)之固體 ^{13}C 核磁共振光譜。表 9 顯示特徵性峰。

【0191】[表 9]

峰(ppm)
13.1
14.6
15.2
25.6
26.9
28.8
32.3
43.9
46.0
48.5
50.1
50.6
51.5
52.2
61.4
62.3
63.2
63.8
67.6
70.5

71.4
73.1
74.1
80.1
80.5
81.0
83.0
125.4
126.8
128.8
130.2
131.4
140.8
142.8
143.7
166.1
166.6
167.4
167.9
175.8
176.3

【0192】又，本試驗使用之 Form B 為化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 33：67。

【0193】圖 5 為化合物(I-a)的結晶形態(Form MN)之固體 ^{13}C 核磁共振光譜。表 10 顯示特徵性峰。

【0194】[表 10]

峰(ppm)
15.5
27.8
43.9
51.4
62.2
64.2
69.0
74.0
83.0
129.2
143.6
166.6
176.6

【0195】圖 6 為化合物(I-b)的結晶形態(Form MJ)之固體 ^{13}C 核磁共振光譜。表 11 顯示特徵性峰。

【0196】[表 11]

峰(ppm)
14.5
26.9
29.2
49.4
52.3
60.5
62.7
63.9
72.8
81.7
125.7
128.2
144.5
166.8
172.8

【0197】圖 7 為化合物(I)的結晶形態(Form CO)之固體 ^{13}C 核磁共振光譜。表 12 顯示特徵性峰。

【0198】[表 12]

峰(ppm)
13.0
14.5
15.1
25.5
26.8
28.7
32.2
46.0
48.4
50.1
50.5
51.4
52.2
61.3
63.1
63.7
67.5
70.4
71.6
73.1

74.1
80.1
80.5
80.9
125.3
126.8
128.7
130.1
131.3
140.8
142.7
166.0
167.4
167.9
175.7
176.2

【0199】圖 4 表示之 Form B 之固體 ^{13}C 核磁共振光譜非常複雜，觀測到多數峰。惟，如表 13 所示，於 140ppm 左右觀測到之 Form B 之特徵性光譜由於與在 Form CO 及 Form MN 之特徵性光譜一致，因此確認 Form B 的結晶形態為 Form CO 及 Form MN 之混合物。

【0200】[表 13]

實施例／製造例	結晶形態	化合物(I-a)之含有率(%)	化合物(I-b)之含有率(%)	特徵性峰(ppm)*			
				140.8	142.7至142.8	143.6至143.7	144.5
實施例 3	Form B	33	67	有	有	有	
製造例 4	Form MN	100	0			有	
製造例 5	Form MJ	0	100				有
實施例 6	Form CO	25	75	有	有		

＊：於該化學位移值觀測到峰時以「有」記載。空白欄表示未觀測到該峰。

【0201】固體 ^{13}C 核磁共振光譜(CP／MAS 法)為藉由交叉極化將 ^{1}H 核的磁化移至 ^{13}C 核而測定。^{1}H 核的磁化移至 ^{13}C 核之效率依 ^{13}C 核及 ^{1}H 核的位置或分子運動性等而異。於固體 ^{13}C 核磁共振光譜(CP／MAS 法)之積分數據不為定量性，不能從峰之積分強度比直接尋求化合物的存在比。

惟，認為於類似環境之 ^{13}C 核間 CP 效率幾乎無改變，作為目標，可從信號強度估計結晶形態之存在比。

【0202】從試驗例 1，由於 Form CO 為化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為 1：3 之共結晶，因此，於化合物(I-b)之含有率為 67%之 Form B，Form CO 及 Form MN 之含有比理論上為 89:11。

於圖 8 顯示之 Form B 之固體 ^{13}C 核磁共振光譜之擴大圖顯示源自 Form CO 之峰及源自 Form MN 之峰雙方之積分值，例如於 140ppm 左右，

源自 Form CO 之峰面積及源自 Form MN 之峰面積之比為 4.6：0.6(約 88：12)。

根據以上之結果明瞭，Form B 的結晶形態為 Form CO 及 Form MN 之結晶混合物。

【0203】試驗例 3　＜各結晶形態之純度試驗(類似物質)＞

以下述之條件，使用高速液體層析(HPLC)實施於上述實施例獲得之結晶形態之純度測定。

【0204】1) 分析條件

檢出器：紫外吸光光度計(測定波長：220 nm)

管柱：Luna(2)C18(內徑 4.6 mm，長度 15 cm，粒徑 3.0 μm)

管柱溫度：50℃左右之一定溫度

流量：1.2mL／min

注入量：15 μL

移動相 A：水：甲醇：乙腈：三氟乙酸＝700：200：100：1

移動相 B：甲醇：乙腈：水：三氟乙酸＝6500：2500：1000：7

移動相之送液：將移動相 A 及移動相 B 之混合比變更為如下所述，調控濃度梯度。

【0205】[表 14]

注入後之時間 (分鐘)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0 至 5	90	10
5 至 15	90 → 70	10 → 30
15 至 35	70 → 5	30 → 95
35 至 42	5	95
42 至 42.01	5 → 90	95 → 10
42.01 至 53	90	10

【0206】2) 試料溶液之調製

秤量各試料約 30mg，加入 10mL 水／乙腈／三氟乙酸混液(500：500：1)作為試料溶液。

【0207】將化合物(I-b)之相對保持時間作為 1 時，化合物(I-a)之相對保持時間為 0.9，為不純物之化合物(III)之相對保持時間為 0.6 及 0.7，化合物(IV)之相對保持時間為 1.2，化合物(V)之相對保持時間為 1.3。

【0208】於實施例 1(Form A)、實施例 3(Form B)及實施例 6(Form CO)獲得之各結晶形態，任一種之純度都為 99.5w／w%以上且為不純物之化合物(III)、化合物(IV)、化合物(V)，任一種均為 0.5w／w%以下。又，對於化合物(III)、化合物(IV)、化合物(V)以外之不純物峰為定量極限以下。

因此，明瞭以上述之製造方法製造之本發明之化合物(I)(包含化合物(I)的結晶形態)為高純度。

【0209】試驗例 4　＜Form A 及 Form B 之粉末 X 線衍射圖型解析＞

依照試驗例 1-1 記載之方法測定 Form A 及 Form B 之粉末 X 線衍射圖。通常，只要是同一結晶形態，衍射角 2θ 於±0.2°或±0.1°之範圍內為一致。圖 9 至圖 11 顯示其結果。

【0210】圖 9 為化合物(I)(Form A)的結晶形態之衍射圖型。表 15 顯示特徵性衍射角。

【0211】[表 15]

2θ
6.7
7.2
9.6
15.1
19.2
20.1
22.3
24.5

【0212】於 Form A 結晶形態之粉末 X 線衍射圖型解析，於 Form MN 觀測到特徵性衍射角 2θ＝7.1±0.1°的峰，於 Form MJ 觀測到特徵性衍射角 2θ＝6.7±0.1°的峰。因此，Form A 為 Form MN 及 Form MJ 之結晶混合物。

又，於本試驗使用之 Form A 中含有之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為於 40：60 至 25：75 之範圍內。

【0213】圖 10 為化合物(I)的結晶形態(Form B)之衍射圖型。表 16 顯示特徵性衍射角。

【0214】[表 16]

2θ
5.9
7.2
7.7
10.3
11.1
12.4
22.3
24.6

【0215】於 Form B 結晶形態之粉末 X 線衍射圖型解析，於 Form MN 觀測到特徵性衍射角 2θ＝7.1±0.1°的峰，於 Form CO 觀測到特徵性衍射角 2θ＝5.9±0.1°及 2θ＝7.6±0.1°雙方。因此，Form B 為 Form MN 及 Form CO 之結晶混合物。

又，於本試驗使用之 Form B 中含有之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為在 40：60 至 25：75 之範圍內。

【0216】試驗例 5 ＜各結晶形態之熱分析(DSC)＞

以日本藥典(第十七修正版)之熱分析法為基準，於鋁製平底鍋(簡易密閉式)秤量各試料約 5 至 6mg ，加熱速度為每分鐘 2℃，於 30℃至 165℃之範圍，於氮氣氣流(每分 50mL)下測定。使用 α-氧化鋁作為基準物質。

作為其他方法，以日本藥典(第十七修正版)之熱分析法為基準，於鋁製平底鍋(簡易密閉式)秤量各試料約 1 至 2mg ，加熱速度為每分鐘 2℃，於 30℃至 230℃之範圍，於氮氣氣流(每分 50mL)下測定。使用 α-氧化鋁作為基準物質

圖 12 至圖 16 顯示結果。

【0217】[表 17]

結晶形態	DSC 吸熱峰	峰形狀
Form A	136℃	尖銳單一之吸熱峰
From B	146℃	尖銳單一之吸熱峰
From MN	159℃	尖銳單一之吸熱峰
Form MJ	159℃	尖銳單一之吸熱峰
Form CO	150℃	尖銳單一之吸熱峰

【0218】Form A 之吸熱峰顯示比 Form MN 及 Form MJ 之吸熱峰更低之值。又，Form B 之吸熱峰顯示比 Form MN 及 Form CO 之吸熱峰更低之值。

通常，含有不純物之化合物之融點比純物質之融點低。於 Form A 及 Form B，由於 Form MN、Form MJ 及 Form CO 互相為如不純物地動作，

認為 Form A 及 Form B 之吸熱峰比 Form MN、Form MJ 及 Form CO 為更低之值。

又，於本試驗使用之 Form A 及 Form B 中含有之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為在 40：60 至 25：75 之範圍內。

【0219】試驗例 6　＜各結晶形態之紅外線吸收光譜(IR)測定＞

以日本藥典(第十七修正版)紅外線吸收光譜測定法之溴化鉀錠劑法為基準，分析各試料。

圖 17 至圖 21 顯示其結果。

【0220】圖 17 為化合物(I)的結晶形態(Form A)之 IR 圖。表 18 顯示特徵性峰。

【0221】[表 18]

峰(cm^{-1})
3319
2953
1742
1447
1211
1028

【0222】圖 18 為化合物(I)的結晶形態(Form B)之 IR 圖。表 19 顯示特徵性峰。

【0223】[表 19]

峰(cm^{-1})
3395
3327
2957
1744
1447
1215

【0224】圖 19 為化合物(I-a)的結晶形態(Form MN)之 IR 圖。表 20 顯示特徵性峰。

【0225】[表 20]

峰(cm^{-1})
3319
2934
1742
1448
1211
1026

【0226】圖 20 為化合物(I-b)的結晶形態(Form MJ)之 IR 圖。表 21 顯示特徵性峰。

【0227】[表 21]

峰(cm^{-1})
3317
2953
1746
1447
1207
1028

【0228】圖 21 為化合物(I)的結晶形態(Form CO)之 IR 圖。表 22 顯示特徵性峰。

【0229】[表 22]

峰(cm^{-1})
3393
2955
1744
1448
1215
1030

【0230】於本試驗使用之 Form A 及 Form B 中含有之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為在 40：60 至 25：75 之範圍內。

【0231】試驗例 7　＜各結晶形態之吸濕性及安定性試驗(動態水蒸氣吸附：DVS)＞

將各試料於減壓下乾燥(矽膠存在下，40℃，1 小時)，於樣品盤中秤量約 20mg，使用動態水蒸氣吸附測定裝置，以下述之條件測定吸附-解吸等溫線(0 至 95%RH)。

【0232】＜儀器之前乾燥條件＞

[表 23]

項目	設定條件
氮壓	0.1 MPa
溫度	40℃
時間	3 小時

【0233】＜吸附-解吸等溫線之測定條件＞

[表 24]

項目	設定條件
氮壓	0.1 MPa
溶劑	水
溫度	25℃
吸附等溫線	0 至 95%RH
濕度水準階段	5%RH

【0234】[表 25]

結晶形態	吸濕性(重量變化)*	結晶轉位**
Form A	無	有
From B	無	無
From MN	無	無
Form MJ	無	有
Form CO	無	無

＊：於吸濕性之列，「有」表示試驗後之重量增加超過 3%之情況，「無」表示試驗後之重量增加在 3%以下之情況。

＊＊：於結晶轉移之列，「有」表示試驗後產生結晶形態變化，「無」表示試驗後及試驗前都保持為同一結晶形態。

【0235】根據試驗例 7 之結果，任一種結晶形態都無吸濕性。惟，Form A 及 Form MJ 若進行將濕度從 0%RH 上昇至 95%RH 再回到 0%RH 之循環，則觀測到結晶轉移。另一方面，Form B、Form MN 及 Form CO 以相同的加濕條件則未看到結晶轉移。

根據該結果，於 Form MN 及 Form CO 於加濕條件未看到結晶轉移，判定為安定之結晶形態。Form B 由於為含有 Form MN 及 Form CO 之結晶形態，作為醫藥品的原藥，判定為更具有適當特性之結晶形態。

又，於本試驗使用之 Form A 及 Form B 中含有之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為在 40：60 至 25：75 之範圍內。

【0236】試驗例 8　＜Form B 之濕度安定性試驗＞

對於 Form B 以 25℃±2℃／93%RH 保存 4 週，觀測從開始時之性狀、純度、結晶形態。其結果顯示於下表。

又，純度試驗以與試驗例 3 相同之方法實施。本試驗之「不純物」包含上述之化合物(III)、化合物(IV)、化合物(V)，亦包含此等以外之類似物質、分解物、不純物或夾雜物。對於結晶形態藉由粉末 X 線衍射圖型進行判定。

【0237】[表 26]

試驗項目	開始時	1 週後	2 週後	4 週後
性狀(外觀觀察)	為白色粉末。	為白色粉末。	為白色粉末。	為白色粉末。
純度試驗(不純物)	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*
結晶形態	Form B	—	—	Form B

＊：未達定量極限(<0.03%)

【0238】根據試驗例 8 之結果，Form B 即使以 25℃±2℃／93%RH 保存 4 週，其性狀、純度及結晶形態都未變化。因此，明瞭 Form B 於加濕條件下為安定之結晶形態，作為醫藥品的原體為優秀之結晶形態。同樣的，構成 Form B 之 Form MN 及 Form CO 作為醫藥品的原體亦為優秀之結晶形態。

又，於本試驗使用之 Form B 中含有之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為在 40：60 至 25：75 之範圍內。

【0239】試驗例 9　＜關於 Form A 及 Form B 安定性之相對比較(60℃)＞

將 Form A 及 Form B 之安定性進行相對性比較。將 Form A 及 Form B 於 60±2℃、暗處之條件下將各試料保管 4 週。結果顯示於下表。表中，純度試驗之各值表示化合物(I)中含有之不純物之比例(%)。具體而言，各值表示以試驗例 3 之分析條件進行分析時，化合物(I-a)及化合物(I-b)的峰以外之所有峰面積的比例(%)。

【0240】如試驗例 7 所示，Form A 於加濕條件產生結晶轉移。將結晶轉移後之結晶形態以"Form A(結晶轉移後)"表述，同樣的測定安定性。

又，本試驗之「不純物」為包含上述之化合物(III)、化合物(IV)、化合物(V)，亦包含此等以外之類似物質、分解物、不純物或夾雜物。又，異構體比之數值表示於以試驗例 3 之分析條件進行分析時化合物(I-a)的峰面積除以化合物(I-a)及化合物(I-b)的峰面積之和之值。

於本試驗使用之 Form A 及 Form B 中含有之化合物(I-a)及化合物(I-b)之含有比為在 40：60 至 25：75 之範圍內。

【0241】[表 27]

試驗項目	結晶形態	測定時期			
		開始時	1 週後	2 週後	4 週後
純度試驗(不純物)	Form A	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*
	Form B	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*
	Form A (結晶轉移後)	0.03%	0.03%	0.03%	0.03%
異構體比	Form A	0.34	0.34	0.35	0.35
	Form B	0.34	0.35	0.34	0.35

＊：未達定量極限(<0.03%)

【0242】如上表所示，Form A 及 Form B 任一種於開始時及經過 4 週之時點之純度都為 99.9%以上，即使經過 4 週，不純物未增加。又，於試驗期間中未看到化合物(I-a)及化合物(I-b)之異構體比有顯著的變化。

另一方面，Form A(結晶轉移後)雖未看到不純物增加，惟，確認從最開始 0.03%之不純物(化合物(III))。

試驗例 7 至試驗例 9 之結果，雖然 Form A 及 Form B 任一種都為安定之結晶，惟，明瞭 Form A 於加濕條件結晶轉移，混入少許不純物。另一方面，Form B 無此種現象，為安定，明瞭具有作為醫藥品的原藥之更適當特性。

【0243】從以上之結果明瞭包含 Form CO 之本發明之索吡銨溴化物的結晶形態(例如 Form B)無吸濕性，為高純度，於物理化學為安定之結晶形態，具有作為醫藥品的原藥之最適當特性。

[產業上之利用可能性]

【0244】本發明之索吡銨溴化物的結晶形態為物理化學性安定，具有作為醫藥品的原藥之適當特性。

又，藉由本發明之製造方法獲得之索吡銨溴化物為高純度，且可以簡便且以工業的規模製造。

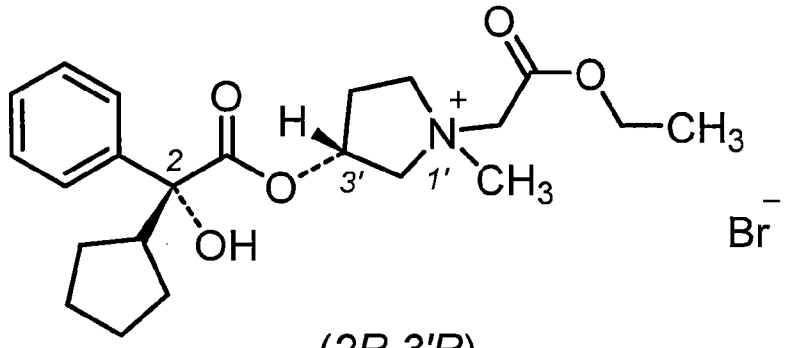
【符號說明】

無。

第 112144978 號專利申請案
113 年 11 月 25 日修正替換頁

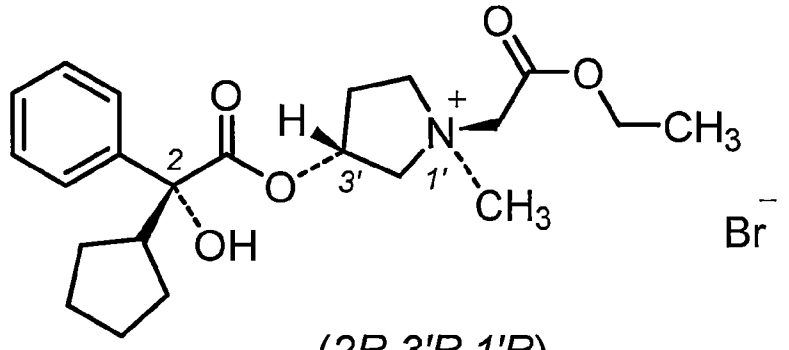
【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式(I)表示之化合物(I)的結晶形態，為包含以 1：3 的比例含有式(I-a)表示之化合物(I-a)及式(I-b)表示之化合物(I-b)的共結晶、及化合物(I-a)的結晶形態之結晶混合物，前述共結晶與化合物(I-a)的結晶形態之重量比為 99：1 至 50：50，該化合物(I)的結晶形態係於粉末 X 線衍射光譜中，作為以 2θ 表示之衍射角度，於 5.9±0.2°、7.2±0.2°、7.7±0.2°、11.1±0.2°、22.3±0.2°及 24.6±0.2°具有峰；



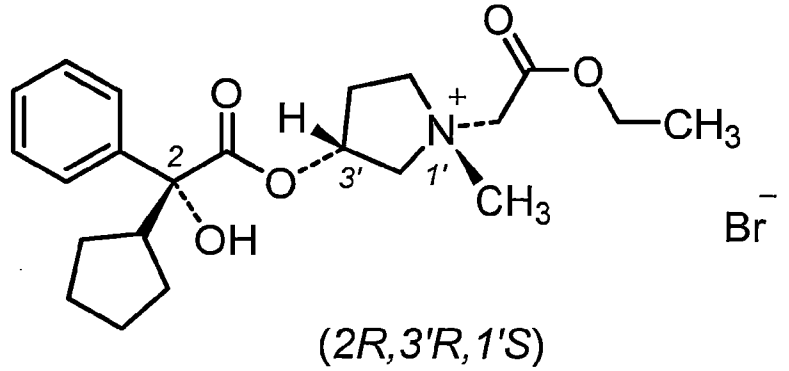
(I)

(2R,3'R)



(I-a)

(2R,3'R,1'R)



(I-b)

(2R,3'R,1'S)

【請求項2】一種製造方法，為如請求項 1 所述之化合物(I)的結晶形態的製造方法，包含下述之步驟：

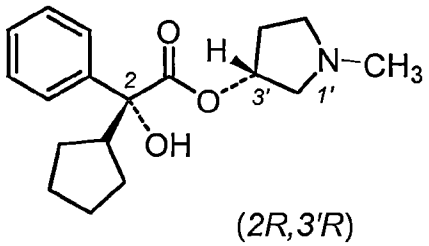
步驟 C：於包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少 1 種溶劑之溶劑中，調製化合物(I-a)之含有率為 25%以上之化合物(I)之懸濁液，攪拌該懸濁液 1 小時以上之調製之步驟及

步驟 D：過濾化合物(I)之前述懸濁液，獲得化合物(I)的結晶形態的步驟。

【請求項3】一種製造方法，為如請求項 1 所述之化合物(I)的結晶形態的製造方法，包含下述之步驟：

步驟 A：於溶劑中，將式(II)表示之化合物(II)與溴乙酸乙酯進行反應，調製含有化合物(I)之反應液之步驟，

式(II)：



(II)

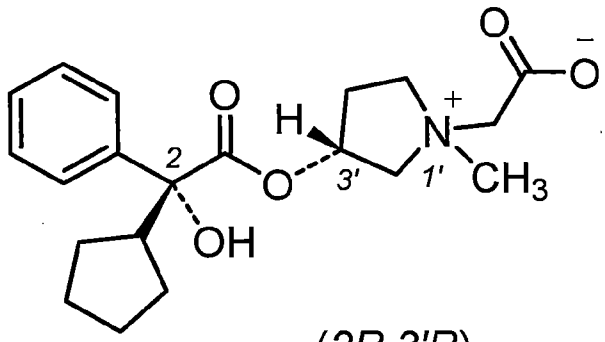
(2*R*,3'*R*)

步驟 B：過濾前述反應液，獲得化合物(I)的結晶形態之步驟，

步驟 C'：於包含自乙酸乙酯及甲基第三丁醚選擇至少 1 種溶劑之溶劑中，調製化合物(I-a)之含有率為 25%以上之化合物(I)的前述結晶形態之懸濁液，攪拌該懸濁液 1 小時以上之步驟及

步驟 D：過濾化合物(I)之前述懸濁液，獲得化合物(I)的結晶形態之步驟。

【請求項4】如請求項 1 所述之化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，下述式(III)表示之化合物(III)之含量為 0.5w／w%以下：

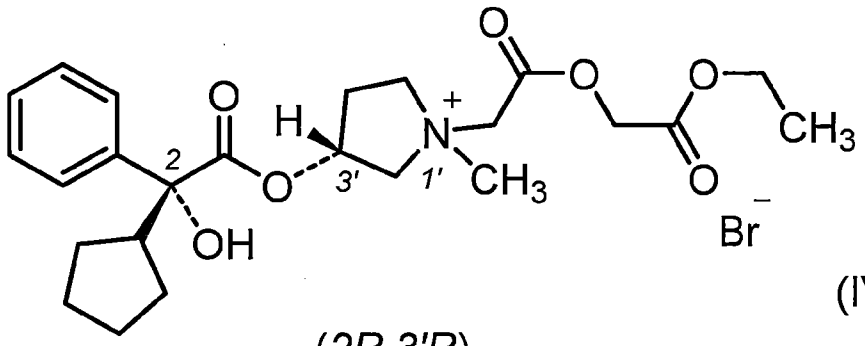


(III)

(2R,3'R)

。

【請求項5】如請求項 1 所述之化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，下述式(IV)表示之化合物(IV)之含量為 0.5w／w%以下：

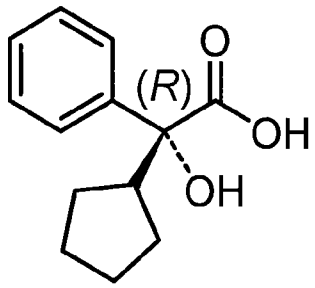


(IV)

(2R,3'R)

。

【請求項6】如請求項 1 所述之化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，下述式(V)表示之化合物(V)之含量為 0.5w／w%以下：



(V)

。

【請求項7】如請求項 1 所述之化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)之各含量各為 0.5w／w%以下且化合物(I)的純度為 98.0w／w%以上。

【請求項8】如請求項 1 所述之化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)之各含量各為 0.5w／w%以下，不純物之總含量為 2.0w／w%以下且化合物(I)之純度為 98.0w／w%以上。

【請求項9】如請求項 1 所述之化合物(I)的結晶形態，相對於化合物(I)的含量，化合物(III)、化合物(IV)及化合物(V)之各含量各為 0.15w／w%以下，不純物之總含量為 1.0w／w%以下且化合物(I)之純度為 99.0w／w%以上。

【請求項10】如請求項 4 至 8 中任一項所述之化合物(I)的結晶形態，其中化合物(I-a)及化合物(I-b)以 40：60 至 30：70 之含有比含有。

【請求項11】一種醫藥組成物，為包含如請求項 1 或如請求項 4 至 10 中任一項所述之化合物(I)的結晶形態作為有效成分，用於治療及／或預防與乙醯膽鹼作用相關之疾病。

【請求項12】一種醫藥組成物，為如請求項 1 或如請求項 4 至 10 中任一項所述之化合物(I)的結晶形態與藥學上容許之載體混合製造者，用於治療及／或預防多汗症。

【請求項13】一種醫藥組成物，為如請求項 1 或如請求項 4 至 10 中任一項所述之化合物(I)的結晶形態與藥學上容許之載體混合製造者，用於治療及／或預防原發性腋下多汗症或原發性手掌多汗症。

【請求項14】一種抗膽鹼劑，為如請求項 1 或如請求項 4 至 10 中任一項所述之化合物(I)的結晶形態與藥學上容許之載體混合製造者。

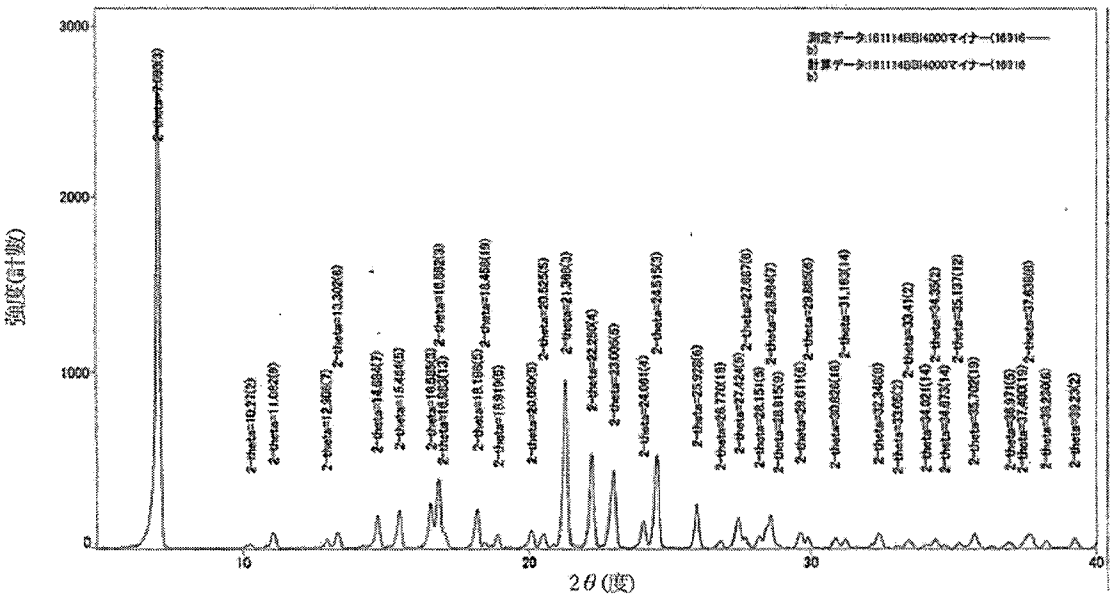
【請求項15】一種如請求項 1 或如請求項 4 至 10 中任一項所述之化合物(I)的結晶形態的用途，其係用於抗膽鹼劑的製造。

【請求項16】一種如請求項 1 或如請求項 4 至 10 中任一項所述之化合物(I)的結晶形態的用途，其係用於與乙醯膽鹼作用相關之疾病處置用之醫藥組成物的製造。

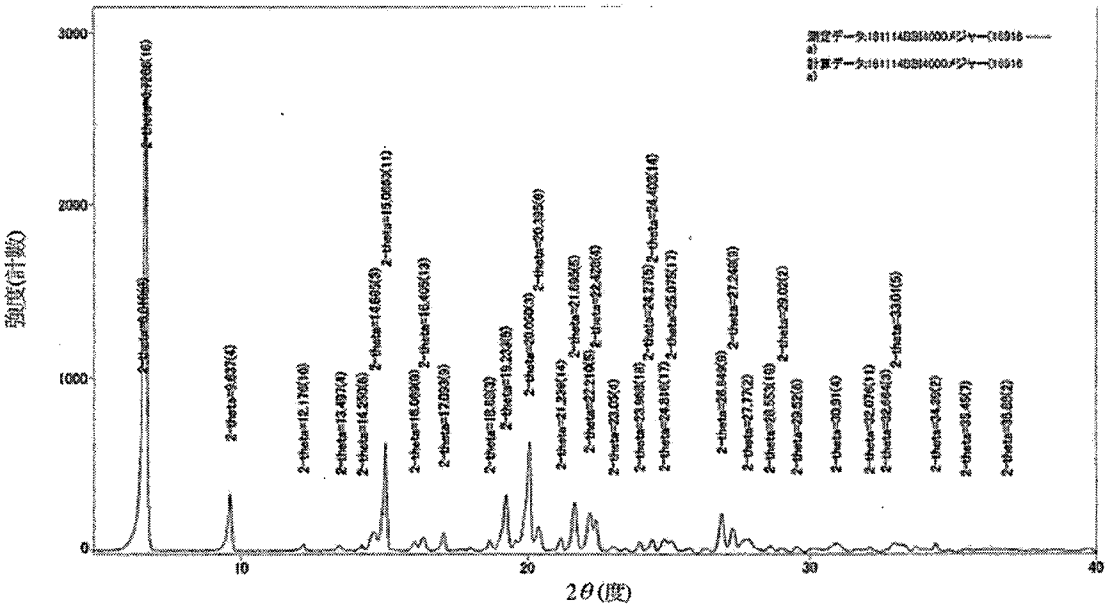
【請求項17】一種如請求項 1 或如請求項 4 至 10 中任一項所述之化合物(I)的結晶形態的用途，其係用於多汗症處置用之醫藥組成物的製造。

【請求項18】一種如請求項 1 或如請求項 4 至 10 中任一項所述之化合物(I)的結晶形態的用途，其係用於原發性腋下多汗症或原發性手掌多汗症處置用之醫藥組成物的製造。

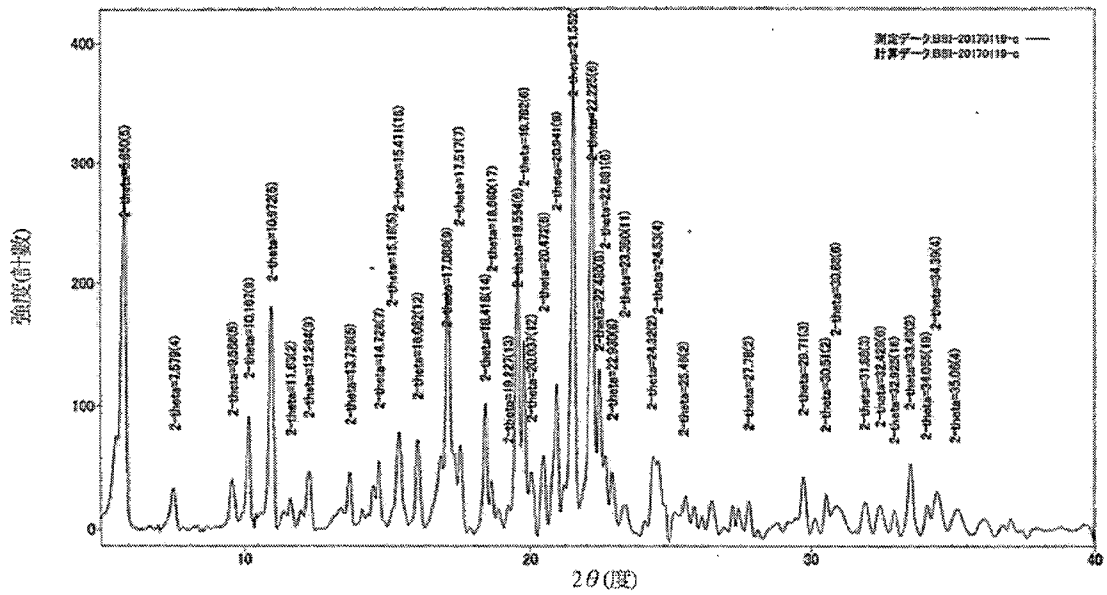
【發明圖式】


強度(計數)
2θ(度)
0
1000
2000
3000
10
20
30
40

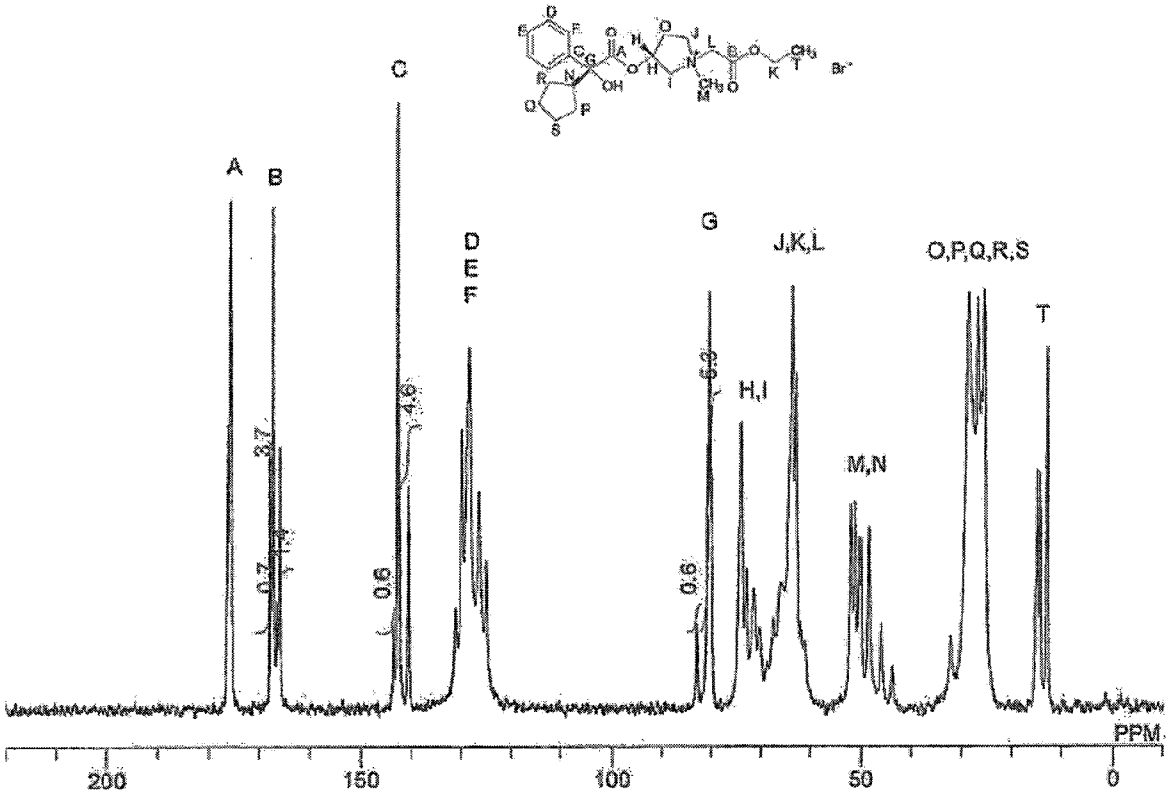
【圖1】


強度(計數)
2θ(度)
0
1000
2000
3000
10
20
30
40

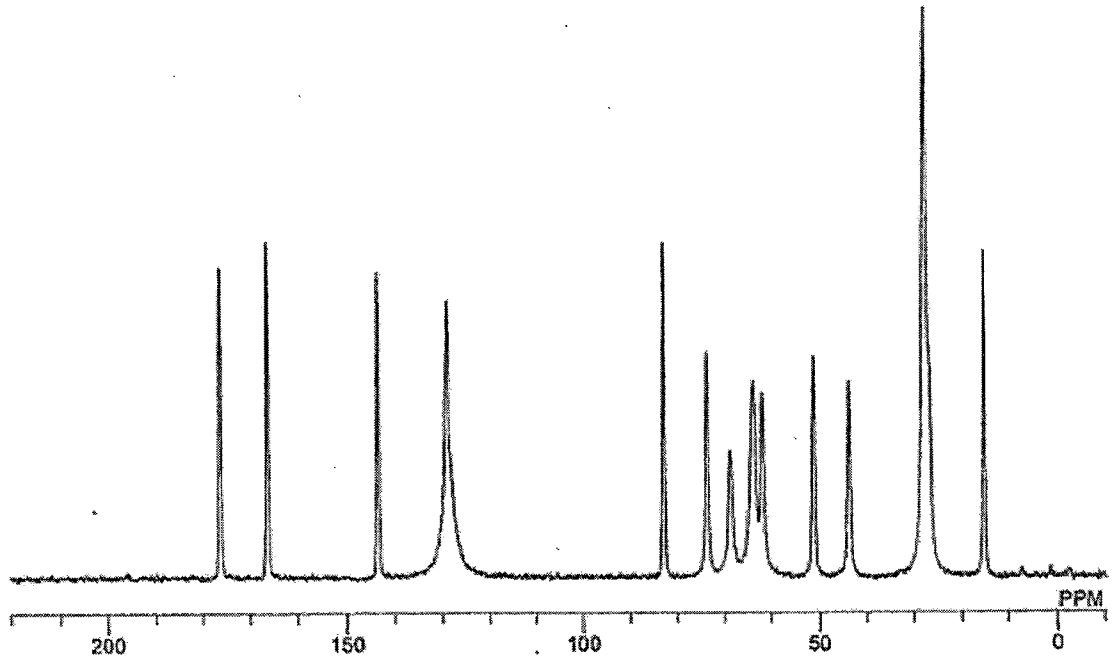
【圖2】


強度(計數)
2θ(度)
400
300
200
100
0
10
20
30
40

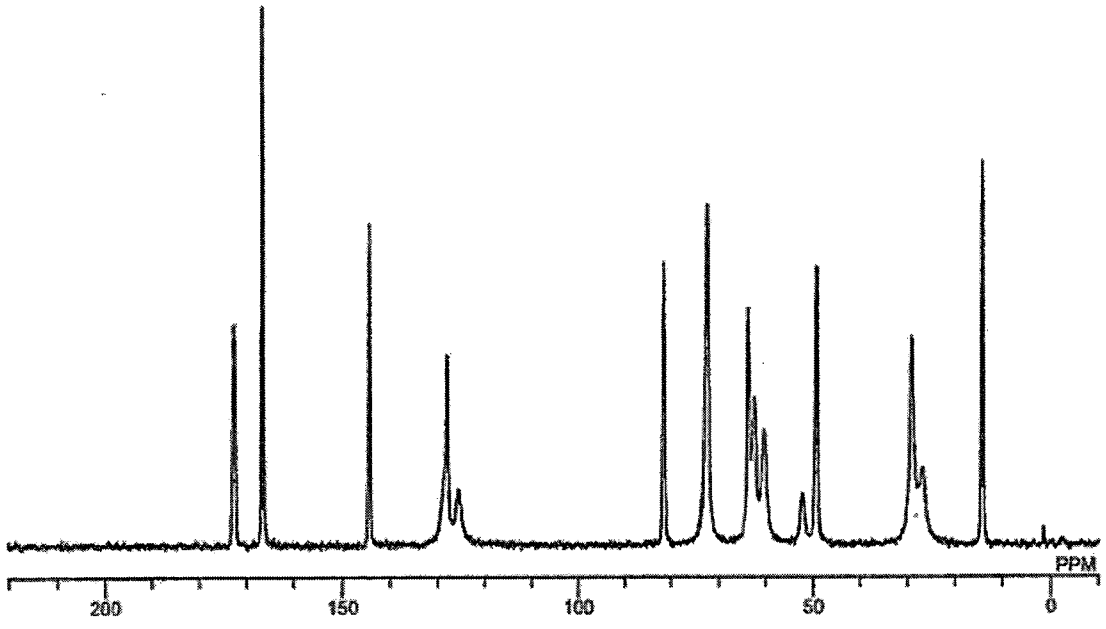
【圖3】


A
B
C
D
E
F
G
H,I
J,K,L
M,N
O,P,Q,R,S
T
3.7
0.7
0.6
4.6
6.9
0.6
PPM
200
150
100
50
0

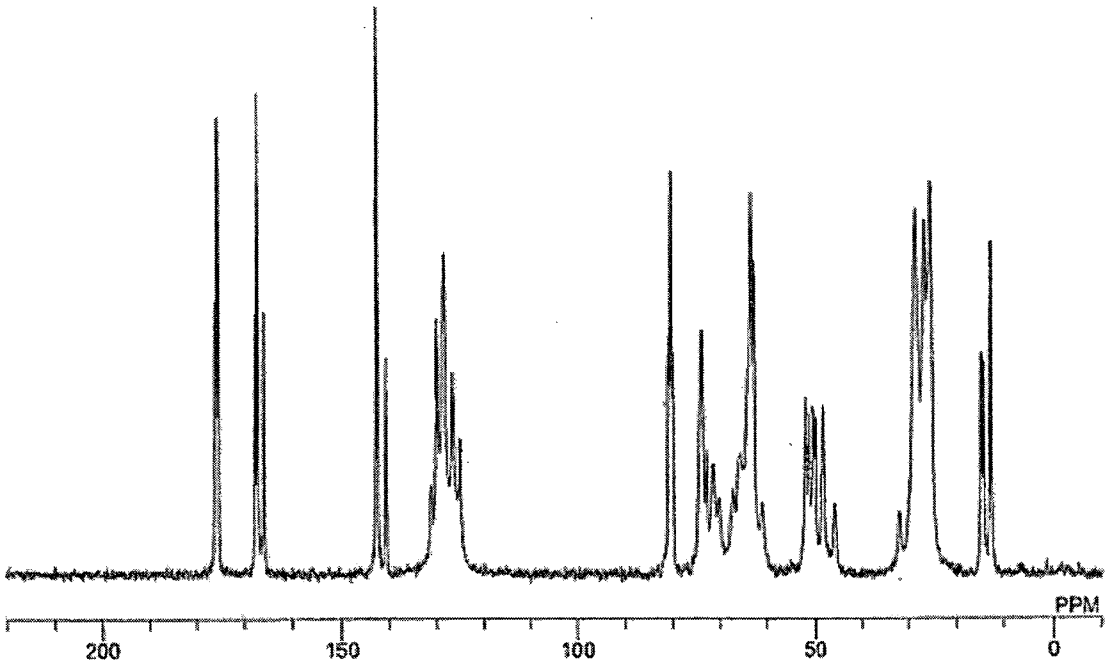
【圖4】



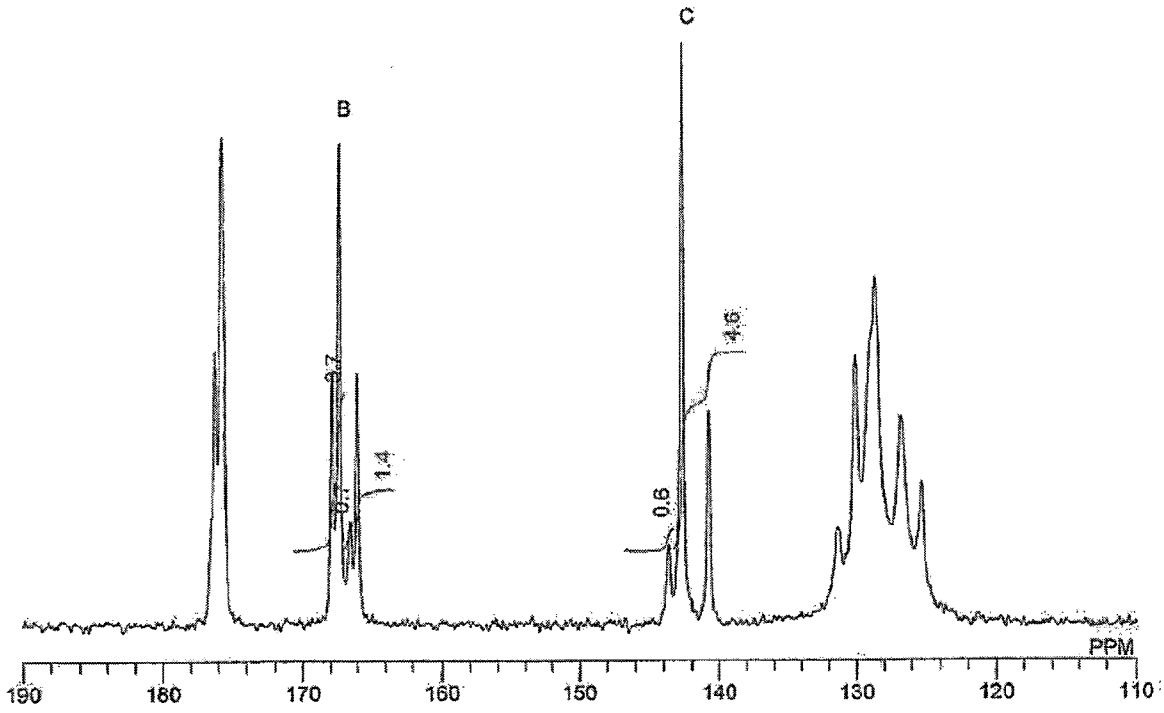
【圖5】



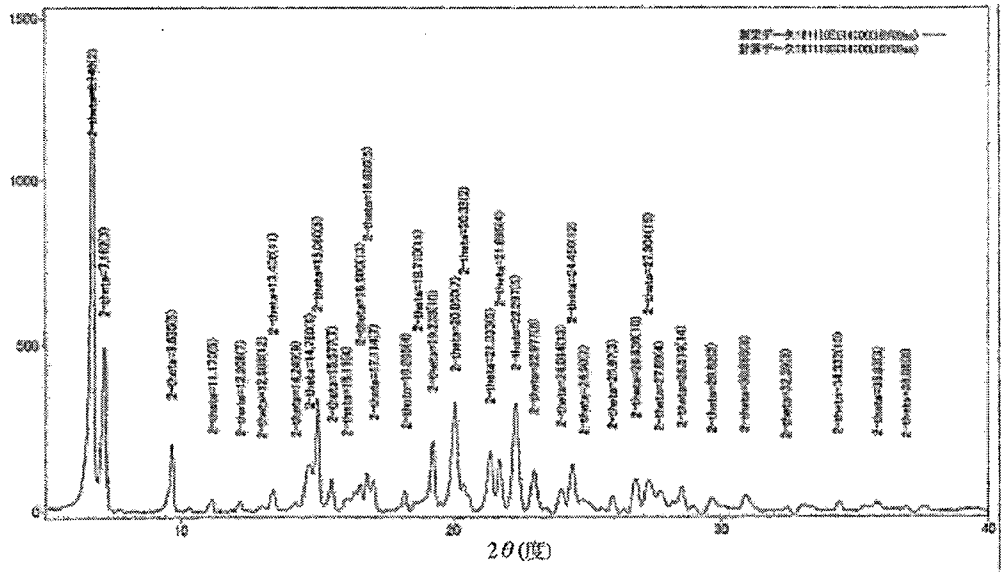
【圖6】


PPM
200
150
100
50
0

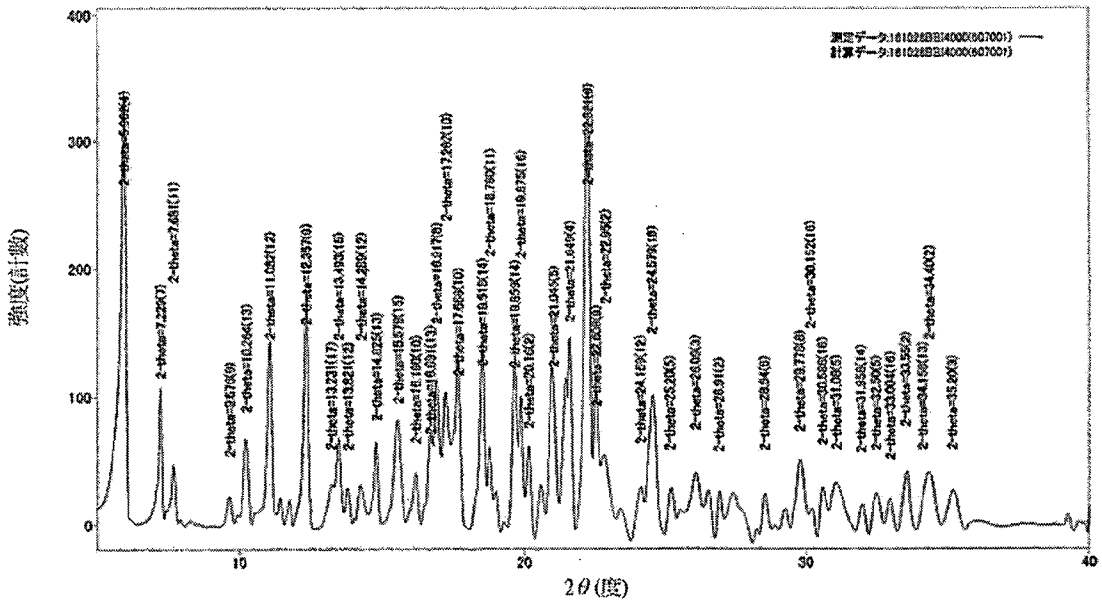
【圖7】


C
B
4.6
1.4
0.7
0.6
PPM
190
180
170
160
150
140
130
120
110

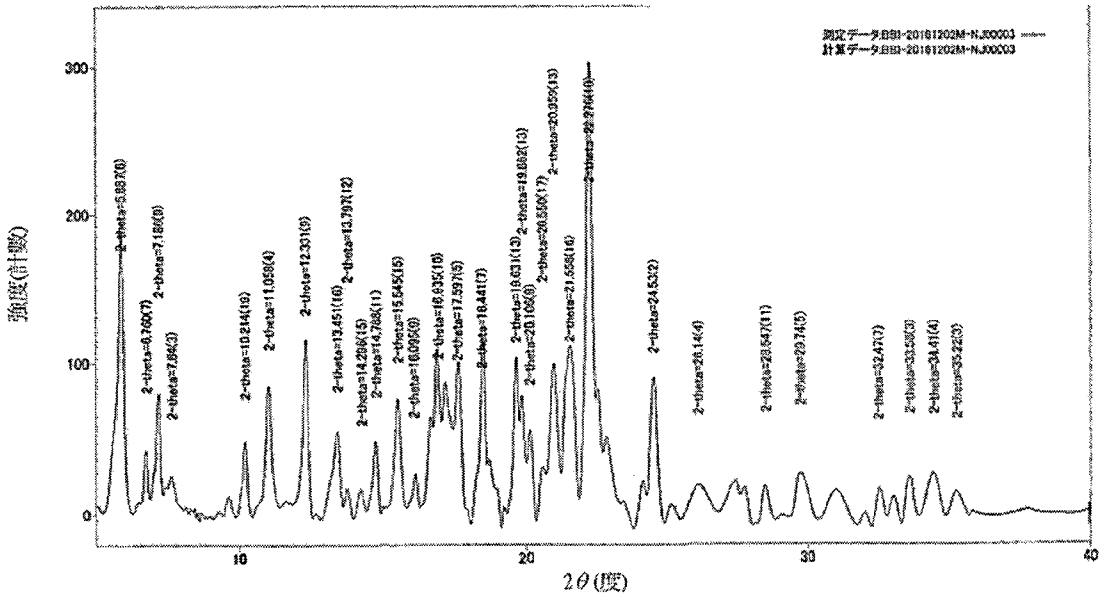
【圖8】



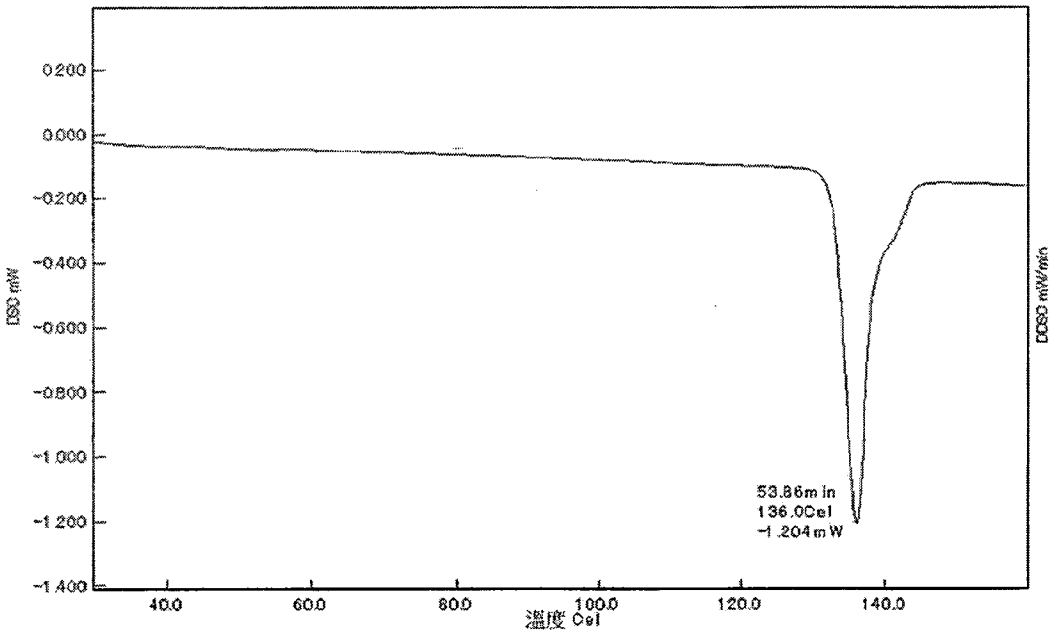
【圖9】



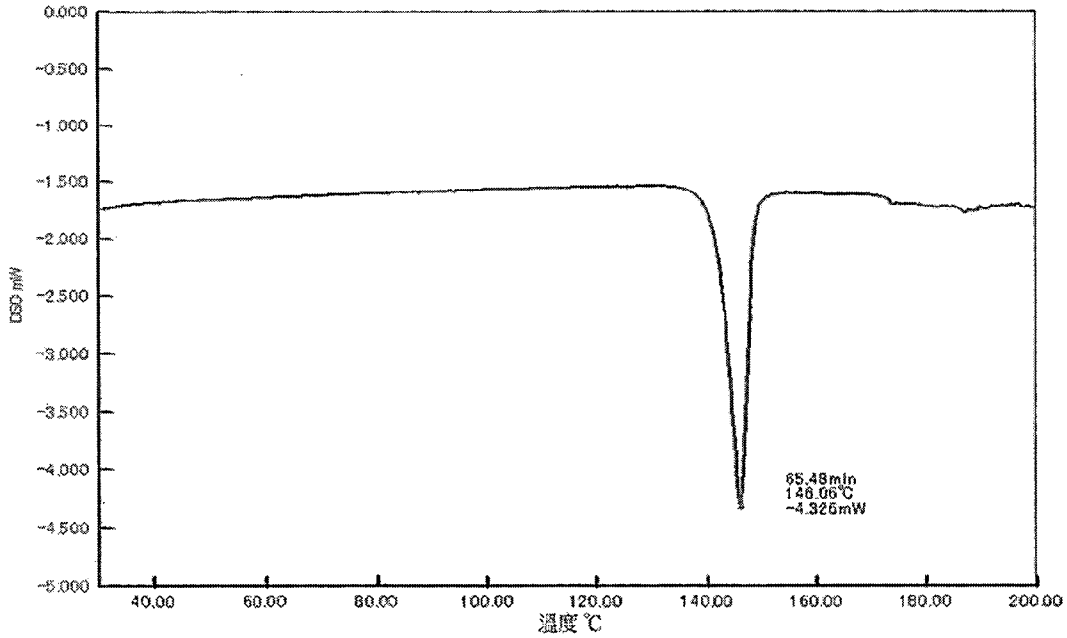
【圖10】



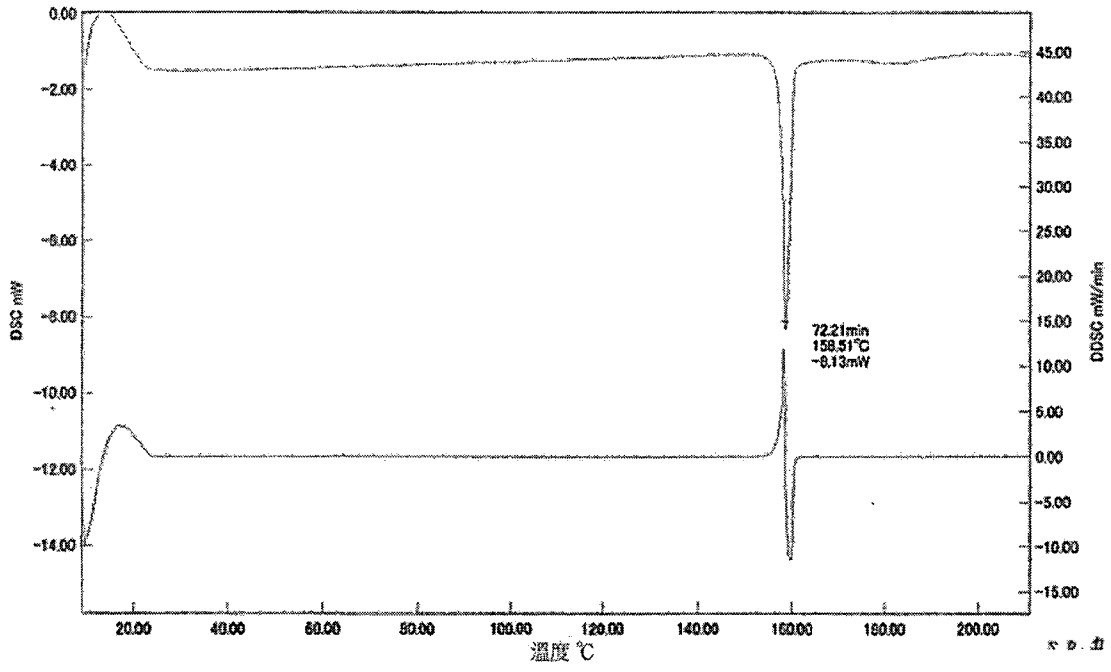
【圖11】



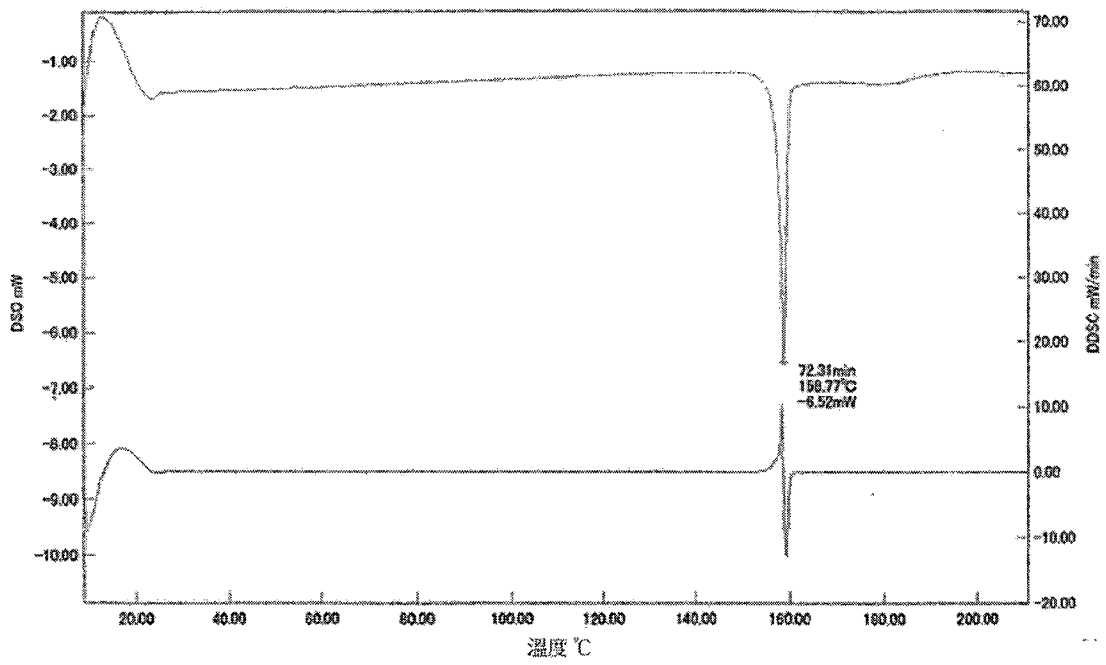
【圖12】


0.000
-0.500
-1.000
-1.500
-2.000
-2.500
-3.000
-3.500
-4.000
-4.500
-5.000
DSC mW
65.48min
146.06℃
-4.325mW
40.00
60.00
80.00
100.00
120.00
140.00
160.00
180.00
200.00
溫度 ℃

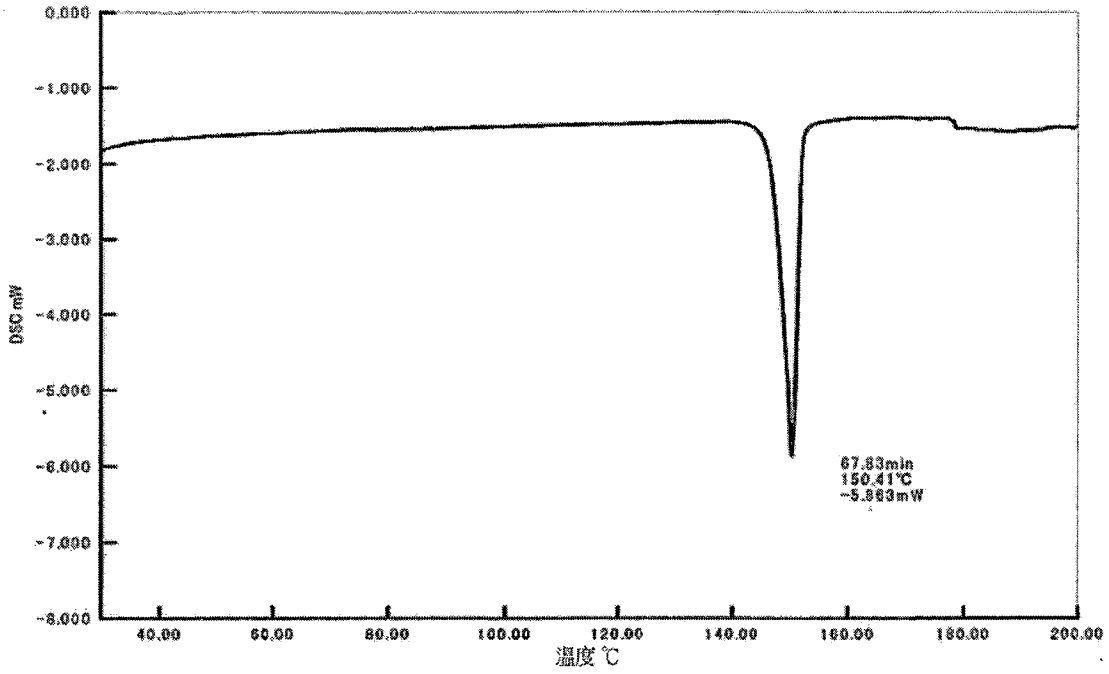
【圖13】


0.00
-2.00
-4.00
-6.00
-8.00
-10.00
-12.00
-14.00
DSC mW
45.00
40.00
35.00
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
-5.00
-10.00
-15.00
DDSC mW/min
72.21min
159.51℃
-8.13mW
20.00
40.00
60.00
80.00
100.00
120.00
140.00
160.00
180.00
200.00
溫度 ℃

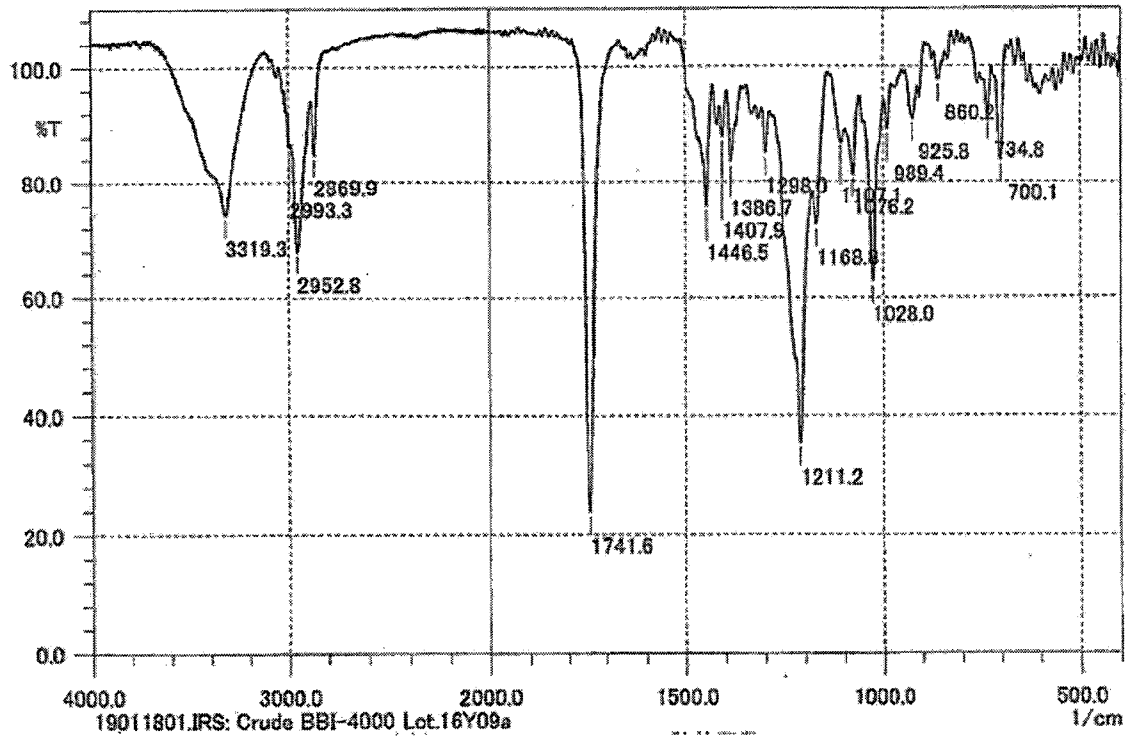
【圖14】


DSC mW
DDSC mW/min
72.31min
158.77°C
-6.52mW
溫度 °C

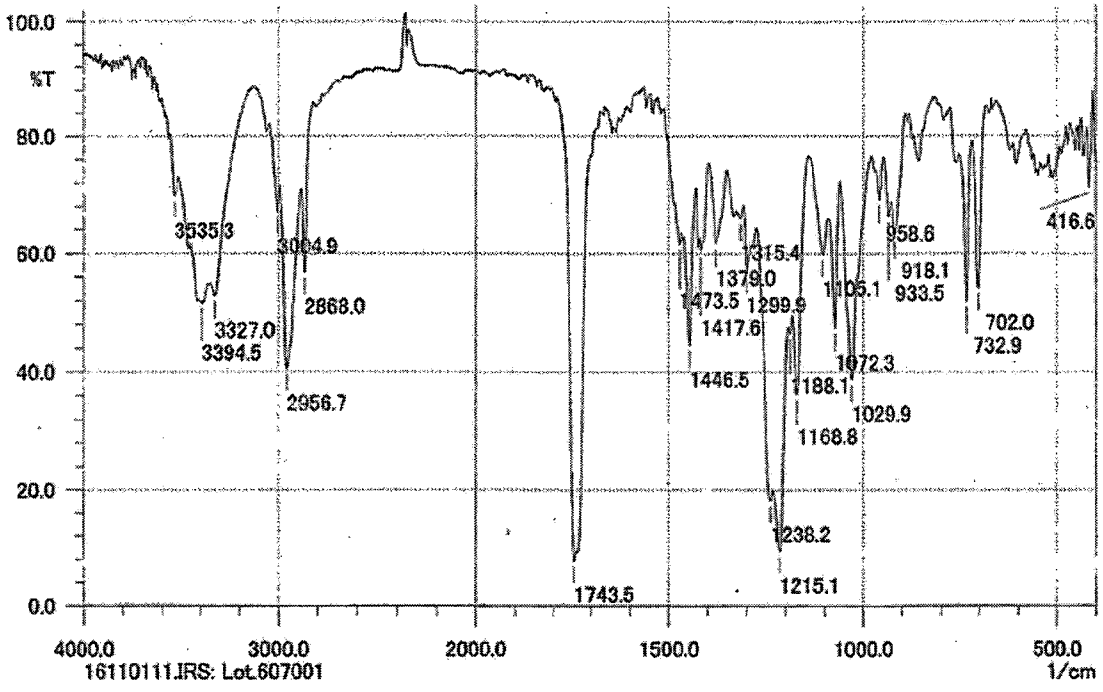
【圖15】


DSC mW
67.83min
150.41°C
-5.863mW
溫度 °C

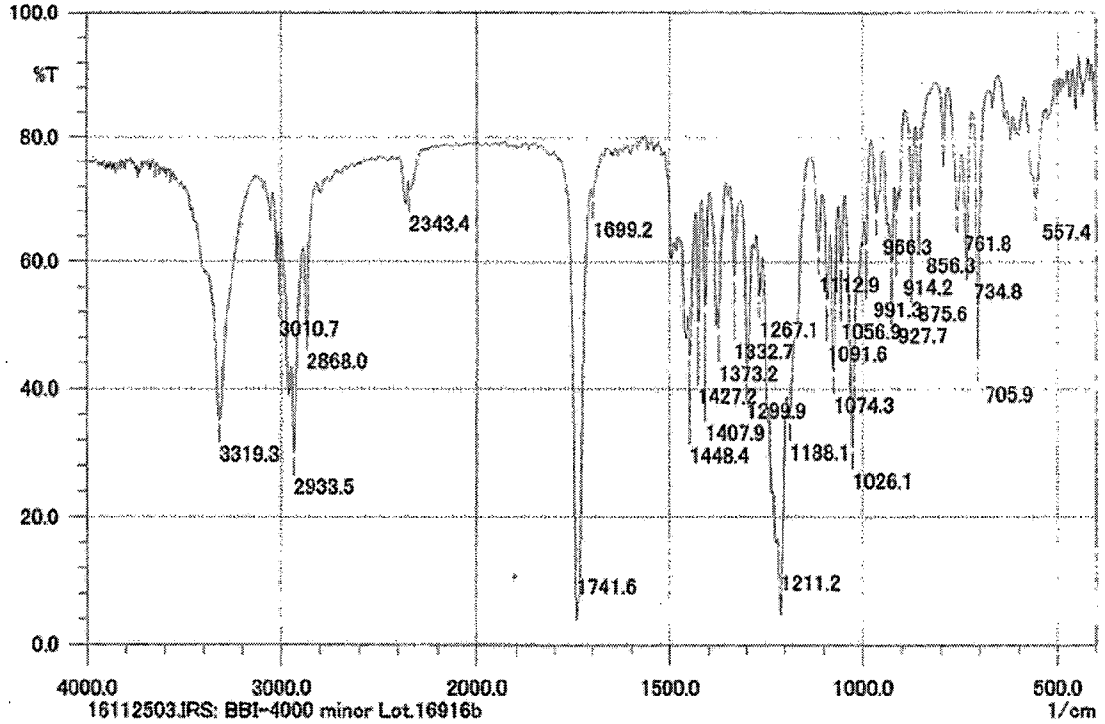
【圖16】


100.0
%T
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
3319.3
2969.9
2993.3
2952.8
1741.6
1446.5
1386.7
1407.9
1298.0
1211.2
1168.8
1107.1
1076.2
1028.0
989.4
925.8
860.2
734.8
700.1
4000.0
3000.0
2000.0
1500.0
1000.0
500.0
1/cm
19011801.IRS: Crude BBI-4000 Lot.16Y09a

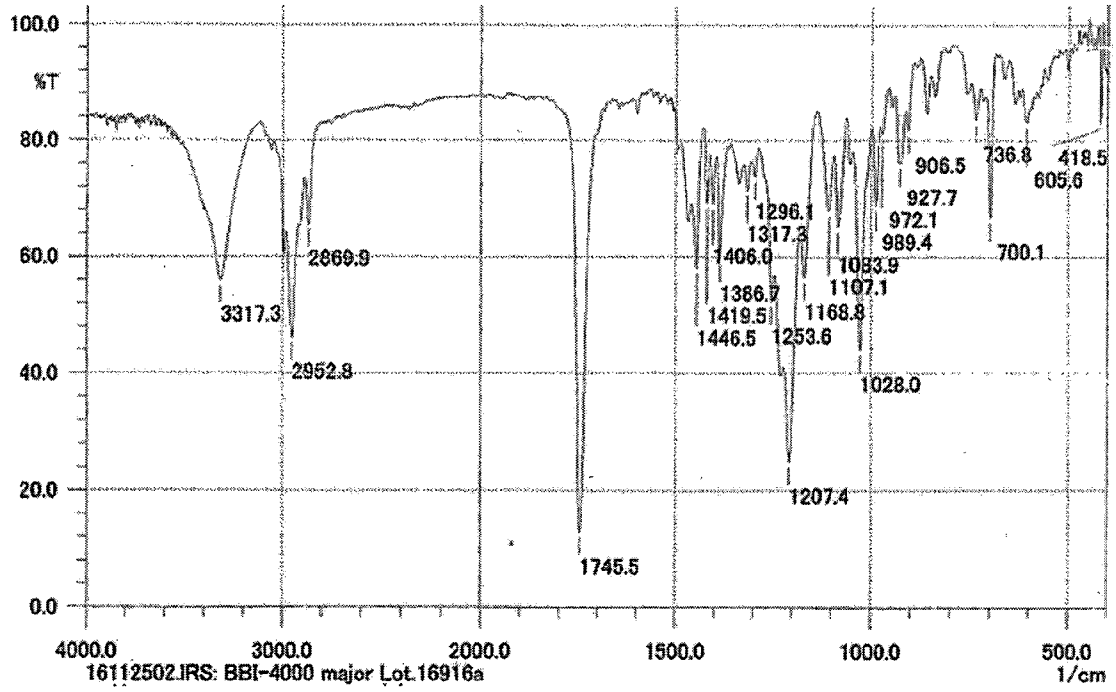
【圖17】


100.0
%T
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
3535.3
3327.0
3394.5
3004.9
2868.0
2956.7
1743.5
1446.5
1473.5
1417.6
1379.0
1315.4
1299.9
1238.2
1215.1
1188.1
1168.8
1105.1
1072.3
1029.9
958.6
933.5
918.1
732.9
702.0
416.6
4000.0
3000.0
2000.0
1500.0
1000.0
500.0
1/cm
16110111.IRS: Lot.607001

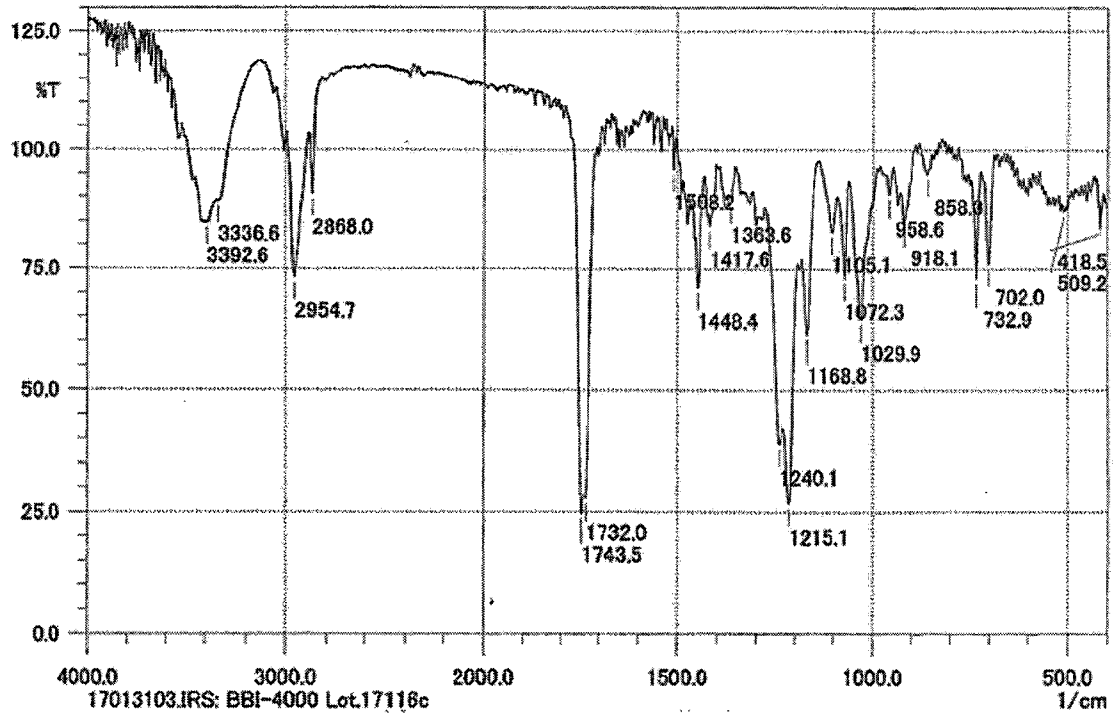
【圖18】


100.0
%T
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
4000.0
3000.0
2000.0
1500.0
1000.0
500.0
1/cm
16112503.IRS: BBI-4000 minor Lot.16916b
3319.3
3010.7
2868.0
2933.5
2343.4
1699.2
1741.6
1267.1
1332.7
1373.2
1427.2
1299.9
1407.9
1448.4
1188.1
1211.2
1112.9
1056.9
1091.6
1074.3
1026.1
966.3
914.2
991.3
875.6
927.7
856.3
761.8
734.8
705.9
557.4

【圖19】


100.0
%T
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
4000.0
3000.0
2000.0
1500.0
1000.0
500.0
1/cm
16112502.IRS: BBI-4000 major Lot.16916a
3317.3
2869.9
2952.8
1745.5
1296.1
1317.3
1406.0
1366.7
1419.5
1446.5
1253.6
1207.4
1168.8
1107.1
1083.9
1028.0
989.4
972.1
927.7
906.5
736.8
700.1
605.6
418.5

【圖20】


125.0
%T
100.0
75.0
50.0
25.0
0.0
3336.6
3392.6
2868.0
2954.7
1732.0
1743.5
1508.2
1363.6
1417.6
1448.4
1240.1
1215.1
1168.8
1105.1
1072.3
1029.9
958.6
858.9
918.1
702.0
732.9
418.5
509.2
4000.0
3000.0
2000.0
1500.0
1000.0
500.0
1/cm
17013103.IRS: BBI-4000 Lot.17116c

【圖21】