(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
2024年7月4日(04.07.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/142718 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 241/20 (2006.01) *A61K 31/4965* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2023/042456

(22) 国際出願日： 2023年11月28日(28.11.2023)

(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 2022-210864 2022年12月27日(27.12.2022) JP

(71) 出願人: 株式会社トクヤマ (**TOKUYAMA CORPORATION**) [JP/JP]; 〒7458648 山口県周南市御影町１番１号 Yamaguchi (JP).

(72) 発明者: 菊池 直登(**KIKUCHI, Naoto**); 〒7458648 山口県周南市御影町１番１号 株式会社トクヤマ内 Yamaguchi (JP). 宮奥 隆行(**MIYAOKU, Takayuki**); 〒7458648 山口県周南市御影町１番１号 株式会社トクヤマ内 Yamaguchi (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人 ＨＡＲＡＫＥＮＺＯ ＷＯＲＬＤ ＰＡＴＥＮＴ ＆ ＴＲＡＤＥＭＡＲＫ (**HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK**); 〒5300041 大阪府大阪市北区天神橋２丁目北２番６号 大和南森町ビル 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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: MANUFACTURING METHOD FOR SELEXIPAG FORM I CRYSTALS

(54) 発明の名称： セレキシパグのＩ型結晶の製造方法

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide highly pure selexipag Form I crystals. One aspect of the present invention provides a manufacturing method for selexipag Form I crystals. This manufacturing method includes dissolving 2–{4–[N–(5,6–diphenylpyrazin–2–yl)–N–isopropylamino]butyloxy}–N–(methylsulfonyl)acetamide in an ethanol-including first solvent at a temperature greater than 55 ° C to obtain a first solution, and causing Form I crystals of the 2 – {4 – [N – (5,6 – diphenylpyrazin – 2 – yl) – N – isopropylamino]butyloxy} – N – (methylsulfonyl)acetamide to precipitate in the first solution, which is at a temperature of 55°C or greater.

(57) 要約：本発明の目的は、純度の高いセレキシパグのＩ型結晶を提供することにある。一側面によると、セレキシパグのＩ型結晶の製造方法が提供される。この製造方法は、２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドを、エタノールを含む第１溶媒に、５５℃より高い温度で溶解させて第１溶液を得ることと、５５℃以上の温度の第１溶液中で、２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドのＩ型結晶を析出させることとを含む。

WO 2024/142718 A1

明　細　書

発明の名称 ： セレキシパグのＩ型結晶の製造方法

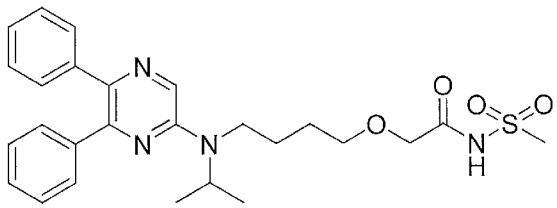
技術分野

[0001]　本発明は、セレキシパグのＩ型結晶の製造方法に関する。

背景技術

[0002]　２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドは、セレキシパグ（Selexipag：ＳＸＰ）とも呼ばれる肺高血圧症の治療薬である。セレキシパグは、下記式で表される。

[0003] [化1]



[0004]　セレキシパグに関連する技術は、例えば特許文献１～４に開示されている。セレキシパグには、Ｉ型結晶、ＩＩ型結晶、及びＩＩＩ型結晶等、３種類以上の結晶形が認められている。原薬としては、安定なＩ型結晶が使用されることが望ましい。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第２０１０／１５０８６５号

特許文献2：インド国特許出願公開第２０１７４１０４６５０６号明細書

特許文献3：中国特許出願公開第１０８６２３５４１号明細書

特許文献4：国際公開第２０１７／０２９５９４号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006]　本発明の目的は、純度の高いセレキシパグのＩ型結晶を提供することにあ

る。

課題を解決するための手段

[0007] 一側面によると、セレキシパグのＩ型結晶の製造方法が提供される。この製造方法は、２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドを、エタノールを含む第１溶媒に、５５℃より高い温度で溶解させて第１溶液を得ることと、５５℃以上の温度の第１溶液中で、２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドのＩ型結晶を析出させることとを含む。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、純度の高いセレキシパグのＩ型結晶が提供される。

発明を実施するための形態

[0009] 実施形態によると、２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドのＩ型結晶の製造方法が提供される。以下、２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドを、セレキシパグ若しくはＳＸＰとも称する。

[0010] この製造方法は、セレキシパグを、エタノールを含む第１溶媒に、５０℃より高い、特には５５℃より高い温度で溶解させて第１溶液を得ることと、５０℃以上、特には５５℃以上の温度の第１溶液中で、セレキシパグのＩ型結晶を析出させることとを含む。本発明者らが鋭意研究した結果、５０℃以上、特には５５℃以上の第１溶液中で結晶を析出させることにより、純度の高いＩ型結晶を得られることを見出した。すなわち、セレキシパグの結晶形は、析出溶媒の種類及び温度により変化し得る。第１溶媒を用いた場合、析出物の結晶形にＩ型とＩＩＩ型とが混在することがある。セレキシパグは、結晶が存在していない第１溶液中で微結晶が発生した後、この微結晶を核に

成長し、結晶として析出すると考えられる。比較的低い温度では、Ｉ型結晶の微結晶だけではなく、ＩＩＩ型結晶の微結晶も発生すると考えられる。それゆえ、微結晶の発生温度よりも低い温度へと第１溶液の温度を低下させると、Ｉ型結晶の微結晶及びＩＩＩ型結晶の微結晶が成長し、Ｉ型結晶にＩＩＩ結晶が混ざり込むと考えられる。本発明者らが鋭意研究した結果、第１溶媒を用いた場合、５０℃以上、特には５５℃以上の温度で結晶を析出させると、ＩＩＩ型結晶の含有量が極めて少ない、純度の高いＩ型結晶が得られることを見出した。これは、５０℃以上、特には５５℃以上の第１溶液中では、Ｉ型結晶の微結晶のみが成長するためと考えられる。更に、このＩ型結晶の結晶のみを含む第１溶液の温度を５０℃よりも、特には５５℃よりも低下させたとしても、ＩＩＩ型結晶の微結晶の発生及びその成長を抑制できると考えられる。したがって、実施形態に係る方法によると、ＩＩＩ型結晶の含有量の少ない、純度の高いＩ型結晶を得られる。

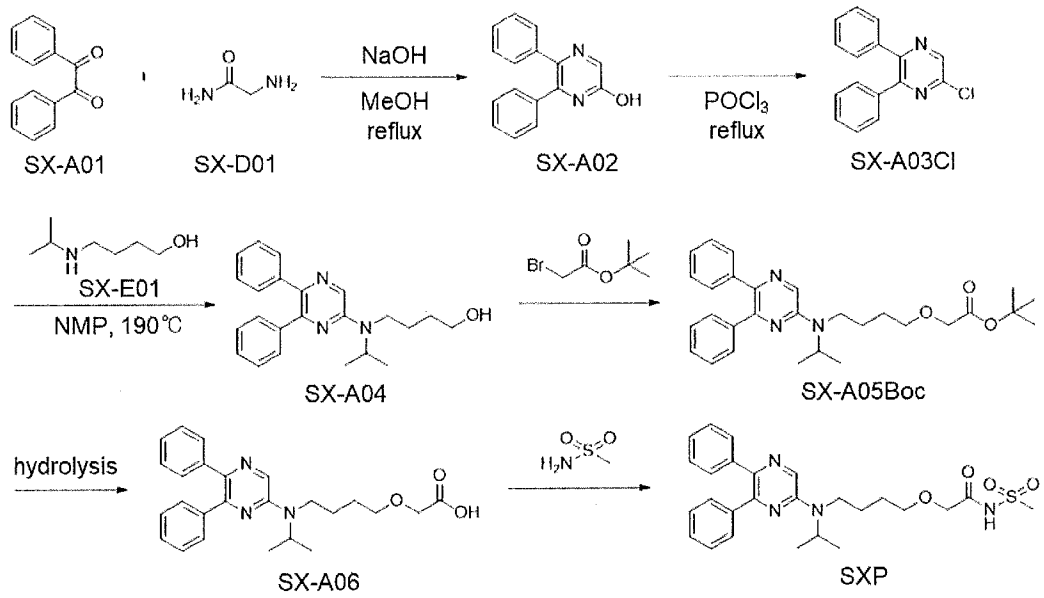
[0011] 以下、実施形態に係る製造方法について、詳細を説明する。

[0012] この製造方法は、セレキシパグを、エタノールを含む第１溶媒に、５０℃より高い温度で溶解させて第１溶液を得ることと、５０℃以上、特には５５℃以上の温度の第１溶液中で、セレキシパグのＩ型結晶を析出させることとを含む。

[0013] 原料として用いるセレキシパグ、すなわち、粗体セレキシパグは、公知の方法で得られる。粗体セレキシパグは、溶媒に溶解した液状であってもよく、固体状であってもよい。粗体セレキシパグは、吸着処理や洗浄処理、濾過等の前処理が施されていてもよい。粗体セレキシパグは、アルミナによる吸着処理が施されていることが好ましい。粗体セレキシパグは、例えば、以下に示す合成方法で得られる。

[0014]

[化2]



[0015] 先ず、ベンジル（ＳＸ－Ａ０１）とグリシンアミド塩酸塩（ＳＸ－Ｄ０１）とを水酸化ナトリウムの存在下、還流メタノール溶液中で反応させて、５，６－ジフェニル－１Ｈ－ピラジン－２－オン（ＳＸ－Ａ０２）を得る。ＳＸ－Ａ０２を還流塩化ホスホリルと反応させて２－クロロ－５，６－ジフェニルピラジン（ＳＸ－Ａ０３ＣＩ）を得る。ＳＸ－Ａ０３ＣＩと４－（イソプロピルアミノ）－１－ブタノール（ＳＸ－Ｅ０１）とをｎ－メチルピロリドン中で反応させて４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］－１－ブタノール（ＳＸ－Ａ０４）を得る。ＡＸ－Ａ０４とブロモ酢酸ｔ－ブチルとを反応させて、２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＳＸ－Ａ０５Ｂｏｃ）を得る。ＳＸ－Ａ０５Ｂｏｃを加水分解させて、２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝酢酸（ＳＸ－Ａ０６）を得る。ＳＸ－Ａ０６とスルホンアミドとを反応させることによりセレキシパグ（ＳＸＰ）が得られる。

[0016] 第１溶媒は、粗体セレキシパグを溶解可能な溶媒である。第１溶媒としては、エタノールを含む溶媒を用いる。第１溶媒は、エタノール以外の第２溶

媒を含んでいてもよく、エタノールのみで構成されていてもよい。第１溶媒におけるエタノールの含有量は、例えば、９０体積％以上である。第１溶媒におけるエタノールの含有量が多いと、粗体セレキシパグの溶解性が高まる傾向にある。エタノールの含有量は、９２体積％以上であることが好ましく、９４体積％以上であることがより好ましい。エタノールの含有量の上限値は、１００体積％である。第１溶媒におけるエタノールの含有量は、例えば、ガスクロマトグラフィーにより測定できる。

[0017] 第２溶媒としては、ケトン及びエステルからなる群より選択される少なくとも１種を用いることが好ましい。これらの溶媒を用いると、不純物が少ないＩ型結晶が得られる傾向にある。

[0018] ケトンとしては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン、及びメチルイソブチルケトンからなる群より選択される少なくとも１種が挙げられる。ケトンとしては、アセトン及びメチルエチルケトンの少なくとも一方を用いることが好ましい。

[0019] エステルとしては、例えば、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、及び酢酸－ｎ－ブチルからなる群より選択される少なくとも１種が挙げられる。エステルとしては、酢酸エチルを用いることが好ましい。

[0020] なお、第１溶液の調製において、粗体セレキシパグ、エタノール及び第２溶媒の混合順は、特に限定されない。例えば、エタノールに加えて第２溶媒を更に含む第１溶媒を予め調製し、当該第１溶媒に粗体セレキシパグを溶解させてもよく、又は、粗体セレキシパグを第１溶媒に溶解させて第１溶液を得た後、Ｉ型結晶を析出させる前に、当該第１溶液に第２溶媒を添加してもよく、又は、粗体セレキシパグ、第１溶媒及び第２溶媒を同時に混合して、粗体セレキシパグを溶解させてもよい。

[0021] 第１溶液において、エタノール及び第２溶媒の合計のうち第２溶媒が占める割合は、例えば、１体積％以上１０体積％以下である。第２溶媒の割合が高いと、不純物が少ないＩ型結晶が得られる傾向にある。第２溶媒の割合が低いと、粗体セレキシパグの溶解性が高まる傾向にある。この割合は、２体

積％以上６体積％以下であってもよく、２体積％以上５体積％以下であることが好ましく、４体積％以上５体積％以下であることがより好ましい。この割合は、例えば、ガスクロマトグラフィーにより測定できる。

[0022] １ｇの粗体セレキシパグに対する第１溶媒の量は、例えば、１ｍＬ以上３３ｍＬ以下である。第１溶媒の量が多いと、不純物が少ないＩ型結晶が得られる傾向にある。第１溶媒の量が少ないと、Ｉ型結晶の析出速度が高い傾向にある。第１溶媒の量は、５ｍＬ以上３０ｍＬ以下であることが好ましく、６ｍＬ以上１５ｍＬ以下であることがより好ましい。１ｇの粗体セレキシパグに対する第１溶媒の量は、１０ｍＬ以下であってもよく、８ｍＬ以下であってもよい。

[0023] 粗体セレキシパグを第１溶媒に溶解する際の温度、すなわち、第１溶液を得る温度は、例えば、５０℃以上１００℃以下であり、特には５０℃より高く１００℃以下である。溶解温度が過剰に高いと、Ｉ型結晶の純度が低下する傾向にある。溶解温度が低いと、不純物が少ないＩ型結晶が得られる傾向にある。溶解温度は、５５℃以上８０℃以下であることが好ましく、６０℃以上７０℃以下であることがより好ましい。

[0024] 第１溶液において、セレキシパグのＩ型結晶を析出させる温度、すなわち、析出温度は、５０℃以上であればよく、典型的には５５℃以上である。比較的高温で結晶を析出させることにより、高純度のＩ型結晶を得られる。析出温度は、６０℃以上であることが好ましく、６５℃以上であることがより好ましい。析出温度の上限値は、一例によると、８０℃以下であり、他の例によると、７０℃以下である。なお、析出温度とは、第１溶液中で結晶の析出を確認できる温度である。析出の確認方法は、例えば、吸光度を測定し透過度で評価する方法、または溶液中のセレキシパグを定量し晶析率で評価する方法などである。また、第１溶液に含まれる結晶がＩ型であることは、Ｘ線回折装置により確認できる。以下、セレキシパグのＩ型結晶が析出した第１溶液を、第１分散液とも称する。

[0025] セレキシパグのＩ型結晶は、例えば、上記析出温度の範囲内に所定の維持

時間にわたって第１溶液を維持し続けることにより、析出させることができる。維持時間は、例えば、３０分以上であり、２時間以上であることが好ましく、４時間以上であることがより好ましい。この維持時間に上限値は特にないが、一例によると、６時間以下であり、他の例によると、８時間以下であり、さらに他の例によると１３時間以下である。維持時間が１３時間以下であると、より高純度のI型結晶が得られる傾向がある。なお、第１溶液は、析出開始まで攪拌され続けることが好ましい。

[0026] セレキシパグのＩ型結晶は、特に、以下の方法で取り出されることが好ましい。先ず、６０℃以上８０℃以下の第１温度で０．１時間以上２時間以下にわたって第１溶液を攪拌し、その後、第１温度よりも１℃以上１０℃以下の範囲で低く、かつ、５０℃以上、特には５５℃以上の第２温度で１時間以上５時間以下にわたって第１溶液を攪拌し、その後、第２温度の第１溶液中から、セレキシパグのＩ型結晶を取り出す。このように段階的に第１溶液の温度を低下させることにより、より純度の高いＩ型結晶が得られる傾向にある。なお、第１溶液を第２温度まで低下させて攪拌した後、第２温度よりも１℃以上１０℃以下の範囲で低く、かつ、５０℃以上、特には５５℃以上の第３温度で１時間以上５時間以下にわたって第１溶液を攪拌し、第３温度の第１溶液中から、セレキシパグのＩ型結晶を取り出してもよい。

[0027] また、Ｉ型結晶の析出開始を早めるために、第１溶液にＩ型結晶の種晶を加えてもよい。１ｇの粗体セレキシパグに対する種晶の量は、例えば、０．０００１ｇ以上０．１ｇ以下とし、０．００１ｇ以上０．０１ｇ以下とすることが好ましい。

[0028] 第１溶液は、水を含んでもよい。第１溶液において、水の含有量は、１０体積％以下であることが好ましい。第１溶液が水を含むと、セレキシパグの純度が低下する傾向にある。これは、セレキシパグが加水分解し、不純物が生じるためと考えられる。第１溶液における水の含有量は、１体積％以下であることがより好ましく、０．１体積％以下であることが更に好ましい。水の含有量の下限値は、一例によると、０体積％であり、他の例によると、５

００ｐｐｍである。水の含有量は、例えば、電量滴定法により測定できる。

[0029] 第１分散液からＩ型結晶を取り出す際の第１分散液の温度、すなわち、最終冷却温度は、５０℃以上であることが好ましく、６０℃以上であることがより好ましい。第１分散液の温度をこの範囲内とすることにより、ＩＩＩ型結晶がより生成しにくくなり、純度がより高いＩ型結晶が得られる。第１分散液の最終冷却温度は、５０℃以上に限定されず、５０℃未満であってもよく、３０℃以下であってもよく、２０℃以下であってもよい。最終冷却温度が低いと、Ｉ型結晶の収率が高まる傾向にある。最終冷却温度の下限値は特にないが、一例によると、０℃以上である。

[0030] 第１分散液からＩ型結晶を取り出す方法は、特に限定されない。例えば、減圧濾過が挙げられる。

[0031] 得られたセレキシパグのＩ型結晶は、後処理を施されてもよい。後処理としては、吸着処理、洗浄処理、乾燥処理等が挙げられる。

[0032] 吸着処理は、例えば、アルミナ、活性炭等の吸着剤を用いる。アルミナは、塩基性アルミナであることが好ましい。具体的には、先ず、アセトン等の有機溶媒中にＩ型結晶を溶解させた後、得られた溶液に吸着剤を添加し攪拌する。その後、除塵ろ過で吸着剤を除去する。得られたろ液を減圧濃縮し、晶析を行うことで高純度のセレキシパグのＩ型結晶を得る。

[0033] 洗浄処理に際しては、例えば、減圧濾過して得られたセレキシパグのＩ型結晶の固形物を有機溶媒で洗浄する。有機溶媒には、例えば、エタノールを用いる。

[0034] 乾燥処理に際しては、例えば、洗浄処理後のセレキシパグのＩ型結晶について減圧乾燥を行う。

[0035] 以上の方法により純度の高いセレキシパグのＩ型結晶が得られる。このセレキシパグの純度は、例えば、９７％以上である。この純度は、高速液体クロマトグラフィーにより求められる。具体的には、高速液体クロマトグラフィーによるセレキシパグのピーク面積Ａ１と不純物のピーク面積Ａ２と合計値に対するセレキシパグのピーク面積Ａ１の割合（Ａ１／Ａ１＋Ａ２）×１

００を純度として算出する。この純度は、９９．５０％以上であることが好ましく、９９．９０％以上であることがより好ましい。この純度に上限値は特にないが、一例によると、９９．９９％であり、他の例によると、９９．９５％以下である。不純物のピーク面積Ａ２は、不純物の各ピーク面積の合計値を意味する。高速液体クロマトグラフィーとしては、例えば、Ｗａｔｅｒｓ社製　ｅ　２６９５を用いる。

[0036] このセレキシパグのＩ型結晶に含まれる第１溶媒の量は、５０００ｐｐｍ以下であることが好ましい。結晶に含まれる溶媒の量は、結晶の純度の高さと相関し得る。第１溶媒の量は、１０００ｐｐｍ以下であることがより好ましく、５００ｐｐｍ以下であることが更に好ましい。結晶中の第１溶媒の量は、例えば、ガスクロマトグラフィーにより測定できる。

[0037] セレキシバグのＩ型結晶には、第１溶媒に含まれるエタノール以外にも、他の溶媒が含まれ得る。例えば、第１溶媒が第２溶媒を更に含む場合、又はセレキシパグを第１溶媒に溶解させると同時若しくは溶解させた後に第２溶媒が添加された場合には、Ｉ型結晶は、当該第２溶媒を含み得る。このセレキシパグのＩ型結晶に含まれる溶媒の総量は、５０００ｐｐｍ以下であることが好ましく、１０００ｐｐｍ以下であることがより好ましく、５００ｐｐｍ以下であることが更に好ましい。結晶中の溶媒の総量は、例えば、ガスクロマトグラフィーにより測定できる。なお、「Ｉ型結晶に含まれる溶媒の総量」とは、結晶の製造に用いた各種溶媒のうち、得られた結晶に残留したものの総量を指し、例えば、得られた結晶に残留したエタノール及び第２溶媒の総量を指す。例として、溶媒としてエタノール及び酢酸エチルを用いた場合、酢酸エチルが添加される時点がセレキシパグを溶解させる前であるか後であるかに関係なく、「結晶中の溶媒の総量」は、得られた結晶に残留したエタノール及び酢酸エチルの総量を指す。

実施例

[0038] 以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって制

限されるものではない。

[0039] ＜実施例１＞

（粗体セレキシパグの製造）

２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝酢酸（ＳＸ－Ａ０６）　２０ｇに超脱水ＴＨＦを３２０ｍＬ加えて、溶液を得た。この溶液に１，１’－カルボニルジイミダゾール　１１．６ｇを加え数時間攪拌した。攪拌後の溶液にメタンスルホンアミド　６．８ｇを加え、続いてジアザビシクロウンデセン　１４．５ｇを加え、数時間攪拌して反応液を得た。反応終了後の反応液に水を加え、減圧濃縮した後、メチルｔ－ブチルエーテルで３回洗浄した。洗浄後の反応液のｐＨを、塩酸を用いて５以下に調整した後、酢酸エチルで２回抽出処理を行った。得られた有機層を減圧濃縮して粗体ＳＸＰを得た。

[0040] （Ｉ型結晶の製造）

粗体ＳＸＰ１０ｇにエタノール６０ｍＬを加え、７５℃で加熱攪拌して第１溶液を得た。第１溶液に酢酸エチル５ｍＬを加え、７０℃に冷却し、同温で１時間攪拌した。その後、第１溶液を６５℃まで更に冷却し、同温で３時間攪拌した。その後、第１溶液を６０℃まで更に冷却し、同温で２時間攪拌した。その後、減圧濾過で結晶をろ取し、ＳＸＰのＩ型結晶を得た。

[0041] ＜実施例２、３、５～７、比較例１～７、９～１１＞

表１に記載のとおり製造条件を変更したこと以外は、実施例１と同様の方法でセレキシパグのＩ型結晶を製造した。なお、第１溶液の冷却に際しては、温度の低下速度が、５℃／時間以上２５℃／時間以下の範囲内となるように冷却した。実施例７においては、第１温度（すなわち、６７℃）で２時間維持した結果、結晶の析出が確認され、続いて第２温度（５０℃）で１時間維持した結果、結晶の成長が見られた。

[0042] ＜実施例４＞

粗体ＳＸＰ１０ｇを、２００ｍＬのアセトンに溶解させて混合液を得た。この混合液に５ｇのアルミナを加え、１時間にわたって攪拌した。攪拌後の

混合液をろ過し、アルミナを取り除いた。濾液を減圧濃縮して残渣を得た。この残渣にエタノール１２０ｍＬ及び水１２０ｍＬの混合溶媒を加え、７５℃で加熱攪拌して第１溶液を得た。第１溶液を６６℃に冷却し、同温で４時間攪拌した。その後、第１溶液を０℃まで更に冷却した。冷却後の第１溶液を減圧濾過し、ＳＸＰのＩ型結晶を得た。

[0043] ＜比較例８＞

表１に記載のとおり製造条件を変更したこと以外は、実施例４と同様の方法でセレキシパグのＩ型結晶を製造した。なお、第１溶液の冷却に際しては、温度の低下速度が、５℃／時間以上２５℃／時間以下の範囲内となるように冷却した。

[0044] ＜比較例１２＞

粗体ＳＸＰ０．３ｇにエタノール３．６ｍＬ、酢酸エチル３．６ｍＬを加え、７５℃で加熱攪拌して第１溶液を得た。第１溶液を室温の水に滴下し、室温（３０℃）で１時間攪拌した。その後、減圧濾過で結晶をろ取し、ＳＸＰのＩ型結晶を得た。

[0045]

[表1]

表1

	第1溶媒量(v/w)	第2溶媒		水量(v/w)	吸着剤	溶解温度(℃)	析出		最終冷却温度(℃)
		種類	量(v/w)				温度(℃)	時間(hour)	
実施例1	6	酢酸エチル	0.5	-	-	75	70 65 60	1 3 2	60
実施例2	20	-	-	20	-	75	77	3	10
実施例3	12	-	-	12	-	75	68	2	10
実施例4	12	-	-	12	アルミナ	75	66	4	0
実施例5	12	アセトン	1	12	-	75	69	2	10
実施例6	12	酢酸エチル	1	12	-	75	71	2.5	10
実施例7	12	酢酸エチル	1	12	-	75	67 50	2 1	25
比較例1	11	-	-	-	-	75	48	2	10
比較例2	33	-	-	-	-	68.9	35	2	10
比較例3	11	-	-	-	-	77.5	47	2.5	10
比較例4	22	-	-	-	-	77	41	2	10
比較例5	22	-	-		-	73.6	47	3	10
比較例6	-	アセトニトリル	15	-	-	58	24.2	3	5
比較例7	6.3	メチルエチルケトン	0.7	-	-	75	49	2	10
比較例8	22	-	-	-	アルミナ	75	37	16	5
比較例9	22	-	-	-	-	75	43	1	10
比較例10	12	酢酸エチル	1	6	-	75	54	14	25
比較例11	12	酢酸エチル	12	3	-	75	20	0.5	25
比較例12	12	酢酸エチル	12	12	-	75	30 逆滴下	1	25

[0046] 表１において、「溶解温度」と表記した列には、粗体セレキシパグを第１溶液に溶解させた際の温度を記載している。「析出」と表記した列の下部の「温度」と表記した列には、Ｉ型結晶を析出させた際の温度を記載し、「時間」と表記した列には、第１溶液を析出温度で維持した時間を記載している。「最終冷却温度」と表記した列には、Ｉ型結晶を取り出した際の温度を記載している。

[0047] ＜評価試験＞

（結晶形の測定）

実施例及び比較例で得られた結晶の結晶形を、Ｘ線回折装置を用いて測定した。その結果を表３に示す。

[0048] （純度の測定）

高速液体クロマトグラフィーにより、実施例及び比較例で得られた結晶に

おけるＳＸＰ及び不純物１～８の純度を測定した。その結果を表３に示す。

[0049] 測定条件を以下に記す。

測定サンプルの調製方法：１．５ｍｇのセレキシパグを１．５ｍＬのアセトニトリルに溶解させた溶液を用いる。

装置：ｅ２６９５（Ｗａｔｅｒｓ社製）

検出器：２４８９　ＵＶ／Ｖｉｓ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ

波長：２９６ｎｍ

カラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　５μｍ　４．６×１５０ｍｍ

カラム温度：４０℃

サンプル温度：２５℃

サンプル注入量：１０μＬ

移動相Ａ：アセトニトリル／バッファー＝４／６混合液

移動相Ｂアセトニトリル／バッファー＝７／３混合液

バッファー：２０ｍＭリン酸水素二カリウム水溶液（リン酸でｐＨ５．６に調整）

移動相の送液：下記表に示す通りに、移動相の切り替えを行った。

[0050] [表2]

時間（分）	流量（ｍＬ／分）	移動相Ａ（%）	移動相Ｂ（%）
０～１０	１．０	１００	０
１０～２０	１．０	１００→０	０→１００
２０～５０	１．０	０	１００
５０～５０．１	１．０	０→１００	１００→０
５０．１～６０	１．０	１００	０

[0051] 上記条件おいて、液体クロマトグラフィーによるピーク位置は下記のとおりであった。

[0052] ＳＸＰ：１２．５分

不純物１：３．９分

不純物２：８．６分

不純物３：８．９分：２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－

２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝酢酸。

[0053] 不純物４：１４．６分

不純物５：２０．２分：４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］－１－ブタノール。

[0054] 不純物６：２１．６分

不純物７：２４．２分

不純物８：２６．８分

なお、粗体セレキシパグにおける、ＳＸＰ純度は８９．７１５％であり、不純物１の割合は０．９３８％であり、不純物２の割合は０．０８％であり、不純物３の割合は２．７５６％であり、不純物４の割合は４．２４９％であり、不純物５の割合は０．０９８％であり、不純物６の割合は１．２９０％であり、不純物７の割合は０．１８０％であり、不純物８の割合は０％であった。

[0055] （結晶中の溶媒の量の測定）

実施例１及び比較例１０で得られた結晶に含まれる溶媒（すなわち、エタノール及び酢酸エチルの合計）の量を、ガスクロマトグラフィーで測定した。

測定サンプルの調整方法：５０ｍｇのセレキシパグを５ｍＬの１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノンに溶解させた溶液を用いる。

装置：７８９０Ｂ　ＧＣシステム、７６９７Ａ　ヘッドスペースサンプラー（Ａｇｉｌｅｎｔ社製）

カラム：ＤＢ－６２４　３００ｍｍ×０．５３ｍｍ×３．００μｍ

カラム温度：４０℃付近の一定温度で注入し、５分間保持した後、毎分１０℃で１１０℃まで昇温し、その後、毎分２０℃で２３０℃まで昇温し、２３０℃を５分間保持する。

注入口：２５０℃

検出器：３００℃

キャリヤーガス：ヘリウム

スプリット比：１０：１

ヘッドスペース装置の操作条件

バイアル内平衡温度：９０℃付近の一定温度

バイアル内平衡時間：３０分

トランスファーライン温度：１３０℃

キャリアーガス：ヘリウム

加圧時間：０．５分。

[0056] その結果、実施例１に係る結晶中の溶媒の量は４３４ｐｐｍであり、比較例１０に係る結晶中の溶媒の量は１５９７ｐｐｍであった。

[0057] [表3]

表3

	結晶形	SXP純度(%)	不純物1(%)	不純物2(%)	不純物3(%)	不純物4(%)	不純物5(%)	不純物6(%)	不純物7(%)	不純物8(%)	収率(%)
実施例1	I	99.947	0.002	0.014	-	0.002	0.005	0.002	0.002	0.020	66.3
実施例2	I	98.625	0.348	-	0.511	0.084	0.123	0.103	0.031	0.027	87.5
実施例3	I	97.503	0.441	-	1.088	0.312	0.158	0.252	0.029	0.013	83.0
実施例4	I	99.420	0.108	0.169	0.000	0.048	0.087	0.054	0.004	0.023	73.9
実施例5	I	99.522	0.086	0.066	0.031	0.047	0.086	0.054	0.026	0.035	88.3
実施例6	I	99.529	0.083	0.066	0.030	0.045	0.084	0.050	0.026	0.036	89.6
実施例7	I	99.841	0.006	0.034		0.019	0.009	0.011	0.001	0.017	93.3
比較例1	I+ III	98.816	0.208	-	0.387	0.169	0.148	0.054	0.032	0.048	84.8
比較例2	I+ III	99.513	0.103	-	0.165	0.050	0.031	0.011	0.024	0.016	84.3
比較例3	I+ III	98.599	0.424	-	0.507	0.134	0.073	0.104	0.029	0.010	76.8
比較例4	I+ III	98.610	0.424	-	0.483	0.134	0.071	0.108	0.032	0.009	80.0
比較例5	I+ III	98.834	0.304	-	0.437	0.092	0.079	0.088	0.027	0.007	81.8
比較例6	II	97.524	0.385	-	1.408	0.155	0.157	0.193	0.015	-	14.8
比較例7	I+ III	98.769	0.407	-	0.412	0.171	-	0.107	0.027	-	68.2
比較例8	I+ III	99.231	0.213	0.070	0.000	0.136	0.110	0.117	0.026	0.015	82.9
比較例9	I+ III	99.799	0.014	0.018	0.000	0.035	0.009	0.024	0.001	0.008	93.3
比較例10	I+ III	99.830	0.006	0.011	0.020	0.014	0.009	0.090	0.001	0.028	87.3
比較例11	II	99.807	0.010	0.040		0.025	0.012	0.014	0.001	0.027	76.3
比較例12	II	99.822	0.012	0.017	0.000	0.030	0.013	0.022	0.002	0.016	87.0

[0058] 以下に、発明の好ましい態様を付記する。

［１］

２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドを、エタノールを含む第１溶媒に、５５℃より高い温度で溶解させて第１溶液を得ることと、

５５℃以上の温度の前記第１溶液中で、前記２－｛４－［Ｎ－（５，６－

ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドのＩ型結晶を析出させることとを含む２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドのＩ型結晶の製造方法。

［２］

５０℃以上の前記第１溶液中から、前記Ｉ型結晶を取り出すことを更に含む、［１］に記載の製造方法。

［３］

前記第１溶液における水の含有量は、１０体積％以下である［１］又は［２］に記載の製造方法。

［４］

前記２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドを、前記第１溶媒に１００℃以下の温度で溶解させる、［１］乃至［３］の何れかに記載の製造方法。

［５］

前記第１溶液を５５℃以上８０℃以下の範囲内の温度に３０分以上にわたって維持して、前記Ｉ型結晶を析出させる、［１］乃至［４］の何れかに記載の製造方法。

［６］

１ｇの前記２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドに対する前記第１溶媒の量は、６ｍＬ以上３３ｍＬ以下である、［１］乃至［５］の何れかに記載の製造方法。

［７］

前記第１溶媒は、ケトン及びエステルからなる群より選択される少なくとも１種の第２溶媒を更に含むか、又は、

前記２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドを前記第１溶媒に溶解させると同時若しくは溶解させた後、且つ前記I型結晶を析出させる前に、前記第１溶液に前記第２溶媒を添加する、［１］乃至［６］の何れかに記載の製造方法。

［８］

前記第１溶液において、エタノール及び前記第２溶媒の合計のうち前記第２溶媒が占める割合は、１体積％以上１０体積％以下である、［７］に記載の製造方法。

［９］

前記Ｉ型結晶に含まれる前記第１溶媒の量は、１０００ｐｐｍ以下である［１］乃至［８］の何れかに記載の製造方法。

［１０］

前記Ｉ型結晶に含まれるエタノール及び前記第２溶媒の総量は、１０００ｐｐｍ以下である［７］乃至［９］に記載の製造方法。

請求の範囲

[請求項1] ２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドを、エタノールを含む第１溶媒に、５５℃より高い温度で溶解させて第１溶液を得ることと、

５５℃以上の温度の前記第１溶液中で、前記２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドのＩ型結晶を析出させることと

を含む２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドのＩ型結晶の製造方法。

[請求項2] ５０℃以上の前記第１溶液中から、前記Ｉ型結晶を取り出すことを更に含む、請求項１に記載の製造方法。

[請求項3] 前記第１溶液における水の含有量は、１０体積％以下である請求項１又は２に記載の製造方法。

[請求項4] 前記２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドを、前記第１溶媒に１００℃以下の温度で溶解させる、請求項１又は２に記載の製造方法。

[請求項5] 前記第１溶液を５５℃以上８０℃以下の範囲内の温度に３０分以上にわたって維持して、前記Ｉ型結晶を析出させる、請求項１又は２に記載の製造方法。

[請求項6] １ｇの前記２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドに対する前記第１溶媒の量は、６ｍＬ以上３３ｍＬ以下である、請求項１又は２に記載の製造方法。

[請求項7] 前記第１溶媒は、ケトン及びエステルからなる群より選択される少

なくとも１種の第２溶媒を更に含むか、又は、

前記２－｛４－［Ｎ－（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピルアミノ］ブチルオキシ｝－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミドを前記第１溶媒に溶解させると同時若しくは溶解させた後、且つ前記I型結晶を析出させる前に、前記第１溶液に前記第２溶媒を添加する、請求項１又は２に記載の製造方法。

[請求項8] 前記第１溶液において、エタノール及び前記第２溶媒の合計のうち前記第２溶媒が占める割合は、１体積％以上１０体積％以下である、請求項７に記載の製造方法。

[請求項9] 前記Ｉ型結晶に含まれる前記第１溶媒の量は、１０００ｐｐｍ以下である請求項１又は２に記載の製造方法。

[請求項10] 前記Ｉ型結晶に含まれるエタノール及び前記第２溶媒の総量は、１０００ｐｐｍ以下である請求項７に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/042456

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 241/20(2006.01)i; ***A61K 31/4965***(2006.01)i
FI: C07D241/20; A61K31/4965

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)

C07D241/20; A61K31/4965

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 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MAITHRI DRUGS PRIVATE LIMITED. IN 201741046506 A. 28 June 2019 page 2, line 2 to page 6, lines 23, example 5	1-10
X	WO 2010/150865 A1 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) 29 December 2010 (2010-12-29) claims, paragraphs [0001]-[0014], examples 1-2	1, 3-10
Y		2
Y	JP 2004-243244 A (AIR WATER CHEMICAL INC) 02 September 2004 (2004-09-02) paragraph [0016]	2
Y	WO 2010/119727 A1 (TAOKA CHEM CO LTD) 21 October 2010 (2010-10-21) paragraph [0092]	2
A	CN 112500358 A (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 16 March 2021 (2021-03-16)	1-10

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
08 February 2024	**20 February 2024**

Name and mailing address of the ISA/JP	Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/042456

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2010/150865 A1	29 December 2010	US 2012/0101276 A1 claims, paragraphs [0001]-[0075], examples 1-2 EP 2447254 A1 CN 102459198 A KR 10-2012-0109457 A	
JP 2004-243244 A	02 September 2004	(Family: none)	
WO 2010/119727 A1	21 October 2010	US 2012/0029244 A1 paragraph [0116] JP 2010-248095 A JP 2011-26257 A JP 2011-74048 A KR 10-2012-0005455 A EP 2420485 A1 CN 102388012 A	
CN 112500358 A	16 March 2021	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/042456

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D 241/20(2006.01)i; A61K 31/4965(2006.01)i
FI: C07D241/20; A61K31/4965

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））

C07D241/20; A61K31/4965

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

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４年

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)

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
X	MAITHRI DRUGS PRIVATE LIMITED, IN 201741046506 A, 2019.06.28 第2ページ2行-第6ページ23行,実施例5	1-10
X	WO 2010/150865 A1 (日本新薬株式会社) 29.12.2010 (2010-12-29) 請求の範囲,段落[0001]-[0014],実施例1-2	1,3-10
Y		2
Y	JP 2004-243244 A (エア・ウォーター・ケミカル株式会社) 02.09.2004 (2004-09-02) 段落[0016]	2
Y	WO 2010/119727 A1 (田岡化学工業株式会社) 21.10.2010 (2010-10-21) 段落[0092]	2
A	CN 112500358 A (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 16.03.2021 (2021-03-16)	1-10

☐ 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。

* 引用文献のカテゴリー
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
"D" 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
"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
"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）
"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
"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
"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
"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
"&" 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
08.02.2024	20.02.2024

名称及びあて先

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

権限のある職員（特許庁審査官）

宮田　透 4P 4863

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

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/JP2023/042456

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2010/150865 A1	29.12.2010	US 2012/0101276 A1 請求の範囲,段落[0001]-[0075],実施例1-2 EP 2447254 A1 CN 102459198 A KR 10-2012-0109457 A	
JP 2004-243244 A	02.09.2004	（ファミリーなし）	
WO 2010/119727 A1	21.10.2010	US 2012/0029244 A1 段落[0116] JP 2010-248095 A JP 2011-26257 A JP 2011-74048 A KR 10-2012-0005455 A EP 2420485 A1 CN 102388012 A	
CN 112500358 A	16.03.2021	（ファミリーなし）	