

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年6月30日(30.06.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/138792 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 235/56 (2006.01) *A61P 19/06* (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61P 25/02* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01) *A61P 37/08* (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/047770

(22) 国際出願日: 2021年12月23日(23.12.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2020-214481 2020年12月24日(24.12.2020) JP

(71) 出願人: 小野薬品工業株式会社
(**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [JP/JP];
〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町 2
丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 大谷 修平(**OTANI, Shuhei**); 〒6188585
大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小
野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 藤戸 貴之
(**FUJITO, Takayuki**); 〒6188585 大阪府三島郡
島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会
社内 Osaka (JP). 西馬 直希(**NISHIUMA, Naoki**);

〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番
1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務
所(**SAEGUSA & PARTNERS**); 〒5410045 大阪
府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 北
浜コニシビル Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) **Title:** SALT, SOLVATE, AND CRYSTAL OF COMPOUND HAVING EP2 ANTAGONISTIC ACTIVITY

(54) 発明の名称: EP2拮抗活性を有する化合物の塩、溶媒和物および結晶

(57) **Abstract:** The purpose of the present invention is to provide a suitable form for a compound, and an active pharmaceutical ingredient thereof, for the prevention and/or treatment of a disease associated with the activation of an EP₂ receptor, said compound having an antagonistic activity on an EP₂ receptor. Provided is a compound I having antagonistic activity on an EP₂ receptor. Also provided are crystals of the compound I disclosed in the present invention, salts of the compound I, and solvates and crystal forms thereof serving as an active pharmaceutical ingredient.

(57) 要約: 本開示の課題は、EP₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療において、EP₂受容体に対して拮抗活性を有する化合物およびその医薬品原薬に適した形態を提供することにある。EP₂受容体に対して拮抗活性を有する化合物 I を提供する。また、本明細書で開示される化合物 I の結晶、化合物 I の塩、溶媒和物およびそれらの結晶を医薬品原薬として提供する。

WO 2022/138792 A1

明 細 書

発明の名称：

EP₂拮抗活性を有する化合物の塩、溶媒和物および結晶

技術分野

[0001] 本開示は、(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸（以下、化合物Iと略記することがある。）の結晶、化合物Iの塩、溶媒和物およびそれらの結晶等に関する。

背景技術

[0002] プロスタグランジンE₂ (PGE₂) は、アラキドン酸カスケード中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮作用、疼痛閾値の低下作用、消化管の蠕動運動促進作用、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

[0003] PGE₂受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在し、EP₁受容体、EP₂受容体、EP₃受容体、EP₄受容体と呼ばれている（非特許文献1）。

[0004] これらのサブタイプのうち、EP₂受容体はcAMPのシグナルに関与していることから、気管や回腸の輪状筋の弛緩や、種々の血管の拡張に関与していることが知られている。また、PI3K、Akt、またはGSK-3βの発現や、IL-1β、IL-6、IL-12、IL-23、IL-27に関与していることが知られている。さらに、EP₂受容体はマクロファージからのMCP-1産生抑制、リンパ球からのTNF-α、IL-2、およびIFN-γ産生抑制、ならびにIL-10産生増強による抗炎症、血管拡張、血管新生、弾性線維の形成抑制、MMP-9発現制御に関与していると考えられている。そのほか、EP₂受容体は、骨髄（ミエロイド）由来免疫抑制細胞（Myeloid Derived Suppressor Cells）、制御性T細胞およびナチュラルキラー細胞を介したがん免疫制御にも関与

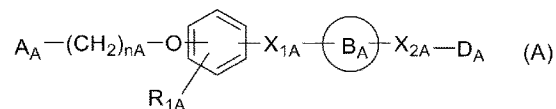
していると考えられている。

[0005] これらより、EP₂受容体は抗炎症作用、神経保護作用、抗腫瘍効果に関与していることが知られており、EP₂受容体に強く結合し、拮抗作用を有する化合物は、EP₂受容体の活性化による疾患、例えば、子宮内膜症、子宮筋腫、月経過多、腺筋症、月経困難症、慢性骨盤痛症候群、がん、炎症性疼痛、神経因性疼痛、頭痛、片頭痛、術後の痛み、間質性膀胱炎、平滑筋腫、過敏性大腸症候群、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、リウマチ、骨関節炎、痛風、アレルギー性疾患、高血圧、脳障害、虚血、脳卒中、腎疾患、移植拒絶反応、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、尋常性ざ瘡、喘息、前立腺炎、糸球体腎炎、サルコイドーシス、血管炎、及び自己免疫疾患等の予防および／または治療に有用であると考えられる（非特許文献2－4）。

[0006] 一方、特許文献1に記載の下記一般式（A）で示される化合物は、SRSAに関連する疾患、例えばアレルギー性疾患、虚血性心疾患、または炎症などの治療に用いられることが記載されている。

[0007] 一般式（A）は、

[0008] [化1]



[0009] （式中、A_Aは、水素原子、フェニル基、またはフェノキシ基を表し；

n_Aは、3から10の整数を表し；

R_{1A}は、水素原子または低級アルコキシ基を表し；

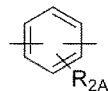
X_{1A}は、-CO-Y_{2A}-（Y_{2A}は、-NH-等）等を表し；

[0010] [化2]



[0011] は、

[0012] [化3]

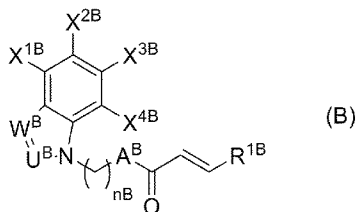


[0013] 等を表し、 R_{2A} は、水素原子、ハロゲン、低級ハロアルキル基等を表し、 X_{2A} は、 $-Y_{3A}-Y_{4A}-$ を表し、 Y_{3A} は、単結合等を表し、 Y_{4A} は、1～6個の炭素原子からなるアルキレン基等を表し；
 D_A は、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基等を表す（基の定義を一部抜粋した。）である。

[0014] また、 EP_2 アンタゴニストとして、例えば、特許文献2中の下記一般式（B）で示される化合物や、特許文献3中の下記一般式（C）で示される化合物等が知られている。

[0015] 一般式（B）は、

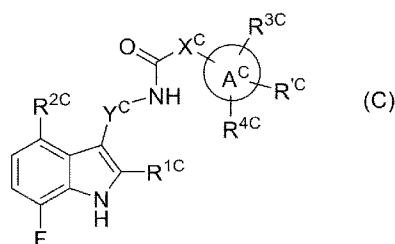
[0016] [化4]



[0017] （式中、 A^B は NR^{5B} 等を表し；
 U^B は、 CX^{5B} またはNを表し；
 W^B は、 CX^{6B} またはNを表し；
 n^B は、1、2、3、または4を表し；
 R^{1B} は、炭素環、アリール、ヘテロ環などを表し；
 X^{1B} 、 X^{2B} 、 X^{3B} 、 X^{4B} はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、アルキル基、ハロゲン等を表し；
 R^{5B} は、水素原子またはアルキル基等を表し；
 X^{5B} 、 X^{6B} はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子またはアルキル基等を表す。（基の定義を一部抜粋した。）である。

[0018] 一般式（C）は、

[0019] [化5]



[0020] (式中、 A^C は置換されていてもよいC5～12のヘテロアリール基を表し；
 R'^C は $-S(O)_p-C1\sim C6$ アルキル基などを表し、 p は0～2であり；
 R^{1C} は水素原子またはC1～C6アルキル基などを表し；
 R^{2C} 、 R^{3C} 、 R^{4C} はそれぞれ水素原子またはハロゲン等を表し；
 X^C は、 $-C=C-$ 等を表し；
 Y^C は、 $-(CH_2)_n-$ を表し、 n は2または3である（基の定義を一部抜粋した。））である。

[0021] また、特許文献4には、(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸がEP₂拮抗活性を有する化合物として記載されている。

[0022] しかしながら、本明細書で開示する化合物Iの塩、溶媒和物およびそれらの結晶は、いずれの先行技術文献にも記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0023] 特許文献1：国際公開第1986／005779号パンフレット

特許文献2：国際公開第2012／177618号パンフレット

特許文献3：国際公開第2008／152097号パンフレット

特許文献4：国際出願第2020／262603号パンフレット

非特許文献

[0024] 非特許文献1：ジャーナル・オブ・リピッド・メディエーターズ・アンド・セル・シグナリング (Journal of Lipid Mediator and Cell Signaling)

s and Cell Signalling)、第12巻、379-391ページ、1995年

非特許文献2: ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of the Medicinal Chemistry)、第57巻、4454-4465ページ、2014年

非特許文献3: トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス (Trends in Pharmacological Science)、第34巻、413-423ページ、2013年

非特許文献4: インターナショナル・ジャーナル・オブ・モレキュラー・メディシン (International Journal of molecular medicine) 第42巻 1203-1214ページ、2018年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0025] 本開示の課題は、EP₂受容体に対して強力な拮抗活性を有し、EP₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療薬として有用である化合物およびその医薬品原薬に適した形態を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0026] 本発明者らは、前記課題を解決するため鋭意検討した結果、化合物ⅠがEP₂受容体に対して強力な拮抗活性を有し、EP₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療薬として有用であること、および化合物Ⅰの医薬品原薬に適した形態（例えば化合物Ⅰの結晶ならびに化合物Ⅰの塩、溶媒和物およびそれらの結晶）を見出した。

[0027] 本開示は、例えば、下記の実施態様を提供する。

[1] (1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸の溶媒和物である、化合物、

[2] (1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェ

ニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン-1-カルボン酸の塩、またはその溶媒和物である、化合物、

[3] 結晶形態である前記[1]または[2]記載の化合物、

[3'] 前記[1]または[2]記載の化合物の結晶、および

[4] 結晶形態である(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6-ジメチル-4 - (2-フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン-1-カルボン酸、

[4'] (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6-ジメチル-4 - (2-フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン-1-カルボン酸の結晶等。

発明の効果

[0028] 化合物Iは、EP₂受容体に対して強力な拮抗活性を有することから、EP₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療薬として有用である。また、本明細書で開示される化合物Iの結晶、化合物Iの塩、溶媒和物およびそれらの結晶（以下、本発明の形態と略記することがある）は、化学的安定性に優れるため、医薬品原薬として有用である。

図面の簡単な説明

[0029] [図1]図1は、マグネシウム ビス [(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6-ジメチル-4 - (2-フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン-1-カルボキシレート] 十水和物の結晶(A晶)の粉末X線回折スペクトルチャートを表す（縦軸は強度(counts)を表し、横軸は2θ(度)を表す。）。

[図2]図2は、マグネシウム ビス [(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6-ジメチル-4 - (2-フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン-1-カルボキシレート] 十水和物の結晶(A晶)の示差走査熱量測定(DSC)チャートを表す（縦軸は熱流束(W/g)を表し、横軸は温度(℃)を表す。）。

[図3]図3は、マグネシウム ビス [(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6-

ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボキシラート] + 水和物の結晶 (A 晶) の熱重量測定 (TG) チャートを表す (縦軸は重量 (%) を表し、横軸は温度 (°C) を表す。) 。

[図4] 図4は、マグネシウムビス[(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボキシラート] m 水和物 (m は 4 ~ 8 を表す。) の結晶 (L 晶) の粉末 X 線回折スペクトルチャートを表す (縦軸は強度 (counts) を表し、横軸は 2θ (度) を表す。) 。

[図5] 図5は、マグネシウムビス[(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボキシラート] n 水和物 (n は 4 ~ 8 を表す。) の結晶 (H 晶) の粉末 X 線回折スペクトルチャートを表す (縦軸は強度 (counts) を表し、横軸は 2θ (度) を表す。) 。

[図6] 図6は、マグネシウムビス[(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボキシラート] p 水和物 (p は 0 を超えて 8 以下を表す。) の結晶 (M 晶) の粉末 X 線回折スペクトルチャートを表す (縦軸は強度 (counts) を表し、横軸は 2θ (度) を表す。) 。

[図7] 図7は、(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸 一水和物の結晶 (C 晶) の粉末 X 線回折スペクトルチャートを表す (縦軸は強度 (counts) を表し、横軸は 2θ (度) を表す。) 。

[図8] 図8は、(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-

フェニルエトキシ)ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸 一水和物の結晶(C晶)の示差走査熱量測定(DSC)チャートを表す(縦軸は熱流束(W/g)を表し、横軸は温度(°C)を表す。))。

[図9]図9は、(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6-ジメチル-4 - (2-フェニルエトキシ)ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸 一水和物の結晶(C晶)の熱重量測定(TG)チャートを表す(縦軸は重量(%)を表し、横軸は温度(°C)を表す。))。

[図10]図10は、(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6-ジメチル-4 - (2-フェニルエトキシ)ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸の結晶(B晶)の粉末X線回折スペクトルチャートを表す(縦軸は強度(counts)を表し、横軸は2θ(度)を表す。))。

[図11]図11は、(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6-ジメチル-4 - (2-フェニルエトキシ)ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸の結晶(D晶)の粉末X線回折スペクトルチャートを表す(縦軸は強度(counts)を表し、横軸は2θ(度)を表す。))。

[図12]図12は、(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6-ジメチル-4 - (2-フェニルエトキシ)ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸の結晶(D晶)の示差走査熱量測定(DSC)チャートを表す(縦軸は熱流束(W/g)を表し、横軸は温度(°C)を表す。))。

[図13]図13は、(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6-ジメチル-4 - (2-フェニルエトキシ)ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸 ジシクロヘキシルアミン塩の結晶(E晶)の粉末X線回折スペクトルチャートを表す(縦軸は強度(counts)を表し、横軸は2θ(度)を表す。))。

t s) を表し、横軸は 2θ ジメチル (度) を表す。) 。

[図14] 図14は、(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 ジシクロヘキシルアミン塩の結晶 (E 晶) の示差走査熱量測定 (DSC) チャートを表す (縦軸は熱流束 (W / g) を表し、横軸は温度 (°C) を表す。) 。

[図15] 図15は、(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 ジシクロヘキシルアミン塩の結晶 (E 晶) の熱重量測定 (TG) チャートを表す (縦軸は重量 (%) を表し、横軸は温度 (°C) を表す。) 。

[図16] 図16は、カルシウム ビス [(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシレート] q 水和物 (q は 4 ~ 8 を表す。) の結晶 (F 晶) の粉末 X 線回折スペクトルチャートを表す (縦軸は強度 (counts) を表し、横軸は 2θ (度) を表す。) 。

[図17] 図17は、カルシウム ビス [(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシレート] q 水和物 (q は 4 ~ 8 を表す。) の結晶 (F 晶) の示差走査熱量測定 (DSC) チャートを表す (縦軸は熱流束 (W / g) を表し、横軸は温度 (°C) を表す。) 。

[図18] 図18は、カルシウム ビス [(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシレート] q 水和物 (q は 4 ~ 8 を表す。) の結晶 (F 晶) の熱重量測定 (TG) チャートを表す (縦軸は重量 (%) を表し、横軸は温度 (°C) を表す。) 。

[図19]図19は、(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 一水和物の結晶 (C 晶)、マグネシウム ビス [(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシラート] 十水和物の結晶 (A 晶)、およびカルシウム ビス [(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシラート] q 水和物 (q は 4 ~ 8 を表す。) の結晶 (F 晶) の等温吸着曲線を表す (縦軸は重量変化率 (%) を表し、横軸は相対湿度 (RH) (%) を表す。)。

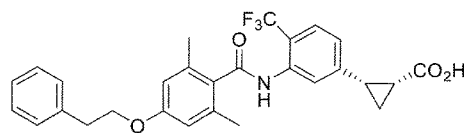
[図20]図20は、マウス大腸がん細胞株CT26の同種移植モデルにおける化合物Iの抗腫瘍効果を示した図である。

発明を実施するための形態

[0030] 以下、本開示を詳細に説明する。

[0031] 本開示において、(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (化合物I) とは、以下の構造式

[0032] [化6]



[0033] (式中、記号

[0034] [化7]



[0035] は紙面の向こう側 (すなわち α - 配置) に結合していることを表す。) で示される化合物を意味する。

[0036] 本開示において、本発明の形態として好ましくは、

(1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸の水和物、

結晶形態である (1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸の水和物、

結晶形態である (1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸、

マグネシウム ビス [(1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシレート]、

結晶形態であるマグネシウム ビス [(1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシレート]、

マグネシウム ビス [(1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシレート] の水和物、

結晶形態であるマグネシウム ビス [(1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシレート] の水和物、

(1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 ジシクロヘキシルアミン塩、

結晶形態である (1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 ジシクロヘキシルアミン塩、

カルシウム ビス [(1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシラート]、

結晶形態であるカルシウム ビス [(1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシラート]、

カルシウム ビス [(1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシラート] の水和物、または

結晶形態であるカルシウム ビス [(1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシラート] の水和物である。

[0037] 本開示において、本発明の形態としてより好ましくは、

結晶形態である (1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸の水和物、

結晶形態である (1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸、

結晶形態であるマグネシウム ビス [(1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシラート] の水和物、

結晶形態である (1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 ジシクロヘキシルアミン塩、

結晶形態であるカルシウム ビス [(1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 -

ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボキシラート]の水和物である。

[0038] 本開示において、本発明の形態としてさらに好ましくは、

(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸 一水和物の結晶 (C 晶)、

(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸の結晶 (D 晶)、

マグネシウム ビス [(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボキシラート] 十水和物の結晶 (A 晶)、または

(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸 ジシクロヘキシルアミン塩の結晶 (E 晶)である。

[0039] 本開示において、本発明の形態として特に好ましくは、(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸 一水和物の結晶 (A 晶)である。

[0040] 本開示において、本発明の形態として、

(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸 一水和物も好ましい。

[0041] 本開示において、本発明の形態としては、化学的安定性に優れるものが好ましい。より好ましくは、化学的安定性試験に記載の方法で測定した条件 1 における残存率 (%) が 95% 以上であり、さらに好ましくは化学的安定性

試験に記載の方法で測定した条件 1 における残存率 (%) が 99% 以上である。

[0042] 本開示において、結晶形の相違は、粉末 X 線回折スペクトル、示差走査熱量測定 (DSC)、結晶学的データおよび／または位置パラメーター（部分原子座標）によって区別される。

[0043] マグネシウム ビス [(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシラート] + 水和物の結晶 (A 晶) は、以下の (a) および (b) の少なくとも一つの物理化学データによって特徴づけられる。好ましくは、(a) および (b) の両方の物理化学データによって特徴づけられる。

(a) (i) 図 1 に示される粉末 X 線回折スペクトル、(ii) 図 1 に示される粉末 X 線回折スペクトルの主要なピーク（例えば、強度の高い順で上位 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つもしくは 8 つのピーク）または全てのピークを示す回折角 (2θ) が同じまたは実質的に同じである粉末 X 線回折スペクトル、(iii) 表 1 に示される回折角 (2θ) またはそれと実質的に同じ回折角 (2θ) にピークを有する粉末 X 線回折スペクトル、(iv) 表 1 に示される回折角 (2θ) またはそれと実質的に同じ回折角 (2θ) から選択される 1 つ以上の回折角 (2θ) に 1 つ以上（例えば、少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つもしくは 8 つ）のピークを有する粉末 X 線回折スペクトル、または (v) 約 6.8、約 10.2、約 13.6、約 17.0、約 18.6、約 20.1、約 23.9、および約 26.3 度から選択される 1 つ以上の回折角 (2θ) に 1 つ以上（例えば、少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つもしくは 8 つ）のピークを有する粉末 X 線回折スペクトル。

(b) 図 2 に示される DSC チャート、または DSC における約 25°C から約 85°C の範囲内の吸熱ピーク（例えば、ブロードな吸熱ピーク）。

[0044] マグネシウム ビス [(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル -

4-（2-フェニルエトキシ）ベンズアミド]-4-（トリフルオロメチル）フェニル} シクロプロパン-1-カルボキシラート] m水和物（mは4～8を表す。）の結晶（L晶）は、以下の（c）の物理化学データによって特徴づけられる。

（c）（i）図4に示される粉末X線回折スペクトル、（ii）図4に示される粉末X線回折スペクトルの主要なピーク（強度の高い順で上位1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つもしくは7つのピーク）または全てのピークを示す回折角（ 2θ ）が同じまたは実質的に同じである粉末X線回折スペクトル、（iii）表2に示される回折角（ 2θ ）またはそれと実質的に同じ回折角（ 2θ ）にピークを有する粉末X線回折スペクトル、（iv）表2に示される回折角（ 2θ ）またはそれと実質的に同じ回折角（ 2θ ）から選択される1つ以上の回折角（ 2θ ）に1つ以上（例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つもしくは7つ）のピークを有する粉末X線回折スペクトル、または（v）約6.8、約10.2、約13.7、約16.1、約21.7、約24.3、および約25.5度から選択される1つ以上の回折角（ 2θ ）に1つ以上（例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つもしくは7つ）のピークを有する粉末X線回折スペクトル。

[0045] マグネシウム ビス [(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボキシラート] n水和物（nは4～8を表す。）の結晶（H晶）は、以下の（d）の物理化学データによって特徴づけられる。

（d）（i）図5に示される粉末X線回折スペクトル、（ii）図5に示される粉末X線回折スペクトルの主要なピーク（例えば、強度の高い順で上位1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つもしくは7つのピーク）または全てのピークを示す回折角（ 2θ ）が同じまたは実質的に同じである粉末X線回折スペクトル、（iii）表3に示される回折角（ 2θ ）またはそれと実質的に同じ回折角（ 2θ ）にピークを有する粉末X線回折スペクトル、（iv）

表3に示される回折角（ 2θ ）またはそれと実質的に同じ回折角（ 2θ ）から選択される1つ以上の回折角（ 2θ ）に1つ以上（例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つもしくは7つ）のピークを有する粉末X線回折スペクトル、または（v）約6.9、約10.4、約13.9、約16.5、約18.4、約19.1、および約25.6度から選択される1つ以上の回折角（ 2θ ）に1つ以上（例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つもしくは7つ）のピークを有する粉末X線回折スペクトル。

[0046] マグネシウム ビス〔（1R, 2S）-2-〔3-〔2, 6-ジメチル-4-（2-フェニルエトキシ）ベンズアミド〕-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕シクロプロパン-1-カルボキシラート〕 p水和物（pは0を超えて8以下を表す。）の結晶（M晶）は、以下の（e）の物理化学データによって特徴づけられる。

（e）（i）図6に示される粉末X線回折スペクトル、（ii）図6に示される粉末X線回折スペクトルの主要なピーク（例えば、強度の高い順で上位1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つもしくは7つのピーク）または全てのピークを示す回折角（ 2θ ）が同じまたは実質的に同じである粉末X線回折スペクトル、（iii）表4に示される回折角（ 2θ ）またはそれと実質的に同じ回折角（ 2θ ）を有する粉末X線回折スペクトル、（iv）表4に示される回折角（ 2θ ）またはそれと実質的に同じ回折角（ 2θ ）から選択される1つ以上の回折角（ 2θ ）に1つ以上（例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つもしくは7つ）のピークを有する粉末X線回折スペクトル、または（v）約7.2、約10.8、約14.4、約16.3、約21.6、約22.8、および約23.7度から選択される1つ以上の回折角（ 2θ ）に1つ以上（例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つもしくは7つ）のピークを有する粉末X線回折スペクトル。

[0047] （1R, 2S）-2-〔3-〔2, 6-ジメチル-4-（2-フェニルエトキシ）ベンズアミド〕-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕シクロプロ

ロパンー１－カルボン酸 一水和物の結晶（C晶）は、以下の（f）および（g）の少なくとも一つの物理化学データによって特徴づけられる。好ましくは、（f）および（g）の両方の物理化学データによって特徴づけられる。

（f）（i）図7に示される粉末X線回折スペクトル、（ii）図7に示される粉末X線回折スペクトルの主要なピーク（例えば、強度の高い順で上位1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つもしくは8つのピーク）または全てのピークを示す回折角（ 2θ ）が同じまたは実質的に同じである粉末X線回折スペクトル、（iii）表5に示される回折角（ 2θ ）またはそれと実質的に同じ回折角（ 2θ ）にピークを有する粉末X線回折スペクトル、（iv）表5に示される回折角（ 2θ ）またはそれと実質的に同じ回折角（ 2θ ）から選択される1つ以上の回折角（ 2θ ）に1つ以上（例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つもしくは8つ）のピークを有する粉末X線回折スペクトル、または（v）約7.0、約10.7、約14.0、約16.3、約21.5、約24.9、約25.9、および約27.8度から選択される1つ以上の回折角（ 2θ ）に1つ以上（例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つもしくは8つ）のピークを有する粉末X線回折スペクトル。

（g）図8に示されるDSCチャート、またはDSCにおける（i）オンセット温度が約30℃またはピーク温度が約50℃である吸熱ピークおよび／または（ii）オンセット温度が約70℃またはピーク温度が約77℃である吸熱ピーク。

[0048] （1R，2S）－2－{3－[2，6－ジメチル－4－（2－フェニルエトキシ）ベンズアミド]－4－（トリフルオロメチル）フェニル} シクロプロパンー１－カルボン酸の結晶（B晶）は、以下の（h）の物理化学データによって特徴づけられる。

（h）（i）図10に示される粉末X線回折スペクトル、（ii）図10に示される粉末X線回折スペクトルの主要なピーク（例えば、強度の高い順で

上位1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つもしくは8つのピーク) または全てのピークを示す回折角 (2θ) が同じまたは実質的に同じである粉末X線回折スペクトル、(i i i) 表6に示される回折角 (2θ) またはそれと実質的に同じ回折角 (2θ) にピークを有する粉末X線回折スペクトル、(i v) 表6に示される回折角 (2θ) またはそれと実質的に同じ回折角 (2θ) から選択される1つ以上の回折角 (2θ) に1つ以上 (例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つもしくは8つ) のピークを有する粉末X線回折スペクトル、または(v) 約7. 6、約8. 7、約11. 4、約15. 3、約17. 6、約19. 3、約22. 6、および約26. 5度から選択される1つ以上の回折角 (2θ) に1つ以上 (例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つもしくは8つ) のピークを有する粉末X線回折スペクトル。

[0049] (1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸の結晶 (D 晶) は、以下の (j) および (k) の少なくとも一つの物理化学データによって特徴づけられる。好ましくは、(j) および (k) の両方の物理化学データによって特徴づけられる。

(j) (i) 図11に示される粉末X線回折スペクトル、(i i) 図11に示される粉末X線回折スペクトルの主要なピーク (例えば、強度の高い順で上位1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つもしくは8つのピーク) または全てのピークを示す回折角 (2θ) が同じまたは実質的に同じである粉末X線回折スペクトル、(i i i) 表7に示される回折角 (2θ) またはそれと実質的に同じ回折角 (2θ) にピークを有する粉末X線回折スペクトル、(i v) 表7に示される回折角 (2θ) またはそれと実質的に同じ回折角 (2θ) から選択される1つ以上の回折角 (2θ) に1つ以上 (例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つもしくは8つ) のピークを有する粉末X線回折スペクトル、または(v) 約7. 7、約10. 3、約13. 4、約15. 5、約16. 9、約19. 7、約21. 3、および約

22. 9度から選択される1つ以上の回折角(2θ)に1つ以上(例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つもしくは8つ)のピークを有する粉末X線回折スペクトル。

(k) 図12に示されるDSCチャート、またはDSCにおけるオンセット温度が約69℃またはピーク温度が約76℃である吸熱ピーク。

[0050] (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 ジシクロヘキシルアミン塩の結晶(E晶)は、以下の(i)および(m)の少なくとも一つの物理化学データによって特徴づけられる。好ましくは、(i)および(m)の両方の物理化学データによって特徴づけられる。

(i) (i) 図13に示される粉末X線回折スペクトル、(ii) 図13に示される粉末X線回折スペクトルの主要なピーク(例えば、強度の高い順で上位1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つもしくは7つのピーク)または全てのピークを示す回折角(2θ)が同じまたは実質的に同じである粉末X線回折スペクトル、(iii) 表8に示される回折角(2θ)またはそれと実質的に同じ回折角(2θ)にピークを有する粉末X線回折スペクトル、(iv) 表8に示される回折角(2θ)またはそれと実質的に同じ回折角(2θ)から選択される1つ以上の回折角(2θ)に1つ以上(例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つもしくは7つ)のピークを有する粉末X線回折スペクトル、または(v) 約5.9、約7.9、約11.4、約18.8、約21.2、約22.7、および約25.3度から選択される1つ以上の回折角(2θ)に1つ以上(例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つもしくは7つ)のピークを有する粉末X線回折スペクトル。

(m) 図14に示されるDSCチャート、またはDSCにおけるオンセット温度が約153℃またはピーク温度が約155℃である吸熱ピーク。

[0051] カルシウム ビス [(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4

ー（２－フェニルエトキシ）ベンズアミド］－４－（トリフルオロメチル）フェニル} シクロプロパン－１－カルボキシラート］　 q 水和物（ q は４～８を表す。）の結晶（ F 晶）は、以下の（ n ）、および（ o ）の少なくとも一つの物理化学データによって特徴づけられる。好ましくは、（ n ）および（ o ）の両方の物理化学データによって特徴づけられる。

（ n ）（ i ）図１６に示される粉末Ｘ線回折スペクトル、（ ii ）図１６に示される粉末Ｘ線回折スペクトルの主要なピーク（例えば、強度の高い順で上位１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つもしくは８つのピーク）または全てのピークを示す回折角（ 2θ ）が同じまたは実質的に同じである粉末Ｘ線回折スペクトル、（ iii ）表９に示される回折角（ 2θ ）またはそれと実質的に同じ回折角（ 2θ ）にピークを有する粉末Ｘ線回折スペクトル、（ iv ）表９に示される回折角（ 2θ ）またはそれと実質的に同じ回折角（ 2θ ）から選択される１つ以上の回折角（ 2θ ）に１つ以上（例えば、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つもしくは８つ）のピークを有する粉末Ｘ線回折スペクトル、または（ v ）約７．１、約１０．４、約１２．３、約１４．２、約１６．８、約１８．６、約２３．３、および約２５．７度から選択される１つ以上の回折角（ 2θ ）に１つ以上（例えば、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つもしくは８つ）のピークを有する粉末Ｘ線回折スペクトル。

（ o ）図１７に示されるＤＳＣチャート、またはＤＳＣにおける（ i ）オンセット温度が約４６℃またはピーク温度が約６２℃である吸熱ピークおよび／または（ ii ）オンセット温度が約７４℃またはピーク温度が約９１℃である吸熱ピーク。

[0052]　上記の粉末Ｘ線回折スペクトルは、実施例に記載の条件１～３のいずれかで測定したものであることが好ましい。上記のＤＳＣは、実施例に記載の条件１～５のいずれかで測定したものであることが好ましい。

[0053]　本開示において、化合物Ⅰ、その塩、その溶媒和物の各結晶は、本明細書に記載された物理化学データによって特定されるものであるが、各スペクト

ルデータは、その性質上多少変わり得るものであるから、厳密に解されるべきではない。

[0054] 例えば、粉末X線回折スペクトルデータは、その性質上、結晶の同一性の認定においては、回折角（ 2θ ）や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わり得る。

[0055] また、DSCデータにおいても、結晶の同一性の認定においては、全体的なパターンが重要であり、測定条件によって多少変わり得る。

[0056] したがって、本発明の形態における各結晶において、粉末X線回折スペクトルまたはDSCとパターンが、それぞれ全体的に類似するものは、該結晶に含まれるものである。

[0057] 本明細書中、粉末X線回折パターンにおける回折角（ 2θ （度））及びDSC分析における吸熱ピークのオンセット温度（℃）及びピーク温度（℃）の記載は、当該データ測定法において通常許容される誤差範囲を含むことを意味し、おおよそその回折角及び吸熱ピークのオンセット温度及びピーク温度であることを意味する。例えば、粉末X線回折における回折角（ 2θ （度））の「約」は、ある態様としては ± 0.2 度であり、さらに別の態様としては、 ± 0.1 度である。DSC分析における吸熱ピークのオンセット温度（℃）またはピーク温度（℃）の「約」は、ある態様としては ± 2 ℃であり、さらに別の態様としては、 ± 1 ℃である。

[0058] 本開示の一実施形態において、化合物I、その塩、その溶媒和物の各結晶は実質的に純粋である。「実質的に純粋である」への言及は、特定の結晶形（特定の形態の結晶）が、存在する化合物Iのうちの少なくとも50%を占めることを意味する。また、別の一実施形態において、特定の結晶形（特定の形態の結晶）は、存在する化合物Iのうちの少なくとも75%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%または約94%～98%を占める。

[0059] 本開示の一実施形態において、化合物Iの結晶（例えば、B晶、D晶）は化合物Iのフリー体の結晶である。

[0060] 本開示において、フリー体の結晶とは単一成分から構成される結晶である。

[0061] 本開示において、化合物Ⅰの溶媒和物としては薬学的に許容される溶媒による溶媒和物であれば特に限定されない。溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール、酢酸のようなカルボン酸、酢酸エチルのようなエステル、エタノールアミンのようなアルカノールアミン、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシドなどが挙げられる。好ましい溶媒は水を含む。化合物Ⅰの水和物としては、0.5水和物ないし10水和物が挙げられる。本開示の一実施形態において、水和物は0.5水和物、1水和物、1.5水和物、2水和物、2.5水和物、または3水和物である。本開示の一実施形態において、水和物は0.5水和物ないし1水和物であり、特定の実施形態において0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、または1水和物である。本開示の別の実施形態において、水和物はp水和物（pは0を超えて8以下を表す）である。本開示のさらに別の実施形態において、水和物はm水和物またはn水和物（mおよびnは、それぞれ、4～8を表す）である。水和モル数は、熱重量分析により測定することができる。当該熱重量分析は、実施例に記載の条件1～5のいずれかで測定したものであることが好ましい。

[0062] 本開示において、水和物としては、医薬品が通常保存—使用される環境下（温度、相対湿度など）で、安定して相当量の水を保持する結晶であれば特に限定されない。例えば、ここで、1水和物とは、医薬品が通常保存—使用される環境下（温度、相対湿度など）で、安定して1当量の水を保持する結晶である。

[0063] 本開示において、塩としては薬学的に許容される塩であれば特に限定されない。塩としては、例えば、アルカリ土類金属塩のような無機塩、アミン塩のような有機塩が挙げられる。アルカリ土類金属塩としては、例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩などが挙げられる。アミン塩としては、例えば、トリエチルアミン塩、メチルアミン塩、ジメチルアミン塩、シクロペン

チルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ベンジルアミン塩、フェネチルアミン塩、ピペリジン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩、リジン塩、アルギニン塩、およびN-メチル-D-グルカミン塩などが挙げられる。例えば、化合物Ⅰが2価の陽イオンと塩を形成する場合、2分子の化合物Ⅰと1分子の陽イオンが塩を形成する。2価の陽イオンとしては、例えば、マグネシウムイオン、カルシウムイオン等が挙げられる。例えば、2分子の化合物Ⅰと1分子のマグネシウムイオンが塩を形成した場合、「マグネシウムビス[(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボキシレート]」と表記してもよいし、「(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸ヘミマグネシウム塩」と表記してもよい。

[0064] 本開示において、本開示化合物（化合物Ⅰおよび本発明の形態）は、実施例及びそれに類似する方法に従って製造することが出来る。なお、再結晶を行う際、種晶は、使用しても、または使用しなくてもよい。

[0065] 例えば、化合物Ⅰのマグネシウム塩の水和物の結晶（例えば、A晶、L晶、H晶、M晶）は、非晶質の化合物Ⅰをメタノール及び水酸化カリウム水溶液に溶解した溶液を、塩化マグネシウム六水和物の水溶液と混合する工程を含む方法により製造することができる。前記混合は、例えば室温で1～24時間実施され、2～18時間実施することが好ましく、3～12時間実施することがより好ましい。前記方法は、前記混合による晶析物を窒素気流下で加熱する工程をさらに含んでもよい。前記加熱温度は、例えば、約40～70℃であってもよい。

[0066] 例えば、化合物Ⅰの水和物の結晶（例えば、C晶）は、非晶質の化合物Ⅰを酢酸及び水に溶解した溶液を、攪拌下、20℃から60℃までの加熱と60℃から20℃までの冷却とからなるサイクルを繰り返すことを含む方法に

より製造することができる。前記サイクルは、例えば1回以上実施すればよく、2回～20回実施することが好ましく、5回～15回実施することがより好ましい。

[0067] 例えば、化合物Ⅰの結晶（例えば、B晶、D晶）は、化合物Ⅰの水和物の結晶を室温で湿度0%の雰囲気置く工程、または、窒素気流下で加熱する工程を含む方法により製造することができる。前者の工程では、例えば5分～60分、好ましくは10分～30分当該雰囲気置く。後者の工程では、加熱温度は、例えば、約40～50℃であってもよい。

[0068] 例えば、化合物Ⅰのジシクロヘキシルアミン塩の結晶（例えば、E晶）は、非晶質の化合物Ⅰをメチル *t e r t* -ブチルエーテルに溶解した溶液と、ジシクロヘキシルアミンとを混合する工程を含む方法により製造することができる。前記混合は、例えば室温で6～84時間実施され、12～78時間実施することが好ましく、24～72時間実施することがより好ましい。

[0069] 例えば、化合物Ⅰのカルシウム塩の水和物の結晶（例えば、F晶）は、非晶質の化合物Ⅰを、水酸化カルシウム、イソプロパノール、及び水と混合する工程を含む方法により製造することができる。前記混合は、混合順序など特に限定されず、例えば室温で6～84時間実施され、12～78時間実施することが好ましく、24～72時間実施することがより好ましい。前記方法は、前記混合による晶析物を乾燥する工程をさらに含んでもよく、前記乾燥物を水と混合する工程をさらに含んでもよい。

[0070] 本開示において、塩として記載されているものは共結晶であってもよい。

[毒性]

本開示化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として安全に使用することができる。

[0071] [医薬品への適用]

本開示の課題は、EP₂受容体に対して強力な拮抗活性を有する化合物を創製し、EP₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療薬として有用である化合物およびその医薬品原薬に適した形態を見出すことである

。

[0072] 本開示化合物は、EP₂受容体に対して強力な拮抗活性を示すため、EP₂受容体の活性化に起因する疾患、例えば、子宮内膜症、子宮筋腫、月経過多、腺筋症、月経困難症、慢性骨盤痛症候群、がん、炎症性疼痛、神経因性疼痛、頭痛、術後の痛み、間質性膀胱炎、平滑筋腫、過敏性大腸症候群、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、リウマチ、骨関節炎、痛風、アレルギー性疾患、高血圧、脳障害、虚血、脳卒中、腎疾患、移植拒絶反応、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、尋常性ざ瘡、喘息、前立腺炎、糸球体腎炎、サルコイドーシス、血管炎、自己免疫疾患などの予防および／または治療剤として有用である。

[0073] より具体的には、がんとして、例えば、乳がん、卵巣がん、大腸がん（例えば、結腸がんなど）、肺がん（例えば、非小細胞肺がんなど）、前立腺がん、頭頸部がん（例えば、口腔扁平上皮がん、頭頸部扁平上皮がん、咽頭がん、喉頭がん、舌がん、甲状腺がん、聴神経鞘腫など）、リンパ腫（例えば、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫など）、ぶどう膜悪性黒色腫、胸腺腫、中皮腫、食道がん、胃がん、十二指腸がん、肝細胞がん、胆管がん、胆のうがん、膵臓がん、腎細胞がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、陰茎がん、精巣がん、子宮がん、膣がん、外陰がん、皮膚がん（例えば、悪性黒色腫など）、悪性骨腫瘍、軟部肉腫、軟骨肉腫、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病など）、骨髄異形成症候群、膠芽腫または多発性骨髄腫などが挙げられる。自己免疫疾患として、例えば、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、全身性エリトマトーデス、AIDSなどが挙げられる。アレルギー性疾患として、例えば、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎、乾癬などが挙げられる。頭痛としては、例えば、片頭痛、緊張型頭痛またはそれらの混合型頭痛、または群発性頭痛などが挙げられる。

[0074] 本開示化合物は、

1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、

- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬物と組み合わせて、併用薬として投与してもよい。

- [0075] 本開示化合物と他の薬物の併用薬は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本開示化合物を先に投与し、他の薬物を後に投与してもよいし、他の薬物を先に投与し、本開示化合物を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。
- [0076] 上記併用薬により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本開示化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。
- [0077] 本開示化合物のがんに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物性製剤、ホルモン剤、白金化合物、免疫チェックポイント阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、抗CD20抗体、抗HER2抗体、抗EGFR抗体、抗VEGF抗体、プロテアソーム阻害剤、HDAC阻害剤、および免疫調整薬などが挙げられる。
- [0078] アルキル化剤としては、例えば、シクロホスファミド、イホスファミド、ダカルバジン、テモゾロミド、塩酸ニムスチン、ラニムスチン、ベンダムスチン、チオテパ、およびカルボコンなどが挙げられる。
- [0079] 代謝拮抗剤としては、例えば、メトトレキサート、ペメトレキセド、フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル、テガフル・ギメスタット・オタスタットカリウム、ドキシフルリジン、カペシタビン、シタラビン、塩酸ゲムシタビン、フルダラビン、ネララビン、カルモフル、および塩酸プロカルバジンなどが挙げられる。
- [0080] 抗癌性抗生物質としては、例えば、マイトマイシンC、塩酸ドキソルビシ

ン、塩酸アクリラルビシン、塩酸ピラルビシン、エピルビシン、クロモマイシンA3、ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、およびテラルビシンなどが挙げられる。

[0081] 植物性製剤としては、例えば、塩酸イリノテカン、エトポシド、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンデシン、酒石酸ビノレルビン、ドセタキセル水和物、エリブリンメシル酸塩、およびパクリタキセルなどが挙げられる。

[0082] ホルモン剤としては、例えば、リン酸エストラムスチンナトリウム、フルタミド、ビカルタミド、酢酸ゴセレリン、酢酸リュープロレリン、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、メピチオスタン、酢酸メドロキシプロゲステロン、エピチオスタノール、ホスフェストロール、塩酸ファドロゾール水和物、アビラテロン、フルベストラント、およびアミノグルテチミドなどが挙げられる。

[0083] 白金化合物としては、例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン、およびオキサリプラチンなどが挙げられる。

[0084] 免疫チェックポイント阻害剤としては、例えば、抗CTLA-4抗体（例えば、Ipilimumab（YERVOY（登録商標））、Tremelimumab、AGEN-1884）、抗PD-1抗体（例えば、ニボルマブ（オプジーボ（登録商標））、REGN-2810、Pembrolizumab（KEYTRUDA（登録商標））、PDR-001、BGB-A317、AMP-514（MED10680）、BCD-100、IBI-308、JS-001、PF-06801591、TSR-042）、抗PD-L1抗体（例えば、Atezolizumab（RG7446、MPDL3280A）、Avelumab（PF-06834635、MSB0010718C）、Durvalumab（MED14736）、BMS-936559、CA-170、LY-3300054）、抗PD-L2抗体（例えば、rHlgM12B7）、PD-L1融合タンパク質、PD-L2融合タンパク質（例えば、AMP-224）、抗Tim-3抗体（例えば、M

B G 4 5 3)、抗L A G-3抗体(例えば、BMS-986016、L A G 5 2 5)、抗K I R抗体(例えば、L i r i l u m a b)などが挙げられる。

[0085] トポイソメラーゼ阻害剤の例としては、例えば、トポテカンおよびソブゾキサランなどが挙げられる。

[0086] キナーゼ阻害剤としては、例えば、E G F R阻害剤であるエルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、H E R 2阻害剤であるラパチニブ、B C R-A B L阻害剤であるイマチニブ、A L K阻害剤であるクリゾチニブ、マルチキナーゼ阻害剤であるレゴラフェニブ、およびダサチニブなどが挙げられる。

[0087] 抗C D 2 0抗体としては、例えば、リツキシマブ、イブリツモマブ、イブリツモマブチウキセタン、およびオクレリズマブなどが挙げられる。

[0088] 抗H E R 2抗体としては、例えば、トラスツズマブ、トラスツズマブ・エムタンシン、およびペルツズマブなどが挙げられる。

[0089] 抗E G F R抗体としては、例えば、セツキシマブおよびパニツムマブなどが挙げられる。

[0090] 抗V E G F抗体としては、例えば、ベバシズマブなどが挙げられる。

[0091] プロテアソーム阻害剤としては、例えば、ボルテゾミブなどが挙げられる。

[0092] H D A C阻害剤としては、例えば、ポリノスタットなどが挙げられる。

[0093] 免疫調整薬としては、例えば、サリドマイド、レナリドミド、およびポマリドミドなどが挙げられる。

[0094] 他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせる投与してもよい。

[0095] また、本開示化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0096] 本開示化合物は、通常、薬学的に許容される担体とともに適当な医薬組成物として製剤化したうえで、全身的または局所的に、経口または非経口の形

で投与される。経口剤としては、例えば、内服用液剤（例えば、エリキシル剤、シロップ剤、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤）、内服用固形剤（例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、丸剤、カプセル剤（ハードカプセル、ソフトカプセル、ゼラチンカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、トローチ剤）等が挙げられる。非経口剤としては、例えば、液剤（例えば、注射剤（皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤等）、点眼剤（例えば、水性点眼剤（水性点眼液、水性懸濁点眼液、粘性点眼液、可溶化点眼液等）、非水性点眼剤（非水性点眼液、非水性懸濁点眼液等））等）、外用剤（例えば、軟膏（眼軟膏等））、点耳剤等が挙げられる。これらの製剤は、速放性製剤、徐放性製剤などの放出制御剤であってもよい。これらの製剤は公知の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

[0097] 経口剤としての内服用液剤は、例えば、本開示化合物を一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化させることにより製造される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

[0098] 経口剤としての内服用固形剤は、例えば、本開示化合物を賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合し、常法に従って製剤化される。また、必要によりコーティング剤（例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。

[0099] 非経口剤としての外用剤は公知の方法または通常使用されている処方によ

り製造される。例えば、軟膏剤は本開示化合物を基剤に研和、または溶融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレンシン等）、界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（例えば、ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0100] 非経口剤としての注射剤には溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤が包含される。注射剤は、例えば本開示化合物を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

[0101] 本開示化合物の投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば、好ましくは1～100mg、より好ましくは5～30mgを1日1～数回（例えば、1～3回）投与すればよい。または、一回につき、50μgから500mgの範囲で一日1～数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

[0102] もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

[0103] 本開示は、例えば、下記の実施態様を提供する。

[1] (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸の溶媒和物である、化合物、

[2] 溶媒和物が水和物である、前記 [1] 記載の化合物、

[3] (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 一水和物である、前記 [1] または [2] 記載の化合物、

[4] 結晶形態である、前記 [1] ～ [3] のいずれか一項に記載の化合物、

[4'] 前記 [1] ～ [3] のいずれか一項に記載の化合物の結晶、

[5] (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 一水和物である、化合物、

[6] 結晶形態である、前記 [5] 記載の化合物、

[6'] 前記 [5] 記載の化合物の結晶、

[7] 結晶形態である (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸、またはその溶媒和物、

[7'] (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸、またはその溶媒和物の結晶、

[8] 溶媒和物が水和物である、前記 [7] または [7'] 記載の結晶、

[9] (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 一水和物である、前記 [7]、[7'] または [8] 記載の結晶、

[10] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.0、約10.7、約14.0、約16.3、約21.5、約24.9、約25.9、および約27.8度の回折角(2θ)に少なくとも2つ以上の回折ピークを有する、前記 [4]、[4']、[6]、[6']、[7]、[7']、[8] および [9] のいずれか一項に記載の結晶、

[11] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.0、約10.7、約14.0、約16.3、約21.5、約24.9、約25.9、および約27.8度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、前記 [4]、[4']、[6]、[6']、[7]、[7'] および [8] ~ [10] のいずれか一項に記載の結晶、

[12] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.0、約9.4、約9.7、約9.9、約10.6、約10.7、約12.5、約12.8、約13.4、約14.0、約14.2、約14.8、約15.2、約15.4、約16.3、約16.9、約17.4、約17.8、約18.4、約18.6、約18.7、約18.9、約19.2、約19.6、約20.1、約20.3、約20.5、約20.8、約21.0、約21.5、約22.3、約23.0、約23.4、約23.8、約24.6、約24.9、約25.2、約25.9、約26.4、約26.9、約27.1、約27.8、約28.3、約28.5、約29.0、約29.2、約29.4、約30.7、約31.3、約31.9、約32.3、約33.1、約33.5、および約3

4. 4度の回折角 (2θ) に回折ピークを有する、前記 [4]、[4']、[6]、[6']、[7]、[7'] および [8] ~ [11] のいずれか一項に記載の結晶、

[13] 図7に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする、前記 [4]、[4']、[6]、[6']、[7]、[7'] および [8] ~ [12] のいずれか一項に記載の結晶、

[14] 示差走査熱量測定において、オンセット温度が約30℃または吸熱ピーク温度が約50℃である、前記 [4]、[4']、[6]、[6']、[7]、[7'] および [8] ~ [13] のいずれか一項に記載の結晶、

[15] 図8に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする、前記 [4]、[4']、[6]、[6']、[7]、[7'] および [8] ~ [14] のいずれか一項に記載の結晶、

[16] 結晶形態である (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸、

[16'] (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸の結晶、

[17] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.7、約10.3、約13.4、約15.5、約16.9、約19.7、約21.3、および約22.9度の回折角 (2θ) に少なくとも2つ以上の回折ピークを有する、前記 [7]、[7']、[16] または [16'] 記載の結晶、

[18] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.7、約10.3、約13.4、約15.5、約16.9、約19.7、約21.3、および約22.9度の回折角 (2θ) に回折ピークを有する、前記 [7]、[16] または [17] のいずれか一項に記載の結晶、

[19] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.0、約7.7、約10.3、約10.5、約12.2、約12.6、約13.4、約14.2、約

15.5、約16.2、約16.7、約16.9、約17.3、約17.9、約18.2、約18.6、約19.4、約19.7、約20.6、約21.3、約21.7、約22.1、約22.4、約22.9、約23.4、約24.2、約24.6、約24.8、約25.1、約25.9、約27.9、約28.2、約30.2、および約31.3度の回折角（ 2θ ）に回折ピークを有する、前記[7]、[7']、[16]、[16']、[17]および[18]のいずれか一項に記載の結晶、

[20] 図11に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする、前記[7]、[7']、[16]、[16']および[17]～[19]のいずれか一項に記載の結晶、

[21] 示差走査熱量測定において、オンセット温度が約69℃または吸熱ピーク温度が約76℃である、前記[7]、[7']、[16]、[16']および[17]～[20]のいずれか一項に記載の結晶、

[22] 図12に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする、前記[7]、[7']、[16]、[16']および[17]～[21]のいずれか一項に記載の結晶、

[23] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.6、約8.7、約11.4、約15.3、約17.6、約19.3、約22.6、および約26.5度の回折角（ 2θ ）に少なくとも2つ以上の回折ピークを有する、前記[7]、[7']、[16]または[16']記載の結晶、

[24] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.6、約8.7、約11.4、約15.3、約17.6、約19.3、約22.6、および約26.5度の回折角（ 2θ ）に回折ピークを有する、前記[7]、[7']、[16]、[16']または[23]記載の結晶、

[25] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.6、約8.1、約8.7、約9.1、約9.7、約10.6、約11.0、約11.4、約12.1、約12.5、約12.9、約13.0、約13.7、約13.9、約14.6、約15.3、約15.9、約16.0、約16.3、約17.0、

約 17.3、約 17.6、約 18.1、約 18.6、約 19.3、約 19.8、約 20.1、約 20.4、約 20.7、約 21.1、約 21.4、約 21.7、約 22.2、約 22.6、約 23.0、約 23.5、約 23.8、約 24.0、約 24.3、約 24.7、約 25.1、約 26.5、約 26.8、約 27.3、約 27.7、約 28.1、約 28.6、約 28.8、約 29.1、約 29.5、約 30.2、約 30.6、約 31.0、約 32.2、約 33.0、約 33.6、および約 34.5 度の回折角 (2θ) に回折ピークを有する、前記 [7]、[7']、[16]、[16']、[23] または [24] 記載の結晶、

[26] 図 10 に示される粉末 X 線回折スペクトルチャートの特徴とする、前記 [7]、[7']、[16]、[16'] および [23] ~ [25] のいずれか一項に記載の結晶、

[27] (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸の塩、またはその溶媒和物である、化合物、

[28] 塩がマグネシウム塩である、前記 [27] 記載の化合物、

[29] マグネシウム ビス [(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシレート] 十水和物である、前記 [27] または [28] 記載の化合物、

[30] 結晶形態である、前記 [27] ~ [29] のいずれか一項に記載の化合物、

[30'] 前記 [27] ~ [29] のいずれか一項に記載の化合物の結晶、

[31] 粉末 X 線回折スペクトルにおいて、約 6.8、約 10.2、約 13.6、約 17.0、約 18.6、約 20.1、約 23.9、および約 26.3 度の回折角 (2θ) に少なくとも 2 つ以上の回折ピークを有する、前記

[30] または [30'] 記載の結晶、

[32] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約6.8、約10.2、約13.6、約17.0、約18.6、約20.1、約23.9、および約26.3度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、前記[30]、[30'] または [31] 記載の結晶、

[33] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約6.8、約8.3、約10.2、約12.1、約12.5、約12.7、約13.6、約14.0、約15.1、約15.6、約16.1、約16.6、約17.0、約17.5、約17.7、約18.1、約18.6、約19.2、約20.1、約21.3、約21.5、約21.8、約22.8、約23.0、約23.9、約24.7、約25.1、約25.6、約26.3、約28.1、約28.4、および約28.9度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、前記[30]、[30']、[31] および [32] のいずれか一項に記載の結晶、

[34] 図1に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする、前記[30]、[30'] および [31] ~ [33] のいずれか一項に記載の結晶、

[35] 示差走査熱量測定において、約25℃から約85℃の範囲内に吸熱ピークを有する、前記[30]、[30'] および [31] ~ [34] のいずれか一項に記載の結晶、

[36] 図2に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする、前記[30]、[30'] および [31] ~ [35] のいずれか一項に記載の結晶、

[37] マグネシウム ビス[(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボキシレート] m水和物 (mは4~8を表す。)である、前記[27] または [28] 記載の化合物、

[38] 結晶形態である、前記[37] 記載の化合物、

[38'] 前記[37] 記載の化合物の結晶、

[39] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約6.8、約10.2、約13.7、約16.1、約21.7、約24.3、および約25.5度の回折角(2θ)に少なくとも2つ以上の回折ピークを有する、前記[38]または[38']記載の結晶、

[40] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約6.8、約10.2、約13.7、約16.1、約21.7、約24.3、および約25.5度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、前記[38]、[38']または[39]記載の結晶、

[41] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約6.8、約8.3、約10.2、約12.1、約12.5、約12.8、約13.4、約13.7、約15.7、約16.1、約16.7、約17.2、約17.7、約18.3、約18.8、約19.2、約20.3、約21.4、約21.7、約22.0、約22.7、約23.3、約24.3、約25.5、約26.7、約28.7、および約29.4度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、前記[38]、[38']、[39]および[40]のいずれか一項に記載の結晶、

[42] 図4に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする、前記[38]、[38']および[39]～[41]のいずれか一項に記載の結晶、

[43] マグネシウム ビス[(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボキシレート]_n水和物(nは4～8を表す。)である、前記[27]または[28]記載の化合物、

[44] 結晶形態である、前記[43]記載の化合物、

[44'] 前記[43]記載の化合物の結晶、

[45] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約6.9、約10.4、約13.9、約16.5、約18.4、約19.1、および約25.6度の回折角(2θ)に少なくとも2つ以上の回折ピークを有する、前記[44]また

は [4 4'] 記載の結晶、

[4 6] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約6.9、約10.4、約13.9、約16.5、約18.4、約19.1、および約25.6度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、前記[4 4]、[4 4'] または[4 5] 記載の結晶、

[4 7] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約6.9、約10.2、約10.4、約12.5、約12.9、約13.9、約16.0、約16.5、約17.5、約17.7、約18.0、約18.4、約19.1、約20.5、約21.3、約22.7、約23.3、約24.3、約25.6、約26.7、約28.2、および約29.2度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、前記[4 4]、[4 4']、[4 5] および[4 6] のいずれか一項に記載の結晶、

[4 8] 図5に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする、前記[4 4] [4 4'] および[4 5] ~ [4 7] のいずれか一項に記載の結晶、

[4 9] マグネシウム ビス[(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチルー4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン-1 - カルボキシレート] p水和物 (pは0を超えて8以下を表す。) である、前記[2 7] または[2 8] 記載の化合物、

[5 0] 結晶形態である、前記[4 9] 記載の化合物、

[5 0'] 前記[4 9] 記載の化合物の結晶、

[5 1] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.2、約10.8、約14.4、約16.3、約21.6、約22.8、および約23.7度の回折角(2θ)に少なくとも2つ以上の回折ピークを有する、前記[5 0] または[5 0'] 記載の結晶、

[5 2] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.2、約10.8、約14.4、約16.3、約21.6、約22.8、および約23.7度の回折

角（ 2θ ）に回折ピークを有する、前記〔50〕、〔50′〕または〔51〕記載の結晶、

〔53〕 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.2、約8.4、約10.0、約10.4、約10.8、約11.8、約12.3、約13.5、約13.8、約13.9、約14.4、約15.5、約16.0、約16.3、約16.6、約17.6、約18.8、約19.0、約20.8、約21.3、約21.6、約22.8、約23.7、約26.1、約27.3、および約28.9度の回折角（ 2θ ）に回折ピークを有する、前記〔50〕、〔50′〕、〔51〕および〔52〕のいずれか一項に記載の結晶、

〔54〕 図6に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする、前記〔50〕、〔50′〕および〔51〕～〔53〕のいずれか一項に記載の結晶、

〔55〕 塩がジシクロヘキシルアミン塩である、前記〔27〕記載の化合物、

〔56〕 (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 ジシクロヘキシルアミン塩である、前記〔27〕または〔55〕記載の化合物、

〔57〕 結晶形態である、前記〔56〕記載の化合物、

〔57′〕 前記〔56〕記載の化合物の結晶、

〔58〕 粉末X線回折スペクトルにおいて、約5.9、約7.9、約11.4、約18.8、約21.2、約22.7、および約25.3度の回折角（ 2θ ）に少なくとも2つ以上の回折ピークを有する、前記〔57〕または〔57′〕記載の結晶、

〔59〕 粉末X線回折スペクトルにおいて、約5.9、約7.9、約11.4、約18.8、約21.2、約22.7、および約25.3度の回折角（ 2θ ）に回折ピークを有する、前記〔57〕、〔57′〕または〔58〕記載の結晶、

[60] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約5.9、約6.8、約7.9、約8.2、約11.4、約11.9、約13.7、約15.0、約15.9、約17.0、約17.3、約17.9、約18.3、約18.8、約19.6、約19.9、約20.4、約20.7、約21.2、約21.5、約21.9、約22.7、約23.9、約24.3、約24.7、約25.3、約26.8、および約28.9度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、前記[57]、[57']、[58]および[59]のいずれか一項に記載の結晶、

[61] 図13に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする、前記[57]、[57']および[58]～[60]のいずれか一項に記載の結晶、

[62] 示差走査熱量測定において、オンセット温度が約153℃または吸熱ピーク温度が約155℃である、前記[57]、[57']および[58]～[61]のいずれか一項に記載の結晶、

[63] 図14に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする、前記[57]、[57']および[58]～[62]のいずれか一項に記載の結晶、

[64] 塩がカルシウム塩である、前記[27]記載の化合物、

[65] カルシウム ビス[(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボキシレート] q水和物(qは4～8を表す。)である、前記[27]または[64]記載の化合物、

[66] 結晶形態である、前記[65]記載の化合物、

[66'] 前記[65]記載の化合物の結晶、

[67] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.1、約10.4、約12.3、約14.2、約16.8、約18.6、約23.3、および約25.7度の回折角(2θ)に少なくとも2つ以上の回折ピークを有する、前記[66]または[66']記載の結晶、

[68] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.1、約10.4、約12.3、約14.2、約16.8、約18.6、約23.3、および約25.7度の回折角(2 θ)に回折ピークを有する、前記[66]、[66']または[67]記載の結晶、

[69] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.1、約8.4、約10.4、約10.6、約11.8、約12.3、約13.1、約13.7、約13.9、約14.2、約15.3、約15.7、約15.8、約16.1、約16.8、約17.8、約18.1、約18.6、約19.1、約19.3、約19.8、約20.1、約20.8、約21.1、約21.3、約22.6、約22.9、約23.3、約23.5、約24.1、約24.6、約24.8、約25.0、約25.7、約26.3、約27.0、約27.7、約28.0、約28.6、約29.4、約29.7、約30.9、約31.2、約31.7、約32.2、約32.4、約33.1、約33.3、約33.5、約34.0、および約34.6度の回折角(2 θ)に回折ピークを有する、前記[66]、[66']、[67]および[68]のいずれか一項に記載の結晶、

[70] 図16に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする、前記[66]、[66']および[67]～[69]のいずれか一項に記載の結晶、

[71] 示差走査熱量測定において、オンセット温度が約46℃または吸熱ピーク温度が約62℃である、前記[66]、[66']および[67]～[70]のいずれか一項に記載の結晶、

[72] 示差走査熱量測定において、オンセット温度が約74℃または吸熱ピーク温度が約91℃である、前記[66]、[66']および[67]～[71]のいずれか一項に記載の結晶、

[73] 図17に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする、前記[66]、[66']および[67]～[72]のいずれか一項に記載の結晶、

[7 4] 前記 [1] ～ [7 3]、[4']、[6']、[7']、[1 6']、[3 0']、[3 8']、[4 4']、[5 0']、[5 7'] および [6 6'] のいずれか一項に記載の化合物または結晶と薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物、

[7 5] EP_2 受容体拮抗剤である、前記 [7 4] 記載の医薬組成物、

[7 6] EP_2 受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療剤である、前記 [7 4] または [7 5] 記載の医薬組成物、

[7 7] EP_2 受容体の活性化に起因する疾患が、子宮内膜症、子宮筋腫、月経過多、腺筋症、月経困難症、慢性骨盤痛症候群、がん、炎症性疼痛、神経因性疼痛、頭痛、片頭痛、術後の痛み、間質性膀胱炎、平滑筋腫、過敏性大腸症候群、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、リウマチ、骨関節炎、痛風、アレルギー性疾患、高血圧、脳障害、虚血、脳卒中、腎疾患、移植拒絶反応、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、尋常性ざ瘡、喘息、前立腺炎、糸球体腎炎、サルコイドーシス、血管炎、または、自己免疫疾患である、前記 [7 6] 記載の医薬組成物、

[7 8] EP_2 受容体の活性化に起因する疾患ががんであり、がんが、乳がん、卵巣がん、大腸がん、肺がん、前立腺がん、頭頸部がん、リンパ腫、ぶどう膜悪性黒色腫、胸腺腫、中皮腫、食道がん、胃がん、十二指腸がん、肝細胞がん、胆管がん、胆のうがん、膵臓がん、腎細胞がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、陰茎がん、精巣がん、子宮がん、膣がん、外陰がん、皮膚がん（例えば、悪性黒色腫など）、悪性骨腫瘍、軟部肉腫、軟骨肉腫、白血病、骨髓異形成症候群、膠芽腫または多発性骨髄腫である、前記 [7 6] 記載の医薬組成物、

[7 9] アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物性製剤、ホルモン剤、白金化合物、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、抗 CD 20 抗体、抗 HER 2 抗体、抗 EGFR 抗体、抗 VEGF 抗体、プロテアソーム阻害剤、HDAC 阻害剤、および免疫調整薬から選ばれる少なくとも 1 種以上と組み合わせて投与される、前記 [7 4] ～ [7 8] のいずれか 1 項に

記載の医薬組成物、

[80] 前記 [1] ~ [73]、[4']、[6']、[7']、[16']、[30']、[38']、[44']、[50']、[57'] および [66'] のいずれか一項に記載の化合物または結晶の有効量を、EP₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療を必要とする患者に投与することを含む、EP₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療方法、

[81] EP₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療に使用される、前記 [1] ~ [73]、[4']、[6']、[7']、[16']、[30']、[38']、[44']、[50']、[57'] および [66'] のいずれか一項に記載の化合物または結晶、

[82] EP₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療剤を製造するための、前記 [1] ~ [73]、[4']、[6']、[7']、[16']、[30']、[38']、[44']、[50']、[57'] および [66'] のいずれか一項に記載の化合物または結晶の使用。

[83] 前記 [1] ~ [73]、[4']、[6']、[7']、[16']、[30']、[38']、[44']、[50']、[57'] および [66'] のいずれか一項に記載の化合物または結晶を含有する、EP₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療剤。

実施例

[0104] 以下、実施例によって本開示を詳述するが、本開示はこれらに限定されるものではない。

[0105] クロマトグラフィーによる分離の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。

[0106] NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

[0107] 本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行うコンピュータプログラム、Advanced Chemistry Development社のACD/Name（登録商標）、OpenEye

e Scientific Software社のLexichem Toolkit 1.4.2またはPerkinElmer社のChemDraw（登録商標）Ultraを用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名したものである。

[0108] LC-MS/ELSDは、下記条件で行った。

カラム：Waters Triart C₁₈（粒子径：1.9 x 10⁻⁶ m；カラム長：30 x 2.0 mm I.D.）；流速：1.0 mL/min；カラム温度：30℃；移動相（A）：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液（以下、TFAと略記）；移動相（B）：0.1%TFA-アセトニトリル溶液；グラジエント（移動相（A）：移動相（B）の比率を記載）：[0分] 95：5；[0.1分] 95：5；[1.2分] 5：95；[1.4分] 5：95；[1.41分] 95：5；[1.5分] 95：5；検出器：UV（PDA）、ELSD、MS。

[0109] HPLC保持時間は、前記LC-MS/ELSDに記載の条件での保持時間を示す。

[0110] 粉末X線回折スペクトルは以下のいずれかの条件で測定した。

条件1

装置：リガク製 SmartLab

ターゲット：Cu

電圧：45 kV

電流：200 mA

走査速度：30度/min

条件2

装置：リガク製 SmartLab

ターゲット：Cu

電圧：45 kV

電流：200 mA

走査速度：2度/min

条件3

装置：PANalytical製 ENPYREAN

ターゲット：Cu

電圧：45 kV

電流：40 mA

走査速度：0.164度/sec

[0111] 示差走査熱量測定（DSC）及び熱重量測定（TG）は以下のいずれかの条件で測定した。

条件1

装置：ティー・エイ・インスツルメント製 Discovery DSC

試料セル：アルミニウムパン

窒素ガス流量：40 mL/min

条件2

装置：メトラー・トレド製 TGA/DSC 3+

試料セル：アルミニウムパン

窒素ガス流量：40 mL/min

条件3

装置：メトラー・トレド製 DSC 822e

試料セル：アルミニウムパン

窒素ガス流量：40 mL/min

条件4

装置：メトラー・トレド製 TGA/DSC 3+

試料セル：アルミニウムパン

窒素ガス流量：20 mL/min

条件5

装置：メトラー・トレド製 DSC 3+

試料セル：アルミニウムパン

窒素ガス流量：40 mL/min

[0112] 実施例 1 : メチル 2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ) ベンゾアート

4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル安息香酸メチル (CAS 番号 : 83194-70-1, 2.5 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (5.8 g) 及び 2-ブロモエチルベンゼン (CAS 番号 : 103-63-9, 7.7 g) を加え 80℃ で 15 時間撹拌した。さらに 2-ブロモエチルベンゼン (1.4 g) 及び炭酸カリウム (1 g) を追加して終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルとヘキサンで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 7 : 3) で精製することにより、以下の物性値を有する表題化合物 (3.3 g) を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 1.15 ;

MS (ESI, Pos.) : 285 (M+H)⁺ ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.29, 3.08, 3.88, 4.16, 6.56, 7.11-7.46

。

[0113] 実施例 2 : 2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ) 安息香酸

実施例 1 で製造した化合物 (2 g) の N-メチル-2-ピロリドン (2 mL) 溶液に 50% 水酸化カリウム水溶液 (4 mL) を加え 120℃ で 3 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルとヘキサンで洗浄し、塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンでスラリー洗浄することにより、以下の物性値を有する表題化合物 (0.83 g) を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 0.98 ;

MS (ESI, Pos.) : 271 (M+H)⁺。

[0114] 実施例 3 : N-[5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル) フェニル]-2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ) ベンズアミド

実施例 2 で製造した化合物 (1 g) 及び 5-ブロモ-2-(トリフルオロ

メチル) アニリン (CAS 番号 : 703-91-3、1.1 g) のアセトニトリル溶液 (10 mL) に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.72 g) 及びオキシ塩化リン (0.62 g) を加え 50℃ で 12 時間攪拌した。反応液にオキシ塩化リン (0.12 g) 追加し 6 時間攪拌した。反応液を室温に戻し 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え 10 分攪拌した。析出した沈殿をろ取し、ヘキサンで洗浄することにより、下記物性値を有する表題化合物 (1.5 g) を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 1.26 ;

MS (ESI, Pos.) : 492 (M+H)⁺。

[0115] 実施例 4 : N- [5- (5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナ-2-イル) -2- (トリフルオロメチル) フェニル] -2, 6-ジメチル-4- (2-フェニルエトキシ) ベンズアミド

実施例 3 で製造した化合物 (500 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (5 mL) 溶液にビス (ネオペンチルグリコラート) ジボロン (CAS 番号 : 201733-56-4、459 mg) および酢酸カリウム (300 mg) を加え脱気し、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド-ジクロロメタン付加物 (CAS 番号 : 95464-05-4、83 mg) を加えて 88℃ で 1.5 時間攪拌した。反応液をメチル tert-ブチルエーテルで希釈し、セライト (商品名) でろ過した。ろ液を水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 → 1 : 4) で精製することにより、以下の物性値を有する表題化合物 (508 mg) を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 1.03。

[0116] 実施例 5 : エチル (1R, 2S) -2- {3- [2, 6-ジメチル-4- (2-フェニルエトキシ) ベンズアミド] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン-1-カルボキシレート

実施例 4 で製造した化合物 (488 mg) の 1, 4-ジオキサン (5.4

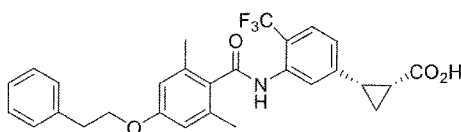
mL) 溶液にエチル (1S, 2S) - 2 - ヨードシクロプロパンカルボキシレート (CAS 番号: 1629125-76-3、185 mg) 及び 2M 炭酸セシウム水溶液 (1.2 mL) を加えて脱気し、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル) (2' - アミノビフェニル - 2 - イル) パラジウム (II) (CAS 番号: 1310584-14-5、122 mg) を加え 100°C で 1.5 時間撹拌した。反応液をメチル tert - ブチルエーテルで希釈し、水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 95:5 → 0:1) で精製することにより、以下の物性値を有する表題化合物 (316 mg) を得た。

HPLC 保持時間 (分): 1.20;

MS (ESI, Pos.): 526 (M+H)⁺。

[0117] 実施例 6: (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸

[0118] [化8]



[0119] 実施例 5 で製造した化合物 (500 mg) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 及びメタノール (1.5 mL) 溶液に氷冷下で 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を加え、50°C で 1 時間撹拌した。反応液に水を加えヘキサンで洗浄した。水層に 5N 塩酸を加え中和しメチル tert - ブチルエーテルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 95:5 → 1:1) で精製することにより、以下の物性値を有する表題化合物 (395 mg) を得た。

形態: 非晶質

HPLC保持時間（分）：1.06；

MS（ESI，Pos.）：498（M+H）⁺；

¹H-NMR（CDCl₃）：δ 1.39-1.51, 1.64-1.75, 2.09-2.21, 2.34, 2.62-2.73, 3.10, 4.15-4.21, 6.59, 7.11-7.18, 7.22-7.37, 7.45-7.53, 8.24。
。

[0120] なお、本開示の実施例6は特許文献4の実施例18と同一の化合物であり、特許文献4に記載の方法または本開示の実施例1～6に記載の方法で得られる本開示の実施例6の化合物は非晶質である。

[0121] 実施例7：マグネシウムビス〔（1R, 2S）-2-〔3-〔2, 6-ジメチル-4-（2-フェニルエトキシ）ベンズアミド〕-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕シクロプロパン-1-カルボキシレート〕十水和物の結晶（A晶）

実施例6で製造した化合物（1g）に、室温でメタノール（1mL）、1mol/L水酸化カリウム水溶液（2.11mL）を加えて溶解させた。その後、塩化マグネシウム六水和物（225mg）を2mLの蒸留水に溶解させた溶液を加え、6時間攪拌を行った。析出した結晶をろ取することで、以下の物性値を有する結晶性の固体を得た。

[0122] 下記の条件で測定した該結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを図1に、DSCチャートを図2に、TGチャートを図3にそれぞれ示す。

（1）粉末X線回折スペクトル

測定条件：条件1

Cu-Kα線を使用した粉末X線回折スペクトル法で得られた回折角（2θ）（度）および相対強度（%）の結果を表1に示す。

[0123]

[表1]

回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)	回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)
6.8	26.4	18.6	27.6
8.3	11.0	19.2	16.0
10.2	100.0	20.1	24.4
12.1	21.4	21.3	41.3
12.5	34.3	21.5	61.9
12.7	18.5	21.8	13.0
13.6	73.3	22.8	14.8
14.0	17.6	23.0	18.5
15.1	6.9	23.9	49.0
15.6	21.5	24.7	14.7
16.1	41.3	25.1	13.7
16.6	21.0	25.6	13.0
17.0	38.0	26.3	34.5
17.5	22.1	28.1	15.1
17.7	14.4	28.4	19.1
18.1	12.8	28.9	22.7

[0124] (2) 示差走査熱量測定(DSC)

測定条件: 条件1

試料量: 1.5 mg

昇温速度: 10°C/min (25~200°C)

吸熱ピーク: 約25°Cから約85°Cの範囲

(3) 熱重量測定(TG)

測定条件: 条件2

試料量: 1.7 mg

昇温速度: 10°C/min (25~200°C)

約40°Cから140°Cまでに重量損失約15%を示した。

[0125] 実施例8: マグネシウムビス[(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボキシレート] m水和物 (mは4~8を表す。)の結晶(L晶)

実施例7で製造した化合物(A晶, 1 mg)を、窒素気流下で約42°Cに

加熱することで、以下の物性値を有する結晶性の固体を得た。

[0126] 下記の条件で測定した該結晶の粉末X線回析スペクトルチャートを図4に示す。

(1) 粉末X線回折スペクトル

測定条件：条件1

Cu-K α 線を使用した粉末X線回折スペクトル法で得られた回折角(2 θ)(度)および相対強度(%)の結果を表2に示す。

[0127] [表2]

回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)	回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)
6.8	95.4	18.8	29.6
8.3	24.3	19.2	19.7
10.2	89.0	20.3	24.0
12.1	23.8	21.4	63.9
12.5	46.6	21.7	39.9
12.8	34.8	22.0	20.3
13.4	20.8	22.7	27.1
13.7	100.0	23.3	27.3
15.7	40.4	24.3	58.7
16.1	55.0	25.5	38.0
16.7	28.5	26.7	21.9
17.2	63.5	28.7	23.1
17.7	34.5	29.4	24.2
18.3	24.2		

[0128] 実施例9：マグネシウムビス[(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボキシラート]_n水和物(nは4～8を表す。)の結晶(H晶)

実施例7で製造した化合物(A晶、1mg)を、窒素気流下で約48℃に加熱することで、以下の物性値を有する結晶性の固体を得た。

[0129] 下記の条件で測定した該結晶の粉末X線回析スペクトルチャートを図5に示す。

(1) 粉末X線回折スペクトル

測定条件：条件 1

Cu-K α 線を使用した粉末X線回折スペクトル法で得られた回折角（2 θ ）（度）および相対強度（%）の結果を表 3 に示す。

[0130] [表3]

回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)	回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)
6.9	57.3	18.4	23.6
10.2	22.2	19.1	16.4
10.4	47.1	20.5	13.9
12.5	23.0	21.3	45.2
12.9	11.5	22.7	23.1
13.9	100.0	23.3	17.9
16.0	38.9	24.3	14.5
16.5	18.9	25.6	27.1
17.5	14.4	26.7	10.9
17.7	11.7	28.2	12.7
18.0	10.9	29.2	13.9

[0131] 実施例 10：マグネシウムビス〔（1R, 2S）-2-〔3-〔2, 6-ジメチル-4-（2-フェニルエトキシ）ベンズアミド〕-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕シクロプロパン-1-カルボキシラート〕 p 水和物（pは0を超えて8以下を表す。）の結晶（M晶）

実施例 7 で製造した化合物（A 晶、1 mg）を、窒素気流下で約 67℃に加熱することで、以下の物性値を有する結晶性の固体を得た。

[0132] 下記の条件で測定した該結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを図 6 に示す。

（1）粉末X線回折スペクトル

測定条件：条件 1

Cu-K α 線を使用した粉末X線回折スペクトル法で得られた回折角（2 θ ）（度）および相対強度（%）の結果を表 4 に示す。

[0133]

[表4]

回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)	回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)
7.2	50.8	16.3	27.4
8.4	17.0	16.6	19.3
10.0	21.1	17.6	16.5
10.4	23.6	18.8	24.6
10.8	32.9	19.0	16.6
11.8	14.1	20.8	19.8
12.3	25.9	21.3	31.1
13.5	17.4	21.6	24.7
13.8	19.7	22.8	22.8
13.9	19.2	23.7	28.0
14.4	100.0	26.1	14.6
15.5	15.6	27.3	12.4
16.0	30.0	28.9	14.2

[0134] 実施例 1 1 : (1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 一水和物の結晶 (C 晶)

実施例 6 で製造した化合物 (50 mg) に、室温で酢酸 (750 μ L) 及び蒸留水 (250 μ L) を加え、溶解させた。そこへ蒸留水 (500 μ L) を加えた。攪拌しながら、20℃から60℃への加熱及び20℃への冷却を、毎分0.1℃の速度で10回繰り返した。その後、実施例 7 で製造した化合物を少量加え、室温で10日間放置した。析出した結晶をろ取する事で、以下の物性値を有する結晶性の固体を得た。

[0135] 下記の条件で測定した該結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを図7に、DSCチャートを図8に、TGチャートを図9にそれぞれ示す。

(1) 粉末X線回折スペクトル

測定条件：条件 1

Cu - K α 線を使用した粉末X線回折スペクトル法で得られた回折角 (2 θ) (度) および相対強度 (%) の結果を表5に示す。

[0136]

[表5]

回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)	回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)
7.0	90.2	20.8	36.2
9.4	15.0	21.0	27.3
9.7	22.0	21.5	80.9
9.9	10.1	22.3	25.0
10.6	13.9	23.0	27.0
10.7	27.3	23.4	19.2
12.5	26.2	23.8	33.0
12.8	57.8	24.6	22.9
13.4	20.0	24.9	49.3
14.0	41.8	25.2	15.5
14.2	18.5	25.9	38.6
14.8	17.7	26.4	13.1
15.2	19.9	26.9	14.4
15.4	13.5	27.1	14.0
16.3	100.0	27.8	25.4
16.9	32.9	28.3	22.8
17.4	31.2	28.5	16.7
17.8	15.5	29.0	8.0
18.4	31.2	29.2	14.5
18.6	89.2	29.4	18.2
18.7	40.8	30.7	8.6
18.9	44.8	31.3	10.4
19.2	41.1	31.9	7.1
19.6	60.6	32.3	6.8
20.1	81.7	33.1	7.3
20.3	46.1	33.5	7.2
20.5	26.2	34.4	7.2

[0137] (2) 示差走査熱量測定 (DSC)

測定条件：条件 1

試料量：2.3 mg

昇温速度：10℃/min (0～250℃)

第一吸熱ピーク：オンセット温度約30℃、ピーク温度約50℃

第二吸熱ピーク：オンセット温度約70℃、ピーク温度約77℃

(3) 熱重量測定 (TG)

測定条件：条件2

試料量：3.6 mg

昇温速度：10℃/min (25～250℃)

60℃から120℃までの重量損失約2.9%を示した。

[0138] 実施例12：(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸の結晶 (B 晶)

実施例11で製造した化合物 (C 晶、1 mg) を、室温で湿度0%の雰囲気下に10分以上置く事で、以下の物性値を有する結晶性の固体を得た。

[0139] 下記の条件で測定した該結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを図10に示す。

(1) 粉末X線回折スペクトル

測定条件：条件2

Cu - K α 線を使用した粉末X線回折スペクトル法で得られた回折角 (2 θ) (度) および相対強度 (%) の結果を表6に示す。

[0140]

[表6]

回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)	回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)
7.6	97.4	21.1	50.2
8.1	46.9	21.4	50.9
8.7	70.2	21.7	37.9
9.1	43.8	22.2	40.5
9.7	42.1	22.6	67.2
10.6	40.4	23.0	31.7
11.0	51.3	23.5	42.9
11.4	54.9	23.8	97.0
12.1	62.3	24.0	44.8
12.5	42.2	24.3	47.4
12.9	45.9	24.7	46.0
13.0	42.7	25.1	37.4
13.7	31.0	26.5	49.3
13.9	30.3	26.8	32.5
14.6	31.9	27.3	27.3
15.3	49.9	27.7	29.9
15.9	37.4	28.1	29.7
16.0	36.8	28.6	27.4
16.3	76.8	28.8	27.1
17.0	48.0	29.1	26.7
17.3	70.8	29.5	30.6
17.6	80.9	30.2	26.1
18.1	46.2	30.6	26.8
18.6	48.1	31.0	26.2
19.3	100.0	32.2	27.9
19.8	46.5	33.0	25.6
20.1	43.8	33.6	23.9
20.4	56.0	34.5	26.7
20.7	47.8		

[0141] 実施例13：(1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸の結晶 (D 晶)

実施例11で製造した化合物 (C 晶、1 mg) を、窒素気流下で約45℃に加熱する事で、以下の物性値を有する結晶性の固体を得た。

[0142] 下記の条件で測定した該結晶の粉末X線回析スペクトルチャートを図11

に、DSCチャートを図12にそれぞれ示す。

(1) 粉末X線回折スペクトル

測定条件：条件1

Cu-K α 線を使用した粉末X線回折スペクトル法で得られた回折角(2 θ) (度) および相対強度(%)の結果を表7に示す。

[0143] [表7]

回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)	回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)
7.0	11.6	19.7	36.8
7.7	100.0	20.6	17.1
10.3	23.3	21.3	27.0
10.5	10.7	21.7	13.2
12.2	20.2	22.1	14.8
12.6	19.7	22.4	10.7
13.4	30.1	22.9	29.6
14.2	18.0	23.4	13.2
15.5	55.4	24.2	11.4
16.2	11.9	24.6	11.3
16.7	42.8	24.8	12.4
16.9	63.5	25.1	9.9
17.3	19.4	25.9	9.4
17.9	10.7	27.9	10.3
18.2	11.0	28.2	10.2
18.6	21.1	30.2	7.1
19.4	31.6	31.3	6.2

[0144] (2) 示差走査熱量測定(DSC)

測定条件：条件1

試料量：1.0mg

昇温速度：10℃/min(25～250℃)

第一吸熱ピーク：オンセット温度約39℃、ピーク温度約42℃(実施例11で製造した化合物に由来すると考えられるピーク)

第二吸熱ピーク：オンセット温度約69℃、ピーク温度約76℃

[0145] 実施例14：(1R, 2S)-2-{3-[2,6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}

ル} シクロプロパン-1-カルボン酸 ジシクロヘキシルアミン塩の結晶 (E 晶)

実施例6で製造した化合物(100mg)に、室温でメチル *tert*-ブチルエーテル(1mL)を加え、溶解させた。そこへジシクロヘキシルアミン(44 μ L)を加えた。室温下で3日間攪拌し、析出した結晶をろ取する事で、以下の物性値を有する結晶性の固体を得た。本実施例化合物であるジシクロヘキシルアミン塩は、他の塩と比べて純度の高い結晶として析出させることができ、製造中間体として有用である。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 9.94, 7.56-7.54, 7.45, 7.34-7.30, 7.25-7.21, 6.68, 4.22-4.18, 3.05-3.02, 2.74-2.66, 2.42-2.36, 2.31, 1.96-1.90, 1.81-1.78, 1.66-1.62, 1.55-1.52, 1.42-1.38, 1.22-1.00。

[0146] 下記の条件で測定した該結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを図13に、DSCチャートを図14に、TGチャートを図15にそれぞれ示す。

(1) 粉末X線回折スペクトル

測定条件：条件3

Cu-K α 線を使用した粉末X線回折スペクトル法で得られた回折角(2 θ)(度)および相対強度(%)の結果を表8に示す。

[0147] [表8]

回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)	回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)
5.9	100.0	19.6	29.4
6.8	11.5	19.9	6.7
7.9	14.9	20.4	18.3
8.2	17.5	20.7	51.2
11.4	28.5	21.2	26.7
11.9	18.3	21.5	10.9
13.7	53.0	21.9	7.5
15.0	5.8	22.7	41.0
15.9	11.2	23.9	15.8
17.0	14.6	24.3	18.0
17.3	22.9	24.7	8.3
17.9	37.7	25.3	10.8
18.3	16.3	26.8	7.6
18.8	22.3	28.9	6.9

[0148] (2) 示差走査熱量測定 (DSC)

測定条件：条件5

試料量：4.88 mg

昇温速度：10℃/min (25～300℃)

吸熱ピーク：オンセット温度約153℃、ピーク温度約155℃

(3) 熱重量測定 (TG)

測定条件：条件4

試料量：7.17 mg

昇温速度：10℃/min (25～300℃)

155℃から300℃までの重量損失約21%を示した。

[0149] 実施例15：カルシウムビス[(1R, 2S)-2-{3-[2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボキシラート]_q水和物 (qは4～8を表す。)の結晶 (F晶)

実施例6で製造した化合物 (300 mg) に、水酸化カルシウム (22.3 mg)、イソプロパノール (1.2 mL) 及び蒸留水 (300 mL) を加え、室温で3日間攪拌した。析出した粉末をろ取し、室温で減圧乾燥した。この粉末 (10 mg) に、蒸留水 (40 μL) を加えた。25℃で7日間攪拌した。析出した結晶をろ取する事で、以下の物性値を有する結晶性の固体を得た。

[0150] 下記の条件で測定した該結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを図16に、DSCチャートを図17に、TGチャートを図18にそれぞれ示す。

(1) 粉末X線回折スペクトル

測定条件：条件1

Cu-Kα線を使用した粉末X線回折スペクトル法で得られた回折角 (2θ) (度) および相対強度 (%) の結果を表9に示す。

[0151]

[表9]

回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)	回折角(2 θ)(度)	相対強度(%)
7.1	27.7	22.9	16.5
8.4	12.9	23.3	74.5
10.4	35.7	23.5	18.1
10.6	30.9	24.1	46.0
11.8	16.2	24.6	17.6
12.3	73.4	24.8	33.0
13.1	25.6	25.0	20.9
13.7	27.3	25.7	83.5
13.9	34.3	26.3	19.0
14.2	100.0	27.0	15.6
15.3	20.6	27.7	35.7
15.7	65.0	28.0	24.7
15.8	79.0	28.6	15.0
16.1	44.0	29.4	17.6
16.8	78.4	29.7	18.7
17.8	34.5	30.9	20.7
18.1	25.2	31.2	22.6
18.6	56.5	31.7	16.7
19.1	25.9	32.2	16.9
19.3	25.5	32.4	17.3
19.8	19.2	33.1	9.1
20.1	15.6	33.3	10.7
20.8	40.7	33.5	9.6
21.1	58.5	34.0	21.9
21.3	54.9	34.6	15.5
22.6	96.8		

[0152] (2) 示差走査熱量測定 (DSC)

測定条件：条件2

試料量：3.6 mg

昇温速度：10℃/min (25～250℃)

第一吸熱ピーク：オンセット温度約46℃、ピーク温度約62℃

第二吸熱ピーク：オンセット温度約74℃、ピーク温度約91℃

(3) 熱重量測定 (TG)

測定条件：条件2

試料量：3.6 mg

昇温速度：10℃/min (25～250℃)

25℃から120℃までの重量損失約10.6%を示した。

[0153] 物理化学的実施例1：吸湿性評価

以下の条件で等温吸着曲線測定(DVS)を実施した。実施例7、実施例11および実施例15記載の化合物を下記条件で測定した。

(条件)

装置：DVS Intrinsic

測定温度：25℃

測定範囲：相対湿度0～95%または5～95%

測定間隔：相対湿度5%

本評価の結果、図19に示されるように、実施例15記載の化合物と比較して、実施例7記載の化合物および実施例11記載の化合物は、吸湿性が低いことが確認された。

[0154] 物理化学的実施例2：化学的安定性試験

条件1の保管条件下で実施例7および実施例11に記載の化合物の化学的安定性について検討を行った。保存後、HPLCで-20℃保存サンプルの面積百分率に対する各条件下保存サンプルの残存率(%)を算出した。

<保存条件および期間>

条件1 60℃：1カ月：粉碎

各サンプルの比較対象は-20℃で保存した。

[結果]

条件1で保存後の実施例7および実施例11に記載の化合物サンプルにおいて、化合物残存率(%)は100%であった。

[0155] 薬理実験例1：プロスタノイドレセプター発現細胞を用いたEP₂拮抗活性測定実験

ニシガキ(Nishigaki)らの方法(FEBS Letters、第364巻、339-341ページ、1995年)に準じて、ヒトEP₂受容

体を発現させたCHO細胞を調製し、CELL BANKER 2（日本全薬工業株式会社製）中で 1.5×10^7 cells/mL/vialとなるように凍結保存したものを実験に供した。細胞を解凍し、 5×10^5 cells/mLとなるようにアッセイミディアム（assay medium）（D-PBS containing 1 mmol/L IBMX, $2 \mu\text{mol/L}$ Diclofenac）に懸濁した。細胞懸濁液（ $10 \mu\text{L}$ ）を終濃度 10 nmol/L の PGE_2 単独、またはこれと実施例6記載の化合物を共に含む溶液（ $10 \mu\text{L}$ ）を添加して反応を開始し、室温で1時間反応した後、cAMP Gs Dynamic kit（CISBIO社製）に記載されている方法に準じ、細胞内のcAMP量を定量した。

[0156] なお、実施例6記載の化合物のアンタゴニスト作用（ IC_{50} 値）は、 PGE_2 単独でサブマキシマル（submaximal）なcAMP産生作用を示す濃度である 10 nM の反応に対する抑制率として算出し、 IC_{50} 値を求めた。

[0157] 上記薬理実験により、実施例6記載の化合物が強力な EP_2 受容体拮抗活性を有することがわかった。

[0158] [表10]

実施例No.	EP2-IC50(μM)
6	0.0009

[0159] 薬理実験例2：マウス大腸がん細胞株CT26の同種移植モデルにおける抗腫瘍効果

マウス大腸がん細胞株であるCT26の同種移植モデルにて、実施例6記載の化合物の抗腫瘍効果を評価した。CT26は、 $10 \text{ vol}\%$ の非働化済ウシ胎児血清（Fetal Bovine Serum; FBS）、 100 units/mL のPenicillinおよび $100 \mu\text{g/mL}$ のStreptomycinを含むRPMI-1640培地で CO_2 インキュベーター内にて培養した。移植当日、培養上清を取り除き、CT26をリン酸緩衝液（以下、PBSと略す。）で洗浄したのち、回収した。回収したCT26を

PBSに懸濁し、移植用細胞とした。麻酔下で雌性Ba1b/Cマウス（日本チャールスリバー株式会社）の右側背部に、30万個の移植用細胞を皮下移植した。移植4日後に当該マウスを媒体群および実施例6記載の化合物群の2群に10例ずつ割り当てた。媒体および化合物Aとして10mg/kgの実施例6記載の化合物を、移植4日目は1回、移植5日から移植25日目までは1日2回、マウスに反復投与した。腫瘍体積（mm³）は、電子ノギスを用いて、腫瘍の短径および長径を測定し、以下の数式1にて腫瘍体積を算出した。なお、投与期間中において腫瘍に潰瘍が形成されたマウスはその時点以降の評価から除外した。

[0160] [数1]

$$\text{腫瘍体積} = [(\text{短径})^2 \times \text{長径}] / 2$$

[0161] その結果、実施例6記載の化合物は腫瘍の増殖抑制作用を有していた。実施例6記載の化合物投与群の移植25日目における腫瘍体積は、図20に示すとおり、媒体投与群に比べ優位に小さかった。

[製剤例]

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得られる。

・ (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 一水和物の結晶 (A 晶)	… 100 g
・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)	… 20 g
・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)	… 10 g
・ 微結晶セルロース	… 870 g

製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5mlずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得られる。

- ・ (1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 一水和物の結晶 (A 晶) … 200 g
- ・ マンニトール … 20 g
- ・ 蒸留水 … 50 L

産業上の利用可能性

[0162] 化合物 I は、EP₂受容体に対して拮抗活性を有し、EP₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療に有効である。また、本開示の塩、溶媒和物、および／または結晶は、医薬品原薬として有用である。

請求の範囲

- [請求項1] (1 R, 2 S) - 2 - { 3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } シクロプロパン - 1 - カルボン酸の溶媒和物である、化合物。
- [請求項2] 溶媒和物が水和物である、請求項1記載の化合物。
- [請求項3] (1 R, 2 S) - 2 - { 3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } シクロプロパン - 1 - カルボン酸 一水和物である、請求項1または2記載の化合物。
- [請求項4] 請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物の結晶。
- [請求項5] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.0、約10.7、約14.0、約16.3、約21.5、約24.9、約25.9、および約27.8度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、請求項4記載の結晶。
- [請求項6] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.0、約9.4、約9.7、約9.9、約10.6、約10.7、約12.5、約12.8、約13.4、約14.0、約14.2、約14.8、約15.2、約15.4、約16.3、約16.9、約17.4、約17.8、約18.4、約18.6、約18.7、約18.9、約19.2、約19.6、約20.1、約20.3、約20.5、約20.8、約21.0、約21.5、約22.3、約23.0、約23.4、約23.8、約24.6、約24.9、約25.2、約25.9、約26.4、約26.9、約27.1、約27.8、約28.3、約28.5、約29.0、約29.2、約29.4、約30.7、約31.3、約31.9、約32.3、約33.1、約33.5、および約34.4度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、請求項4または5記載の結晶。
- [請求項7] 図7に示される粉末X線回折スペクトルチャートを特徴とする、請求項4～6のいずれか一項に記載の結晶。

- [請求項8] 示差走査熱量測定において、オンセット温度が約30℃または吸熱ピーク温度が約50℃である、請求項4～7のいずれか一項に記載の結晶。
- [請求項9] 図8に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする、請求項4～8のいずれか一項に記載の結晶。
- [請求項10] (1R, 2S)-2-{3-[2,6-ジメチル-4-(2-フェニルエトキシ)ベンズアミド]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}シクロプロパン-1-カルボン酸の結晶。
- [請求項11] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.7、約10.3、約13.4、約15.5、約16.9、約19.7、約21.3、および約22.9度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、請求項10記載の結晶。
- [請求項12] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約7.0、約7.7、約10.3、約10.5、約12.2、約12.6、約13.4、約14.2、約15.5、約16.2、約16.7、約16.9、約17.3、約17.9、約18.2、約18.6、約19.4、約19.7、約20.6、約21.3、約21.7、約22.1、約22.4、約22.9、約23.4、約24.2、約24.6、約24.8、約25.1、約25.9、約27.9、約28.2、約30.2、および約31.3度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、請求項10または11記載の結晶。
- [請求項13] 図11に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする、請求項10～12のいずれか一項に記載の結晶。
- [請求項14] 示差走査熱量測定において、オンセット温度が約69℃または吸熱ピーク温度が約76℃である、請求項10～13のいずれか一項に記載の結晶。
- [請求項15] 図12に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする、請求項10～14のいずれか一項に記載の結晶。

- [請求項16] (1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸の塩、またはその溶媒和物である、化合物。
- [請求項17] 塩がマグネシウム塩である、請求項16記載の化合物。
- [請求項18] マグネシウム ビス [(1 R, 2 S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボキシレート] + 水和水物である、請求項16または17記載の化合物。
- [請求項19] 請求項16～18のいずれか一項に記載の化合物の結晶。
- [請求項20] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約6.8、約10.2、約13.6、約17.0、約18.6、約20.1、約23.9、および約26.3度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、請求項19記載の結晶。
- [請求項21] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約6.8、約8.3、約10.2、約12.1、約12.5、約12.7、約13.6、約14.0、約15.1、約15.6、約16.1、約16.6、約17.0、約17.5、約17.7、約18.1、約18.6、約19.2、約20.1、約21.3、約21.5、約21.8、約22.8、約23.0、約23.9、約24.7、約25.1、約25.6、約26.3、約28.1、約28.4、および約28.9度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、請求項19または20記載の結晶。
- [請求項22] 図1に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする、請求項19～21のいずれか一項に記載の結晶。
- [請求項23] 示差走査熱量測定において、約25℃から約85℃の範囲内に吸熱ピークを有する、請求項19～22のいずれか一項に記載の結晶。
- [請求項24] 図2に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする、請求項19～23のいずれか一項に記載の結晶。

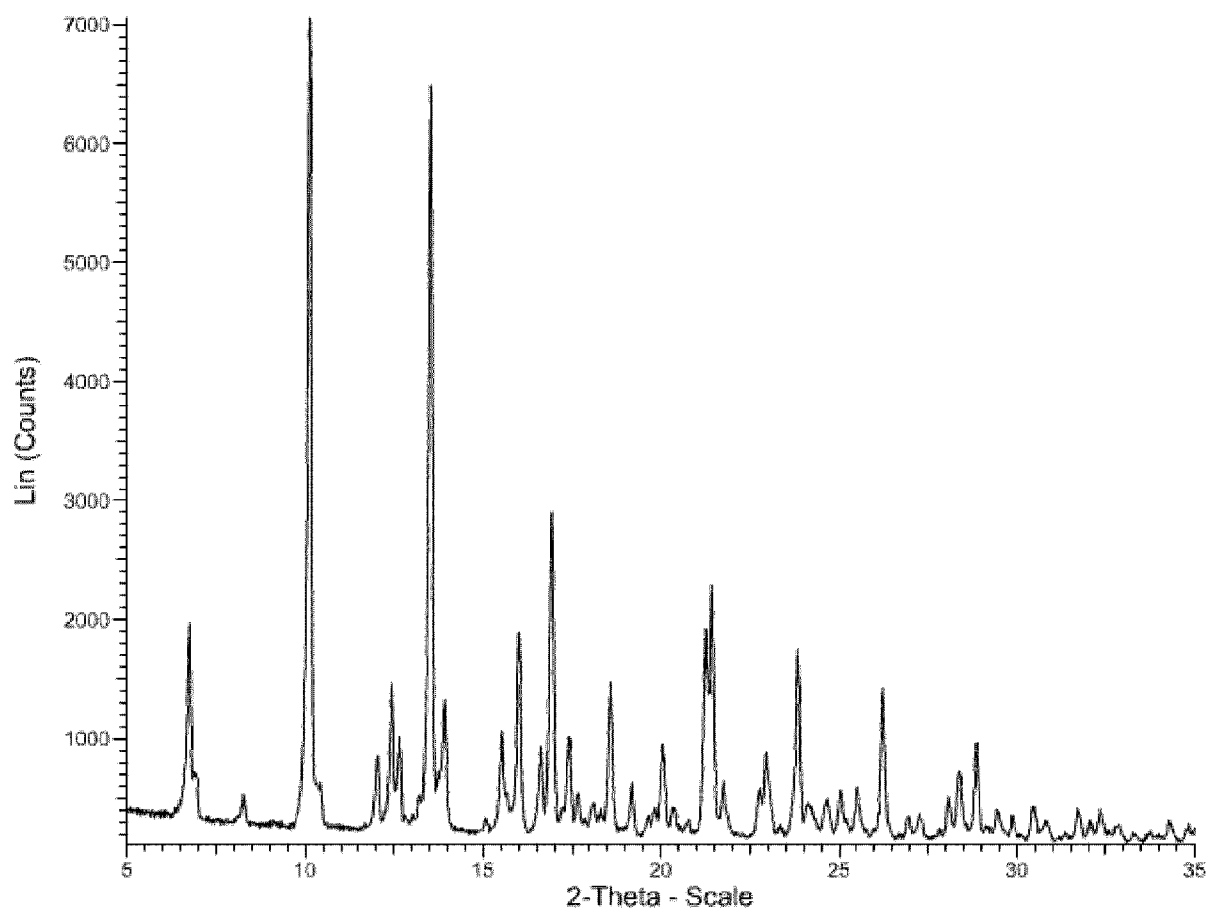
- [請求項25] (1R, 2S) - 2 - {3 - [2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエトキシ) ベンズアミド] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} シクロプロパン - 1 - カルボン酸 ジシクロヘキシルアミン塩である、請求項16記載の化合物。
- [請求項26] 請求項25記載の化合物の結晶。
- [請求項27] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約5.9、約7.9、約11.4、約18.8、約21.2、約22.7、および約25.3度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、請求項26記載の結晶。
- [請求項28] 粉末X線回折スペクトルにおいて、約5.9、約6.8、約7.9、約8.2、約11.4、約11.9、約13.7、約15.0、約15.9、約17.0、約17.3、約17.9、約18.3、約18.8、約19.6、約19.9、約20.4、約20.7、約21.2、約21.5、約21.9、約22.7、約23.9、約24.3、約24.7、約25.3、約26.8、および約28.9度の回折角(2θ)に回折ピークを有する、請求項26または27記載の結晶。
- [請求項29] 図13に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする、請求項26～28のいずれか一項に記載の結晶。
- [請求項30] 示差走査熱量測定において、オンセット温度が約153℃または吸熱ピーク温度が約155℃である、請求項26～29のいずれか一項に記載の結晶。
- [請求項31] 図14に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする、請求項26～30のいずれか一項に記載の結晶。
- [請求項32] 請求項1～31のいずれか一項に記載の化合物または結晶と薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物。
- [請求項33] EP₂受容体拮抗剤である、請求項32記載の医薬組成物。
- [請求項34] EP₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療剤である、請求項32または33記載の医薬組成物。

- [請求項35] E P₂受容体の活性化に起因する疾患が、子宮内膜症、子宮筋腫、月経過多、腺筋症、月経困難症、慢性骨盤痛症候群、がん、炎症性疼痛、神経因性疼痛、頭痛、片頭痛、術後の痛み、間質性膀胱炎、平滑筋腫、過敏性大腸症候群、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、リウマチ、骨関節炎、痛風、アレルギー性疾患、高血圧、脳障害、虚血、脳卒中、腎疾患、移植拒絶反応、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、尋常性ざ瘡、喘息、前立腺炎、糸球体腎炎、サルコイドーシス、血管炎、または、自己免疫疾患である、請求項34記載の医薬組成物。
- [請求項36] E P₂受容体の活性化に起因する疾患ががんであり、がんが、乳がん、卵巣がん、大腸がん、肺がん、前立腺がん、頭頸部がん、リンパ腫、ぶどう膜悪性黒色腫、胸腺腫、中皮腫、食道がん、胃がん、十二指腸がん、肝細胞がん、胆管がん、胆のうがん、膵臓がん、腎細胞がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、陰茎がん、精巣がん、子宮がん、膣がん、外陰がん、皮膚がん（例えば、悪性黒色腫など）、悪性骨腫瘍、軟部肉腫、軟骨肉腫、白血病、骨髓異形成症候群、膠芽腫または多発性骨髄腫である、請求項34記載の医薬組成物。
- [請求項37] アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物性製剤、ホルモン剤、白金化合物、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、抗CD20抗体、抗HER2抗体、抗EGFR抗体、抗VEGF抗体、プロテアソーム阻害剤、HDAC阻害剤、および免疫調整薬から選ばれる少なくとも1種以上と組み合わせて投与される、請求項32～36のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項38] 請求項1～31のいずれか一項に記載の化合物または結晶の有効量を、E P₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療を必要とする患者に投与することを含む、E P₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療方法。
- [請求項39] E P₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療に使

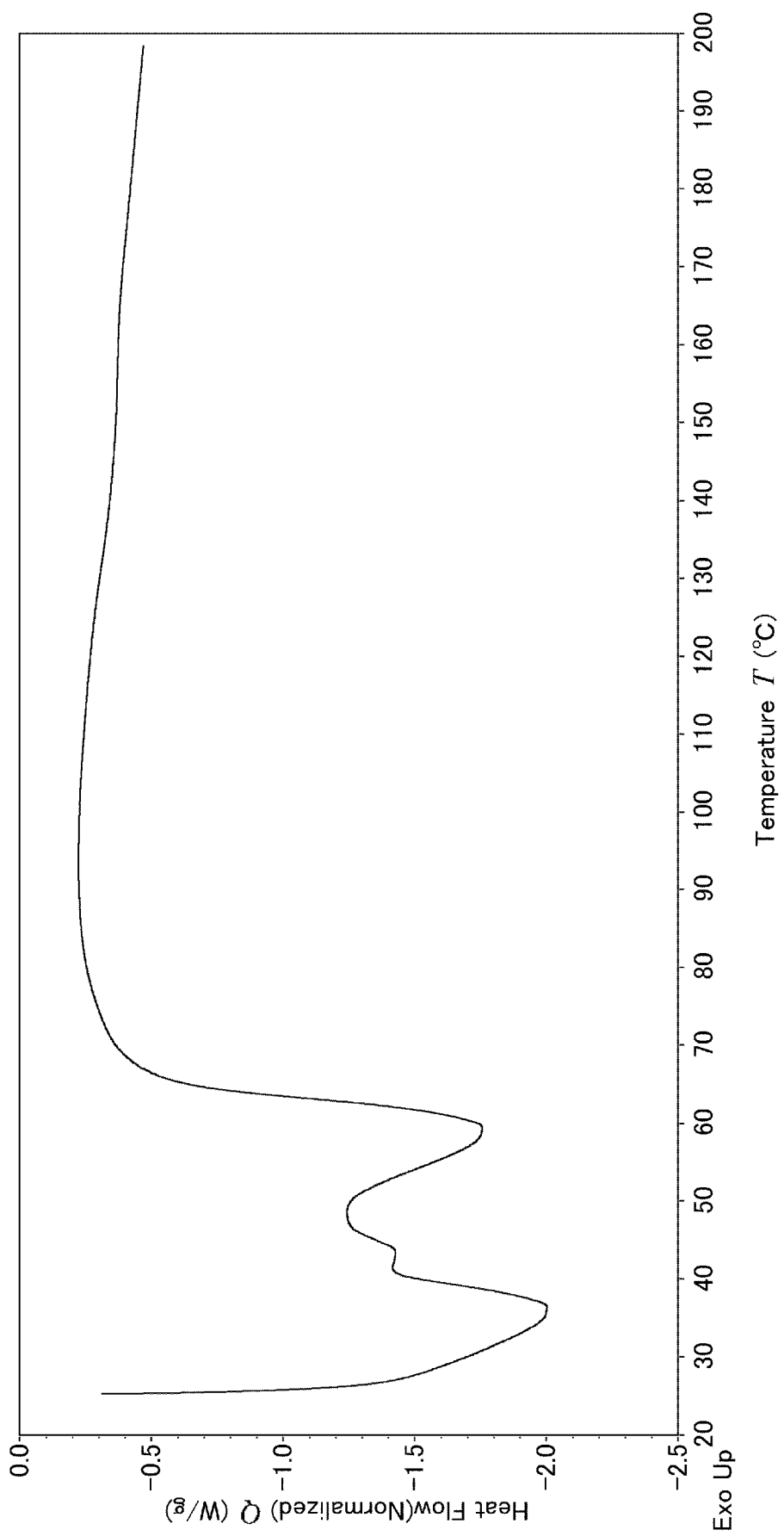
用される、請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物または結晶。
。

[請求項40] E P₂受容体の活性化に起因する疾患の予防および／または治療剤を製造するための、請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物または結晶の使用。

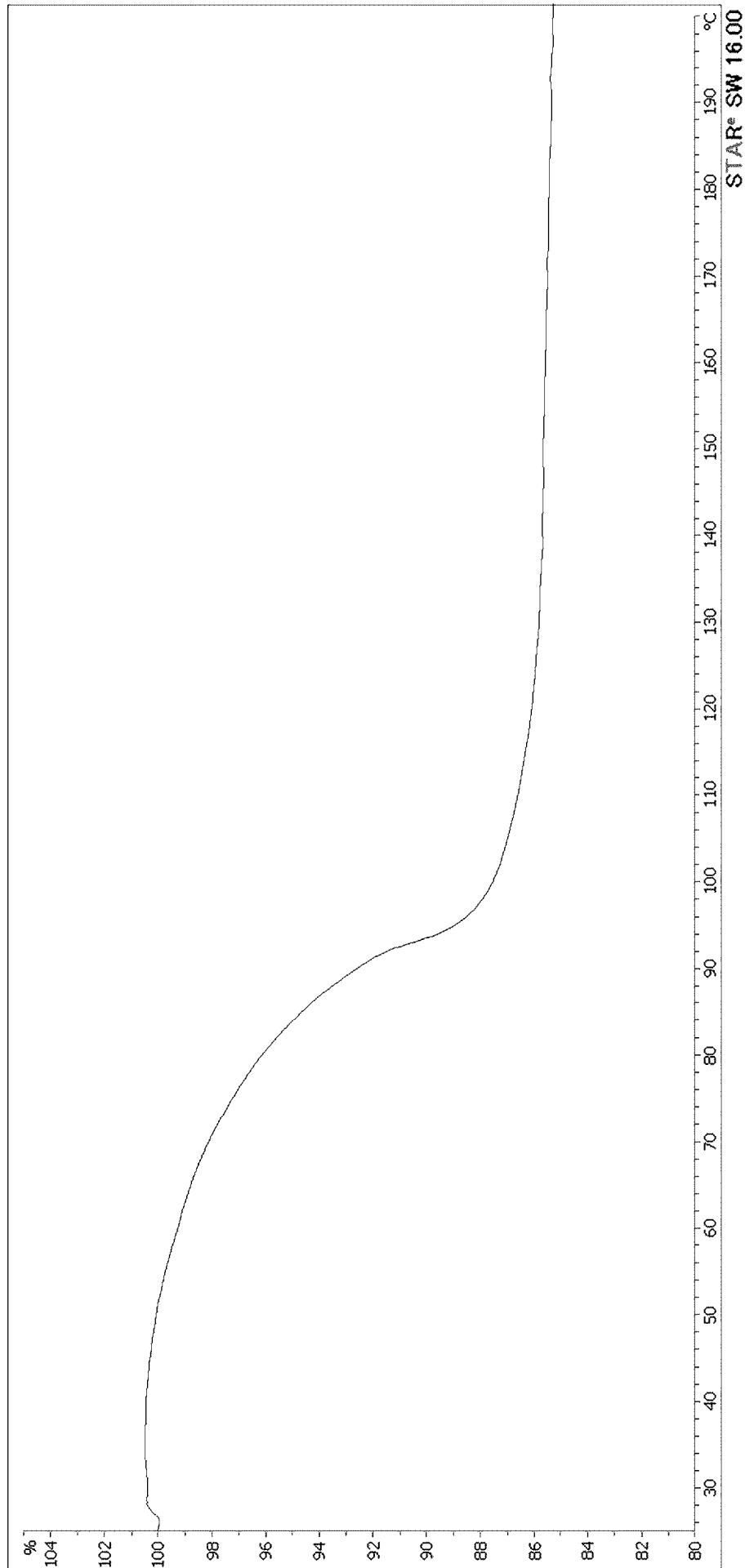
[図1]



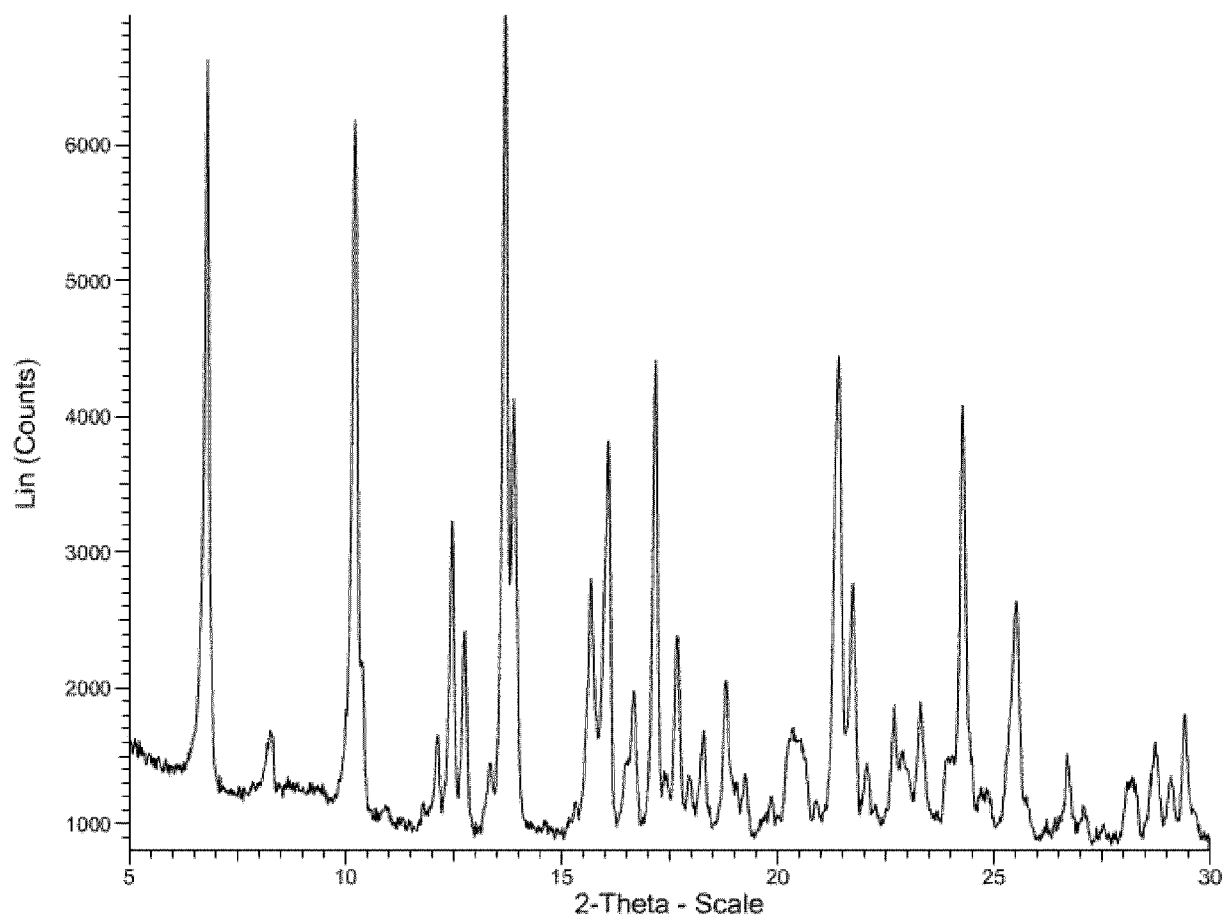
[図2]



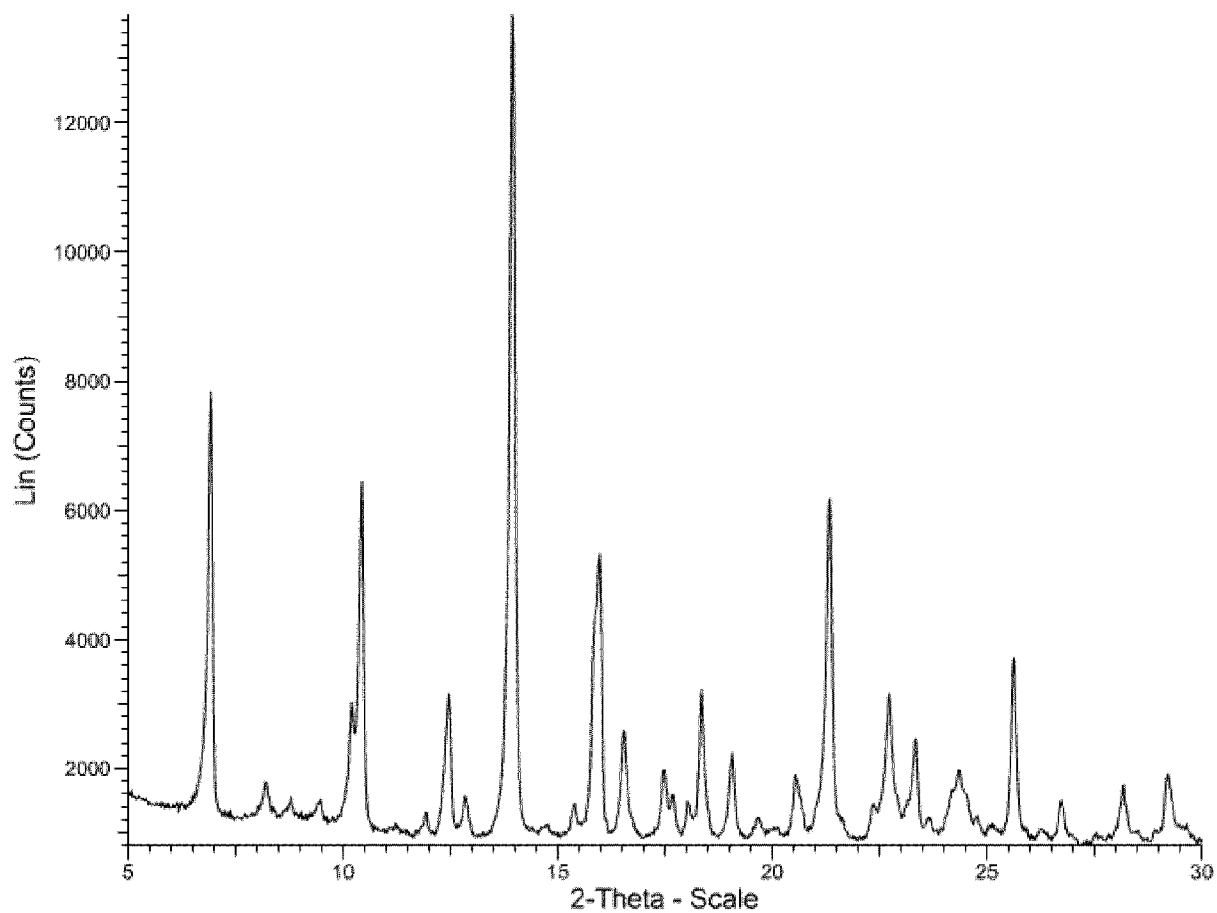
[図3]



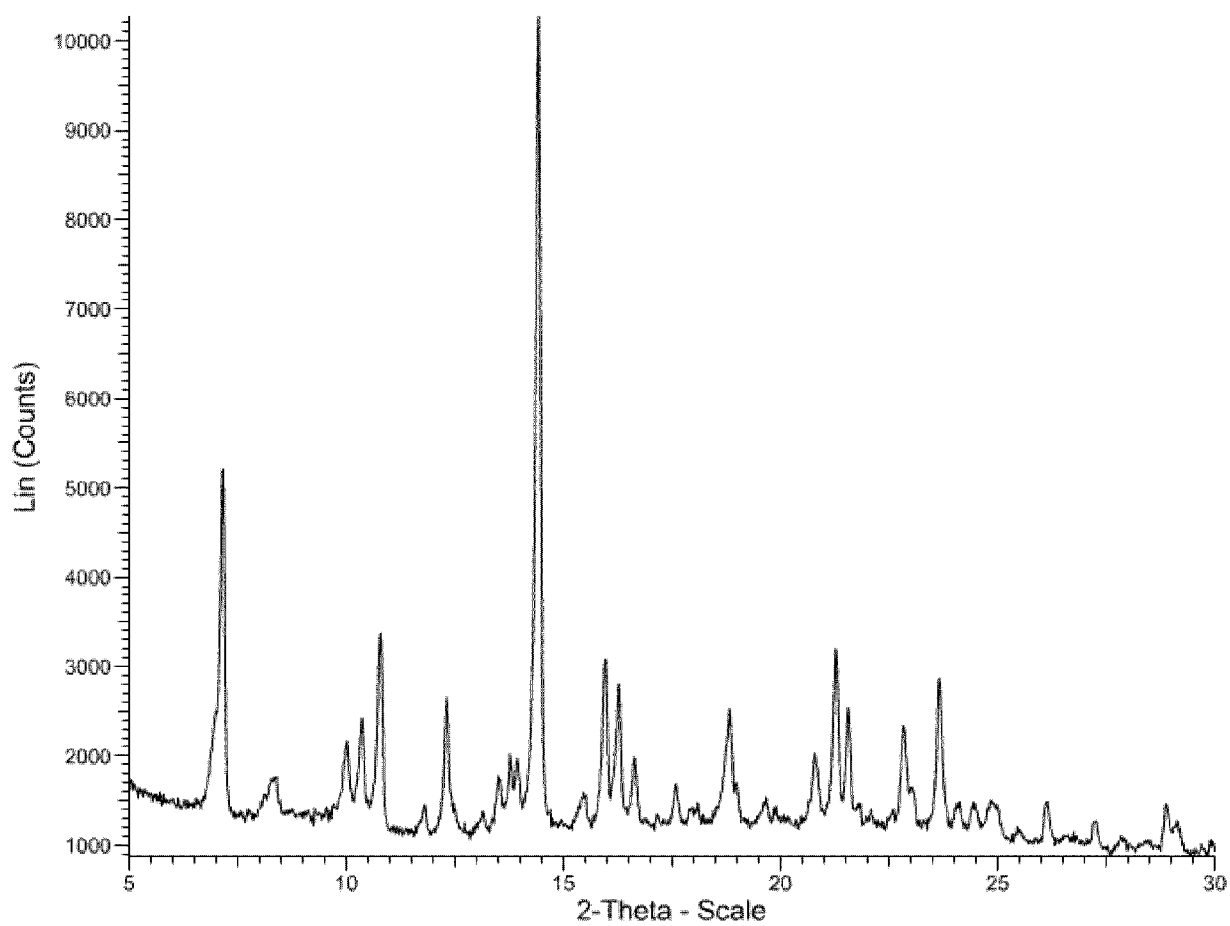
[図4]



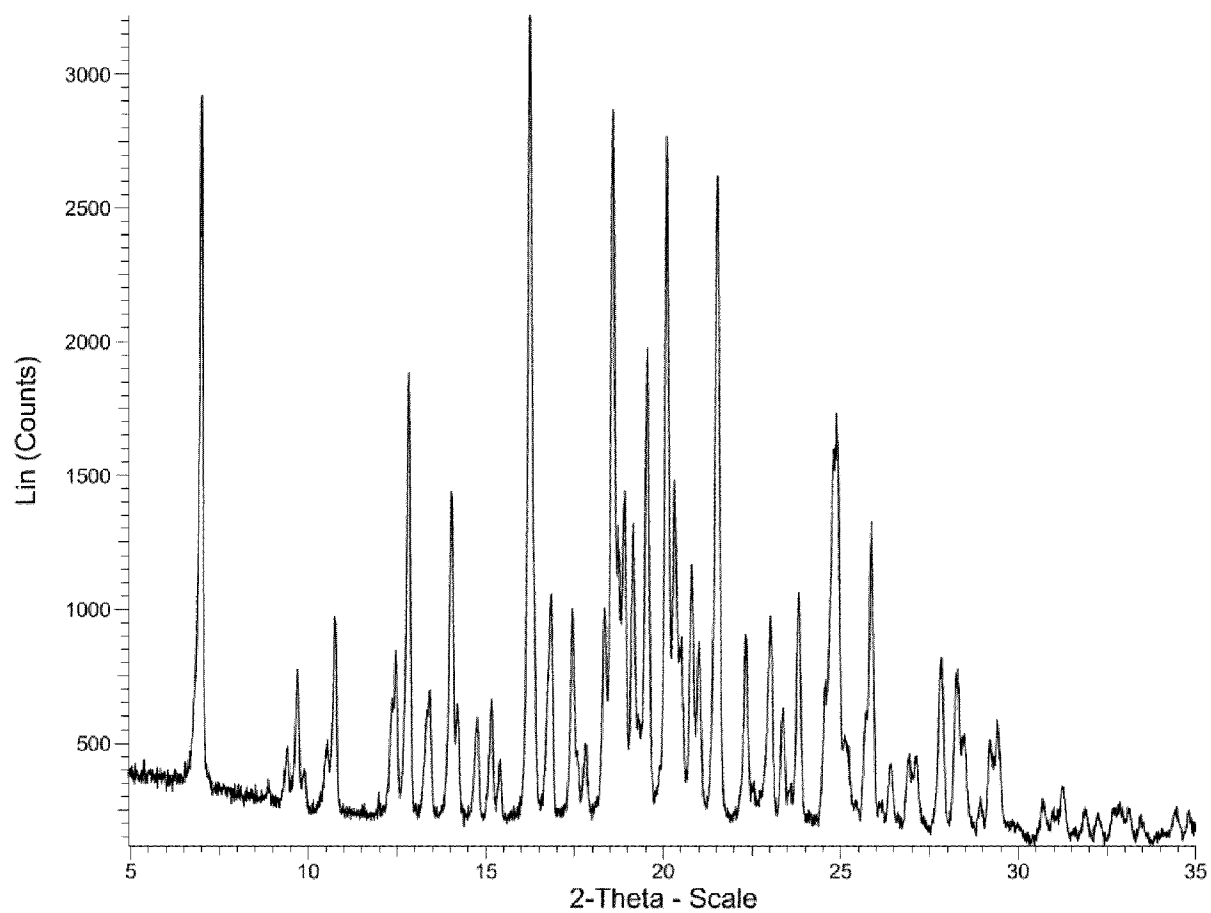
[図5]



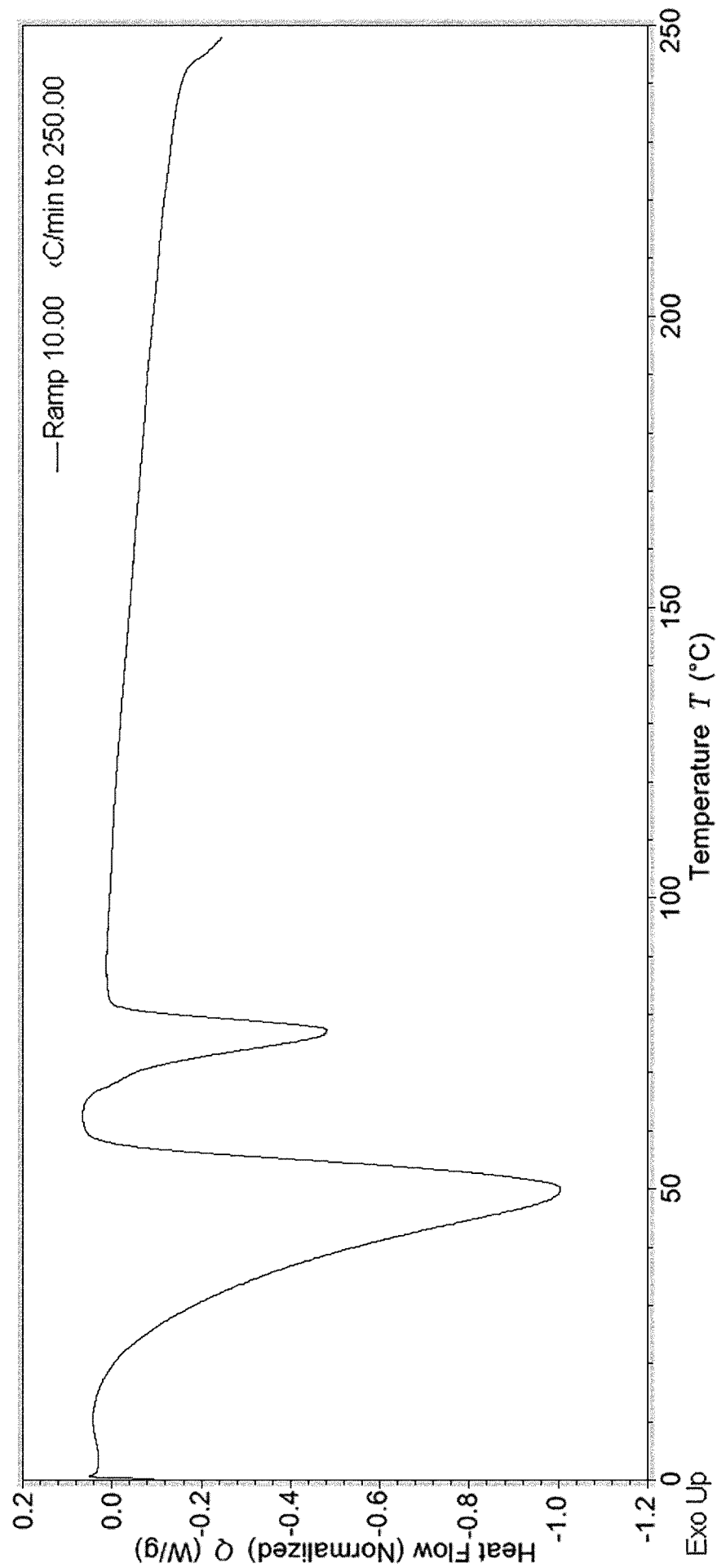
[図6]



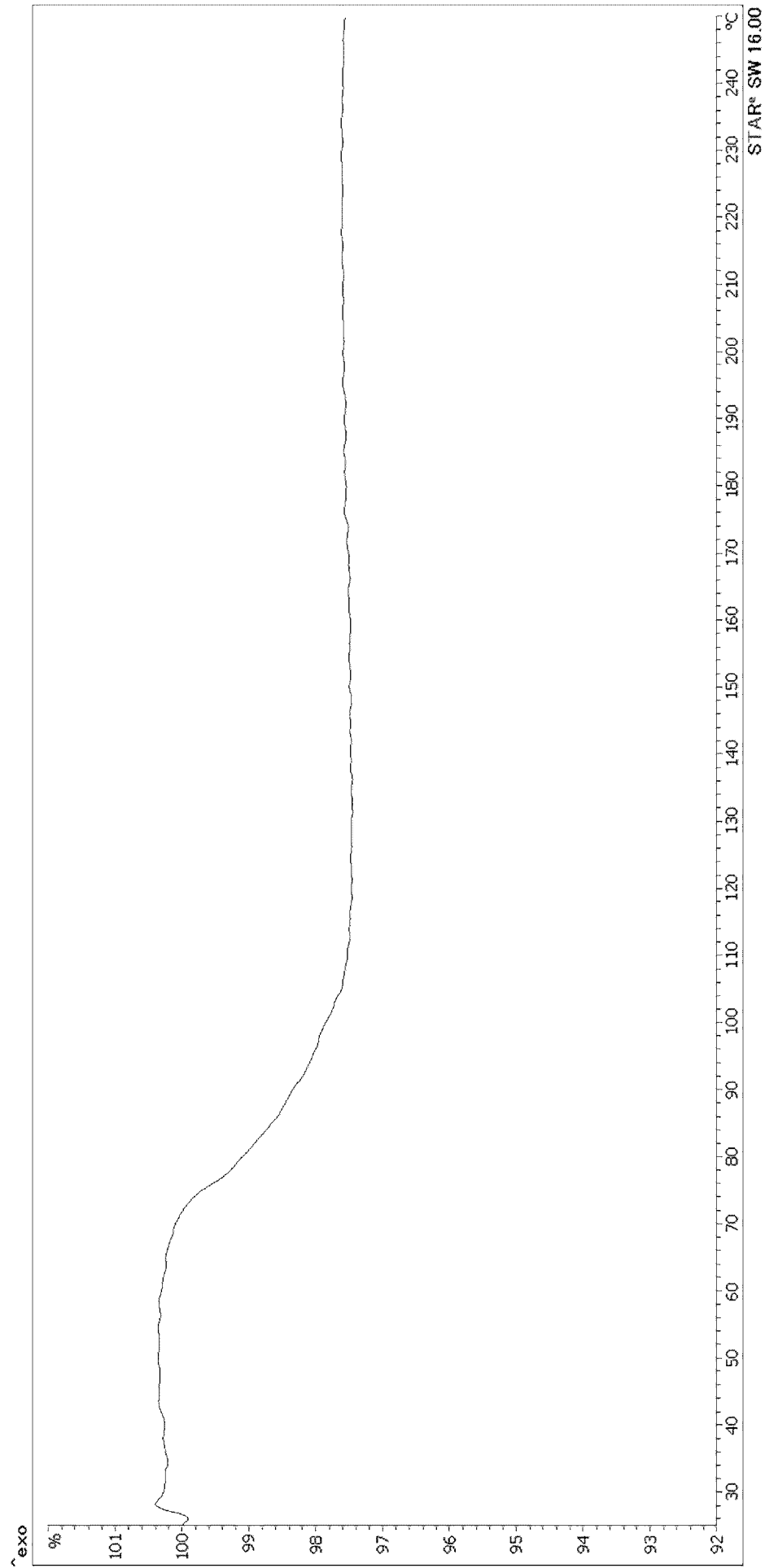
[図7]



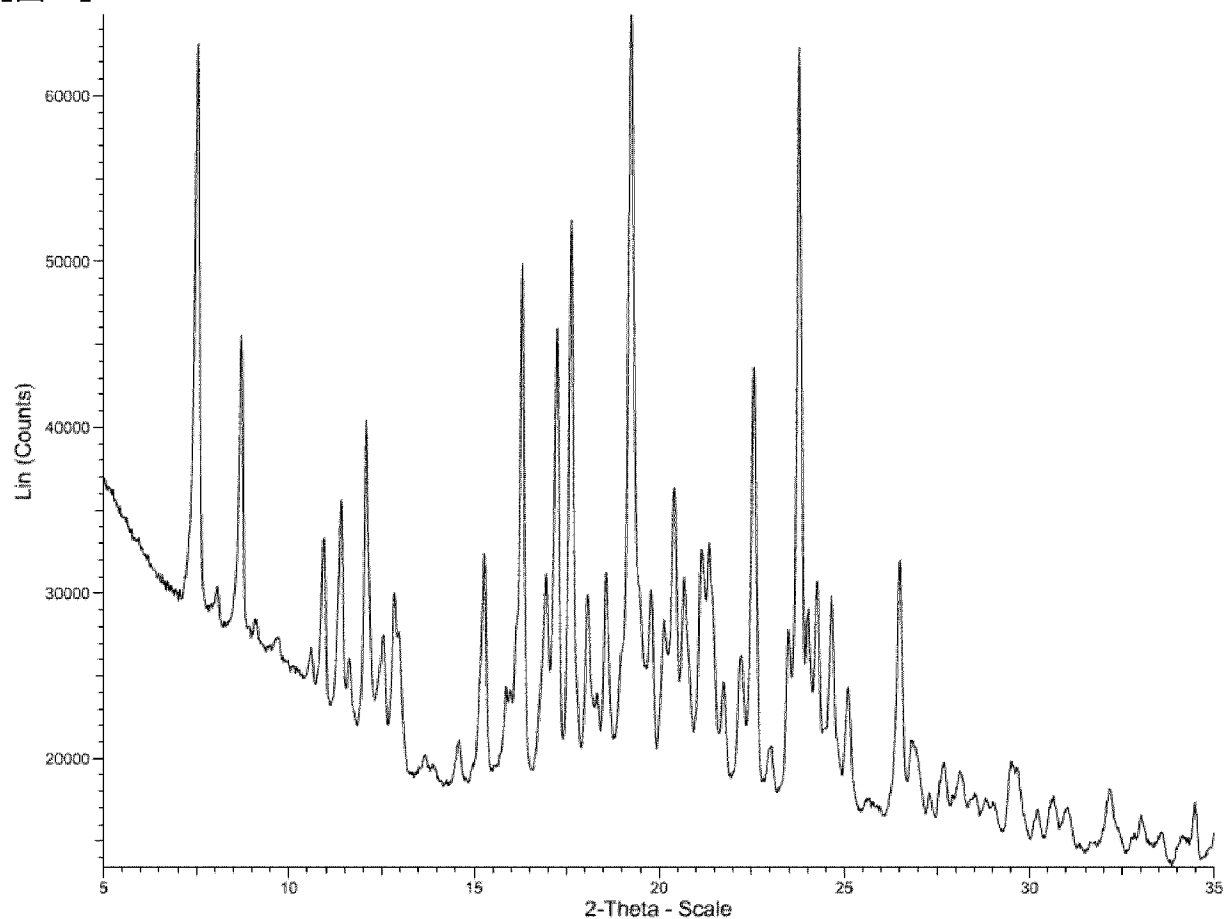
[圖8]



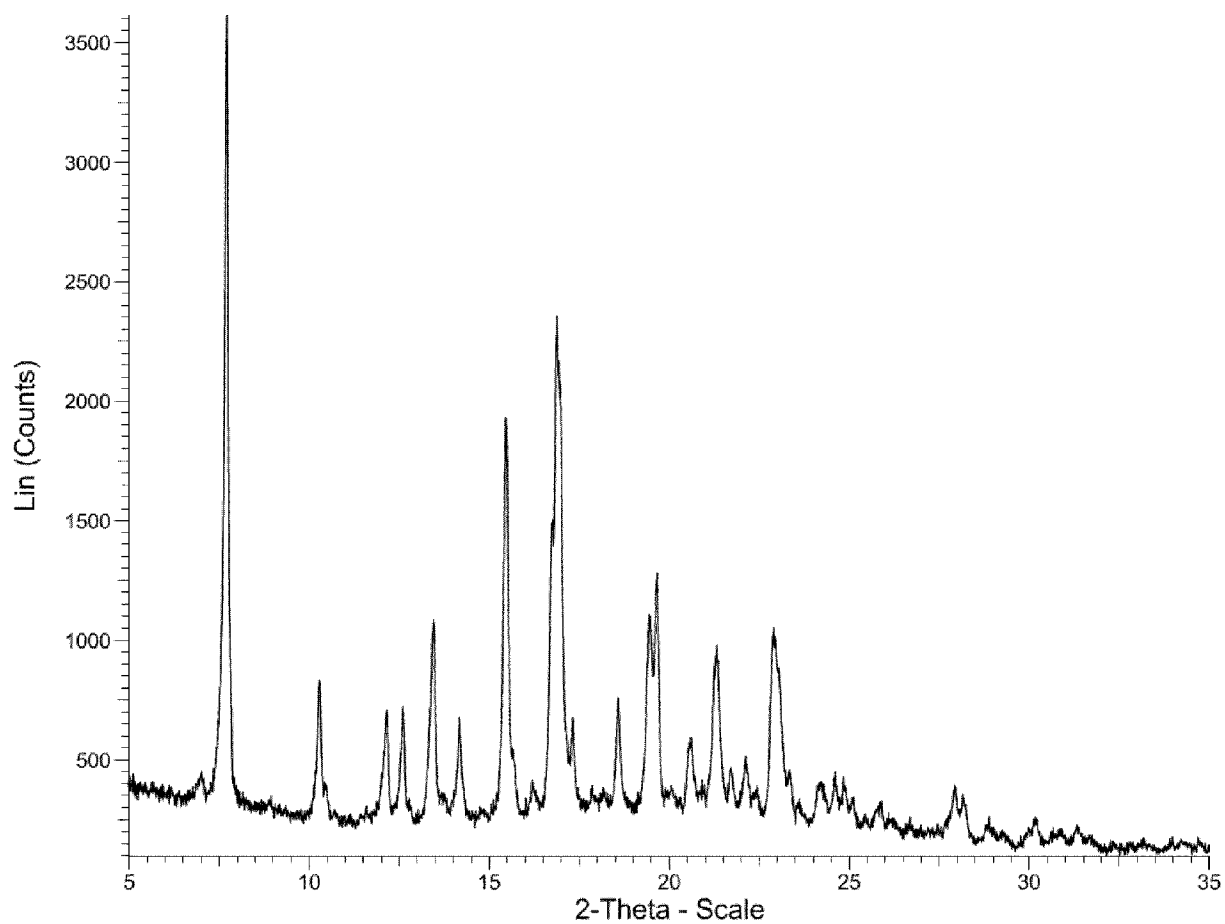
[図9]



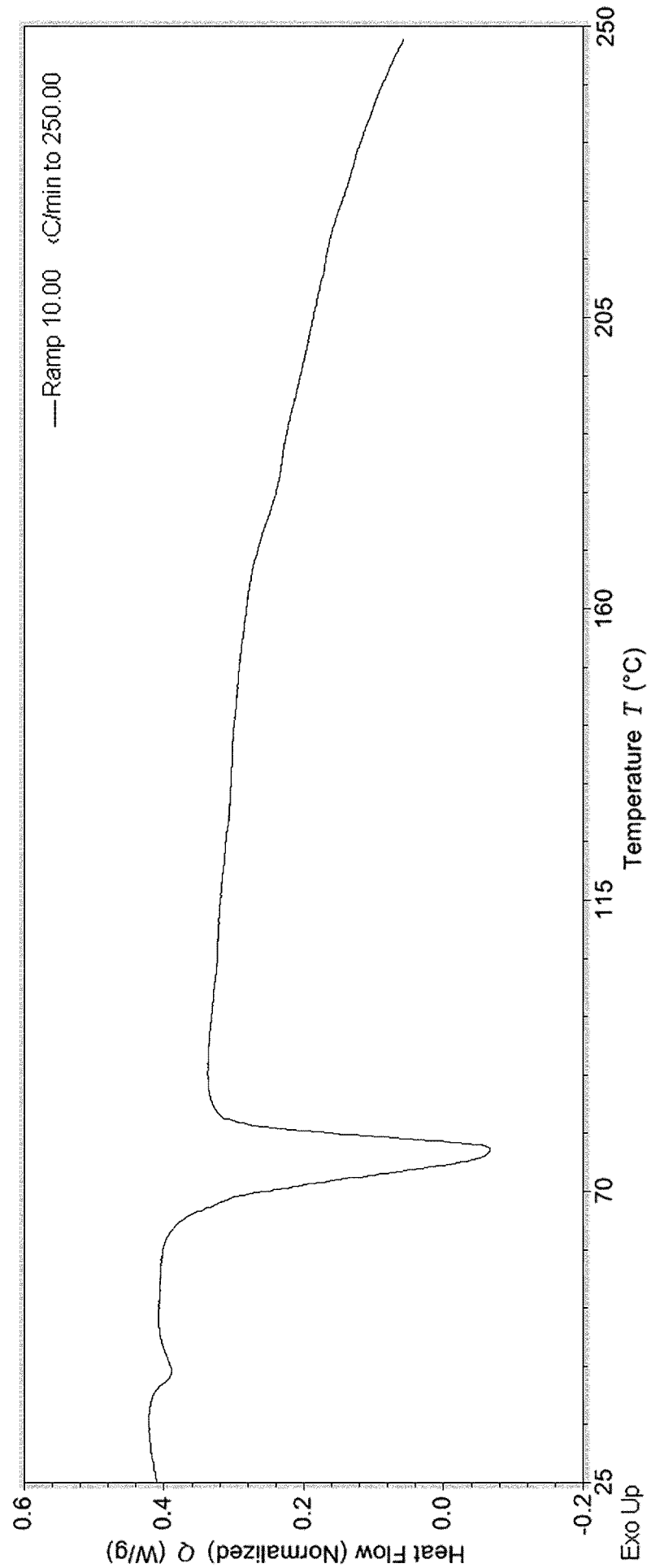
[図10]



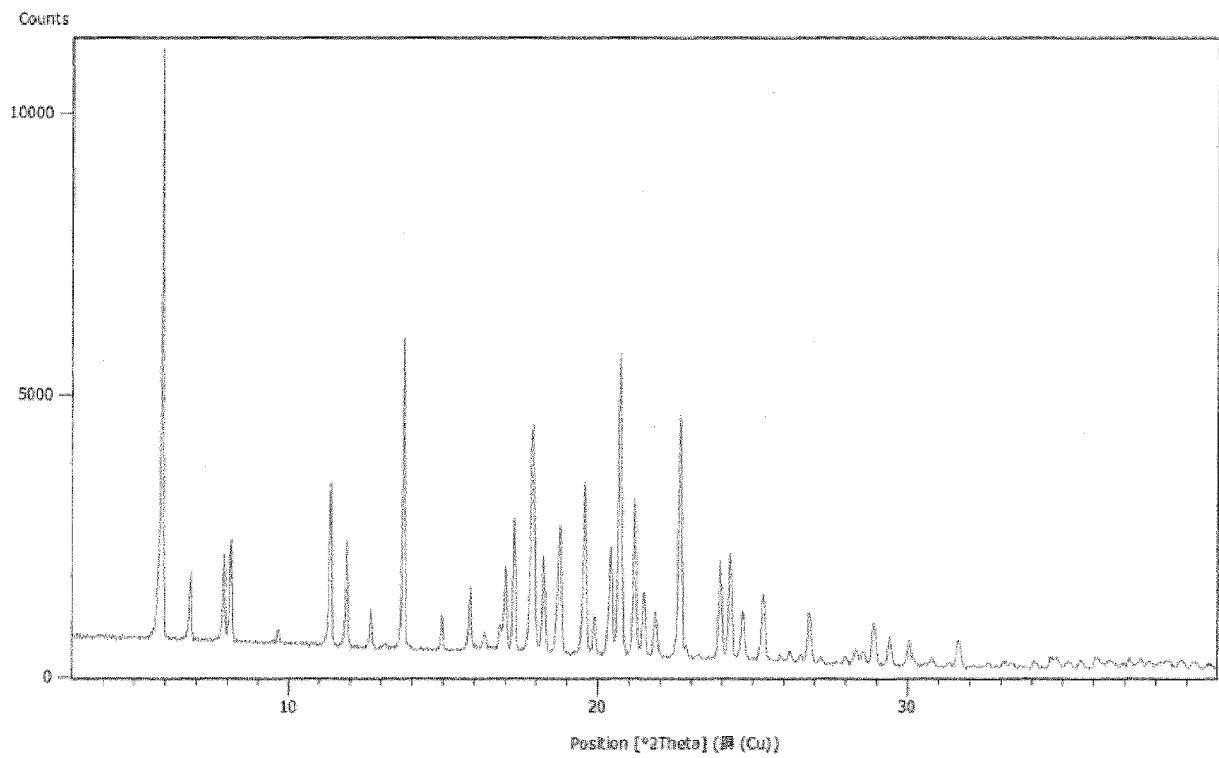
[図11]



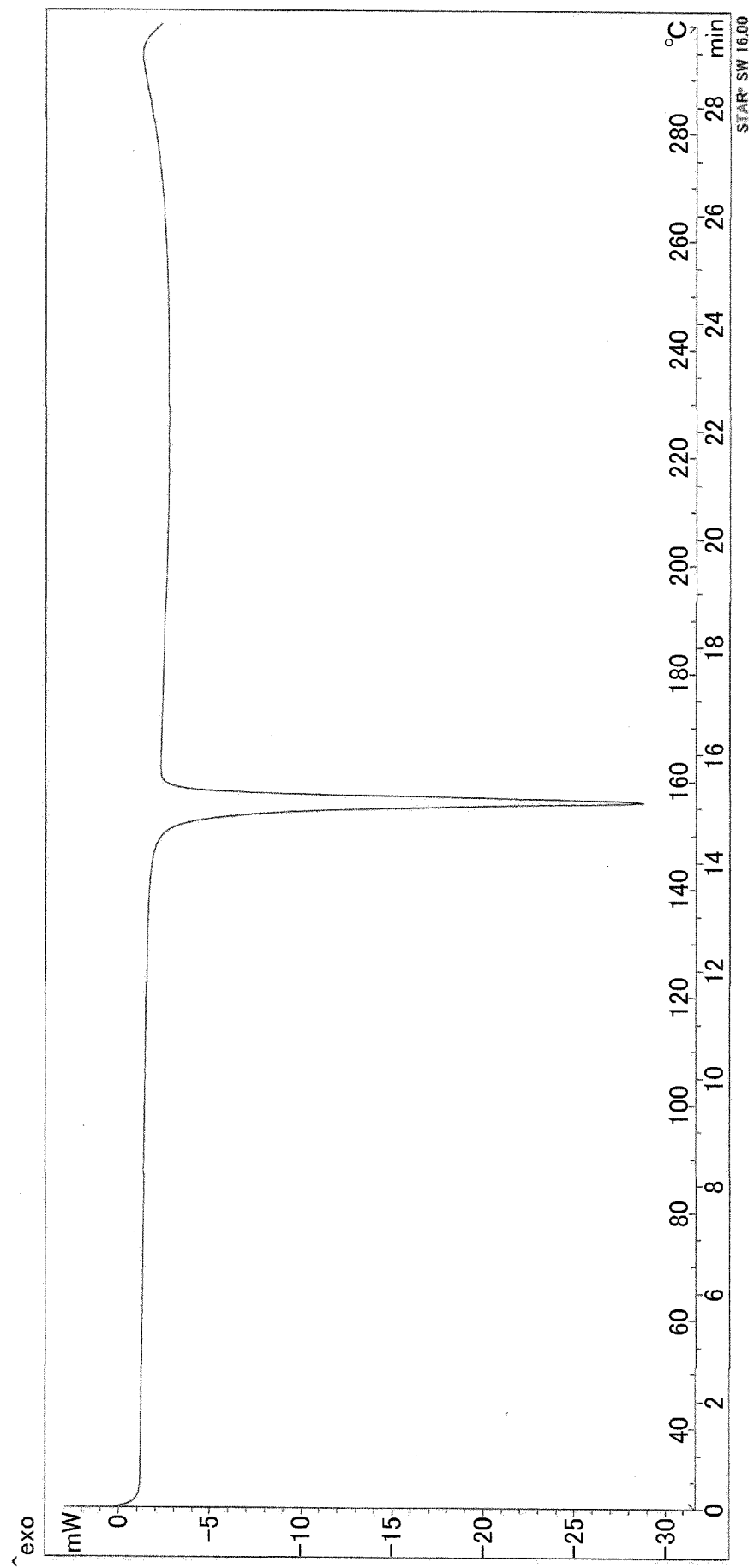
[図12]



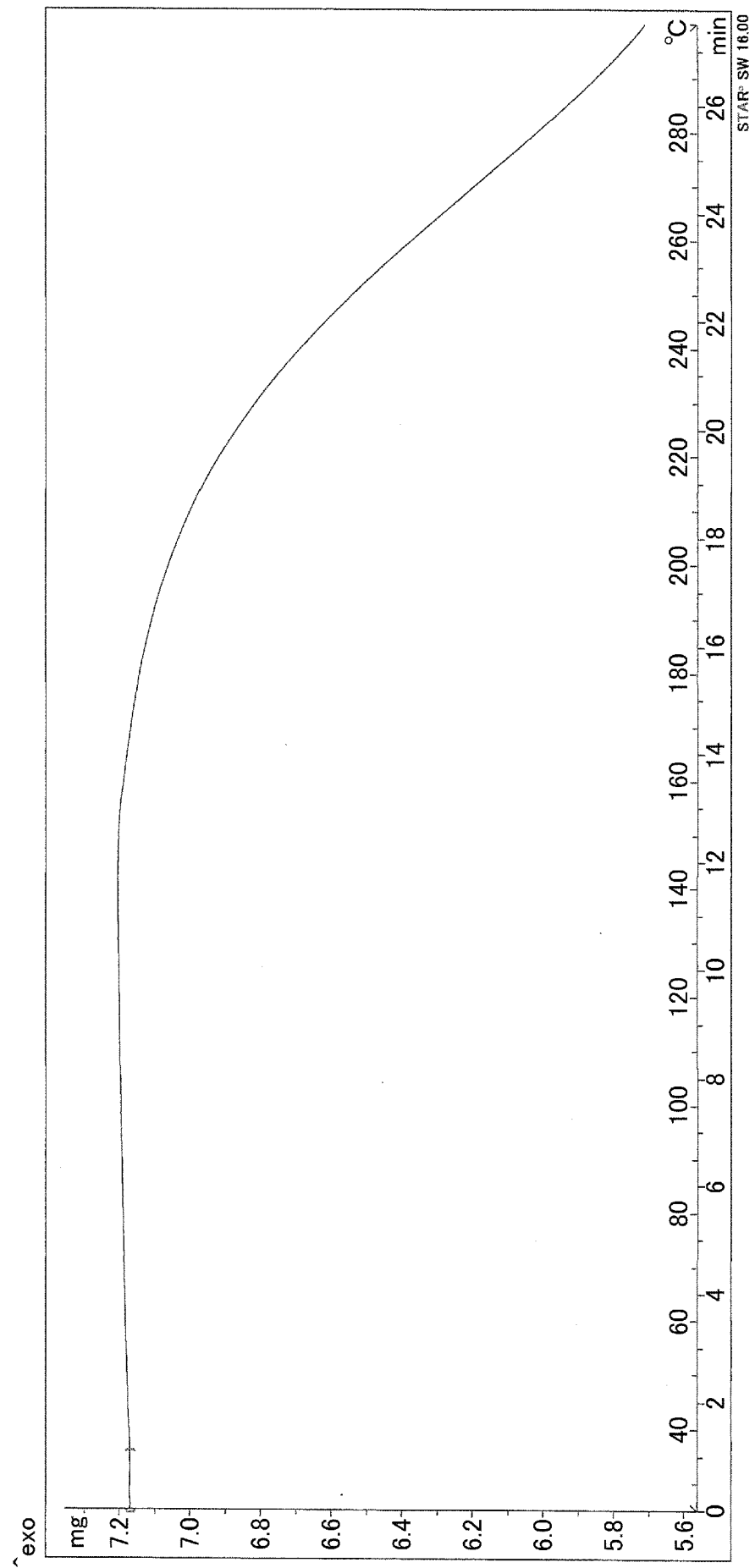
[図13]



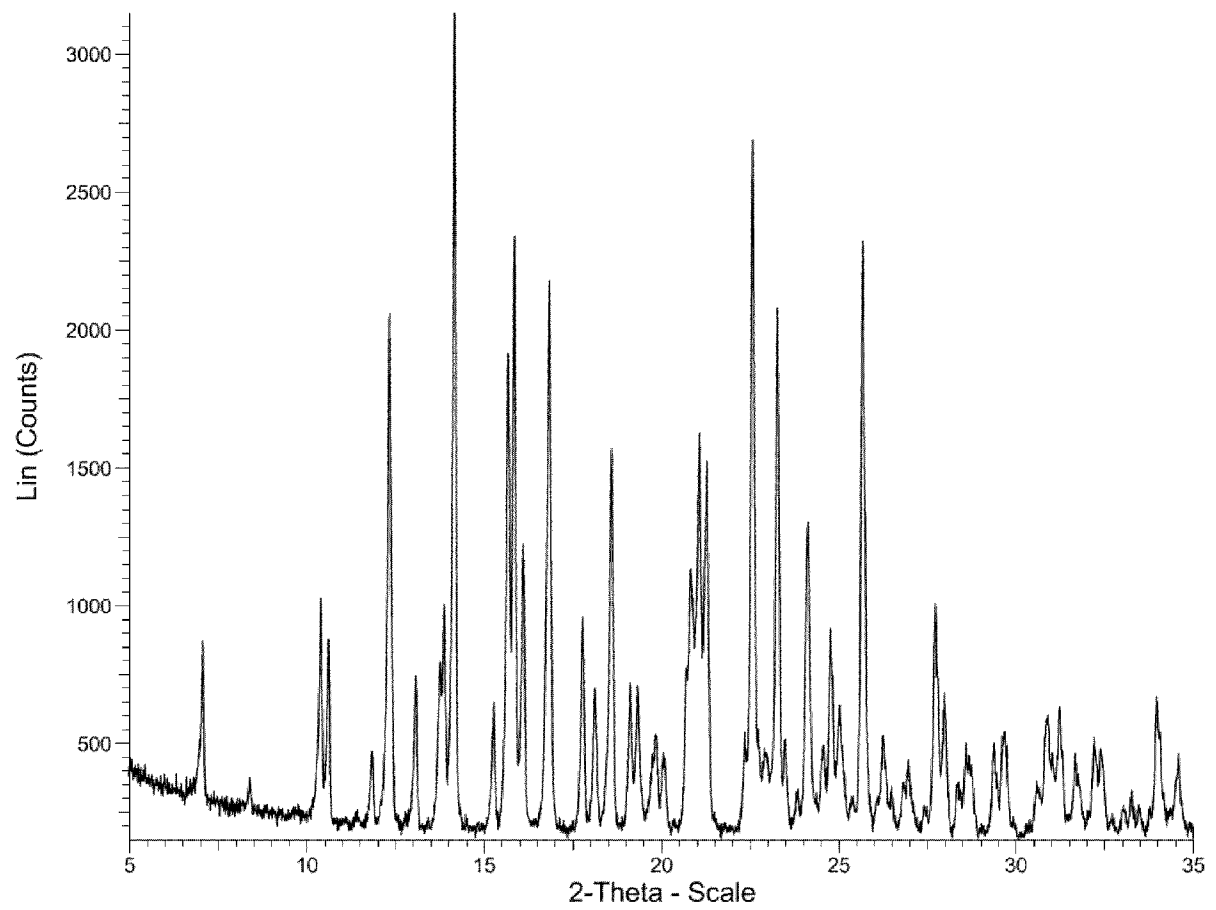
[図14]



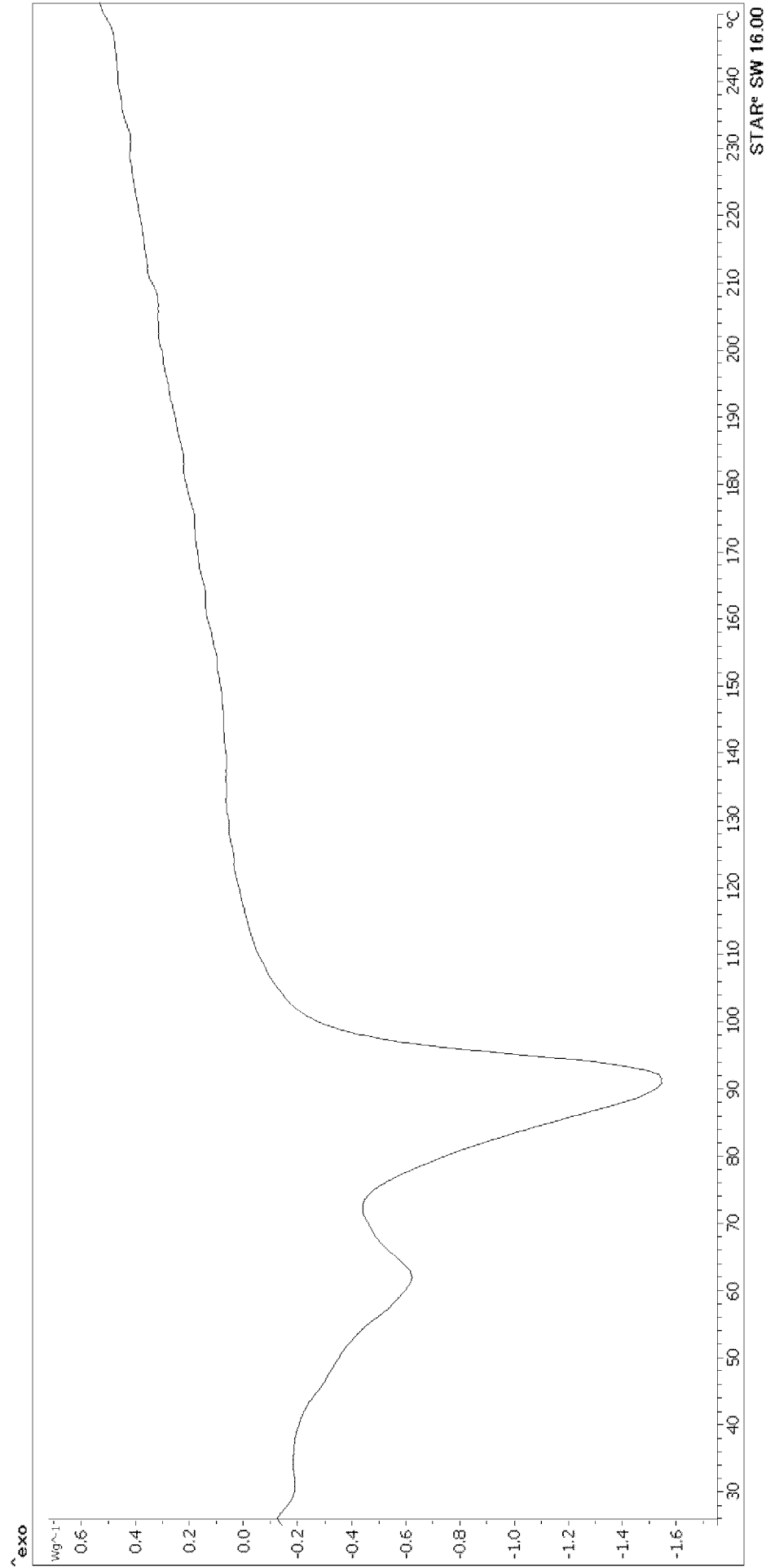
[図15]



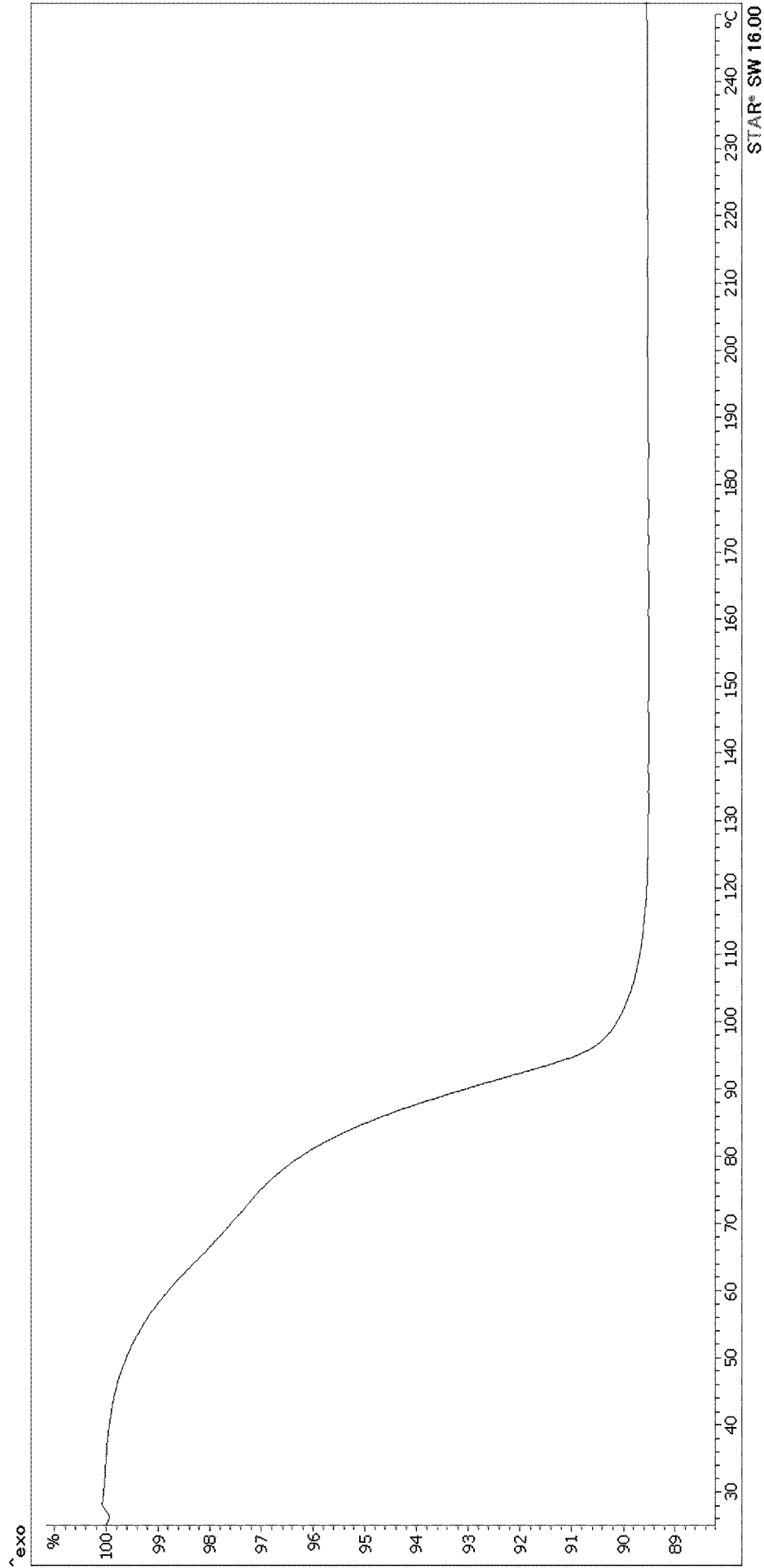
[図16]



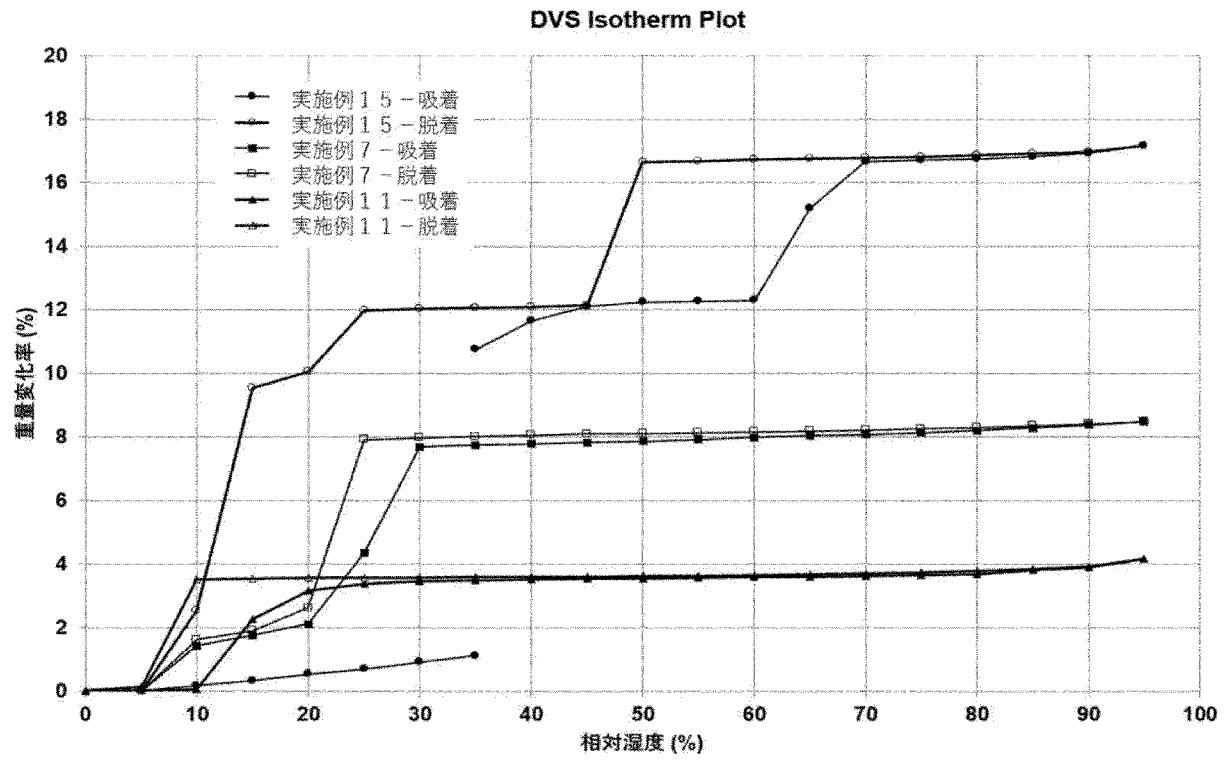
[図17]



[図18]

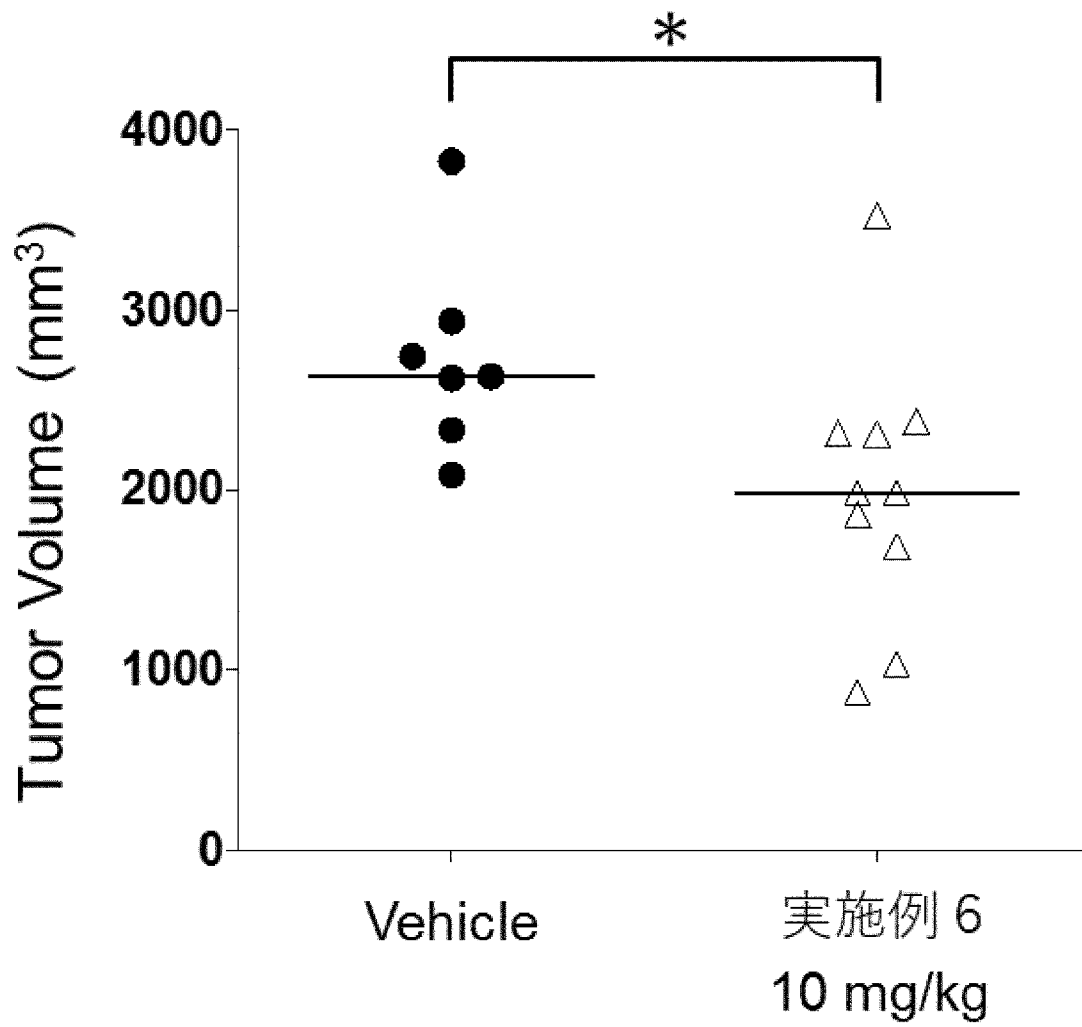


[図19]



[図20]

*P<0.05: Welch's t test



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/047770

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 235/56(2006.01)i; **A61K 31/196**(2006.01)i; **A61K 39/395**(2006.01)i; **A61K 45/00**(2006.01)i; **A61P 1/00**(2006.01)i; **A61P 9/10**(2006.01)i; **A61P 9/12**(2006.01)i; **A61P 11/06**(2006.01)i; **A61P 13/10**(2006.01)i; **A61P 13/12**(2006.01)i; **A61P 15/08**(2006.01)i; **A61P 17/10**(2006.01)i; **A61P 19/02**(2006.01)i; **A61P 19/06**(2006.01)i; **A61P 21/00**(2006.01)i; **A61P 25/02**(2006.01)i; **A61P 25/04**(2006.01)i; **A61P 25/16**(2006.01)i; **A61P 25/28**(2006.01)i; **A61P 29/00**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **A61P 35/02**(2006.01)i; **A61P 37/06**(2006.01)i; **A61P 37/08**(2006.01)i; **A61P 43/00**(2006.01)i

FI: C07C235/56 CSP; A61K31/196; A61K39/395 D; A61K39/395 E; A61K39/395 N; A61K39/395 T; A61K45/00; A61P1/00; A61P9/10; A61P9/10 101; A61P9/12; A61P11/06; A61P13/10; A61P13/12; A61P15/08; A61P17/10; A61P19/02; A61P19/06; A61P21/00; A61P25/02; A61P25/04; A61P25/16; A61P25/28; A61P29/00; A61P29/00 101; A61P35/00; A61P35/02; A61P37/06; A61P37/08; A61P43/00 111; A61P43/00 121

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C235/56; A61K31/196; A61K39/395; A61K45/00; A61P1/00; A61P9/10; A61P9/12; A61P11/06; A61P13/10; A61P13/12; A61P15/08; A61P17/10; A61P19/02; A61P19/06; A61P21/00; A61P25/02; A61P25/04; A61P25/16; A61P25/28; A61P29/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P37/06; A61P37/08; A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022
Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Capius/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2015-520738 A (TAKEDA GMBH) 23 July 2015 (2015-07-23) claims, examples	1-40
A	WO 2005/080367 A1 (PHARMAGENE LABORATORIES LIMITED) 01 September 2005 (2005-09-01) claims, examples	1-40
A	JP 2014-533713 A (BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH) 15 December 2014 (2014-12-15) claims, examples	1-40

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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

09 February 2022

Date of mailing of the international search report

22 February 2022

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/047770**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2012-140435 A (RAQUALIA PHARMA INC) 26 July 2012 (2012-07-26) claims, examples	1-40
P, X	WO 2020/262603 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO) 30 December 2020 (2020-12-30) claims, example 18	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/047770

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2015-520738	A	23 July 2015	WO 2013/164326 A1 claims, examples EP 2844638 A1 US 2015/0080400 A1	
WO	2005/080367	A1	01 September 2005	EP 1723132 A1 claims, examples US 2010/0261760 A1	
JP	2014-533713	A	15 December 2014	WO 2013/079425 A1 claims, examples EP 2785707 A1 US 2014/0336172 A1	
JP	2012-140435	A	26 July 2012	WO 2005/021508 A1 claims, examples US 2005/0065188 A1 EP 1663979 A1	
WO	2020/262603	A1	30 December 2020	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07C 235/56(2006.01)i; A61K 31/196(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 13/10(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 15/08(2006.01)i; A61P 17/10(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 19/06(2006.01)i; A61P 21/00(2006.01)i; A61P 25/02(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i FI: C07C235/56 CSP; A61K31/196; A61K39/395 D; A61K39/395 E; A61K39/395 N; A61K39/395 T; A61K45/00; A61P1/00; A61P9/10; A61P9/10 101; A61P9/12; A61P11/06; A61P13/10; A61P13/12; A61P15/08; A61P17/10; A61P19/02; A61P19/06; A61P21/00; A61P25/02; A61P25/04; A61P25/16; A61P25/28; A61P29/00; A61P29/00 101; A61P35/00; A61P35/02; A61P37/06; A61P37/08; A61P43/00 111; A61P43/00 121														
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07C235/56; A61K31/196; A61K39/395; A61K45/00; A61P1/00; A61P9/10; A61P9/12; A61P11/06; A61P13/10; A61P13/12; A61P15/08; A61P17/10; A61P19/02; A61P19/06; A61P21/00; A61P25/02; A61P25/04; A61P25/16; A61P25/28; A61P29/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P37/06; A61P37/08; A61P43/00 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1 9 2 2 - 1 9 9 6 年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1 9 7 1 - 2 0 2 2 年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1 9 9 6 - 2 0 2 2 年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1 9 9 4 - 2 0 2 2 年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN)			日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年	日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 2 2 年	日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 2 2 年	日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 2 2 年				
日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年													
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 2 2 年													
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 2 2 年													
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 2 2 年													
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>JP 2015-520738 A（タケダ ゲー・エム・ベー・ハー）23.07.2015（2015 - 07 - 23） 特許請求の範囲、実施例</td> <td>1-40</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2005/080367 A1（PHARMAGENE LABORATORIES LIMITED）01.09.2005（2005 - 09 - 01） Claims, Examples</td> <td>1-40</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	A	JP 2015-520738 A（タケダ ゲー・エム・ベー・ハー）23.07.2015（2015 - 07 - 23） 特許請求の範囲、実施例	1-40	A	WO 2005/080367 A1（PHARMAGENE LABORATORIES LIMITED）01.09.2005（2005 - 09 - 01） Claims, Examples	1-40			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
A	JP 2015-520738 A（タケダ ゲー・エム・ベー・ハー）23.07.2015（2015 - 07 - 23） 特許請求の範囲、実施例	1-40												
A	WO 2005/080367 A1（PHARMAGENE LABORATORIES LIMITED）01.09.2005（2005 - 09 - 01） Claims, Examples	1-40												
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。														
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	“&” 同一パテントファミリー文献	“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	
* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの													
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの													
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの													
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	“&” 同一パテントファミリー文献													
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献														
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献														
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日													
09.02.2022	22.02.2022													
名称及びあて先	権限のある職員（特許庁審査官）													
日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	西澤 龍彦 4H 2587 電話番号 03-3581-1101 内線 3443													

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2014-533713 A (パイエル・インテレクトチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 15.12.2014 (2014 - 12 - 15) 特許請求の範囲、実施例	1-40
A	JP 2012-140435 A (ラクオリア創薬株式会社) 26.07.2012 (2012 - 07 - 26) 特許請求の範囲、実施例	1-40
P, X	WO 2020/262603 A1 (小野薬品工業株式会社) 30.12.2020 (2020 - 12 - 30) 請求の範囲、実施例18	1-40

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/047770

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2015-520738	A	23.07.2015	WO	2013/164326	A1	
				Claims, Examples			
				EP	2844638	A1	
				US	2015/0080400	A1	
WO	2005/080367	A1	01.09.2005	EP	1723132	A1	
				Claims, Examples			
				US	2010/0261760	A1	
JP	2014-533713	A	15.12.2014	WO	2013/079425	A1	
				Claims, Examples			
				EP	2785707	A1	
				US	2014/0336172	A1	
JP	2012-140435	A	26.07.2012	WO	2005/021508	A1	
				Claims, Examples			
				US	2005/0065188	A1	
				EP	1663979	A1	
WO	2020/262603	A1	30.12.2020	(ファミリーなし)			