(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
2014 年 10 月 16 日(16.10.2014)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2014/168103 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 207/34 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2014/060055

(22) 国際出願日: 2014 年 4 月 7 日(07.04.2014)

(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 2013-081879 2013 年 4 月 10 日(10.04.2013) JP

(71) 出願人: 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 渡邉 仁(WATANABE, Masashi); 〒2540014 神奈川県平塚市四之宮１丁目１２番１号 第一三共株式会社内 Kanagawa (JP). 岡地 隆弘(OKACHI, Takahiro); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町３丁目５番１号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 川原 倫明(KAWAHARA, Michiaki); 〒2540014 神奈川県平塚市四之宮１丁目１２番１号 第一三共株式会社内 Kanagawa (JP). 長澤 大史(NAGASAWA, Hiroshi); 〒2540014 神奈川県平塚市四之宮１丁目１２番１号 第一三共株式会社内 Kanagawa (JP). 佐藤 仙忠(SATO, Noritada); 〒2540014 神奈川県平塚市四之宮１丁目１２番１号 第一三共株式会社内 Kanagawa (JP). 瀧田 崇(TAKITA, Takashi); 〒2540014 神奈川県平塚市四之宮１丁目１２番１号 第一三共株式会社内 Kanagawa (JP). 長谷川 玄(HASEGAWA, Gen); 〒2540014 神奈川県平塚市四之宮１丁目１２番１号 第一三共株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目２番５８号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

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

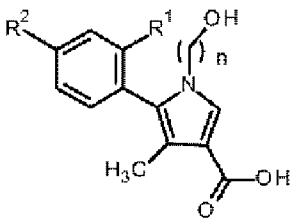
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

(54) **Title**: DIPYRROMETHENE CRYSTAL AND METHOD FOR MANUFACTURING SAME

(54) 発明の名称 : ピロール誘導体の結晶及びその製造方法



(I)

(57) **Abstract**: Provided are an intermediate in the manufacture of an atropisomer of a dipyrromethene that has excellent mineralocorticoid receptor antagonism, a method for manufacturing the same and crystals thereof. A method for manufacturing an atropisomer of a dipyrromethene that includes the step of dividing the atropisomer of general formula (I) [In the formula, R^1 is a methyl group or a trifluoromethyl group, R^2 is a hydrogen atom or a C1-C3 alkoxy group, and n is an integer selected from 1 to 3.] characterized by using an optically active amine that has a cinchonan skeleton, and crystals of (S)-1-(2- hydroxyethyl)-4-methyl-N-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide.

(57) 要約: 本発明は、優れたミネラルコルチコイド受容体拮抗作用を有するピロール誘導体のアトロプ異性体の製造中間体、製造方法及びその結晶を提供する。 シンコナン骨格を有する光学活性アミンを用いることを特徴とする、下記一般式(I) [式中、R^1はメチル基又はトリフルオロメチル基を示し、R^2は水素原子又はC1－C3アルコキシ基を示し、nは１～３から選択される整数を示す。] のアトロプ異性体を分割する工程を含む、ピロール誘導体のアトロプ異性体の製造方法及び(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドの結晶。

WO 2014/168103 A1

明　細　書

発明の名称 ： ピロール誘導体の結晶及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、優れたミネラルコルチコイド受容体拮抗作用を有するピロール誘導体のアトロプ異性体の結晶、その製造方法及び製造中間体に関する。

背景技術

[0002] ミネラルコルチコイド受容体（MR）（アルドステロン受容体）は、体内の電解質バランスや血圧の制御において重要な役割を果たしていることが知られている。例えば、ステロイド構造を有するスピロノラクトン、エプレレノン等のMR拮抗剤は、高血圧・心不全の治療に有用であることが知られている。

[0003] 優れたミネラルコルチコイド受容体拮抗作用を有するピロール誘導体については、特許文献１や特許文献２に開示されており、高血圧症、狭心症、急性冠症候群、うっ血性心不全、腎症、動脈硬化症、脳梗塞、繊維症、原発性アルドステロン症又は心疾患（特に、高血圧症又は糖尿病性腎症）の治療に有用であることが知られている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開公報WO2006/012642（米国公開公報US2008-0234270）
特許文献2：国際公開公報WO2008/056907（米国公開公報US2010-0093826）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 医薬品に用いられる物質については、その不純物による予期せぬ副作用（例えば、毒性等）が生じないように、特に厳しく高い純度が求められている。さらにその工業的な製法（大量製法）においては、より簡便な操作で不純物を取り除くことが要求される。

[0006] 加えて、医薬の原体は、その品質を保持しながら長期間保管できることが

重要である。保管条件が低温であることが必要な場合は、品質の保持のために大掛かりな冷蔵設備が必要となるため、室温又はそれ以上で保管できるような安定した結晶を見出すことは工業的に有意義である。

[0007] そこで、本発明者らは、優れたMR拮抗作用を有するピロール誘導体を、より高品質でより高収率に、工業的により有利な操作法で、かつより環境影響も少なく製造する方法の開発を目的として鋭意研究をおこなった結果、新規合成中間体のアトロプ異性体の効率のよい分割方法を見出し、それによりピロール誘導体の高品質・高収率かつ工業的に有利な操作での製造方法を確立し、本発明を完成した。

課題を解決するための手段

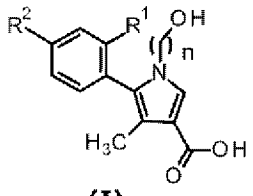
[0008] 本発明者らは、優れたミネラルコルチコイド受容体拮抗作用を有するピロール誘導体のアトロプ異性体の医療上の有用性を高めるため、溶解性、純度、安定性等を向上させるべく、ピロール誘導体のアトロプ異性体の結晶、その製造中間体およびその効率的な製造方法を鋭意検討した。

以下、本発明を詳細に説明する。

[0009] 本発明は、

（１） シンコナン骨格を有する光学活性アミンを用いることを特徴とする、下記一般式(I)

[0010] [化1]

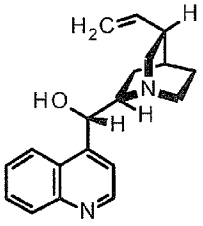


(I)

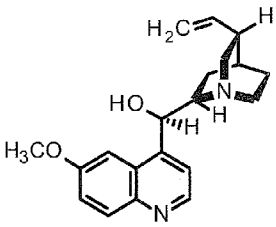
[0011] [式中、R^1はメチル基又はトリフルオロメチル基を示し、R^2は水素原子又はC1－C3アルコキシ基を示し、nは１乃至３から選択される整数を示す。] であらわされる化合物のアトロプ異性体を分割する方法、

（２） 光学活性アミンが、下記式であらわされる化合物群から選択される１つである、上記（１）に記載の方法、

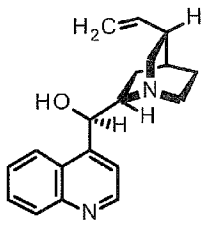
[0012] [化2]



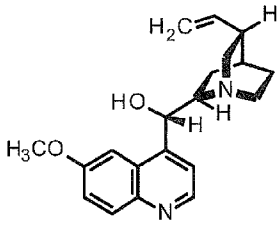
Cinchonine



Quinine



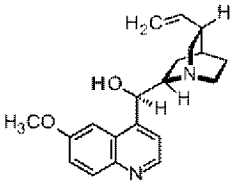
Chinchonidine



Quinidine

[0013] （３） 光学活性アミンが、下記式であらわされるキニーネである上記（１）に記載の方法、

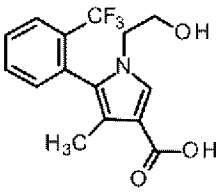
[0014] [化3]



[0015] （４） 有機溶媒又は有機溶媒と水の混合溶媒中でおこなわれる、上記（１）乃至（３）のいずれか１つに記載の方法、

（５） 一般式(I)であらわされる化合物が、下記化合物(Ia)

[0016] [化4]

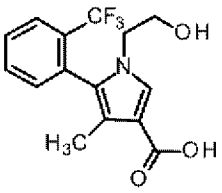


(Ia)

[0017] である、上記（１）乃至（４）のいずれか１つに記載の方法、

（６） 下記式(Ia)

[0018] [化5]

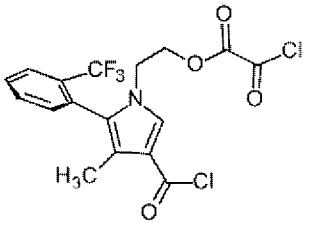


(Ia)

[0019] であらわされる(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロ

メチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸の一方のアトロプ異性体を、シンコナン骨格を有する光学活性アミンを用いて分割して取得し、酸性下で光学活性アミンを除去後、塩化オキサリルと反応させることにより、下記中間体化合物（IIa）

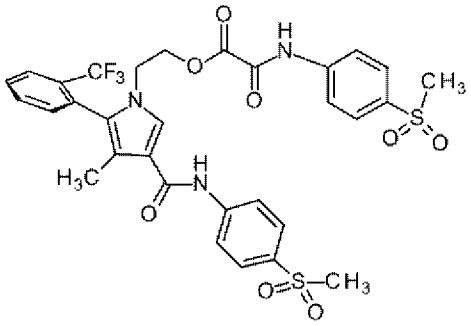
[0020] [化6]



(IIa)

[0021] とし、さらに中間体化合物（IIa)と4-(メチルスルホニル)アニリンと反応させ、中間体化合物(IIIa)

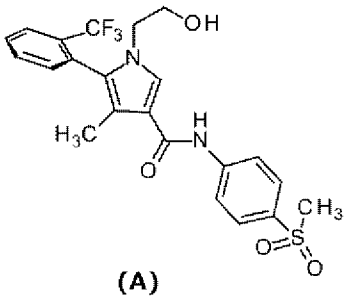
[0022] [化7]



(IIIa)

[0023] とした後、塩基処理をすることを特徴とする、下記式（Ａ）

[0024] [化8]



(A)

[0025] であらわされる(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドの製法、

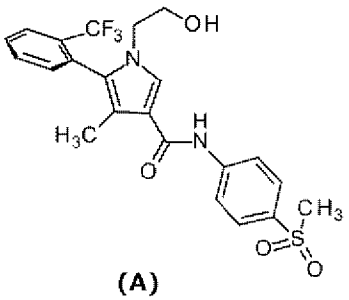
（６－１）　上記中間体化合物（IIa）を得るための、塩化オキサリルとの反応時、及び上記中間体化合物(IIa)と4-(メチルスルホニル)アニリンとの反応時の反応温度が20℃以下である、上記（６）に記載の製法、

（６－２）　上記中間体化合物(IIIa)を単離する工程を含む、上記（６）に記載の製法、

（６－３）　(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸の一方のアトロプ異性体が、(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸である、上記（６）に記載の製法、

（７）　下記式（Ａ）

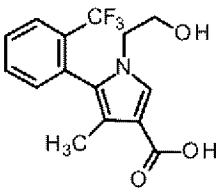
[0026] [化9]



(A)

[0027] で表される(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドを製造するための中間体である、下記式(Ia)

[0028] [化10]



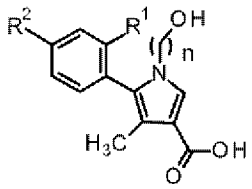
(Ia)

[0029] であらわされる(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸、

（８）　下記一般式(I)

[0030]

[化11]



(I)

[0031] [式中、R1はメチル基又はトリフルオロメチル基を示し、R2は水素原子又はC1－C3アルコキシ基を示し、nは１乃至３から選択される整数を示す。] であらわされる化合物の光学活性アミン塩（該光学活性アミンは、シンコニン、キニーネ、シンコニジン及びキニジンから選択される一つである）、

（８－１） (S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 キニーネ塩、

（９） 銅のＫα線（波長λ=1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、回折角度2θ=6.80、 17.06、 19.24、 22.80および25.48に特徴的ピークを示す、上記式（Ａ）で表される(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドの結晶、

（１０） 銅のＫα線（波長λ=1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、回折角度2θ=6.80、 12.32、 13.60、 14.46、 16.30、 17.06、 18.42、 19.24、 19.86、 20.36、 20.82、 21.84、 22.50、 22.80、 23.20、 23.50、 24.60、 24.88、 25.48、 26.96、 27.52、 29.26、 31.80、 32.08、 35.82、 40.32、および41.36に主要ピークを示す、上記式（Ａ）で表される(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドの結晶、

（１０－１） 銅のＫα線（波長λ＝１．５４オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、図１に示すＸ線回折図を有する、(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドの結晶、

（１１）　上記（９）又は（１０）に記載された結晶を有効成分として含有する医薬組成物、

（１２）　上記（９）又は（１０）に記載された結晶を有効成分として含有する高血圧症、狭心症、急性冠症候群、うっ血性心不全、腎症、動脈硬化症、脳梗塞、繊維症、原発性アルドステロン症又は心疾患の予防薬若しくは治療薬、

（１３）　上記（９）又は（１０）に記載された結晶を有効成分として含有する高血圧症の予防薬又は治療薬、

（１３－１）　上記（９）又は（１０）に記載された結晶を有効成分として含有する高血圧症の治療薬、

（１４）　上記（９）又は（１０）に記載された結晶を有効成分として含有する糖尿病性腎症の予防薬又は治療薬、

（１４－１）　上記（９）又は（１０）に記載された結晶を有効成分として含有する糖尿病性腎症の治療薬、

（１５）　医薬を製造するための、上記（９）又は（１０）のいずれか１項に記載の結晶の使用、

（１６）　高血圧症、狭心症、急性冠症候群、うっ血性心不全、腎症、動脈硬化症、脳梗塞、繊維症、原発性アルドステロン症又は心疾患の予防若しくは治療のための医薬を製造するための、上記（９）又は（１０）に記載の結晶の使用、

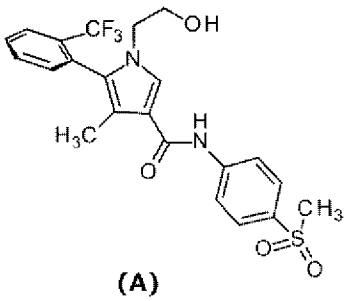
（１７）　高血圧症の治療のための医薬を製造するための、上記（９）又は（１０）に記載の結晶の使用、

（１８）　糖尿病性腎症の治療のための医薬を製造するための、上記（９）又は（１０）に記載の結晶の使用である。

[0032]　下記式（Ａ）

[0033]

[化12]



(A)

[0034] で表される(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドは、本明細書において、化合物（Ａ）と記載する場合がある。

[0035] 本発明において結晶とは、その内部構造が三次元的に構成原子（又はその集団）の規則正しい繰り返しでできている固体をいい、そのような規則正しい内部構造を持たない無定形固体とは区別される。

[0036] 本発明の結晶は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、付着水が付く場合や通常の大気条件下において25乃至150℃に加熱すること等により、水和物を形成する場合がある。さらには、本発明の結晶は付着残留溶媒または溶媒和物中に、結晶化時の溶媒を含む場合もある。

[0037] 本明細書において、本発明の結晶を粉末Ｘ線回折のデータに基づき表すことがあるが、粉末Ｘ線回折は、通常、当該分野において用いられる手法により測定・解析を行えばよく、例えば、実施例に記載の方法により行うことができる。また、一般に、水和物や脱水物は結晶水の着脱によって、その格子定数が変化し、粉末Ｘ線回折における回折角（２θ）に変化を与えることがある。また、ピークの強度は、結晶の成長面等の違い（晶癖）等によって変化することもある。従って、本発明の結晶を粉末Ｘ線回折のデータに基づき表した場合、粉末Ｘ線回折におけるピークの回折角およびＸ線回折図が一致する結晶のほか、それらから得られる水和物および脱水物も本発明の範囲に包含される。

[0038] 本発明の結晶の１つの好適な形態は、ピロール誘導体化合物（Ａ）の結晶である。化合物（Ａ）の結晶は、銅のＫα線（波長λ＝1.54オングストロー

ム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、図１に示すＸ線回折図を有する。また、化合物（Ａ）の結晶は、銅のＫα線（波長λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、回折角度2θ=6.80、 17.06、 19.24、 22.80および25.48に特徴的ピークを有する。ここで、「特徴的ピーク」とは、粉末Ｘ線回折図において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度50以上のピークを意味する。また、本発明の化合物（Ａ）の結晶は、銅のＫα線（波長λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、回折角度2θ=6.80、 12.32、 13.60、 14.46、 16.30、 17.06、 18.42、 19.24、 19.86、 20.36、 20.82、 21.84、 22.50、 22.80、 23.20、 23.50、 24.60、 24.88、 25.48、 26.96、 27.52、 29.26、 31.80、 32.08、 35.82、 40.32および41.36に主要ピークを示す結晶でもある。ここで、「主要ピーク」とは、粉末Ｘ線回折図において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度15以上のピークを意味する。

[0039] 本発明において「C1－C3アルコキシ基」とは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基が挙げられる。R^2において、好適にはメトキシ基が挙げられる。

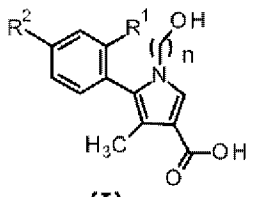
[0040] R^1は、好適には、水素原子またはC1－C4アルコキシ基であり、更に好適には水素原子またはメトキシ基であり、特に好適には、水素原子である。

[0041] R^2は、好適には水素原子またはC1－C4アルコキシ基であり、更に好適には水素原子またはメトキシ基であり、特に好適には水素原子である。

[0042] nは、好適には2である。

[0043] 下記式(I)

[0044] [化13]

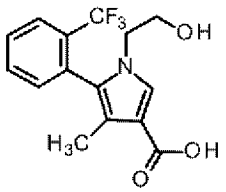


(I)

[0045] [式中、R^1はメチル基又はトリフルオロメチル基を示し、R^2は水素原子又はC1

－C3アルコキシ基を示し、nは１乃至３から選択される整数を示す。］であらわされる化合物は、好適には、下記化合物(Ia)

[0046] [化14]



(Ia)

[0047] であらわされる(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸又は(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸であり、更に好適には、(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸である。

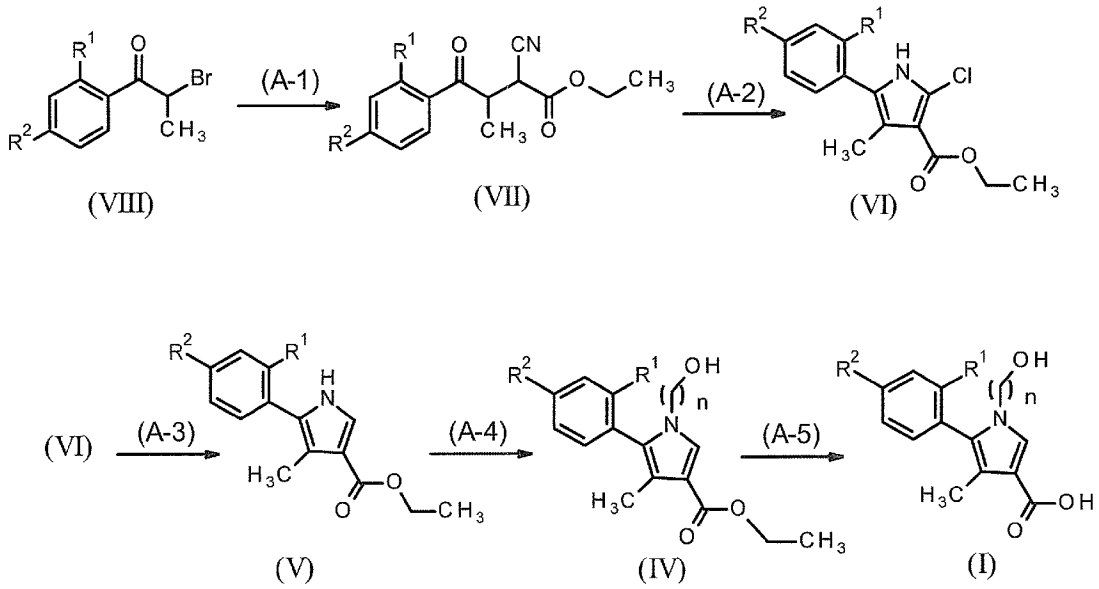
[0048] 本発明の製造中間体化合物を用いたピロール誘導体化合物（Ａ’）の製法について、以下に詳細に説明する。

[0049] ピロール誘導体化合物（Ａ’）は、公知化合物を出発原料として用いて、以下の本発明製法及び中間体を使用し、製造することができる。なお、以下の記載においてR[1]、R[2]及びnは、前述したものと同意義を示す。

[0050] 工程Ａ：中間体化合物（I）の製造

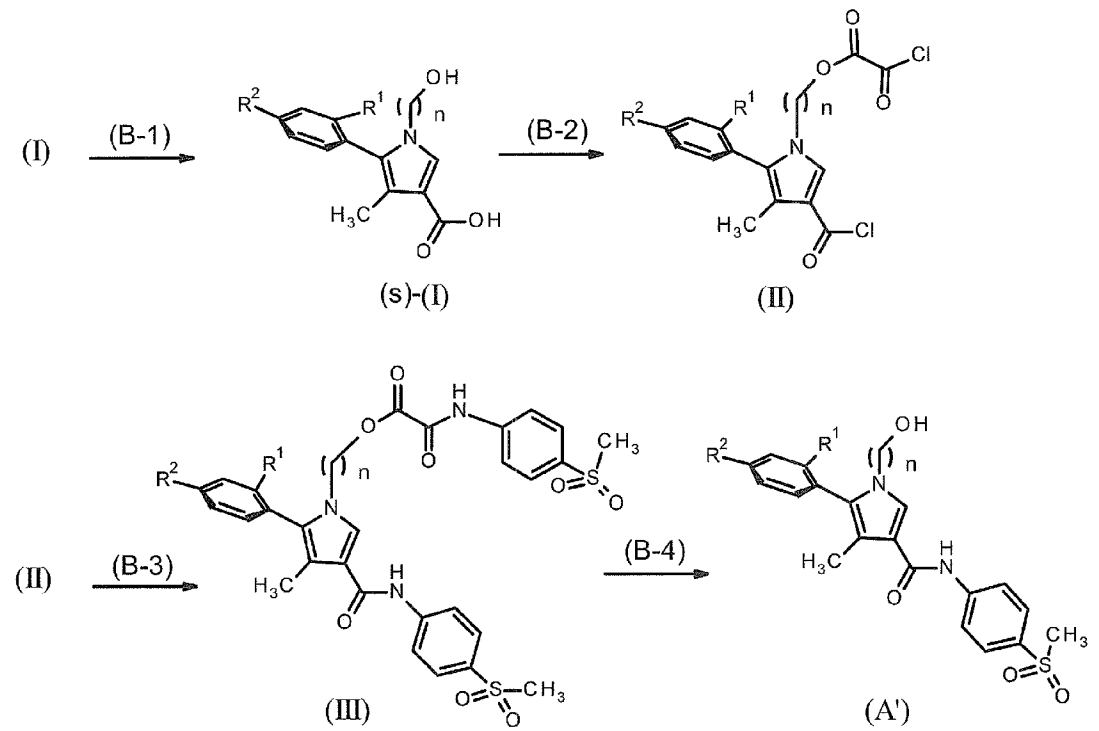
[0051]

[化15]



[0052] 工程Ｂ：ピロール誘導体化合物（Ａ’）の製造

[0053] [化16]



[0054] 以下、各工程につき、説明する。

（工程Ａ－１）

本工程は、化合物（VIII）に、塩基存在下、シアノ酢酸エチルを反応させることにより、化合物（VII）を製造する工程である。

[0055] 出発物質として、好適には、2-ブロモ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オンである。

[0056] 溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する有機溶媒が使用される。好適には、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類であり、更に好適には、N,N-ジメチルアセトアミドである。

[0057] 塩基として好適には、水素化ナトリウムのような金属水素化物、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類であり、更に好適には、炭酸カリウムである。

[0058] 反応温度は、0℃乃至100℃であり、好適には40℃乃至60℃である。

[0059] 反応時間は、0.5時間乃至12時間であり、好適には1時間乃至3時間である。

(工程Ａ－２)

本工程は、化合物（VII）をピロール環に環化することにより、化合物（VI）を製造する工程である。

[0060] 溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する有機溶媒が使用される。好適には、テトラヒドロフランのようなエーテル類、トルエンのような芳香族炭化水素類、酢酸エチルのようなエステル類であり、更に好適には酢酸エチル又はテトラヒドロフランであり、特に好適には、酢酸エチルである。

[0061] 試薬としては、塩化チオニル存在下に塩酸ガスを吹き込むことが好適であり、さらに濃硫酸を加えてもよい。

[0062] 反応温度は、0℃乃至40℃であり、好適には室温である。

[0063] 反応時間は、1時間乃至30時間であり、好適には10時間乃至20時間である。

(工程Ａ－３)

本工程は、化合物（VI）の塩素基を除去することにより、化合物（V）を製造する工程である。

[0064] 溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する有機溶媒と水の混合溶媒が使用される。好適には、エタノール、テトラヒドロフラン、水の混合溶媒である。

[0065] 試薬としては、蟻酸ナトリウムおよび5% パラジウム-炭素触媒が好適である。

[0066] 反応温度は、0℃乃至100℃であり、好適には40℃乃至60℃である。

[0067] 反応時間は0.5時間乃至12時間であり、好適には0.5時間乃至2時間である。

[0068] （工程Ａ－４）

本工程は、溶媒中、塩基存在下、化合物（V）のピロール基の窒素上に、ヒドロキシC1-3アルキル基を導入することにより、化合物（IV）を製造する工程である。

[0069] 溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する有機溶媒が使用される。好適には、N,N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類である。

[0070] 塩基として好適には、t-ブトキシカリウム、t-ブトキシナトリウムのような金属アルコキシド、4-ジメチルアミノピリジンのような有機塩基であり、更に好適には4-ジメチルアミノピリジンである。

[0071] ヒドロキシアルキル基を導入する試薬として好適には、2-ヨードエタノール、2-ブロモエタノール、エチレンカルボナートであり、更に好適には、エチレンカルボナートである。

[0072] 反応温度は、室温乃至150℃であり、好適には100℃乃至120℃である。

[0073] 反応時間は1時間乃至20時間であり、好適には5時間乃至15時間である。

（工程Ａ－５）

本工程は、化合物（IV）のエステルをアルカリ加水分解し、化合物（I）を取得する工程である。

[0074] 本方法は、通常、溶媒中で行われる。溶媒として好適には、エタノール等のアルコールと水の混合溶媒である。

[0075] 試薬としては、カルボン酸エステルを加水分解する塩基性試薬であれば特

に限定はないが、好適には、水酸化ナトリウムである。

[0076] 反応温度は、室温乃至100℃であり、好適には50℃乃至80℃である。

[0077] 反応時間は1時間乃至20時間であり、好適には5時間乃至10時間である。

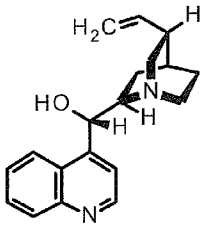
（工程Ｂ－１）

本工程は、本発明の中間体化合物（I）と光学活性アミンを溶媒中撹拌することで、アトロプ異性体を光学分割し、化合物(s)-（I）を製造する工程であり、 上記化合物（I）とシンコナン骨格を有する光学活性アミンを溶媒中撹拌することで、達成することができる。ジアステレオマー過剰率は通常の方法により測定できる。

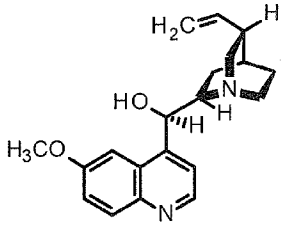
[0078] 本方法は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては、好適には、酢酸エステル類、アミド類又はそれらから選ばれる溶媒と水の混合溶媒であり、更に好適には、N,N-ジメチルアセトアミド、酢酸エチル及び水の混合溶媒である。必要に応じて、化合物（I）と光学活性アミンを別々に溶解し、化合物（I）の溶液に光学活性アミンの溶液を滴下してもよい。

[0079] 本方法においてシンコナン骨格を有する光学活性アミンとは、好適には、以下の化合物群に示されるシンコニン、キニーネ、シンコニジン及びキニジンから選択される１つであり、

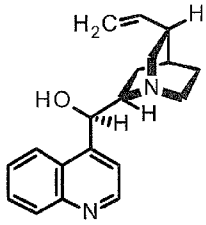
[0080] [化17]



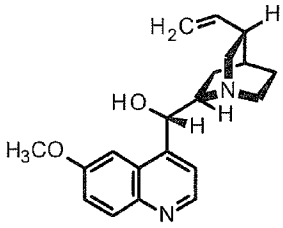
Cinchonine



Quinine



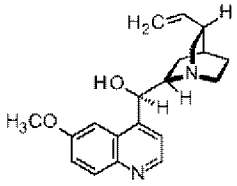
Chinchonidine



Quinidine

[0081] さらに好適には、下記式であらわされるキニーネである。

[0082] [化18]



[0083] 本方法においてシンコナン骨格を有する光学活性アミンを用いる量は、好適には、化合物（I）に対して0.5乃至１当量であり、さらに好適には、化合物（I）に対して0.5 当量である。

[0084] 本方法は、必要に応じて反応混合物を加熱や冷却をしてもよい。反応溶液を加熱撹拌後、冷却して結晶を生じさせる方法が好ましい。加熱温度は室温乃至100℃が好ましく、60～70℃がさらに好ましい。冷却温度は20～30℃が好ましい。

[0085] 本工程により得られた化合物(s)-（I）のアミン塩は、酸を用いてフリー体とすることもできる。この際に用いる酸は、通常、アミン塩の除去に用いる酸（塩酸などの無機酸）であれば特に制限はない。

（工程Ｂ－２）

本工程は、化合物(s)-（I）と塩化オキサリルを、塩基存在下で反応させることにより、化合物（II）を取得する工程である。化合物（II）を単離精製することなく、工程Ｂ－３を続けておこなうこともできる。

[0086] 本方法は、通常、溶媒中で行われる。溶媒として好適には、酢酸エステル類、エーテル類又はそれら溶媒の混合溶媒であり、更に好適には、1,2-ジメトキシエタン、酢酸エチル及びテトラヒドロフランの混合溶媒である。

[0087] 塩基としては、ピリジン等の有機塩基が好適である。

[0088] 反応温度は、0℃乃至20℃であり、好適には0℃乃至10℃である。

[0089] 反応時間は1時間乃至20時間であり、好適には1時間乃至10時間である。

（工程Ｂ－３）

本工程は、化合物（II）と4-(メチルスルホニル)アニリンを、塩基存在下で反応させることにより、化合物（III）を取得する工程である。

[0090] 本方法は、通常、溶媒中で行われる。溶媒として好適には、ニトリル類であり、更に好適には、アセトニトリルと水の混合溶媒である。

[0091] 塩基としては、ピリジン等の有機塩基が好適である。

[0092] 反応温度は、0℃乃至20℃であり、好適には0℃乃至15℃である。

[0093] 反応時間は1時間乃至2時間であり、好適には1時間である。

[0094] 化合物（III）は単離精製することなく工程B-4を続けて行うこともできるが、化合物（III）は単離する方法を含む工程が好適である。

（工程Ｂ－４）

本工程は、化合物（III）の水酸基を塩基存在下フリーにすることにより、ピロール誘導体化合物（Ａ’）を取得する工程である。

[0095] 本方法は、通常、溶媒中で行われる。溶媒として好適には、酢酸エステル類、ニトリル類、エーテル類又はそれらから選ばれる溶媒と水の混合溶媒であり、更に好適には、t-ブチルメチルエーテル、アセトニトリルと水の混合溶媒である。

[0096] 塩基としては、水酸化カリウム等の金属水酸化物が好適である。

[0097] 反応温度は、0℃乃至100℃であり、好適には10℃乃至30℃である。

[0098] 反応時間は0.5時間乃至20時間であり、好適には0.5時間乃至2時間である。

[0099] 上記各工程の反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

[0100] 得られた目的物は必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、吸着カラムクロマトグラフィー法、分配カラムクロマトグラフィー法等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトグラフィーを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

[0101] 上記の工程に準じて、WO2008/126831に記載の(-)-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドを製造することができる。

[0102] 本発明の別の態様は、本発明の結晶を有効成分として含有する医薬、本発明の結晶を含有する医薬組成物に関する。

[0103] 本願発明の結晶を有効成分として含む医薬は、好ましくは、本発明の結晶と１種または２種以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物の形態で提供される。本発明の医薬の投与形態は特に制限されず、経口的または非経口的に投与することができるが、好ましくは、経口的に投与される。

[0104] 本発明の医薬組成物は、化合物（Ａ）として本発明の結晶を少なくとも一部含む。当該医薬組成物には、化合物（Ａ）として本願発明の結晶以外の結晶形が存在していてもよい。当該医薬組成物に含まれる本願発明の結晶の割合は、当該医薬組成物中の化合物（Ａ）全体に対して、0.01重量％～99.9重量％の範囲、例えば、0.01重量％以上、0.05重量％以上、0.1重量％以上、0.5重量％以上、1重量％以上、2重量％以上、3重量％以上、4重量％以上、5重量％以上、10重量％以上、20重量％以上、30重量％以上、40重量％以上、50重量％以上、60重量％以上、70重量％以上、80重量％以上、90重量％以上、95重量％以上、96重量％以上、97重量％以上、98重量％以上、99重量％以上、99.5重量％以上、99.6重量％以上、99.7重量％以上、99.8重量％以上または99.9重量%以上含まれていればよい。本願発明の結晶が医薬組成物に含まれているかどうかは、本明細書に記載される機器分析方法（例えば、粉末Ｘ線回折、熱分析、赤外吸収スペクトル等）により確認することができる。

[0105] 本発明の医薬組成物は、本発明の結晶と薬学的に許容し得る担体を含み、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射等の各種注射剤として、あるいは、経口投与または経皮投与等の種々の方法によって投与することができる。薬学的に許容し得る担体とは、本発明の結晶を、ある器官または臓器から他の器官または臓器に輸送することに関与する、薬学的に許容される材料（例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、溶媒等）を意味する。

[0106] 製剤の調製方法としては投与法に応じ適当な製剤（例えば、経口剤または注射剤）を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。経口剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、トロー

チ剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、または油性ないし水性の懸濁液等を例示できる。注射剤の場合は製剤中に安定剤、防腐剤または溶解補助剤等を使用することもできる。これらの補助剤等を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また、一回投与量を一の容器に収納してもよく、また複数回投与量を一の容器に収納してもよい。

[0107] 固形製剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、またはトローチ剤が挙げられる。これらの固形製剤は、本発明の結晶とともに薬学的に許容し得る添加物を含んでもよい。添加物としては、例えば、充填剤類、増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類または滑沢剤類が挙げられ、これらを必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

[0108] 液体製剤としては、例えば、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、または懸濁剤が挙げられる。これらの液体製剤は、本発明の結晶とともに薬学的に許容し得る添加物を含んでもよい。添加物としては、例えば、懸濁化剤または乳化剤が挙げられ、これらを必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

[0109] 例えば、錠剤の場合には、全薬剤組成物中、結合剤の含量は、通常、1乃至10重量部(好適には、2乃至5重量部)であり、崩壊剤の含量は、通常、1乃至40重量部(好適には、5乃至30重量部)であり、滑沢剤の含量は、通常、0.1乃至10重量部(好適には、0.5乃至3重量部)であり、流動化剤の含量は、0.1乃至10重量部(好適には、0.5乃至5重量部) である。

[0110] 本発明の医薬組成物は、温血動物（特にヒト）に投与することができ、有効成分である化合物（Ａ）又はその薬理上許容される塩の投与量は、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により変化し得るが、例えば経口投与の場合、1回当たり0.1mg/body～20mg/body（好適には0.5mg/body～10mg/body）をヒトに対して、1日当たり1乃至3回症状に応じて投与することができる。

発明の効果

[0111] 本発明によって、ミネラルコルチコイド受容体拮抗作用を有する、ピロール誘導体化合物（A’）の製造方法及びその製造中間体化合物が提供される。さらには、(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドの結晶、その製造方法及びその製造中間体化合物が提供される。本発明の結晶は、安定性に優れ、降圧剤等の医薬として有用である。

図面の簡単な説明

[0112] [図1]実施例８で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度２θの値を示す。

[図2]実施例８で得られた結晶（Ａ結晶）のDSC曲線図。図の縦軸は、熱流（mW）を示し、横軸は温度（℃）を示す。

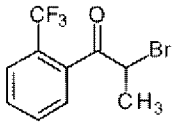
発明を実施するための形態

[0113] 以下に本発明の実施例等を示し、さらに詳しく説明するが、本発明の範囲はこれに限定されるものではない。

実施例

[0114] （実施例１） 2-ブロモ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オン

[0115] [化19]



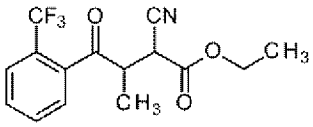
[0116] 1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オン75 g (370 mmol) にt-ブチルメチルエーテル (750 mL)、および臭素1.18 g (7.4 mmol) を加えた。15～30℃で約30分撹拌し臭素色が消えたことを確認後、0～5℃に冷却し、0～10℃に保ちながら臭素59.13 g (370 mmol) を加えて撹拌した。約2.5時間撹拌後、10 w/v%炭酸カリウム水溶液 (300 mL) を0～25℃に保ちながら加え、さらに亜硫酸ナトリウム (7.5 g) を加えた後、20～30℃へと加熱した。この溶液を分液し、得られた有機層に水 (225 mL) を加えて洗浄した後、有

機層を減圧濃縮して標記化合物のt-ブチルメチルエーテル溶液（225 mL）を得た。

[0117] ^{1}H NMR（400MHz、$CDCl_3$）δ：1.91（3H, d, J = 4.0 Hz）、4.97（1H, q, J = 6.7 Hz）、7.60～7.74（4H, m）.

[0118] （実施例２） 2-シアノ-3-メチル-4-オキソ-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン酸エチル

[0119] [化20]

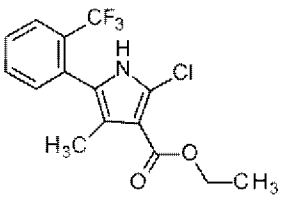


[0120] 実施例１で得られた2-ブロモ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オン / t-ブチルメチルエーテル溶液（220 mL）にジメチルアセトアミド（367 mL）、シアノ酢酸エチル53.39 g（472 mmol）、炭酸カリウム60.26 g（436 mmol）を順次加え、45～55℃ に加熱して撹拌した。約2時間撹拌後、20～30℃に冷却し、水（734 mL）およびトルエン（367 mL）を加えて抽出した後、有機層に水（513 mL）を加えて洗浄を行った（2回実施）。得られた有機層を減圧濃縮し、標記化合物のトルエン溶液（220 mL）を得た。

[0121] ^{1}H NMR（400MHz、$CDCl_3$）δ：1.33～1.38（6H, m）、3.80～3.93（2H, m）、4.28～4.33（2H, m）、7.58～7.79（4H, m）.

[0122] （実施例３） 2-クロロ-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

[0123] [化21]



[0124] 実施例２の製造方法により得られた2-シアノ-3-メチル-4-オキソ-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン酸エチルのトルエン溶液（217 mL）に20～30℃にて酢酸エチル（362 mL）、塩化チオニル 42.59 g（358 mmol）を加

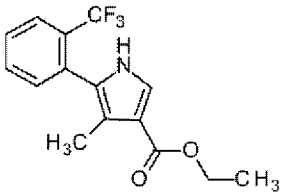
えた後、-10～5℃に冷却し、塩酸ガス52.21 g（1432 mmol）を吹き込み、さらに濃硫酸17.83 g（179 mmol）を加えて、加熱し15～30℃で撹拌した。約20時間撹拌後、酢酸エチル（1086 mL）を加え、30～40℃に加温し、水（362 mL）を加えた後、分液した。分液した有機層に水（362 mL）を加え分液した後、さらに5w/v%炭酸水素ナトリウム水溶液（362 mL）を加え分液した。

[0125] 続いて有機層を減圧濃縮し、さらにトルエン（579 mL）を加えて減圧濃縮し、トルエン（72 mL）を加えて、0～5℃に冷却した。約2時間撹拌した後、析出した結晶を濾過し、0～5℃に冷却したトルエン（217 mL）を用いて結晶を洗浄した。得られた湿品結晶を40℃で減圧乾燥し、標記化合物を得た（97.55 g、収率 82.1%）。

[0126] ^{1}H NMR（400MHz、$CDCl_3$）δ：1.38（3H, t, J = 7.1 Hz）、2.11（3H, s）、4.32（2H, q, J = 7.1 Hz）、7.39（1H, d, J = 7.3 Hz）、7.50～7.62（2H, m）、7.77（1H, d, J = 8.0 Hz）、8.31（1H, br）.

[0127] （実施例４） 4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

[0128] [化22]



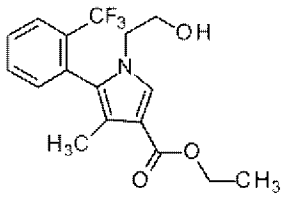
[0129] 実施例３の製造方法により得られた2-クロロ-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル 97.32 g（293 mmol）にエタノール（662 mL）、テトラヒドロフラン（117 mL）、水（49 mL）、蟻酸ナトリウム 25.91 g（381 mmol）および5% パラジウム-炭素触媒（水分52.1% 、10.16 g）を室温で加え、55～65℃に加熱し撹拌した。約1時間撹拌後、40℃以下に冷却し、テトラヒドロフラン（97 mL）及びろ過助剤 （KC-フロック、日本製紙）4.87 gを加え、触媒を濾過し、残渣をエタノール（389 mL）を用いて洗浄した。ろ過液と洗浄に用いたエタノール溶液を合わせて減圧濃縮した後、水（778 mL）を加えて20～30℃にて0.5時間以上撹拌した。析出

した結晶を濾過し、エタノール／水= 7／8 に混合した溶液（292 mL）で結晶を洗浄した。得られた湿品結晶を40℃で減圧乾燥し、標記化合物を得た（86.23 g、収率 98.9%）。

[0130] ^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ：1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz)、2.18 (3H, s)、4.29 (2H, m)、7.40～7.61 (4H, m)、7.77 (1H, d, J = 7.9 Hz)、8.39 (1H, br).

[0131] （実施例５） (RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

[0132] [化23]



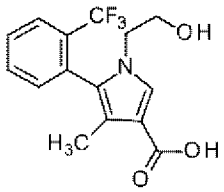
[0133] 実施例４の製造方法により得られた4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル65.15 g (219 mmol) にN,N-ジメチルアセトアミド (261 mL)、エチレンカルボナート 28.95 g (328.7 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン2.68 g (21.9 mmol) を室温にて順次加え、105～120℃に加熱、撹拌した。約10時間撹拌後、20～30℃に冷却してトルエン (1303 mL)、水 (326 mL) を加えて有機層を抽出した。続いて、有機層に水 (326 mL) を加えて洗浄を行った (3回実施)。得られた有機層を減圧濃縮し、エタノール (652 mL) を加え、さらに減圧濃縮した後、エタノール (130 mL) を加え、標記化合物のエタノール溶液 (326 mL) を得た。

[0134] ^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ：1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz)、1.84(1H, broad singlet)、2.00 (3H, s)、3.63～3.77 (4H, m)、4.27 (2H, m)、7.35～7.79 (5H, m).

[0135] （実施例６） (RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸

[0136]

[化24]



[0137] 実施例５の製造方法により得られた(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル／エタノール溶液（321 mL）溶液に水（128.6 mL）、水酸化ナトリウム21.4 g （519 mmol）を室温にて加え、加熱して65～78℃で撹拌した。約6時間撹拌後、20～30℃に冷却し、水（193 mL）を加えた後、6 規定 塩酸を用いて20～30℃を保ちながらpH 5.5～6.5 に調整した。pH調製した液に種晶として(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 6.4 mgを加え、さらに水（193mL）を加えた。その後0～5℃に冷却し、再度、濃塩酸を用いてpH 3～4に調整し、約１時間撹拌した。その後、析出している結晶を濾過して、0～5℃に冷却した20% エタノール水（93 mL）を用いて結晶を洗浄した。得られた湿品結晶を40℃にて減圧乾燥し、標記化合物を得た（64.32 g、収率95.0%）。

^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d_6）δ：1.87（3H, s）、3.38～3.68（4H, m）、7.43～7.89（5H, m）.

[0138] （実施例７） (S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 キニーネ塩

（７－１） (S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 キニーネ塩

実施例６の製造方法により得られた(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 50.00 g(160 mmol)に、N,N-ジメチルアセトアミド（25 mL）、酢酸エチル（85 mL）を室温にて加え溶解した（溶解液１）。

[0139] キニーネ31.05 g（96 mmol）にN,N-ジメチルアセトアミド（25 mL）、酢酸エチル（350 mL）、水（15 mL）を加えて65～70℃に加熱した後、溶解液１を

滴下した。混合液を65～70℃で約1時間撹拌後、ゆっくりと0～5℃まで冷却し（冷却速度目安：約0.3 ℃/min）、その温度で約0.5時間撹拌した。結晶を濾過して、5℃以下に冷却した酢酸エチル（100 mL）を用いて結晶を洗浄し、得られた湿品結晶を40℃にて減圧乾燥し標記化合物 43.66 g を得た（収率42.9％）。また、得られた塩のジアステレオマー過剰率は98.3%deであった。

^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d_6) δ : 1.30～2.20 (10H, m) 、2.41～2.49 (2H, m) 、2.85～3.49 (6H, m) 、3.65～3.66 (1H, m) 、3.88 (3H, s) 、4.82(1H, broad singlet)、4.92～5.00 (2H, m) 、5.23～5.25 (1H, m) 、5.60 (1H, br) 、5.80～6.00 (1H, m) 、7.36～7.92 (9H, m) 、8.67 (1H, d, J = 4.6 Hz)

（７－２） (S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 キニーネ塩のジアステレオマー過剰率（%de）のHPLC測定

標記化合物 約10 mgを採取し、50v/v%アセトニトリル水溶液で希釈して10 mLとしたものを試料溶液とした。

[0140] カラム：DAICEL CHIRALPAK IC-3 (4.6 mmI.D.×250 mm, 3 μm)

移動相A：0.02mol/L リン酢緩衝溶液 (pH 3)

移動相B：アセトニトリル

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を以下の表1に示す。

[0141] [表1]

時間（分）	移動相 A（vol%）	移動相 B（vol%）
0－13	100	0
13－18	100 → 40	0 → 60
18－20	100	0

[0142] 検出 ：UV 237 nm

流速 ：約0.8 mL/min

カラム温度：30℃付近の一定温度

測定時間　：約20 min

注入量　　：5 μL

ジアステレオマー過剰率（%de）は、標記化合物（保持時間約12 min)、R体（保持時間約13 min)のピーク面積比を用いて下記の式で算出した。

%de ＝ {[（標記化合物（S体）ピーク面積比）－（R体 ピーク面積比）]÷[（標記化合物（S体）ピーク面積比）＋ （R体ピーク面積比）]} ×100

[0143] （実施例８）　(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミド（化合物（Ａ））

（８－１）　(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸

実施例７の製造方法により得られた(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸(8α,9R)-6’-メトキシシンコナン-9-オール 40.00 g（63 mmol）に酢酸エチル（400 mL）、2規定 塩酸水（100 mL）を加えて室温で撹拌し、分液した。得られた有機層を減圧濃縮し（120 mL）、酢酸エチル（200 mL）を加え、さらに減圧濃縮し標記化合物を含む溶液を得た（120 mL）。

（８－２）　N-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}オキサミド酸2-((S)-3-メチル-4-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]カルバモイル}-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-1-イル)エチル

酢酸エチル（240 mL）、テトラヒドロフラン（80 mL）及び塩化オキサリル 20.72 g（163 mmol）を混合し、10～15℃に冷却した。続いて10～15℃を保ちながら実施例（８－１）で得られた溶液を加え、15～20℃に加熱して約1時間撹拌した。撹拌後、アセトニトリル（120 mL）およびピリジン 2.46 g（31 mmol）を加え、反応液を減圧濃縮し（120 mL）、アセトニトリル（200 mL）を加え、さらに減圧濃縮した（120 mL）。

[0144] 減圧濃縮終了後、アセトニトリル（200 mL）を加え、10～15℃に冷却した（反応液１）。

[0145] アセトニトリル（240mL）、ピリジン12.39 g（157 mmol）、4-(メチルスルホニル)アニリン26.85 g（157 mmol）を順次加えた後、10～15℃を保ちながら反応液１を加え、20～25℃に加熱して約1時間撹拌した。

[0146] 得られた反応液にアセトニトリル（40 mL）、2規定 塩酸水（120 mL）、塩化ナトリウム（10.0 g）を加えて攪拌し、分液した。再度、有機層に2規定塩酸水（120 mL）、塩化ナトリウム（10.0 g）を加えて攪拌し、分液した。得られた有機層をろ過後、減圧濃縮した（400 mL）。濃縮液に水（360 mL）を加え、約1時間攪拌後、結晶をろ過し、50v/v%アセトニトリル水溶液（120 mL）で洗浄し、標記化合物の湿品（未乾燥品、62.02 g）を得た。

^{1}H NMR (500MHz、DMSO-d_6) δ: 1.94 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.81 (t, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.45 (t, 2H, J = 5.81 Hz), 7.62 (t, 1H, J = 4.39 Hz), 7.74 (t, 2H, J = 3.68 Hz), 7.86 (dd, 3H), 7.92 (dd, 3H, J = 6.94, 2.13 Hz), 7.97 (dd, 2H, J = 6.80, 1.98 Hz), 8.02 (dd, 2H), 10.03 (s, 1H), 11.19 (s, 1H)

（８－３） (S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミド（化合物（Ａ））

（８－２）で得られた湿品の結晶に、t-ブチルメチルエーテル（200 mL）、アセトニトリル（40 mL）、48w/w水酸化カリウム水溶液（16 g）と水（200 mL）を加え、25～35℃で約2時間撹拌した。撹拌後、分液し、得られた有機層を減圧濃縮し（120 mL）、エタノール（240 mL）を加え、さらに減圧濃縮した（120 mL）。減圧濃縮終了後、エタノール（36 mL）、水（12 mL）を加えて35～45℃に加熱し、35～45℃を保ちながら水（280 mL）を滴下し、結晶を晶出させた。晶出液を室温まで冷却後、結晶を濾過した。その後、結晶を30v/v%エタノール水溶液（80 mL）で洗浄し、40℃で減圧乾燥したところ、標記化合物を結晶で得た（26.26 g、収率89.7%）。また、得られた結晶のエナンチオマー量は0.3%であった。

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ：1.74(1H, broad singlet)、2.08 (3H, s)、3.0

4 (3H, s) 、3.63～3.80 (4H, m) 、7.36 (1H, d, J = 7.2 Hz) 、7.48 (1H , s) 、7.58～7.67 (2H, m) 、7.77～7.90 (6H, m) .

（８－４） (S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドのエナンチオマー量（%）のHPLC測定法

標記化合物 約10 mgを採取し、50v/v%アセトニトリル水溶液で希釈して10 mLとしたものを試料溶液とした。

[0147] カラム：DAICEL CHIRALPAK OJ-RH (4.6 mmI.D.×150 mm, 5 μm)

移動相A：アセトニトリル/水 = 9/16

移動相B：アセトニトリル

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を以下の表２に示す。

[0148] [表2]

時間（分）	移動相Ａ（vol%）	移動相Ｂ（vol%）
0 ～ 10	100	0
10 ～ 20	100 → 30	0 → 70
20.～ 30	100	0

[0149] 検出 ：UV 287 nm

流速 ：約0.8 mL/min

カラム温度 ：30℃付近の一定温度

測定時間 ：約30 min

注入量 ：5 μL

標記化合物（保持時間約9.2 min)の標準溶液、エナンチオマー（保持時間約8.2 min)のピーク面積を用いて下記の式で計算した。

エナンチオマー量(%) ＝（エナンチオマーのピーク面積 ÷標記化合物のピーク面積）×100

（８－５） (S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボ

キサミドのＸ線回折測定

（８－３）で得られた表記化合物の結晶を、リガク社製　RINT2200V型　Ｘ線回折装置を用い、試料をガラス製サンプルホルダに充填し、下記条件にて測定した。得られた結晶の粉末Ｘ線回折（ＣｕＫα、λ＝１．５４オングストローム）の回折パターンを図１に、図１において最大ピーク強度を１００とした場合の相対強度５以上のピークを表３に示す。

[0150] [表3]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	6.80	12.99	52	31	26.96	3.30	21
2	9.90	8.93	5	32	27.52	3.24	16
3	10.82	8.17	7	33	28.10	3.17	9
4	11.18	7.91	5	34	28.32	3.15	12
5	12.32	7.18	22	35	28.66	3.11	6
6	12.58	7.03	5	36	29.26	3.05	30
7	13.60	6.51	18	37	30.56	2.92	10
8	14.10	6.28	12	38	30.94	2.89	11
9	14.46	6.12	46	39	31.80	2.81	19
10	14.90	5.94	6	40	32.08	2.79	17
11	15.28	5.798	9	41	32.46	2.76	8
12	15.76	5.62	6	42	32.74	2.73	9
13	16.30	5.43	44	43	33.96	2.64	9
14	17.06	5.19	55	44	34.54	2.59	6
15	17.36	5.10	8	45	35.00	2.56	5
16	17.62	5.03	8	46	35.50	2.53	14
17	17.82	4.97	8	47	35.82	2.50	23
18	18.42	4.81	18	48	36.44	2.46	11
19	19.24	4.61	100	49	36.98	2.43	10
20	19.86	4.47	37	50	37.44	2.40	6
21	20.36	4.36	35	51	38.06	2.36	6
22	20.84	4.26	18	52	38.92	2.31	12
23	21.84	4.07	50	53	39.54	2.28	5
24	22.52	3.94	24	54	40.34	2.23	16
25	22.80	3.90	56	55	40.98	2.20	5
26	23.20	3.83	27	56	41.36	2.18	21
27	23.50	3.78	14	57	41.96	2.15	7
28	24.60	3.62	66	58	42.18	2.14	9
29	25.48	3.499	56	59	43.64	2.07	10
30	25.98	3.43	11	60	44.42	2.04	11

[0151] ＜分析条件＞

Ｘ線：Cu Kα1/40kV/40mA

ゴニオメータ：Ultima＋水平ゴニオメータＩ型

２θ走査範囲：２～４５°

（８－６） (S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドの示差走査熱量測定法

マック・サイエンス社製 DSC3100型 示差走査熱量測定装置を用い、被検化合物 約5mgを、測定用アルミ製パンに量り取り、パンをオープンの状態で、室温から250℃まで、毎分5℃の昇温速度で昇温して測定した。示差走査熱量測定により得られたDSC曲線図を図２に示した。

[0152] （実施例９） ラセミ体の光学分割による(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸の製造

（９－１）各種アミン又は各種溶媒による影響

(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸100 mg(319.2 mmol)、種々のアミン（0.5当量）に室温で種々の溶媒を加えた。室温で約1時間攪拌又は、加熱して約1時間撹拌後、ゆっくりと20～30℃まで冷却し、その温度で約0.5時間撹拌した。その後、結晶を濾過して、得られた湿品結晶を減圧乾燥し、結晶を得た。また、得られた塩のジアステレオマー過剰率を測定した。

（９－２）標記化合物 ジアステレオマー過剰率のHPLC測定方法

標記化合物 約10 mgを採取し、移動相で希釈して20 mLとしたものを試料溶液とした。

[0153] カラム ：DAICEL CHIRALCEL OD-RH (4.6 mmI.D.×150 mm, 5 μm)

移動相 ：0.1v/v%酢酸水溶液（蒸留水1000mLに酢酸 1mLを混合して調製）：アセトニトリル = 75：25

検出 ：UV 220 nm

流速　　：約1.0 mL/min

カラム温度：40℃付近の一定温度

測定時間　：約25 min

注入量　　：5 μL

標記化合物（保持時間約14.5 min)、R体（保持時間約15.5 min)のピーク面積比を用いて下記の式で計算した。

%de = {[（標記化合物（S体）ピーク面積比）－（R体 ピーク面積比）]÷[（標記化合物（S体）ピーク面積比）＋（R体ピーク面積比）]} ×100

上記アミンにて結晶（ジアステレオマー塩）が得られた系にて、種々検討したところ、キニーネ、 キニジンが所望の絶対配置（S体）を有するジアステレオマー塩、シンコニジンは逆の絶対配置（R体）を有するジアステレオマー塩を与えた。主な結果を表４に示す。

[0154] 以下、表中、EtOAcは酢酸エチル、CH_3CNはアセトニトリル、DMEはジメトキシエタンを示す。

[0155] [表4]

	アミン	溶媒（溶媒量）	温度℃	%de	収率%
1	キニーネ	EtOAc (0.2ml)	室温濾過	69 (S 体)	43.7
2		EtOAc (0.3ml)	50→20	90 (S 体)	42.5
3		CH_3CN (0.3ml)	50→20	79 (S 体)	45.2
4		アセトン (0.3ml)	50→20	95 (S 体)	43.5
5		DME (0.3ml)	50→20	91 (S 体)	39.5
6	シンコニジン	EtOAc (0.3ml)	50→20	88 (R 体)	33.4
7	キニジン	CH_3CN-水 (約 0.3ml)	50→20	58 (S 体)	44.5
8		アセトン-水 (約 0.3ml)	50→20	60 (S 体)	44.0
9		DME-水 (約 0.3ml)	50→20	59 (S 体)	48.9

[0156] (R)-(-)-α-フェニルグリシトール、(S)-(-)-N,N-ジメチル-1-フェニル-エチルアミン、L-リシン等を用いて同様の光学分割をおこなったところ、5%de

以下のジアステレオマー過剰率であった。

[0157] 次に、ジアステレオマー量向上を目的に、アミンの当量数検討を行った。検討結果を表５に示す。

[0158] [表5]

Entry	アミン	当量数	溶媒	温度℃	%de	収率%
1	キニーネ	0.45	アセトン (0.3ml)	50→20	94 (S 体)	39.4
2		0.50			95 (S 体)	43.5
3		0.55			93 (S 体)	43.5
4	キニジン	0.45	EtOAc (0.3ml)	50→20	92 (R 体)	32.1
5		0.50			88 (R 体)	33.4

[0159] 以上の結果から、キニーネが所望の絶対配置（S体）を有するジアステレオマー塩、シンコニジンは逆の絶対配置（R体）を有するジアステレオマー塩を高純度かつ中～高収率で与えた。

[0160] （実施例１０） (R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸のラセミ化による(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 キニーネ塩の製造

（１０－１） (R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸のラセミ化による(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 キニーネ塩の製造

（実施例７）に記載の(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸の光学分割方法により得られた濾洗液（583.63 g、(R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸及び(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸の含量 22.23 g）を減圧濃縮（75.73 g）した。得られた濃縮液を140～150℃に加熱し、約5時間撹拌後、冷却し、減圧濃縮した（反応液

1、40 mL）。

[0161] 酢酸エチル（220 mL）、水（7.3 mL）、キニーネ19.18 g（59 mmol）を室温で混合後、同温で反応液1を添加した。混合液は約65℃に加熱後、ゆっくりと0～5℃まで冷却し（冷却速度目安：約0.3 ℃/min）、その温度で約1時間撹拌した。結晶を濾過して、0～5℃に冷却した酢酸エチル（40 mL）を用いて結晶を洗浄し、得られた湿品結晶を40℃にて減圧乾燥したところ、(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 キニーネ塩を19.59 g 得た（収率43.3%）。また、得られた塩のジアステレオマー過剰率を（実施例７－２）の方法を用いて測定したところ、94.8%deであった。

（１０－２－１）(R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸のラセミ化

（実施例７）に記載の(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸の光学分割方法により得られた濾洗液を減圧濃縮した。残渣15.46 g（泡沫状、R体84.6%ee、Net 14.38 g）にN,N-ジメチルホルムアミド（77 mL）を加え、140～145℃に加熱し約6時間撹拌した。その後、室温まで冷却し、水（77 mL）、トルエン（464 mL）を加え抽出し、得られた有機層を水（77 mL）で3回洗浄した。洗浄した有機層を減圧濃縮し（155 mL）、0～5℃へ冷却してその温度で約1時間撹拌した。結晶を濾過して、0～5℃に冷却したトルエン（31 mL）を用いて結晶を洗浄し、得られた湿品結晶を40℃ にて減圧乾燥したところ、(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸を得た（10.70 g、含量95.2%（Net 10.19 g）、0.5%ee、収率70.9%）。含量は（１０－２－２）に記載の方法を用いて測定した。

[0162] 得られた(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸を出発物質とし、実施例７に記載の方法を用いることにより、(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 キニーネ塩を製造

することができる

（１０－２－２）含量のHPLC測定方法

(R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸　約25 mgを採取し、移動相で希釈して50 mLとしたものを標準溶液または試料溶液とした。

[0163] カラム：(財)化学物質評価研究機構L-column C8 (4.6 mmI.D.×250 mm, 5 μm)

移動相：A液　アセトニトリル：5 mMりん酸水素二ナトリウム水 = 20：80

B液　アセトニトリル：水 = 80：20

グラジェント組成を表６に示す。

[0164] [表6]

時間(分)	0～5	5～15	15～30
A液:B液	85:15	85:15 → 0:100	0:100

[0165] 検出　：UV 254 nm

流速　：約1.0 mL/min

カラム温度：40℃付近の一定温度

測定時間　：約30 min

注入量　：5 μL

標記化合物（保持時間約6.5 min)のピーク面積を用いて下記の式で計算した（絶対検量線法）。

[0166] 含量（%）＝F×（Ws÷Wt）×（Qt÷Qs）

Ws:標準品の重量(mg)、Wt:未知試料の重量（mg）、Qs：標準溶液のピーク面積、Qt：試料溶液のピーク面積、F：標準品の含量（%）

[0167] （実施例１１）　(R)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 シンコニジン塩

シンコニジン 46.98 g（159.6 mmol）に酢酸エチル（1400 mL）を加えて加

熱し、還流撹拌を行っているところに（約78℃）、(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 50.00 g（159.6 mmol）を加えた。約1時間撹拌後、ゆっくりと20～30℃まで冷却し、その温度で約1時間撹拌した。析出した結晶を濾過して、酢酸エチル（250 mL）を用いて結晶を洗浄し、得られた湿品結晶を40℃にて減圧乾燥したところ、標記化合物の粗生成物 52.73 g を得た（収率 54.4%）。また、得られた塩のジアステレオマー過剰率は71.9%deであった。

[0168] 得られた粗生成物50.00 gにエタノール（75 mL）、酢酸エチル（100 mL）を加え加熱し、還流撹拌を行った（約78℃）。約1時間撹拌後、酢酸エチル（825 mL）を加えて再度還流撹拌を約0.5時間行った。その後、0～5℃へ冷却してその温度で約1時間撹拌した。結晶を濾過して、0～5℃に冷却した酢酸エチル（200 mL）を用いて結晶を洗浄し、得られた湿品結晶を40℃ にて減圧乾燥したところ、標記化合物を得た（34.21 g、回収率68.4%、収率37.2%）。また、得られた塩のジアステレオマー過剰率は98.7%deであった。

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ ：1.27～1.67(m, 2H)、1.75～2.04(m, 4H)、2.13～2.33(m, 1H)、2.52～2.94(m, 2H)、3.14～3.23(m, 2H)、3.46～4.12(m, 2H)、4.76～5.10(m, 2H)、5.58～5.90(m, 2H)、6.10～6.95(m, 2H)、7.00～8.25(m, 7H)、8.55～9.01(m, 1H).

MS (ESI): 313、294

[0169] （実施例１２） (S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミド（化合物（Ａ））の製法 その２

（１２－１） (S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸

実施例７の製造方法により得られた(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸(8α,9R)-6’-メトキシシンコナン-9-オール 10.00 g（16 mmol）にt-ブチルメチルエーテル（90 mL）、水（10 mL）36w/w% 塩酸水（5 mL）を加えて室温で撹拌

し、分液した。得られた有機層を減圧濃縮し（30 mL）、酢酸エチル（50 mL）を加え、さらに減圧濃縮し標記化合物を含む溶液を得た（30 mL）。

（１２－２） N-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}オキサミド酸2-((S)-3-メチル-4-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]カルバモイル}-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-1-イル)エチル

酢酸エチル（50 mL）、テトラヒドロフラン（20 mL）及び塩化オキサリル5.18 g（41 mmol）を混合し、0～5℃に冷却した。続いて0～5℃を保ちながら実施例（１２－１）で得られた溶液を加え、0～10℃で6時間撹拌した。撹拌後、アセトニトリル（30 mL）およびピリジン0.62 g（8 mmol）を加え、反応液を減圧濃縮し（30 mL）、アセトニトリル（50 mL）を加え、さらに減圧濃縮した（30 mL）。

[0170] 減圧濃縮終了後、アセトニトリル（10 mL）及び塩化オキサリル0.10 g（1 mmol）を加え、0～5℃に冷却した（反応液１）。

[0171] アセトニトリル（30mL）、ピリジン3.15 g（40 mmol）、4-(メチルスルホニル)アニリン6.71 g（39 mmol）を順次加えた後、10～15℃を保ちながら反応液１を加え、20～25℃に加熱して約1時間撹拌した。

[0172] 得られた反応液から不溶物をろ過し、アセトニトリル（10 mL）で洗浄した後、水（15 mL）を加え約2時間攪拌し、その後、水（75 mL）を約1時間かけて滴下した。懸濁液を約1時間攪拌後、結晶をろ過し、50v/v%アセトニトリル水溶液（20 mL）で洗浄し、標記化合物の湿品（未乾燥品、15.78 g）を得た。

^{1}H NMR (500MHz、DMSO-d_6) δ: 1.94 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.81 (t, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.45 (t, 2H, J = 5.81 Hz), 7.62 (t, 1H, J = 4.39 Hz), 7.74 (t, 2H, J = 3.68 Hz), 7.86 (dd, 3H), 7.92 (dd, 3H, J = 6.94, 2.13 Hz), 7.97 (dd, 2H, J = 6.80, 1.98 Hz), 8.02 (dd, 2H), 10.03 (s, 1H), 11.19 (s, 1H)

（１２－３） (S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カル

ボキサミド（化合物（Ａ））

（１２－２）で得られた湿品の結晶に、t-ブチルメチルエーテル（50 mL）、アセトニトリル（10 mL）、48w/w水酸化カリウム水溶液（4 g）と水（50 mL）を加え、15～25℃で約2時間撹拌した。撹拌後、分液し、得られた有機層を減圧濃縮し（30 mL）、エタノール（60 mL）を加え、さらに減圧濃縮した（30 mL）。減圧濃縮終了後、エタノール（14 mL）、水（20 mL）を加えた後、種晶を加え、結晶を晶出させた。約1時間かけて水（50 mL）を滴下後、約1時間攪拌し、結晶を濾過した。その後、結晶を30v/v%エタノール水溶液（10 mL）で洗浄し、40℃で減圧乾燥したところ、標記化合物を結晶で得た（6.36 g、収率87.0%）。また、得られた結晶のエナンチオマー量は0.05%であった。エナンチオマー量は、（実施例８－４）の方法で測定した。

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ : 1.74(1H, broad singlet)、2.08 (3H, s)、3.04 (3H, s)、3.63～3.80 (4H, m)、7.36 (1H, d, J = 7.2 Hz)、7.48 (1H, s)、7.58～7.67 (2H, m)、7.77～7.90 (6H, m).

[0173] （製剤例１）＜カプセル剤＞

実施例８で得られた結晶5g、乳糖115g、トウモロコシデンプン58gおよびステアリン酸マグネシウム2gをV型混合機を用いて混合した後、カプセルに180mgずつ充填するとカプセル剤が得られる。

（製剤例２）＜錠剤＞

実施例８で得られた結晶5g、乳糖90g、トウモロコシデンプン34g、結晶セルロース20gおよびステアリン酸マグネシウム1gをV型混合機を用いて混合した後、１錠当り150mgの質量で錠剤機で打錠すると錠剤が得られる。

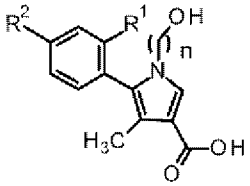
（製剤例３）＜懸濁剤＞

メチルセルロースを精製水に分散、溶解させた分散媒を調製し、実施例８で得られた結晶を乳鉢に量りとり、前述した分散媒を少量ずつ加えながらよく練り合わせ、精製水を加えて懸濁液100gを調製する。

請求の範囲

[請求項1] シンコナン骨格を有する光学活性アミンを用いることを特徴とする、下記一般式(I)

[化1]

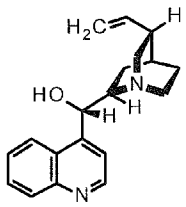


(I)

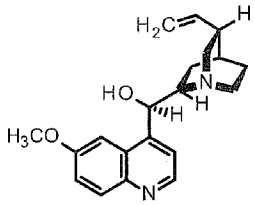
[式中、R^1はメチル基又はトリフルオロメチル基を示し、R^2は水素原子又はC1－C3アルコキシ基を示し、nは１乃至３から選択される整数を示す。]であらわされる化合物のアトロプ異性体を分割する方法。

[請求項2] 光学活性アミンが、下記式であらわされる化合物群から選択される１つである、請求項１に記載の方法。

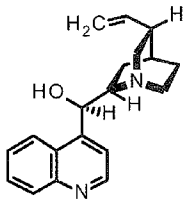
[化2]



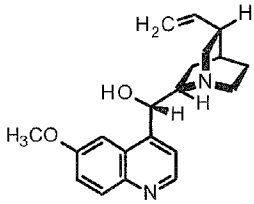
Cinchonine



Quinine



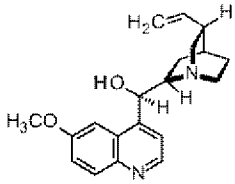
Chinchonidine



Quinidine

[請求項3] 光学活性アミンが、下記式であらわされるキニーネである請求項１に記載の方法。

[化3]

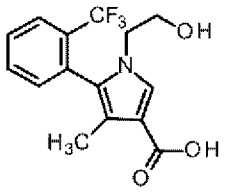


[請求項4] 有機溶媒又は有機溶媒と水の混合溶媒中でおこなわれる、請求項１

乃至３のいずれか１項に記載の方法。

[請求項5] 一般式(I)であらわされる化合物が、下記化合物(Ia)

[化4]

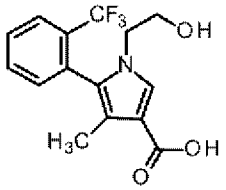


(Ia)

である、請求項１乃至４のいずれか１項に記載の方法。

[請求項6] 下記式(Ia)

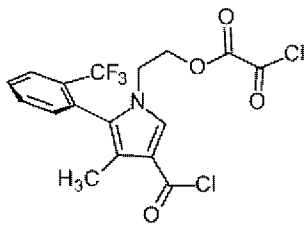
[化5]



(Ia)

であらわされる(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸の一方のアトロプ異性体を、シンコナン骨格を有する光学活性アミンを用いて分割して取得し、酸性下で光学活性アミンを除去後、塩化オキサリルと反応させることにより、下記中間体化合物（IIa)

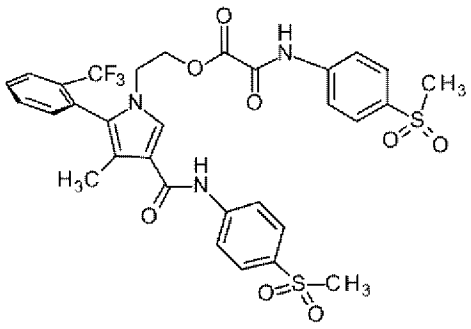
[化6]



(IIa)

とし、さらに中間体化合物（IIa)と4-(メチルスルホニル)アニリンと反応させ、中間体化合物(IIIa)

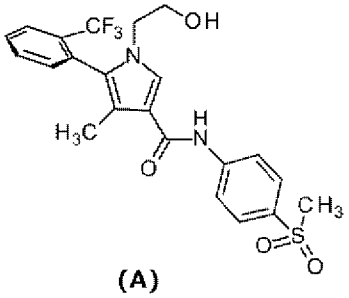
[化7]



(IIIa)

とした後、塩基処理をすることを特徴とする、下記式（Ａ）

[化8]

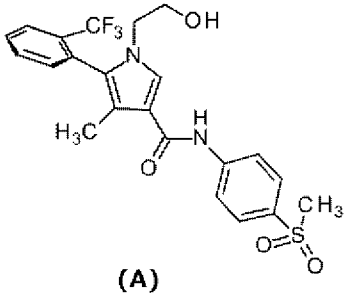


(A)

であらわされる(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドの製法。

[請求項7] 下記式（Ａ）

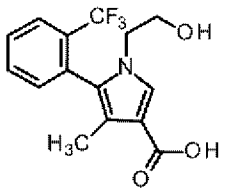
[化9]



(A)

で表される(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドを製造するための中間体である、下記式(Ia)

[化10]



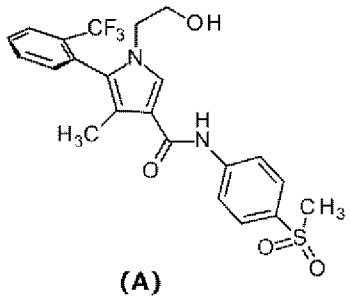
(Ia)

であらわされる(RS)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸。

[請求項8] (S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボン酸　キニーネ塩。

[請求項9] 銅のＫα線（波長λ=1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、回折角度2θ=6.80、 17.06、 19.24、 22.80および25.48に特徴的ピークを示す、下記式（Ａ）

[化11]



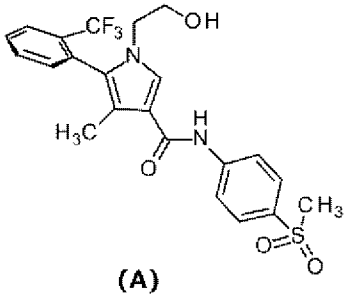
(A)

で表される(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドの結晶。

[請求項10] 銅のＫα線（波長λ=1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、回折角度2θ=6.80、 12.32、 13.60、 14.46、 16.30、 17.06、 18.42、 19.24、 19.86、 20.36、 20.82、 21.84、 22.50、 22.80、 23.20、 23.50、 24.60、 24.88、 25.48、 2

6.96、 27.52、 29.26、 31.80、 32.08、 35.82、 40.32、および41.36に主要ピークを示す、下記式（Ａ）

[化12]



(A)

で表される(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミドの結晶。

[請求項11] 請求項９又は１０に記載された結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

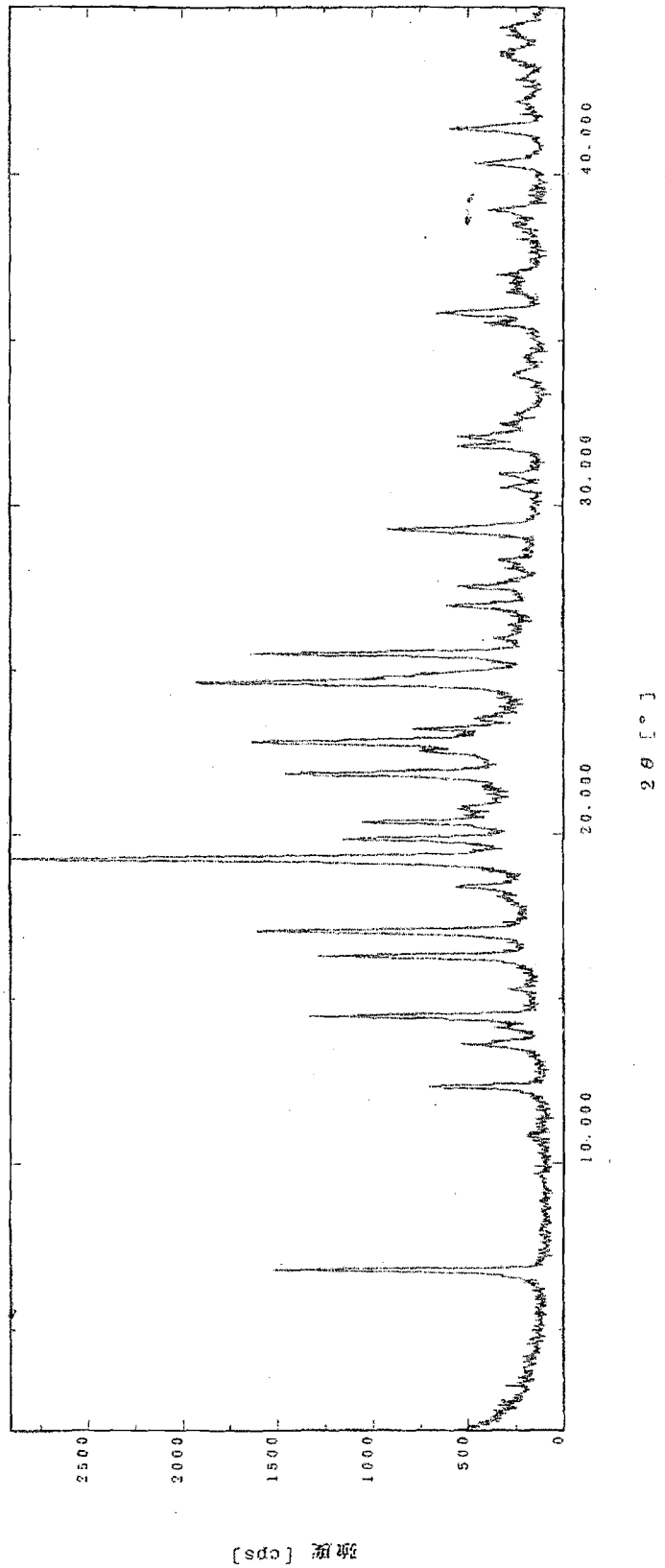
[請求項12] 請求項９又は１０に記載された結晶を有効成分として含有する高血圧症、狭心症、急性冠症候群、うっ血性心不全、腎症、動脈硬化症、脳梗塞、繊維症、原発性アルドステロン症又は心疾患の予防薬若しくは治療薬。

[請求項13] 請求項９又は１０に記載された結晶を有効成分として含有する高血圧症の治療薬。

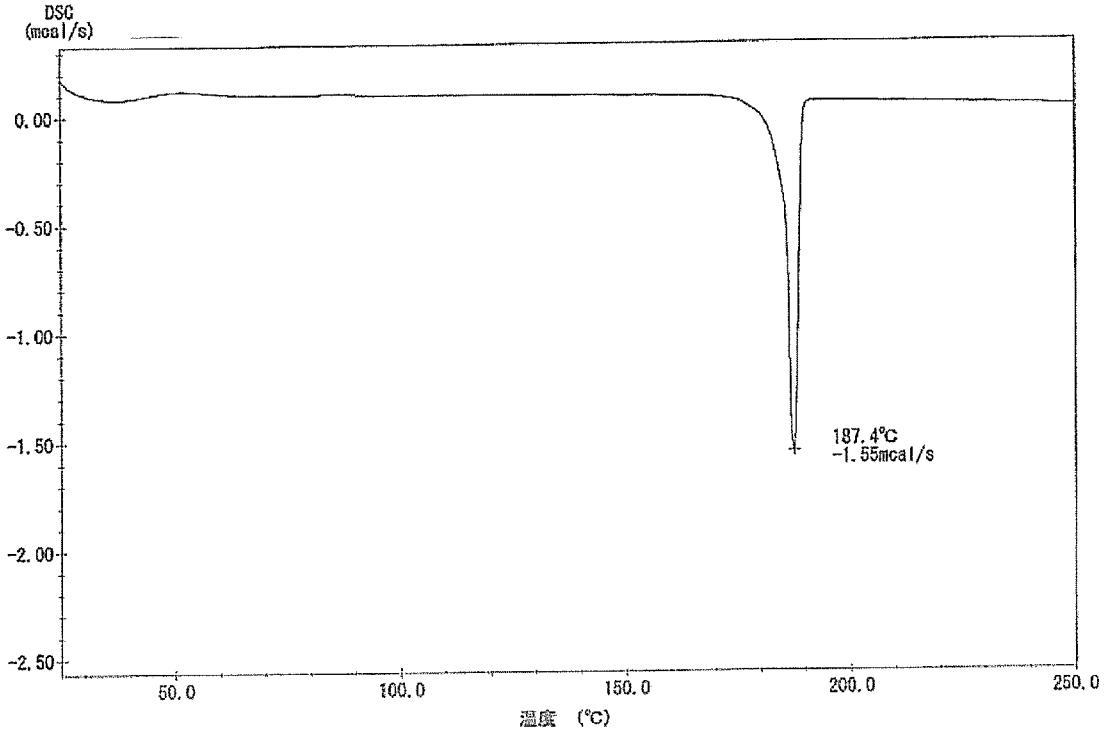
[請求項14] 請求項９又は１０に記載された結晶を有効成分として含有する糖尿病性腎症の治療薬。

[請求項15] 医薬を製造するための、請求項９又は１０のいずれか１項に記載の結晶の使用。

[図1]



[図2]


DSC
(mcal/s)
0.00
-0.50
-1.00
-1.50
-2.00
-2.50
187.4°C
-1.55mcal/s
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
温度 (°C)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/060055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D207/34(2006.01)i, *A61K31/40*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i

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)
C07D207/34, A61K31/40, A61P43/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A X	JP 2010-111657 A (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 20 May 2010 (20.05.2010), particularly, claims 1 to 17; paragraphs [0025], [0033] (Family: none)	1-8 9-15
A X	WO 2008/126831 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 23 October 2008 (23.10.2008), particularly, pages 4 to 5, 10; claims 1 to 14 & US 2010/0093826 A1 & EP 2133330 A1 & CN 101679243 A & HK 1139942 A & CA 2683059 A & KR 10-2009-0127421 A & IL 201261 D & TW 200901968 A	1-8 9-15

☒ 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	Date of mailing of the international search report
13 May, 2014 (13.05.14)	20 May, 2014 (20.05.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/060055

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A X	WO 2010/098286 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 02 September 2010 (02.09.2010), particularly, page 12; claims 1 to 7 (Family: none)	1-8 9-15
A	JP 2008-508308 A (Exelixis, Inc.), 21 March 2008 (21.03.2008), a whole article & JP 2010-77166 A & JP 4703649 B & US 2008/0234270 A1 & US 2011/0301128 A1 & EP 1773768 A & WO 2006/012642 A2 & CA 2573426 A & NO 20070910 A & KR 10-2007-0045283 A & BRA PI0513677 A & CN 101006052 A & ZA 200700352 A & SG 155188 A & IL 180630 A	1-15
A	JP 2006-512378 A (Bristol-Myers Squibb Co.), 13 April 2006 (13.04.2006), particularly, paragraph [0036] & US 2004/0147749 A1 & EP 1575589 A & WO 2004/058260 A1 & DE 60333226 D & CZ 20050407 A & NO 20053078 A & BR 317679 A & PL 377492 A & KR 10-2005-0102081 A & CN 1750821 A & ZA 200505077 A & TR 200502440 T & NZ 541237 A & RU 2005123046 A & AT 472328 T	1-15
A	JP 11-279158 A (Pfizer Products Inc.), 12 October 1999 (12.10.1999), particularly, paragraph [0099] & EP 934934 A2 & BR 9901996 A & CA 2260701 A	1-15
A	Hiroyuki NOHIRA, 4. Optical resolution by diastereomeric salt formation, Quarterly Kagaku Sosetsu, no.6, 1989, Resolution of optical isomers, 10 June 1999 (10.06.1999), pages 45 to 54, Japan Scientific Societies Press	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/060055

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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:

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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

This application involves the following two invention groups in accordance with technical features. Namely,

Invention group (i): the inventions of claims 1-8

/Technical feature: An atropisomer obtained by resolving a compound represented by formula (I) using an optically active amine having a cinchonan skeleton.

Invention group (ii): the inventions of claims 9-15

/Technical feature: A crystal of a compound represented by formula (A).

(Continued to extra 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

However, invention group (i) and invention group (ii) have a common technical feature, i.e., being an atropisomer having a "1-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl-1H-pyrrole" structure.

However, compounds having such a structure have been publicly known, as described in paragraph [0033] of JP 2010-111657 A (Daiichi Sankyo Co., Ltd.: Laid-open date 20 May 2010). Thus, there is no special technical feature over and beyond the prior art common to invention group (i) and invention group (ii) and, therefore, these invention groups are not considered as being so linked as to form a single general inventive concept.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１４／０６００５５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D207/34(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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.　C07D207/34, A61K31/40, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１４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/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(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
A X	JP 2010-111657 A (第一三共株式会社) 2010.05.20, 特に, [請求項１]－[請求項１７], 段落［００２５], 段落［００３３］ （ファミリーなし）	1-8 9-15
A X	WO 2008/126831 A1 (第一三共株式会社) 2008.10.23, 特に, 第４－５頁, 第１０頁, 請求項１－１４ & US 2010/0093826 A1 & EP 2133330 A1 & CN 101679243 A & HK 1139942 A & CA 2683059 A & KR 10-2009-0127421 A & IL 201261 D & TW 200901968 A	1-8 9-15

☑　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	国際調査報告の発送日
１３．０５．２０１４	２０．０５．２０１４

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　４Ｐ　９４５０
伊藤　幸司
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A X	WO 2010/098286 A1（第一三共株式会社）2010.09.02，特に，第１２頁，［請求項１］－［請求項７］ （ファミリーなし）	1-8 9-15
A	JP 2008-508308 A（エグゼリクシス，インコーポレイテッド）2008.03.21，全体 & JP 2010-77166 A & JP 4703649 B & US 2008/0234270 A1 & US 2011/0301128 A1 & EP 1773768 A & WO 2006/012642 A2 & CA 2573426 A & NO 20070910 A & KR 10-2007-0045283 A & BRA PI0513677 A & CN 101006052 A & ZA 200700352 A & SG 155188 A & IL 180630 A	1-15
A	JP 2006-512378 A（ブリストルーマイヤーズ　スクイブ　カンパニー）2006.04.13，特に，段落［００３６］ & US 2004/0147749 A1 & EP 1575589 A & WO 2004/058260 A1 & DE 60333226 D & CZ 20050407 A & NO 20053078 A & BR 317679 A & PL 377492 A & KR 10-2005-0102081 A & CN 1750821 A & ZA 200505077 A & TR 200502440 T & NZ 541237 A & RU 2005123046 A & AT 472328 T	1-15
A	JP 11-279158 A（ファイザー・プロダクツ・インク）1999.10.12，特に，段落［００９９］ & EP 934934 A2 & BR 9901996 A & CA 2260701 A	1-15
A	野平　博之，４．ジアステレオマー法，季刊　化学総説　Ｎｏ．６，１９８９，光学異性体の分離，1999.06.10，第４５－５４頁，株式会社　学会出版センター	1-15

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１４／０６００５５

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☐ 請求項＿＿＿＿＿＿＿＿は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

２．☐ 請求項＿＿＿＿＿＿＿＿は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項＿＿＿＿＿＿＿＿は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

この出願は、技術的特徴に応じて、以下の２つの発明群を含むものである。すなわち、

・発明群（ｉ）：請求項１－８に係る発明
／技術的特徴：式（Ｉ）で表される化合物をシンコナン骨格を有する光学活性アミンを用いて分割するアトロプ異性体

・発明群（ｉｉ）：請求項９－１５に係る発明
／技術的特徴：式（Ａ）で表される化合物の結晶

しかし、発明群（ｉ）と同（ｉｉ）は、「１－（２－ヒドロキシエチル）－４－メチル－５－［２－（トリフルオロメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロール」構造を有するアトロプ異性体である点で、技術的特徴を共通するものである。しかし、そのような構造を有する化合物は例えば、JP 2010-111657 A（第一三共株式会社：2010年5月20日公開）の段落[0033]に記載

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☑ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

（第ＩＩＩ欄の続き）

に記載されているように公知であるから、発明群（ｉ）及び同（ｉｉ）は、先行技術を越える特別な技術的特徴を共有する関係にはなく、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとはいえない。