

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7617043号
(P7617043)

(45)発行日 令和7年1月17日(2025.1.17)

(24)登録日 令和7年1月8日(2025.1.8)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/10 (2006.01)

C 0 7 D 487/10

C S P

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

A 6 1 K 31/407

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/24

請求項の数 15 (全30頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-576883(P2021-576883)

(86)(22)出願日 令和2年6月23日(2020.6.23)

(65)公表番号 特表2022-539342(P2022-539342
A)

(43)公表日 令和4年9月8日(2022.9.8)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/039163

(87)国際公開番号 WO2020/263847

(87)国際公開日 令和2年12月30日(2020.12.30)

審査請求日 令和5年6月22日(2023.6.22)

(31)優先権主張番号 62/865,826

(32)優先日 令和1年6月24日(2019.6.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 520203079

ノーレックス インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0
7 9 4 0 マディソン ジラルダ ファー
ムズ 5

(74)代理人 100094569

弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100103610

弁理士 吉 田 和彦

(74)代理人 100109070

弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

最終頁に続く

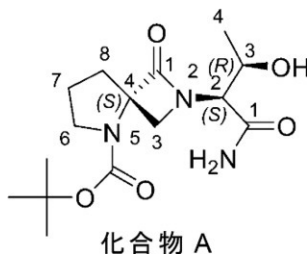
(54)【発明の名称】 tert-ブチル(S)-2-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

化合物A：

【化1】



の固体結晶性形態 I を調製する方法であって、
化合物 A を酢酸エチルに溶解させ、溶液を加熱する工程、
前記溶液を冷却する工程、および
ジイソプロピルエーテルを前記溶液に添加する工程
を含む、方法。

【請求項2】

前記溶液が、約 65 ~ 約 70 に加熱される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記溶液が、約 25 に冷却される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3 および 12.8 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：13.7、15.3、15.7、16.8、17.3、18.5 および 19.9 を有するものから選択される 1 個または複数のピーク (2) をさらに有する、請求項 4 に記載の方法。

10

【請求項 6】

化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3 および 15.7 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7 および 16.8 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7、16.8 および 17.3 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 9】

化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7、16.8、17.3 および 18.5 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7、16.8、17.3、18.5 および 19.9 を有するものから選択される 3、4 または 5 個のピーク (2) を有する、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 11】

化合物 A の固体結晶性形態 I が、約 159 の吸熱ピークを有する DSC を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

化合物 A の固体結晶性形態 I が、斜方晶系、 $P2_12_12_1$ 空間群、ならびに以下の単位格子寸法： $a = 5.85088(9)$ 、 $b = 11.57133(12)$ および $c = 25.8340(3)$ 、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ 、 $V = 1749.02(4) \text{ \AA}^3$ 、 $Z = 4$ を伴う結晶形態を有する、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 13】

化合物 A の固体結晶性形態 I が、無水物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

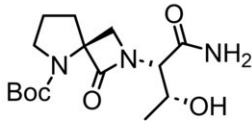
斜方晶系、 $P2_12_12_1$ 空間群、ならびに以下の単位格子寸法： $a = 5.85088(9)$ 、 $b = 11.57133(12)$ および $c = 25.8340(3)$ 、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ 、 $V = 1749.02(4) \text{ \AA}^3$ 、 $Z = 4$ を有する、tert-ブチル(S)-2-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレートの結晶形態。

50

【請求項 15】

化合物 A :

【化 2】



化合物A

の結晶性形態 I 及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、化合物 A の結晶性形態 I が、斜方晶系、 $P2_12_12_1$ 空間群、ならびに以下の単位格子寸法： $a = 5.85088(9)$ 、 $b = 11.57133(12)$ および $c = 25.8340(3)$ 、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ 、 $V = 1749.02(4) \text{ \AA}^3$ 、 $Z = 4$ を伴う結晶形態を有する、医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は、2019年6月24日に出願された米国仮特許出願第62/865,826号に対する優先権および/またはその利益を主張し、これは、その全体が、参照によって本明細書に組み込まれ、本出願について主張する優先権および/または利益の基礎としての役割を果たす。

20

本明細書に記載の主題は、tert-ブチル(S)-2-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレートの固体状態形態、例えば、結晶性形態およびアモルファス形態、その医薬組成物、調製のための方法、ならびにその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

N-メチル-D-アスパラギン酸受容体(NMDA受容体)は、記憶獲得、保持および学習などの多くのより高次の認知機能において基礎をなすシナプス可塑性において、ならびにある一定の認知経路において、および痛みの知覚において、主要な役割を果たすと考えられている。NMDA受容体はまた、広域スペクトルのCNS障害に関与すると思われる。したがって、NMDA受容体調節剤は、薬学的利益を提供することができる。

30

tert-ブチル(S)-2-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレートは、例えば、うつしの処置のために有用であり得るNMDA受容体調節剤として、米国特許第9,512,134号(前記特許は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる)に開示されている。医薬組成物およびそれらの製造において使用することができる化合物Aの安定な固体状態形態についての必要性が残されている。

【発明の概要】

【0003】

下記に記載および説明される以下の態様およびその実施形態は、例示的かつ実例であって、範囲を限定するものではないことを意味する。

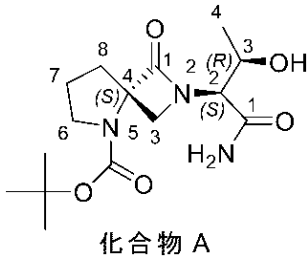
一態様において、tert-ブチル(S)-2-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート(本明細書の以下において「化合物A」)の固体形態が提供される。化合物Aは、下記の構造：

【0004】

40

50

【化 1】



を有する。

【0005】

いくつかの実施形態において、化合物 A の結晶性形態 I として表される化合物 A の結晶性無水形態が本明細書に開示される。

いくつかの実施形態において、化合物 A の結晶性形態 II として表される化合物 A の結晶性二水和物形態が本明細書に開示される。

いくつかの実施形態において、化合物 A のアモルファス形態が本明細書に開示される。

別の態様において、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体および化合物 A の固体形態を含む医薬組成物が本明細書に開示される。

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤および化合物 A の結晶性形態 I を含む医薬組成物が本明細書に開示される。

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤および化合物 A の結晶性形態 II を含む医薬組成物が本明細書に開示される。

いくつかの実施形態において、薬学的に許容される賦形剤および化合物 A のアモルファス形態を含む医薬組成物が本明細書に開示される。

【0006】

別の態様において、NMDA 調節に応答する疾患または障害、例えば、大うつ病性障害のための処置の必要性が認識された対象を処置する方法であって、それを必要とする前記対象に、治療有効量の医薬組成物を投与することを含み、医薬組成物が、薬学的に許容される賦形剤および化合物 A の固体形態を含む、方法が開示される。

いくつかの実施形態において、NMDA 調節に応答する疾患または障害、例えば、大うつ病性障害のための処置の必要性が認識された対象を処置する方法であって、それを必要とする前記対象に、治療有効量の医薬組成物を投与することを含み、医薬組成物が、薬学的に許容される賦形剤および化合物 A の結晶性形態 I を含む、方法が開示される。

いくつかの実施形態において、NMDA 調節に応答する疾患または障害、例えば、大うつ病性障害のための処置の必要性が認識された対象を処置する方法であって、それを必要とする前記対象に、治療有効量の医薬組成物を投与することを含み、医薬組成物が、薬学的に許容される賦形剤および化合物 A の結晶性形態 II を含む、方法が開示される。

いくつかの実施形態において、NMDA 調節に応答する疾患または障害、例えば、大うつ病性障害のための処置の必要性が認識された対象を処置する方法であって、それを必要とする前記対象に、治療有効量の医薬組成物を投与することを含み、医薬組成物が、薬学的に許容される賦形剤および化合物 A のアモルファス形態を含む、方法が開示される。

【0007】

別の態様において、化合物 A の固体形態を調製する方法が開示される。

いくつかの実施形態において、化合物 A の結晶性形態 I を調製する方法が開示される。

いくつかの実施形態において、化合物 A の結晶性形態 II を調製する方法が開示される。

いくつかの実施形態において、化合物 A のアモルファス形態を調製する方法が開示される。

いくつかの非限定的な例示的实施形態を下記に列挙する。

例示実施形態 1 : 化合物 A :

10

20

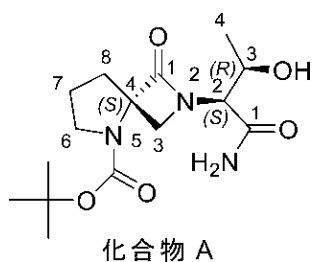
30

40

50

【 0 0 0 8 】

【 化 2 】



10

の固体結晶性形態 I を調製する方法であって、
 化合物 A を酢酸エチルに溶解させ、溶液を加熱すること；
 溶液を冷却すること；および
 ジイソプロピルエーテルを溶液に添加すること
 を含む、方法。

例示実施形態 2：溶液が、約 65 ～ 約 70 に加熱される、例示実施形態 1 に記載の方法。

例示実施形態 3：溶液が、約 25 に冷却される、例示実施形態 1 に記載の方法。

例示実施形態 4：化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3 および 12.8 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

例示実施形態 5：化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：13.7、15.3、15.7、16.8、17.3、18.5 および 19.9 を有するものから選択される 1 個または複数のピーク (2) をさらに有する、例示実施形態 4 に記載の方法。

例示実施形態 6：化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8 および 13.7 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

例示実施形態 7：化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3 および 15.7 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

例示実施形態 8：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7 および 16.8 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

例示実施形態 9：化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7、16.8 および 17.3 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

例示実施形態 10：化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7、16.8、17.3 および 18.5 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

例示実施形態 11：化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7、16.8、17.3、18.5 および 19.9 を有するものから選択される 3、4 または 5 個のピーク (2) を有する、例示実施形態 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

例示実施形態 12：化合物 A の固体結晶性形態 I が、図 1 に示される XRPD パターンの 1 個と実質的に類似の XRPD パターンを有する、例示実施形態 1 ～ 3 のいずれか 1 項

50

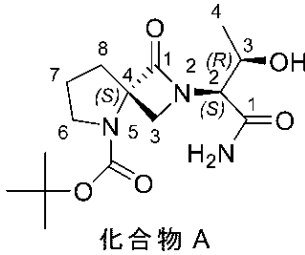
に記載の方法。

例示実施形態 13：化合物 A の固体結晶性形態 I が、約 159 の吸熱ピークを有する DSC を有する、例示実施形態 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

例示実施形態 14：化合物 A：

【0009】

【化3】



10

の固体結晶性形態であって、

化合物 A の結晶性形態 I である、固体結晶性形態。

例示実施形態 15：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3 および 12.8 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 14 に記載の固体結晶性形態。

20

例示実施形態 16：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：13.7、15.3、15.7、16.8、17.3、18.5 および 19.9 を有するものから選択される 1 個または複数のピーク (2) をさらに有する、例示実施形態 15 に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態 17：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8 および 13.7 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 14 に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態 18：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3 および 15.7 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 14 に記載の固体結晶性形態。

30

例示実施形態 19：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7 および 16.8 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 14 に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態 20：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7、16.8 および 17.3 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 14 に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態 21：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7、16.8、17.3 および 18.5 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 14 に記載の固体結晶性形態。

40

例示実施形態 22：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7、16.8、17.3、18.5 および 19.9 を有するものから選択される 3、4 または 5 個のピーク (2) を有する、例示実施形態 14 に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態 23：図 1 に示される XRPD パターンの 1 個と実質的に類似の XRPD パターンを有する、例示実施形態 14 に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態 24：約 159 の吸熱ピークを有する DSC を有する、例示実施形態 14 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態 25：例示実施形態 14 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の固体結晶性形態を

50

含む固体組成物であって、固体組成物が、化合物 A の任意の他の固体形態を少なくとも 99 質量%、少なくとも 95 質量%、少なくとも 90 質量%、少なくとも 80 質量%、少なくとも 70 質量%、少なくとも 60 質量%または少なくとも 50 質量%含まない、固体組成物。

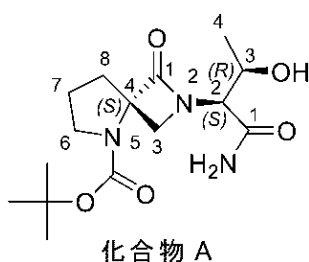
例示実施形態 26：例示実施形態 14～24 のいずれか 1 項に記載の固体結晶性形態および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

例示実施形態 27：固体結晶性形態が、医薬組成物中の tert - ブチル (S) - 2 - ((2S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 5 - カルボキシレートの総量の少なくとも 99 質量%、少なくとも 95 質量%、少なくとも 90 質量%、少なくとも 80 質量%、少なくとも 70 質量%、少なくとも 60 質量%または少なくとも 50 質量%である、例示実施形態 26 に記載の医薬組成物。

例示実施形態 28：化合物 A：

【0010】

【化4】



の固体結晶性形態であって、

化合物 A の結晶性形態 I I である、固体結晶性形態。

例示実施形態 29：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：9.4、10.8、11.9 および 13.0 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 28 に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態 30：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：13.7、15.5、16.0、20.0、20.4、21.3 および 23.3 を有するものから選択される 1 個または複数のピーク (2) をさらに有する、例示実施形態 29 に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態 31：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：9.4、10.8、11.9、13.0 および 13.7 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 28 に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態 32：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：9.4、10.8、11.9、13.0、13.7、15.5 および 16.0 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 28 に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態 33：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：9.4、10.8、11.9、13.0、13.7、15.5、16.0、20.0 および 20.4 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 28 に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態 34：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：9.4、10.8、11.9、13.0、13.7、15.5、16.0、20.0、20.4 および 21.3 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 28 に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態 35：粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：9.4、10.8、11.9、13.0、13.7、15.5、16.0、20.0、20.4、21.3 および 23.3 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、例示実施形態 2

10

20

30

40

50

8に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態36：粉末X線回折パターンにおいて、およそ以下の値：9.4、10.8、11.9、13.0、13.7、15.5、16.0、20.0、20.4、21.3および23.3を有するものから選択される3、4または5個のピーク(2θ)を有する、例示実施形態28に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態37：図3に示される2個のXRPDパターンの1個と実質的に類似のXRPDパターンを有する、例示実施形態28に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態38：約82および約159の吸熱ピークを有するDSCを有する、例示実施形態28～37のいずれか1項に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態39：およそ9.6質量%の水の喪失(loss)を伴って、およそ60より上で脱水を示すTGAを有する、例示実施形態28～38のいずれか1項に記載の固体結晶性形態。

10

例示実施形態40：0%のRHおよび25において約11%の質量の変化を示すDVSを有し、質量が、20%のRHまたはそれより上のRHで水を喪失しない、例示実施形態28～39のいずれか1項に記載の固体結晶性形態。

例示実施形態41：例示実施形態28～40のいずれか1項に記載の固体結晶性形態を含む固体組成物であって、化合物Aの任意の他の固体形態を少なくとも99質量%、少なくとも95質量%、少なくとも90質量%、少なくとも80質量%、少なくとも70質量%、少なくとも60質量%または少なくとも50質量%含まない、固体組成物。

例示実施形態42：例示実施形態28～40のいずれか1項に記載の固体結晶性形態および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

20

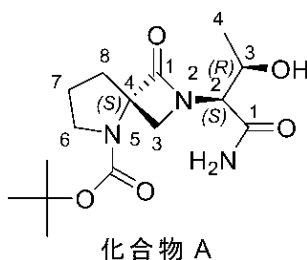
例示実施形態43：固体結晶性形態が、医薬組成物中のtert-ブチル(S)-2-(2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレートの総量の少なくとも99質量%、少なくとも95質量%、少なくとも90質量%、少なくとも80質量%、少なくとも70質量%、少なくとも60質量%または少なくとも50質量%である、例示実施形態42に記載の医薬組成物。

例示実施形態44：化合物A：

【0011】

【化5】

30



の固体アモルファス形態。

40

例示実施形態45：粉末X線回折パターンにおいて、アモルファスハローを有する、例示実施形態44に記載の固体アモルファス形態。

例示実施形態46：図7と実質的に類似のXRPDパターンを有する、例示実施形態44に記載の固体アモルファス形態。

例示実施形態47：例示実施形態44～46のいずれか1項に記載のアモルファス形態および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

例示実施形態48：アモルファス形態が、医薬組成物中のtert-ブチル(S)-2-(2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレートの総量の少なくとも99質量%、少なくとも95質量%、少なくとも90質量%、少なくとも80質

50

量%、少なくとも70質量%、少なくとも60質量%または少なくとも50質量%である、例示実施形態47に記載の医薬組成物。

例示実施形態49：NMDA調節に応答する疾患または障害のための処置の必要性が認識された対象を処置する方法であって、それを必要とする前記対象に、治療有効量の例示実施形態26、27、42、43、47および46のいずれか1項に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

例示実施形態50：疾患または障害が、自閉症、不安、うつ、双極性障害、注意欠陥障害、注意欠陥・多動障害(ADHD)、統合失調症、精神障害、精神病症状、社会的離脱、強迫性障害(OCD)、恐怖症、心的外傷後ストレス症候群、行動障害、衝動制御障害、物質乱用障害(substance abuse disorder)、睡眠障害、記憶障害、学習障害、尿失禁、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、フリードライヒ運動失調症、ダウン症、脆弱X症候群、結節性硬化症、オリブ橋小脳萎縮症、脳性麻痺、薬物誘発性視神経炎、虚血性網膜症、糖尿病性網膜症、緑内障、認知症、AIDS認知症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、痙縮、ミオクロヌス、筋痙攣、トゥレット症候群、てんかん、脳虚血、脳卒中、脳腫瘍、外傷性脳損傷、心停止、脊髄症、脊髄損傷、末梢神経障害、急性神経障害性疼痛および慢性神経障害性疼痛から選択される、例示実施形態49に記載の方法。

10

例示実施形態51：物質乱用障害が、離脱症状、オピエート中毒、ニコチン中毒およびエタノール中毒から選択される、例示実施形態50に記載の方法。

例示実施形態52：記憶障害が、欠損、喪失、および新たな記憶を作成する能力の低下から選択される、例示実施形態50に記載の方法。

20

例示実施形態53：疾患または障害が、大うつ病性障害である、例示実施形態49に記載の方法。

例示実施形態54：斜方晶系、 $P2_12_12_1$ 空間群、ならびに以下の単位格子寸法： $a = 5.85088(9)$ 、 $b = 11.57133(12)$ および $c = 25.8340(3)$ 、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ 、 $V = 1749.02(4) \text{ \AA}^3$ 、 $Z = 4$ を有する、tert-ブチル(S)-2-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレートの結晶形態。

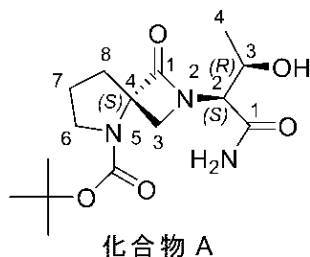
例示実施形態55：斜方晶系、 $P2_12_12_1$ 空間群、ならびに以下の単位格子寸法： $a = 8.9035(2)$ 、 $b = 10.5404(2)$ および $c = 21.3018(5)$ 、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ 、 $V = 1999.10(8) \text{ \AA}^3$ 、 $Z = 4$ を有する、tert-ブチル(S)-2-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート二水和物の結晶形態。

30

例示実施形態56：実質的に本明細書に記載の通りの、化合物A：

【0012】

【化6】



40

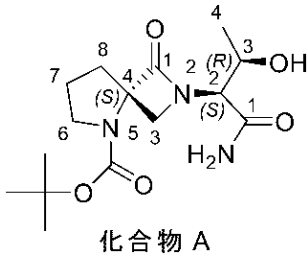
の固体結晶性形態。

例示実施形態57：実質的に本明細書に記載の通りの、化合物A：

【0013】

50

【化 7】



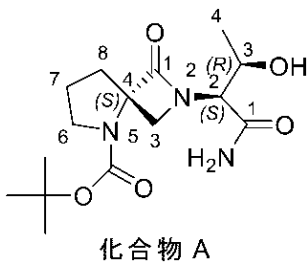
10

の固体結晶性形態 I。

例示実施形態 5 8：実質的に本明細書に記載の通りの、化合物 A：

【0014】

【化 8】



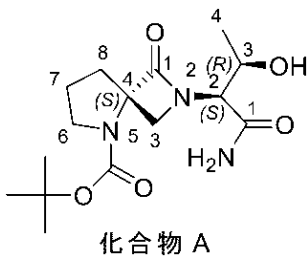
20

の固体結晶性形態 I I。

例示実施形態 5 9：実質的に本明細書に記載の通りの、化合物 A：

【0015】

【化 9】



30

の固体アモルファス形態。

【0016】

態様のそれぞれの追加の実施形態は、以下の説明、図面、実施例および特許請求の範囲から明らかであろう。前述および以下の説明から理解され得るように、本明細書に記載のそれぞれおよびすべての特徴、ならびにそのような特徴の 2 個以上のそれぞれおよびすべての組み合わせは、その特徴が、組み合わせが互いに矛盾しないように含まれる限り、本開示の範囲内に含まれる。加えて、任意の特徴または特徴の組み合わせは、本発明の任意の実施形態から、特に排除されることがある。本発明の追加の態様および利点が、特に添付の実施例および図面と合わせて考慮される場合、以下の説明および特許請求の範囲に明記される。

40

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図 1】図 1 は、化合物 A の結晶形態 I の実験から得た粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、および化合物 A の結晶形態 I の単結晶構造から算出された粉末 X 線回折パターンを示

50

す。

【図 2】図 2 は、化合物 A の結晶形態 I の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを示す。

【図 3】図 3 は、化合物 A の結晶形態 I I の実験から得た粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、および化合物 A の結晶形態 I I の単結晶構造から算出された粉末 X 線回折パターンを示す。

【図 4】図 4 は、化合物 A の結晶形態 I I の熱重量分析 (TGA) 曲線を示す。

【図 5】図 5 は、化合物 A の結晶形態 I I の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを示す。

【図 6】図 6 は、化合物 A の結晶形態 I I の 25 °C での水蒸気等温線 (DVS) の脱着プロファイルを示す。

【図 7】図 7 は、化合物 A のアモルファス形態の実験から得た粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 8】図 8 は、単結晶 X 線分析に基づく化合物 A の結晶形態 I の原子変位楕円体図を示す。

【図 9】図 9 は、軸に沿って見た化合物 A の結晶形態 I のパッキング図を示す。

【図 10】図 10 は、単結晶 X 線分析に基づく化合物 A の結晶形態 I I の分子配座図を示す。水素原子は図において省略され、重原子 (C、N、O) のみが表される。

【図 11】図 11 は、軸に沿って見た化合物 A の結晶形態 I I のパッキング図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

I . 定義

ここに、さまざま態様を、本明細書の以下において、より完全に記載する。しかしながら、そのような態様は、多くの異なる形態で具体化されることがあり、本明細書において説明される実施形態を限定するものとして解釈されるべきではなく、むしろ、これらの実施形態が、本開示は、徹底的かつ完全であり、その範囲を当業者に完全に伝えるように、提供される。

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、個体または対象に対する利益を示すのに十分な化合物の量を意図する。この量は、NMDA 調節に応答する疾患または障害、例えば、大うつ病性障害の症状の重症度を、予防、軽減、減弱またはそうでなければ低減する。

値の範囲が提供される場合、その範囲の上限および下限の間にそれぞれ介在する値、ならびにその述べられた範囲中の任意の他の述べられた値または介在する値は、本開示内に包含されることが意図される。例えば、1 μm ~ 8 μm の範囲が述べられる場合、1 μm 以上の値の範囲および 8 μm 以下の値の範囲と同様に、2 μm 、3 μm 、4 μm 、5 μm 、6 μm および 7 μm も明白に開示されていることが意図される。

単数形の「a」、「an」および「the」は、文脈が他を明確に指図しない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「賦形剤」への言及は、単一の賦形剤だけでなく、2 種以上の同じまたは異なる賦形剤などを含む。

「about (約、およそ)」という用語は、特に、所与の量に対する言及において、プラスまたはマイナス 5%、15% もしくは 20% の偏差を包含することを意味する。

【0019】

II . 化合物 A の固体状態形態

化合物 A の固体状態形態およびそれらを調製する方法が本明細書に開示される。

固体状態形態は、結晶性 (固体形態の分子が、単位格子によって記載され得る長期の規則的に繰り返される結晶格子に配列される) またはアモルファス (固体形態の分子が、任意の著しく規則的に繰り返される方法で配列されない) であり得る。さらにまた、特に、結晶性形態に関して、化合物 A は、結晶格子の唯一の構成成分として結晶格子中に存在し得る (例えば、化合物 A は、結晶性固体状態中に、無水形態または他の非溶媒和形態として存在する)。あるいは、化合物 A は、別の分子 (例えば、水または他の溶媒分子) と一

10

20

30

40

50

緒に結晶格子中に存在し得、全体的にそれが化合物 A に関して固定された比率で存在するように、他の分子も結晶格子の一部を形成する（例えば、水について、化合物 A の二水和物として）。さらにまた、当業者はまた、結晶性形態が、多くの場合、不完全であり得ることを承知しており、ここで、結晶格子中にいくつかの空孔が存在することがあり、および/または結晶格子の一部にいくつかの不純物（例えば、化合物 A 以外の分子、または化学量論の溶媒分子）が存在することがある。しかしながら、そのような不完全な形態においてさえ、形態は、依然として、特定の結晶性形態（例えば、本明細書に記載の結晶性形態 I または結晶性形態 II）であるとして記載され得る。

【0020】

本明細書に記載の固体状態形態は、任意の 1 個または複数の固体状態分析法によって、同定することができる。例えば、本明細書に記載の化合物 A の結晶性形態 I および/または結晶性形態 II は、例えば、X 線回折（粉末 X 線回折を含む）、単結晶から得られる単位格子定数、示差走査熱量測定および熱重量分析のうちの任意の 1 個または複数に従って、特徴付けることができる。

10

【0021】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の固体状態形態は、粉末 X 線回折（XRPD）に従って、特徴付けることができる。しかしながら、固体状態形態の異なるバッチの粉末 X 線ディフラクトグラムにおける強度および/または測定されるピークが、例えば、異なる実験条件および/または好ましい適応のせいで、変動し得ることは当技術分野において公知である。そして、機器の精度により、 2θ 値の測定誤差は、 $\pm 0.2^\circ$ である。しかし、実験および機械の誤差、ならびにそのような好ましい適応などの原理にもかかわらず、当業者は、本明細書において提供される XRPD データ中で十分な情報を見出して、提供される XRPD のすべてに依拠する必要なく、結晶性形態 I および結晶性形態 II を同定することができる。

20

【0022】

したがって、対応するピークの相対強度が異なる場合でさえ、ある XRPD の $0 \sim 40^\circ$ の 2θ 度の範囲中の大部分のピーク（例えば、ピークの 80 より多く）が、別の XRPD 中の対応するピークを見出すことができる場合に、「実質的に類似」は、ある XRPD パターンと別の XRPD パターンの間に存在する。

他に指示されない限り、本明細書に記載の XRPD は、 1.54 \AA （ λ ）、 40 kV および 15 mA で、Cu K α 線を使用して得られる。

30

【0023】

A. 化合物 A の結晶性形態 I

化合物 A の結晶性形態 I およびそれを調製する方法が本明細書に提供される。

化合物 A の結晶性形態 I は、化合物 A の無水形態であると思われる。

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態 I の XRPD は、回折角のそれぞれが $\pm 0.2^\circ$ （ 2θ ）である、以下の値： 6.9 、 8.4 、 10.3 および 12.8 について有するものから選択されるピーク（ 2θ ）を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態 I の XRPD は、回折角のそれぞれが $\pm 0.2^\circ$ （ 2θ ）である、以下の値： 13.7 、 15.3 、 15.7 、 16.8 、 17.3 、 18.5 および 19.9 について有するものから選択される 1 個または複数のピーク（ 2θ ）をさらに有する。

40

【0024】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態 I の XRPD は、回折角のそれぞれが $\pm 0.2^\circ$ （ 2θ ）である、以下の値： 6.9 、 8.4 、 10.3 、 12.8 および 13.7 について有するものから選択されるピーク（ 2θ ）を有し得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態 I の XRPD は、回折角のそれぞれが $\pm 0.2^\circ$ （ 2θ ）である、以下の値： 6.9 、 8.4 、 10.3 、 12.8 、 13.7 、 15.3 および 15.7 について有するものから選択されるピーク（ 2θ ）を有し得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態 I の XRPD は、回折角の

50

それぞれが ± 0.2 度(2)である、以下の値: 6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7および16.8について有するものから選択されるピーク(2)を有し得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態IのXRPDは、回折角のそれぞれが ± 0.2 度(2)である、以下の値: 6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7、16.8および17.3について有するものから選択されるピーク(2)を有し得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態IのXRPDは、回折角のそれぞれが ± 0.2 度(2)である、以下の値: 6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7、16.8、17.3および18.5について有するものから選択されるピーク(2)を有し得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態IのXRPDは、回折角のそれぞれが ± 0.2 度(2)である、以下の値: 6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7、16.8、17.3、18.5および19.9について有するものから選択される3、4または5個のピーク(2)を有し得る。

10

【0025】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態Iは、図1に示されるXRPDの1個と実質的に類似のXRPDを有し得る。

いくつかの実施形態において、化合物Aの結晶性形態Iは、DSCサーモグラムに従って特徴付けることができる。例えば、図2に示されるものと実質的に類似のDSCサーモグラムを有する本明細書に記載の結晶性形態Iの実施形態が提供される。例えば、約159、例えば、約159.21の吸熱ピークを有するDSCを有する本明細書に記載の結晶性形態Iの実施形態も提供される。

20

いくつかの実施形態において、結晶性形態Iは、固体組成物中に存在してもよい。いくつかの実施形態において、固体組成物は、ほとんど完全に化合物Aで構成され得るが、これは、いくつかの追加の構成成分を含有し得る(例えば、組成物がいくつかの残留溶媒を含有し得る、化合物Aの合成および/または精製から得られる固体組成物)。そのような固体組成物において、固体化合物Aは、ほとんど完全に結晶性形態Iとして存在してもよく、またはこれは、化合物Aの結晶性形態Iと結晶性形態IIおよび/またはアモルファス固体形態との混合物として存在してもよい。固体組成物中の結晶性形態Iの実存および存在は、本明細書に記載の結晶性形態Iについての特徴的な2ピークを示すXRPD、ならびに本明細書に記載のおよび/または本明細書を読む際に当業者に特定可能である他の特徴付け手法によって、決定することができる。

30

【0026】

いくつかの実施形態において、固体組成物は、結晶性形態Iを含み得、化合物Aの結晶性形態IIおよび/またはアモルファス形態を実質的に不含(free of)であり得る。例えば、結晶性形態Iを含む固体組成物は、化合物Aの結晶性形態IIおよび/またはアモルファス形態を少なくとも99質量%、少なくとも95質量%、少なくとも90質量%もしくは少なくとも80質量%不含であり得る。さらに、例えば、結晶性形態Iを含む固体組成物は、化合物Aの結晶性形態IIおよび/またはアモルファス形態を少なくとも70質量%もしくは少なくとも60質量%不含であり得る。またさらに、例えば、結晶性形態Iを含む固体組成物は、化合物Aの結晶性形態IIおよび/またはアモルファス形態を少なくとも50質量%より多く不含であり得る。化合物Aの結晶性形態IIおよび/またはアモルファス形態に対する結晶性形態Iの量は、例えば、粉末X線回折、ラマン分光法、固体状態核磁気共鳴、示差走査熱量測定および動的蒸気吸着などの当業者に特定可能な方法によって、決定することができる。

40

【0027】

いくつかの実施形態において、結晶性形態Iを含む固体組成物は、化合物Aの任意の他の固体形態(結晶性またはアモルファス)を実質的に不含であり得る。例えば、結晶性形態Iを含む固体組成物は、化合物Aの任意の他の固体形態を少なくとも99質量%、少なくとも95質量%、少なくとも90質量%または少なくとも80質量%不含であり得る。さらに、例えば、結晶性形態Iを含む固体組成物は、化合物Aの任意の他の固体形態を少

50

なくとも70質量%または少なくとも60質量%不含であり得る。またさらに、例えば、結晶性形態Iを含む固体組成物は、化合物Aの任意の他の固体形態を少なくとも50質量%より多く不含であり得る。化合物Aの他の形態に対する結晶性形態Iの量は、例えば、粉末X線回折、ラマン分光法、固体状態核磁気共鳴、示差走査熱量測定および動的蒸気吸着などの当業者に特定可能な方法によって、決定することができる。

いくつかの実施形態において、化合物Aの結晶性形態Iは、斜方晶系、 $P2_12_12_1$ 空間群、ならびに以下の単位格子寸法： $a = 5.85088(9)$ 、 $b = 11.57133(12)$ および $c = 25.8340(3)$ 、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ 、 $V = 1749.02(4) \text{ \AA}^3$ 、 $Z = 4$ を伴う結晶形態を有する。

【0028】

化合物Aの結晶性形態Iを調製する方法であって、化合物Aを第1の溶媒（例えば、酢酸エチル）に溶解させ、溶液を加熱すること（例えば、約65～70℃に）；溶液を冷却すること（例えば、約25℃に）；および第2の溶媒（例えば、ジイソプロピルエーテル）を溶液に添加することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態において、この方法は、濾過および収集した固体の乾燥をさらに含む。

化合物Aの結晶性形態Iを調製する方法であって、化合物Aの結晶性形態IIを脱水のために加熱することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態において、加熱は、約80℃で実施される。

【0029】

B. 化合物Aの結晶性形態II

化合物Aの結晶性形態IIおよびそれを調製する方法が本明細書に提供される。

化合物Aの結晶性形態IIは、化合物Aの水和物形態であると思われる。

【0030】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態IIのXRPDは、回折角のそれぞれが ± 0.2 度（2 θ ）である、以下の値：9.4、10.8、11.9および13.0について有するものから選択されるピーク（2 θ ）を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態IIのXRPDは、回折角のそれぞれが ± 0.2 度（2 θ ）である、以下の値：13.7、15.5、16.0、20.0、20.4、21.3および23.3について有するものから選択される1個または複数のピーク（2 θ ）をさらに有する。

【0031】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態IIのXRPDは、回折角のそれぞれが ± 0.2 度（2 θ ）である、以下の値：9.4、10.8、11.9、13.0および13.7について有するものから選択されるピーク（2 θ ）を有し得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態IIのXRPDは、回折角のそれぞれが ± 0.2 度（2 θ ）である、以下の値：9.4、10.8、11.9、13.0、13.7、15.5および16.0について有するものから選択されるピーク（2 θ ）を有し得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態IIのXRPDは、回折角のそれぞれが ± 0.2 度（2 θ ）である、以下の値：9.4、10.8、11.9、13.0、13.7、15.5、16.0、20.0および20.4について有するものから選択されるピーク（2 θ ）を有し得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態IIのXRPDは、回折角のそれぞれが ± 0.2 度（2 θ ）である、以下の値：9.4、10.8、11.9、13.0、13.7、15.5、16.0、20.0、20.4および21.3について有するものから選択されるピーク（2 θ ）を有し得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態IIのXRPDは、回折角のそれぞれが ± 0.2 度（2 θ ）である、以下の値：9.4、10.8、11.9、13.0、13.7、1

10

20

30

40

50

5.5、16.0、20.0、20.4、21.3および23.3について有するものから選択される3、4または5個のピーク(2)を有し得る。

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の結晶性形態IIは、図3に示される2個のXRPDの1個と実質的に類似のXRPDを有し得る。

【0032】

いくつかの実施形態において、化合物Aの結晶性形態IIは、熱重量分析(TGA)によって特徴付けることができる。例えば、本明細書に記載の結晶性形態IIが、およそ9.5質量%の水の喪失を伴って、およそ60より上で脱水することを示すTGAを有する、本明細書に記載の結晶性形態IIの実施形態が提供される。例えば、図4を参照されたい。

10

いくつかの実施形態において、化合物Aの結晶性形態IIは、DSCサーモグラムに従って特徴付けることができる。DSCサーモグラムを有する本明細書に記載の結晶性形態IIは、形態IIが約82で脱水、続いて約159で溶融することを示す。例えば、図5に示されるものと実質的に類似のDSCサーモグラムを有する本明細書に記載の結晶性形態IIの実施形態が提供される。脱水の際に、この形態は、約159、例えば、約159.56で溶融する、結晶性形態Iに変換する。

【0033】

いくつかの実施形態において、化合物Aの結晶性形態IIは、DVS(動的蒸気吸着)によって特徴付けることができ、これは、結晶性形態IIが、0%の相対湿度(RH)で約11%の水を喪失し、20%のRHまたはそれより上のRHで水を喪失しないことを示す。

20

いくつかの実施形態において、結晶性形態IIは、固体組成物中に存在してもよい。いくつかの実施形態において、固体組成物は、ほとんど完全に化合物Aで構成され得るが、これは、いくつかの追加の構成成分を含有し得る(例えば、結晶性形態Iを含む元の組成物が残留溶媒などのいくつかの不純物を有する、結晶性形態Iを含む組成物の形態IIを含む組成物への変換から生じる固体組成物)。そのような固体組成物において、固体化合物Aは、ほとんど完全に結晶性形態IIとして存在してもよく、またはこれは、化合物Aの結晶性形態IIと結晶性形態Iおよび/またはアモルファス固体形態との混合物として存在してもよい。固体組成物中の結晶性形態IIの実存および存在は、本明細書に記載の結晶性形態Iについての特徴的な2ピークを示すXRPD、ならびに本明細書に記載のおよび/または本明細書を読む際に当業者に特定可能である他の特徴付け手法によって、決定することができる。

30

【0034】

いくつかの実施形態において、固体組成物は、結晶性形態IIを含み得、化合物Aの結晶性形態Iおよび/またはアモルファス形態を実質的に不含であり得る。例えば、結晶性形態IIを含む固体組成物は、化合物Aの結晶性形態Iおよび/またはアモルファス形態を少なくとも99質量%、少なくとも95質量%、少なくとも90質量%もしくは少なくとも80質量%不含であり得る。さらに、例えば、結晶性形態IIを含む固体組成物は、化合物Aの結晶性形態Iおよび/またはアモルファス形態を少なくとも70質量%もしくは少なくとも60質量%不含であり得る。またさらに、例えば、結晶性形態IIを含む固体組成物は、化合物Aの結晶性形態Iおよび/またはアモルファス形態を少なくとも50質量%より多く不含であり得る。化合物Aの結晶性形態Iおよび/またはアモルファス形態に対する結晶性形態IIの量は、例えば、粉末X線回折、ラマン分光法、固体状態核磁気共鳴、示差走査熱量測定および動的蒸気吸着などの当業者に特定可能な方法によって、決定することができる。

40

【0035】

いくつかの実施形態において、結晶性形態IIを含む固体組成物は、化合物Aの任意の他の固体形態(結晶性またはアモルファス)を実質的に不含であり得る。例えば、結晶性形態IIを含む固体組成物は、化合物Aの任意の他の固体形態を少なくとも99質量%、少なくとも95質量%、少なくとも90質量%または少なくとも80質量%不含であり得

50

る。さらに、例えば、結晶性形態 I I を含む固体組成物は、化合物 A の任意の他の固体形態を少なくとも 70 質量% または少なくとも 60 質量% 不含であり得る。またさらに、例えば、結晶性形態 I I を含む固体組成物は、化合物 A の任意の他の固体形態を少なくとも 50 質量% より多く不含であり得る。化合物 A の他の形態に対する結晶性形態 I I の量は、例えば、粉末 X 線回折、ラマン分光法、固体状態核磁気共鳴、示差走査熱量測定および動的蒸気吸着などの当業者に特定可能な方法によって、決定することができる。

【0036】

いくつかの実施形態において、化合物 A の結晶性形態 I I は、斜方晶系、 $P2_12_12_1$ 空間群、ならびに以下の単位格子寸法： $a = 8.9035(2)$ 、 $b = 10.5404(2)$ および $c = 21.3018(5)$ 、 $V = 1999.10(8)$ ³ を伴う結晶形態を有する。

10

【0037】

化合物 A の結晶性形態 I I を調製する方法であって、いくらかの時間の間（例えば、約 4 時間）、化合物 A の結晶性形態 I を水と混合する、例えば、スラリー化することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態において、この方法は、濾過すること、および固体を乾燥することをさらに含む。いくつかの実施形態において、水中にスラリー化された化合物 A の量は、水 1 ミリリットルあたり 0.1 ~ 1.0 g で変動する。他の実施形態において、水中にスラリー化された化合物 A の量は、水 1 ミリリットルあたり 0.1 ~ 5.0 g で変動する。

【0038】

C. 化合物 A のアモルファス形態

化合物 A のアモルファス形態およびそれを調製する方法も提供される。

いくつかの実施形態において、本明細書に記載のアモルファス形態は、図 7 に示されるものと実質的に類似の XRPD を有し得る。

いくつかの実施形態において、化合物 A のアモルファス形態は、固体組成物中に存在してもよい。いくつかの実施形態において、固体組成物は、ほとんど完全に化合物 A で構成され得るが、これは、いくつかの追加の構成成分を含有し得る（例えば、いくつかの残留溶媒を含有し得る、溶媒中の化合物 A の溶液の噴霧乾燥から得られる固体組成物）。そのような固体組成物において、固体化合物 A は、ほとんど完全に化合物 A のアモルファス形態として存在してもよく、またはこれは、化合物 A のアモルファス形態と化合物 A の結晶性形態 I および / または結晶性形態 I I との混合物として存在してもよい。固体組成物中の化合物 A のアモルファス形態の実存および存在は、図 7 におけるもの見かけを示す XRPD（すなわち、結晶化度の兆候が存在しない）、ならびに本明細書に記載のおよび / または本明細書を読む際に当業者に特定可能である他の特徴付け手法によって、決定することができる。

20

30

【0039】

いくつかの実施形態において、固体組成物は、化合物 A のアモルファス形態を含み得、化合物 A の結晶性形態 I および / または結晶性形態 I I を実質的に不含であり得る。例えば、化合物 A のアモルファス形態を含む固体組成物は、化合物 A の結晶性形態 I および / または結晶性形態 I I を少なくとも 99 質量%、少なくとも 95 質量%、少なくとも 90 質量% もしくは少なくとも 80 質量% 不含であり得る。さらに、例えば、化合物 A のアモルファス形態を含む固体組成物は、化合物 A の結晶性形態 I および / または結晶性形態 I I を少なくとも 70 質量% もしくは少なくとも 60 質量% 不含であり得る。またさらに、例えば、化合物 A のアモルファス形態を含む固体組成物は、化合物 A の結晶性形態 I および / または結晶性形態 I I を少なくとも 50 質量% より多く不含であり得る。化合物 A の結晶性形態 I および / または結晶性形態 I I に対するアモルファス形態の量は、例えば、粉末 X 線回折、ラマン分光法、固体状態核磁気共鳴、示差走査熱量測定および動的蒸気吸着などの当業者に特定可能な方法によって、決定することができる。

40

【0040】

いくつかの実施形態において、結晶性形態 I を含む固体組成物は、化合物 A の任意の他

50

の非アモルファス固体形態（例えば、結晶性固体形態）を実質的に不含であり得る。例えば、結晶性形態Ⅰを含む固体組成物は、化合物Aの任意の他の非アモルファス固体形態を少なくとも99質量%、少なくとも95質量%、少なくとも90質量%または少なくとも80質量%不含であり得る。さらに、例えば、化合物Aのアモルファス形態を含む固体組成物は、化合物Aの任意の他の非アモルファス固体形態を少なくとも70質量%または少なくとも60質量%不含であり得る。またさらに、例えば、化合物Aのアモルファス形態を含む固体組成物は、化合物Aの任意の他の非アモルファス固体形態を少なくとも50質量%より多く不含であり得る。化合物Aの他の形態に対するアモルファス形態の量は、例えば、粉末X線回折、ラマン分光法、固体状態核磁気共鳴、示差走査熱量測定および動的蒸気吸着などの当業者に特定可能な方法によって、決定することができる。

10

【0041】

化合物Aのアモルファス形態を調製する方法であって、溶媒中の化合物Aの溶液を乾燥することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態において、溶媒はアセトンである。いくつかの実施形態において、化合物Aのアセトンに対する比率（g/mL）は、0.05~0.2の範囲内である。いくつかの実施形態において、乾燥は、噴霧乾燥の形態で実施される。

【0042】

III. 医薬組成物およびその使用

化合物Aの結晶性形態Ⅰおよび薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

20

いくつかの実施形態において、化合物Aの結晶性形態Ⅰは、医薬組成物中の化合物Aの総量の少なくとも99質量%、少なくとも95質量%、少なくとも90質量%、少なくとも80質量%、少なくとも70質量%、少なくとも60質量%または少なくとも50質量%である。

化合物Aの結晶性形態ⅠⅠおよび薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

いくつかの実施形態において、化合物Aの結晶性形態ⅠⅠは、医薬組成物中の化合物Aの総量の少なくとも99質量%、少なくとも95質量%、少なくとも90質量%、少なくとも80質量%、少なくとも70質量%、少なくとも60質量%または少なくとも50質量%である。

30

化合物Aのアモルファス形態および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

いくつかの実施形態において、化合物Aのアモルファス形態は、医薬組成物中の化合物Aの総量の少なくとも99質量%、少なくとも95質量%、少なくとも90質量%、少なくとも80質量%、少なくとも70質量%、少なくとも60質量%または少なくとも50質量%である。

【0043】

代表的な賦形剤は、組成物の他の成分と適合しなければならず、かつ患者の健康に対して有害であってはならない。賦形剤は、固体または液体またはその両方であり得、単一用量として、例えば、錠剤またはカプセル剤として、化合物A、例えば、本明細書に記載の結晶性形態Ⅰ、結晶性形態ⅠⅠおよび/またはアモルファス形態と製剤化され得、これは、本明細書に記載の化合物Aの0.05質量%~95質量%で調製され得る。本明細書に記載の医薬組成物は、公知の薬学的方法、例えば、成分を薬学的に許容される賦形剤と混合することを含む方法によって、生成することができる。

40

いくつかの実施形態において、代表的な賦形剤としては、限定されるものではないが、微結晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、グリシン、崩壊剤、例えば、デンプン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、合成ケイ酸塩および高分子質量を有するポリエチレングリコール、造粒結合剤（ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチンおよびアラビアガムなど）、ならびに滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、グリセリンおよびタルクなど）が挙げられよう。

50

【 0 0 4 4 】

NMDA 調節に应答する疾患または障害のための処置の必要性が認識された対象を処置する方法であって、それを必要とする前記対象に、治療有効量の医薬組成物を投与することを含み、医薬組成物が、薬学的に許容される担体、ならびに本明細書に開示される化合物 A の結晶性形態 I、結晶性形態 II およびアモルファス形態から選択される化合物 A の固形形態を含む、方法も提供される。疾患または障害は、精神疾患もしくは障害、神経系疾患もしくは障害、または神経変性疾患もしくは障害であり得る。

いくつかの実施形態において、疾患または障害は、自閉症、不安、うつ、双極性障害、注意欠陥障害、注意欠陥・多動障害 (ADHD)、統合失調症、精神障害、精神病症状、社会的離脱、強迫性障害 (OCD)、恐怖症、心的外傷後ストレス症候群、行動障害、衝動制御障害、物質乱用障害 (例えば、離脱症状、オピエート中毒、ニコチン中毒およびエタノール中毒)、睡眠障害、記憶障害 (例えば、欠損、喪失、または新たな記憶を作成する能力の低下)、学習障害、尿失禁、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、フリードライヒ運動失調症、ダウン症、脆弱 X 症候群、結節性硬化症、オリブ橋小脳萎縮症、脳性麻痺、薬物誘発性視神経炎、虚血性網膜症、糖尿病性網膜症、緑内障、認知症、AIDS 認知症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、痙縮、ミオクローヌス、筋痙攣、トゥレット症候群、てんかん、脳虚血、脳卒中、脳腫瘍、外傷性脳損傷、心停止、脊髄症、脊髄損傷、末梢神経障害、急性神経障害性疼痛および慢性神経障害性疼痛から選択される。

いくつかの実施形態において、疾患または障害は、大うつ病性障害である。

【実施例】

【 0 0 4 5 】

I V . 実施例

以下の実施例は、実際は実例であり、決して限定することを意図するものではない。

他に指示されない限り、粉末 X 線ディフラクトグラムは、D / t e x 検出器を備えた R i g a k u M i n i F l e x 6 0 0 を使用して、15 mA および 40 k V の C u K 源から発生する放射線で、試料をゼロのバックグラウンドの試料ホルダーに配置することによって得、装置は、0.02° のスキャンステップおよび 2° / 分のスキャン速度で、3 ~ 45° の範囲の 2θ にわたって作動した。

D S C : サーマグラムを、T A I n s t r u m e n t s D S C Q 2 0 0 0 を使用して得た。およそ 1 ~ 2 mg の試料を、T z e r o アルミニウムパンに秤量し、T z e r o 密封蓋で密封した。結晶性形態 II 試料について、蓋は、ピンホールで穿孔された。

- D S C : 試料を、10° / 分で、20 から 180° までスキャンした。

T G A : およそ 5 ~ 10 mg の試料を、10° / 分で、室温から 250° まで加熱した。

D V S : 以下の方法を、D V S A d v a n t a g e (表面測定システム) を使用して、水蒸気吸着分析のために使用した。

- 温度 : 25

- R H プログラム : 95、90、80、70、60、50、40、35、30、20、10、0%

- D m / d t (% / 分) : 0.0005

- 最小平衡時間 : 120 分

- 最大平衡時間 : 2000 分

【 0 0 4 6 】

化合物 A の結晶性形態 I の単結晶分析を、R i g a k u S u p e r N o v a 回折計、単一 C u K (λ = 1.54184 Å) マイクロフォーカス源において、300 K で P i l a t u s 2 0 0 K ハイブリッドピクセルアレイ検出器を用いて行った。精密化を、S h e l X L を使用して行った。

化合物 A の結晶性形態 II の単結晶分析を、4 軸カップステージを備えた B r u k e r A X S D 8 Q u e s t C M O S 回折計において C u K 線 (λ = 1.54178 Å)、横方向に段階的な多層光学系を有する I - μ - S マイクロソース X 線管、P h o t o n 2 C M O S 領域検出器、および 150 K での O x f o r d C r y o s y s t e m s 低

10

20

30

40

50

温デバイスを使用して、行った。

【0047】

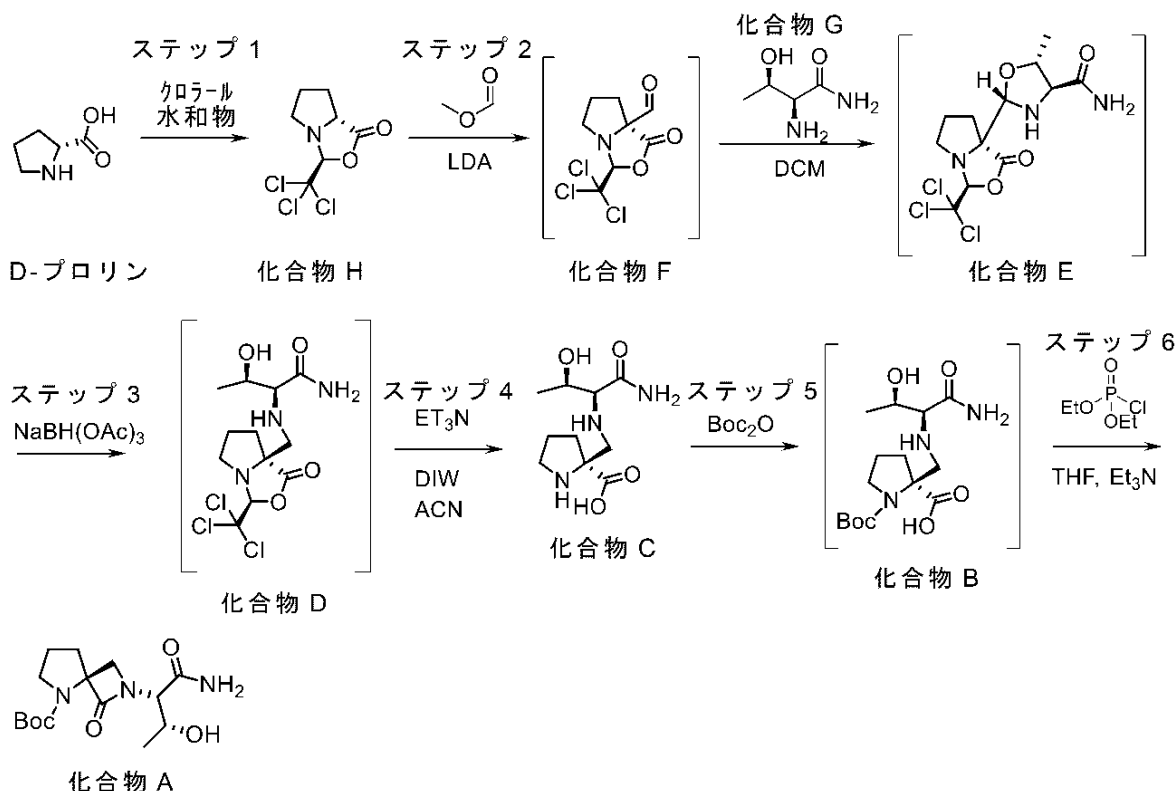
(実施例1)

化合物Aの形態Iの調製

化合物Aの結晶性形態Iを以下のスキームによって調製した。

【0048】

【化10】



10

20

【0049】

ステップ1：化合物Hの合成

窒素パージした反応器に、アセトニトリル、D-プロリン(69.0kg)、モレキュラーシーブおよびクロラル水和物(106kg)を投入した。混合物を、50℃で5.3時間加熱した。プロトンNMRが完全な変換を示した。反応混合物を、アセトニトリル湿セライトのパッドを通して濾過し、アセトニトリルを通してすすいだ。濾液を、100Lの総体積まで、真空下、45℃未満で濃縮した。n-ブタノール(140L)を添加し、混合物を、さらなる蒸留物が観察されなくなるまで、真空下、45℃未満で3.5時間濃縮した。混合物を、20℃で終夜保ち、次いで、0~5℃に冷却し、攪拌した。沈殿物を、加圧濾過によって収集し、次いで、n-ブタノールで洗浄した。得られた固体を、真空下、45℃で乾燥して、化合物Hを得た(108.7kg、収率74.2%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) 1.1-1.4(m, 1H), 1.4-1.7(m, 1H), 1.7-2.0(m, 1H), 2.1-2.5(m, 1H), 3.2-3.4(m, 1H), 3.5-3.8(m, 1H), 4.1-4.4(m, 1H), 5.8(s, 1H). MS(ESI) m/z (M-H+2H₂O)⁻ 277.94.

40

【0050】

ステップ2：化合物Fの合成

窒素パージした反応器に、トルエン、MTBEおよび化合物H(1当量)を投入した。得られた溶液を、-55~-45℃に冷却した。THF/n-ヘプタン/エチルベンゼン中のリチウムジイソプロピルアミド(LDA)溶液(26.8%、1.1当量)を、-50~-44℃で、1.3時間にわたって添加した。得られた溶液を、-45±5℃で37分間攪拌し、次いで、-75~-65℃に冷却した。MTBE中のギ酸メチル(2当量)

50

の溶液を、-60 未満で45分間にわたって添加し、次いで、MTBEですすいだ。混合物を、-70~-60 で44分間攪拌した。第2の反応器に、窒素を流し、脱イオン水およびクエン酸一水和物を投入した。得られた溶液を0~5 に冷却し、第1の反応器の内容物を、10 未満で53分間にわたって添加し、MTBEですすいだ。混合物を11 に温め、相を分離した。水層を、MTBEで抽出し、次いで、廃棄した。主な有機層、次いでMTBE洗浄液を、水中の塩化ナトリウムの溶液(57%) (1.8体積)で洗浄した。合わせた有機物を、真空下、50 未満で濃縮した。トルエン(2x)を添加し、混合物を、総体積が47Lになるまで、それぞれの添加後に濃縮した。混合物を、35 に冷却し、塩化メチレンで希釈して、化合物Fを、収率65.1%で、粗溶液として得た。粗化合物Fの試料のMTBE/ヘキサンからの結晶化は、分析試料を与えた。¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.7-1.8 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 9.5 (s, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 272.0.

10

【0051】

ステップ3：化合物Dの合成

窒素パージした反応器に、粗化合物Fの溶液、塩化メチレンおよび化合物G(1.2当量)を投入した。得られた懸濁液を、30~35 に6時間加熱し、次いで、化合物Eに、20~25 で終夜攪拌した。化合物Eの分析試料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル溶離液)、続いて酢酸エチル/ヘキサンからの結晶化を経て単離した。¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.2 (d, 3H, J = 8 Hz), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 4.7 (d, 2H, J = 15 Hz), 5.5 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.5 (s, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 372.0.

20

【0052】

粗化合物Eの混合物を、20 に冷却し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(3.0当量)を、20~29 で1.5時間にわたって添加し、次いで、混合物を、30~35 で5時間攪拌した。水を、ガス発生を伴って、15~20 で、49分間にわたって添加した。媒体を攪拌し、次いで、相を分離した。水層を、塩化メチレン(2x)で2回抽出した。合わせた有機物を、飽和重炭酸ナトリウム水で洗浄した。塩化メチレン抽出物は、収率78.9%で純粋な化合物Dを含有するとして、HPLCによってアッセイされた。化合物Dの分析試料を、トルエン/ヘキサンおよび水から結晶化させた。¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.1 (d, 3H, J = 8 Hz), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 4.7 (d, 2H, J = 6 Hz), 5.6 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (s, 1H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 374.1.

30

【0053】

ステップ4：化合物Cの合成

化合物Dの粗溶液を、110Lの総体積まで、真空下、45 未満で濃縮した。アセトニトリルを添加し、混合物を、110Lの総体積まで濃縮した。アセトニトリル、水およびトリエチルアミン(6当量)を添加し、混合物を、45 に加熱し、次いで攪拌した。混合物を、110L未満の総体積まで、真空下、50 未満で濃縮した。アセトニトリル、次いでイソプロパノールを添加した。混合物を15~20 に冷却し、MTBEを15~20 で1時間にわたって添加し、得られたスラリーを15~20 で攪拌し、生成物を濾過によって収集した。粗固体を、メタノール中でスラリー化し、60~65 で攪拌し、次いで、懸濁液を、20~25 にゆっくりと冷却した。生成物を、濾過によって収集し、メタノールで洗浄し、固体を、真空下、50 で乾燥して、化合物Cを72.4%の収率で得た。¹H-NMR (MeOH-d₄) 1.23 (3H, d, J = 6.4Hz); 1.9-2.1 (m, 3H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.9 (d, 1H, J = 13Hz), 3.0 (d, 1H, J = 6 Hz), 3.1 (d, 1H, J = 13Hz), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8 (五重線, 1H, J=6Hz). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 246.2.

40

【0054】

ステップ5：化合物Bの合成

50

窒素パージした反応器に、アセトン、水および化合物 C (1 当量) を連続して投入した。トリエチルアミン (6 当量) を、 3 0 未満で、 2 0 分間、媒体に添加し、アセトンですすいだ。ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (1 . 3 当量) の溶液を、 3 0 未満で混合物に添加し、アセトン (1 3 L) ですすいだ。混合物を 2 0 ~ 3 0 で攪拌した。アセトン中のジ - t e r t - ブチルジカーボネート (0 . 5 当量) の溶液を、混合物に添加した。アセトン中のジ - t e r t - ブチルジカーボネート (0 . 5 当量) の溶液を、添加した。混合物を、 6 5 L の総体積まで、大気圧で濃縮した。アセトン、次いで T H F を添加し、混合物を、 6 5 L の総体積まで濃縮した。得られた懸濁液を 0 ~ 5 に冷却し、次いで沈殿物を、濾過によって収集し、 T H F で洗浄し、真空下、 4 5 で乾燥させて、化合物 B を収率 9 0 . 5 % で得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.1 (d, 3H, J = 6 Hz), 1.3 (s, 5H), 1.4 (s, 4H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.5-3.1 (m, 3H), 3.2-3.5 (m, 3H), 3.6-3.7 (m, 1H), 7.2 (d, 1H, J=16Hz), 7.4, (d, 1H, J = 16Hz). MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 346.3.

10

【 0 0 5 5 】

ステップ 6 : 化合物 A の合成

窒素パージした反応器に、 T H F および化合物 B (1 当量) を投入した。トリエチルアミン (1 . 8 当量) を、 2 0 ~ 2 5 で添加し、 T H F ですすいだ。 T H F 中のジエチルクロロホスフェート (1 . 8 当量) の溶液を、 2 0 ~ 3 3 で添加した。 2 5 ~ 3 3 で攪拌した後、水中の塩化ナトリウムの溶液を、 2 5 ~ 3 0 で添加し、相を分離した。水層を、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機物を、 6 5 ~ 7 0 L の総体積まで、真空下、 6 0 未満で濃縮した。酢酸エチルを添加し、混合物を、 6 5 ~ 7 0 L の総体積まで濃縮した。酢酸エチル、続いて水中の塩化ナトリウムの溶液 (6 0 L) を、混合物に添加した。次いで、リン酸を添加して、 p H を 2 . 0 に調整した。混合物を 2 0 ~ 2 5 で攪拌し、相を分離し、水性物を廃棄した。有機層を、塩化ナトリウムおよびアンモニア水の混合物で洗浄し、洗浄液を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機物を、活性炭と混合し、終夜攪拌し、次いで、酢酸エチル湿セライトを通して濾過し、酢酸エチルを通してすすいだ。濾液を、 1 0 0 L の総体積まで、真空下、 6 0 未満で濃縮した。酢酸エチルを添加し、混合物を、それぞれの添加後、 1 0 0 L まで濃縮した。酢酸エチルを添加し、混合物を 2 0 ~ 2 5 に冷却した。混合物を 4 5 ~ 5 5 に加熱し、残留固体を、濾過によって除去し、酢酸エチルで洗浄し、廃棄した。

20

30

【 0 0 5 6 】

ステップ 7 : 化合物 A の結晶性形態 I の結晶化

濾液を、 1 0 5 L の総体積まで、真空下、 6 0 未満で濃縮した。混合物を、 6 5 ~ 7 0 に加熱し、次いで、 2 5 に冷却した。ジイソプロピルエーテルを添加し、混合物を 2 0 ~ 2 5 で攪拌した。沈殿物を、濾過によって収集し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、次いで、 5 0 で乾燥させて、化合物 A を白色結晶性粉末として収率 6 2 . 7 % で得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.1 (m, 3H), 1.3 (s, 4H), 1.4 (s, 5H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.0-2.3 (m, 2H), 3.1-3.5 (m, 3H), 3.5-4.0 (m, 3H), 4.9 (m, 1H), 7.1-7.6 (m, 2H). MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ 350.2.

上記で得られた化合物 A の試料において取得された X R P D は、図 1 におけるものと実質的に同じであり (上パネル) 、化合物 A の結晶性形態 I を示した。

40

【 0 0 5 7 】

化合物 A の結晶性形態 I の単結晶構造から算出された粉末 X 線回折パターンを図 1 に示す。

単結晶 X 線分析に基づく化合物 A の結晶性形態 I の原子変位楕円体図およびパッキング図を図 8 ~ 9 に示す。化合物 A の結晶性形態 I は、斜方晶系、 P 2₁2₁2₁空間群、ならびに以下の単位格子寸法 : a = 5 . 8 5 0 8 8 (9) 、 b = 1 1 . 5 7 1 3 3 (1 2) および c = 2 5 . 8 3 4 0 (3) 、 α = β = γ = 9 0 ° 、 V = 1 7 4 9 . 0 2 (4)

³、 Z = 4 である。 Z = 4 および 3 2 7 . 3 8 g / モルの式量について、算出された密度は、 1 . 2 4 3 g / c m³である。

50

単結晶分析および算出されるXRPDのために使用されたコンピュータプログラムは、ShelXL、CrysAlisPro、Olex2、ShelXTおよびMercuryを含む。

【0058】

(実施例2)

化合物Aの形態IIの調製

一実験において、約200mgの実施例1からの化合物Aの結晶性形態Iを、4mLのシンチレーションバイアルに秤量し、1mLのMilli-Q水をバイアルに添加した。バイアルを、室温で12日間、徹底して回転させた。残留物を、真空で濾過し、室温で2日間風乾した(約22 および60%のRH)。乾燥した固体を、乳鉢および乳棒で粉砕し、その後、図3の上パネルに示すXRPDを取得した。

10

固体を、DVS測定にも付し、0%のRHで約11%の水を喪失した。DVSプロットを図6に示し、これは、化合物Aの結晶性形態IIが、20%のRHまたはそれより上のRHで水を喪失しなかったことを示す。

別の実験において、約2gの実施例1からの化合物Aの結晶性形態Iを、20mLのシンチレーションバイアルに秤量し、4mLのMilli-Q水をバイアルに添加した。得られた懸濁液を、スパーテルで攪拌し、室温で1日間放置した。次いで、残留物を、真空で濾過し、真空オープン中、室温で約20時間乾燥した。XRPDを乾燥後に取得し、形態IIは、それが図3の上パネルと実質的に同じであったので、確認された。図5に示されるDSCを乾燥後に取得し、約82での起こり得る脱水事象、続いて、約159での溶解を示した。図4に示される乾燥後に取得されたTGAは、二水和物のものと一致する9.6%の質量喪失を示した。次いで、乾燥した試料を、TGAパンにおいて80で脱水した(10 /分での室温から80までの傾斜、次いで、2分間の等温)。XRPDおよびDSCを、脱水された試料において行い、試料が、残留アモルファス含有量および非常に少量の結晶性形態IIを伴い、ほとんどが結晶性形態Iであったことを確認した。

20

【0059】

化合物Aの結晶性形態IIの単結晶構造から算出されたX線回折パターンを図3の下パネルに示す。

単結晶X線分析に基づく化合物Aの結晶性形態IIの原子配座図およびパッキング図を図10~11に示す。化合物Aの結晶性形態IIは、斜方晶系、 $P2_12_12_1$ 空間群、ならびに以下の単位格子寸法： $a = 8.9035(2)$ 、 $b = 10.5404(2)$ および $c = 21.3018(5)$ 、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ 、 $V = 1999.10(8)$ ³、 $Z = 4$ である。 $Z = 4$ および363.41の式量について、算出された密度は、 1.207 g/cm^3 である。

30

単結晶分析および算出されるXRPDのために使用されたコンピュータプログラムは、Apex3 v2017.3-0(Bruker、2017)、SAINT V8.38A(Bruker、2016)、SHELXS97(Sheldrick、2008)、SHELXL2018/3(Sheldrick、2015、2018)、SHELXLE Rev937(Hubschlerら、2011)を含む。

【0060】

(実施例3)

化合物Aのアモルファス形態の調製

1グラムの化合物Aの結晶性形態Iを、10mLのアセトンに溶解させた。Buchiミニ噴霧乾燥器B-290を用いて、材料を噴霧乾燥した。入口温度は65であり、出口温度は44である。噴霧乾燥された材料は、0.44gと秤量され(収率44%)、XRPDを使用して分析した。XRPDを図7に示す。

40

【0061】

(実施例4)

結晶性形態Iおよび結晶性形態IIの間の変換

水およびイソプロパノールの混合物中の競合スラリーは、結晶性形態Iおよび結晶性形

50

態 I I の間の相境界が、25 で 0.66 ~ 0.78 の水の活量の間であることを示す。0.78 を上回る水の活量で、結晶性形態 I I は安定形態であるが、0.66 を下回る水の活量で、結晶性形態 I は安定形態である。

【0062】

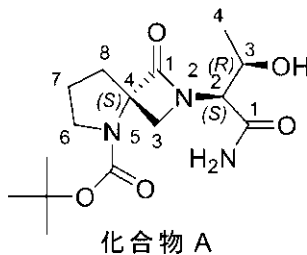
本明細書全体を通して、米国および外国の特許出願、学术论文、本の章などのような刊行物が参照される。そのような刊行物はすべて、他に指示されない限り、すべての目的のために、対応する参考文献とともに発行された補足 / 支援情報セクションを含んで、それらの全体が参照によって明示的に組み込まれる。

【0063】

多くの例示的な態様および実施形態を上記で論じたが、当業者は、ある一定の改変、変形、追加およびそれらの下位の組み合わせを認識する。したがって、以下の添付の特許請求の範囲および本明細書の以下に導入される特許請求の範囲が、それらの真の趣旨および範囲内にあるようなすべてのそのような改変、変形、追加および下位の組み合わせを含むと解釈されることが意図される。

本発明の好ましい態様は、下記の通りである。

〔1〕化合物 A :



の固体結晶性形態 I を調製する方法であって、

化合物 A を酢酸エチルに溶解させ、溶液を加熱する工程、

前記溶液を冷却する工程、および

ジイソプロピルエーテルを前記溶液に添加する工程

を含む、方法。

〔2〕前記溶液が、約 65 ~ 約 70 に加熱される、前記〔1〕に記載の方法。

〔3〕前記溶液が、約 25 に冷却される、前記〔1〕に記載の方法。

〔4〕化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3 および 12.8 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、前記〔1〕~〔3〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔5〕化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：13.7、15.3、15.7、16.8、17.3、18.5 および 19.9 を有するものから選択される 1 個または複数のピーク (2) をさらに有する、前記〔4〕に記載の方法。

〔6〕化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8 および 13.7 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、前記〔1〕~〔3〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔7〕化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3 および 15.7 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、前記〔1〕~〔3〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔8〕粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値：6.9、8.4、10.3、12.8、13.7、15.3、15.7 および 16.8 を有するものから選択されるピーク (2) を有する、前記〔1〕~〔3〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔9〕化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値

： 6 . 9、 8 . 4、 1 0 . 3、 1 2 . 8、 1 3 . 7、 1 5 . 3、 1 5 . 7、 1 6 . 8 およ
び 1 7 . 3 を有するものから選択されるピーク（ 2 ）を有する、前記〔 1 〕～〔 3 〕の
いずれか 1 項に記載の方法。

〔 1 0 〕 化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の
値： 6 . 9、 8 . 4、 1 0 . 3、 1 2 . 8、 1 3 . 7、 1 5 . 3、 1 5 . 7、 1 6 . 8、
1 7 . 3 および 1 8 . 5 を有するものから選択されるピーク（ 2 ）を有する、前記〔 1 〕
～〔 3 〕のいずれか 1 項に記載の方法。

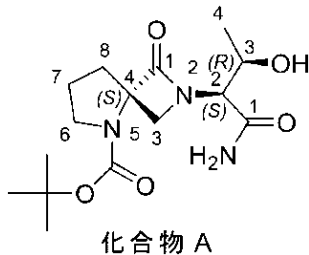
〔 1 1 〕 化合物 A の固体結晶性形態 I が、粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の
値： 6 . 9、 8 . 4、 1 0 . 3、 1 2 . 8、 1 3 . 7、 1 5 . 3、 1 5 . 7、 1 6 . 8、
1 7 . 3、 1 8 . 5 および 1 9 . 9 を有するものから選択される 3、 4 または 5 個のピー
ク（ 2 ）を有する、前記〔 1 〕～〔 3 〕のいずれか 1 項に記載の方法。

10

〔 1 2 〕 化合物 A の固体結晶性形態 I が、図 1 に示される X R P D パターンのうちの 1 つ
と実質的に類似の X R P D パターンを有する、前記〔 1 〕～〔 3 〕のいずれか 1 項に記載
の方法。

〔 1 3 〕 化合物 A の固体結晶性形態 I が、約 1 5 9 の吸熱ピークを有する D S C を有す
る、前記〔 1 〕～〔 1 2 〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔 1 4 〕 化合物 A：



20

の固体結晶性形態であって、

化合物 A の結晶性形態 I I である、固体結晶性形態。

〔 1 5 〕 粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値： 9 . 4、 1 0 . 8、 1 1 . 9
および 1 3 . 0 を有するものから選択されるピーク（ 2 ）を有する、前記〔 1 4 〕に記
載の固体結晶性形態。

30

〔 1 6 〕 粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値： 1 3 . 7、 1 5 . 5、 1 6 .
0、 2 0 . 0、 2 0 . 4、 2 1 . 3 および 2 3 . 3 を有するものから選択される 1 個また
は複数のピーク（ 2 ）をさらに有する、前記〔 1 5 〕に記載の固体結晶性形態。

〔 1 7 〕 粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値： 9 . 4、 1 0 . 8、 1 1 . 9
、 1 3 . 0 および 1 3 . 7 を有するものから選択されるピーク（ 2 ）を有する、前記〔
1 4 〕に記載の固体結晶性形態。

〔 1 8 〕 粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値： 9 . 4、 1 0 . 8、 1 1 . 9
、 1 3 . 0、 1 3 . 7、 1 5 . 5 および 1 6 . 0 を有するものから選択されるピーク（ 2
）を有する、前記〔 1 4 〕に記載の固体結晶性形態。

40

〔 1 9 〕 粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値： 9 . 4、 1 0 . 8、 1 1 . 9
、 1 3 . 0、 1 3 . 7、 1 5 . 5、 1 6 . 0、 2 0 . 0 および 2 0 . 4 を有するものから
選択されるピーク（ 2 ）を有する、前記〔 1 4 〕に記載の固体結晶性形態。

〔 2 0 〕 粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値： 9 . 4、 1 0 . 8、 1 1 . 9
、 1 3 . 0、 1 3 . 7、 1 5 . 5、 1 6 . 0、 2 0 . 0、 2 0 . 4 および 2 1 . 3 を有す
るものから選択されるピーク（ 2 ）を有する、前記〔 1 4 〕に記載の固体結晶性形態。

〔 2 1 〕 粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値： 9 . 4、 1 0 . 8、 1 1 . 9
、 1 3 . 0、 1 3 . 7、 1 5 . 5、 1 6 . 0、 2 0 . 0、 2 0 . 4、 2 1 . 3 および 2 3
. 3 を有するものから選択されるピーク（ 2 ）を有する、前記〔 1 4 〕に記載の固体結
晶性形態。

50

〔 2 2 〕 粉末 X 線回折パターンにおいて、およそ以下の値： 9 . 4、 1 0 . 8、 1 1 . 9、 1 3 . 0、 1 3 . 7、 1 5 . 5、 1 6 . 0、 2 0 . 0、 2 0 . 4、 2 1 . 3 および 2 3 . 3 を有するものから選択される 3、 4 または 5 個のピーク (2) を有する、前記〔 1 4 〕に記載の固体結晶性形態。

〔 2 3 〕 図 3 に示される 2 つの X R P D パターンのうちの 1 つと実質的に類似の X R P D パターンを有する、前記〔 1 4 〕に記載の固体結晶性形態。

〔 2 4 〕 約 8 2 および約 1 5 9 の吸熱ピークを有する D S C を有する、前記〔 1 4 〕 ~〔 2 3 〕のいずれか 1 項に記載の固体結晶性形態。

〔 2 5 〕 およそ 9 . 6 質量%の水の喪失を伴って、およそ 6 0 超で脱水を示す T G A を有する、前記〔 1 4 〕 ~〔 2 4 〕のいずれか 1 項に記載の固体結晶性形態。

10

〔 2 6 〕 0 %の R H および 2 5 において約 1 1 %の質量の変化を示す D V S を有し、質量が、 2 0 %の R H またはそれより上の R H で水を喪失しない、前記〔 1 4 〕 ~〔 2 5 〕のいずれか 1 項に記載の固体結晶性形態。

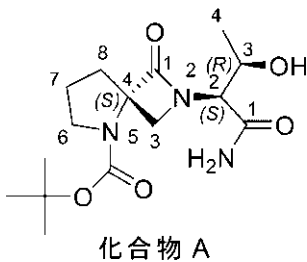
〔 2 7 〕 前記〔 1 4 〕 ~〔 2 6 〕のいずれか 1 項に記載の固体結晶性形態を含む固体組成物であって、化合物 A の任意の他の固体形態を少なくとも 9 9 質量%、少なくとも 9 5 質量%、少なくとも 9 0 質量%、少なくとも 8 0 質量%、少なくとも 7 0 質量%、少なくとも 6 0 質量%または少なくとも 5 0 質量%含まない、固体組成物。

〔 2 8 〕 前記〔 1 4 〕 ~〔 2 6 〕のいずれか 1 項に記載の固体結晶性形態および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

〔 2 9 〕 前記固体結晶性形態が、医薬組成物中の tert - ブチル (S) - 2 - ((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシレートの総量の少なくとも 9 9 質量%、少なくとも 9 5 質量%、少なくとも 9 0 質量%、少なくとも 8 0 質量%、少なくとも 7 0 質量%、少なくとも 6 0 質量%または少なくとも 5 0 質量%である、前記〔 2 8 〕に記載の医薬組成物。

20

〔 3 0 〕 化合物 A :



30

の固体アモルファス形態。

〔 3 1 〕 粉末 X 線回折パターンにおいて、アモルファスハローを有する、前記〔 3 0 〕に記載の固体アモルファス形態。

〔 3 2 〕 図 7 と実質的に類似の X R P D パターンを有する、前記〔 3 0 〕に記載の固体アモルファス形態。

40

〔 3 3 〕 前記〔 3 0 〕 ~〔 3 2 〕のいずれか 1 項に記載のアモルファス形態および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

〔 3 4 〕 前記アモルファス形態が、医薬組成物中の tert - ブチル (S) - 2 - ((2 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボキシレートの総量の少なくとも 9 9 質量%、少なくとも 9 5 質量%、少なくとも 9 0 質量%、少なくとも 8 0 質量%、少なくとも 7 0 質量%、少なくとも 6 0 質量%または少なくとも 5 0 質量%である、前記〔 3 3 〕に記載の医薬組成物。

〔 3 5 〕 N M D A 調節に応答する疾患または障害のための処置の必要性が認識された対象を処置する方法であって、それを必要とする前記対象に、治療有効量の前記〔 2 8 〕、〔

50

29〕、〔33〕および〔34〕のいずれか1項に記載の医薬組成物を投与する工程を含む、方法。

〔36〕前記疾患または障害が、自閉症、不安、うつ、双極性障害、注意欠陥障害、注意欠陥・多動障害(ADHD)、統合失調症、精神障害、精神病症状、社会的離脱、強迫性障害(OCD)、恐怖症、心的外傷後ストレス症候群、行動障害、衝動制御障害、物質乱用障害、睡眠障害、記憶障害、学習障害、尿失禁、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、フリードライヒ運動失調症、ダウン症、脆弱X症候群、結節性硬化症、オリブ橋小脳萎縮症、脳性麻痺、薬物誘発性視神経炎、虚血性網膜症、糖尿病性網膜症、緑内障、認知症、AIDS認知症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、痙縮、ミオクロヌス、筋痙攣、トゥレット症候群、てんかん、脳虚血、脳卒中、脳腫瘍、外傷性脳損傷、心停止、脊髄症、脊髄損傷、末梢神経障害、急性神経障害性疼痛および慢性神経障害性疼痛から選択される、前記〔35〕に記載の方法。

10

〔37〕前記物質乱用障害が、離脱症状、オピエート中毒、ニコチン中毒およびエタノール中毒から選ばれる、前記〔36〕に記載の方法。

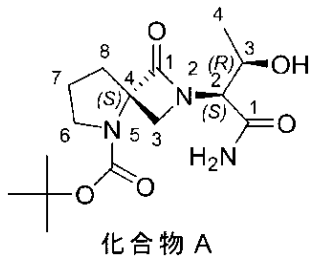
〔38〕前記記憶障害が、欠損、喪失、および新たな記憶を作成する能力の低下から選択される、前記〔36〕に記載の方法。

〔39〕前記疾患または障害が、大うつ病性障害である、前記〔35〕に記載の方法。

〔40〕斜方晶系、P2₁2₁2₁空間群、ならびに以下の単位格子寸法：a = 8.9035(2)、b = 10.5404(2) および c = 21.3018(5)、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ 、V = 1999.10(8) Å³、Z = 4を有する、tert-ブチル(S)-2-((2S,3R)-1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボキシレート二水和物の結晶形態。

20

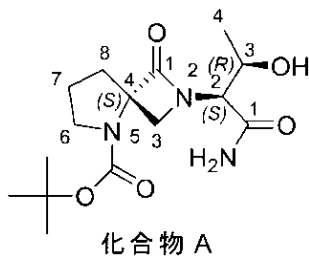
〔41〕実質的に本明細書に記載の通りの、化合物A：



30

の固体結晶性形態 I I。

〔42〕実質的に本明細書に記載の通りの、化合物A：

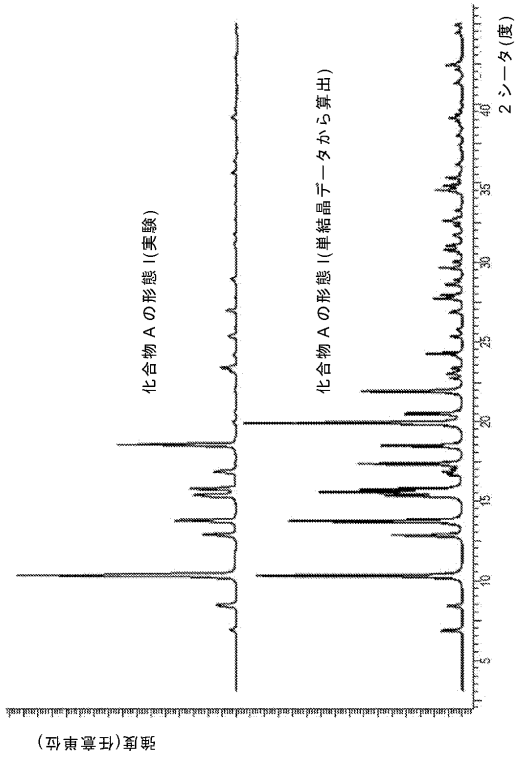


40

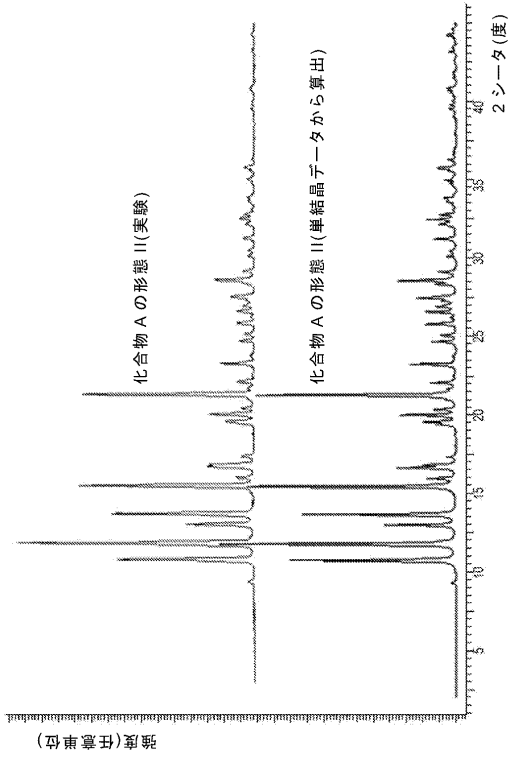
の固体アモルファス形態。

50

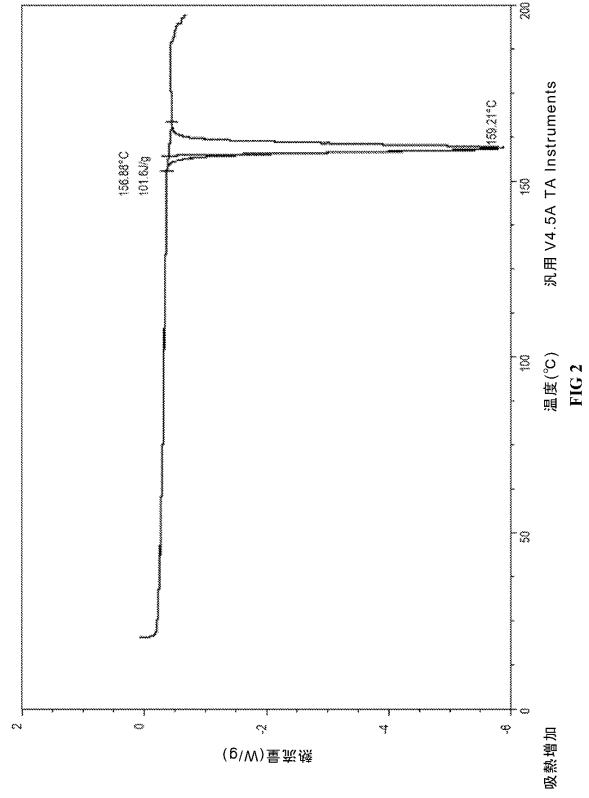
【図面】
【図 1】



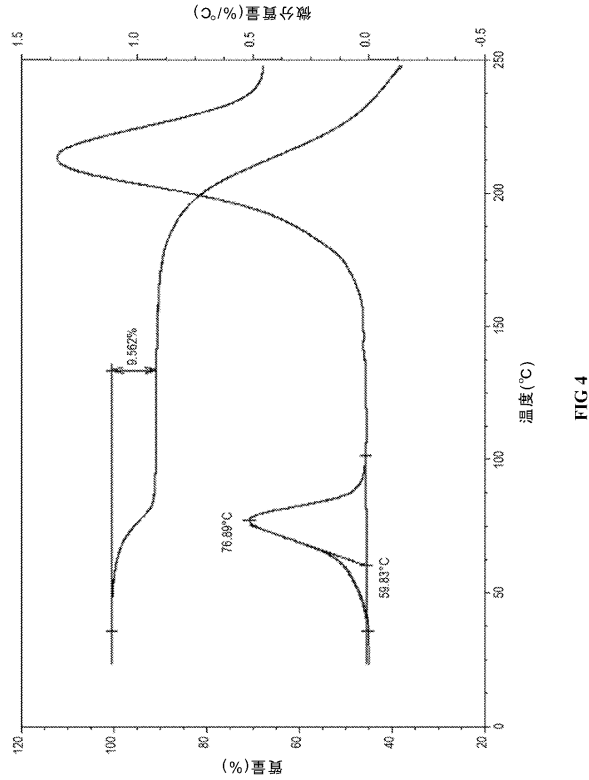
【図 3】



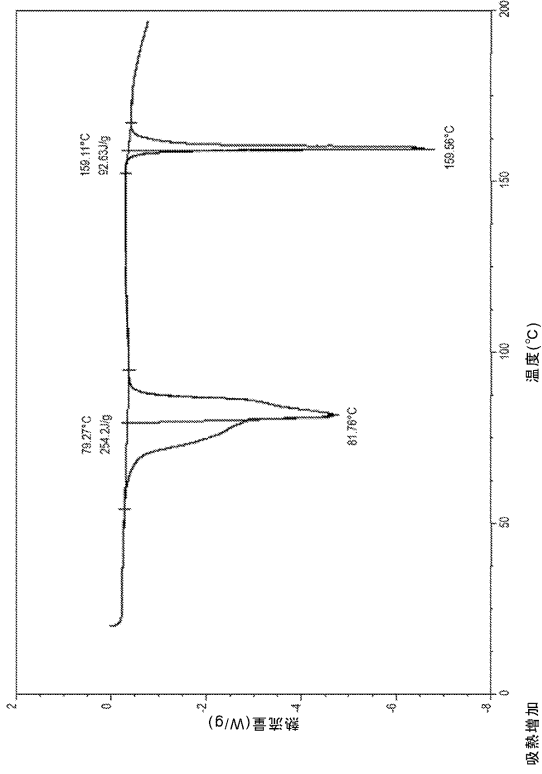
【図 2】



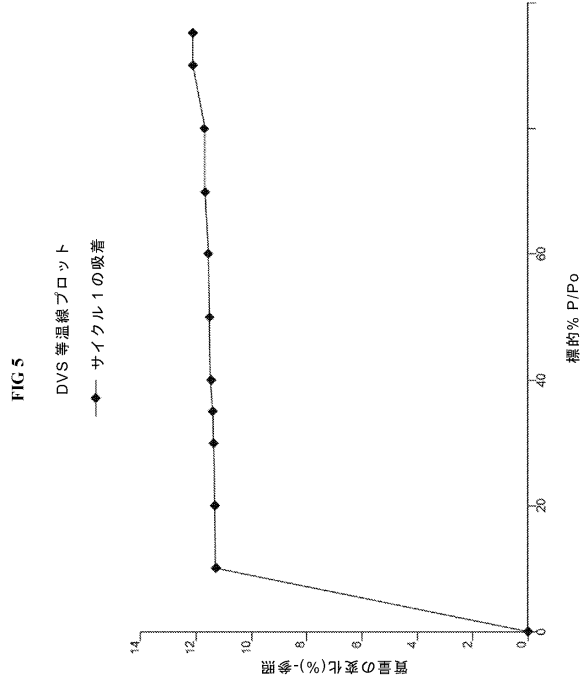
【図 4】



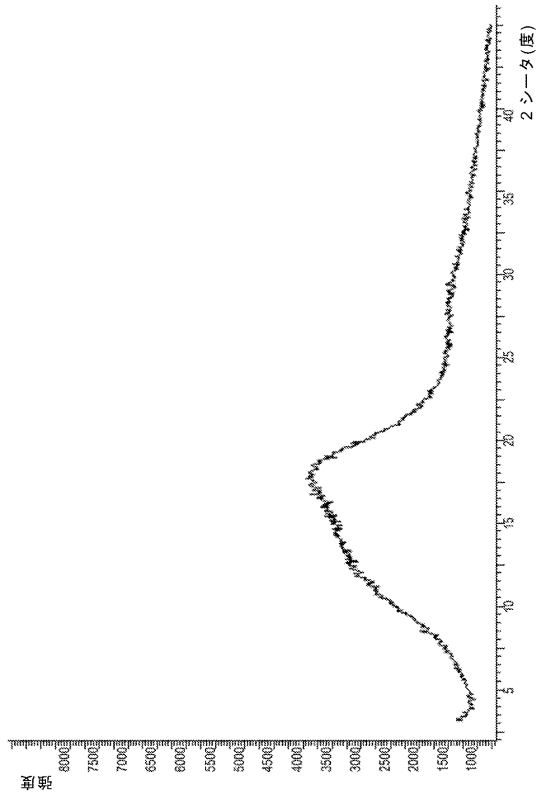
【図 5】



【図 6】



【図 7】



【図 8】

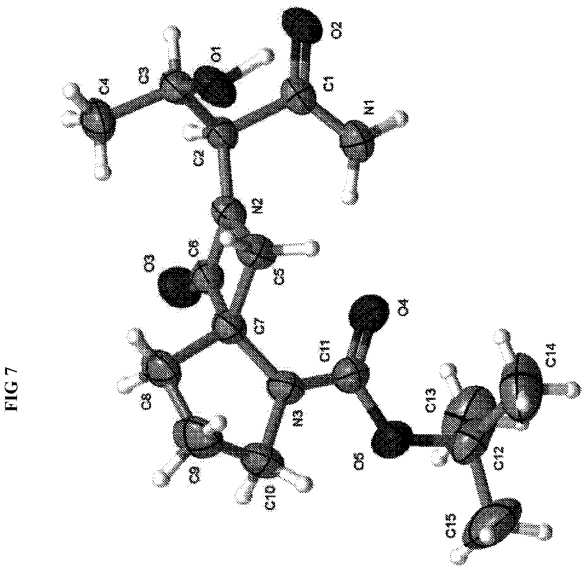


FIG 5

FIG 6

FIG 7

FIG 8

10

20

30

40

50

【 図 9 】

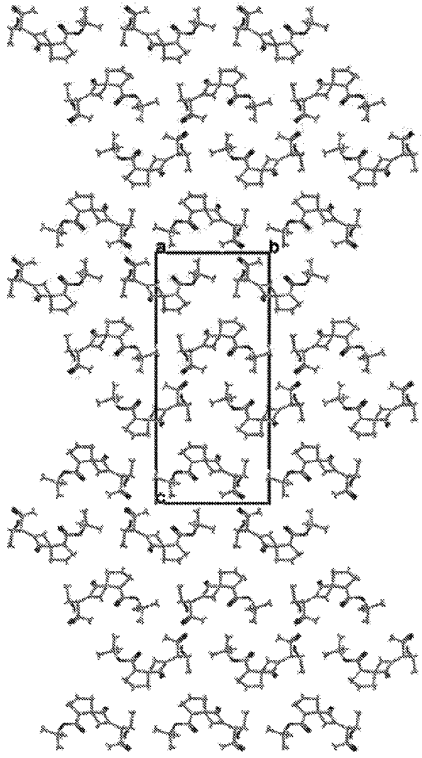


FIG 9

【 図 1 0 】

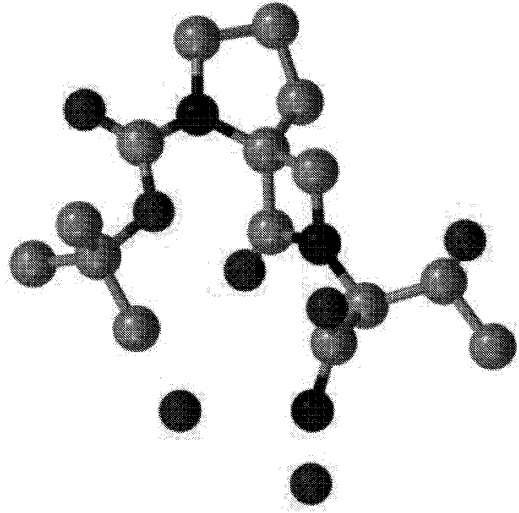


FIG 10

10

20

【 図 1 1 】

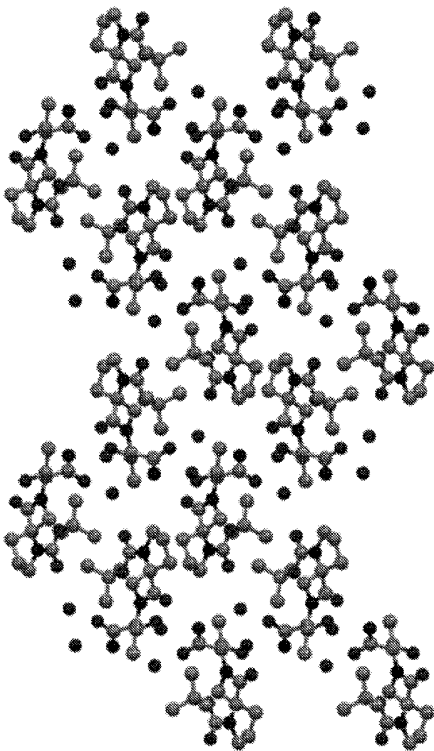


FIG 11

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 43/00 1 1 1

(54)【発明の名称】 カルボキシレートの固体形態およびそれらを調製する方法

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100183379

弁理士 藤代 昌彦

(72)発明者 ユアン シャオダ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 2 6 コスタ メサ エンクレイヴ サークル 4 1 2 # 3 0 8

(72)発明者 フェン シャオシン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 7 8 2 タスティン ラークスパー ストリート 3 2 5 5

(72)発明者 ディン ダニー ティー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 2 6 コスタ メサ ファイエット サークル 5 9 9

(72)発明者 ペロー ウィリアム アール

アメリカ合衆国 ミシガン州 4 9 0 0 4 カラマズー マナナ アヴェニュー 5 2 5 6

審査官 藤代 亮

(56)参考文献 国際公開第 2 0 2 0 / 2 6 3 8 4 8 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 2 0 1 2 8 3 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 4 / 1 2 0 7 8 6 (W O , A 1)

米国特許第 0 9 5 1 2 1 3 4 (U S , B 2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 4 8 7 / 1 0

A 6 1 K 3 1 / 4 0 7

A 6 1 P 2 5 / 1 8

A 6 1 P 2 5 / 2 2

A 6 1 P 2 5 / 2 4

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)