

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-500234

(P2014-500234A)

(43) 公表日 平成26年1月9日(2014.1.9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 219/28</b> (2006.01)	C07C 219/28	4C206
<b>C07C 213/10</b> (2006.01)	C07C 213/10	4H006
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A61P 43/00 111	
<b>A61P 25/00</b> (2006.01)	A61P 25/00	
<b>A61P 25/24</b> (2006.01)	A61P 25/24	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 43 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-530528 (P2013-530528)	(71) 出願人	513079591
(86) (22) 出願日	平成23年9月28日 (2011. 9. 28)		シャンドン リュイエ ファーマシューテ
(85) 翻訳文提出日	平成25年5月27日 (2013. 5. 27)		ィカル カンパニー リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/CN2011/001637		SHAN DONG LUYE PHAR
(87) 国際公開番号	W02012/041013		MACEUTICAL CO., LTD
(87) 国際公開日	平成24年4月5日 (2012. 4. 5)		.
(31) 優先権主張番号	201010503737.7		中華人民共和国 シャンドン 26400
(32) 優先日	平成22年10月1日 (2010. 10. 1)		3, ヤantai, ライshan ディスト
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		リクト, バoユアン ロード, ナンバ
			ー9
			No. 9, Baoyuan Road
			, Laishan District,
			Yantai, Shandong 2
			64003, P. R. China
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4 - [2 - ジメチルアミノ - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェニル4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドの多形体、それらを作製する方法及びそれらの使用

## (57) 【要約】

本開示は、4 - [2 - ジメチルアミノ - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] フェニル4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドの多形体、それらを作製する方法及びそれらの使用に関する。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

CuK 放射を用いて得られ、5.899、11.799、14.481、15.440、18.420、19.800及び23.620の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示すことを特徴とする、[4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリド]の結晶形II。

## 【請求項 2】

5.899、11.799、13.779、14.481、15.039、15.440、17.701、18.420、19.800、23.620及び25.220の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、請求項1に記載の結晶形II。

10

## 【請求項 3】

5.899、10.280、11.799、13.779、14.481、15.039、15.440、15.920、16.901、17.701、17.900、18.420、19.800、20.679、20.938、21.819、22.761、23.242、23.620、24.799、25.220、26.001、26.440、26.717、27.241、27.780、28.160、28.719、29.279、29.796、30.604、31.340、31.723、31.901、32.425、32.939、33.880、34.282、34.460、35.141、36.400、37.225、38.377及び39.501の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、請求項2に記載の結晶形II。

20

## 【請求項 4】

実質的に図3に示される粉末X線回折パターンを示す、請求項3に記載の結晶形II。

## 【請求項 5】

209.5 ~ 210.2 の融点を有する、請求項1に記載の結晶形II。

## 【請求項 6】

実質的に図4に示されるDSCスペクトルを有する、請求項1に記載の結晶形II。

## 【請求項 7】

請求項1~6のいずれか一項に記載の結晶形IIを調製する方法であって、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドを水に溶解することと、25 ~ 40 で再結晶化することを含む、方法。

30

## 【請求項 8】

請求項1~6のいずれか一項に記載の結晶形IIを調製する方法であって、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドをアセトニトリルに溶解することと、25 で再結晶化することを含み、溶媒の体積(ml)に対する4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量(mg)の比が10:1~20:1である、方法。

40

## 【請求項 9】

請求項1~6のいずれか一項に記載の結晶形IIを調製する方法であって、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドを、溶媒の非存在下、75%~92.5%の湿度、25 に5~10日間、置くことを含む、方法。

## 【請求項 10】

有効量の請求項1~6のいずれか一項に記載の結晶形IIと、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

## 【請求項 11】

50

5 - ヒドロキシトリプタミン ( 5 - H T ) 及び / 又はノルエピネフリン ( N A ) 再取り込みに関連する疾患を治療する薬剤の調製における請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の結晶形 I I の使用であって、好ましくは 5 - ヒドロキシトリプタミン ( 5 - H T ) 及び / 又はノルエピネフリン ( N A ) 再取り込みに関連する該疾患が中枢神経系疾患、より好ましくはうつ病、不安障害、パニック障害、広場恐怖症、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛症、注意力欠如障害、強迫症候群、自閉症性障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性食欲過剰症及び神経性無食欲症、トゥレット症候群、血管運動性顔面潮紅、コカイン依存症若しくはアルコール依存症、性機能障害、境界型人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、疼痛、シャイドレーガー症候群、レイノー症候群、パーキンソン病、又は癲癇である、使用。

10

## 【請求項 1 2】

C u K 放射を用いて得られ、10.690、14.290、16.030、17.931、19.009、21.009及び22.350の角度 $2$  ( $\pm 0.2$ 度 $2$ )で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示すことを特徴とする、[4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリド]の結晶形 I。

## 【請求項 1 3】

10.690、14.290、15.328、16.030、17.931、19.009、21.009、21.469、22.350、23.130、24.969及び25.232の角度 $2$  ( $\pm 0.2$ 度 $2$ )で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、請求項 1 2 に記載の結晶形 I。

20

## 【請求項 1 4】

4.751、8.329、9.307、10.690、12.372、14.290、15.328、16.030、16.711、17.432、17.931、18.433、19.009、19.750、21.009、21.469、22.350、23.130、23.791、24.149、24.470、24.969、25.232、26.491、27.610、28.449、28.670、29.511、31.010、31.572、32.111、32.789、33.387、34.590、35.210、36.070、36.953、38.027、38.751及び39.711の角度 $2$  ( $\pm 0.2$ 度 $2$ )で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、請求項 1 3 に記載の結晶形 I。

30

## 【請求項 1 5】

実質的に図 1 に示される粉末X線回折パターンを示す、請求項 1 4 に記載の結晶形 I。

## 【請求項 1 6】

213.0 ~ 213.8 の融点を有する、請求項 1 2 に記載の結晶形 I。

## 【請求項 1 7】

実質的に図 2 に示される D S C スペクトルを有する、請求項 1 2 に記載の結晶形 I。

## 【請求項 1 8】

請求項 1 2 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の結晶形 I を調製する方法であって、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドを溶媒に溶解することと、標準圧又は真空(-0.1 M p a)下、10 ~ 70 で再結晶化することとを含み、ここで該溶媒はメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール又はn-ブタノール、クロロホルム、四塩化炭素又はジクロロエタン、DMF、ジオキサソ、ピリジン、酢酸エチル、アセトニトリル、及び石油エーテルのいずれか1つ又はいずれか2つの溶媒の混合物であり、該混合物における該2つの溶媒の体積比が1:10~10:1であり、該溶媒の体積(m l)に対する4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量(m g)の比が100:1~4:1である、方法。

40

## 【請求項 1 9】

50

請求項 12 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形 I を調製する方法であって、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドをジクロロメタン又はアセトニトリルに溶解することと、標準圧下、40 ~ 60 で再結晶化することを含む、方法。

【請求項 20】

請求項 12 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形 I を調製する方法であって、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドを、溶媒の非存在下で、100 ~ 150 に 1 ~ 6 時間、維持することを含む、方法。

【請求項 21】

有効量の請求項 12 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形 I と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 22】

5 - ヒドロキシトリプタミン ( 5 - HT ) 及び / 又はノルエピネフリン ( NA ) 再取り込みに関連する疾患を治療する薬剤の調製における請求項 12 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形 I の使用であって、好ましくは 5 - ヒドロキシトリプタミン ( 5 - HT ) 及び / 又はノルエピネフリン ( NA ) 再取り込みに関連する該疾患が中枢神経系疾患、より好ましくはうつ病、不安障害、パニック障害、広場恐怖症、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛症、注意力欠如障害、強迫症候群、自閉症性障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性食欲過剰症及び神経性無食欲症、トゥレット症候群、血管運動性顔面潮紅、コカイン依存症若しくはアルコール依存症、性機能障害、境界型人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、疼痛、シャイドレーガー症候群、レイノー症候群、パーキンソン病、又は癩癩である、使用。

【請求項 23】

210.1 ~ 211.9 の融点を有する、好ましくは実質的に図 6 に示される DSC スペクトルを有する [ 4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリド ] の結晶形 III。

【請求項 24】

請求項 23 に記載の結晶形 III を調製する方法であって、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドをジクロロメタン又はクロロホルムに溶解すること及び真空 ( - 0.09 MPa ) 下、50 で再結晶化すること ( ここで溶媒の体積 ( ml ) に対する 4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量 ( mg ) の比が 20 : 1 ~ 25 : 1 である )、又は溶媒の非存在下、115 の温度で、8 分間、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドを加熱すること、又は 4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドの分子格子を物理的に破壊することを含む、方法。

【請求項 25】

有効量の請求項 23 に記載の結晶形 III と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 26】

5 - ヒドロキシトリプタミン ( 5 - HT ) 及び / 又はノルエピネフリン ( NA ) 再取り込みに関連する疾患を治療する薬剤の調製における請求項 23 に記載の結晶形 III の使用であって、好ましくは 5 - ヒドロキシトリプタミン ( 5 - HT ) 及び / 又はノルエピネフリン ( NA ) 再取り込みに関連する該疾患が中枢神経系疾患、より好ましくはうつ病、不安障害、パニック障害、広場恐怖症、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛症、注意力欠如障害、強迫症候群、自閉症性障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性食欲過剰症及び神経性無食欲症、トゥレット症候群、血管運動性顔面潮紅、コカイ

10

20

30

40

50

ン依存症若しくはアルコール依存症、性機能障害、境界型人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、疼痛、シャイドレーガー症候群、レイノー症候群、パーキンソン病、又は癲癇である、使用。

【請求項 27】

CuK 放射を用いて得られ、9.495、11.135、14.576、15.954、17.755、19.114、21.415、23.475、25.455及び29.174の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、好ましくは7.653、9.136、9.495、11.135、11.456、11.714、14.576、15.954、16.694、16.995、17.755、18.234、19.114、20.176、20.975、21.415、22.916、23.475、25.095、25.455、26.293及び29.174の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、より好ましくは7.653、9.136、9.495、11.135、11.456、11.714、13.856、14.576、15.954、16.694、16.995、17.755、18.234、19.114、20.176、20.975、21.415、22.037、22.916、23.475、25.095、25.455、26.015、26.293、27.075、28.035、28.735、29.174、30.356、31.916、32.449、33.473、33.774、34.714、35.675、36.195、36.952、38.596、39.197及び39.794の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、最も好ましくは実質的に図7に示される粉末X線回折パターンを示すことを特徴とする、[4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリド]の結晶形IV。

10

20

【請求項 28】

213.2~213.9の融点を有する、好ましくは実質的に図8に示されるDSCスペクトルを有する、請求項27に記載の結晶形IV。

【請求項 29】

請求項27又は28に記載の結晶形IVを調製する方法であって、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドをジメチルスルホキシドと酢酸エチルとの混合溶媒に溶解することと、18で再結晶化することとを含み、該溶媒の体積(ml)に対する4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量(mg)の比が10:1~15:1であり、酢酸エチルに対するジメチルスルホキシドの体積比が1:10である、方法。

30

【請求項 30】

有効量の請求項27又は28に記載の結晶形IVと、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 31】

5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)及び/又はノルエピネフリン(NA)再取り込みに関連する疾患を治療する薬剤の調製における請求項27又は28に記載の結晶形IVの使用であって、好ましくは5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)及び/又はノルエピネフリン(NA)再取り込みに関連する該疾患が中枢神経系疾患、より好ましくはうつ病、不安障害、パニック障害、広場恐怖症、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛症、注意力欠如障害、強迫症候群、自閉症性障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性食欲過剰症及び神経性無食欲症、トゥレット症候群、血管運動性顔面潮紅、コカイン依存症若しくはアルコール依存症、性機能障害、境界型人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、疼痛、シャイドレーガー症候群、レイノー症候群、パーキンソン病、又は癲癇である、使用。

40

【請求項 32】

50

CuK 放射を用いて得られ、6.540、13.541、16.321、17.200、18.860、19.520及び19.940の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、好ましくは3.801、6.540、9.941、11.280、13.039、13.541、16.321、17.200、18.860、19.520、19.940及び24.660の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、より好ましくは3.801、6.540、9.941、11.280、13.039、13.541、15.039、15.534、16.321、17.200、18.860、19.520、19.940、22.901、23.580、24.660、25.841、26.320、27.521、28.598、29.538、30.880、31.365、32.421、33.800及び34.539の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、最も好ましくは実質的に図9に示される粉末X線回折パターンを示すことを特徴とする、[4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリド]の結晶形V。

【請求項33】

211.8~212.8の融点を有する、好ましくは実質的に図10に示されるDSCスペクトルを有する、請求項32に記載の結晶形V。

【請求項34】

請求項32又は33に記載の結晶形Vを調製する方法であって、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドをクロロホルムと石油エーテルとの混合溶媒又はジクロロメタンと石油エーテルとの混合溶媒に溶解することと、18で再結晶化することを含み、該溶媒の体積(ml)に対する4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量(mg)の比が9:1~20:1であり、石油エーテルに対するクロロホルムの体積比又は石油エーテルに対するジクロロメタンの体積比が1:10である、方法。

【請求項35】

有効量の請求項32又は33に記載の結晶形Vと、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項36】

5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)及び/又はノルエピネフリン(NA)再取り込みに関連する疾患を治療する薬剤の調製における請求項32又は33に記載の結晶形Vの使用であって、好ましくは5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)及び/又はノルエピネフリン(NA)再取り込みに関連する該疾患が中枢神経系疾患、より好ましくはうつ病、不安障害、パニック障害、広場恐怖症、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛症、注意力欠如障害、強迫症候群、自閉症性障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性食欲過剰症及び神経性無食欲症、トゥレット症候群、血管運動性顔面潮紅、コカイン依存症若しくはアルコール依存症、性機能障害、境界型人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、疼痛、シャイドレーガー症候群、レイノー症候群、パーキンソン病、又は癲癇である、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの多形体、それらを作製する方法及びそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

式(II)のベンラファキシン、1-[2-ジメチルアミノ-1-(4-メトキシルフ

10

20

30

40

50

エニル)エチル]シクロヘキサノールは、5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)及びノルエピネフリン(NA)の再取り込み阻害剤であり、5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)及びノルエピネフリン(NA)の再取り込みを阻害し、うつ病等の中枢神経系疾患を治療する又は補助的に治療するために広く使用されることが報告されている。ベンラファキシンは肝臓で代謝され、式(III)の活性の強い代謝産物、1-[2-ジメチルアミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール、式(IV)の活性の弱い代謝産物、1-[2-ジメチルアミノ-1-(4-メトキシフェニル)エチル]シクロヘキサノール、及び式(V)の代謝産物、1-[2-メチルアミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]シクロヘキサノールを形成し、この中でも代謝産物(III)及びベンラファキシンは同じ治療効果を有する(特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4を参照されたい)。その上、中枢神経系疾患、特にうつ病を治療するための代謝産物(III)の直接的な摂取は、単一の活性化合物を使用することの利点を有し、投与量及び治療効果の調整を容易にし、副作用を緩和し、他の薬物との相互作用の危険性を低減する(特許文献5を参照されたい)。しかしながら、より多くのヒドロキシル基が存在することから、代謝産物(III)は親水性が増大しており、このため経口又は経皮の投与経路による吸収率が低減し、吸収されない薬物の系前(pre-system)副作用が増大する可能性がある。代謝産物(III)の上記の欠点を克服するために、式(VI)で示される誘導体群を合成した。代謝産物(III)のプロドラッグである式(VI)のこれらの化合物は、*in vivo*で代謝され、代謝産物(III)を生成することで、治療効果を示すことが示されてきた(特許文献6、特許文献7を参照されたい)。特許文献6は、式(I)の化合物、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリド、及びそれを調製する方法を開示する。特許文献6に記載の式(I)の化合物は融点が203.2~206.5の白色の結晶固体である。

10

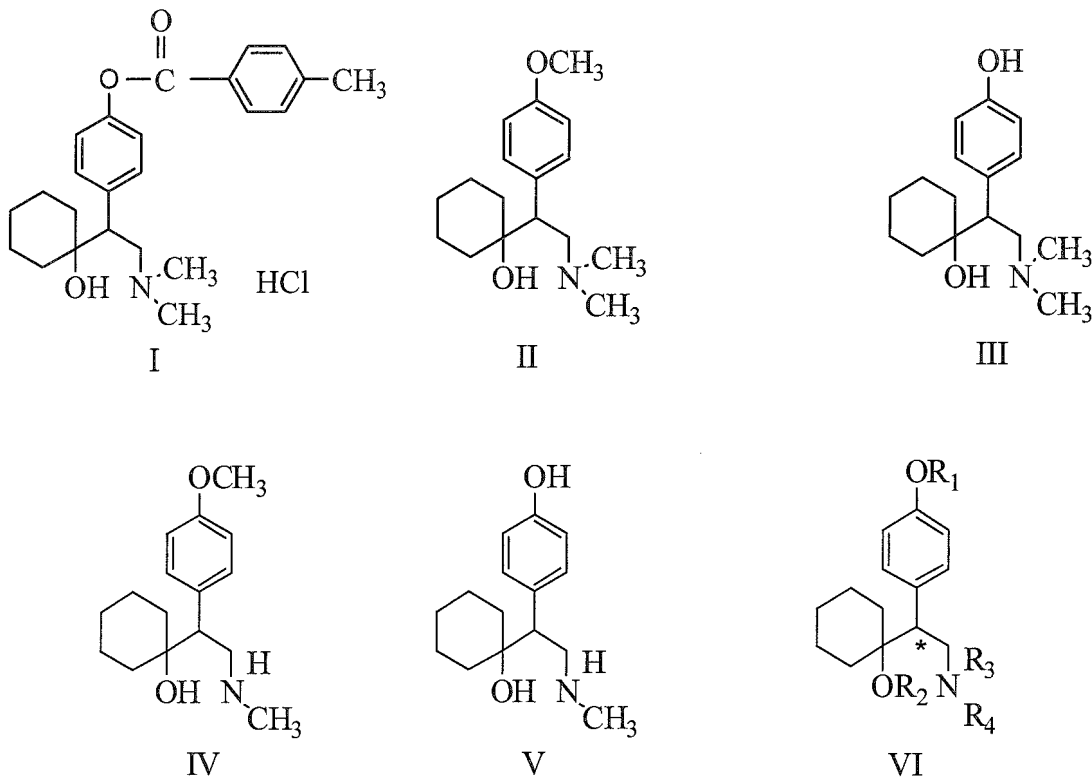
20

30

40

50

【化1】



【先行技術文献】

【特許文献】

## 【 0 0 0 3 】

- 【特許文献1】米国特許第4535186号  
 【特許文献2】米国特許出願公開第20040176468号  
 【特許文献3】米国特許出願公開第20040147601号  
 【特許文献4】米国特許出願公開第20030191347号  
 【特許文献5】米国特許出願第6673838号  
 【特許文献6】中国特許公開第1955159号  
 【特許文献7】中国特許公開第1706813号

## 【発明の概要】

## 【 0 0 0 4 】

10

本明細書において、CuK 放射を用いて得られ、10.690、14.290、16.030、17.931、19.009、21.009及び22.350の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示すことを特徴とする、[4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリド]の結晶形Iが提供される。

## 【 0 0 0 5 】

結晶形Iは、10.690、14.290、15.328、16.030、17.931、19.009、21.009、21.469、22.350、23.130、24.969及び25.232の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す。

20

## 【 0 0 0 6 】

結晶形Iは、4.751、8.329、9.307、10.690、12.372、14.290、15.328、16.030、16.711、17.432、17.931、18.433、19.009、19.750、21.009、21.469、22.350、23.130、23.791、24.149、24.470、24.969、25.232、26.491、27.610、28.449、28.670、29.511、31.010、31.572、32.111、32.789、33.387、34.590、35.210、36.070、36.953、38.027、38.751及び39.711の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す。

30

## 【 0 0 0 7 】

結晶形Iは、実質的に図1に示される粉末X線回折パターンを示す。

## 【 0 0 0 8 】

結晶形Iは、213.0 ~ 213.8 の融点を有する。

## 【 0 0 0 9 】

結晶形Iは、実質的に図2に示されるDSCスペクトルを有する。

## 【 0 0 1 0 】

本明細書において、CuK 放射を用いて得られ、5.899、11.799、14.481、15.440、18.420、19.800及び23.620の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示すことを特徴とする、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの結晶形IIも提供される。

40

## 【 0 0 1 1 】

結晶形IIは、5.899、11.799、13.779、14.481、15.039、15.440、17.701、18.420、19.800、23.620及び25.220の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す。

## 【 0 0 1 2 】

結晶形IIは、5.899、10.280、11.799、13.779、14.481、15.039、15.440、15.920、16.901、17.701、17.

50

900、18.420、19.800、20.679、20.938、21.819、22.761、23.242、23.620、24.799、25.220、26.001、26.440、26.717、27.241、27.780、28.160、28.719、29.279、29.796、30.604、31.340、31.723、31.901、32.425、32.939、33.880、34.282、34.460、35.141、36.400、37.225、38.377及び39.501の角度 $2$  ( $\pm 0.2$ 度  $2$ ) で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す。

【0013】

結晶形IIは、実質的に図3に示される粉末X線回折パターンを示す。

【0014】

結晶形IIは、209.5 ~ 210.2 の融点を有する。

【0015】

結晶形IIは、実質的に図4に示されるDSCスペクトルを有する。

【0016】

本明細書において、融点が210.1 ~ 211.9 である4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの結晶形IIIも提供される。

【0017】

4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの結晶形IIIは、実質的に図6に示されるDSC

【0018】

本明細書において、CuK $\alpha$ 放射を用いて得られ、9.495、11.135、14.576、15.954、17.755、19.114、21.415、23.475、25.455及び29.174の角度 $2$  ( $\pm 0.2$ 度  $2$ ) で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示すことを特徴とする、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの結晶形IVも提供される。

【0019】

結晶形IVは、7.653、9.136、9.495、11.135、11.456、11.714、14.576、15.954、16.694、16.995、17.755、18.234、19.114、20.176、20.975、21.415、22.916、23.475、25.095、25.455、26.293及び29.174の角度 $2$  ( $\pm 0.2$ 度  $2$ ) で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す。

【0020】

結晶形IVは、7.653、9.136、9.495、11.135、11.456、11.714、13.856、14.576、15.954、16.694、16.995、17.755、18.234、19.114、20.176、20.975、21.415、22.037、22.916、23.475、25.095、25.455、26.015、26.293、27.075、28.035、28.735、29.174、30.356、31.916、32.449、33.473、33.774、34.714、35.675、36.195、36.952、38.596、39.197及び39.794の角度 $2$  ( $\pm 0.2$ 度  $2$ ) で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す。

【0021】

結晶形IVは、実質的に図7に示される粉末X線回折パターンを示す。

【0022】

結晶形IVは、213.2 ~ 213.9 の融点を有する。

【0023】

10

20

30

40

50

結晶形 I V は、実質的に図 8 に示される D S C スペクトルを有する。

【 0 0 2 4 】

本明細書において、CuK 放射を用いて得られ、6.540、13.541、16.321、17.200、18.860、19.520 及び 19.940 の角度  $2\theta$  ( $\pm 0.2$  度) で表される特徴的なピークを有する粉末 X 線回折パターンを示すことを特徴とする、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドの結晶形 V も提供される。

【 0 0 2 5 】

結晶形 V は、3.801、6.540、9.941、11.280、13.039、13.541、16.321、17.200、18.860、19.520、19.940 及び 24.660 の角度  $2\theta$  ( $\pm 0.2$  度) で表される特徴的なピークを有する粉末 X 線回折パターンを示す。

10

【 0 0 2 6 】

結晶形 V は、3.801、6.540、9.941、11.280、13.039、13.541、15.039、15.534、16.321、17.200、18.860、19.520、19.940、22.901、23.580、24.660、25.841、26.320、27.521、28.598、29.538、30.880、31.365、32.421、33.800 及び 34.539 の角度  $2\theta$  ( $\pm 0.2$  度) で表される特徴的なピークを有する粉末 X 線回折パターンを示す。

20

【 0 0 2 7 】

結晶形 V は、実質的に図 9 に示される粉末 X 線回折パターンを示す。

【 0 0 2 8 】

結晶形 V は、211.8 ~ 212.8 の融点を有する。

【 0 0 2 9 】

結晶形 V は、実質的に図 10 に示される D S C スペクトルを有する。

【 0 0 3 0 】

本明細書において、結晶形 I を調製する方法であって、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドを溶媒に溶解することと、標準圧又は真空 ( $-0.1$  Mpa) 下、10 ~ 70 で再結晶化することとを含み、該溶媒はメタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール又は n - ブタノール、クロロホルム、四塩化炭素又はジクロロエタン、DMF、ジオキサン、ピリジン、酢酸エチル、アセトニトリル、及び石油エーテルのいずれか 1 つ又はいずれか 2 つの溶媒の混合物であり、該混合物における該 2 つの溶媒の体積比が 1 : 10 ~ 10 : 1 であり、該溶媒の体積 (ml) に対する 4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量 (mg) の比が 100 : 1 ~ 4 : 1 である、方法も提供される。

30

【 0 0 3 1 】

結晶形 I を調製する方法であって、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドをジクロロメタン又はアセトニトリルに溶解することと、標準圧下、40 ~ 60 で再結晶化することを含む、方法。

40

【 0 0 3 2 】

結晶形 I を調製する方法であって、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドを、1 ~ 6 時間、溶媒の非存在下で、100 ~ 150 に維持することを含む、方法。

【 0 0 3 3 】

結晶形 I は、表 7 の条件に従って、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドにより得られる。

【 0 0 3 4 】

50

本明細書において、結晶形 I I を調製する方法であって、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドを水に溶解することと、25 ~ 40 で再結晶化することを含む、方法も提供される。

【 0 0 3 5 】

結晶形 I I を調製する方法であって、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドをアセトニトリルに溶解することと、25 で再結晶化することを含み、溶媒の体積 ( m l ) に対する 4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量 ( m g ) の比が 1 0 : 1 ~ 2 0 : 1 である、方法。

10

【 0 0 3 6 】

結晶形 I I を調製する方法であって、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドを、溶媒の非存在下、75 % ~ 92 . 5 % の湿度、25 に 5 ~ 10 日間、置くことを含む、方法。

【 0 0 3 7 】

結晶形 I I は、表 8 の条件に従って、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドにより得られる。

【 0 0 3 8 】

本明細書において、結晶形 I I I を調製する方法であって、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドをジクロロメタン又はクロロホルムに溶解することと、真空 ( - 0 . 0 9 M p a ) 下、50 で 4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドを再結晶化することを含み、溶媒の体積 ( m l ) に対する 4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量 ( m g ) の比が 2 0 : 1 ~ 2 5 : 1 である、方法も提供される。

20

【 0 0 3 9 】

結晶形 I I I を調製する方法であって、溶媒の非存在下、115 の温度で、或る期間、例えば 8 分間、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドを加熱することを含む、方法。

30

【 0 0 4 0 】

結晶形 I I I を調製する方法であって、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドが分子格子の物理的破壊を受けることを特徴とする、方法。

【 0 0 4 1 】

本明細書において、結晶形 I V を調製する方法であって、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドをジメチルスルホキシドと酢酸エチルとの混合溶媒に溶解することと、18 で 4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドを再結晶化することを含み、該溶媒の体積 ( m l ) に対する 4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量 ( m g ) の比が 1 0 : 1 ~ 1 5 : 1 であり、酢酸エチルに対するジメチルスルホキシドの体積比が 1 : 1 0 である、方法も提供される。

40

【 0 0 4 2 】

本明細書において、結晶形 V を調製する方法であって、4 - [ 2 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) エチル ] フェニル 4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドをクロロホルムと石油エーテルとの混合溶媒又はジクロロメタンと石油エーテルと

50

の混合溶媒に溶解することと、18 で4 - [2 - ジメチルアミノ - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドを再結晶化することとを含み、該溶媒の体積 (ml) に対する4 - [2 - ジメチルアミノ - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量 (mg) の比が9 : 1 ~ 20 : 1であり、石油エーテルに対するクロロホルムの体積比又は石油エーテルに対するジクロロメタンの体積比が1 : 10である、方法も提供される。

#### 【0043】

5 - ヒドロキシトリプタミン (5-HT) 及び/又はノルエピネフリン (NA) 再取り込みに関連する疾患を治療する薬剤の調製における結晶形 I、結晶形 II、結晶形 III、結晶形 IV 及び結晶形 V のいずれか1つ又は組合せの使用が更に提供され、好ましくは5 - ヒドロキシトリプタミン (5-HT) 及び/又はノルエピネフリン (NA) 再取り込みに関連する疾患は、中枢神経系疾患、より好ましくはうつ病、不安障害、パニック障害、広場恐怖症、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛症、注意力欠如障害、強迫症候群、自閉症性障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性食欲過剰症及び神経性無食欲症、トゥレット症候群、血管運動性顔面潮紅、コカイン依存症若しくはアルコール依存症、性機能障害、境界型人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、疼痛、シャイドレーガー症候群、レイノー症候群、パーキンソン病、又は癲癇である。

10

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0044】

20

【図1】結晶形 I の粉末 X 線回折図である。

【図2】結晶形 I の DSC スペクトルを示す図である。

【図3】結晶形 II の粉末 X 線回折図である。

【図4】結晶形 II の DSC スペクトルを示す図である。

【図5】結晶形 III の粉末 X 線回折図である。

【図6】結晶形 III の DSC スペクトルを示す図である。

【図7】結晶形 IV の粉末 X 線回折図である。

【図8】結晶形 IV の DSC スペクトルを示す図である。

【図9】結晶形 V の粉末 X 線回折図である。

【図10】結晶形 V の DSC スペクトルを示す図である。

30

【図11】結晶形 I の単結晶回折の分子三次元構造の投影図である。

【図12】結晶形 I の単結晶回折の分子単位格子の積層図である。

【図13】結晶形 II の単結晶回折の分子三次元構造の投影図である。

【図14】結晶形 II の単結晶回折の分子単位格子の積層図である。

【図15】結晶形 IV の単結晶回折の分子三次元構造の投影図である。

【図16】結晶形 IV の単結晶回折の分子単位格子の積層図である。

【図17】ブランク賦形剤の粉末 X 線回折図である。

【図18】湿式造粒打錠プロセス中の式 (I) の化合物の粉末 X 線回折図である。1 は混合粉末であり、2 は乾燥顆粒であり、3 は錠剤である。

【図19】湿式造粒打錠プロセス中の式 (I) の化合物の結晶形 II の粉末 X 線回折図である。1 は混合粉末であり、2 は乾燥顆粒であり、3 は錠剤である。

40

【図20】乾式造粒打錠プロセス中の式 (I) の化合物の粉末 X 線回折図である。1 は混合粉末であり、2 は乾燥顆粒であり、3 は錠剤である。

【図21】乾式造粒打錠プロセス中の式 (I) の化合物の結晶形 II の粉末 X 線回折図である。1 は混合粉末であり、2 は乾燥顆粒であり、3 は錠剤である。

【図22】式 (I) の化合物の結晶形 I、結晶形 II 及び結晶形 III の群のラットの  $in vivo$  濃度時間曲線を示す図である。1 は結晶形 I であり、2 は結晶形 II であり、3 は結晶形 III であり、4 は式 (I) の化合物である。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0045】

50

薬物の結晶形は薬物分子の存在状態を表す。固形薬物は一般的に異形性を有し、結晶形が異なる薬物は異なる結晶構造を有し、その結果として融点、溶解性及び安定性等の物理特性及び化学特性が異なり、それにより薬物の生産、貯蔵及び輸送、安定性及び安全性が影響を受ける場合がある。結晶形に対する研究の目的は薬物の有効性及び安全性を増大することである。結晶形の安定性が薬物の安定性に影響を及ぼし、それにより薬物の有効性、投与量及び安全性が影響を受ける場合がある。特許文献6に、化合物4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドが開示されている。化合物4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの或る特定の結晶形及びその様々な溶媒和物の安定性及びバイオアベイラビリティは、特許文献6の化合物4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリド(m.p. 203.2 ~ 206.5)よりも良好であることが本発明者らによって見出されている。

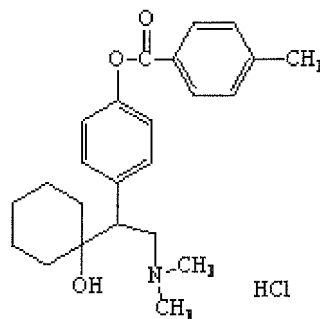
10

## 【0046】

1つの実施形態は、結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV及び結晶形Vを含む、式(I)の化合物、[4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリド]の多形体を提供する

## 【化2】

20



(I)

30

## 【0047】

本開示の別の実施形態は、式(I)の化合物の結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV及び結晶形Vを調製する方法を提供する。

## 【0048】

本開示の更なる実施形態は、有効量の式(I)の化合物の結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV及び結晶形Vのいずれか1つ又は組合せと、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を提供する。

## 【0049】

本開示の更に別の実施形態は、5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)及び/又はノルエピネフリン(NA)再取り込みに関連する疾患を治療するための薬剤の調製における式(I)の化合物の結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV及び結晶形Vのいずれか1つの使用を提供する。

40

## 【0050】

本開示の1つの好ましい実施形態において、5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)及び/又はノルエピネフリン(NA)再取り込みに関連する疾患は、中枢神経系疾患、好ましくはうつ病、不安障害、パニック障害、広場恐怖症、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛症、注意力欠如障害、強迫症候群、自閉症性障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性食欲過剰症及び神経性無食欲症、トゥレット症候群、血管運動性顔面潮紅、コカイン依存症若しくはアルコール依存症、性機能障害、境界型人格障害、慢

50

性疲労症候群、尿失禁、疼痛、シャイドレーガー症候群、レイノー症候群、パーキンソン病、又は癲癇である。

【0051】

1つの実施形態において、式(I)の化合物の結晶形Iは、CuK $\alpha$ 放射を用いて得られ、10.690、14.290、16.030、17.931、19.009、21.009及び22.350の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示し、好ましくは10.690、14.290、15.328、16.030、17.931、19.009、21.009、21.469、22.350、23.130、24.969及び25.232の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示し、より好ましくは4.751、8.329、9.307、10.690、12.372、14.290、15.328、16.030、16.711、17.432、17.931、18.433、19.009、19.750、21.009、21.469、22.350、23.130、23.791、24.149、24.470、24.969、25.232、26.491、27.610、28.449、28.670、29.511、31.010、31.572、32.111、32.789、33.387、34.590、35.210、36.070、36.953、38.027、38.751及び39.711の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示し、最も好ましくは実質的に図1に示される粉末X線回折パターンを示す。

10

【0052】

本開示の1つの好ましい実施形態において、結晶形Iは、213.0 ~ 213.8の融点と、218に吸熱ピークを有する、実質的に図2に示されるDSC(示差走査熱量測定)スペクトルとを有する。

20

【0053】

本開示の1つの好ましい実施形態において、結晶形Iは、表1に示される単結晶回折の結合長と、表2に示される単結晶回折の結合角とを有する。回折試験に用いられる結晶のサイズは0.12 x 0.18 x 0.50 mmである。この結晶は単斜晶系及び単位格子パラメータ： $a = 5.775(2)$ 、 $b = 11.072(3)$ 、 $c = 37.361(1)$ 、及び $\beta = 90.007(5)$ 度を有する空間群 $P2_1/c$ に属する。単位格子の体積は $V = 2388.9(11)$  Å<sup>3</sup>であり、単位格子における分子の数は $Z = 4$ である。非対称単位における化学量論式は $C_{24}H_{31}NO_3 \cdot HCl$ と決定され、結晶の密度は $1.162$  g/cm<sup>3</sup>である。結晶形Iの単結晶回折の分子三次元構造の投影図が図11に示され、結晶形Iの単結晶回折の分子単位格子の積層図が図12に示される。

30

【0054】

## 【表 1】

表 1. 結晶形 I の単結晶回折の結合長

N(1)-C(15)	1.482(2)	C(7)-C(8)	1.566(2)
N(1)-C(14)	1.487(2)	C(7)-H(7A)	0.9800
N(1)-C(16)	1.491(2)	C(8)-C(9)	1.530(2)
N(1)-H(10C)	0.9100	C(8)-C(13)	1.532(2)
O(1)-C(17)	1.354(2)	C(9)-C(10)	1.521(3)
O(1)-C(1)	1.407(2)	C(9)-H(9A)	0.9700
O(2)-C(17)	1.195(2)	C(9)-H(9B)	0.9700
O(3)-C(8)	1.434(2)	C(10)-C(11)	1.529(3)
O(3)-H(3B)	0.81(2)	C(10)-H(10A)	0.9700
C(1)-C(2)	1.370(3)	C(10)-H(10B)	0.9700
C(1)-C(6)	1.371(2)	C(11)-C(12)	1.512(3)
C(2)-C(3)	1.392(2)	C(11)-H(11A)	0.9700
C(2)-H(2A)	0.9300	C(11)-H(11B)	0.9700
C(3)-C(4)	1.389(2)	C(12)-C(13)	1.524(3)
C(3)-H(3A)	0.9300	C(12)-H(12A)	0.9700
C(4)-C(5)	1.387(2)	C(12)-H(12B)	0.9700
C(4)-C(7)	1.520(2)	C(13)-H(13A)	0.9700
C(5)-C(6)	1.392(2)	C(13)-H(13B)	0.9700
C(5)-H(5A)	0.9300	C(14)-H(14A)	0.9700
C(6)-H(6A)	0.9300	C(14)-H(14B)	0.9700
C(7)-C(14)	1.536(2)	C(15)-H(15A)	0.9600
C(15)-H(15B)	0.9600	C(15)-H(15C)	0.9600
C(16)-H(16A)	0.9600	C(16)-H(16B)	0.9600
C(16)-H(16C)	0.9600	C(17)-C(18)	1.482(2)
C(18)-C(19)	1.376(3)	C(18)-C(23)	1.376(3)
C(19)-C(20)	1.386(3)	C(19)-H(19A)	0.9300
C(20)-C(21)	1.369(4)	C(20)-H(20A)	0.9300
C(21)-C(22)	1.364(4)	C(21)-C(24)	1.517(3)
C(22)-C(23)	1.381(3)	C(22)-H(22A)	0.9300
C(23)-H(23A)	0.9300	C(24)-H(24A)	0.9600
C(24)-H(24B)	0.9600	C(24)-H(24C)	0.9600

10

20

【 0 0 5 5 】

【表 2】

表 2. 結晶形 I の単結晶回折の結合角

C(15)-N(1)-C(14)	113.6(1)	C(9)-C(8)-C(13)	109.1(1)
C(15)-N(1)-C(16)	111.1(1)	O(3)-C(8)-C(7)	109.1(1)
C(14)-N(1)-C(16)	110.3(1)	C(9)-C(8)-C(7)	112.2(1)
C(15)-N(1)-H(10C)	107.2	C(13)-C(8)-C(7)	109.7(1)
C(14)-N(1)-H(10C)	107.2	C(10)-C(9)-C(8)	112.3(2)
C(16)-N(1)-H(10C)	107.2	C(10)-C(9)-H(9A)	109.2
C(17)-O(1)-C(1)	118.1(1)	C(8)-C(9)-H(9A)	109.2
C(8)-O(3)-H(3B)	103.6(2)	C(10)-C(9)-H(9B)	109.2
C(2)-C(1)-C(6)	121.5(1)	C(8)-C(9)-H(9B)	109.2
C(2)-C(1)-O(1)	122.0(2)	H(9A)-C(9)-H(9B)	107.9
C(6)-C(1)-O(1)	116.4(2)	C(9)-C(10)-C(11)	111.8(2)
C(1)-C(2)-C(3)	119.2(2)	C(9)-C(10)-H(10A)	109.3
C(1)-C(2)-H(2A)	120.4	C(11)-C(10)-H(10A)	109.3
C(3)-C(2)-H(2A)	120.4	C(9)-C(10)-H(10B)	109.3
C(4)-C(3)-C(2)	120.8(2)	C(11)-C(10)-H(10B)	109.3
C(4)-C(3)-H(3A)	119.6	H(10A)-C(10)-H(10B)	107.9
C(2)-C(3)-H(3A)	119.6	C(12)-C(11)-C(10)	110.4(2)
C(5)-C(4)-C(3)	118.3(1)	C(12)-C(11)-H(11A)	109.6
C(5)-C(4)-C(7)	119.4(1)	C(10)-C(11)-H(11A)	109.6
C(3)-C(4)-C(7)	122.2(1)	C(12)-C(11)-H(11B)	109.6
C(4)-C(5)-C(6)	121.2(2)	C(10)-C(11)-H(11B)	109.6
C(4)-C(5)-H(5A)	119.4	H(11A)-C(11)-H(11B)	108.1
C(6)-C(5)-H(5A)	119.4	C(11)-C(12)-C(13)	110.3(2)
C(1)-C(6)-C(5)	118.9(2)	C(11)-C(12)-H(12A)	109.6
C(1)-C(6)-H(6A)	120.5	C(13)-C(12)-H(12A)	109.6
C(5)-C(6)-H(6A)	120.5	C(11)-C(12)-H(12B)	109.6
C(4)-C(7)-C(14)	113.4(1)	C(13)-C(12)-H(12B)	109.6
C(4)-C(7)-C(8)	113.4(1)	H(12A)-C(12)-H(12B)	108.1
C(14)-C(7)-C(8)	108.8(1)	C(12)-C(13)-C(8)	112.5(1)
C(4)-C(7)-H(7A)	107.0	C(12)-C(13)-H(13A)	109.1
C(14)-C(7)-H(7A)	107.0	C(8)-C(13)-H(13A)	109.1
C(8)-C(7)-H(7A)	107.0	C(12)-C(13)-H(13B)	109.1
O(3)-C(8)-C(9)	106.2(1)	C(8)-C(13)-H(13B)	109.1
O(3)-C(8)-C(13)	110.5(1)	H(13A)-C(13)-H(13B)	107.8
N(1)-C(14)-C(7)	114.1(1)	C(23)-C(18)-C(17)	118.7(2)
N(1)-C(14)-H(14A)	108.7	C(18)-C(19)-C(20)	119.7(2)
C(7)-C(14)-H(14A)	108.7	C(18)-C(19)-H(19A)	120.2
N(1)-C(14)-H(14B)	108.7	C(20)-C(19)-H(19A)	120.2
C(7)-C(14)-H(14B)	108.7	C(21)-C(20)-C(19)	121.7(2)
H(14A)-C(14)-H(14B)	107.6	C(21)-C(20)-H(20A)	119.1
N(1)-C(15)-H(15A)	109.5	C(19)-C(20)-H(20A)	119.1
N(1)-C(15)-H(15B)	109.5	C(22)-C(21)-C(20)	117.7(2)
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5	C(22)-C(21)-C(24)	121.6(3)
N(1)-C(15)-H(15C)	109.5	C(20)-C(21)-C(24)	120.7(3)
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5	C(21)-C(22)-C(23)	121.9(2)
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5	C(21)-C(22)-H(22A)	119.1
N(1)-C(16)-H(16A)	109.5	C(23)-C(22)-H(22A)	119.1
N(1)-C(16)-H(16B)	109.5	C(18)-C(23)-C(22)	119.9(2)
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5	C(18)-C(23)-H(23A)	120.0
N(1)-C(16)-H(16C)	109.5	C(22)-C(23)-H(23A)	120.0
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5	C(21)-C(24)-H(24A)	109.5
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5	C(21)-C(24)-H(24B)	109.5
O(2)-C(17)-O(1)	123.1(2)	H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
O(2)-C(17)-C(18)	125.6(2)	C(21)-C(24)-H(24C)	109.5
O(1)-C(17)-C(18)	111.3(2)	H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5
C(19)-C(18)-C(23)	119.0(2)	H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5
C(19)-C(18)-C(17)	122.3(2)		

10

20

30

## 【0056】

別の実施形態は、式(I)の化合物の水和物(すなわち4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの水和物)である式(I)の化合物の結晶形IIを提供する。結晶形IIは、CuK放射を用いて得られ、5.899、11.799、14.481、15.440、18.420、19.800及び23.620の角度 $2\theta$ ( $\pm 0.2^\circ$ )で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示し、好ましくは5.899、11.799、13.779、14.481、15.039、15.440、17.701、18.420、19.800、23.620及び25.220の角度 $2\theta$ ( $\pm 0.2^\circ$ )で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示し、より好ましくは5.899、10.280、11.799、13.779、14.481、15.039、1

40

50

5.440、15.920、16.901、17.701、17.900、18.420、19.800、20.679、20.938、21.819、22.761、23.242、23.620、24.799、25.220、26.001、26.440、26.717、27.241、27.780、28.160、28.719、29.279、29.796、30.604、31.340、31.723、31.901、32.425、32.939、33.880、34.282、34.460、35.141、36.400、37.225、38.377及び39.501の角度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示し、最も好ましくは実質的に図3に示される粉末X線回折パターンを示す。

【0057】

本開示の1つの好ましい実施形態において、結晶形IIは、209.5 ~ 210.2の融点と、それぞれ96、104及び215で3つの吸熱ピークを有する、実質的に図4に示されるDSCスペクトルとを有する。

【0058】

本開示の1つの好ましい実施形態において、結晶形IIは、表3に示される単結晶回折の結合長と、表4に示される単結晶回折の結合角とを有する。回折試験に用いられる結晶のサイズは0.44×0.45×1.00mmである。この結晶は単斜晶系及び単位格子パラメータ： $a = 15.081(6)$ 、 $b = 10.459(5)$ 、 $c = 16.380(7)$ 、及び $\beta = 96.34(1)$ 度を有する空間群 $P2_1/c$ に属する。単位格子の体積は $V = 2567.7(1)$  Å<sup>3</sup>であり、単位格子における分子の数は $Z = 4$ である。非対称単位における化学量論式は $C_{24}H_{31}NO_3 \cdot HCl \cdot (H_2O)_2$ と決定され、結晶の密度は $1.174 \text{ g/cm}^3$ である。結晶形IIの単結晶回折の分子単位格子の積層図が図14に示される。

【0059】

10

20

## 【表 3】

表 3. 結晶形 I I の単結晶回折の結合長

N(1)-C(15)	1.475(3)	C(3)-H(3B)	0.9300
N(1)-C(16)	1.499(3)	C(4)-C(5)	1.390(3)
N(1)-C(14)	1.508(3)	C(4)-C(7)	1.526(2)
N(1)-H(1N)	0.95(5)	C(5)-C(6)	1.381(3)
O(1)-C(17)	1.351(2)	C(5)-H(5A)	0.9300
O(1)-C(1)	1.414(2)	C(6)-H(6A)	0.9300
O(2)-C(17)	1.205(2)	C(7)-C(14)	1.526(3)
O(3)-C(8)	1.433(2)	C(7)-C(8)	1.565(3)
O(3)-H(3A)	0.8200	C(7)-H(7A)	0.9800
C(1)-C(6)	1.369(3)	C(8)-C(13)	1.524(3)
C(1)-C(2)	1.372(3)	C(8)-C(9)	1.525(3)
C(2)-C(3)	1.392(3)	C(9)-C(10)	1.529(3)
C(2)-H(2A)	0.9300	C(9)-H(9A)	0.9700
C(3)-C(4)	1.387(3)	C(9)-H(9B)	0.9700
C(10)-C(11)	1.514(4)	C(17)-C(18)	1.474(2)
C(10)-H(10A)	0.9700	C(18)-C(23)	1.387(3)
C(10)-H(10B)	0.9700	C(18)-C(19)	1.387(3)
C(11)-C(12)	1.513(5)	C(19)-C(20)	1.371(3)
C(11)-H(11A)	0.9700	C(19)-H(19A)	0.9300
C(11)-H(11B)	0.9700	C(20)-C(21)	1.387(3)
C(12)-C(13)	1.533(3)	C(20)-C(20A)	0.9300
C(12)-H(12A)	0.9700	C(21)-C(22)	1.390(4)
C(12)-H(12B)	0.9700	C(21)-C(24)	1.517(3)
C(13)-H(13A)	0.9700	C(22)-C(23)	1.375(3)
C(13)-H(13B)	0.9700	C(22)-H(22A)	0.9300
C(14)-H(14A)	0.9700	C(23)-H(23A)	0.9300
C(14)-H(14B)	0.9700	C(24)-H(24A)	0.9600
C(15)-H(15A)	0.9600	C(24)-H(24B)	0.9600
C(15)-H(15B)	0.9600	C(24)-H(24C)	0.9600
C(15)-H(15C)	0.9600	O(1W)-H(1WA)	0.8500
C(16)-H(16A)	0.9600	O(1W)-H(1WB)	0.8500
C(16)-H(16B)	0.9600	O(2W)-H(2WA)	0.8499
C(16)-H(16C)	0.9600	O(2W)-C(2WB)	0.8500

10

20

【 0 0 6 0 】

## 【表 4】

表 4. 結晶形 I I の単結晶回折の結合角

C(15)-N(1)-C(16)	109.4(2)	C(5)-C(6)-H(6A)	120.3
C(15)-N(1)-C(14)	114.5(2)	C(4)-C(7)-C(14)	110.4(2)
C(16)-N(1)-C(14)	109.7(2)	C(4)-C(7)-C(8)	115.1(2)
C(15)-N(1)-H(1N)	106(3)	C(14)-C(7)-C(8)	112.3(2)
C(16)-N(1)-H(1N)	105(3)	C(4)-C(7)-H(7A)	106.1
C(14)-N(1)-H(1N)	112(3)	C(14)-C(7)-H(7A)	106.1
C(17)-O(1)-C(1)	116.1(1)	C(8)-C(7)-H(7A)	106.1
C(8)-O(3)-H(3A)	109.5	O(3)-C(8)-C(13)	105.6(2)
C(6)-C(1)-C(2)	121.5(2)	O(3)-C(8)-C(9)	110.1(2)
C(6)-C(1)-O(1)	119.3(2)	C(13)-C(8)-C(9)	110.2(2)
C(2)-C(1)-O(1)	119.1(2)	O(3)-C(8)-C(7)	107.3(2)
C(1)-C(2)-C(3)	118.8(2)	C(13)-C(8)-C(7)	115.4(2)
C(1)-C(2)-H(2A)	120.6	C(9)-C(8)-C(7)	108.1(2)
C(3)-C(2)-H(2A)	120.6	C(8)-C(9)-C(10)	112.2(2)
C(4)-C(3)-C(2)	121.1(2)	C(8)-C(9)-H(9A)	109.2
C(4)-C(3)-H(3B)	119.5	C(10)-C(9)-H(9A)	109.2
C(2)-C(3)-H(3B)	119.5	C(8)-C(9)-H(9B)	109.2
C(5)-C(4)-C(3)	118.3(2)	C(10)-C(9)-H(9B)	109.2
C(5)-C(4)-C(7)	118.3(2)	H(9A)-C(9)-H(9B)	107.9
C(3)-C(4)-C(7)	123.2(2)	C(11)-C(10)-C(9)	110.6(2)
C(6)-C(5)-C(4)	121.0(2)	C(11)-C(10)-H(10A)	109.5
C(6)-C(5)-H(5A)	119.5	C(9)-C(10)-H(10A)	109.5
C(4)-C(5)-H(5A)	119.5	C(11)-C(10)-H(10B)	109.5
C(1)-C(6)-C(5)	119.4(2)	C(9)-C(10)-H(10B)	109.5
C(1)-C(6)-H(6A)	120.3	H(10A)-C(10)-H(10B)	108.1
C(10)-C(11)-C(12)	110.8(2)	N(1)-C(16)-H(16C)	109.5
C(10)-C(11)-H(11A)	109.5	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
C(12)-C(11)-H(11A)	109.5	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
C(12)-C(11)-H(11B)	109.5	O(2)-C(17)-O(1)	122.1(2)
C(10)-C(11)-H(11B)	109.5	O(2)-C(17)-C(18)	125.2(2)
H(11A)-C(11)-H(11B)	108.1	O(1)-C(17)-C(18)	112.7(2)
C(11)-C(12)-C(13)	111.5(2)	C(23)-C(18)-C(19)	119.1(2)
C(11)-C(12)-H(12A)	109.3	C(23)-C(18)-C(17)	122.6(2)
C(13)-C(12)-H(12A)	109.3	C(19)-C(18)-C(17)	118.3(2)
C(11)-C(12)-H(12B)	109.3	C(20)-C(19)-C(18)	120.7(2)
C(13)-C(12)-H(12B)	109.3	C(20)-C(19)-H(19A)	119.7
H(12A)-C(12)-H(12B)	108.0	C(18)-C(19)-H(19A)	119.7
C(8)-C(13)-C(12)	111.3(2)	C(19)-C(20)-C(21)	121.0(2)
C(8)-C(13)-H(13A)	109.4	C(19)-C(20)-H(20A)	119.5
C(12)-C(13)-H(13A)	109.4	C(21)-C(20)-H(20A)	119.5
C(8)-C(13)-H(13B)	109.4	C(20)-C(21)-C(22)	117.9(2)
C(12)-C(13)-H(13B)	109.4	C(20)-C(21)-C(24)	120.3(2)
H(13A)-C(13)-H(13B)	108.0	C(22)-C(21)-C(24)	121.8(2)
N(1)-C(14)-C(7)	110.8(2)	C(23)-C(22)-C(21)	121.6(2)
N(1)-C(14)-H(14A)	109.5	C(23)-C(22)-H(22A)	119.2
C(7)-C(14)-H(14A)	109.5	C(21)-C(22)-H(22A)	119.2
N(1)-C(14)-H(14B)	109.5	C(22)-C(23)-C(18)	119.8(2)
C(7)-C(14)-H(14B)	109.5	C(22)-C(23)-H(23A)	120.1
H(14A)-C(14)-H(14B)	108.1	C(18)-C(23)-H(23A)	120.1
N(1)-C(15)-H(15A)	109.5	C(21)-C(24)-H(24A)	109.5
N(1)-C(15)-H(15B)	109.5	C(21)-C(24)-H(24B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5	H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
N(1)-C(15)-H(15C)	109.5	C(21)-C(24)-H(24C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5	H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5	H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5
N(1)-C(16)-H(16A)	109.5	H(1WA)-O(1W)-H(1WB)	104.9
N(1)-C(16)-H(16B)	109.5	H(2WA)-O(2W)-H(2WB)	102.3
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5		

10

20

30

40

## 【0061】

本開示の別の実施形態は、式(I)の化合物の結晶形IIIを提供する。結晶形IIIは、CuK $\alpha$ 放射を用いて得られ、18.840の角度2 $\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、好ましくは実質的に図5に示される粉末X線回折パターンを示す。

## 【0062】

本開示の1つの好ましい実施形態において、結晶形IIIは、210.1 $^\circ$  ~ 211.9 $^\circ$ の融点と、216 $^\circ$ に吸熱ピーク及び105 $^\circ$ に発熱ピークを有する、実質的に図6に示されるDSC(示差走査熱量測定)スペクトルとを有する。

## 【0063】

50

別の実施形態は、式(I)の化合物のジメチルスルホキシド溶媒和物(すなわち4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドのジメチルスルホキシド溶媒和物)である式(I)の化合物の結晶形IVを提供する。結晶形IVは、CuK $\alpha$ 放射を用いて得られ、9.495、11.135、14.576、15.954、17.755、19.114、21.415、23.475、25.455及び29.174の角度 $2\theta$ ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示し、好ましくは7.653、9.136、9.495、11.135、11.456、11.714、14.576、15.954、16.694、16.995、17.755、18.234、19.114、20.176、20.975、21.415、22.916、23.475、25.095、25.455、26.293及び29.174の角度 $2\theta$ ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示し、より好ましくは7.653、9.136、9.495、11.135、11.456、11.714、13.856、14.576、15.954、16.694、16.995、17.755、18.234、19.114、20.176、20.975、21.415、22.037、22.916、23.475、25.095、25.455、26.015、26.293、27.075、28.035、28.735、29.174、30.356、31.916、32.449、33.473、33.774、34.714、35.675、36.195、36.952、38.596、39.197及び39.794の角度 $2\theta$ ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示し、更に好ましくは実質的に図7に示される粉末X線回折パターンを示す。

10

20

#### 【0064】

本開示の1つの好ましい実施形態において、結晶形IVは、213.2 ~ 213.9の融点と、それぞれ122及び217で2つの吸熱ピークを有する、実質的に図8に示されるDSCスペクトルとを有する。

#### 【0065】

本開示の1つの好ましい実施形態において、結晶形IVは、表5に示される単結晶回折の結合長と、表6に示される単結晶回折の結合角とを有する。回折試験に用いられる結晶のサイズは0.12×0.18×0.24mmである。この結晶は三斜晶系及び単位格子パラメータ： $a = 5.704(1)$ 、 $b = 10.617(2)$ 、 $c = 23.446(4)$ 、 $\beta = 86.23(1)$ 度、 $\gamma = 84.33(2)$ 度、及び $\alpha = 81.16(1)$ 度を有する空間群P-1に属する。単位格子の体積は $V = 1394.2(4)$  Å<sup>3</sup>であり、単位格子における分子の数は $Z = 2$ である。非対称単位における化学量論式はC<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>·HCl·C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>SOと決定され、結晶の密度は1.183 g/cm<sup>3</sup>である。結晶形IVの単結晶回折の分子三次元構造の投影図が図15に示され、結晶形IVの単結晶回折の分子単位格子の積層図が図16に示される。

30

#### 【0066】

## 【表 5】

表 5. 結晶形 I V の単結晶回折の結合長

N(1)-C(15)	1.481(3)	C(2)-C(3)	1.388(3)
N(1)-C(14)	1.483(2)	C(2)-H(2A)	0.9300
N(1)-C(16)	1.490(3)	C(3)-C(4)	1.394(2)
N(1)-H(1N)	0.9100	C(3)-H(3B)	0.9300
O(1)-C(17)	1.357(2)	C(4)-C(5)	1.384(3)
O(1)-C(1)	1.407(2)	C(4)-C(7)	1.520(2)
O(2)-C(17)	1.197(2)	C(5)-C(6)	1.386(2)
O(3)-C(8)	1.438(2)	C(5)-H(5A)	0.9300
O(3)-H(3A)	0.89(2)	C(6)-H(6A)	0.9300
C(1)-C(2)	1.370(3)	C(7)-C(14)	1.533(2)
C(1)-C(6)	1.378(3)	C(7)-C(8)	1.564(2)
C(7)-H(7A)	0.9800	C(17)-C(18)	1.480(2)
C(8)-C(9)	1.525(2)	C(18)-C(19)	1.374(3)
C(9)-C(10)	1.519(3)	C(18)-C(23)	1.378(3)
C(8)-C(13)	1.531(2)	C(19)-C(20)	1.383(3)
C(9)-H(9A)	0.9700	C(19)-H(19A)	0.9300
C(9)-H(9B)	0.9700	C(20)-C(21)	1.375(4)
C(10)-C(11)	1.522(3)	C(20)-H(20A)	0.9300
C(10)-H(10A)	0.9700	C(21)-C(22)	1.367(4)
C(10)-H(10B)	0.9700	C(21)-C(24)	1.509(3)
C(11)-C(12)	1.520(3)	C(22)-C(23)	1.384(3)
C(11)-H(11A)	0.9700	C(22)-H(22A)	0.9300
C(11)-H(11B)	0.9700	C(23)-H(23A)	0.9300
C(12)-C(13)	1.519(3)	C(24)-H(24A)	0.9600
C(12)-H(12A)	0.9700	C(24)-H(24B)	0.9600
C(12)-H(12B)	0.9700	C(24)-H(24C)	0.9600
C(13)-H(13A)	0.9700	S(1)-O(1W)	1.539(3)
C(13)-H(13B)	0.9700	S(1)-C(2W)	1.648(5)
C(14)-H(14A)	0.9700	S(1)-C(1W)	1.768(4)
C(14)-H(14B)	0.9700	C(1W)-H(1WB)	0.9600
C(15)-H(15A)	0.9600	C(1W)-H(1WC)	0.9600
C(15)-H(15B)	0.9600	C(1W)-H(1WD)	0.9600
C(15)-H(15C)	0.9600	C(2W)-H(2WA)	0.9600
C(16)-H(16A)	0.9600	C(2W)-H(2WB)	0.9600
C(16)-H(16B)	0.9600	C(2W)-H(2WC)	0.9600
C(16)-H(16C)	0.9600		

10

20

【 0 0 6 7 】

30

【表 6】

表 6. 結晶形 I V の単結晶回折の結合角

C(15)-N(1)-C(14)	113.3(2)	C(3)-C(4)-C(7)	120.0(2)
C(15)-N(1)-C(16)	111.3(2)	C(6)-C(5)-C(4)	121.5(2)
C(14)-N(1)-C(16)	110.1(2)	C(6)-C(5)-H(5A)	119.2
C(15)-N(1)-H(1N)	107.3	C(4)-C(5)-H(5A)	119.2
C(14)-N(1)-H(1N)	107.3	C(1)-C(6)-C(5)	118.8(2)
C(16)-N(1)-H(1N)	107.3	C(1)-C(6)-H(6A)	120.6
C(17)-O(1)-C(1)	118.7(1)	C(5)-C(6)-H(6A)	120.6
C(8)-O(3)-H(3A)	109.2(2)	C(4)-C(7)-C(14)	113.1(1)
C(2)-C(1)-C(6)	121.4(2)	C(4)-C(7)-C(8)	112.1(1)
C(2)-C(1)-O(1)	117.0(2)	C(14)-C(7)-C(8)	109.7(1)
C(6)-C(1)-O(1)	121.5(2)	C(4)-C(7)-H(7A)	107.2
C(1)-C(2)-C(3)	119.1(2)	C(14)-C(7)-H(7A)	107.2
C(1)-C(2)-H(2A)	120.4	C(8)-C(7)-H(7A)	107.2
C(3)-C(2)-H(2A)	120.4	O(3)-C(8)-C(9)	106.3(2)
C(2)-C(3)-C(4)	121.1(2)	O(3)-C(8)-C(13)	110.3(1)
C(2)-C(3)-H(3B)	119.5	C(9)-C(8)-C(13)	109.1(2)
C(4)-C(3)-H(3B)	119.5	O(3)-C(8)-C(7)	109.0(1)
C(5)-C(4)-C(3)	118.0(2)	C(9)-C(8)-C(7)	111.6(1)
C(5)-C(4)-C(7)	121.9(2)	C(13)-C(8)-C(7)	110.4(1)
C(10)-C(9)-C(8)	112.8(2)	N(1)-C(15)-H(15C)	109.5
C(10)-C(9)-H(9A)	109.0	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
C(8)-C(9)-H(9A)	109.0	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
C(10)-C(9)-H(9B)	109.0	N(1)-C(16)-H(16A)	109.5
C(8)-C(9)-H(9B)	109.0	N(1)-C(16)-H(16B)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9B)	107.8	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
C(9)-C(10)-C(11)	112.0(2)	N(1)-C(16)-H(16C)	109.5
C(9)-C(10)-H(10A)	109.2	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
C(11)-C(10)-H(10A)	109.2	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
C(9)-C(10)-H(10B)	109.2	O(2)-C(17)-O(1)	123.3(2)
C(11)-C(10)-H(10B)	109.2	O(2)-C(17)-C(18)	125.5(2)
H(10A)-C(10)-H(10B)	107.9	O(1)-C(17)-C(18)	111.2(2)
C(12)-C(11)-C(10)	110.0(2)	C(19)-C(18)-C(23)	118.5(2)
C(12)-C(11)-H(11A)	109.7	C(19)-C(18)-C(17)	122.8(2)
C(10)-C(11)-H(11A)	109.7	C(23)-C(18)-C(17)	118.6(2)
C(12)-C(11)-H(11B)	109.7	C(18)-C(19)-C(20)	120.4(2)
C(10)-C(11)-H(11B)	109.7	C(18)-C(19)-H(19A)	119.8
H(11A)-C(11)-H(11B)	108.2	C(20)-C(19)-H(19A)	119.8
C(13)-C(12)-C(11)	110.3(2)	C(21)-C(20)-C(19)	121.5(2)
C(13)-C(12)-H(12A)	109.6	C(21)-C(20)-H(20A)	119.3
C(11)-C(12)-H(12A)	109.6	C(19)-C(20)-H(20A)	119.3
C(13)-C(12)-H(12B)	109.6	C(20)-C(21)-C(22)	117.7(2)
C(11)-C(12)-H(12B)	109.6	C(20)-C(21)-C(24)	120.6(3)
H(12A)-C(12)-H(12B)	108.1	C(22)-C(21)-C(24)	121.6(3)
C(12)-C(13)-C(8)	112.9(2)	C(21)-C(22)-C(23)	121.6(2)
C(12)-C(13)-H(13A)	109.0	C(21)-C(22)-H(22A)	119.2
C(8)-C(13)-H(13A)	109.0	C(23)-C(22)-H(22A)	119.2
C(12)-C(13)-H(13B)	109.0	C(18)-C(23)-C(22)	120.3(2)
C(8)-C(13)-H(13B)	109.0	C(18)-C(23)-H(23A)	119.8
H(13A)-C(13)-H(13B)	107.8	C(22)-C(23)-H(23A)	119.8
N(1)-C(14)-C(7)	114.2(2)	C(21)-C(24)-H(24A)	109.5
N(1)-C(14)-H(14A)	108.7	C(21)-C(24)-H(24B)	109.5
C(7)-C(14)-H(14A)	108.7	H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
N(1)-C(14)-H(14B)	108.7	C(21)-C(24)-H(24C)	109.5
C(7)-C(14)-H(14B)	108.7	H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	107.6	H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5
N(1)-C(15)-H(15A)	109.5	O(1W)-S(1)-C(2W)	110.9(3)
N(1)-C(15)-H(15B)	109.5	O(1W)-S(1)-C(1W)	104.1(2)
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5	C(2W)-S(1)-C(1W)	103.3(2)

10

20

30

40

50

## 【0068】

本開示の別の目的は、式(I)の化合物の結晶形Vを提供することである。結晶形Vは、CuK $\alpha$ 放射を用いて得られ、6.540、13.541、16.321、17.200、18.860、19.520及び19.940の角度2 $\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示し、好ましくは3.801、6.540、9.941、11.280、13.039、13.541、16.321、17.200、18.860、19.520、19.940及び24.660の角度2 $\theta$  ( $\pm 0.2$ 度)で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示し、より好ましくは3.801、6.540、9.941、11.280、13.039、13.541、15.039、15.534、16.321、17.200、18.860、19.520、19.940、22.901、23.580、24.660、25.84

1、26.320、27.521、28.598、29.538、30.880、31.365、32.421、33.800及び34.539の角度 $2$  ( $\pm 0.2$ 度 $2$ )で表される特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示し、更に好ましくは実質的に図9に示される粉末X線回折パターンを示す。

【0069】

本開示の1つの好ましい実施形態において、結晶形Vは、211.8 ~ 212.8の融点と、それぞれ86及び217で2つの吸熱ピーク並びに152に発熱ピークを有する、実質的に図10に示されるDSCスペクトルとを有する。

【0070】

特許文献6に記載の化合物と比較して、式(I)の結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV、及び結晶形V(その溶媒和物を含む)は全て、より高く、かつ極めて狭い範囲の融点を示す。

【0071】

当該技術分野における薬剤を製造する従来方法に従って、本開示の4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV、及び結晶形Vを、経口投与、注射投与、経皮投与、鼻腔投与、粘膜投与及び吸入投与用の剤形のような好適な剤形に作製することができる。経口投与用の剤形は、錠剤、カプセル、軟カプセル、ドロップ丸薬(drop pills)、溶液、懸濁液、エマルション及び粉末のいずれかであっても、又は持続放出剤形、部位特異的送達剤形、急速放出剤形、若しくは口腔内崩壊剤形であってもよい。注射投与用の剤形は、静脈注射投与、皮下注射投与、筋肉内注射投与又は腹腔内注射投与用の剤形であってもよく、溶液、懸濁液又はエマルションであってもよく、標準剤形又はインプラント、マイクロスフェア若しくはゲルのような長期間作用剤形であってもよい。経皮投与用の剤形は、経皮パッチ、ゲル又は他の形態であってもよい。鼻腔投与用の剤形及び吸入投与用の剤形は、溶液、懸濁液、エマルション又は粉末であってもよい。粘膜投与用の剤形は、溶液、懸濁液、エマルション、粉末又は坐剤であってもよい。

【0072】

本開示は更に、有効量の4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV、又は結晶形Vと、薬学的に許容可能な担体又は希釈剤とを含む医薬組成物に関する。担体は水、ゼラチン、セルロース及びデンプンのような任意の不活性の有機物又は無機物であってもよく、安定剤、湿潤剤、乳化剤、着香剤及び緩衝液のような他の従来の添加剤であってもよい。

【0073】

本開示の別の目的は、5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)及びノルエピネフリン(NA)再取り込みに関連する疾患を治療するための薬剤の調製における式(I)の化合物の結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV又は結晶形Vの使用を提供することである。

【0074】

本開示の1つの好ましい実施形態において、5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)及びノルエピネフリン(NA)再取り込みに関連する疾患は、中枢神経系疾患、好ましくはうつ病、不安障害、パニック障害、広場恐怖症、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、線維筋痛症、注意力欠如障害、強迫症候群、自閉症性障害、自閉症、統合失調症、肥満、神経性食欲過剰症及び神経性無食欲症、トゥレット症候群、血管運動性顔面潮紅、コカイン依存症若しくはアルコール依存症、性機能障害、境界型人格障害、慢性疲労症候群、尿失禁、疼痛、シャイドレーガー症候群、レイノー症候群、パーキンソン病、又は癲癇である。1日用量は、1日1回又は複数回の投与で1日当たり1mg~1000mgの範囲内であり得る。

【0075】

別の実施形態は、式(I)の化合物の結晶形Iを調製する方法であって、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドを溶媒に溶解すること及び標準圧又は真空(-0.1Mpa)下、10~70で4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドを再結晶化すること(ここで該溶媒はメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール又はn-ブタノール、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、DMF、ジオキサン、ピリジン、酢酸エチル、アセトニトリル、及び石油エーテルの群から選択されるいずれか1つ又はいずれか2つの溶媒の混合物であり、該混合物における該2つの溶媒の体積比が1:10~10:1であり、該溶媒の体積(ml)に対する4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量(mg)の比が100:1~4:1である)、又は4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドをジクロロメタン又はアセトニトリルに溶解すること及び標準圧下、40~60で再結晶化すること、又は4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドを、1~6時間、溶媒の非存在下で、100~150に維持することを含む、式(I)の化合物の結晶形Iを調製する方法を提供する。

10

## 【0076】

本開示の別の実施形態は、式(I)の化合物の結晶形IIを調製する方法であって、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドを水に溶解すること及び25~40で4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドを再結晶化すること、又は4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドをアセトニトリルに溶解すること及び25で4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドを再結晶化すること(ここで溶媒の体積(ml)に対する4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量(mg)の比が10:1~20:1である)、又は4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドを、溶媒の非存在下、75%~92.5%の湿度、25に5~10日間、置くことを含む、式(I)の化合物の結晶形IIを調製する方法を提供する。

20

30

## 【0077】

別の実施形態は、式(I)の化合物の結晶形IIIを調製する方法であって、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドをジクロロメタン又はクロロホルムに溶解すること及び真空(-0.09Mpa)下、50で、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドを再結晶化すること(ここで溶媒の体積(ml)に対する4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量(mg)の比が20:1~25:1である)、又は溶媒の非存在下、115の温度で或る期間、例えば8分間、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドを加熱すること、又は4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4-メチルベンゾエートヒドロクロリドの分子格子を物理的に破壊することを含む、式(I)の化合物の結晶形IIIを調製する方法を提供する。

40

## 【0078】

本開示の更なる実施形態は、式(I)の化合物の結晶形IVを調製する方法であって、4-[2-ジメチルアミノ-1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4

50

- メチルベンゾエートヒドロクロリドをジメチルスルホキシドと酢酸エチルとの混合溶媒に溶解することと、18 で4 - [2 - ジメチルアミノ - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドを再結晶化することとを含み、溶媒の体積 (ml) に対する4 - [2 - ジメチルアミノ - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量 (mg) の比が10 : 1 ~ 15 : 1であり、酢酸エチルに対するジメチルスルホキシドの体積比が1 : 10である、方法を提供する。

#### 【0079】

本開示の別の実施形態は、式(I)の化合物の結晶形Vを調製する方法であって、4 - [2 - ジメチルアミノ - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドをクロロホルムと石油エーテルとの混合溶媒又はジクロロメタンと石油エーテルとの混合溶媒に溶解することと、18 で4 - [2 - ジメチルアミノ - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドを再結晶化することとを含み、溶媒の体積 (ml) に対する4 - [2 - ジメチルアミノ - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドの重量 (mg) の比が9 : 1 ~ 20 : 1であり、石油エーテルに対するクロロホルムの体積比又は石油エーテルに対するジクロロメタンの体積比が1 : 10である、方法を提供することである。

10

#### 【0080】

本開示の結晶形を試験する方法は以下の試験を含む。

20

##### 1. 単結晶X線回折試験

1) 試験機器：株式会社リガクのMicroMax 002 + 単結晶回折計。

2) 試験条件：CuK 放射、共焦点モノクロメータ、コリメータの直径 = 0.30 mm、結晶と検出器との距離  $d = 50$  mm、管電圧 45 KV、管電流 0.88 mA、走査モード 及び。

##### 2. 粉末X線回折試験

1) サンプル処理：サンプルを粉砕し、100メッシュ篩に通し、50 mgの篩過したサンプルを使用する。

2) 試験機器：日本の株式会社リガクのD/max - 2550粉末X線回折計。

3) 試験条件：CuK 放射、グラファイトモノクロメータ、40 KVの管電圧、150 mAの管電流、3度 ~ 80度の2 走査範囲、8 /分の走査速度、及び0.02度ステップ幅 (step)。スリット条件：1度の発散スリット、10 mmの高さ制限スリット、1度の抗散乱スリット、及び0.15 mmの受光スリット。

30

##### 3. 融点試験

1) 試験機器：Shanghai Suoguang Light & Electricity Technology. Co., Ltdから入手可能なWRS - 1 Bデジタル融点測定器。

2) 試験条件：

結晶形 I、200 の初期温度及び1 /分の加熱速度。

結晶形 II、80 の初期温度及び1 /分の加熱速度。

結晶形 III、80 の初期温度及び1 /分の加熱速度。

結晶形 IV、80 の初期温度及び1 /分の加熱速度。

結晶形 V、60 の初期温度及び1 /分の加熱速度。

40

4. DSC (示差走査熱量測定) 試験、試験条件：スイス製のDSC 1熱分析器、初期温度は30 に設定し、最終温度は260 に設定し、加熱速度は10 K /分に設定する。

#### 【0081】

背景技術で述べられたように、化合物4 - [2 - ジメチルアミノ - 1 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]フェニル4 - メチルベンゾエートヒドロクロリドは、融点が203.2 ~ 206.5 の白色結晶固体として得ることができる。本明細書に記載の様々な実施形態に従って再結晶化した場合、同じ化合物から異なる特性を有することが実

50

証されている結晶形 I ~ 結晶形 V が生じる。特に、この化合物の結晶形 I、結晶形 II、結晶形 III、結晶形 IV 及び結晶形 V (その溶媒和物を含む) の 1 つ又は複数は、203.2 ~ 206.5 の融点に相当する結晶形の化合物と比較して安定性及びバイオアベイラビリティの大幅な向上を示す。

【0082】

以下の実施例は本開示をより詳細に説明する。これらの実施例は本開示を限定するものとして解釈されるものではない。

【実施例】

【0083】

実施例 1 . 式 ( I ) の化合物の調製

10 g のデスメチル - ベンラファキシン ( 化合物 III ) を 200 ml の無水ピリジンに溶解し、0 に冷却した。無水テトラヒドロフランに溶解した等モルの 4 - メチルベンゾイルクロリドを滴加し、反応を攪拌しながらこの温度で 5 時間実施した。それから、大部分の溶媒を真空蒸発により除去した。残渣を 400 ml の水に注ぎ、pH が 9 になるまで攪拌しながら調整し、一晚保管した。析出した固体をろ別し、水で 3 回洗浄し、乾燥して、粗生成物を得た。粗生成物を、80 ml の無水エタノール / 酢酸エチル ( 1 : 1 ) を用いて再結晶化し、8.0 g の融点が 159.0 ~ 162.2 の白色固体を 55.2 % の収率で得た。

【0084】

20 ml の無水エタノールを 2.0 g の上記生成物に添加し、生成物が完全に溶解するまで、濃塩酸を滴加した。溶媒を真空蒸発によって除去した後、20 ml の酢酸エチルを攪拌しながら残渣に添加した。析出した固体をろ別し、2.0 g の融点が 203.2 ~ 206.5 の白色結晶固体を得た。この融点は特許文献 6 の結果と一致する。

【0085】

実施例 2 . 結晶形 I の調製

500 mg の式 ( I ) の化合物を、18 で 1 日間、3 ml のエタノールと、30 ml の酢酸エチルとの混合溶媒中で再結晶化し、無色透明な針状結晶として結晶形 I を得た。

【0086】

結晶形 I の融点は 213.0 ~ 213.8 であり、結晶形 I の粉末 X 線回折図を図 1 に示し、結晶形 I の DSC スペクトルを図 2 に示す。

【0087】

加えて、粉末 X 線回折により求められるように、表 7 の条件に従って得られた結晶も結晶形 I である。

【0088】

10

20

30

【表 7】

表 7. 結晶形 I の調製

番号	サンプル重量 (mg)	溶媒	溶媒体積 (ml)	処理条件
1	50	ジクロロメタン	1.4	60℃
2	50	アセトニトリル	3.2	60℃
3	50	DMF	0.6	60℃
4	50	ジオキサン	2.4	60℃
5	50	エタノール	0.5	60℃
6	50	イソプロパノール	0.8	60℃
7	50	n-プロパノール	0.6	60℃
8	50	n-ブタノール	0.6	60℃
9	50	ジクロロメタン	1.4	40℃
10	50	アセトニトリル	3.2	40℃
11	50	DMF	0.6	40℃
12	50	ジオキサン	2.4	40℃
13	50	n-プロパノール	0.6	40℃
14	50	n-ブタノール	0.6	40℃
15	50	ピリジン	0.8	40℃
16	50	ジクロロメタン	1.4	25℃
17	50	n-プロパノール	0.6	25℃
18	300	メタノール	10	50℃、真空：-0.1 Mpa
19	300	n-ブタノール	14	70℃、真空：-0.1 Mpa
20	300	アセトニトリル	25	50℃、真空：-0.1 Mpa
21	300	ピリジン	10	50℃、真空：-0.1 Mpa
22	300	ジオキサン	50	50℃、真空：-0.1 Mpa
23	500	イソプロパノール：石油エーテル	8：80	18℃、析出法
24	500	DMF：酢酸エチル	4：40	18℃、析出法
25	500	アセトニトリル：酢酸エチル	10：100	18℃、析出法
26	500	エタノール：酢酸エチル	3：30	18℃、析出法
27	200	ピリジン：酢酸エチル	5：50	18℃、析出法
28	200	—	—	105℃、4時間
29	200	—	—	105℃、6時間
30	200	—	—	115℃、2時間
31	200	—	—	115℃、4時間
32	200	—	—	140℃、1時間

10

20

30

## 【0089】

## 実施例 3 . 結晶形 II の調製

50 mg の式 ( I ) の化合物を、22 で 15 日間、3.2 ml のアセトニトリル中で再結晶化し、無色透明な柱状結晶として結晶形 II を得た。

## 【0090】

結晶形 II の融点は 209.5 ~ 210.2 であり、結晶形 II の粉末 X 線回折図を図 3 に示し、結晶形 II の DSC スペクトルを図 4 に示す。

## 【0091】

加えて、粉末 X 線回折により求められるように、表 8 の条件に従って得られた結晶も結晶形 II である。

## 【0092】

40

## 【表 8】

表 8. 結晶形 I I の調製

番号	サンプル重量 (m g)	溶媒	溶媒量 (m l)	物理的条件
1	50	水	4.5	40℃
2	50	水	4.5	25℃
3	300	--	--	25℃、湿度：92.5%、5日間

## 【0093】

## 実施例 4 . 結晶形 I I I の調製

300 mg の式 ( I ) の化合物を、真空下、50 で 14 ml のクロロホルム中で再結晶化し、溶媒を急速に除去し、白色粉末固体として結晶形 I I I を得た。

## 【0094】

結晶形 I I I の融点は 210.1 ~ 211.9 であり、結晶形 I I I の粉末 X 線回折図を図 5 に示し、結晶形 I I I の D S C スペクトルを図 6 に示す。

## 【0095】

加えて、融点試験及び D S C により求められるように、表 9 の条件に従って得られた結晶も結晶形 I I I である。

## 【0096】

## 【表 9】

表 9. 結晶形 I I I の調製

番号	サンプル重量 (m g)	溶媒	溶媒量 (m l)	物理的条件
1	300	ジクロロメタン	15	50℃、真空：-0.09 M p a
2	3000	--	--	分子格子の物理的破壊
3	50	--	--	115℃、8分

## 【0097】

## 実施例 5 . 結晶形 I V の調製

500 mg の式 ( I ) の化合物を、18 で 1 日間、4 ml の D M S O と、40 ml の酢酸エチルとの混合溶媒中で再結晶化し、無色透明な塊状結晶として結晶形 I V を得た。

## 【0098】

結晶形 I V の粉末 X 線回折図を図 7 に示し、結晶形 I V の融点は 213.2 ~ 213.9 であり、結晶形 I V の D S C スペクトルを図 8 に示す。

## 【0099】

## 実施例 6 . 結晶形 V の調製

500 mg の式 ( I ) の化合物を、18 で 5 ml のクロロホルムと、50 ml の石油エーテルとの混合溶媒中で再結晶化し、固体を急速に析出させて、白色粉末固体として結晶形 V を得た。

## 【0100】

結晶形 V の粉末 X 線回折図を図 9 に示し、結晶形 V の融点は 211.8 ~ 212.8 であり、結晶形 V の D S C スペクトルを図 10 に示す。

## 【0101】

加えて、結晶形 V は、析出法を用いて式 ( I ) の化合物を、18 で 1 : 10 の体積比のジクロロメタンと石油エーテルとの混合溶媒中で再結晶化することによっても得ることができる。

## 【0102】

実施例 7 . 式 ( I ) の化合物及び式 ( I ) の化合物の結晶形 I I の調製プロセス中の安定性試験。

10

20

30

40

50

## 1. 試験機器

高速湿式造粒器 Beijing Aeronautical manufacturing Technology Research InstituteのHLSH2-6A

8 ダイス回転式プレス機 Shanghai Tianxiang & Chentai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd.

粉末X線回折 株式会社島津製作所(日本)のXRD-7000

## 【0103】

## 2. 試験材料

## (1) 原材料

式(I)の化合物 実施例1の方法に従って調製する

10

結晶形II 実施例3の方法に従って調製する

## (2) 賦形剤

ヒドロキシプロピルメチルセルロースK4M(バッチ番号WK19012NO2) Dow Chemical(米国)

微結晶性セルロース(バッチ番号C1006066-S) FMC(米国)

ポビドンK30(バッチ番号05400111258) ISP(米国)

ステアリン酸マグネシウム(バッチ番号20091011) Hunan ER-KANG Pharmaceutical Co., Ltd.

## 【0104】

## 3. 試験方法

20

製剤設計に従って原材料及び賦形剤を秤量した。乾式造粒打錠法及び湿式造粒打錠法を用いて、それぞれ式(I)の化合物の錠剤及び式(I)の化合物の結晶形IIの錠剤を調製し、粉末X線回折法を用いて、混合粉末、乾燥顆粒、及び錠剤における原材料の結晶転移をモニタリングした。錠剤の製剤設計に従って原材料及びステアリン酸マグネシウムを含まない混合賦形剤粉末(ブランク賦形剤)を調製し、粉末X線回折法を用いて、ブランク賦形剤をモニタリングした。ブランク賦形剤の粉末X線回折図を図17に示す。

## 【0105】

## (1) 湿式造粒打錠法

製剤設計: 25gの式(I)の化合物又は式(I)の化合物の結晶形II(無水物質ベースで算出する)、75gのHPMC K4M CR、150gの微結晶性セルロース、適量の5% PVPエタノール溶液、及び2.5gのステアリン酸マグネシウム。

30

## 調製方法:

(i)全ての賦形剤を、乾燥減量が3%未満になるまで80で乾燥し、予備的使用のために80メッシュ篩に通した。式(I)の化合物及び式(I)の化合物の結晶形IIを予備的使用のために80メッシュ篩に通した。

(ii)上記の原材料及び賦形剤を製剤設計に従って秤量し(ステアリン酸マグネシウムを除く)、高速湿式造粒器に入れ、4分間予混合して、混合粉末を得た。

(iii)適量の5% PVP K30エタノール溶液を混合粉末に添加した後、それを造粒し、乾燥減量が4%未満になるまで60、強制空気下で乾燥し、その後造粒して乾燥顆粒を得た。

40

(iv)製剤設計の量に従って、乾燥顆粒をステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮後に錠剤を得た。錠剤の重量は250mg±15mgであり、硬度は6kg±1kgであった。

## 【0106】

## (2) 乾式造粒打錠法

製剤設計: 25gの式(I)の化合物又は式(I)の化合物の結晶形II(無水物質ベースで算出する)、75gのHPMC K4M CR、150gの微結晶性セルロース、及び2.5gのステアリン酸マグネシウム。

## 調製方法:

(i)全ての賦形剤を、乾燥減量が3%未満になるまで80で乾燥し、予備的使用のた

50

めに80メッシュ篩に通した。式(I)の化合物及び式(I)の化合物の結晶形IIを予備的使用のために80メッシュ篩に通した。

(ii)上記の原材料及び賦形剤を製剤設計に従って秤量し(ステアリン酸マグネシウムを除く)、同様の添加方法により混合した後、60メッシュ篩に3回通し、十分に混合して、混合粉末を得た。

(iii)18mmのダイスを用いて、硬度が1kg~2kgの大きな錠剤を作製した。大きな錠剤を粉砕し、造粒して、乾燥顆粒を得た。

(iv)製剤設計の量に従って、乾燥顆粒をステアリン酸マグネシウムと混合して、打錠後に錠剤を得た。錠剤の重量は250mg±15mgであり、硬度は6kg±1kgであった。

10

【0107】

#### 4. 試験結果

##### (1) 湿式造粒打錠法

湿式造粒打錠プロセス中の式(I)の化合物の粉末X線回折図を図18に示す。

【0108】

湿式造粒打錠プロセス中の式(I)の化合物の結晶形IIの粉末X線回折図を図19に示す。

【0109】

結果：賦形剤の粉末X線回折図から、 $2 < 14$ の場合、賦形剤は原材料の検出に干渉しなかったと見ることができ、そのため $2 < 14$ での特徴的なピークを、原材料の結晶形をモニタリングし評価するのに選択した。湿式造粒打錠プロセス中、5.9、10.6及び11.8の角度 $2\theta$ で表される式(I)の化合物の特徴的なピークは、混合粉末、乾燥顆粒、及び錠剤の調製段階で大幅に変化し、このことは式(I)の化合物が調製プロセス中で安定ではないことを意味する。湿式造粒打錠プロセス中、5.9及び11.8の角度 $2\theta$ で表される式(I)の化合物の結晶形IIの特徴的なピークは、混合粉末、乾燥顆粒、及び錠剤の調製段階で変化せず、このことは結晶形IIが調製プロセス中で安定していることを意味する。

20

【0110】

##### (2) 乾式造粒打錠法

乾式造粒打錠プロセス中の式(I)の化合物の粉末X線回折図を図20に示す。

30

【0111】

乾式造粒打錠プロセス中の式(I)の化合物の結晶形IIの粉末X線回折図を図21に示す。

【0112】

結果：賦形剤の粉末X線回折図から、 $2 < 14$ の場合、賦形剤は原材料のモニタリングに干渉しなかったと見ることができ、そのため $2 < 14$ での特徴的なピークを、原材料の結晶形をモニタリングし評価するのに選択した。乾式造粒打錠プロセス中、10.6及び11.7の角度 $2\theta$ で表される式(I)の化合物の特徴的なピークは、混合粉末、乾燥顆粒、及び錠剤の調製段階で変化し、このことは式(I)の化合物の物理特性が調製プロセス中で安定ではないことを意味する。乾式造粒打錠プロセス中、5.9、11.8の角度 $2\theta$ で表される式(I)の化合物の結晶形IIの特徴的なピークは、混合粉末、乾燥顆粒、及び錠剤の調製段階で変化せず、このことは結晶形IIが調製プロセス中で安定していることを意味する。

40

【0113】

実施例8. ラットにおける式(I)の化合物、並びに式(I)の化合物の結晶形I、結晶形II及び結晶形IIIの薬物動態及びバイオアベイラビリティ研究

#### 1. 機器及び設備

イオンスプレーイオン化源と、Analyser 1.4.1データ処理ソフトウェアとを備えるAPI 4000トリプル四重極質量分析計(米国、Applied Biosystem company)。

50

二液注入ポンプと、オートサンプラーと、カラムヒーターと、切替弁とを備える Agilent 1200 HPLC システム (米国、Agilent company) ; カラムは、Agilent Eclipse XDB C18 カラム (50 × 4.6 mm、1.8 μm) である。

L-128 サンプル濃縮器、Beijing Laiheng Scientific Co. Ltd Co.Ltd

【0114】

## 2. 試薬及び材料

n-ヘキサン (分析試薬) China National Medicines Corporation Ltd.

ジクロロメタン (分析試薬) Tianjin Fuchen Chemical Reagent Factory

酢酸アンモニウム (バッチ番号 431311、99.99+%) Aldrich

酢酸 (バッチ番号 45727、99%) Fluka

メタノール (クロマトグラフィグレード、バッチ番号 1422107813) Merk

10

【0115】

## 3. 試験薬物

式 (I) の化合物の CMCNa 懸濁液 (実施例 1 の方法に従って調製する)

結晶形 I の CMCNa 懸濁液 (実施例 2 の方法に従って調製する)

結晶形 II の CMCNa 懸濁液 (実施例 3 の方法に従って調製する)

結晶形 III の CMCNa 懸濁液 (実施例 4 の方法に従って調製する)

【0116】

## 4. 動物

24 匹の SD ラット、半数が雄性及び半数が雌性、体重 200 g ~ 260 g、Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd. の動物センターにより提供、実験動物使用許可証 (Certificate) 番号 SYXK-20090013。

20

【0117】

## 5. 方法

ラットを 4 つの群に無作為に分け (6 匹のラット / 群)、4.5 mg / kg での式 (I) の化合物、結晶形 I、結晶形 II、及び結晶形 III の経口投与に供した。血液サンプル (0.40 mL) を 0 (対照として扱う)、5 分、0.25 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、10 時間、12 時間、24 時間で眼静脈から採取した。血液サンプルの遠心分離 (10 分、1000 rpm) の後、血漿サンプル

30

【0118】

## 6. 結果

ラットにおける式 (I) の化合物、結晶形 I、結晶形 II 及び結晶形 III の群の血漿濃度時間曲線を図 22 に示す。

【0119】

式 (I) の化合物、結晶形 I、結晶形 II 及び結晶形 III の群のラットの in vivo 薬物動態パラメータを表 10 に示す。

【0120】

【表 10】

表 10. 式 (I)、結晶形 I、結晶形 II 及び結晶形 III の薬物動態パラメータ及び相対バイオアベイラビリティ。

パラメータ	単位	結晶形 I	結晶形 II	結晶形 III	式 (I) の化合物*
融点	℃	213.0~ 213.8	209.5~ 210.2	209.5~ 212.6	203.2~ 206.5
AUC (0-t)	ug/L ×時間	194	130	187	138
AUC (0-∞)	ug/L ×時間	237	138	197	150
MRT (0-t)	時間	5.20	4.95	3.69	4.86
MRT (0-∞)	時間	8.13	5.60	4.36	5.33
t <sub>1/2z</sub>	時間	4.68	2.38	2.83	2.59
Tmax	時間	2.75	3.5	0.54	2.77
CLz	L/時間 /kg	7.28	11.37	9.08	10.68
Vz	L/kg	43.0	38.5	38.3	40.1
Cmax	ug/L	32.5	23.3	59.7	25.9
相対バイオアベイラビリティ	(%)	141*	94	135*	100

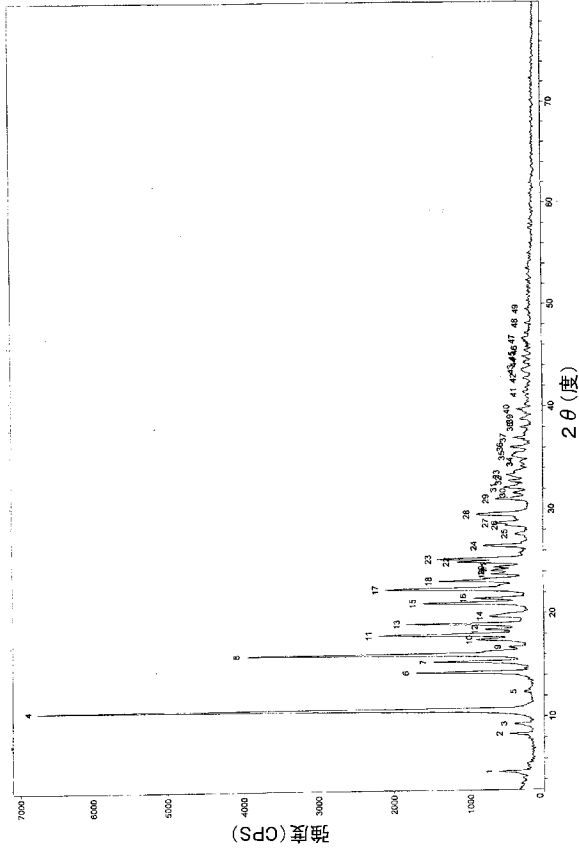
\* P < 0.05

\*再結晶化しない式 (I) の化合物。

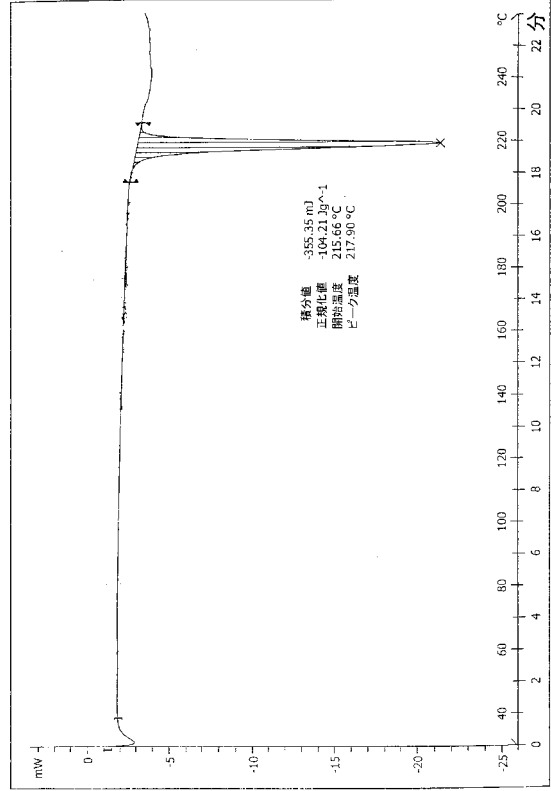
## 【0121】

ラットに、式 (I) の化合物、結晶形 I、結晶形 II、及び結晶形 III の CMCNa 懸濁液を等量投与したところ、ラットにおける結晶形 I、結晶形 II、及び結晶形 III の相対バイオアベイラビリティはそれぞれ、141%、94%、及び135%であった。結晶形 II のバイオアベイラビリティは式 (I) の化合物と同程度であり、それらの間に有意差はなかった (p > 0.05)。しかしながら、結晶形 I 及び結晶形 III のバイオアベイラビリティは式 (I) の化合物よりも良好であり、式 (I) の化合物と比較して有意差がある (p < 0.05)。それらの結果によって、式 (I) の化合物の異なる結晶形が *in vivo* で異なる吸収を有することが実証された。

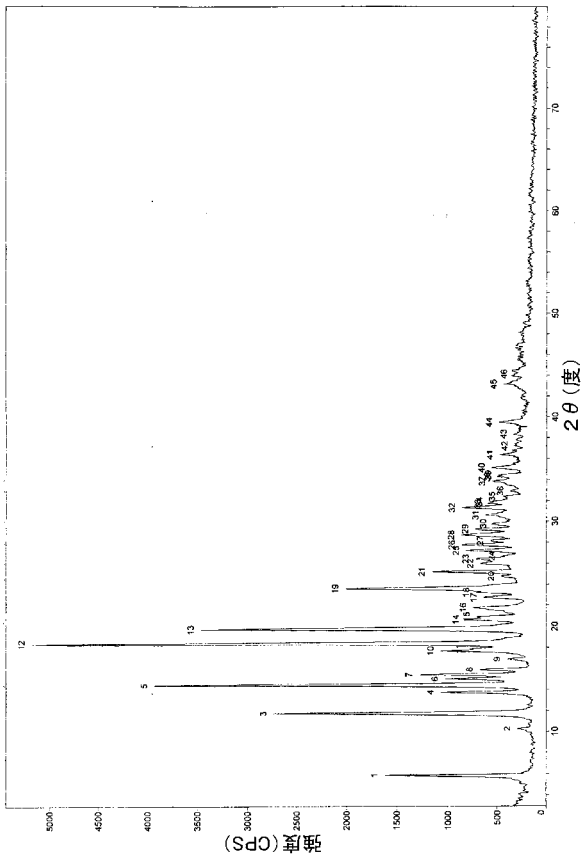
【 図 1 】



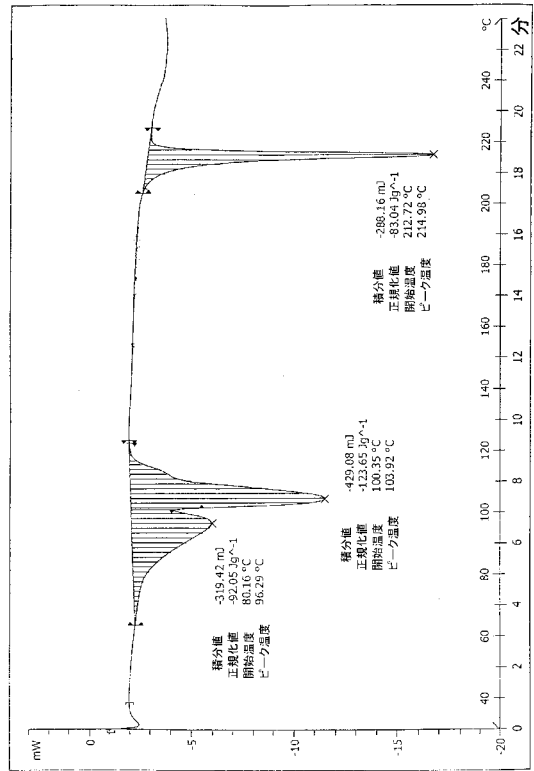
【 図 2 】



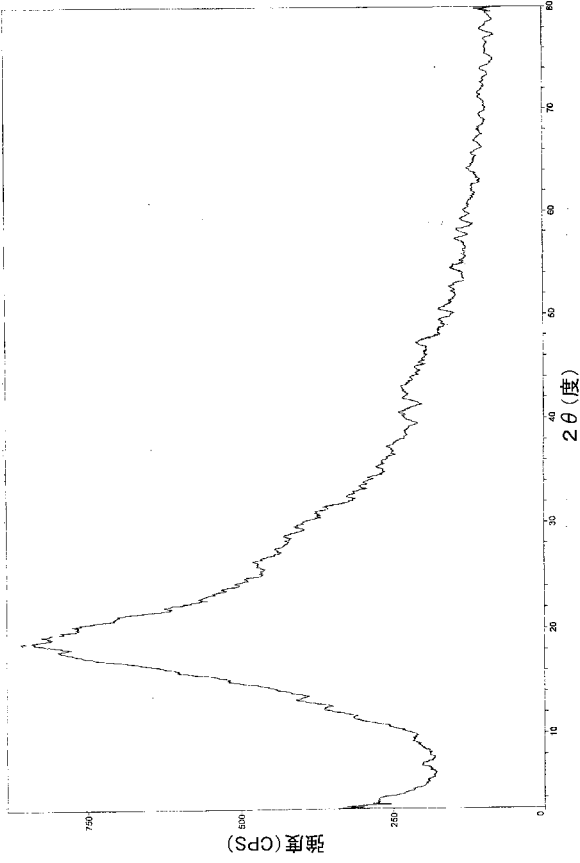
【 図 3 】



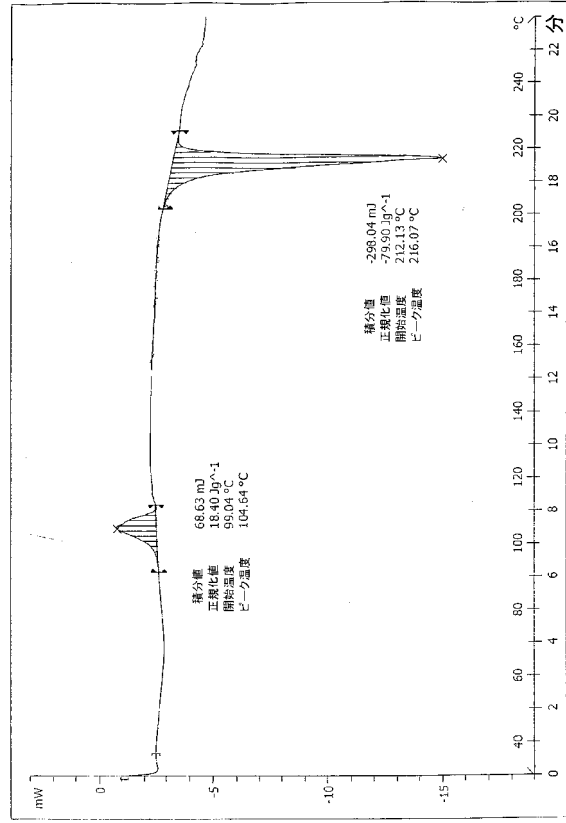
【 図 4 】



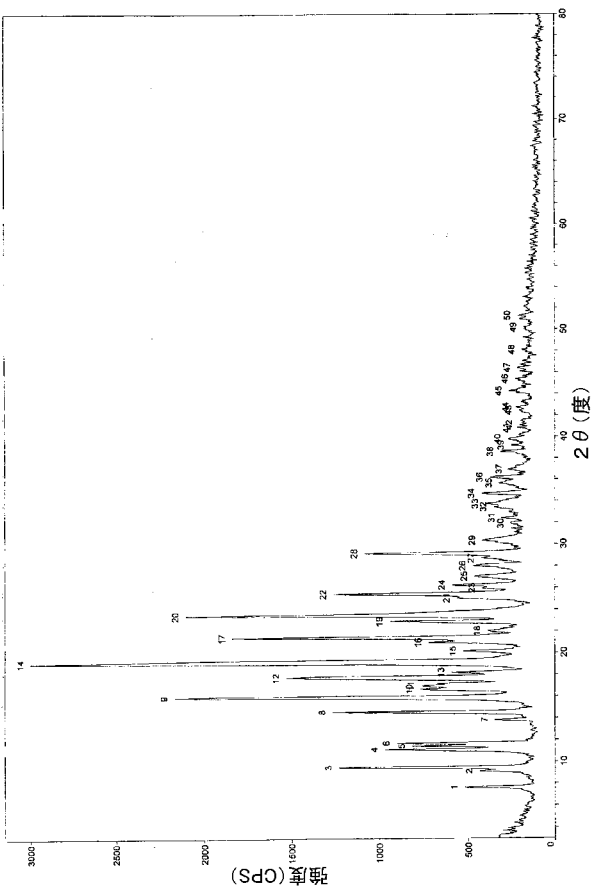
【 図 5 】



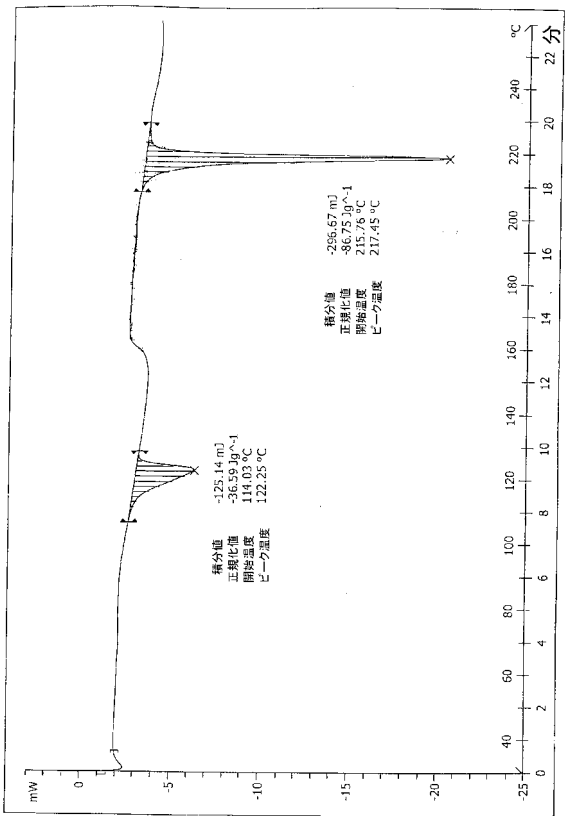
【 図 6 】



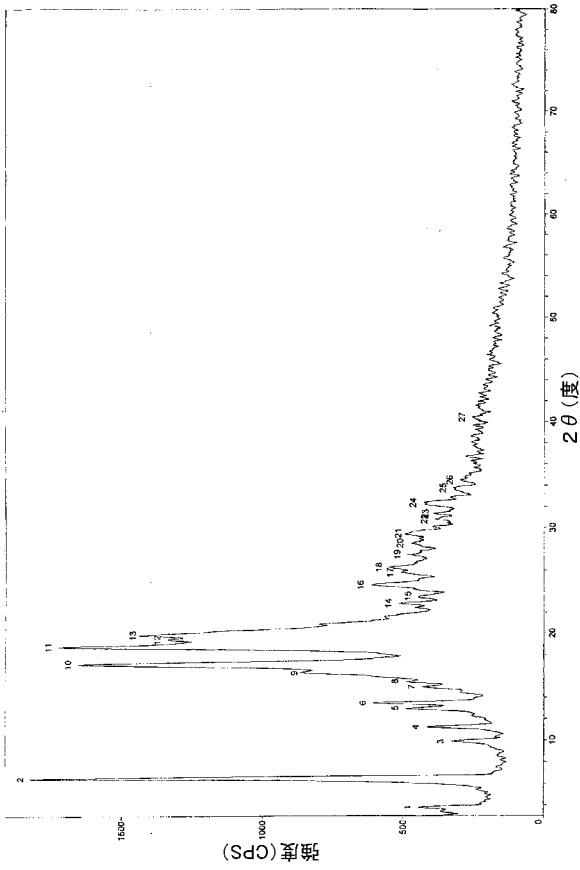
【 図 7 】



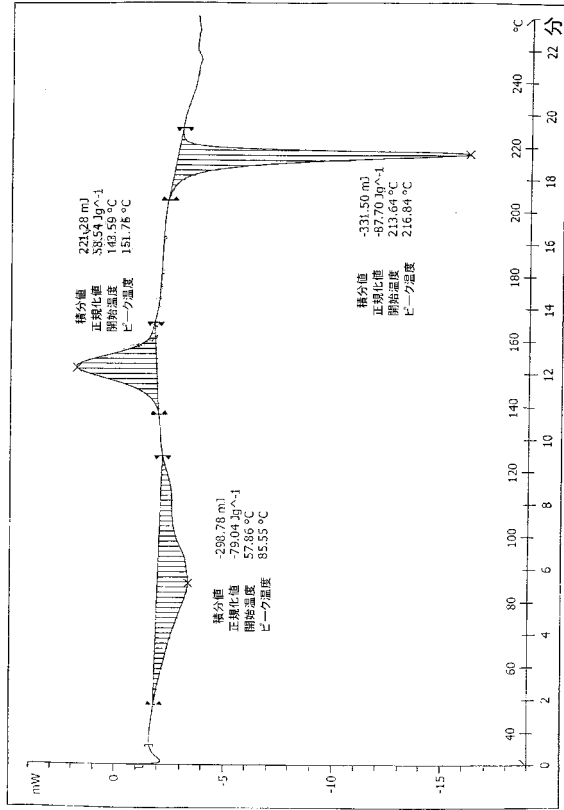
【 図 8 】



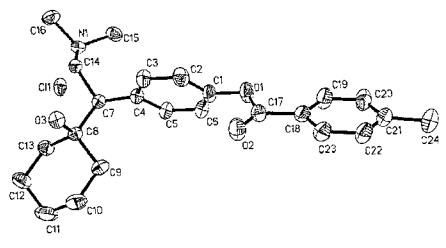
【 図 9 】



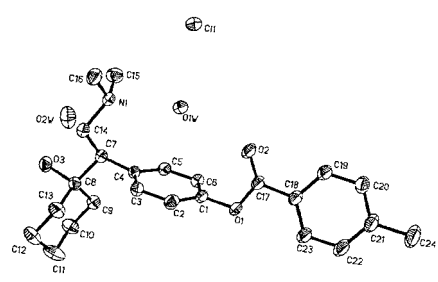
【 図 10 】



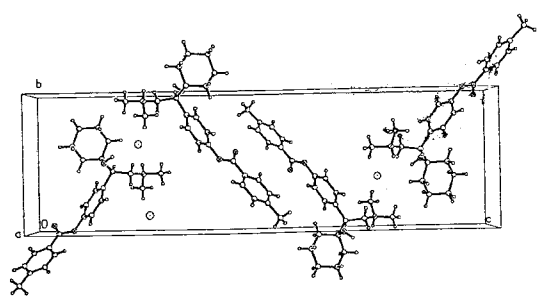
【 図 11 】



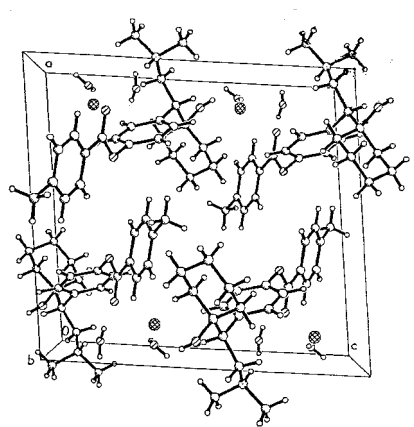
【 図 13 】



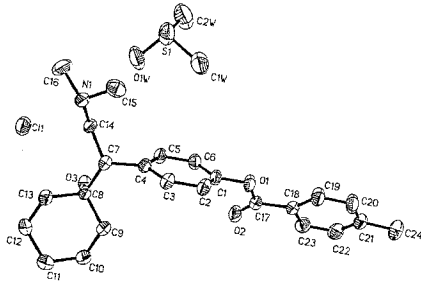
【 図 12 】



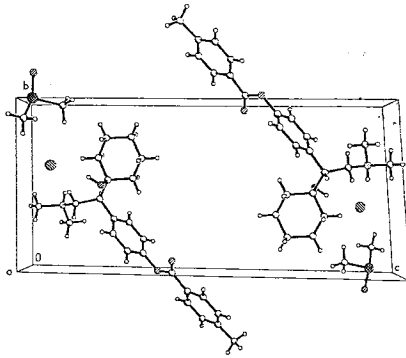
【 図 14 】



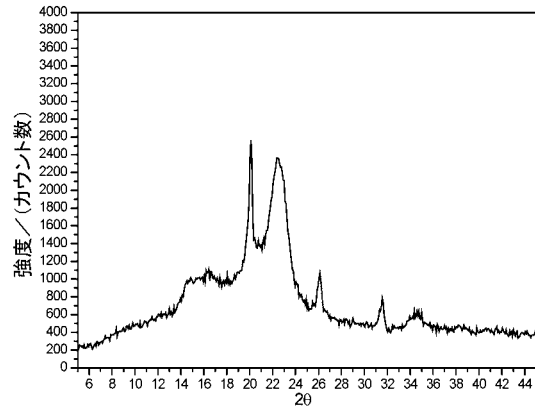
【 図 1 5 】



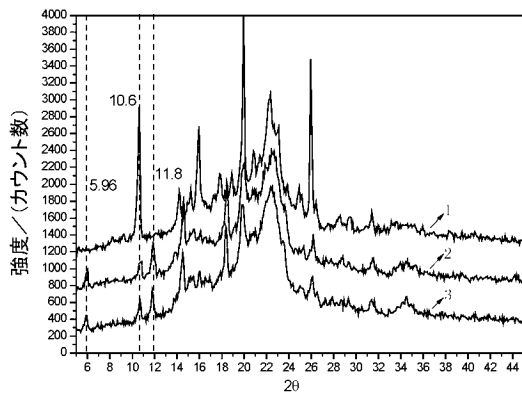
【 図 1 6 】



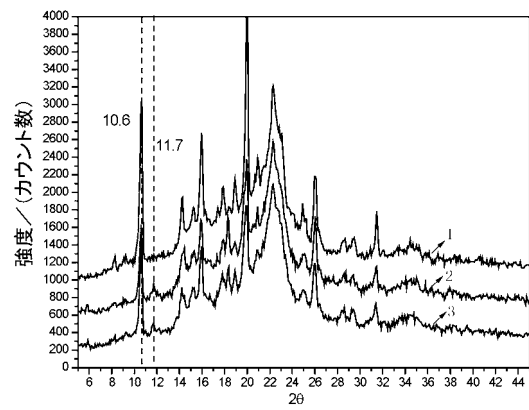
【 図 1 7 】



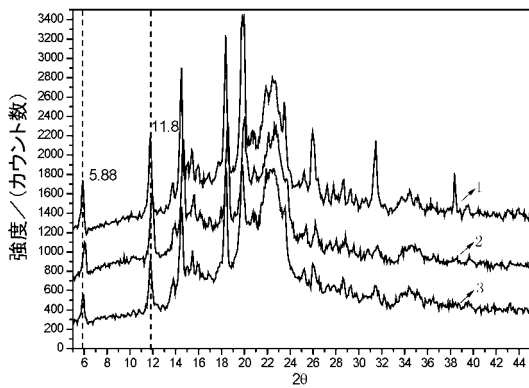
【 図 1 8 】



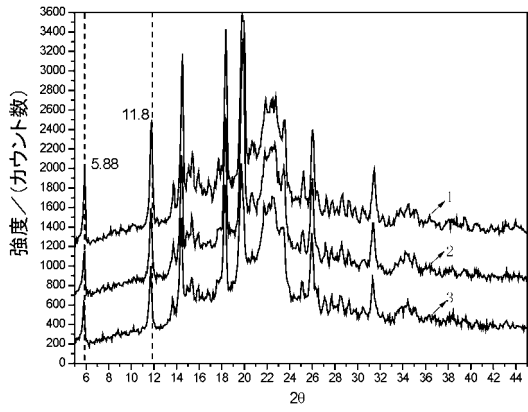
【 図 2 0 】



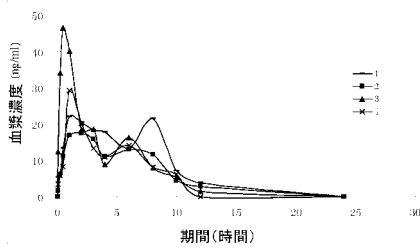
【 図 1 9 】



【 図 2 1 】



【 図 2 2 】



## 【 国际调查报告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. <b>PCT/CN2011/001637</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
See extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07C, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
Electronic data base: WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, STN search term: venlafaxine, cyclohexanol, polymorph, 916918-84-8		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1955159A(ZHANG, Luping) 02 May 2007(02.05.2007) See the whole document, especially example 1.	1-6,18-20,27(part),28(part)
A	US20030158253A1(YARDLEY John P. ET AL.)21 August 2003(21.08.2003) See the whole document.	1-6,18-20,27(part),28(part)
A	CN100455560C(INST RADIOMEDICINE MILITARY MEDICAL ACAD) 28 January 2009(28.01.2009) See the whole document.	1-6,18-20,27(part),28(part)
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&"document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 24 October 2011(24.10.2011)	Date of mailing of the international search report <b>05 Jan. 2012 (05.01.2012)</b>	
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer <b>DAI, Qingwei</b> Telephone No. (86-10)62084480	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2011/001637

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

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

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

See extra sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-6, 18-20, 27(part) and 28(part)

**Remark on protest**

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2011/001637

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1955159A	02.05.2007	WO2006133652 A	21.12.2006
		CA2612413 A	21.12.2006
		AU2006257558 A	21.12.2006
		CN1955159B B	24.11.2010
		EP1897867 A	12.03.2008
		KR20080042068 A	14.05.2008
		JP2008543794 A	04.12.2008
		US2009118368 A	07.05.2009
		RU2008101776 A	27.11.2009
US20030158253A1	21.08.2003	US6348494 B	19.02.2002
		US2002037922 A	28.03.2002
		US6503942 B	07.01.2003
		US2004147601 A	29.07.2004
		US7291646 B	06.11.2007
CN100455560C	28.01.2009	CN1706813 A	14.12.2005

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/001637

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 219/28(2006.01) i

C07C 213/10(2006.01) i

A61K 31/235(2006.01) i

A61P 25/00(2006.01) i

A61P 25/24(2006.01) i

A61P 25/22(2006.01) i

A61P 3/04(2006.01) i

A61P 25/16(2006.01) i

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

I. Claims 1-6, 18-20, 27(part) and 28(part) relate to a crystal form I of [4-[2-dimethylamino-1-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]phenyl 4-methylbenzoate hydrochloride], its preparation method, a pharmaceutical composition comprising the same, and use thereof;

II. Claims 7-12, 21-23, 27(part) and 28(part) relate to a crystal form II of [4-[2-dimethylamino-1-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]phenyl 4-methylbenzoate hydrochloride], its preparation method, a pharmaceutical composition comprising the same, and use thereof;

III. Claims 13, 24, 27(part) and 28(part) relate to a crystal form III of [4-[2-dimethylamino-1-(1-hydroxycyclohexyl) ethyl]phenyl 4-methylbenzoate hydrochloride], its preparation method, a pharmaceutical composition comprising the same, and use thereof;

IV. Claims 14-15, 25, 27(part) and 28(part) relate to a crystal form IV of [4-[2-dimethylamino-1-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]phenyl 4-methylbenzoate hydrochloride], its preparation method, a pharmaceutical composition comprising the same, and use thereof;.

V. Claims 16-17, 26, 27(part) and 28(part) relate to a crystal form V of [4-[2-dimethylamino-1-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]phenyl 4-methylbenzoate hydrochloride], its preparation method, a pharmaceutical composition comprising the same, and use thereof;

The common or corresponding technical feature among groups I-V is compound

[4-[2-dimethylamino-1-(1-hydroxycyclohexyl)ethyl]phenyl 4-methylbenzoate hydrochloride]. Due to the fact that the compound mentioned above is a known compound, groups I-V have no common or corresponding special technical features and are not linked by a single general inventive concept. Accordingly, the application does not meet the requirements of unity of invention as defined in Rules 13.1 and 13.2 PCT.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	1/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	25/36 (2006.01)	A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	25/32 (2006.01)	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	3/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/02
A 6 1 P	9/08 (2006.01)	A 6 1 P	9/08
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 K	31/235 (2006.01)	A 6 1 K	31/235
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00

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

(71)出願人 513079605

リ, ユウシン

LI, Youxin

ドイツ国 40764 ランゲンフェルト, リカルダ フッフ シュトラーセ 84

Ricarda-Huch-Str.84, 40764 Langenfeld, Germany

(74)代理人 100122471

弁理士 初井 孝文

(72)発明者 リ, ユウシン

ドイツ国 40764 ランゲンフェルト, リカルダ フッフ シュトラーセ 84

(72)発明者 リウ, ワンファイ

中華人民共和国 シャンドン 264003, ヤンタイ, ライシャン ディストリクト, チンクアン ロード ナンバー 30, ヤンタイ ユニバーシティ ファミリー アコモデーション ジー7-1-1502

(72)発明者 口, ヤン

中華人民共和国 베이ジン 100050, シチェン ディストリクト, シャン ノン タン ストリート ナンバー1

(72)発明者 ドウ, ガンファ

中華人民共和国 베이ジン 100050, シチェン ディストリクト, シャン ノン タン ストリート ナンバー1

(72)発明者 メン, チングオ

中華人民共和国 シャンドン 264003, ヤンタイ, ライシャン ディストリクト, チ

ンクアン ロード ナンバー 30

(72)発明者 ヤン, ミナ  
中華人民共和国 シャンドン 264003, ヤンタイ, ライシャン ディストリクト, ジ  
ヤンアン ロード ナンバー 19

(72)発明者 ジョウ, フェンメイ  
中華人民共和国 シャンドン 264003, ヤンタイ, ライシャン ディストリクト, フ  
ェニックス コミュニティ, ビルディング ナンバー 6

(72)発明者 リ, ジュ  
中華人民共和国 シャンドン 264003, ヤンタイ, ライシャン ディストリクト, ト  
ンリン ロード ナンバー 77

(72)発明者 ジャン, シュエメイ  
中華人民共和国 シャンドン 264003, ヤンタイ, ライシャン ディストリクト, フ  
ェニックス コミュニティ, ビルディング ナンバー 22

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA03 FA11 KA16 MA01 MA04 NA11 ZA02 ZA05 ZA06  
ZA08 ZA12 ZA18 ZA36 ZA69 ZA70 ZA81 ZA94 ZC21 ZC39  
4H006 AA01 AB21 AD15 BB11 BB12 BB14 BB17 BB20 BB21 BB22  
BB24 BB25 BB70 BC50 BC51 BJ20 BJ50 BN20 BT36 BU32