

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 3 月 9 日 (09.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/025216 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07K 5/083, A61K 38/55, A61P 1/02, 1/04, 1/16, 1/18, 7/02, 9/10, 11/00, 11/06, 11/08, 13/12, 17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 37/02, 37/06, 43/00

吹田市江の木町 3 3 番 9 4 号 大日本製薬株式会社
内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/015030

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安
田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2005 年 8 月 11 日 (11.08.2005)

(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2004-251716 2004 年 8 月 31 日 (31.08.2004) JP
特願2005-130015 2005 年 4 月 27 日 (27.04.2005) 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本
住友製薬株式会社 (Dainippon Sumitomo Pharma Co.,
Ltd.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町
二丁目 6 番 8 号 Osaka (JP).

(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, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 白武 亮太郎
(SHIRATAKE, Ryotaro) [JP/JP]; 〒5640053 大阪府吹
田市江の木町 3 3 番 9 4 号 大日本製薬株式会社内
Osaka (JP). 今吉 憲幸 (IMAYOSHI, Noriyuki) [JP/JP];
〒5640053 大阪府吹田市江の木町 3 3 番 9 4 号 大
日本製薬株式会社内 Osaka (JP). 井上 泰尚 (INOUE,
Yasunao) [JP/JP]; 〒5640053 大阪府吹田市江の木町
3 3 番 9 4 号 大日本製薬株式会社内 Osaka (JP). 佐
藤 文憲 (SATO, Fuminori) [JP/JP]; 〒5640053 大阪府

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL CRYSTALLINE COMPOUND

(54) 発明の名称: 医薬結晶化合物

(57) Abstract: Crystals of *N*-[(5-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-carbonyl]-*L*-valyl-*N*-(3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-1-iso-propylpropyl)-*L*-prolinamide, more particularly, crystals of *N*-[(5-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbonyl]-*L*-valyl-*N*-[(1*S*)-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-1-isopropylpropyl]-*L*-prolinamide; a process for producing the crystals; and a medicine containing the crystals as an active ingredient.

(57) 要約: *N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[3, 3, 3-トリフルオロ-2, 2-ジヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル]-*L*-プロリンアミドの結晶、より具体的には *N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[(1*S*)-3, 3, 3-トリフルオロ-2, 2-ジヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル]-*L*-プロリンアミドの結晶、その製造方法および該結晶を有効成分として含む医薬を提供する。

WO 2006/025216 A1

明細書

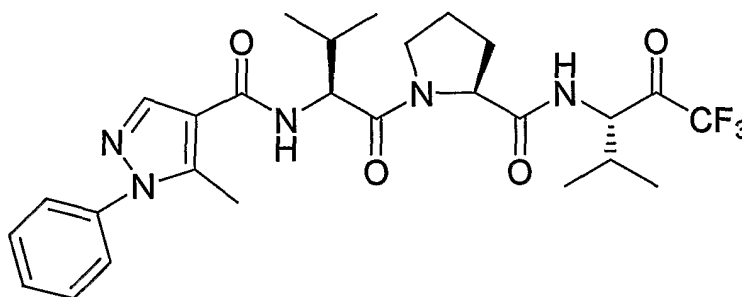
医薬結晶化合物

技術分野

本発明は医薬、特にエラスターゼ阻害作用を有する複素環式化合物の結晶多
5 形、その製造方法およびそれを有効成分とする医薬に関する。

背景技術

次式で示される構造を有する *N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラ
ゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[(1*S*)-3,3,3-
トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソ-プロピル]-*L*-プロリンア
10 ミド（以下、「化合物 II」または「ケトン体」ということもある）は、エラス
ターゼ阻害剤として有用な化合物であり、WO 03/066671 の実施例 1
0 に記載されている。



医薬品の有効成分となる化合物は、強い薬理作用を有し、且つ低毒性である
15 とともに、品質が一定であることが条件となる。そのために、通常、結晶状態
の化合物を原薬として用いることが求められている。しかしながら、WO 03
/066671 においては、上記化合物 II のみならず、記載されている他の化
合物群すべてが結晶ではなく非晶質であり、さらに、該文献には結晶を得るた
めの製造方法も記載されていない。

20 発明の開示

本発明は、エラスターゼ阻害活性を有する化合物の結晶を得ることを目的と
する。

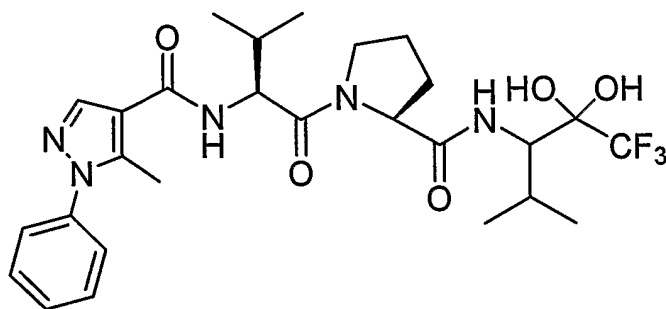
本発明者らは、上記化合物 II、即ち、ケトン体の結晶を得る為に、鋭意検討

を試みた。しかし、通常使用される種々の有機溶媒をもってしてもこの化合物を結晶化させることができなかった。ところが、化合物 II を特定の有機溶媒に溶解し、容器を開口状態にして放置したところ、結晶を得ることに成功した。

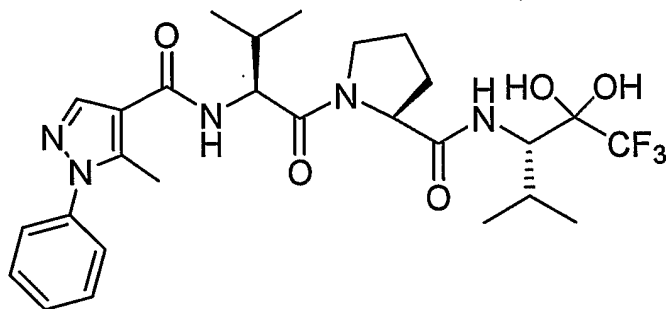
分析の結果、得られた結晶の化合物の分子量は、化合物 II と水分子 1 個分を合わせたものであること、そして水分子 1 個分は水和物ではなく、ケトン体のトリフルオロメチルケトン部位に水 1 分子が付加したジオール体の結晶が得られていること、およびこの結晶はエラスターゼ阻害活性を有していることの知見を得て、本発明を完成した。

本発明は、以下の発明を提供する。

- 10 [1] *N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[(3, 3, 3-トリフルオロ-2, 2-ジヒドロキシー-1-イソプロピルプロピル)-*L*-プロリンアミド]の結晶。



- 15 [2] *N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[(1*S*)-3, 3, 3-トリフルオロ-2, 2-ジヒドロキシー-1-イソプロピルプロピル]-*L*-プロリンアミド(以下「化合物 I」または「ジオール体」ということもある；構造下記)の結晶。



- [3] 回折角 2θ (CuK $_{\alpha 1}$ 線) で表したとき、約 7.0° ~ 8.5° の位

置に少なくとも1本のピークを有するX線粉末回折パターンを示す上記〔2〕に記載の結晶。

〔4〕 回折角 2θ (CuK $_{\alpha 1}$ 線)で表したとき、ほぼ 7.6° および 8.0° の位置にピークを有するX線粉末回折パターンを示す、化合物IのA型結晶。

- 5 〔5〕 回折角 2θ (CuK $_{\alpha 1}$ 線)で表したとき、ほぼ 5.7° 、 6.0° 、 7.6° 、 8.0° 、 12.3° 、 12.6° および 16.2° の位置にピークを有するX線粉末回折パターンを示す、上記〔4〕に記載のA型結晶。

〔6〕 昇温速度が $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の示差走査熱量測定において、約 139°C に脱水吸熱ピークを有する上記〔4〕または〔5〕に記載のA型結晶。

- 10 〔7〕 回折角 2θ (CuK $_{\alpha 1}$ 線)で表したとき、ほぼ 8.0° の位置にピークを有するX線粉末回折パターンを示す、化合物IのB型結晶。

〔8〕 回折角 2θ (CuK $_{\alpha 1}$ 線)で表したとき、ほぼ 6.5° 、 8.0° 、 8.6° 、 9.5° 、 10.2° 、 11.0° 、 14.2° および 20.3° の位置にピークを有するX線粉末回折パターンを示す上記〔7〕に記載のB型

15 結晶。

〔9〕 昇温速度が $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の示差走査熱量測定において、約 120°C に脱水吸熱ピークを有する上記〔7〕または〔8〕に記載のB型結晶。

〔10〕 回折角 2θ (CuK $_{\alpha 1}$ 線)で表したとき、ほぼ 7.2° の位置にピークを有するX線粉末回折パターンを示す、化合物IのC型結晶。

- 20 〔11〕 回折角 2θ (CuK $_{\alpha 1}$ 線)で表したとき、ほぼ 6.0° 、 7.2° 、 10.6° 、 11.9° 、 14.4° 、 15.2° および 18.0° の位置にピークを有するX線粉末回折パターンを示す上記〔10〕に記載のC型結晶。

〔12〕 昇温速度が $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の示差走査熱量測定において、約 128°C に脱水吸熱ピークを有する上記〔10〕または〔11〕に記載のC型結晶。

- 25 〔13〕 回折角 2θ (CuK $_{\alpha 1}$ 線)で表したとき、ほぼ 7.3° の位置にピークを有するX線粉末回折パターンを示す、化合物IのD型結晶。

〔14〕 回折角 2θ (CuK $_{\alpha 1}$ 線)で表したとき、ほぼ 7.3° 、 8.9° 、

11. 6°、14. 8° および 17. 7° の位置にピークを有する X 線粉末回折パターンを示す上記〔13〕に記載の D 型結晶。

〔15〕 昇温速度が 10℃/分の示差走査熱量測定において、約 134℃に脱水吸熱ピークを有する上記〔13〕または〔14〕に記載の D 型結晶。

5 〔16〕 上記〔1〕～〔15〕のいずれかに記載の結晶を有効成分として含む医薬。

〔17〕 上記〔1〕～〔15〕のいずれかに記載の結晶を含む医薬組成物。

〔18〕 化合物 I の A 型結晶の製造方法であって、以下の A-1～A-9 群のいずれかから選択される有機溶媒に

10 (a) 化合物 II を溶解させ、これに水を添加した溶液から化合物 I の A 型結晶を晶析させるか、または

(b) 化合物 I の B 型結晶、C 型結晶または D 型結晶を溶解させ、該溶液から化合物 I の A 型結晶を晶析させる

ことを特徴とする製造方法：

15 A-1 群：キシレン、テトラリン、ジフェニルエーテル、シクロヘキサン、n-ヘキサン、メチルシクロヘキサンおよび n-ヘプタンからなる群から選択される単一溶媒；

A-2 群：キシレン、テトラリン、ジフェニルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸 n-プロピル、酢酸イソブチルおよび酢酸 n-ブチルからなる群から選択される 1 種の有機溶媒とシクロヘキサンとの混合溶媒；

A-3 群：キシレン、トルエン、テトラリンおよびシクロペンチルメチルエーテルからなる群から選択される 1 種の有機溶媒と n-ヘキサンとの混合溶媒；

25 A-4 群：キシレン、シクロペンチルメチルエーテル、酢酸エチル、酢酸 n-プロピル、酢酸イソブチルおよび酢酸 n-ブチルからなる群から選択される 1 種の有機溶媒とメチルシクロヘキサンとの混合溶媒；

A-5 群：キシレン、トルエン、テトラリン、酢酸イソプロピル、酢酸イソブ

チルおよび酢酸 *n*-ブチルからなる群から選択される 1 種の有機溶媒と *n*-ペンタンとの混合溶媒；

A-6 群：キシレン、テトラリン、シクロペンチルメチルエーテル、酢酸イソプロピル、酢酸 *n*-プロピル、酢酸イソブチルおよび酢酸 *n*-ブチルからなる

5 群から選択される 1 種の有機溶媒と *n*-ヘプタンとの混合溶媒；

A-7 群：トルエンとジエチルエーテルとの混合溶媒；

A-8 群：テトラリンとクメンとの混合溶媒；および

A-9 群：トルエン、*n*-ヘキサンおよびメチルシクロヘキサンからなる混合溶媒。

10 [19] 化合物 I の B 型結晶の製造方法であって、以下の B-1 群および B-2 群のいずれかから選択される有機溶媒に

(a) 化合物 II を溶解させ、これに水を添加した溶液から化合物 I の B 型結晶を晶析させるか、または

(b) 化合物 I の A 型結晶、C 型結晶または D 型結晶を溶解させ、該溶液から

15 化合物 I の B 型結晶を晶析させる

ことを特徴とする製造方法：

B-1 群：トルエンまたはクロロベンゼンである単一溶媒；および

B-2 群：シクロヘキサンまたは *n*-ヘプタンのいずれか 1 種の有機溶媒と、トルエンとの混合溶媒。

20 [20] 化合物 I の C 型結晶の製造方法であって、以下の C-1 群および C-2 群のいずれかから選択される有機溶媒に

(a) 化合物 II を溶解させ、これに水を添加した溶液から化合物 I の C 型結晶を晶析させるか、または

(b) 化合物 I の A 型結晶、B 型結晶または D 型結晶を溶解させ、該溶液から

25 化合物 I の C 型結晶を晶析させる

ことを特徴とする製造方法：

C-1 群：ジエチルエーテル；および

C-2群：ジエチルエーテルとシクロペンチルメチルエーテルとの混合溶媒。

〔21〕 化合物 I の D 型結晶の製造方法であって、

(a) 化合物 II を、酢酸エチルと n-ペンタンとの混合溶媒に溶解させ、これに水を添加した溶液から化合物 I の D 型結晶を晶析させるか、または

- 5 (b) 化合物 I の A 型結晶、B 型結晶または C 型結晶を該混合溶媒に溶解させ、該溶液から化合物 I の D 型結晶を晶析させることを特徴とする製造方法。

図面の簡単な説明

図 1 は、化合物 I の A 型結晶の ^{13}C 固体 NMR スペクトルチャートを示す。

図 2 は、化合物 I の B 型結晶の ^{13}C 固体 NMR スペクトルチャートを示す。

- 10 図 3 は、化合物 I の C 型結晶の ^{13}C 固体 NMR スペクトルチャートを示す。

図 4 は、化合物 I の D 型結晶の ^{13}C 固体 NMR スペクトルチャートを示す。

図 5 は、スペクトリス (Spectris) 社製 X'Pert Alpha 1 を用いて得られた化合物 I の A 型結晶の粉末 X 線回折スペクトルチャートを示す。

- 15 図 6 は、高輝度放射光施設 SPring-8 BL24XU Hutch B を用いて得られた化合物 I の A 型結晶の粉末 X 線回折スペクトルチャートを示す。

図 7 は、化合物 I の A 型結晶の示差走査熱量測定 (DSC) チャートを示す。

図 8 は、化合物 I の A 型結晶の熱重量分析測定 (TG) チャートを示す。

- 20 図 9 は、スペクトリス (Spectris) 社製 X'Pert Alpha 1 を用いて得られた化合物 I の B 型結晶の粉末 X 線回折スペクトルチャートを示す。

- 図 10 は、高輝度放射光施設 SPring-8 BL24XU Hutch B を用いて得られた化合物 I の B 型結晶の粉末 X 線回折スペクトルチャートを示す。
- 25

図 11 は、化合物 I の B 型結晶の示差走査熱量測定 (DSC) チャートを示す。

図12は、化合物IのB型結晶の熱重量分析測定(TG)チャートを示す。

図13は、スペクトリス(Spectris)社製 X'Pert Alphaを用いて得られた化合物IのC型結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを示す。

- 5 図14は、高輝度放射光施設Spring-8 BL24XU Hutch Bを用いて得られた化合物IのC型結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを示す。

図15は、化合物IのC型結晶の示差走査熱量測定(DSC)チャートを示す。

- 10 図16は、化合物IのC型結晶の熱重量分析測定(TG)チャートを示す。

図17は、スペクトリス(Spectris)社製 X'Pert Alphaを用いて得られた化合物IのD型結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを示す。

- 15 図18は、高輝度放射光施設Spring-8 BL24XU Hutch Bを用いて得られた化合物IのD型結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを示す。

図19は、化合物IのD型結晶の示差走査熱量測定(DSC)チャートを示す。

図20は、化合物IのD型結晶の熱重量分析測定(TG)チャートを示す。

- 20 図21は、化合物IのA型～D型結晶および化合物IIのラマンスペクトルチャートを示す。

図22は、化合物IのA型～D型結晶および化合物IIのラマンスペクトルチャート($3400 \sim 3160 \text{ cm}^{-1}$)を示す。

- 25 図23は、化合物IのA型～D型結晶のラマンスペクトルチャート($3050 \sim 2840 \text{ cm}^{-1}$)を示す。

図24は、化合物IのA型～D型結晶のラマンスペクトルチャート($1720 \sim 1520 \text{ cm}^{-1}$)を示す。

図 2 5 は、化合物 I の A 型～D 型結晶および化合物 II の吸湿性を示すグラフである。—◆—は化合物 II、—■—は A 型結晶、—▲—は B 型結晶、—●—は C 型結晶、—×—は D 型結晶の結果を示す。

図 2 6 は、化合物 I の A 型～D 型結晶の各 p H における溶解度を示すグラフである。—■—は A 型結晶、—▲—は B 型結晶、—●—は C 型結晶、—×—は D 型結晶の結果を示す。

発明の詳細な説明

本発明の *N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[3, 3, 3-トリフルオロ-2, 2-ジヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル]-*L*-プロリンアミドの結晶、より具体的には化合物 I の結晶は、化合物 II、即ち、ケトン体を出発物質として製造することができる。このケトン体は、WO 0 3 / 0 6 6 6 7 1 に記載の方法によって製造することができる。

本発明者らの研究によって、化合物 I の結晶として、少なくとも 4 種類の異なる結晶形の存在が確認された。本明細書では、この 4 種類の結晶形をそれぞれ、A 型、B 型、C 型および D 型と称する。

化合物 I の結晶は、X 線粉末回折パターンにおいて、特徴的なピークを示す。即ち、該結晶は、回折角 2θ (Cu $K_{\alpha 1}$ 線) で表したとき、約 $7.0^{\circ} \sim 8.5^{\circ}$ の位置に特徴的なピーク、具体的には少なくとも 1 本のピークを有する X 線粉末回折パターンを示す。

スペクトリス (Spectris) 社製 X'Pert Alpha 1 の装置を用いて実施例で示す条件下で測定したときの A 型、B 型、C 型および D 型の各結晶の特徴的な主ピークの回折角 (2θ (Cu $K_{\alpha 1}$ 線)) は以下のとおりである。

表 1

結晶	回折角 2θ (Cu K $_{\alpha 1}$ 線)
A型	5.7° , 6.0° , 7.6° , 8.0° , 12.3° , 12.6° , 16.2°
B型	6.5° , 8.0° , 8.6° , 9.5° , 10.2° , 11.0° , 14.2° , 20.3°
C型	6.0° , 7.2° , 10.6° , 11.9° , 14.4° , 15.2° , 18.0°
D型	7.3° , 8.9° , 11.6° , 14.8° , 17.7°

化合物 I の結晶は、回折角 2θ (10 KeV) で表したときには、約 5.6°
 ~ 6.9° の位置に特徴的なピーク、具体的には少なくとも 1 本のピークを有
 5 する X線粉末回折パターンを示す。

高輝度放射光施設 SPring-8 BL24XU Hutch B (財団
 法人高輝度光科学研究センター (JASRI)) の装置を用いて実施例で示す条
 件下で測定したときの化合物 I の A 型~D 型の各結晶の特徴的な主ピークの回
 折角 (2θ (10 KeV)) は以下のとおりである (図 6、10、14 および 1
 10 8 参照)。

表 2

回折角 2θ (10 KeV)			
A 型結晶	B 型結晶	C 型結晶	D 型結晶
5.30°	5.21°	5.22°	4.38°
5.45°	6.36°	5.74°	4.68°
6.08°	6.90°	6.12°	4.84°
6.29°	8.18°	6.47°	5.16°
6.44°	8.83°	8.54°	5.37°
9.86°	11.18°	9.14°	5.91°
10.15°	11.36°	10.68°	6.14°
10.80°		11.41°	6.35°
11.54°		11.65°	6.45°
13.39°		12.20°	7.20°
14.14°		12.74°	8.45°
16.18°		13.12°	9.36°
16.48°		13.31°	10.56°
		13.90°	11.95°
		14.45°	

化合物 I の A 型～D 型の各結晶の、昇温速度が 10℃/分の示差走査熱量測定 (DSC) における特性および熱重量分析 (TG) における特性は以下のとおりである。

表 3

結晶	D S C		T G
	脱水吸熱ピーク (°C)		脱水オンセット温度 (°C)
	オンセット温度	ピーク温度	
A型	1 3 4	1 3 9	1 4 1
B型	1 1 3	1 2 0	1 1 2
C型	1 1 2	1 2 8	1 1 8
D型	1 2 2	1 3 4	1 2 7

本発明の化合物 I の各結晶と化合物 II についてラマン分光分析を行うと、各結晶は約 3 3 8 0 ~ 約 3 1 7 0 cm^{-1} の範囲において 2 つのピークを有するが、化合物 II では該範囲においてピークを持たないことから、化合物 I の結晶と化合物 II とは区別される (図 2 2 参照)。また、A 型 ~ D 型結晶は、各々約 3 3 8 0 ~ 約 3 1 7 0 cm^{-1} の範囲 (図 2 2 参照)、約 3 0 5 0 ~ 約 2 8 5 0 cm^{-1} の範囲 (図 2 3 参照)、約 1 7 0 0 ~ 約 1 6 2 0 cm^{-1} の範囲 (図 2 4 参照) においてピークパターンが異なり、各結晶間で区別できる。

本発明の化合物 I の A 型結晶、B 型結晶、C 型結晶および D 型結晶は、本明細書に記載の物理化学的性質によって特定されるものであるが、上記データは、測定方法や測定機器によって多少変わるものであるから、厳密に解されるべきではない。また、A 型結晶、B 型結晶、C 型結晶および D 型結晶は、純粋な結晶に限られず、未知の結晶を含めた他の結晶が混在しているものであってもよい。

A 型結晶

化合物 I の A 型結晶は、実施例または以下に記載した方法によって製造することができる。即ち、A 型結晶は、化合物 II を特定溶媒に溶解し、水を添加したのち放置することにより製造できる。「放置」は、通常、ゆっくりと攪拌しな

がらまたは静置させて数時間ないし数日間(好ましくは、少なくとも約6時間、さらに好ましくは、少なくとも約18時間)、通常、室温(例えば、約20℃～約30℃)において行われる。

- 5 ここに於ける、特定溶媒としては、例えば、以下のA-1群から選ばれる単一溶媒が挙げられる。

A-1群：キシレン、テトラリン、ジフェニルエーテル、シクロヘキサン、n-ヘキサン、メチルシクロヘキサンおよびn-ヘプタン

また、特定溶媒としては、例えば、以下のA-2群～A-6群から選ばれる2種混合溶媒も挙げられる。

- 10 A-2群：シクロヘキサンと下記溶媒との混合溶媒

キシレン、テトラリン、ジフェニルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-プロピル、酢酸イソブチルおよび酢酸n-ブチルからなる群から選択される1種の有機溶媒。

A-3群：n-ヘキサンと下記溶媒との混合溶媒

- 15 キシレン、トルエン、テトラリンおよびシクロペンチルメチルエーテルからなる群から選択される1種の有機溶媒。

A-4群：メチルシクロヘキサンと下記溶媒との混合溶媒

20 キシレン、シクロペンチルメチルエーテル、酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸イソブチルおよび酢酸n-ブチルからなる群から選択される1種の有機溶媒。

A-5群：n-ペンタンと下記溶媒との混合溶媒

キシレン、トルエン、テトラリン、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチルおよび酢酸n-ブチルからなる群から選択される1種の有機溶媒。

A-6群：n-ヘプタンと下記溶媒との混合溶媒

- 25 キシレン、テトラリン、シクロペンチルメチルエーテル、酢酸イソプロピル、酢酸n-プロピル、酢酸イソブチルおよび酢酸n-ブチルからなる群から選択される1種の有機溶媒。

その他の特定溶媒としては、例えば、トルエンとジエチルエーテルとの混合溶媒（A－7群）、テトラリンとクメンとの混合溶媒（A－8群）、または、下記実施例に示すトルエン、n－ヘキサンおよびメチルシクロヘキサンからなる3種混合溶媒（A－9群）も挙げられる。

- 5 これらの溶媒の使用量は、使用する溶媒の種類や混合比によって異なるため一概に規定することは困難であるが、化合物 II を溶解するのに必要な最小量が好ましい。また、水の添加量は、ジオール体を形成するに必要な量であって、収率を上げるために化合物 II と当モル～やや過剰量の範囲から選択するのが好ましく、化合物 II 1モルに対し約1モル～約1.5モル添加するのがより
- 10 好ましい。なお、水の添加は、人為的に行わず、大気中の水分を吸収させることによって行える場合もある。混合溶媒を用いる場合には、例えば、混合溶媒に化合物 II を溶解させて放置してもよいし、一方の有機溶媒に化合物 II を溶解させて放置し、これに他の有機溶媒を添加して放置してもよい。かくして析出した結晶は、通常、濾取後、適当な溶媒で洗浄し、乾燥される。
- 15 また、A型結晶は下記で得られるB型結晶、C型結晶またはD型結晶を上記特定溶媒に溶解させ、同様に晶析させることによって得ることもできる。

B型結晶

- 化合物 I のB型結晶は、実施例または以下に記載した方法によって製造することができる。即ち、特定溶媒として次の単一溶媒または混合溶媒を用いるほ
- 20 かは、前記のA型結晶の場合と同様にして製造することができる。

単一溶媒としては、トルエンまたはクロロベンゼンが例示できる（B－1群）。

混合溶媒としては、シクロヘキサンまたはn－ヘプタンのいずれか1種の有機溶媒と、トルエンとの混合溶媒が例示できる（B－2群）。

- また、B型結晶は、上記で得られるA型結晶あるいは下記で得られるC型結
- 25 晶またはD型結晶を上記特定溶媒に溶解させ、同様に晶析させることによって得ることもできる。

C型結晶

化合物 I の C 型結晶は、実施例または以下に記載した方法によって製造することができる。即ち、特定溶媒として次の単一溶媒または混合溶媒を用いる場合は、前記の A 型結晶の場合と同様にして製造することができる。

単一溶媒としては、ジエチルエーテルが例示できる (C-1 群)。

- 5 混合溶媒としては、ジエチルエーテルとシクロペンチルメチルエーテルの組み合わせが例示できる (C-2 群)。

また、C 型結晶は、上記で得られる A 型結晶または B 型結晶あるいは下記で得られる D 型結晶を上記特定溶媒に溶解させ、同様に晶析させることによって得ることもできる。

10 D 型結晶

化合物 I の D 型結晶は、実施例または以下に記載した方法によって製造することができる。即ち、特定溶媒として酢酸エチルと n-ペンタンとの混合溶媒を用いて、前記の A 型結晶の場合と同様にして製造することができる。

- 15 16 また、D 型結晶は、上記で得られる A 型結晶、B 型結晶または C 型結晶を上記の混合溶媒に溶解させ、同様に晶析させることによって得ることもできる。

上記各製法によって得られる本発明の結晶は、化合物 II のトリフルオロメチルケトン部分のケトン部分がジオールに変換されている。このことは、後記に示す¹³C 固体核磁気共鳴スペクトルによって確認されている。

- 20 本発明の結晶化された化合物は、エラスターゼ阻害活性を有し、好中球エラスターゼが病態発症に関与していると考えられている疾患、例えば、慢性閉塞性肺疾患 (肺気腫および慢性気管支炎を含む)、慢性および急性間質性肺炎、特発性間質性肺炎 (IIP)、びまん性汎細気管支炎、嚢胞性肺線維症、急性肺傷害 (ALI) / 急性呼吸促迫症候群 (ARDS)、気管支拡張症、喘息、膵炎、腎炎、肝炎 (肝不全)、慢性関節リウマチ、関節硬化症、変形性関節炎、乾癬、歯周病、アテローム性動脈硬化症、臓器移植における拒絶反応、虚血・再灌流時の組織傷害、
25 ショック、敗血症、播種性血管内凝固症 (DIC) や深部静脈血栓症等を含む血液凝固異常、結膜炎、角膜炎、角膜潰瘍、クローン病、全身性エリテマトーデスの

予防および／または治療剤として有用であると期待される。

本発明の化合物 I の結晶は、好ましくは経口投与される。その投与量は、投与経路、患者の症状、体重および年齢などにより大いに変動し得る。例えば、経口投与の場合、有効成分の用量は、通常 1 日につき体重 60 kg 当たり約 0.

5 5～約 5000 mg の範囲内であり、好ましくは 1 日につき体重 60 kg 当たり約 5～約 2000 mg の範囲内であり、最も好ましくは 1 日につき体重 60 kg 当たり 15～300 mg の範囲内にある。

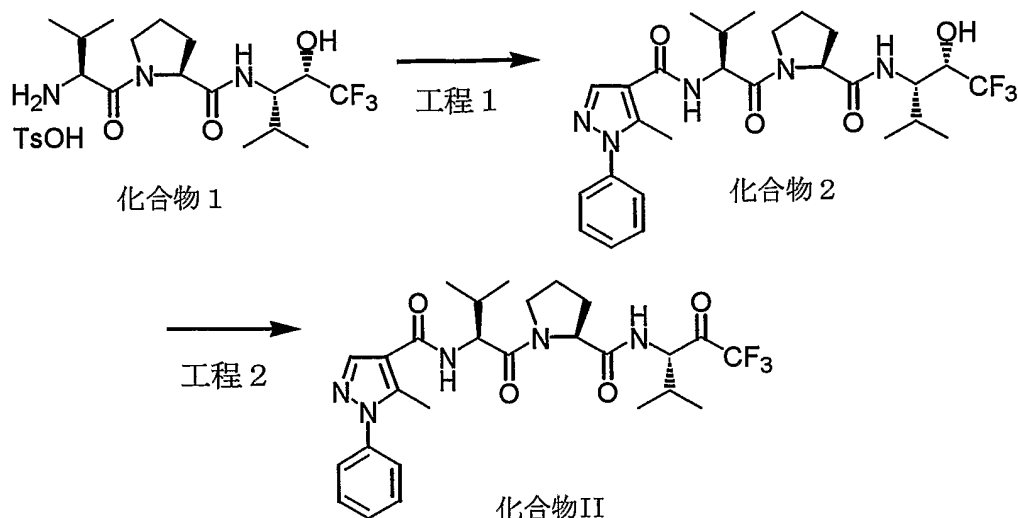
本発明の化合物 I の結晶は、通常の製剤の形で投与される。かかる通常の製剤としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、水性もしくは油性の
10 液剤などが挙げられる。これらの製剤は、化合物 I の結晶を 0.01 重量%以上、好ましくは 0.1～70 重量%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を含有していてもよい。

これらの薬学上の製剤は、通常の薬学的に許容しうる製剤化成分を用い、通常の手法にて調合、製剤され得る。製剤化成分としては、製剤分野において常
15 用され、かつ有効成分と反応しない物質が用いられる。

実施例

以下、参考例および実施例を挙げて本発明の新規な結晶について説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

参考例 1：*N*－[(5－メチル－1－フェニル－1*H*－ピラゾール－4－イル)カルボニル]－*L*－バリル－*N*－[(1*S*)－3, 3, 3－トリフルオロ－1－イソプロピル－2－オキソ－プロピル]－*L*－プロリンアミド (化合物 II) の製造
20



工程 1) *N*-[(5-メチルー1-フェニルー1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリルー-*N*-[(1*S*, 2*S*)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル]-*L*-プロリンアミド (化合物

5 2) の製造

工程 1 の出発物質である *L*-バリルー-*N*-[(1*S*, 2*S*)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル]-*L*-プロリンアミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩 (化合物 1) は、WO 00/52032 に記載の方法に準じて製造した。

- 10 得られた化合物 1 56.4 g (0.10 mol) および J. Heterocycl. Chem., 24(6) 1669-1675 (1987) に記載の方法に従って製造した 5-メチルー1-フェニルピラゾール-4-カルボン酸 22.2 g (0.11 mol) を含むピリジン溶液 (300 ml) に、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を 24.0 g (0.13 mol) 加え、室温にて 4 時間攪拌した。そののち、反応液を減圧濃縮した。

15 残渣に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液で 3 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標題化合物 (化合物 2) 37.6 g (収率 65%) を得た。

APCI-MS : 552 (MH^+)

工程 2) *N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[(1*S*)-3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソ-プロピル]-*L*-プロリンアミド (化合物 II) の製

5 造

化合物 2 53.1 g (96.3 mmol) を塩化メチレン (440 ml) とジメチルスルホキシド (110 ml) の混合溶媒に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 73.8 g (0.39 mmol) を加え、氷冷下で懸濁し、これにジクロロ酢酸 8.1 ml (96.3 mmol) を滴下し、氷冷下で 15 分間攪拌した。反応完了後、反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、氷水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：酢酸エチル-*n*-ヘキサン) で精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮乾固し、非晶質である標題化合物 (化合物 II) 46.3 g (収率 88%) を得た。

APCI-MS : 550 (MH^+)

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 C 58.05、H 6.32、F 10.20、N 12.54

実験値 C 57.84、H 6.32、F 10.11、N 12.38

20 実施例 1 : 化合物 I の A 型結晶の製造

キシレン 350 ml に化合物 II 88.5 g (0.16 mol) を加え、50°C の湯浴中で溶解させ、蒸留水 3.0 ml (0.17 mol) を加え室温で 1 時間緩やかに攪拌した。結晶が析出してきたところに、シクロヘキサン 700 ml を徐々に追加し一晩攪拌した。析出した結晶を濾取し、結晶をキシレン：シクロヘキサン = 1 : 2 (100 ml) で洗浄した後、50°C で 3 日間送風乾燥して化合物 I の A 型結晶を得た。収量 85.7 g (収率 94%)

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ として

計算値 C 57.13、H 6.39、F 10.04、N 12.34

測定値 C 57.18、H 6.32、F 10.03、N 12.38

実施例 2：化合物 I の A 型結晶の製造

トルエン：n-ヘキサン：メチルシクロヘキサン=2：2：1の混合溶媒 1
5 55 ml に化合物 II 15.5 g (28.2 mmol) を加え 50℃ の湯浴中
で溶解させた。容器口を開口したまま室温で 2 日間緩やかに攪拌し、析出した
結晶を濾取した。得られた結晶を 40℃ で一晩送風乾燥して化合物 I の A 型結
晶を得た。収量 6.2 g (収率 39%)

元素分析：C₂₇H₃₆F₃N₅O₅として

10 計算値 C 57.13、H 6.39、F 10.04、N 12.34

測定値 C 57.25、H 6.41、F 10.00、N 12.29

実施例 3：化合物 I の A 型結晶の製造

シクロペンチルメチルエーテル 10 ml に化合物 II 1.0 g (1.82 m
mol) を加えて室温で溶解させ、メチルシクロヘキサン 5 ml と蒸留水 33
15 μl (1.82 mmol) を加え室温で一晩緩やかに攪拌した。析出した結晶
を濾取し、45℃ で 2 日間送風乾燥して化合物 I の A 型結晶を得た。収量 0.
70 g (収率 70%)

実施例 4：化合物 I の B 型結晶の製造

トルエン 100 ml に化合物 II 10.0 g (18.2 mmol) を加えて
20 室温で溶解させ、蒸留水 0.33 ml (18.2 mmol) を加え室温で一晩
緩やかに攪拌した。析出した結晶を濾取し、45℃ で 5 日間送風乾燥して化
合物 I の B 型結晶を得た。収量 8.1 g (収率 78%)

元素分析：C₂₇H₃₆F₃N₅O₅として

計算値 C 57.13、H 6.39、F 10.04、N 12.34

25 測定値 C 57.11、H 6.34、F 10.19、N 12.35

実施例 5：化合物 I の C 型結晶の製造

シクロペンチルメチルエーテル 4.5 ml に実施例 4 で得られた化合物 I の

B型結晶 1.50 g (2.64 mmol) を加えてホットプレート上で溶解した後、ジエチルエーテル 13.5 ml を加え室温で3日間緩やかに攪拌した。析出した結晶を濾取し、得られた結晶をジエチルエーテル 4 ml で洗浄した後、50℃で一晩送風乾燥して、化合物 I のC型結晶を得た。収量 0.93 g (収率 62%)

元素分析: $C_{27}H_{36}F_3N_5O_5$ として

計算値 C 57.13、H 6.39、F 10.04、N 12.34

測定値 C 56.95、H 6.36、F 10.03、N 12.25

実施例 6 : 化合物 I のA型結晶の製造

- 10 シクロペンチルメチルエーテル 16 ml に実施例 4 で得られた化合物 I のB型結晶 4.00 g (7.05 mmol) を加えてホットプレート上で溶解した後、シクロヘキサン 16 ml を加え室温で一晩緩やかに攪拌した。析出した結晶を濾取し、結晶をシクロペンチルメチルエーテル : シクロヘキサン = 1 : 1 (5 ml) で洗浄した後、50℃で2日間送風乾燥して化合物 I のA型結晶を得た。収量 3.64 g (収率 91%)

実施例 7 : 化合物 I のD型結晶の製造

- 酢酸エチル 3.75 ml に上記実施例で得られたA型結晶 500 mg (0.88 mmol) を加えてホットプレート上で溶解し、n-ペンタン 10 ml を加え、室温で攪拌することなく3日間放置した。析出した結晶を濾取し、得られた結晶をn-ペンタン 5 ml で洗浄した後、減圧下、40℃で乾燥して、化合物 I のD型結晶を得た。収量 330 mg (収率 66%)

元素分析: $C_{27}H_{36}F_3N_5O_5$ として

計算値 C 57.13、H 6.39、F 10.04、N 12.34

測定値 C 57.01、H 6.22、F 9.92、N 12.33

25 実施例 8 : 化合物 I のA型結晶の製造

酢酸イソプロピル 62 ml に化合物 II 20.7 g (37.7 mmol) を添加し50℃のホットプレート上で溶解させ、蒸留水 0.75 ml (41.4

mmol)を加えた後、50℃でシクロヘキサン62mlを徐々に加えた。室温で3日間緩やかに攪拌すると結晶が析出してきたので、蒸留水を0.27ml追加し、室温でシクロヘキサン124mlを徐々に追加した後、一晚攪拌した。析出した結晶を濾取し、50℃で一晩送風乾燥して化合物IのA型結晶を

5 得た。収量17.4g (収率82%)

元素分析: $C_{27}H_{36}F_3N_5O_5$ として

計算値 C 57.13、H 6.39、F 10.04、N 12.34

測定値 C 57.06、H 6.24、F 9.82、N 12.34

^{13}C 固体核磁気共鳴スペクトル

10 実施例で得られた化合物IのA型結晶、B型結晶、C型結晶およびD型結晶を用いて ^{13}C NMR測定を行った。

測定条件は以下のとおりである。

装置: バリアン (Varian) 社製 マーキュリープラス (mercury plus)

15 磁場: 400MHz

固体状態の ^{13}C 核磁気共鳴スペクトルを図1 (A型結晶)、図2 (B型結晶)、図3 (C型結晶) および図4 (D型結晶) に示す。

この結果、A型～D型の結晶のいずれも、トリフルオロメチルケトンのカルボニル炭素に由来するピーク (通常190ppm付近) は見られず、ジオールの4級炭素に由来するピーク (95ppm付近) が検出され、トリフルオロメチルケトン部分が2本の水酸基、即ち、ケトン体からジオール体に変換されていることが確認できた。

粉末X線結晶回折、熱分析およびラマン分光分析

25 実施例で得られた化合物IのA型結晶、B型結晶、C型結晶およびD型結晶について、以下の条件により、粉末X線回折測定 (2種類)、示差走査熱量計 (DSC) および熱重量分析計 (TG) による熱分析、ならびにラマン分光分析を行った。ラマン分光分析を除くそれぞれの結果をA型結晶については図5～図

8に、B型結晶については図9～図12に、C型結晶については図13～図16に、D型結晶については図17～図20に示す。

尚、ラマン分光分析は、化合物IIについても行い、図21に、ラマンスペクトルのチャートを、図22～図24に、図21のラマンスペクトルのチャートを
5 拡大したもの（各々 $3400\sim 3160\text{ cm}^{-1}$ 、 $3050\sim 2840\text{ cm}^{-1}$ 、 $1720\sim 1520\text{ cm}^{-1}$ ）を示す。尚、図21と図22は各結晶と化合物IIのデータを重ねて示し、図23と図24は各結晶のデータを重ねて示す。

(1) 粉末X線回折

装置：スペクトリス (S p e c t r i s) 社製 X' P e r t A l p h a 1

10 線源：CuK $_{\alpha 1}$ 線

管電圧：45 kV

管電流：40 mA

検出器：X' C e l e r a t o r

ステップ：0.0167°

15 各ステップにおける積算時間：100秒/ステップ

ソーラスリット：0.01 r a d i a n

(2) 高輝度放射光施設 S P r i n g - 8 B L 2 4 X U H u t c h B (財
団法人高輝度光科学研究センター (J A S R I)) を用いた粉末X線回折：

装置：B L 2 4 X U H u t c h B に設置された小型回折計

20 測定エネルギー：10 KeV

測定試料：1 mm ϕ ガラスキャピラリーに封入

第1スリット：0.2 mm

第2スリット：0.1 mm

測定間隔：0.004° (2 θ)

25 測定範囲：3.2～24.1° (2 θ)

スキャン速度：2～4 秒

(3) 示差走査熱量計 (D S C) による熱分析

装置：パーキンエルマー (Perkin Elmer) 社製 Pyris 1

試料量：3～4 mg

試料セル：アルミニウムセル

窒素ガス流量：20 ml / 分

5 昇温速度：10 °C / 分

(4) 熱重量分析計 (TG) による熱分析

装置：パーキンエルマー (Perkin Elmer) 社製 TGA 7

試料量：5～10 mg

試料セル：プラチナパン

10 窒素ガス流量：70 ml / 分

昇温速度：10 °C / 分

(5) ラマン分光分析

装置：日本分光社製レーザーラマン分光光度計 NRS-2100

Ar⁺レーザー：514.5 nm, 100 mW

15 試料照射系：後方散乱照射

マクロ対物レンズ

アパーチャー：200 μm

入射スリット S1：100 μm

中間スリット S3：200 μm

20 中間スリット S5：200 μm

測定範囲：400 cm⁻¹～4000 cm⁻¹

測定時間：900 秒

積算回数：3～6 回

試験例 1：ヒト好中球エラスターゼ (HNE) 誘発肺出血に対する抑制活性

25 ハムスターにヒト好中球エラスターゼを気管支内投与すると肺において出血が誘発される。このため、エラスターゼ投与の一定時間後に経気道的に肺を洗浄して得られる気管支肺胞洗浄液中にはヘモグロビンが検出される。本実験は、

このヘモグロビン濃度を測定することにより、本発明の結晶によってこの出血がどの程度抑制するか試験した。

ハムスター（S y r i a n系、7～10週齢の雄性）を一群あたり4～16匹に分け、各群について以下の処理を行った。

5 （a）結晶の非投与群（病態対照群）：

25 単位のヒト好中球エラスターゼ（エラスチンプロダクト社（Elastin Product Co., Inc.））を溶解した生理食塩水0.2mlをハムスターの気管支内に投与して肺出血を誘発せしめた。エラスターゼ投与の1時間後、ハムスターを脱血により屠殺し、生理食塩液2.5mlで経気道的に肺胞を2回洗浄し、
10 その肺胞洗浄液5ml中のヘモグロビン濃度（414nmの吸光度（ A_{414} ））を測定した。

（b）結晶投与群：

化合物IのA型結晶、B型結晶、C型結晶およびD型結晶に、0.5%トラガント溶液を加えて懸濁させ、これをハムスターに経口投与した（投与量：1
15 0mg/kg）。30分後、前記（a）と同様の方法によりヒト好中球エラスターゼを投与した。そして、その1時間後に（a）と同様にして肺胞洗浄液中のヘモグロビン濃度を測定した。

その結果、上記各結晶は、ヒト好中球エラスターゼ（HNE）誘発肺出血に対する抑制活性を有していることが確認された。

20 試験例2：平衡吸湿性試験

実験室内の雰囲気中に一晚おいた化合物II、化合物IのA型結晶、B型結晶、C型結晶およびD型結晶各々約50mgを、無機塩の飽和水溶液で調湿したデシケーター（25℃、0～93%RH；RHは相対湿度を意味する）に入れ、
25 ほぼ一定の重量になるまで経時的に測定を行った（最大1箇月）。試験結果を図25に示す。図25から明らかなように、化合物IIは相対湿度に応じて重量は変化し、高湿度になるほど重量増加が認められたが、化合物IのA型結晶、B型結晶、C型結晶およびD型結晶はいずれもほとんど重量変化が認められな

った。

試験例 3：溶解度試験

(1) 水に対する溶解度

化合物 I の A 型結晶、B 型結晶、C 型結晶および D 型結晶の各々適量と蒸留
5 水をマイクロテストチューブに入れ、37℃で約 5 時間振盪し飽和させた。振盪
後、メンブランフィルターで濾過し、水に対する溶解度を HPLC で定量した。
その結果、A 型結晶の溶解度は $630 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、B 型結晶のそれは 1850
 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、C 型結晶のそれは $1600 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、および D 型結晶のそれは
 $1430 \mu\text{g}/\text{ml}$ と、いずれの結晶も水に対して良く溶解した。

10 (2) 各 pH (2～9) の緩衝液に対する溶解度

化合物 I の A 型結晶、B 型結晶、C 型結晶および D 型結晶の各々適量と各 p
H の 0.1 mol/l リン酸緩衝液をマイクロテストチューブに入れ、37℃で
約 5 時間振盪し飽和させた。振盪後、メンブランフィルターで濾過し、それぞ
れ
15 ぞれの溶解度を HPLC で定量した。試験結果を図 26 に示す。A 型結晶、B 型
結晶、C 型結晶および D 型結晶は各々 pH 3～8 の間でほぼ一定に溶解するこ
とが判明した。

試験例 4：固体安定性試験（化学的安定性）

化合物 II、化合物 I の A 型結晶、B 型結晶、C 型結晶および D 型結晶を、4
0℃で保存し、一定期間経過後の残存量、幾何異性体量および分解物等の類縁
20 物質量を HPLC で定量した。その結果、40℃、2 箇月保存すると、化合物
II には幾何異性体量の増加が認められたが、A 型結晶、B 型結晶、C 型結晶お
よび D 型結晶はいずれも幾何異性体量や類縁物質量の増加は認められなかった。
さらに、A 型結晶は 9 箇月経過後であっても幾何異性体量や類縁物質量の増加
は認められなかった。

25 試験例 5：固体安定性試験（物理的安定性）

本発明の A 型結晶を、40℃密栓、60℃密栓および 60℃－75%RH で
15 日間保存し、性状および結晶について確認した。なお、結晶は、粉末 X 線

回折(スペクトリス(Spectris)社製 X'Pert Alpha 1)により確認した。その結果、A型結晶はいずれの条件であっても、性状に変化は無く、A型結晶のままであることが確認された。

産業上の利用可能性

- 5 本発明の結晶化された化合物は、エラスターゼ阻害活性を有することにより好中球エラスターゼが病態発症に関与していると考えられている疾患の予防および／または治療剤の原薬として有用である。

- 10 本出願は、日本で出願された特願2004-251716および特願2005-130015を基礎としており、それらの内容は本出願にすべて包含されるものである。

請求の範囲

1. N -[(5-メチル-1-フェニル-1 H -ピラゾール-4-イル)カルボニル]- L -バリル- N -(3, 3, 3-トリフルオロ-2, 2-ジヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル)- L -プロリンアミドの結晶。
2. N -[(5-メチル-1-フェニル-1 H -ピラゾール-4-イル)カルボニル]- L -バリル- N -[(1 S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2, 2-ジヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル]- L -プロリンアミドの結晶。
3. 回折角 2θ ($\text{Cu K}\alpha_1$ 線)で表したとき、約 $7.0^\circ \sim 8.5^\circ$ の位置に少なくとも1本のピークを有するX線粉末回折パターンを示す請求項2に記載の結晶。
4. 回折角 2θ ($\text{Cu K}\alpha_1$ 線)で表したとき、ほぼ 7.6° および 8.0° の位置にピークを有するX線粉末回折パターンを示す、 N -[(5-メチル-1-フェニル-1 H -ピラゾール-4-イル)カルボニル]- L -バリル- N -[(1 S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2, 2-ジヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル]- L -プロリンアミドのA型結晶。
5. 回折角 2θ ($\text{Cu K}\alpha_1$ 線)で表したとき、ほぼ 5.7° 、 6.0° 、 7.6° 、 8.0° 、 12.3° 、 12.6° および 16.2° の位置にピークを有するX線粉末回折パターンを示す、請求項4に記載のA型結晶。
6. 昇温速度が $10^\circ\text{C}/\text{分}$ の示差走査熱量測定において、約 139°C に脱水吸熱ピークを有する請求項4または5に記載のA型結晶。

7. 回折角 2θ ($\text{CuK}\alpha_1$ 線) で表したとき、ほぼ 8.0° の位置にピークを有する X 線粉末回折パターンを示す、*N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[(1*S*)-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル]-*L*-プロリンアミドの B 型結晶。
8. 回折角 2θ ($\text{CuK}\alpha_1$ 線) で表したとき、ほぼ 6.5° 、 8.0° 、 8.6° 、 9.5° 、 10.2° 、 11.0° 、 14.2° および 20.3° の位置にピークを有する X 線粉末回折パターンを示す請求項 7 に記載の B 型結晶。
9. 昇温速度が $10^\circ\text{C}/\text{分}$ の示差走査熱量測定において、約 120°C に脱水吸熱ピークを有する請求項 7 または 8 に記載の B 型結晶。
10. 回折角 2θ ($\text{CuK}\alpha_1$ 線) で表したとき、ほぼ 7.2° の位置にピークを有する X 線粉末回折パターンを示す、*N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[(1*S*)-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル]-*L*-プロリンアミドの C 型結晶。
11. 回折角 2θ ($\text{CuK}\alpha_1$ 線) で表したとき、ほぼ 6.0° 、 7.2° 、 10.6° 、 11.9° 、 14.4° 、 15.2° および 18.0° の位置にピークを有する X 線粉末回折パターンを示す請求項 10 に記載の C 型結晶。
12. 昇温速度が $10^\circ\text{C}/\text{分}$ の示差走査熱量測定において、約 128°C に脱水吸熱ピークを有する請求項 10 または 11 に記載の C 型結晶。
13. 回折角 2θ ($\text{CuK}\alpha_1$ 線) で表したとき、ほぼ 7.3° の位置にピーク

クを有するX線粉末回折パターンを示す、*N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[(1*S*)-3, 3, 3-トリフルオロ-2, 2-ジヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル]-*L*-プロリンアミドのD型結晶。

5

14. 回折角 2θ (CuK $_{\alpha 1}$ 線) で表したとき、ほぼ7.3°、8.9°、11.6°、14.8° および17.7° の位置にピークを有するX線粉末回折パターンを示す請求項13に記載のD型結晶。

10 15. 昇温速度が10°C/分の示差走査熱量測定において、約134°Cに脱水吸熱ピークを有する請求項13または14に記載のD型結晶。

16. 請求項1～15のいずれかに記載の結晶を有効成分として含む医薬。

15 17. 請求項1～15のいずれかに記載の結晶を含む医薬組成物。

18. *N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[(1*S*)-3, 3, 3-トリフルオロ-2, 2-ジヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル]-*L*-プロリンアミド (化合物I) のA型結晶の製造方法であって、以下のA-1～A-9群のいずれかから選択される有機溶媒に

20 物I) のA型結晶の製造方法であって、以下のA-1～A-9群のいずれかから選択される有機溶媒に

(a) *N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[(1*S*)-3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル]-*L*-プロリンアミドを溶解させ、これに

25 水を添加した溶液から化合物IのA型結晶を晶析させるか、または

(b) 化合物IのB型結晶、C型結晶またはD型結晶を溶解させ、該溶液から化合物IのA型結晶を晶析させる

ことを特徴とする製造方法：

A-1群：キシレン、テトラリン、ジフェニルエーテル、シクロヘキサン、*n*-ヘキサン、メチルシクロヘキサンおよび*n*-ヘプタンからなる群から選択される単一溶媒；

- 5 A-2群：キシレン、テトラリン、ジフェニルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸*n*-プロピル、酢酸イソブチルおよび酢酸*n*-ブチルからなる群から選択される1種の有機溶媒とシクロヘキサンとの混合溶媒；

- 10 A-3群：キシレン、トルエン、テトラリンおよびシクロペンチルメチルエーテルからなる群から選択される1種の有機溶媒と*n*-ヘキサンとの混合溶媒；

A-4群：キシレン、シクロペンチルメチルエーテル、酢酸エチル、酢酸*n*-プロピル、酢酸イソブチルおよび酢酸*n*-ブチルからなる群から選択される1種の有機溶媒とメチルシクロヘキサンとの混合溶媒；

- 15 A-5群：キシレン、トルエン、テトラリン、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチルおよび酢酸*n*-ブチルからなる群から選択される1種の有機溶媒と*n*-ペンタンとの混合溶媒；

A-6群：キシレン、テトラリン、シクロペンチルメチルエーテル、酢酸イソプロピル、酢酸*n*-プロピル、酢酸イソブチルおよび酢酸*n*-ブチルからなる群から選択される1種の有機溶媒と*n*-ヘプタンとの混合溶媒；

- 20 A-7群：トルエンとジエチルエーテルとの混合溶媒；

A-8群：テトラリンとクメンとの混合溶媒；および

A-9群：トルエン、*n*-ヘキサンおよびメチルシクロヘキサンからなる混合溶媒。

- 25 19. *N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[(1*S*)-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル]-*L*-プロリンアミド (化合

物 I) の B 型結晶の製造方法であって、以下の B-1 群および B-2 群のいずれかから選択される有機溶媒に

(a) *N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[(1*S*)-3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソ-プロピル]-*L*-プロリンアミドを溶解させ、これに

5 水を添加した溶液から化合物 I の B 型結晶を晶析させるか、または

(b) 化合物 I の A 型結晶、C 型結晶または D 型結晶を溶解させ、該溶液から化合物 I の B 型結晶を晶析させる

ことを特徴とする製造方法：

- 10 B-1 群：トルエンまたはクロロベンゼンである単一溶媒；および
B-2 群：シクロヘキサンまたは *n*-ヘプタンのいずれか 1 種の有機溶媒と、トルエンとの混合溶媒。

20. *N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[(1*S*)-3, 3, 3-トリフルオロ-2, 2-ジヒドロキシ-1-イソプロピルプロピル]-*L*-プロリンアミド (化合物 I) の C 型結晶の製造方法であって、以下の C-1 群および C-2 群のいずれかから選択される有機溶媒に

15

(a) *N*-[(5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-*L*-バリル-*N*-[(1*S*)-3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソ-プロピル]-*L*-プロリンアミドを溶解させ、これに

20 水を添加した溶液から化合物 I の C 型結晶を晶析させるか、または

(b) 化合物 I の A 型結晶、B 型結晶または D 型結晶を溶解させ、該溶液から化合物 I の C 型結晶を晶析させる

25 ことを特徴とする製造方法：

C-1 群：ジエチルエーテル；および

C-2 群：ジエチルエーテルとシクロペンチルメチルエーテルとの混合溶媒。

21. $N-[(5\text{-メチル}-1\text{-フェニル}-1H\text{-ピラゾール}-4\text{-イル})\text{カルボニル}]-L\text{-バリル}-N-[(1S)\text{-}3, 3, 3\text{-トリフルオロ}-2, 2\text{-ジヒドロキシ}-1\text{-イソプロピルプロピル}]-L\text{-プロリンアミド}$ (化合物 I) のD型結晶の製造方法であって、
- (a) $N-[(5\text{-メチル}-1\text{-フェニル}-1H\text{-ピラゾール}-4\text{-イル})\text{カルボニル}]-L\text{-バリル}-N-[(1S)\text{-}3, 3, 3\text{-トリフルオロ}-1\text{-イソプロピル}-2\text{-オキソプロピル}]-L\text{-プロリンアミド}$ を、酢酸エチルとn-ペンタンとの混合溶媒に溶解させ、これに水を添加した溶液から化合物 I の
- 10 D型結晶を晶析させるか、または
- (b) 化合物 I のA型結晶、B型結晶またはC型結晶を該混合溶媒に溶解させ、該溶液から化合物 I のD型結晶を晶析させることを特徴とする製造方法。

図 1

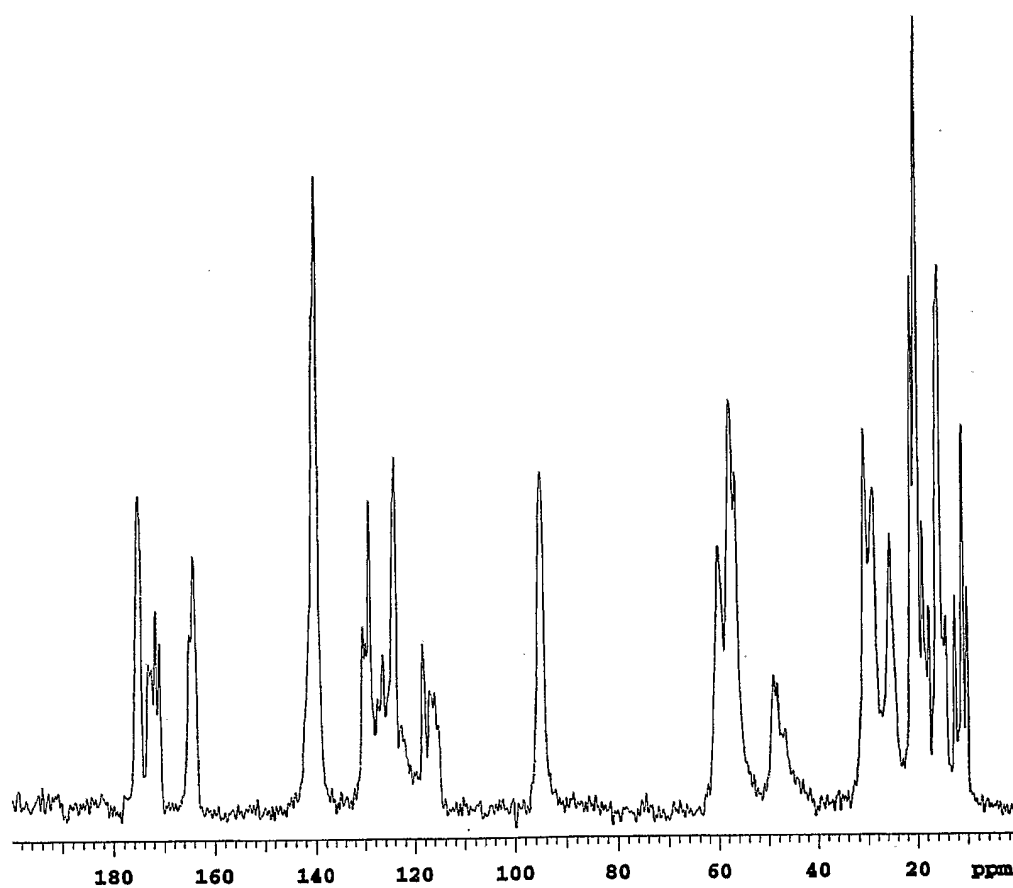


図 2

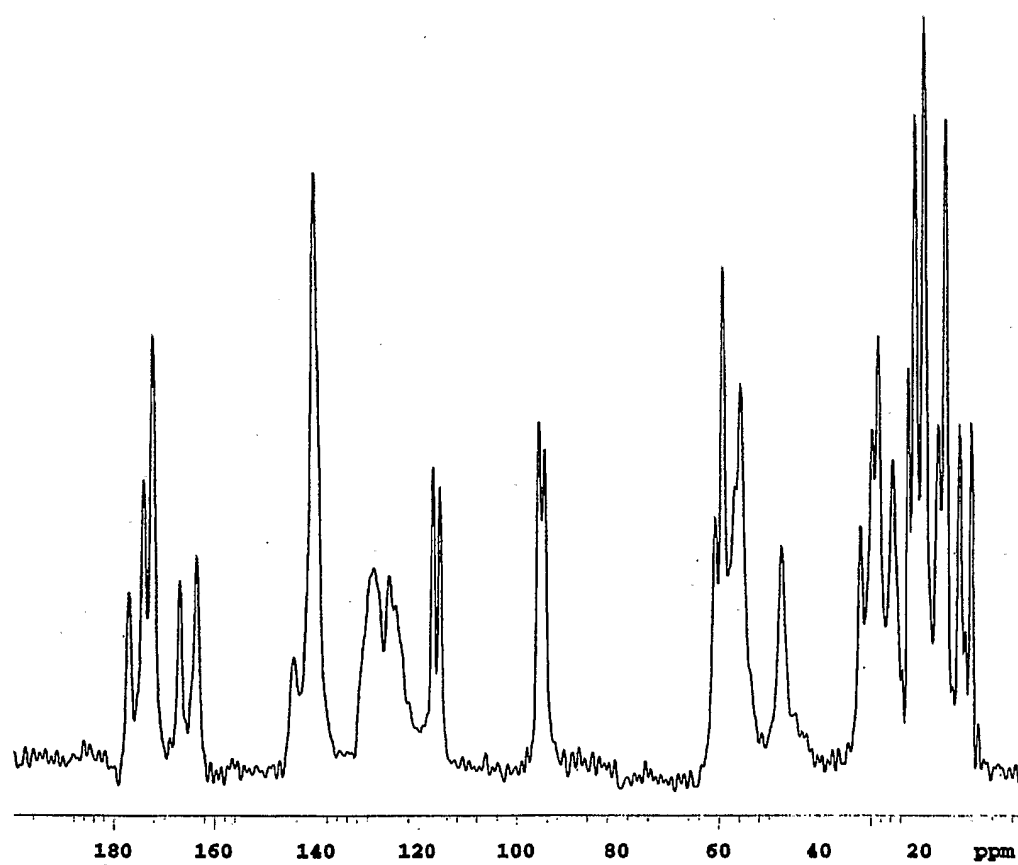


図 3

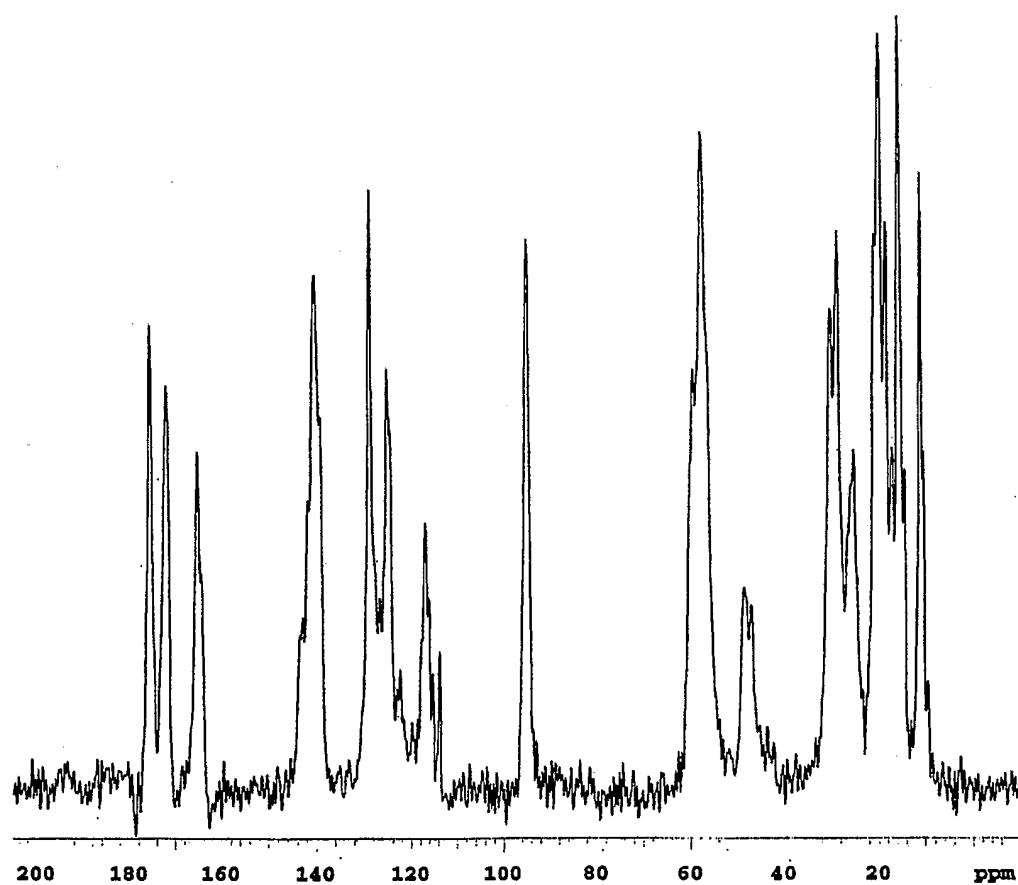


図 4

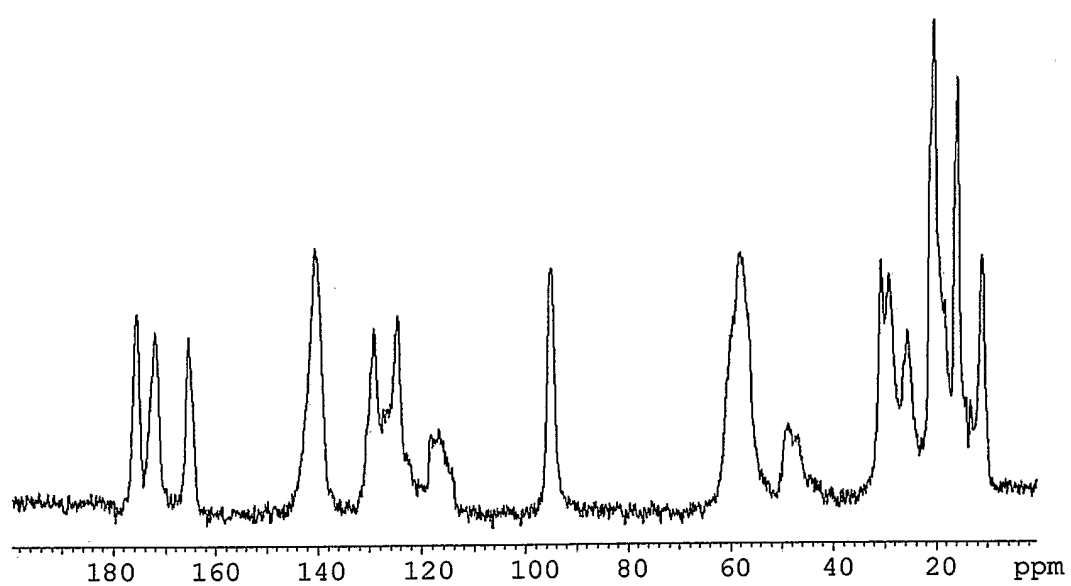


図 5

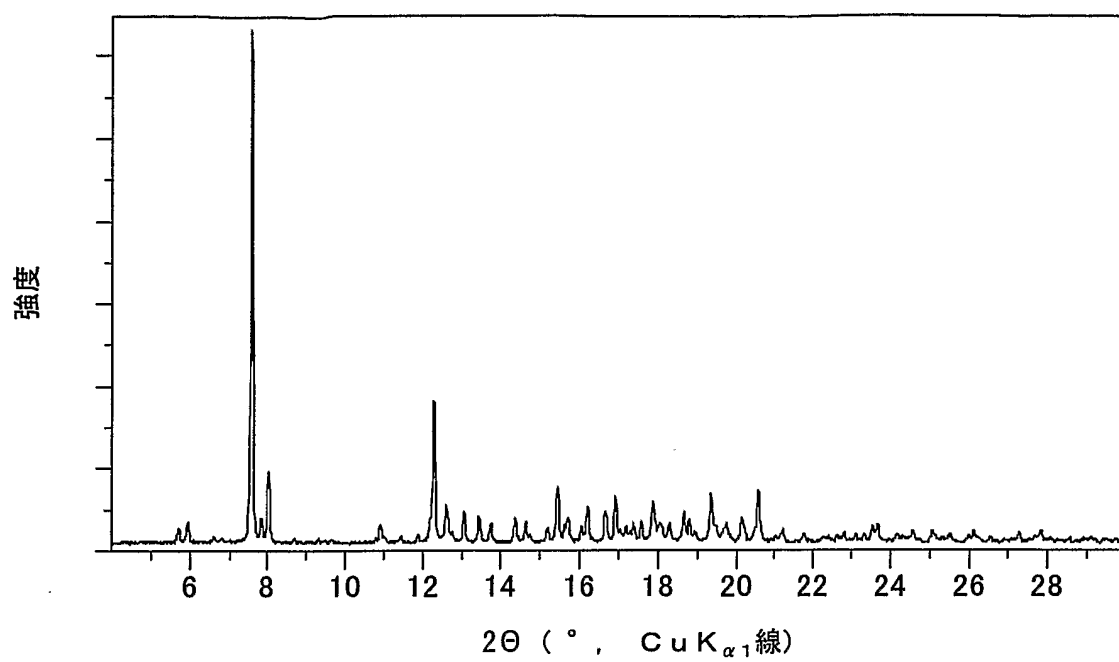


図 6

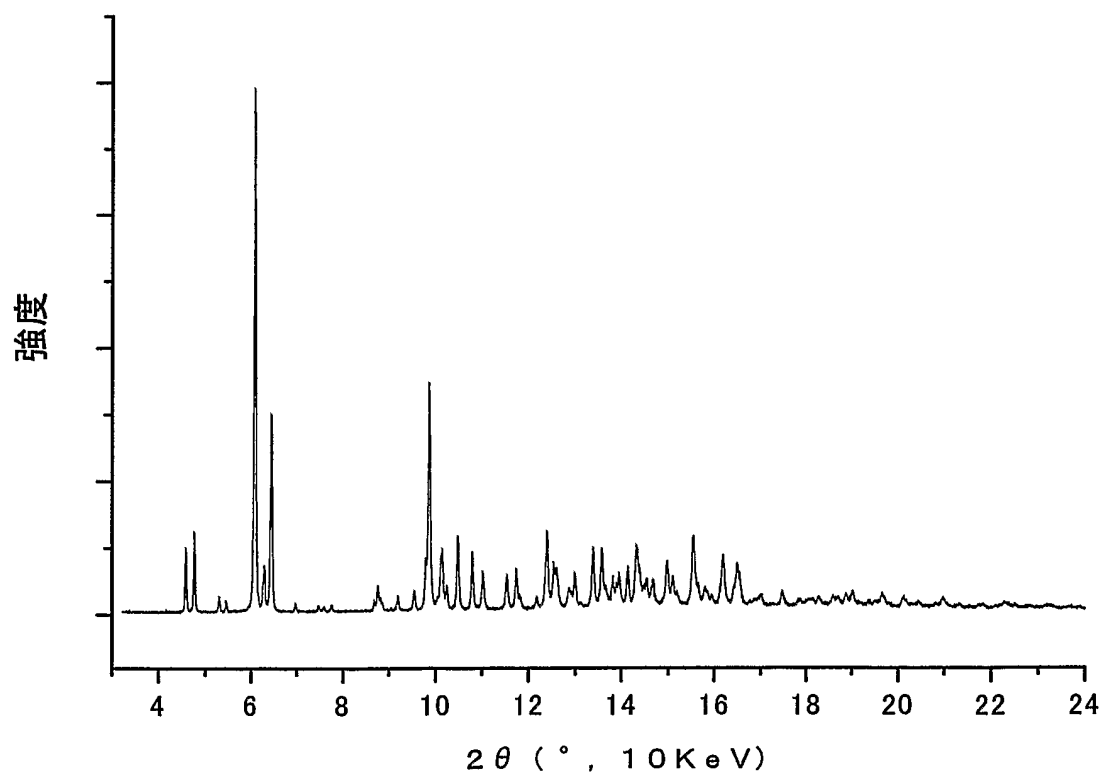


図 7

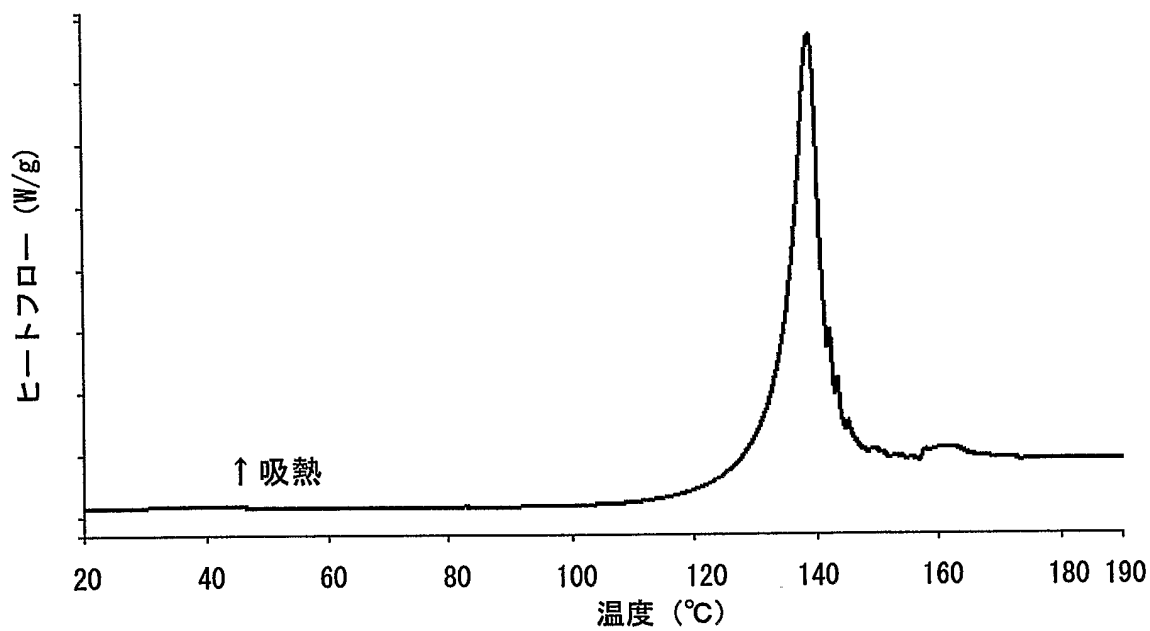


図 8

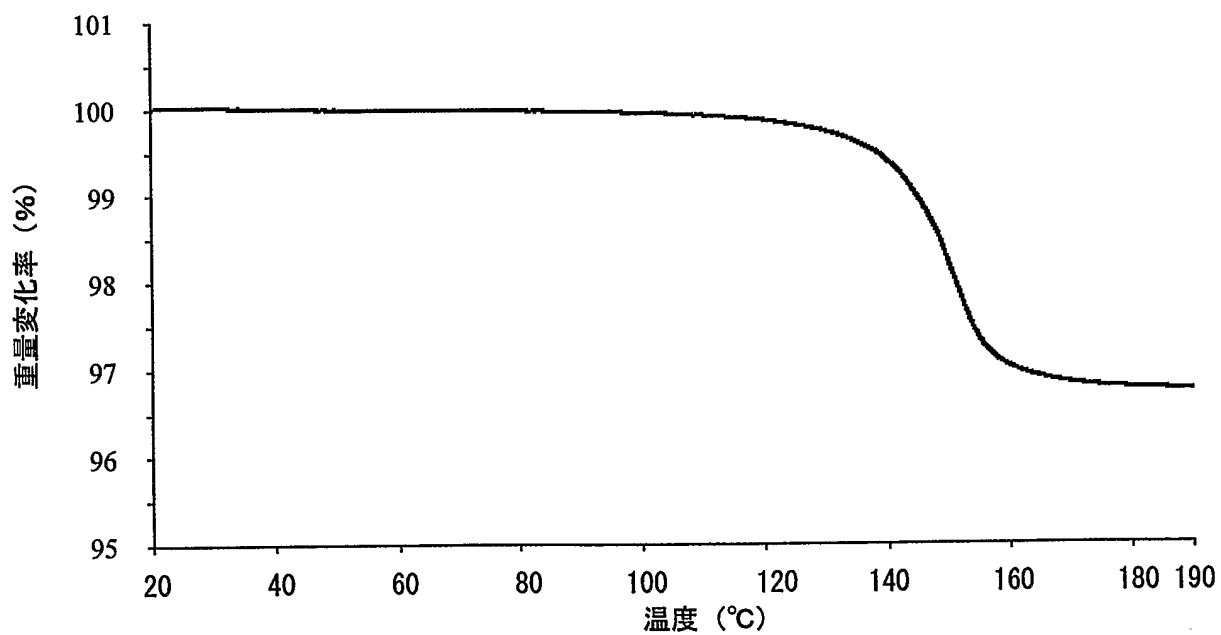


図 9

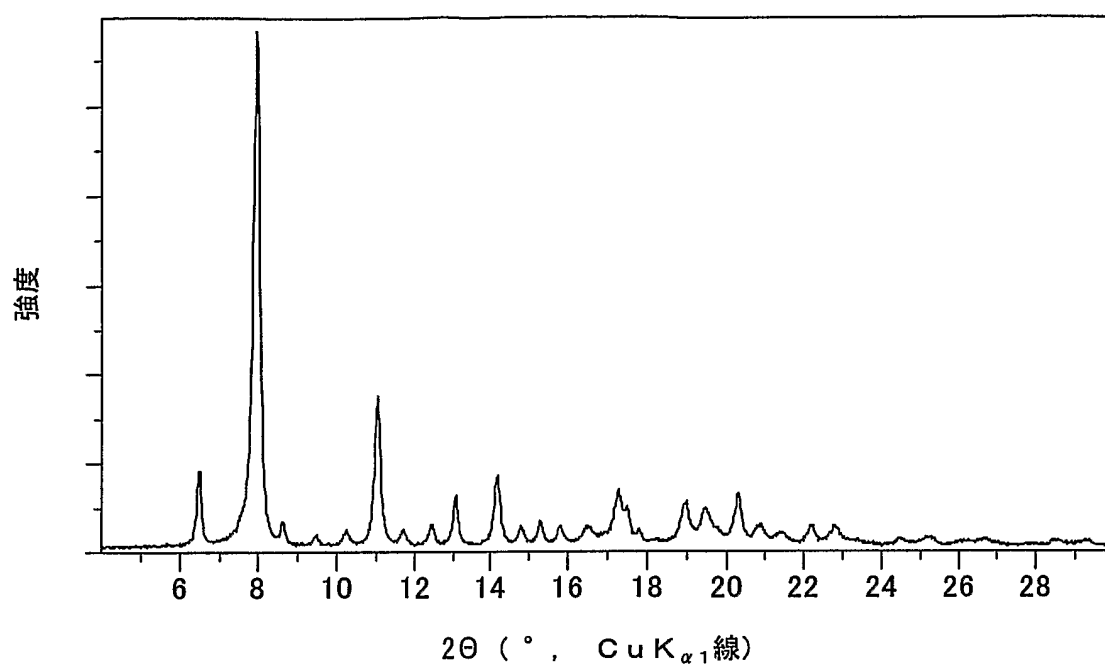


図 10

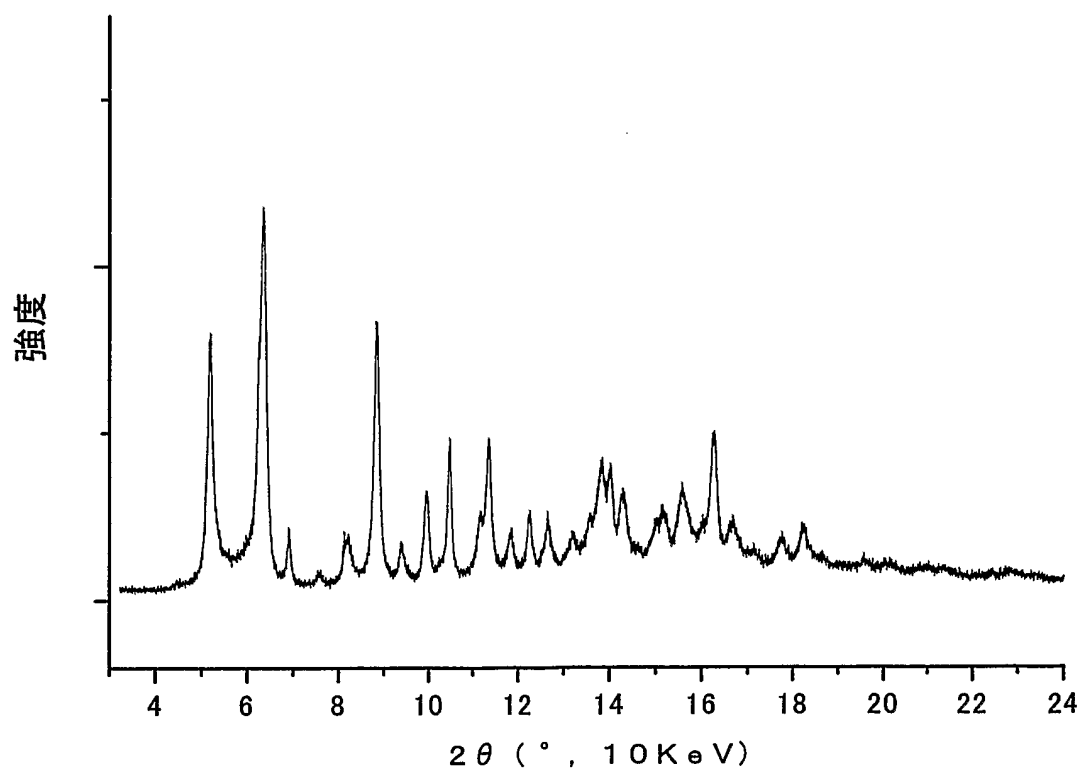


図 1 1

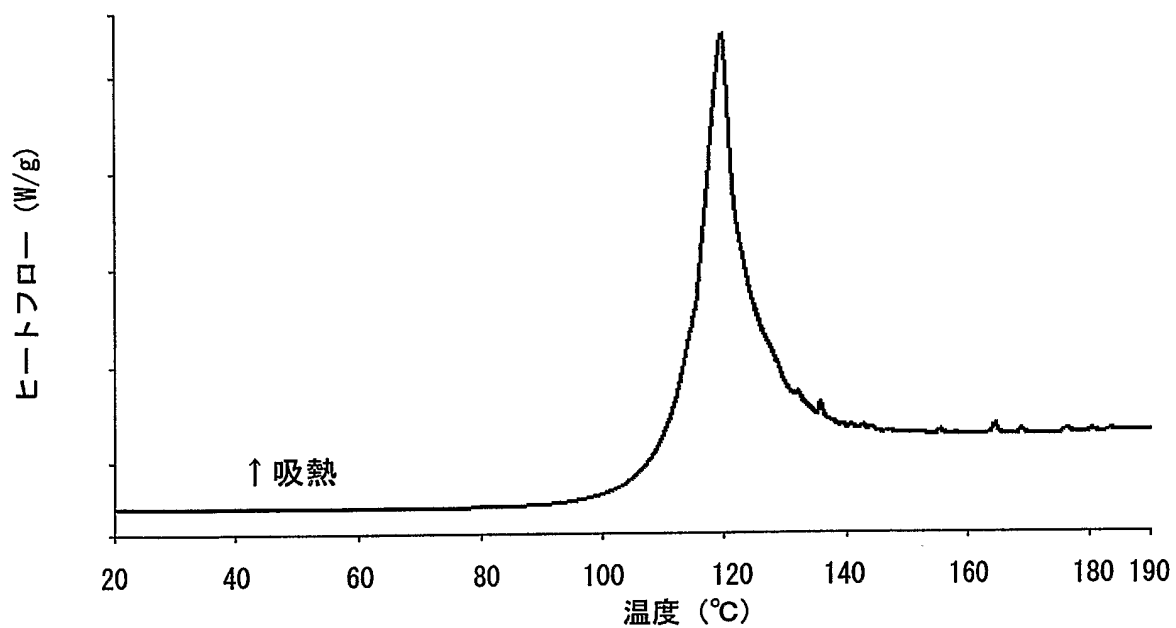


図 1 2

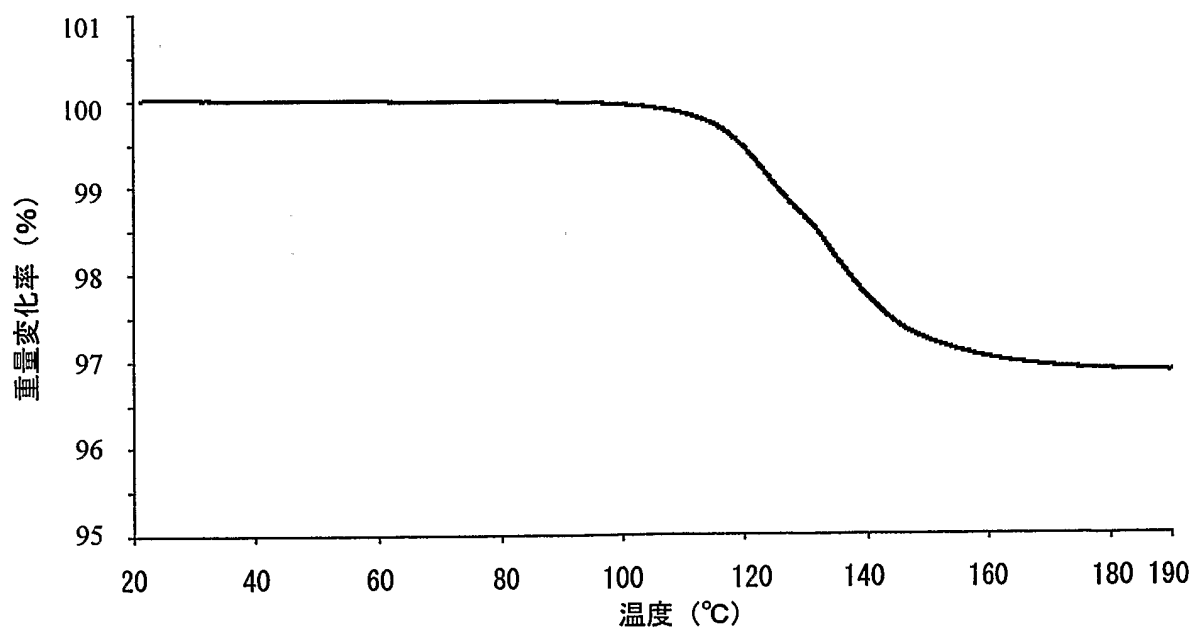


図 1 3

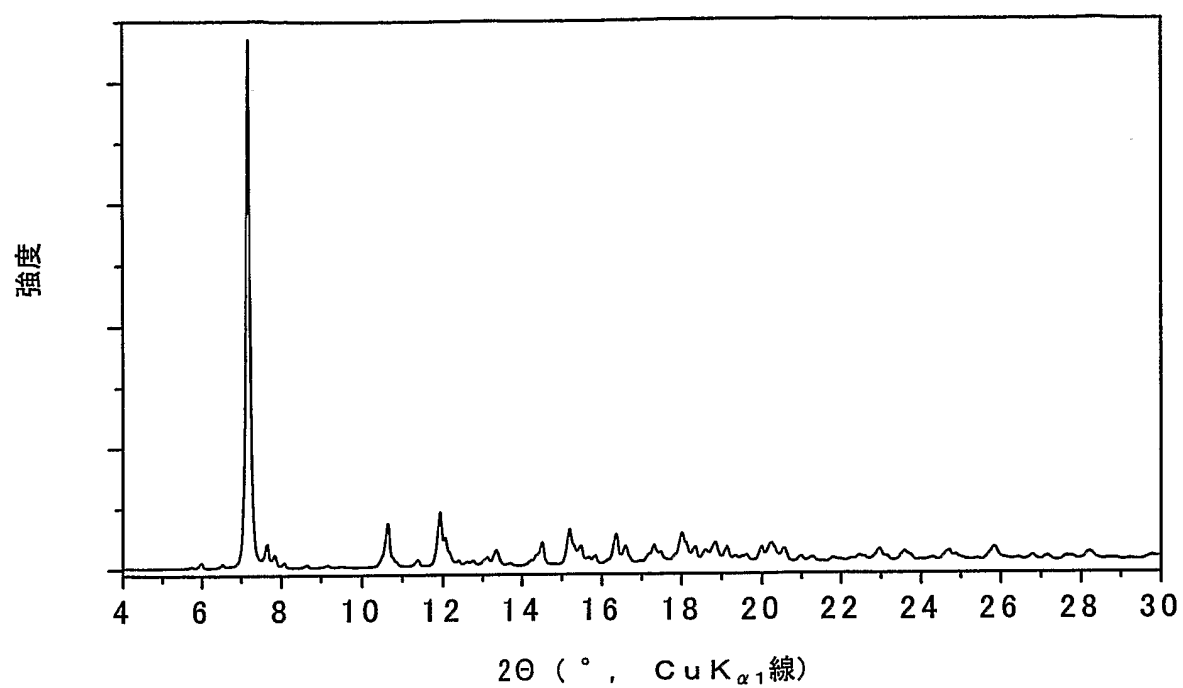


図 1 4

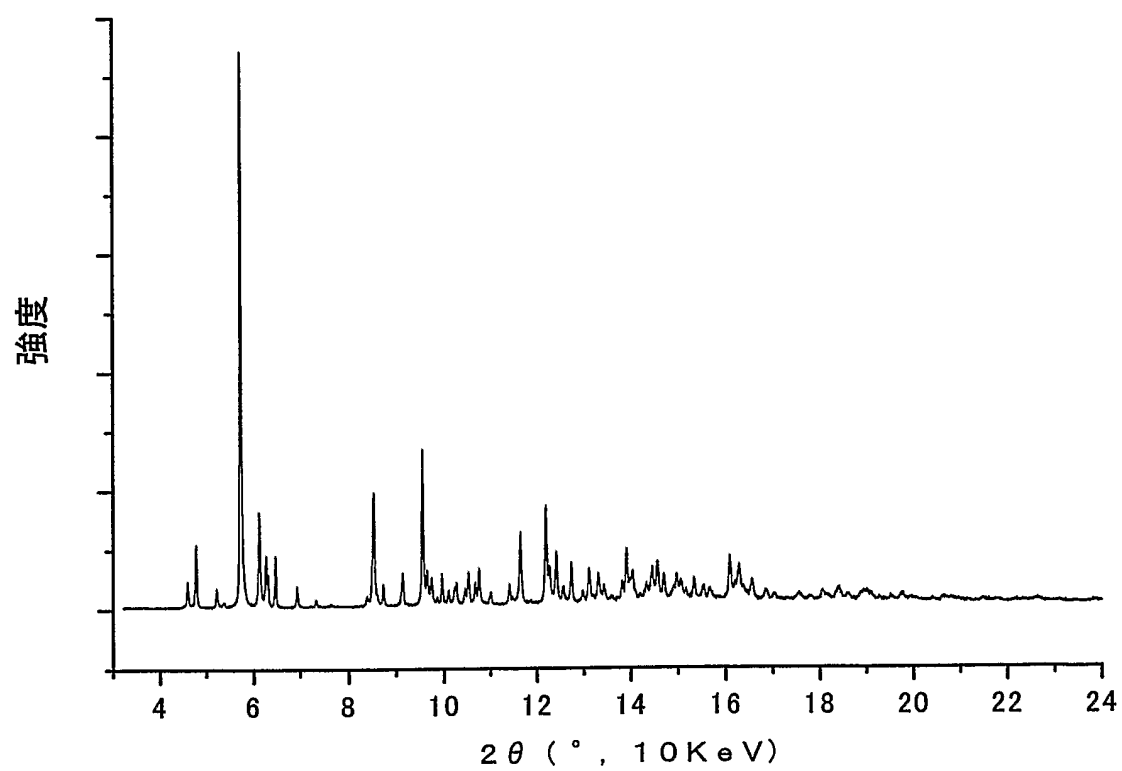


図 1 5

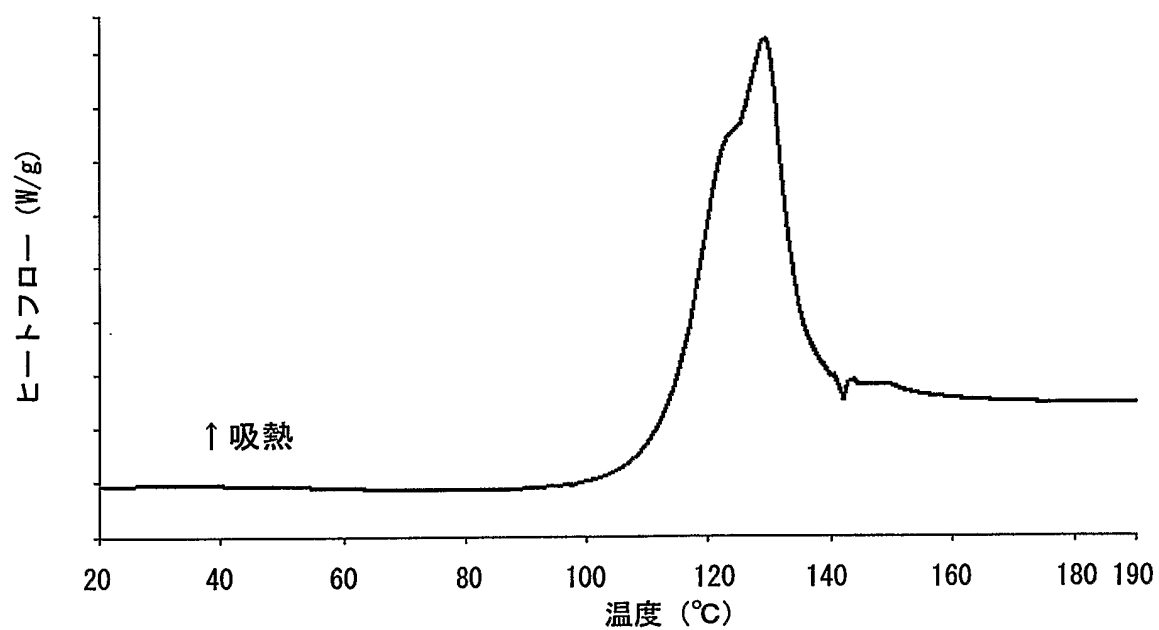


図 1 6

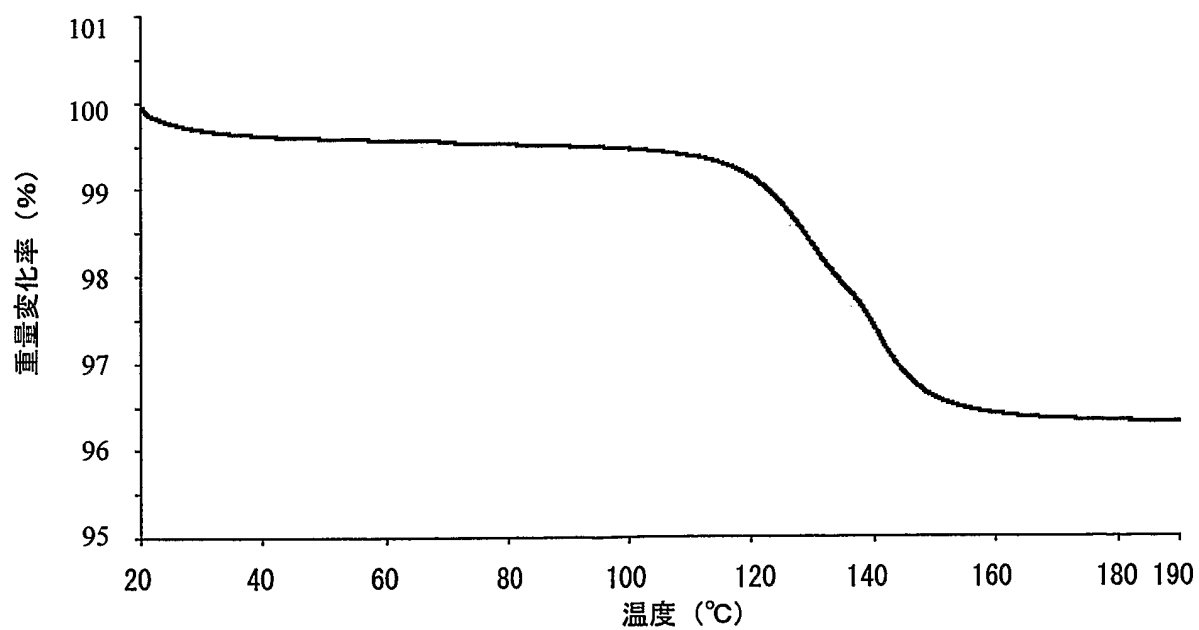


図 1 7

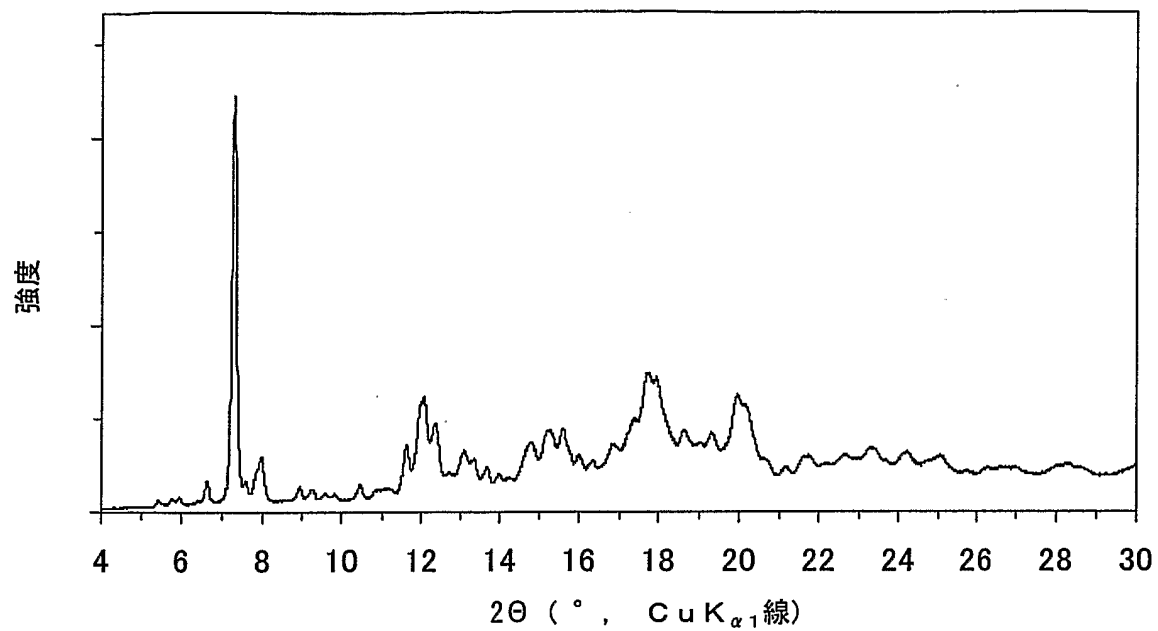


図 1 8

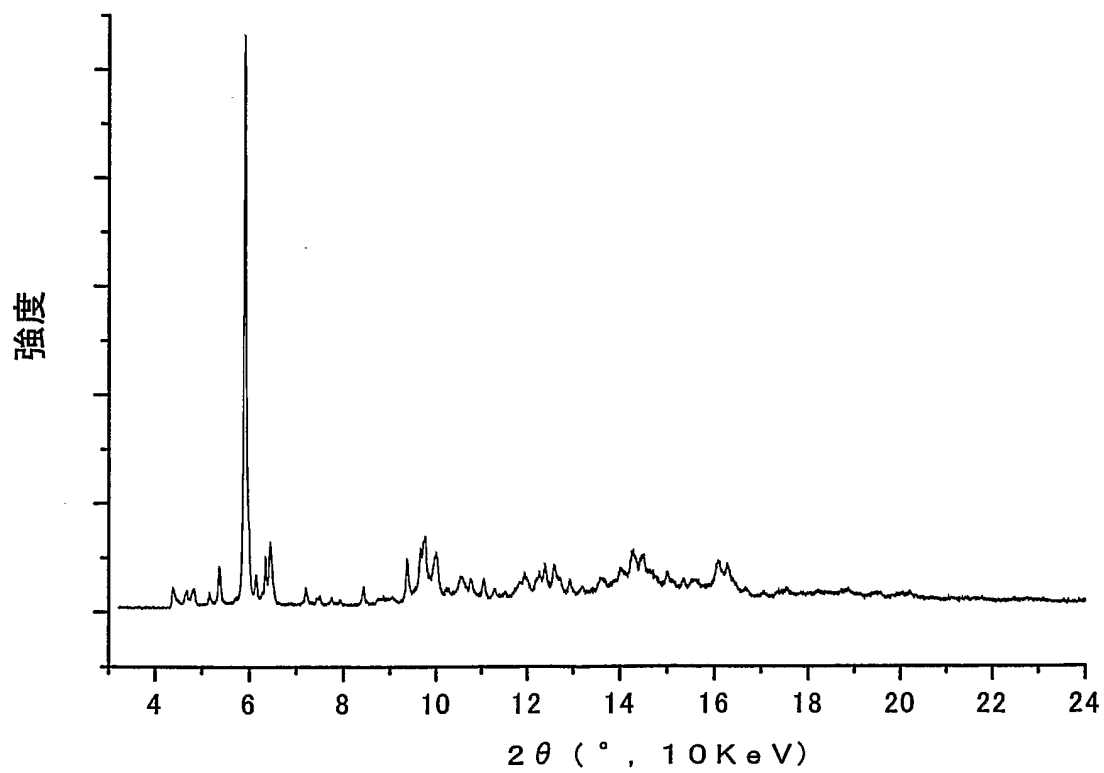


図 1 9

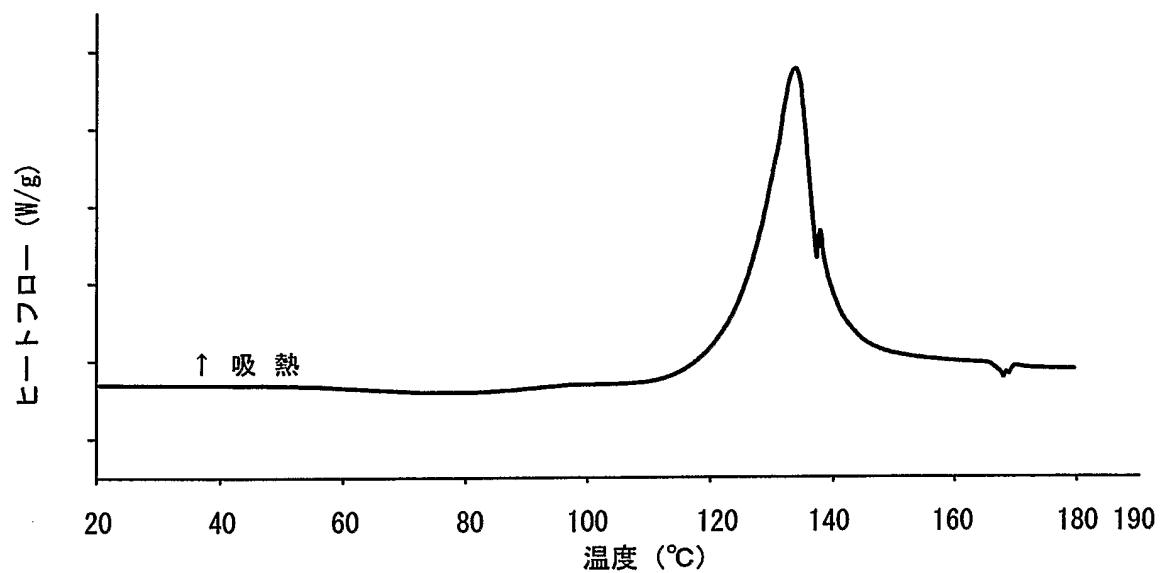


図 2 0

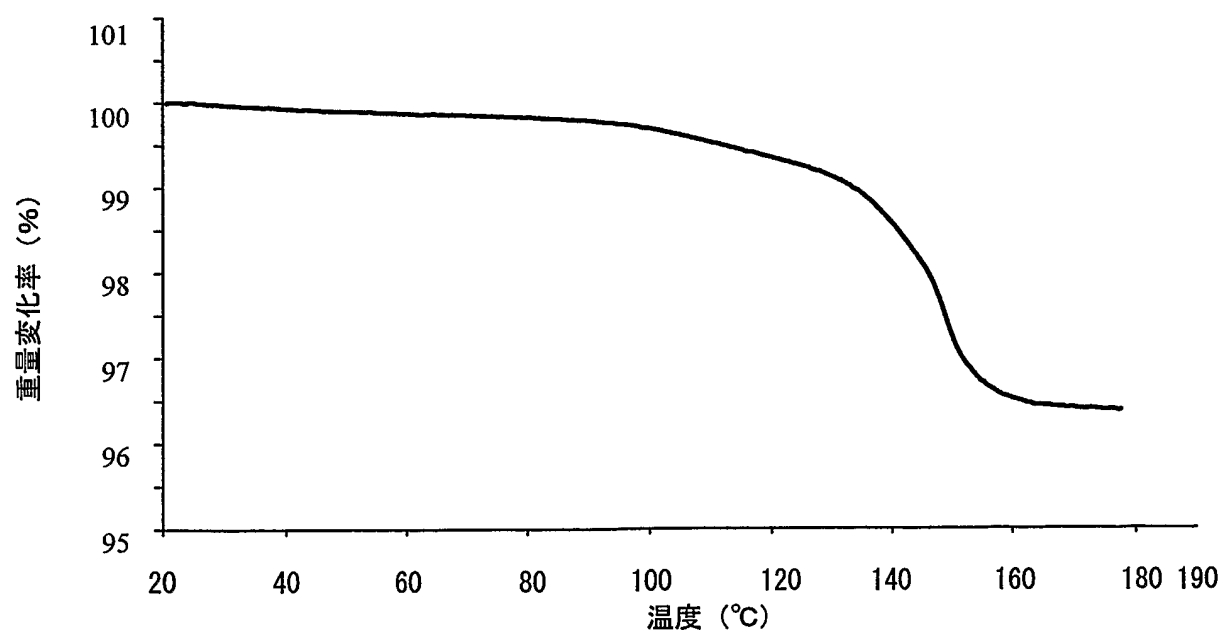


図 2 1

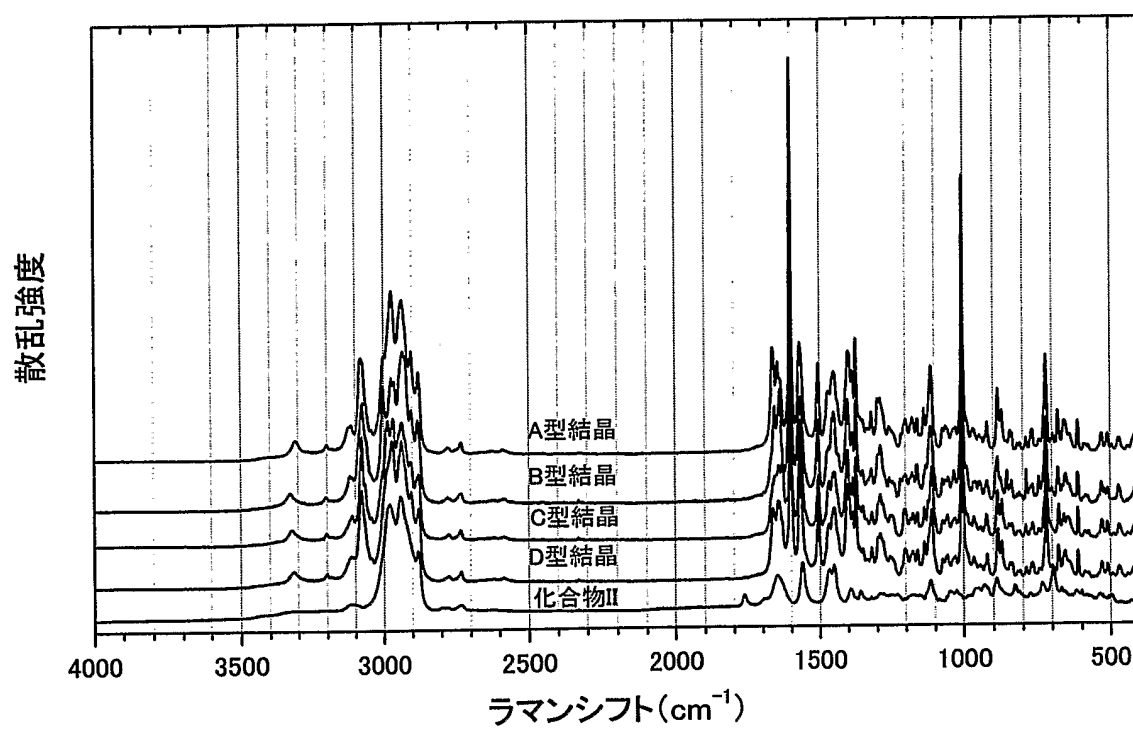


図 2 2

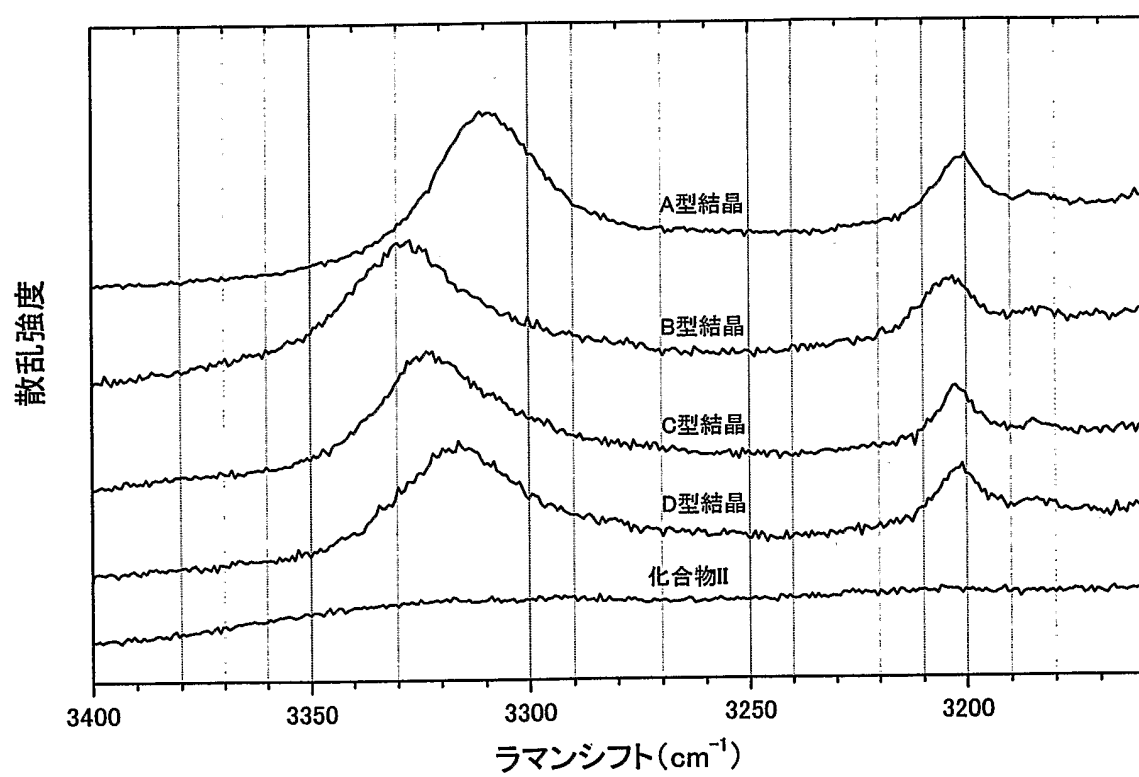


図 2 3

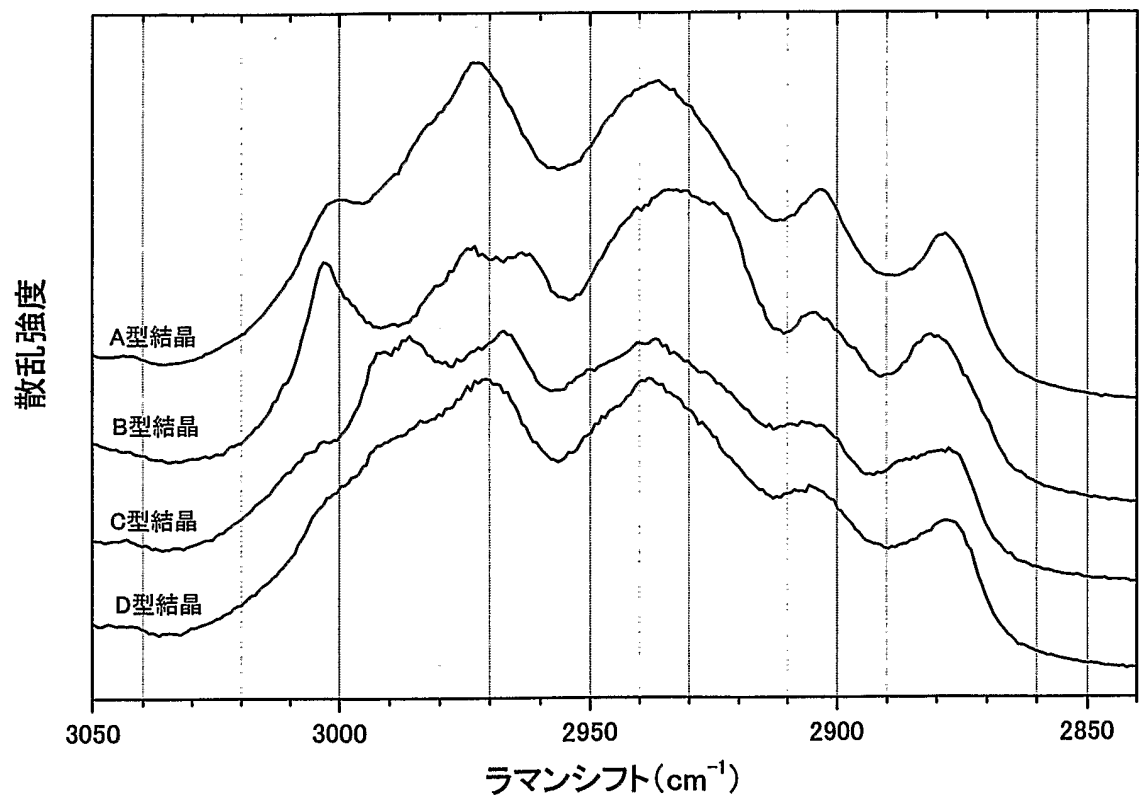


図 2 4

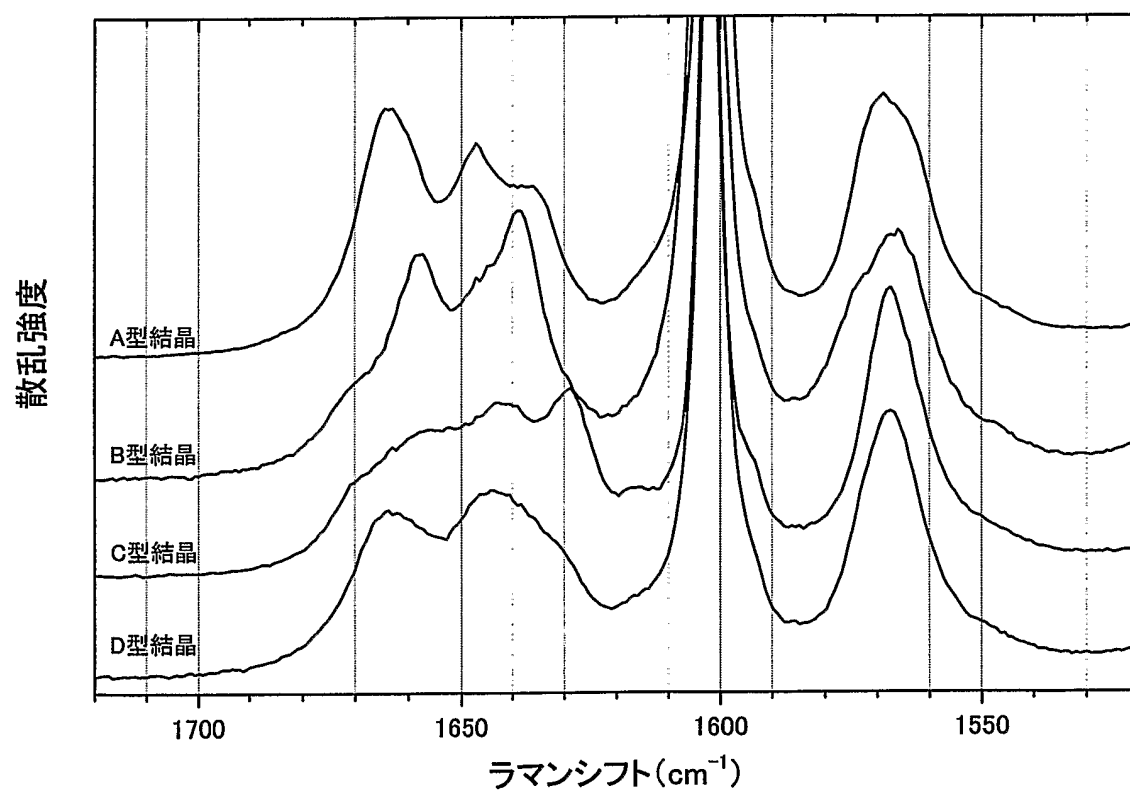


図 2 5

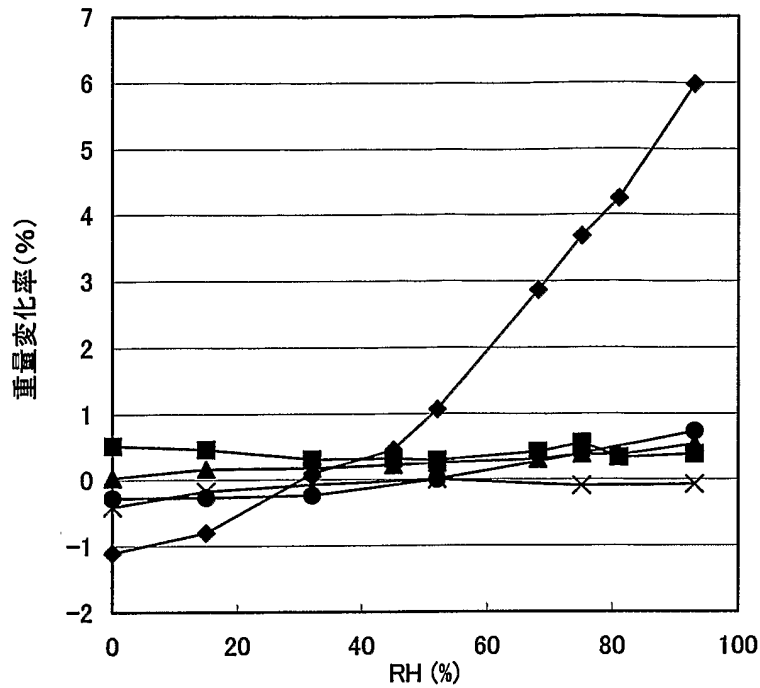
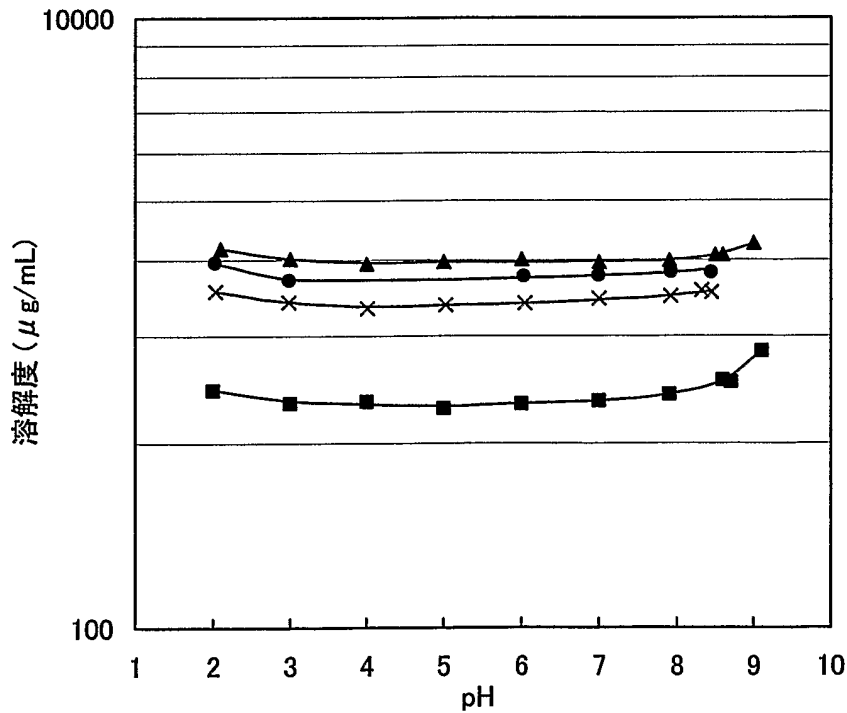


図 2 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/015030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07K5/083, A61K38/55, A61P1/02, 1/04, 1/16, 1/18, 7/02, 9/10,
11/00, 11/06, 11/08, 13/12, 17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 37/02,
37/06, 43/00

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)

Int.Cl.⁷ C07K5/083, A61K38/55

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

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

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/66671 A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 August, 2003 (14.08.03), Example 10 & EP 1473302 A	1-21
Y	JP 10-513173 A (Zenaca Ltd.), 15 December, 1998 (15.12.98), Pages 9 to 11 & EP 1136477 A	1-21

☐ 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
01 September, 2005 (01.09.05)

Date of mailing of the international search report
20 September, 2005 (20.09.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. ⁷ C07K5/083, A61K38/55, A61P1/02, 1/04, 1/16, 1/18, 7/02, 9/10, 11/00, 11/06, 11/08, 13/12, 17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 37/02, 37/06, 43/00			
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))			
Int.Cl. ⁷ C07K5/083, A61K38/55			
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			
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)			
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (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 請求の範囲の番号	
Y	WO 03/66671 A (大日本製薬株式会社) 2003. 08. 14, 実施例10 & EP 1473302 A	1-21	
Y	J P 10-513173 A (ゼネカ・リミテッド) 1998. 12. 15, 第9-11頁 & EP 1136477 A	1-21	
☐ 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 「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矛盾するものではなく、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 01. 09. 2005		国際調査報告の発送日 20. 9. 2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 電話番号 03-3581-1101 内線 3448	4B 8615