

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-516030

(P2005-516030A)

(43) 公表日 平成17年6月2日(2005.6.2)

(51) Int.Cl.⁷**C07D 417/02****A61P 29/00****A61P 43/00****// A61K 31/5415**

F 1

C O 7 D 417/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00

A 6 1 K 31/5415

テーマコード(参考)

4 C O 6 3

4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2003-558007 (P2003-558007)
 (86) (22) 出願日 平成14年11月19日 (2002.11.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年7月28日 (2004.7.28)
 (86) 國際出願番号 PCT/ES2002/000539
 (87) 國際公開番号 WO2003/057692
 (87) 國際公開日 平成15年7月17日 (2003.7.17)
 (31) 優先権主張番号 P 0102743
 (32) 優先日 平成13年12月11日 (2001.12.11)
 (33) 優先権主張国 スペイン(ES)

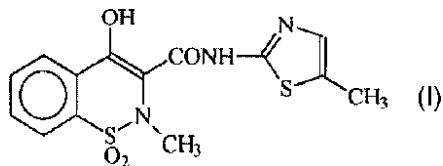
(71) 出願人 504220524
 エステベ キミカ, ソシエダ アノニマ
 スペイン国, エー-08024 バルセロ
 ナ, アベニダ メーレ デ テウ デ モ
 ントセラート, 12
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敏
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100102990
 弁理士 小林 良博
 (74) 代理人 100082898
 弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規な結晶性の形態のメロキシカム並びにそれらの製造及び相互転換方法

(57) 【要約】

本発明は、新規な結晶性の形態II、III及びVのメロキシカム、結晶性の形態I、II、III及びVを得る方法、並びに形態II、III、IV及びVを形態Iに相互転換する方法に関する。

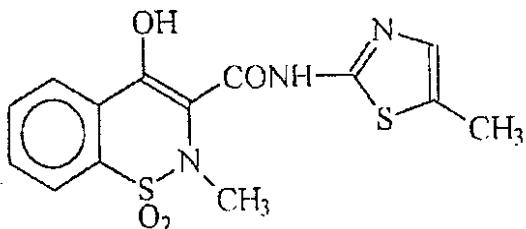


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 A :

【化 1】



10

により表される結晶性の形態 I のメロキシカムの製造方法であって、水と N a O H から成る混合物中にメロキシカムを溶解させ、その後、前記結晶性の形態 I のメロキシカムを析出させるために酸を添加することを含み、このプロセスの間中、 65 ~ 還流温度の温度を保つことを特徴とする方法。

【請求項 2】

水と、 N a O H と、アルコール、キシレン、トルエン及びジメチルホルムアミド (D M F) から選ばれる有機溶剤とから成る混合物中にメロキシカムを溶解させ、前記プロセスの間に保たれる温度が 50 ~ 還流温度であることを特徴とする請求項 1 記載の結晶性の形態 I のメロキシカムの製造方法。 20

【請求項 3】

以下の工程 :

a) 65 ~ 還流温度の温度で、水と N a O H から成る混合物中にメロキシカムを溶解させる工程、

b) pH が 3 ~ 5 . 5 になるまで酸を添加する工程、次いで

c) 冷却して析出物を単離する工程、

を含む請求項 1 記載の結晶性の形態 I のメロキシカムの製造方法。 30

【請求項 4】

以下の工程 :

a) 50 ~ 還流温度の温度で、水と、 N a O H と、アルコール、キシレン、トルエン及びジメチルホルムアミド (D M F) から選ばれる有機溶剤とから成るから成る混合物中にメロキシカムを溶解させる工程、

b) pH が 3 ~ 5 . 5 になるまで酸を添加する工程、次いで

c) 冷却して析出物を単離する工程、

を含む請求項 2 記載の結晶性の形態 I のメロキシカムの製造方法。 40

【請求項 5】

前記プロセスの温度が 65 ~ 80 である請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の結晶性の形態 I のメロキシカムの製造方法。

【請求項 6】

前記プロセスの温度が 50 ~ 80 である請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の結晶性の形態 I のメロキシカムの製造方法。

【請求項 7】

使用される前記有機溶剤がキシレンであり、水 / キシレン比が 12 . 5 : 1 (v / v) である、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の結晶性の形態 I のメロキシカムの製造方法。

【請求項 8】

使用される前記有機溶剤がジメチルホルムアミドであり、水 / ジメチルホルムアミド比 50

が 1 : 1 ~ 8 : 1 (v / v) である、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の結晶性の形態 I のメロキシカムの製造方法。

【請求項 9】

使用されるアルコールがエタノールであり、水 / エタノール比が 1 : 1 ~ 10 : 1 (v / v) である、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の結晶性の形態 I のメロキシカムの製造方法。

【請求項 10】

添加される前記酸が酢酸である請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の結晶性の形態 I のメロキシカムの製造方法。

【請求項 11】

以下の赤外スペクトル値： I R (K B r) : 3104, 2974, 2927, 2880, 2858, 1620, 1603, 1549, 1523, 1455, 1417, 1403, 1349, 1303, 1289, 1270, 1240, 1221, 1182, 1156, 1127, 1119, 1066, 1042, 939, 856, 842, 807, 779, 762, 731, 693, 644, 609, 574, 565, 531, 504, 454 cm⁻¹；

以下のラマンスペクトル値： 20 (v s), 31 (s), 73 (m), 100 (s), 371 (m), 407 (s), 506 (m), 646 (m), 668 (m), 1121 (s), 1128 (sh), 1155 (s), 1161 (s), 1267 (s), 1310 (v s), 1333 (v s), 1347 (v s), 1359 (v s), 1438 (s), 1476 (s), 1538 (v s), 1557 (v s), 1595 (v s), 1611 (v s)；及び

図 7 の X 線回折図；

を示すことを特徴とする結晶性の形態 II のメロキシカム。

【請求項 12】

以下の赤外スペクトル値： I R (K B r) : 3128, 2979, 2944, 2921, 1615, 1595, 1552, 1518, 1457, 1396, 1348, 1324, 1301, 1285, 1264, 1237, 1220, 1181, 1152, 1140, 1130, 1118, 1064, 1043, 992, 937, 860, 840, 807, 781, 758, 730, 688, 641, 607, 573, 565, 533, 523, 502, 454 cm⁻¹；

以下のラマンスペクトル値： 27 (s), 37 (s), 48 (s), 63 (s), 97 (m), 407 (s), 1119 (m), 1159 (m), 1261 (m), 1309 (s), 1323 (v s), 1357 (s), 1540 (v s), 1595 (v s)；及び

図 8 の X 線回折図；

を示すことを特徴とする結晶性の形態 III のメロキシカム。

【請求項 13】

以下の赤外スペクトル値： I R (K B r) : 3110, 2942, 2919, 2879, 2858, 1623, 1600, 1549, 1522, 1458, 1402, 1351, 1323, 1301, 1277, 1267, 1221, 1183, 1153, 1066, 1042, 985, 964, 939, 846, 804, 783, 763, 731, 697, 645, 609, 574, 566, 528, 503, 452 cm⁻¹；

以下のラマンスペクトル値： 16 (v s), 31 (sh), 47 (sh), 408 (m), 1119 (m), 1159 (m), 1261 (m), 1309 (s), 1323 (v s), 1357 (s), 1540 (v s), 1595 (v s)；及び

図 10 の X 線回折図；

を示すことを特徴とする結晶性の形態 V のメロキシカム。

【請求項 14】

以下の工程：

a) 45 ~ 50 で、水と NaOH の混合物中にメロキシカムを、30 ~ 35 の水 / メ

ロキシカム比 ($v (m l) / w (g)$) で溶解させる工程、

b) 工程 a) の温度を保ったまま、pH が 3 ~ 5 . 5 になるまで酸を添加する工程、

c) 懸濁液を工程 a) の温度に 30 ~ 90 分間保つ工程、及び

d) 冷却して析出物を単離する工程、

を行なうことを含む結晶性の形態 II のメロキシカムの製造方法。

【請求項 15】

添加される前記酸が酢酸である請求項 14 記載の結晶性の形態 II のメロキシカムの製造方法。

【請求項 16】

以下の工程 :

a) 45 ~ 50 で、水と NaOH とキシレンとの混合物中に、メロキシカムを、メロキシカム 1 g 当たり 15 ~ 20 ml の水が存在し、かつ、キシレンの濃度がメロキシカムに対して 5 ~ 10 質量 % となるような濃度で溶解させる工程、

b) 工程 a) の温度を保ったまま、pH が 3 ~ 5 . 5 になるまで酸を 30 ~ 90 分間添加する工程、

c) 冷却して析出物を単離する工程、

を行なうことを含む結晶性の形態 III のメロキシカムの製造方法。

【請求項 17】

添加される前記酸が酢酸である請求項 16 記載の結晶性の形態 III のメロキシカムの製造方法。

【請求項 18】

以下の工程 :

a) 40 ~ 45 で、水と NaOH の混合物中に、メロキシカムを、30 ml 未満の水 / メロキシカム ($v (m l) / w (g)$) 比で溶解させる工程、

b) 工程 a) の温度を保ったまま、pH が 3 ~ 5 . 5 になるまで酸を 30 ~ 90 分間添加する工程、

c) 冷却して析出物を単離する工程、次いで

d) 前記析出物を、真空中 50 ~ 70 の温度で 1 ~ 24 時間乾燥させる工程、

を行なうことを含む結晶性の形態 V のメロキシカムの製造方法。

【請求項 19】

添加される前記酸が酢酸である請求項 18 記載の結晶性の形態 V のメロキシカムの製造方法。

【請求項 20】

以下の工程 :

a) 水中の形態 II のメロキシカムの懸濁液を調製する工程、

b) 前記懸濁液を 50 ~ 還流温度の温度に加熱し、この温度で 1 ~ 12 時間攪拌する工程、次いで

c) 冷却して析出物を単離する工程、

を行なうことを含む結晶性の形態 II のメロキシカムを形態 I に転換する方法。

【請求項 21】

以下の工程 :

a) 水中の形態 III のメロキシカムの懸濁液を調製する工程、

b) 前記懸濁液を 65 ~ 還流温度の温度に加熱し、この温度で 12 ~ 24 時間攪拌する工程、次いで

c) 冷却して析出物を単離する工程、

を行なうことを含む結晶性の形態 III のメロキシカムを形態 I に転換する方法。

【請求項 22】

以下の工程 :

a) アルコール中の形態 III のメロキシカムの懸濁液を調製する工程、

b) 加熱して 1 ~ 12 時間還流させる工程、次いで

10

20

30

40

50

c) 冷却して析出物を単離する工程；

を行なうことを含む結晶性の形態IIIのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【請求項23】

使用される前記アルコールがメタノール、エタノール又はイソプロパノールである、請求項22に記載の結晶性の形態IIIのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【請求項24】

以下の工程：

a) 水中の形態IVのメロキシカムの懸濁液を調製する工程、

b) 前記懸濁液を50℃～還流温度の温度に加熱し、この温度で1～24時間攪拌する工程、次いで

c) 冷却して析出物を単離する工程、

を行なうことを含む結晶性の形態IVのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【請求項25】

以下の工程：

a) 水又は有機溶剤中の形態Vのメロキシカムの懸濁液を調製する工程、

b) 前記懸濁液を50℃～還流温度の温度に加熱し、この温度で1～12時間還流させる工程、次いで

c) 析出物を単離する工程；

を行なうことを含む結晶性の形態Vのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【請求項26】

前記有機溶剤がイソプロパノールである、請求項25に記載の結晶性の形態Vのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【請求項27】

前記有機溶剤がトルエンである、請求項25に記載の結晶性の形態Vのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【請求項28】

前記有機溶剤がテトラヒドロフラン(THF)である、請求項25に記載の結晶性の形態Vのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、結晶性の形態のメロキシカム並びにそれらの製造及び相互転換方法に関する。より詳細には、本発明は、新規な結晶性の形態II、III及びVのメロキシカム、それらの新規な結晶性の形態II、III及びVを得る方法、並びに形態II、III、IV及びVを形態Iに相互転換する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

メロキシカム、すなわち4-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシドは、周知の非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)である。標準的なNSAIDは、シクロオキシゲナーゼのアイソフォームCOX-1(これは多くの組織において恒常的に発現される)とアイソフォームCOX-2(これは炎症メディエーターに応答して発現される)の両方を阻害する。現在の知られているNSAIDは、これら2種類の酵素の阻害剤としての有効性に幾らかの違いがあるが、それらは一般的に両方を阻害する。従って、理論的な観点から、少なくとも、COX-1に影響を及ぼさず(その結果、この酵素は損なわれずに残り、起こり得る腎臓及び胃の損傷を抑える)にCOX-2を選択的に阻害(炎症を抑える)することが都合よいであろう。医薬分野でのメロキシカムの重要性は、この化合物が、COX-1に対してCOX-2を選択的に阻害することにある。すなわち、メロキシカムは、ヒトのリコンビナント酵素の場合に、COX-1に対するよりもCOX-2に対して75倍高い選択性を示す(Churchil L, Graham AC, Shih C-K, et al. Selective inhi

10

20

30

40

50

bition of human cyclooxygenase-2 by meloxicam. Inflammopharmacology, 1996; 4: 125-135)。

【0003】

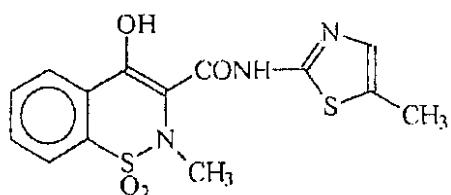
メロキシカムが多形性を示すことは知られており、知られている2種の異なる結晶形は両性イオン形（以下、形態IVと呼ぶ）とエノール形又は形態Iである。結晶性の形態Iは、医薬品を製造するのに好適なものである（P. Luger et al. Eur. J. Pharm. Sci., 1996, 175）。

【0004】

エノール形又は形態Iのメロキシカム（式A）：

【0005】

【化1】



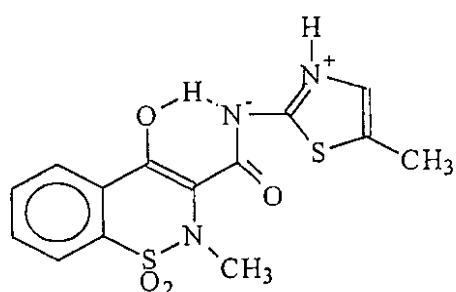
【0006】

20

両性イオン形又は形態IVのメロキシカム（式B）：

【0007】

【化2】



30

【0008】

当該技術分野の現在の技術水準では、メロキシカムは、イソプロピル4-ヒドロキシ-2-メチル-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキシレート1,1-ジオキシド（又はカルボン酸の他の誘導体）と2-アミノ-5-メチルチアゾールを部分蒸留で還流下、キシレン中で反応させることにより得られる。このようにして得られたメロキシカムは、適切な品質を有するものにするには、精製しなくてはならない。この精製は、ジクロロエタン又は1,2-ジクロロベンゼン等の有機溶剤中の結晶化により行なわれる（ドイツ国特許第2756113号参照）。P. Jugerらによる論文Eur. J. Pharm. Sci., 1996, 175には、非極性溶剤中の再結晶化による形態Iと特定されるメロキシカムの調製が記載されている。同論文中には、水性媒体中でメロキシカムを水酸化ナトリウムで処理し、次に酢酸で処理することによる形態IV又は両性イオン形のものの調製が記載されている。

40

【0009】

形態Iのメロキシカムを得る方法は、有機溶剤に頼るということで欠点がある。これは、溶剤にかかる高いコストに加えて、その後に除去及び／又は回収しなくてはならないことを意味する。さらに、これらの結晶化法により得られる収率は、あまり高くないか比較

50

的低い(< 75 %)。

【0010】

これらの文献には、形態IVの形態Iへの相互転換の可能性については述べられておらず、結晶化に使用される温度及び時間についても述べられていない。また、これらの文献には、水酸化ナトリウム及び酢酸を用いた処理によって水性媒体中で形態Iを直接得ることについての可能性についても記載がない。

【0011】

従って、周知の方法の欠点がない形態Iのメロキシカムを製造する方法、形態Iのメロキシカムを製造するための中間体又は出発物質として機能する新規な結晶性形態物、及びそれらの結晶性形態物の製造方法が必要とされている。

10

【発明の開示】

【0012】

発明の要約

徹底的で困難な研究の結果、本発明者は、驚くべきことに、水性媒体(形態IVを得ること)に関してこれまで記述された媒体)中でのメロキシカムの結晶化により非常に高い収率で形態Iのメロキシカムが得られる方法を開発した。これは、有機溶剤の使用(有機溶剤の使用は、さらなる設備を必要とし、環境に悪影響を及ぼすことを意味する)をなくすため、従来の方法を超える利点があることを意味する。この方法は、メロキシカムの好適な精製方法も提供する。従って、本発明の1つの態様は、メロキシカムから形態Iのメロキシカムを得て精製する方法である。

20

【0013】

本発明の第2の態様は、新規な結晶性の形態のメロキシカム、すなわち形態II、III及びV、並びにそれらの製造方法からなる。これらの結晶性の形態は、形態Iを製造するための中間体又は純粋な出発物質として機能することができ、あるいはメロキシカムの新規な医薬製剤を製造する道を開く。

【0014】

本発明者は、結晶性の形態II、III、IV及びVのメロキシカムを形態Iに転換することを可能にする方法を開発した。これは、従って、本発明の第3の態様である。これらの方法は、様々な結晶性の形態のメロキシカムを形態Iに転換することを可能にする。形態Iは、メロキシカムの医薬製剤において現在使用されている形態である。

30

【0015】

本明細書には14枚の図面が添付されている。図1、2、3、4及び5には、結晶性の形態I、II、III、IV及びVのメロキシカムの赤外スペクトルが示されている、図6、7、8、9及び10には、結晶性の形態I、II、III、IV及びVのメロキシカムのX線回折図が示されている。最後に、図11、12、13及び14には、結晶性の形態I、II、III、IV及びVのメロキシカムのラマンスペクトルが示されている。

【0016】

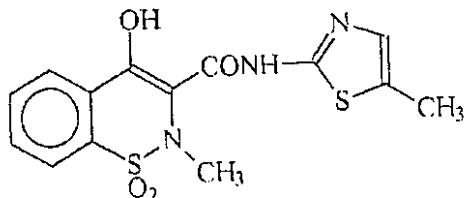
発明の詳細な説明

先に述べたように、本発明の第1の態様は、式A:

【0017】

40

【化3】



【0018】

50

により表される形態Iのメロキシカムの製造方法からなる。

本発明の第1の態様は、水とNaOHから成る混合物中にメロキシカムを溶解させ、その後、結晶性の形態Iのメロキシカムを析出させるために酸を添加することを含み、このプロセスの間中、65～還流温度の温度を保つことを特徴とする結晶性の形態Iのメロキシカムの製造方法からなる。

【0019】

本明細書中で、「メロキシカム」という用語は、当該技術分野で知られているその化合物を製造するための反応のいずれでも得られる粗生成物、例えばイソプロピル4-ヒドロキシ-2-メチル-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキシレート1,1-ジオキシド(又はカルボン酸の他の誘導体)と2-アミノ-5-メチルチアゾールを部分蒸留で還流下、キシレン中で反応させることにより得られる粗生成物を意味する。
10
を意味する。

【0020】

本発明の第1態様の反応で使用される酸は、有機又は無機酸であることができ、好みくは塩酸、酢酸又はメタンスルホン酸、より好みくは酢酸である。酸は、pHが3～5.5に達するまで添加することが好みしい。そのようなプロセスの温度は、結晶化工程を除き、65～還流温度、好みくは65～80、より好みくは65、80又は100に保たれる。添加されるNaOHの量は、好みくは、メロキシカムに対してNaOHが1～1.5当量となる量である。

【0021】

本発明の第1態様の範囲内に、水と、NaOHと、アルコール、例えばエタノール、キシレン、トルエン及びジメチルホルムアミド(DMF)から選ばれる有機溶剤とから成る混合物中にメロキシカムを溶解させ、このプロセスの間中、温度が50～還流温度に保たれる前記方法の変形態様がある。

【0022】

前記方法において使用される酸は有機又は無機酸、好みくは塩酸、酢酸又はメタンスルホン酸、より好みくは酢酸である。酸は、pHが3～5.5に達するまで添加されることができ好みしい。好みしい溶剤混合物は、水/キシレン12.5：1(v/v)、水/DMF1：1～8：1(v/v)、及び水/エタノール10：1～1：1(v/v)である。プロセス温度は、析出工程を除き、好みくは50～80、より好みくは50、63又は70である。添加されるNaOHの量は、好みくは、メロキシカムに対してNaOHが1～1.5当量となる量である。
30

【0023】

先に述べたように、本発明の第2の態様は、形態II、III及びVで表される新規な結晶性の形態のメロキシカム、並びにそれらの製造方法である。

【0024】

結晶性の形態IIのメロキシカムは、以下の赤外スペクトル値(図2参照)：IR(KBr)：3104, 2974, 2927, 2880, 2858, 1620, 1603, 1549, 1523, 1455, 1417, 1403, 1349, 1303, 1289, 1270, 1240, 1221, 1182, 1156, 1127, 1119, 1066, 1042, 939, 856, 842, 807, 779, 762, 731, 693, 644, 609, 574, 565, 531, 504, 454cm⁻¹；
40

以下のラマンスペクトル値(図11～14参照)：20(vs), 31(s), 73(m), 100(s), 371(m), 407(s), 506(m), 646(m), 668(m), 1121(s), 1128(sh), 1155(s), 1161(s), 1267(s), 1310(vs), 1333(vs), 1347(vs), 1359(vs), 1438(s), 1476(s), 1538(vs), 1557(vs), 1595(vs), 1611(vs)；及び

図7のX線回折図；

により特徴づけられる。

10

20

30

40

50

【0025】

結晶性の形態IIのメロキシカムの製造方法は、以下の工程：

- a) 45～50で、水とNaOHの混合物中にメロキシカムを、30～35の水／メロキシカム(v(m1)/w(g))比で溶解させる工程、
 - b) 工程a)の温度を保ったまま、pHが3～5.5になるまで酸を添加する工程、
 - c) 懸濁液を工程a)の温度に30～90分間保つ工程、及び
 - d) 析出物を冷却して単離する工程、
- を行なうことを含む。

【0026】

結晶性の形態IIのメロキシカムを製造するためのこの方法の工程a)において使用される水とNaOHの混合物は、好ましくは、メロキシカムに対して1～1.5当量のNaOHを含む。工程b)において添加される酸は好ましくは酢酸である。 10

【0027】

結晶性の形態IIIのメロキシカムは、以下の赤外スペクトル値(図3参照)：IR(KBr)：3128, 2979, 2944, 2921, 1615, 1595, 1552, 1518, 1457, 1396, 1348, 1324, 1301, 1285, 1264, 1237, 1220, 1181, 1152, 1140, 1130, 1118, 1064, 1043, 992, 937, 860, 840, 807, 781, 758, 730, 688, 641, 607, 573, 565, 533, 523, 502, 454cm⁻¹；
以下のラマンスペクトル値：27(s), 37(s), 48(s), 63(s), 97(m), 407(s), 1119(m), 1159(m), 1261(m), 1309(s), 1323(vs), 1357(s), 1540(vs), 1595(vs)；及び
図8のX線回折図；
により特徴づけられる。 20

【0028】

結晶性の形態IIIのメロキシカムの製造方法は以下の工程：

- a) 45～50で、水とNaOHとキシレンとの混合物中に、メロキシカムを、メロキシカム1g当たり15～20m1の水が存在し、かつ、キシレンの濃度がメロキシカムに対して5～10質量%となるような濃度で溶解させる工程、
 - b) 工程a)の温度を保ったまま、pHが3～5.5になるまで酸を30～90分間添加する工程、
 - c) 冷却して析出物を単離する工程、
- を行なうことを含む。 30

【0029】

結晶性の形態IIIのメロキシカムを製造するためのこの方法の工程a)において使用される水とNaOHとキシレンの混合物は、好ましくは、メロキシカムに対して1～1.5当量のNaOHを含む。工程b)において添加される酸は好ましくは酢酸である。 40

【0030】

結晶性の形態Vのメロキシカムは、以下の赤外スペクトル値(図5参照)：IR(KBr)：3110, 2942, 2919, 2879, 2858, 1623, 1600, 1549, 1522, 1458, 1402, 1351, 1323, 1301, 1277, 1267, 1221, 1183, 1153, 1066, 1042, 985, 964, 939, 846, 804, 783, 763, 731, 697, 645, 609, 574, 566, 528, 503, 452cm⁻¹；
以下のラマンスペクトル値：16(vs), 31(sh), 47(sh), 408(m), 1119(m), 1159(m), 1261(m), 1309(s), 1323(vs), 1357(s), 1540(vs), 1595(vs)；及び 40

図10のX線回折図；

により特徴づけられる。

【0031】

結晶性の形態Vのメロキシカムの製造方法は、以下の工程：

a) 40～45度で、水とNaOHの混合物中に、メロキシカムを、30ml未満の水/Metolachlor(ν(m1)/w(g))比で溶解させる工程、

b) 工程a)の温度を保ったまま、pHが3～5.5になるまで酸を30～90分間添加する工程、

c) 冷却して析出物を単離する工程、次いで

d) 析出物を、真空中50～70度、好ましくは55～65度の温度で1～24時間、好ましくは18～22時間乾燥させる工程、

を行なうことを含む。

【0032】

結晶性の形態Vのメロキシカムを製造するためのこの方法の工程a)において使用される水とNaOHとキシレンの混合物は、好ましくは、メロキシカムに対して1～1.5当量のNaOHを含む。工程b)において添加される酸は好ましくは酢酸である。

【0033】

先に述べたように、本発明の第3態様は、結晶性の形態II、III、IV及びVのメロキシカムを形態Iのメロキシカムに転換する方法からなる。

【0034】

結晶性の形態IIのメロキシカムを形態Iに転換する方法は、以下の工程：

a) 水中の形態IIのメロキシカムの懸濁液を調製する工程、

b) 懸濁液を50～還流温度の温度に加熱し、この温度で1～12時間攪拌する工程、次いで

c) 冷却して析出物を単離する工程、

を行なうことを含む。

【0035】

結晶性の形態IIIのメロキシカムを形態Iに転換する方法は、以下の工程：

a) 水中の形態IIIのメロキシカムの懸濁液を調製する工程、

b) 懸濁液を65～還流温度、好ましくは70度の温度に加熱し、この温度で12～24時間攪拌する工程、次いで

c) 冷却して析出物を単離する工程、

を行なうことを含む

30

【0036】

結晶性の形態IIIのメロキシカムを形態Iに転換する第2の方法は、以下の工程：

a) アルコール中、好ましくはメタノール、エタノール又はイソプロノール中の形態IIのメロキシカムの懸濁液を調製する工程、

b) 加熱して1～12時間、好ましくは4～12時間還流させる工程、次いで

c) 析出物を単離する工程；

を行なうことを含む。

【0037】

結晶性の形態IVのメロキシカムを形態Iに転換する方法は、以下の工程：

a) 水中の形態IVのメロキシカムの懸濁液を調製する工程、

b) 懸濁液を50～還流温度の温度に加熱し、この温度で1～24時間攪拌する工程、次いで

c) 冷却して析出物を単離する工程、

を行なうことを含む。

40

【0038】

最後に、結晶性の形態Vのメロキシカムを形態Iに転換する方法は、以下の工程：

a) 水又は有機溶剤中の形態Vのメロキシカムの懸濁液を調製する工程、ここで、この有機溶剤は、好ましくは、アルコール、例えばイソプロパノール、トルエン又はテトラヒドロフラン等である、

b) 懸濁液を50～還流温度の温度に加熱し、この温度で1～12時間還流させる工

50

程、次いで

c) 冷却して析出物を単離する工程；
を含む。

【実施例】

【0039】

本発明を例示する目的ためだけに以下の実施例を示す。

実施例 1

65 での形態 I の製造

テフロンパドル翼による機械的攪拌機構、還流冷却系、温度計及び添加用漏斗を備えた容量 700 ml のガラス反応器内に、450 ml の水、2.04 g (1.2 当量) の NaOH フレーク及び 15 g のメロキシカムを入れた。恒温槽を使用して混合物を 65 に加熱した。次に、混合物に、処理水 100 ml 中の 4.8 g の 80% 酢酸 (1.5 当量) を 1 時間かけて添加した。添加が完了したら、混合物を周囲温度に冷却した。析出物を濾過し、次いで 2 × 15 ml の水で洗浄した。14.2 g のメロキシカムを得た (収率 : 96.8 %)。単離された生成物は形態 I に対応した。10

【0040】

実施例 2

80 での形態 I の製造

テフロンパドル翼による機械的攪拌機構、還流冷却系、温度計及び容量 10 ml の添加用漏斗を備えた容量 500 ml のガラス反応器内に、250 ml の水、2.04 g (1.2 当量) の NaOH フレーク及び 15 g のメロキシカムを入れた。この生成物の全部が溶解するまで、恒温槽を使用して、混合物を 80 に加熱した。次に、混合物に、4.8 g の 80% 酢酸 (1.5 当量) を 1 時間かけて添加した。混合物を 80 に 45 分間 ~ 1 時間保ち、次に周囲温度に冷却した。混合物を濾過し、次いで、2 × 20 ml の水で洗浄した。14.93 g のメロキシカムを得た (収率 : 99.5 %)。単離された生成物は形態 I に対応した。20

【0041】

実施例 3

100 での形態 I の製造

テフロンパドル翼による機械的攪拌機構、還流冷却系、温度計及び添加用漏斗を備えた容量 700 ml のガラス反応器内に、450 ml の水、2.04 g (1.2 当量) の NaOH フレーク及び 15 g のメロキシカムを入れた。恒温槽を使用して混合物を 100 に加熱した。次に、混合物に、4.8 g の 80% 酢酸 (1.5 当量) を 1 時間かけて添加した。添加が完了したら、混合物を周囲温度に冷却した。析出物を濾過し、次いで 2 × 15 ml の水で洗浄した。14.44 g のメロキシカムを得た (収率 : 96.3 %)。単離された生成物は形態 I に対応した。30

【0042】

実施例 4

35% 塩酸を使用する 80 での形態 I の製造

テフロンパドル翼による機械的攪拌機構、還流冷却系、温度計及び添加用漏斗を備えた容量 700 ml のガラス反応器内に、450 ml の水、2.04 g (1.2 当量) の NaOH フレーク及び 15 g のメロキシカムを入れた。恒温槽を使用して混合物を 80 に加熱した。次に、混合物に、5.34 g の 35% 塩酸 (1.2 当量) を 1 時間かけて添加した。添加が完了したら (pH = 5.5)、混合物を周囲温度に冷却した。析出物を濾過し、次いで 2 × 15 ml の水で洗浄した。14.42 g のメロキシカムを得た (収率 : 96 %)。単離された生成物は形態 I に対応した。40

【0043】

実施例 5

メタンスルホン酸を使用する 80 での形態 I の製造

テフロンパドル翼による機械的攪拌機構、還流冷却系、温度計及び添加用漏斗を備えた50

容量 700 ml のガラス反応器内に、450 ml の水、2.04 g (1.2当量) の Na OH フレーク及び 15 g のメロキシカムを入れた。恒温槽を使用して混合物を 80 に加熱した。次に、混合物に、水 10 ml 中の 4.92 g のメタンスルホン酸 (1.2当量) の溶液を 1 時間かけて添加した。添加が完了したら (pH = 5.0)、混合物を周囲温度に冷却した。析出物を濾過し、次いで 2 × 15 ml の水で洗浄した。14.32 g のメロキシカムを得た (收率 : 95 %)。単離された生成物は形態 I に対応した。

【0044】

実施例 6

10 : 1 水 / エタノール混合物中 70 での形態 I の製造

テフロンパドル翼による機械的攪拌機構、還流冷却系、温度計及び添加用漏斗を備えた容量 700 ml のガラス反応器内に、250 ml の水、2.04 g (1.2当量) の Na OH フレーク及び 15 g のメロキシカムを入れた。恒温槽を使用して混合物を 70 に加熱し、25 ml のエタノールを加えた。次に、混合物に、4.8 g の 80 % 酢酸 (1.5 当量) を 1 時間かけて添加した。添加が完了したら、混合物を周囲温度に冷却した。析出物を濾過し、次いで 2 × 15 ml の水で洗浄した。14.24 g のメロキシカムを得た (收率 : 95 %)。単離された生成物は形態 I に対応した。

【0045】

実施例 7

1 : 1 エタノール / 水混合物中 50 での形態 I の製造

テフロンパドル翼による機械的攪拌機構、還流冷却系、温度計及び添加用漏斗を備えた容量 700 ml のガラス反応器内に、200 ml の水、2.04 g (1.2当量) の Na OH フレーク、15 g のメロキシカム及び 200 ml のエタノールを入れた。恒温槽を使用して混合物を 50 に加熱した。次に、混合物に、4.8 g の 80 % 酢酸 (1.5 当量) を 1 時間かけて添加した。添加が完了したら、混合物を 0/5 に冷却した。析出物を濾過し、次いで 2 × 15 ml の処理水で洗浄した。14.16 g のメロキシカムを得た (收率 : 94 %)。単離された生成物は形態 I に対応した。

【0046】

実施例 8

1 : 1 DMF / 水混合物中 63 での形態 I の製造

テフロンパドル翼による機械的攪拌機構、還流冷却系、温度計及び添加用漏斗を備えた容量 700 ml のガラス反応器内に、184 ml の水、2.04 g (1.2当量) の Na OH フレーク、15 g のメロキシカム及び 184 ml の DMF を入れた。恒温槽を使用して混合物を 63 に加熱した。次に、混合物に、4.8 g の 80 % 酢酸 (1.5 当量) を 1 時間かけて添加した。添加が完了したら、混合物を 63 に 1 時間保ち、次に 0/5 に冷却した。析出物を濾過し、次いで 2 × 15 ml の処理水で洗浄した。13.12 g のメロキシカムを得た (收率 : 87 %)。単離された生成物は形態 I に対応した。

【0047】

実施例 9

8 : 1 水 / DMF 混合物中 50 での形態 I の製造

テフロンパドル翼による機械的攪拌機構、還流冷却系、温度計及び添加用漏斗を備えた容量 500 ml のガラス反応器内に、250 ml の水、2.04 g (1.2当量) の Na OH フレーク、15 g のメロキシカム及び 30 ml のジメチルホルムアミド (DMF) を入れた。恒温槽を使用して混合物を 50 に加熱した。次に、混合物に、50 ml の処理水中の 4.8 g の 80 % 酢酸 (1.5 当量) を 1 時間かけて添加した。添加が完了したら、混合物を 2 時間攪拌し続けた。混合物を周囲温度に冷却した。析出物を濾過し、次いで 2 × 15 ml の処理水で洗浄した。14.53 g のメロキシカムを得た (收率 : 97 %)。単離された生成物は形態 I に対応した。

【0048】

実施例 10

結晶性の形態 II の製造

10

20

30

40

50

ステンレススチールパドル翼による機械的攪拌機構及び温度計を備えた容量10リットルのガラス反応器内に、9リットルの水及び41g(1.2当量)のNaOHフレークを入れ、次に300gのメロキシカムを入れた。混合物を50℃に加熱し、次いで3gのDAB-VIカーボンを加え、それから20分後に混合物を濾過し、1リットルの処理水で洗浄した。濾液の温度を45~50℃に保ち、その濾液に3リットルの水中の192gの80%酢酸(3当量)を添加した。添加が完了した後、懸濁液を45~50℃に1時間保ち、その後、懸濁液を周囲温度に冷却した。懸濁液を濾過し、3リットルの水で洗浄し、乾燥させた。288.6gのメロキシカムを得た(収率:96%)。単離された生成物は結晶性の形態IIに対応した。

10

【0049】

実施例11

結晶性の形態IIIの製造

テフロンパドル翼による機械的攪拌機構、還流冷却系、温度計及び容量10mlの添加用漏斗を備えた容量500mlのガラス反応器内に、250mlの水、2.04g(1.2当量)のNaOHフレーク、15gのメロキシカム及び2mlのキシレン(約10%w/w)を入れた。その生成物の全部が溶解するまで恒温槽内で懸濁液を50℃に加熱した。次に、懸濁液に、4.8g(1.5当量)の80%酢酸を1時間かけて添加した。添加が完了したら、懸濁液を周囲温度に冷却し、得られた固形物を濾過し、次いで2×20mlの水で洗浄した。14.71gのメロキシカムを得た(収率:98%)。単離された生成物は形態IIIに対応した。

20

【0050】

実施例12

結晶性の形態Vの製造

テフロンパドル翼による機械的攪拌機構、還流冷却系、温度計及び添加用漏斗を備えた容量500mlのガラス反応器内に、300mlの水、1.35g(1.2当量)のNaOHフレーク及び10gのメロキシカムを入れた。恒温槽を使用して混合物を50℃に加熱した。次に、混合物に、水7ml中の3.5gの80%酢酸(1.5当量)を1時間かけて添加した。添加が完了したら、混合物を周囲温度に冷却した。析出物を濾過し、70mlの処理水で洗浄した。得られた固形物を真空中60℃で乾燥させた。21時間後、9.43gのメロキシカムを得た(収率:94%)。単離された生成物は形態Vに対応した。

30

【0051】

実施例13

50℃での水を用いた分解(digestion)による形態IIの形態Iへの転換

ステンレススチールパドル翼による機械的攪拌機構、還流冷却系及び温度計を備えた容量500mlのガラス反応器内に、250mlの水及び50gの形態IIのメロキシカムを入れた。懸濁液を50℃に加熱した。1.5時間後、懸濁液を冷却し、濾過し、50mlの水で洗浄した。それを真空中60℃で乾燥させ、48.17g(収率:96%)の形態Iのメロキシカムを得た。

40

【0052】

実施例14

水中での形態IIIの形態Iへの転換

磁気攪拌機構及び還流冷却系を備えた容量50mlのバルーン内に5gの形態IIIのメロキシカム及び25mlの水を入れた。それを70℃に加熱し、その温度に一晩保った。次に、周囲温度に冷却し、濾過し、真空中60℃で乾燥させ、3.68g(収率:74%)の形態Iのメロキシカムを得た。

【0053】

実施例15

メタノール中での分解による形態IIIの形態Iへの転換

50

磁気攪拌機構及び還流冷却系を備えた容量50mlのバルーン内に5gの形態IIIのメ

ロキシカム及び25m1のメタノールを入れた。それを加熱して約1.5時間還流(部分的に溶解)させ、次に、周囲温度に冷却し、濾過し、5m1のメタノールで洗浄した。それを真空中60で乾燥させ、4.65g(収率:93%)の形態Iのメロキシカムを得た。

【0054】

実施例16

I P A中での分解による形態IIIの形態Iへの転換

磁気攪拌機構及び還流冷却系を備えた容量100m1のバルーン内に5gの形態IIIのメロキシカム及び50m1のイソプロパノールを入れた。それを加熱して還流させ、その温度に1時間保った。次に、それを冷却し、濾過し、5m1のI P Aで洗浄した。それを真空中60で乾燥させ、4.86g(収率:97%)の形態Iのメロキシカムを得た。

10

【0055】

実施例17

結晶性の形態IVの形態Iへの転換

磁気攪拌機構及び還流冷却系を備えた容量100m1のバルーン内に5gの形態IVのメロキシカム及び50m1の水を入れた。それを加熱し、そして50に0.5時間、次いで60に1時間保った。その後、それを周囲温度に冷却し、濾過した。得られた固体物を真空中60で乾燥させ、4.22g(収率:84%)の形態Iのメロキシカムを得た。

20

【0056】

実施例18

イソプロパノール中の結晶性の形態Vの形態Iへの転換

磁気攪拌機構及び還流冷却系を備えた容量50m1のバルーン内に5gの形態Vのメロキシカム及び25m1のイソプロパノールを入れた。それを50で約1時間加熱し、次いで周囲温度に冷却し、濾過し、5m1のイソプロパノールで洗浄した。それを真空中60で乾燥させ、4.53g(収率:91%)の形態Iのメロキシカムを得た。

【0057】

実施例19

水中での結晶性の形態Vの形態Iへの転換

磁気攪拌機構及び還流冷却系を備えた容量50m1のバルーン内に5gの形態Vのメロキシカム及び25m1の水を入れた。それを50で約2時間加熱し、次いで周囲温度に冷却し、濾過し、5m1の水で洗浄した。それを真空中60で乾燥させ、4.3g(収率:86%)の形態Iのメロキシカムを得た。

30

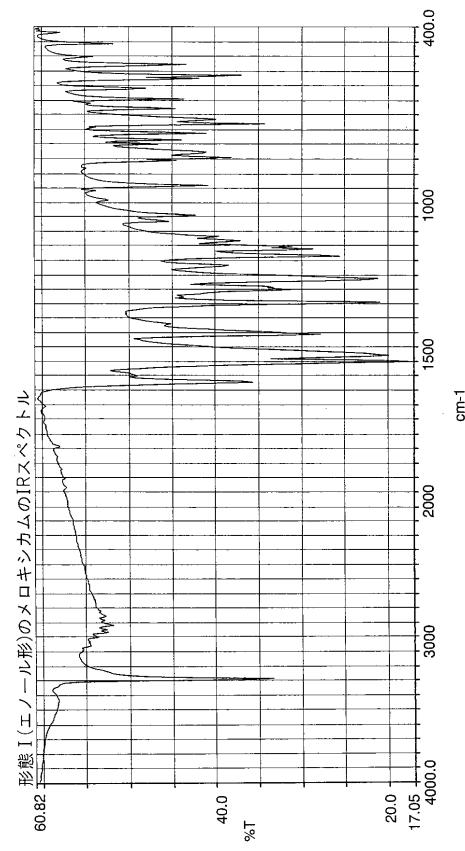
【図面の簡単な説明】

【0058】

(原文記載なし)

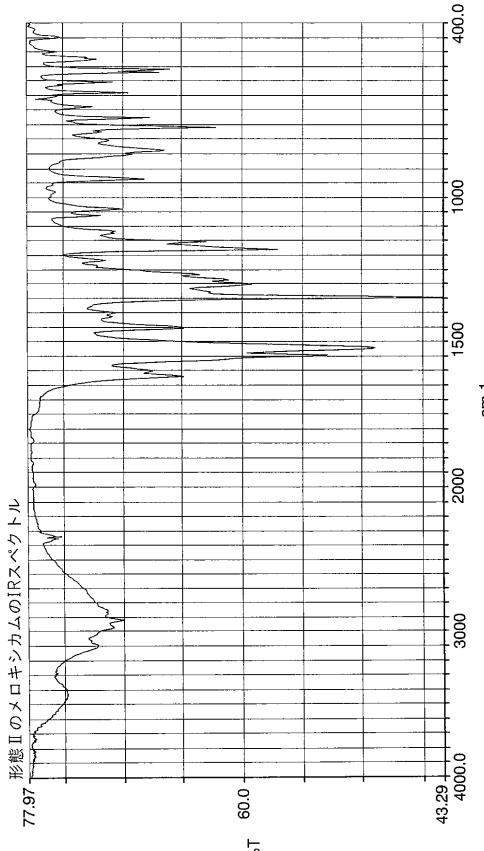
【図1】

FIG.1



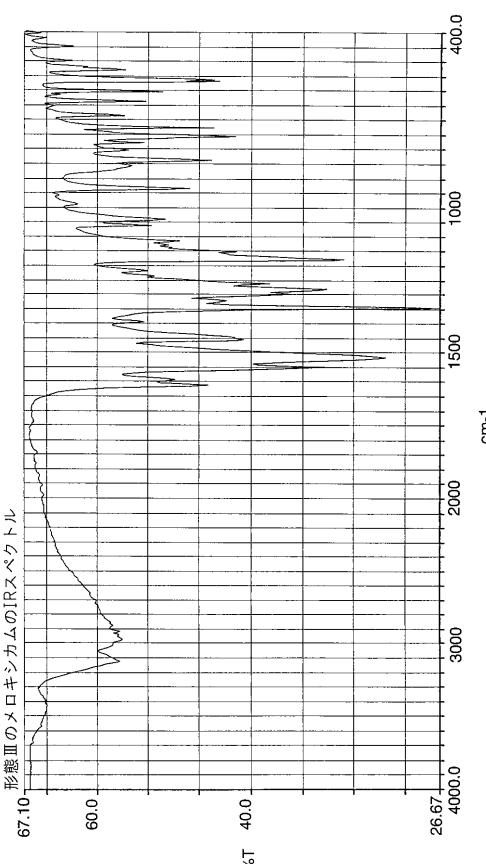
【図2】

FIG.2



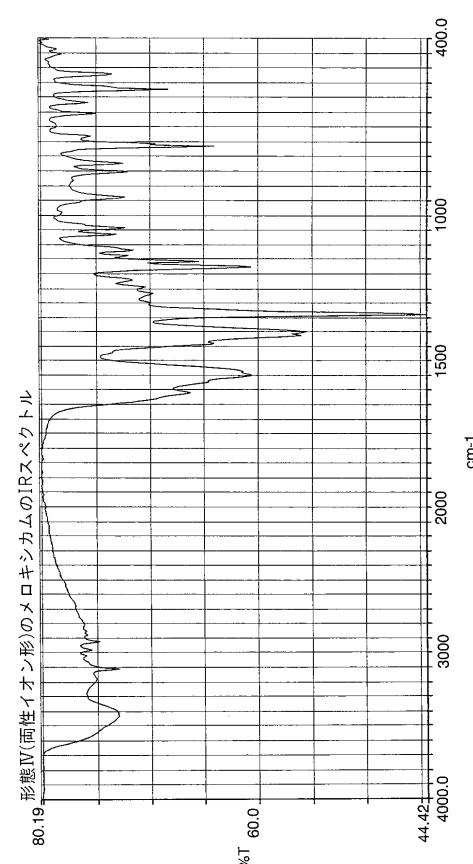
【図3】

FIG.3



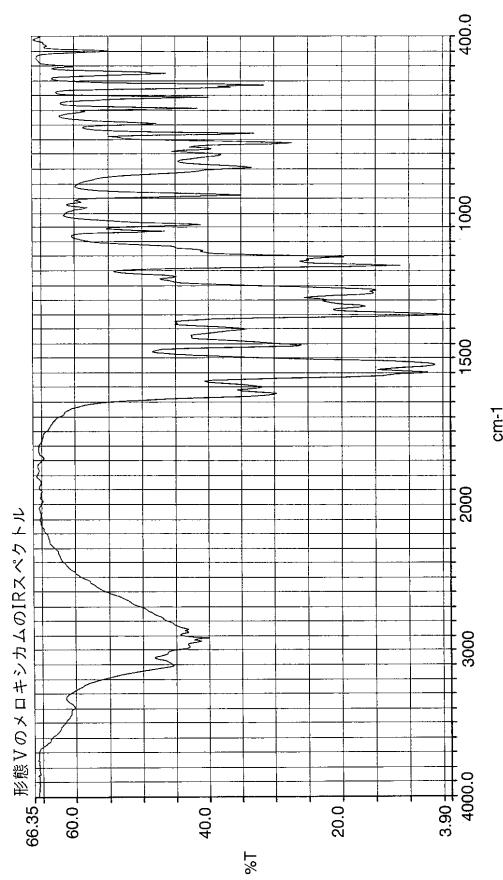
【図4】

FIG.4



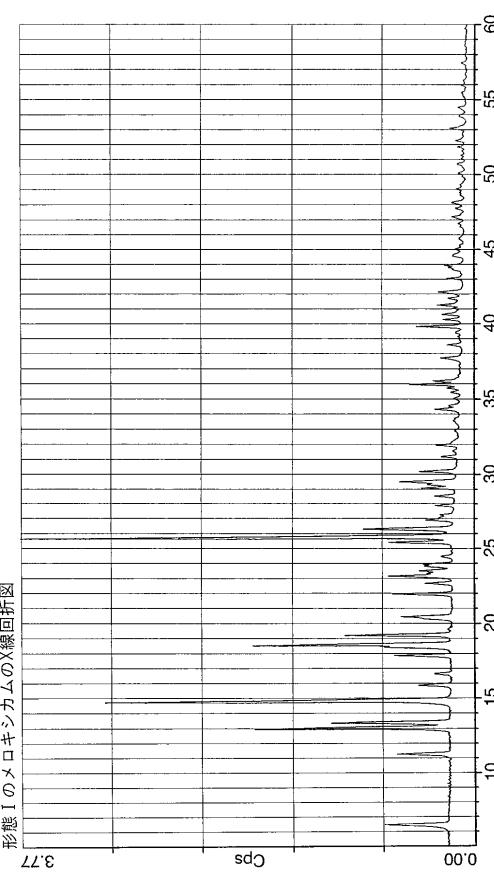
【図5】

FIG.5



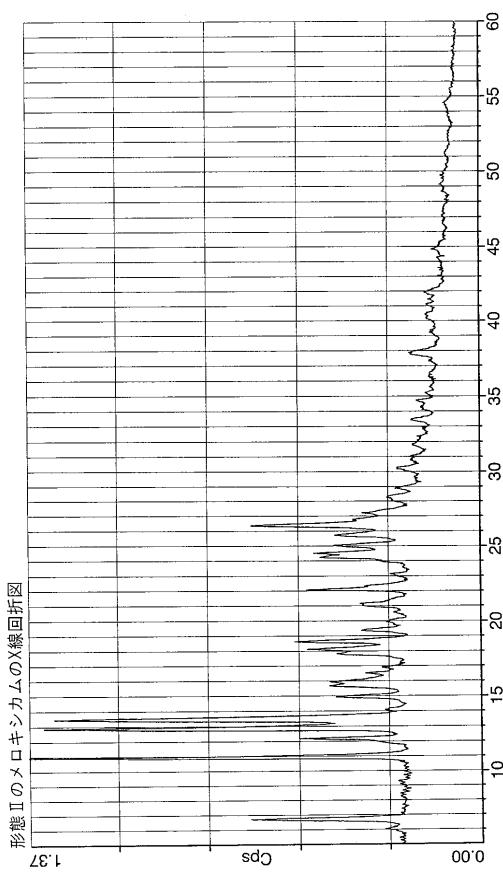
【図6】

FIG.6



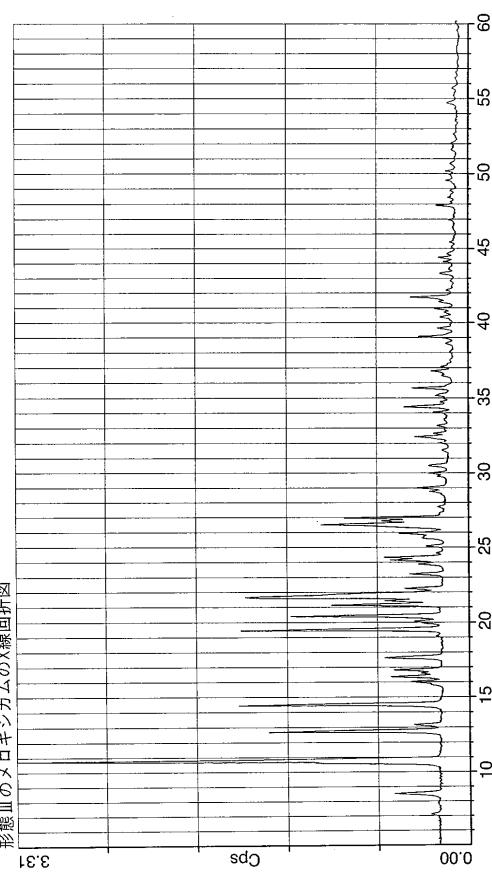
【図7】

FIG.7



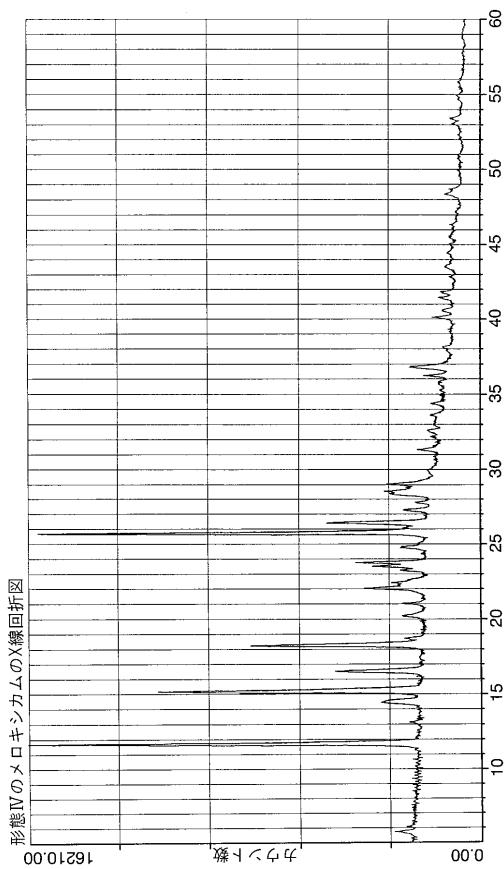
【図8】

FIG.8



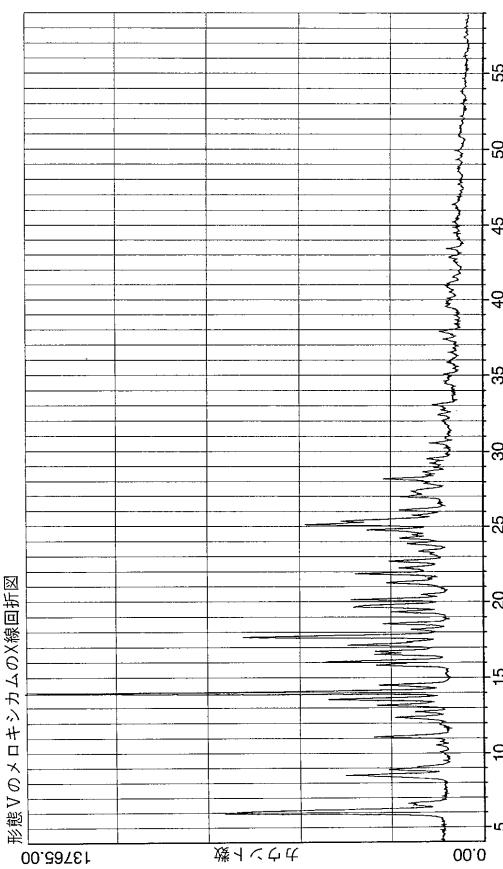
【図9】

FIG.9



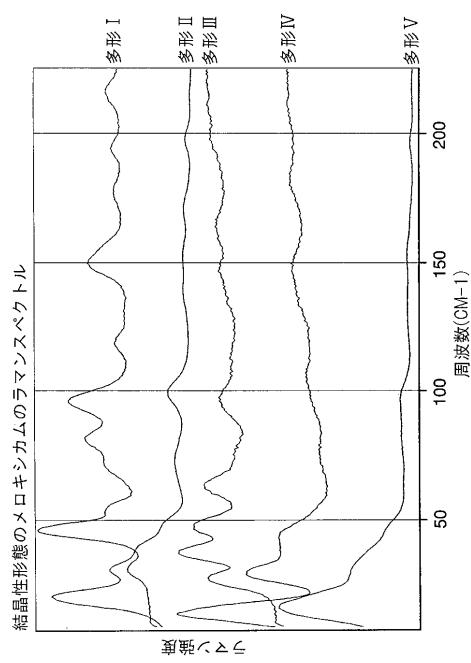
【図10】

FIG.10



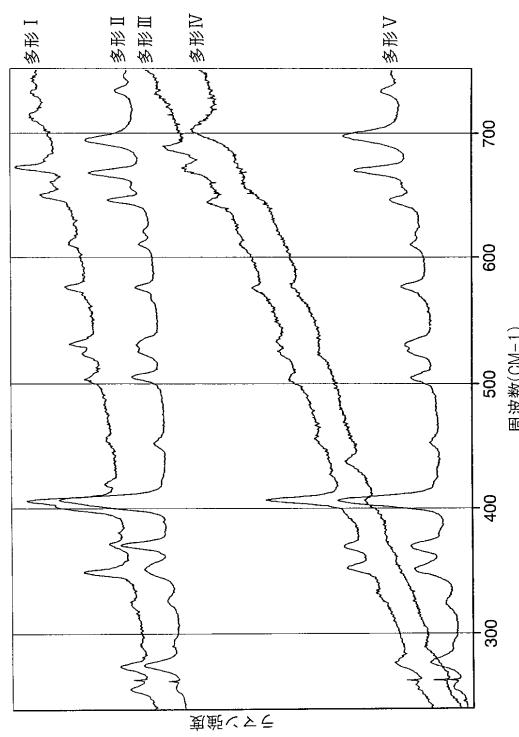
【図11】

FIG.11

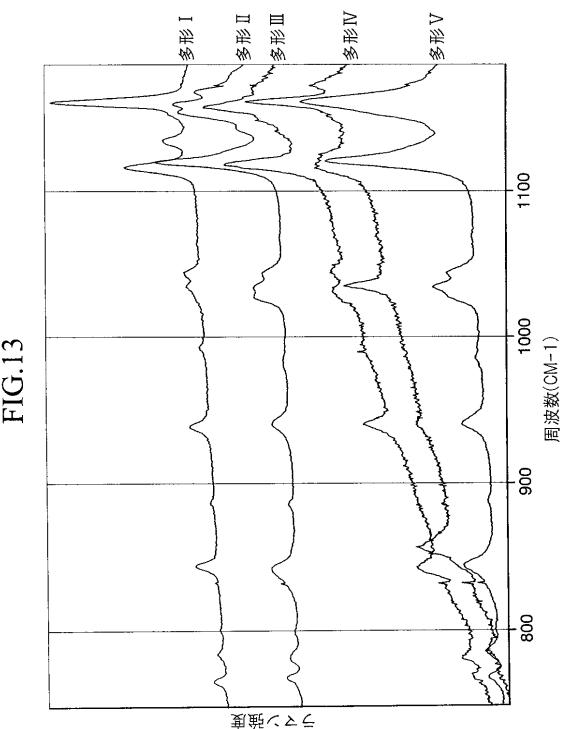


【図12】

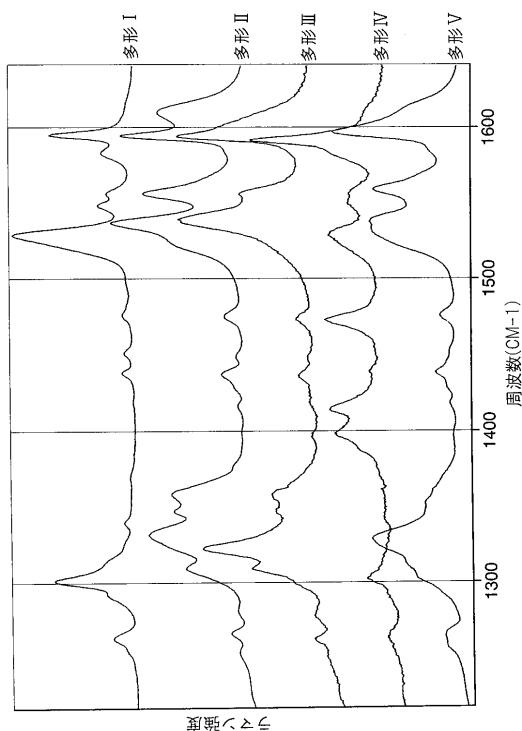
FIG.12



【図13】



【図14】



【手続補正書】

【提出日】平成16年10月26日(2004.10.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

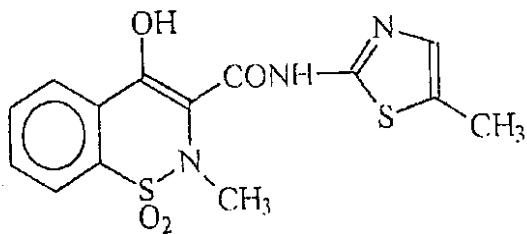
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式A:

【化1】



により表される結晶性の形態Iのメロキシカムの製造方法であって、水とNaOHから成る混合物中にメロキシカムを溶解させ、その後、前記結晶性の形態Iのメロキシカムを析出させるために酸を添加することを含み、このプロセスの間中、65～還流温度の温度

を保つことを特徴とする方法。

【請求項 2】

水と、NaOHと、アルコール、キシレン、トルエン及びジメチルホルムアミド(DMF)から選ばれる有機溶剤とから成る混合物中にメロキシカムを溶解させ、前記プロセスの間に保たれる温度が50～還流温度であることを特徴とする請求項1記載の結晶性の形態Iのメロキシカムの製造方法。

【請求項 3】

以下の工程：

a) 65～還流温度の温度で、水とNaOHから成る混合物中にメロキシカムを溶解させる工程、

b) pHが3～5.5になるまで酸を添加する工程、次いで

c) 冷却して析出物を単離する工程、

を含む請求項1記載の結晶性の形態Iのメロキシカムの製造方法。

【請求項 4】

以下の工程：

a) 50～還流温度の温度で、水と、NaOHと、アルコール、キシレン、トルエン及びジメチルホルムアミド(DMF)から選ばれる有機溶剤とから成るから成る混合物中にメロキシカムを溶解させる工程、

b) pHが3～5.5になるまで酸を添加する工程、次いで

c) 冷却して析出物を単離する工程、

を含む請求項2記載の結晶性の形態Iのメロキシカムの製造方法。

【請求項 5】

前記プロセスの温度が65～80である請求項1～3のいずれか一項に記載の結晶性の形態Iのメロキシカムの製造方法。

【請求項 6】

前記プロセスの温度が50～80である請求項2～4のいずれか一項に記載の結晶性の形態Iのメロキシカムの製造方法。

【請求項 7】

使用される前記有機溶剤がキシレンであり、水/キシレン比が12.5：1(v/v)である、請求項2～4のいずれか一項に記載の結晶性の形態Iのメロキシカムの製造方法。

【請求項 8】

使用される前記有機溶剤がジメチルホルムアミドであり、水/ジメチルホルムアミド比が1：1～8：1(v/v)である、請求項2～4のいずれか一項に記載の結晶性の形態Iのメロキシカムの製造方法。

【請求項 9】

使用されるアルコールがエタノールであり、水/エタノール比が1：1～10：1(v/v)である、請求項2～4のいずれか一項に記載の結晶性の形態Iのメロキシカムの製造方法。

【請求項 10】

添加される前記酸が酢酸である請求項1～9のいずれか一項に記載の結晶性の形態Iのメロキシカムの製造方法。

【請求項 11】

以下の赤外スペクトル値：IR(KBr)：3104, 2974, 2927, 2880, 2858, 1620, 1603, 1549, 1523, 1455, 1417, 1403, 1349, 1303, 1289, 1270, 1240, 1221, 1182, 1156, 1127, 1119, 1066, 1042, 939, 856, 842, 807, 779, 762, 731, 693, 644, 609, 574, 565, 531, 504, 454 cm⁻¹；及び

以下のラマンスペクトル値：20(v s), 31(s), 73(m), 100(s),

3 7 1 (m) , 4 0 7 (s) , 5 0 6 (m) , 6 4 6 (m) , 6 6 8 (m) , 1 1 2 1 (s) , 1 1 2 8 (s h) , 1 1 5 5 (s) , 1 1 6 1 (s) , 1 2 6 7 (s) , 1 3 1 0 (v s) , 1 3 3 3 (v s) , 1 3 4 7 (v s) , 1 3 5 9 (v s) , 1 4 3 8 (s) , 1 4 7 6 (s) , 1 5 3 8 (v s) , 1 5 5 7 (v s) , 1 5 9 5 (v s) , 1 6 1 1 (v s) ;

を示すことを特徴とする結晶性の形態IIのメロキシカム。

【請求項12】

以下の赤外スペクトル値：IR(KBr)： 3 1 2 8 , 2 9 7 9 , 2 9 4 4 , 2 9 2 1 , 1 6 1 5 , 1 5 9 5 , 1 5 5 2 , 1 5 1 8 , 1 4 5 7 , 1 3 9 6 , 1 3 4 8 , 1 3 2 4 , 1 3 0 1 , 1 2 8 5 , 1 2 6 4 , 1 2 3 7 , 1 2 2 0 , 1 1 8 1 , 1 1 5 2 , 1 1 4 0 , 1 1 3 0 , 1 1 1 8 , 1 0 6 4 , 1 0 4 3 , 9 9 2 , 9 3 7 , 8 6 0 , 8 4 0 , 8 0 7 , 7 8 1 , 7 5 8 , 7 3 0 , 6 8 8 , 6 4 1 , 6 0 7 , 5 7 3 , 5 6 5 , 5 3 3 , 5 2 3 , 5 0 2 , 4 5 4 cm⁻¹；及び

以下のラマンスペクトル値：2 7 (s) , 3 7 (s) , 4 8 (s) , 6 3 (s) , 9 7 (m) , 4 0 7 (s) , 1 1 1 9 (m) , 1 1 5 9 (m) , 1 2 6 1 (m) , 1 3 0 9 (s) , 1 3 2 3 (v s) , 1 3 5 7 (s) , 1 5 4 0 (v s) , 1 5 9 5 (v s) ;

を示すことを特徴とする結晶性の形態IIIのメロキシカム。

【請求項13】

以下の赤外スペクトル値：IR(KBr)： 3 1 1 0 , 2 9 4 2 , 2 9 1 9 , 2 8 7 9 , 2 8 5 8 , 1 6 2 3 , 1 6 0 0 , 1 5 4 9 , 1 5 2 2 , 1 4 5 8 , 1 4 0 2 , 1 3 5 1 , 1 3 2 3 , 1 3 0 1 , 1 2 7 7 , 1 2 6 7 , 1 2 2 1 , 1 1 8 3 , 1 1 5 3 , 1 0 6 6 , 1 0 4 2 , 9 8 5 , 9 6 4 , 9 3 9 , 8 4 6 , 8 0 4 , 7 8 3 , 7 6 3 , 7 3 1 , 6 9 7 , 6 4 5 , 6 0 9 , 5 7 4 , 5 6 6 , 5 2 8 , 5 0 3 , 4 5 2 cm⁻¹；及び

以下のラマンスペクトル値：1 6 (v s) , 3 1 (s h) , 4 7 (s h) , 4 0 8 (m) , 1 1 1 9 (m) , 1 1 5 9 (m) , 1 2 6 1 (m) , 1 3 0 9 (s) , 1 3 2 3 (v s) , 1 3 5 7 (s) , 1 5 4 0 (v s) , 1 5 9 5 (v s) ;

を示すことを特徴とする結晶性の形態Vのメロキシカム。

【請求項14】

以下の工程：

- a) 45～50で、水とNaOHの混合物中にメロキシカムを、30～35の水／メロキシカム比(v(m1)/w(g))で溶解させる工程、
- b) 工程a)の温度を保ったまま、pHが3～5.5になるまで酸を添加する工程、
- c) 懸濁液を工程a)の温度に30～90分間保つ工程、及び
- d) 冷却して析出物を単離する工程、

を行なうことを含む結晶性の形態IIのメロキシカムの製造方法。

【請求項15】

添加される前記酸が酢酸である請求項14記載の結晶性の形態IIのメロキシカムの製造方法。

【請求項16】

以下の工程：

- a) 45～50で、水とNaOHとキシレンとの混合物中に、メロキシカムを、メロキシカム1g当たり15～20m1の水が存在し、かつ、キシレンの濃度がメロキシカムに対して5～10質量%となるような濃度で溶解させる工程、

b) 工程a)の温度を保ったまま、pHが3～5.5になるまで酸を30～90分間添加する工程、

c) 冷却して析出物を単離する工程、

を行なうことを含む結晶性の形態IIIのメロキシカムの製造方法。

【請求項17】

添加される前記酸が酢酸である請求項16記載の結晶性の形態IIIのメロキシカムの製造方法。

【請求項 18】

以下の工程：

- a) 40～45で、水とNaOHの混合物中に、メロキシカムを、30未満の水／メロキシカム(v(m1)/w(g))比で溶解させる工程、
- b) 工程a)の温度を保ったまま、pHが3～5.5になるまで酸を30～90分間添加する工程、
- c) 冷却して析出物を単離する工程、次いで
- d) 前記析出物を、真空中50～70の温度で1～24時間乾燥させる工程、を行なうことを含む結晶性の形態Vのメロキシカムの製造方法。

【請求項 19】

添加される前記酸が酢酸である請求項18記載の結晶性の形態Vのメロキシカムの製造方法。

【請求項 20】

以下の工程：

- a) 水中の形態IIのメロキシカムの懸濁液を調製する工程、
- b) 前記懸濁液を50～還流温度の温度に加熱し、この温度で1～12時間攪拌する工程、次いで
- c) 冷却して析出物を単離する工程、を行なうことを含む結晶性の形態IIのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【請求項 21】

以下の工程：

- a) 水中の形態IIIのメロキシカムの懸濁液を調製する工程、
- b) 前記懸濁液を65～還流温度の温度に加熱し、この温度で12～24時間攪拌する工程、次いで
- c) 冷却して析出物を単離する工程、を行なうことを含む結晶性の形態IIIのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【請求項 22】

以下の工程：

- a) アルコール中の形態IIIのメロキシカムの懸濁液を調製する工程、
- b) 加熱して1～12時間還流させる工程、次いで
- c) 冷却して析出物を単離する工程；を行なうことを含む結晶性の形態IIIのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【請求項 23】

使用される前記アルコールがメタノール、エタノール又はイソプロパノールである、請求項22に記載の結晶性の形態IIIのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【請求項 24】

以下の工程：

- a) 水中の形態IVのメロキシカムの懸濁液を調製する工程、
- b) 前記懸濁液を50～還流温度の温度に加熱し、この温度で1～24時間攪拌する工程、次いで
- c) 冷却して析出物を単離する工程、を行なうことを含む結晶性の形態IVのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【請求項 25】

以下の工程：

- a) 水又は有機溶剤中の形態Vのメロキシカムの懸濁液を調製する工程、
- b) 前記懸濁液を50～還流温度の温度に加熱し、この温度で1～12時間還流させる工程、次いで
- c) 析出物を単離する工程；を行なうことを含む結晶性の形態Vのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【請求項 26】

前記有機溶剤がイソプロパノールである、請求項25に記載の結晶性の形態Vのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【請求項27】

前記有機溶剤がトルエンである、請求項25に記載の結晶性の形態Vのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【請求項28】

前記有機溶剤がテトラヒドロフラン(THF)である、請求項25に記載の結晶性の形態Vのメロキシカムを形態Iに転換する方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

結晶性の形態Vのメロキシカムの製造方法は、以下の工程：

a) 40～45で、水とNaOHの混合物中に、メロキシカムを、30未満の水／メロキシカム(v(m1)/w(g))比で溶解させる工程、

b) 工程a)の温度を保ったまま、pHが3～5.5になるまで酸を30～90分間添加する工程、

c) 冷却して析出物を単離する工程、次いで

d) 析出物を、真空中50～70、好ましくは55～65の温度で1～24時間、好ましくは18～22時間乾燥させる工程、

を行なうことを含む。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 02/00539

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 : C07D 417/12 // (C07D 417/12, 277:46, 279:02) 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)		
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)		
REGISTRY, CA, EPODOC, WPI, CIBEPAT		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LUGER, P. y col. Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 1996. Vol. 4, Nº 3, page 175-187, ISSN 0928-0987. abstract ; page 177, left hand column; page 178, table 1; page 185, figure 11.	1-28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document 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 04 February 2003 (04.02.03)	Date of mailing of the international search report 12 February 2003 (12.02.03) X	
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O.	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/ES 02/00539
--

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1-28 relate to compounds defined as being crystalline forms of meloxicam under a designation that makes comparison with the prior art impossible. The use of such designations makes both the description and the claims unclear, within the meaning of PCT Articles 5 and 6, and therefore no complete search could be carried out.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

see supplemental sheet

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00539

Invention 1: Claims 1-10, directed to a method for preparing the so-called crystalline form I of meloxicam.

Invention 2: Claims 1, 14 and 15, related to the crystalline form II of meloxicam and the method for preparing the same.

Invention 3: Claims 12, 16 and 17, related to the crystalline form III of meloxicam and the method for preparing the same.

Invention 4: Claims 13, 18 and 19, related to the crystalline form V of meloxicam and the method for preparing the same.

Invention 5: Claim 20, related to the preparation of the crystalline form I of meloxicam by conversion of the crystalline form II.

Invention 6: Claims 21, 22 and 23, related to the preparation of the crystalline form I of meloxicam by conversion of the crystalline form III.

Invention 7: Claim 24, related to the preparation of the crystalline form I of meloxicam by conversion of the crystalline form V.

Invention 8: Claims 25, 26, 27 and 28, related to the preparation of the crystalline form I of meloxicam by conversion of the crystalline form V.

This group of eight inventions is not linked by a general inventive concept and thereby contravenes PCT Rule 13.1.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES 02/00539

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD**CIP⁷ C07D 417/12 // (C07D 417/12, 277;46, 279;02)**

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

REGISTRY, CA, EPODOC, WPI, CIBEPAT**C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES**

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	LUGER, P. y col. Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 1996. Vol. 4, Nº 3, páginas 175-187, ISSN 0928-0987. Resumen; página 177, columna izquierda; página 178, tabla 1; página 185, figura 11.	1-28

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"B" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita para permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro o otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 4 Febrero 2003 (04.02.2003)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
12 FEB 2003 12.02.03Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
nº de fax +34 91 3495304Funcionario autorizado
E. Albarrán

nº de teléfono +34 91 349 55 95

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES 02/00539

Recuadro I Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

De conformidad con el artículo 17.2.a), algunas reivindicaciones no han podido ser objeto de búsqueda por los siguientes motivos:

1. Las reivindicaciones nºs. se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
2. Las reivindicaciones nºs. 1-28 se refieren a compuestos definidos como formas cristalinas de Meloxicam bajo una denominación que no hace posible una comparación con el estado de la técnica. El uso de tales denominaciones da lugar a una falta de claridad, tanto en descripción como en reivindicaciones, en el sentido de los artículos 5 y 6 del PCT, de forma que no es posible establecer una búsqueda completa.
3. Las reivindicaciones nºs. son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4.a).

Recuadro II Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

Ver hoja adicional.

1. Dado que todas las tasas adicionales han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda pueden serlo sin un esfuerzo particular que justifique una tasa adicional, esta Administración no ha invitado al pago de ninguna tasa de esta naturaleza.
3. Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones nºs.
4. Ninguna de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones nºs.

Indicación en cuanto a la reserva

- Las tasas adicionales han sido acompañadas de una reserva por parte del solicitante.
 El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna reserva.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES02/00539

Invención 1: Reivindicaciones 1-10, dirigidas al procedimiento para la preparación de la denominada forma cristalina I de meloxicam.

Invención 2: Reivindicaciones 1, 14 y 15, relativas a la forma cristalina II de meloxicam y a su procedimiento de obtención.

Invención 3: Reivindicaciones 12, 16 y 17, se refieren a la forma cristalina III de meloxicam y a su procedimiento de obtención.

Invención 4: Reivindicaciones 13, 18 y 19, se refieren a la forma cristalina V de meloxicam y a su procedimiento de obtención.

Invención 5: Reivindicación 20, referente a la preparación de la forma cristalina I de meloxicam por conversión de la forma cristalina II.

Invención 6: Reivindicaciones 21, 22 y 23, relativas a la preparación de la forma cristalina I de meloxicam por conversión de la forma cristalina III.

Invención 7: Reivindicación 24, referente a la preparación de la forma cristalina I de meloxicam por conversión de la forma cristalina V.

Invención 8: Reivindicaciones 25, 26, 27 y 28, relativas a la preparación de la forma cristalina I de meloxicam por conversión de la forma cristalina V.

Este grupo de 8 invenciones no se encuentra unido por un concepto inventivo general según lo establecido en la Regla 13.1 del PCT.

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 コッピ, ローラ

スペイン国, エー - 0 8 0 2 4 バルセロナ, アベニダ メーレ デ デウ デ モントセラート
, 12

(72)発明者 バルトラ サンマルティ, マルティー

スペイン国, エー - 0 8 0 2 4 バルセロナ, アベニダ メーレ デ デウ デ モントセラート
, 12

(72)発明者 クローサ カールボ, モントセラート

スペイン国, エー - 0 8 0 2 4 バルセロナ, アベニダ メーレ デ デウ デ モントセラート
, 12

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC64 DD62 EE01

4C086 AA04 BC89 GA10 GA15 ZB11 ZC02 ZC20