

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6908657号
(P6908657)

(45) 発行日 令和3年7月28日(2021.7.28)

(24) 登録日 令和3年7月5日(2021.7.5)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 C 219/28	(2006.01)	C O 7 C 219/28	C S P
C O 7 C 213/10	(2006.01)	C O 7 C 213/10	
A 6 1 K 31/235	(2006.01)	A 6 1 K 31/235	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	

請求項の数 11 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-133324 (P2019-133324)
 (22) 出願日 令和1年7月19日(2019.7.19)
 (62) 分割の表示 特願2016-124043 (P2016-124043)
 の分割
 原出願日 平成23年9月28日(2011.9.28)
 (65) 公開番号 特開2019-203010 (P2019-203010A)
 (43) 公開日 令和1年11月28日(2019.11.28)
 審査請求日 令和1年7月29日(2019.7.29)
 (31) 優先権主張番号 201010503737.7
 (32) 優先日 平成22年10月1日(2010.10.1)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 513079591
 シヤンドン リュイエ ファーマシューテ
 イカル カンパニー リミテッド
 SHAN DONG LUYE PHAR
 MACEUTICAL CO., LTD
 .
 中華人民共和国 シヤンドン 26400
 3, ヤンタイ, ライシャン ディスト
 リクト, バオユアン 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) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

C u K 放射を用いて得られ、5 . 8 9 9、1 1 . 7 9 9、1 4 . 4 8 1、1 5 . 4 4
 0、1 8 . 4 2 0、1 9 . 8 0 0 及び 2 3 . 6 2 0 の角度 2 (± 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、結晶形 I
I の形態である [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] 二水和物。

【請求項2】

5 . 8 9 9、1 1 . 7 9 9、1 3 . 7 7 9、1 4 . 4 8 1、1 5 . 0 3 9、1 5 . 4 4
 0、1 7 . 7 0 1、1 8 . 4 2 0、1 9 . 8 0 0、2 3 . 6 2 0 及び 2 5 . 2 2 0 の角度
 2 (± 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に記載の結晶形 I I の形態である [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]
二水和物。

【請求項3】

5 . 8 9 9、1 0 . 2 8 0、1 1 . 7 9 9、1 3 . 7 7 9、1 4 . 4 8 1、1 5 . 0 3
 9、1 5 . 4 4 0、1 5 . 9 2 0、1 6 . 9 0 1、1 7 . 7 0 1、1 7 . 9 0 0、1 8 .
 4 2 0、1 9 . 8 0 0、2 0 . 6 7 9、2 0 . 9 3 8、2 1 . 8 1 9、2 2 . 7 6 1、2
 3 . 2 4 2、2 3 . 6 2 0、2 4 . 7 9 9、2 5 . 2 2 0、2 6 . 0 0 1、2 6 . 4 4 0
 、2 6 . 7 1 7、2 7 . 2 4 1、2 7 . 7 8 0、2 8 . 1 6 0、2 8 . 7 1 9、2 9 . 2

10

20

79、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 (±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2に記載の結晶形ⅠⅠの形態である[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]二水和物。

【請求項4】

209.5 ~ 210.2 の融点を有する、請求項1に記載の結晶形ⅠⅠの形態である[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]二水和物。

10

【請求項5】

請求項1~4のいずれか一項に記載の結晶形ⅠⅠの形態である[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]二水和物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。

【請求項6】

請求項1~4のいずれか一項に記載の結晶形ⅠⅠの形態である[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]二水和物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。

20

【請求項7】

請求項1~4のいずれか一項に記載の結晶形ⅠⅠの形態である[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]二水和物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。

30

【請求項8】

有効量の請求項1~4のいずれか一項に記載の結晶形ⅠⅠの形態である[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]二水和物と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項9】

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1~4のいずれか一項に記載の結晶形ⅠⅠの形態である[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]二水和物の使用。

40

【請求項10】

中枢神経系疾患を治療する薬剤の調製における請求項1~4のいずれか一項に記載の結晶形ⅠⅠの形態である[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]二水和物の使用。

【請求項11】

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

50

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、又は癲癇を治療する薬剤の調製における請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の結晶形 I I の形態である [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] 二水和物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

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。

10

【背景技術】

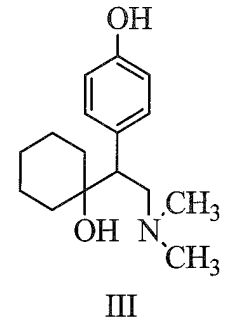
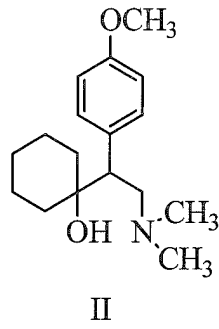
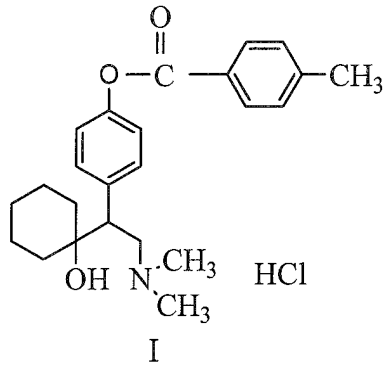
【 0 0 0 2 】

式 (I I) のベンラファキシン、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は、5 - ヒドロキシトリプタミン (5 - H T) 及びノルエピネフリン (N A) 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 - H T) 及びノルエピネフリン (N A) 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 (I I I) 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 (I V) 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 (I I I) 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 (I I I) の直接的な摂取は、単一の活性化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 (I I I) 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 (I I I) の上記の欠点を克服するために、式 (V I) で示される誘導體群を合成した。代謝産物 (I I I) のプロドラッグである式 (V I) のこれらの化合物は、*in vivo* で代謝され、代謝産物 (I I I) 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 2 0 3 . 2 ~ 2 0 6 . 5 の白色の結晶固体である。

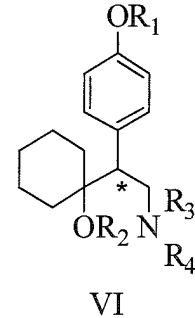
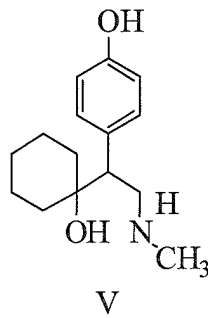
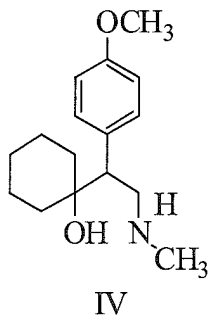
20

30

【化 1】



10



20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【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

30

【発明の概要】

【0004】

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 2θ (± 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。

40

【0005】

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 2θ (± 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。

【0006】

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

50

. 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 (± 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。

【0007】

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。

【0008】

結晶形Iは、213.0 ~ 213.8 の融点を有する。

【0009】

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。

【0010】

本明細書において、CuK α 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 (± 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IIも提供される。

【0011】

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 (± 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。

【0012】

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、17.900、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 (± 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スペクトルを有する。

【0018】

本明細書において、CuK α 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 (± 0.2 度 2)で表される特徴的なピーク

10

20

30

40

50

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 2θ ($\pm 0.2^\circ$)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す。

10

【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 2θ ($\pm 0.2^\circ$)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す。

20

【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】

結晶形IVは、実質的に図8に示されるDSCスペクトルを有する。

【0024】

本明細書において、CuK α 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 2θ ($\pm 0.2^\circ$)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。

30

【0025】

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 2θ ($\pm 0.2^\circ$)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す。

【0026】

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 2θ ($\pm 0.2^\circ$)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す。

40

【0027】

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。

【0028】

結晶形Vは、211.8 ~ 212.8 の融点を有する。

【0029】

結晶形Vは、実質的に図10に示されるDSCスペクトルを有する。

50

【0030】

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 M p a) 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、D M F、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 (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、方法も提供される。

10

【0031】

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とを含む、方法。

【0032】

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。

20

【0033】

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。

【0034】

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とを含む、方法も提供される。

【0035】

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10 : 1 ~ 20 : 1である、方法。

30

【0036】

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。

40

【0037】

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。

【0038】

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 . 09 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とを含み、溶

50

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 20 : 1 ~ 25 : 1 である、方法も提供される。

【 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。

【 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。

10

【 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 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、方法も

20

【 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 (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 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。

30

【 0 0 4 3 】

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結晶形 I、結晶形 I I、結晶形 I I I、結晶形 I V 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 - 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。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 4 】

【 図 1 】 結晶形 I の粉末 X 線回折図である。

【 図 2 】 結晶形 I の D S C スペクトルを示す図である。

【 図 3 】 結晶形 I I の粉末 X 線回折図である。

【 図 4 】 結晶形 I I の D S C スペクトルを示す図である。

【 図 5 】 結晶形 I I I の粉末 X 線回折図である。

50

【図6】結晶形 I I I の D S C スペクトルを示す図である。

【図7】結晶形 I V の粉末 X 線回折図である。

【図8】結晶形 I V の D S C 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 D S C スペクトルを示す図である。

【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 I I 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 I I 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 I V 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 I V 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 I I 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 I I 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 I I 及び結晶形 I I I の群のラットの *i n v i v o* 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 I I であり、3 は結晶形 I I I 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】

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 . 2 0 3 . 2 ~ 2 0 6 . 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。

【0046】

1つの実施形態は、結晶形 I、結晶形 I I、結晶形 I I I、結晶形 I V 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：

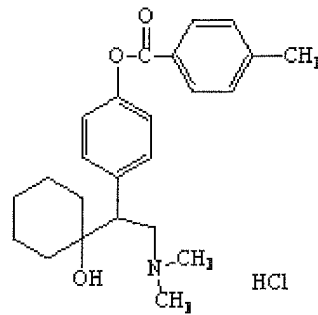
10

20

30

40

【化2】



(I)

10

【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。

20

【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。

【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。

30

【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 α 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 2θ ($\pm 0.2^\circ$)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 2θ ($\pm 0.2^\circ$)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 2θ ($\pm 0.2^\circ$)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、最

40

50

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。

【 0 0 5 2 】

本開示の 1 つの好ましい実施形態において、結晶形 I は、 $213.0 \sim 213.8$ 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。

【 0 0 5 3 】

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 $0.12 \times 0.18 \times 0.50$ 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 $V = 2388.9(11) \text{ \AA}^3$ 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^3 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 1 1 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 1 2 に示される。

【 0 0 5 4 】

【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

【 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 α 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 2θ ($\pm 0.2^\circ$)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 2θ ($\pm 0.2^\circ$)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 (± 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、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 $V = 2567.7(1)$ Å³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 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

【 0 0 6 1 】

本開示の別の実施形態は、式 (I) の化合物の結晶形 I I I を提供する。結晶形 I I I は、CuK 放射を用いて得られ、 18.840 の角度 2 (± 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、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。

【 0 0 6 2 】

本開示の 1 つの好ましい実施形態において、結晶形 I I I は、 $210.1 \sim 211.9$ の融点と、 216 に吸熱ピーク及び 105 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。

【 0 0 6 3 】

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_α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2θ(±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2θ(±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2θ(±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。

【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： $a = 5.704(1)$ 、 $b = 10.617(2)$ 、 $c = 23.446(4)$ 、 $\alpha = 86.23(1)$ 度、 $\beta = 84.33(2)$ 度、及び $\gamma = 81.16(1)$ 度を有する空間群P-1に属する。単位格子の体積は $V = 1394.2(4) \text{ \AA}^3$ 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 $C_{24}H_{31}NO_3 \cdot HCl \cdot C_2H_6SO$ と決定され、結晶の密度は 1.183 g/cm^3 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。

【0066】

10

20

30

【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

【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 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 2θ ($\pm 0.2^\circ$)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 2θ ($\pm 0.2^\circ$)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

40

50

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 (± 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】

10

20

30

40

50

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。

【0080】

本開示の結晶形を試験する方法は以下の試験を含む。

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。

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。

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

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

10gのデスメチル-ベンラファキシン(化合物ⅠⅠⅠ)を200ml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400ml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、80mlの無水エタノール/酢酸エチル(1:1)を用いて再結晶化し、8.0gの融点が159.0～162.2の白色固体を55.2%の収率で得た。

【0084】

20mlの無水エタノールを2.0g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、20ml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、2.0g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。

20

【0085】

実施例2．結晶形Ⅰの調製

500mgの式(Ⅰ)の化合物を、18℃で1日間、3mlのエタノールと、30ml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。

30

【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】

【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	1.0	50℃、真空：-0.1 Mpa
19	300	n-ブタノール	1.4	70℃、真空：-0.1 Mpa
20	300	アセトニトリル	2.5	50℃、真空：-0.1 Mpa
21	300	ピリジン	1.0	50℃、真空：-0.1 Mpa
22	300	ジオキサン	5.0	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	5 0	水	4. 5	4 0℃
2	5 0	水	4. 5	2 5℃
3	3 0 0	--	--	2 5℃、湿度：9 2. 5%、5日間

【0 0 9 3】

実施例 4 . 結晶形 I I I の調製

3 0 0 m g の式 (I) の化合物を、真空下、5 0 で 1 4 m l 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。

【0 0 9 4】

結晶形 I I I の融点は 2 1 0 . 1 ~ 2 1 1 . 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。

【0 0 9 5】

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。

【0 0 9 6】

【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	3 0 0	ジクロロメタン	1 5	5 0℃、真空：- 0. 0 9 M p a
2	3 0 0 0	--	--	分子格子の物理的破壊
3	5 0	--	--	1 1 5℃、8分

【0 0 9 7】

実施例 5 . 結晶形 I V の調製

5 0 0 m g の式 (I) の化合物を、1 8 で 1 日間、4 m l の D M S O と、4 0 m l 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。

【0 0 9 8】

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 2 1 3 . 2 ~ 2 1 3 . 9 であり、結晶形 I V の D S C スペクトルを図 8 に示す。

【0 0 9 9】

実施例 6 . 結晶形 V の調製

5 0 0 m g の式 (I) の化合物を、1 8 で 5 m l のクロロホルムと、5 0 m l 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。

【0 1 0 0】

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 2 1 1 . 8 ~ 2 1 2 . 8 であり、結晶形 V の D S C スペクトルを図 1 0 に示す。

【0 1 0 1】

加えて、結晶形 V は、析出法を用いて式 (I) の化合物を、1 8 で 1 : 1 0 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。

【0 1 0 2】

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H L S H 2 - 6 A

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 2θ 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 2θ 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 2θ 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 2θ 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、Analyst 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(50×4.6mm、1.8μm)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200g~260g、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)、4.5mg/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(0.40mL)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、1000rpm)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	210.1 ~ 211.9	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 _{1/2z}	時間	4.68	2.38	2.83	2.59
T _{max}	時間	2.75	3.5	0.54	2.77
CL _z	L/時間 /kg	7.28	11.37	9.08	10.68
V _z	L/kg	43.0	38.5	38.3	40.1
C _{max}	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

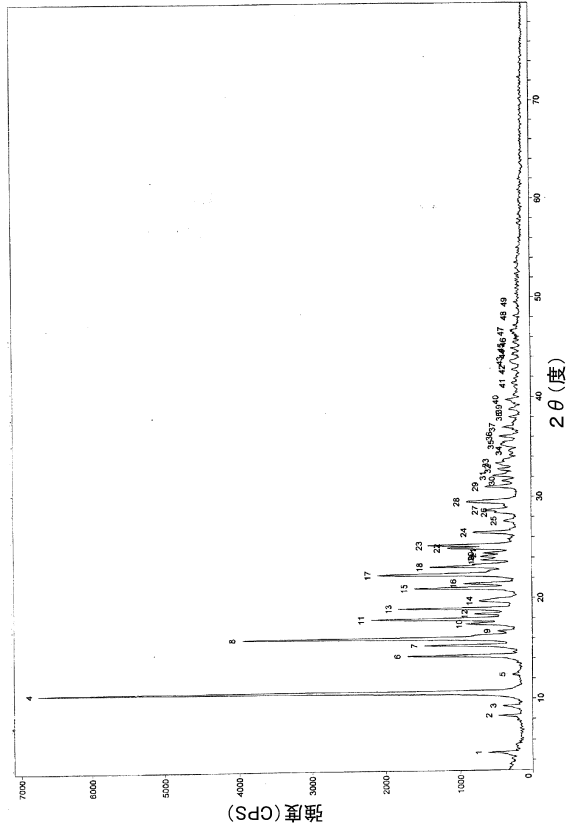
* P < 0.05

* 再結晶化しない式 (I) の化合物。

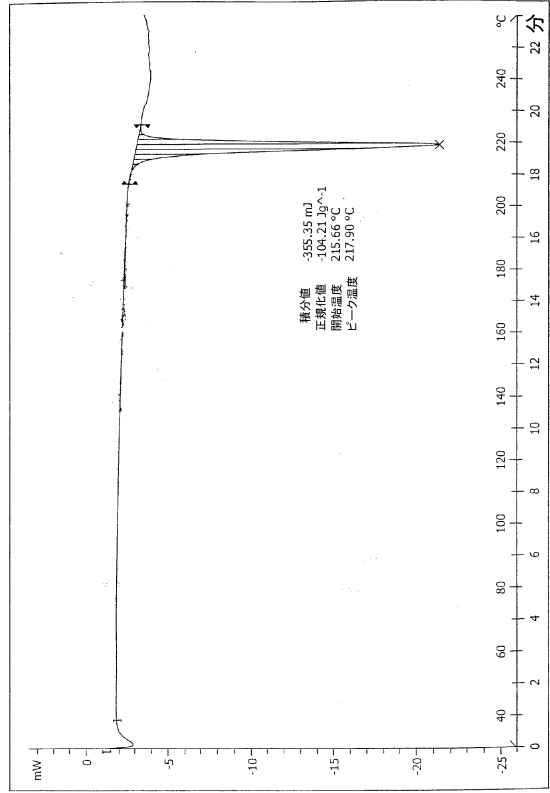
【0121】

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。

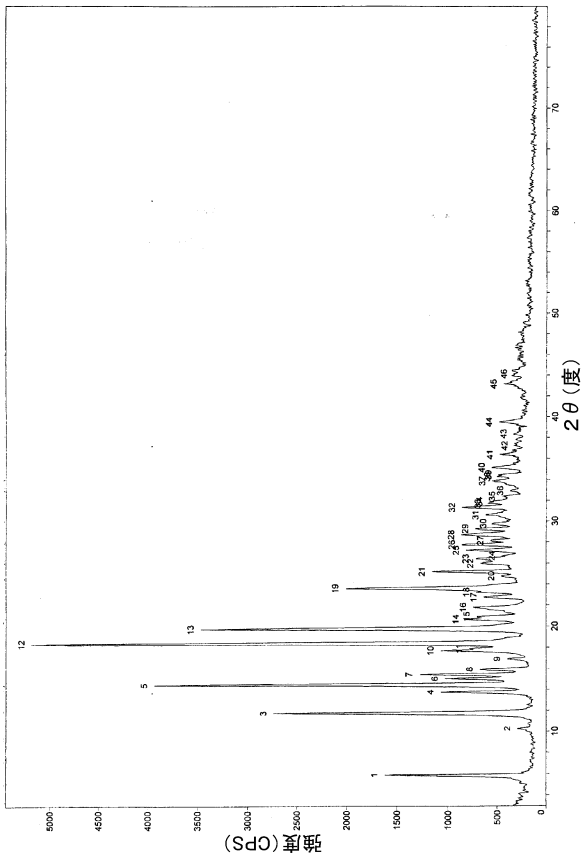
【 図 1 】



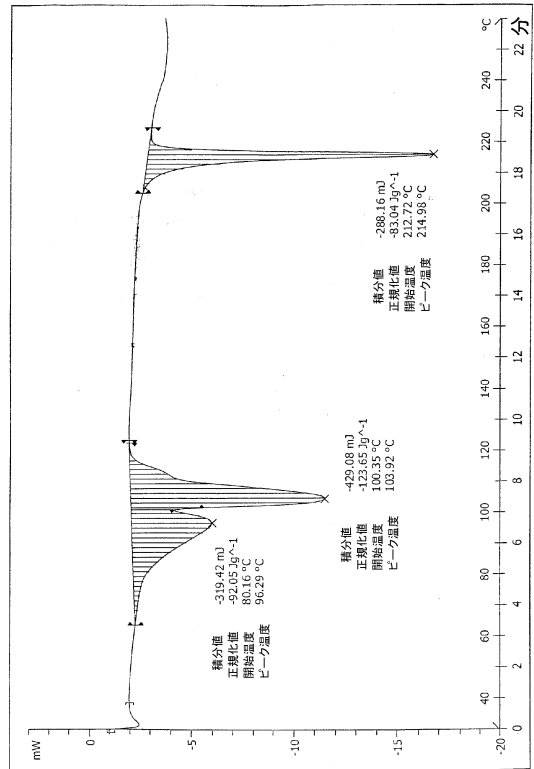
【 図 2 】



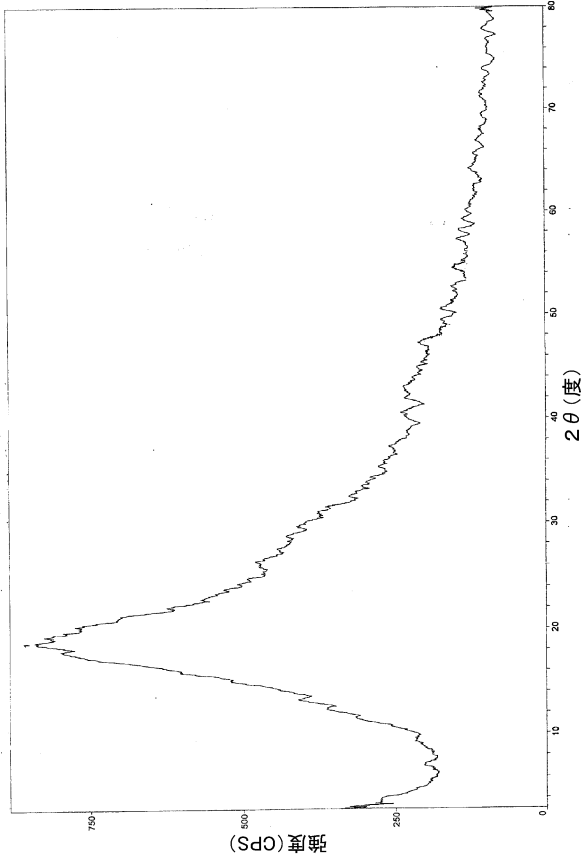
【 図 3 】



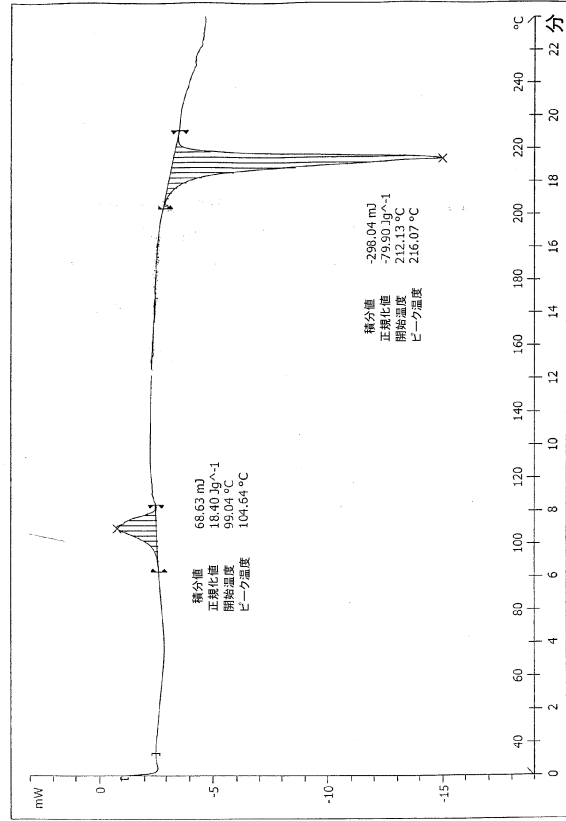
【 図 4 】



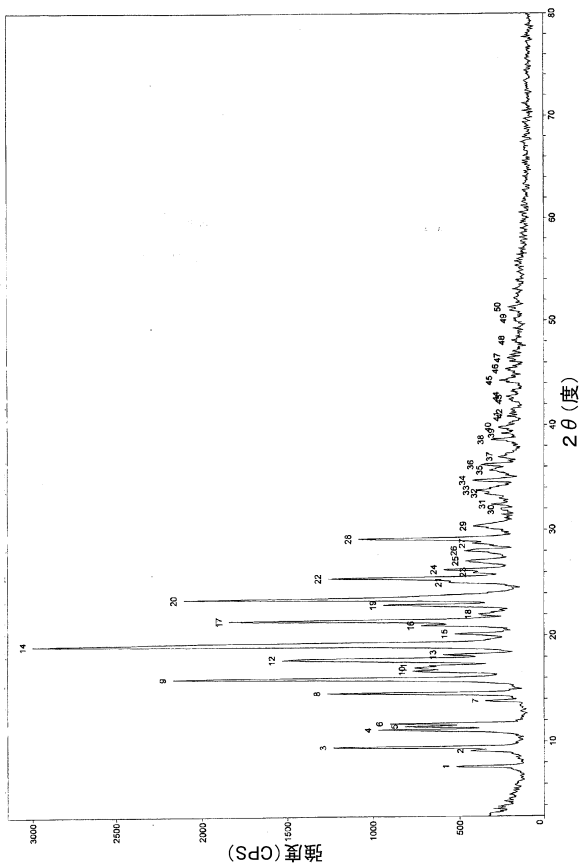
【 図 5 】



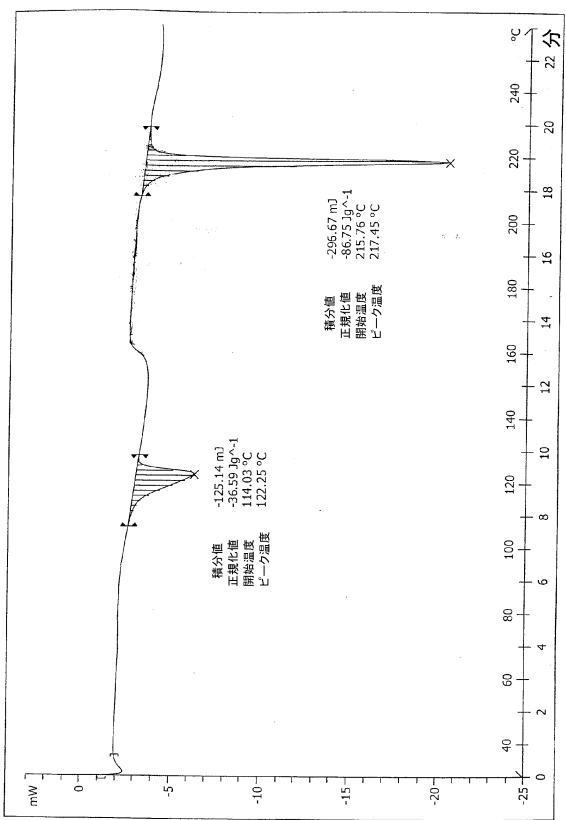
【 図 6 】



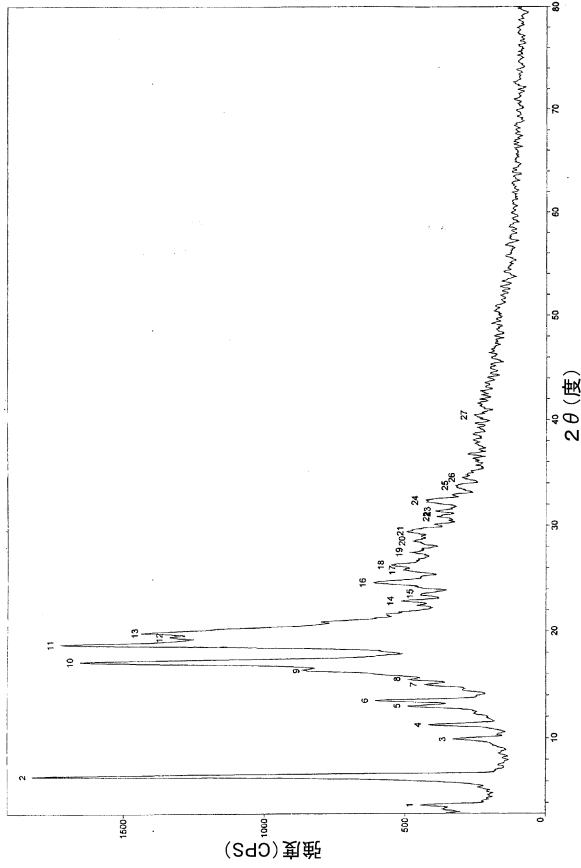
【 図 7 】



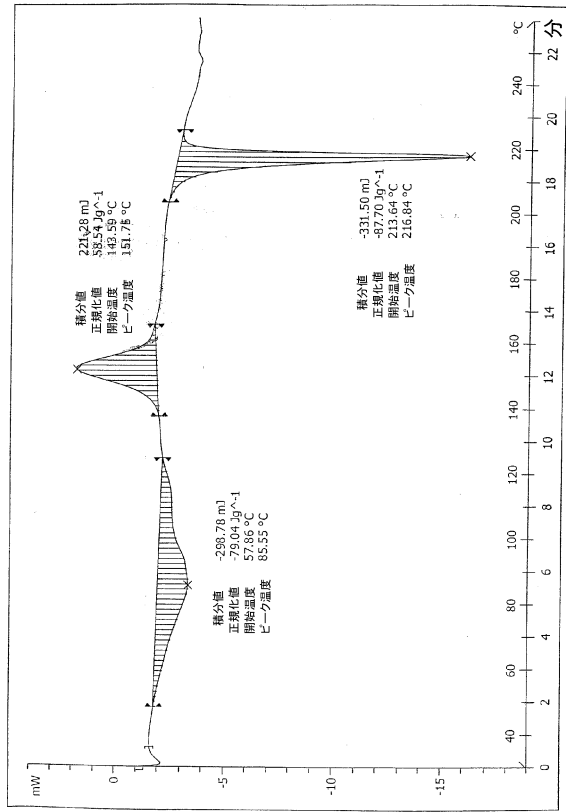
【 図 8 】



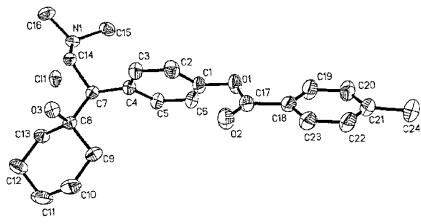
【 図 9 】



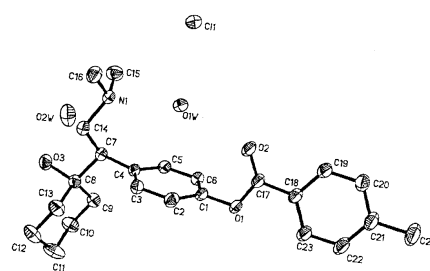
【 図 10 】



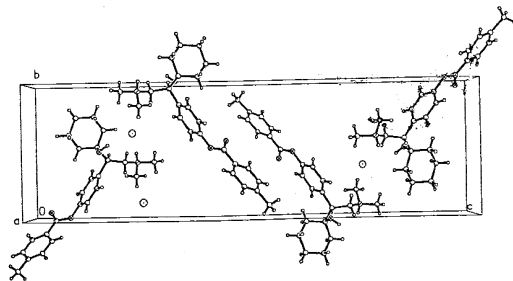
【 図 11 】



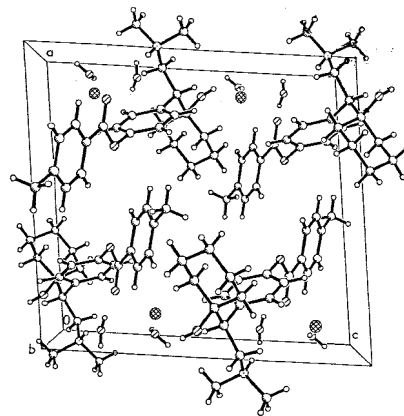
【 図 13 】



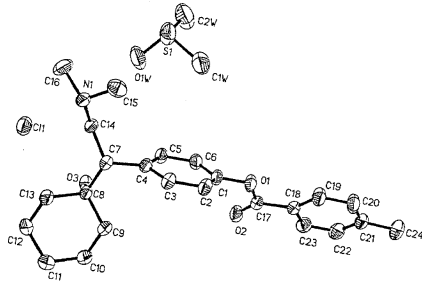
【 図 12 】



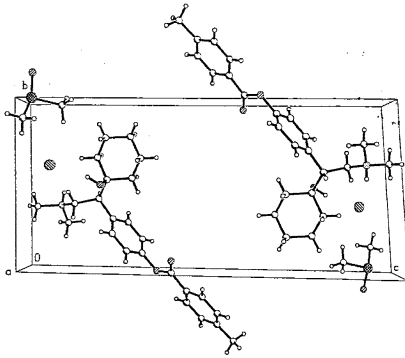
【 図 14 】



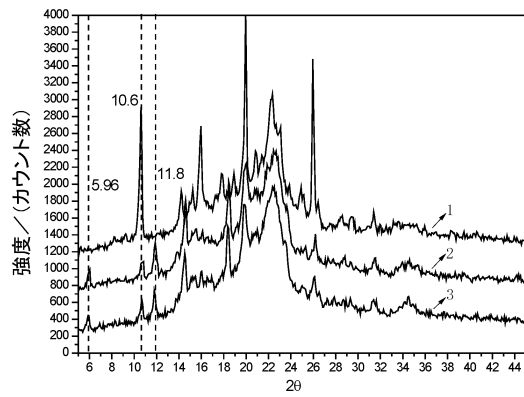
【 図 15 】



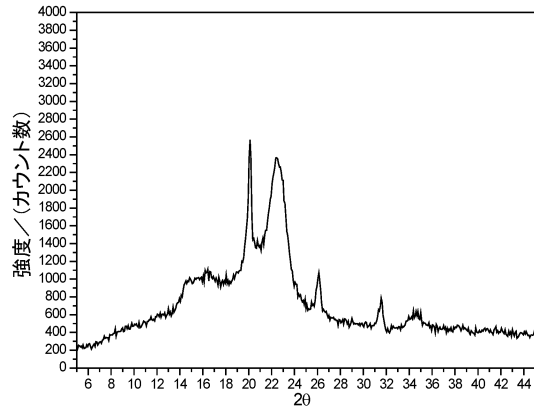
【 図 16 】



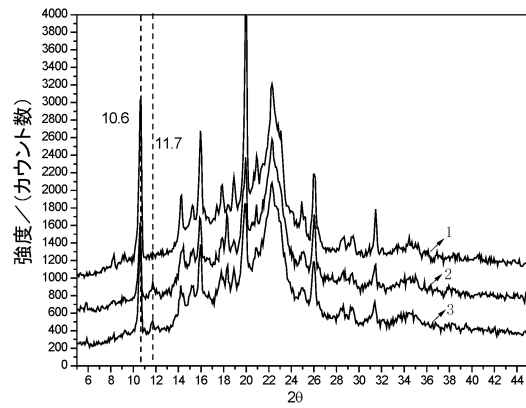
【 図 18 】



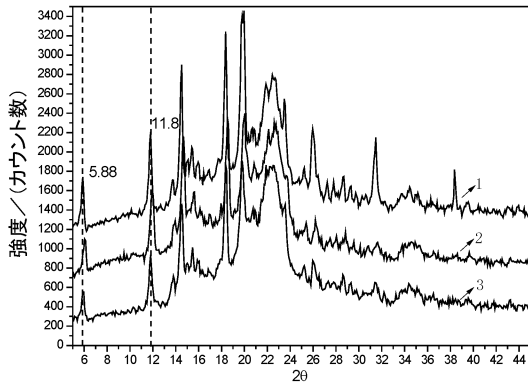
【 図 17 】



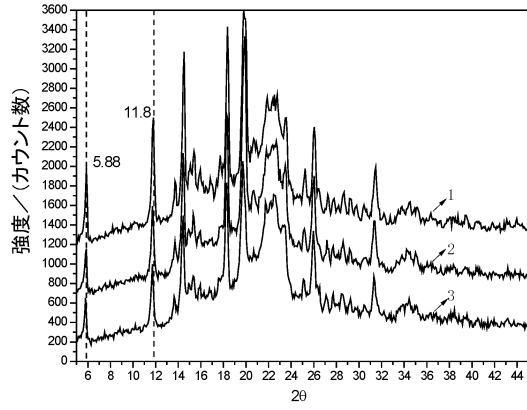
【 図 20 】



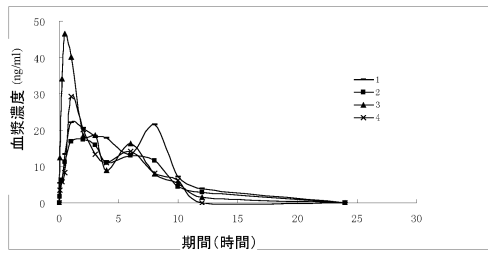
【 図 19 】



【 図 2 1 】



【 図 2 2 】



フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
 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 25/16 (2006.01) A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/08 (2006.01) A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 3/04 (2006.01) A 6 1 P 3/04
- (73)特許権者 513079605
 リ, ユウシン
 LI, Youxin
 ドイツ国 4 0 7 6 4 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 4 0 7 6 4 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 2 6 4 0 0 3, 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 ロ, ヤン
 中華人民共和国 베이ジン 1 0 0 0 5 0, 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 1 0 0 0 5 0, 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 2 6 4 0 0 3, 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 2 6 4 0 0 3, ヤンタイ, ライシャン ディストリクト, ジャンアン 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 2 6 4 0 0 3, 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 2 6 4 0 0 3, 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 2 6 4 0 0 3, 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

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特表2008-543794(JP,A)
 国際公開第2002/046140(WO,A1)
 国際公開第2003/042161(WO,A1)

高田則幸, 創薬段階における原薬Formスクリーニングと選択, PHARM STAGE, 2007年, 6(10), p.20-25

平山令明編著, 「有機化合物結晶作製ハンドブック - 原理とノウハウ - 」, 2008年, 第17-23, 37-40, 45-51, 57-65頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 219/00

A61K 31/00

C07C 213/00

CAplus/REGISTRY(STN)